

UNIVERSITE ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR



UFR Sciences et Technologies

ECOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES ET INGENIERIE

Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux

Département de CHIMIE

Année 2019

Thèse de DOCTORAT

Domaine : Sciences des Matériaux

Spécialité : Synthèse Organique et Produits Naturels

Présentée par :

Madame Rokhyatou SECK

Synthèse et évaluation des propriétés d'une nouvelle Classe de molécules antipaludiques

Soutenue publiquement le **28 Janvier 2019** devant le jury composé de :

M. Ibrahima Ndiaye, Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar/ Président.

M. Matar SECK, Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar/ Rapporteur.

Mme Moussoukhoye Diop, Professeur Titulaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar/ Rapporteur.

M. Mbaye Diagne Mbaye, Maître de conférences, Université Assane Seck de Ziguinchor/ Rapporteur

M. Christian Cavé, Professeur Titulaire, Université Paris Sud/ Examineur.

M. Abdoulaye Gassama, Maître de conférences, Université Assane Seck de Ziguinchor/ Directeur de thèse

Résumé

Ce travail est consacré à la synthèse et à l'évaluation des propriétés d'une nouvelle classe de molécules antipaludiques. Différentes méthodes de synthèse ont été développées :

La synthèse des dérivés 1,4-aminopipéridines impliquant des réactions d'amination réductrice et de substitutions de type SN1 (cible 1,2) a été réalisée. Sept (7) dérivés non substitués, vingt-six (26) dérivés monosubstitués et six (6) dérivés di-substitués ont été préparés efficacement. Les composés synthétisés ont été testés contre les souches chloroquino-sensible 3D7 et chloroquino-résistante W2 de *P. falciparum* et ont d'excellentes activités qui sont dans la gamme des nanomolaires. La meilleure activité est observée sur le composé **191b** (CI50= 4,19 nM) contre la souche 3D7 et **189a** (11,06 nM) contre la souche W2 avec des cytotoxicités supérieures à 100 et de bon index de sélectivité comparé à la chloroquine [37.56 nM, SI = 1.7 (3D7) et 0.3 (W2)]. Ainsi, le composé **191b** peut être un potentiel candidat pour le traitement du paludisme.

La synthèse des dérivés de pipéridine bicyclique chirale a été développée via la réaction de Michael asymétrique utilisant les imines chirales en série cyclique (cible 4). Six (6) composés ont été synthétisés et évalués biologiquement. Le composé **276** a montré une très bonne activité contre les deux souches (3D7 et W2).

La réaction de Michael asymétrique utilisant différents β -énaminoesters acycliques comme synthons de départ et l'étude de leur réactivité vis-à-vis de différentes oléfines électrophiles ont été développées. Les adduits de Michael synthétisés ont fourni des analogues de l'acide glutamique qui pourraient présenter un intérêt thérapeutique. Vingt-trois (23) composés ont été préparés efficacement avec création et contrôle de centres stéréogènes et d'excellents excès énantiomériques ($\geq 95\%$).

Mots clés : 1,4-aminopipéridines, pipéridine bicyclique, *in vitro*, *P. falciparum*, antipaludique, réaction de Michael asymétrique, acide glutamique

Abstract

This work is devoted to synthesis and evaluation of the properties of a new class of antimalarial molecules. Different methods of synthesis have been developed :

The synthesis of 1.4-aminopiperidin derivatives involving reductive amination reactions and substitutions of SN1 type (1.2-target). Seven (7) unsubstituted derivatives, twenty-six (26) monosubstituted derivatives and 6 di-substituted derivatives have been efficiently realized. The compounds have been evaluated against chloroquine-sensitive (3D7) and chloroquine-resistant (W2) strains of *P. falciparum*. The best activity is observed with the compound **191b** (IC₅₀ = 4.19 nM, SI= SI = 26.7) against the strain 3D7 and **189a** (11.06 nM, 9.04) against the strain W2 with cytotoxicities >100 and good selectivity index compare to chloroquine [37.56 nM, SI = 1.7 (3D7) and 0.3 (W2)]. Thus, compound **191b** may be a candidate potential for the treatment of malaria.

The synthesis of chiral bicyclic piperidine derivatives was developed through the asymmetric Michael reaction using chiral imines in cyclic series (target 4). Six (6) compounds have been synthesized and biologically evaluated. Compound **276** showed very good activity against both strains (3D7 and W2).

The asymmetric Michael reaction using different acyclic β -enaminoesters as starting synthons and the study of their reactivity with different electrophilic olefins have been developed. The synthesized Michael adducts provided glutamic acid analogues that could have therapeutic interests. Twenty-three (23) compounds have been efficiently prepared with creation and control of stereogenic gene centers and excellent enantiomeric excesses ($\geq 95\%$).

Key Words : 1.4-aminopiperidines, bicyclic piperidine, *in vitro*, *P. falciparum*, antimalaria, Michael asymmetric reaction, glutamic acid

Dédicaces

A Allah, qui par sa Grâce et sa Miséricorde nous a donné la santé et le courage d'achever ce travail.

A la mémoire de mon grand frère Abdourahmane Thioune SECK que son âme repose en paix.

A la mémoire de mon oncle Abdoulaye SECK, que son âme repose en paix. Amine

A mon très cher papa, pour tous les sacrifices consentis pour notre bien-être et surtout pour notre bonne éducation.

A ma très chère maman. Mention spéciale à toi. Pour ton amour, ton affection maternelle et ta patience.

A mon cher époux pour sa patience, son amour, son soutien, et les sacrifices dont il a toujours consenti à mon égard.

A mes frères et sœurs pour leurs soutiens inconditionnels, leurs encouragements dans les moments difficiles.

A toute ma famille, ma belle-famille.

A mon adorable Mouhamad Diallo

Remerciements

Je remercie Dieu, le tout Puissant, le Miséricordieux, qui m'a donné l'opportunité, la volonté et la patience de mener à terme ce présent travail.

Ce travail a été réalisé au sein de deux laboratoires à savoir le laboratoire de physique et chimie des matériaux de l'Université Assane Seck de Ziguinchor groupe chimie Organique et thérapeutique et le laboratoire de chimie organique de la faculté de pharmacie de l'Université Paris-sud groupe parasito.

J'exprime mes sincères remerciements à l'endroit du Docteur Abdoulaye Gassama, maître de conférences (CAMES) à l'université Assane Seck de Ziguinchor pour la qualité de son encadrement scientifique, sa disponibilité tout le long de ma thèse y compris mon Master 2, et pour m'avoir fait partager sa passion pour la Chimie Organique. Je tiens aussi à lui témoigner ma reconnaissance pour m'avoir fait profiter de ses compétences, de sa rigueur scientifique et de son savoir-faire. Qu'il veuille trouver dans ce mémoire le témoignage sincère de ma profonde gratitude et ma reconnaissance.

Je tiens particulièrement à remercier le professeur Christian Cavé de la faculté de pharmacie de l'Université Pari Sud pour m'avoir aimablement accueillie dans son laboratoire et pour sa disponibilité à mon égard malgré ses obligations liées à l'université. Je lui témoigne aussi ma reconnaissance pour m'avoir fait profiter de sa compétence, sa culture et rigueur scientifique. Qu'il veuille trouver dans cette thèse le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier le Docteur Sandrine Cojean maître de conférences à la faculté de pharmacie de l'Université Paris pour les tests biologiques des molécules. Je lui témoigne aussi ma reconnaissance pour sa disponibilité malgré son agenda chargé. Qu'elle veuille trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Je suis très honorée à l'honneur que me fait le Professeur Ibrahima Ndiaye d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Trouvez ici l'expression de ma gratitude, ainsi que mes remerciements les plus sincères.

Je remercie vivement la coopération française pour m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'octroyant une bourse.

Je remercie les rapporteurs Pr Matar SECK de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Dr Mbaye Diagne Mbaye de Université Assane Seck de Ziguinchor et Pr Moussoukhoye Diop de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Pr Christian Cavé (Université Paris Sud) d'avoir accepté de participer à ce jury en tant qu'examinateur.

Je remercie sincèrement le Dr Mbaye DIAGNE MBAYE enseignant chercheur à l'Université Assane SECK de Ziguinchor qui m'a guidée tout au long de ma formation universitaire. Vos qualités humaines, morales et scientifiques ont toujours été un exemple pour nous.

Je remercie le Docteur Issa Samb de l'université Aline Diop de Bambey pour avoir accepté de corriger ce manuscrit. Je lui témoigne ma reconnaissance pour avoir participé à ma formation, et pour tous ses conseils.

Je tiens à remercier sincèrement le Dr Chérif BALDE et le Dr Magatte CAMARA maître de conférences à l'université Assane Seck de Ziguinchor d'avoir participé à ma formation universitaire.

Je remercie tous les enseignants chercheurs du laboratoire de chimie et physique des matériaux (LCPM) de l'université Assane Seck de Ziguinchor.

Je remercie les membres du laboratoire de chimie organique de la faculté de pharmacie de l'université Paris Sud pour leur accueil, leur disponibilité et la bonne ambiance du laboratoire. Je remercie M. Antony Robert de l'Université de Reims pour les spectres RMN et IR. Je lui exprime mes sincères remerciements pour sa disponibilité.

Je tiens à remercier mon compagnon de paillasse Malamine Mansaly, pour toutes les années passées ensemble. Je lui souhaite le meilleur.

Je remercie le Dr Oumar Sambou, Dr Armel Diatta, Charlotte Seck, Daouda Ndiaye, Dr Insa Badiane, Albert M. Badiane, Ibrahima Goudiaby, Mamoudou Diallo, pour les échanges, les conseils et pour tous les moments passés ensemble.

Je remercie tous les doctorants (es) du laboratoire de chimie de l'Université Assane Seck de Ziguinchor.

Je remercie mes parents pour leur amour, leurs prières ainsi que leurs soutiens inconditionnels. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis.

Je tiens à remercier mon époux pour sa patience, son amour, ses conseils et son soutien dans les moments les plus difficiles.

Je remercie mes sœurs Ndeye Khady Seck, Anta Seck et Yaye Fatou Seck qui ont toujours été là dans les moments les plus difficiles.

Je remercie mes frères Abdou, Adama, Ada, Ahmet et Salmane pour leurs conseils et soutien inconditionnels

Merci à ma famille, mes ami(e)s, mes camarades et à tout ce qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

Résumé	i
Abstract	ii
Dédicaces	iii
Remerciements	iv
Liste des abréviations et annotations	vi
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LE PALUDISME	5
1. Introduction	5
2. Historique	5
3. Agent pathogène	6
4. Cycle de reproduction	8
5. Paludisme en chiffres	9
6. Diagnostic	10
7. Traitement du paludisme	11
7.1. Principaux antipaludiques	11
7.1.1. Schizonticides	11
7.1.2. Gamétocytocides	15
7.2. Cible thérapeutique	17
8. Résistance	24
8.1. Résistance aux antipaludéens	24
8.1.1. Résistance à la chloroquine	25
8.1.2. Résistance à la quinine	25
8.1.3. Résistance aux autres antipaludiques	25
8.2. Mécanisme de résistance	25
9. Lutte contre le paludisme	27
10. Chimio prévention	31
11. Conclusion	32
CHAPITRE 2 : RAPPELS SUR LES PIPERIDINES BIOACTIVES ET OBJECTIFS DES TRAVAUX	34
I. Importance des pipéridines	34
II. Objectif des travaux de recherche	53
Conclusion	54

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DE DÉRIVÉS 1,4-AMINOPIPÉRIDINES	56
I. Synthèses des dérivés 1,4-aminopipéridines	56
I.1. Synthèses des dérivés 1-boc-4-aminopipéridines	57
I.1.1. Amination réductrice	57
I.1.2. Application de la réaction d'amination réductrice	66
I.1.3. Synthèse des dérivés du phénoxyacétyle	66
I.1.4. Synthèse de dérivés cinnamiques	69
I.2. Synthèse des dérivés 4-aminopipéridines	71
I.3. Synthèse des dérivés 1,4-aminopipéridines	72
I.3.1. Schéma rétrosynthétique	72
I.3.2. Synthèse des 1,4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle	73
I.3.3. Synthèse des 1,4-aminopipéridine dérivés cinnamiques	85
II. Activités biologiques	88
II.1. Mode opératoire de l'activité antipaludique	88
II.2. Cytotoxicité sur HUVEC	88
Conclusion	110
CHAPITRE 4 : SYNTHÈSES DE PIPÉRIDINES BICYCLIQUES	112
I. Quelques méthodes de synthèses de pipéridines bicycliques	112
II. Réaction de Michael asymétrique utilisant les imines chirales cycliques	119
III. Synthèse de N-benzylpipéridines bicycliques	126
III.1. Synthèse de l'adduit de Michael 277	127
III.2. Synthèse du lactame 276	128
III.3. Synthèse du 4 a-décahydro-4-méthylquinoléine 276	129
III.3.1. Revue bibliographique sur la réduction des lactames	129
III.3.2. Application à la synthèse	136
a) Réduction avec BH₃/THF	136
b) Réduction avec LiAlH₄	137
c) Réduction avec NaBH₄	139
III.4. Synthèse par amination réductrice des N-benzylpipéridines	141
IV. Synthèse des N-benzylpipéridines par une autre voie	145
Conclusion	147
CHAPITRE 5 : ACCÈS AUX ANALOGUES DU GLUTAMATE	149
I. Réaction de Michael asymétrique utilisant les énaminioesters chiraux acycliques	149

II. Synthèse des analogues du glutamate	153
II.1. Synthèse des cétoesters	153
II.2. Synthèse des analogues de l'acide glutamique	158
Conclusion	161
Conclusion générale et perspectives	163
Partie expérimentale	166
Références bibliographiques	220

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les médicaments antipaludiques : mode d'action, effets et limites en thérapeutique.	19
Tableau 2 : Les associations d'antipaludiques : Action, effets et limites en thérapeutique.	22
Tableau 3 : Activité antipaludique de benzohétérocyclique 4-aminoquinoline.....	39
Tableau 4 : Amination réductrice de quelques produits [98]	61
Tableau 5 : Quelques résultats d'amination réductrice décrit par Eric E. Boros et coll.....	64
Tableau 6 : Composés dérivés des N,N-benzyl-4aminopipéridines	76
Tableau 7 : 1-benzyl-4-aminopipéridines dérivés de phénoxy	80
Tableau 8 : 1-benzyl-4-aminopipéridines dérivés cinnamiques	86
Tableau 9 : Activités antipaludiques des 4-aminopipéridines dérivés phénoxy	90
Tableau 10 : Activités antipaludiques des 1-benzyl-4-aminopipéridines dérivés phénoxy.....	93
Tableau 11 : Activités antipaludiques des 4-aminopipéridines dérivés cinnamiques	101
Tableau 12 : Activités antipaludiques des 1-benzyl-4-aminopipéridines dérivés cinnamiques	102
Tableau 13 : Activités antipaludiques des composés après dialkylation.....	108
Tableau 14 : Réduction avec LAH	138
Tableau 15 : Les composés N-benzyl-pipéridne chirales et racémiques.....	145
Tableau 16 : Activité biologique des N-bezylpipéridines	147
Tableau 17 : Réaction de Michael en condition neutre	156
Tableau 18 : Réaction de Michael en présence de chlorure de Zinc.....	157
Tableau 19 : Réaction de Michael asymétrique dans les conditions neutres.....	159

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse de hydantoïnes de spiropipéridine.....	36
Schéma 2 : Synthèse de pipéridine trioxolane.....	37
Schéma 3 : Synthèse de tétrahydropyridines à partir de différents aldéhydes aromatiques, d'anilines et de β -cétoesters.....	38
Schéma 4 : Synthèse de benzohétérocyclique 4-aminoquinoline.....	38
Schéma 5 : Synthèse d'analogues de la Febrifugine 62.....	40
Schéma 6 : Synthèse de pipéridine 1, 2,4-trioxanes.....	41
Schéma 7 : Synthèse de dérivé pipéridine-4-carboxamide 77.....	42
Schéma 8 : Synthèse de 4-amino dérivés de benzylpipéridine.....	43
Schéma 9 : Synthèse de carbamates pipéridines.....	44
Schéma 10 : Synthèse de pipéridines 3,4-disubstituées.....	44
Schéma 11 : Synthèse de 3-Amido-3-aryl-pipéridine.....	45
Schéma 12 : Synthèse de 3- [3- (pipéridin-1-yl)propyl] indoles.....	45
Schéma 13 : Synthèse d'analogues de pipéridine dérivés peptidiques.....	46
Schéma 14 : Synthèse de composés 101.....	47
Schéma 15 : Synthèse de pipéridine inhibitrice de la farnésyl transférase.....	48
Schéma 16 : Synthèse des dérivés du 4-aza-cholestane.....	49
Schéma 17 : Synthèse des dérivés de pipéridines 3,4,5-trisubstituées.....	50
Schéma 18 : Schéma rétro synthétique de la cible 1.....	56
Schéma 19 : Schéma général d'amination réductrice.....	57
Schéma 20 : Méthode directe.....	58
Schéma 21 : Méthode indirecte.....	58
Schéma 22 : Première amination réductrice directe utilisant du $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	59
Schéma 23 : Amination réductrice par pic-BH_3	63
Schéma 24 : Amination réductrice en présence de $\text{NaBH}_4\text{-H}_3\text{BO}_3$	63
Schéma 25 : Amination réductrice des composés carbonylés catalysés par $\text{Fe}(\text{OTf})_3$	65
Schéma 26 : Amination réductrice avec le complexe zirconium.....	65
Schéma 27 : Amination réductrice catalysée par BiCl_3	66
Schéma 28 : Synthèse par amination réductrice.....	66
Schéma 29 : Synthèse du composé 159a.....	67
Schéma 30 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle.....	68
Schéma 31 : Synthèse de l'intermédiaire 162.....	69
Schéma 32 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle.....	69
Schéma 33 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés cinnamiques.....	70
Schéma 34 : Synthèse des composés 167 et 168.....	70
Schéma 35 : Synthèse par couplage peptidique.....	71
Schéma 36 : Synthèse des 4-aminopipéridines.....	72
Schéma 37 : Schéma rétrosynthétique des dérivés 1-benzyl-4-aminopipéridines.....	73
Schéma 38 : Synthèse des N, N-benzyl-4-aminopipéridines.....	74
Schéma 39 : Synthèse des dérivés 1-benzyl-4-aminopipéridines.....	79
Schéma 40 : Synthèse des 1-benzyl-4-aminopipéridines dérivés cinnamiques.....	85
Schéma 41 : Synthèse de 210.....	112
Schéma 42 : Synthèse de 213.....	113
Schéma 43 : Formation du lactame 216.....	113
Schéma 44 : Synthèse de 220.....	114

Schéma 45 : Synthèse stéréospécifique d'imine bicyclique.....	114
Schéma 46 : Synthèse de trans-fused amine bicyclique.....	115
Schéma 47 : Synthèse de trans-decahydro-4a-méthyl-quinoline.....	116
Schéma 48 : Synthèse d'amine tricyclique.....	116
Schéma 49 : Synthèse du précurseur de (+)-Lepadine B.....	117
Schéma 50 : Synthèse de 242.....	117
Schéma 51 : Synthèse de 4-azastéroïdes utilisant l'urée comme source d'ammoniac sous irradiation micro-ondes.....	118
Schéma 52 : Synthèse de lycoserramine.....	119
Schéma 53 : Formation de l'adduit de Michael.....	120
Schéma 54 : Aza-ène synthèse.....	121
Schéma 55 : Régiosélectivité.....	122
Schéma 56 : Transfert concerté du proton.....	123
Schéma 57 : Structure cristalline.....	124
Schéma 58 : Approches Re et Si.....	125
Schéma 59 : Schéma rétrosynthétique de la cible 3.....	127
Schéma 60 : Synthèse de l'adduit 277.....	128
Schéma 61 : Synthèse du lactame 276.....	128
Schéma 62 : Mécanisme de la formation du lactame.....	129
Schéma 63 : (-)Vallesamidine.....	130
Schéma 64 : Synthèse de 4-aza -5-cholestène.....	131
Schéma 65 : Réduction par LAH.....	131
Schéma 66 : Réduction par $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$	132
Schéma 67 : Réduction de lactame par BH_3/THF	132
Schéma 68 : Réduction de lactame par $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2/\text{THF}$	133
Schéma 69 : Réduction de lactame par $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2/\text{THF}$	133
Schéma 70 : Réduction de lactame par BH_3/THF	133
Schéma 71 : Réduction par 9-BBN.....	134
Schéma 72 : Réduction par $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{Et}_3\text{SiH}-\text{EtO}_2-\text{BF}_3$	134
Schéma 73 : Réduction par $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$	135
Schéma 74 : Réduction par NaBH_4/TFA	135
Schéma 75 : Réduction par $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$	136
Schéma 76 : Réduction par $\text{Cp}_2\text{ZrHCl} - \text{NaBH}_4$	136
Schéma 77 : Réduction par BH_3/THF	137
Schéma 78 : Réduction avec LAH.....	137
Schéma 79 : Réduction de lactame par LAH.....	138
Schéma 80 : Réduction avec NaBH_4/OAc , $0^\circ\text{C}-\text{rt}$	139
Schéma 81 : Réaction avec NaBH_4/OAc à reflux du THF.....	139
Schéma 82 : Formation du 4 a-decahydro-4-méthylquinoléine.....	140
Schéma 83 : Réduction par $\text{NaBH}_4/\text{RCO}_2\text{H}$	141
Schéma 84 : Amination réductrice.....	141
Schéma 85 : Mécanisme de formation du composé 323.....	142
Schéma 86 : Synthèse de l'ion immonium 324b.....	143
Schéma 87 : Synthèse de N-benzyl-pipéridine.....	144
Schéma 88 : Formation du composé 328 par amination réductrice.....	146
Schéma 89 : Formation du composé 328 par alkylation.....	146
Schéma 90 : Formation du composé 330.....	146
Schéma 91 : Formation du composé 333.....	149

Schéma 92 : Formation du composé 336	150
Schéma 93 : Transfert concerté de ^A H	151
Schéma 94 : Mécanisme de la création du centre asymétrique.....	151
Schéma 95 : Synthèse de 346 et 347.....	152
Schéma 96 : Synthèse de 348	152
Schéma 97 : Synthèse de 350	152
Schéma 98 : Synthèse de 354a et 354b	154
Schéma 99 : Synthèse de 350 et 356.....	154
Schéma 100 : Synthèse de 350, 358, 359, 360 et 361	155
Schéma 101 : Synthèse de 358c et 361	157
Schéma 102 : Synthèse de 354 et 362.....	158
Schéma 103 : Synthèse de 363	159
Schéma 104 : Mécanisme de la formation du composé 363	160

Liste des figures

Figure 1 : Exemples de molécules bioactives contenant le motif pipéridine	2
Figure 2 : Molécule 6 et 7	2
Figure 3 : Répartition de la population mondiale des cas de paludisme de 2000-2016	5
Figure 4 : Moustique prenant son repas de sang	6
Figure 5 : Prévalence parasitaire à <i>P. falciparum</i>	7
Figure 6 : Cycle de reproduction des Plasmodiums	8
Figure 7 : L'amodiaquine 8 et la chloroquine 9	12
Figure 8 : La quinine.....	13
Figure 9 : Mefloquine 11 et halofantrine 12.....	13
Figure 10 : Sulfadoxine-pyriméthamine	14
Figure 11 : Artémisinine et dérivés.....	15
Figure 12 : Primaquine.....	16
Figure 13 : Tafénoquine 19 et Pamaquine 20.....	16
Figure 14 : Cibles des médicaments antipaludiques	24
Figure 15 : Mécanisme d'action de la protéine [.....	26
Figure 16 : Pourcentage de la population à risque protégée par PID ou ayant accès à une MII, 2014 ..	28
Figure 17 : 1, 1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophényl) éthane.....	29
Figure 18 : DDE 22 et DDA 23	29
Figure 19 : Dieldrine.....	30
Figure 20 : HCH	30
Figure 21 : HCB	31
Figure 22 : Exemples de molécules bioactives contenant le motif pipéridine.....	34
Figure 23 : TCMDC-134281	35
Figure 24 : Composés 31 et 32	35
Figure 25 : Composé 33	35
Figure 26 : Spiropipéridine N-benzylphénol	37
Figure 27 : Pipéridine trioxolane 45 et 46.....	37
Figure 28 : Composé 80-1	43
Figure 29 : Composé 92-1	46
Figure 30 : Composés 97-1 et 98.....	47

Figure 31 : Composés 102 et 101-1	48
Figure 32 : Néopetrosamine A.....	49
Figure 33 : Composés 115a et 115b.....	51
Figure 34 : Pipéridine hautement fonctionnalisée	51
Figure 35 : Perhydroquinoléines.....	52
Figure 36 : composé 122.....	52
Figure 37 : Cibles 1 et 2.....	53
Figure 38 : Cibles 3 et 4.....	54
Figure 39 : Spectre RMN de la double alkylation	75
Figure 40 : Approches Re et Si.....	126
Figure 41 : Isomère cis 275 et isomère trans 275.....	140
Figure 42 : Spectre de carbone de 324.....	143
Figure 43 : Acide glutamique 351 et analogues du glutamate.....	153
Figure 44 : Structure cristallographique et représentation des liaisons hydrogènes existant au sein d'une maille du cristal de l'hémiacétal 363.....	161
Figure 45 : Cible 3	164
Figure 46 : Molécules 366 et 367	164
Figure 47 : Molécules 368 et 369	165

Liste des abréviations et annotations

ACT : Artemisinin-based Combination Therapy.

TFA : Acide trifluoroacétique

cm⁻¹ : Inverse de la longueur d'onde

Bn : Benzyle

CQ : Chloroquine

PTS : Acide para toluène sulfonique

C : Carbone

LC/MS : Chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectroscopie de masse (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry)

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

CCM : Chromatographie sur couche mince

J : Constante de couplage

NaBH₃CN : Cyanoborohydrure de sodium

CI50 : Concentration Inhibitrice à 50%, concentration nécessaire pour avoir 50% d'inhibition de croissance du parasite

DE50 : Dose Efficace à 50%. Si on mesure la parasitémie, il s'agit de la concentration qui permet de diminuer la parasitémie des souris de 50% par rapport aux souris témoins

δ : Déplacement chimique en ppm

°C : Degré Celsius

dd : Doublet dédoublé

d : Doublet

DCE : Dichloroéthane

eq : Equivalent

ESI : ElectroSpray Ionization

EIP : Enquêtes sur les indicateurs du paludisme

EDS : Enquêtes démographiques et de santé

ee : Excès énantiomérique

de : Excès diastéréomérique

EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide

g ; Gramme

HUVEC : Human Umbilical Vein Endothelial Cells (cellules de cordon ombilical humaine)

LAH : Hydrure de lithium et aluminium (LiAlH_4)

h : Heure

SD : Incertitude

ESI : Ionisation par electrospray (electrospray ionisation)

IR : Infra-rouge

nM : Nanomolaire

DMF : N, N- diméthylformamide

DIPEA : N, N-Diisopropyléthylamine

HOBt : N-hydroxybenzotriazole

N : Normale ou Normalité

MM : Masse Molaire

MHz : Méga herz

MII : Moustiquaires imprégnées d'insecticides

MILDA : Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action

M : Molaire

Me : Méthyl

mL : Millilitre

mmol : Millimole

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase chain reaction

P. : *Plasmodium*

P.f. : *Plasmodium falciparum*

P.fATP4 : *Plasmodium falciparum sodium-ATPase*

PfCRT : *Plasmodium falciparum chloroquine résistance transporteur*

Pfmdr : *Plasmodium falciparum multi-drug résistance*

pH : Potentiel hydrogène

ppm : Partie par million

$[\alpha]_D$: Pouvoir rotatoire

Ph : Phényle

q : Quaduplet

QBC : Quantitative buffy coat

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

m/z : Rapport masse/charge

RMN ^{13}C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone

RMN ^1H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

Rdts : Rendements

MC-4R : récepteur de la mélanocortine-4

MS : Spectroscopie de masse

SN^1 : Substitution nucléophile d'ordre 1

s : Singulet

THF : Tétrahydrofurane

^tBu : *Tert*-butyle

Boc : *Tert*-Butoxycarbonyle

ta : température ambiante

TDR : Test de diagnostic rapide

STAB-H = $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: triacétoxyborohydrure de Sodium

t : Triplet

INTRODUCTION GENERALE

Le paludisme est l'une des maladies les plus mortelles, avec presque un tiers de la population mondiale à risque. Elle représente un important problème de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité [1-2].

Malgré des efforts considérables dédiés au contrôle et à l'élimination du paludisme dans certaines régions, il reste encore un problème de santé publique. Il y a donc un besoin urgent de découvrir de nouveaux traitements contre le paludisme à cause du développement de résistance et/ou des effets secondaires ou du coût des traitements disponibles actuellement. La recherche d'itinéraire est poursuivie pour la découverte de nouvelles molécules antipaludéennes avec moins d'effets secondaires, une plus grande rapidité d'action et un meilleur taux de réponse. C'est ainsi que nous nous sommes proposés, dans le cadre de notre thèse de réaliser, la synthèse et l'évaluation biologique des composés dérivés de la pipéridine. Les pipéridines sont des pharmacophores importants qui se retrouvent autant dans la structure de produits naturels complexes que dans certains médicaments récemment commercialisés [3], [4]. De nouveaux produits commerciaux possèdent ce modèle de substitution comme élément central (schéma 1). Celance[®] (Pergolide 1) est un agoniste dérivé de l'ergot de seigle analogue de structure avec la dopamine. Il stimule les récepteurs D2 qui sont des agonistes partiels des récepteurs D1. Il est utilisé en cas d'échec des autres traitements par agoniste dopaminergique [5]. Naramig (natriptan, 2), un agoniste de 5-HT_{1D} et 5-HT_{1B}, s'est montré prometteur dans le traitement des migraines [6]. La quinine (Quinimax[®], Quinine Lafran[®], Quinoforme[®], Surquina[®] 3), cette molécule est principalement utilisée pour le traitement curatif des accès palustres pernicioseux (neuropaludisme), en traitement curatif et en prophylaxie en cas de résistance aux autres quinoléines de synthèse (chloroquine) [7]. Enfin, Risperdal (risperidone, 4) et Serolect (sertindole, 5), les deux antagonistes 5-HT / D2 non sélectifs, sont actuellement utilisés dans le traitement de la schizophrénie [3].

En raison de la valeur clinique établie de ces médicaments, des approches synthétiques à ce système d'anneau simple ont attiré beaucoup d'attention.

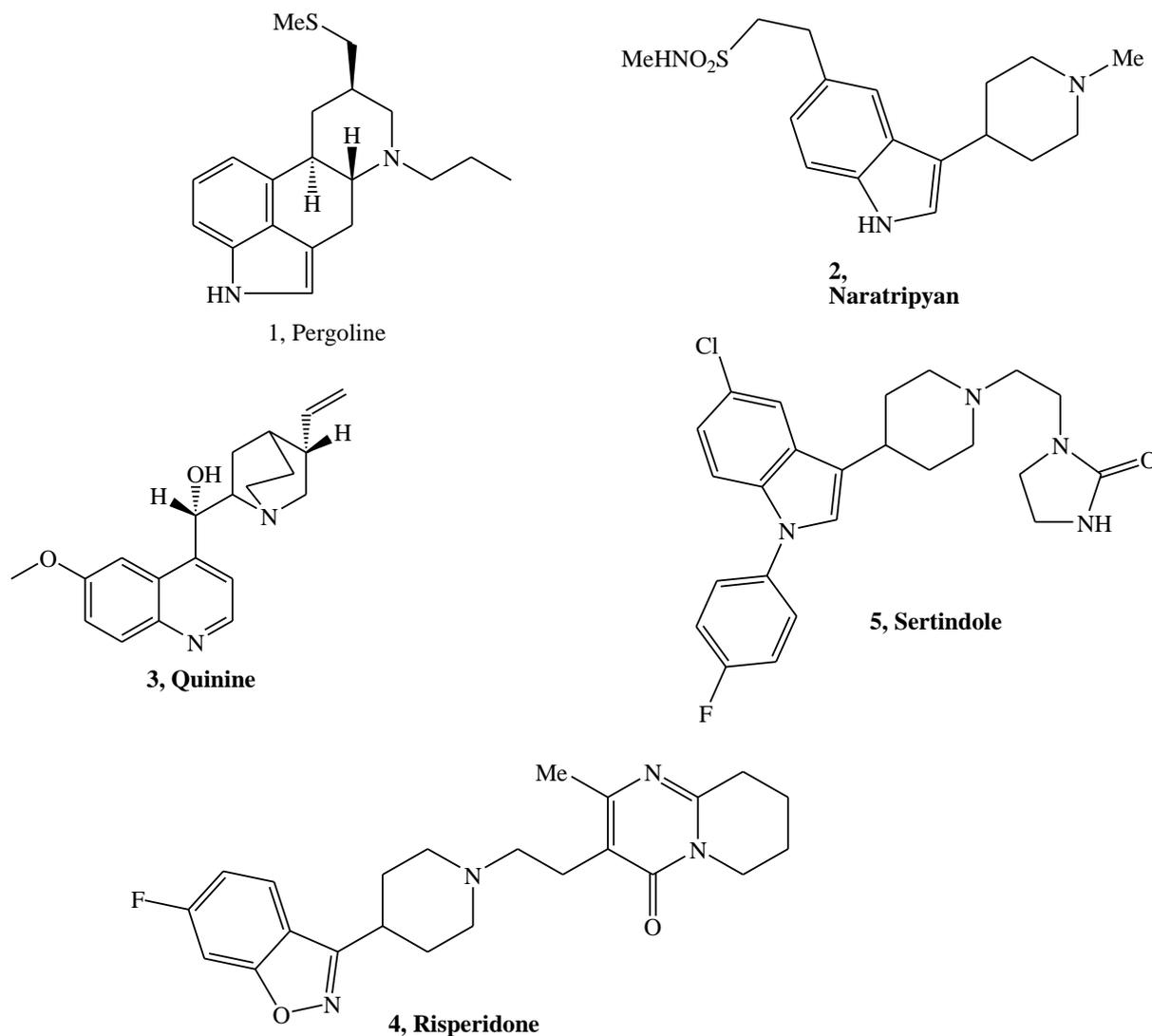


Figure 1 : Exemples de molécules bioactives contenant le motif pipéridine

Dans le but de préparer de nouveaux composés bioactifs, à faible coût et avec moins d'effets secondaires nous avons développé notre synthèse au tour des composés **6** et **7** dérivés de la pipéridine en tant qu'échafaudage prometteur.

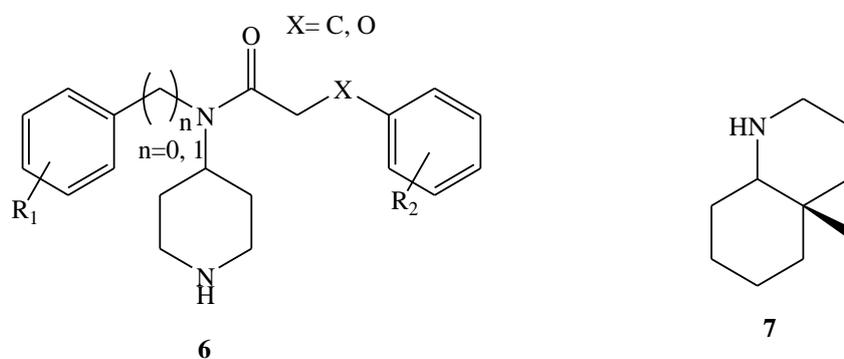


Figure 2 : Molécule 6 et 7

Notre laboratoire a une expérience pour la synthèse du composé **6** (X=O, n=0) [8] et du composé **7**. C'est pourquoi nous proposons un projet de recherche s'articulant sur la conception, la synthèse et les tests bioactifs de ces nouvelles classes de molécules dérivées de la pipéridine. Pour ce faire trois thématiques sont abordées :

- La synthèse de molécules dérivées de la pipéridine.
- La synthèse de molécules dérivées par pharmaco-modulation sur l'atome d'azote de la pipéridine.
- La réalisation des tests antipaludéens sur une souche chloroquino-sensible et chloroquino-résistante de *Plasmodium falciparum* de ces molécules.

Ce manuscrit est divisé en cinq chapitres :

Après une introduction générale, le chapitre 1 sera consacré aux généralités sur le paludisme, dans le chapitre 2 nous traiterons des pipéridines bioactives afin de dégager les objectifs de ce travail.

Dans le chapitre 3, nous développerons la synthèse des dérivés 1,4-aminopipéridines ainsi que leurs études bioactives.

Dans le chapitre 4, nous ferons tout d'abord des rappels sur les pipéridines bicycliques ainsi que la réduction des lactames puis, nous en décrirons leurs synthèses.

Dans le chapitre 5, nous ferons d'abord des rappels sur la réaction de Michael utilisant les énaminoesters chiraux acycliques, puis nous traiterons la synthèse des analogues du glutamate. Nous terminerons par une conclusion et dégagerons des perspectives.

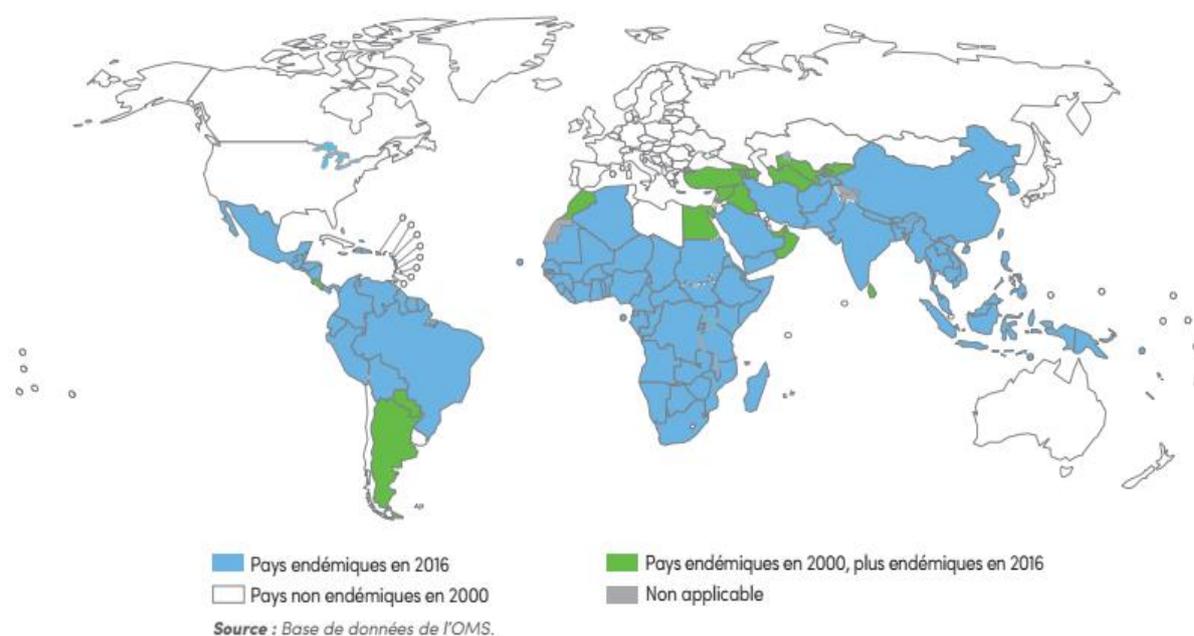
CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LE PALUDISME

CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LE PALUDISME

1. Introduction

Le paludisme touche une centaine de pays dans le monde, particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine [1-2]. Selon l'OMS, 212 millions de cas de paludisme et 429 000 décès associés ont été recensés en 2015 [9]. La région Afrique de l'OMS reste la plus touchée avec, à elle seule, 90 % des cas de paludisme et 92 % des décès associés en 2015.

Pays d'endémie paludique en 2000 et 2016



2● RAPPORT SUR LE PALUDISME DANS LE MONDE 2016 - RÉSUMÉ

Figure 3 : Répartition de la population mondiale des cas de paludisme de 2000-2016

Cette maladie a des conséquences importantes sur la vie des ménages, sur les systèmes de soins et sur la productivité, perpétuant ainsi un cercle vicieux de difficultés d'accès aux soins, de mortalité et de retard au développement.

2. Historique

Le paludisme a été identifié en 1880 par Alphonse Laveran, dans son travail de chirurgien de l'armée française en Algérie [10]. Il a documenté la description des parasites dans les globules rouges du sang d'un homme présentant des symptômes du paludisme. En 1886, Camillo Golgi établit qu'il y avait au moins deux formes de malaria. En une décennie, de nouvelles découvertes

ont été documentées. En 1898, Ronald Ross (un officier britannique dans le Service médical indien), avait démontré que les patients souffrant du paludisme pourraient transmettre les parasites à des moustiques pendant un repas sanguin [11].

En 1948, Henry Edward Shortt et Percy Cyril Claude Garnham [12] découvrirent le stade préliminaire du développement du parasite (*P. cynomolgi*) dans le foie (stade pré-érythrocytaire). Le cycle complet des *Plasmodium* était donc enfin décrit.

3. Agent pathogène

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. Cependant il faut noter que *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles [13].



Figure 4 : Moustique prenant son repas de sang [14]

- ✓ *Plasmodium falciparum* : C'est le plus redoutable, responsable des formes graves et compliquées de la maladie et donc des cas mortels. Il est le plus prévalent en Afrique et constitue 90% des cas de paludisme [13].

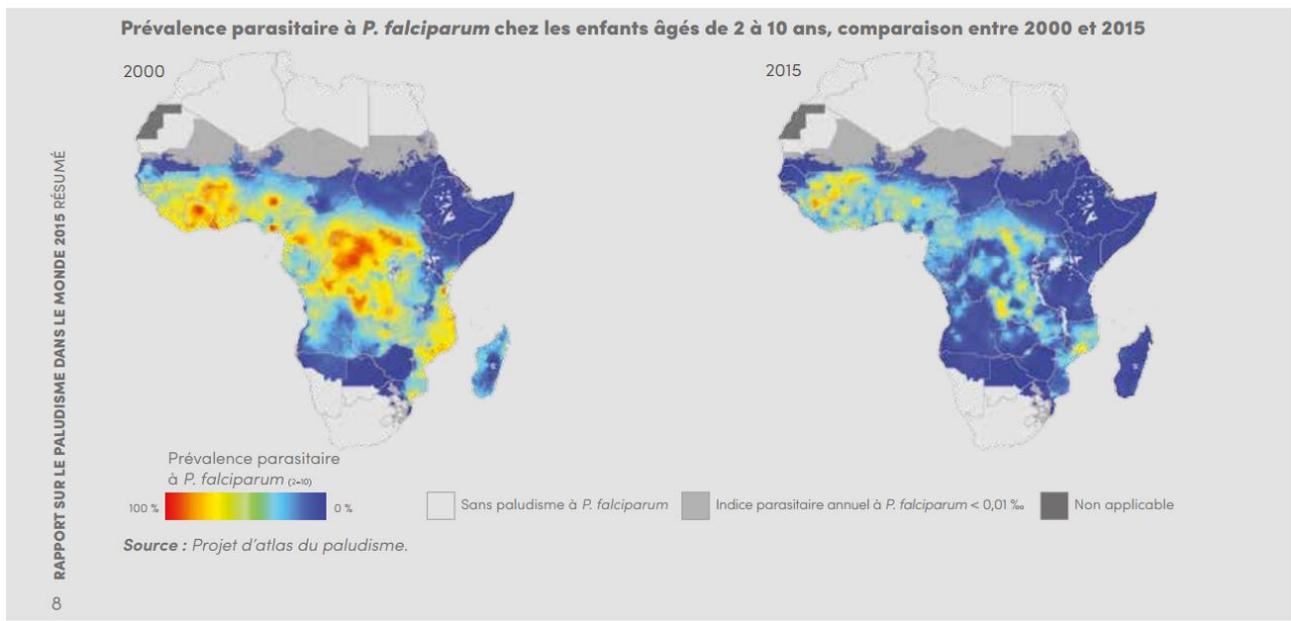


Figure 5 : Prévalence parasitaire à *P. falciparum* [OMS 2015] [15]

- ✓ *Plasmodium vivax* : Il a la particularité de développer des formes dormantes dans le foie que l'on nomme hypnozoïtes et peut alors développer sur des périodes d'incubations longues, de plusieurs mois à plusieurs années, une reviviscence de la maladie. C'est un point très important qui concerne les touristes, les expatriés mais aussi les populations de la diaspora africaine [13].
- ✓ *Plasmodium ovale* : On peut le présenter comme le cousin de *Plasmodium vivax*, il présente des similitudes avec lui quant à son diagnostic microscopique et à la présence d'hypnozoïtes. Grâce à l'avènement de la biologie moléculaire il est aujourd'hui décrit sur tous les continents. Par ailleurs la communauté des parasitologues distingue depuis peu *Plasmodium ovale wallikeri* et *Plasmodium ovale curtisi* dans le même faciès épidémiologique [13].

En 2015, le paludisme à *P. vivax* est responsable de 13,8 millions de cas dans le monde et de la moitié des cas de paludisme hors Afrique. Des cas graves et des décès dus au paludisme à *P. vivax* ont été rapportés dans toutes les régions endémiques. Le paludisme à *P. vivax* étant difficile à contrôler, son incidence diminue plus lentement que celle du paludisme à *P. falciparum* lorsque les deux espèces coexistent. *P. vivax* peut donc rester la cause principale d'infection palustre et représenter un obstacle majeur vers l'élimination de

la maladie. En effet, *P. vivax* prédomine là où l'incidence du paludisme est la plus faible, représentant plus de 70 % des cas dans les pays recensant moins de 5 000 cas par an [15].

- ✓ *Plasmodium malariae* : il a comme particularité d'avoir une très longue durée de vie dans l'organisme humain, entre 20 et 50 ans et entraîne des complications rénales. On a ainsi pu le décrire sur des anciens combattants des guerres coloniales [13].
- ✓ *Plasmodium knowlesi* : C'est un parasite habituel du singe macaque en Asie du Sud Est, il est de plus en plus décrit chez des touristes européens ou américains ayant séjourné dans cette zone. Au microscope, il ressemble comme deux gouttes d'eau à *Plasmodium malariae* mais il est génétiquement très proche de *Plasmodium vivax* [13].

4. Cycle de reproduction

Le cycle de *Plasmodium* est complexe et comporte deux étapes essentielles : un cycle asexué chez l'homme, et un cycle sexué chez le moustique (*Anopheles*).

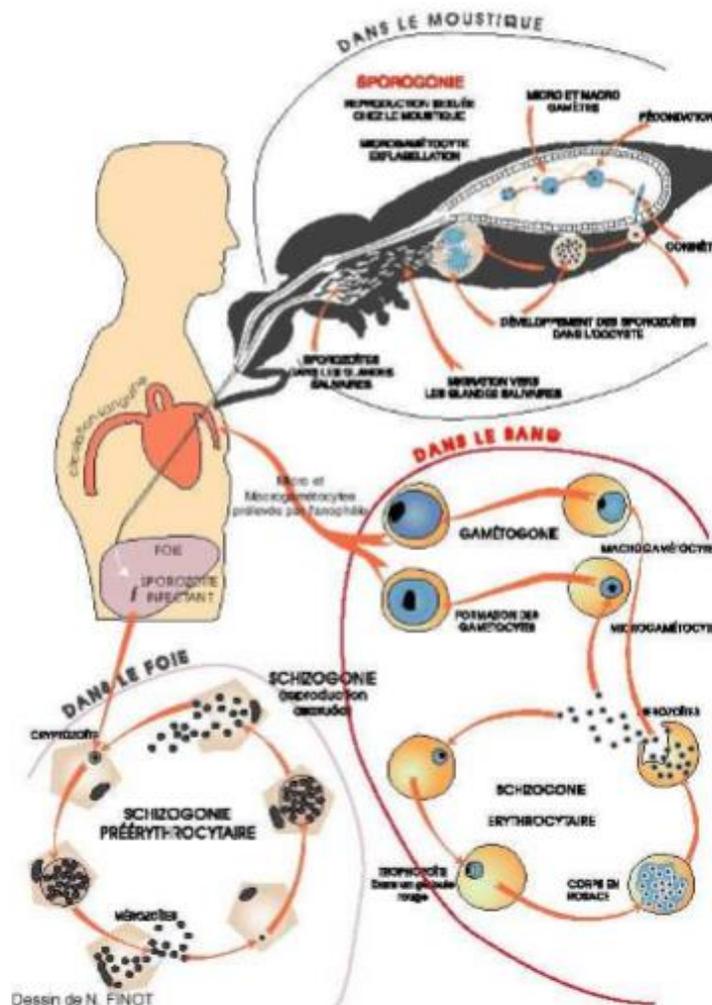


Figure 6 : Cycle de reproduction des Plasmodiums [16]

Phase asexuée chez l'Homme [7] .

Le cycle du *Plasmodium* chez l'Homme débute par l'inoculation, lors de la piqûre du moustique, du parasite sous forme de **sporozoïte** qui en une heure *via* la circulation sanguine, passe dans le foie. Après une phase de division dans les hépatocytes, il produit des **schizontes hépatiques**. Arrivé à maturité, après huit à dix jours, le schizonte éclate, libérant plusieurs milliers de **mérozoïtes** (40 000 pour *P. falciparum*)

Ces mérozoïtes pénètrent dans les hématies où ils se transforment en **trophozoïtes** puis en schizontes érythrocytaires dont chacun comporte seize ou trente-deux noyaux fils. Chaque noyau donne un mérozoïte lorsque le globule rouge éclate. Ce mérozoïte va ensuite parasiter une hématie saine et le **cycle schizogonique** recommence. C'est la **phase érythrocytaire** du cycle.

Phase sexuée chez l'anophèle [7]

Lors de son repas sanguin, l'anophèle avale des gamétocytes mâles et femelles. Dans son estomac, ils se transforment en gamètes. Leur fécondation engendre un œuf (ookinète) qui se différencie en sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique. Lorsque le moustique ira piquer une personne pour prendre un repas de sang, les sporozoïtes seront introduits dans cette personne *via* la salive. Un nouveau cycle peut alors commencer.

5. Paludisme en chiffres

Cette maladie parasitaire trouve dans les régions tropicales et subtropicales sa zone de prédilection et la proportion des malades atteints reste élevée en dépit des efforts réels déployés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), depuis le début des années soixante, en vue de l'éradiquer.

Selon l'OMS [15] la cible 6C des Objectifs du Millénaire pour le Développement est atteinte « à avoir maîtrisé le paludisme d'ici 2015, et commencer à inverser la tendance actuelle (de 2000) ». En effet, l'incidence du paludisme aurait diminué de 37% au niveau mondial entre 2000 et 2015, et la mortalité associée de 60% [15]. En 2015, la région Europe de l'OMS a rapporté zéro cas de paludisme indigène [15]. Un véritable succès dû au renforcement depuis 2001 de l'action mondiale en termes de préventions et de soins. Selon les estimations, 76 % de la baisse de la prévalence parasitaire et 70 % de la baisse du nombre de cas de paludisme sont directement liés au déploiement des interventions antipaludiques [15].

Malgré ces progrès remarquables, il reste beaucoup à faire.

Au Sénégal des progrès significatifs sont réalisés grâce aux efforts du gouvernement à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

La transmission du paludisme se produit pendant la saison des pluies et le premier mois de la saison sèche, lorsque les densités des populations vectorielles sont élevées. Le paludisme est inégalement réparti à travers le pays et selon des déterminants socio-démographiques et écologiques.

Le risque global de paludisme a diminué au Sénégal entre 2008 et 2014. Des enquêtes à grandes échelles auprès des ménages (par exemple, les Enquêtes Démographiques et de Santé (EDS) [17], les Enquêtes sur les Indicateurs du Paludisme (EIP)) ont révélé que 5,9 % d'enfants de moins de 5 ans étaient infectés par le parasite à *P. falciparum* en 2008, chiffre qui a chuté à 1,2 % en 2014. La prévalence de l'infection varie selon les régions, avec des chiffres plus élevés (jusqu'à 5,9 %) dans les régions du Sud (Ziguinchor, Tambacounda, Sédhiou, Kolda, Kédougou), des chiffres intermédiaires (0,3%) dans les régions centrales (Diourbel, Kaolack, Fatick, Kaffrine) et des valeurs plus faibles dans les régions de l'Ouest (Dakar, Thiès à 0,2 %) et du Nord (0,1 % à Louga, Saint Louis et Matam).

Ceci est rendu possible grâce aux investissements massifs sur le plan de la prévention par l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action (MILDA) et aux innovations technologiques comme les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) qui par leur fiabilité permettent de confirmer instantanément l'existence de la maladie chez l'individu. Les TDR sont disponibles dans les structures sanitaires du pays et sont par ailleurs gratuits comme les médicaments contre le paludisme (CTA).

Malgré ces efforts soutenus, le défi de vaincre la maladie reste encore d'actualité.

6. Diagnostic [18-19]

La technique de référence, recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, est la microscopie. Elle permet l'identification directe, la quantification et la détermination de l'espèce *plasmodiale*, via la goutte épaisse et le frottis mince. En zone rurale où l'absence de plateau technique, de personnels qualifiés, et parfois même d'électricité ne permet pas l'utilisation de la microscopie, on utilise une technique d'identification innovante, le test de diagnostic rapide, dit TDR, qui fonctionne un peu comme un test de grossesse. Enfin, on utilise aussi des techniques dites moléculaires comme la PCR : Polymerase Chain Reaction. Ces techniques de pointes, basées sur la génétique permettent d'identifier très précisément le parasite et ses caractéristiques.

Il y a également d'autres techniques comme le QBC Malaria Test, quantitative buffy coat, et des méthodes sérologiques de détection des anticorps.

Le diagnostic biologique va permettre de confirmer ou d'infirmier une infection plasmodiale chez un patient, voici les signes cliniques qui doivent déclencher le diagnostic.

En premier lieu la fièvre, les céphalées ou maux de tête, des troubles digestifs ; nausées, vomissements, la diarrhée chez l'enfant, la fatigue, une pâleur anormale et de façon exceptionnelle des troubles neuropsychiatriques etc. Deux techniques majeures existent : La goutte épaisse et le frottis mince.

Le frottis mince, il permet le diagnostic d'espèces en tenant compte des modifications morphotinctoriales, c'est-à-dire de forme et de couleur des globules rouges restés intacts. Il permet d'identifier les différents stades du parasite que sont les trophozoïtes, les schizontes et les gamétocytes des espèces plasmodiales telles que *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*.

La goutte épaisse permet de détecter une parasitémie supérieure à 10 parasites par microlitre de sang, là où le frottis mince ne détecte que 100 parasites par microlitre et est donc 10 fois moins sensible que la goutte épaisse. Pour identifier *Plasmodium falciparum*, qui est la plus dangereuse, on utilise cette technique.

7. Traitement du paludisme

Le traitement dépend avant tout de l'évaluation de la gravité clinique de la maladie, d'où l'importance d'un diagnostic précoce et pertinent. Il existe plusieurs molécules antipaludiques utilisées en thérapeutique.

7.1. Principaux antipaludiques

Il existe plusieurs médicaments antipaludiques [20] et nous nous limiterons ici aux principaux utilisés. Nous pouvons distinguer deux grandes classes d'antipaludéens, les schizonticides (les plus nombreux) et les gamétocytocides.

7.1.1. Schizonticides

Il existe des produits utilisés en monothérapie ou en associations médicamenteuses [7].

➤ Molécules utilisées en monothérapie

-Les dérivés quinoléiques

Les antipaludiques contenant un noyau quinoléine se répartissent en deux groupes : les quinoléines de type I représentées essentiellement par les 4-amino-quinoléines (chloroquine et amodiaquine) et les quinoléines de type II représentées par les amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine) [21].

- Quinoléine de type I

Il s'agit des 4-amino-quinoléines de synthèse qui sont essentiellement la chloroquine (Nivaquine[®]) et l'amodiaquine (Flavoquine[®]) (**Figure 7**).

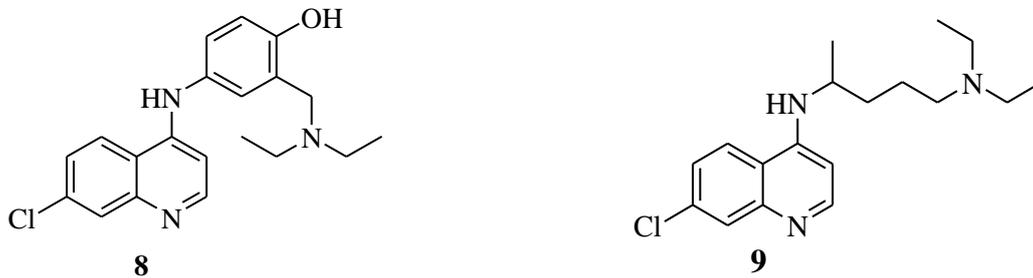


Figure 7 : L'amodiaquine 8 et la chloroquine 9

- La chloroquine

La chloroquine, première molécule dérivée de synthèse de la quinine a été pendant plus de cinquante ans le médicament idéal tant pour le traitement des accès paludiques que pour la prophylaxie. Son champ d'utilisation ne cesse de se rétrécir avec le développement de résistances[7].

- L'amodiaquine

Elle a été rejetée de la prophylaxie en raison de rares troubles hépatiques et hématologiques. Bien que les résistances à ce produit soient fréquentes, elles sont en général de faible niveau et n'entraînent pas d'échec thérapeutique. Plusieurs états (Kenya, Tanzanie...) placent ce produit en première ligne en cas de développement trop important de résistances à la chloroquine [7]. L'utilisation de ces composés (quinine, amodiaquine) se trouve confronté au problème majeur de l'extension des souches de *P. falciparum* résistantes à ces médicaments.

- Quinoléines de type II

- La quinine (Quinimax[®], Quinine Lafran[®], Quinoforme[®], Surquina[®])

La quinine, alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbre tropical le *Quinquina*, fut découverte et utilisée comme antipaludique bien avant que les causes même de la maladie ne furent connues. Près de 400 ans après la première description de ses effets thérapeutiques, ce composé est encore utilisé et reste un antipaludique important. Il reste, malgré ses effets secondaires et l'émergence de molécules alternatives, largement utilisé en cas de grossesse ou de paludisme sévère [7].

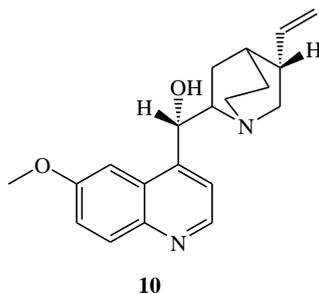


Figure 8 : La quinine

Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme grave, d'autant qu'il existe peu de résistances à ce produit (surtout en Asie) [7].

Cette molécule est principalement utilisée pour le traitement curatif des accès palustres perniciox (neuropaludisme), en traitement curatif et en prophylaxie en cas de résistance aux autres quinoléines de synthèse (chloroquine). Cependant, les effets indésirables sont nombreux dont les plus graves sont le cinchonisme (se traduisant par une atteinte de la 8^{ème} paire de nerfs crâniens, bourdonnement d'oreilles), des troubles cardio-vasculaires, de la vue mais aussi des troubles digestifs [7].

-Les dérivés de synthèse de type aryl-amino-alcools

- ✓ La méfloquine est active sur les quatre espèces de *Plasmodium* et malgré quelques résistances très localisées en Thaïlande et au Vietnam, elle reste très utilisée en Asie contre les souches multi-résistantes [7]. Elle est en général plutôt bien tolérée, les effets secondaires sont relativement faibles (nausées, vertiges, vomissements).
- ✓ L'halofantrine, ses effets cardiotoxiques limitent son utilisation sans contrôle. Elle se prescrit uniquement par voie orale pour des accès simples.

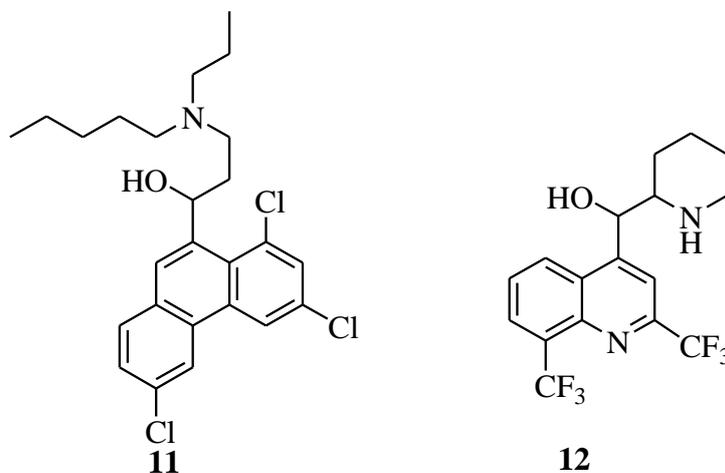


Figure 9 : Méfloquine 11 et halofantrine 12

- Les antifolates

Le principal représentant est le Fansidar® qui est l'association d'un sulfamide antibiotique, la sulfadoxine et d'une diaminopyrimidine antifolinique, la pyriméthamine [22].

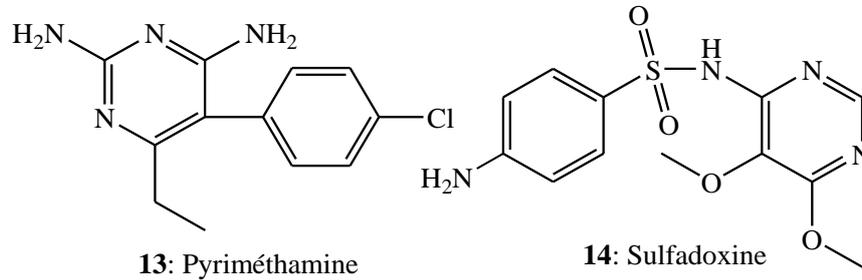


Figure 10 : Sulfadoxine-pyriméthamine

L'association des deux composés n'engendre pas de contre-indications ou d'interactions spécifiques. Ce médicament est utilisé en cas de résistance aux 4-aminoquinoléines ou en cas de contre-indication aux autres antipaludiques. Malheureusement, des cas de résistances sont également apparus dans certains pays.

Les antifolates agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques du parasite. Les antifoliques inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique, les antifoliniques inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique [22].

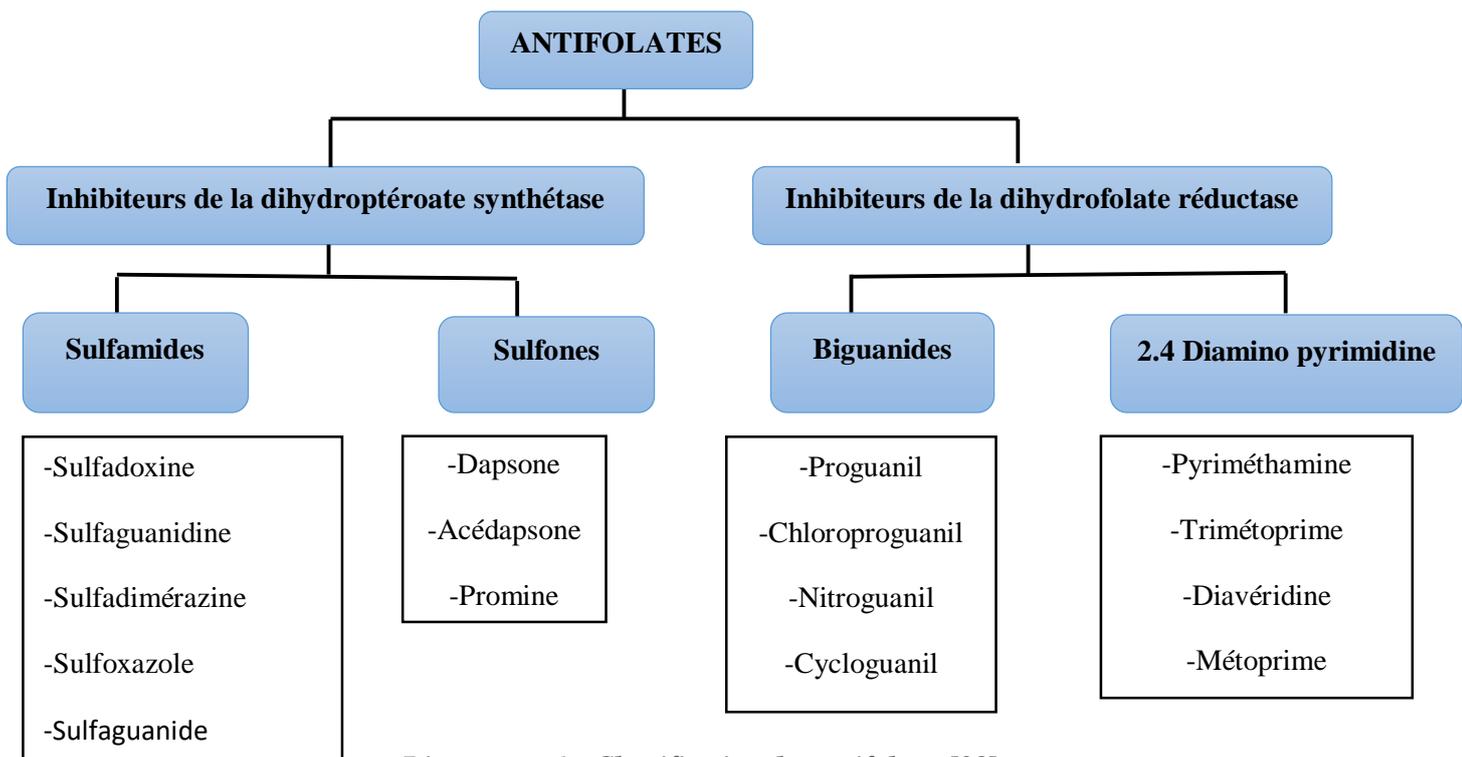


Diagramme 1 : Classification des antifolates [23]

- Artémisinine et dérivés

L'artémisinine (**16**) est extraite d'une armoise chinoise, *Artemisia annua* (Qinghaosu). Cette plante est un antipaludique de la pharmacopée chinoise utilisé depuis plus de 2000 ans. C'est une lactone sesquiterpénique présentant un pont endoperoxide. Ses principaux dérivés d'hémisynthèse sont l'artésunate **15** (Arsunax[®], Rectocap[®]) et l'artéméther **17** (Paluther[®]) (Figure 11) [7].

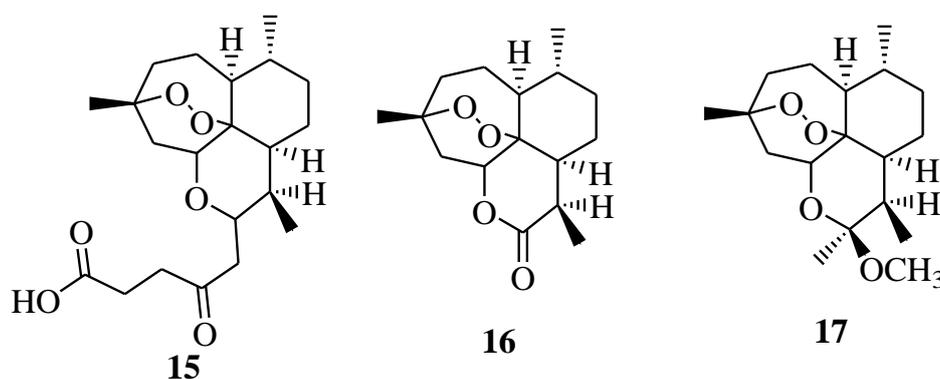


Figure 11 : Artémisinine et dérivés

Ils sont efficaces, agissent très rapidement et sont très bien tolérés. En raison de leur courte durée de vie, il est recommandé de les utiliser en association ce qui permet de réduire la durée du traitement et la probabilité d'apparition de résistances.

La combinaison thérapeutique consiste à associer au moins deux médicaments schizonticides dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques sont différentes afin d'améliorer leur efficacité et de retarder le développement et la résistance à chacun des constituants [7]. Les associations médicamenteuses recommandées par l'OMS sont celles à base, d'artémisinine (ou dérivés), on les appelle les ACT : Artemisinin-based Combination Therapy.

En effet, depuis 2001, l'OMS recommande aux pays où le paludisme est devenu résistant aux traitements traditionnels, comme la chloroquine, de passer à ces associations. Quatre ACT sont recommandés par l'OMS : artéméther-lumefantrine, artésunate-méfloquine, artésunateamodiaquine et artésunate-sulfadoxine / pyriméthamine (OMS, communiqués de presse). Les combinaisons à base d'artémisinine sont les meilleurs médicaments disponibles actuellement pour le traitement de la malaria à *P. falciparum*.

En Afrique, aucune résistance (partielle) aux artémisines n'a été rapportée à ce jour, et les ACT de première ligne restent efficaces dans toutes les zones d'endémie palustre [24].

7.1.2. Gamétocytocides [22]

Ils détruisent les formes sexuées du parasite permettant ainsi d'interrompre la transmission de l'infection due au moustique. Les plus connus sont les 8-aminoquinolines dont le principal représentant est la primaquine.

La primaquine a été introduite dans les années 1950 en France, cette molécule n'est plus disponible aujourd'hui. Ce produit ne doit pas être administré aux sujets déficients en G6PD (Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase) car cela peut entraîner des accidents hémolytiques. Dans certains pays, ils peuvent représenter plus de 30% de la population.

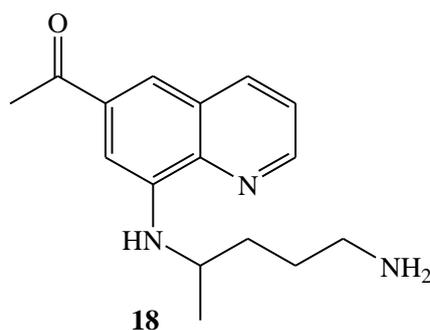


Figure 12 : Primaquine

Dérivé synthétique de la primaquine, la tafénoquine possède les mêmes contre-indications que cette dernière mais sa durée de demi vie est bien plus élevée (14 jours au lieu de 6 heures), et permet donc de diminuer le nombre de prise. Bien tolérée chez les patients, la molécule permet un traitement efficace du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*.

La pamaquine, ou plasmokino, est l'un des premiers antipaludéens de synthèse (il date de 1926). Les recherches basées sur cette substance ont permis de trouver son analogue structurel : la Primaquine. Tout comme celle-ci, la pamaquine peut engendrer une anémie hémolytique en cas de déficience en G6PD, mais elle est cependant globalement moins efficace et plus toxique que son analogue, c'est pour ces raisons qu'elle n'est plus utilisée aujourd'hui.

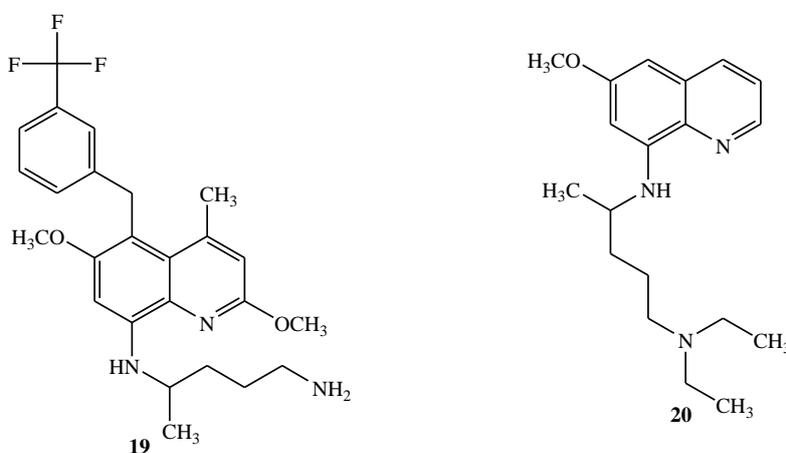


Figure 13 : Tafénoquine 19 et Pamaquine 20

La quinine et la chloroquine présentent aussi une activité gamétocytocide sur *P. malariae* et *P. vivax* mais pas sur *P. falciparum* [22].

7.2. Cible thérapeutique

Le *Plasmodium* dispose pour son développement intra-érythrocytaire d'un métabolisme et de moyens de défense spécifiques qui constituent les cibles des médicaments antipaludiques. Ces cibles plasmodiales sont [25] :

- La vacuole nutritive, siège de la digestion de l'hémoglobine, de la cristallisation de l'hème et où l'on retrouve des moyens de défense contre le stress oxydant ;
- Le cytoplasme, comportant le cytosol et deux organites essentiels, les mitochondries et l'apicoplaste, nécessaires à la biosynthèse des acides nucléiques ;
- La membrane plasmique, constituée de phospholipides, de canaux calciques et parasitophores, qui est le siège du trafic nutritionnel.
 - Le métabolisme vacuolaire [21]

La vacuole nutritive du *Plasmodium* dispose comme tous les lysosomes des cellules eucaryotes d'un pH acide et d'enzymes telles que des hydrolases, des protéinases et des phosphatases acides.

- La digestion de l'hémoglobine [21]

La digestion de l'hémoglobine s'effectue en quelques heures lors du cycle érythrocytaire. Elle est effectuée par des protéinases vacuolaires (aspartique protéases plasmapepsines I, II, III et IV ; cystéine protéases falcipaine-1,2 ; falcilysine). Elles assurent le clivage de l'hémoglobine, la démêlant ainsi pour une future protéolyse. Ces protéinases vacuolaires sont des cibles thérapeutiques prometteuses. Leur développement se heurte pour le moment à l'identification d'inhibiteurs spécifiques du parasite n'ayant aucun effet sur les protéinases de l'hôte.

- La cristallisation de l'hème [21]

Les plasmodies ingèrent et dégradent l'hémoglobine pour obtenir des acides aminés indispensables à leur survie. La ferriprotoporphyrine IX (ou Béta-hématine) qui est un produit de cette dégradation est un hème oxydé qui se lie à un récepteur spécifique du parasite, en l'occurrence « la protéine liant l'hème » pour former le pigment malarique ou hémozoïne, produit non toxique. Le mécanisme de détoxification de l'hème reste encore imprécis avec l'implication possible d'un hème polymérase où de la protéase II riche en histidine (HRPII). L'hémozoïne pourrait être aussi synthétisée par cristallisation non enzymatique.

- Le stress oxydant [21]

Comme la plupart des micro-organismes, les plasmodies sont capables de déclencher une cascade de réactions oxydatives au sein des macrophages et des polynucléaires. Elles font intervenir une peroxydase, de l'eau oxygénée et différentes enzymes dont la glucose-oxydase. Les réactions de peroxydations qui en découlent aboutissent à la production de radicaux libres (ions superoxydes, radical hydroxyle...) toxiques pour le parasite. Sous l'effet d'un stress oxydant plusieurs événements surviennent :

- (i) un ralentissement de la croissance parasitaire bien documenté lors des tests d'incorporation *in vitro* de l'hypoxanthine tritiée ;
- (ii) une peroxydation des lipides membranaires responsable d'une modification de la perméabilité membranaire avec fuite du K^+ intracellulaire ;
- (iii) une formation de méthémoglobine qui limite l'approvisionnement en acides aminés indispensables au métabolisme du *Plasmodium*.

Pour échapper aux conséquences du stress oxydatif cellulaire, le *Plasmodium* infecte préférentiellement les hématies jeunes riches en enzymes détoxifiantes et dispose d'enzymes protectrices (diverses superoxydes dismutases, glutathion - réductase, catalase et glucose-6-phosphate-deshydrogénase) qui lui permettent de résister aux produits oxydants. La voie du stress oxydatif est utilisée en thérapeutique en ayant recours soit à des composés oxydoréducteurs pouvant catalyser la production d'oxydants et de radicaux libres dans l'hématie parasitée (dérivé de l'artémisinine, naphtoquinone, primaquine, des ferroxiamine) soit à des oxydants directs comme les peroxydes [20, 26-27].

Les tableaux 1 et 2 résument les différents antipaludiques utilisés actuellement, leurs modes d'action et leurs limites en thérapies.

Tableau 1 : Les médicaments antipaludiques : mode d'action, effets et limites en thérapeutique.

Catégorie	Groupes chimiques	Molécules	Modes d'actions/ effets/utilisations	Limites thérapeutiques
Schizonti- cidesélectifs	Amino-alcools	quinoléinesméthanols: Quinine (Q) Méfloquine (MQ)	Amino-alcool : schizonticides agissent sur les formes érythrocytaires asexuées des parasites du paludisme Quinoléines-méthanols : se concentrent moins que la chloroquine dans la vacuole digestive Q : alcaloïde extrait des écorces d'un arbre tropical le quinquina, schizonticide sanguin plus toxique que la CQ, gamétocide pour <i>P. malariae</i> et <i>P. vivax</i> , aucune activité sur les gamétocytes de <i>P. falciparum</i> . Utilisée par voies orale pendant 7 jours, voies IV [28-29]. Méfloquine, active sur formes sanguines asexuées de tous les <i>Plasmodium</i> et sur gamétocytes de <i>P. vivax</i> , <i>ovale</i> et <i>malariae</i> . Bonne activité sur les souches résistantes à la chloroquine.	Quinine : Nombreux effets indésirables graves concentration dépendante à type notamment de cinchonisme, toxicité hématologique, neurologique, cardiovasculaire et cutanées [25, 30, 31]. MQ : nombreux effets secondaires mais bénins, des troubles neuropsychiatriques après l'arrêt du traitement : confusion, insomnie, vertiges... La MQ peut entraîner des troubles du rythme cardiaque.
		Phénantrène-méthanol (Halofantrine)	Schizonticides sanguins, Activité sur souches de <i>P. falciparum</i> résistantes à CQ.	Halofantrine : effets secondaires : troubles digestifs, trouble du rythme ventriculaire etc....

		Dichlorobenzylidine (Luméfantine)	Actif sur formes asexuées de tous les <i>Plasmodium</i> . Mode d'action peu étudié. Semble agir au niveau de la détoxification de l'hème. Existence d'autres sites d'action possible.	Temps de demi-vie courte. Utiliser avec la plus grande prudence (ECG Obligatoire) Luméfantine, meilleure biodisponibilité par voie buccale si prise avec repas riche en lipides, cas d'ulcères buccaux.
	Sesquiterpènes lactones	Artémisine & dérivés : Artésunate Artémether	Artémisine est un schizonticide actif sur les souches de <i>Plasmodium</i> résistantes aux autres antipaludéens. L'artémisine et dérivés sont 100 fois plus actifs contre les parasites. Synthèse protéique plasmodiale. Action gamétocide. Guérissent paludisme à <i>falciparum</i> en 7 jours [32].	Artémisine : action rapide et brève, effet de premier passage métabolique, très liposoluble, temps de demi-vie plasmatique trop court. Artémether : coût élevé, très liposoluble. Artésunate : très instable en milieu aqueux et vis-à-vis de l'humidité de l'air ambiante
inhibiteurs de l'acide nucléique	Sulfonamides = Antifoliques	Sulfadoxine, sulfamétopyrazine, Sulfones	Antifoliques inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique [33].	Ces molécules sont utilisées généralement en association à cause de la faible efficacité, les effets secondaires et la sélection rapide de souches résistantes [33].

<p>Biguanides Diaminopyrimidins</p>	<p>Proguanil, Chloproguanil Pyriméthamine</p>	<p>Les antifoliques inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui intervient dans la produit d'acide folinique [33-34].</p>	<p>Proguanil : troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées allergiques [25] Pyriméthamine, toxicité non-négligeable + résistances.</p>
<p>Naphtoquinones</p>	<p>Hydroxynaphtoquinone (Atovaquone)</p>	<p>Ce sont des inhibiteurs des fonctions mitochondriales.</p>	<p>Effet antagoniste <i>in vitro</i> de celui des quinoléines.</p>
<p>Cyclines & Macrolides</p>		<p>Antibiotiques : Les antibiotiques agissent sur l'apicoplaste de <i>P. Falciparum</i>. ils interviennent sur la voie des acides nucléiques.</p>	<p>Cyclines : activité énergétique mais lente</p>

Tableau 2 : Les associations d'antipaludiques : Action, effets et limites en thérapeutique.

Types d'associations	Molécules	Mode d'action/Effets/Utilisations	Limites en thérapeutique
Associations à base d'antifolates	Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)	Uniquement recommandée dans le traitement préventif intermittent (TPI) chez les femmes enceintes ; activité schizonticide sanguine sur <i>P. falciparum</i> ; les deux constituants sont bien résorbés après administration par voie orale ;	Activité anti-plasmodiale lente, intolérances cutanées rares mais graves type Lyell ou Stevens-Johnson, troubles sanguins [35, 36].
	Amodiaquine+SP	Alternative comme solution provisoire dans traitement curatif paludisme simple dans les situations où il est impossible de se procurer des ACT [37].	
	proguanil-chloroquine proguanil-atovaquone	Utilisées dans la chimio-prophylaxie du voyageur. La combinaison atovaquone et proguanil : bonne synergie d'action et une bonne tolérance clinique. Possibilité d'action	Associations restant toutefois faiblement actives sur des souches fortement chloroquino-résistantes

		sur les stades hépatocytaires de <i>P. falciparum</i> [21].	
Associations à base d'artémisine : "Artemisinin based Combination Therapy" (ACT)	Associations recommandées par l'OMS : artéméther-luméfantrine artésunate-amodiaquine artésunate—sulfadoxine-pyriméthamine artésunate-méfloquine.	<p>Efficaces dans prise en charge des cas de paludisme simple [38-40].</p> <p>Artéméther-luméfantrine : bloquent la synthèse des acides nucléiques et protéines intraparasitaires [21].</p> <p>Artésunate-amodiaquine : traitement du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> Artésunate-SP recommandée dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80% [37].</p> <p>Artésunate-méfloquine : efficacité élevée dans le traitement du <i>P. falciparum</i>, non compliqué [41]</p>	<p>Artésunate-amodiaquine : effets secondaires : troubles digestifs, céphalées, vertiges, prurit</p> <p>Usage en chimio-prophylaxie à proscrire en raison essentiellement de leurs caractéristiques pharmacocinétiques.</p>

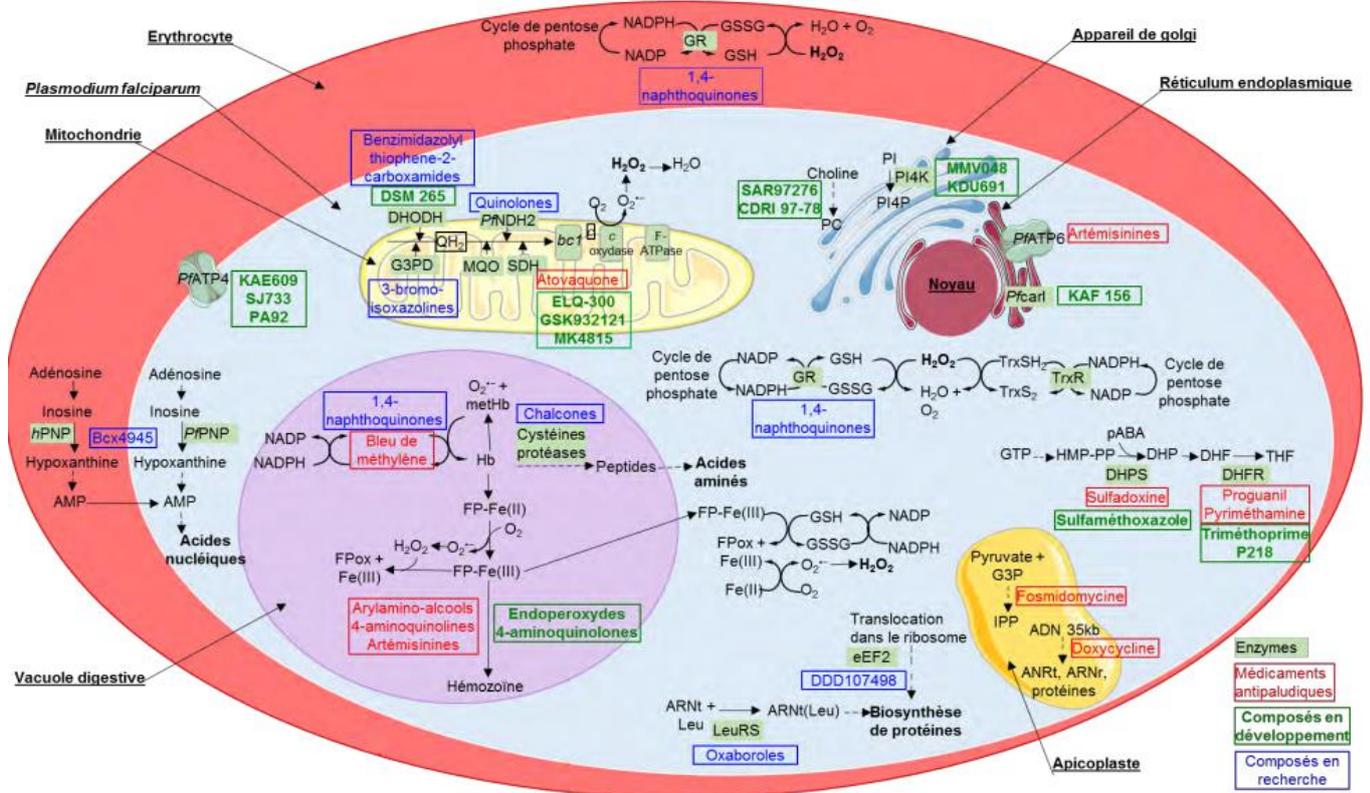


Figure 14 : Cibles des médicaments antipaludiques [42-47]

8. Résistance

Selon l'OMS la résistance est l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire, et ceci malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses recommandées ordinairement, mais comprises dans les limites de la tolérance du sujet [18-19].

8.1. Résistance aux antipaludéens

La résistance à un antipaludique est le fait qu'il devienne inefficace à des doses utilisables chez l'homme et ne peut plus être prescrit car les doses données deviendraient toxiques pour le patient.

La lutte contre le paludisme continue toujours de rencontrer des difficultés surtout avec le développement de résistances du *Plasmodium falciparum* à la majorité des antipaludiques de référence (chloroquine...) [22]. La résistance des parasites du paludisme aux antipaludiques s'est tout d'abord développée en Asie du Sud-Est puis en Amérique du Sud et en Afrique [22].

La résistance du parasite *P. falciparum* à l'artémisinine a été détectée dans cinq pays de la sous-région du Grand Mékong : le Cambodge, le Myanmar, la République démocratique populaire Lao, la Thaïlande et le VietNam [1].

Dans de nombreuses régions le long de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, le *P. falciparum* est devenu résistant aux médicaments antipaludiques les plus courants [1].

8.1.1. Résistance à la chloroquine [48]

C'est la résistance la plus répandue qui s'étend régulièrement dans le monde depuis les années soixante. Actuellement, plus de 50% des souches isolées en France au cours d'accès palustres d'importation sont chloroquino-résistantes.

8.1.2. Résistance à la quinine [48]

Quinimax (quinine) : On constate des cas de diminution de la sensibilité à la quinine dans la région où la chloroquinorésistance est fréquente, en particulier en Asie. Ceci a conduit à augmenter la posologie dans les accès graves survenant chez des patients venant de ces régions.

8.1.3. Résistance aux autres antipaludiques [48]

Fansidar® (pyriméthamine-sulfadoxine) : la résistance se développe actuellement en Asie et en Afrique de l'est.

Lariam® (méfloquine) et Halfan® (Halofantrine) : des cas de résistance ont commencé à apparaître récemment, mais sont encore très rares.

8.2. 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.

Face à la pression des antipaludiques utilisés, le parasite, et plus particulièrement *Plasmodium falciparum* mais aussi *Plasmodium vivax*, sélectionnent des mécanismes de défense pour contrecarrer les effets des antipaludiques.

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 [49].

- Résistance à la chloroquine et à l'amodiaquine

✓ Chloroquine

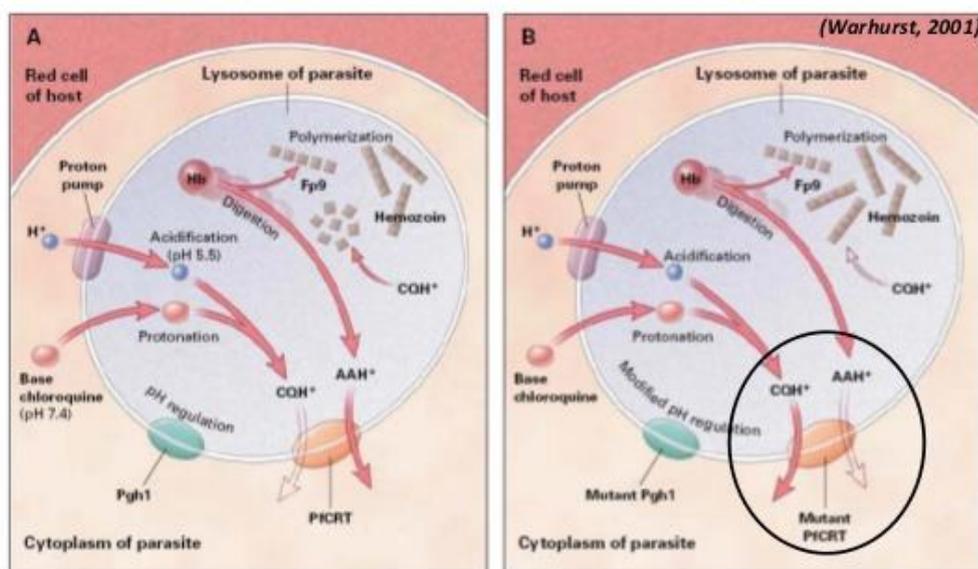
Deux mécanismes confèrent, entre autres, la capacité du parasite à survivre à la chloroquine.

- Le premier est une augmentation de l'expulsion du principe actif en dehors de la vacuole digestive du parasite, empêchant ainsi l'accumulation du produit permettant la formation d'hématine. On a donc une résistance par mécanisme d'efflux. Il semblerait même que ce mécanisme soit 40 à 50 fois plus puissant chez le phénotype mutant que chez le phénotype sauvage [50].

Pour ce mécanisme une grande partie des études l'attribue à des modifications dans le codage génétique des protéines de transport. Une amplification par PCR puis un séquençage d'une portion de l'exon *Pfcr2* de 771 individus infectés par le paludisme à *P.falciparum* a montré que le gène *Pfcr2* (*Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter*) était l'un des meilleurs candidats à la chloroquinorésistance : ce gène, positionné sur le chromosome 7 parasitaire, code la protéine de transport PfCRT [51].

- L'autre mécanisme responsable de la résistance à la chloroquine s'explique par les mutations du gène *Pfmdr1*. Le gène *Pfmdr1* est un marqueur moléculaire de multi-résistance plus que d'une résistance unique, bien qu'une augmentation de la sensibilité du parasite à l'artémisinine et à la méfloquine soit possible lors de mutation du gène *Pfmdr1* [51].

Modèle de mécanisme d'action de la protéine transmembranaire PfCRT sur l'expulsion de la CQ hors de la vacuole digestive:



La CQ est **séquestrée** dans la VD, elle inhibe cette transformation de l'hème en hémotoïne. Cette **accumulation d'hème toxique** est létal pour le parasite.

Les parasites **résistants** à la CQ présentent des mutations de la protéine transmembranaire **PfCRT**: la CQ n'est plus séquestrée dans la VD et l'hémotoïne normalement polymérisée.

Figure 15 : Mécanisme d'action de la protéine [52-53]

✓ Amodiaquine (AQ)

Les mécanismes de résistance misent en jeu s'orientent vers la molécule de base (AQ) ou son métabolite actif (le N-deséthyl-amodiaquine). Des mutations dans les gènes *Pfcr1* et *Pfmdr1* ont été associées à des échecs thérapeutiques à base d'AQ. De ce fait, les mécanismes modifiés ici sont les mêmes que ceux de la CQ [54].

La confrontation et la compilation des rapports issus de différents pays concernant l'AQ a permis de mettre en lumière le rôle important de l'haplotype SVMNT du gène *Pfcr1* correspondant aux positions 72 à 76 de la même manière que la chloroquine dans l'émergence de la résistance [54].

- Les antifolates

Le processus semble identique pour les antifoliques et les antifoliniques, seul 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.

La résistance à la pyriméthamine est spécialement imputable aux modifications observées sur *dhfr*, notamment par la présence de mutation ponctuelle sur la zone S108N (sérine en thréonine) que l'on considère comme la mutation « clé » dans cette résistance [55].

L'association sulfadoxine-pyriméthamine semble être particulièrement touchée par cette vague de résistance, car longtemps utilisée comme traitement préventif et donc exerçant une forte pression de sélection sur le parasite.

- Artémisinine et dérivés

La mutation *S769N* du gène *pfATPAase* est proposée comme marqueur de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine [56].

La cible PfATPase [56], une pompe ATPase ionique-dépendant du réticulum endoplasmique de *Plasmodium*, apparentée au transport cationique. En effet, il semblerait que l'artémisinine et ses dérivés régulent « négativement » cette pompe [57] en inhibant exactement un calcium ATPase (PfATP) très similaire au calcium (Ca^{2+}) ATPase du réticulum sarcoplasmique endoplasmique (SERCA) [58]. Cette hypothèse est encore discutée [59]. Des réductions de sensibilité *in vitro* sont observées mais elles sont trop faibles pour avoir un effet *in vivo*.

9. Lutte contre le paludisme

Lutte contre les vecteurs du paludisme

- Utilisation des MII :

Le pourcentage de la population dormant sous MII est passé de moins de 2 % en 2000 à 55 % en 2015 (OMS 2015). Près de 500 millions de MII ont été livrées dans les pays d'Afrique subsaharienne entre 2013 et 2015, et le pourcentage de la population ayant accès à une MII a augmenté pour atteindre 67 % en 2015 [15].

Les MII restent efficaces pour la prévention du paludisme, même dans les zones où les moustiques ont développé une résistance aux pyréthoïdes. Il s'agit là du résultat d'une large évaluation coordonnée par l'OMS dans plusieurs pays entre 2011 et 2016, et n'ayant établi d'association entre poids du paludisme et résistance aux pyréthoïdes sur aucun site d'essai dans 5 pays [24].

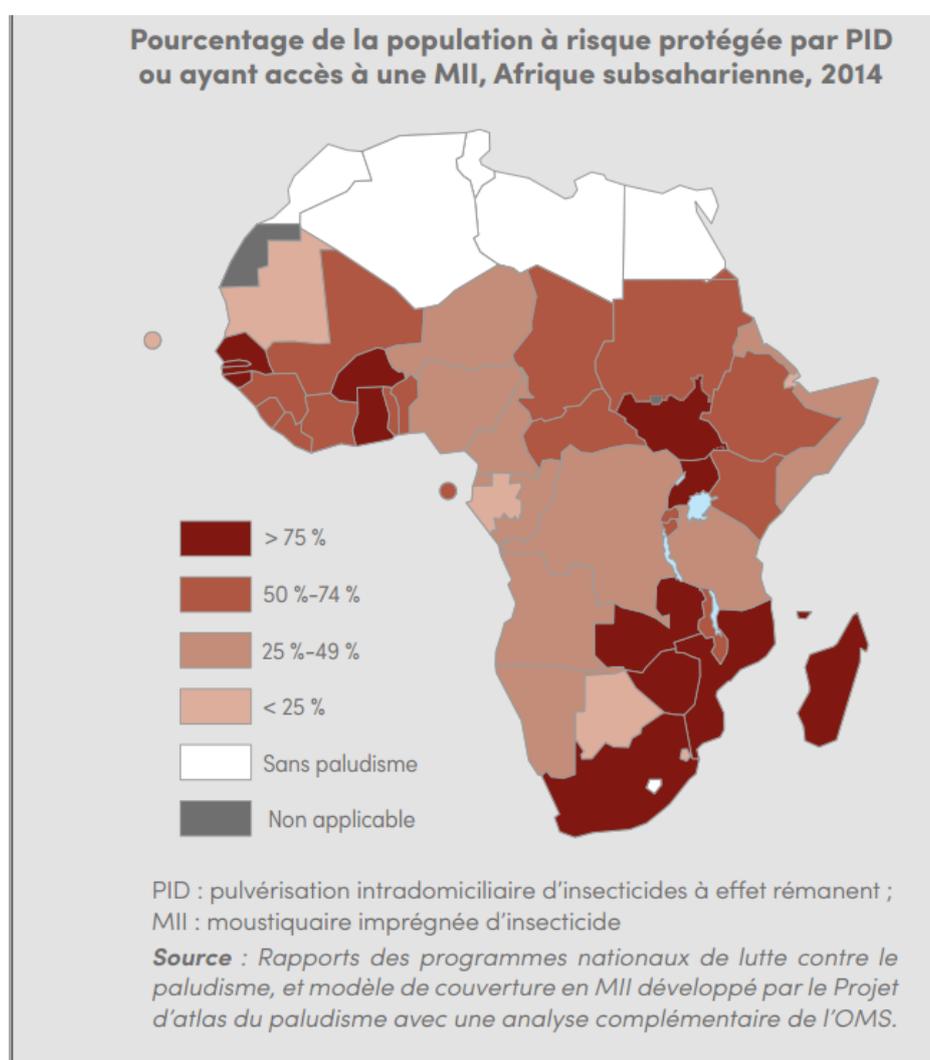


Figure 16 : Pourcentage de la population à risque protégée par PID ou ayant accès à une MII, 2014

- Pulvérisation intradomiciliaire d'insecticides à effet rémanent (PID)

Le pourcentage de la population à risque protégée par PID a globalement diminué, passant de 5,7 % en 2010 à 3,4 % en 2014, avec un recul observé dans toutes les régions, hormis la région Méditerranée orientale de l'OMS [15].

✓ 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. 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. 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 ($Ar_2C(OH)-CF_3$ [60] pour avoir le di-(p-chlorophényl)méthylcarbinol étant le plus actif de cette famille.

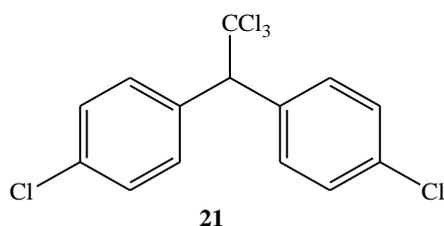


Figure 17 : 1, 1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophényl) éthane

Dans l'organisme le DDT est métabolisé en dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) qui s'accumule dans les tissus graisseux et en acide dichlorodiphényl acétique (DDA) soluble dans l'eau qui s'élimine dans les urines [61].

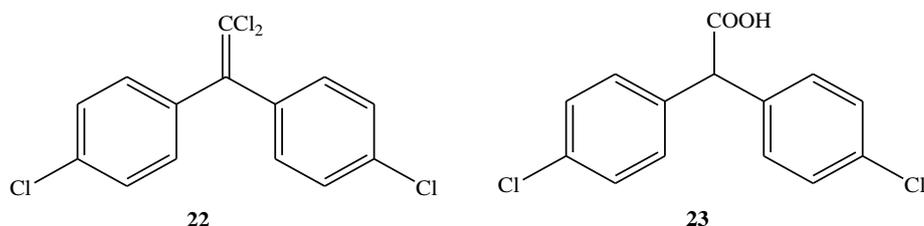


Figure 18 : DDE 22 et DDA 23

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 [60] .

✓ **La dieldrine [61]**

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.

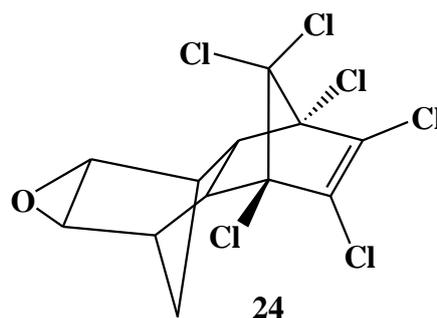
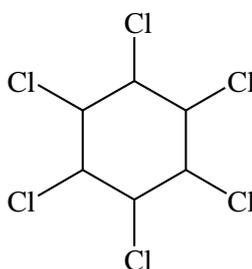
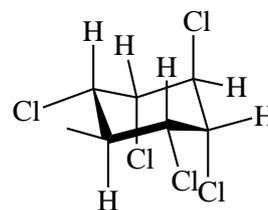


Figure 19 : Dieldrine

✓ **L'hexachlorocyclohexane (HCH) [61]**



25 : HCH



26 : HCH gamma

Figure 20 : HCH

Le produit utilisé est un mélange de différents isomères. L'isomère gamma 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, irritations des yeux, du nez et de la gorge.

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

✓ **L'hexachlorobenzène (HCB) [61]**

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.

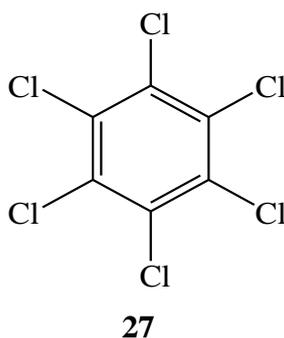


Figure 21 : HCB

10. Chimio prévention

✓ Chimio prévention chez les femmes enceintes [62]

Un traitement préventif intermittent du paludisme (TPI) pour les femmes enceintes consiste en un protocole thérapeutique complet d'antipaludiques administrés lors de visites prénatales systématiques, indépendamment de la présence d'une telle infection chez la bénéficiaire. Les TPI pour les femmes enceintes réduisent les épisodes de paludisme chez la mère, l'anémie maternelle et fœtale, la parasitémie placentaire, le faible poids de naissance et la mortalité néonatale.

L'OMS recommande les TPI à base de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans toutes les zones d'Afrique où la transmission du paludisme est d'une intensité modérée à sévère. Chaque dose

devrait être donnée à au moins 1 mois d'intervalle. L'OMS recommande au moins 3 doses de TPI à base de sulfadoxine-pyriméthamine durant chaque grossesse.

✓ Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

La CPS est recommandée dans les zones de forte transmission saisonnière dans toute la sous-région du Sahel. Un cycle de traitement complet par la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine (AQ) doit être administré à des enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalle d'un mois. Et cela doit se faire à partir du début de la saison de transmission, jusqu'à un maximum de quatre cycles pendant la saison de haute transmission du paludisme (à condition que les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante) [63].

Au Sénégal, la CPS a été mise en œuvre par des agents de santé communautaires formés dans l'ensemble du système de santé au niveau des régions, des districts, des centres de santé et des dispensaires.

11. Conclusion

Cette étude bibliographique a permis de voir la répartition du paludisme, les différents antipaludéens utilisés, les différentes formes de résistances aux antipaludéens actuellement utilisés. Ainsi, nous avons présenté aussi les risques qu'encourt la population mondiale face à ce fléau. D'où la nécessité de chercher des médicaments plus efficaces.

***CHAPITRE 2 : RAPPELS SUR LES
PIPERIDINES BIOACTIVES ET OBJECTIFS
DES TRAVAUX***

CHAPITRE 2 : RAPPELS SUR LES PIPERIDINES BIOACTIVES ET OBJECTIFS DES TRAVAUX

I. Importance des pipéridines

La synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, parce qu'ils constituent le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, pharmacologique et industriel [64]. Les deux tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles [65].

Les pipéridines et leurs dérivés constituent une classe majeure de *N*-hétérocycles d'intérêt biologique. Les composés portant la fraction pipéridine présentent une large gamme de propriétés biologiques, notamment anti-hypertensive [66], antibactérienne [67], antipaludéenne [68], anti-inflammatoire [69], analgésique [70], [71], antioxydante [72], et activités antiprolifératives [73]. Par exemple, le Risperdal[®] (**28**) est utilisé dans le traitement de la schizophrénie alors que le Concerta[®] (**29**) est utilisé dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (Figure 22).

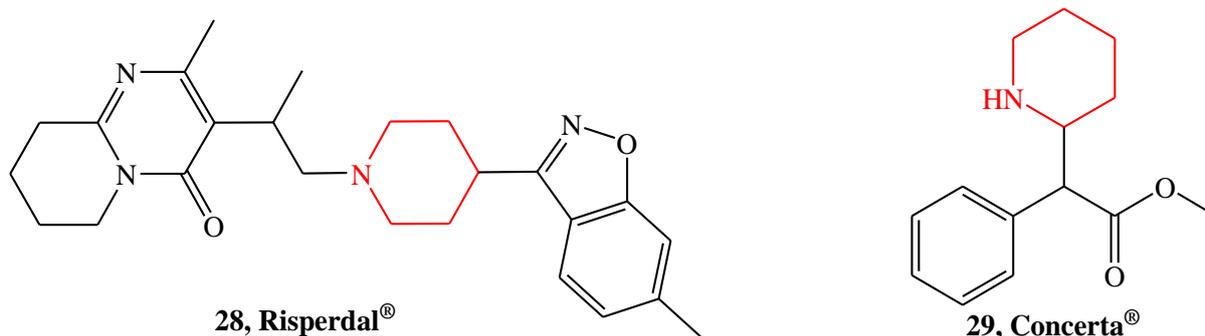


Figure 22 : Exemples de molécules bioactives contenant le motif pipéridine

Les pipéridines représentent une des sous-unités les plus communes dans plusieurs produits naturels. De plus, en chimie pharmaceutique plusieurs molécules bioactives contiennent cette sous-unité et ces molécules sont utilisées comme ingrédients actifs dans différentes pathologies [3], [74].

Ainsi, S. A. Santos et coll.[75] ont appliqué une approche rationnelle basée sur les fragments pour concevoir trois séries apparentées de 3-pipéridin-4-yl-1*H*-indoles autour de TCMDC-134281 (figure 23), qui a été précédemment identifié par GSK dans une campagne, pour développer une relation structure activité (SAR) robuste et pour valider ce chimio type pour un

développement préclinique supplémentaire. Au total, 38 composés ont été synthétisés et évalués pour leur activité antipaludique.

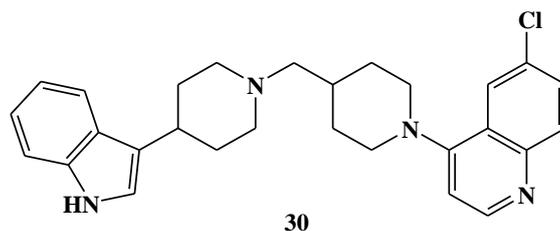


Figure 23 : TCMDC-134281

Des composés qui démontrent une activité prometteuse contre la souche Dd2 de *P. falciparum* multi résistante ont également été testés contre la souche de parasite 3D7 et ont été criblés dans des cellules HepG2 humaines.

Parmi les synonymes synthétisés, le composé 31 a montré une résistance croisée à la chloroquine et aussi le composé 32 n'était pas sélectif dans les dosages de cytotoxicité (Figure 24).

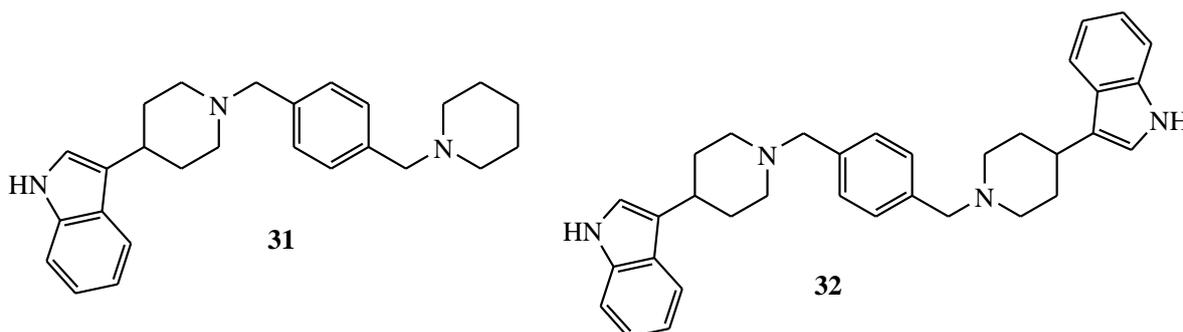


Figure 24 : Composés 31 et 32

Le composé 33 a pu être identifié avec des propriétés (MW $\frac{1}{4}$ 305 ; cLogP $\frac{1}{4}$ 2.42), montrant une activité antipaludique contre les souches résistantes et sensibles à la chloroquine (valeurs CE50 \sim 3 mM), sélectivité pour le parasite du paludisme et aucune résistance croisée avec la chloroquine.

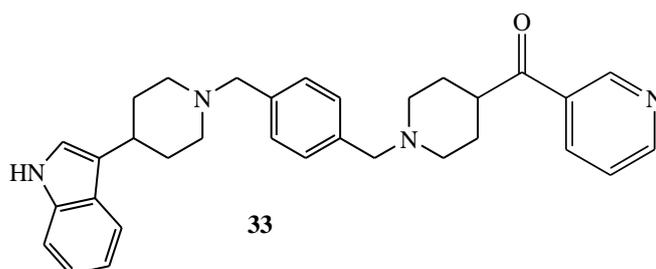


Figure 25 : Composé 33

De plus, M. J. Meyers et coll. [76] identifient les hydantoïnes de spiropipéridine comme une nouvelle classe de composés antipaludiques avec une biodisponibilité orale, mais des demi-vies courtes.

Ils ont identifié des hydantoïnes de spiropipéridine, ayant une similarité avec les inhibiteurs connus de la protéase aspartique humaine β -sécrétase (BACE), en tant que nouvelles pistes pour la découverte de médicaments antipaludiques. Selon eux les hydantoïnes de spiropipéridine ont un profil dynamique de relation structure-activité avec des positions identifiées comme étant tolérantes à une variété de motifs de substitution ainsi qu'un pharmacophore clé de pipéridine N-benzylphénol (schéma 1).

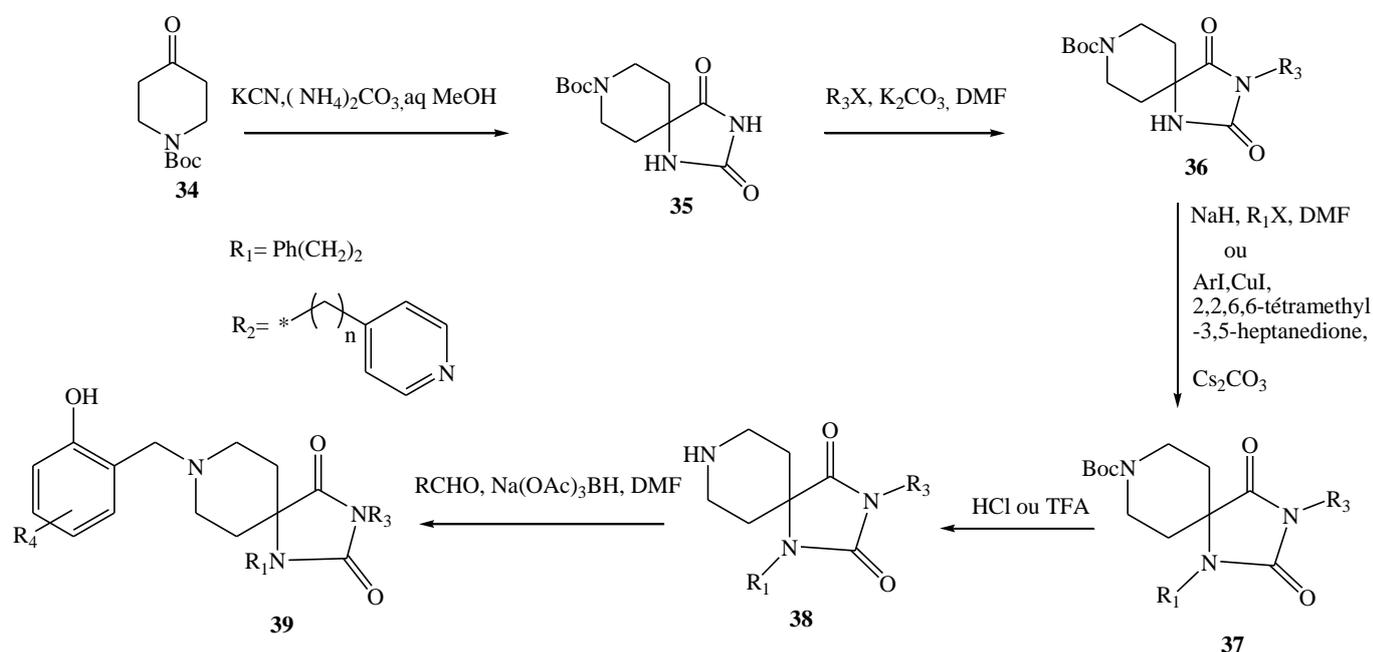


Schéma 1 : Synthèse de hydantoïnes de spiropipéridine

Les composés **40** et **41** (dérivés de **39**) sont des antipaludiques puissants avec des valeurs CI50 sur la souche de *Plasmodium falciparum* 3D7 de 0,310 μM et 0,099 μM , respectivement, et le premier présente une puissance équivalente sur la souche Dd2 résistant à la chloroquine (Figure 26).

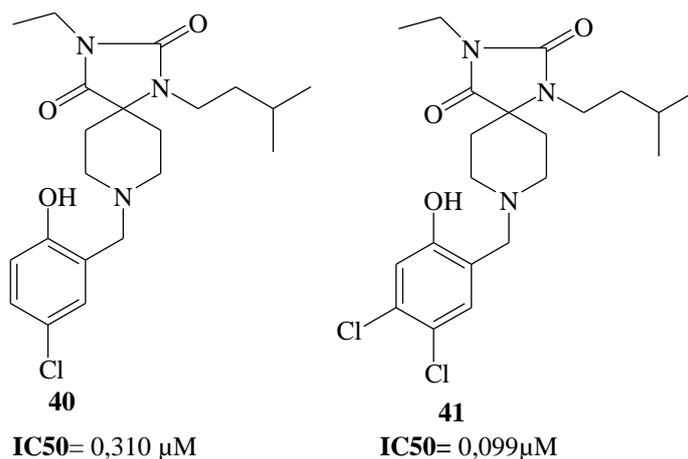


Figure 26 : Spiropipéridine N-benzylphénol

Toujours dans le traitement du paludisme, M. Padmanilayam et coll. [77] décrivent l'activité antipaludique des dérivés de N-alkylamine, de carboxamide, de sulfonamide et d'urée d'une pipéridine de dispiro-1,2,4-trioxolane. Ainsi, 27 dérivés d'une pipéridine trioxolane ont été synthétisés (Schéma 2) ; la plupart étaient des peroxydes antipaludiques puissants avec des CI_{50} allant de 0,20 à 7,0 ng/mL.

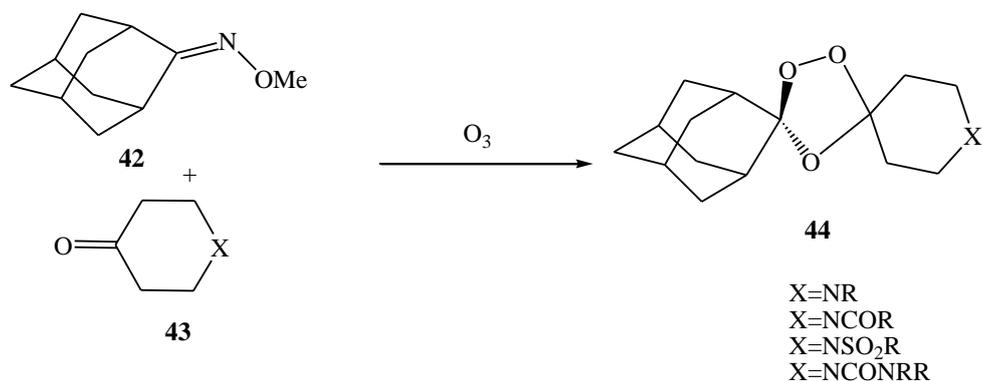


Schéma 2 : Synthèse de pipéridine trioxolane

Ces pipéridines trioxolanes sont de puissants peroxydes antipaludiques. Ainsi, les efficacités orales des composés **45** et **46** sont supérieures à celles de l'artésunate et comparables à celles d'artéméther.

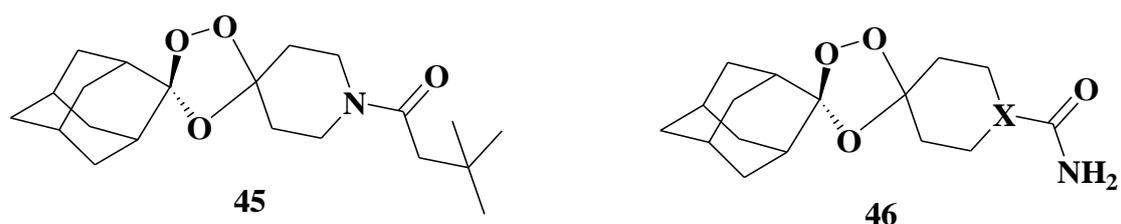


Figure 27 : Pipéridine trioxolane 45 et 46

En outre, M. Misra et coll. [68] ont développé une synthèse multi-composante organocatalytique économique sans métaux, hautement atomique, de tétrahydropyridines avec des rendements moyens et bons. Les composés ont un grand potentiel dans le développement de nouvelles chimiothérapies. La synthèse du tétrahydropyridines a été réalisée par une réaction multi composante catalysée par la L-proline / TFA, de β -céto-esters, d'aldéhydes aromatiques et d'anilines en one pote (schéma 3).

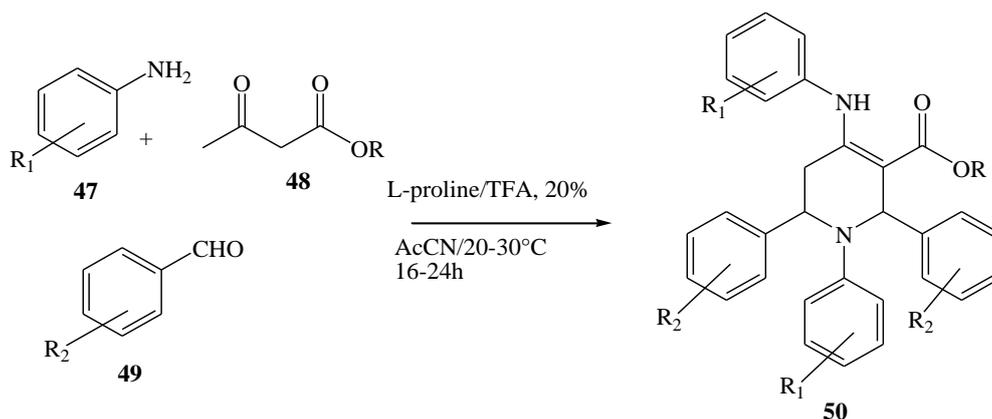


Schéma 3 : Synthèse de tétrahydropyridines à partir de différents aldéhydes aromatiques, d'anilines et de β -cétoesters

Les composés dérivés de 50 ont été dosés pour leur activité schizontocide sanguine contre la souche de *P. falciparum* 3D7.

Dans cette même voie, D. S. B. Ongarora et coll. [78] décrivent la relation structure- activité, l'évaluation *in vivo*, le mécanisme et l'étude bioactive des antimalariques benzohétérocyclique 4-aminoquinoline. Ces composés ont été synthétisés selon le schéma 4.

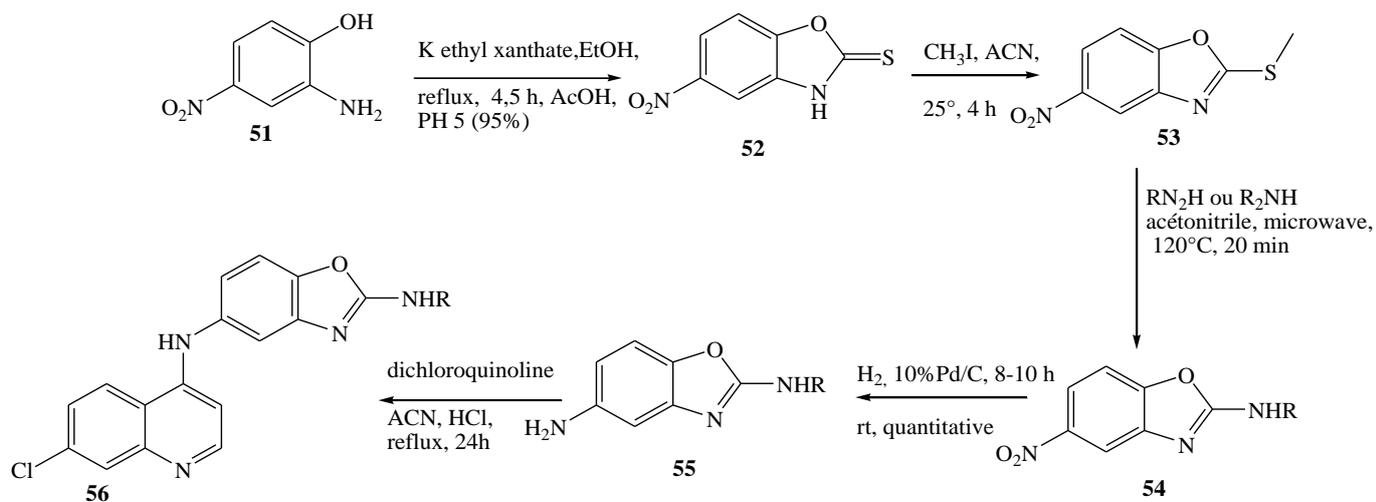
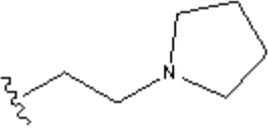
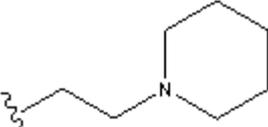
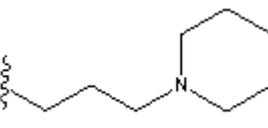
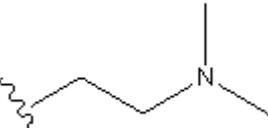
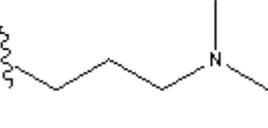


Schéma 4 : Synthèse de benzohétérocyclique 4-aminoquinoline

Les composés les plus puissants **57**, **58**, **59**, **60** et **61** présentaient des valeurs de CI50 égales ou comparables à celles de la chloroquine (0,001 μM .) contre la souche NF54 sensible à la chloroquine (Tableau 3). L'activité contre la souche NF54 ne varie pas beaucoup, allant de 0,001 à 0,019 μM .

Tableau 3 : Activité antipaludique de benzohétérocyclique 4-aminoquinoléine

Composés	R	NK54 (μM)	K1 (μM)
57		0,015	0,056
58		0,010	0,024
59		0,010	0,039
60		0,012	0,042
61		0,014	0,085

H. Kikuchi, et coll. [79] ont évalué l'activité antipaludéenne des analogues de la fébrifugine **62** (schéma 5). Des activités antipaludiques puissantes *in vitro* avec une sélectivité thérapeutique élevée contre *P. falciparum* pour les composés dérivés de **62** ont été découvertes. Les résultats indiquent que les dérivés de la fébrifugine **63** et **64** présentent des activités antipaludiques

puissantes (DE50) respectivement de 1,3 et 2,9 mmol/kg) meilleures que la chloroquine et l'artémisinine (DE50) 4,7 et 17,7 mmol / kg, respectivement. Le composé **66**, l'analogue C-9'-céto de **65**, a également présenté une bonne activité antipaludique et une sélectivité très élevée.

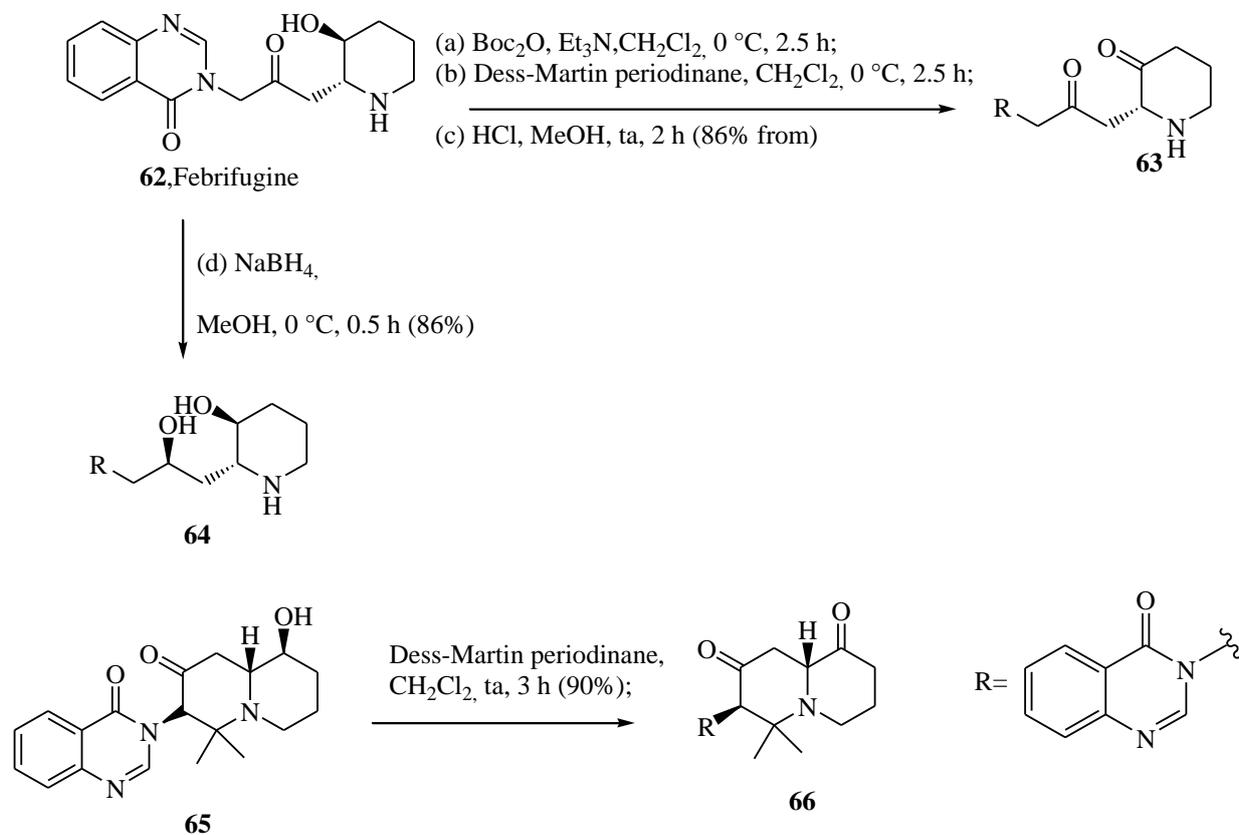


Schéma 5 : Synthèse d'analogues de la Febrifugine 62

S. Sabban et coll. [80] se sont inspiré des travaux de Padmanilayam et coll. et se sont intéressés à l'étude des activités antipaludiques des dispiro-1,2,4-trioxanes avec un anneau de pipéridine fusionné. Ils rapportent la première synthèse (schéma 6) de pipéridine 1,2,4-trioxanes **67-72**. La série de trioxanes a été testée contre la souche 3D7 de *Plasmodium falciparum*, et tous les 1, 2,4-trioxanes testés ont montré une activité antipaludique nano molaire. Le dérivé chlorhydrate d'amine **68** a montré la meilleure activité avec une CI50 de 121,33 nM et est considéré comme la drogue la plus puissante. Quant aux autres dérivés, le phénylsulfonyl **70a** a une activité modérée de 710 nM ; **70b** a une activité de 179,62 nM, **71** a une activité de 183,45 nM et le dérivé **72** a une activité de 174,23 nM.

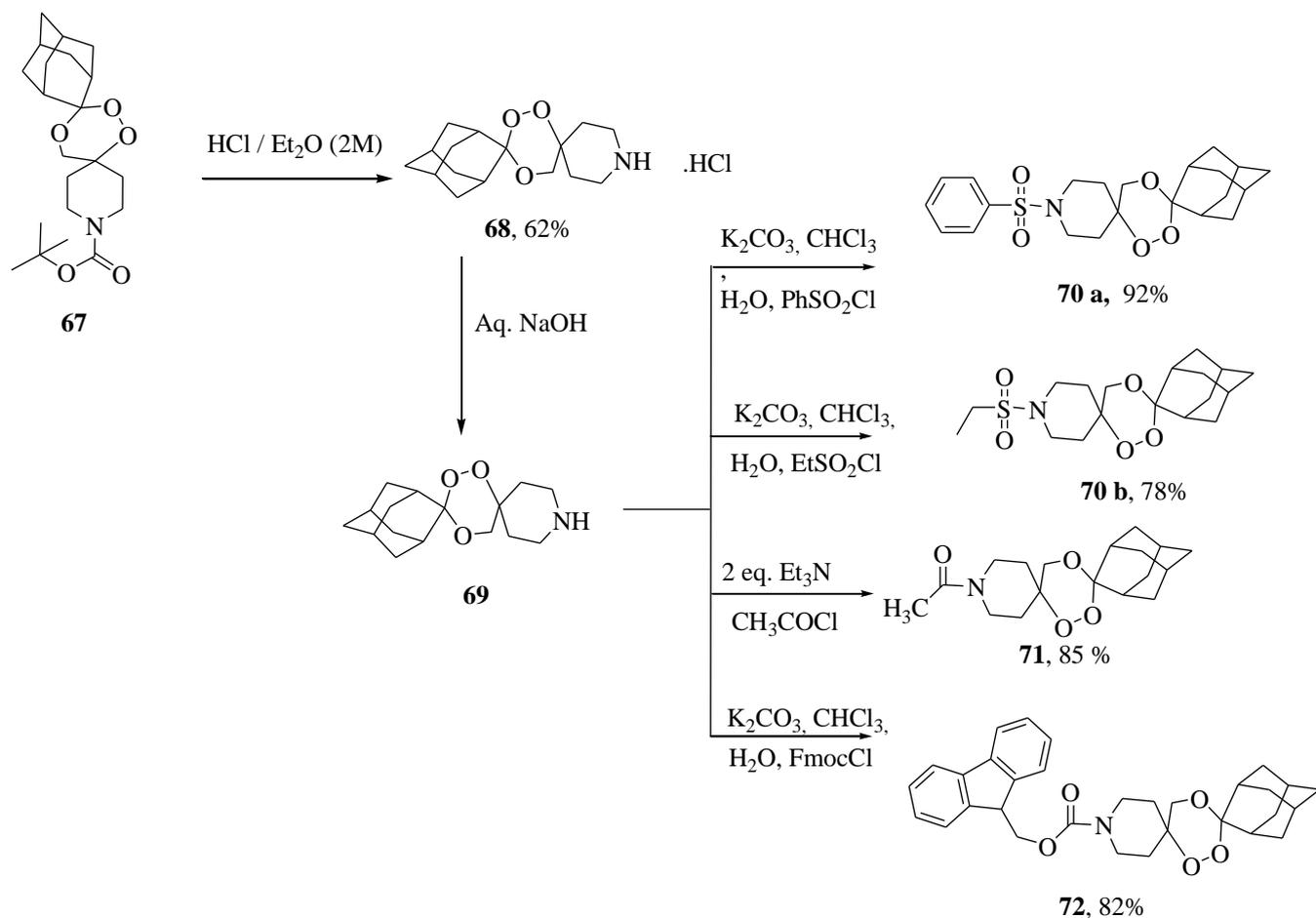


Schéma 6 : Synthèse de pipéridine 1, 2,4-trioxanes

Des antagonistes de la pipéridine-4-carboxamide CCR5 (TAK-220) avec une activité anti-VIH-1 très puissante ont été développés par S. Imamura et coll. [81]

Une série d'antagonistes de la pipéridine-4-carboxamide CCR5 contenant divers groupes polaires pour améliorer leur stabilité métabolique dans les microsomes hépatiques humains a été préparée.

Cette étude a conduit à la découverte du dérivé carbamoylé **77-1**, (**77-1**, TAK-220), qui présentait une affinité de liaison CCR5 élevée ($\text{CI}_{50} = 3,5 \text{ nM}$) et une puissante inhibition de la fusion membranaire ($\text{CI}_{50} = 0,42 \text{ nM}$), ainsi qu'une bonne stabilité métabolique. Le composé **77-1** inhibe fortement la répllication des isolats cliniques du VIH-1 utilisant CCR5 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain ($\text{CE}_{50} = 1,1 \text{ nM}$, $\text{CE}_{90} = 13 \text{ nM}$) et présente un bon profil pharmacocinétique chez les singes (BA) 29%). Les composés ont été obtenus selon le schéma 7.

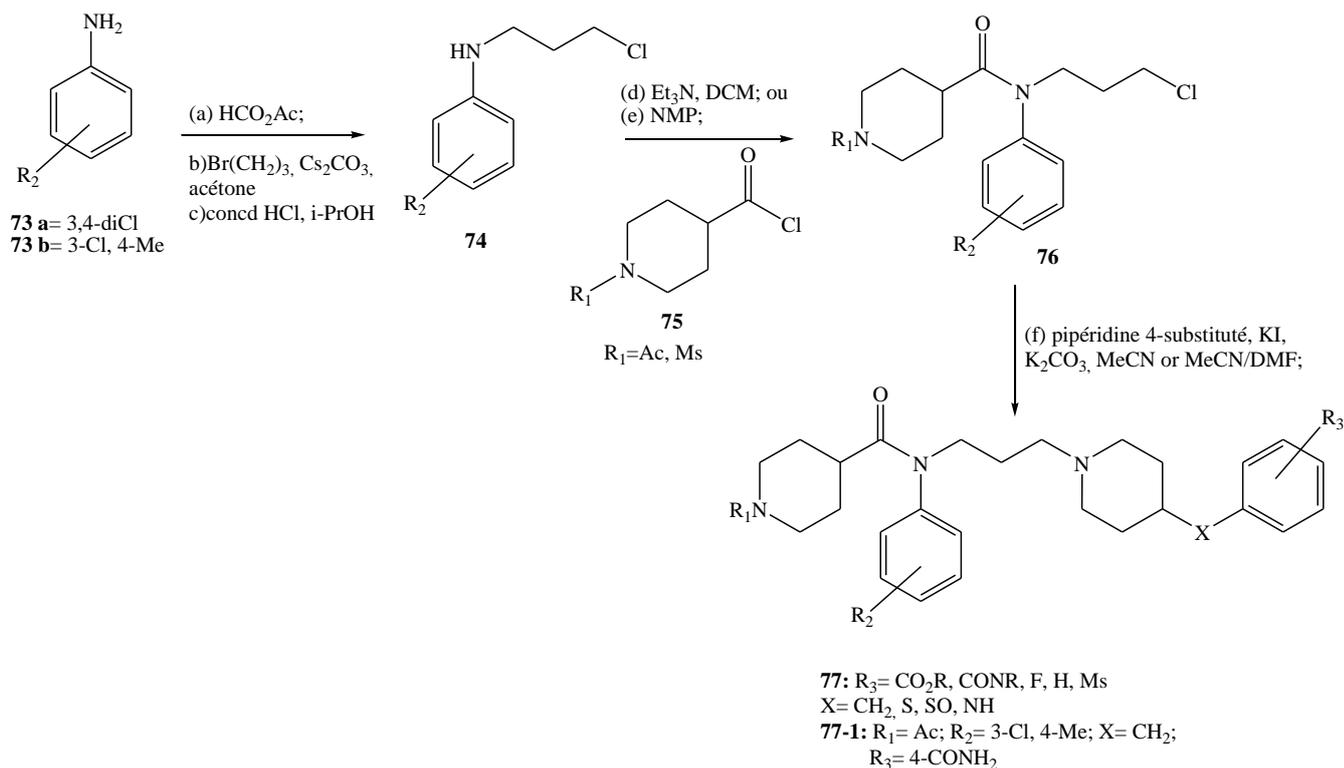


Schéma 7 : Synthèse de dérivé pipéridine-4-carboxamide 77

O. Diouf, et coll. [82] décrivent le profil pharmacologique *in vitro* de la nouvelle *N-N-N*-disubstituée 4-amino dérivés de benzylpipéridines comme antagonistes muscariniques. Une série de molécules contenant la 4-amino-pipéridine ainsi qu'une relation d'affinité structurale avec le récepteur M3-muscarinique a été synthétisée (schéma 8) et étudiée. Le composé **80-1** (**figure 28**) est un agent anticontractile aussi puissant *in vitro* que les composés de référence cliniques. De plus les composés dérivés de l'échafaudage à 4-amido ou 4-sulfonamido-*N*-benzylpipéridine peuvent avoir un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'incontinence urinaire et / ou irritable pour les syndromes de l'intestin.

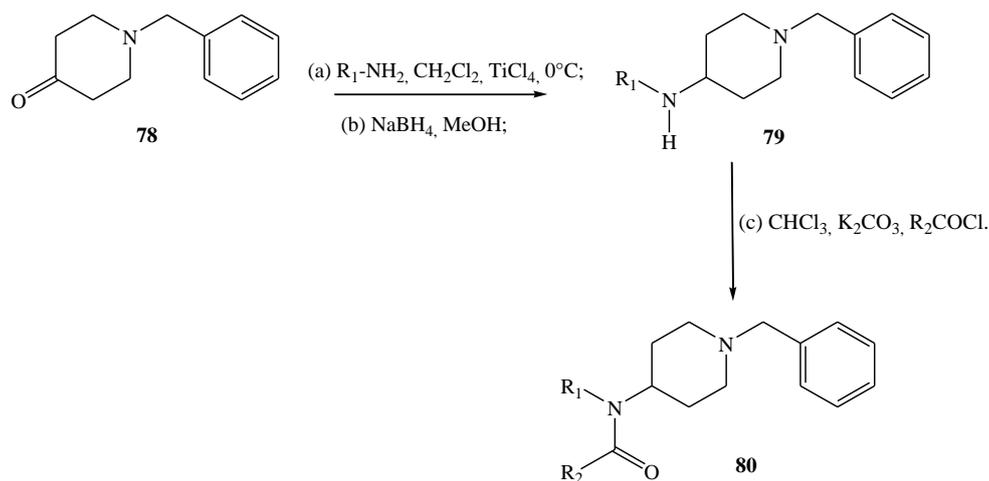


Schéma 8 : Synthèse de 4-amino dérivés de benzylpipéridine

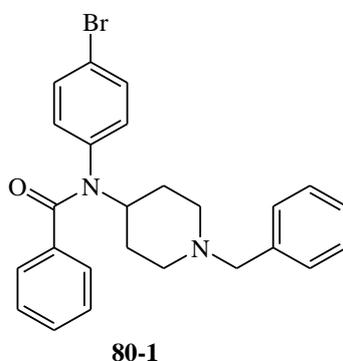


Figure 28 : Composé 80-1

En 2010, J. Z. Long et coll. [83] décrivent la synthèse, les relations structure-activités et les activités inhibitrices d'une série de carbamates pipéridine / pipérazine qui fonctionnent soit comme inhibiteurs sélectifs de MAGL (la monoacylglycérol lipase) ou comme inhibiteurs doubles de FAAH (l'amide d'acide gras hydrolase) et MAGL *in vivo*. Les carbamates de pipéridine / pipérazine montrent une excellente activité *in vivo*, augmentant les taux d'endocannabinoïdes cérébraux et produisant des effets comportementaux CB1-dépendants chez la souris, suggérant qu'ils représentent une classe prometteuse d'inhibiteurs pour l'étude des fonctions endogènes de MAGL et FAAH. La synthèse de ces composés est décrite dans le schéma 9. L'addition de groupes aryles diversement substitués à l'ester de la pipéridine a été réalisée en utilisant des anions d'aryllithium à $-78^\circ C$, qui ont été générés en traitant le bromure d'aryle approprié avec *t*-BuLi à la même température. Les composés 4-bisarylcarbinolpipéridine protégés par Cbz ont été déprotégés par hydrogénation sur Pd / C ou du KOH aqueux et enfin une condensation conduisent aux carbamates (schéma 9).

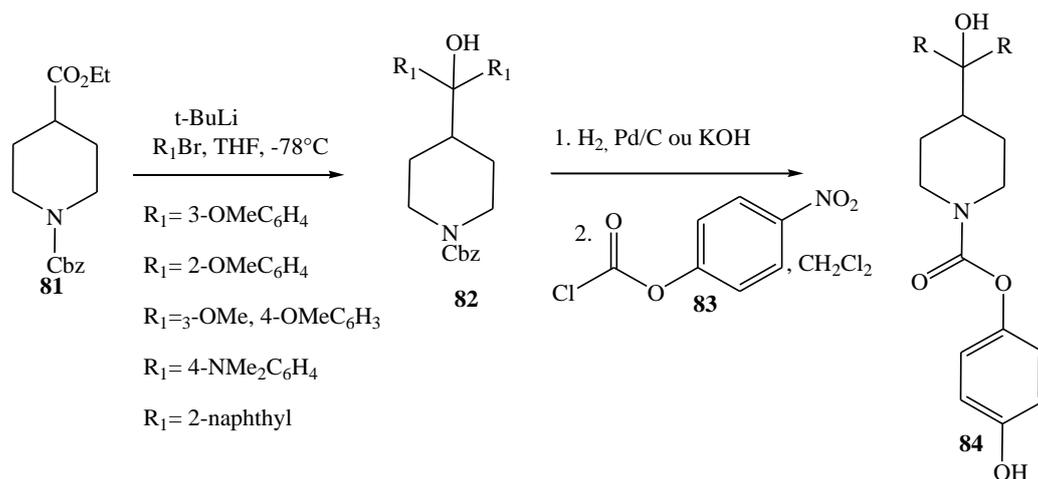


Schéma 9 : Synthèse de carbamates pipéridines

En 2000, la synthèse et l'activité de transporteur de mono amine des membres supplémentaires d'une série de pipéridines 3,4-disubstituées (analogues tronqués de la série WIN) sont décrites par A. P. Tamiz et coll. [84]. Tous les membres de cette série ont été préparés à partir de bromohydrate d'arécoline sous forme optiquement pure (schéma 10) et ont été évalués pour leur capacité à inhiber l'absorption de dopamine (DA), sérotonine (5-HT) et noradrénaline (NE) dans les terminaisons nerveuses du cerveau (synaptosomes). La plupart des composés préparés dans cette série sont des inhibiteurs de DAT (transporteur de dopamine) raisonnablement puissants (valeurs K_i de 4-400 nM) et ont une sélectivité pour le transporteur 5-HT par rapport au transporteur NE (3-9 fois) et au DAT (≈ 25 fois).

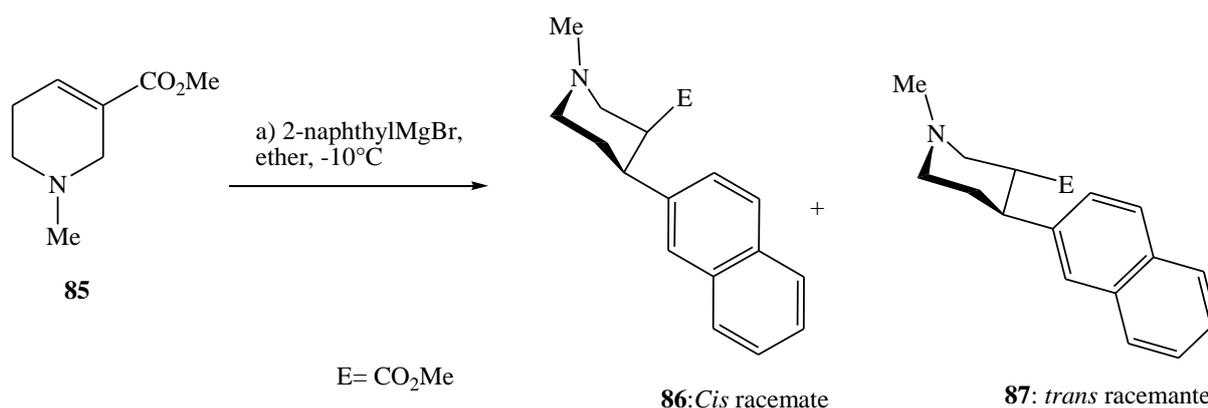


Schéma 10 : Synthèse de pipéridines 3,4-disubstituées

En 2014, E. Pinard [85] et coll. ont découvert les 3-amido-3-aryl-pipéridines, comme une nouvelle classe structurale d'inhibiteurs de GlyT1 qui a été préparée en utilisant le pyrrolidino-éthyl-amide. Plusieurs composés ont été synthétisés à partir du schéma 11. L'étude de la RSA

a permis d'identifier des composés puissants et sélectifs (molécule **89-1**) qui ont démontré des propriétés analogues à celle d'un médicament prometteur *in vitro*.

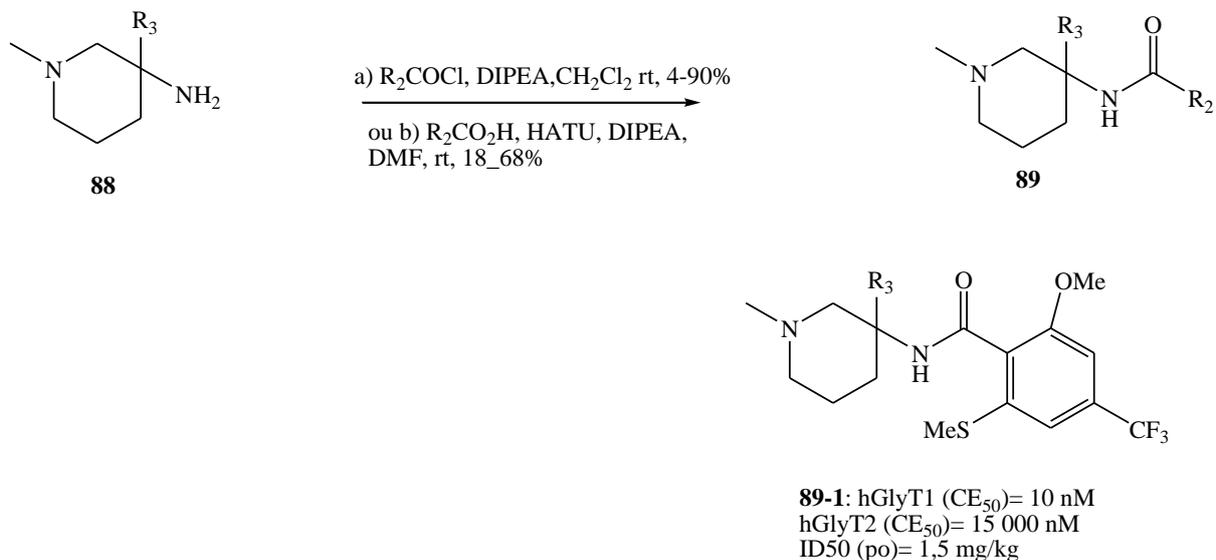


Schéma 11 : Synthèse de 3-Amido-3-aryl-pipéridine

En 1999, M. G. N. Russell et coll. [86] décrivent le développement d'agonistes sélectifs des récepteurs h5-HT1D en tant qu'agents antimigraineux potentiels pouvant produire moins d'effets secondaires. Une série de 3- [3-(pipéridin-1-yl)propyl] indoles a été synthétisée (schéma 12).

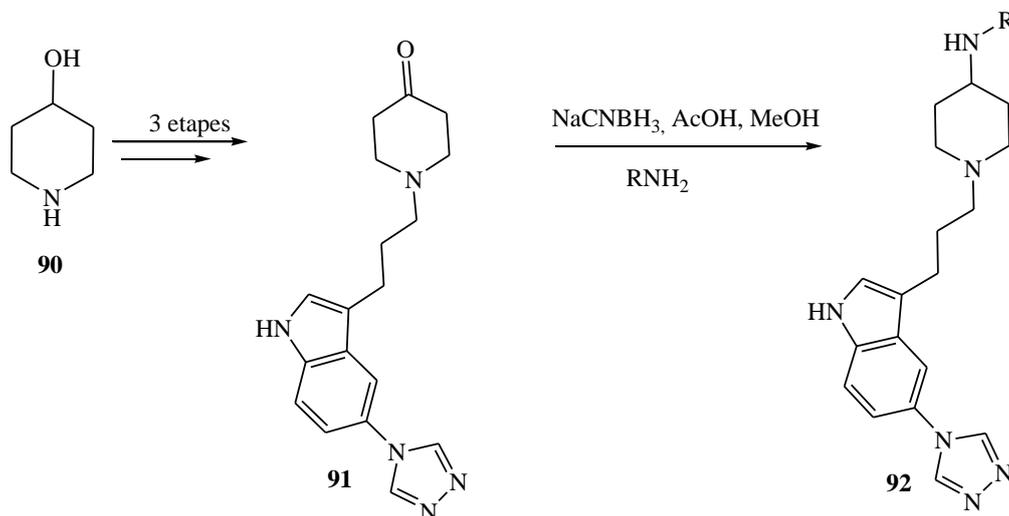


Schéma 12 : Synthèse de 3- [3- (pipéridin-1-yl)propyl] indoles

Ainsi, le composé **92-1** (L-772, 405, figure 29) a été identifié comme un agoniste complet du récepteur h5-HT1D de haute affinité ayant une sélectivité de 170 fois sur les récepteurs h5-

HT1D et sur les récepteurs h5-HT1B. Ce composé présente une très bonne sélectivité sur une gamme d'autres récepteurs de la sérotonine et de la non-sérotonine.

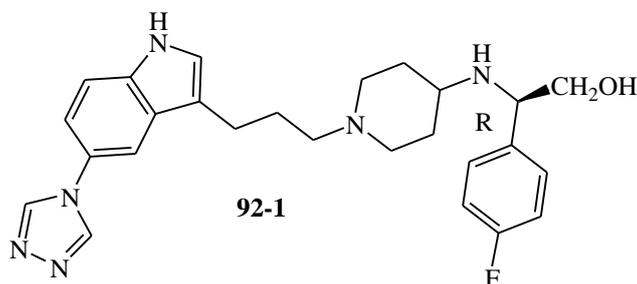


Figure 29 : Composé 92-1

Une série de nouveaux dérivés peptidiques non covalents contenant de la pipérazine ou de la pipéridine possédant un résidu néopentyl-asparagine a été synthétisée et évalués pour leurs activités inhibitrices du protéasome par R. X. Zhuang et coll. [87] (schéma 13). Plusieurs composés sont synthétisés, 15 analogues ont montré des activités inhibitrices du protéasome plus puissantes que le carfilzomib **97** témoin positif, qui possédait également une activité contre la prolifération contraire à deux lignées cellulaires MM RPMI-8226 et MM-1S.

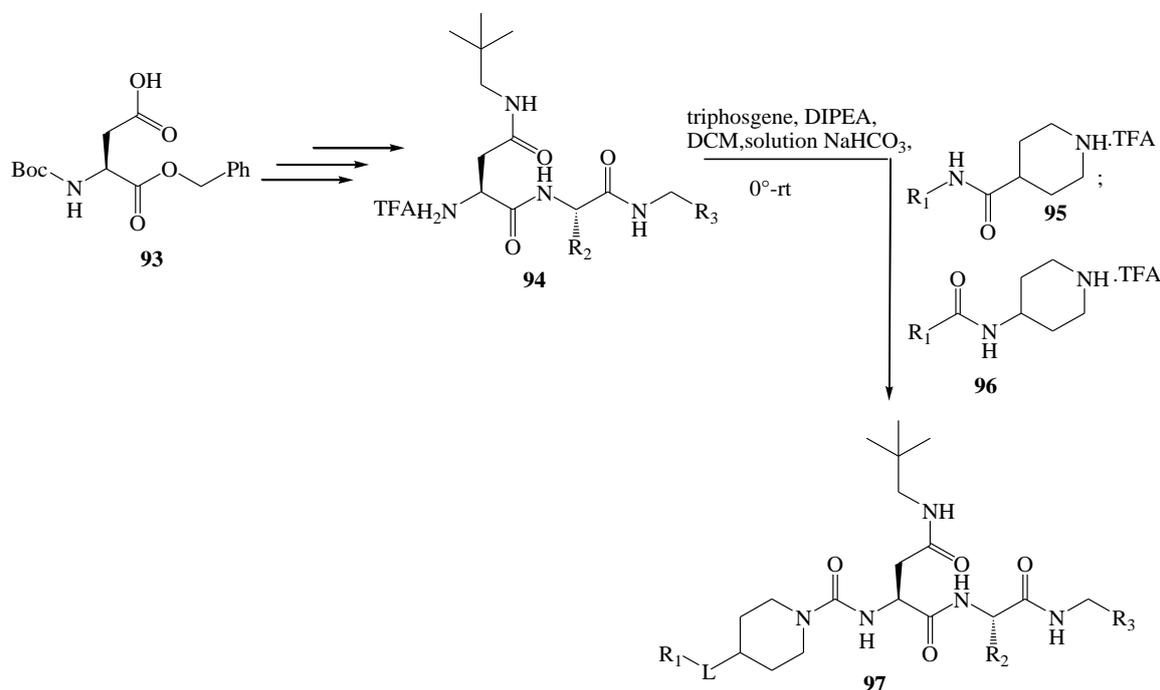


Schéma 13 : Synthèse d'analogues de pipéridine dérivés peptidiques

Ils décrivent le composé **97-1** comme étant le composé le plus puissant (CI50 : RPMI-8226 $8,4 \pm 0,8$ nM ; MM-1S : $6,3 \pm 0,8$ nM) montrant une activité inhibitrice modérée et réversible du

protéasome des cellules sanguines dans le dosage *in vivo*. Ce composé possède une demi-vie deux fois plus longue que l'analogue de dipeptide correspondant sans anneau de pipéridine **98**.

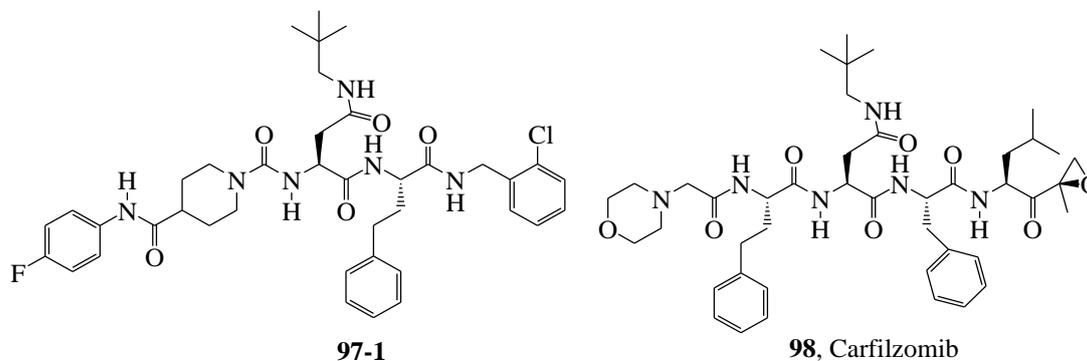


Figure 30 : Composés 97-1 et 98

T. Ryckmans et coll. [88] ont décrit des antagonistes NK1 et des composés inhibant la recapture de la sérotonine (schéma 17). La synthèse et l'étude de la relation structure-activité (RSA) d'une nouvelle classe d'antidépresseurs potentiels sont développées. Le composé **102** présentant des affinités modestes tant pour le récepteur NK1 que pour la recapture de la sérotonine a été utilisé comme point de départ de leur étude. Le composé **101-1** présente de bonnes affinités tant pour le récepteur NK1 que pour le site de recapture de la sérotonine (32 et 25 nM, respectivement).

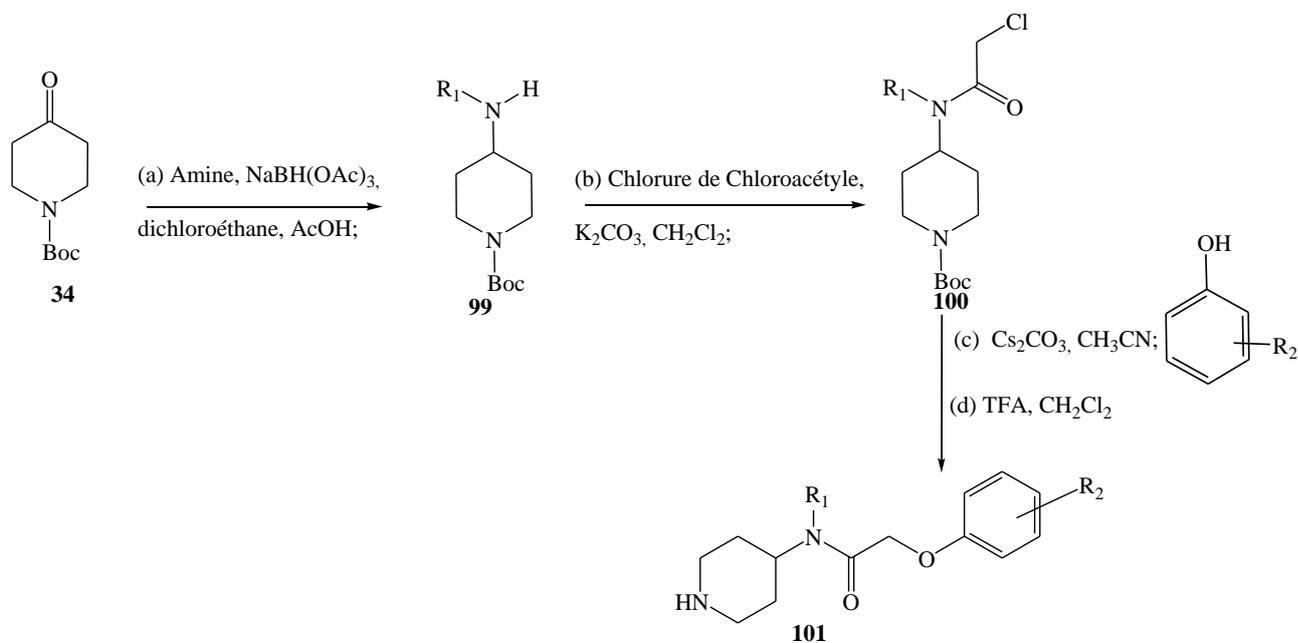


Schéma 14 : Synthèse de composés 101

Le composé **101-1** s'est comporté sous la forme d'une substance inhibitrice de NK1 inhibant la contraction induite par P de l'iléon isolé de cobaye 34 (valeur de pA2 de 6,88).

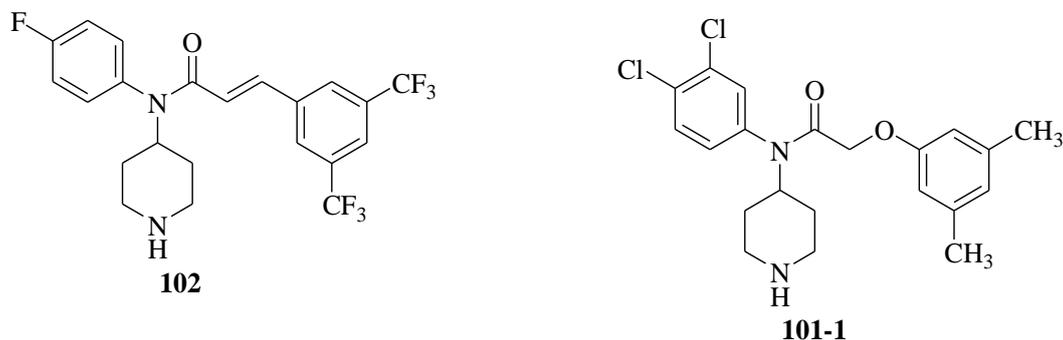


Figure 31 : Composés 102 et 101-1

Une nouvelle série de pipéridine inhibitrice de la farnésyl transférase (FTase) est décrite par S. Nara et coll. [89]. Ils ont montré que tous les quatre substituants du noyau pipéridine jouaient un rôle important pour l'inhibition de la FTase. Cette classe de composés inhibait la farnésyl transférase d'une manière compétitive par rapport à Ras. La résolution optique de plusieurs inhibiteurs puissants a révélé que les énantiomères (+) présentaient une puissante inhibition de la farnésyl transférase (+) - **104** inhibant la FTase avec un CI50 de 1,9 nM. Les composés actifs sont synthétisés selon le schéma 15.

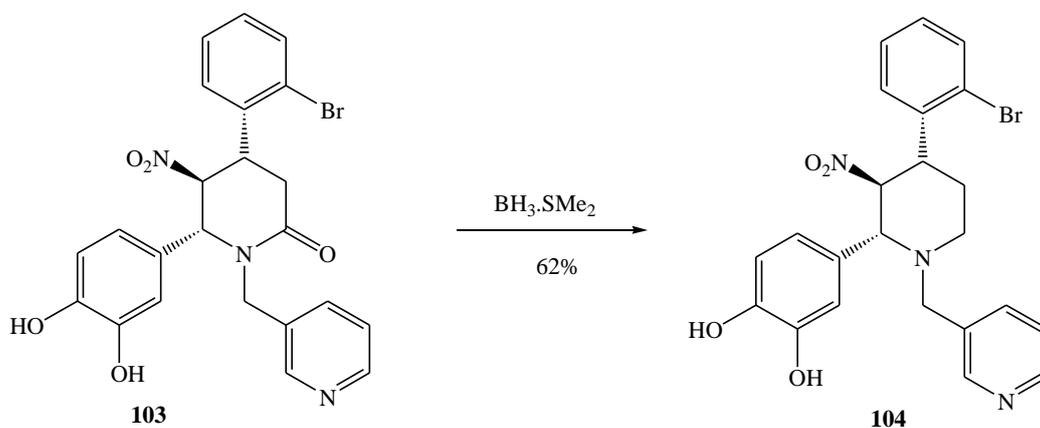


Schéma 15 : Synthèse de pipéridine inhibitrice de la farnésyl transférase

En 1993, J. C Kim et coll. [90] décrivent l'activité anti tumorale des dérivés du 4-aza-cholestane contenant la fonction nitroso urée. Les composés sont synthétisés selon le schéma 16. La transformation de **105** en trois étapes a conduit au composé **106** qui par deux voies de synthèses a fourni les composés **107** et **108**. L'activité anti tumorale des nitrosourées stéroïdiennes a été évaluée contre le sarcome 180 et a montré une activité modeste *in vitro*.

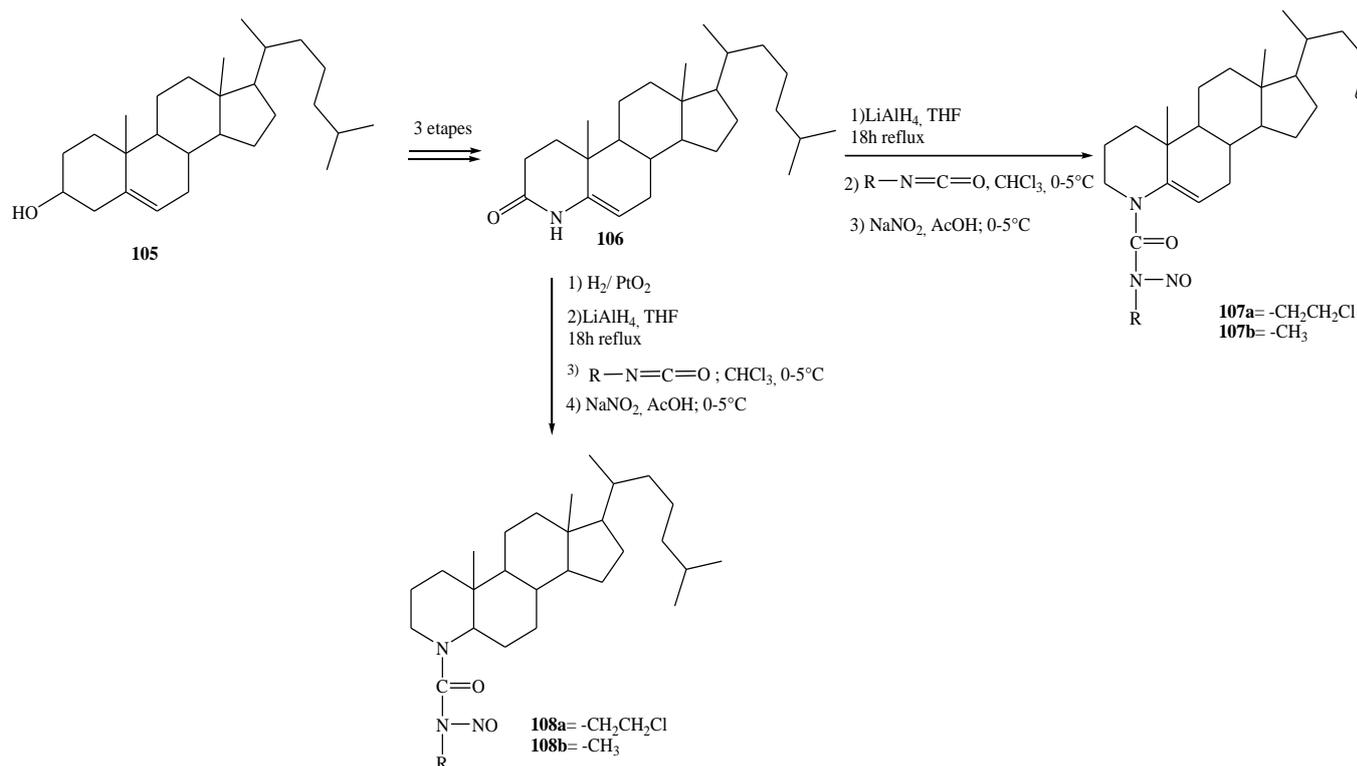
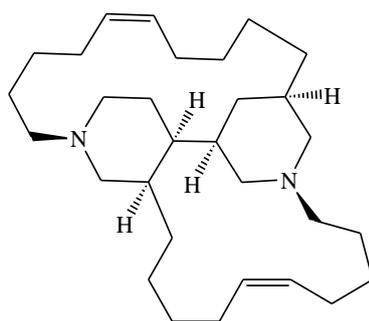


Schéma 16 : Synthèse des dérivés du 4-aza-cholestane

En 2010, X. Wei et coll. [91] décrivent l'activité biologique d'alkaloïdes bis-pipéridines. Le composé **109** a été extrait de l'éponge marine *Neopetrosia proxima* collectée au large de la côte ouest de Porto Rico. La néopetrosamine A (**109**) présente une activité inhibitrice contre le cancer du mélanome MALME-3M, la leucémie CCRFCM et le cancer du sein MCF7 avec des valeurs CI_{50} de 1,5 ; 2,0 et 3,5 μM), respectivement. La néopetrosamine A (**109**) a montré une activité antiplasmodium contre *Plasmodium falciparum* avec une valeur CI_{50} de 2,3 μM .



109 Néopetrosamine A

Figure 32 : Néopetrosamine A

En 2016, la synthèse stéréosélective de diverses pipéridines 3,4,5-trisubstituées et leur activité antioxydante sont rapportées par J. H. Kim et coll. Les pipéridines 3,4,5-trisubstituées contenant du TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle) et un groupe hydroxy proximement situé

dans l'espace présentaient une bonne activité antioxydante. Certains de ces composés ont montré des valeurs de CI50 dans une plage nanomolaire, comparable à celle de TEMPO [92] (schéma 17).

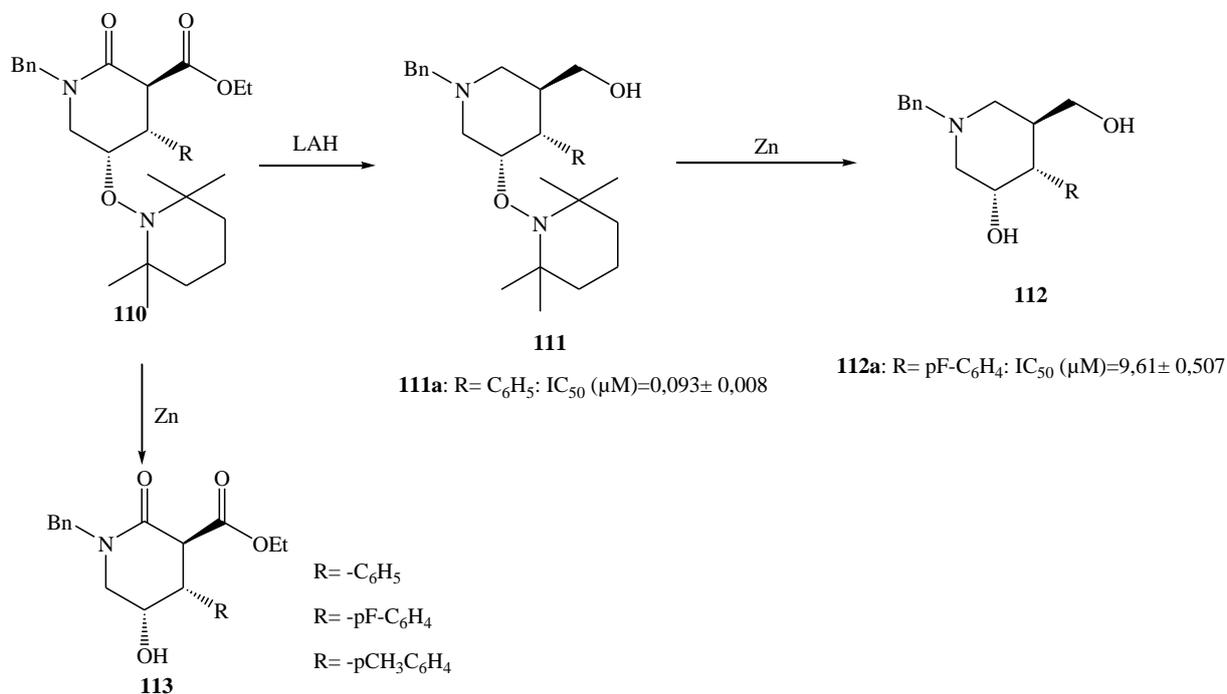


Schéma 17 : Synthèse des dérivés de pipéridines 3,4,5-trisubstituées

En 2014, une approche diastéréosélective des pipéridines substituées énantio-enrichies et l'évaluation de la cytotoxicité *in vitro* est décrite par G. Kumaraswamy et coll. [93]. En effet, une série de dérivés de 2,6-cis pipéridine hautement substitués et stéréo-orientés a été synthétisée (schéma 18), et évaluée pour leur activité anticancéreuse dans les cellules cancéreuses (A549 : cancer du poumon (CCL-185), MCF7 : cancer du sein (HTB-22) ; DU145 : cancer de la prostate (HTB-81) et HeLa : cancer du col de l'utérus (CCL-2).

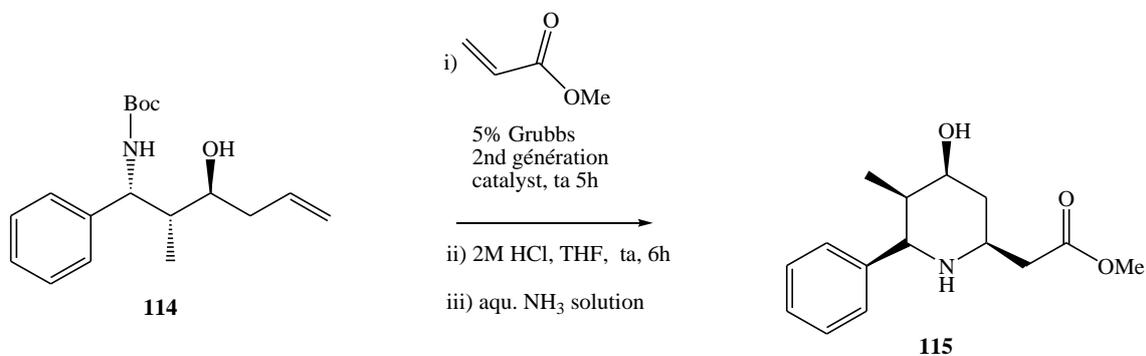


Schéma 18 : Synthèse de dérivés de pipéridines énantio-enrichies

Les composés **115a** et **115b** ont une excellente activité contre toutes les souches.

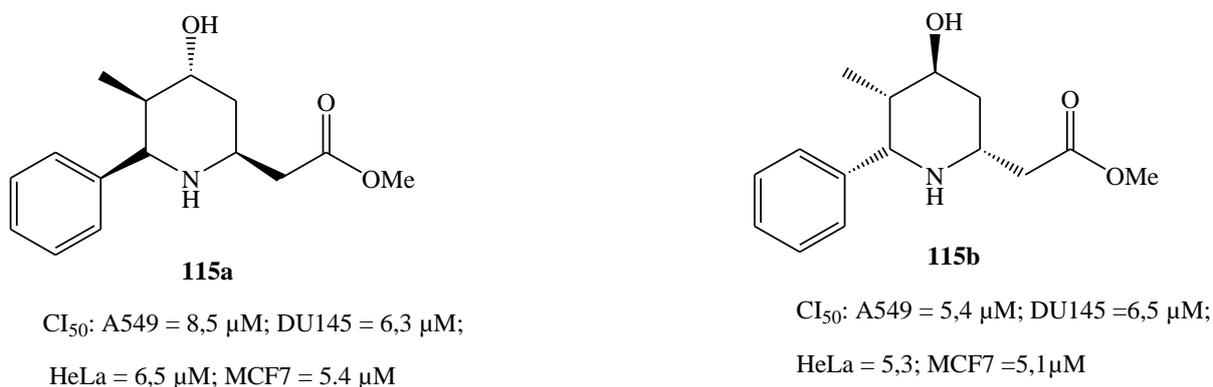


Figure 33 : Composés 115a et 115b

Dans cette même lancée, en 2018, vingt-cinq pipéridines hautement fonctionnalisées ont été étudiées en tant qu'agents piègeurs de radicaux et agents antitumoraux potentiels. Ainsi, le composé **116** s'est avéré être le plus actif, capturant 42% des espèces radicalaires. Le composé **117** était le plus actif contre MCF7 et HT29 et le plus sélectif avec un indice de sélectivité de 156,0 [94].

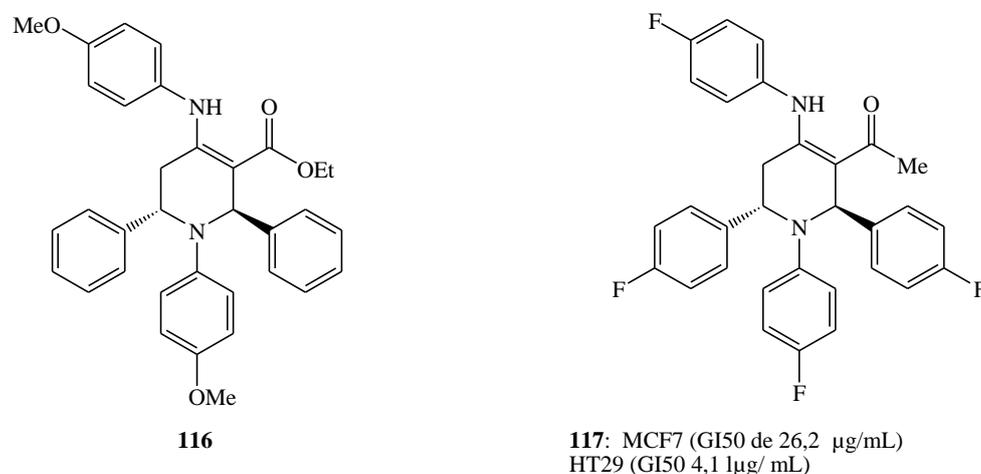


Figure 34 : Pipéridine hautement fonctionnalisée

En 2002, quatre Perhydroquinoléines ont été isolées à partir d'une nouvelle espèce de *Didemnum* sp [95]. Deux d'entre eux ont révélé des activités antiplasmodiale et antitrypanosomienne significatives (figure 35). La faible cytotoxicité des molécules isolées et testées dans cette étude les rend appropriées comme modèles pour le développement d'agents thérapeutiques potentiels.

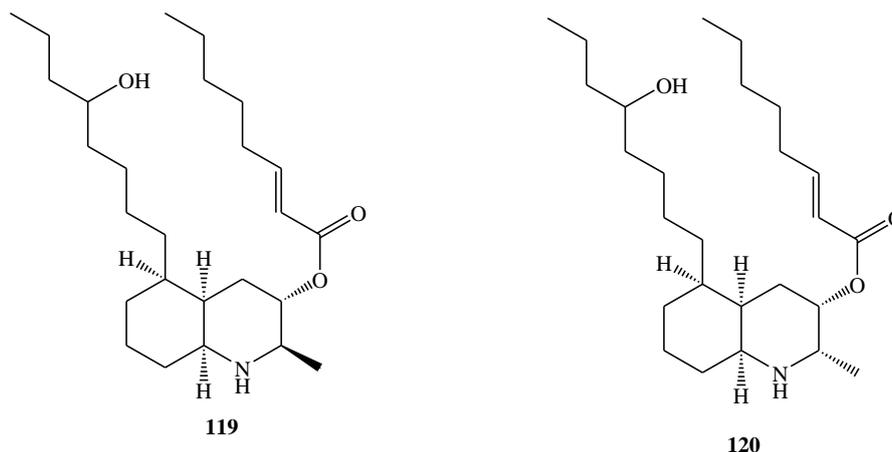


Figure 35 : Perhydroquinoléines

Des brevets des composés contenant comme principe actif le noyau de pipéridine sont aussi décrits. C'est ainsi qu'en 2010 [96] des composés contenant comme principe actif les dérivés de pipéridines sont utilisés comme antagonistes du récepteur de l'hormone de concentration de la mélanine. Les composés agissent comme antagonistes contre le récepteur de l'hormone de concentration de mélanine et sont utiles en tant que médicaments pour des maladies centrales, des maladies circulatoires ou des maladies métaboliques.

En 2002 [97], des pipéridines substituées sont utilisées en tant qu'agoniste du récepteur de la mélanocortine-4. Leur invention concerne également des procédés de traitement d'un dysfonctionnement sexuel avec un composé qui est un agoniste sélectif de MC-4R par rapport à tout autre récepteur humain de mélanocortine. Le composé **122** (figure 36) en est un exemple.

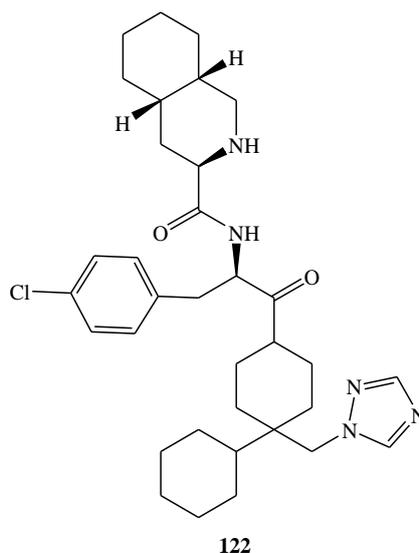


Figure 36 : composé 122

II. Objectif des travaux de recherche

Face à une potentielle impasse thérapeutique pour le traitement du paludisme, de nouvelles molécules doivent aujourd'hui être développées pour préparer les médicaments de demain. Ainsi, l'objectif principal de ce travail est l'obtention d'une nouvelle classe de molécules présentant des propriétés antipaludéennes. Ces molécules devront être accessibles à moindre coût et présenter peu d'effets secondaires. Nous avons vu dans le paragraphe précédent que certains dérivés de la pipéridine présentent des propriétés antiparasitaires intéressantes. La pipéridine étant une molécule aisément accessible à faible coût et facilement modulable, nous allons l'utiliser comme échafaudage moléculaire

C'est pourquoi nous avons proposé ce projet de recherche qui est articulé sur la conception, la synthèse et les tests biologiques antipaludéens de cette nouvelle classe de molécules dérivées de la pipéridine.

Plusieurs cibles chimiques peuvent être définies (Figure 37).

Les cibles 1 et 2 représenteront le travail principal de cette thèse. Dans ces cibles, la pipéridine sera substituée en position 1 (atome d'azote) et en position 4.

En position 1, c'est un substituant benzyle différemment substitué qui sera introduit, tandis qu'en position 4 nous introduirons un atome d'azote qui portera deux (2) autres substituants, d'une part, pour les cibles 1 et 2, un substituant aromatique différemment substitué et d'autre part, pour la cible 1 un dérivé phényloxyacétique et pour la cible 2 un dérivé de l'acide cinnamique.

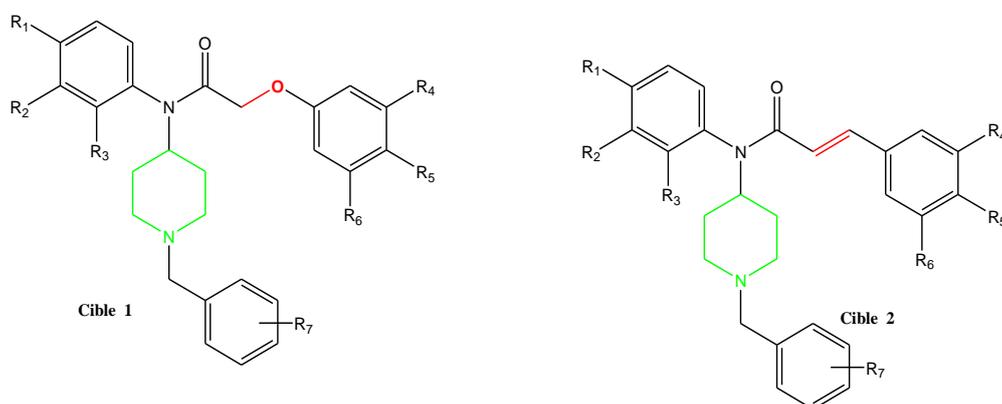


Figure 37 : Cibles 1 et 2

La cible 3 est une variante de la cible 1 où l'atome d'azote en position 4 ne porte plus directement un substituant aromatique, mais un substituant benzylique et dans la cible 4 la pipéridine sera remplacée par une structure bicyclique de type perhydroquinoléine (Figure 38).

Ces molécules une fois synthétisées, feront l'objet d'études bioactives sur des souches de *Plasmodium falciparum* (3D7 et W2).

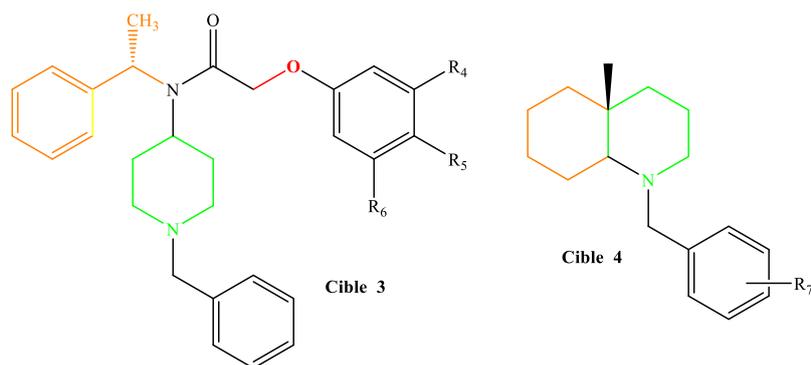


Figure 38 : Cibles 3 et 4

Ainsi, plusieurs thématiques principales seront étudiées :

- La synthèse de dérivés 4-amino pipéridines impliquant des réactions d'amination réductrice et de substitutions de type SN1 (cible 1,2 et 3).
- Le développement de la réaction de Michael asymétrique utilisant les imines/énamines chirales d'une part en série acyclique avec accès à des dérivés chiraux du glutamate et d'autre part en série cyclique conduisant à la synthèse asymétrique de pipéridines bicycliques.
- Tests bioactifs antipaludiques sur des souches chloroquine-sensible (3D7) et chloroquine-résistant (W2).

Conclusion

Dans cette étude non exhaustive, nous avons vu que la présence de l'anneau du noyau pipéridine dans une molécule joue un rôle déterminant sur l'activité biologique de cette dernière. Ainsi, cette analyse bibliographique a permis d'orienter notre choix sur la présence de la pipéridine dans nos molécules cibles.

***CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES
DE DÉRIVÉS 1-BENZYL-4-AMINOPIPÉRIDINES***

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DE DERIVES 1,4-AMINOPIPERIDINES

Dans ce chapitre nous allons présenter la synthèse des dérivés 1,4-aminopiperidines dans la première partie et leurs activités biologiques dans la deuxième partie.

I. Synthèses des dérivés 1,4-aminopiperidines

Le schéma 18 ci-dessous illustre notre approche synthétique de la molécule **123** précurseur de la cible **1**. L'amination réductrice de **127** avec **34** au moyen de l'acétate borohydrure de sodium pourrait conduire au composé **126**. Une condensation de **126** avec **125** (dérivé d'acide cinnamique ou phénoxy acétique) fournirait le composé **124**. Une déprotection de **124** au moyen de l'acide trifluoroacétique devrait donner le composé **123**. Enfin une transformation chimique par pharmaco-modulation sur l'atome d'azote de la piperidine devrait fournir la molécule cible **1** (Schéma 18).

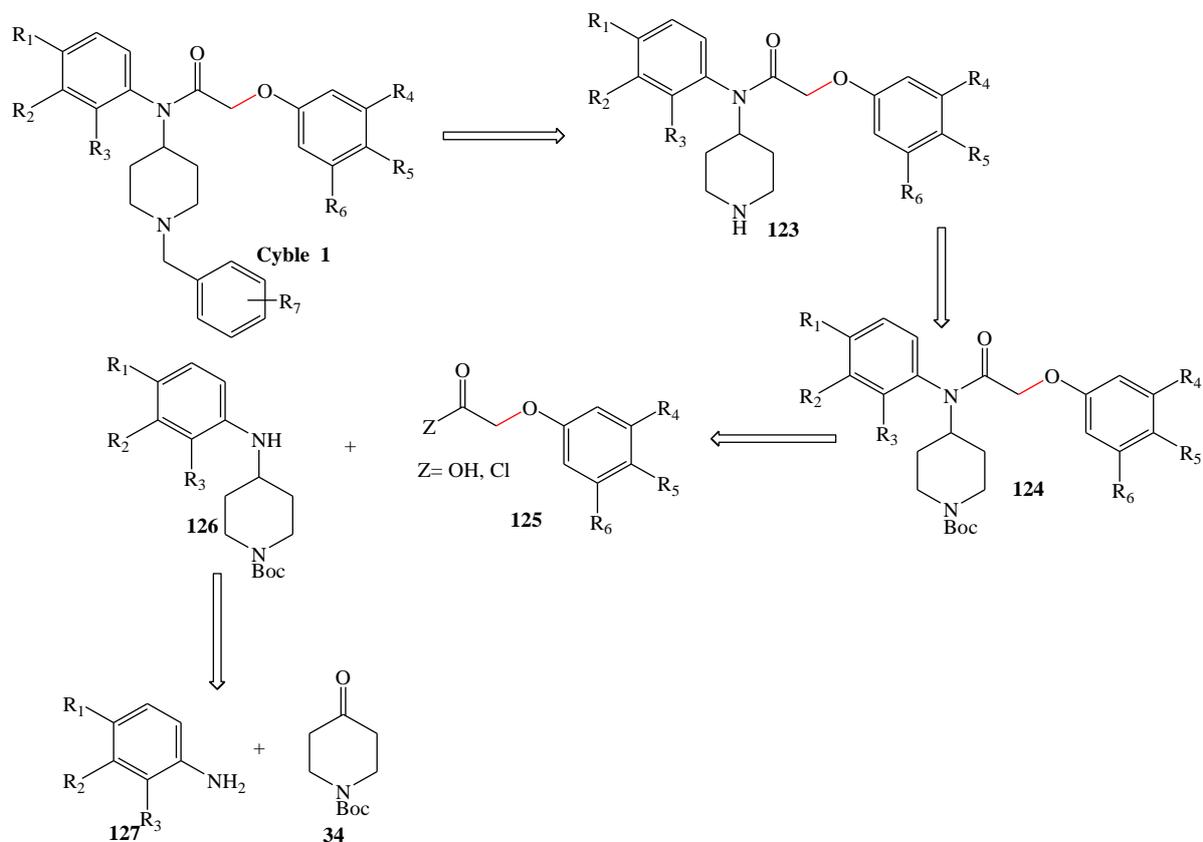


Schéma 18 : Schéma rétro synthétique de la cible 1

I.1. Synthèses des dérivés 1-boc-4-aminopipéridines

La première étape de cette réaction consiste en une amination réductrice qui est une méthode déjà décrite dans la littérature [8, 98-101] . Nous avons souvent eut recours à la réaction d'amination réductrice qui est une étape clé de cette synthèse.

I.1.1. Amination réductrice

L'amination réductrice est une méthode de synthèse des amines substituées à partir d'amine de départ et de composés carbonylés.

L'amination réductrice des aldéhydes et des cétones est une réaction de base et constitue l'un des outils les plus utiles et les plus importants dans la synthèse de différents types d'amine. Généralement, la réaction passe par la formation initiale d'une carbinolamine **c** intermédiaire, qui se déshydrate pour former une imine (base de Schiff) ou un ion iminium **d**. La réduction de **d** produit le composé aminé **e**.

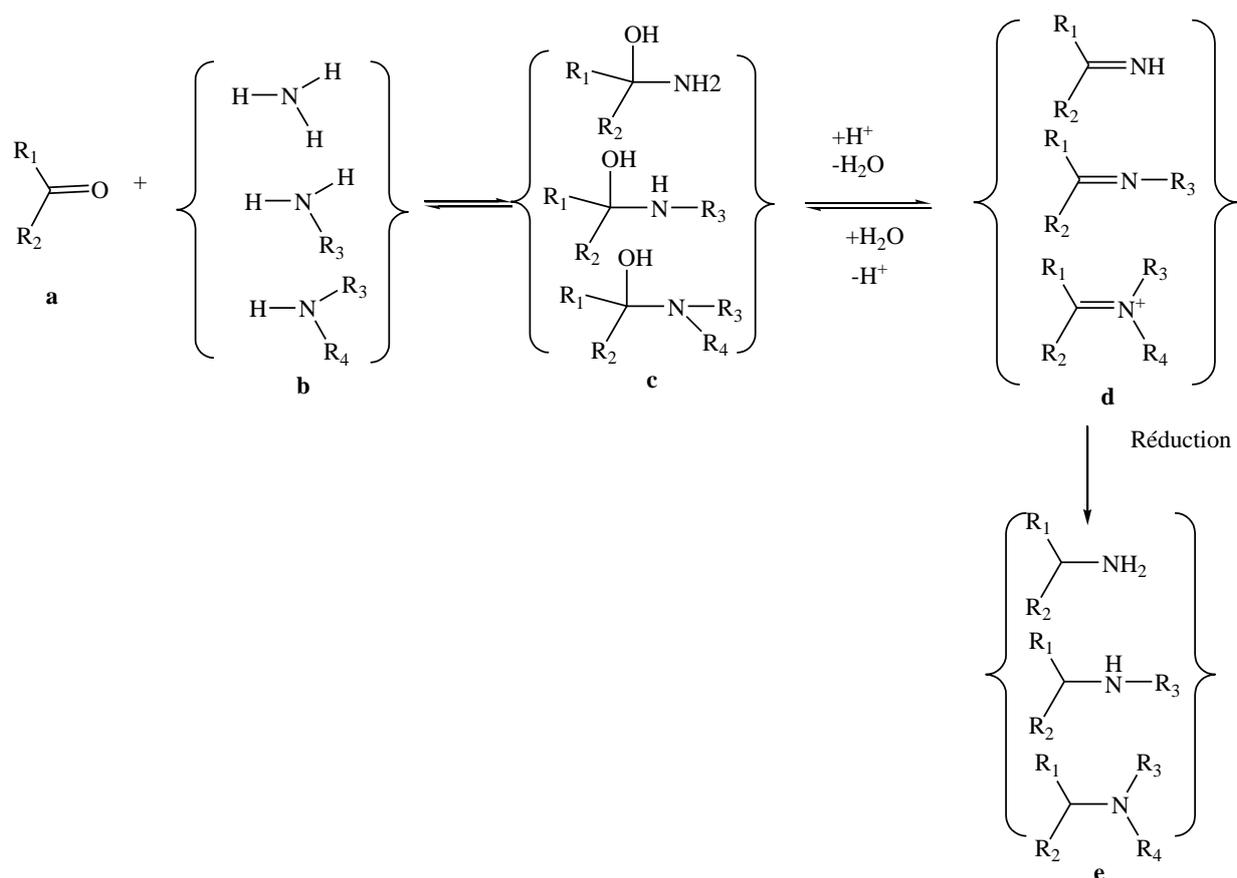
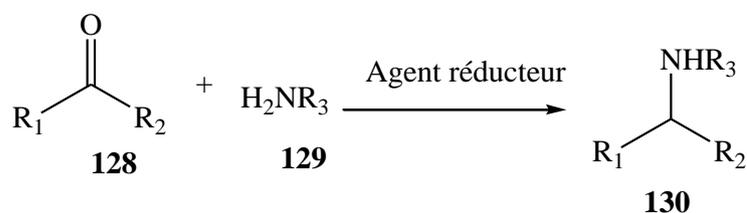


Schéma 19 : Schéma général d'amination réductrice

Deux méthodes de synthèse sont couramment utilisées. L'une est l'amination réductrice, qui est appelée réaction directe. Pour la méthode directe le produit est obtenu sans formation préalable

de l'imine intermédiaire ou du sel d'iminium. Cette réaction se fait en mélangeant en one pot, le composé aminé et le composé carbonylé en présence d'un agent réducteur adéquat. L'agent réducteur doit réduire sélectivement les imines (ou les ions iminium) formés [98, 102].

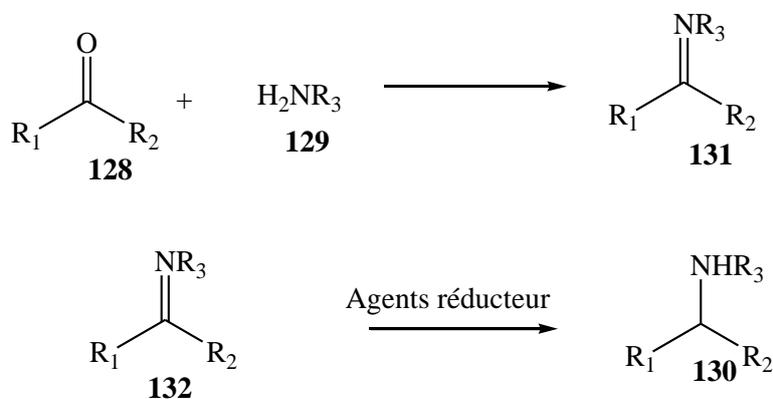


$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{alkyl, aryl ou hétérocycle}$

$\text{R}_2 = \text{H, alkyl, aryl ou hétérocycle}$

Schéma 20 : Méthode directe

La deuxième méthode est dite indirecte ou par étape. Pour cette méthode il y'a la formation préalable d'imine intermédiaire ou parfois d'énamine ou d'iminium suivie d'une réaction séparée. Dans ce cas-ci le choix de l'agent de réducteur n'est pas aussi important car il n'y a pas de compétition avec un composé carbonylé [98, 102].



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{alkyl, aryl ou hétérocycle}$

$\text{R}_2 = \text{H, alkyl, aryl ou hétérocycle}$

Schéma 21 : Méthode indirecte

Une variété d'agents de réduction efficaces pour ces conversions est utilisée : l'hydrogénation catalytique [103], l'utilisation d'hydrure (NaBH_3CN) [99, 104-105], triacétoxyborohydrure de sodium [$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$] [106-110], pyridine-borane (pyr-BH_3) [111], $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4 / \text{NaBH}_4$ [112-

116], résine échangeuse de borohydrure 6, $Zn(BH_4)_2 / SiO_2$ [117], Bu_3SnH / SiO_2 [118], et $PhSiH_4 / Bu_2SnCl_2$ [119] et bien d'autres ont été développés.

L'amination réductrice directe est la méthode de choix et la plus commode en général [98].

Les deux méthodes d'amination réductrice directe les plus couramment utilisées diffèrent dans la nature de l'agent réducteur.

L'hydrogénation catalytique est une méthode d'amination réductrice très efficace, en particulier dans les réactions à grande échelle [120]. L'hydrogénation catalytique est restée l'une des méthodes couramment appliquées pour effectuer cette transformation, qui est cependant incompatible avec un certain nombre de groupes fonctionnels autrement réductibles tels que les liaisons multiples nitro, cyano et "C-C" [112].

La seconde méthode utilise des hydrures comme agents réducteurs. Ainsi, les aminations réductrices avec $NaBH_3CN$ sont réalisées avec succès en utilisant un excès de cinq fois d'amine à pH 6-8. Cependant, le réactif $NaBH_3CN$ est très toxique et produit des sous-produits toxiques tels que HCN et NaCN lors du traitement [98]. L'utilisation de $NaBH_3CN$ n'est pas acceptable dans le contexte de la synthèse verte, en particulier dans l'industrie [121]. La recherche d'alternative aux cyanohydroborates comme réducteurs pour l'amination réductrice est poursuivie. Ainsi, le triacétoxyborohydrure $NaBH(OAc)_3$ de sodium est introduit comme agent réducteur et est devenu l'un des plus utilisés pour réaliser des réactions d'amination réductrice avec de nombreuses applications et publications. La première réaction utilisant du triacétoxyborohydrure $NaBH(OAc)_3$ de sodium est rapportée au schéma 22 [98].

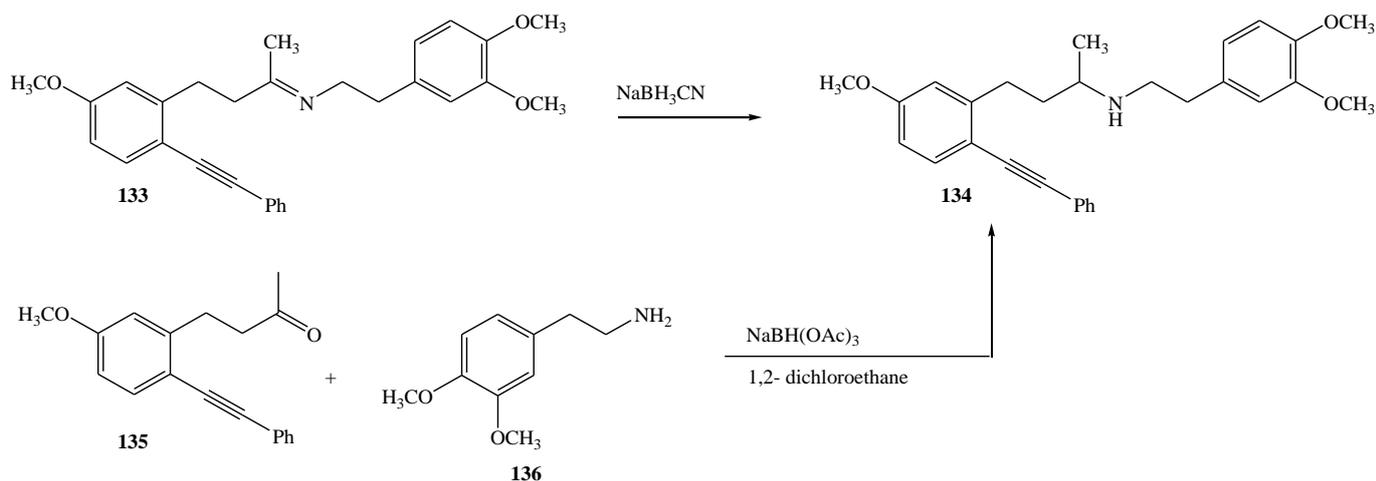


Schéma 22 : Première amination réductrice directe utilisant du $NaBH(OAc)_3$.

Au cours de cette réaction d'excellents rendements sont obtenus et la réaction s'effectue à température ambiante. Le solvant de choix est le 1,2- dichloroéthane, mais les solvants comme

le THF, l'acétonitrile ou le DMF sont utilisés. En général, de nombreux solvants aprotiques polaires sont appropriés pour cette réaction [98]. De l'acide faible est additionné dans le milieu réactionnel pour faciliter la réaction. Pour ce faire, l'acide acétique est souvent utilisé. Dans la plupart des cas le produit brut isolé est purifié par recristallisation.

Conditions standards :[98]

Pour les cétones : Cétone (1eq), Amine (1,05-1,1eq), AcOH (1eq), NaBH(OAc)₃ (1,4 eq) dans du DCE ou du THF comme solvant à la température ambiante.

Pour les aldéhydes : Aldéhyde (1eq), Amine (1,05-1,1 eq), NaBH(OAc)₃ (1,4eq) dans du DCE ou du THF comme solvant à la température ambiante.

Ces conditions peuvent être modifiées pour optimiser les rendements.

Amination réductrice avec les cétones :

Les cétones réagissent avec les amines pour former des imines ou ions iminium sans interférence de l'agent réducteur. La portée des réactions comprend la plupart des cétones alicycliques, et hétérocycliques, des cétones bi cycliques et des cétones acycliques saturées.

Les petites cétones cycliques sont habituellement plus réactives que les plus grosses et réagissent toutes efficacement dans les conditions standards.

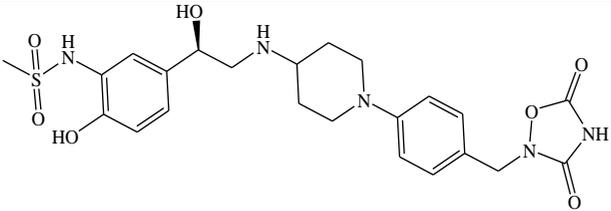
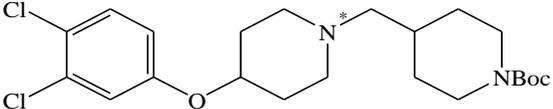
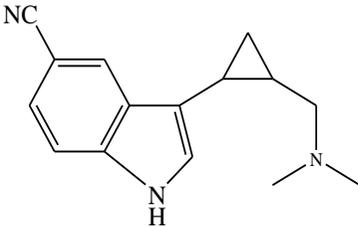
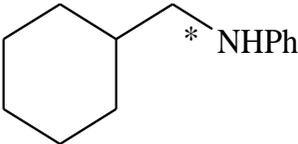
Amination réductrice avec les aldéhydes :

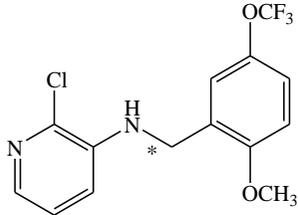
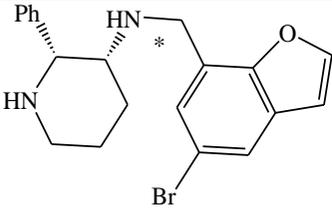
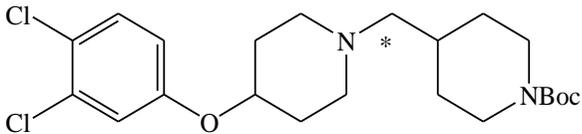
L'amination réductrice avec les amines primaires est la plus facile, la plus rapide et la plus productive. Dans ces cas l'amination réductrice est réalisée dans les conditions standards et ne nécessite pas l'utilisation d'acides.

Pour l'amination réductrice entre les aldéhydes et les amines secondaires cela dépend des caractéristiques de l'amine. Le temps de réaction peut varier entre 30 min et 24 h.

Quelques exemples sont rapportés dans le tableau 4 [98].

Tableau 4 : Amination réductrice de quelques produits [98]

Entrée	Produit d'amination réductrice	Conditions	Rdts
1		<p>NaBH(OAc)₃ DMF AcOH 24 h</p>	71%
2		<p>NaBH(OAc)₃ THF Une nuit</p>	69%
3		<p>NaBH(OAc)₃ THF 30 min</p>	77%
4		<p>NaBH(OAc)₃ DCE 24 h</p>	83%

5		<p>NaBH(OAc)₃ AcOH 25°C 23 h</p>	92%
6		<p>NaBH(OAc)₃ DCM AcOH 18 h</p>	58%
7		<p>NaBH(OAc)₃ THF Une nuit</p>	69%

La réaction d'amination réductrice est aussi effectuée en utilisant le picoline-borane en tant qu'agent réducteur [121] (schéma 23). L'amination réductrice est réalisée dans du MeOH ou dans de l'eau en présence de petites quantités d'acide acétique. C'est une procédure qui est douce et est applicable sur de grandes quantités.

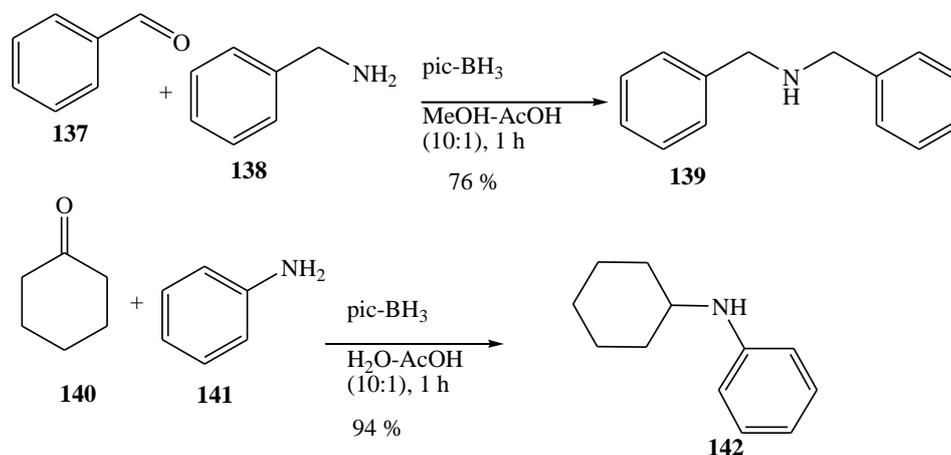


Schéma 23 : Amination réductrice par pic-BH₃

En particulier, c'est la première démonstration que ce type de réaction est réalisé dans l'eau. Une procédure d'amination réductrice des aldéhydes et des cétones utilisant du sodium borohydrure (NaBH₄) activé par de l'acide borique, de l'acide para-toluènesulfonique monohydraté ou de l'acide benzoïque comme agent réducteur et sans solvant est décrite par B. T. Cho et coll. [102] (Schéma 24). Ainsi, l'amination réductrice entre le benzaldéhyde **143** et l'aniline **144** en présence de NaBH₄-H₃BO₃ (1:1) sans solvant pendant 40 min conduit à l'amine correspondante avec un rendement de 81%.

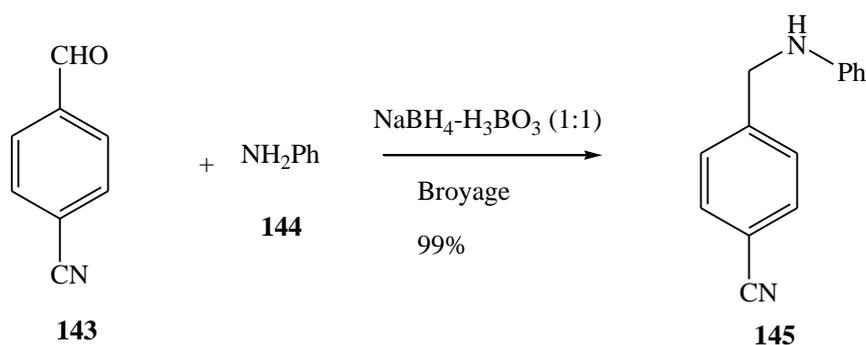
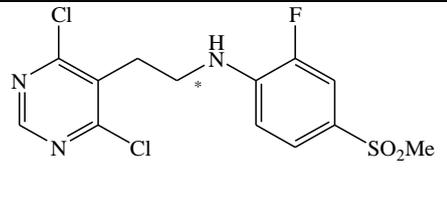
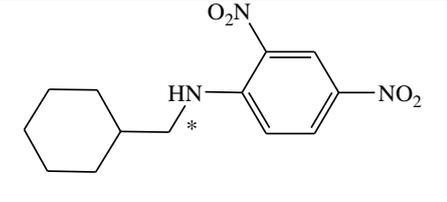
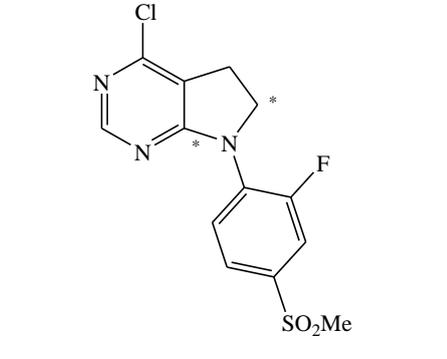


Schéma 24 : Amination réductrice en présence de NaBH₄-H₃BO₃

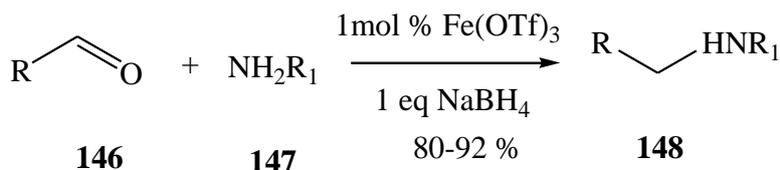
L'inconvénient de cette méthode est que le NaBH₄ réduit dans certaines conditions l'aldéhyde en alcool correspondant ou bien la réaction s'arrête à l'imine.

Une autre procédure d'amination réductrice utilisant du sodium triacétoxyborohydrure et du TFA est décrite en 2009 par E. E. Boros et coll. [122]. En effet, l'amination réductrice entre les dérivés benzaldéhydes et les anilines déficient en électron en présence de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et du TFA dans du dichlorométhane conduit à l'amine désirée avec des rendements variant entre 69-92% (Tableau 5).

Tableau 5 : Quelques résultats d'amination réductrice décrit par Eric E. Boros et coll.

Entrée	Produits d'aminations réductrices	Aniline (eq)	Aldéhyde (eq)	STAB-H (eq)	Temps, température	Rdts %
1		1	1,05	1,5	5 min, 15°C°	83
2		1	2,3	4	10 min, TA	92
3		1	1,1	1,5	18 h, 15°C	69

En 2012, N. U. Kumar et coll. [123] ont développé l'amination réductrice des aldéhydes catalysée par le triflate de fer en utilisant du sodium borohydrure (schéma 25). Ainsi, la réaction d'amination réductrice entre l'aldéhyde et l'amine dans le dichlorométhane conduit au composé aminé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le triflate de fer en tant qu'acide de Lewis active la fonctionnalité carbonyle et fournit une source électrophile très réactive.



R,R1= alkyl, aryl, ou des hétérocyclic

Schéma 25 : Amination réductrice des composés carbonylés catalysés par Fe(OTf)_3

En 2009, l'amination réductrice directe de composés carbonylés et d'amines avec des complexes de zirconium borohydrure-pipérazines en tant qu'agents réducteurs et de l'acide de Lewis est décrite par M. Tajbakhsh et coll. (schéma 26) [124]. Ainsi, d'excellents rendements sont obtenus avec une sélectivité élevée. L'amination réductrice entre la pipéridine et la cyclohexanone avec cette méthode conduit à l'amine désirée avec un rendement de 90%, quant à l'aniline et le benzaldéhyde, elle se fait avec un rendement de 97%.

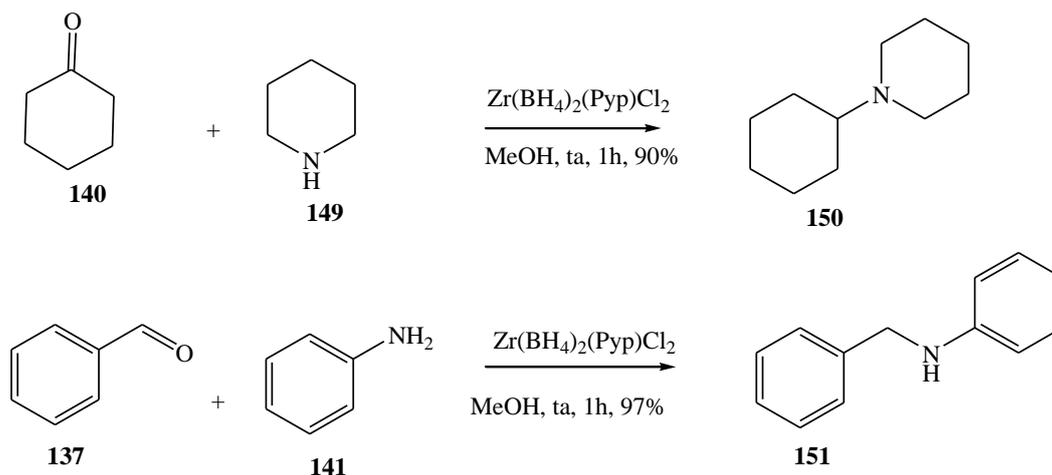


Schéma 26 : Amination réductrice avec le complexe zirconium

Une amination réductrice directe utilisant du triéthylsilane (TESH) et du chlorure de bismuth (III) est écrite pour la première fois par T. Matsumura et coll. [125] (Schéma 27). Leurs résultats ont montré que l'amination réductrice directe peut être catalysée par le BiCl_3 . L'utilisation du TESH avec du BiCl_3 a démontré une chimiosélectivité élevée où les amines moins basiques comme la diarylamine, les dérivés de l'aniline et les carbamates ont conduit au produit avec d'excellents rendements.

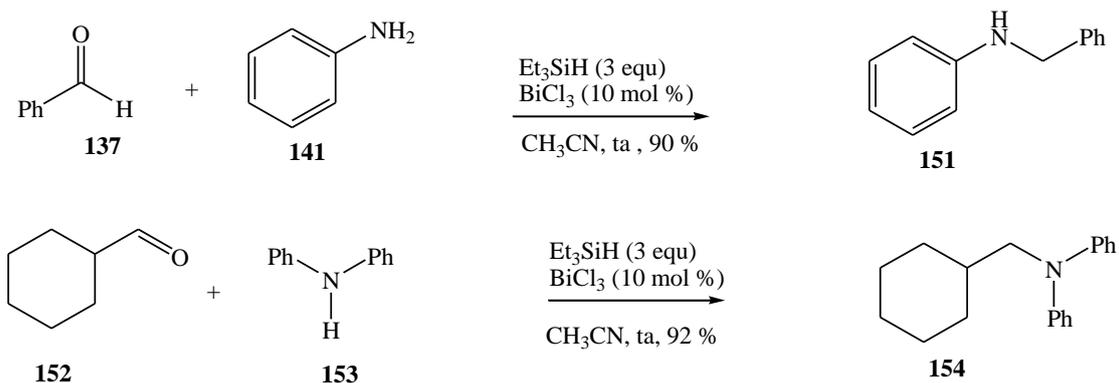


Schéma 27 : Amination réductrice catalysée par BiCl_3

Après avoir présenté ces quelques méthodes d'amination réductrice, passons à présent à son application.

I.1.2. Application de la réaction d'amination réductrice

Une amination réductrice [98, 102] entre le boc-pipéridinone **34** et l'aniline **156** au moyen du sodium triacétoxyborohydrure dans du 1,2-dichloroéthane conduit au composé **157** avec des rendements de 75-85%. Des analogues de ces composés ont déjà été synthétisés dans notre laboratoire [8].

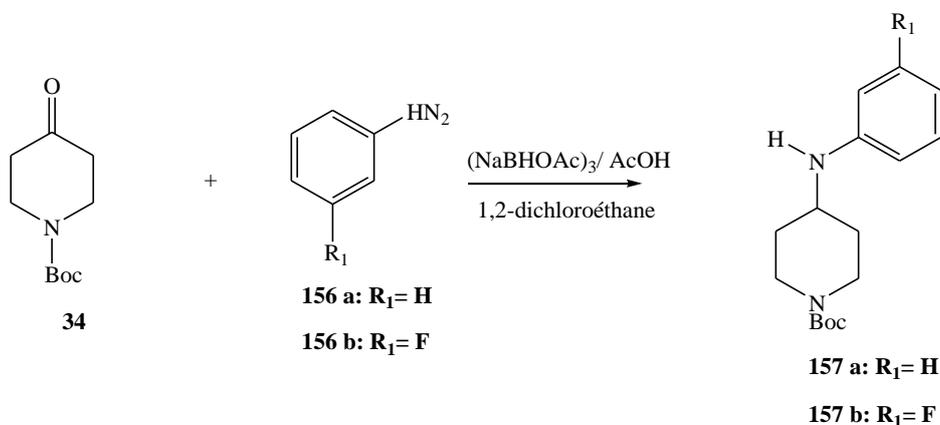


Schéma 28 : Synthèse par amination réductrice

La deuxième étape de cette synthèse consiste à faire une N-acylation avec des chlorures d'acyles. Pour ce faire des dérivés de chlorure de phénoxyacétyle ainsi que des dérivés d'acide cinnamique ont été utilisés.

I.1.3. Synthèse des dérivés du phénoxyacétyle

Différentes méthodes ont été utilisées pour l'obtention de ces dérivés. Pour ce faire, nous avons joué sur les temps de réactions, les solvants de réactions ainsi que sur la nature de la base.

- La condensation du chlorure de phénoxyacétyle avec le composé **157a** en présence de la triéthylamine à température ambiante dans de l'acétone a conduit au composé **159a** et **160** avec des rendements respectifs de 55% et 30% (schéma 29). Les deux composés ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

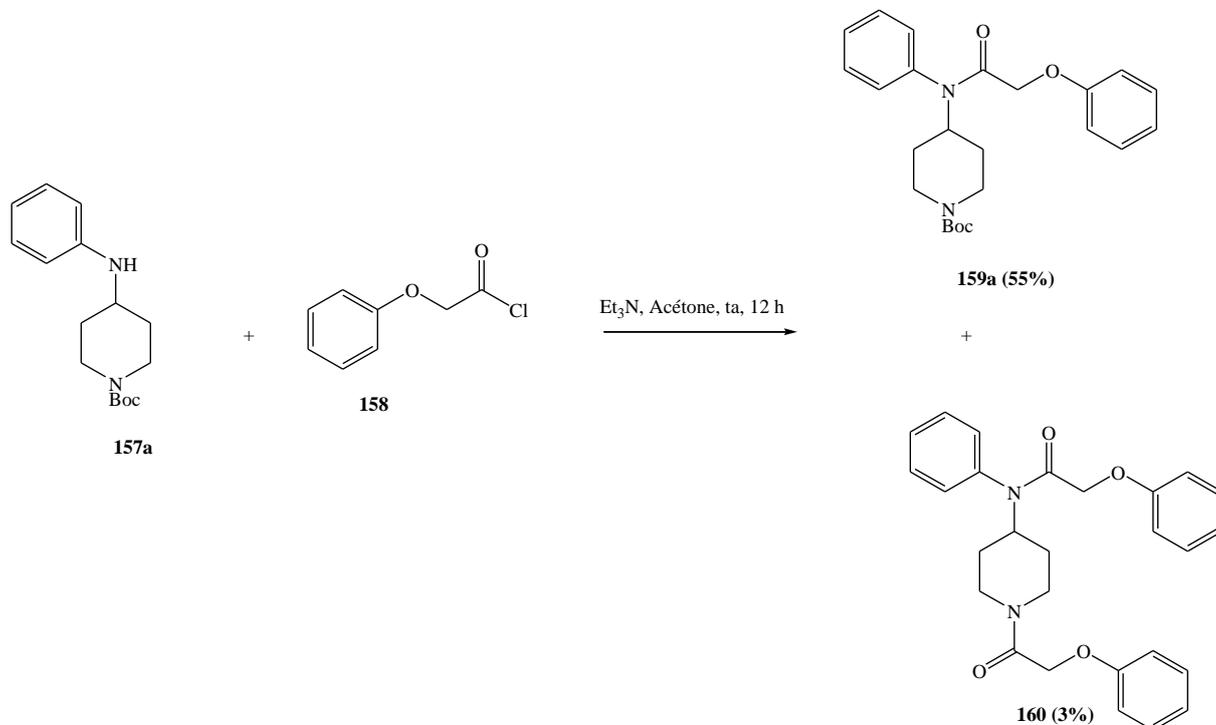


Schéma 29 : Synthèse du composé 159a

Les structures des composés **159a** et **160** ont été établies sur la base de la spectroscopie de LC-MS, de masse (MS) et de RMN.

Pour le composé **159a** l'analyse des spectres de la RMN, de la MS et de l'infrarouge montre que nous avons bien le composé attendu. Par contre pour le composé **160**, sur la base de l'analyse du spectre RMN deux signaux de CH_2 sont observés l'un vers 4,25 ppm et l'autre vers 4,67 ppm, un noyau aromatique supplémentaire et une absence des signaux du Boc.

Au cours de cette réaction nous avons mis le chlorure d'acyle en excès jusqu'à la consommation complète de l'amine. Ainsi, cet excès de chlorure d'acyle a probablement rendu le milieu réactionnel acide qui provoquerait la déprotection du groupement Boc.

- La condensation du chlorure de phénoxyacétyle avec la molécule **157** en présence d'hydruure de sodium à température ambiante dans du dichlorométhane a conduit au composé **159** avec un rendement de 85 à 95% (schéma 30). Pour cette méthode après 4 heures de réaction à température ambiante le mélange est traité puis recristallisé pour

donner le produit pur avec d'excellents rendements (jusqu'à 95%). Ces composés ont été caractérisés sur la base de l'analyse de la RMN du proton et du carbone.

Par contre quand nous utilisons du DMF comme solvant en présence d'hydruide de sodium qui fut la méthode déjà décrite dans notre laboratoire [8] la réaction ne marche pas.

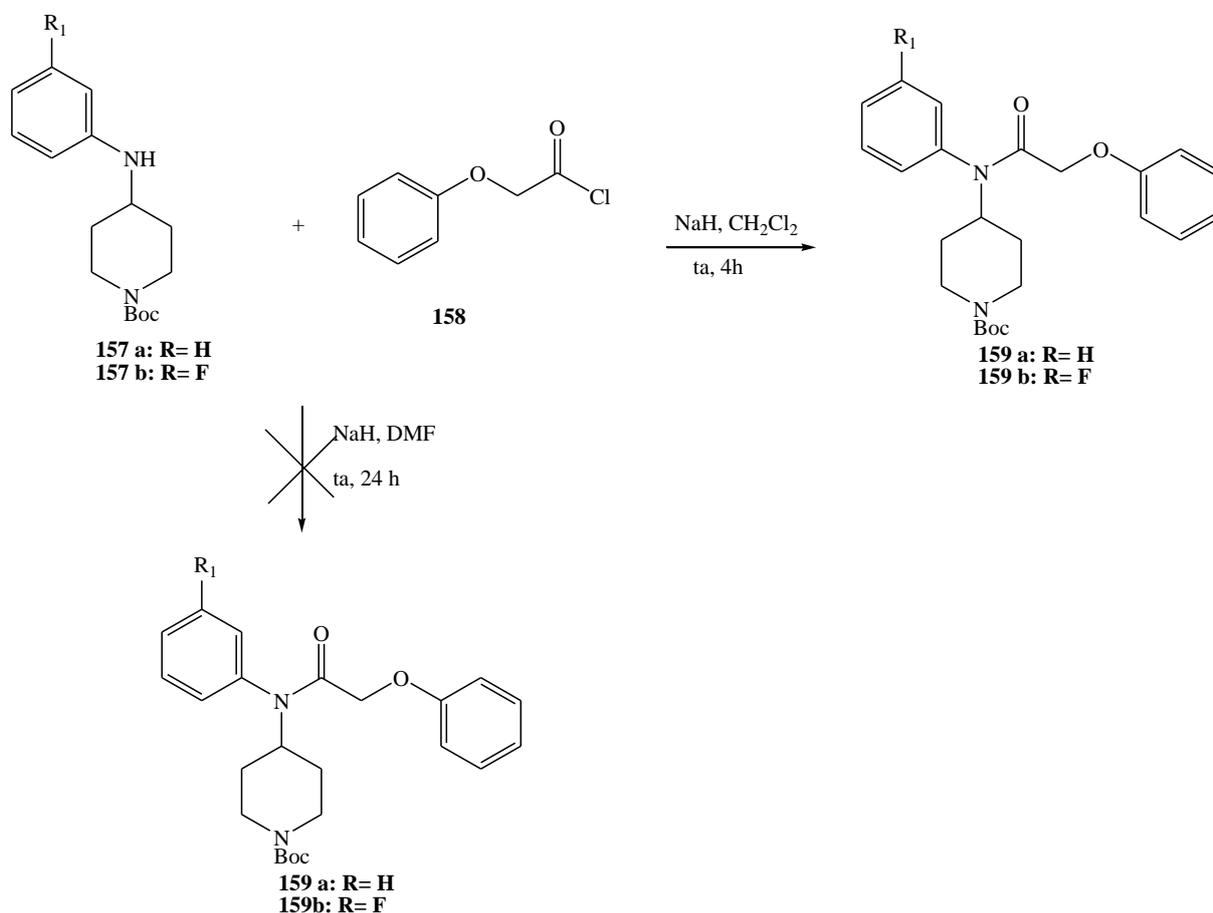


Schéma 30 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle

- La dernière méthode est une réaction par étape. Nous nous sommes inspirés des travaux de Thomas Ryckmans [88]. Ainsi, les intermédiaires **162** (**162a**, **162b**) sont obtenus suite à une réaction entre l'amine secondaire **157** et le chlorure de chloroacétyle en présence de carbonate de potassium. Ils sont obtenus avec d'excellents rendements variant entre 85 et 90%. Cet intermédiaire est isolé et caractérisé par RMN.

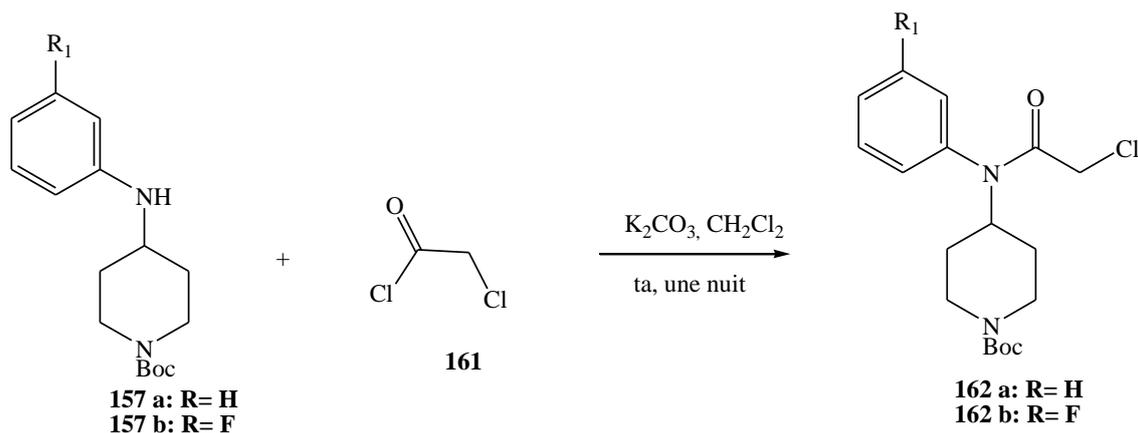


Schéma 31 : Synthèse de l'intermédiaire 162

L'addition de phénols aux dérivés **162** dans un mélange de solvant acétonitrile/acétone en présence de K_2CO_3 a conduit au composé **163** avec des rendements de 78 à 80% (schéma 32). Il faut remarquer que lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile seule aucun produit n'est formé.

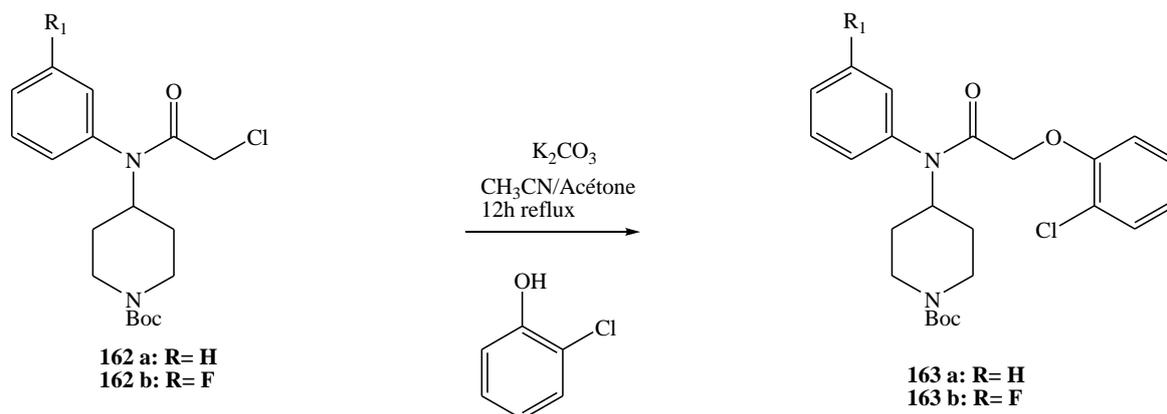


Schéma 32 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle

Parmi les différentes méthodes utilisées ci-dessus, la première semble être la moins efficace donnant accès à un produit secondaire.

I.1.4. Synthèse de dérivés cinnamiques

Deux méthodes de synthèses sont développées dans cette partie. La première consiste en l'utilisation des dérivés de chlorure d'acyle et la deuxième méthode consiste à faire un couplage pseudo peptidique avec les dérivés d'acides carboxyliques.

Dans la première méthode, nous avons repris l'une des méthodes décrites ci-dessus. Ainsi, la condensation de **157** avec le chlorure de 2-chlorocinamoyle dans un mélange de dichlorométhane/DMF en présence de NaH fournit le composé **165** avec un rendement de 50%

(schéma 33). Le mélange de solvants est dû à la solubilité du cinnamoyle utilisé et cela a probablement joué sur le rendement. Le temps de réaction est augmenté sans variation de la quantité de chlorure d'acyle pour éviter la deuxième condensation.

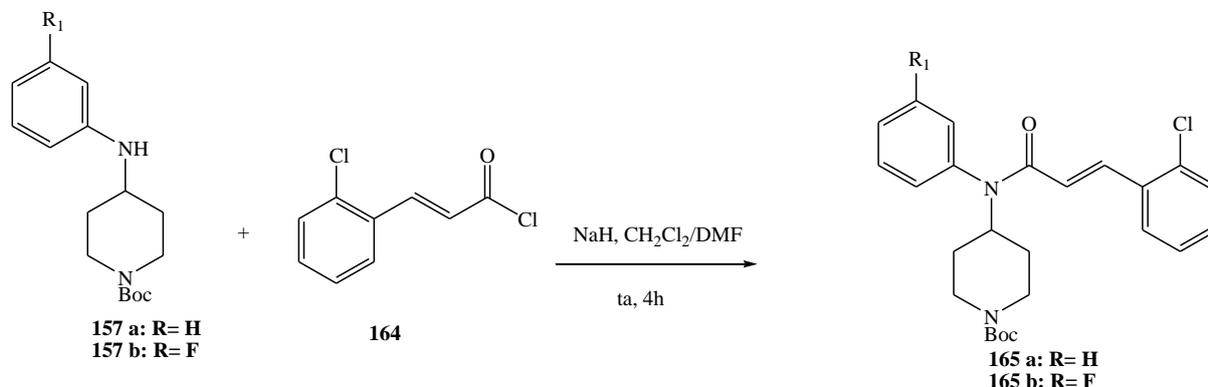


Schéma 33 : Synthèse de 1-boc-4-aminopipéridines dérivés cinnamiques

La condensation de **157** avec le chlorure de cinnamoyle dans du dichlorométhane en présence de NaH conduit aux composés **167** et **168** (schéma 34). Après une séparation des deux composés par chromatographie sur gel de silice, des rendements de 49% du composé **167** et 30% du composé **168** ont été obtenus.

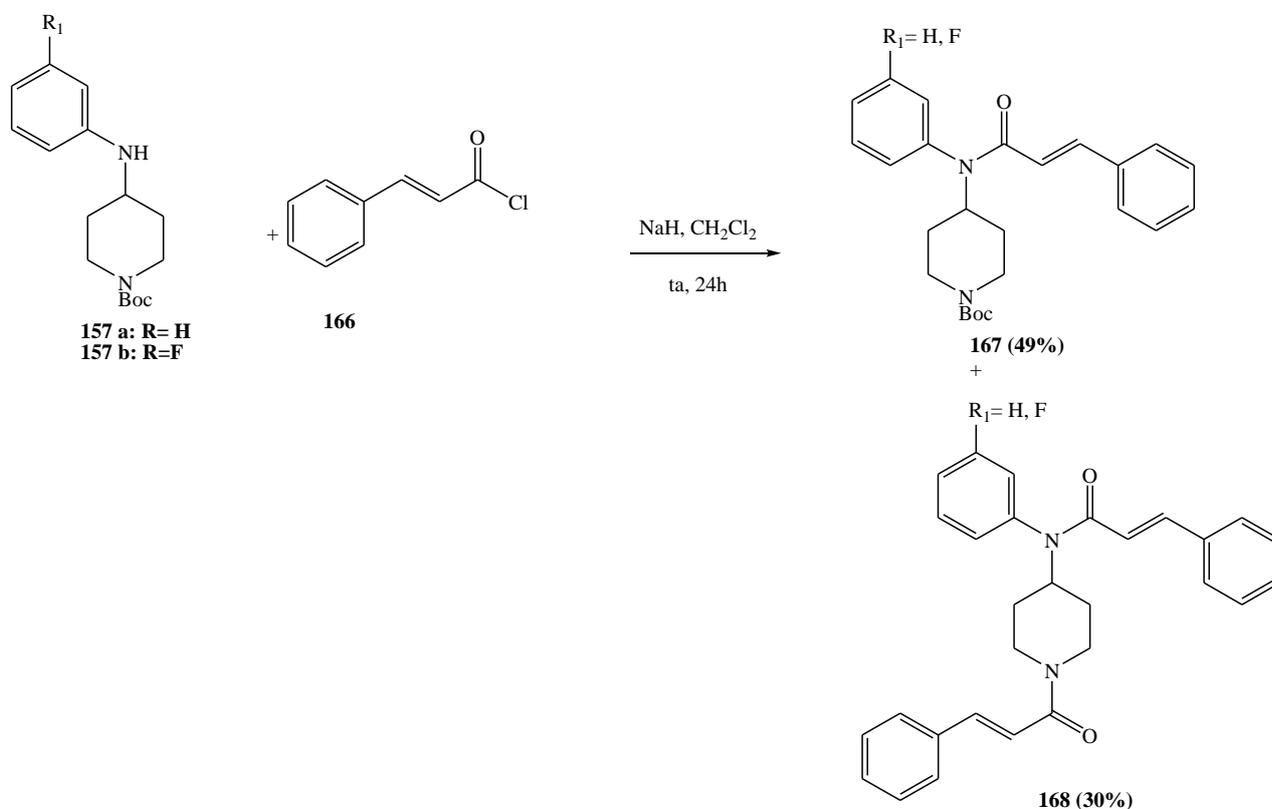


Schéma 34 : Synthèse des composés 167 et 168

Leur structure est déterminée sur la base d'analyse de spectroscopie de masse (LC-MS) et de RMN. Ces analyses confirment que le composé **167** est bien le composé attendu et que le composé **168** est un produit secondaire.

Comme dans le cas des dérivés de phénoxy, le chlorure d'acyle est mis en excès jusqu'à la consommation complète de l'amine. Ainsi, cet excès de chlorure d'acyle a probablement rendu le milieu réactionnel acide qui provoquerait la déprotection du groupement Boc.

Pour le composé **168** on observe deux CH éthyléniques l'un sort vers 4,25 ppm et l'autre vers 4,67 ppm avec un noyau aromatique supplémentaire et l'absence des signaux du Boc.

La deuxième méthode est la synthèse par couplage. Ainsi, la condensation de **157a** avec l'acide 4-fluoro-cinnamique en présence des agents de couplages HOBt, DIPEA, EDCI dans de l'acétonitrile pendant 72 heures ou 96 heures ne conduit pas au composé souhaité (schéma 35).

En effet, la réaction est suivie par CCM et les produits restent intacts au bout de 72 heures.

Un mélange de THF-CH₃CN a aussi été employé [88] comme solvant de réaction, mais la réaction n'a pas marché. Les produits de départ sont récupérés.

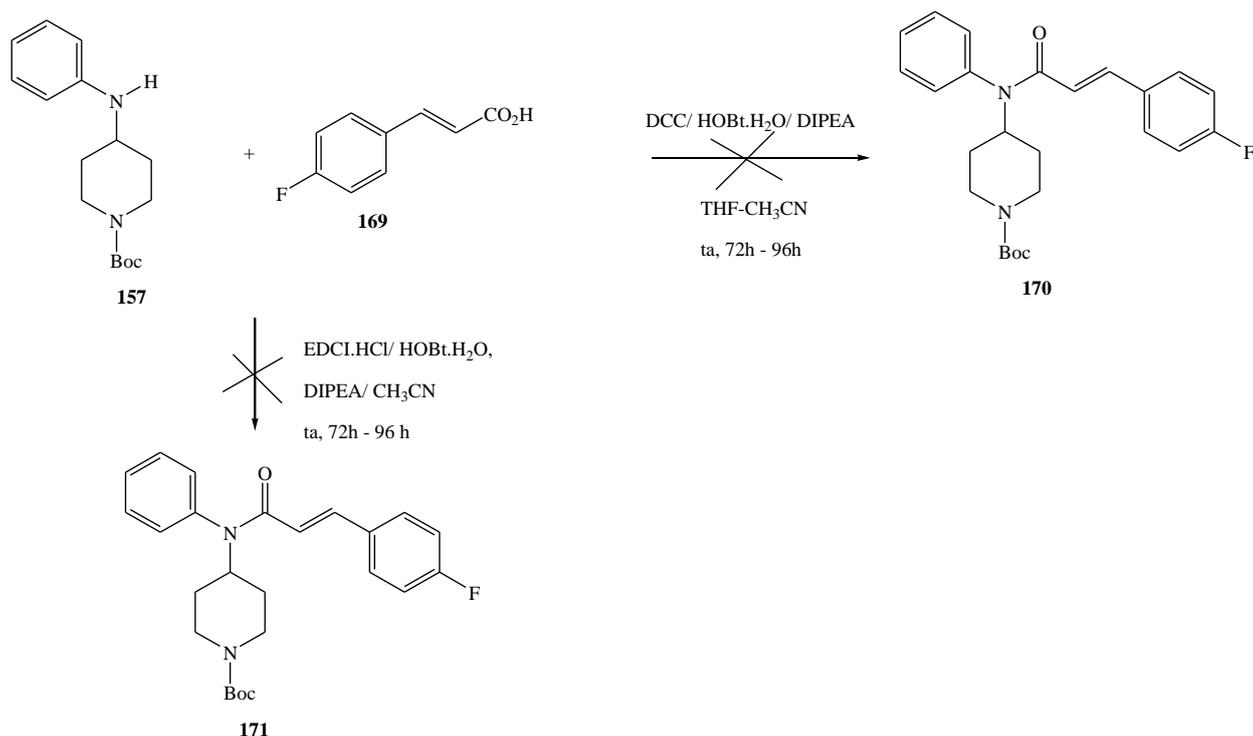


Schéma 35 : Synthèse par couplage peptidique

I.2. Synthèse des dérivés 4-aminopipéridines

Afin d'avoir les intermédiaires clés pour la suite de la synthèse, le groupement *tert*-butoxycarbonyl doit être enlevé. Ainsi, la déprotection [8] du groupement *tert*-

butoxycarbonyl au moyen de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à 0°C (jusqu'à température ambiante) a conduit aux composés **4-aminopipéridines** avec des rendements variant entre 45%-96% (schéma 36).

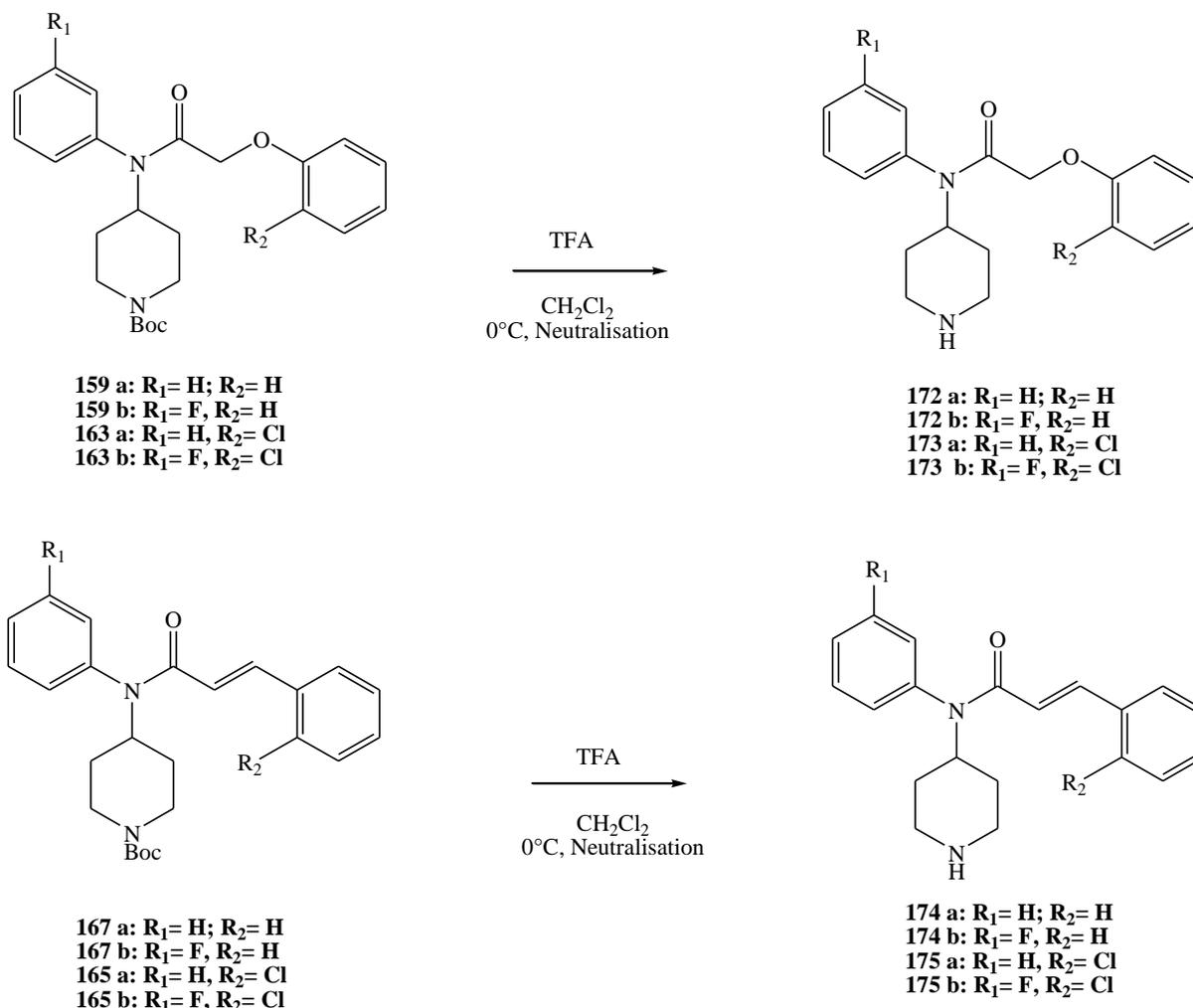


Schéma 36 : Synthèse des 4-aminopipéridines

I.3. Synthèse des dérivés 1,4- aminopipéridines

I.3.1. Schéma rétrosynthétique

Dans le but de fabriquer des homologues, une deuxième approche est envisagée. Ainsi, sont synthétisées des molécules dérivées par pharmaco-modulation sur l'atome d'azote de la pipéridine (Schéma 37). Dans cette étude, nous proposons la *N* alkylation impliquant des réactions de substitution SN1 avec des dérivés benzyliques et/ou d'amination réductrice avec des dérivés benzaldéhydes.

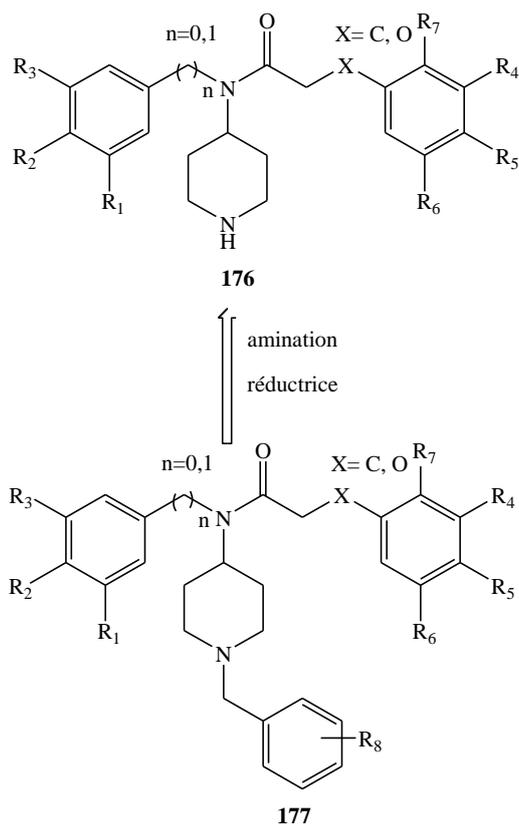


Schéma 37 : Schéma rétrosynthétique des dérivés 1,4-aminopipéridines

I.3.2. Synthèse des 1,4-aminopipéridines dérivés phénoxyacétyle

Dans le but d'obtenir les composés cibles nous avons fait une alkylation au niveau de l'atome d'azote de la pipéridine. Ainsi, la condensation du composé **172** (1 eq) avec les bromures de benzyle (2 eq) en présence de K_2CO_3/KI (2 eq) dans l'acétone au reflux conduit au composé doublement alkylé **179** (schéma 38). Cependant, lors de cette réaction le produit attendu n'est pas observé. Ces résultats pourraient être expliqués par l'excès de bromure de benzyle utilisé ou bien cela peut être dû au temps de réaction.

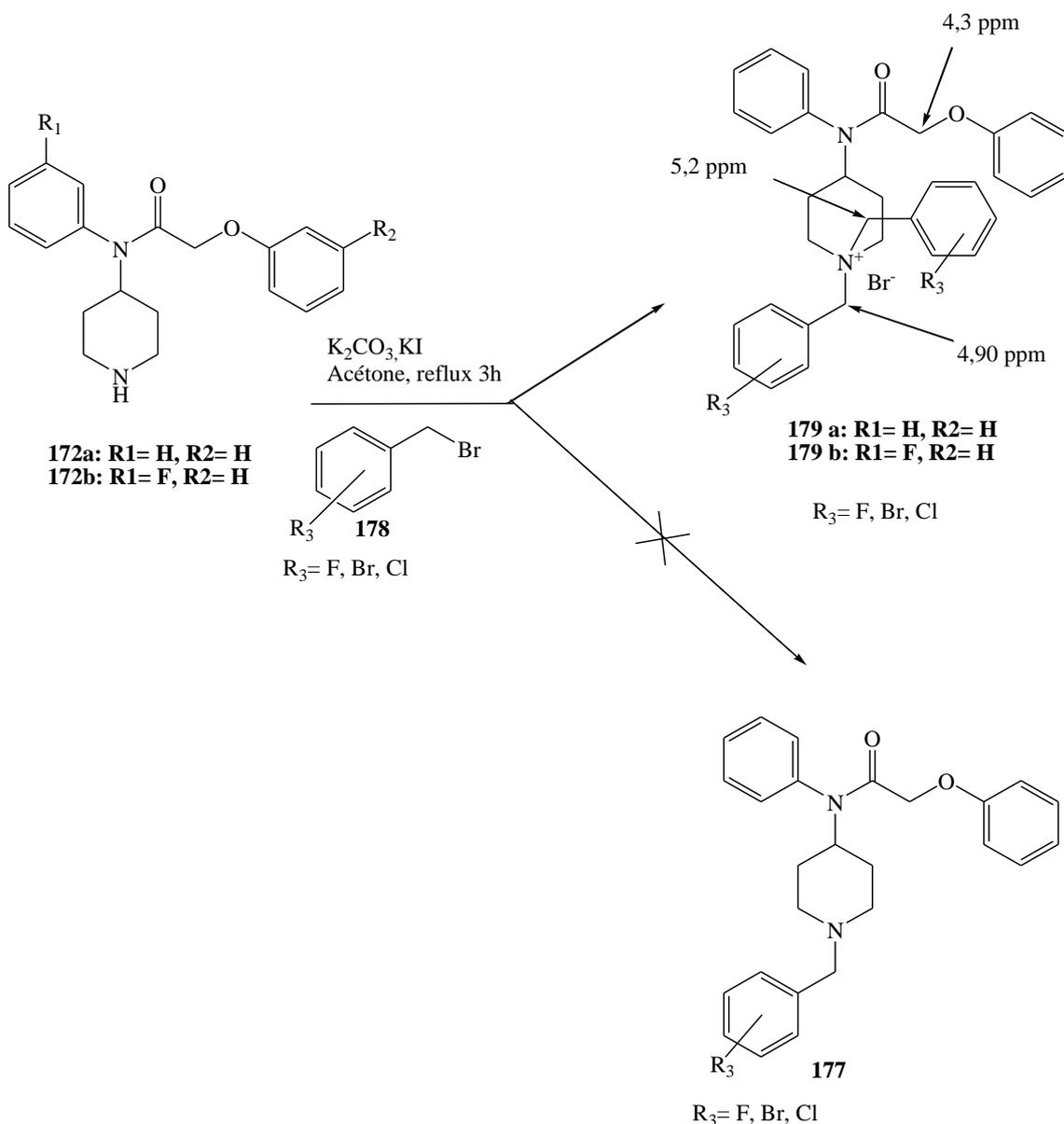


Schéma 38 : Synthèse des *N, N*-benzyl-4-aminopipéridines

La structure du composé **179** a été établie sur la base de l'analyse des spectres de masse, de RMN du proton et du carbone. Sur le spectre RMN du proton, on observe trois signaux de CH₂ différents, les deux CH₂ sortant vers 5,20 ppm et 5,90 ppm caractéristiques de CH₂ benzylique et le troisième sortant vers 4,20 ppm correspond au CH₂ lié au groupement carbonyle qui est moins déblindé (voir figure 39).

Le spectre du carbone 13 a permis d'identifier les deux carbones et les deux CH₂ benzyliques.

En analyse de la spectroscopie de masse on observe un pic m/z différent de la masse attendue. Par exemple pour le bromure de 2-fluorobenzyle la masse obtenue est de 527,2504 g/mol [M+1] au lieu de 418,2 g/mol.

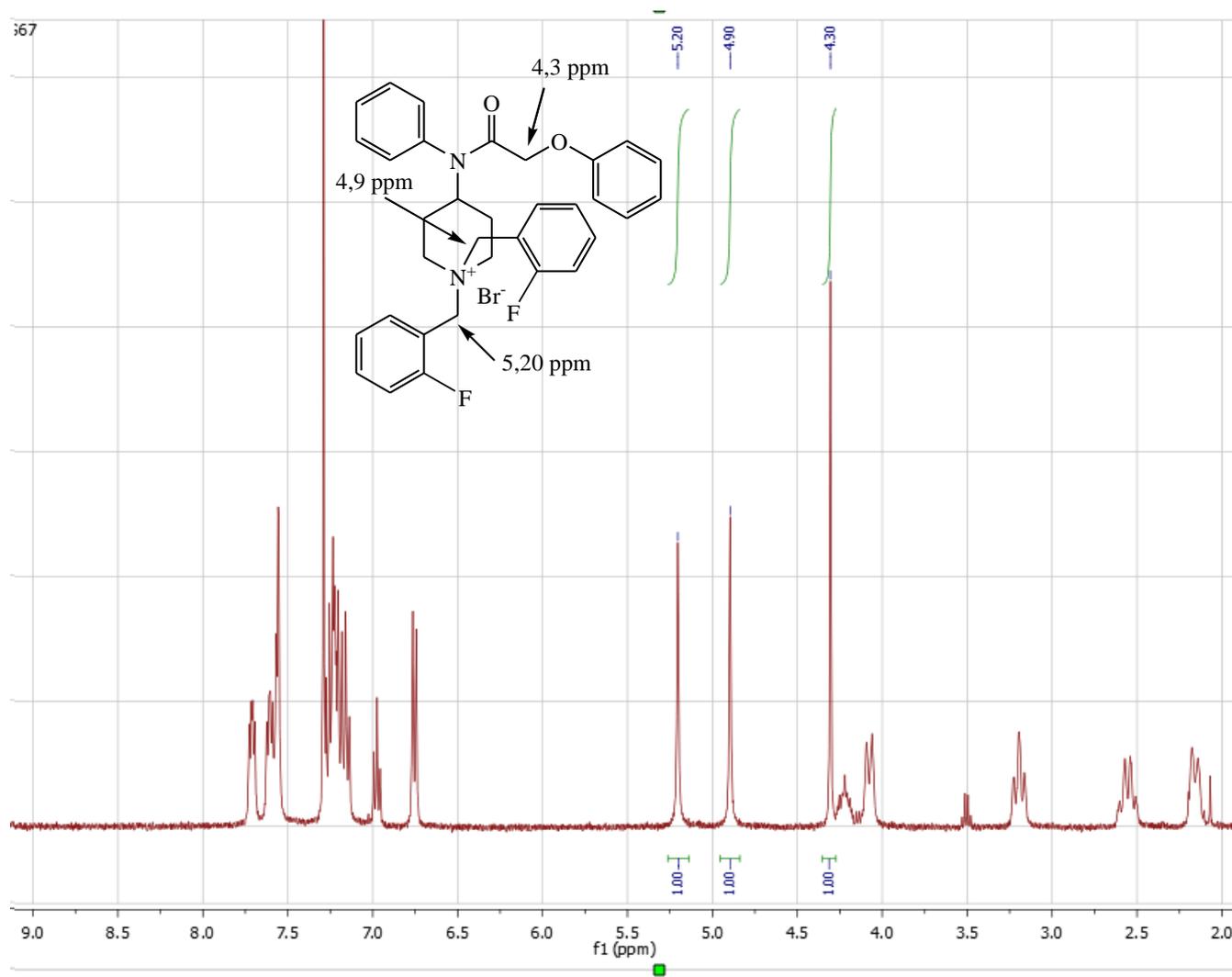
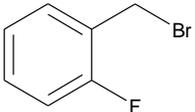
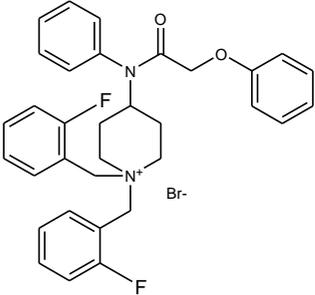
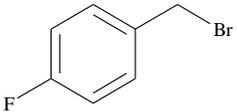
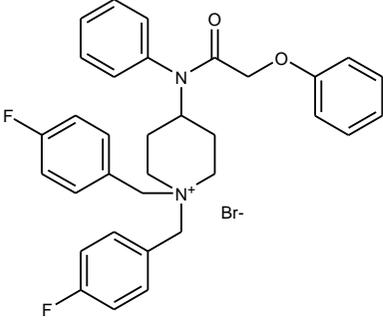
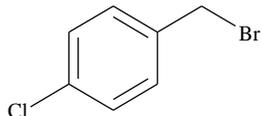
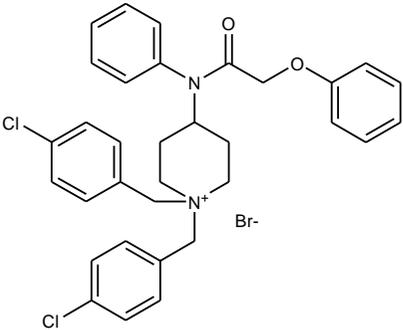
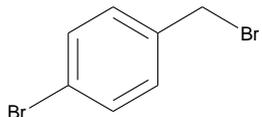
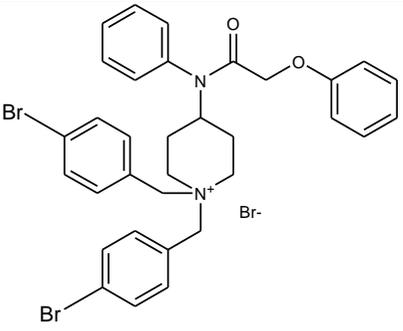
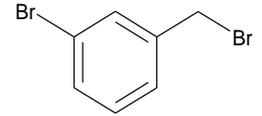
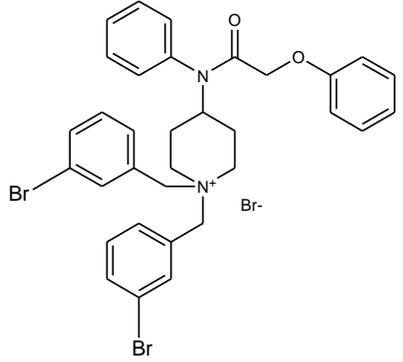


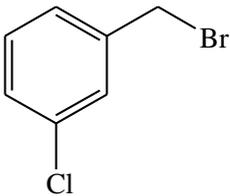
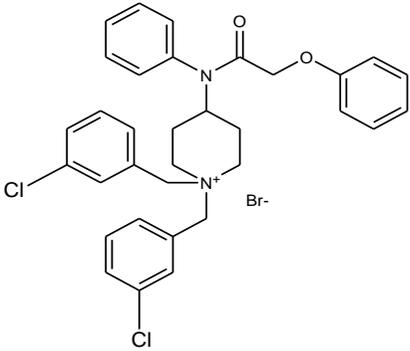
Figure 39 : Spectre RMN de la double alkylation

Pour mettre à profit cette réaction nous avons développé une série en faisant varier les substituants ce qui permettra de voir l'effet de cette double alkylation sur les souches de *Pasmodium* (Tableau 6).

Tableau 6 : Composés dérivés des N,N-benzyl-4-aminopipéridines

Entrée	Bromures de benzyle	Produits	composés	Rdts	Temps (heure)
1			180	50	2
2			181	54	3

3			182	52	2
4			183	54	3
5			184	53	3

6			185	54	3
---	---	--	-----	----	---

Lors de ces réactions des rendements variant entre 50 et 54% sont obtenus. Les temps de réaction sont compris entre 2 et 3 heures. Ces structures ne sont pas décrites dans la littérature. Afin d'avoir les produits monoalkylés une autre voie de synthèse est développée. Ainsi, la condensation de divers dérivés de benzaldéhydes substitués avec les dérivés de pipéridine obtenus précédemment dans des conditions d'amination réductrice a permis d'obtenir les composés mono alkylés (schéma 39). L'analyse des spectres de RMN, de masse et d'infrarouge a permis de confirmer ces structures.

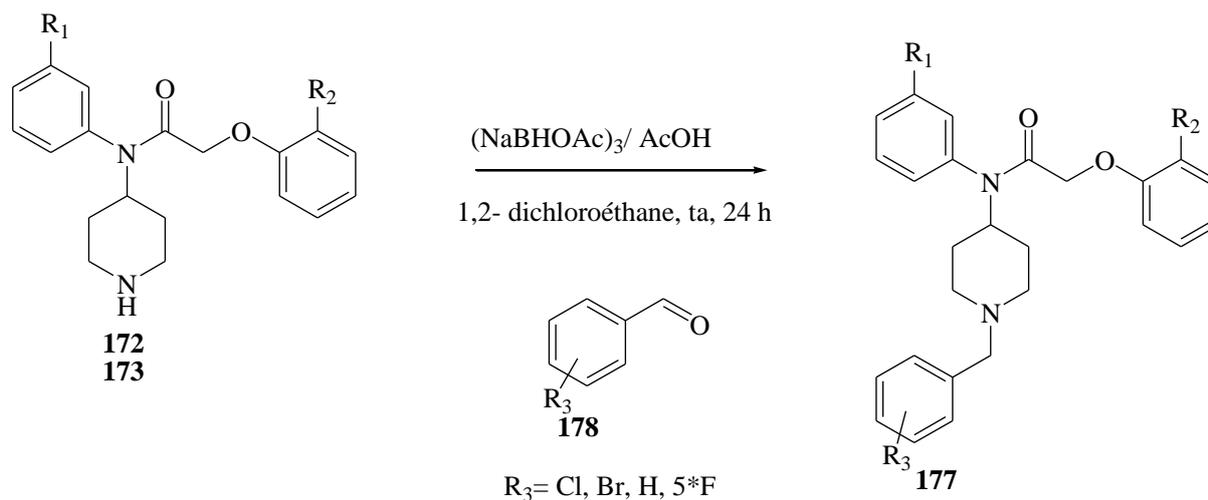
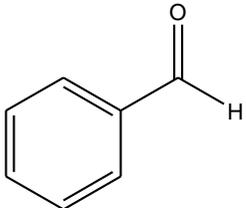
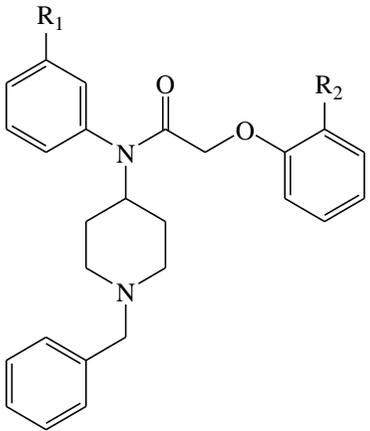
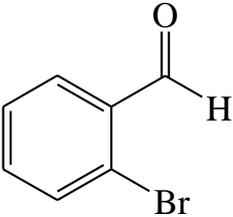
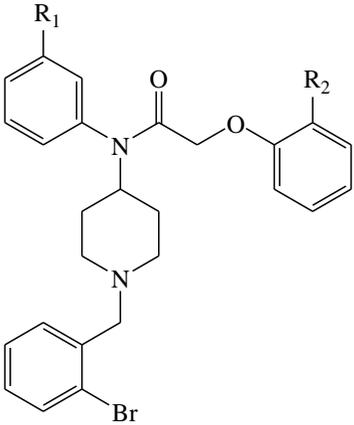


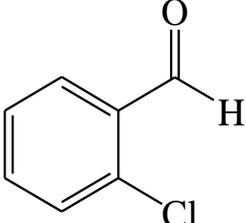
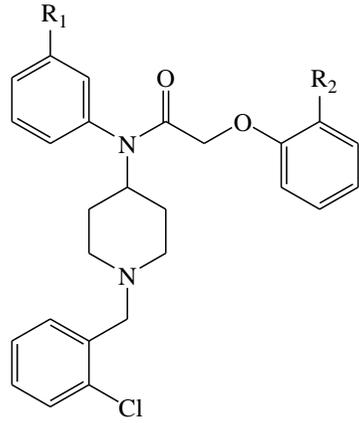
Schéma 39 : Synthèse des dérivés 1,4-aminopipéridines

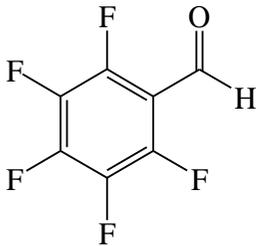
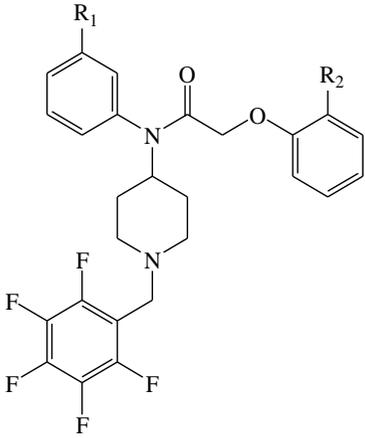
Le tableau 7 résume les produits synthétisés. Les substitutions sont réalisées pour permettre de voir leur effet sur les deux souches de *Plasmodium*. Par cette méthode des rendements modérés sont obtenus. L'étude de leur activité sera réalisée dans la deuxième partie.

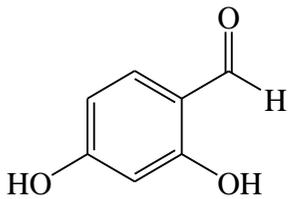
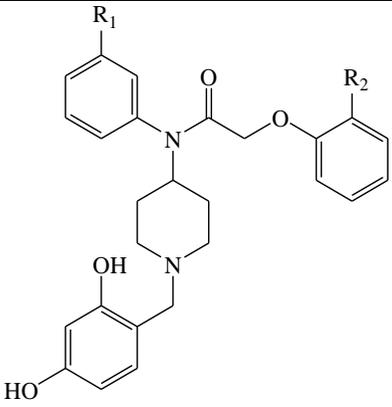
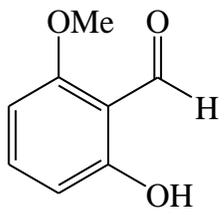
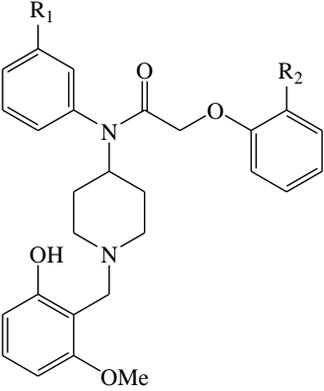
Tableau 7 : 1,4-aminopipéridines dérivés de phénoxy

Entrée	Benzaldéhydes	Produits	Composés	Rdts
1			189a : $R_1 = H ; R_2 = H$	60%
			189b : $R_1 = F ; R_2 = H$	54%
			190a : $R_1 = H ; R_2 = Cl$	50%
			190b : $R_1 = F ; R_2 = Cl$	50%

2			191a : $R_1 = H ; R_2 = H$	60%
			191b: $R_1 = F ; R_2 = H$	58%
			192a: $R_1 = H ; R_2 = Cl$	59%
			192b : $R_1 = F ; R_2 = Cl$	62%

3			193a : $R_1 = H ; R_2 = H$	52%
			194a : $R_1 = H ; R_2 = Cl$	65%
			194b : $R_1 = F ; R_2 = Cl$	55%

4			<p>195a :</p> <p>R₁= H ; R₂= H</p>	50%
			<p>195b :</p> <p>R₁= F ; R₂= H</p>	54%
			<p>196a :</p> <p>R₁= H ; R₂= Cl</p>	61%
			<p>196b :</p> <p>R₁= F ; R₂= Cl</p>	59%

5			<p>197a : R₁= H ; R₂= H</p>	59%
6			<p>198a : R₁= H ; R₂= H</p>	53%

I.3.3. Synthèse des 1,4-aminopipéridine dérivés cinnamiques

La même méthode que précédemment a été utilisée dans ce cas-ci. Les molécules synthétisées sont consignées dans le tableau 8. L'amination réduction entre les dérivés cinnamiques et les dérivés benzaldéhyde en présence de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et d'acide acétique glacial dans du 1,2-dichloroéthane a été réalisée (schéma 40). Ainsi, les produits sont obtenus avec des rendements corrects.

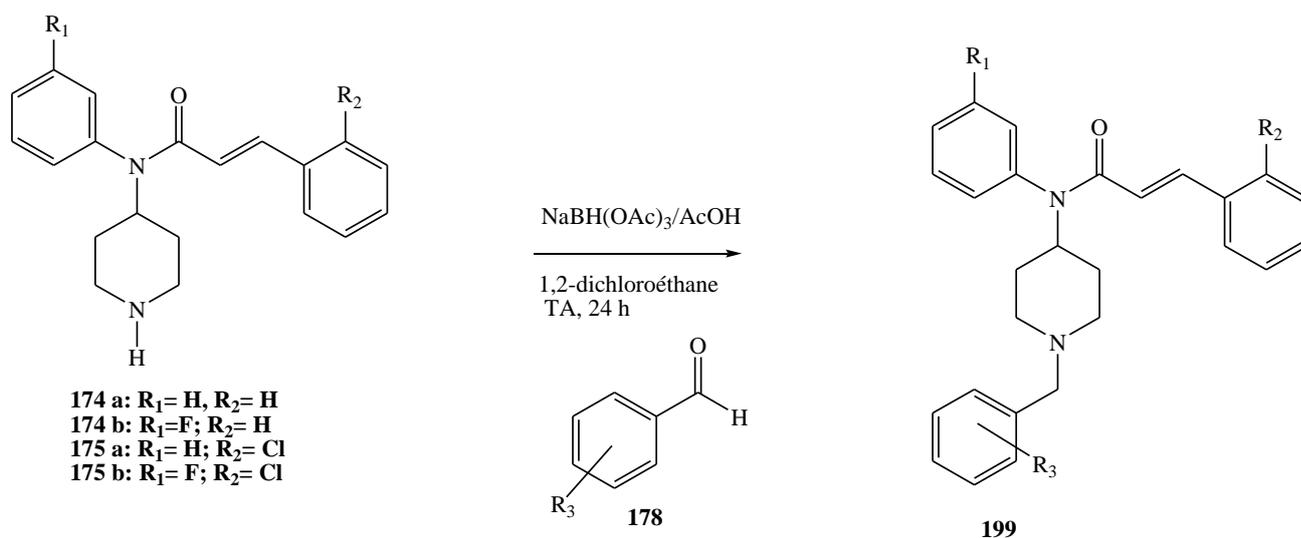
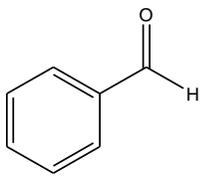
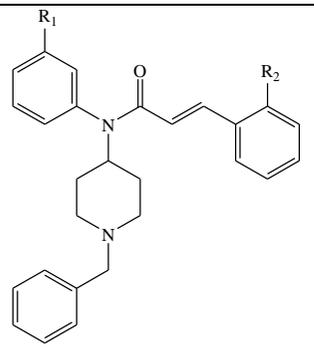
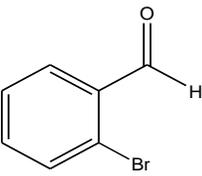
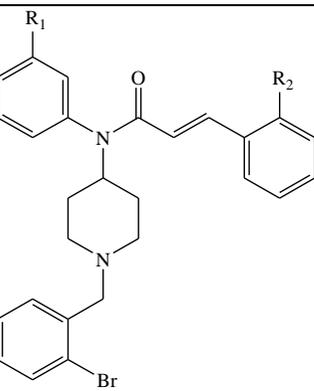
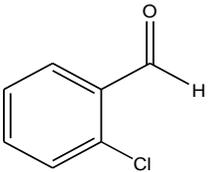
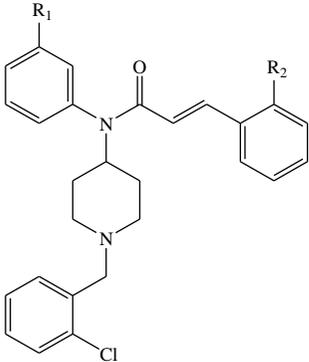
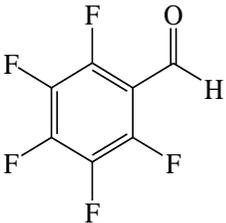
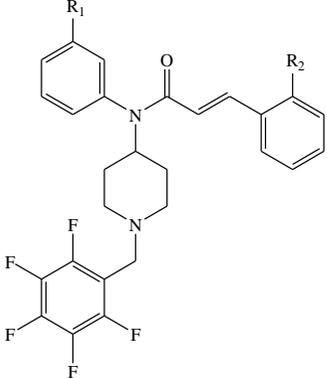


Schéma 40 : Synthèse des 1,4-aminopipéridines dérivés cinnamiques

Tableau 8 : 1,4-aminopipéridines dérivés cinnamiques

Entrée	Benzaldéhydes	Produits	Composés	Rdts
1			200a : R ₁ = H ; R ₂ = H	55%
			201a : R ₁ =H ; R ₂ = Cl	50%
2			202a : R ₁ = H ; R ₂ = H	53%
			203a : R ₁ =H ; R ₂ = Cl	53%

3			<p>204a : R₁= H ; R₂= H</p>	50%
4			<p>206a: R₁= H ; R₂= H</p>	57%
			<p>206b: R₁= H ; R₂= Cl</p>	55%

II. Activités biologiques

Dans cette partie nous allons aborder la partie biologique des molécules synthétisées dans la première partie. Pour ce faire nous présentons le protocole expérimental de l'étude bioactive des molécules suivi d'une analyse des résultats obtenus. Les tests ont été réalisés à l'université Paris sud par la biologiste Dr Sandrine Cojean.

II.1. Mode opératoire de l'activité antipaludique

L'activité antipaludique des extraits / composés a été évaluée par rapport aux souches de *P. falciparum* 3D7 et de *P. falciparum* W2, en utilisant l'approche SYBR Green I basée sur la fluorescence dans des microplaques de 96 puits comme décrit par Smilkstein et coll. [126] avec quelques modifications. Les puits de contrôle positif pour chaque essai ne contenaient aucun inhibiteur tandis que les témoins négatifs contenaient de la chloroquine (CQ). La molécule de CQ a été fournie par World Wide Antimalarial Resistance Network (Réseau wwarn). Les expériences ont été effectuées en double avec des médicaments test et témoin utilisés à des concentrations variables. Des solutions mères (extraits) ont été préparées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) et diluées avec du milieu de culture pour donner une concentration maximale de 0,5% de DMSO dans un volume final de 200 μ L contenant 1% de parasitémie et 2,5% d'hématocrites. Les extraits et le contrôle négatif [Chloroquine (CQ)] ont été préparés par dilution double, dans une plage de dosetitrations de 0,098-100 μ g / mL, pour obtenir 11 concentrations chacune, en double. Les concentrations utilisées pour la CQ étaient comprises entre 0,5 et 1000 nM. Après 48 h d'incubation, les plaques ont été soumises à 3 cycles de congélation-décongélation pour obtenir une hémolyse complète. La suspension de lyse parasitaire a été diluée 1: 5 dans du tampon de lyse SYBR Green I (NaCl 10 mM, Tris HCl 1 mM pH8, EDTA 2,5 mM pH 8, SDS 0,05%, 0,01 mg / ml de protéinase K et 10X SYBR Green I). L'incorporation de SYBR Green I dans l'amplification de l'ADN parasitaire a été mesurée à l'aide du Master epRealplex cycler® (Eppendorf, France) selon le programme suivant pour augmenter l'incorporation de SYBR vert : 90 °C pendant 1 min, diminution de température de 90 °C à 10 °C pendant 5 min avec lecture de la fluorescence à 10 °C pendant 1 min et une nouvelle lecture à 10 °C pendant 2 min. La CI50 a été calculée par régression non linéaire en utilisant la version 1.2 du site icestimator [127].

II.2. Cytotoxicité sur HUVEC

Des cellules HUVEC ont été cultivées dans du milieu Gibco™ RPMI 1640 (Life technologies, France) complété avec 10% de sérum bovin foetal et 1 mM de L-glutamine (Sigma-Aldrich,

France) et incubées dans 5% de CO₂ à 37 °C. La cytotoxicité des extraits a été évaluée en utilisant le test SYBR Green I comme décrit précédemment. Des cellules HUVEC ont étéensemencées dans une plaque de 96 puits à 100 000 cellules/puits et incubées pendant 24 heures pour adhérer. Après avoir jeté le vieux milieu, les cellules ont été incubées dans le milieu contenant huit concentrations (0,78-100 µg/mL) de chaque extrait en double. Après 48 h d'incubation, les cellules ont été visualisées en utilisant un microscope inversé pour vérifier leur morphologie ou la viabilité cellulaire. Le milieu a ensuite été retiré et remplacé par du tampon de lyse sans SYBR Green I et les plaques ont été soumises à 3 cycles de congélation-décongélation. La suspension de lyse cellulaire a été diluée à 1 : 2 dans du tampon de lyse SYBR Green I. L'incorporation de SYBR Green I dans l'ADN cellulaire et l'analyse IC₅₀ ont été obtenues comme précédemment.

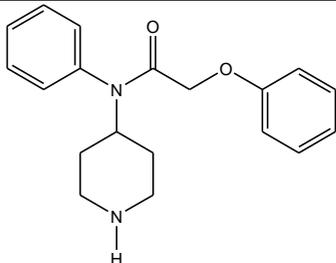
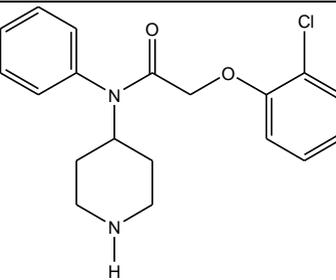
Les listes des résultats sont consignées dans les tableaux suivants (9, 10, 11, 12). Les composés présentent des activités dans la gamme nanomolaire vis-à-vis des deux souches parasitaires.

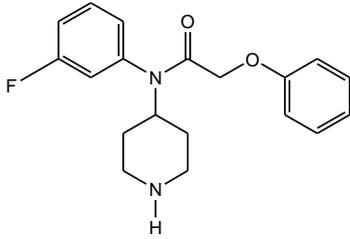
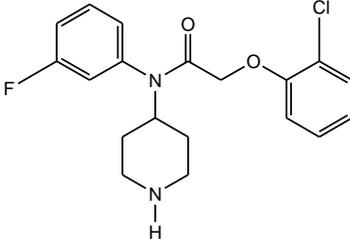
En règle générale, plus la valeur de CC₅₀ (HUVE Cells) est petite plus les produits sont cytotoxiques, quand la valeur est supérieure à 100 on considère que le produit n'est pas cytotoxique.

L'index de sélectivité est le rapport entre la cytotoxicité (CC₅₀) et l'activité (CI₅₀), plus l'index est élevé mieux c'est, car la différence entre la toxicité et l'activité est importante.

Les règles de sélection d'une molécule pour qu'elle soit candidate pour un développement ultérieur en médicament doit posséder une activité CI₅₀ <10 nM et un index de sélectivité >10.

Tableau 9 : Activités antipaludiques des 4-aminopipéridines dérivés phénoxy

Entrée	CC50 HUVEC	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Index de Sélectivité Index (3D7)	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> W2	Index de Sélectivité Index (W2)	Composés
	CC50 nM± SD	IC50 nM ± SD	CC50/IC50	IC50 nM ± SD	CC50/IC50	
1	nd	34,46±9,25	nd	61,37 ± 11,12	nd	 <p>172a</p>
2	nd	>100	nd	>100	nd	 <p>172b</p>

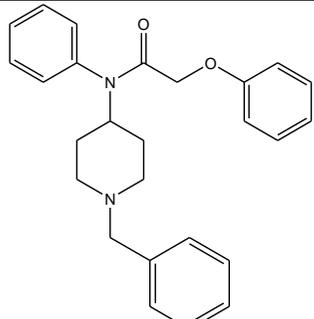
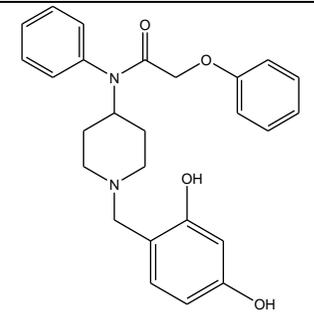
3	>100	17,42±7,7	>17,5	30,35±6,09	>10,8	 <p>173a</p>
4	nd	>100	nd	>100	nd	 <p>173b</p>
chloroquine	37,56 ± 1,24	22,38 ± 3,24	1,7	134,12 ± 32,29 nM	0,3	

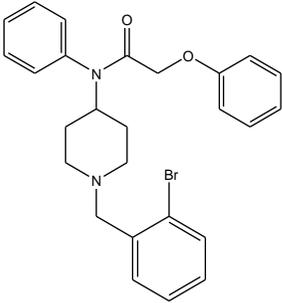
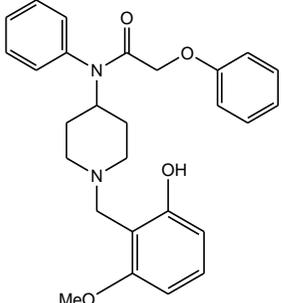
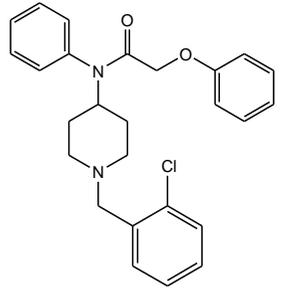
Le tableau 9 résume les résultats de la relation structure activité des dérivés 4-aminopipéridines phénoxy contre les souches 3D7 et W2.

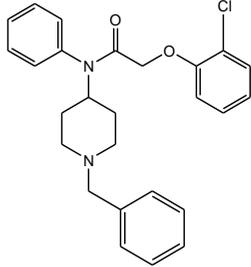
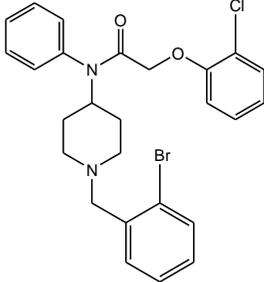
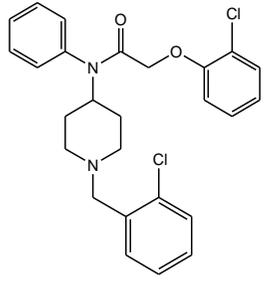
L'activité est modeste lorsque les noyaux aromatiques ne sont pas substitués (**172a**). Cependant, l'insertion d'un atome de chlore sur le noyau phénoxy a induit une perte d'activité (**172b** et **173b**). Avec le fluor en position méta du noyau de l'aniline on a observé une augmentation significative de l'activité antipaludique du dérivé 4-aminopipéridine phénoxy (**173a**) par rapport au composé **172a**.

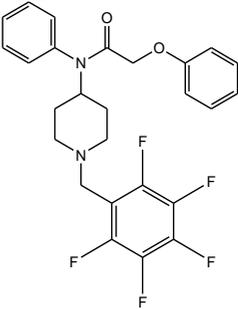
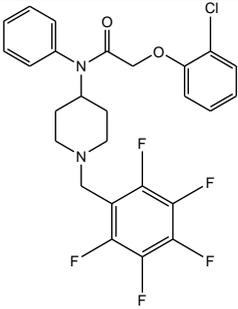
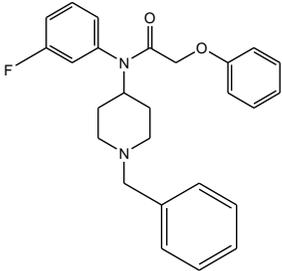
Dans cette série le composé **173a** a présenté une forte activité (CI50= 17,42 nM (3D7) et 35,35 nM (W2)) et un meilleur index de sélectivité (IS >17,5 (3D7) et > 10,8 (W2)) contre les deux souches par rapport à la molécule de référence [**CQ** : CI50= 22,38 nM (3D7) et 134,12 nM (W2) ; IS =1,7 (3D7) et 0,8 (W2)].

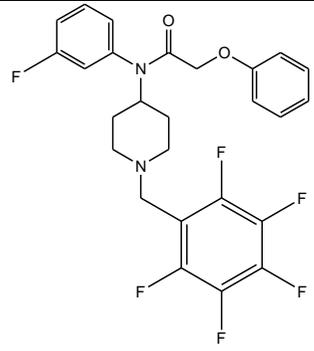
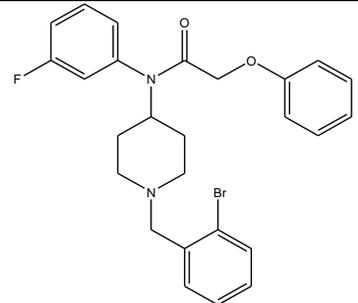
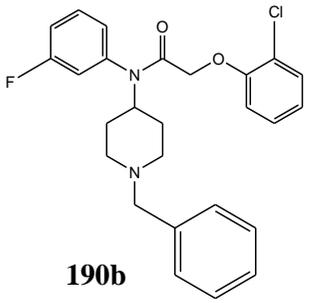
Tableau 10 : Activités antipaludiques des 1,4-aminopipéridines dérivés phénoxy

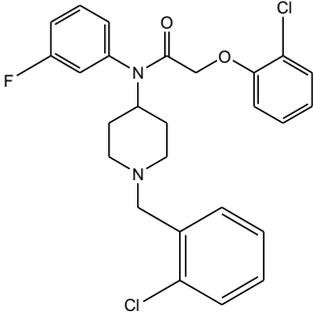
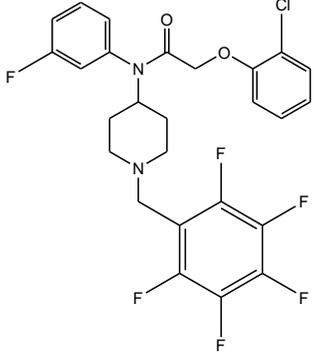
Entrée	CC50 HUVEC	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Index de Sélectivité Index (3D7)	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> W2	Index de Sélectivité Index (W2)	Composés
	CC50 nM ± SD	IC50 nM ± SD	CC50/IC50	IC50 nM ± SD	CC50/IC50	
1	100±8	36,9±6,59	2,85	11,06±4,82	9,04	 <p>189a</p>
2	/	>100	/	>100	/	 <p>197a</p>

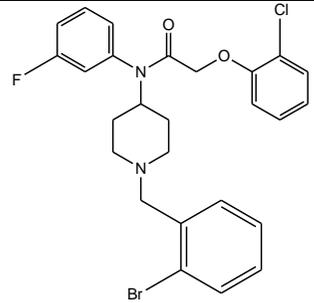
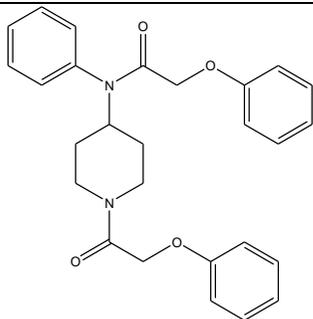
3	/	>100	/	>100	/	 <p>191a</p>
4	/	>100	/	>100	/	 <p>198a</p>
5	52±4,1	20,72±7,69	2,5	32,33±9,97	1,6	 <p>193a</p>

6	/	>100	/	>100	/	 <p>190a</p>
7	>100	44,17±3,9	>4,4	28,57±1,91	>6,8	 <p>192a</p>
8	>100	50,33±3,8	>4,2	18,97±7,30	>11,3	 <p>194a</p>

9	nd	37,64±7,85	nd	47,84±5,83	nd	 <p>195a</p>
10	nd	14,65±2,55	nd	36,88±2,99	nd	 <p>196a</p>
11	>100	34,45±7,36	>6,9	38,95±3,66	>6,1	 <p>189b</p>

12	/	>100	/	>100	/	 <p>195b</p>
13	112±8,2	4,19±1,12	26,7	13,30±2,01	8,4	 <p>191b</p>
14	nd	13,64±2,47	166,8	>100	nd	 <p>190b</p>

15	100±5	14,85±4,48	6,83	23,45±4,66	4,3	 <p>194b</p>
16	/	>100	/	>100	/	 <p>196b</p>

17	/	>100	/	>100	/	 <p>192b</p>
18	>100	25,37±2,88	>8,9	42,14±6,73	>5,3	 <p>160</p>
Chloroquine	37,56 ± 1,24 nM	22,38 ± 3,24 nM	1,7	134,12 ± 32,29 nM	0,3	

Dans le tableau 10 les composés **190a**, **191a**, **192b**, **195b**, **196b**, **197a** et **198a** ne sont pas actifs contre les deux souches.

Par rapport à la chloroquine (IC₅₀ = 22,38 (3D7) et 134,12 (W2)), les composés **191b** (IC₅₀ = 13,30 nM) et **189a** (11,06 nM) ont montré une forte activité contre W2. Les molécules **191b** (4,19 nM), **190b** (13,64 nM) et **194b** (14,85 nM/mL) avaient l'activité la plus élevée contre 3D7.

Fait intéressant, les composés **172b** et **173b** sont inactifs contre les deux souches. Cependant, après pharmacomodulation sur l'atome d'azote, leurs dérivés **192a**, **194a**, **196a**, **194b**, **196b**, **192b** et **190b** ont montré une bonne activité contre les deux souches.

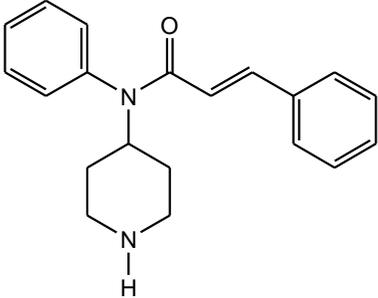
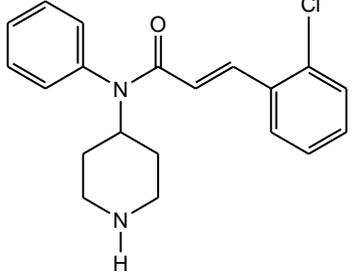
Lorsque le groupement benzylique est substitué par des groupements hydroxyles et/ou méthoxy (OH/OMe), les composés dérivés sont inactifs.

La substitution du composé **173a** (actif) avec le pentafluorobenzyle a entraîné une perte d'activité (**195b**) d'une part, et d'autre part celle du 2-bromobenzyle a fourni la meilleure activité contre la 3D7 (**191b**).

Ainsi, le composé **191b** a présenté une activité 5 fois supérieure contre la souche 3D7 et 10 fois contre la souche W2 avec une cytotoxicité (CC₅₀ = 112 nM), un index de sélectivité élevé [SI = 26,7 (3D7) et 8,4 (W2)] par rapport à la chloroquine [37,56 nM, SI = 1,7 (3D7) et 0,3 (W2)]. Enfin, le composé **160** a montré une bonne activité comparable à celle de la chloroquine contre la 3D7.

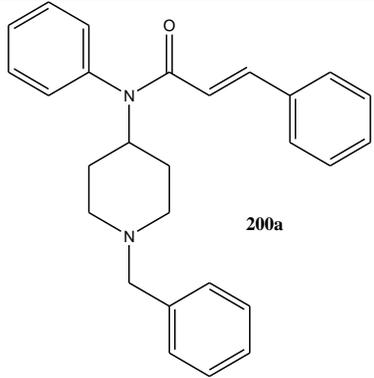
Dans cette série les meilleures activités sont observées avec les composés **191b** contre la souche 3D7, et **189a** contre la souche W2.

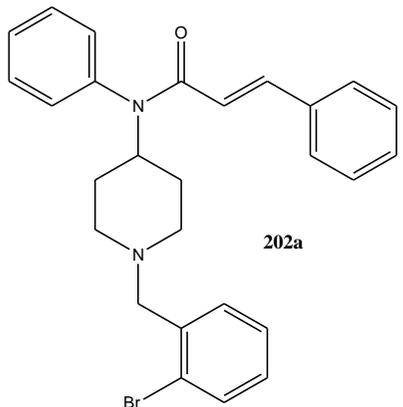
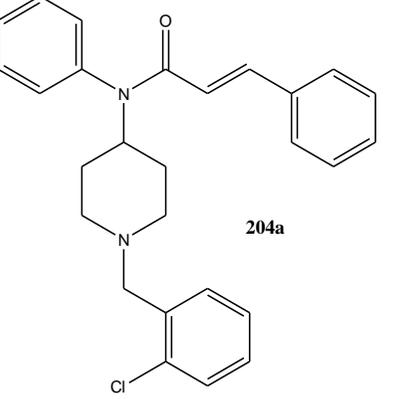
Tableau 11 : Activités antipaludiques des 4-aminopipéridines dérivés cinnamiques

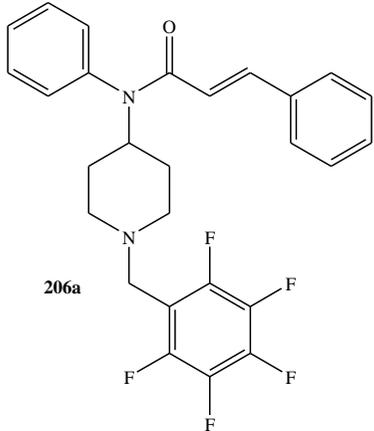
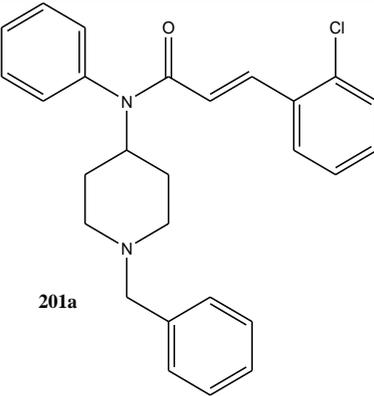
Entrée	CC50 HUVEC	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Index de Sélectivité Index (3D7)	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> W2	Index de Sélectivité Index (W2)	Composés
	CC50 nM ± SD	IC50 nM ± SD	CC50/CI50	IC50 nM ± SD	CC50/CI50	
1	/	>100	/	>100	/	 <p style="text-align: center;">174a</p>
2	/	>100	/	>100	/	 <p style="text-align: center;">175a</p>
Chloroquine	37,56 ± 1,24 nM	22,38 ± 3,24 nM	1,7	134,12 ± 32,29 nM	0,3	

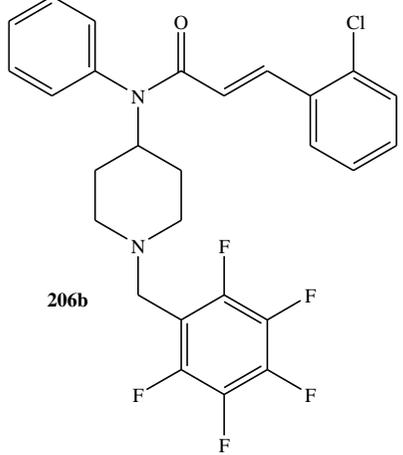
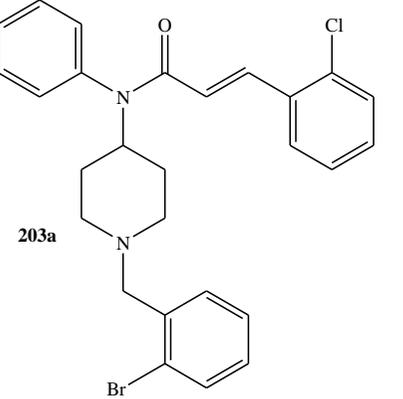
Dans le tableau 11, on observe que les composés dérivés cinnamoyles **174a** et **175a** ne sont pas actifs. Ainsi, l'activité est perdue lorsque le groupement phénoxy est remplacé par le cinnamoyle. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux de la littérature. En effet, il a été démontré dans la littérature [128-130] que les composés dérivés d'acides cinnamiques ont des activités antiplasmodiales intéressantes. De plus, dans notre laboratoire, il a été développé la synthèse et l'étude de l'activité antipaludique des dérivés d'acide cinnamique (article en cours).

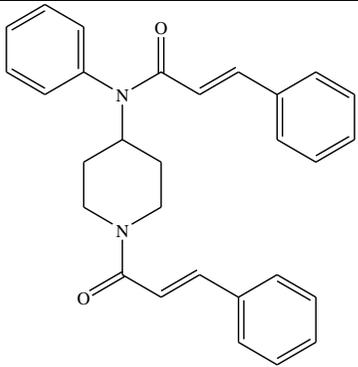
Tableau 12 : Activités antipaludiques des 1,4-aminopipéridines dérivés cinnamiques

Entrée	HUVEC cells	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 strain	Selectivity Index (3D7)	<i>Plasmodium falciparum</i> W2 strain	Selectivity Index (W2)	composés
	CC50 nM ± SD	IC50 nM ± SD	CC50/CI50	IC50 nM ± SD		
1	>100	11,55±3,5	>21,8	30,31±3,35	>8,3	 <p style="text-align: center;">200a</p>

2	>100	24,97±3,16	>8,4	45,09±5,23	>4,7	 <p>202a</p>
3	>100	54,9±6,5	>4,2	55,39±5,81	>4,2	 <p>204a</p>

4	>100	13,18±1,62	>15,6	18,96±5,05	>10,8	 <p>206a</p>
5	nd	12,20±1,58	nd	23,75±1,07	nd	 <p>201a</p>

6	nd	15,51±1,79	nd	38,05±0,82	nd	 <p>206b</p>
8	/	>100	/	>100	/	 <p>203a</p>

9	120±7,2	26,02±4,76	4,9	41,22±2,38	3,1	 <p style="text-align: center;">168</p>
chloroquine	37,56 ± 1,24	22,38 ± 3,24 nM	1,7	134,12 ± 32,29 nM	0,3	

Après une pharmacomodulation sur l'atome d'azote de la pipéridine, tous les composés étaient actifs à l'exception du composé **203a** contre les deux souches.

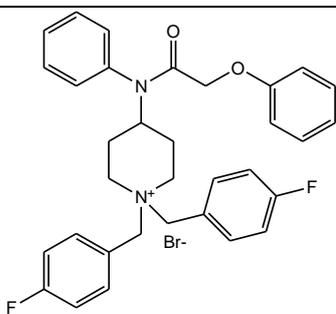
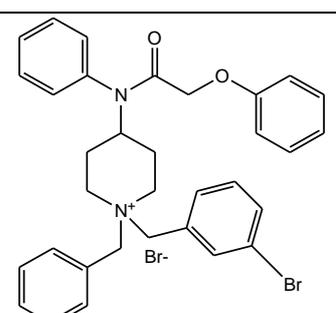
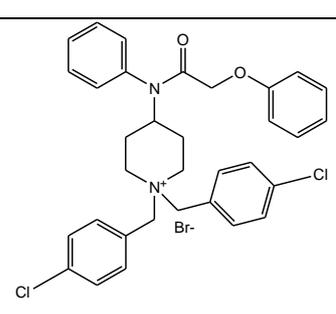
Comparé à la chloroquine (CI50 = 22,38 (3D7) et 134,12 (W2)), les composés **206a** (CI50 = 18,96 nM) et **201a** (CI50 = 23,75 nM) ont montré une forte activité contre la souche W2. Les activités les plus intéressantes contre la souche 3D7 sont observées avec les molécules **200a** (CI50 = 11,55 nM), **201a** (CI50 = 12,2 nM) et **206a** (CI50 = 13,18 nM). Les composés **200a**, **202a**, **204a**, **201a** et **203a** ont des cytotoxicités >100 et de bons index de sélectivité contre les deux souches.

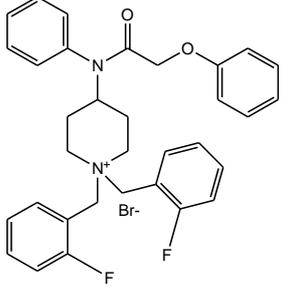
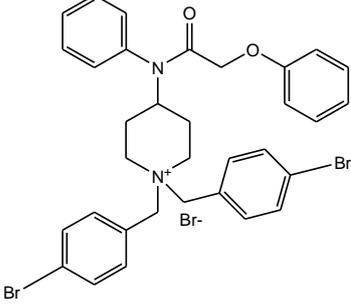
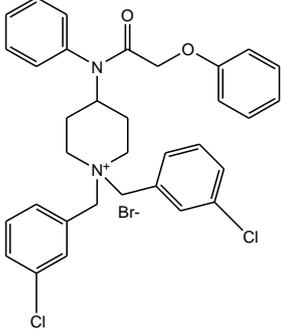
Dans cette série la substitution de l'atome d'azote de la pipéridine par du pentafluorobenzyle a fourni les meilleures activités contre les deux souches. Ainsi, l'activité la plus intéressante est observée avec le composé **200a** contre la souche 3D7 et **206a** contre la souche W2.

Le composé **168** quant à lui a montré une bonne activité comparé aux composés substitués par les benzyles et à la molécule de référence.

Dans cette étude les dérivés de phénoxy ont fourni les meilleures activités contre les deux souches (**191b** : CI50 = 4,19 nM (3D7); **189a** : CI50 = 11,06 nM (W2)) par rapport aux composés cinnamiques.

Tableau 13 : Activités antipaludiques des composés après dialkylation

Entrée	Composés	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> W2
		IC50 nM ± SD	IC50 nM ± SD
1	 <p style="text-align: center;">181</p>	5,18 ± 1,6	>100
2	 <p style="text-align: center;">184</p>	16,7 ± 3,9	15,08 ± 4,2
3	 <p style="text-align: center;">182</p>	5,5 ± 1,5	39,5 ± 7,178

4	 <p style="text-align: center;">180</p>	10,9 ± 4,5	12,06 ± 1,5
5	 <p style="text-align: center;">183</p>	5,8 ± 1,46	29,9 ± 6,27
6	 <p style="text-align: center;">185</p>	3,9 ± 0,5	31,48 ± 5,08
7	Chloroquine	22,38 ± 3,24 nM	134,12 ± 32,29 nM

Dans le tableau 13, les composés étudiés ont d'excellentes activités comparé à la chloroquine contre la souche 3D7 et W2. Contre la souche 3D7, les composés **185**, **182** et **181** sont respectivement 6 fois, 4 fois et 4 fois plus actives que la chloroquine. Contre la souche W2 le composé **180** est 11 fois plus actif que la chloroquine, **185** et **183** quant a eux sont 4 fois plus actifs.

A l'exception du composé **181** tous les composés ont montré une bonne activité pour la W2. Ainsi, le composé **185** (CI50= 3,9 nM) a montré la meilleure activité contre la 3D7, et pour la W2 la meilleure activité a été obtenue avec le composé **180** (CI 50= 12,06 nM). Les résultats des tests de cytotoxicité et l'index de sélectivité sont en cours.

En somme, pour l'ensemble des tests biologiques les composés dialkylés ont les meilleures activités contre les deux souches suivies des composés 1,4 amino et enfin les composés non substitués.

Sur la base de la règle prédéfinie d'une molécule candidate pour un développement ultérieur, le composé **191b** (CI50= 4,19 nM, SI=26,7, CC50= 112 nM) est un bon candidat pour un médicament.

Conclusion

Dans la première partie a été développée la synthèse des 1,4-aminopipéridines. 17 dérivés 1-benzyl-4-aminopipéridines de types phénoxy et 7 dérivés 1-benzyl-4-aminopipéridines de type cinnamiques ont été préparés efficacement par des réactions d'amination réductrice, de N-alkylation après la déprotection du Boc. Parmi les composés synthétisés seul **189a** [131] et **200a** [132] sont décrits dans la littérature. Les réactions de substitution nucléophile de type SN1 ont fourni des composés de di-alkylation et les aminations réductrices aux composés mono-alkylés. Ainsi, par cette approche 24 nouvelles molécules de type 1,4-aminopipéridine ont été synthétisées. Les composés ont été testés sur les souches de *P. Falciparum* 3D7 et W2 et ont des activités significatives dans la gamme des nanomolaires. Les meilleurs résultats contre la 3D7 sont observés avec les composés **185** (CI50= 3,9 nM) et **191b** (CI50= 4,19 nM, SI=26,7, CC50= 112 nM). Quant à la souche W2 les meilleurs résultats sont observés avec les composés **189a** (CI50= 11,06 nM, SI=9,04 ; CC50= 100 nM) et **180** (CI50= 12,06 nM). L'étude de la relation structure a permis d'élucider que l'insertion des noyaux benzyliques sur l'atome d'azote de la pipéridine a joué un rôle crucial sur l'activité des composés testés.

***CHAPITRE 4 : SYNTHÈSES DE PIPERIDINES
BICYCLIQUES***

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSES DE PIPERIDINES BICYCLIQUES

Au cours des dernières années, de nombreuses méthodes ont été développées pour préparer des unités piperidines et en particulier pour la synthèse diastéréosélective de piperidines polysubstituées chirales [133-135].

Les piperidines chirales et énantiomériques sont retrouvées dans les produits synthétiques possédant une activité pharmacologique désirable.

Un nombre croissant de médicaments proviennent de produits naturels, chiraux et complexes. Par analogie, pour la structure d'un pharmacophore synthétique donné, l'insertion d'un hétérocycle saturé présentant un ou plusieurs carbones asymétriques permet d'obtenir une molécule se rapprochant des produits naturels [136, 137].

I. Quelques méthodes de synthèses de piperidines bicycliques.

Dans la littérature, il existe un nombre important de méthodes de synthèse donnant accès à des piperidines bicycliques. Mais nous nous limiterons à celle ayant une structure semblable à la nôtre.

Ainsi, en 2001 E. Va'zquez et coll. [138] synthétisent le (-)-(1*S*,4*aS*,8*aR*)- et (+)-(1*S*,4*aR*,8*aS*)-4*a*-ethyl-1-(1-phenylethyl)-octahydroquinolin-7-ones. En effet, ce composé a été synthétisé en plusieurs étapes. D'abord la condensation du (-)-(S)-1-phényléthylamine **207** avec l'ester méthylique **208** dans du toluène conduit au composé **209** qui a été réduit au moyen du LAH/THF pour conduire au composé **210** (schéma 41).

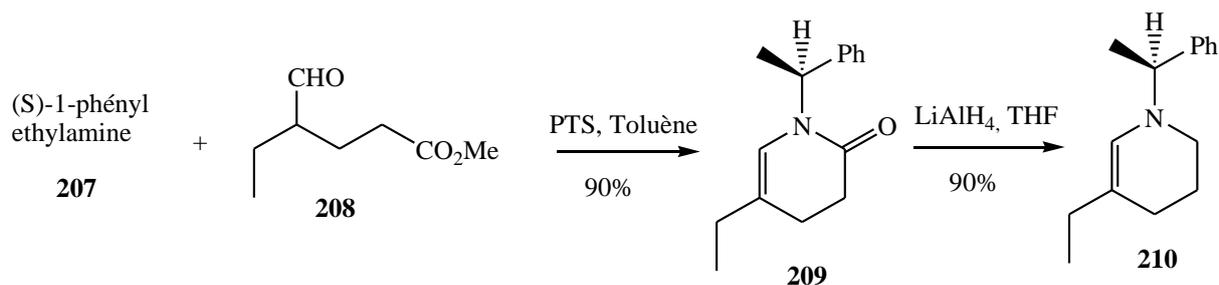


Schéma 41 : Synthèse de 210

La condensation de l'énamine **210** avec du méthyle vinyl cétone (MVK) en présence de KOH/18-crown-6/méthanol conduit à un mélange de diastéromères **211** et **212** avec un rendement de 85%. Enfin, une hydrogénation catalytique de **211** avec du MeOH/HCl/Pd/C à pH 5–6 conduit au composé **213** (schéma 42).

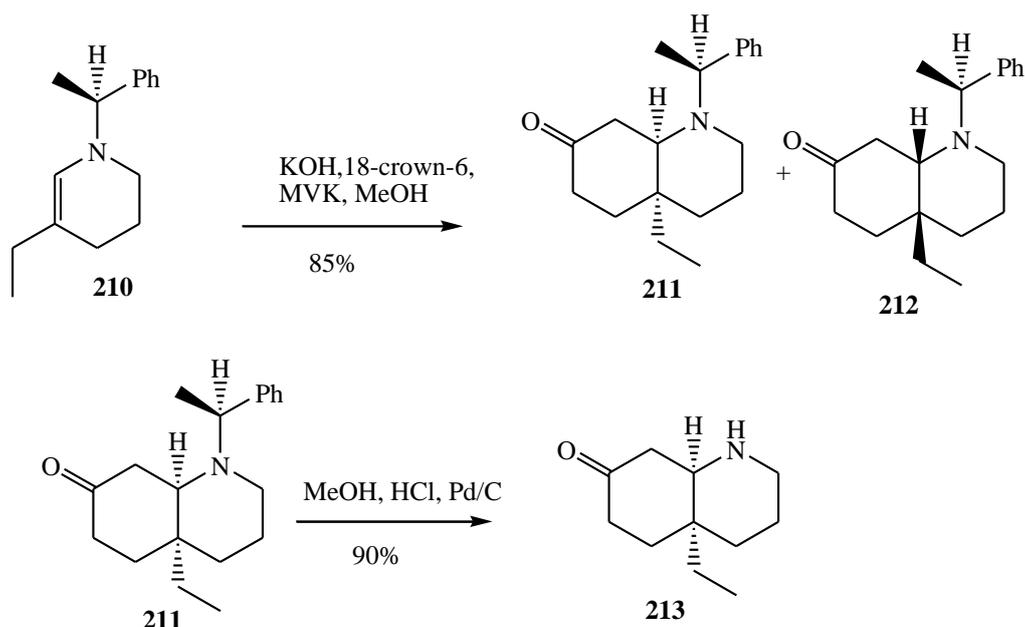


Schéma 42 : Synthèse de 213

En 1993, J. C. Kim et coll. [90] décrivent la synthèse de dérivés du 4-aza-cholestane contenant la fonction nitrosouredo (schéma 44). Ainsi, plusieurs étapes permettent l'obtention des molécules cibles. En effet, une oxydation suivie d'une ozonolyse du composé **214** conduit au composé **215** qui après traitement avec de l'ammoniac pendant 7 jours conduit au lactame **216** (schéma 43).

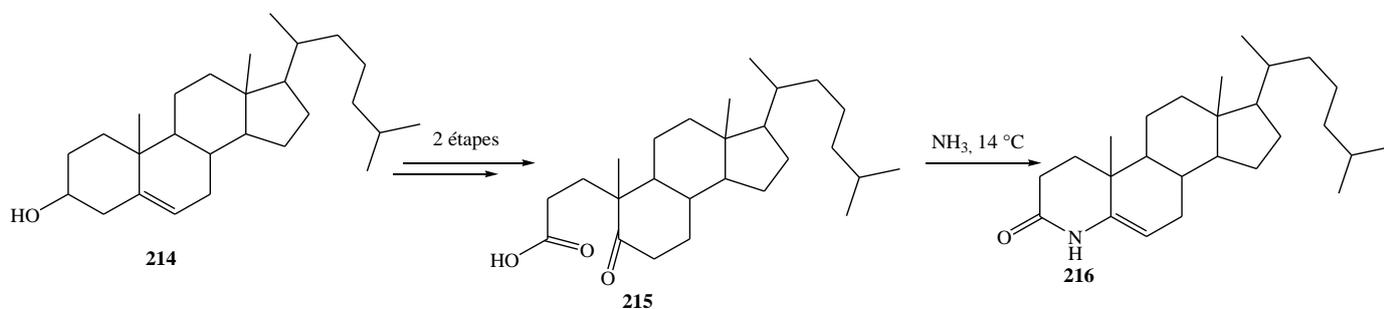


Schéma 43 : Formation du lactame 216

Deux voies de synthèses ont été appliquées avec le composé **216**. D'abord une réduction de la fonction carbonyle du lactame conduisant à l'énamine **217**. Cette dernière est d'abord condensée avec des dérivés de type isocyanate (2-chloroéthylisocyanate, isocyanate de méthyle, etc.). Ensuite une nitrosation conduit aux composés attendus (schéma 44).

Dans la deuxième approche, l'auteur a d'abord réduit la double liaison, suivie de la fonction carbonyle du lactame avant de faire la nitrosation (**220-1** et **220-2**).

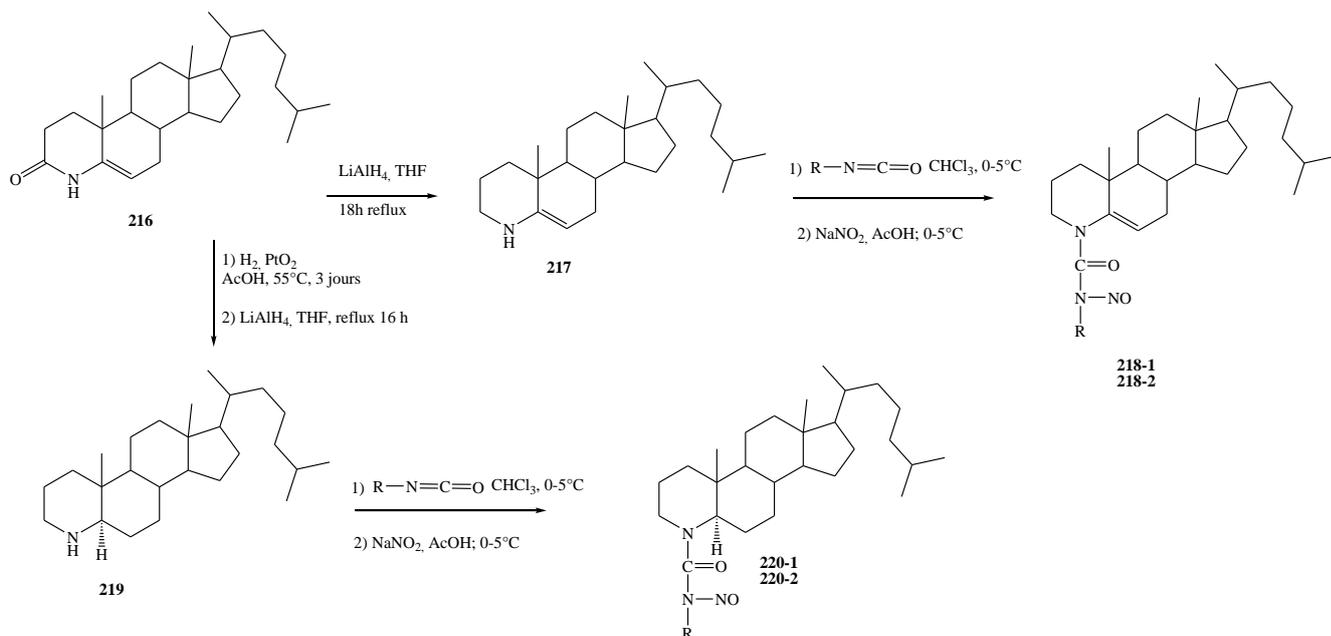


Schéma 44 : Synthèse de 220

En 2010, J. A. Faraldos et coll. [139] décrivent la synthèse de cation 4-aza-eudesmane en sept étapes avec un rendement de 37%. L'alkylation de l'énamine **221** avec l'acrylate de méthyle (THF, ta, 7 jours, 63%) conduit à l'adduit de Michael **222** comme seul régioisomère. L'amide **223** est obtenu avec un rendement de 90% en deux étapes : une protection avec de l'éthylène glycol suivie de l'amidation au moyen d'une solution de NH_4OH . La réduction de l'amide au moyen du LiAlH_4 a généré l'amine primaire, qui est condensé en milieu acide avec le carbonyle pour fournir l'imine bicyclique **224** (schéma 45).

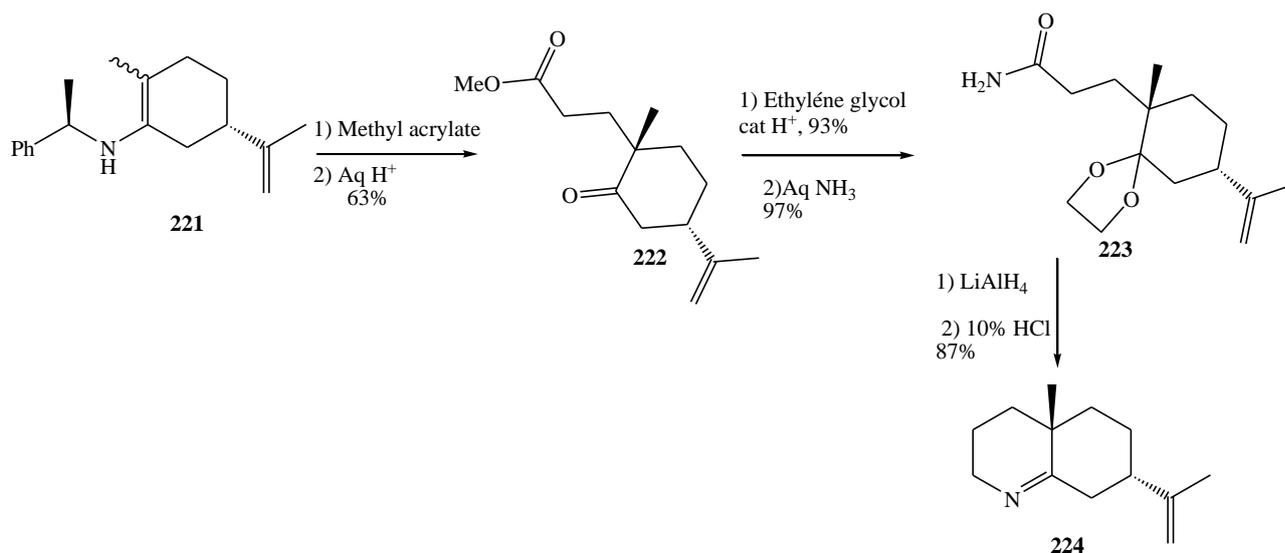


Schéma 45 : Synthèse stéréospécifique d'imine bicyclique

La réduction de l'imine avec du sodium dans de l'éthanol a conduit au composé **225** *trans* avec un rendement de 85%. La condensation du composé **225** avec du formaldéhyde en présence de NaBH_3CN conduit au composé **226** avec un rendement de 88%. Ce dernier est traité avec de l'acide chlorhydrique dans de l'éther pour conduire au composé attendu **227** avec un rendement de 99%. Par contre si on traite le composé **224** avec du NaBH_4 dans du méthanol le composé *cis* **228** est obtenu.

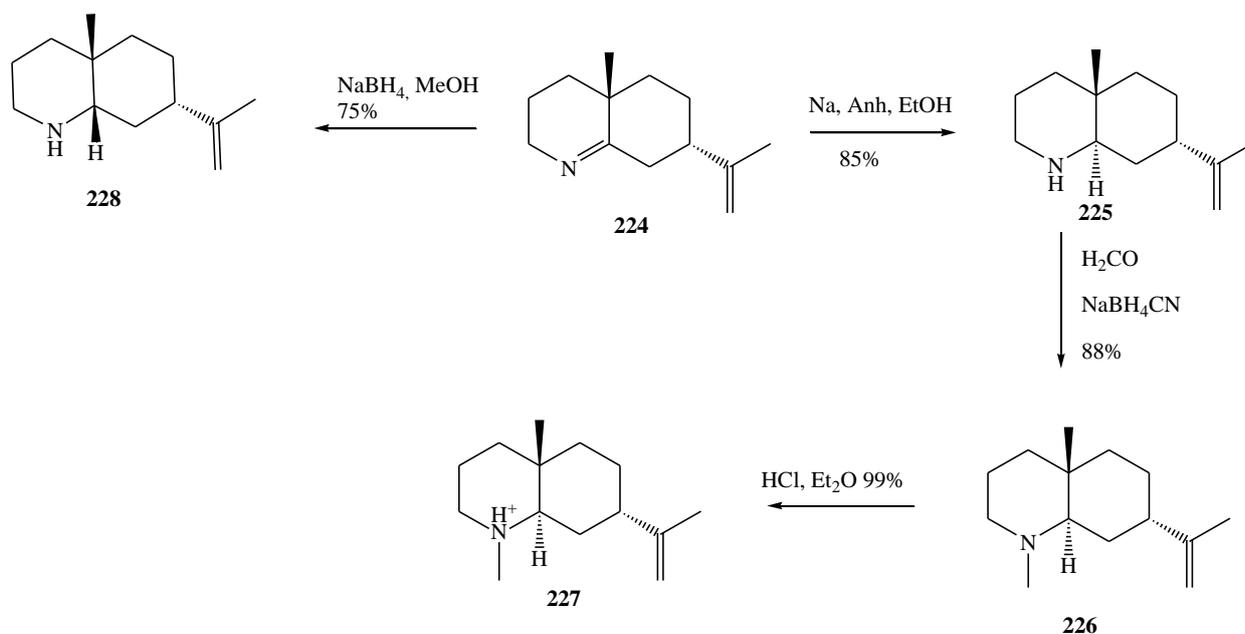
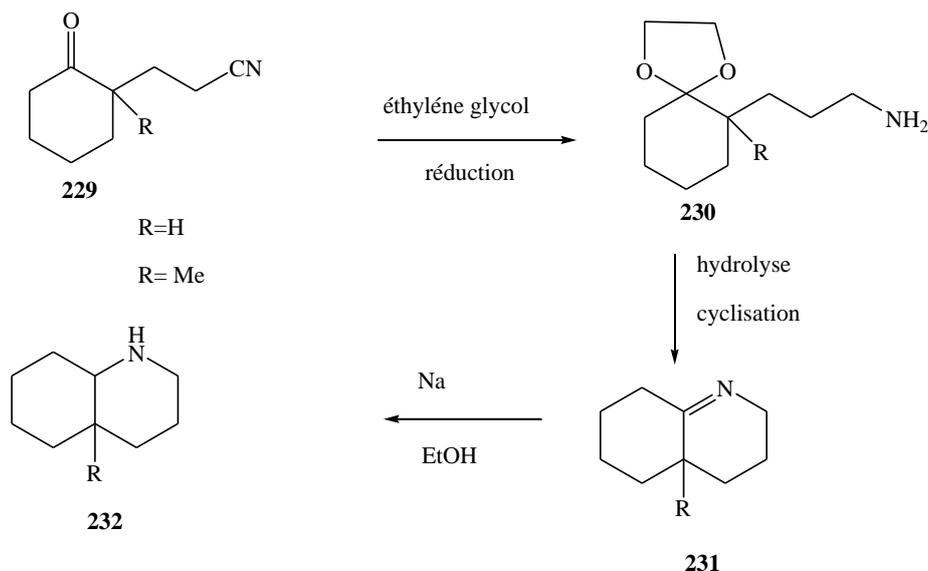


Schéma 46 : Synthèse de *trans*-fused amine bicyclique

En 1962, T. Henshall et coll. [140] ont décrit la synthèse d'hétérocycle en partant de l'acrylonitrile. Après une protection de la cétone, le nitrile est réduit en amine primaire, ce dernier est hydrolysé puis cyclisé pour donner l'imine bicyclique avec d'excellents rendements. Le traitement avec du sodium dans l'éthanol conduit au composé aminé pur (schéma 47).


 Schéma 47 : Synthèse de *trans*-decahydro-4a-méthyl-quinoline.

En 2009, la formation stéréosélective d'amines tricycliques fusionnées à partir d'aldéhydes acycliques par un procédé en cascade impliquant une condensation, une cyclisation et une cycloaddition dipolaire est décrite par A. J. M. Burrell et coll [141].

L'aldéhyde **234** a été préparé à partir de butanenitrile en présence de DIBAL-H. Une cycloaddition intermoléculaire conduit au composé tricyclique **235** (schéma 48).

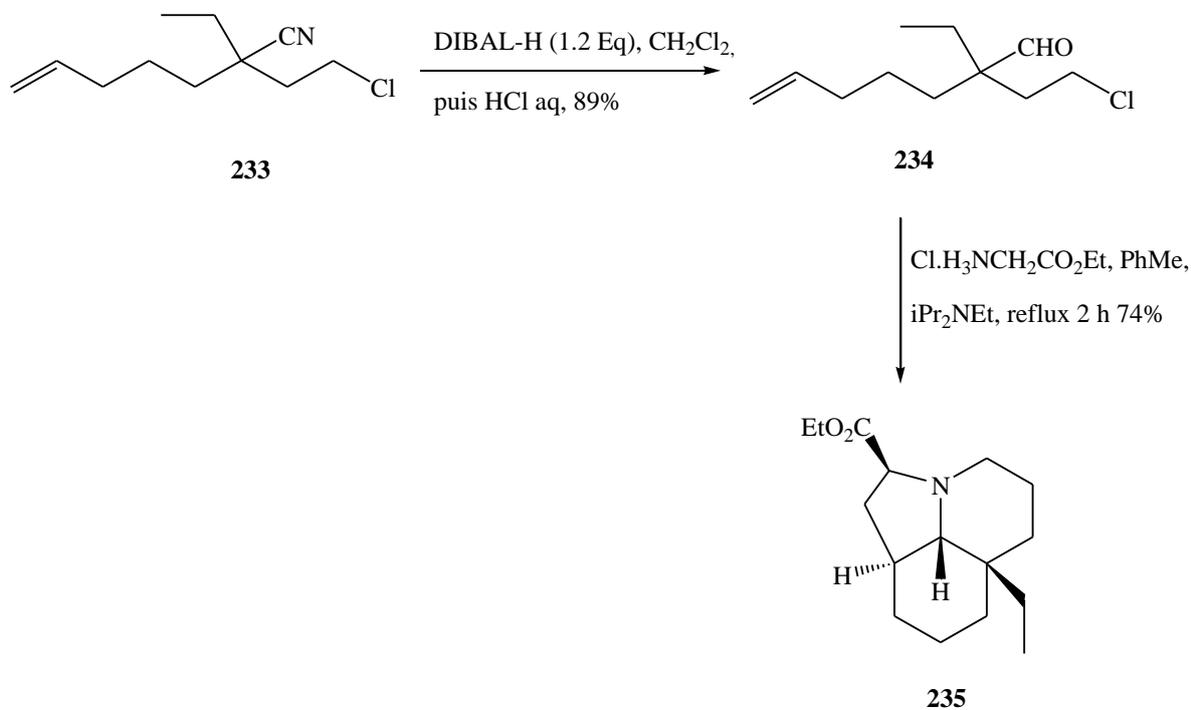


Schéma 48 : Synthèse d'amine tricyclique

En 2008, la synthèse de (+)-Lepadine B a été décrite par G. Barbe et A. B. Charrette [142]. Ainsi, deux voies mécanistiques générales pourraient expliquer la formation de **238**, soit (A) l'ouverture du cycle **236** dérivé de la pyridine par le système bicyclique et la fermeture avec l'alcène ou la métathèse croisée (B) du catalyseur au ruthénium avec l'alcène terminal (schéma 49).

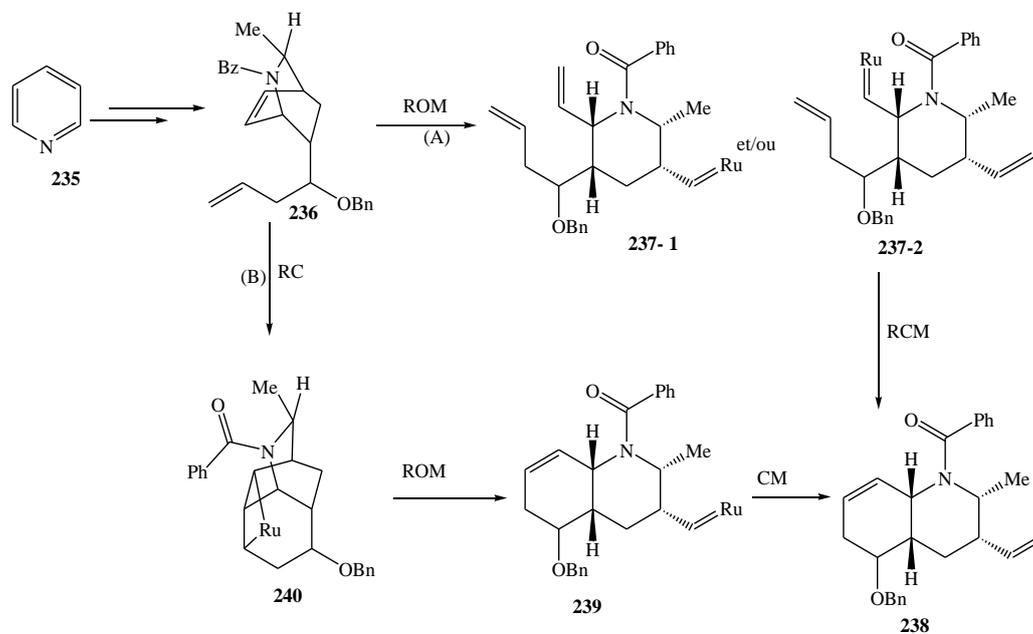


Schéma 49 : Synthèse du précurseur de (+)-Lepadine B

Le lepadine B est formé par une suite de réaction : une oxydation de **238** en énone, suivi d'une oxydation stéréospécifique de Baeyer-Villiger en alpha du groupement méthyle pour conduire au composé **241**. Ce dernier est transformé en **242**, par une addition 1,4 de la chaîne aliphatique sur l'énone, suivie d'une réduction du carbonyle par la méthode de Wolff-Kishner et enfin une déprotection de l'alcool (schéma 50).

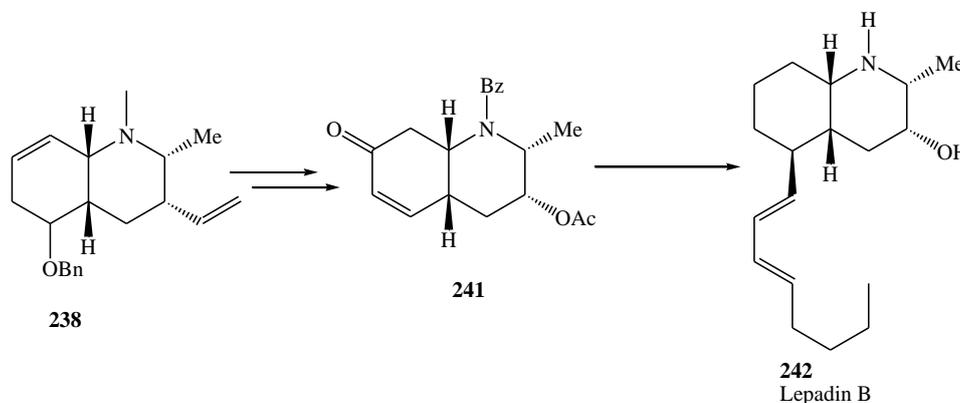


Schéma 50 : Synthèse de 242

La préparation du 3-oxo-4-azastéroïde à partir de l'acide A-nor-3,5-sécostéroïd-3-oïque est décrite par Moyurima Borthakur et coll. dans une condition sans solvant catalysée par l'acide de Lewis sous irradiation micro-ondes [143]. L'urée est utilisée comme source bénigne pour la production d'ammoniac qui est responsable de la réaction de cyclisation de l'aza. Le composé **243** est traité avec du $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ pour conduire au composé **244**. Ce dernier en présence d'urée, et d'acide de Lewis, en un "one" pot conduit au composé **245** (schéma 51). La réaction a été catalysée par divers acides de Lewis sous irradiation par micro-ondes ; cependant, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a donné le meilleur résultat.

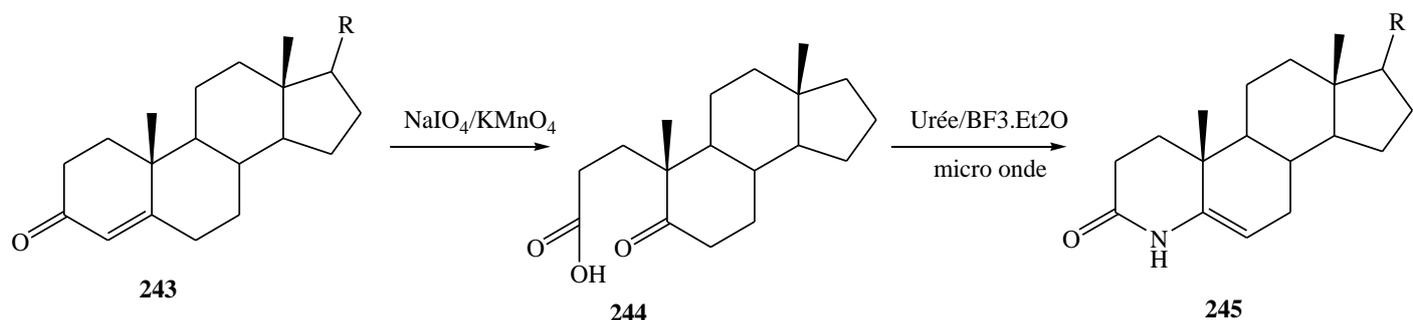


Schéma 51 : Synthèse de 4-azastéroïdes utilisant l'urée comme source d'ammoniac sous irradiation micro-ondes.

En 2015, la (-)-lycposerramine-*R* est synthétisée par H. Ishida et coll. [144]. Leur synthèse a été effectuée en 19 étapes avec un rendement de 4,7%. L'amination réductrice du composé **247** suivie de la protection par Cbz donne l'intermédiaire clé désiré (schéma 52). L'intermédiaire **248** après plusieurs étapes conduit au composé **250**. Ce dernier est déprotégé en présence du Pd/C pour donner le composé cible **251**.

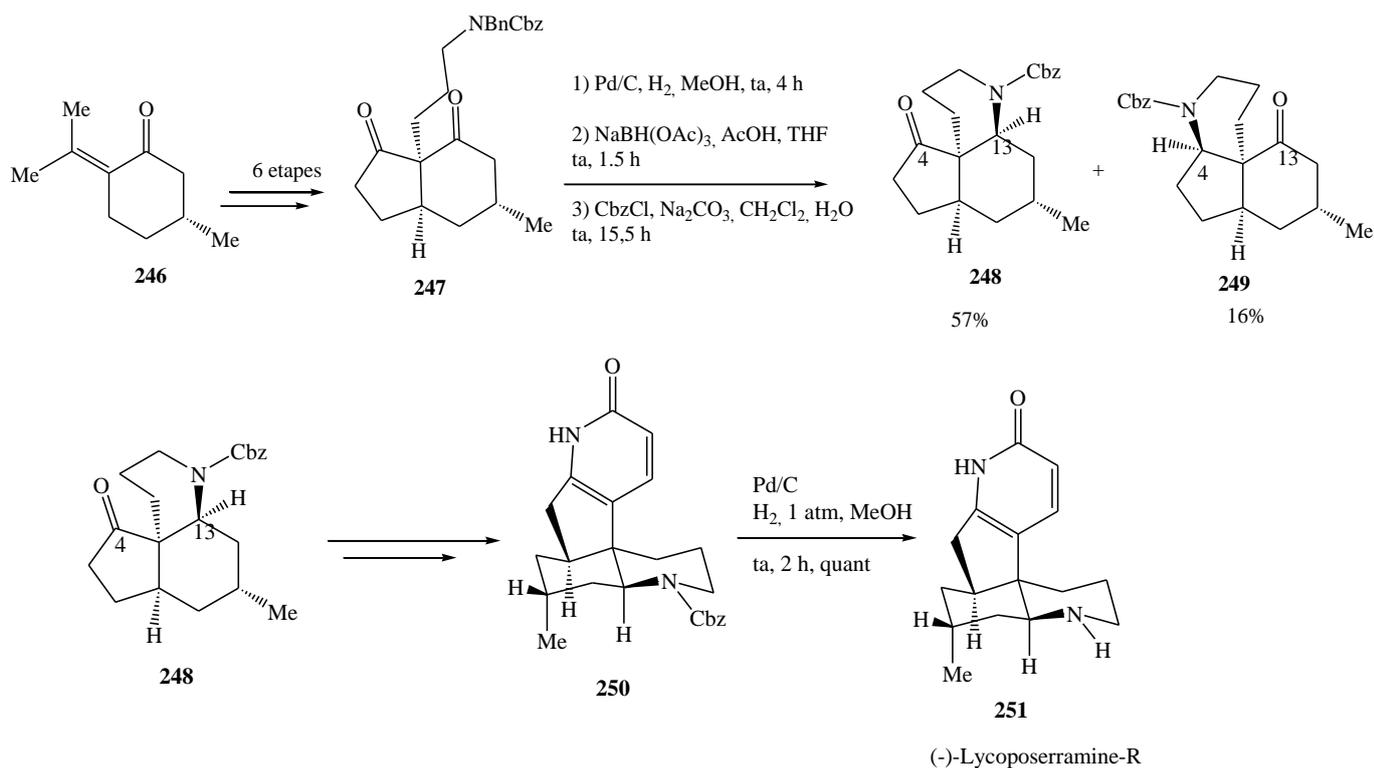


Schéma 52 : Synthèse de lycoposerramine

II. Réaction de Michael asymétrique utilisant les imines chirales cycliques

Le principe général de cette réaction repose sur l'alkylation d'une imine chirale par des oléfines déficientes en électrons, jouant le rôle d'accepteur de Michael [145]. Les imines chirales **253** sont préparées par condensation des cyclanones racémiques α -substituées **252** sur la 1-phényléthylamine énantiomériquement pure **207**. Cette imine réagit avec les oléfines déficientes en électrons **255**, via l'énamine secondaire tautomère **254**, pour donner l'adduit de Michael **256**. L'hydrolyse acide de **256** donne **257**, et l'amine chirale **207**, qui est récupérée quantitativement sans perte d'activité optique.

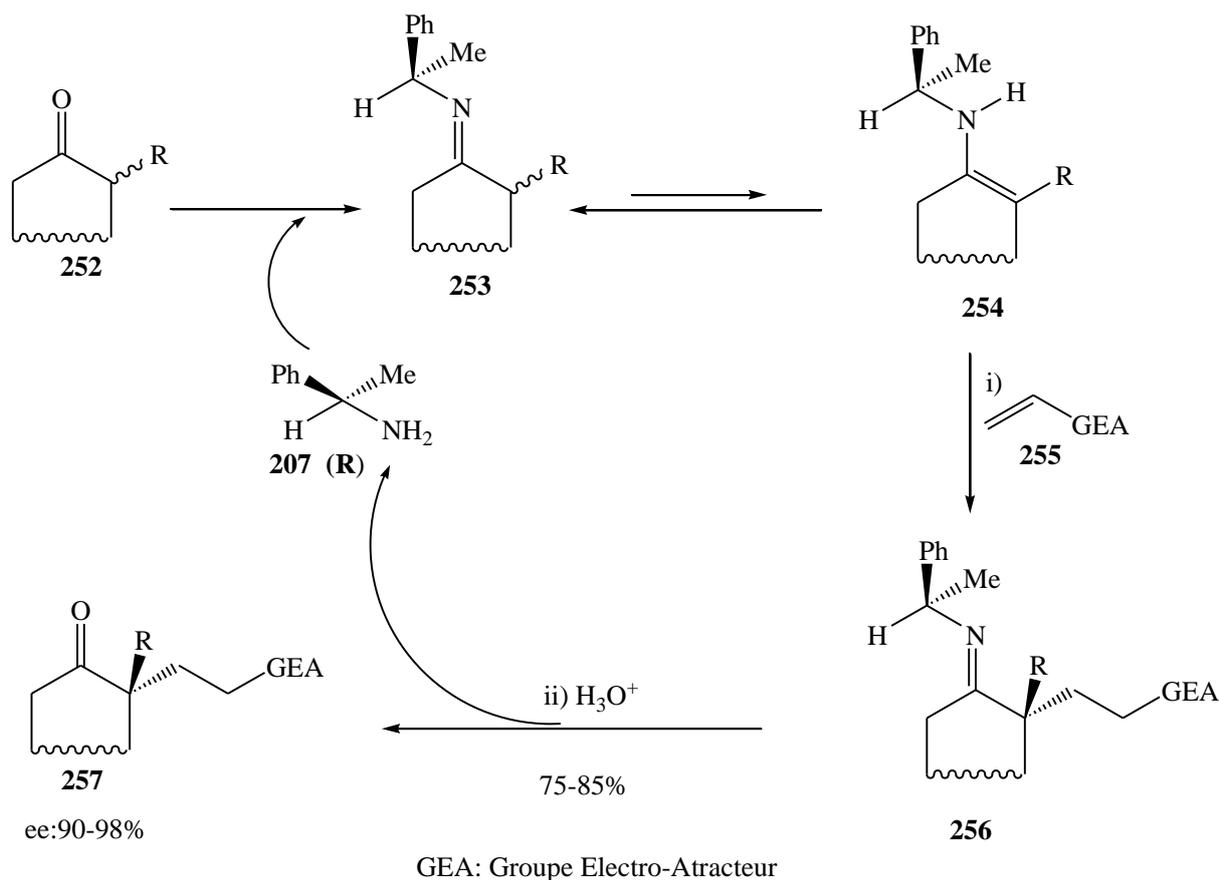


Schéma 53 : Formation de l'adduit de Michael

D'une manière remarquable, ce processus est hautement régio- et stéréosélectif, les adduits **257** étant obtenus avec des excès énantiomériques (e.e) compris entre 90 et 98% (Schéma 53). Cette réaction présente les avantages suivants : les rendements chimiques sont en général excellents (75% à 85%), le processus est hautement régiosélectif, l'alkylation ayant lieu au niveau du carbone le plus substitué.

Les aspects mécanistiques de cette addition de Michael ont également été largement étudiés, tant du point de vue expérimental que théorique [145].

Il est maintenant bien établi que le partenaire nucléophile impliqué dans les additions de Michael de l'imine **254** sur des oléfines électrophiles est l'énamine secondaire la plus substituée **256**.

La réaction se déroule à travers un état de transition de type "aza-ene-synthèse", dont la géométrie est gouvernée par des facteurs stériques et stéréoélectroniques.

Régiosélectivité

Au sein de notre Laboratoire, il a été démontré que dans l'état de transition **254** de type « aza-ène synthèse », le contrôle de la régiosélectivité est dû au transfert du proton porté par l'atome d'azote de l'énamine tautomère la plus substituée sur l'électrophile, et cela de façon concertée avec la création de la liaison carbone-carbone (schéma 54).

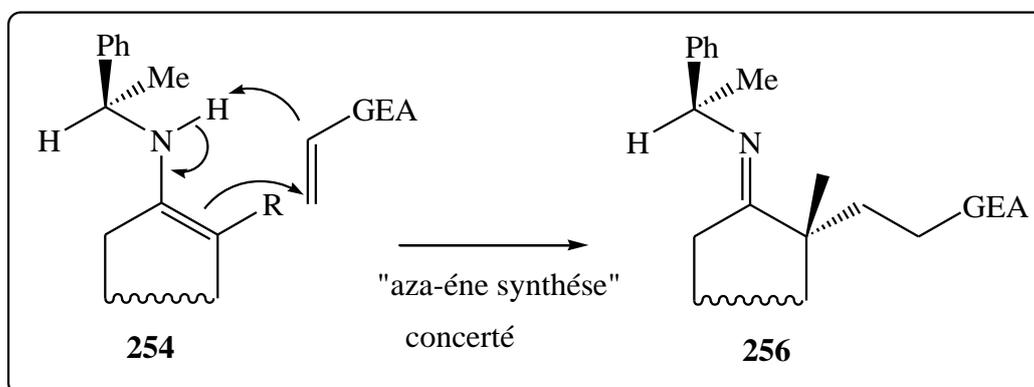


Schéma 54 : Aza-ène synthèse

La régiosélectivité de l'alkylation sur le carbone le plus substitué constitue un intérêt majeur de cette réaction.

Si l'on considère l'équilibre tautomérique de l'imine **253** avec les deux énamines secondaires régioisomères, les seules formes réactives sont **254** et **258** dans lesquelles les principales interactions stériques sont minimisées. Dans l'énamine **254**, la liaison NH est *syn* à la double liaison et permet un transfert concerté du proton alors que dans le régioisomère **258**, la liaison NH est *anti*, empêchant ainsi le transfert concerté du proton. L'addition de l'oléfine électrophile **255** sur l'énamine secondaire la moins substituée **258** nécessite le passage par l'ion bipolaire (zwitterion) très haut en énergie (Schéma 55) [145].

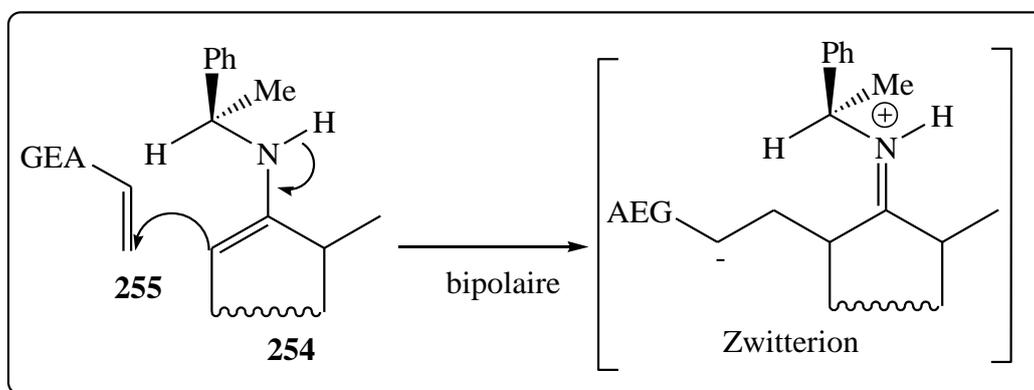
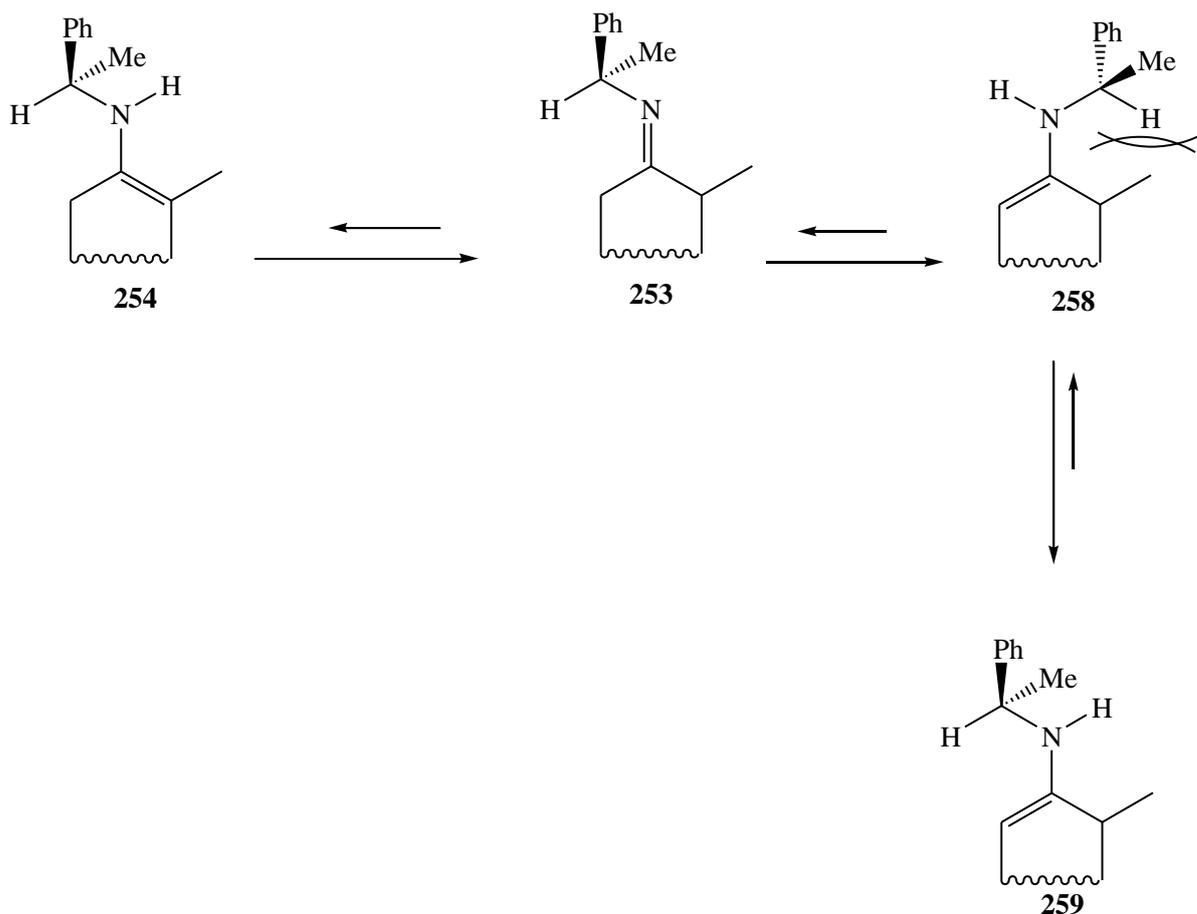


Schéma 55 : Régiosélectivité

Transfert concerté du proton

L'addition d'imine trideuterate **266** à l'acrylate de méthyle conduit proprement au produit d'addition **268**, qui contient un atome de deutérium en position α par rapport au groupe ester. Le contrôle complet du centre stéréogène en position C2 dans l'adduit **268** soutient l'hypothèse que le deutéron porté par l'atome d'azote dans l'énamine secondaire a été transféré au carbone C2 de l'acrylate de méthyle en concordance avec la création de la liaison CC (schéma 56).

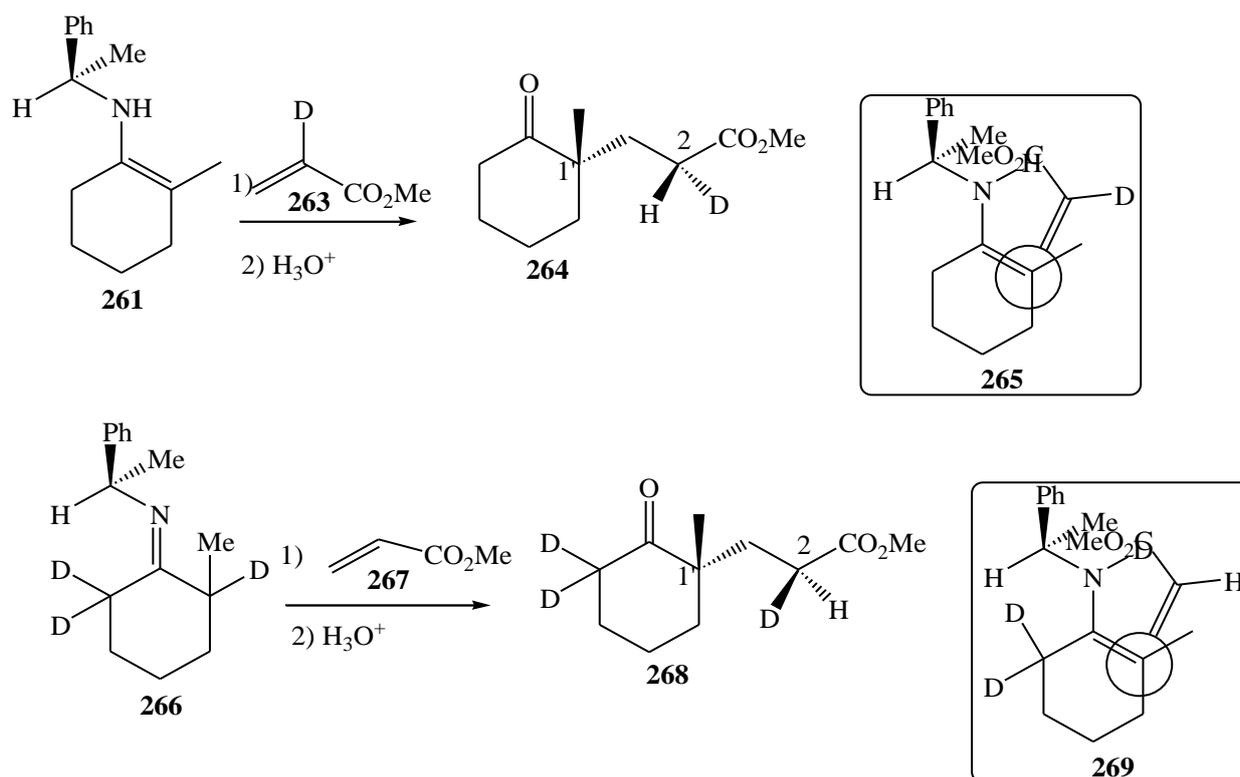


Schéma 56 : Transfert concerté du proton

Stéréosélectivité

Une étude plus approfondie des facteurs déterminant la stéréosélectivité a pu être conduite à partir du β -énaminoester (*R*)-**270** [145].

L'énaminoester (*R*)-**270** est totalement plan, à l'exclusion de la copule chirale. La structure (*R*)-**271** dans le Schéma 57 correspond à une rotation de 90° de (*R*)-**270**, ce qui permet de visualiser les deux faces. Il apparaît que la face *Si* est encombrée par la présence du groupe phényle, alors que la face *Re* est presque dépourvue de contrainte stérique. Il faut noter que l'angle dièdre (C1-N-C1'-Ph) de **270** à l'état cristallisé est de 75° .

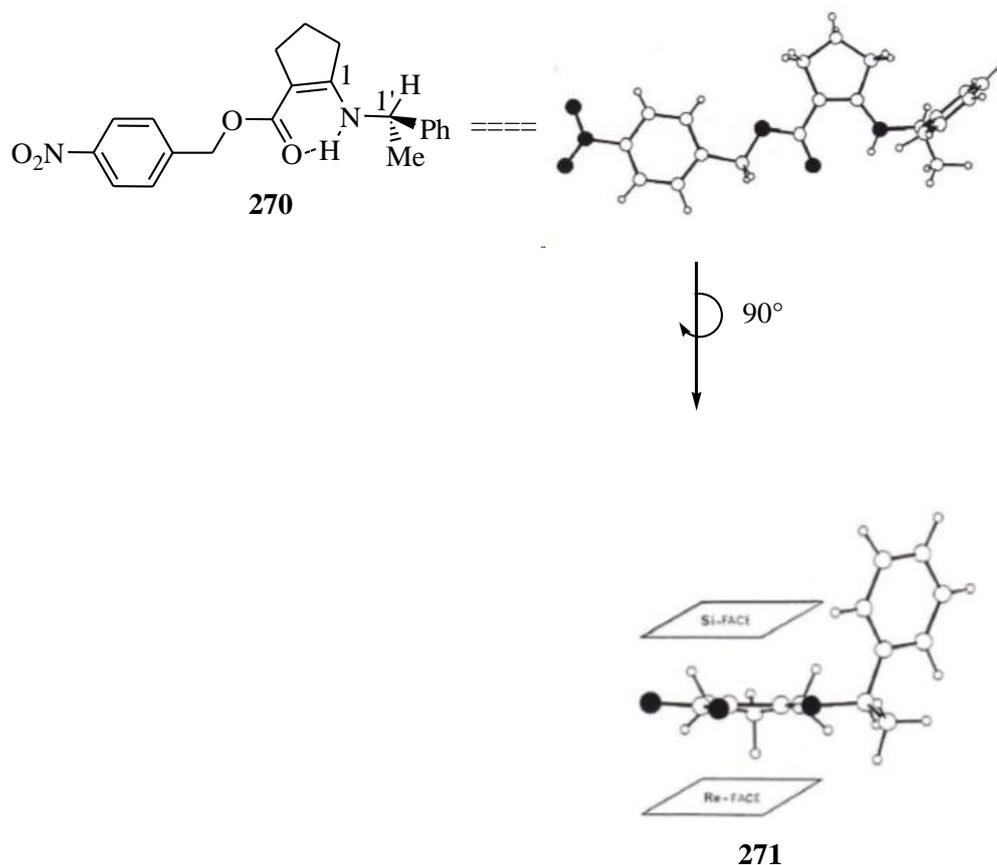


Schéma 57 : Structure cristalline

Plusieurs raisons font de ce β -énaminoester (*R*)-**270** un modèle parfaitement adapté à cette étude :

- lors de l'addition de β -énaminoesters cycliques tels que (*R*)-**270** sur les oléfines activées, le sens de l'induction, ainsi que son amplitude, sont identiques à ceux observés en utilisant les imines dans cette réaction de Michael,
- l'énaminoester (*R*)-**270** est cristallisé et sa structure a pu être élucidée par diffraction des rayons X [145].

- la liaison hydrogène intramoléculaire NH.....OCOR empêche la rotation autour de la liaison N-C1, et contribue à maintenir l'azote plan. La rotation autour de la liaison N-C1' demeure alors le seul degré de liberté du système (Schéma 57),

Une collaboration avec les Drs M. E. TRAN HUU DAU et C. RICHE, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, a permis de réaliser une approche dynamique au moyen de calculs semi-empiriques de type AM1 [146].

Selon ce modèle, on considère différentes approches de l'oléfine électrophile par rapport à l'énamine, pour rendre compte de la discrimination faciale observée. L'acrylate de méthyle

(sous sa forme *s-cis*), choisi comme accepteur de Michael, a été mis en interaction avec l'énamino-cétone **272** dérivée de la (*R*)-1-phényléthylamine. Pour l'approche par la face *Re* de **272** conduisant au diastéréoisomère majoritaire **273**, le minimum d'énergie correspond à un angle dièdre (C1-N-C1'-Ph) de 60°. Pour l'approche par la face *Si* de **272** conduisant au diastéréoisomère minoritaire **274**, le minimum d'énergie correspond à un angle dièdre de 180° (Schéma 58).

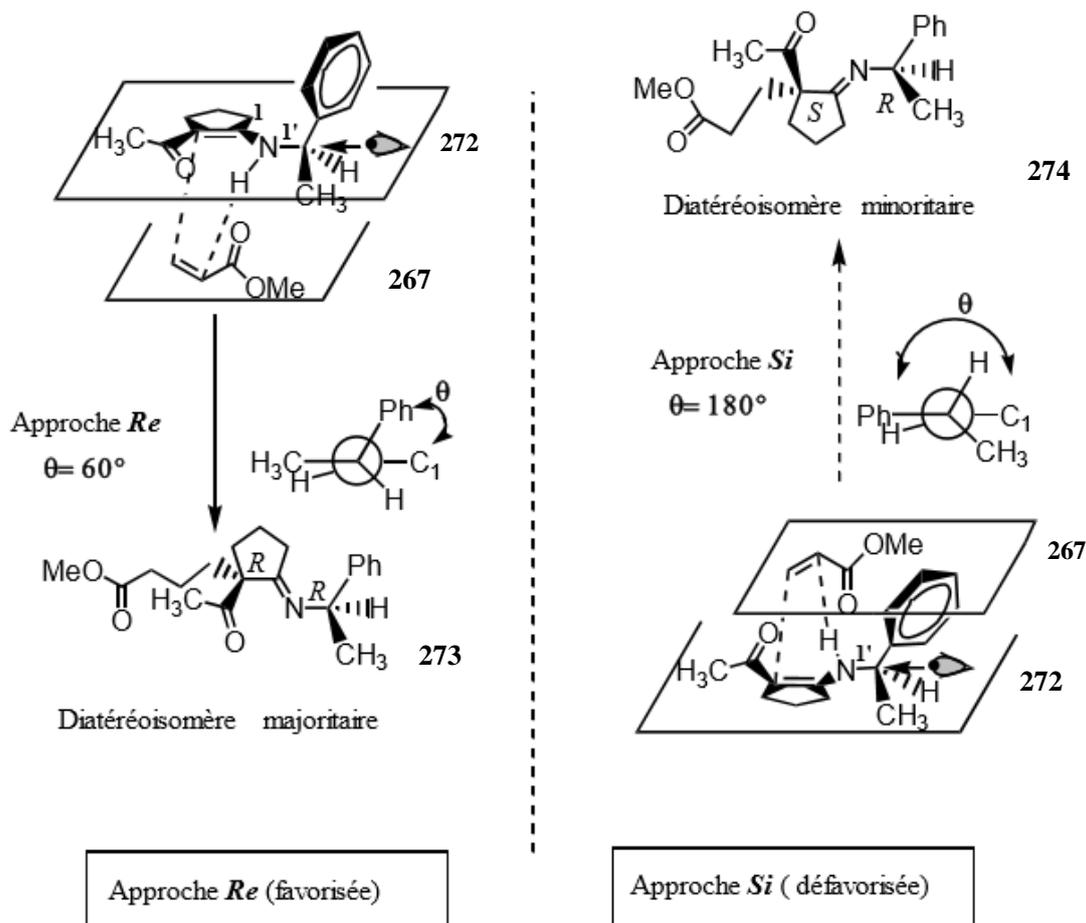


Schéma 58 : Approches *Re* et *Si*

Les enthalpies de formation des états de transition pour chacune des deux approches *Re* et *Si* ont été calculées (programme AM1, en utilisant les procédures NLLSQ et SIGMA). Ainsi, la différence d'énergie $\Delta H_{Re} - \Delta H_{Si} = -2,2$ kcal/mol en faveur de l'approche *Re*, qui correspond à un excès diastéréoisomérique de 95%, est en excellent accord avec les excès diastéréoisomériques expérimentaux observés (90 - 98%) (Schéma 40).

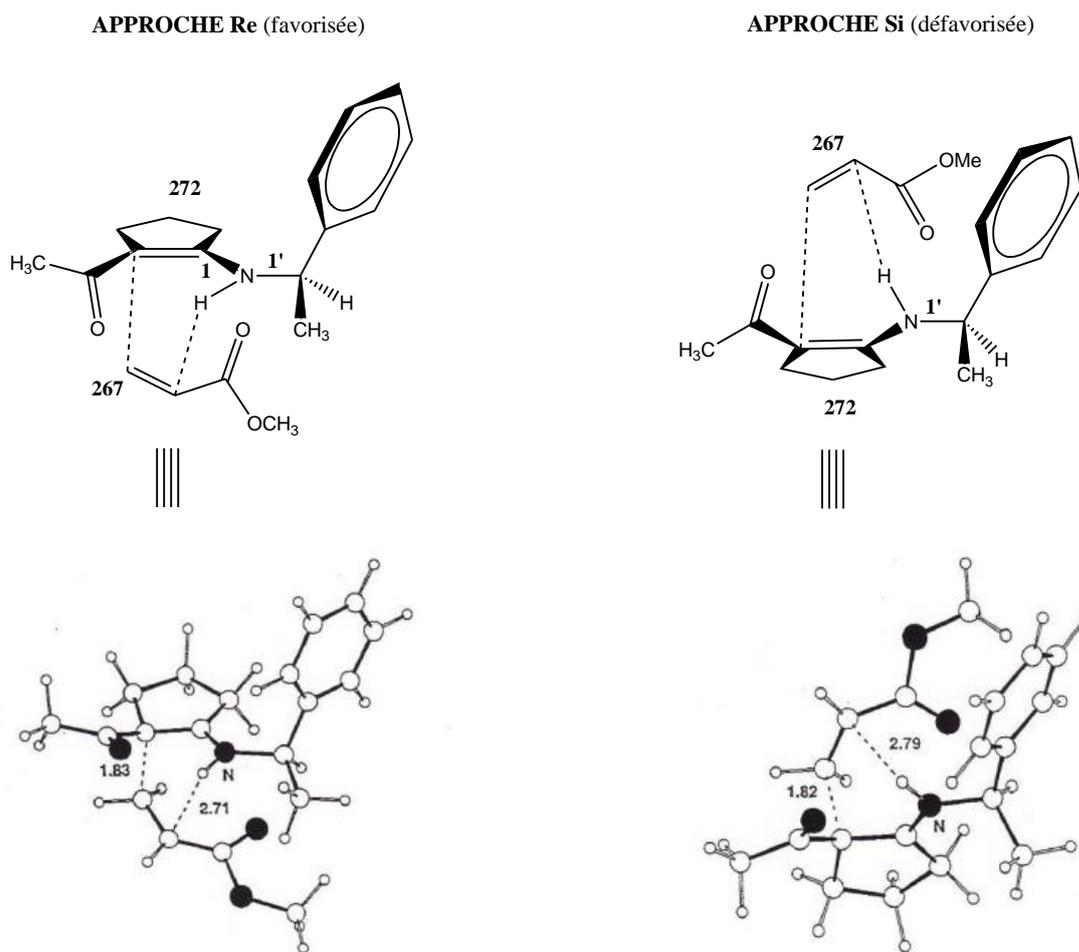


Figure 40 : Approches Re et Si

III. Synthèse de N-benzylpipéridines bicycliques

Il a été montré dans notre laboratoire que la condensation régio- et stéréosélective de l'imine chirale **279** sur l'acrylate de méthyle **267** conduit via l'approche *syn* périplanaire endo **278** à l'adduit de Michael **277** [147] après hydrolyse avec création et contrôle d'un nouveau centre stéréogène. La cyclisation de cet adduit au moyen de l'ammoniac pourrait conduire au lactame bicyclique **276**. Une transformation chimique séquentielle de **276** par une réduction de l'amide de la double liaison suivie d'une pharmaco-modulation de l'atome d'azote avec les composés **178** devrait pouvoir fournir la molécule cible **3** (Schéma 3). Dans ce chapitre nous avons utilisé la 1-phényléthylamine sous la forme chirale et la forme racémique. Ainsi, nous avons décidé de présenter uniquement la synthèse avec la 1-phényléthylamine chirale.

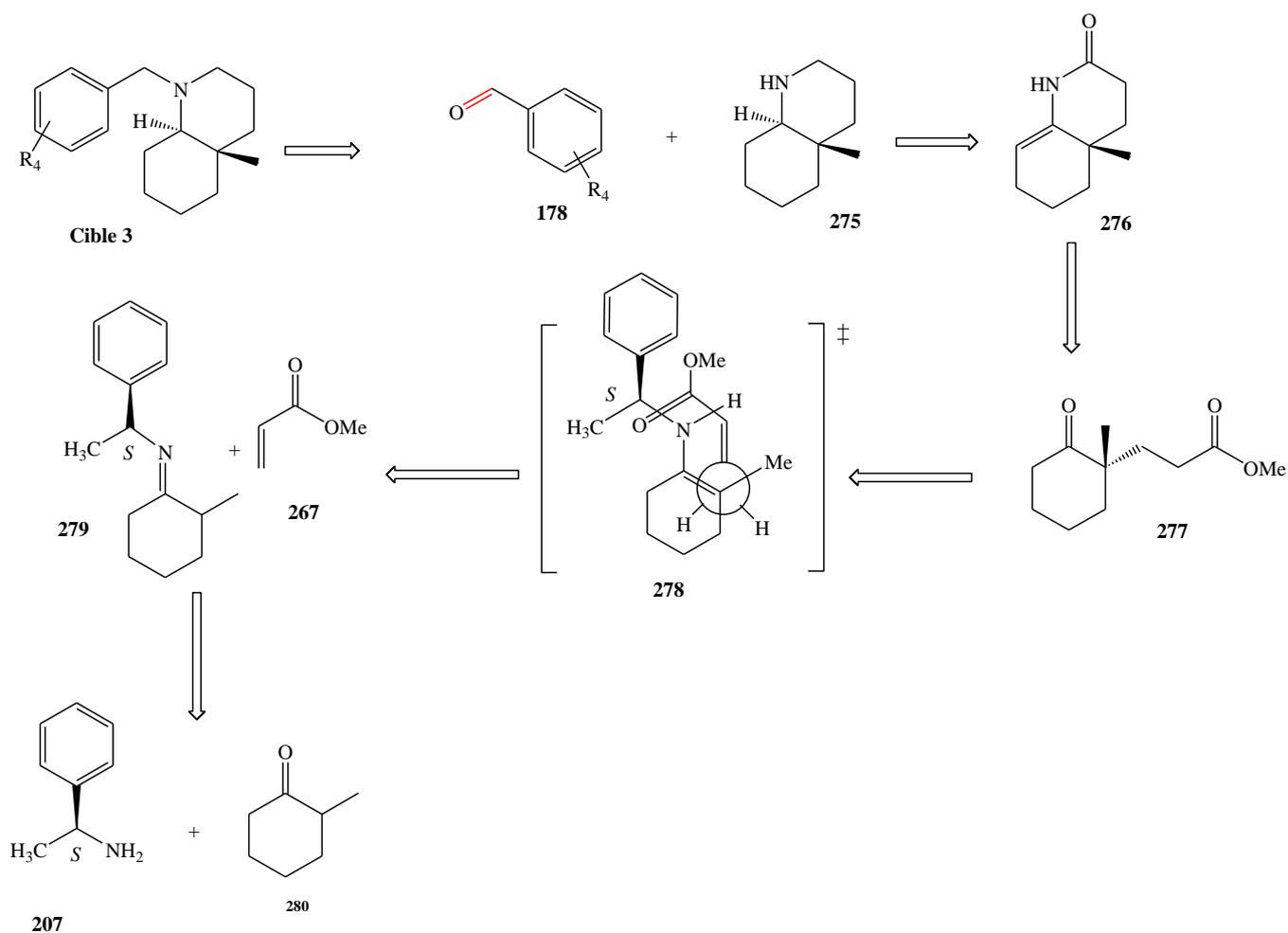


Schéma 59 : Schéma rétrosynthétique de la cible 3

III.1. Synthèse de l'adduit de Michael 277

Nous avons repris sans modification, le mode opératoire déjà établi par le groupe de C. Cavé et coll. [147]. La condensation de la 2- méthylcyclohexanone **280** avec la L (S)- phényléthylamine **207** en présence d'APTS conduit à l'imine **279** avec un rendement de 92%. L'addition de l'imine **279** sur l'acrylate de méthyle **267** (3 jours à température ambiante) conduit après hydrolyse acide (acide acétique 20% et THF) à l'adduit **277** avec un rendement 85% (schéma 60).

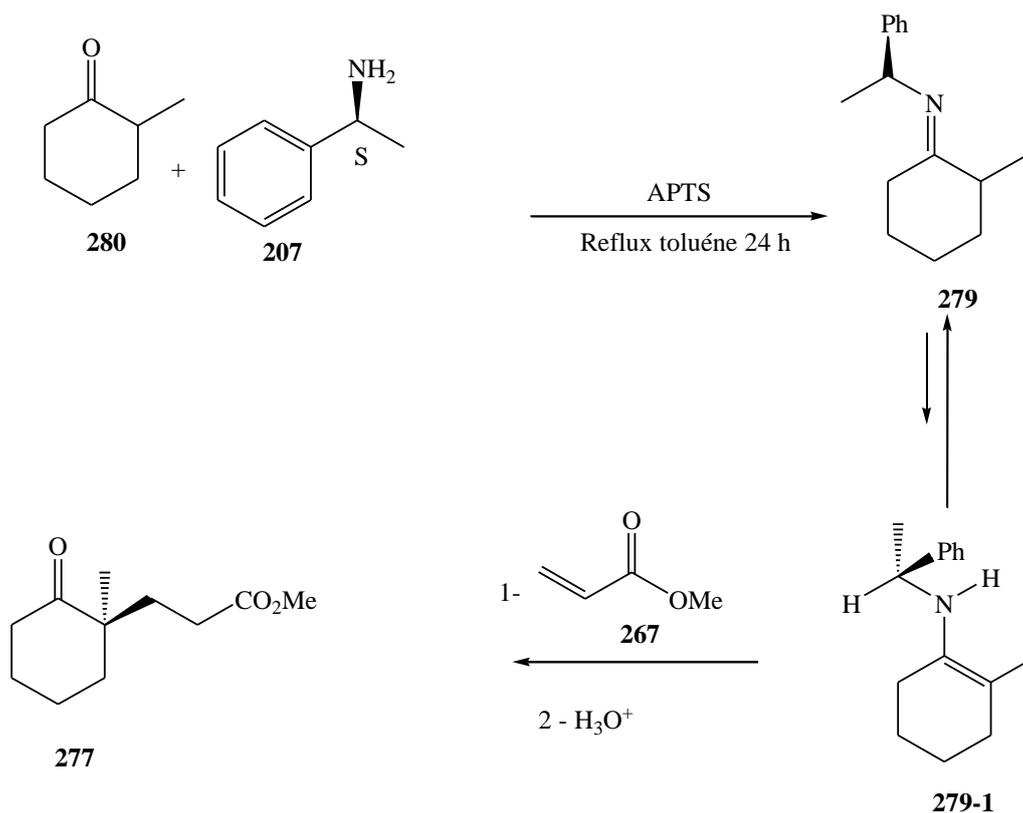


Schéma 60 : Synthèse de l'adduit 277

III.2. Synthèse du lactame 276

L'ester **277** a d'abord été transformé en lactame **281** (NH_3 dans du MeOH , à température ambiante pendant 4 jours) [147]. Pour ce faire l'ammoniac est additionné jusqu'à la consommation de l'ester et la réaction est suivie par CCM. La déshydratation du composé **281** par élimination azéotropique est faite via un Dean Starck (APTS, reflux 3 h, toluène) pour conduire au composé **276** avec un rendement de 70% (schéma 61).

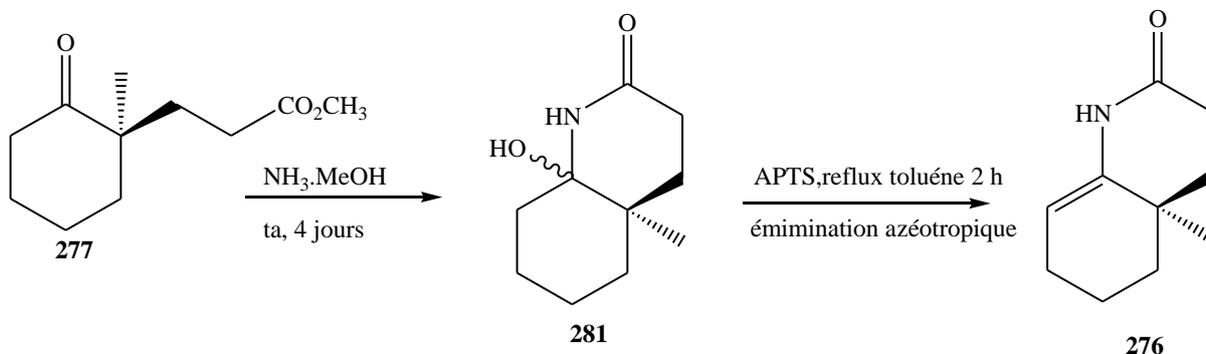


Schéma 61 : Synthèse du lactame 276

Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel du composé **276** pourrait être expliqué par une transestérification entre l'ester **277** et l'ammoniac suivie d'une condensation et enfin d'une élimination d'eau en présence d'APTS. Le lactame **281** est sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Il faut remarquer qu'au cours de cette réaction la lactamisation a eu lieu sur deux faces de la fonction carbonyle qui sont diastéréotopiques. Ainsi, la face moins encombrée et *anti* au groupement méthyle, va vraisemblablement conduire au diastéréoisomère majoritaire (schéma 62).

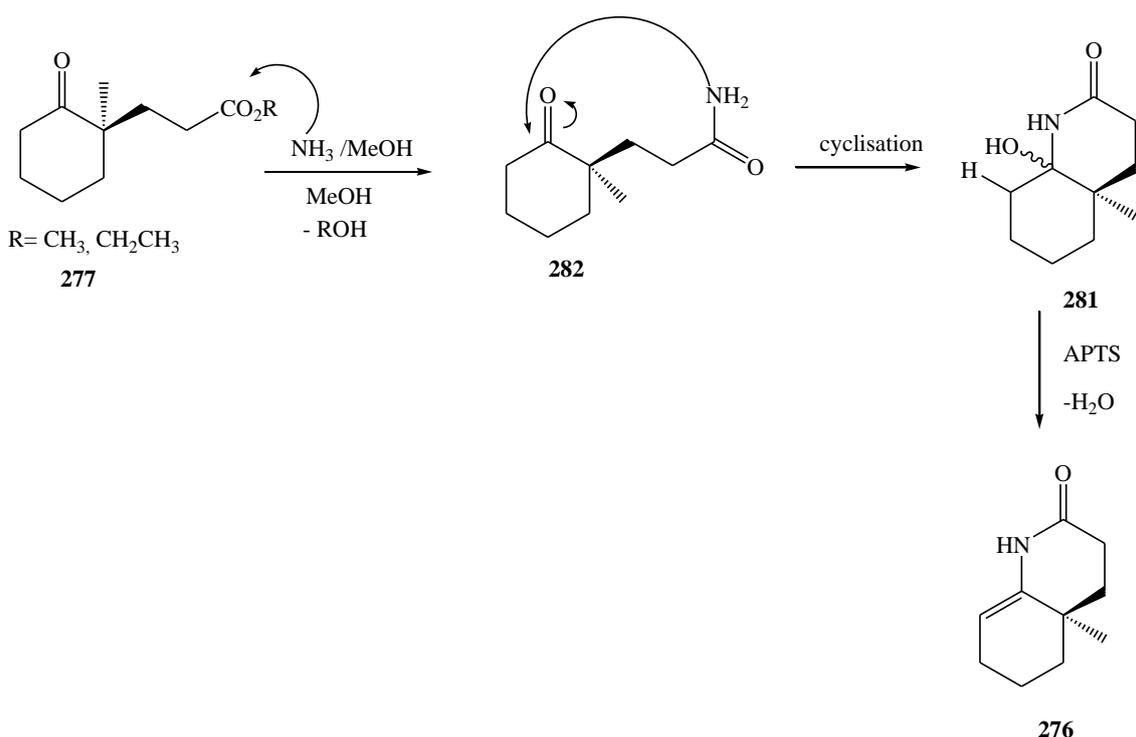


Schéma 62 : Mécanisme de la formation du lactame

III.3. Synthèse du 4 a-décahydro-4-méthylquinoléine 276

III.3.1. Revue bibliographique sur la réduction des lactames

La réduction des lactames en amines cycliques correspondantes est une transformation importante pour la synthèse des alcaloïdes et des produits pharmaceutiques. Ainsi, une réduction par hydrogénation catalytique est efficace uniquement à température élevée (210-215°C), sous haute pression (100-300 atm) et en présence de catalyseur particulier ($\text{Cr}_2\text{Cu}_2\text{O}_5$) [148-151].

Les agents réducteurs les plus utilisés sont les hydrures métalliques du groupe III en l'occurrence le bore [148-149, 152] et l'aluminium [153-155] qui sont les plus réactifs.

- Les hydrures anioniques

d'aluminium : LiAlH_4 (hydrure de lithium aluminium) [156-162], $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$, [163] $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ (hydrure de lithium et de triméthoxyaluminium) [172-173] $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ [dihydrure de sodium et de bis-(2-méthoxy-éthoxy)aluminium : Red-Al]. [165, 166].

De *bore* : NaBH_4 (borohydrure de sodium) [167] le plus souvent en présence d'un second agent : I_2 , [168] pyridine, [169-171] thiol, [172] dibromure de dialkylsélénium [173-174] acides de Lewis ou métaux de transition, [175-177] agents acides ; [178-183] $\text{NaBH}_3\text{NMe}_2$ [184] ; (diisopropylaminoborohydrure de lithium) [185].

- Les hydrures neutres

de bore : B_2H_6 (borane), [186-191], $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ [192-194] et $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (borane - diméthyl sulfure: BMS) [195, 196] éventuellement en présence d'agents acides [196, 197].

d'aluminium : AlH_3 (alane), [156, 198] AlH_2Cl et AlHCl_2 (chlorhydrures d'aluminium) [199] et *i*Bu₂AlH (hydrure de diisobutylaluminium: DIBAL) sous certaines conditions (température ambiante, excès de réactifs) [169, 200, 201].

Dans la suite nous allons voir les hydrures les plus utilisés dans la littérature.

- L'hydrure de lithium aluminium (LiAlH_4)

L'utilisation du LiAlH_4 dans ces transformations est beaucoup décrite dans la littérature. C'est une méthode efficace qui marche bien et donne de bons rendements.

Ainsi, la réaction du lactame **283** en présence de LAH au reflux du THF conduit à la (-) vallesamidine **284** [202] avec un rendement de 92% (schéma 63).

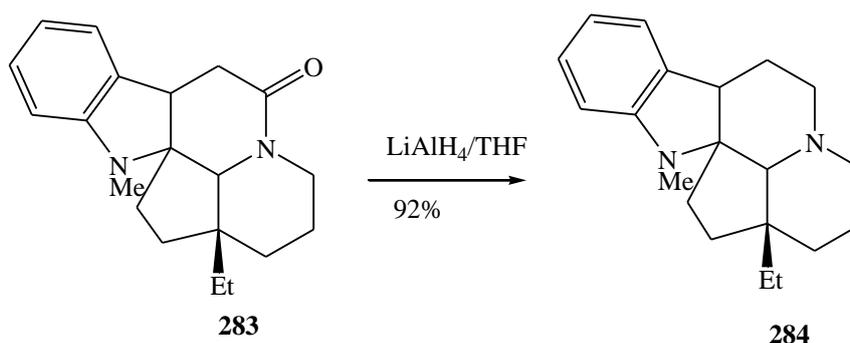


Schéma 63 : (-)Vallesamidine

Selon Jack et coll. [90], l'utilisation de 5 équivalents de LAH au reflux du THF durant 18 heures conduit à l'énamine **217** sans réduction de la double liaison (schéma 64).

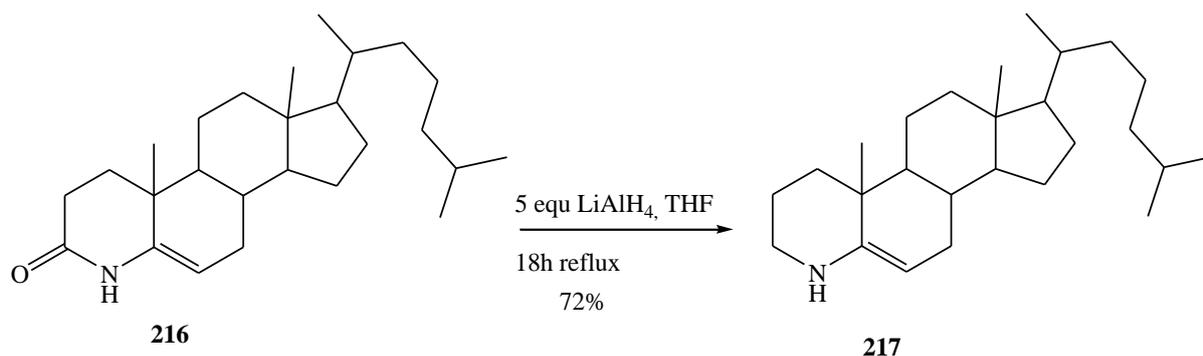


Schéma 64 : Synthèse de 4-aza -5-cholestène

Dans certains cas l'utilisation de LAH dans les lactames non alykylés (-N-H) conduit à la formation d'imines [203]. Par contre dans le cas des N-alkyles, l'amine est formée mais il y'a la migration de la double liaison (schéma 65).

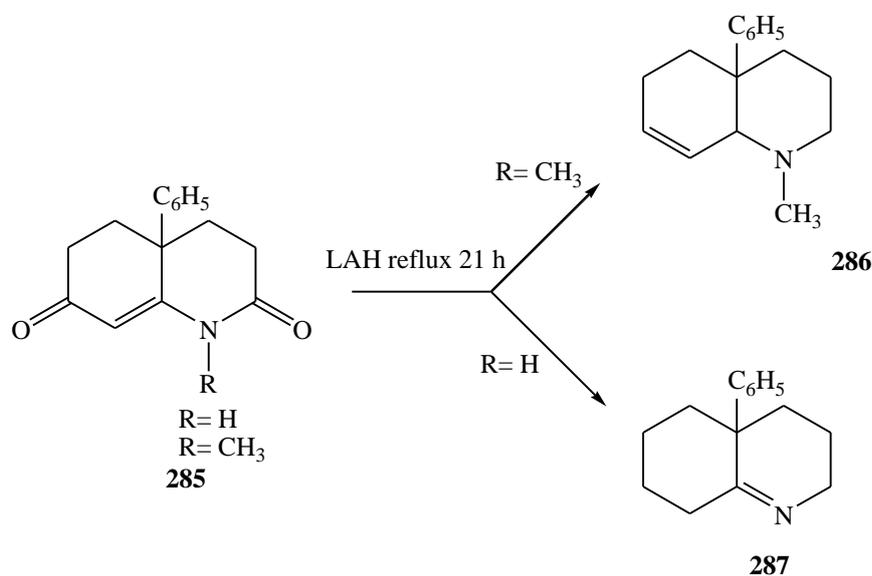


Schéma 65 : Réduction par LAH

Le LiAlH_4 a tendance à former des émulsions fortes pendant le traitement aqueux en raison de la formation d'oxydes d'aluminium. Par contre pour que la réaction marche, il faut un large excès de LiAlH_4 . Dans d'autres cas le cycle du lactame est ouvert et une polymérisation peut se faire.

L'utilisation du LAH est fortement limitée en raison de son manque de chimiosélectivité. Winterfeldt et coll. [204] ont employé $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ pour réduire sélectivement la fonction lactame sans toucher la double liaison (schéma 66).

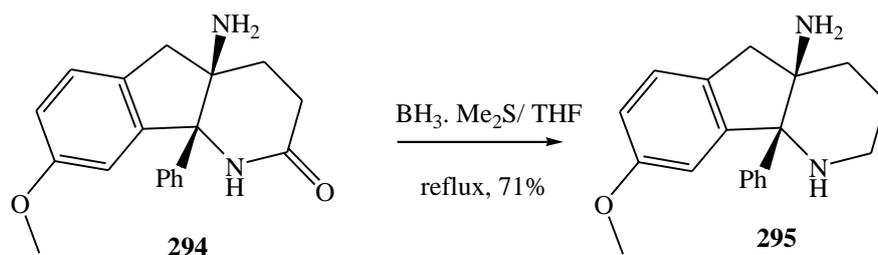


Schéma 68 : Réduction de lactame par $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2 / \text{THF}$

La réduction des oxazolactames en utilisant 4 équivalents de BMS a donné l'amine avec une sélectivité faciale (d.e. 95%) de manière quantitative [207] (schéma 69).

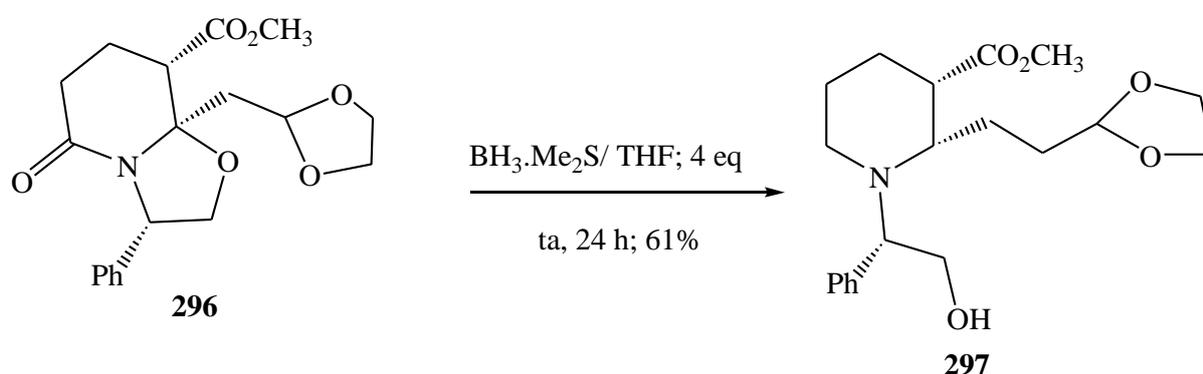


Schéma 69 : Réduction de lactame par $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2 / \text{THF}$.

Dans les cas où la molécule possède plusieurs fonctions, il faut un large excès de BH_3 / THF car le borane se coordonne fortement avec les produits aminés.

Ainsi, la réaction suivante est effectuée en présence de 10 équivalents de BH_3 / THF pour fournir après 30 mn le composé **299** (schéma 70) [208].

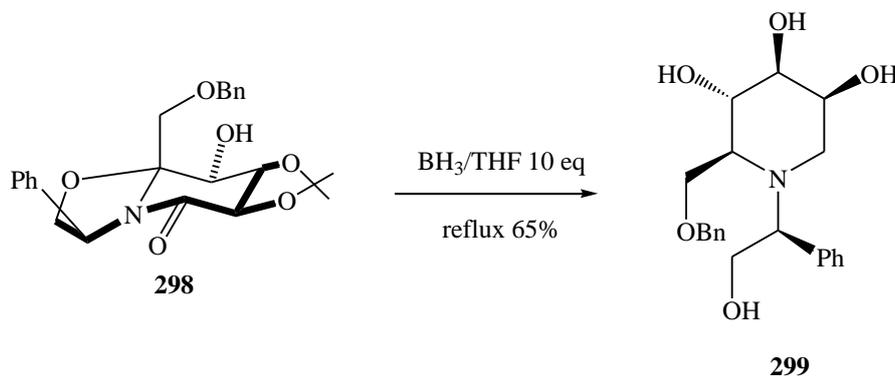


Schéma 70 : Réduction de lactame par BH_3 / THF

Parmi les dérivés du bore, il existe le 9-BBN qui est généralement utilisé pour la réduction de N-alkyl lactame (schéma 71). Le 9-BBN ne forme pas de complexe avec les produits aminés

tertiaires contrairement au borane [209]. De plus, une quantité stœchiométrique est habituellement suffisante pour réaliser une réduction complète des amides [209]. Mais cette réaction ne marche que pour les N-alkyl lactames.

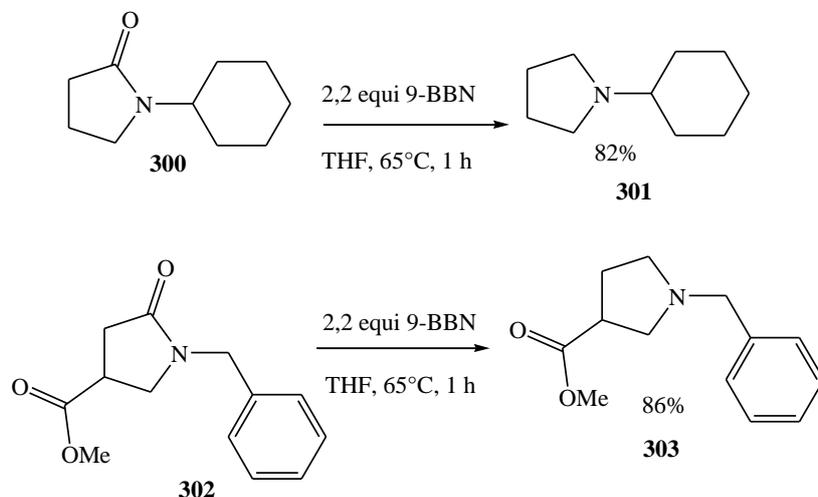


Schéma 71 : Réduction par 9-BBN

A la fin de la réaction, un traitement avec de l'éthanolamine doit se faire pour complexer le dérivé de 9-BBN qui est formé comme sous-produit dans la réaction.

Une autre alternative pour la réduction des lactames est l'utilisation du $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{Et}_3\text{SiH}-\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ [210] (schéma 72). Cette méthode permet la réduction chimiosélective de lactames sans affecter les autres fonctions. C'est une méthode qui s'applique surtout aux systèmes avec une protection de l'atome d'azote par le groupement Boc (N-Boc) [210].

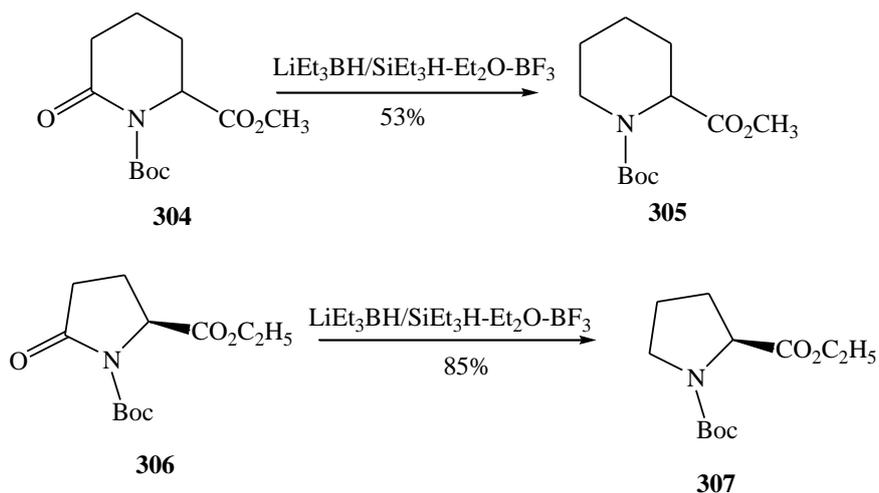


Schéma 72 : Réduction par $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{Et}_3\text{SiH}-\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$

L'utilisation du NaBH₄ est aussi décrite dans ces types de transformations. Le NaBH₄ est souvent utilisé avec un second agent : I₂ [211], pyridine [170, 171, 204], thiol [172], acide de Lewis [175-177]...

- **NaBH₄/RCOOH**

En présence d'acide carboxylique le NaBH₄ forme des acyloxyborohydrures conduisant à un système chimique remarquable. Le contrôle de la chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité dépend de la quantité de NaBH₄, d'acide, et de la stoechiométrie, de la température de la force et de la nature de l'acide [212]. La réduction est effectuée dans l'acide carboxylique ou en présence d'un cosolvant (dioxane, THF, EtOH) [199].



Ainsi, Umino découvre que l'utilisation de NaBH₄/acide carboxylique permet de réduire des lactames (schéma 73). Les carbamates ne sont pas touchés dans ces conditions [212].

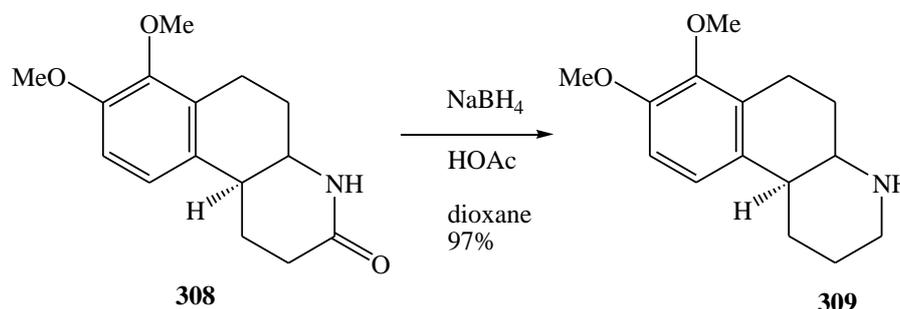


Schéma 73 : Réduction par NaBH₄/AcOH

Dans l'exemple ci-dessous (schéma 74) [213] la réduction en présence de NaBH₄/TFA dans du dioxane fournit l'amine tertiaire correspondante avec un rendement de 90%.

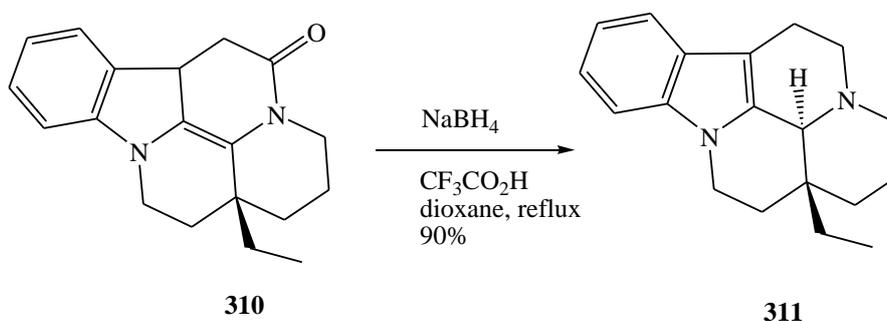


Schéma 74 : Réduction par NaBH₄/TFA

La réduction du lactame secondaire avec 10 équivalents de $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$ au reflux du dioxane conduit à l'amine secondaire avec un rendement de 60% (schéma 75) [213].

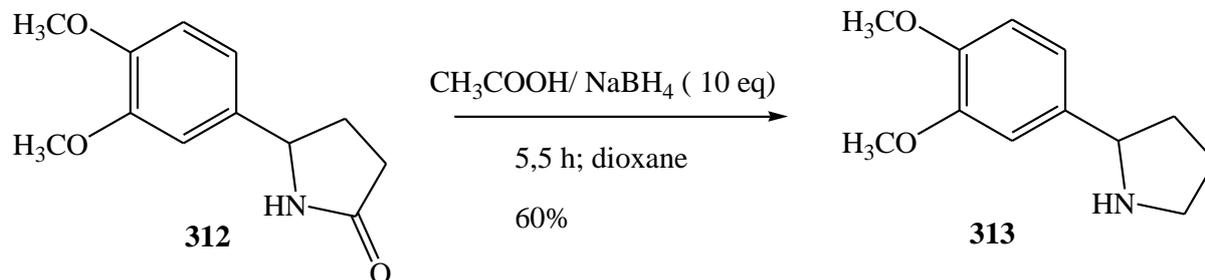


Schéma 75 : Réduction par $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$

P. Q. Huang et coll. [214] rapportent la réduction chimiosélective des lactames secondaires en utilisant une combinaison $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}/\text{NaBH}_4$. Cette méthode se fait en "one pot" avec d'excellents rendements (schéma 76).

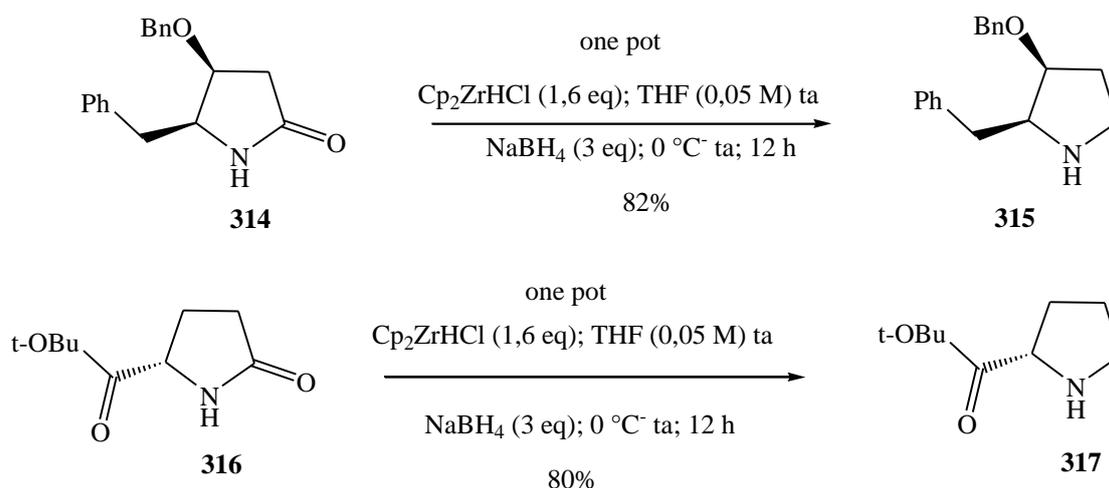


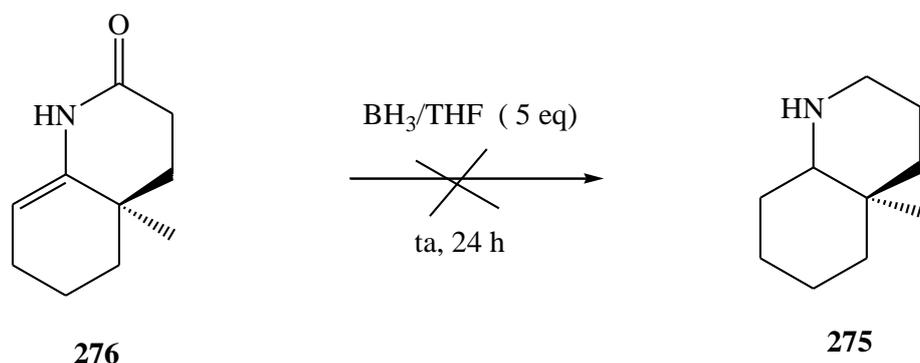
Schéma 76 : Réduction par $\text{Cp}_2\text{ZrHCl} - \text{NaBH}_4$

III.3.2. Application à la synthèse

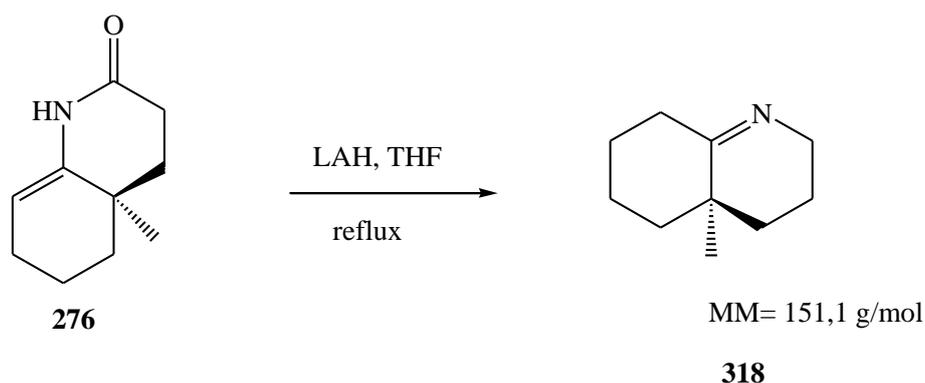
Parmi toutes ces méthodes citées ci-dessus, nous avons utilisé le BH_3/THF , le LAH, et le NaBH_4 dans notre synthèse.

a) Réduction avec BH_3/THF

La réduction du lactame **276** au moyen du BH_3/THF (2 M) à température ambiante n'a pas donné le produit attendu. En effet, au cours de cette réaction un excès de borane est utilisé pour consommer le produit de départ. Nous avons observé dans certains cas une polymérisation ce qui pourrait probablement expliquer la non réduction (schéma 77).

Schéma 77 : Réduction par BH_3/THF b) Réduction avec LiAlH_4

Nous avons utilisé les mêmes méthodes que Jack et coll. [90] c'est-à-dire 5 équivalents pendant 12 h au reflux du THF, mais le produit attendu (**275**) n'est pas observé (schéma 78). Cependant, la réaction a conduit au composé **318** avec migration de la double liaison.

Schéma 78 : Réduction avec LAH

Pour mettre à profit ce résultat, le rendement a été amélioré en variant le temps de réaction et le nombre d'équivalent de LAH .

Le tableau 14 résume l'évolution des rendements en fonction de la température et du temps de réaction. Dans ce tableau, nous pouvons dire que le temps de réaction joue un rôle important. Le rendement le plus élevé est observé quand la réaction est arrêtée après 30 min. Par contre aucun produit n'a pu être isolé quand la réaction est effectuée à température ambiante. Les faibles rendements peuvent être dus par la conjugaison du système.

Tableau 14 : Réduction avec LAH

entrée	Nbre eq	% A	Température	temps
1	5	35%	reflux	30 min
2	5	22%	reflux	3 h
3	3	24%	reflux	5 h
4	3	Polymérisation		24 h rt
5	5	19%	reflux	12 h

L'élucidation de la structure a été établie sur la base de l'analyse de leurs données spectrales et par comparaison avec la molécule décrite dans la littérature par une autre méthode de synthèse [140].

Mécanisme réactionnel proposé

Après l'activation du carbonyle par le cation métallique (Li^+), l'hydrure attaque le carbonyle qui conduit à un intermédiaire tétraédrique **319**. La coupure de la liaison C-O donne naissance à un ion iminium **320** qui par attaque nucléophile d'un hydrure conduit à l'énamine correspondante **321**. Cette dernière est en équilibre tautomérique avec la forme imine (schéma 79).

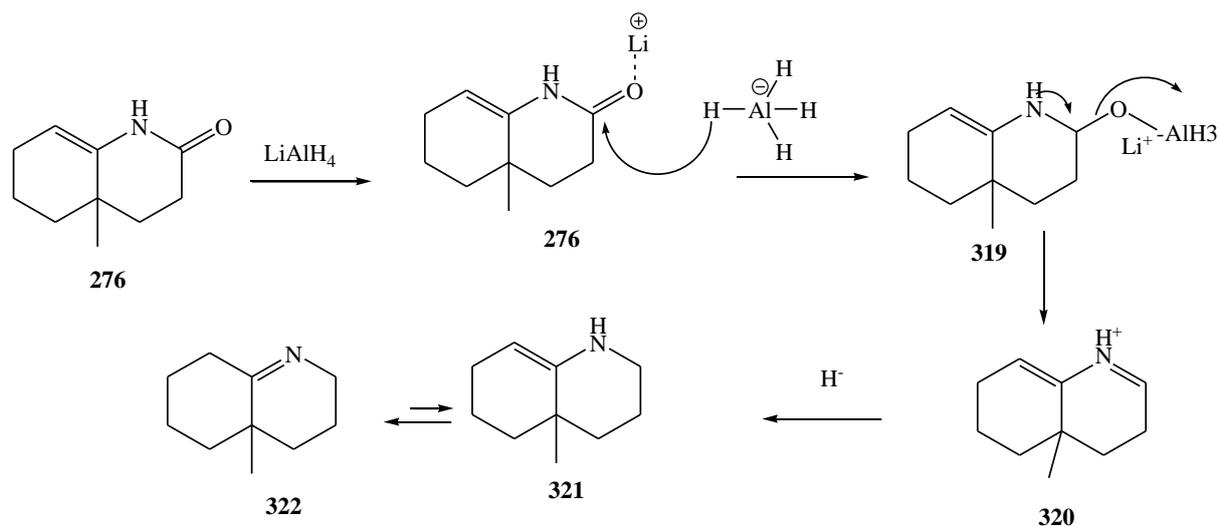
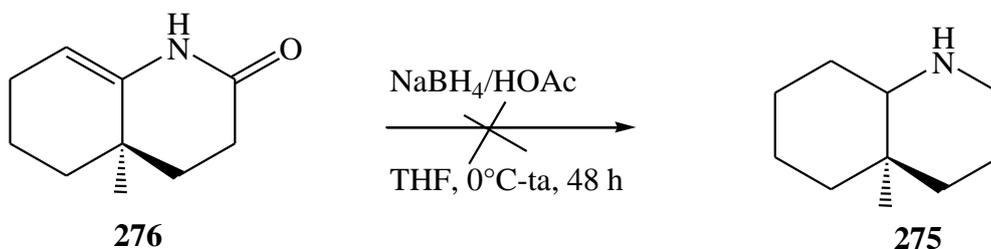


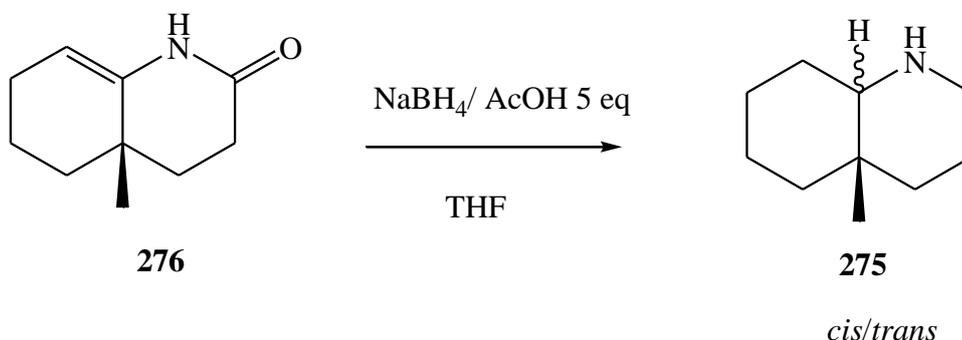
Schéma 79 : Réduction de lactame par LAH

c) Réduction avec NaBH₄

La réduction avec du NaBH₄ en présence d'acide carboxylique est aussi employée. Ainsi, la réaction du lactame au moyen de NaBH₄ (5 eq) en présence d'acide acétique glacial (5 eq), dans le THF à 0°C à température ambiante n'a pas marché après 48 heures de réaction [212]. (Schéma 80).

Schéma 80 : Réduction avec NaBH₄/OAc, 0°C-rt

A la suite de ce résultat, nous avons utilisé une autre méthode de la littérature [212]. Ainsi, la réduction du lactame en présence d'acide acétique glacial (5 eq), et du NaBH₄ (5 eq) au reflux du THF pendant 12h, a conduit à l'amine correspondante avec un rendement modeste de 39% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (schéma 81).

Schéma 81 : Réaction avec NaBH₄/OAc à reflux du THF

Par contre si le THF est remplacé par le dioxane dans les mêmes conditions, la réaction ne marche pas.

Le rendement étant faible, l'acide acétique a été remplacé par l'acide trifluoro acétique (TFA). Ainsi, si on utilise 3 équivalents de TFA et 3 équivalents de NaBH₄ au reflux du THF pendant 12 heures tout le produit de départ n'est pas consommé (on observe le produit attendu et le produit de départ). Cependant, l'utilisation de 4 équivalents de NaBH₄ et 4 équivalents de TFA au reflux du THF pendant 12 h permet d'améliorer le rendement à 45% (schéma 82).

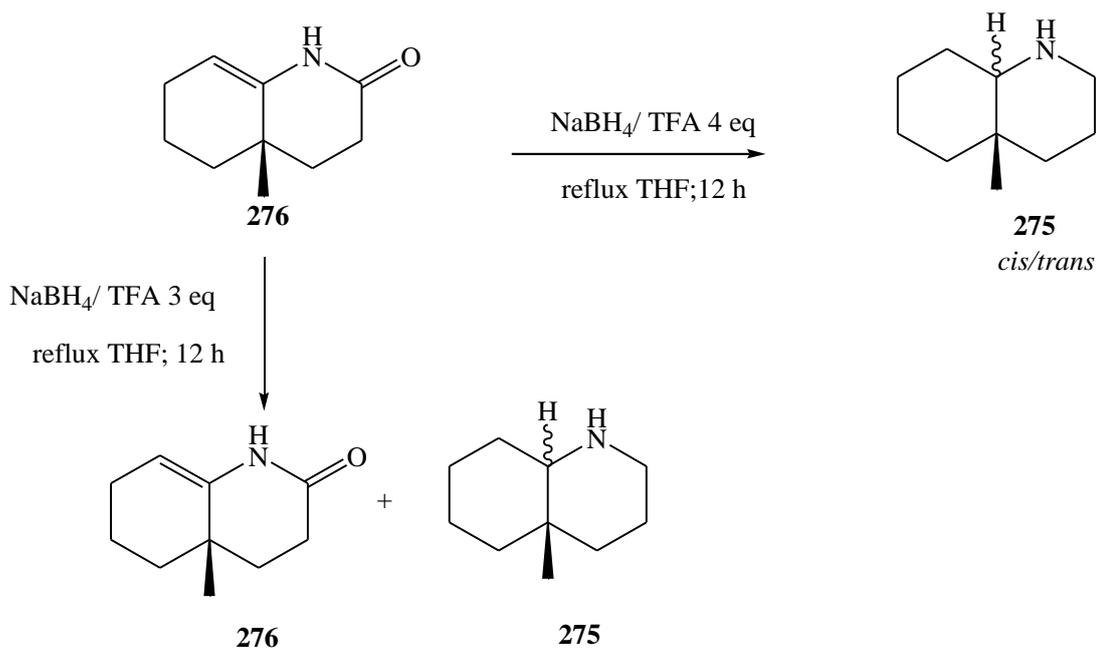
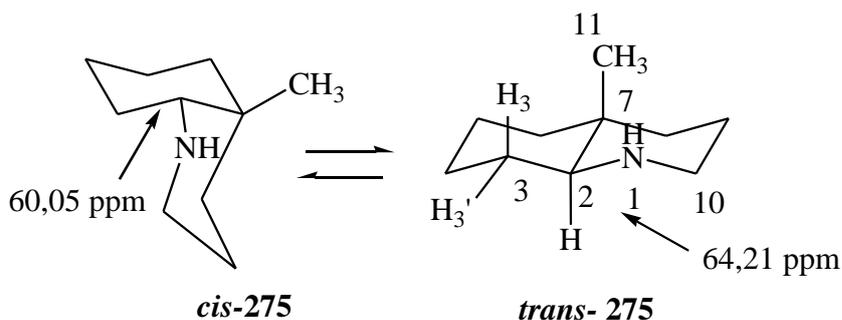


Schéma 82 : Formation du 4-a-decahydro-4-méthylquinoléine

- Interprétation des résultats

Avec la RMN du proton et du carbone, les isomères *cis* et *trans* sont observés avec le carbone quaternaire et le carbone en α de l'atome d'azote. Dans le spectre de carbone, le signal vers 60,05 ppm correspond à l'isomère *cis* et vers 64,21 ppm correspond à l'isomère *trans* (figure 41). Le pourcentage *cis/trans* a été déterminé sur le spectre du proton en faisant le rapport entre les deux CH₃.

Figure 41 : Isomère *cis* 275 et isomère *trans* 275.

Cette élucidation a été confirmée en comparant nos données spectrales avec celles déjà décrites dans la littérature dont la méthode de synthèse est différente de la nôtre [215].

Mécanisme réactionnel proposé

Après l'activation, le bore s'est complexé sur l'atome d'oxygène conduisant au composé **276-1**. La liaison carbone-oxygène est coupée pour former l'intermédiaire **276-2**. L'attaque de l'hydrure a conduit à l'ion ammonium **276-3**.

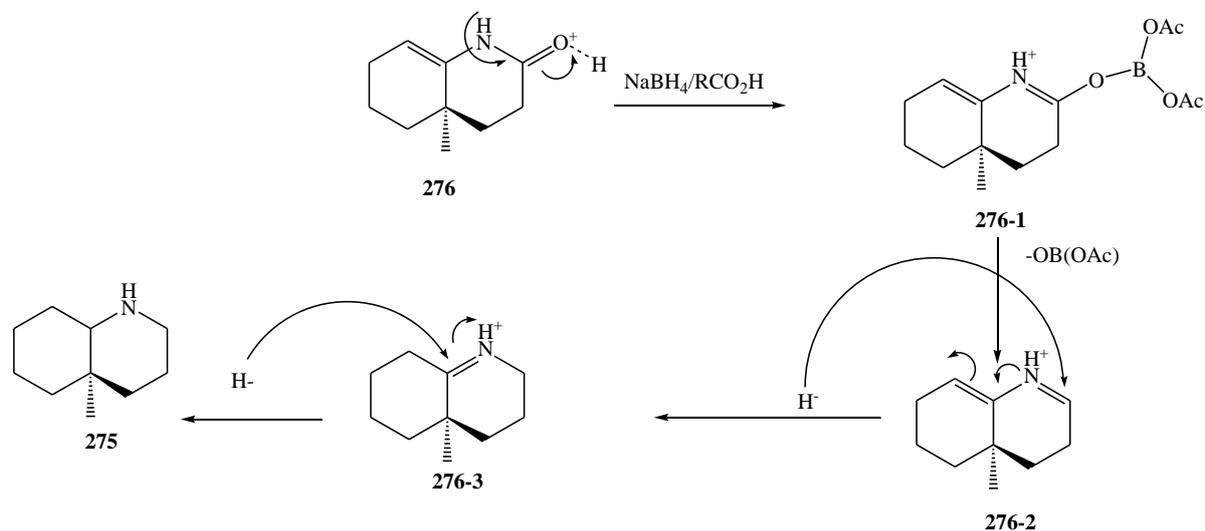


Schéma 83 : Réduction par $\text{NaBH}_4/\text{RCO}_2\text{H}$

III.4. Synthèse par amination réductrice des N-benzylpipéridines

- ✓ Deux voies de synthèses ont été effectuées avec l'imine **322**. D'abord l'amination réductrice entre le composé **322** et le benzaldéhyde au moyen du $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et d'acide acétique pendant 48 heures a conduit au composé **323** avec un rendement de 40%. Lors de cette réaction la double liaison a été réduite (schéma 84).

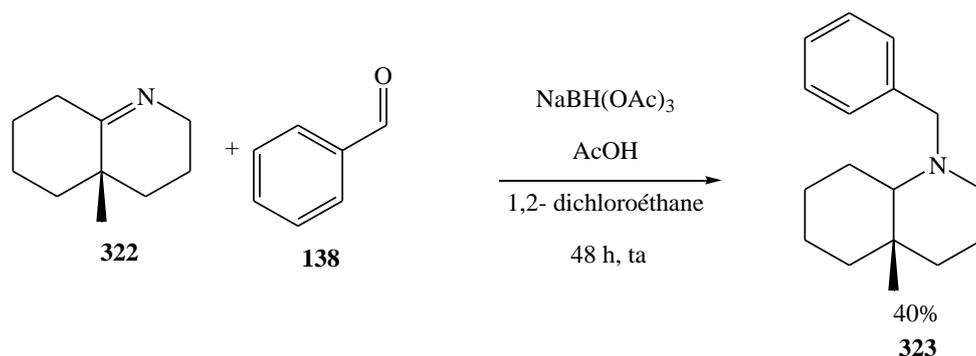


Schéma 84 : Amination réductrice

La structure a été confirmée sur la base de l'analyse de la spectroscopie de masse et de la spectroscopie de RMN. Nous avons une masse molaire de $m/z = 244,20 = 243,20 + 1$ qui

correspond à $[M+1]$. Or si la double liaison était toujours présente la masse serait $m/z = 242,2 = 241,2+1$.

En analysant le spectre de carbone (DEPT 135), nous avons observé le CH en α de l'atome d'azote vers 69,80 ppm. Aucun signal de proton et aucun signal de carbone éthylénique ne sont observés sur les deux spectres.

Mécanisme réactionnel proposé

Suite à la protonation de l'atome d'azote l'hydrure attaque le carbone de l'iminium pour former l'amine secondaire correspondante. La suite est une amination réductrice classique qui passe par la formation d'iminium qui sera réduit pour fournir le composé **323** (schéma 85).

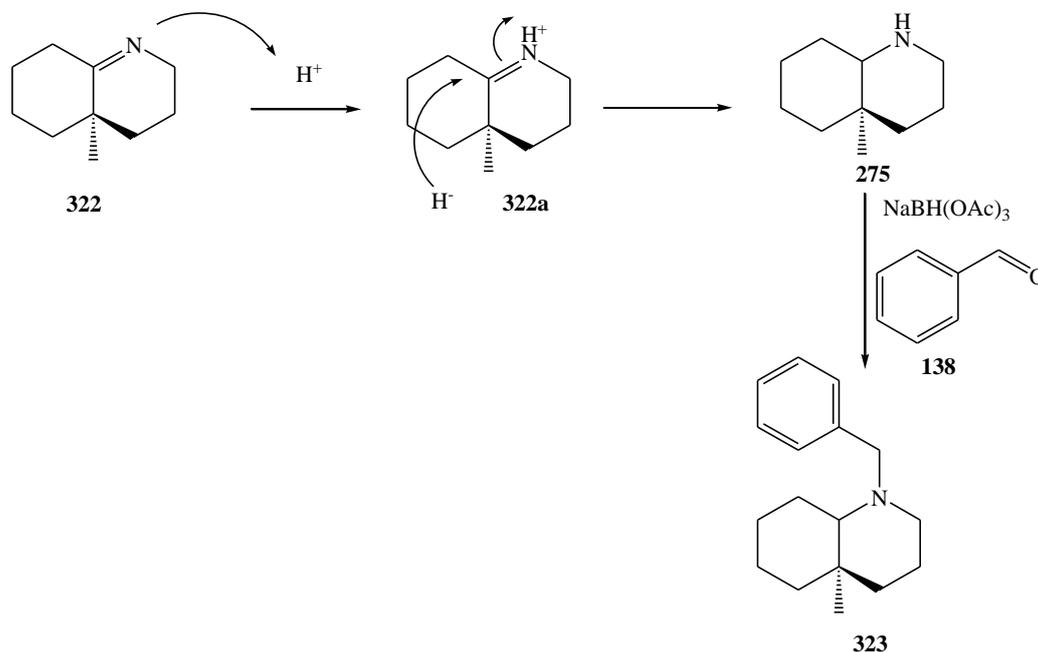
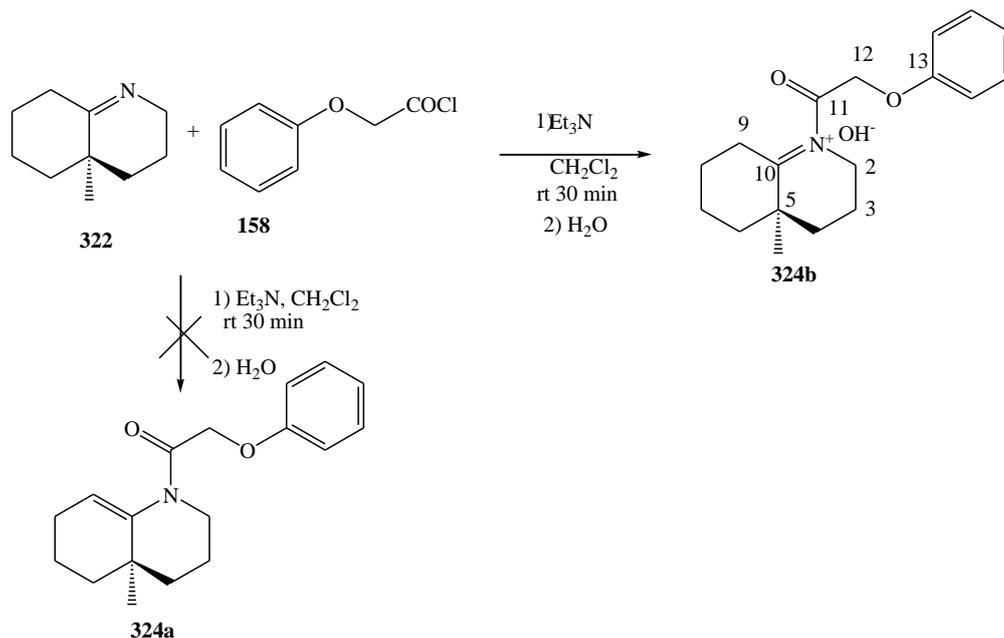


Schéma 85 : Mécanisme de formation du composé **323**

✓ D'autre part la réaction entre l'imine **322** avec le chlorure de phénoxyacétyle **158** a été réalisée. Ainsi, la condensation de l'imine **322** avec le chlorure de phénoxyacétyle pendant 30 minutes à température ambiante ne conduit pas au composé attendu, mais à l'ion iminium **324b** avec un rendement de 85%. Cependant, il faut noter qu'après 30 minutes la réaction était finie, et nous avons ajouté de la triéthylamine en vue de piéger l'acide chlorhydrique formé. Dans notre hypothèse, le produit attendu devrait être le composé **324a**. En effet, nous avons pensé que l'imine **322** devrait être en équilibre avec son énamine, qui sera piégée par le chlorure d'acyle pour fournir le composé attendu. La formation de composé pourrait être expliquée de la façon suivante. La condensation du chlorure d'acyle par l'imine **322** a conduit à l'ion immonium stabilisé par l'anion chloré. Le traitement de cet anion au moyen de l'eau en

présence de la triéthylamine a probablement généré HCl et OH⁻. Ainsi, le OH⁻ stabilise l'ion immonium et le HCl est piégé par la triéthylamine (schéma 86).



La structure a été déterminée sur la base de la spectroscopie de RMN et de masse. En effet, en RMN du carbone 13 nous avons observé un signal à 215,898 ppm correspondant au carbonyle, vers 168,39 ppm le quaternaire de l'imine. Le signal à 215,898 ppm écarte l'idée du carbonyle d'un amide normal qui sort entre 150-160 ppm (figure 42).

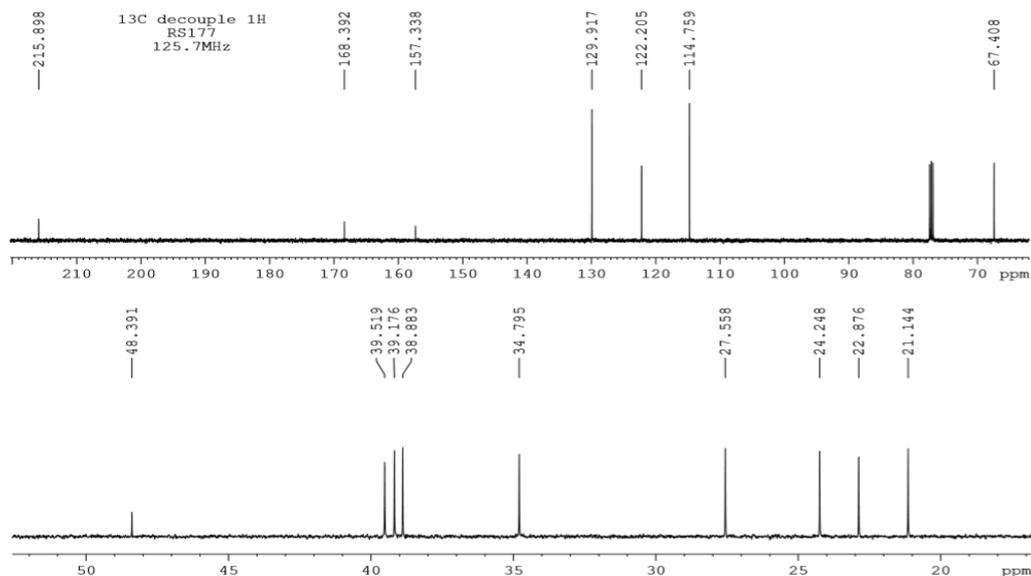


Figure 42 : Spectre de carbone de 324

- ✓ La réaction entre le décahydro-4a-méthylquinoléine (**275**) et les dérivés de benzaldéhyde par amination réductrice au moyen du sodium triacétoxyborohydrure $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ dans du 1,2 dichloroéthane a conduit aux composés attendus. Les rendements sont les mêmes dans le cas où l'acide acétique est additionné ou non (schéma 87).

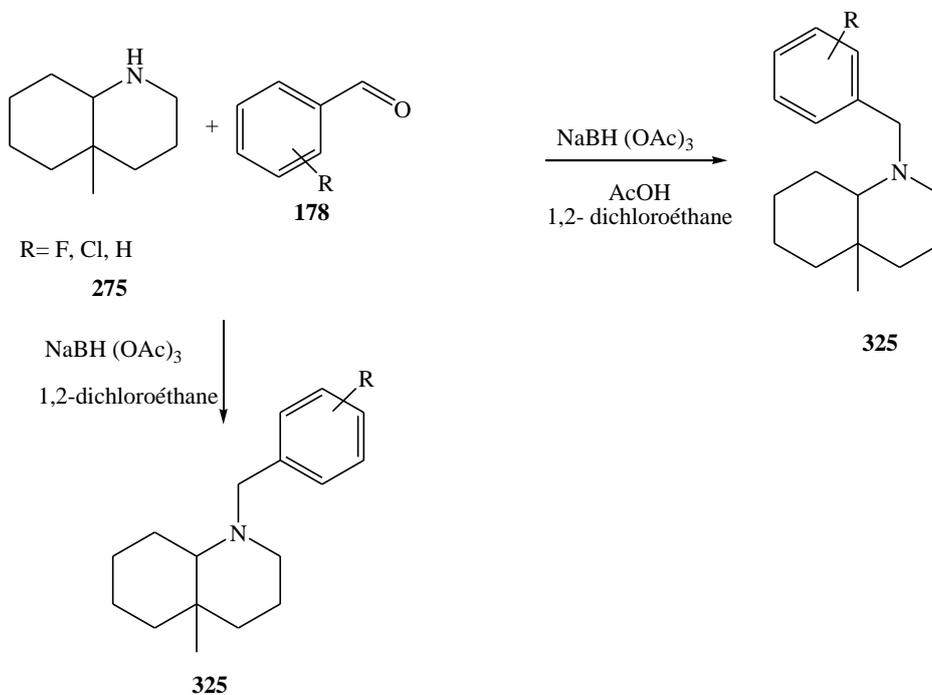
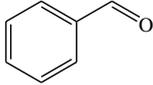
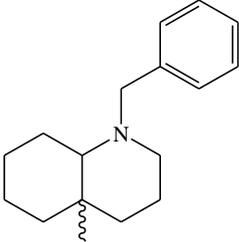
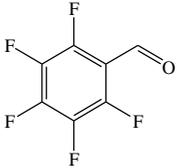
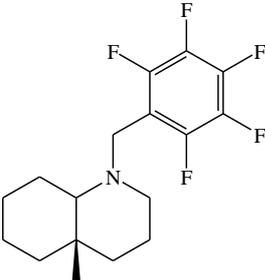
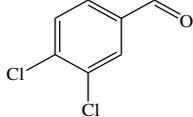
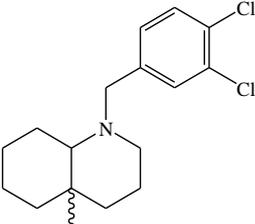


Schéma 87 : Synthèse de N-benzyl-pipéridine

Les différents résultats obtenus en variant les substituants du benzyle sont regroupés dans le tableau 16.

Tableau 15 : Les composés N-benzyl-pipéridine chirales et racémiques

Entrées	benzaldéhydes	Produits	Composés	Rdts %	Temps (h)
1			325	41	48
2			326	43	24
3			327	41	24

IV. Synthèse des N-benzylpipéridines par une autre voie

Dans le cadre de la synthèse des N-benzylpipéridines nous nous sommes proposé d'effectuer des alkylations sur l'atome d'azote du lactame. Le but étant de créer d'abord un lactame tertiaire qui sera réduit en amine correspondante. Ainsi, nous avons effectué une amination réductrice du lactame **276** avec le benzaldéhyde **138** en présence de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et d'acide acétique dans du 1,2-dichloroéthane. Après 72 heures de réaction à température ambiante les produits de départ sont obtenus (schéma 88).

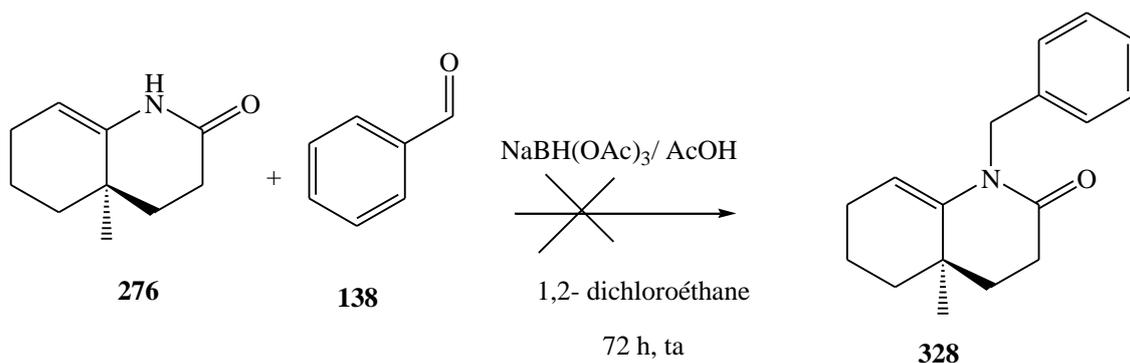


Schéma 88 : Formation du composé 328 par amination réductrice

Par contre l'alkylation du lactame **276** avec le bromure de benzyle au moyen du NaH conduit au produit **328** désiré après 12 heures de réaction avec un rendement de 90% (schéma 89).

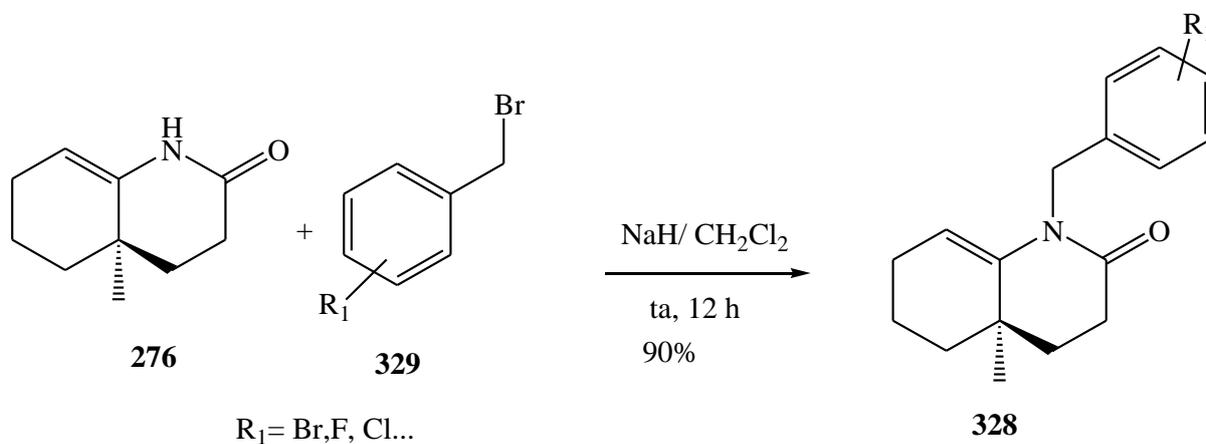


Schéma 89 : Formation du composé 328 par alkylation

La réduction du composé **328** au moyen du LAH au reflux du toluène pendant 4 heures conduit au composé **330** avec un rendement de 50% (schéma 90).

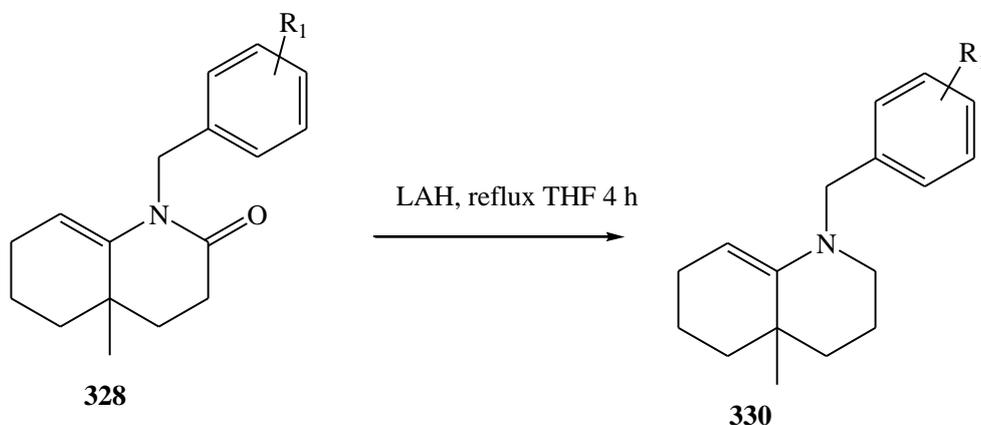
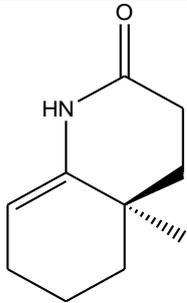


Schéma 90 : Formation du composé 330

V. Activités biologiques

Dans cette série seule l'activité biologique du lactame (**276**) est disponible. Les autres résultats sont en cours (**325**, **326**, **327**) (tableau 17).

Tableau 16 : Activité biologique des *N*-bezylpipéridines

Produits	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> W2	CC50 HUVEC (nM)	Index de Sélectivité =CC50/IC50 (3D7)	Index de Sélectivité =CC50/IC50 (W2)
 <p>276</p>	36,88±5,02	82,85±9,25	>100	>16,4	>7,3

Le composé **276** est actif contre les deux souches. De plus, comparé à la chloroquine, il est plus sélectif sur les deux souches et a une meilleure inhibition contre la souche W2 résistante à la chloroquine.

Conclusion

Dans cette partie a été développée efficacement la réaction de Michael asymétrique utilisant les imines chirales cycliques. Ainsi, elle a permis la création et le contrôle du centre stéréogène du lactame bicyclique. La réduction du lactame a été réalisée puis un couplage par amination réductrice de ce dernier avec des benzaldéhydes a fourni des composés mono-alkylés (3 composés). Les tests antipaludiques effectués avec le lactame **276** ont montré une activité intéressante contre les souches 3D7 et W2. Quant à l'activité des composés dérivés **325**, **326**, **327**) l'étude de leurs activités biologiques est en cours.

CHAPITRE 5 : ACCES AUX ANALOGUES DU GLUTAMATE

CHAPITRE 5 : ACCES AUX ANALOGUES DU GLUTAMATE

I. Réaction de Michael asymétrique utilisant les énaminioesters chiraux acycliques

La réaction de Michael est connue pour être l'une des méthodes les plus simples et les plus efficaces pour la construction de centres de carbones quaternaires. L'utilisation d'une variante asymétrique de cette réaction avec des imines / énamines chirales est prouvée pour faciliter l'accès à des molécules présentant un centre quaternaire asymétrique, généralement avec un degré élevé de régio- et d'énantiosélectivité. Depuis sa découverte en 1985, cette méthodologie a généralement été appliquée à divers systèmes cycliques notamment pour la synthèse de produits naturels tels que les terpènes et les stéroïdes, [145, 216-221] mais rarement à des systèmes acycliques [222-228].

En effet, en 2000, A. Gassama et coll. [225] ont synthétisé les composés **333**. Ainsi, la condensation du céto-diester **331** avec de la (*S*)-1-phényléthylamine a conduit au composé **332**. La réaction d'addition de Michael de **332** avec la méthylvinylcétone a donné l'adduit attendu (*S*)-**333** avec un *ee* et un *d.e* de 95% (schéma 91).

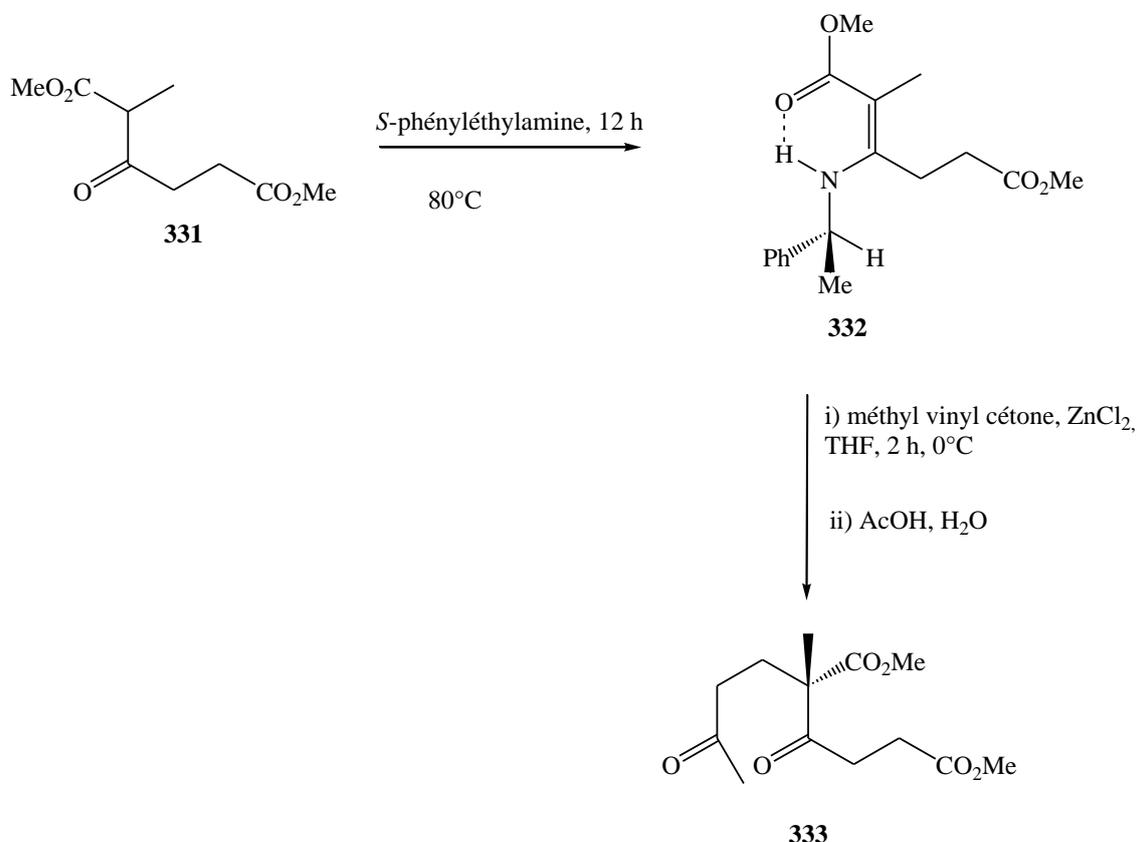


Schéma 91 : Formation du composé 333

En 2001, une synthèse énantiosélective efficace des δ -dicétones (*S*)-**336** a été développée par Cavé et coll. [226]. Elle implique la réaction de Michael asymétrique présentée dans le chapitre 4. Ainsi la condensation de l'énaminoester chiral (*S*, *Z*)-**334** avec la méthyl vinyl cétone **335** conduit, *via* l'approche *syn-périplanaire* **337** des deux réactifs (le groupe électroattracteur de l'oléfine étant orienté vers l'atome d'azote ce qui facilite le recouvrement orbitalaire), aux adduits (*S*)-**336** avec des rendements de 60 à 80%, et un excès énantiomérique voisin de 95% (schéma 92).

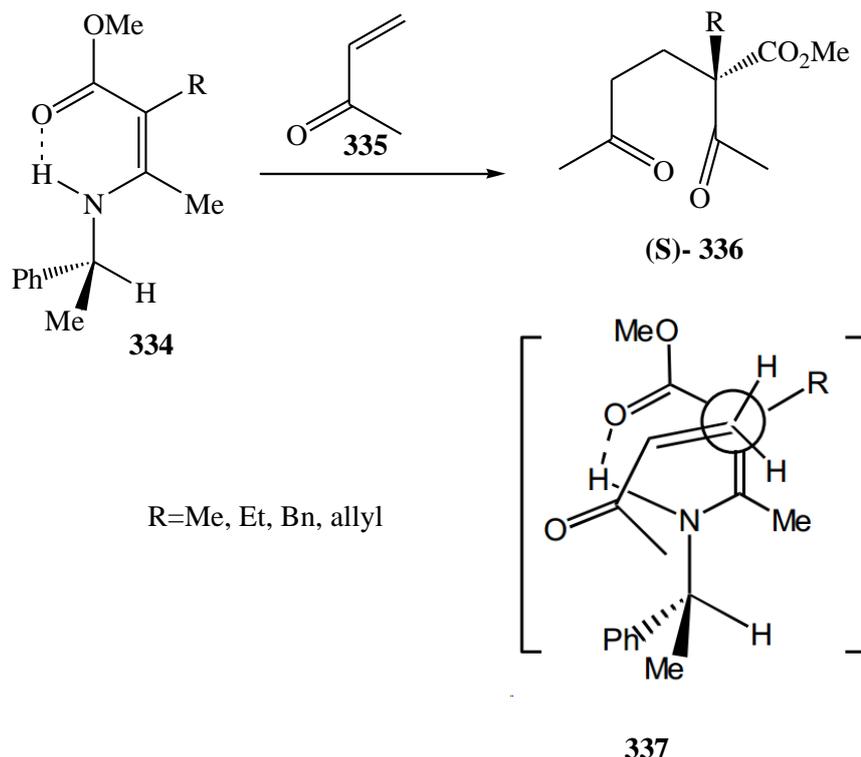


Schéma 92 : Formation du composé 336

En 1997, C. Cavé et coll. [229] ont condensé la β -céto-ester acyclique et la (*S*)-1-phényléthylamine, qui a conduit au composé **338**. Ce dernier est condensé avec différents acrylates pour fournir des adduits de Michael (*S*-*S*) avec un rendement de 65-75% et un d.e \geq 95%. Le transfert de chiralité observé dans les additions précédentes de Michael peut être interprété par l'approche *syn* des deux réactifs (**341**), avec « l'endo-arrangement » de la partie ester du partenaire acrylate, et la structure apparentée à six chaînons "aza-ene-synthesis-like". Selon un tel modèle, l'alkylation a eu lieu principalement sur la face π moins encombrée de l'énamino ester **338**. Le transfert du proton H^A de l'énamino ester au centre α -vinylique de l'accepteur **339**, plus ou moins concerté avec la création de la liaison C-C, a ensuite assuré le contrôle du centre stéréogénique astérisqué dans les intermédiaires **340** (schémas 93 et 94).

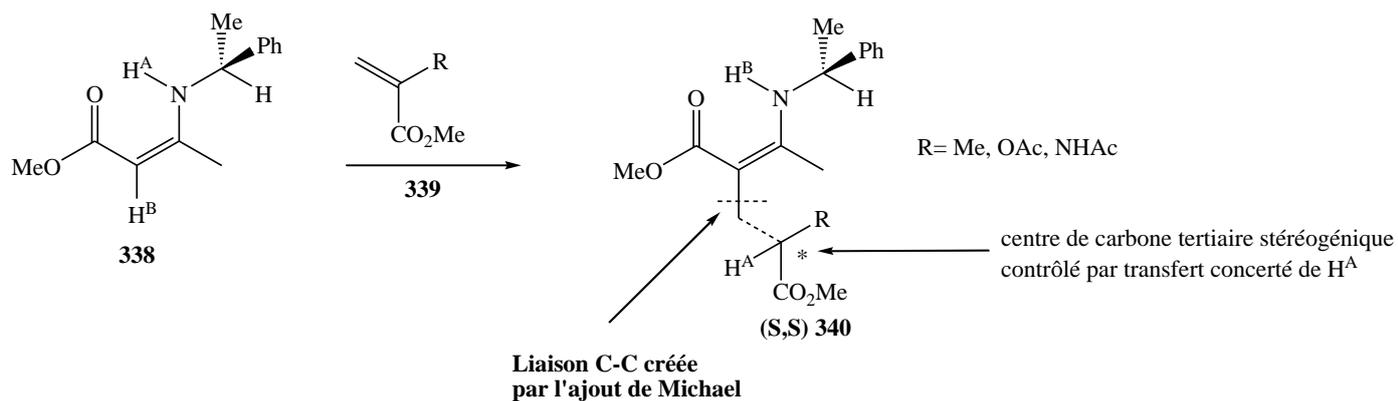


Schéma 93 : Transfert concerté de H^{A}

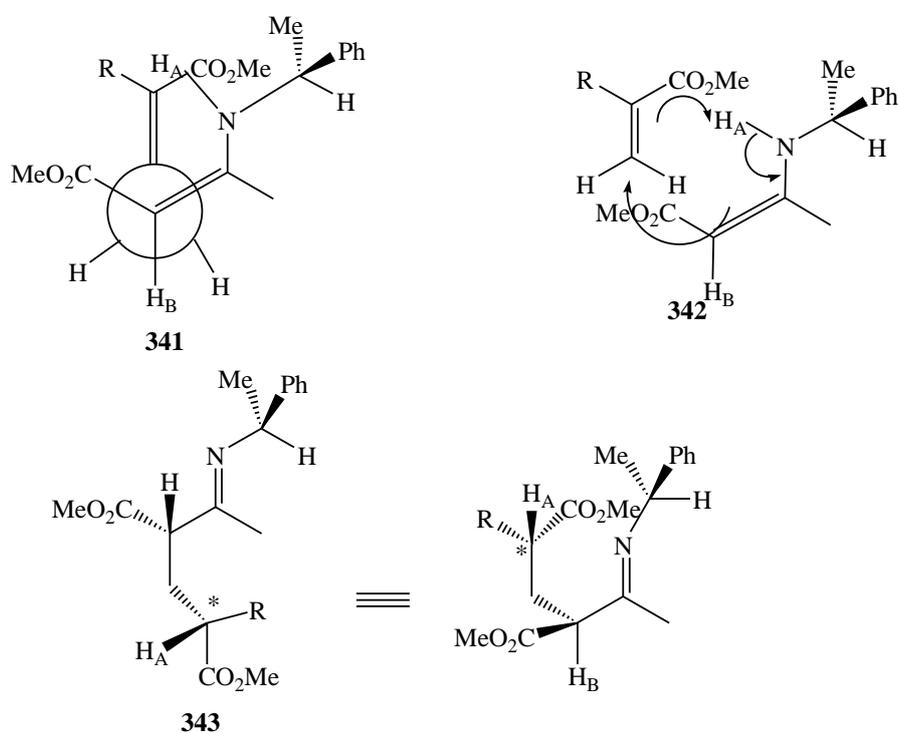


Schéma 94 : Mécanisme de la création du centre asymétrique

P. J. Stevenson et coll. [230] ont condensé l'énaminoester (*R, Z*)-**344** avec l'anhydride itaconique **345** au reflux du toluène durant 24 heures pour fournir un mélange des deux δ -lactames diastéréoisomères (*3R, 1'S*)-**346** et (*3S, 1'S*)-**347** dans un rapport 5 pour 1, avec un rendement de 81% (schéma 95).

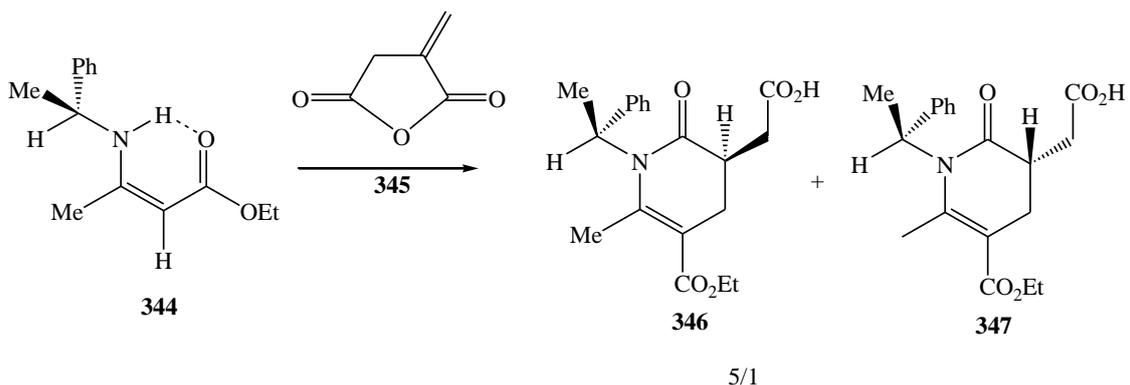


Schéma 95 : Synthèse de 346 et 347

Une réaction de Michael asymétrique entre un α , β -diméthyl- β -énaminoester chiral dérivé de (*S*)-1-phényléthylamine et des acrylates α -substitués est rapportée par F. Hendra et coll. [231]. L'acétamidoacrylate de méthyle et l'acétoxyacrylate de méthyle fournissaient l'adduit de Michael attendu le composé **348** avec de bons ee et de bons d.e (schéma 96).

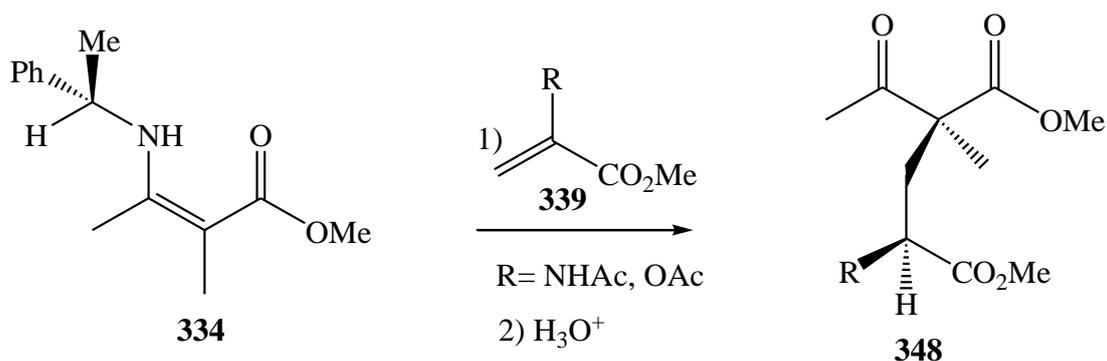


Schéma 96 : Synthèse de 348

L'addition de méthylamino-ester acyclique **352** (tous deux de géométrie *Z* pure, fixés par la liaison hydrogène intramoléculaire) à la phénylvinylsulfone a fourni les adduits correspondants (*S*)-**353** avec des ee semblables (98% et 94%, respectivement) (schéma 97) [232].

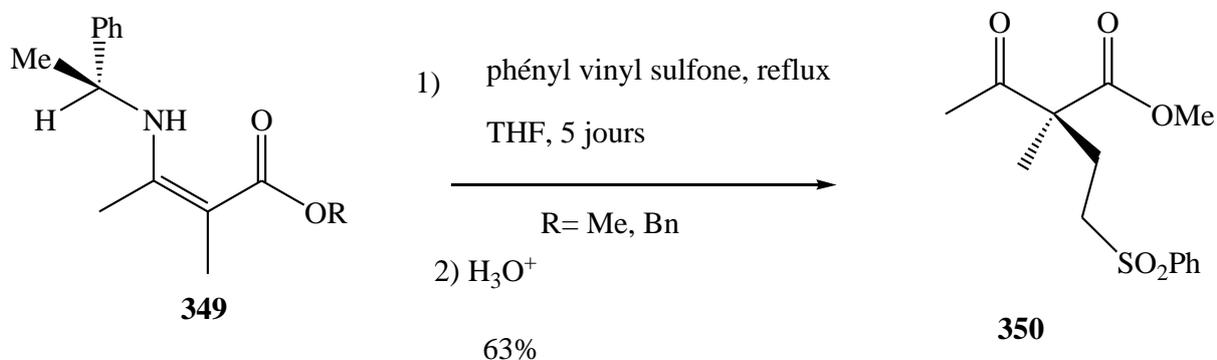


Schéma 97 : Synthèse de 350

II. Synthèse des analogues du glutamate

L'acide glutamique (1) (Glu, Figure 1) est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central où il intervient dans de nombreux processus biologiques au moyen de deux types de récepteurs : les récepteurs ionotropes (iGluR) et métabotropiques (mGluR). Ces récepteurs, en particulier mGluR, sont considérés comme des cibles intéressantes pour le traitement de différentes pathologies telles que la maladie de Parkinson [233, 234] ou l'épilepsie [235]. Ainsi, la synthèse d'analogues non naturels de l'acide glutamique semble intéressante pour accéder aux nouveaux ligands du mGluR. La réaction de Michael asymétrique impliquant les β -enaminoesters chiraux acycliques semble être un outil de choix et peut facilement permettre d'accéder à de nouveaux précurseurs d'analogues d'acide glutamique comme le composé **352** (Figure 43)

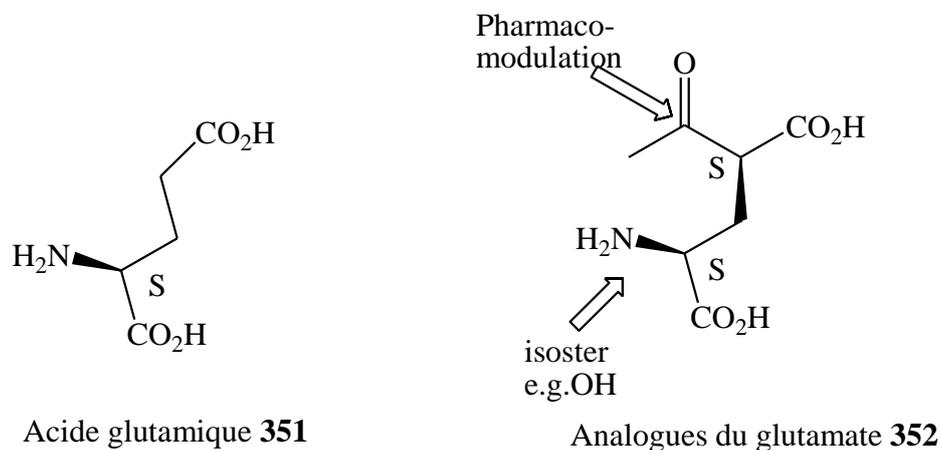


Figure 43 : Acide glutamique 351 et analogues du glutamate

En effet, nous nous sommes intéressés à l'étude et au développement de la réaction de Michael asymétrique utilisant les β -énaminoesters acycliques comme synthons de départ et d'étudier leur réactivité vis-à-vis de différentes oléfines électrophiles. L'effet de l'acide de Lewis sur la réactivité ainsi que l'énantioselectivité de la réaction ont été étudiés.

II.1. Synthèse des cétoesters

Dans une étude précédente, le α,β -diméthyl- β -énaminoester chiral acyclique **334a** a été condensé sur l'acétamidoacrylate de méthyle et acétamidoacrylate de méthyle pour fournir, après hydrolyse acide, des adduits de Michael avec des rendements satisfaisants (~ 55%) et d'excellentes puretés optiques (ee et de $\geq 95\%$) (Schéma 98) [231]. Les céto-esters **354a** et **354b** constituent des blocs chiraux attractifs pour l'élaboration de nouveaux analogues non naturels du glutamate.

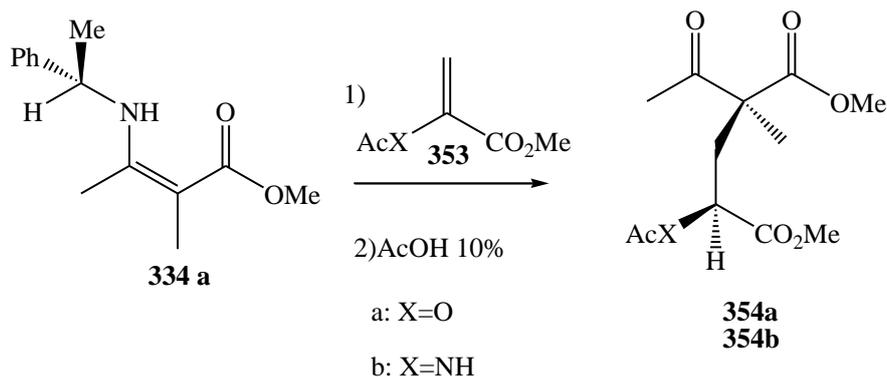


Schéma 98 : Synthèse de 354a et 354b

La réaction de Michael asymétrique entre le benzyl β-énaminoesters cyclique **355b** et l'acrylate de méthyle fournit l'adduit correspondant **356b** avec un ee 55% qui est faible par rapport à l'ee de son analogue méthylique **356a** qui était $\geq 95\%$. La condensation du benzylaminoester acyclique **349b** avec le phénylvinylsulfone conduit aux composés **350a** et **350b** avec un ee = 94% (schéma 99).

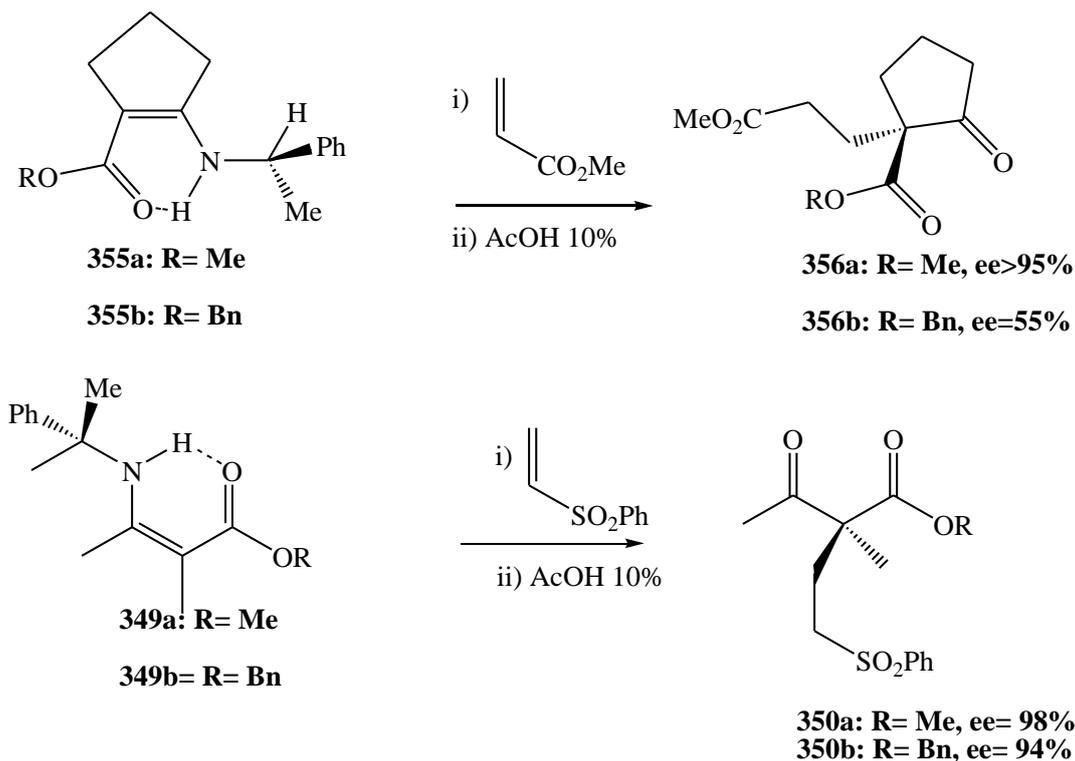


Schéma 99 : Synthèse de 350 et 356

Afin de connaître l'influence de la fonction ester de l'énamine de départ, aussi bien au niveau rendement qu'au niveau de l'induction asymétrique, d'autres β-énaminoester possédant un groupement éthoxy ou benzyloxy sont également étudiés (schéma 100).

Ainsi, les β -énaminoesters chiraux ont été préparés par condensation entre la (*S*)-1-phényléthylamine et respectivement les méthyl, éthyl et benzyl 2-méthylacétoacétates **354**, au reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique. Ces énamines ont d'abord été condensées, dans des conditions neutres dans du THF au reflux, en diverses oléfines monosubstituées. Ainsi, l'addition de **349a** et **349c**, dans du THF anhydre au reflux, à de l'acrylate de méthyle, de l'acrylonitrile et de la phénylvinylsulfone fournit, après traitement hydrolytique, les composés attendus. Dans tous les cas, les adduits de Michael ont été obtenus avec des rendements similaires et d'excellents ee (Tableau 17, entrées 1, 2, 4, 5, 7 et 8). Ces résultats montrent aussi une égale réactivité des énaminoesters de méthyle et d'éthyle.

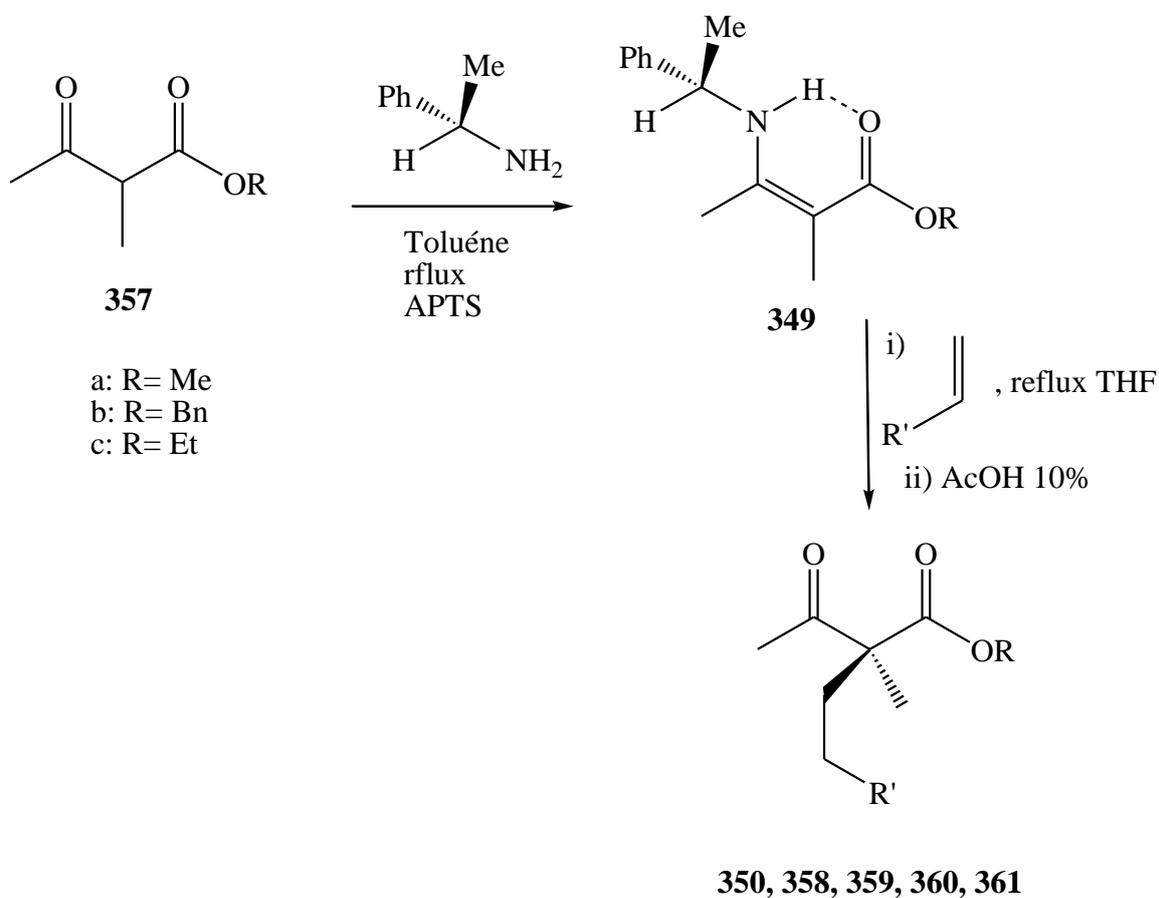
Schéma 100 : Synthèse de **350**, **358**, **359**, **360** et **361**

Tableau 17 : Réaction de Michael en condition neutre

Entrée	Enaminoesters	R'	Produits	Rdts	ee
1	349a	CO ₂ Me	358a	46%	95% ^a
2	349c		358c	46%	95% ^a
3	349b		358b	30%	95% ^a
4	349a	CN	359a	37%	95% ^a
5	349c		359c	34%	≥95% ^a
6	349b		359b	7%	n.d
7 ^c	349a	SO ₂ Ph	350a	63%	95% ^b
8	349c		350c	61%	≥95% ^b
9 ^c	349b		350b	80%	94% ^b
10	349c	CO ₂ ^t Bu	360c	37%	94% ^a
11	349b		360b	5%	n.d
12	349c	CO ₂ Bn	361c	41%	85% ^a
13	349b		361b	80%	84% ^a

(a) déterminé par RMN ¹H avec Eu (hfc)₃ comme réactif de décalage chiral ; (b) déterminé par HPLC chirale ; (c) réaction déjà publiée (entrées 7 et 9) [232], mentionnée pour comparaison

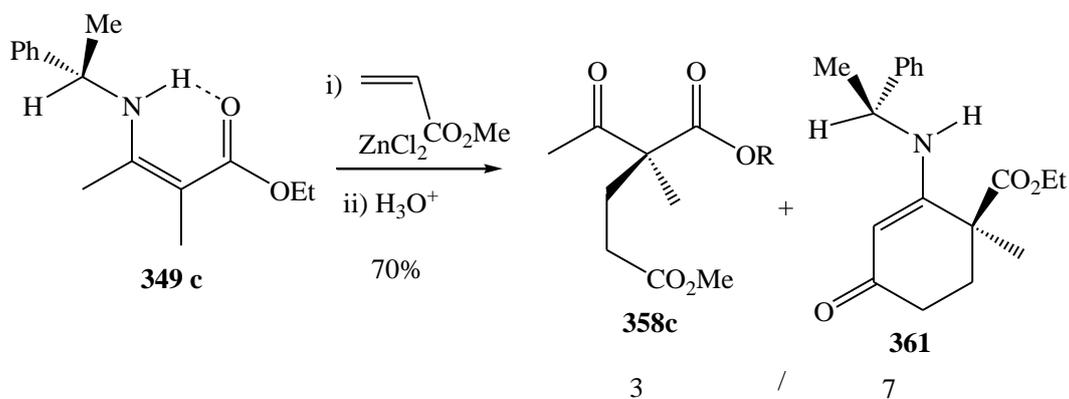
Des réactions de Michael asymétriques utilisant des β-énaminoesters sont généralement réalisées avec l'acide de Lewis comme activateur de l'accepteur de Michael [145, 216-221], les réactions précédentes ont été répétées en présence de chlorure de zinc (1,4 équivalents) afin d'étudier l'influence de ce catalyseur sur la réactivité et la sélectivité. Les résultats sont consignés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Réaction de Michael en présence de chlorure de Zinc

Entrée	Enaminoesters	R'	Produits	Rdts	ee
1	349c	CO ₂ Me	358c	20%	95% ^a
2	349c		359c	42%	≥95% ^a
3	349b	CN	359b	53%	76% ^b
4 ^c	349c		350c	80%	≥95% ^a
5 ^c	349b	SO ₂ Ph	350b	≥98%	55% ^b
6	349c		360c	85%	94% ^a
7	349b	CO ₂ ^t Bu	360b	80%	92% ^b

(a) déterminé par RMN ¹H avec Eu (hfc)₃ comme réactif de décalage chiral ; (b) déterminé par HPLC chirale ; (c) réaction déjà publiée (entrées 7 et 9)[232], mentionnée pour comparaison

Nous avons observé qu'en général l'addition de chlorure de zinc entraîne une amélioration des rendements. Cependant, un rendement plus faible a été noté dans le cas de la formation du composé **358c** en utilisant du chlorure de zinc. En effet, nous avons un bon rendement global, mais un sous-produit a été formé (schéma **101**) avec un rendement de 50%. Par contre si on utilise de l'acrylate de *t*-butyle à la place de l'acrylate de méthyle la cyclisation n'est pas observée (tableau 18, entrées 6 et 7). La cyclisation dépend de l'encombrement stérique de la fonction ester de l'acrylate.

Schéma 101 : Synthèse de **358c** et **361**

En présence de chlorure de zinc la réactivité de l'acrylate de *t*-butyle et de l'acrylonitrile est améliorée. L'acrylate de *t*-butyle réagit avec les composés **349c** et **349b** pour conduire aux adduits **360c** et **360b** correspondants avec d'excellents rendements et ee (tableau 18, entrées 6 et 7). Le phényle vinyle sulfone réagit très bien avec les énamines **349c** et **349b** mais une forte diminution de l'énantioselectivité est observée dans le cas de la benzyle énamine (ee = 55%) (tableau 19, entrée 4 et 5).

II.2. Synthèse des analogues de l'acide glutamique

Afin d'avoir accès à des précurseurs d'analogues de l'acide glutamique, les β -amino-esters utilisés précédemment ont été condensés avec différents acrylates α -substitués (Schéma 102).

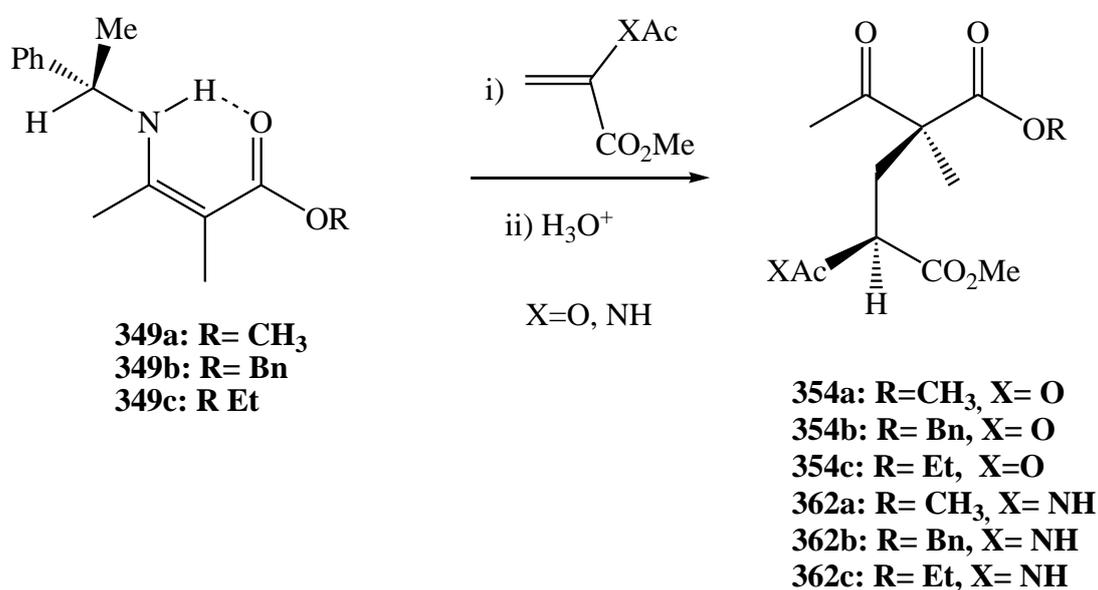


Schéma 102 : Synthèse de 354 et 362

L'utilisation de chlorure de zinc lors de cette réaction a conduit à plusieurs produits secondaires après purification sur colonne. Par contre, lorsque la réaction est effectuée sans catalyseur les adduits attendus sont obtenus avec de bons rendements globaux. Lorsque l'acétoxyacrylate de méthyle est utilisé, les puretés optiques sont supérieures à 95%, mais avec l'acétamidoacrylate de méthyle, une diminution du d.e. a été observée avec l'énaminoester **349b** et même plus avec **349c** (Tableau 19).

Tableau 19 : Réaction de Michael asymétrique dans les conditions neutres

Entrée	Enamine	XAc	Produits	Rdts	ee	de
1 ^c	349a		354a	50%	95%	95% ^a
2	349b	OAc	354b	50%	95%	95% ^a
3	349c		354c	50%	95%	95% ^b
4 ^c	349a		362a	55%	95%	95% ^a
5	349b	NH	362b	30%	95%	90% ^a
6	349c		362c	55%	n.d	70% ^b

(a) déterminé par RMN ¹H avec Eu (hfc)₃ comme réactif de décalage chiral ; (b) déterminé par HPLC chirale ; (c) réaction déjà publiée (entrées 7 et 9) [232], mentionnée pour comparaison

Afin de déterminer les configurations relatives, les composés **354a-c** et **362a-c** ont été cyclisés en présence d'ammoniac. La réaction de l'ammoniac (1,5 h, 0°C) avec le **354a-c** fournit l'hémiacétal **363** avec un rendement quantitatif (schéma **103**).

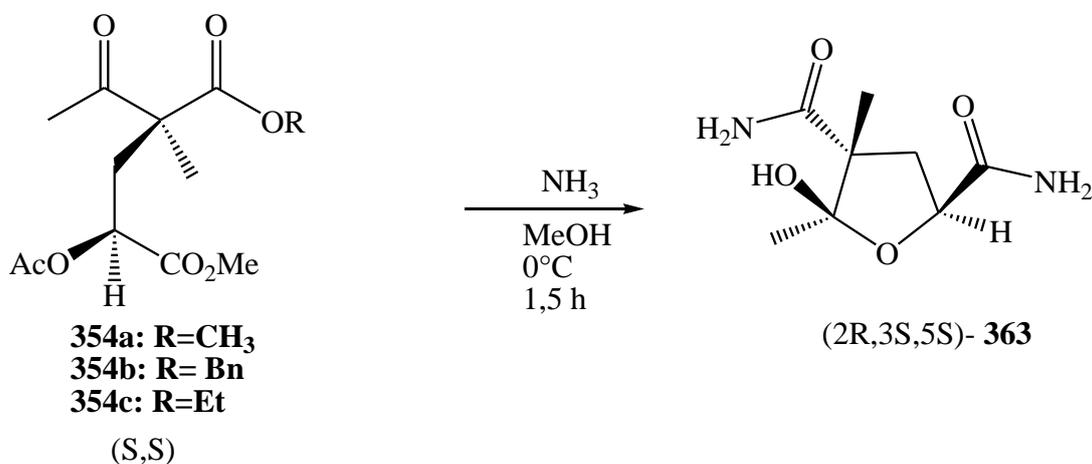


Schéma 103 : Synthèse de 363

La formation de ce produit peut être expliquée suivant le mécanisme ci-dessous (schéma 101). Dans cette réaction, l'ammoniac déprotège et l'alcool intermédiaire **364** se cyclise en hémiacétal **365**. La transamidification des deux esters donne le composé **363** (schéma **104**).

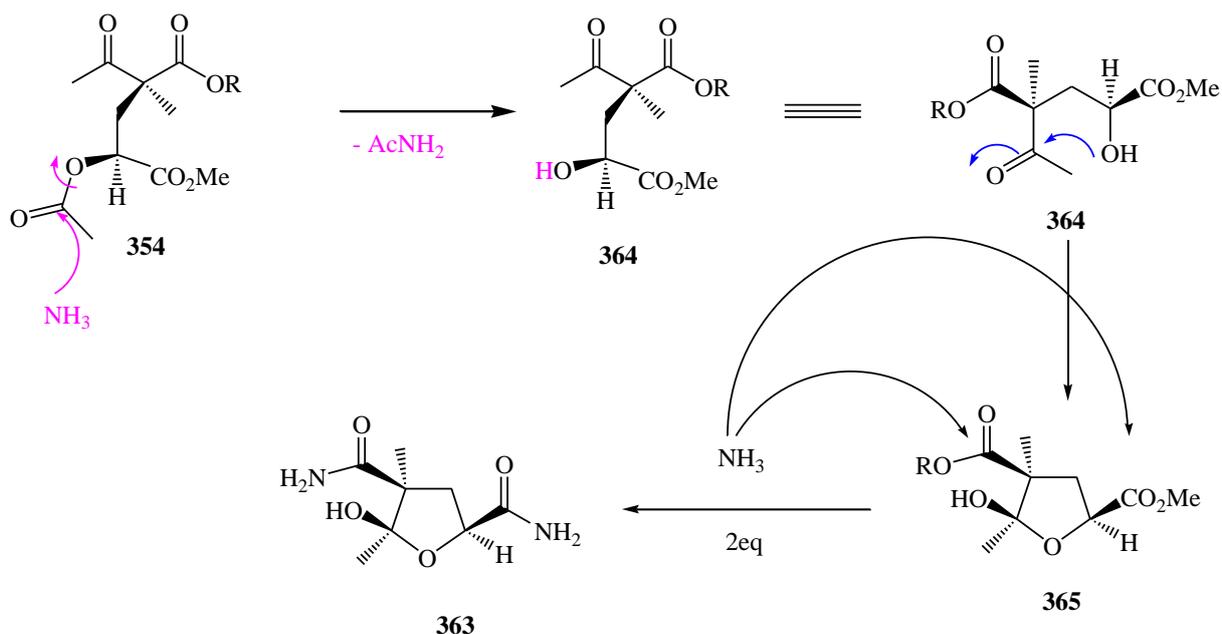


Schéma 104 : Mécanisme de la formation du composé 363

La structure et les configurations relatives de ce dernier ont été également établies par cristallographie aux rayons X, dont l'une des représentations ci-dessous montre que les deux fonctions acétamide et l'hydroxyle sont en position *syn* et qu'ils sont en *anti* des deux groupements méthyles (Figure 44). La configuration absolue des carbones asymétriques a été établie sur la base du mécanisme de la réaction de Michael et grâce à la cristallographie du composé issu de la condensation de l'énaminoester (S)-**352** avec le méthacrylate de méthyle. L'adduit **363** est de configuration (2*R*,3*S*,5*S*), on en déduit alors la configuration (S, S) de l'adduit **354**.

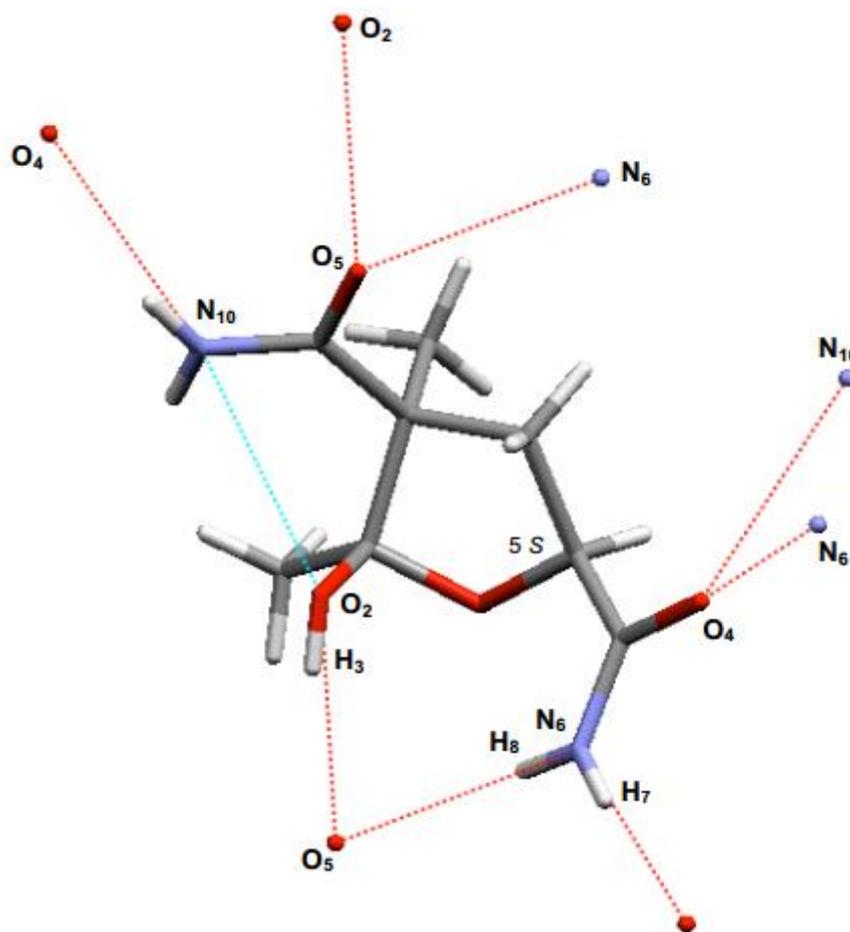


Figure 44 : Structure cristallographique et représentation des liaisons hydrogènes existant au sein d'une maille du cristal de l'hémiacétal 363

Conclusion.

Dans cette étude, nous avons vu que les β -énamoesters méthylique et éthylique ont été additionnés, sans acide de Lewis, à différentes oléfines monosubstituées avec des rendements satisfaisants et avec surtout de bons excès énantiomériques. Des calculs semi-empiriques, mettant en jeu un β -énamoester benzylique cyclique et l'acrylate de méthyle, ont permis de démontrer que la présence d'un groupement alkoxy benzylique ne gêne pas l'approche de l'accepteur de Michael par la face la moins encombrée de l'énamine. Différents acrylates α , α' -disubstitués ont été condensés aux trois β -énamoesters utilisés.

En absence de catalyseur, les β -énamoesters méthylique, éthylique et benzylique se condensent à l'acétoxyacrylate de méthyle pour conduire aux adduits de Michael correspondants avec des excès énantiomérique et diastéréomérique de 95%. Le composé issu de la condensation entre l'acétamidoacrylate de méthyle et l'énamoester méthylique est obtenu avec une excellente pureté optique (e.e et e.d. = 95%). Par contre, on

assiste à une diminution des excès lorsque cet acétamidoacrylate de méthyle est additionné aux β -énaminoesters éthylique et benzylique. Cette érosion pourrait soit être expliquée par une approche exo de l'acrylate, soit par une épimérisation du centre tertiaire due aux traitements des bruts réactionnels. L'utilisation de chlorure de zinc comme catalyseur permet d'augmenter le rendement et cela sans aucune modification de la stéréosélectivité. Il est à noter que lorsque l'accepteur de Michael possède un ester peu encombré, comme un ester méthylique, la réaction évolue vers une cyclisation intramoléculaire.

Conclusion générale et perspectives

Le présent travail avait pour but de préparer de nouveaux composés bioactifs, à faible coût et avec moins d'effets secondaires.

Dans les deux premiers chapitres, une étude bibliographique a été réalisée sur le paludisme et sur les dérivés de pipéridines biologiquement actifs.

Dans le troisième chapitre des dérivés de pipéridines 4-amino et 1,4-amino ont été synthétisés et évalués pour leurs activités antipaludiques contre les deux souches chloroquino-sensible (3S7) et chloroquino-résistante (W2). Pour la synthèse de ces molécules nous avons développé efficacement des réactions de substitution, d'amination réductrice et de déprotection. Les dérivés phénoxy et cinnamiques ont été synthétisés avec des rendements corrects. Ainsi, pour les phénoxy 4 dérivés ont été synthétisés pour les 4-amino et 17 dérivés pour les 1,4-amino. Dans le cas des cinnamiques, 2 dérivés de type 4-amino et 7 dérivés de types 1,4-amino sont préparés. La réaction de substitution nucléophile de type SN1 a fourni 7 composés di-alkylés. Parmi les composés synthétisés dans cette série deux seulement sont décrits dans la littérature. Les composés ont été testés contre les souches 3D7 et W2, la cytotoxicité et la sélectivité sont déterminées. Les composés ont montré d'excellentes activités dans la gamme des nanomolaires, de bonnes sélectivités et non cytotoxiques (CC50>100). Sur les six composés non substitués **173a** a montré le meilleur résultat (CI50 = 17,42 nM (3D7) et 30,35 nM (W2)).

Dans le cas des monosubstitués le meilleur résultat a été obtenu avec les composés dérivés du phénoxy, en particulier **191b** (CI50 = 4,19 nM, SI= 26,7, CC50>100) contre la souche 3D7 et **189a** (11,06 nM) contre la souche W2.

Sur les 7 composés dialkylés **185** (3,9 nM) avait montré le meilleur résultat contre la 3D7 et **180** (CI50= 10,9 ± 4,5nM) contre la souche W2.

Sur l'ensemble des composés de cette série le meilleur résultat a été observé avec **191b** (CI50 = 4,19 nM, SI= 26,7, CC50>100) contre la souche 3D7. Ainsi, cette molécule pourrait être un potentiel candidat pour le traitement du paludisme.

Dans le quatrième chapitre, nous avons eu à synthétiser des N-benzylpipéridines en partant de la réaction de Michael asymétrique en série cyclique. Ainsi, 4 nouveaux dérivés ont été préparés en 6 étapes avec de bons rendements. Le lactame **276** a été testé contre les souches de 3D7 et W2, la cytotoxicité et la sélectivité ont été aussi déterminées. Ce composé avait montré une bonne activité contre la souche 3D7 (36,88 nM) et moyenne contre la souche W2 (82,85 nM), une cytotoxicité > 100 et un très bon index de sélectivité (>16,4 (3D7) et >7,3 (W2)).

Dans le dernier chapitre, nous avons synthétisé des dérivés d'acide glutamique avec création et contrôle de deux centres stéréogènes avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités. La réaction de Michaël asymétrique étendue avec succès à des énaminéoesters acycliques conduisant à des β cétoesters avec différents groupes d'ester a été développée.

En perspectives, la synthèse des molécules de la cible 3 est en cours dans notre laboratoire. Ainsi, l'aniline sera remplacée par la méthyl phényl amine. Ces molécules une fois synthétisées, feront l'objet d'études bioactives afin de voir le meilleur résultat avec les dérivés anilines.

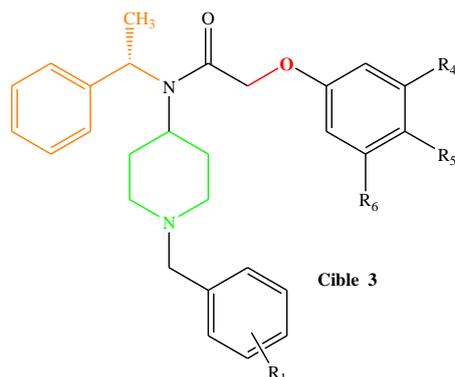


Figure 45 : Cible 3

Pour la cible 4, d'autres variantes seront synthétisées. Les substituants benzyliques seront remplacés par des phénoxy ou des cinnamoyles.

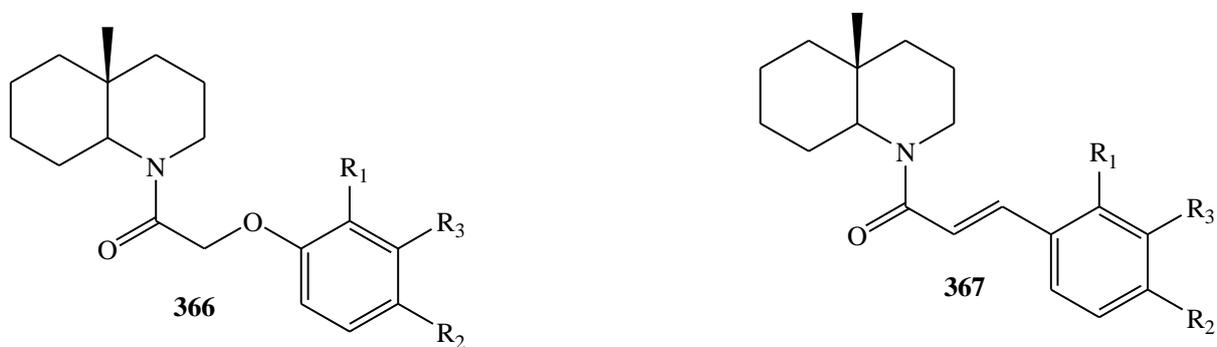


Figure 46 : Molécules 366 et 367

Pour les dérivés de la cible 1, le CO de l'amide sera réduit pour conduire au dérivé **368**, par contre pour la cible 2 en plus de la réduction du carbonyle de la fonction amide, la double liaison va être réduite pour conduire au composé **369**. Enfin, les composés seront testés sur les souches du *Plasmodium falciparum* (3D7 et W2).

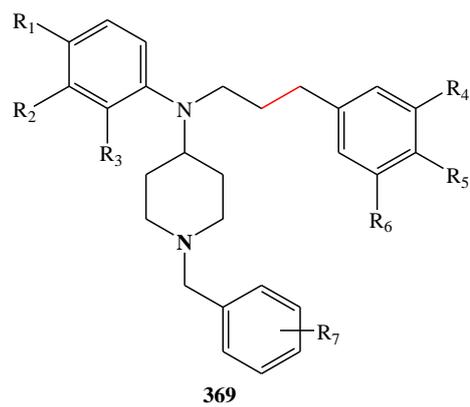
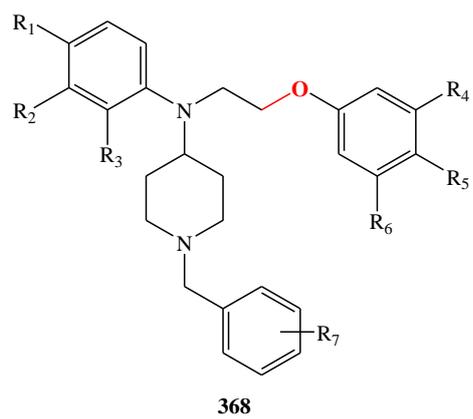


Figure 47 : Molécules 368 et 369

Nous envisageons d'étudier des pistes d'activités antimicrobiennes et anti-inflammatoires de ces molécules.

Partie expérimentale

Informations générales

I. Techniques expérimentales

Toutes les réactions sensibles à l'oxygène ou à l'humidité ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les réactions à basse température ont été réalisées dans des bains eau-glace. Les réactions à haute température sont réalisées dans des bains d'huile ou de silicone.

Les solvants employés ont été purifiés avant utilisation en utilisant un agent desséchant adéquat. Le CH₃CN, l'acétone et le MeOH sont séchés avec des tamis moléculaires 4Å sous argon. Les solvants anhydres CH₂Cl₂, THF, toluène et DMSO proviennent de Sigma Aldrich.

Les solvants cyclohexane, AcOEt, CH₂Cl₂, Et₂O, éther de pétrole proviennent de VWR international SAS made in France.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ de 0,25 mm d'épaisseur. Les révélations sont faites par éclairage ultraviolet à 254 nm, par les réactifs de K_ägi-Misher ou Dragendorff, puis chauffage à 100 °C, ou à l'iode. Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 230-400 Mesh, la quantité de gel de silice dépend du produit à séparer.

Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils BRUKER ARX400 (400MHz pour ¹H, 100 MHz pour ¹³C) et BRUKER Avance 600 avec cryosonde (600MHz pour ¹H, et 150 MHz pour ¹³C). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm (partie par million) par rapport au tétraméthylsilane. La multiplicité des signaux en RMN du proton est indiquée de la manière suivante : RMN¹H : (fréquence, solvant deutéré) : s (Singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet ou massif). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

Les analyses par spectroscopie de masse ont été effectuées sur un appareil LCT Premier couplé à une HPLC 'Alliance' (Waters) avec ionisation.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et n'ont pas été corrigés.

Les rotations spécifiques $[\alpha]_D$ ont été mesurées sur un polarimètre Optical Activity Limited AA-10R avec une lampe au sodium (589 nm) à la température spécifiée dans une cellule de 1 dm. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse, Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Châtenay-Malabry, France, avec un test Perkin-Elmer 2400.

Les excès énantiomériques (ee) ont été évalués en utilisant la spectroscopie RMN ¹H en utilisant Eu (hfc)₃ comme réactif de déplacement chiral ou par HPLC chirale sur un Spectrasystem

P1000XR avec un spectrophotomètre Spectraseries UV100 et une colonne chirale Chiralcel AD. Les spectres HPLC ont été obtenus en utilisant le programme Azur.

II. Mode opératoire

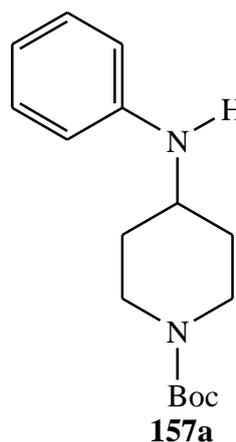
Méthodologie générale de 157a et 157b : A une solution contenant du 1,2-dichloroethane (100 ml) est ajoutée (6g, 30 mmol) du tert-butyl-4-oxo-1-piperidinecarboxylate, (2,8 ; 30 mmol) d'aniline, (9,57 ; 45 mmol) du triacétoxyborohydrure de sodium et (2,5 ; 45 mmol) d'acide acétique. Après 24 heures d'agitation sous argon à température ambiante, 75 ml de NaOH (1N) et 75 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3×25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) pour donner un solide blanc correspondant au dérivé **157** avec des rendements de 72-80%.

4-(phénylamino) pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle **157a** : (7,07 g) 80%

MM : 276,2 g/mol

Formule : C₁₆H₂₄N₂O₂

Solide blanc



157a : **RMN¹H** (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,3 (m, 2H, CH₂); 1,49 (s, 9H, 3CH₃); 2,0 (m, 2H, CH₂); 2,9 (m, 2H, CH₂); 3,3 (m, 1H, CH); 3,7 (bande large, 1H, NH); 4,1 (m, 2H, CH₂); 6,5-7,5 (m, 5HAr).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 28,57 (3CH₃); 32,52 (2× CH₂); 42,30 (2× CH₂); 50,22 (CH); 79,72 (C); 113,42 (2× CHAr); 117,61 (CHAr); 129,49 (2×CHAr); 149,89 (C); 154,92 (C).

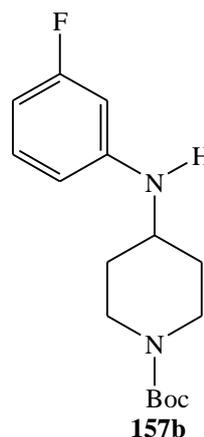
Pf: 105°C

4-(3-fluorophénylamino) pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle **157b**: (6,58 g; 74%)

MM : 294,2 g/mol

Formule : C₁₆H₂₃FN₂O₂

Poudre blanche



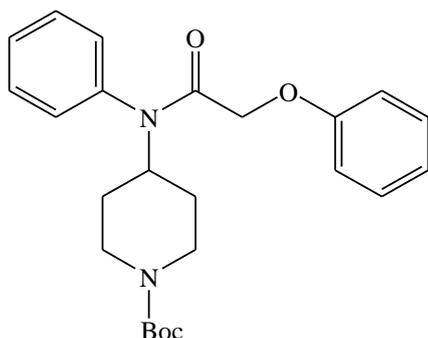
157b : RMN₁H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,3 (m, 2H, CH₂); 1,49 (s, 9H, 3CH₃); 2,0 (m, 2H, CH₂); 2,9 (m, 2H, CH₂); 3,4 (m, 1H, CH); 3,8 (bande large, 1H, NH); 4,1 (m, 2H, CH₂); 6,5-7,5 (m, 4H, aromatique).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 28,56 (3× CH₃); 32,36 (2× CH₂); 42,73 (2× CH₂); 50,26 (CH); 79,81 (C); 99,95 (d; J= 25,26 Hz, CHAr); 103,84 (d, J= 21,25 Hz, CHAr); 109,19 (d, J= 2,2 Hz, CHAr); 130, 58 (d, J= 10,30 Hz, CHAr); 148,73 (d, J= 10,55 Hz, C); 154,896 (C), 163,34 (d, J= 242,72 Hz, C).

Pf: 114°C

Méthodologie générale 159a et 159b : A une solution de dichlorométhane (10 mL) contenant (0,905 g; 22,64 mmol) d'hydruure de sodium 60%, est additionné goutte à goutte à 0°C sous argon le composé **84** (2,5 g, 9,05 mmol) dilué dans 10 mL de dichlorométhane. Après 30 minute d'agitation, on ajoute goutte à goutte (3,090 g ; 18,01 mmol) du chlorure de phénoxyacétyle. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à 0°C puis remonté à température ambiante. Le solvant est évaporé puis repris dans 15 mL d'acétate d'éthyle et 15 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3×25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) pour donner un solide blanc correspondant au dérivé avec un rendement de 95%.

4-(2-phénoxy-N-phénylacétamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle 159a : 95%



MM : 410,2 g/mol

Formule : C₂₄H₃₀N₂O₄

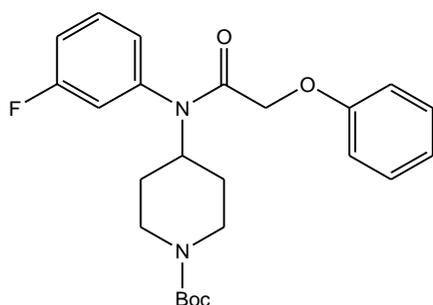
Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,25 (m, 2H, CH₂) ; 1,4 (s, 9H) ; 1,8 (m, 2H, CH₂) ; 2,9 (m, 2H, CH₂) ; 4,1 (m, 2H, CH₂) ; 4,25 (m, 2H, CH₂) ; 4,8 (m, 1H, CH) ; 6,7-7,5 (m, 10H_{Ar}).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm : 28,456 (3× CH₃, C(CH₃)₃); 30,32 (2× CH₂); 43,31 (2× CH₂); 52,96 (CH); 66,77 (CH₂); 79,73 (C); 114,8 (2× CH_{Ar}); 121,47 (CH_{Ar}); 129,34 (CH); 129,46 (2× CH_{Ar}); 129,88 (2× CH_{Ar}); 130,09 (2× CH_{Ar}); 136,89 (C); 154,63 (C); 158,14 (C); 167,6 (C).

4-(N-(3-fluorophényl) -2-phénoxyacétamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

65% : 159b

C₂₄H₂₉FN₂O₄

MM : 428,2 g/mol

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,25 (m, 2H, CH₂) ; 1,4 (s, 9H, 3×CH₃) ; 1,8 (d, 2H, CH₂) ; 2,8 (m, 2H, CH₂) ; 4,15 (m, 2H, CH₂) ; 4,30 (s, 2H, CH₂) ; 4,75 (m, H, CH) ; 6,7-7,6 (m, 9H aromatique)

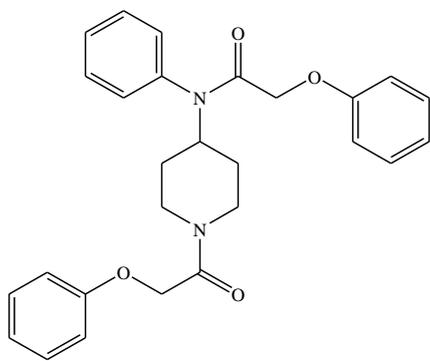
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm : 28,44 (3× CH₃, C(CH₃)₃) ; 30,284 (2× CH₂) ; 43,16 (2× CH₂) ; 53,188 (CH) ; 66,82 (CH₂) ; 79,81 (C) ; 114,76 (2× CH_{Ar}) ; 116,53 (d, J = 20,74 Hz, CH_{Ar}) ; 117,63 (d, J = 21,49 Hz, CH_{Ar}) ; 121,60 (CH_{Ar}) ; 125,97 (d, J = 3,14 Hz, CH_{Ar}) ; 129,50 (2× CH_{Ar}) ; 130,92 (d, J = 7,3 Hz, CH_{Ar}) ; 138,52 (d, J = 9,17 Hz, C) ; 154,58 (C) ; 157,97 (C) ; 161,91 (d, J = 250,14 Hz, C) ; 167,19 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1674 ; 1089 ; 1229 ; 982,71

Deuxième méthode :

Méthodologie générale de 159a et 160 : Dans un ballon de 100 ml contenant 30 mL d'acétone, on introduit à 0°C 2,5 g (9,05 mmol) de **157** et 3,09 g (18.1 mmol) de chlorure de phénoxyacétyle. Après 6h d'agitation, on ajoute goutte à goutte de la triéthylamine et le mélange est laissé une nuit. L'acétone est évaporée puis le résidu est repris dans 15 mL de dichlorométhane et 15 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3×10 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées, concentrées pour donner un solide.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient de solvant : 8/2 (cyclohexane/acétate d'éthyle) pour la molécule **159a** et 6/4 (cyclohexane /acétate d'éthyle) pour la molécule **160** avec des rendements respectifs de 55% et 30%.



Formule : C₂₇H₂₈N₂O₄

MM : 444,2 g/mol

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 2,07 (m, 2H, CH₂) ; 2,69 (m, 2H, CH₂) ; 3,18 (m, 2H, CH₂) ; 4,10 (m, 2H, CH₂) ; 4,25 (s, 2H, O-CH₂) ; 4,63 (s, 2H, O-CH₂) ; 4,88 (m, 1H, CH) ; 6,5-7,7 (m, 15 HAr).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 29,28-30,43 (2×CH₂); 40,77-43,63 (2×CH₂); 52,043 (CH); 65,8-65,8 (2× CH₂); 114,5 (2× CHAR); 114,35 (4× CHAR); 119,8 (CHAR); 120,9 (C); 129,09 (CHAR); 129,2 (CHAR); 129,42 (2× CHAR); 129,48 (2× CHAR); 129,7 (CHAR); 130,3 (CHAR); 136,65 (C); 157,9-157,9 (2×C); 165,7 (C); 166,3 (C)

IR (film, cm⁻¹) : 3425 ; 1677 ; 1089 ; 1229 ; 982,715

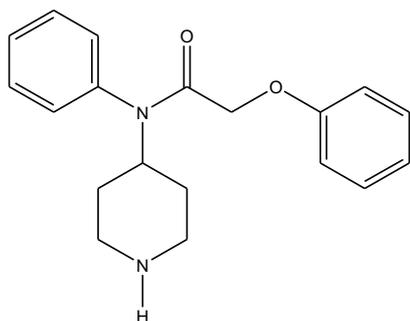
MS (ESI) m/z : 445.18 [MH⁺].

Pf : 110°C.

Méthodologie générale de 172a, 172b, 173a, 173b, 174a, 175a, 175b : Dans un ballon de 100 ml contenant 15 mL de dichlorométhane et 2 g (4,87 mmol) du composé **159** est ajouté goutte à goutte à 0°C sous argon de l'acide trifluoroacétique (5,56g ; 48 mmol). Après 3 heures

d'agitation à 0°C le solvant est évaporé, le résidu obtenu est dilué dans de l'acétate d'éthyle (25 mL) puis neutralisé par une solution de NaHCO₃ (5%). La phase aqueuse est extraite par 3×15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éluant 8/2 (éther de pétrole/AcOEt) pour fournir le composé 172a (50%).

2-phénoxy-N-phényl-N-(pipéridin-4-yl) acetamide 172a : 50%



C₁₉H₂₂N₂O₂

MM : 310,2g/mol

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,5 (m, 2H, CH₂); 1,9 (m, 2H, CH₂); 2,7 (m, 2H, CH₂); 3,4 (m, 2H, CH₂); 3,4 (bande large, 1H, NH); 4,6 (s, 2H, O-CH₂); 4,75 (m, 1H, CH), 6,5-7,7 (m, 10HAr).

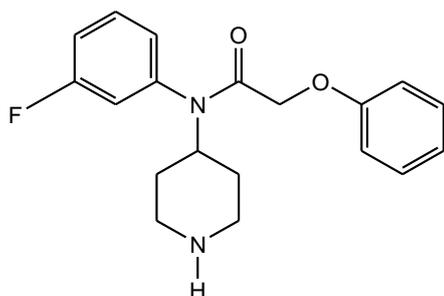
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 30 (2×CH₂); 45,06 (2×CH₂); 52,15 (CH); 66,74 (CH₂); 114,76 (2× CHAR); 121,53 (CHAR); 129,17 (CHAR); 129,46 (2× CHAR); 129,50 (CHAR); 130,00 (2× CHAR); 130,17 (CHAR); 136,63 (C); 158,07 (C); 167,48 (C)

IR (fim, cm⁻¹) : 3443 ; 1677 ; 1089 ; 1229 ; 982,715

MS (ESI) m/z : 311.17 [MH⁺].

Pf : 59°C

N-(3-fluorophényl) -2-phénoxy-N-(pipéridin-4-yl) acétamide 172b : 65%



MM : 328,2 g/mol

Formule : C₁₉H₂₁FN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,3(m, 2H, CH₂); 1,80 (m, 2H, CH₂); 2,85 (m, 2H, CH₂); 3,7 (bande large, 1H, NH); 4,06 (m, 2H, CH₂); 4,31 (m, 2H, CH₂); 4,67 (m, 1H, CH) 6,4-7,5 (m, 9HAr)

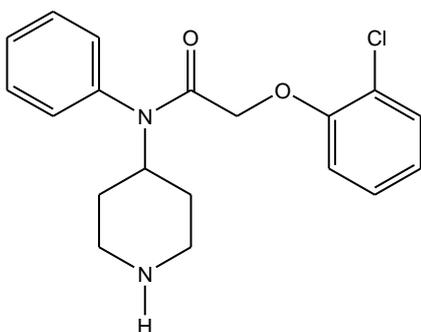
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 27,14 (2×CH₂); 43,99 (2×CH₂); 51,11 (CH); 66,69 (CH₂); 114,74 (2× CHAr); 117,34 (d, J = 50,53 Hz, CHAr); 121,97 (CHAr); 129,68 (2×CHAr); 129,86 (CHAr); 131,71 (CHAr); 138,23 (C); 153,69 (C); 164,11-161,27 (C); 168,211 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3445; 1677; 1093; 759

(ESI) m/z : 329, 1666 [M+1]

Pf : 200°C.

2-(2-chlorophénoxy) -N-phényl-N-(pipéridin-4-yl) acétamide 173a : 95%



MM : 344,1g/mol

C₁₉H₂₁ClN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,70 (m,2H, CH₂); 1,93 (bande large, 1H, NH); 2,06 (m, 2H, CH₂); 2,97 (m, 2H, CH₂); 3,38 (m, 2H, CH₂); 4,37 (s, 2H, CH₂); 4,77 (m, 1H, CH); 6,5-7,5 (m, 9HAr).

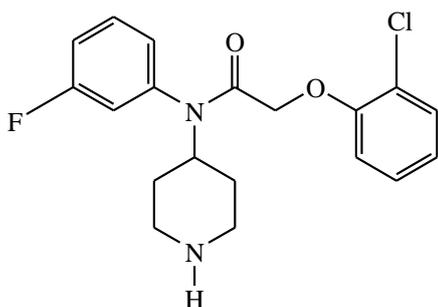
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 27,12 (2×CH₂); 43,55 (2×CH₂); 50,68 (CH); 67,53 (CH₂); 114,01 (2× CHAr); 122,27 (CHAr); 123,27 (C); 127,55 (CHAr); 129,55(2× CHAr); 129,84 (CHAr); 130,24 (CHAr); 130,55 (CHAr); 135,76 (C); 153,67 (C); 167,27 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3445; 1680; 2921,06; 756

(ESI) m/z : 345, 1371 [MH⁺];

Pf : 161°C.

2-(2-chlorophénoxy) -N-(3-fluorophényl) -N-(pipéridin-4-yl) acétamide 173b : 80%



MM : 362,1g/mol

Formule C₁₉H₂₀ClFN₂O₂

Solide blanc

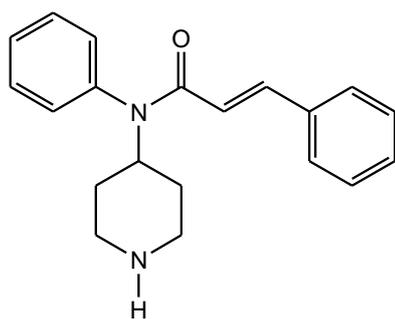
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,40 (m, 2H, CH₂); 2,06 (m, 2H, CH₂); 2,7 (bande, 1H, NH) 2,97 (m, 2H, CH₂); 3,2 (m, 2H, CH₂); 4,37 (s, 2H, CH₂); 4,77 (m, 1H, CH); 6,5-7,5 (m, 8HAr)

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,919 (2×CH₂); 45,685 (2×CH₂); 53,113 (CH); 67,791 (CH₂); 114,050 (CHAr); 116,554 (d, J = 24,9 Hz, CHAr); 117,740 (d, J = 106,5 Hz, CHAr); 122,447 (CHAr); 123,27 (CHAr); 126,068 (d, J = 3,75 Hz, CHAr); 127,673 (CHAr); 130,619 (CHAr); 131,958 (d, J = 10,95 Hz, CHAr); 138,292 (C); 153,780 (C); 161,963 (d, J = 298,5 Hz, C); 166,60 (C).

(ESI) m/z : 363, 1274 [MH⁺] ;

Pf : 140°C.

(E)-N-Phényl-N-(pipéridin-4-yl) cinnamamide 174a: 82%



MM exacte : 306,2 g/mol

Formule : C₂₀H₂₂N₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,70 (m, 2H, CH₂) ; 2,02 (m, 2H, CH₂) ; 2,8 (bande, 1H, NH) ; 2,98 (m, 2H, CH₂) ; 3,37 (m, 2H, CH₂) ; 4,90 (m, H, CH) ; 6,05 (d, J = 15 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7-7,5 (m, 10HAr) ; 7,66 (d, J = 15 Hz, 1H, CH éthylénique).

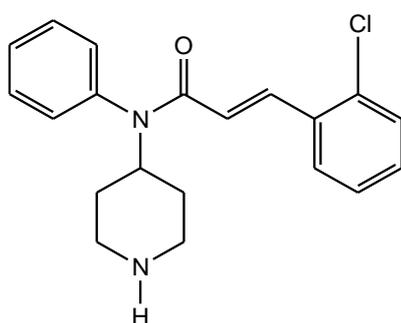
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 28,303 (2× CH₂) ; 44,27 (2× CH₂) ; 50,16 (CH) ; 119,07 (CH éthylénique) ; 128,00 (2× CHAr) ; 128,82 (2× CHAr) ; 129,24 (2× CHAr) ; 129,49 (2× CHAr) ; 130,68 (2× CHAr) ; 135,03 (C) ; 137,54 (C) ; 142,65 (CH éthylénique) ; 166,12 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3027 ; 1651 ; 765 ; 709

(ESI) m/z : 307;

P f: 127°C

(E)-3-(2-chlorophényl) -N-phényl-N-(pipéridin-4-yl) acrylamide 175a : 70%



MM : 340,1 g/mol

Formule : C₂₀H₂₁ClN₂O

Solide amorphe

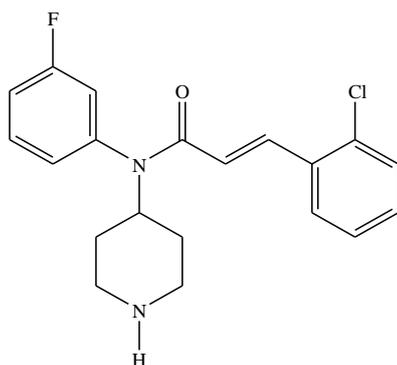
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,89 (m, 2H, CH₂) ; 2,87 (m, 2H, CH₂) ; 4,16 (m, 2H, CH₂) ; 4,91 (m, H, CH) ; 6,11 (d, J = 16 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7-7,5 (m, 9H, Ar) ; 7,66 (d, J = 12 Hz, 1H, CH éthylénique)

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 27,69 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 50,61 (CH) ; 113,54 (CH éthylénique) ; 118,20 (CHAr) ; 121,57 (CHAr) ; 126,79 (CHAr) ; 127,65 (CHAr) ; 129,08 (CHAr) ; 129,47 (CHAr) ; 129,77 (CHAr) ; 129,90 (CHAr) ; 130,44 (CHAr) ; 130,40 (CHAr) ; 133,35 (C) ; 134,76 (C) ; 138,42 (CH éthylénique) ; 146,08 (C) ; 165,55 (C)

IR (Film, cm⁻¹) : 2964; 1665; 708

(ESI) m/z : 341, 1419 [M+1]

(E)-3-(2-chlorophényl) -N-(3-fluorophényl) -N-(pipéridin-4-yl) acrylamide 175b : 55%



MM : 358,1 g/mol

Formule : C₂₀H₂₀ClFN₂O

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,98 (m, 2H, CH₂) ; 2,94 (m, 2H, CH₂) ; 3,46 (m, 2H, CH₂) ; 3,9 (bande large, 1H, NH) ; 4,84 (m, H, CH) ; 5,97 (d, J= 15 Hz, CH) ; 7-7,5 (m, 8HAr) ; 7,99 (d, J= 15 Hz, CH).

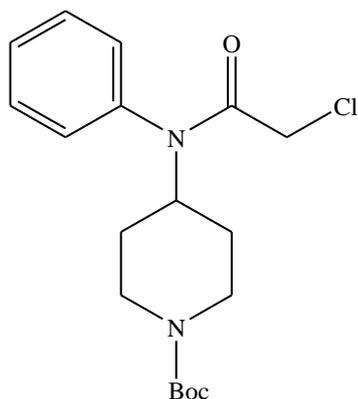
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 27,79 (2× CH₂) ; 43,64 (2× CH₂) ; 50,78 (CH) ; 117,82 (d, J = 26,25 Hz, CHAr) ; 121,16 (CH) ; 126,83 (CHAr) ; 127,03 (CHAr) ; 127,65 (CHAr) ; 130,00 (CHAr) ; 130,12 (CHAr) ; 130,34 (CHAr) ; 130,82 (d, J = 11,25 Hz, CHAr) ; 133,22 (C) ; 134,52 (C) ; 134,81 (C) ; 138,00 (CHAr) ; 139,00 (CH) ; 161,41 (d, 311,25 Hz, C) ; 165,60 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3552; 1687; 1436; 762; 585.

Pf : 127°C

Méthodologie générale de 162a et 162b : A une solution de 25 mL de dichlorométhane et 2,5 g (9,03 mmol) du composé **157** sont additionnés 2,50 g (18,06 mmol) de carbonate de potassium. A 0°C, 2,044 g (18,06 mmol) de chlorure de chloroacétyle sont additionnés et la réaction est laissée agiter toute une nuit. 25 mL de NaHCO₃ sont additionnés dans le milieu pour arrêter la réaction. La phase aqueuse est extraite par 3×15 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées puis lavées successivement avec de l'eau et du NaCl saturé. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) pour donner un solide blanc avec un rendement de 85%.

4-(chloro-N-phénylacétamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle 162a : 85%



MM : 352,2 g/mol

Formule brute : C₁₈H₂₅ClN₂O₃

Solide blanc

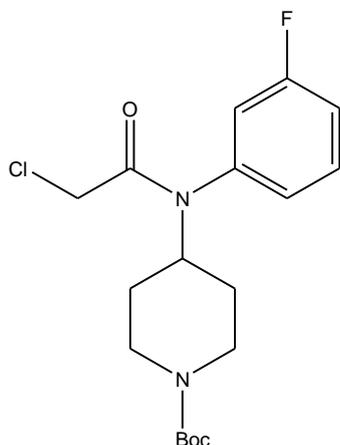
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1, 25 (m, 2H, CH₂); 1, 4 (s, 9 H, 3× CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,7 (s, 2H, CH₂); 2,8 (m, 2H, CH₂); 4,1 (m, 2H, CH₂); 4,75 (m, 1H, CH); 7-7,5 (m, 5HAr).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm : 28,485 (C(CH₃)₃); 30,32 (2×CH₂); 42,55 (CH₂); 43,41 (2× CH₂); 53,5 (CH); 79,8 (C); 129,47 (2 ×CHAR); 129,9 (CHAR); 130,2 (2 × CH); 137,3 (C); 154,64 (C); 166,04 (C).

Pf: 110°C

4-(2-chloro-N-(3-fluorophényl) acetamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

162b : 89%



MM : 370,1 g/mol

Formule brute : C₁₈H₂₄ClFN₂O₃

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1, 25 (m, 2H, CH₂); 1, 4 (s, 9 H, 3CH₃); 1,8 (m, 2H, CH₂); 3,7 (s, 2H, CH₂); 2,8 (m, 2H, CH₂); 4,1 (m, 2H, CH₂); 4,75 (m, 1H, CH); 7-7,5 (m, 5HAr).

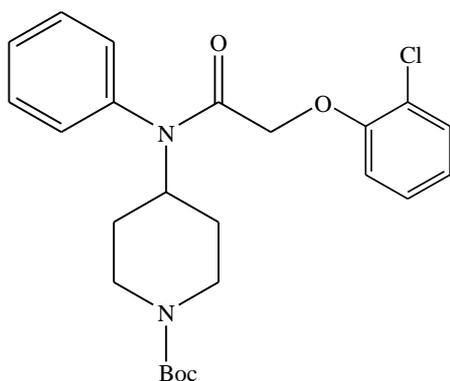
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm : 28,44 (3× CH₃); 30,27 (2× CH₂); 42,26 (CH₂); 42,97 (2× CH₂); 53,69 (CH); 79,878 (C); 116,72 (d, J = 20,74 Hz, CHAR); 117,79 (d, J =21,49 Hz,

CHAr); 126,14 (CHAr); 131,08 (d, $J = 9,17$ Hz, CHAr); 138,8 (d, $J = 9,17$ Hz, C); 154,58 (C); 161,926 (C); 163,92 (d, $J = 234,80$ Hz, C).

Pf: 90°C.

Méthodologie générale de 163a et 163b : A une solution mixte d'acetonitrile/acétone (50/50) sont additionnées 1g (2,839 mmol) du composé **162** ; 0,3636g (2,839 mmol) du 2-chlorophénole et 0,778 g (5,68mmol) du carbonate de potassium. Le mélange est laissé au reflux pendant 12h. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle (15 mL) et du NaOH (0,1 N) (15 mL). La phase aqueuse est extraite par 2×15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, puis lavées successivement avec de l'eau et du NaCl saturé. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans de l'éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) pour donner un solide blanc avec un rendement de 78%.

4-(2-(2-chlorophénoxy) -N-phénylacétamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle
163a : 78%



MM : 444,1 g/mol

C₂₄H₂₉ClN₂O₄

Solide blanc

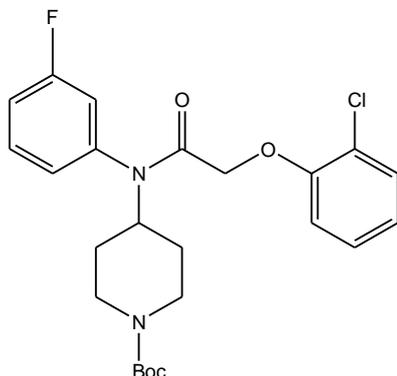
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,3(m, 2H, CH₂); 1,5(s, 9H, 3 ×CH₃); 1,80 (m, 2H, CH₂); 2,85 (m, 2H, CH₂); 4,12 (m, 1H, CH); 4,33 (s, 2H, CH₂); 4,76 (m, H, CH); 6,4-7,5 (m, 9HAr)

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 28,46(3× CH₃); 29,83 (2× CH₂); 42,75 (2× CH₂) 53,04 (CH); 67,62 (CH₂); 79,78 (C); 113,95 (2× CHAr); 122,27 (2× CHAr); 123,27 (C); 127,61 (CHAr); 129,45(CHAr); 129,97 (CHAr); 130,14 (CHAr); 130,45 (CHAr); 136,64 (C); 153,90 (C); 154,64 (C); 166,84 (C)

IR (film, cm⁻¹) : 3068; 1688; 1094; 730

Pf : 123°C

4-(2-(2-chlorophénoxy)-N-(3-fluorophényl) acétamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle 163b : 89%



MM : 462,2g/mol

 $C_{24}H_{28}ClFN_2O_4$

Solide blanc

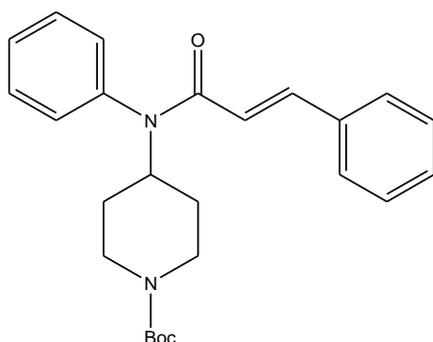
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,18 (m, 2H, CH₂); 1,21 (s, 9H, 3CH₃); 1,74 (m, 2H, CH₂); 2,71 (t, J = 12 Hz, 2H, CH₂); 4,06 (m, 2H, CH₂); 4,31 (s, 2H, CH₂); 4,67 (m, 1H, CH) 6,4-7,5 (m, 8HAr)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 27,12 (2×CH₂); 28,36 (3CH₃); 30,21 (2×CH₂); 53,32 (CH); 67,75 (CH₂); 79,75 (C); 114,00 (CHAr); 116,43 (d, J = 31,25 Hz, CHAr); 117,40 (d, J = 26,25 Hz, CHAr); 122,36 (CHAr); 123,27 (C); 125,94 (CHAr); 127,55 (CHAr); 130,52 (CHAr); 130,84 (d, J = 11,25 Hz, CHAr); 138,20 (d, J = 20 Hz, C); 153,69 (C); 154,51 (C); 161,41 (d, J = 281,25 Hz, C); 166,60 (C).

Pf : 125°C

4-(N-((E)-3-oxo-3-phénylprop-1-enyl) -N-phenylamino) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle 167a : 49%

Même protocole que 157



MM = 406,2 g/mol

 $C_{25}H_{30}N_2O_3$

Solide blanc

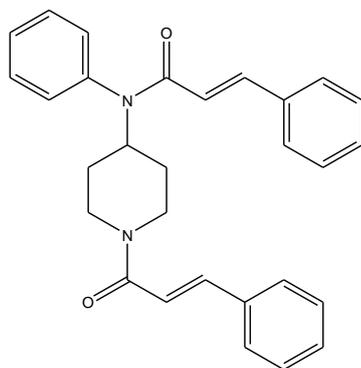
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,43 (s, 9H, 3× CH₃) ; 1,89 (m, 2H, CH₂) ; 2,87 (t, J = 12 Hz, 2H, CH₂) ; 4,16 (m, 2H, CH₂) ; 4,91 (m, H, CH) ; 6,11 (d, J = 16 Hz 1H, CH) ; 7-7,5 (m, 10HAr) ; 7,66 (d, J = 12 Hz, 1H, CH).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 28,39 (3 ×CH₃) ; 30,56 (4× CH₂) ; 52,79 (CH) ; 79,57 (C) ; 119,38 (CH) ; 127,81 (2× CHAr) ; 128,64 (2× CHAr) ; 129,44 (2× CHAr) ; 129,49 (2×CHAr) ; 130,61 (2× CHAr) ; 135,21 (C) ; 138,36 (C) ; 141,90 (CH) ; 154,61 (C) ; 165,76 (C).

IR (Film, cm⁻¹) : 1686; 1655; 1618.

Pf : 153°C.

(2E)-N-Phényl-N-(1-((E)-3-phénylacryloyl) pipéridin-4-yl) cinnamide 168: 30%



MM = 436,2 g/mol

C₂₉H₂₈N₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,89 (m, 2H, CH₂) ; 2,87 (m, 2H, CH₂) ; 4,16 (m, 2H, CH₂) ; 4,91 (m, H, CH) ; 6,11 (d, J = 18 Hz, 2H, 2×CH) ; 7-7,5 (m, 15HAr) ; 7,66 (d, J = 12 Hz 2H, 2×CH).

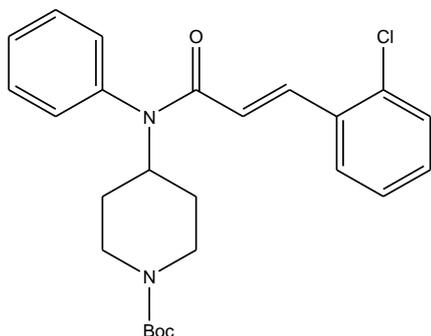
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 30,56 (2× CH₂) ; 43,42 (2× CH₂) ; 52,79 (CH) ; 119,38 (2×CH) ; 127,93 (CHAr) ; 127,98 (2× CHAr) ; 128,80 (2×CHAr) ; 128,92 (2× CHAr) ; 128,98 (CHAr) ; 129,74 (2×CHAr) ; 129,76 (2×CHAr) ; 130,61 (CHAr) ; 135,21 (C) ; 138,36 (C) ; 141,90 (2×CH éthylénique) ; 142,28 (CHAr) ; 143,05 (CHAr) ; 154,61 (C) ; 165,76 (2×C)

IR (film, cm⁻¹) : 3519 ; 1651 ; 1594 ; 700

Pf : 167°C

(ESI) m/z : 437,18

4-(N-((E)-3(2-chlorophényl)-N-phénylacrylamido) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle 165a : 60%



MM : 440,2 g/mol

Formule : C₂₅H₂₉ClN₂O₃

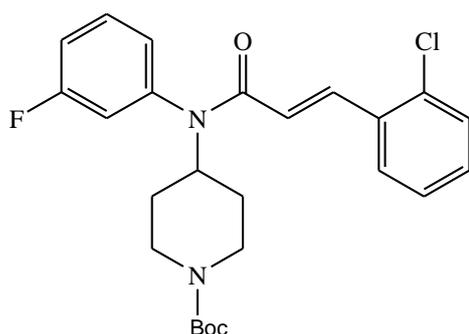
Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,5 (s, 9H, 3× CH₃) ; 1,99 (m, 2H, CH₂) ; 2,87 (m, 2H, CH₂) ; 4,2 (m, 2H, CH₂) ; 4,95 (m, H, CH) ; 6,11 (d, J= 15,55 Hz, CH) ; 7-7,5 (m, 9HAr) ; 7,99 (d, J = 15,50 Hz, CH).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 28,49 (3× CH₃, C(CH₃)₃) ; 30,61 (2× CH₂) ; 43,42 (2× CH₂) ; 53,00 (CH) ; 79,71 (C) ; 122,20 (CH) ; 126,86 (CHAr) ; 127,72 (CHAr) ; 128,82 (CHAr) ; 129,60 (CHAr) ; 130,15 (2× CHAr) ; 130,34 (CHAr) ; 130,67 (2× CHAr) ; 134,66 (C) ; 134,82 (C) ; 138,025 (CH) ; 138,30 (C) ; 154,70 (C) 165,40 (C).

Pf : 129°C

4-((E)-3-(2-chlorophényl)-N-(3-fluorophényl) acrylamido) pipéridin-1-carboxylate de tert-butyle 165b : 60%



MM : 458,2 g/mol

Formule : C₂₅H₂₈ClFN₂O₃

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,5 (s, 9H, 3× CH₃) ; 1,99 (m, 2H, CH₂) ; 2,87 (m, 2H, CH₂) ; 4,2 (m, 2H, CH₂) ; 4,95 (m, H, CH) ; 6,11 (d, J = 15,55 Hz, CH éthylénique) ; 7-7,5 (m, 8HAr) ; 7,99 (d, J = 15,50 Hz, CH éthylénique).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 28,39 (C(CH₃)₃) ; 30,61 (2× CH₂) ; 43,42 (2× CH₂) ; 53,00 (CH) ; 79,71 (C) ; 119,25 (CH) ; 127,28 (2×CHAR) ; 127,98 (2×CHAR) ; 128,72 (C) ; 130,41 (2×CHAR) ; 132,01 (2×CHAR) ; 135,51 (C) ; 138,23 (C) ; 144,28 (CH), 154,55 (C) ; 161,41 (C) ; 165,60 (C).

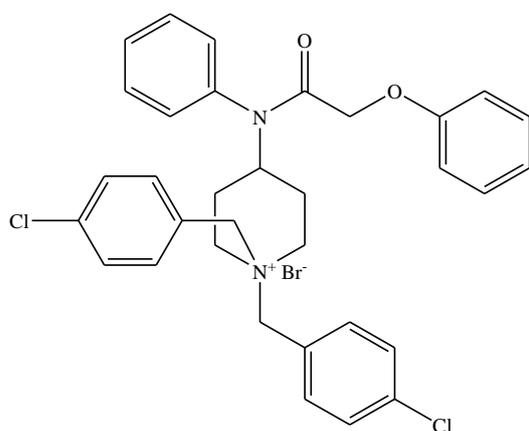
IR (film, cm⁻¹) : 3353; 2927; 1765; 1143; 937; 759

Pf : 100°C

Méthodologie générale de 180, 181, 182, 183, 184, 185 : Dans un ballon de 100 ml contenant de 5 mL d'acétone sont introduit 0.1 g d'amine (0,322 mmol), 0,161 g bromure de benzyle (0,645 mmol), 0,107 g d'iodure de potassium KI (0,645 mmol) et 0,089 g de carbonate de potassium K₂CO₃ (0,645 mmol). Après 3 heures au reflux de l'acétone, le solvant est évaporé, le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ (7 mL) et de l'eau (7 mL). La phase aqueuse est extraite avec 3× 7 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont regroupées, séchées et concentrées pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec 100% acétate d'éthyle pour fournir le composé **182** avec un rendement de 52%.

N, N-(1-bis (4-chlorobenzyl) pipéridinium-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 182 :

52%



MM : 559,18 g/mol

Formule : C₃₃H₃₃Cl₂N₂O₂⁺

Solide orangé

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 2,17 (m, 2H, CH₂); 2,60 (m, 2H, CH₂); 3,18 (m, 2H, CH₂); 4,18 (m, 2H, CH₂); 4,19 (m, H, CH); 4,31 (s; 2H, CH₂); 4,92 (s, 2H, CH₂Ar); 5,23 (s, 2H, CH₂Ar); 6,75-7,75 (m, 18HAr).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm : 23,47 (2× CH₂); 52,08 (CH); 54,23 (2×CH₂); 64,07 (CH₂); 66,73 (2×CH₂); 114,45 (2× CH); 121,82 (2× CH); 125,15 (2×C); 128,76 (2× CH);

129,52 (2×CH); 129,75 (2× CH); 130,00 (2× CH); 130,15 (2 C) 130,73(2×CH); 134,36 (2 × CH); 135,17 (2× CH); 137,41 (C); 157,69 (C); 168,33 (C)

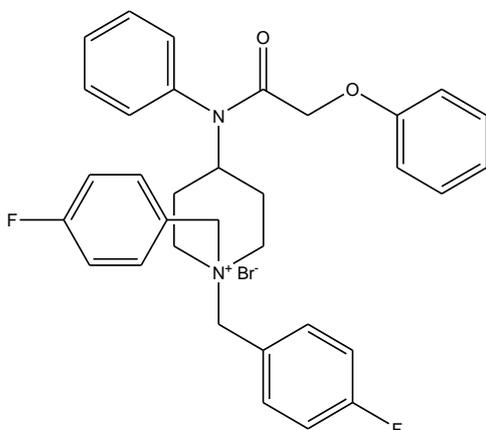
IR (film, cm⁻¹): 3667; 1672; 1593; 1227; 755

(ESI) m/z : 559,18

Pf : 130°C

N, N-(1-bis (4-fluorobenzyl) pipéridinium-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 181 :

54%



MM : 340,1 g/mol

Formule : C₃₃H₃₃F₂N₂O₂⁺

Solide orangé

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 2,17 (m, 2H, CH₂); 2,60 (m, 2H, CH₂); 3,18 (m, 2H, CH₂); 4,18 (m, 2H, CH₂); 4,19 (m, H, CH); 4,31 (s; 2H, CH₂); 4,92 (s, 2H, CH₂); 5,23 (s, 2H, CH₂); 6,75-7,75 (m, 18HAr)

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm : 23, 47 (2× CH₂); 52, 08 (CH); 54, 23 (2×CH₂); 64, 07 (CH₂); 66, 73 (2×CH₂Ar); 114,64 (4× CH); 116,61 (CH); 116,85 (2× CH); 117,07 (CH); 121,81 (2× CH); 128,83 (2× CH); 129,51 (4× CH); 130,16 (2×C); 130, 74 (2×CH); 135,21 (d, J = 9 Hz, CHAr); 136, 04 (d, J = 9 Hz, CHAr); 137,41 (2×C); 138,30 (C); 157, 69 (C); 168, 33 (C).

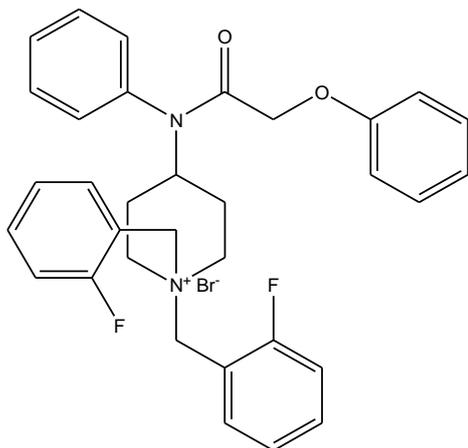
IR (film, cm⁻¹) : 3449; 3053; 1669; 1599; 1226; 855

(ESI) m/z : 527,25

Pf : 117°C

N, N-(1-bis (2-fluorobenzyl) pipéridinium-4-yl)-2-phénoxy-N-phénylacétamide 180 :

50%



MM : 527,3 g/mol

Formule : C₃₃H₃₃F₂N₂O₂⁺

Solide orangé

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 2,18 (m, 2H, CH₂); 2,58 (m, 2H, CH₂); 3,19 (m, 2H, CH₂); 4,05 (m, 2H, CH₂); 4,21 (m, H, CH); 4,30 (s; 2H, CH₂); 5,20 (s, 2H, CH₂); 5,31 (s, 2H, CH₂); 6,75-7,75 (m, 18HAr).

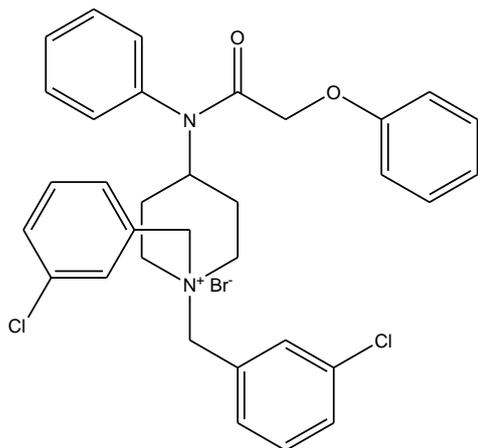
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 24,13 (2× CH₂); 51, 13 (CH); 56,19 (CH₂); 56,60 (CH₂); 60,48 (CH₂); 66,84 (2×CH₂); 113,064 (C); 113,51 (d, J = 13,95 Hz, C); 114,85 (2× CHAR); 116,95 (d, J = 10,68 Hz, CHAR); 121,85 (2×CHAR); 126,28 (CHAR); 126,31 (C); 129,34 (CHAR); 129,68 (2×CHAR); 130,26 (CHAR); 130,97 (2×CHAR); 134,30 (d, J= 9,17, 2×CHAR); 134,41 (d, J= 8,92 Hz, C); 135,99 (CHAR); 136,37 (2×CHAR); 136,97 (C); 157,82 (C); 161,02 (d, J= 250,39 Hz, C); 168,52 (C).

(ESI) m/z : 527,25

Pf : 111°C

N, N-(1-bis (3-chlorobenzyl) piperidinium-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 185 :

54%



MM : 559,2 g/mol

Formule : $C_{33}H_{33}Cl_2N_2O_2^+$

Solide orangé

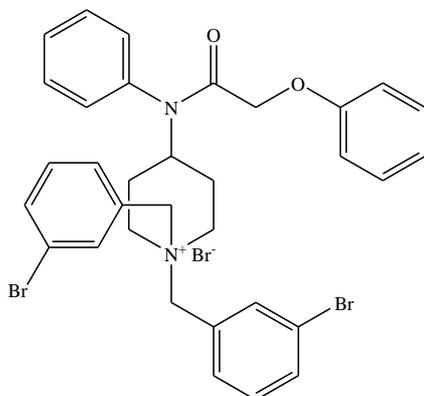
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 2,26 (m, 2H, CH₂); 2,64 (m, 2H, CH₂); 3,26 (m, 2H, CH₂); 3,88 (m, H, CH); 4,25 (m, 2H, CH₂); 4,31 (s, 2H); 4,91 (s, 2H, CH₂); 5,14 (s, 2H, CH₂); 6,75-7,75 (m, 18HAr).

RMN¹³C (125, 7 MHz, CDCl₃) δppm : 24,17 (2× CH₂); 51, 13 (CH); 56,54 (2×CH₂); 58,24 (CH₂); 62,33 (CH₂); 66, 65 (CH₂); 114,65 (2× CHAR); 121,73 (2×CHAR); 123,44 (C); 123,72 (C); 128,21 (C); 128,53 (CHAR); 129,00 (C); 129,10 (2×CHAR); 129,51 (2×CHAR); 130,11 (CHAR); 130,71 (2×CHAR); 130,92 (CHAR); 131,07 (CHAR); 132,96 (CHAR); 133,04 (CHAR); 136,67 (CHAR); 137,1 (CHAR); 137, 71 (C); 157,81 (C); 168,49 (C).

(ESI) m/z : 559,18

N, N-(1-bis (3-bromobenzyl) pipéridinium-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 184 :

53%



MM exacte : 649,1 g/mol

Formule : $C_{33}H_{33}Br_2N_2O_2^+$

Solide orangé

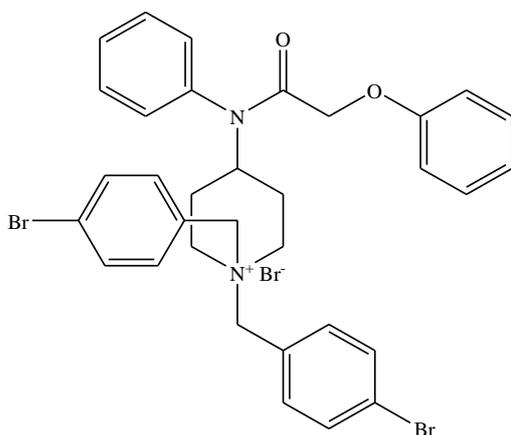
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 2,25 (m, 2H, CH₂); 2,63 (m, 2H, CH₂); 3,24 (m, 2H, CH₂); 4,07 (m, 2H, CH₂); 4,14 (m, H, CH); 4,29 (s; 2H, CH₂); 4,80 (s, 2H, CH₂); 5,14 (s, 2H, CH₂); 6,75-7,75 (m, 18HAr).

RMN¹³C (125, 7 MHz, CDCl₃) δppm : 23, 6 (2× CH₂); 52, 57 (CH); 55,08 (CH₂); 59,38 (CH₂); 65, 13 (CH₂); 66, 85 (2×CH₂); 114,77 (2× CHAR); 121,91 (2×CHAR); 123,44 (C); 123,72 (C); 128,21 (C); 128,91 (2×CHAR); 129,00 (C); 129,66 (CHAR); 130,26 (CHAR); 130,92 (2×CHAR); 131,27 (CHAR); 131, 51 (CHAR); 132, 49 (CHAR); 133,24 (CHAR); 134,45 (CHAR); 134,58 (CHAR); 135,25 (CHAR); 136,17 (CHAR); 137, 71 (C); 157,81 (C); 168,49 (C).

(ESI) m/z : 649, 08

N, N-(1-bis (4-bromobenzyl) pipéridinium-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 183 :

54%



MM exacte : 647,1 g/mol

Formule : C₃₃H₃₃Br₂N₂O₂⁺

Solide orangé

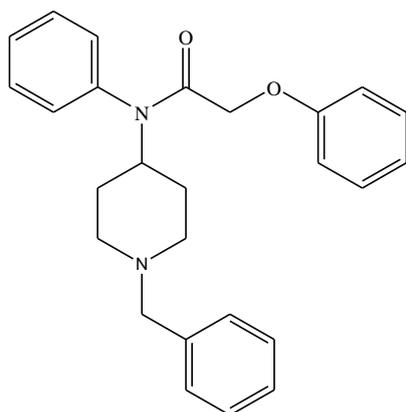
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2,18 (m, 2H, CH₂); 2,64 (m, 2H, CH₂); 3,21 (m, 2H, CH₂); 4,07 (m, 2H, CH₂); 4,14 (m, H, CH); 4,28 (s; 2H, CH₂); 4,86 (s, 2H, CH₂); 5,17 (s, 2H, CH₂); 6,72-7,75 (m, 20HAr).

(ESI) m/z: 649, 08

Méthodologie générale de 189a à 206b : Dans un ballon de 50 mL contenant 10 mL de 1,2-dichloroéthane on introduit successivement le composé **172a** (0,2g ; 0,645 mmol), le benzaldéhyde (0,068g ; 0,645mmol) ; du NaBH(OAc)₃ (0,205g ; 0,9677mmol) et de l'acide acétique 96° (0,058g ; 0,9677 mmol). Après 24 heures d'agitation sous argon à température ambiante, 10 mL de NaOH (1N) et 10 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3×10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié dans le mélange

éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) pour donner un solide blanc correspondant au dérivé **189a** avec un rendement de 60%.

N-(1-benzylpipéridin-4-yl) -2-phénoxy-N-phényl acétamide 189a : 60%



MM exacte : 400.02 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₈N₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1, 32 (m, 2H, CH₂) ; 1, 74 (m, 2H, CH₂) ; 2, 06 (m, 2H, CH₂) ; 2, 83 (m, 2H, CH₂) ; 3, 42 (s, 2H, CH₂) ; 4,15 (s, 2H, CH₂) ; 4,62 (m, H, CH) ; 6,68-7,38 (m, 15HAr) ;

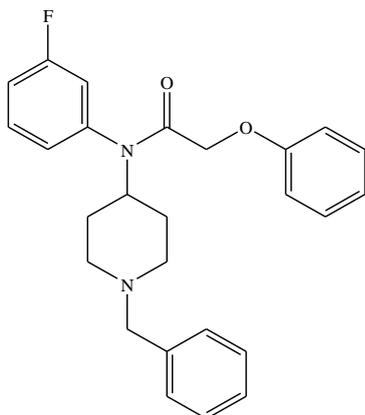
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 32,17 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 52,84 (CH) ; 62,89 (CH₂) ; 66,73 (CH₂) ; 114,74 (4×CHAR) ; 121,32 (CHAR) ; 128,25 (CHAR) ; 129,08 (CHAR) ; 129,34 (4× CHAR) ; 129,68 (2× CHAR) ; 130,14 (2× CHAR) ; 135,30 (C) 136,69 (C) ; 158,14 (C) ; 167,25 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1680 ; 755 ; 711

(ESI) m/z : 401,22 [M+1]

Pf : 89°C

N-(1-benzylpipéridin-4-yl) -N-(3-fluorophényl) -2-phénoxyacétamide 189b



MM exacte : 418.2 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₇FN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,74 (m, 2H, CH₂) ; 2,15 (m, 2H, CH₂) ; 2,93 (m, 2H, CH₂) ; 3,5 (s, 2H, CH₂) ; 4,3 (s, 2H, CH₂) ; 4,67 (m, H, CH) ; 6,68-7,38 (m, 14HAr) ;

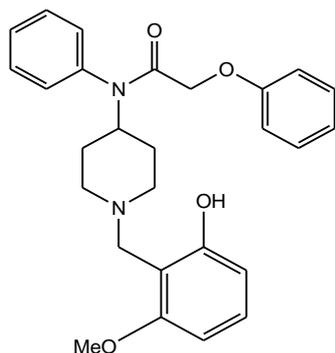
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm : 30,26 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 52,84 (CH) ; 62,80 (CH₂) ; 66,81 (CH₂) ; 114,73 (4×CHAr) ; 117,50 (d, J= 22 Hz, CHAr) ; 121,47 (2×CHAr) ; 126,03 (CHAr) ; 127,16 (C) ; 128,24 (2×CHAr) ; 129,16 (CHAr) ; 129,40 (2×CHAr) ; 130,66 (CHAr) ; 138,67 (C) 157,99 (C) ; 161,59 (d, J= 251 Hz, C) ; 167,06 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1687 ; 755 ; 711

(ESI) m/z : 419,2139 [M+1]

Pf : 90°C

N-(1-(2-hydroxy-6-méthoxybenzyl) pipéridin-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 198a : 53%



MM exacte : 446.2 g/mol

Formule brute : C₂₇H₃₀N₂O₄

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,44 (m, 2H, CH₂) ; 1,87 (m, 2H, CH₂) ; 2,25 (m, 2H, CH₂) ; 3,02 (m, 2H, CH₂) ; 3,75 (s, 5H, CH₂, CH₃) ; 4,22 (s, 2H, CH₂) ; 4,62 (m, H, CH) ; 6,68-7,38 (m, 13HAr)

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,30 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 52,45 (CH₂) ; 52,62 (CH) ; 55,61 (CH₃) ; 66,68 (CH₂) ; 101,61 (CHAr) ; 109,32 (C) ; 114,91 (2×CHAr) ; 121,49 (CHAr) ; 128,71 (CHAr) ; 129,49 (2×CHAr) ; 129,51 (2×CHAr) ; 130,03 (2×CHAr) ; 130,06 (2× CHAr) ; 136,81 (C) ; 157,71 (C) ; 158,14 (C) ; 159,11 (C) ; 167,54 (C)

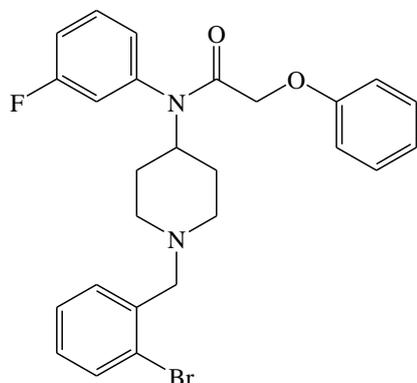
IR (film, cm⁻¹) : 1678 ; 707

(ESI) m/z : 447,2288 [M+1]

Pf : 68°C

N-(1-(2-bromobenzyl) piperidin-4-yl)-N-(3-fluorophényl)-2-phénoxyacétamide 191b:

54%



MM exacte : 496,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₆BrFN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,36 (m, 2H, CH₂) ; 1,83 (m, 2H, CH₂) ; 2,15 (m, 2H, CH₂) ; 2,94 (m, 2H, CH₂) ; 3,50 (s, 2H, CH₂) ; 4,30 (s, 2H, CH₂) ; 4,67 (m, H, CH) ; 6,78-7,47 (m, 13HAr).

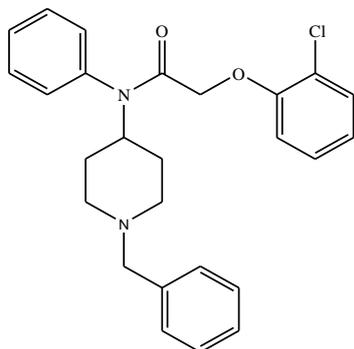
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 30,26 (2× CH₂) ; 42,89 (2× CH₂) ; 52,98 (CH) ; 61,65 (CH₂) ; 66,88 (CH₂) ; 114,81 (4× CHAr) ; 116,42 (d, J = 20 Hz, CHAr) ; 117,52 (d, J = 20 Hz, CHAr) ; 121,47 (2×CHAr) ; 126,06 (CHAr) ; 128,56 (C) ; 129,53 (4× CHAr) ; 130,22 (d, J = 11,25 Hz ; C) ; 132,90 (CHAr) ; 138,73 (C) ; 158,05 (C) ; 161,59 (d, J = 247,5 Hz ; C) ; 167,23 (C)

IR (film, cm⁻¹) : 1677,90 ; 1229,96 ; 876,77 ; 737,35 ; 711,29

(ESI) m/z : 419,2139 [M+1]

Pf : 102°C

2-(2-chlorophénoxy) -N-(1-benzylpipéridin-4-yl) -N-phénylacétamide 190a : 54%



MM exacte : 434,2 g/mol

Formule brute :

C₂₆H₂₇ClN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 1,47 (m, 2H, CH₂) ; 1,84 (m, 2H, CH₂) ; 2,14 (m, 2H, CH₂) ; 2,94 (m, 2H, CH₂) ; 3,48 (s, 2H, CH₂) ; 4,35 (s, 2H, CH₂) ; 4,64 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 14HAr).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 30,23 (2× CH₂) ; 43,37 (2× CH₂) ; 52,88 (CH) ; 62,90 (CH₂) ; 67,66 (CH₂) ; 114,01 (2× CHAr) ; 122,09 (2×CHAr) ; 123,26 (C) ; 127,11 (C) ; 127,46 (2×CHAr) ; 128,21 (2×CHAr) ; 129,12 (CHAr) ; 129,71 (2×CHAr) ; 130,18 (2×CHAr) ; 130,41 (CHAr) ; 136,99 (C) ; 153,94 (C) ; 166,67 (C).

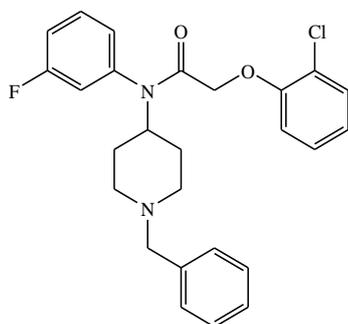
IR (film, cm⁻¹) : 1683 ; 1087 ; 763

(ESI) m/z : 435,183 [M+1]

Pf : 83°C

2-(2-chlorophénoxy) -N-(1-benzylpipéridin-4-yl) -N-(3-fluorophényl) acétamide

190b : 50%



MM exacte : 452,2 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₆ClFN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,25 (m, 2H, CH₂) ; 1,43 (m, 2H, CH₂) ; 1,78 (m, 2H, CH₂) ; 2,14 (m, 2H, CH₂) ; 2,92 (s, 2H, CH₂) ; 3,49 (s, 2H, CH₂) ; 4,36 (s, 2H, CH₂) ; 4,63 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 13HAr).

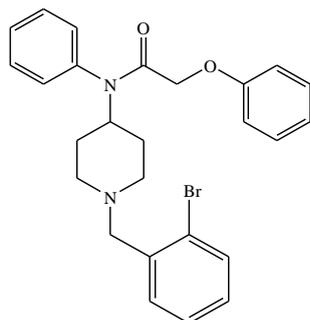
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,12 (2× CH₂) ; 43,37 (2× CH₂) ; 52,82 (CH) ; 62,90 (CH₂) ; 67,77 (CH₂) ; 114,03 (2× CHAr) ; 116,50 (CHAr) ; 116,67 (C) ; 117,63 (d, J = 21,36 Hz, CHAr) ; 122,39 (2× CHAr) ; 123,31 (C) ; 126,11 (d, J = 2,51 Hz, CHAr) ; 127,65 (CHAr) ; 128,43 (CHAr) ; 129,41 (CHAr) ; 130,60 (2×CHAr) ; 130,93 (d, J = 8,79 Hz, CHAr) ; 138,36 (C) ; 153,81 (C) ; 161,95 (d, J = 250,14 Hz, C) ; 166,67 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 2935 ; 1689 ; 1590 ; 1089 ; 890 ; 794

(ESI) m/z : 453,18 [M+1]

Pf : 73°C

N-(1-(2-bromobenzyl) pipéridin-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 191a : 60%



MM exacte : 478,1 g/mol

Formule brute : $C_{26}H_{27}BrN_2O_2$

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1,44 (m, 2H, CH_2) ; 1,64 (m, 2H, CH_2) ; 2,25 (m, 2H, CH_2) ; 2,90 (m, 2H, CH_2) ; 3,53 (s, 2H, CH_2) ; 4,23 (s, 2H, CH_2) ; 4,70 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 14HAr).

RMN¹³C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 30,50 ($2 \times CH_2$) ; 53,07 (CH) ; 53,13 ($2 \times CH_2$) ; 61,77 (CH_2) ; 66,77 (CH_2, CH_2) ; 114,80 ($2 \times CHAr$) ; 121,42 (CHAr) ; 124,69 (C) ; 127,27 (CHAr) ; 128,44 (CHAr) ; 129,20 (CHAr) ; 129,46 ($2 \times CHAr$) ; 129,82 ($2 \times CHAr$) ; 130,24 ($2 \times CHAr$) ; 130,64 (CHAr) ; 132,82 (CHAr) ; 137,12 (C) ; 137,21 (C) ; 158,19 (C) ; 167,33 (C).

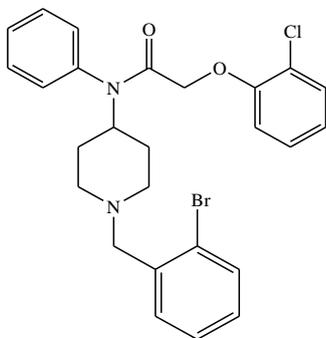
IR (film, cm^{-1}) : 1678 ; 1026 ; 755 ; 710

(ESI) m/z : 479,133 [M+1]

Pf : 66°C

N-(1-(2-bromobenzyl) piperidin-4-yl) -2-(2-chlorophénoxy) -N-phénylacétamide 192a :

59%



MM exacte : 512,1 g/mol

Formule brute : $C_{26}H_{16}BrClN_2O_2$

Solide blanc

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 1,36 (m, 2H, CH₂) ; 1,86 (m, 2H, CH₂) ; 2,27 (m, 2H, CH₂) ; 2,94 (m, 2H, CH₂) ; 3,57 (s, 2H, CH₂) ; 4,35 (s, 2H, CH₂) ; 4,742 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 13HAr).

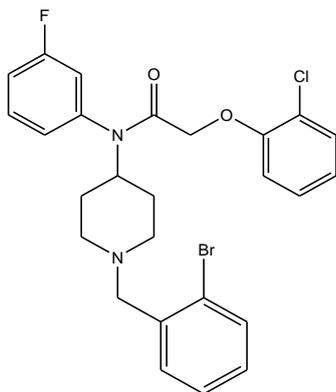
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm : 30,34 (2× CH₂) ; 42,98 (2× CH₂) ; 52,97 (CH) ; 61,63 (CH₂) ; 67,66 (2H, CH₂) ; 113,99 (2× CHAr) ; 122,10 (CHAr) ; 123,35 (C) ; 124,62 (C) ; 127,21 (C) ; 127,47 (2×CHAr) ; 128,82 (2×CHAr) ; 129,74 (2×CHAr) ; 130,14 (CHAr) ; 130,42 (CHAr) ; 132,72 (2×CHAr) ; 136,91 (C) ; 153,93 (C) ; 166,70 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1651 ; 1594 ; 700

(ESI) m/z : 513,09 [MH⁺]

Pf : 64°C

N-(1-(2-bromobenzyl) pipéridin-4-yl)-2-(2-chlorophénoxy)-N-(3-fluoro) acétamide 192b:
62%



MM exacte : 530,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₅BrClFN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,33 (m, 2H, CH₂) ; 1,80 (m, 2H, CH₂) ; 2,23 (m, 2H, CH₂) ; 2,92 (m, 2H, CH₂) ; 3,54 (s, 2H, CH₂) ; 4,37 (s, 2H, CH₂) ; 4,74 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 12HAr).

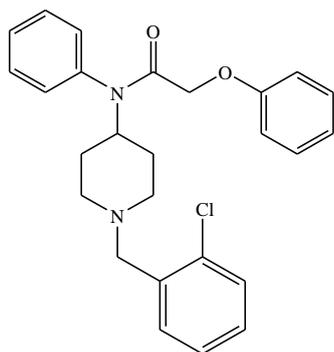
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,45 (2× CH₂) ; 43,41 (2× CH₂) ; 53,04 (CH) ; 61,72 (CH₂) ; 67,74 (CH₂) ; 113,95 (2× CHAr) ; 116,50 (d, J = 21 Hz, CHAr) ; 117,78 (d, J = 21 Hz, CHAr) ; 122,38 (CHAr) ; 123,25 (C) ; 124,70 (C) ; 126,17 (CHAr) ; 127,32 (CHAr) ; 127,66 (CHAr) ; 128,51 (CHAr) ; 130,60 (CHAr) ; 130,92 (d, J = 9 Hz, CHAr) ; 132,86 (CHAr) ; 138,60 (C) ; 138,51 (C) ; 153,78 (C) ; 162,10 (d, J = 249 Hz, C) ; 166,68 (C).

IR (film, cm^{-1}) : 1689 ; 1594 ; 732 ; 1028 ; 1088.

(ESI) m/z : 531,08 [MH^+]

Pf : 100°C

N-(1-(2-chlorobenzyl) pipéridin-4-yl) -2-phénoxyacétamide 193a : 52%



MM exacte : 534,2 g/mol

Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1,47 (m, 2H, CH_2) ; 1,81 (m, 2H, CH_2) ; 2,28 (m, 2H, CH_2) ; 2,94 (m, 2H, CH_2) ; 3,59 (s, 2H, CH_2) ; 4,23 (s, 2H, CH_2) ; 4,67 (m, H, CH) ; 6,73-7,47 (m, 14HAr).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 30,32 ($2 \times \text{CH}_2$) ; 42,30 ($2 \times \text{CH}_2$) ; 53,03 (CH_2) ; 66,82 (CH_2) ; 114,84 ($4 \times \text{CHAr}$) ; 121,45 ($2 \times \text{CHAr}$) ; 126,73 (C) ; 129,25 (CHAr) ; 129,47 ($4 \times \text{CHAr}$) ; 129,58 (CHAr) ; 129,85 (CHAr) ; 130,20 (CHAr) ; 134,50 (C) ; 137,02 (C) ; 158,22 (C) ; 167,40 (C.)

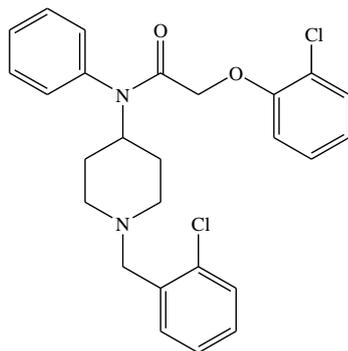
IR (film, cm^{-1}) : 1673 ; 1594 ; 1086 ; 753.

(ESI) m/z : 435,18 [MH^+]

Pf : 69°C

N-(1-(2-chlorobenzyl) pipéridin-4-yl)-2-(2-chlorophénoxy)-N-phénylacétamide 194a:

65%



MM exacte : 468,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 1,36 (m, 2H, CH₂) ; 1,75 (m, 2H, CH₂) ; 2,16 (m, 2H, CH₂) ; 2,84 (m, 2H, CH₂) ; 3,49 (s, 2H, CH₂) ; 4,25 (s, 2H, CH₂) ; 4,62 (m, H, CH) ; 6,64-7,37 (m, 13HAr).

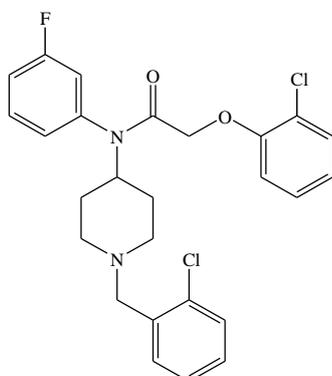
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm : 30,38 (2× CH₂) ; 52,99 (CH) ; 53,03 (2× CH₂) 59,09 (CH₂) ; 67,64 (CH₂) ; 113,97 (2× CHAr) ; 122,10 (2×CHAr) ; 123,24 (C) ; 127,47 (2×CHAr) ; 129,15 (C) ; 129,35 (CHAr) ; 129,44 (C) ; 129,75 (2×CHAr) ; 130,15 (2×CHAr) ; 130,42 (2×CHAr) ; 140,41 (C) ; 153,92 (C) ; 166,69 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1086,36; 1687,38; 1277,42.

(ESI) m/z : 469, 1442 [MH⁺];

Pf : 55°C

N-(1-(2-chlorobenzyl) piperidin-4-yl)-2-(2-chloropénoxy)-N-(3-fluorophényl) acétamide
194b: 55%



MM exacte : 486,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₅Cl₂FN₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,44 (m, 2H, CH₂) ; 1,78 (m, 2H, CH₂) ; 2,22 (m, 2H, CH₂) ; 2,92 (m, 2H, CH₂) ; 3,56 (s, 2H, CH₂) ; 4,36 (s, 2H, CH₂) ; 4,64 (m, H, CH) ; 6,73-7,37 (m, 12HAr).

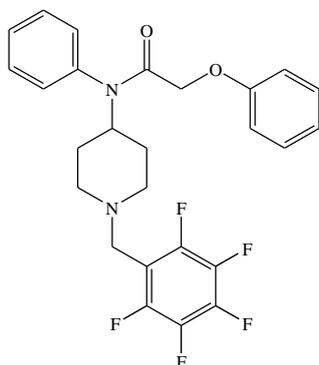
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 30,42 (2× CH₂) ; 53,04 (CH) ; 53,37 (2× CH₂) 59,17 (CH₂) ; 67,74 (CH₂) ; 113,95 (2× CHAr) ; 116,62 (d, J = 21 Hz, CHAr) ; 117,78 (d, J = 21 Hz, CHAr) ; 122,36 (CHAr) ; 123,25 (C) ; 126,16 (CHAr) ; 126,68 (CHAr) ; 127,66 (CHAr) ; 128,24 (CHAr) ; 129,55 (CHAr) ; 130,59 (CHAr) ; 130,91 (d, J = 10,5 Hz, CHAr) ; 134,34 (C) ; 136 (C) ; 138,44 (d, J = 7,5 Hz, C) ; 153,78 (C) ; 162,09 (d, J = 249 Hz, C) ; 166,62 (C).

IR (film, cm⁻¹): 1688; 1413; 1278; 1248-1180

(ESI) m/z : 487,13 [MH⁺]

Pf : 85°C

N-(1-(perfluorobenzyl) pipéridin-4-yl)-2-phénoxy-N-phénylacétamide 195a: 50%



MM exacte : 490,2 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₃F₅ N₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,42 (m, 2H, CH₂) ; 1,79 (m, 2H, CH₂) ; 2,24 (m, 2H, CH₂) ; 2,88 (m, 2H, CH₂) ; 3,65 (s, 2H, CH₂) ; 4,21 (s, 2H, CH₂) ; 4,60 (m, H, CH) ; 6,73-7,42 (m, 10HAr).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 30,27 (2× CH₂) ; 48,64 (CH₂) ; 52,18 (2× CH₂) ; 52,40 (CH) ; 66,77 (CH₂) ; 114,81 (2× CHAr) ; 121,46 (CHAr) ; 129,27 (CHAr) ; 129,47 (2×CHAr) ; 129,84 (2×CHAr) ; 110,16 (C) ; 130,22 (2×CHAr) ; 136,56 (C) ; 136,88 (C) ; 138,16 (C) ; 144,42 (2×C) ; 146,42 (C) ; 158,15 (C) ; 167,36 (C).

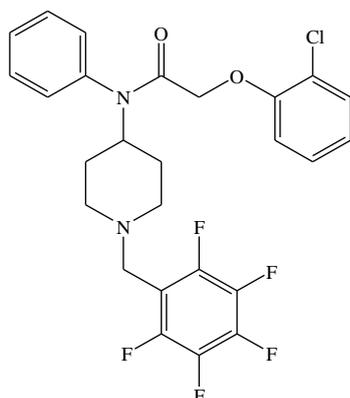
IR(film, cm⁻¹) :1683; 1413; 1036; 1235; 1121

(ESI) m/z : 491,1742 [M+1]

Pf : 104°C

2-(2-chlorophénoxy) -N-(1-(perfluorobenzyl) pipéridin-4-yl) -4-phénylacétamide 196a :

61%



MM exacte : 524,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₂ClF₅ N₂O₂

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,42 (m, 2H, CH₂) ; 1,79 (m, 2H, CH₂) ; 2,24 (m, 2H, CH₂) ; 2,93 (m, 2H, CH₂) ; 3,69 (s, 2H, CH₂) ; 4,28 (s, 2H, CH₂) ; 4,58 (m, H, CH) ; 6,73-7,42 (m, 9HAr).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ ppm : 30,27 (2× CH₂) ; 48,64 (CH₂) ; 52,18 (2× CH₂) ; 52,40 (CH) ; 67,24 (CH₂) ; 113,85 (2× CHAr) ; 122,51 (CHAr) ; 123,18 (C) ; 127,61 (2×CHAr) ; 129,61 (CHAr) ; 130,11 (CHAr) ; 130,56 (2×CHAr) ; 136,27 (C) ; 136,50 (2×C) ; 138,47 (2×C) ; 146,49 (C) ; 146,31 (C) ; 153,88 (C) ; 167,77 (C).

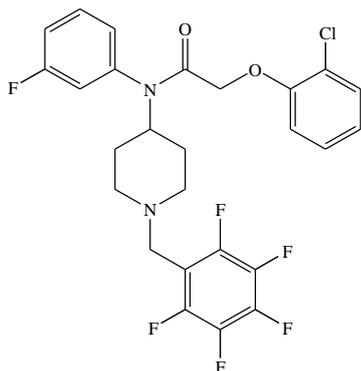
IR (film, cm⁻¹) : 1683; 1413; 1035; 1235-1121

(ESI) m/z : 525,1356 [M+1]

Pf : 78°C

2-(2-chlorophénoxy)-N-(3-fluorophényl)-N-(1-(perfluorobenzyl) pipéridin-4-yl)

acétamide 196b: 59 %



MM exacte : 424,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₂ClF₅ N₂O₂

Solide blanc

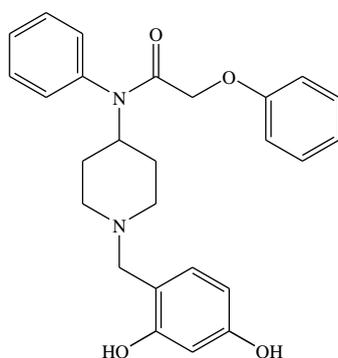
RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,42 (m, 2H, CH₂) ; 1,79 (m, 2H, CH₂) ; 2,24 (m, 2H, CH₂) ; 2,93 (m, 2H, CH₂) ; 3,69 (s, 2H, CH₂) ; 4,28 (s, 2H, CH₂) ; 4,58 (m, H, CH) ; 6,73-7,42 (m, 8HAr).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,27 (2× CH₂) ; 43,66 (2× CH₂) ; 51,79 (CH₂) ; 52,40 (CH) ; 67,24 (CH₂) ; 113,98 (2× CHAr) ; 116,90 (d, J = 19,5 Hz, CHAr) ; 117,60 (d, J = 21 Hz, CHAr) ; 122,52 (CHAr) ; 122,66 (C) ; 123,18 (C) ; 125,95 (CHAr) ; 127,69 (2×CHAr) ; 130,66 (CHAr) ; 131,15 (C) ; 131,29 (d, J = 10,5 Hz, CHAr) ; 137,81 (2×C) ; 138,26 (2×C) ; 146,67 (C) ; 153,70 (C) ; 162 (d, J = 249 Hz, C) ; 167,77 (C).

IR (film, m⁻¹) : 1695; 1483; 1038; 738

Pf : 125°C

N-(1-(2,4-dihydroxybenzyl) piperidin-4-yl) -2-phénoxy-N-phénylacétamide 197a : 59%



MM exacte : 424,1 g/mol

Formule brute : C₂₆H₂₈O₄

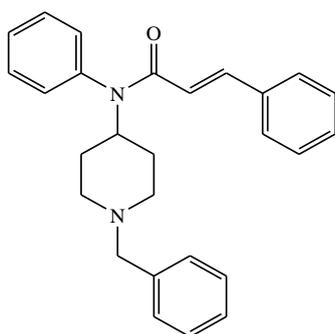
Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,42 (m, 2H, CH₂) ; 2,23 (m, 2H, CH₂) ; 3,03 (m, 2H, CH₂) ; 3,16 (m, 2H, CH₂) ; 3,60 (s, 2H, CH₂) ; 4,23 (s, 2H, CH₂) ; 4,86 (m, H, CH) ; 5,30 (s, OH) ; 6,73-7,42 (m, 13HAr).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,27 (2× CH₂) ; 43,66 (2× CH₂) ; 51,96 (CH₂) ; 52,80 (CH) ; 67,24 (CH₂) ; 114,57 (CHAr) ; 114,79 (4× CHAr) ; 121,57 (CHAr) ; 129,52 (4×CHAr) ; 129,73 (CHAr) ; 129,98 (CHAr) ; 130,09 (CHAr) ; 136,57 (C) ; 156,45 (C) ; 156,66 (C) ; 157,51 (C) ; 158,10 (C) ; 166,78 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1661; 1494; 1091; 757

(E)-N-(1-benzylpipéridin-4-yl)-N-phénylcinnamamide 200a: 55%



MM exacte : 396,2 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₈N₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,50 (m, 2H, CH₂) ; 1,84 (m, 2H, CH₂) ; 2,14 (t, J = 12 Hz, 2H, CH₂) ; 2,91 (m, 2H, CH₂) ; 3,47 (s, 2H, CH₂) ; 4,77 (m, H, CH) ; 6,05 (d, J = 12 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 15HAr) ; 7,62 (d, J = 12 Hz, CH).

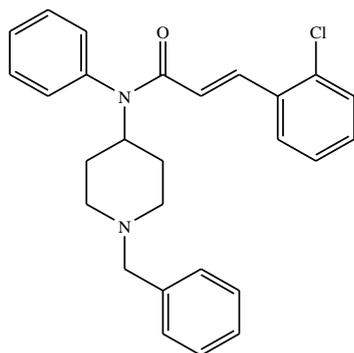
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,62 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 53,14 (CH) ; 63,14 (CH₂) ; 119,26 (CH) ; 127,18 (CHAr) ; 127,90 (2×CHAr) ; 128,32 (2×CHAr) ; 128,59 (CHAr) ; 128,74 (4×CHAr) ; 129,34 (CHAr) ; 129,44 (2×CHAr) ; 129,54 (CHAr) ; 130,85 (2×CHAr) ; 135,34 (2×C) ; 138,50 (C) ; 141,72 (CH) ; 165,87 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3423 ; 2946 ; 1654 ; 1591 ; 704

(ESI) m/z : 397,22 [M+1]

Pf : 139°C

(E)-N-(1-benzylpipéridin-4-yl)-3-(2-chlorophényl)-N-phénylacylamide 201a : 50%



MM exacte : 430,2 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₇ClN₂O

Solide blanc

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,54 (m, 2H, CH₂) ; 1,85 (m, 2H, CH₂) ; 2,19 (m, 2H, CH₂) ; 2,95 (m, 2H, CH₂) ; 3,50 (s, 2H, CH₂) ; 4,80 (m, H, CH) ; 6,05 (d, J = 15 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 14HAr) ; 7,98 (d, J = 15 Hz, CH).

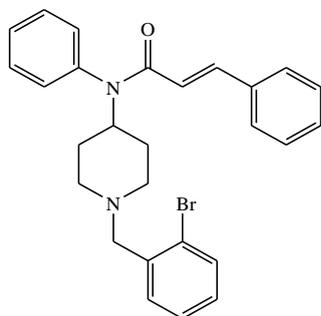
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 30,90 (2× CH₂); 43,72 (2× CH₂) ; 52,97 (CH); 53,11 (CH₂); 63,04 (CH₂); 122,42 (CH); 126,84 (2×CHAr); 127,72 (2×CHAr); 128,37 (2×CHAr); 128,66 (CHAr); 129,50 (2×CHAr); 130,13 (2×CHAr); 130,26 (CHAr), 130,79 (2×CHAr); 133,76 (2×C); 134,80 (C); 137,77 (CH); 138,43 (C); 165,43 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1646; 1065; 982

(ESI) m/z : 431, 1884 [M+1]

Pf : 112°C

(E)-N-(1-(2-bromobenzyl) piperidin-4-yl)-N-phénylcinnamamide 202a: 53%



MM exacte : 474,1 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₇BrN₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,66 (m, 2H, CH₂) ; 1,85 (m, 2H, CH₂) ; 2,33 (m, 2H, CH₂) ; 2,97 (m, 2H, CH₂) ; 3,58 (s, 2H, CH₂) ; 4,80 (t, H, CH) ; 6,05 (d, J = 18 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 14HAr) ; 7,64 (d, J = 18 Hz, CH).

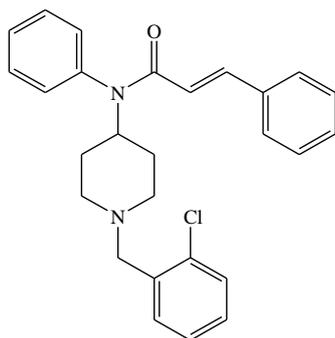
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,10 (2× CH₂) ; 43,72 (2× CH₂) ; 52,47 (CH) ; 53,30 (CH₂) ; 62,87 (CH₂) ; 119,40 (CH) ; 127,43 (C) ; 127,92 (4×CHAR) ; 128,75 (4×CHAR) ; 129,52 (CHAR) ; 129,58 (2×CHAR) ; 129,85 (CHAR) ; 130,76 (CHAR), 132,81 (CHAR) ; 135,27 (2×C) ; 138,48 (C) ; 141,83 (CH) ; 165,87 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1646 ; 1533 ; 108 ; 754.

(ESI) m/z : 477,13 [MH⁺] ;

Pf : 134°C

(E)-N-(1-(2-chlorobenzyl) pipéridin-4-yl) -N-phénylcinnamamide 204a : 50%



MM exacte : 430,2 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₇ClN₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,51 (m, 2H, CH₂) ; 1,84 (m, 2H, CH₂) ; 2,29 (m, 2H, CH₂) ; 2,95 (m, 2H, CH₂) ; 3,59 (s, 2H, CH₂) ; 4,77 (m, H, CH) ; 6,05 (d, J = 18 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 14HAr) ; 7,62 (d, J = 18 Hz, CH).

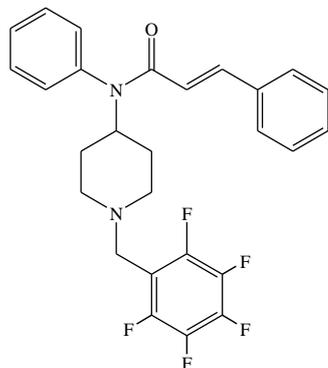
RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 30,73 (2× CH₂) ; 43,50 (2× CH₂) ; 52,91 (CH) ; 53,28 (CH₂) ; 119,79 (CH), 126,69 (CHAR) ; 127,92 (4×CHAR) ; 128,62 (CHAR) ; 128,88 (2×CHAR) ; 129,47 (2×CHAR) ; 129,53 (CHAR) ; 129,55 (CHAR) ; 130,83 (2×CHAR) ; 134,35 (C) ; 135,34 (2×C) ; 138,76 (C) ; 141,99 (CH) ; 165,71 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1653 ; 1066 ; 966

(ESI) m/z 431,1887 [M+1] ;

Pf : 121°C

(E)-N-(1-(perfluorobenzyl) pipéridin-4-yl) -N-phénylcinnamamide 206a : 57%



MM exacte : 486,2 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₃F₅N₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,48 (m, 2H, CH₂) ; 1,83 (m, 2H, CH₂) ; 2,26 (m, 2H, CH₂) ; 2,90 (m, 2H, CH₂) ; 3,67 (s, 2H, CH₂) ; 4,69 (t, H, CH) ; 6,03 (d, J=18 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 10HAr) ; 7,62 (d, J = 18 Hz, CH).

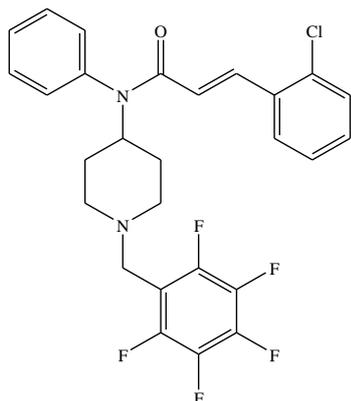
RMN¹³C (150, 9 MHz, CDCl₃) δppm : 30,43 (2× CH₂) ; 48,42 (2× CH₂) ; 51,66 (CH) ; 52,19 (CH₂) ; 119,23 (C) ; 119,50 (CH) ; 127,91 (2×CHAR) ; 128,66 (CHAR) ; 128,75 (2×CHAR) ; 129,49 (2×CHAR) ; 129,58 (CHAR) ; 130,81 (2×CHAR) ; 135,23 (C) ; 138,23 (C) ; 138,37 (2×C) ; 136,65 (C) ; 141,85 (CH) ; 142,20 (C) ; 144,73 (C) ; 146,40 (C) ; 165,88 (C).

IR (film, cm⁻¹): 1653; 1364, 1238

(ESI) m/z : 487,1813 [M+1]

Pf : 132°C

(E)-3-(2-chlorophényl)-N-(1-(perfluorobenzyl) pipéridin-4-yl)-N-phénylacrylamide 206b : 55%



MM exacte : 520,1 g/mol

Formule brute : C₂₇H₂₂ClF₅N₂O

Solide blanc

RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) δppm : 1,54 (m, 2H, CH₂) ; 1,85 (m, 2H, CH₂) ; 2,33 (m, 2H, CH₂) ; 2,96 (m, 2H, CH₂) ; 3,95 (s, 2H, CH₂) ; 4,69 (m, H, CH) ; 6,03 (d, J = 15 Hz, CH) ; 7,14-7,47 (m, 9HAr) ; 7,97 (d, J = 15 Hz, CH).

RMN¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm : 29,73 (2× CH₂) ; 48,42 (2× CH₂) ; 47,99 (CH) ; 52,42 (CH₂) ; 122,22 (CH) ; 126,86 (2×CHAR) ; 127,74 (2×CHAR) ; 128,81 (CHAR) ; 129,61 (CHAR) ; 130,15 (CHAR) ; 130,33 (CHAR) ; 138,19 (C) ; 130,69 (CHAR) ; 133,65 (2×C) ; 134,81 (2×C) ; 137,99 (CH) ; 141,85 (C) ; 142,20 (C) ; 144,73 (C) ; 146,40 (C) ; 165,48 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 1650; 1039; 977

(ESI) m/z : 521, 1420 [M+1]

Pf : 120°C.

Méthodologie générale d 279 : Dans un ballon de 250 mL contenant 100 mL de toluène anhydre est introduit (0,1 mol) du 2-méthylcyclohexanone, (0,11 mol) du S- méthylbenzylamine et une pointe spatule d'APTS. Le mélange est surmonté d'un appareil de type Dean-Stark et est porté au reflux du toluène pendant toute une nuit. Le toluène est évaporé sous vide et on obtient une huile jaunâtre de masse 22,25 g brute (99%).

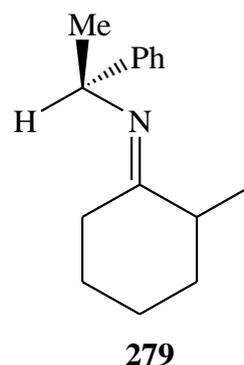
N-(2-méthylcyclohexylidène) -1-phényléthanamine 279



Huile jaunâtre

MM exacte : 215,17 g/mol

Mol. Wt : 215,33 g/mol



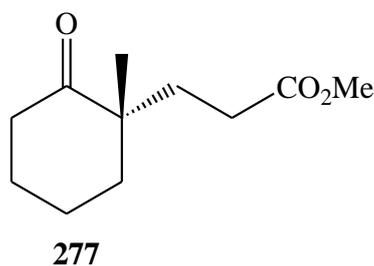
Méthodologie générale de 277 : Dans un ballon de 100 mL sont introduits 10 g d'imine (**279**) et 18,97 mL d'acrylate de méthyle. Le mélange est agité pendant 3 jours à température ambiante sous argon. L'excès d'acrylate est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans 20 mL d'acide acétique à 20% et 40 mL de THF. Après 3 heures d'agitation à température ambiante le mélange est concentré sous vide et le résidu est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées par une solution de HCl 1 N. La phase organique est séchée puis concentrée pour donner une huile de masse 7,44 g. Cette huile est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient de solvant (cyclohexane (100%), puis cyclohexane/ acétate d'éthyle (9/1)) et on obtient une huile avec un rendement variant entre 50 et 70%.

3-(1-méthyl-2-oxo-cyclohexyl) -propanoate de methyl (277)



Huile jaunâtre

MM exacte : 198,13 g/mol



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,4-2,5 (m, 12H, 6×CH₂) ; 3,5 (s, 2H, CH₃).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm : 20,87 (CH₂) ; 22,26 (CH₃) ; 27,32 (CH₂) ; 28,88 (CH₂) ; 32,39 (CH₂) ; 38,59 (CH₂) ; 39,13 (CH₂) ; 51,52 (CH₃) ; 173,92 (C) ; 215,03 (C).

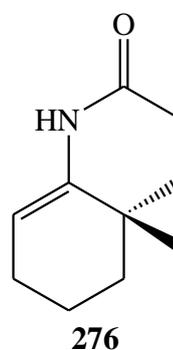
Méthodologie générale de 276 : Dans un ballon de 50 mL contenant (7 mL) de MeOH est introduit (16,593 mmol) l'ester **277**. A 0°C, 10 ml de NH₃.MeOH (7 N) sont additionnés goutte à goutte. Après 4 jours de réaction à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est dilué dans du toluène puis on ajoute de l'APTS. Le mélange est surmonté d'un appareil de type Dean-Stark et est porté au reflux du toluène pendant 2 heures. Après 2 heures au reflux du toluène, le solvant est évaporé sous vide pour donner un solide. Ce dernier est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/ cyclohexane 6/4) pour donner une poudre blanche avec un rendement variant entre 40 et 70%.

(S)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-4a-méthyl quinoléin-2 (1H) -one 276

C₁₀H₁₅NO

Poudre blanche

MM exacte : 165,1 g/mol



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1,13 (s, 3H, CH₃) ; 1,75 (m, 8H, 4×CH₂) ; 2,1 (m, 2H, CH₂) ; 2,5 (s, 2H, CH₂) ; 4,9 (m, 1H, CH) ; 8,44 (s, NH).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,29 (CH₂) ; 22,76 (CH₃) ; 23,65 (CH₂) ; 28,69 (CH₂) ; 31,14 (C) ; 34,14 (CH₂) ; 36,93 (CH₂) ; 104,46 (CH) ; 139,30 (C) ; 170,45 (C).

IR (film, cm⁻¹) : 3183 ; 2924 ; 1654 ; 1204

(ESI) m/z: 166, 14 [MH⁺]

Pf: 98°C

Méthodologie générale de 322 : Dans un ballon contenant 50 mL de THF sont introduit (60,60 mmol) de LAH et (12,12 mmol) de lactame préalablement dilué dans du THF. Après 1 heure d'agitation au reflux du THF, le milieu est refroidi puis 5 mL de NaOH (3N) sont additionnés. Le mélange est filtré puis concentré et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

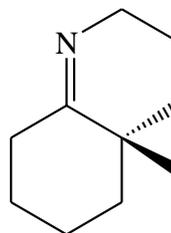
(éther de pétrole /acétate d'éthyle (5/5)) pour donner une huile avec un rendement variant entre 19 et 35%.

(S)-2,3,4,4a,5,6,7, 8-octahydro-4a-méthylquinoléine 322

$C_{10}H_{17}N$

Huile

MM exacte : 151,1 g/mol



322

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1,13 (s, 3H, CH₃) ; 1,2 (m, 8H, 4×CH₂) ; 2,1 (m, 2H, CH₂) ; 2,4-2,6 (td, 1H, N-CH₂) ; 3,4-3,7 (td, 1H, N-CH₂).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 18,92 (CH₂) ; 21,60 (CH₂) ; 24,47 (CH₃) ; 27,96 (CH₂) ; 35,10 (CH₂) ; 36,36 (CH₂) ; 37,15 (C) ; 41,79 (CH₂) ; 48,96 (CH₂) ; 179,49 (C).

(ESI) m/z : 152, 14 [MH⁺]

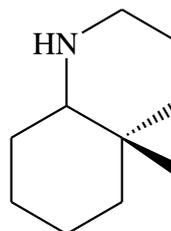
Méthodologie générale de 275 : Dans un ballon contenant 25 mL de THF est introduit successivement (12,12 mmol) de NaBH₄ et (3,03 mmol) de lactame. Le TFA (12,12 mmol) est additionné goutte à goutte, le mélange est porté au reflux du THF pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, puis concentré sous pression réduite, le résidu est dilué dans l'acétate d'éthyle (15 mL) puis lavé avec du NaOH (3N) (15 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3×10 mL). Les phases organiques sont concentrées puis purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 4/6) pour fournir une huile avec un rendement variant entre 39 et 45%.

(4a, S) -décahydro-4a-méthylquinoléine 275

$C_{10}H_{19}N$

Huile

MM exacte : 153,2 g/mol



275

RMN¹H (500,13 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,75-2,01 (m, 10H, 5×CH₂) ; 2,1 (bande large, 1H, NH) ; 2,25 (m, 2H, CH₂) ; 2,76 (m, H, CH) ; 3,1 (m, 2H, CH₂).

RMN¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 15,55 (CH₃) ; 21,39 (CH₂) ; 22,76 (CH₂) ; 25,96 (CH₂) ; 28,69 (CH₂) ; 33,92 (C) ; 39,93 (CH₂) ; 40,35 (CH₂) ; 47,92 (CH₂) ; 64,21 (CH).

(ESI) m/z : 154, 15 [MH⁺]

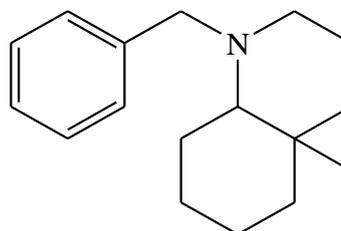
Méthodologie générale 325, 326 et 327 : A une solution contenant du 1,2-dichloroéthane (5 ml) sont additionnés successivement l'amine **275** (1,30 mmol), le benzaldéhyde (1,30 mmol), du triacétoxyborohydrure de sodium (1,96 mmol) et l'acide acétique (1,96 mmol). Après 24 heures d'agitation sous argon à température ambiante, 10 mL de NaOH (1N) et 10 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3×15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié avec l'éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1) pour donner une huile avec un rendement variant entre 40 et 43%.

(4a, S) -1-benzyl-décahydro-4a-méthylquinoléine 325

 $C_{17}H_{25}N$

Huile

MM exacte : 243,2 g/mol



325

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,75-2,01 (m, 12H) ; 2,33 (m, 2H) ; 3,1 (m, 1H) ; 3,9 (m, 2H) ; 7,1-7,5 (m, 5HAr).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,32 (CH₃) ; 22,81 (CH) ; 22,85 (CH₂) ; 29,52 (CH₂) ; 29,82 (CH₂) ; 30,19 (CH₂) ; 32,08 (CH₂) ; 37,26 (CH₂) ; 40,32 (CH₂) ; 57,27 (CH₂) ; 65,01 (C) ; 126,57 (CHAr) ; 128,25 (2×CHAr) ; 128,53 (2×CHAr) ; 132,1 (C).

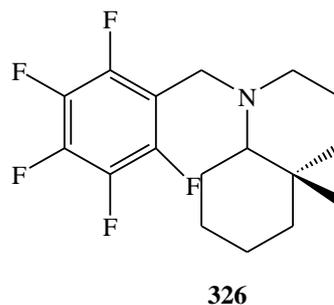
(ESI) m/z : 244,20 [MH⁺]

(4a, S) -décahydro-4a-méthyl-1-(perfluorobenzyl) quinoléine 326

C₁₇H₂₀F₅N

Huile

Exact Mass : 333,2 g/mol



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δppm : 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,75-2,01 (m, 12H, 6×CH₂) ; 2,25 (m, 2H, CH₂) ; 2,76 (t, J = 36,9 Hz, H, CH) ; 3,55 (dd, J = 15 Hz, J = 36 Hz, 2H, Ar-CH₂).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δppm : 21,74 (CH₃) ; 22,07 (CH) ; 27,58 (CH₂) ; 29,79 (CH₂) ; 29,82 (CH₂) ; 30,19 (CH₂) ; 32,08 (CH₂) ; 37,26 (CH₂) ; 40,32 (CH₂) ; 65,91 (CH₂).

RMN¹⁹F (235,3 MHz, CDCl₃) δppm : -163 ; -156,6 ; -143,53

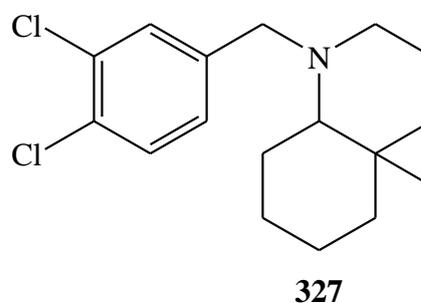
(ESI) m/z : 334,15 [MH⁺]

Préparation (4a, S) -1-(3,4-dichlorobenzyl) -décahydro-4a-méthylquinoléine 327

C₁₇H₂₃Cl₂N

Huile

MM exacte : 311,1 g/mol



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1 (s, 3H, CH₃) ; 1,75-2,01 (m, 14H) ; 2,5 (dd, J = 10,8 Hz, 1H, CH) ; 3,0 (d, J = 14,34 Hz, H, Ar-CH) ; 3,9 (d, J = 14,34 Hz, 1H, Ar-CH) ; 7,1-7,5 (m, 3HAr).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 17,415 (CH₃) ; 21,101 (CH₂) ; 21,77 (CH₂) ; 25,65 (CH₂) ; 26,27 (CH₂) ; 27,99 (CH) ; 40,22 (CH₂) ; 40,92 (CH₂) ; 55,71 (CH₂) ; 56,47 (CH₂) ; 64,94 (C) ; 70,29 (CH) ; 127,91 (CHAR) ; 130,16 (CHAR) ; 130,35 (CHAR) ; 132,22 (C) ; 140,1 (C) ; 141,04 (C).

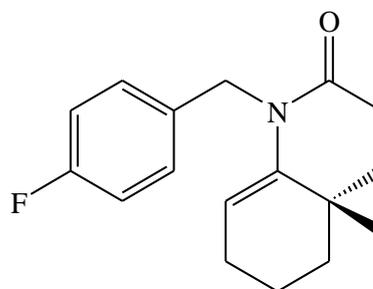
Méthodologie générale de 328 : A une solution contenant de l'acétone (5 mL) sont introduits (0,6 mmol) de lactame **276**, (1,35 mmol) de bromure de benzyle et (1,21 mmol) de NaH. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est dilué dans l'acétate d'éthyle (10 mL) et lavé avec 10 mL de NaOH (1N). La phase aqueuse est extraite par 3×10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées pour donner une huile. Cette huile est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole /AcEt (9/1)) pour donner une huile avec un rendement de 90%.

(S)-1-(4-benzyl) -3,4,4a,5,6,7-hexahydro-4a-méthylquinoléin-2(1H) -one 328

C₁₇H₂₀FNO

Huile

MM exacte : 273,2 g/mol



328

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,13 (s, 3H, CH₃) ; 1,75-2,01 (m, 6H) ; 2 (m, 2H, CH₂) ; 2,7 (m, 2H, CH₂) ; 4,6 (d, J = 15 Hz, 1H, CH) ; 4,9 (m, 1H, CH) ; 5,3 (d, J = 18 Hz, 1H, CH) ; 7,1-7,5 (m, 4HAr).

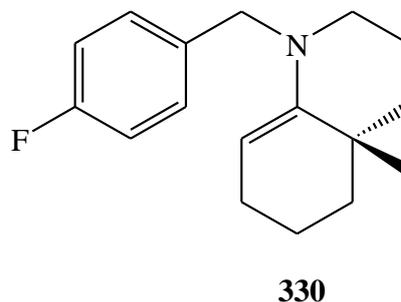
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,29 (CH₂) ; 22,76 (CH₃) ; 23,65 (CH₂) ; 28,69 (CH₂) ; 31,14 (C) ; 34,14 (CH₂) ; 36,93 (CH₂) ; 51,97 (CH₂) ; 112,63 (CH) ; 115,02 (CHAR) ; 115,10 (CHAR) ; 130,61 (2×CHAR) ; 131,51 (C) ; 142,27 (C) ; 162 (d, J = 249 Hz, C) ; 170,80 (C).

(ESI) m/z : 274,18 [MH⁺]

**Préparation du (S)-1-(4-fluorobenzyl) -1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-4a-méthylquinoléine
330**

Méthodologie générale : Dans un ballon de 50 mL contenant 8 mL de THF, sont introduits (0,542 mmol) de lactame, et (2,714 mmol) de LAH. Après 1 heure au reflux du THF, le mélange est refroidi, 1 mL de NaOH (1N) est ajouté au mélange. Le mélange est filtré et le résidu est concentré puis purifié sur chromatographie sur gel de silice pour donner une huile.

C₁₇H₂₂FN
Huile
MM exacte : 259,2 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,26 (s, 3H, CH₃) ; 1,38-1,70 (m, 8H) ; 1,99 (m, 2H, CH₂) ; 2,56 (m, 2H, CH₂) ; 3,81 (CH₂) ; 4,33 (m, 1H, CH) ; 7,1-7,5 (m, 4HAr).

(ESI) m/z : 260,18 [MH⁺]

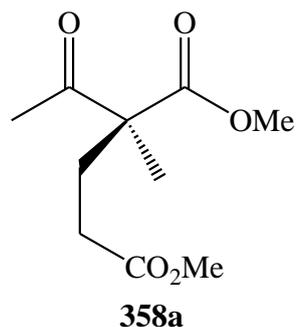
Méthodologie générale pour l'addition d'acrylates aux énaminioesters 349a-c : Condition neutre : un mélange d'énamine **349** (21,4 mmol), d'oléfine (28 mmol) et d'hydroquinone (2 mg) dans du THF anhydre (20 mL) a été chauffé à 70 ° C sous azote jusqu'à disparition du produit de départ. Une solution aqueuse à 10% d'acide acétique a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 2 heures supplémentaires à 20 ° C. Les solvants ont été éliminés sous pression réduite et de l'acide chlorhydrique 1 M (10 mL) a ensuite été ajouté. Le mélange a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml) et les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse, séchées sur du sulfate de sodium et concentrée. Le brut a été purifié sur gel de silice. En présence d'acide de Lewis, 1,4 éq du chlorure de zinc fraîchement séché a été préalablement dissous dans 5 mL de THF anhydre avant l'addition des réactifs.

(2S) -2-Acetyl-2-méthyl-pentanedioate de diméthyle 358a: 46%



Huile

MM exacte : 216,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.36 (s, 3H) ; 2.04 (m, 1H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.32-2.21 (s, 3H) ; 3.67 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H) ;

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,82 ; 25,94 ; 29,11 ; 29,52 ; 51,57 ; 52,39 ; 58,55 ; 172,75, 173,04 ; 204,76.

[α]_D²⁰ = -7.33 (c 1.5, MeOH)

Anal. Calculée pour C₁₀H₁₆O₅ : C, 55.55; H, 7.46. Trouvée : C, 55.48; H, 7.51 %.

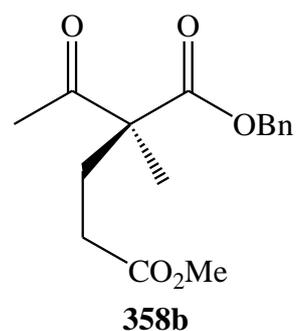
IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 1742, 1718

(2S) -2-Acetyl-2-methylpentanedioate de 1-benzyl-5-methyle 358b : 30%.



Huile

MM exacte : 292,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.35 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.35-7.30 (m, 5H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,91 ; 26,09 ; 29,25 ; 29,71 ; 51,70 ; 58,90 ; 67,21 ; 128,63 ; 135,17 ; 172,21, 173,17 ; 204,70.

[α] = -8.1 (c 0.61, CHCl₃)

Anal. Calculée pour $C_{16}H_{20}O_5$: C, 65.74 ; H, 6.90. trouvée : C, 65.71; H, 6.85 %

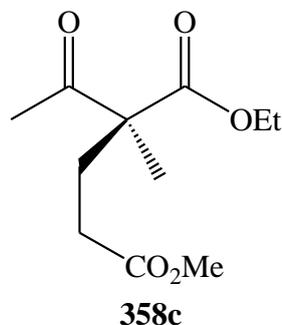
IR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 1742, 1712.

(2S) -2-Acétyl-2-méthylpentanedioate de 1-éthyl-5-méthyle 358c 46%

$C_{11}H_{18}O_5$

Huile

MM exacte : 230,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.27(t, $J = 7,16$ Hz, 2H) ; 1,35 (s, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,16 (s, 3H) ; 2,26-2,18 (m, 1H) ; 2,27-2,32 (m, 2H) ; 3.67(s, 3H) ; 4,20 (q, $J=7,16$ Hz, 2H)

RMN¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13,9 ; 18,8 ; 25,51 ; 29,11 ; 29,52 ; 51,60 ; 58,61 ; 61,32 ; 172,21, 173,17 ; 204,8.

$[\alpha] = -0,0023$ (c 21;09, $CHCl_3$)

Anal. Calculée $C_{11}H_{18}O_5$: C, 57.38; H, 7.88. trouvée : C, 57.90; H, 7.98 %.

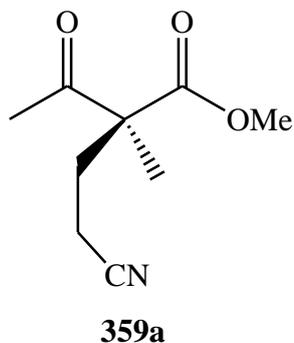
IR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 1741, 1714.

(2S) -2-Acétyl-4-cyano-2-méthyl-butanoate de méthyle 359a 37%

$C_9H_{13}NO_3$

Huile

MM exacte : 183,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,42 (s, 3H) ; 2,04-2,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H) ; 2,26-2,33 (m, 1H) ; 2,41-2,35 (m, 2H) ; 3,79(s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12,70 ; 19,0 ; 25,81 ; 30,36 ; 52,6 ; 58,21 ; 118,9 ; 171,81 ; 203,8.

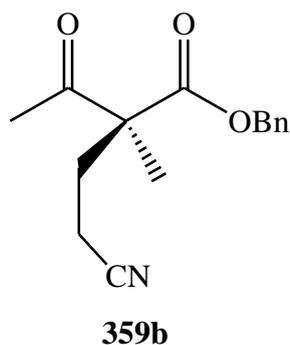
$[\alpha]_D^{20} = -26,1$ (c 2.8, CHCl₃).

Anal. Calculée pour C₉H₁₃NO₃ : C, 59.00 ; H, 7.15 ; N, 7.65. trouvée : C, 58.78 ; H, 7.00 ; N, 7.46 %.

IR (vmax, cm⁻¹) : 2240 ; 1730 ; 1714.

(2S) -2-Acétyl-4-cyano-2-méthyl-butanoate de benzyle 359b : 53%

C₁₅H₁₇NO₃
Huile
MM exacte : 259,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,40 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H) ; 2,21-2,33 (m, 3H) ; 5,20 (s, 2H) ; 7,32-7,39 (m, 5H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12,83 ; 19,12 ; 65,04 ; 30,56 ; 58,46 ; 67,64 ; 118,89 ; 128,51 ; 128,71 ; 128,75 ; 134,31 ; 171,31 ; 203,82.

$[\alpha]_D^{20} = -26,9$ (c 1.37, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₁₅H₁₇NO₃ : C, 69.48 ; H, 6.61 ; N, 5.40. Trouvée : C, 69,51 ; H, 6,63 ; N, 5,44 %

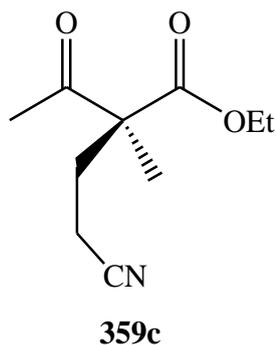
IR (vmax, cm⁻¹) : 2174 ; 1742 ; 1708.

(S)- 2-acétyl-4-cyano-2-méthylbutanoate d'éthyle 359c : 34%



Huile

MM exacte : 197,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,29 (t, J = 7,16 Hz, 3H) ; 1,40 (s, 3H, CH₃) ; 2,03-2,13 (m, 1H) ; 2,18 (s, 3H) ; 2,22- 2,40 (m, 3H) ; 4,24 (q, J = 7,16 Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12,8 ; 13,8 ; 19,0 ; 26,0 ; 30,4 ; 58,3 ; 61,8 ; 119,0 ; 171,4 ; 204,0.

[α]²⁶_D = -41,6 (c 1,2, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₁₀H₁₅NO₃ : C, 60,90 ; H, 7,67 ; N, 7,10. Trouvée : C, 60,77 ; H, 7,79 ; N, 6,99 %

IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 2248 ; 1740 ; 1714.

(S)-2-acétyl-2-méthyl-4-(phénylsulfonyl) butanoate d'ethyl 350c

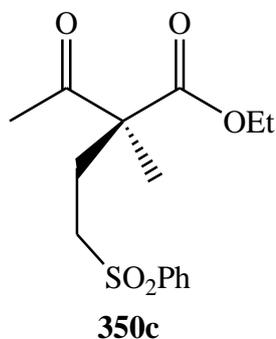
Avec ZnCl₂ : 80%

Sans ZnCl₂ : 61%



Huile

MM exacte : 312,1 g/mol



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,23 (t, J = 7,16 Hz, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 2,1 (s, 3H) ; 2,05-2,27 (m, 2H) ; 3,0- 3,18 (m, 2H) ; 4,17 (q, J = 7,16 Hz, 2H) ; 7,56-7,71 (m, 1H) ; 7,90-7,93 (m, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13,8 ; 19,2 ; 25,9 ; 27,5 ; 51,8 ; 58,0 ; 61,7 ; 127,9 ; 133,8 ; 138,4 ; 171,5 ; 204,1.

[α]²⁶_D = -15,2 (c 2,83, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₁₅H₂₀O₅S : C, 57,67 ; H, 6,45 ; Trouvée : C, 57,47 ; H, 6,56%

IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 1738 ; 1714 ; 1447

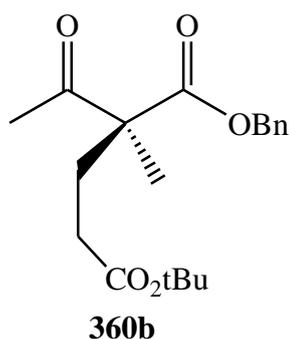
(S)- 2- acétyl-2-méthylpentanedioate de 1-benzyl- 5-tert-butyl 360b

Avec ZnCl₂ :80%

C₁₉H₂₆O₅

Solide

MM exacte : 334,2



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,23 (t, 3H) ; 1,42 (s, 9H) ; 2,07 (s, 3H) ; 2,03-2,22 (m, 4H) ; 5,16 (s, 2H) ; 7,15-7,27 (m, 5H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,85 ; 26,10 ; 28,05 ; 29,74 ; 30,60 ; 58,97 ; 67,13 ; 80,53 ; 128,30 ; 128,46 ; 128,61 ; 135,26 ; 172,03 ; 172,33 ; 204,86.

[α]²⁶_D = -5,0 (c 2,96, CDCl₃).

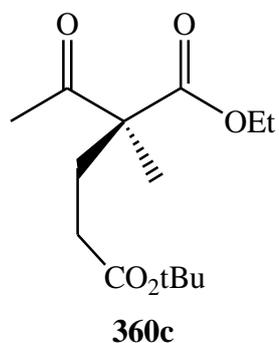
Anal. Calculée pour C₁₅H₂₀O₅S : C, 68,24 ; H, 7,84 ; Trouvée : C, 68,31 ; H, 7,80%

IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 1712 ; 1710 ; 1150 ; 1098

(S)-2-Acétyl-2-méthylpentanedioate de 1-ethyl 5-tert-butyl 360cAvec ZnCl₂ : 85%Sans ZnCl₂ : 37%C₁₄H₂₄O₅

Huile

MM exacte : 272,2



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,27 (t, J = 7,16 Hz, 3H) ; 1,33 (s, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 2,03-2,15 (m, 2H) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 2,17-2,24 (m, 2H) ; 4,20 (q, J = 7,16 Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13,9 ; 18,7 ; 26,0 ; 27,9 ; 29,6 ; 30,5 ; 58,7 ; 61,3 ; 80,4 ; 172,0 ; 172,4 ; 205,0.

[α]_D²⁶ = -5,6 (c 1,25, CDCl₃).

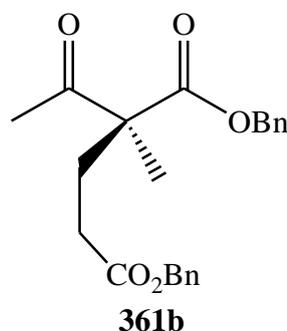
Anal. Calculée pour C₁₄H₂₄O₅ : C, 61,74 ; H, 8,88 ; Trouvée : C, 61,67 ; H, 8,80%

IR (vmax, cm⁻¹) : 1735 ; 1717

(S)-2-Acétyl-2-méthyl-pentanedioate de dibenzyl 361b : 80%C₂₂H₂₄O₅

Huile

MM exacte : 368,2



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,34 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,10-2,31 (m, 4H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,28-7,36 (m, 10H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,9 ; 26, ; 29,4 ; 29,5 ; 58,8 ; 66,1 ; 66,7 ; 128,2 ; 128,3 ; 128,3 ; 128,5 ; 128,6 ; 135,1 ; 135,7 ; 172,2 ; 172,5 ; 204,7.

$[\alpha]^{26}_D = -12,7$ (c 1,18, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₂₂H₂₄O₅ : C, 71,72 ; H, 6,57 ; Trouvée : C, 71,51 ; H, 6,52%

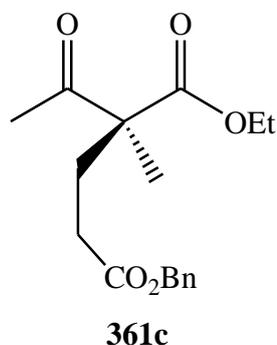
IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 1738 ; 1715 ; 1455

(S)-2-Acétyl-2-méthylpentanedioate de 5-benzyl-1-éthyle 361c : 41%

C₁₇H₂₂O₅

Huile

MM exacte : 306,1



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,25 (t, J = 7,16 Hz, 3H) ; 1,33 (s, 3H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,16-2,36 (m, 4H) ; 4,17 (q, J = 7,16 Hz, 2H) ; 5,10 (s, 2H) ; 7,31-7,36 (m, 5H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12,88 ; 18,86 ; 25,97 ; 29,40 ; 29,51 ; 61,37 ; 66,30 ; 128,32 ; 128,43 ; 135,72 ; 135,7 ; 172,27 ; 172,50 ; 204,80.

$[\alpha]^{26}_D = -7,8$ (c 0,64, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₁₇H₂₂O₅ : C, 61,74 ; H, 8,88 ; Trouvée : C, 61,70 ; H, 8,92%

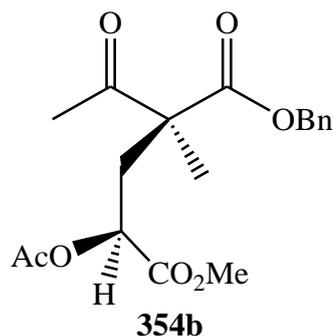
IR (ν_{max}, cm⁻¹) : 1734 ; 1712 ; 1155

(S, S) -4-Acétoxy-2-acétyl-2-méthylpentanedioate de 1-benzyl-5-méthyle 354b :50%

$C_{18}H_{22}O_7$

Huile

Exact Mass : 350,1



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,40 (s, 3H) ; 2,03 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,43-2,57 (m, 2H) ; 3,74 (s, 3H) ; 5,04 (dd, J = 4,14 Hz, 1H) ; 5,17 (s, 2H) ; 7,31-7,39 (m, 5H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 18,31 ; 20,08 ; 25,94 ; 35,37 ; 52,50 ; 57,75 ; 67,42 ; 68,65 ; 128,29 ; 128,54 ; 128,58 ; 134,81 ; 169,60 ; 169,98 ; 171,73 ; 203,40.

$[\alpha]^{26}_D = -1,82$ (c 0,55, CDCl₃).

Anal. Calculée pour $C_{18}H_{22}O_7$: C, 61,71 ; H, 6,33 ; Trouvée : C, 62,03 ; H, 6,29%

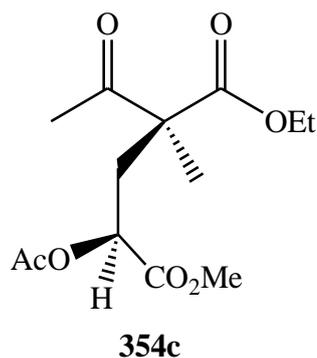
IR (vmax, cm⁻¹) : 2960 ; 1750 ; 1717 ; 1450 ; 1418

(S, S) -4-Acétoxy-2-acétyl-2-méthylpentanedioate de 1-éthyl-5-méthyle 354c : 50%

 $C_{13}H_{20}O_7$

Huile

MM exacte : 288,1



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,27 (t, J = 7,16, 3H) ; 1,38 (s, 3H) ; 2,05 (s, 3H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,41-2,56 (m, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 4,21 (q, J = 7,16 Hz, 2H) ; 5,03 (dd, J = 3,96 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13,87 ; 18,36 ; 20,13 ; 25,96 ; 35,37 ; 52,54 ; 57,66 ; 61,80 ; 68,70 ; 169,66 ; 170,06 ; 171,95 ; 203,69.

$[\alpha]_D^{26} = -7,89$ ($c = 1,14$, CDCl_3).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7$: C, 54,16 ; H, 6,99 ; Trouvée : C, 54,01 ; H, 7,09%

IR (ν_{max} , cm^{-1}) : 1751 ; 1715

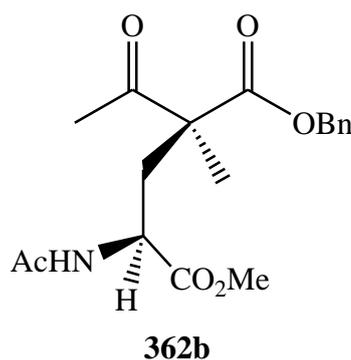
(2S,4S) -2-Acétyl-4-acétylamino-2-méthylpentanedioate de 1-benzyl-5-méthyle 362b :

30%

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Huile

MM exacte : 288,1



RMN¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1,94 (s, 3H) ; 2,10 (s, 3H) ; 2,37 (m, 2H) ; 3,69 (s, 3H) ; 4,61 (m, 1H) ; 5,11 (d, $J = 12,24$, 1H) ; 5,19 (d, $J = 12,24$ Hz, 1H) ; 6,17 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H, NH) ; 7,30-7,40 (m, 5H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 18,52 ; 22,85 ; 26,23 ; 35,92 ; 49,00 ; 52,39 ; 58,08 ; 67,45 ; 128,21 ; 128,51 ; 128,59 ; 134,90 ; 169,80 ; 171,84 ; 172,34 ; 205,36.

$[\alpha]_D^{26} = -3,33$ ($c = 1,2$, CDCl_3).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 61,88 ; H, 6,64 ; N, 4,01 ; Trouvée : C, 62,18 ; H, 6,84 ; N, 3,76%

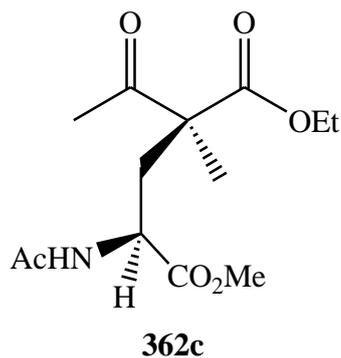
IR (ν_{max} , cm^{-1}) : 3050 ; 1751 ; 1714 ; 1661 ; 1534 ; 1434 ; 1438.

(S, S) -2-Acétyl-4-acétylamino-2-méthylpentanedioate de 1-éthyl-5-méthyle 362c : 55%

C₁₃H₂₁NO₆

Huile

MM exacte : 287,1



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,27 (t, J = 7,16 Hz, 3H) ; 1,49 (s, 3H) ; 1,97 (s, 3H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,34-2,37 (m, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,20 (q, J = 7,16 Hz, 2H) ; 4,57-4,65 (m, 1H) ; 6,34 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13,79 ; 18,47 ; 27,79 ; 26,20 ; 35,84 ; 48,98 ; 52,35 ; 57,96 ; 61,77 ; 169,85 ; 172,02 ; 172,45 ; 205,62.

$[\alpha]^{26}_D = -2,86$ ($c = 4,2$, CDCl₃).

Anal. Calculée pour C₁₈H₂₃NO₆: C, 54,35 ; H, 7,37 ; N, 4,88 ; Trouvée : C, 54,66 ; H, 7,55 ; N, 4,8%

IR (vmax, cm⁻¹) : 3278 ; 1740 ; 1714 ; 1662 ; 1536.

Références bibliographiques

- [1] OMS 2014, « résumé du rapport de l'OMS sur le paludisme en 2014 ».
- [2] N. J. White, S. Pukrittayakamee, T. T. Hien, M. A. Faiz, O. A. Mokuolu, et A. M. Dondorp, *The Lancet*, **2014**, 383, 723-735.
- [3] P. S. Watson, B. Jiang, et B. Scott, *Org. Lett.*, **2000**, 2(23), 3679-3681.
- [4] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, et M. A. Murcko, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54(19), 6405-6416.
- [5] C. Bibi, thèse : « Maladie de Parkinson et thérapies innovantes: perspectives d'avenir? », **2015**, Université Joseph Fourier, Grenoble.
- [6] J. P. Yevich, et F. D. Yocca, *Curr. Med. Chem.*, **1997**, 295-312.
- [7] J. Mouchet, Éd., *Biodiversité du paludisme dans le monde*, **2004**, Montrouge.
- [8] A. Gassama et A. Diatta, *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*, **2015**, 039, 31- 40.
- [9] OMS **2016**, « résumé du rapport de l'OMS sur le paludisme en 2016 ».
- [10] C. L. Laveran, *Rev. Infect. Dis.*, **1982**, 4(4), 908-911.
- [11] R. Ross, *Br. Med. J.*, **1897**, 2(1), 1786-1788.
- [12] B. J. Visser et M. Grobusch, *Choice Rev. Online.*, **2015**, 53(01), 53.
- [13] P. O. Doumbo, « les parasites et le cycle parasitaire », <https://www.fun-mooc.fr/courses/>. [Consulté le: 12-nov-2018].
- [14] <https://fr.123rf.com/images-libres-de-droits/paludisme.html>. [Consulté le: 15-oct-2018].
- [15] OMS **2015**, « résumé du rapport de l'OMS sur le paludisme en 2015 ».
- [16] « <http://membres.lycos.fr/lfinot/images/Affiche.jpg> ».
- [17] « measure dhs: <http://www.dhsprogram.com/data/available-datasets.cfm> ».
- [18] D. Sow « Le diagnostic biologique (part 1) <https://www.fun-mooc.fr/courses/> [Consulté le: 12-nov-2018].
- [19] D. Sow « Le diagnostic biologique (part2) » : <https://www.fun-mooc.fr/courses/> [Consulté le: 12-nov-2018].
- [20] P. G. Millet, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1994**, 51(1), 120.
- [21] J. E. Touze, L. Fourcade, B. Pradines, P. Hovette, P. Paule, et P. Heno, *Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon.*, **2002**, 62(3), 219-224.

- [22] B. Portet, thèse: « recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante guyanaise *Piper hostmannianum* var. *berbicense* », **2007**, Université de Toulouse III - Paul Sabatier.
- [23] I. M. Laminou, thèse: « analyse de la chimiorésistance moléculaire de *Plasmodium falciparum* au Niger. Impact sur le profil clinique et de l'intensité de la transmission vectorielle », **2009**, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Dakar (Sénégal).
- [24] « (<http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/> », 03-janv-2017.
- [25] B. Lebrun-Vignes, *Médecine Mal. Infect.*, **1999**, 29, S229-S248.
- [26] P. Olliaro et Y. Yuthavong, **1999**, 91-110.
- [27] P. Olliaro, *Pharmacol. Ther.*, **2001**, 89(2), 207-219.
- [28] L. Poussard, F. Burel, J.-P. Couvercelle, Y. Merhi, M. Tabrizian, et C. Bunel, *Biomaterials*, **2004**, 25(17), 3473-3483.
- [29] H. Barennes, T. Balima-Koussoubé, N. Nagot, J.-C. Charpentier, et E. Pussard, *BMJ*, **2006**, 332, 1055-1059.
- [30] J. L. Gottschall, W. Elliot, E. Lianos, J. G. McFarland, K. Wolfmeyer, et R. H. Aster, *Blood*, **1991**, 77(2), 306-310.
- [31] C. A. M. Taylor, Å. M. E. Winther, R. J. Siviter, A. D. Shirras, R. E. Isaac, et D. R. Nässel, *J. Neurobiol.*, **2004**, 58(3), 379-391.
- [32] OMS 2001, « rapport sur le paludisme 2001 », **2001**.
- [33] W. Lu, M. F. Clasquin, E. Melamud, D. Amador-Noguez, A. A. Caudy, et J. D. Rabinowitz, *Anal. Chem.*, **2010**, 82(8), 3212-3221.
- [34] D. J. Bzik, W. B. Li, T. Horii, et J. Inselburg, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1987**, 84(23), 8360-8364.
- [35] K. Mugittu, S. Abdulla, N. Falk, H. Masanja, I. Felger, H. Mshinda, H. Beck, B. Genton, *Malar. J.*, **2005**, 4, 55.
- [36] N. White, *BMJ*, **2004**, 328, 1259.
- [37] OMS 2011b, « Rapport sur le paludisme en 2011 b », 2011.
- [38] G. Kokwaro, L. Mwai, et A. Nzila, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2007**, 8(1), 75-94.
- [39] A. Yeka, J. Tibenderana, J. Achan, U. D'Alessandro, et A. O. Talisuna, *PLoS ONE*, **2013**, 8(1), e53772.
- [40] L. A. Sinclair, K. J. Hart, R. G. Wilkinson, et J. A. Huntington, *Livest. Sci.*, **2009**, 124, 306-313.

- [41] S. B. Sirima, B. Ogutu, J.P.A. Lusingu, A. Mtoro, Z. Mrango, A. Ouedraogo, J. B. Yaro, K. O. Onyango, S. Gesase, E. Mnkande, J. S. Ngocho, I. Ackermann, F. Aubin, J. Vanraes, N. Strub, G. Carn., *Lancet Infect. Dis.*, **2016**, 16(10), 1123-1133.
- [42] E. Nduati, S. Hunt, E. M. Kamau, et A. Nzila, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49(9), 3652-3657.
- [43] Z. Bozdech et H. Ginsburg, *Malar. J.*, **2004**, 1-10.
- [44] S. Kehr, N. Sturm, S. Rahlfs, J. M. Przyborski, et K. Becker, *PLoS Pathog.*, **2010**, 6(12), e1001242.
- [45] M. J. Gardner, N. Hall, E. Fung, O. White, M. Berriman, R. W. Hyman, J. M. Carlton, A. Pain, K. E. Nelson, S. Bowman, I. T. Paulsen, K. James, J. A. Eisen, *Nature*, **2002**, 419(6906), 498-511.
- [46] S. Lev, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2010**, 11, 739.
- [47] B. Tekwani et L. Walker, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2005**, 8(1), 63-79.
- [48] X. Anglaret et E. Mortier, *Maladies infectieuses*, **2003**, Paris: Éditions ESTEM : Éditions MED-LINE.
- [49] R. Hayward, *J. Cell Sci.*, **2006**, 119(6), 1016-1025.
- [50] P. B. Bloland, « Drug resistance in malaria: Geneva : World Health Organization », **2001**.
- [51] C. W. Chan, R. Spathis, D. M. Reiff, S. E. McGrath, R. M. Garruto, et J. K. Lum, *PLoS ONE*, **2012**, 7(1), e30213.
- [52] C. D. Fitch, *Life Sci.*, **2004**, 74(16), 1957-1972.
- [53] A. Yayon, Z. I. Cabantchik, et H. Ginsburg, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1985**, 82(9), 2784-2788.
- [54] C. Dokomajilar, Z. M. Lankoande, G. Dorsey, I. Zongo, J.-B. Ouedraogo, et P. J. Rosenthal, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2006**, 75(1), 162-165
- [55] J. B. Le Leyour, thèse: « Le Paludisme, un exemple d'adaptation parasitaire : mise au point sur la maladie », **2016**, Université de RENNES 1, Bretagne.
- [56] R. Jambou, E. Legrand, M. Niang, N. Khim, P. Lim, B. Volney, M. T. Ekala, C. Bouchier, P. Esterre, T. Fandeur, O. Mercereau-Puijalon, *The Lancet*, **2005**, 366(9501), 1960-1963.
- [57] M. Kimura, K. Tanabe, S. Krishna, T. Tsuboi, A. Saito-Ito, S. Otani, H. Ogura, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1999**, 104(2), 331-336.

- [58] A.-C. Uhlemann, A. Cameron, U. Eckstein-Ludwig, J. Fischbarg, P. Iserovich, F. A. Zuniga, M. East, A. Lee, L. Brady, R. K. Haynes, S. Krishna, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2005**, *12*(7), 628-629.
- [59] S. Krishna, S. Pulcini, F. Fatih, et H. Staines, *Trends Parasitol.*, **2010**, *26*(11), 517-523.
- [60] A. S. Tahori, S. Cohen, et A. Kaluszyner, *Experientia*, **1958**, *14*(1), 25-26.
- [61] F. D. Faye, thèse: « obtention de nouveaux peroxyacétals à visée antipaludique: composés bicycliques et linéaires trioxygénés 1,2,3 », **2016**, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Dakar.
- [62] « [Http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/fr/](http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/fr/) ».
- [63] http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/fr/. [Consulté le: 11-août-2018].
- [64] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*(2), 863-910.
- [65] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, et A. Goti, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*(4), 1213-1270.
- [66] S. Petit, J.P. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, C. Bulach, P. Simon, C. Fontaine, M. Barthelmebs et J. I. Imbs, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, *26*(1), 19-32.
- [67] Y. Zhou, V. E. Gregor, B. K. Ayida, G. C. Winters, Z. Sun, D. Murphy, G. Haley, D. Bailey, J. M. Froelich, S. Fish, S. E. Webber, T. Hermann et D. Wall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*(5), 1206-1210.
- [68] M. Misra, S. K. Pandey, V. P. Pandey, J. Pandey, R. Tripathi, et R. P. Tripathi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*(2), 625-633.
- [69] B. Ho, A. Michael Crider, et J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*(3), 265-286.
- [70] K. N. Rao, K. K. Redda, F. Y. Onayemi, H. Melles, et J. Choi, *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*(1), 307-315.
- [71] M. Gangapuram et K. K. Redda, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*(3), 709-718.
- [72] A. Ravindernath et M. S. Reddy, *Arab. J. Chem.*, **2017**, *10*, S1172-S1179.
- [73] R. Aeluri, M. Alla, V. R. Bommena, R. Murthy, et N. Jain, *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*(1), 71-79.
- [74] J. W. Daly, T. F. Spande, et H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*(10), 1556-1575.
- [75] S. A. Santos, A. K. Lukens, L. Coelho, F. Nogueira, D. F. Wirth, R. Mazitschek, R. Moreira, A. Paulo, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *102*, 320-333.
- [76] M. J. Meyers, E. J. Anderson, S. A. McNitt, T. M. Krenning, M. Singh, J. Xu, W. Zeng, L. Qin, W. Xu, S. Zhao, L. Qin, S. C. Eickhoff, J. Oliva, M. A. Campbell, S. A. Arnett, M. J.

- Prinsen, D. W. Griggs, P. G. Ruminski, D. E. Goldberg et K. Ding, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23(16), 5144-5150.
- [77] M. Padmanilayam, B. Scorneaux, Y. Dong, J. Chollet, H. Matile, S. A. Charman, D. J. Creek, W. N. Charman, J. S. Tomas, C. Scheurer, S. Wittlin, R. Brun et J. L. Vennerstrom, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16(21), 5542-5545.
- [78] D. S. B. Ongarora, N. Strydom, K. Wicht, M. Njoroge, L. Wiesner, T. J. Egan, S. Wittlin, U. Jurva, C. M. Masimirembwa et K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23(17), 5419-5432.
- [79] H. Kikuchi, H. Tasaka, S. Hirai, Y. Takaya, Y. Iwabuchi, H. Ooi, S. Hatakeyama, H. Kim, Y. Wataya et Y. Oshima, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45(12), 2563-2570.
- [80] S. Sabbani, P.A. Stocks, G. L. Ellis, J. Davies, E. Hedenstrom, S. A. Ward et P. M. O'Neill, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18(21), 5804-5808.
- [81] S. Imamura, T. Ichikawa, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, K. Takashima, S. Niwa, Y. Iizawa, M. Baba, Y. Sugihara, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49(9), 2784-2793.
- [82] O. Diouf, S. Gadeau, F. Chelle, M. Gelbcke, P. Talaga, B. Christophe, M. Gillard, R. Massingham, M. Guyaux, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12(18), 2535-2539.
- [83] J. Z. Long, X. Jin, A. Adibekian, W. Li, et B. F. Cravatt, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53(4), 1830-1842.
- [84] A. P. Tamiz, J. Zhang, J. Flippen-Anderson, M. Zhang, K. M. Johnson, O. Deschaux, S. Tella, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43(6), 1215-1222.
- [85] E. Pinard, D. Alberati, R. Alvarez-Sanchez, V. Brom, S. Burner, H. Fischer, N. Hauser, S. Kolczewski, J. Lengyel, R. Mory, C. Saladin, T. Schulz-Gasch et H. Stalder, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, 5(4), 428-433.
- [86] M. G. N. Russell, V. G. Matassa, R. R. Pengilley, M. B. van Niel, B. Sohal, A. P. Watt, L. Hitzel, M. S. Beer, J. A. Stanton, H. B. Broughton et J. L. Castro, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42(24), 4981-5001.
- [87] R. Zhuang, L. Gao, X. Lv, J. Xi, L. Sheng, Y. Zhao, R. He, X. Hu, Y. Shao, X. Pan, S. Liu, W. Huang, Y. Zhou, J. Li et J. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 1056-1070.
- [88] T. Ryckmans, L. Balançon, O. Berton, C. Genicot, Y. Lamberty, B. Lallemand, P. Pasau, N. PirLOT, L. Quéré et P. Talaga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12(2), 261-264.
- [89] S. Nara, T. Tanaka, J. Eishima, M. Hara, Y. Takahashi, S. Otaki, R. J. Foglesong, P. F. Hughes, S. Turkington, Y. Kanda, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(12), 2467-2473.
- [90] J. C. Kim, J. I. Park, et T.-H. Hur, *Soc Chem.*, **1993**, 609-735.

- [91] X. Wei, K. Nieves, et A. D. Rodríguez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20(19), 5905-5908.
- [92] J. H. Kim, P. K. Shyam, M. J. Kim, H.-J. Lee, J. T. Lee, et H.-Y. Jang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26(13), 3119-3121.
- [93] G. Kumaraswamy, R. S. Kumar, B. Sampath, Y. Poornachandra, C. Ganesh Kumar, S. P. Vemulapalli, J. Bharatam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24(18), 4439-4443.
- [94] S. Das, C. J. da Silva, M. M. Silva, M. D. Dantas, A. de Fátima, A. L. T. Góis Ruiz, C. M. da Silva, J. E. de Carvalho, J. C. C. Santos, I. M. Figueiredo, E. da Silva-Júnior, T. M. de Aquino, J. de Araújo-Júnior, G. Brahmachari et L. V. Modolo, *J. Adv. Res.*, **2018**, 9, 51-61.
- [95] A. D. Wright, E. Goclik, G. M. König, et R. Kaminsky, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45(14), 3067-3072.
- [96] M. Moriya, T. Sakamoto, M. Ishikawa, K. Ushiku, A. Kanatani, T. Fukami, Banyu, *United States Patent Application Publication*, **2010**.
- [97] R. K. Bakshi, K. J. Barakat, R. P. Nargund, B. L. Palucki, et A. Patchett, *U. S. Patent Application Publication*, **2002**.
- [98] A. F. Abdel-Magid et S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10(5), 971-1031.
- [99] R. F. Borch, M. D. Bernstein, et H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93(12), 2897-2904.
- [100] G. Morandi, N. Kebir, I. Campistron, F. Gohier, A. Laguerre, et J.-F. Pilard, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48(43), 7726-7730.
- [101] S. Nawaz Khan, S.-Y. Bae, et H.-S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46(45), 7675-7678.
- [102] B. T. Cho et S. K. Kang, *Tetrahedron*, **2005**, 61(24), 5725-5734.
- [103] P. N. Rylander, *Hydrogenation methods.*, Academic Press, London, 1985.
- [104] E. W. Baxter et A. B. Reitz, *Org. React.*, **2002**, 59, 1-714
- [105] R. F. Borch et A. I. Hassid, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37(10), 1673-1674.
- [106] J. Zhang, P. G. Blazicka, et J. G. Davidson, *Org. Lett.*, **2003**, 5(4), 553-556.
- [107] L. G. Hammarström, D. B. Smith, F. X. Talamás, S. S. Labadie, et N. E. Krauss, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(45), 8071-8073.
- [108] D. C. Beshore et C. J. Dinsmore, *Org. Lett.*, **2002**, 4(7), 1201-1204.
- [109] C. J. Dinsmore et C. B. Zartman, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(33), 6309-6312.
- [110] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, et R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(11), 3849-3862.

- [111] A. Pelter, R. M. Rosser, et S. Mills, *J Chem Soc Perkin Trans I*, **1984**, 717-720.
- [112] B. Miriyala, S. Bhattacharyya, et J. S. Williamson, *Tetrahedron*, **2004**, 60(7), 1463-1471.
- [113] H. J. Kumpaty, J. S. Williamson, et S. Bhattacharyya, *Synth. Commun.*, **2003**, 33(8), 1411-1416.
- [114] K. A. Neidigh, M. A. Avery, J. S. Williamson, et S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1998**, 16, 2527-2532.
- [115] S. Bhattacharyya, A. Chatterjee, et J. S. Williamson, *Synlett*, **1995**, 10, 1079-1080.
- [116] S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(15), 4928-4929.
- [117] B. C. Ranu, A. Majee, et A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(2), 370-373.
- [118] R. Hiroi, N. Miyoshi, et M. Wada, *Chem. Lett.*, **2002**, 31(3), 274-275.
- [119] R. Apodaca et W. Xiao, *Org. Lett.*, **2001**, 3(11), 1745-1748.
- [120] J. H. Billman et J. W. McDOWELL, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26(5), 1437-1440.
- [121] S. Sato, T. Sakamoto, E. Miyazawa, et Y. Kikugawa, *Tetrahedron*, **2004**, 60(36), 7899-7906.
- [122] E. E. Boros, J. B. Thompson, S. R. Katamreddy, et A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(9), 3587-3590.
- [123] N. Uday Kumar, B. Sudhakar Reddy, V. Prabhakar Reddy, et R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53(33), 4354-4356.
- [124] M. Tajbakhsh, H. Alinejad, M. Azarpira, M. Hosseinzadeh, H. Sadeghifar, et S. Khaksar, *Iran JOC.*, **2009**, 2, 88-91.
- [125] T. Matsumura et M. Nakada, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55(10), 1829-1834.
- [126] G. Komlaga, G. Genta-Jouve, S. Cojean, R. T. Dickson, M. L. K. Mensah, P. M. Loiseau, P. Champy, M. A. Beniddir, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 58(9), 3754-3756.
- [127] « <http://www.antimalarialicestimator.net/MethodIntro.htm> ».
- [128] M. Gumbo, R. Beteck, T. Mandizvo, R. Seldon, D. Warner, H. Hoppe, M. Isaacs, D. Laming, C. Tam, L. Cheng, K. Land, S. Khanye, *Molecules*, **2018**, 23(8), 2038.
- [129] Prithwiraj De, Florence Bedos-Belval, Corinne Vanucci-Bacque, et Michel Baltas, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, 16(6), 747-768.
- [130] J. Kanaani et H. Ginsburg, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992**, 36(5), 1102-1108.

- [131] G. A. Cain, E. T. Christos, C. J. Eyermann, P. J. Gilligan, D. E. Grigoriadis, A. L. Johnson, S. W. Tam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4(2), 329-334.
- [132] I. R. Egle, J. Frey, M. B. Isaac, A. Slass, L. E. Begleiter, L. G. Edwards, T. Stefanac, A. Tehim, S. P. Maddaford, H. Lun, A. Tse, *U. S. Patent Application Publication*, **2003**.
- [133] M. G. P. Buffat, *Tetrahedron*, **2004**, 60(8), 1701-1729.
- [134] P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, et D. R. Borcharding, *Tetrahedron*, **2003**, 59(17), 2953-2989.
- [135] S. Laschat et T. Dickner, *Synthesis*, **2000**, 13, 1781-1813.
- [136] F. Lovering, J. Bikker, et C. Humblet, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52(21), 6752-6756.
- [137] M. Feher et J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, 43(1), 218-227.
- [138] E. Vázquez, A. Galindo, D. Gnecco, et S. Bernès, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12(15), 2099-2102.
- [139] J. A. Faraldos, B. Kariuki, et R. K. Allemann, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(4), 1119-1125.
- [140] T. Henshall et E. W. Parnell, *J. Chem. Soc. Resumed.*, **1962**, 661-667.
- [141] A. J. M. Burrell, I. Coldham, L. Watson, N. Oram, C. D. Pilgram, et N. G. Martin, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(6), 2290-2300.
- [142] G. Barbe et A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130(42), 13873-13875.
- [143] M. Borthakur et R. C. Boruah, *Steroids*, **2008**, 73(6), 637-641.
- [144] H. Ishida, S. Kimura, N. Kogure, M. Kitajima, et H. Takayama, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13(28), 7762-7771.
- [145] J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, et A. Guingant, *Tetrahedron Asymmetry.*, **1992**, 3(4), 459-505.
- [146] M. E. Tran Huu Dau, C. Riche, F. Dumas, et J. d'Angelo, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9(6), 1059-1064.
- [147] C. Cavé, D. Desmaele, J. d'Angelo, C. Riche, et A. Chiaroni, *J Org Chem*, **1996**, 61(13), 4361-4368.
- [148] N. G. Gaylord, *Interscience publishers, New-York*, **1956**, 10, 544-642.
- [149] M. Hudlicky, *New-York, Toronto*, **1984**, 164-171.
- [150] B. Wojcik et H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 2419.
- [151] J. C. Sauer et H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 402.
- [152] J. Zabicky, *The chemistry of amides*, New York, Interscience, **1970**.

- [153] R. Augustine, *NewYork*, NewYork, **1968**, 68-71.
- [154] F. Carey et R. Sundberg, *Chimie organique avancée : réactions et synthèses*, Tome 2, chapitre 5, 232-244.
- [155] E. R. Walker, *Chem. Soc. Rev.*, **1976**, 23-50.
- [156] H. C. Brown, P. M. Weissman, et N. M. Yoon, *J. Am. Chem., Soc.*, **1966**, 88(7), 1458-1463.
- [157] R. B. Moffett et J. L. White, *J. Org. Chem.*, **1952**, 17(3), 407-413.
- [158] M. Shamma et P. D. Rosenstock, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26(3), 718-725.
- [159] V. Micovic et M. Mihailovic, *J. Org. Chem.*, **1953**, 18(9), 1190-1200.
- [160] C. Maury, T. Gharbaoui, J. Royer, et H. P. Husson, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(11), 3687-3693.
- [161] C. Garcia, Y. Pointud, G. Jeminet, D. Dugat, et J. L. Beltran, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9(23), 4253-4265.
- [162] A. C. Cope et E. Ciganek, *Org. Synth.*, **2003**, 19-19.
- [163] R. F. Nystrom et C. R. A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80(11), 2896-2898.
- [164] H. C. Brown et P. M. Weissman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87(24), 5614-5620.
- [165] J. Málek et M. Černý, *Synthesis*, **1972**, 05, 217-234.
- [166] V. Bažant, M. Čapka, M. Černý, V. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus, J. Málek, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9(29), 3303-3306.
- [167] C. Viel, *Ann. Chim.*, **1963**, 515-544.
- [168] A. S. B. Prasad, J. V. B. Kanth, et M. Periasamy, *Tetrahedron*, **1992**, 48(22), 4623-4628.
- [169] E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 09, 617-630.
- [170] K. Masuzawa, M. Kitagawa, et H. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40(1), 244-244.
- [171] Y. Kikugawa, S. Ikegami, et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1969**, 17(1), 98-104.
- [172] Y. Maki, K. Kikuchi, H. Sugiyama, et S. Seto, *Chem and Ind.*, **1976**, 322-323.
- [173] S. Akabori et Y. Takanohashi, *Chem. Lett.*, **1990**, 19(2), 251-252.
- [174] S. Akabori et Y. Takanohashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 479-482.
- [175] H. C. Brown et B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78(11), 2582-2588.

- [176] T. Yamakawa, M. Masaki, et H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64(9), 2730-2734.
- [177] T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, et Z. Imai, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10(52), 4555-4558.
- [178] R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9(1), 61-65.
- [179] S. Raucher et P. Klein, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21(42), 4061-4064.
- [180] Y. Tsuda, T. Sano, et H. Watanabe, *Synthesis*, **1977**, 09, 652-654.
- [181] M. E. Kuehne et P. J. Shannon, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42(12), 2082-2087.
- [182] Atta-ur-Rahman, A. Basha, N. Waheed, et S. Ahmed, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17(3), 219-222.
- [183] N. Umino, T. Iwakuma, et N. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17(10), 763-766.
- [184] R. Hutchins, K. Learn, F. El-Telbany, et Y. Stercho, *J. Org. Chem.*, **1984**, 2438-2443.
- [185] G. Fisher, J. Fuller, J. Harrison, C. Goralski, et B. Singaram, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 1091-1094.
- [186] H. Brown et P. Heim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 3566-3567.
- [187] H. Brown et B. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 681.
- [188] Z. Papanastassiou et R. Bruni, *J. Org. Chem.*, 2870-2872
- [189] H. Brown et P. Heim, *J. Org. Chem.*, **1973**, 912-916.
- [190] H. Brown, P. Heim, et N. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 1637-1646.
- [191] M. J. Kornet, P. Thio, et S. Tan, *J. Org. Chem.*, **1968**, 3637-3639.
- [192] C. F. Lane, *Chem Rev*, **1976**, 76, 773-799.
- [193] C. F. Lane, *Aldrichimica Acta*, **1974**, 7, 7-8.
- [194] C. Lane, *Aldrichimica Acta*, **1977**, 10, 41-51.
- [195] C. Lane, *Aldrichimica Acta*, **1975**, 8, 20-23.
- [196] H. Brown, Y. Choi, et S. Narasimhan, *J Org Chem.*, **1982**, 47, 3153-3163.
- [197] H. Brown, S. Narasimhan, et Y. Choi, *Synthesis*, **1981**, 996-997.
- [198] N. Yoon et H. Brown, *J Am Chem Soc.*, **1968**, 90, 2927-2938.
- [199] J. Seyden-Penne, *Réduction par les alumino- et borohydrures en synthèse organique*, Lavoisier. **1988**.
- [200] N. Yoon et Y. Gyoung, *J Org Chem.*, **1985**, 50, 2443-2450.

- [201] L. Zakharkin et I. Khorlina, *Chem Abst*, **1960**, 54, 10932b.
- [202] D. A. Dickman et C. H. Heathcock, 1989, 3.
- [203] C. F. Koelsch et D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26(4), 1104-1106.
- [204] E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617-630.
- [205] G. L. Grunewald, M. R. Seim, K. R. Criscione, J. D. Deupree, C. C. Spackman et D. B. Bylund, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15(4), 1143-1147.
- [206] T. De Wit, K. Van Emelen, F. Maertens, G. J. Hoornaert, et F. Compennolle, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(29), 4919-4922.
- [207] C. Agami, L. Dechoux, S. Hebbe, et C. Ménard, *Tetrahedron*, **2004**, 60(25), 5433-5438.
- [208] A. I. Meyers, C. J. Andres, J. E. Resek, C. C. Woodall, M. McLaughlin, P. H. Lee et D. A. Price, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8931-8952.
- [209] C. J. Collins, M. Lanz, et B. Singaram, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40(19), 3673-3676.
- [210] C. Pedregal, J. Ezquerro, A. Escribano, M. C. Carreño, et J. L. García Ruano, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(13), 2053-2056.
- [211] A. Bhanu Prasad, J. Bhaskar Kanth, et M. Periasamy, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4623-4628.
- [212] G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27(6), 395.
- [213] A. Padwa, S. R. Harring, et M. A. Semones, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(1), 44-54.
- [214] P. Q. Huang et H. Geng, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2(2), 150-158.
- [215] F. W. Vierhapper et E. L. Eliel, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42(1), 51-62.
- [216] I. Jabin, G. Revial, M. Pfau, et P. Netchitaïlo, *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13(6), 563-567.
- [217] C. Thominiaux, A. Chiaroni, et D. Desmaële, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(22), 4107-4110.
- [218] J. Christoffers et H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 9, 1505-1508.
- [219] N. Monnier-Benoît, I. Jabin, M. Selkti, A. Tomas, et G. Revial, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14(18), 2747-2753.
- [220] M. Danet, M. Normand-Bayle, J. Mahuteau, J. d'Angelo, G. Morgant, et D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 9, 1911-1922.
- [221] D. Desmaële, S. Delarue-Cochin, C. Cavé, J. d'Angelo, et G. Morgant, *Org. Lett.*, **2004**, 6(14), 2421-2424.

- [222] N. S. Barta, A. Brode, et J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*(14), 6201-6206.
- [223] C. Cavé, A. Gassama, J. Mahuteau, J. d'Angelo, et C. Riche, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*(27), 4773-4776.
- [224] S. Maiti, B. Achari, et A. K. Banerjee, *Synlett*, **1998**, *2*, 129-130.
- [225] A. Gassama, J. d'Angelo, C. Cavé, J. Mahuteau, et C. Riche, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *18*, 3165-3169.
- [226] M. Nour, K. Tan, R. Jankowski, et C. Cavé, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*(5), 765-769.
- [227] S. Delarue-Cochin, J. Pan, A. Dauteloup, F. Hendra, R. G. Angohal, D. Joseph, P. J. Stephens et C. Cavé, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*(5), 685-691.
- [228] S. Delarue-Cochin, B. Bahlaouan, F. Hendra, M. Ourévitch, D. Joseph, G. Morgant et C. Cavé, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*(6), 759-764.
- [229] C. Cavé et A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*(4), 8703-8706.
- [230] M. Hadden, M. Nieuwenhyzen, D. Potts, et P. J. Stevenson, *J. Chem. Soc.*, **1998**, 3437-3441.
- [231] F. Hendra, M. Nour, I. Baglin, G. Morgant, et C. Cavé, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*(6), 1027-1032.
- [232] M. Pizzonero, S. Delarue-Cochin, M. E. Tran Huu-Dau, F. Dumas, C. Cavé, M. Nour et J. d'Angelo, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*(23), 3853-3857.
- [233] S. T. Rouse, M. J. Marino, S. R. Bradley, H. Awad, M. Wittmann, et P. J. Conn, *Pharmacol. Ther.*, **2000**, *88*(3), 427-435.
- [234] S. Duty, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *161*(2), 271-287.
- [235] R. K. Wong, R. Bianchi, G. W. Taylor, et L. R. Merlin, *Adv. Neurol.*, **1999**, *79*, 685-698.

Article

R. Seck, A. Gassama, M. Nour, L. Demange, and C. Cavé « Asymmetric synthesis of glutamate derivatives » Arkivoc **2017**, parti iv, 51-62.

R. Seck, M. Mansaly, A. Gassama, C. Cavé and S. Cojean « Synthesis And Antimalarial Activity Of Cinnamic Acid Derivatives» European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, **2019**, 6(2) 450-454.

R. Seck, A. Gassama, C. Cavé and S. Cojean, « Synthesis and antimalarial activity of 1,4-piperidine derivatives », Molecule en cours.

Communications Orales

C: « synthèse et évaluation des propriétés d'une nouvelle classe de molécules antipaludiques »: R. Seck, A. Gassama, C. Cavé, S. Cojean, SOACHIM (Août 2017), Dakar Sénégal, premier prix du plus jeune chercheur,

C: « Etat d'avancement: synthèse et évaluation des propriétés d'une nouvelle classe de molécules antipaludiques »: R. Seck, A. Gassama, C. Cavé, S. Cojean, UASZ 2018,

Posters

P: « Synthesis and antimalarial activity of 1.4-disubstituted piperidine derivatives, : R. Seck, A. Gassama, C. Cavé, S. Cojean », congrès de la société de chimie thérapeutique (SCT), 25em rencontre de jeunes chercheurs à Orléans France Mars 2018,

P: « Synthesis and antimalarial activity of 1.4-disubstituted piperidine derivatives », R. Seck, A.Gassama, C. Cavé, S. Cojean, Doctoriales de ED-STI de l'UASZ Avril 2018,