



HAL
open science

Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines) dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception de prodrogues de répulsifs naturels

Sabrina Élise

► To cite this version:

Sabrina Élise. Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines) dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception de prodrogues de répulsifs naturels. Autre. Université de la Réunion, 2011. Français. NNT : 2011LARE0006 . tel-00686915

HAL Id: tel-00686915

<https://theses.hal.science/tel-00686915>

Submitted on 11 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

– UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION –

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du titre de
Docteur de l'Université de La Réunion

École doctorale : Sciences, Technologies et Santé
Formation doctorale : Chimie
Section C.N.U : 32 (Chimie Organique Minérale et Industrielle)

**Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines)
dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception
de prodrogues de répulsifs naturels**

Par

Sabrina ELISE

Soutenue le 26 septembre 2011 devant le jury composé de :

M.	A. BOUMENDJEL	Professeur, Université Grenoble I UFR Pharmacie	Rapporteur
M.	J. COUDANE	Professeur, Université Montpellier I UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Rapporteur
Mme	A. GAUVIN-BIALECKI	Maître de conférences-HDR, Université de La Réunion UFR Sciences et Technologies	Examineur
Mme	F. NEPVEU	Professeur, Université Toulouse III UFR Sciences Pharmaceutiques	Examineur
M.	J. SÉLAMBAROM	Maître de Conférences, Université de La Réunion UFR Santé	Co-directeur de thèse
Mme	J. SMADJA	Professeur, Université de La Réunion UFR Sciences et Technologies	Directrice de thèse



– UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION –

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du titre de
Docteur de l'Université de La Réunion

École doctorale : Sciences, Technologies et Santé
Formation doctorale : Chimie
Section C.N.U : 32 (Chimie Organique Minérale et Industrielle)

**Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines)
dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception
de prodrogues de répulsifs naturels**

Par

Sabrina ELISE

Soutenue le 26 septembre 2011 devant le jury composé de :

M.	A. BOUMENDJEL	Professeur, Université Grenoble I UFR Pharmacie	Rapporteur
M.	J. COUDANE	Professeur, Université Montpellier I UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Rapporteur
Mme	A. GAUVIN-BIALECKI	Maître de conférences-HDR, Université de La Réunion UFR Sciences et Technologies	Examineur
Mme	F. NEPVEU	Professeur, Université Toulouse III UFR Sciences Pharmaceutiques	Examineur
M.	J. SÉLAMBAROM	Maître de Conférences, Université de La Réunion UFR Santé	Co-directeur de thèse
Mme	J. SMADJA	Professeur, Université de La Réunion UFR Sciences et Technologies	Directrice de thèse



À mes parents,

En témoignage de mon amour
et de toute ma reconnaissance

À toute ma famille,

À tous mes amis et proches,

REMERCIEMENTS

Ce travail de recherche a été effectué au Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et Science des Aliments (LCSNSA) - EA2212 - de l'Université de La Réunion et il a été financé par une allocation doctorale du Conseil Régional de La Réunion. Je remercie Madame Le Professeur Jacqueline SMADJA de m'avoir accueillie au sein du laboratoire, pour sa disponibilité et son soutien.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Monsieur le Docteur Jimmy SÉLAMBAROM pour m'avoir accordé sa confiance et pour son investissement dans la conduite de cette thèse. Je le remercie sincèrement pour ses conseils avisés, son soutien et sa patience. Ses compétences scientifiques ont permis de faire aboutir ce travail.

Je tiens à remercier vivement Monsieur le Professeur Ahcène BOUMENDJEL du Département de Pharmacochimie Moléculaire (UMR5063 UJF / CNRS) et Monsieur le Professeur Jean COUDANE du Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels - Institut des Biomolécules Max Mousseron (UFR Sciences Pharmaceutiques – Université Montpellier I) d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce mémoire. Qu'ils soient tous deux assurés de ma profonde gratitude.

Je suis très touchée par la présence de Madame Le Professeur Façoise NEPVEU de l'IRD UMR 152 Pharmacochimie et Pharmacologie Pour le Développement (PHARMA - DEV) auprès de qui j'ai découvert le monde de la recherche et trouver ma voie. Je tiens à la remercier chaleureusement d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Je remercie également Madame le Docteur Anne GAUVIN-BIALECKI d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Docteur Joël COUPRIE et Monsieur le Docteur Pierre GIRAUD de l'Université de La Réunion pour leur grande disponibilité et pour la formation qu'ils m'ont prodigué sur le spectromètre de RMN 600 MHz de la plateforme CYROI.

Un grand merci à Monsieur Guillaume CAZALS de l'Université Montpellier II pour les analyses en spectrométrie de masse.

Je voudrais remercier particulièrement Monsieur Jean-Bernard BOYER, Madame Jessica PATCHÉ et Monsieur Jean-Yannis DIJOUX pour leur constant soutien technique, ô combien indispensable !

L'amitié n'ayant pas de frontière, je remercie mes ami(e)s aux quatre coins du monde tout particulièrement Jennifer ACAR, Kelly PALASSY, Florence MONELLO, Yannick KUKANDA ainsi que Monsieur le Docteur Mohammed Saïd HASSANI pour leur soutien sans faille et leurs encouragements. Je remercie vivement William PIANG-SIONG pour son amitié, ses conseils, sa disponibilité et son aide des plus précieuses durant ces quatre années de thèse. Je remercie également Sophie TECHER pour son soutien, sa bonne humeur et son grain de folie qui savait me redonner le sourire.

Mes remerciements s'adressent également à Mesdames le Docteur Audrey MARTINEZ, Suzelle POULMANE, Graziella NANGUÉ pour leur accueil chaleureux, leur sympathie et leur soutien dès mon arrivée au laboratoire.

Je remercie aussi les membres, passés ou présents, du laboratoire : Monsieur le Docteur Arnaud MARVILLIERS, Marie WATSON, Sébastien PICCINO, Clara DONADIO, Emmanuelle GROS, Méry MARIMOUTOU et Anna GOPFAUF qui ont contribué à la bonne ambiance du laboratoire.

Enfin, je ne remercierai jamais assez mes parents pour leur soutien inconditionnel et leur affection ; je n'oublierai pas ma sœur Karine pour tous ses conseils et son attention permanente. Grâce à eux, j'ai pu effectuer toutes ces années d'études avec calme et sérénité.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	9
CHAPITRE I. LES RÉPULSIFS - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	13
Introduction	14
I - ENJEUX DES REPULSIFS	15
I - 1. Les principales arboviroses et le paludisme	15
I - 2. Les stratégies de lutte et de prévention	17
II - DESCRIPTION CHIMIQUE DES REPULSIFS.....	20
II - 1. Définition	20
II - 2. Classification.....	20
II - 3. Mécanisme d'action.....	29
II - 4. Limites	31
III - PHARMACOMODULATION DES PRINCIPES ACTIFS.....	32
III - 1. Formulation	32
III - 2. Potentialisation d'un mélange complexe	34
III - 3. Conception rationnelle.....	36
III - 4. Prodrogues	38
Conclusion.....	41
CHAPITRE II. BIS(OXAZOLIDINES) SYMÉTRIQUES	42
Introduction	43
I - CONVERSION DES ALDEHYDES	44
I - 1. Série aromatique.....	44
I - 2. Série non aromatique.....	52
II - FONCTIONNALISATION DES BIS(OXAZOLIDINES).....	59
II - 1. Estérification	61
II - 2. Ethérisation.....	68
Conclusion.....	73
CHAPITRE III. BIS(OXAZOLIDINES) DISSYMÉTRIQUES	74
Introduction	75
I - SYNTHÈSE DES PRECURSEURS MONOOXAZOLIDINES.....	76
I - 1. Série aromatique.....	76
I - 2. Série non aromatique.....	81

II - CONVERSION DES MONOOXAZOLIDINES	85
II - 1. Conjugué <i>p</i> -anisaldéhyde–(<i>R</i>)-citronellal	86
II - 2. Conjugué vanilline–(<i>R</i>)-citronellal	90
Conclusion.....	94
CHAPITRE IV. ETUDE DES EFFETS STÉRÉOÉLECTRONIQUES	95
Introduction	96
I - EFFET ANOMERE.....	97
I - 1. Définition générale	97
I - 2. Origine et conséquences	98
I - 3. Effet anomère généralisé	98
II - EQUILIBRE TAUTOMERIQUE DES MONOOXAZOLIDINES	103
II - 1. Description générale	103
II - 2. Résultats et discussion	108
III - STEREOSELECTIVITE DE LA DOUBLE CONDENSATION	112
III - 1. Mécanisme de synthèse	112
III - 2. Résultats et discussion	113
Conclusion.....	118
CONCLUSION GÉNÉRALE	119
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	122
Méthodes de synthèse de bis(oxazolidines) symétriques	124
Méthodes de synthèses de bis(oxazolidines) fonctionnalisées	130
Méthode générale de synthèse des précurseurs <i>O</i> -acyl-TRIS	148
Méthode générale de synthèse du composé <i>O</i> -alkyl-TRIS	151
Synthèses de mono(oxazolidines)	151
Synthèses de bis(oxazolidines) dissymétriques.....	156
ANNEXES.....	160
LISTE DES SCHÉMAS.....	164
LISTE DES FIGURES.....	166
LISTE DES TABLEAUX	167
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	169

LISTE DES ABREVIATIONS

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Ae.	<i>Aedes</i>
An.	<i>Anopheles</i>
Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
Bti	<i>Bacillus thuringiensis</i> var. <i>israeliensis</i>
C.	<i>Culex</i>
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EHD	Ethylhexanediol
Eq.	Equivalent
ESI- QTOF	ElectroSpray Ionisation Quadrupole-Time-of-Flight
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
NaOH	Hydroxyde de sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMD	Para-menthane-3,8-diol
QSAR	Quantative Structure-Activity Relationship
RD₅₀	Repellent Dose 50
RD₇₅	Repellent Dose 75
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire m : multiplet ; s : singulet ; d : doublet
SM	Spectrométrie de Masse
TEA	Triéthylamine
TMS	Tétraméthylsilane
TRIS	Tris(hydroxyméthyl)aminométhane
UV	Ultra-Violet
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La transmission vectorielle des maladies infectieuses à l'Homme est généralement associée à des insectes-piqueurs qui transportent des virus ou des bactéries dont les effets peuvent être mortels. Les moustiques, insectes hématophages, constituent la principale population de vecteurs. Selon un rapport de 2004 de l'OMS,¹ les maladies à transmission vectorielle par piqûres de moustiques comme la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonaise, le virus du Nil occidental ou le paludisme représentaient environ 17 % des maladies infectieuses à l'échelle mondiale. Aujourd'hui, elles constituent toujours une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde. Leur émergence et l'expansion des zones à risques ne cessent de s'accroître, faisant désormais de ces maladies un enjeu de santé publique. Le risque sanitaire prend également en compte l'impact sur l'activité humaine.

La prévention des maladies à transmission vectorielle s'appuie soit sur le contrôle de la population de vecteurs avec des produits larvicides et/ou insecticides, soit sur la protection individuelle des hôtes potentiels avec des répulsifs chimiques. L'usage des répulsifs d'origine naturelle date de l'Antiquité et leur développement a été marqué par des améliorations techniques avec l'identification des constituants actifs. Les répulsifs synthétiques introduits à partir des années 1920 procuraient déjà une protection importante et ils ont été ainsi largement privilégiés sur les répulsifs naturels. A l'heure actuelle, les répulsifs cutanés forment un arsenal important parmi les produits finis proposés pour la prévention. Cependant, les répulsifs synthétiques soulèvent désormais de nouveaux problèmes en raison de leur toxicité jusqu'ici sous-évaluée par rapport à leur usage externe, à la résistance de plus en plus importante développée par les vecteurs et à leur impact environnemental.

Dans ce contexte, les substances naturelles conservent un intérêt majeur en tant que ressources facilement disponibles. L'efficacité des répulsifs naturels serait potentiellement accrue par une tolérance mieux contrôlée en application cutanée et une durée de protection suffisamment élevée. Les paramètres biologiques et/ou physicochimiques défavorables à la mise en œuvre des répulsifs cutanés d'origine naturelle ont été considérés dans un précédent travail au laboratoire dans le cadre d'une stratégie de prodrogues jamais envisagée dans ce domaine.² L'intérêt des oxazolidines et thiazolidines dérivées d' α -aminoacides naturels a été ainsi démontré pour la pharmacomodulation d'un principe actif qui comporte le groupement carbonyle caractéristique dans de nombreux répulsifs (Schéma 1).

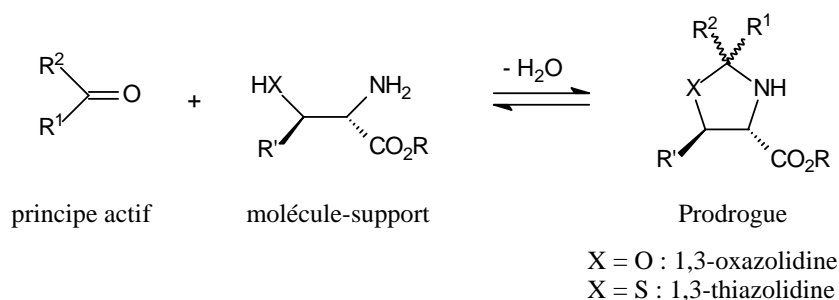


Schéma 1. Conversion des composés carbonyles en 1,3-oxazolidines et 1,3-thiazolidines.

Les travaux présentés dans ce mémoire visent à démontrer l'intérêt d'une approche de prodrogues de type bis(oxazolidine) en utilisant le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (TRIS, **1**) comme molécule-support de composés carbonyles (Schéma 2).

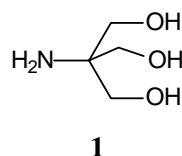


Schéma 2. TRIS[®] (tris(hydroxyméthyl)aminométhane).

Le TRIS (**1**), généralement utilisé pour des applications biomédicales, a été retenu pour sa biocompatibilité mais aussi pour son caractère polyfonctionnel en vue d'obtenir un cycloadduit symétrique comportant deux unités du même principe actif RCHO (type **A**) ou un cycloadduit dissymétrique (type **B**) qui associe deux aldéhydes différents (RCHO et R'CHO), comme indiqué sur le schéma 3.

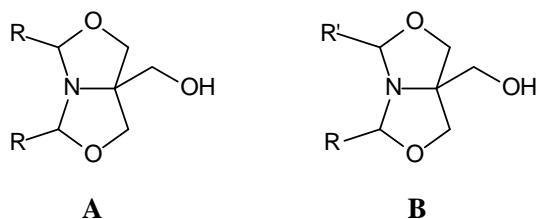


Schéma 3. Bis(oxazolidines) symétriques (type **A**) et dissymétriques (type **B**).

La stratégie de synthèse des dérivés **A** et **B** basée sur une réaction de cyclondensation a été conservée pour sa mise en œuvre directe à partir de la structure native du principe actif envisagé. En effet, les prodrogues de type bis(oxazolidine) sont parfaitement adaptées à la gamme structurale des répulsifs constituée par la fonction aldéhyde (RCHO). L'étendue et les limites de la stratégie de synthèse ont été étudiées afin de valider l'approche de prodrogues dans le cadre d'une chimie durable.

Dans notre approche, les dérivés hétérocycliques devaient constituer en eux-mêmes des structures aux propriétés physicochimiques différentes des unités fonctionnelles (RCHO ou R'CHO). La fonctionnalisation du groupement hydroxyle résiduel a été également envisagée afin de disposer d'une gamme de prodrogues (type **A'**) qui diffèrent par leur balance hydrophile – lipophile (Schéma 4).

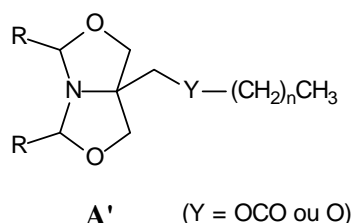


Schéma 4. Bis(oxazolidines) fonctionnalisées (type **A'**).

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres :

- le CHAPITRE I présente l'analyse bibliographique pour situer l'intérêt d'une approche de prodrogues de répulsifs naturels dans la prévention des maladies à transmission vectorielle,
- le CHAPITRE II est consacré à la synthèse de bis(oxazolidines) symétriques diversement substituées (**A**) obtenues à partir du TRIS et de bis(oxazolidines) symétriques fonctionnalisées (**A'**) pour définir l'étendue et les limites de la stratégie de synthèse retenue,
- le CHAPITRE III concerne la mise à profit de la réaction de cyclocondensation pour la synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques (**B**) afin de reproduire un effet synergique entre deux principes actifs différents ou la combinaison d'un principe actif et d'un additif,
- enfin, le CHAPITRE IV décrit l'étude des effets stéréoelectroniques qui gouvernent les structures et la réactivité de ces dérivés hétérocycliques.

CHAPITRE I

LES RÉPULSIFS - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

Généralement associées aux pays tropicaux, les maladies à transmission vectorielle par piqûres de moustiques (insectes hématophages) touchent chaque année des dizaines de millions de personnes. En raison des changements démographiques et climatiques qui augmentent la densité des vecteurs, ces maladies sont en pleine expansion et s'étendent désormais à l'ensemble des continents.

Face aux risques d'épidémies, la lutte anti-vectorielle et la protection individuelle permettent de limiter la transmission des maladies. Dans le cadre de la prévention primaire, la protection individuelle s'est appuyée sur des dispositifs chimiques (répulsifs) et elle reste une stratégie efficace en l'absence de vaccins comme dans le cas du paludisme, de la dengue ou encore du chikungunya.

Dans la recherche et le développement de nouveaux répulsifs, les substances naturelles constituent une source importante de principes actifs. La toxicité réévaluée des leaders synthétiques pour l'Homme et l'environnement motive l'exploitation des substances naturelles. Cependant, l'intérêt des produits naturels reste encore limité en raison d'une efficacité qu'il reste à améliorer et qui s'appuie maintenant sur la recherche de multiples stratégies de pharmacomodulation.

I - ENJEUX DES REPULSIFS

I - 1. Les principales arboviroses et le paludisme

Les arboviroses sont des maladies causées par des agents pathogènes et se transmettent aux vertébrés (hôte) par piqûre d'arthropodes infectés.^{3,4} La transmission des maladies infectieuses est un phénomène complexe qui fait intervenir l'hôte, le vecteur et l'agent pathogène (Figure 1).

L'agent pathogène peut être un virus dans le cas d'une arbovirose, une bactérie ou un protozoaire susceptible d'altérer l'état de santé de l'hôte humain ou animal. Chez l'Homme, les agents pathogènes peuvent conduire à des manifestations sévères (fièvre hémorragique ou encéphalites) jusqu'à entraîner la mort. Les animaux domestiques et sauvages, l'Homme ou les vecteurs eux-mêmes constituent les réservoirs de virus qui s'y multiplient sans affecter leur vie ni leur fécondité.

Les vecteurs sont essentiellement représentés par les insectes piqueurs que sont les moustiques, les phlébotomes et les tiques. Les moustiques constituent les vecteurs d'agents pathogènes les plus importants parmi lesquels trois genres de moustiques *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* sont principalement associés aux maladies à transmission vectorielle (Tableau I).

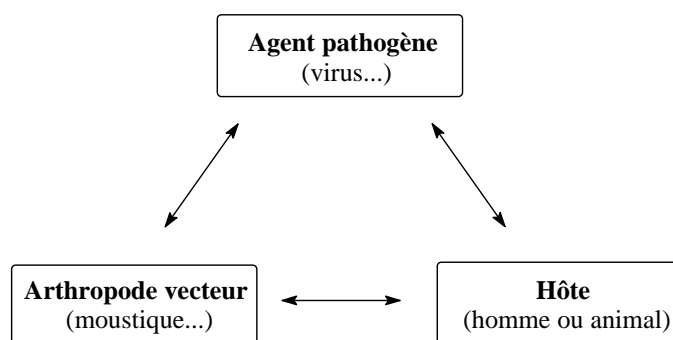


Figure 1. Cycle de transmission des maladies infectieuses.

Aedes albopictus et *Aedes aegypti* se sont adaptés aux climats et aux milieux urbains et ils sont désormais présents sur tous les continents.^{5,6} *Aedes aegypti* est le principal vecteur responsable de la dengue et de la dengue hémorragique^{7,8} et du virus de la fièvre jaune^{8,9} (ou virus amaril) qui a été à l'origine de vastes épidémies dans plusieurs pays africains et sud-américains. Lors de l'épidémie de chikungunya en 2005-2006 à La Réunion, *Aedes albopictus* a été identifié comme le vecteur associé à la transmission de la maladie.¹⁰⁻¹⁴

Les moustiques du genre *Culex* sont présents en Afrique, au Moyen-Orient, en Inde, en Europe ou en Amérique du Nord. Ils sont les principaux vecteurs du virus de l'encéphalite japonaise⁸ (anthropozoonose virale du continent asiatique) et du virus du Nil occidental^{15,16} isolé pour la première fois en 1937 en Ouganda.

Les *Anopheles* sont les principaux vecteurs du parasite du genre *Plasmodium*.¹⁷ Le paludisme, aussi appelé malaria, est la parasitose la plus répandue dans les pays tropicaux et subtropicaux. 300 à 500 millions de cas dont des millions de décès sont déclarés chaque année.^{18,19} Les espèces *Anopheles gambiae* sont les principaux responsables du fléau qui sévit en Afrique tropicale.

Tableau I. Vecteurs et maladies transmises.

Moustique Genre / espèce	Maladies transmises	Régions touchées	Réf.
<i>Aedes</i>	Dengue	Afrique, îles de l'Océan Indien	8,20,21
<i>Ae. Aegypti</i>	Chikungunya	Afrique, îles de l'Océan Indien	10-13
<i>Ae. albopictus</i>	Fièvre jaune	Asie, Australie	8,9
<i>Culex</i>	Encéphalite japonaise	Sud-Est asiatique	8
	Virus du Nil occidental	Amérique du Nord, Afrique	8,15,16
<i>Anopheles</i>	Malaria	Afrique, Asie, Amérique latine,	18
<i>An. gambiae</i>		îles de l'Océan Indien	
<i>An. darlingien, An. dirus</i>			

Jusqu'ici localisées dans des zones délimitées, les arboviroses et le paludisme n'ont presque plus de frontières, comme le démontrent les risques associés aux seuls moustiques. L'expansion des zones à risques tient notamment au changement climatique et au réchauffement de la planète ainsi qu'à la mondialisation des échanges et à la transformation des espaces.²²⁻²⁴

Le risque de résurgence ou d'émergence proviendrait notamment du relâchement de la lutte anti-vectorielle,¹ de la résistance développée par les vecteurs aux agents chimiques ou biologiques et du déplacement des populations de vecteurs vers de nouvelles zones propices à leur développement.

I - 2. Les stratégies de lutte et de prévention

Les stratégies de lutte et de prévention des maladies vectorielles interviennent à différents niveaux du cycle de transmission de la maladie (Figure 2). Elles peuvent être indépendantes ou complémentaires.

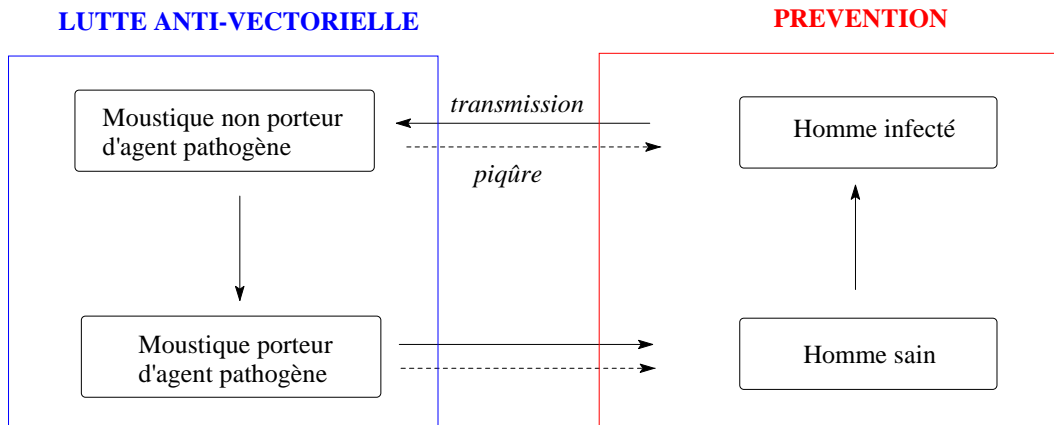


Figure 2. Positionnement de la lutte anti-vectorielle et de la prévention.

I - 2.1. La lutte anti-vectorielle

Le cycle de développement du moustique est constitué de trois stades de différenciation morphologique et fonctionnelle : le stade larve, la nymphe et l'adulte. Les moustiques ont une vie aquatique au stade larvaire puis aérienne au stade adulte. La lutte anti-vectorielle, qui vise à réduire ou éliminer la densité de moustiques, regroupe quatre approches à différents stades du cycle de vie du moustique (Figure 3).^{25,26}

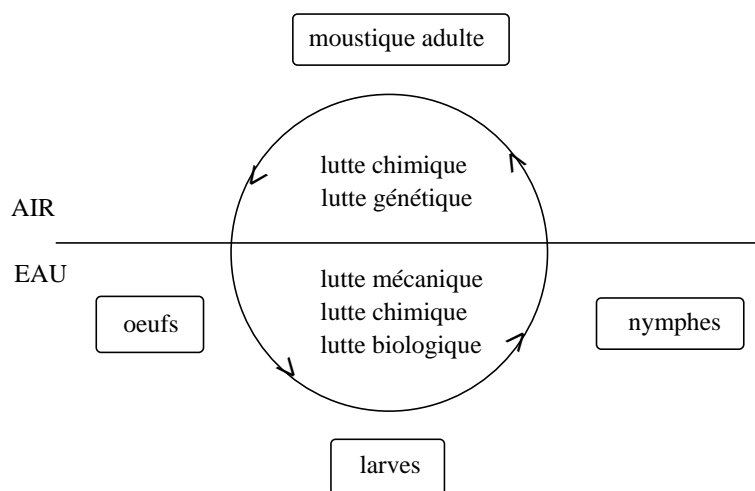


Figure 3. Les différentes approches de la lutte anti-vectorielle.

La lutte mécanique est l'approche la plus simple contre la transmission des maladies. Elle repose principalement sur des méthodes écologiques sans utilisation de produits chimiques (insecticides), par l'éducation sanitaire des populations humaines ou encore l'aménagement de l'environnement (destruction de gîtes larvaires, isolement des stocks d'eau...).

La lutte chimique constitue un des axes majeurs des programmes de lutte anti-vectorielle avec une approche basée sur des dispositifs chimiques, tels que les larvicides, les ovocides ou encore les insecticides synthétiques ou naturels à effet rémanent.

La lutte biologique consiste à réguler la croissance de la population vectorielle par l'introduction d'agents potentiellement actifs contre les moustiques dans leur milieu de vie aquatique. Parmi les bactéries pathogènes, les souches de *Bacillus thuringiensis* var. *israeliensis* (Bti) découvertes en 1976 ont démontré leur toxicité à fortes doses pour les larves d'*Aedes aegypti* et d'*Anopheles stephensi*.²⁷ Dans le cadre de la lutte contre le paludisme dans les îles des Comores, l'introduction du poisson larvivore *Poecilia reticulata* originaire d'Amérique du Sud avait permis de réduire des populations d'*Anopheles*.²⁸

La lutte génétique a été initiée dans le cas de la dengue en raison de la résistance développée par les vecteurs aux insecticides chimiques.²⁶ Dans ce cas, l'éradication de la population de vecteur est initiée par l'introduction des moustiques mâles rendus stériles dans l'environnement, limitant ainsi la descendance des femelles sauvages.

Ces différentes approches n'ont pas été toujours efficaces à grande échelle pour limiter le développement d'une population de vecteurs infectés. En effet, les vents, les conditions climatiques, le déplacement des populations humaines et des animaux contribuaient en même temps à l'introduction et à la propagation d'une population de vecteurs non traités dans une région donnée. A la même échelle, la prévention des arboviroses et du paludisme par la protection individuelle des personnes reste une approche mieux maîtrisable.

I - 2.2. La prévention primaire

Le choix d'une stratégie de prévention est généralement déterminé en fonction de la phase épidémique et du niveau de prévention indiqué par les autorités sanitaires.²⁹ Pour la prévention qui intervient à l'échelle humaine, on distingue quatre niveaux :

- **la prévention primaire** regroupe l'ensemble des moyens mis en oeuvre contre l'apparition et/ou la propagation d'une maladie par piqûre de l'insecte

hématophage,

- **la prévention secondaire** vise à diminuer la prévalence d'une maladie et donc à réduire la durée d'exposition,
- **la prévention tertiaire** consiste à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans la population pour éviter les rechutes,
- **la prévention quaternaire** est l'accompagnement du mourant grâce à l'ensemble des traitements et des soins palliatifs.

En l'absence d'un traitement symptomatique ou d'un vaccin permettant d'immuniser les populations exposées, la prévention primaire reste la stratégie la plus efficace pour la protection individuelle des personnes contre les piqûres de moustiques. Elle vise ainsi à réduire le contact hôte-vecteur à l'aide de barrière physique et/ou chimique :

- les méthodes de protection physique se rattachent simplement à limiter les surfaces d'exposition par le port de vêtements couvrants,³⁰
- les moustiquaires imprégnées d'insecticides à base de pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine) recommandées par l'OMS³¹ interviennent dans l'environnement direct et restreint pendant le sommeil,
- les répulsifs chimiques d'origine synthétique ou naturelle³²⁻³⁷ ont l'avantage d'avoir un large spectre d'action vis-à-vis des arthropodes-vecteurs contrairement aux traitements prophylactiques qui sont spécifiques à une maladie et de procurer également des durées de protection variant de quelques minutes à plusieurs heures contre les piqûres de moustiques à partir de diverses formulations pratiques (sprays, lotions, crèmes, lingettes),³⁸
- les répulsifs oraux comme la vitamine B1³⁹ ou encore les répulsifs physiques (émetteurs d'ultrasons)⁴⁰ n'ont donné aucun résultat significatif pour limiter les piqûres de moustiques.

II - DESCRIPTION CHIMIQUE DES REPULSIFS

II - 1. Définition

En 1960, Dethier et *al.*⁴¹ ont défini les répulsifs comme toute substance qui perturberait le comportement des insectes dans sa recherche de l'hôte ou tout produit synthétique ou naturel utilisé par l'homme pour se protéger des piqûres ou morsures d'insectes. On distingue les répulsifs de contact (ou répulsifs gustatifs) dont la volatilité réduite permet aux insectes de se rapprocher voire même de se poser sur la surface traitée sans piquer et les répulsifs olfactifs qui permettent de tenir l'insecte à distance grâce à une volatilité plus importante.

II - 2. Classification

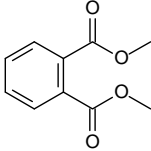
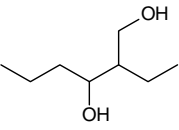
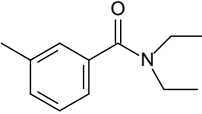
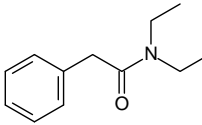
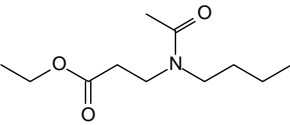
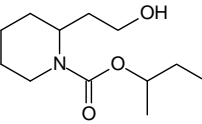
Dans la prévention des maladies à transmission vectorielle, les répulsifs cutanés d'origine synthétique restent les plus développés à l'échelle industrielle tandis que les produits naturels, pourtant bien plus anciens et culturellement mieux acceptés, n'ont pas encore trouvé leur positionnement pour une prescription à grande échelle.

II - 2.1. Les répulsifs synthétiques

Le développement des répulsifs synthétiques a été initié pour la protection des troupes de l'armée américaine contre les maladies à transmission vectorielle. Entre 1920 et 1940, une série de répulsifs comme le diméthylphtalate (DMP), l'indalone[®] et l'éthylhexanediol (EHD) ont été commercialisés (Tableau II). Cependant, leur durée de protection contre les vecteurs hématophages n'est limitée qu'à deux heures.

Après la seconde guerre mondiale, la synthèse du DEET (*N,N*-diéthyl-*m*-toluamide) a constitué une avancée majeure dans le développement des répulsifs.³⁷ Molécule stable à la chaleur, le positionnement du DEET comme leader synthétique tient à son large spectre d'action contre les moustiques *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* et à sa durée de protection relativement élevée (plusieurs heures), celle-ci étant néanmoins obtenue à une concentration suffisamment élevée.

Tableau II. Caractéristiques des répulsifs synthétiques.

Principe actif	Date	Concentration efficace	Durée de protection	Toxicité et limitations	Réf
 <p>DMP diméthylphthalate ou diméthylbenzène-1,2-dicarboxylate</p>	1929	40%	1h30	Faible efficacité, peu résistant à la chaleur Irritant à forte concentration.	38
 <p>EHD 2-éthylhexanediol ou Rutgers 612</p>	1939	De 30 à 50 %	2h	Peu efficace en atmosphère sèche Peu résistant à la chaleur Irritant à forte concentration	35
 <p>DEET <i>N,N</i>-diéthyl-<i>m</i>-toluamide</p>	1953	30-35 %	entre 2h et 9h	Attractif à faible concentration Absorption cutanée rapide (30% de la dose appliquée), persiste dans la peau et les tissus pendant 1 à 2 mois. Neurotoxicité après applications successives, extensives ou répétées Altération des plastiques	37
 <p>DEPA <i>N,N</i>-diéthylphénylacétamide</p>	1982	20-25 %	entre 6 et 8h	Faible toxicité	42,43
 <p>IR 3535® <i>N</i>-butyl-<i>N</i>-acétyl-3-éthylaminopropionate</p>	1930	20 %	de 1,5 à 10h	Moins toxique que le DEET Large spectre d'action	44,45
 <p>KBR 3023 Bayrepel® ou picaridine</p>	1990	30g/L	~ DEET	Pas d'accumulation, excrétion rénale rapide	46,47

Le développement de la chimie de synthèse a ensuite progressé vers la recherche de nouveaux principes actifs comme le *N,N*-diéthylphénylacétamide^{42,43} (DEPA), l'IR 3535^{44,45} et le KBR 3023.^{46,47} D'un point de vue structural, le KBr 3023, inspiré par la modélisation moléculaire, possède la même configuration spatiale que le DEET. Le KBR 3023 et l'IR 3535 auraient une activité répulsive comparable à celle du DEET selon leur concentration, mais ils requièrent des études toxicologiques plus approfondies pour une prescription généralisée.

L'efficacité d'un répulsif est bien corrélée à la concentration en principe actif. On constate que les concentrations optimales peuvent varier selon le produit (30 à 50 % pour le DEET, 20 % pour le KBR 3023, 20 à 35 % pour l'IR 3535). Les concentrations locales sont souvent maintenues par des applications répétées mais celles-ci peuvent néanmoins provoquer chez l'Homme des manifestations cutanées (eczéma), des réactions allergiques ou encore une neurotoxicité jusqu'à l'encéphalite sévère chez l'enfant et l'adulte.³⁹

Les risques observés dans l'utilisation des répulsifs ont fait évoluer la législation. Depuis 2009, la réglementation européenne des produits « biocides » (98/8/CE) intègre désormais les répulsifs synthétiques dont l'exploitation nécessite désormais une autorisation de mise sur le marché (AMM).⁴⁸ La révision des AMM par l'AFSSAPS en 2010⁴⁹ prolongeait l'autorisation du DEET, de l'IR 3535 et du KBR 3023 mais préconisait le retrait du DMP et de l'EHD du marché.

II - 2.2. Les répulsifs naturels

Depuis l'Égypte ancienne, les substances naturelles sont recensées dans la pharmacopée traditionnelle pour leurs propriétés répulsives contre les piqûres de moustiques *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*.³⁷ Avec les progrès scientifiques et techniques, de nombreux répulsifs naturels ont été ensuite mis à disposition sous forme d'huiles essentielles (Tableau III).⁵⁰

Un recensement des huiles essentielles peut indiquer la partie du végétal utilisé, les constituants actifs suspectés ou confirmés et leur efficacité à assurer une protection (pouvoir répulsif), la durée de protection et le spectre d'action vis-à-vis des vecteurs considérés dans les tests qui n'ont été standardisés qu'à partir de 1996 par l'OMS.⁵¹

Tableau III. Caractéristiques de quelques huiles essentielles.

Plante	Partie	Composés majoritaires de l'huile (%)	Propriétés	Limites de confiance à 95% x 10 ⁻⁵	Durée de protection	Vecteur	Test d'activité	réf
<i>Mentha piperita</i> (Lamiaceae)	Feuilles	Menthol (81), menthone (6), isomenthone (5)	Répulsion : 92,6 ± 9,9 % Répulsion : 100 ± 0,0 % Répulsion : 84,5 ± 4,2 %		9,6 h 11,0 h 6,7 h	<i>An. Culicifacies</i> <i>An. Annularis</i> <i>C. quinquefasciatus</i>	sur humain	52
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Rhizome	ar-turmérone (32), α -turmérone (13), β -turmérone (12), (Z) β -ocimène (5,5)	Répulsion : 100 % Répulsion : 100 %		8 h 5 h	<i>An. dirus</i> <i>C. quinquefasciatus</i>	WHO 1996 /sur humain	53,54
<i>Conyza newii</i> (Asteraceae)		Périllaldéhyde (29), 1,8-cinéole (10), alcool périllylique (4), limonène (7)	RD ₅₀ [†] = 8.9.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	1, 11	-	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	55
<i>Plectranthus marruboides</i> (Lamiaceae)		Camphre (49), 1,8-cinéole (9), <i>p</i> -cymène (3), fenchone (2), isocaryophyllène (2)	RD ₅₀ = 8.9.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	1, 16	-	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	55
<i>Lippia javanica</i> (Verbenaceae)		Oxyde de limonène (39), <i>cis</i> -verbénol (11), verbénone (6), linalol (3), limonène (2,5), α -terpinéol (2)	RD ₅₀ = 26.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	15, 31	-	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	55
<i>Lippia ukrambensis</i> (Verbenaceae)		Camphre (40), camphène (9), 1,8-cinéole(2,5)	RD ₅₀ = 43.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	18, 55	-	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	55
<i>Croton pseudopulchellus</i> Pax (Euphorbiceae)		Linalol (45), oxyde de caryophyllène (39), γ -terpinène (8), 1-méthylpyrrole (8)	RD ₅₀ = 3,74.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	1,85, 4,98		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56
<i>Croton pseudopulchellus</i> Pax (Euphorbiceae)		Linalol (45), oxyde de caryophyllène (39), γ -terpinène (8), 1-méthylpyrrole (8)	RD ₅₀ = 3,74.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	1,85, 4,98		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56

[†]RD₅₀ (Repellent Dose) : concentration qui repousse 50 % des moustiques adultes. Les valeurs de RD₅₀ des huiles essentielles sont calculées par des analyses par la méthode des probits.⁵⁵

Tableau III (suite). Caractéristiques de quelques huiles essentielles.

Plante	Partie	Composés majoritaires de l'huile (%)	Propriétés	Limites de confiance à 95% x 10 ⁻⁵	Durée de protection	Vecteur	Test d'activité	réf
<i>Mkilua fragans</i> Verdc. (Annonaceae)		Oxyde de caryophyllène (77) 4-isopropylbenzèneméthanol (12), carvone (8), linalol (2), camphre (1)	RD ₅₀ = 9,21.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	2,45, 5,34		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56
<i>Ocimum forskolei</i> Benth. (Lamiaceae)		Fenchone (83), camphre (10), β-myrcène (5), α-pinène (2)	RD ₅₀ = 9,62.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	6,83, 8,95		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56
<i>Ocimum fischeri</i> Guerke (Lamiaceae)		Eugénol (89), terpinolène (6), β-myrcène (5)	RD ₅₀ = 0,67.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	0,35, 2,51		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56
<i>Plectranthus longipes</i> Baker (Lamiaceae)		Carvacrol (75), γ-terpinène (15), oxyde de caryophyllène (4), terpinén- 4-ol (2), α-terpinène (2), β-myrcène (2)	RD ₅₀ = 1,93.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	1,54, 3,56		<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain	56
<i>Rosmarinus officinalis</i> (Lamiaceae)		Camphre (34), verbénone (25)	RD ₉₅ = 18,5 mg/mat RD ₉₅ = 24,1 mg/mat RD ₉₅ = 27,8 mg/mat	- - -	- - -	<i>An. Stephensi</i> <i>Ae. aegypti</i> <i>C. quinquefasciatus</i>	olfactomètre	57,58
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Lauraceae)			RD ₉₅ = 23,0 mg/mat RD ₉₅ = 28,4 mg/mat RD ₉₅ = 20,6 mg/mat	- - -	- - -	<i>An. Stephensi</i> <i>Ae. aegypti</i> <i>C. quinquefasciatus</i>	olfactomètre	57
<i>Aloysia citriodora</i> (Verbenaceae)		Géranial (23), néral (20), α-thujone (14)	Concentration = 12,5%		1,5h	<i>Ae. Aegypti</i>	sur humain	58
<i>Baccharis spartioides</i> (Asteraceae)		Camphre (50,5), (E)-caryophyllène (3,5), oxyde de caryophyllène (1,6)	Concentration = 12,5%		1,5h	<i>Ae. Aegypti</i>	sur humain	58
<i>Zanthoxylum piperium</i> (Rutaceae)	Fruit	Limonène (38), sabinène (13) β-myrcène (7)			1h	<i>Ae. aegypti</i>		59
<i>Zingiber officinalis</i> Linn (Zingiberaceae)	Rhizome		Concentration = 4,0 mg.cm ²		2h	<i>C. quinquefasciatus</i>	WHO 1996 /sur humain	60

Les données quantitatives sur la proportion des constituants des mélanges complexes semblent indiquer que l'effet répulsif et/ou insecticide est relié aux composés majoritaires et que le spectre d'action peut varier selon les espèces. Par exemple, les huiles essentielles de citronnelle extraite d'espèces du genre *Cymbopogon* (Poaceae) sont couramment utilisées contre *Aedes aegypti*,⁶¹ *Anopheles stephensi* et *Culex quinquefasciatus*⁶² tandis que celle extraite de *Cymbopogon citratus* n'a démontré une protection significative (5 heures) que pour *Culex quinquefasciatus* dans les conditions de laboratoire.⁶³

La chimie analytique a ensuite permis d'isoler, d'identifier et de quantifier les constituants volatils des mélanges complexes. Les données sur les répulsifs ont débouché sur une première classification des répulsifs à partir de leurs structures chimiques. Les monoterpènes oxygénés (aldéhydes, alcools, cétones et éthers-oxydes) constituent la plus grande classe de composés actifs (Schéma 5).

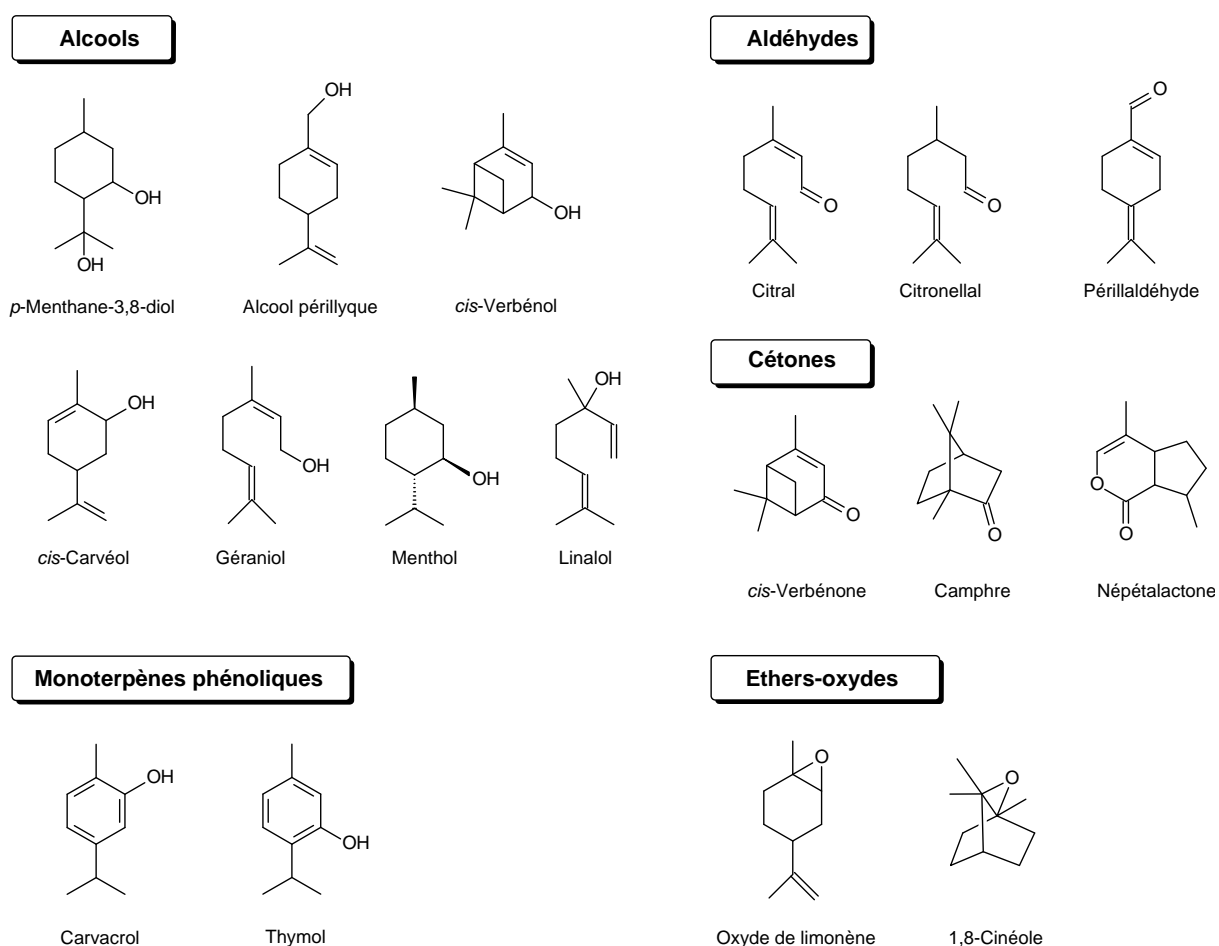


Schéma 5. Exemples de monoterpènes oxygénés.

L'intérêt des substances naturelles comme alternative aux produits synthétiques a été démontré dans plusieurs études. Par exemple, dans une étude comparative de six huiles essentielles de plantes africaines sur *Anopheles gambiae*, Omolo et al.⁵⁵ démontrent l'activité supérieure des monoterpènes oxygénés (géraniol, (*R*)-(+)-citronellal, alcool (*S*)-(-)-périllylique, (*S*)-(-)-*cis*-verbénol, (*S*)-(-)-*cis*-carvéol et (*S*)-(-)-périllaldéhyde) par rapport au DEET contre *Anopheles gambiae*.

Des variations structurales relativement simples des constituants chimiques peuvent être à l'origine des différences observées dans leur activité ou leur spectre d'action. Par exemple, pour les monoterpènes hydrocarbonés (Schéma 6), l' α -terpinène extraite de l'huile de *Thymus vulgaris* (Lamiaceae) possède une activité répulsive et procurerait une durée de protection supérieure à celle du DEET contre *Culex pipiens*⁶⁴ alors que le limonène n'est décrit comme insecticide⁶⁵ ou comme répulsif que pour *Aedes aegypti*.⁵⁸

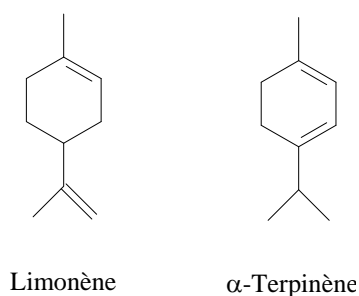


Schéma 6. Exemples de monoterpènes hydrocarbonés isomères.

Pour les sesquiterpènes, il a été également observé que l'isocaryophyllène présente un effet répulsif⁵⁸ tandis que l'oxyde de caryophyllène (Schéma 7) n'est décrit que pour son effet larvicide avec l'huile essentielle de *Hyptis pectinata* (Lamiaceae).⁶⁶

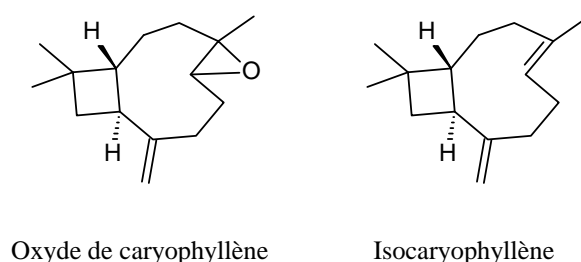


Schéma 7. Exemples de sesquiterpènes.

En 2009, Zhang et *al.*⁶⁷ ont démontré l'activité répulsive de l'isolongifolénone, sesquiterpène naturel présent en très faible quantité (0,6 %) dans l'huile essentielle de *Humiria balsamifera* (Humiriaceae),⁶⁸ à la fois contre *Aedes aegypti* et *Anopheles stephensis*. Les résultats des tests *in vitro* montrent que ce constituant minoritaire possède un taux de répulsion (0,92) supérieur à celui du DEET (0,81) contre *Aedes*. Même en tant que constituant minoritaire, l'isolongifolénone présente un intérêt pour la mise au point des répulsifs puisqu'il peut être synthétisé très simplement à partir de l'isolongifolène disponible commercialement à faible coût (Schéma 8).⁶⁹

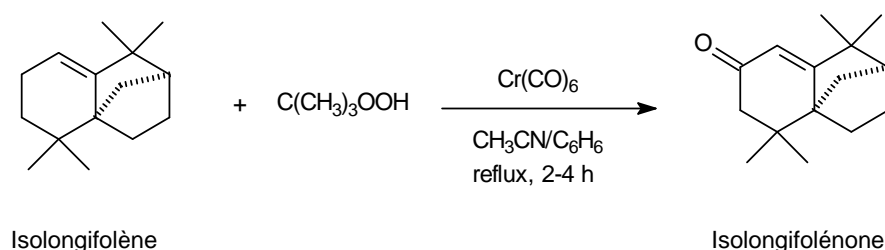


Schéma 8. Synthèse de l'isolongifolénone.

De certaines études, il a été déduit que l'activité des mélanges complexes serait reliée à la proportion relative des constituants. Il a été démontré que l'activité des huiles essentielles de certaines espèces d'*Eucalyptus* (Myrtaceae) contre *Aedes aegypti* est corrélée à la présence majoritaire du 1,8-cinéole,⁷⁰ un test à l'état pur ayant montré que ce composé repousserait les moustiques *Culex pipiens* pendant une durée de deux heures.⁷¹

De manière similaire, le menthol, constituant majoritaire de l'huile essentielle de *Mentha piperita* (Lamiaceae), serait le principal responsable de l'effet répulsif⁵² contre *Culex quinquefasciatus* tandis que le camphre (cétone) aurait des propriétés répulsives contre *Anopheles gambiae*.^{55,58}

Cependant, d'autres expériences ont montré que ce type de corrélation ne pouvait être généralisé. Par exemple, il a été montré que les composés minoritaires de trois huiles essentielles de la famille des Lamiaceae, *Plectranthus marrubioides*,⁵⁵ *Ocimum fischeri* ou encore *Ocimum forskolei*⁵⁶ contribueraient à l'activité répulsive (Tableau IV). En effet, le mélange reconstitué des composés majoritaires de *P. marrubioides* montre une activité dix fois moins élevée que celle observée avec l'extrait naturel. Ceci semble indiquer que l'activité répulsive d'une huile essentielle peut reposer sur un effet synergique des constituants majoritaires ou minoritaires.

Tableau IV. Activité d'huiles essentielles et du mélange synthétique des composés majoritaires.

Plante	Activité de l'huile essentielle	Activité du mélange reconstitué des composés majoritaires
<i>Plectranthus marrubioides</i> (Lamiaceae)	RD ₅₀ = 8,9.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	RD ₅₀ = 90.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²
<i>Ocimum fischeri</i> (Lamiaceae)	RD ₇₅ = 791.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	RD ₇₅ = 1965,5.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²
<i>Ocimum forskolei</i> (Lamiaceae)	RD ₇₅ = 3370,7.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²	RD ₇₅ = 7278.10 ⁻⁵ mg.cm ⁻²

La variation de l'activité répulsive a été également observée avec deux chémotypes d'un même extrait. Deux chémotypes A et B de *Nepeta cataria* contenant la népétalactone a montré une activité légèrement différente (RD₅₀ = 0,081 mg.cm⁻² et 0,091 mg.cm⁻² respectivement) contre *An. Gambiae*, mais toujours supérieure à celle du DEET (RD₅₀ = 0,12 mg.cm⁻²) (Tableau V).⁷² Sur cet exemple, la variation d'activité observée entre les deux chémotypes reste relativement faible pour caractériser correctement les constituants actifs responsables du pouvoir répulsif de l'huile essentielle.

Tableau V. Composition chimique et activité de deux chémotypes de *Nepeta cataria*.

Plante	Constituants de l'huile	Activité de l'huile	Vecteur	Test d'activité
<i>Nepeta cataria</i> (Lamiaceae)				
Chémotype A	(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-népétalactone (92), (<i>E</i>)-caryophyllène (8)	RD ₅₀ = 0,081 mg.cm ⁻²	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain
		RD ₅₀ = 0,34 mg.cm ⁻²	<i>C. quinquefasciatus</i>	
Chémotype B	(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-népétalactone (17), (4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-népétalactone (70), (<i>E</i>)-caryophyllène (13)	RD ₅₀ = 0,091 mg.cm ⁻²	<i>An. gambiae</i>	WHO 1996 /sur humain
		RD ₅₀ = 0,074 mg.cm ⁻²	<i>C. quinquefasciatus</i>	

Cette même étude montre que l'activité répulsive peut dépendre de la proportion relative des deux isomères de la népétalactone ou bénéficier de l'effet synergique produit par la népétalactone et le (*E*)-caryophyllène.⁷² De même, l'activité répulsive a été corrélée à la stéréochimie d'un constituant actif, comme dans le cas du citronellal ou l'isomère (*R*) majoritaire dans l'huile de *Cymbopogon citratus* (90%)⁷³ serait responsable de l'effet répulsif.⁶³

Enfin, l'évaluation des risques associés à l'utilisation des produits de synthèse ont conduit à privilégier des produits naturels pour les populations sensibles. Ainsi, le

p-menthane-3,8-diol (PMD) ou Citriodiol[®], principe actif naturel extrait de l'*Eucalyptus citriodora*,⁷⁴ a démontré une activité variable selon la concentration en laboratoire (30 minutes à 10 % , 12 heures à 20-30 % contre *Anopheles stephensi*).⁷⁵ Il a été recommandé en application cutanée pour les enfants de moins de 12 ans en raison d'une bonne tolérance.⁷⁶

Ces divers exemples confirment l'intérêt des substances naturelles, sans pour autant pouvoir rationaliser leur exploitation. Néanmoins, les données actuelles ouvrent des perspectives intéressantes.

II - 3. Mécanisme d'action

La recherche de l'hôte par les moustiques femelles, principaux vecteurs d'agents pathogènes, est initiée par tous les comportements associés à la prise d'un repas sanguin. Les moustiques sont sensibles à des stimuli visuels, thermiques et olfactifs émis par l'hôte.

Lorsque le moustique est à proximité de l'hôte, les stimuli visuels et thermiques jouent un rôle dans l'activation et l'orientation du moustique. Quant aux stimuli olfactifs, les études ont montré le rôle de récepteurs sensoriels localisés au niveau des antennes des moustiques.^{77,78} Divers chimioattracteurs des moustiques ont été mis en évidence (Schéma 9).^{79,80} Ces signaux adressés aux récepteurs seraient déterminants dans le mécanisme de reconnaissance hôte-vecteur.

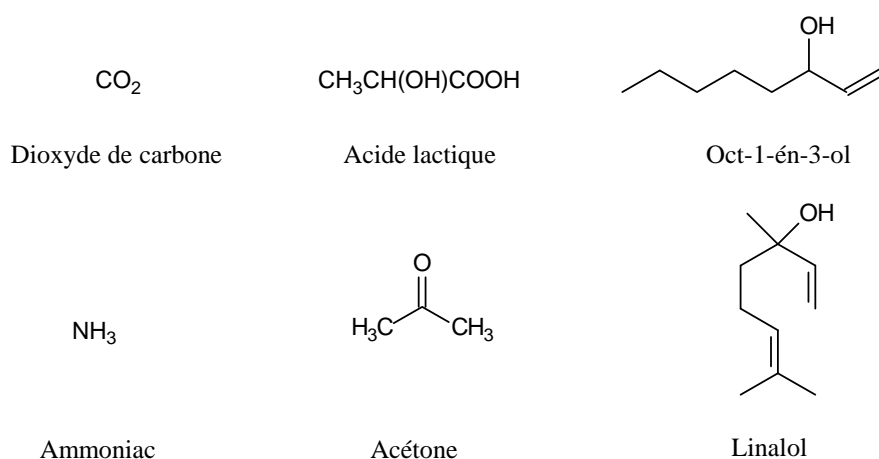


Schéma 9. Composés organiques volatils attracteurs de moustiques.

L'acide lactique, l'oct-1-én-3-ol⁸¹ et surtout le dioxyde de carbone,⁸² l'un des plus importants chimioattracteurs émis lors de la perspiration humaine et des odeurs corporelles, attirent particulièrement les moustiques *Aedes aegypti* et *Anopheles gambiae*.

Ces derniers sont également attirés par les acides carboxyliques, l'ammoniac et d'autres composés présents dans la sueur humaine.⁸³⁻⁸⁵ Récemment, il a été démontré que le linalol aurait des propriétés à la fois attractives et répulsives.⁸⁶

Dans la plupart des cas, la combinaison de chimioattracteurs augmente considérablement la réponse comportementale d'orientation des moustiques vers l'hôte alors que certains chimioattracteurs présentés seuls ne provoqueraient aucune réponse ou des réponses très faibles.^{81,86,87} Par exemple, l'acide lactique produit par le métabolisme humain n'engendre pas de réponse attractive pour *Anopheles gambiae* s'il est présenté seul mais cette réponse augmente significativement à partir d'un mélange acide lactique/dioxyde de carbone.⁸⁸ Le mélange acide lactique/octénol est une composition plus attractive pour *Aedes albopictus* que l'octénol ou l'acide lactique seul.⁸⁹

En 1985, Davis⁹⁰ avait proposé cinq modes d'action potentiels des répulsifs : l'inhibition d'un signal attractif, l'inversion de la perception du signal attractif en un message irritant, l'activation d'un récepteur qui pourrait perturber ou entraîner une réponse comportementale inappropriée, l'activation d'un autre récepteur et enfin l'activation de différents récepteurs provoquant simultanément la perte du signal spécifique lié à la localisation de l'hôte. Jusqu'à présent, les mécanismes d'action des répulsifs n'ont pas été clairement établis.

Les recherches ont été ainsi dirigées vers l'identification des substances chimiques naturelles ou synthétiques du répulsif qui bloqueraient la détection de molécules attractives pour les moustiques. L'efficacité du répulsif serait liée à la capacité des composés volatils à former une barrière de vapeur.⁹¹

Il est établi que le système olfactif des moustiques est composé de récepteurs olfactifs (ORNs : *olfactory receptor neurons*) qui sont les principaux sièges de détection des odeurs.^{92,93} La compréhension du mécanisme de reconnaissance du moustique fait désormais l'objet d'études électrophysiologiques pour identifier des gènes régulateurs du comportement du moustique dans sa reconnaissance de l'hôte.⁹⁴

En 2006, le principal récepteur olfactif d'acides aminés CqOr7 de *Culex quinquefasciatus* a été identifié et caractérisé.⁹⁵ Sur ces bases, le mécanisme d'action du DEET a pu être établi.⁹⁶ Ce dernier bloquerait la reconnaissance de l'acide lactique et de l'oct-1-én-3-ol par le corécepteur olfactif OR83b (Figure 4).

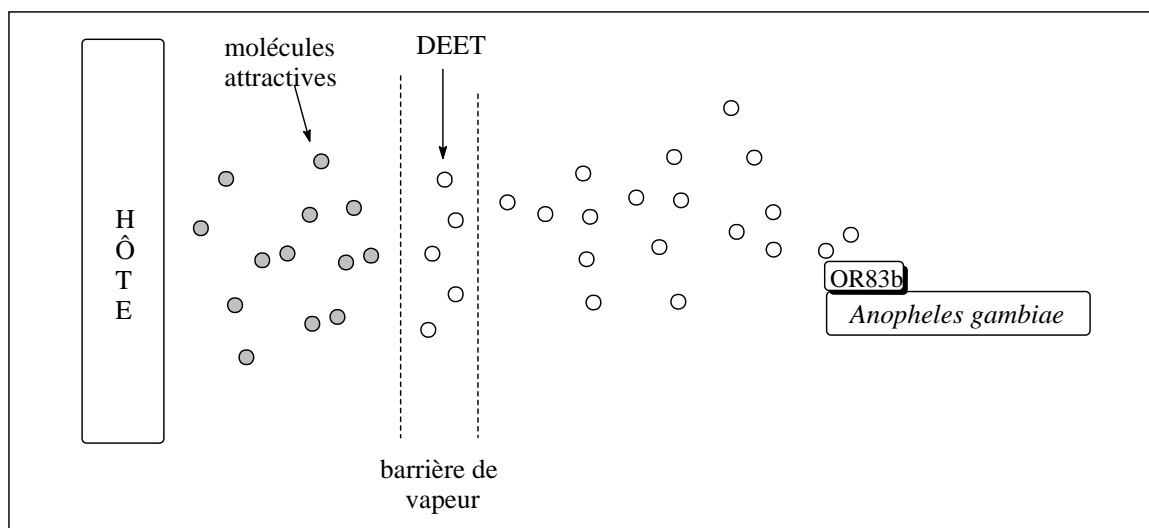


Figure 4. Mécanisme d'action du DEET contre *Anopheles gambiae*.

II - 4. Limites

Comme indiqué précédemment, le pouvoir répulsif d'un constituant chimique est notamment relié à sa volatilité pour assurer une durée de protection suffisante. L'efficacité du dispositif chimique doit aussi intégrer sa tolérance vis-à-vis de l'organisme et de l'environnement.

Pour les répulsifs synthétiques, les limites du DEET tiennent à sa neurotoxicité réévaluée⁹⁷ et aux effets secondaires parfaitement caractérisés (irritations, allergies, encéphalite, toxicité cardiovasculaire...). D'un point de vue toxicologique, il a été démontré que 30 % de la dose appliquée est absorbée par voie cutanée quand seulement 10 à 15 % sont excrétés par voie urinaire. Son confort d'utilisation reste également limité par les dommages qu'il cause aux matières plastiques et à certains tissus synthétiques.

Pour les répulsifs naturels, l'exploration des ressources montre une richesse dont l'exploitation n'est pas encore rationalisée.

Si le recours aux répulsifs naturels tient plus à une attitude culturelle, leur développement industriel reste relativement restreint par la faible persistance de l'effet répulsif alors que l'activité est bien caractérisée.^{98,99} Par exemple, les huiles essentielles extraites des plantes *Zanthoxylum piperitum* (Rutaceae), *Anethum graveolens* (Apiaceae) and *Kaempferia galangal* (Zingiberaceae) ne procurent qu'une durée de protection d'une heure, de trente minutes et de quinze minutes respectivement contre *Aedes aegypti*.⁵⁹ L'huile extraite de *Zingiber officinalis*

(Zingiberaceae) procure uniquement une heure de protection contre *Culex quinquefasciatus* à une concentration de 3 mg.cm^{-2} .⁶⁰ La prolongation de l'effet peut être obtenue par des applications répétées, mais cette pratique entraîne une deuxième limitation liée à la faible tolérance du produit par l'organisme (irritations ou réactions allergiques).

L'efficacité des répulsifs dépend de deux paramètres. Le premier paramètre est de nature physicochimique et tient à la volatilité des constituants actifs alors que le deuxième paramètre est de nature biologique par rapport à la tolérance du dispositif chimique par l'organisme. Le développement de répulsifs efficaces doit donc considérer les moyens de contourner les propriétés physicochimiques et/ou biologiques défavorables.

III - PHARMACOMODULATION DES PRINCIPES ACTIFS

La faible solubilité, la volatilité relativement élevée des huiles essentielles et les effets secondaires (irritations, allergies) résultant de sur-concentrations locales du principe actif sont les principales limitations à leur mise en œuvre. La caractérisation d'un répulsif efficace prendra donc en compte la durée de protection qu'il procure, une tolérance maximale pour l'utilisateur et dans l'idéal, une toxicité minimale pour l'Homme et l'environnement.

III - 1. Formulation

III - 1.1. Encapsulation

L'essor des biotechnologies a fortement contribué au développement de nouvelles formulations, en particulier pour la vectorisation de principe actif. L'encapsulation des répulsifs synthétiques et naturels a été envisagée pour optimiser leur durée de protection et préserver le principe actif d'une biodégradation rapide *in vivo*.

Pour les répulsifs naturels, l'encapsulation a été étudiée pour la formulation de l'huile essentielle. Par exemple, la technique mise au point pour les huiles essentielles de *Zanthoxylum limonella* (Rutaceae)¹⁰⁰ ou de la citronnelle¹⁰¹ montre qu'il est possible d'assurer une libération contrôlée de l'huile essentielle pour potentialiser sa durée d'action. Dans ce cas, l'encapsulation permettrait d'améliorer la biodisponibilité des principes actifs du mélange complexe.

L'encapsulation a été aussi envisagée en tirant profit d'un support physique autre que la surface à traiter. Miro Specos et *al.*¹⁰² ainsi que N'Guessan et *al.*¹⁰³ ont développé la microencapsulation pour les matières textiles. Il a été ainsi montré que l'incorporation d'huile de citronnelle encapsulée dans la matière textile améliore la durée de protection tout en maintenant un effet répulsif supérieur à 90 % durant trois semaines.¹⁰² De manière similaire, l'imprégnation de moustiquaires par une combinaison de DEET encapsulé et d'un insecticide permet, dans les conditions de laboratoire, de maintenir un effet répulsif d'au moins six mois.¹⁰³

Enfin, la technique d'encapsulation a été testée pour réduire la toxicité des agents chimiques. A titre d'exemple, une solution de microcapsules de DEET à base de polysaccharides permettrait de diminuer le taux d'absorption cutanée du DEET de 25 à 35 %.¹⁰⁴

III - 1.2. Effet synergique

L'effet synergique observé entre les constituants d'une huile essentielle a inspiré la formulation de plusieurs principes actifs ou l'association de plusieurs excipients. Dès 1975, Khan et *al.*¹⁰⁵ avaient montré que la formulation du DEET avec des agents fixateurs commerciaux (paraffine, acide salicylurique, huile de coco, huile d'ambrette...) augmente l'effet répulsif contre *Aedes aegypti*.

Sur le même principe, trois huiles essentielles *Zanthoxylum armatum* (Rutaceae), *Curcuma aromatica* (Zingiberaceae) et *Azadirachta indica* (Meliaceae) ont été formulées avec de l'huile de moutarde ou de l'huile de coco.¹⁰⁶ L'huile essentielle de *Zanthoxylum armatum* procure une protection supérieure aux répulsifs synthétiques ou le DMP avec une durée de 445 min dans l'huile de moutarde et de 404 min dans l'huile de coco à une concentration de 0,57 mg.cm⁻² contre les moustiques du genre *Anopheles* ou *Culex*. La nature de l'adjuvant semble influencer l'efficacité de l'huile essentielle extraite de *Zanthoxylum limonella* (Rutaceae) contre *Aedes albopictus*, dont la durée de protection est plus élevée dans l'huile de moutarde que dans l'huile de coco.¹⁰⁷

La vanilline a souvent été sélectionnée comme additif dans diverses études sur les répulsifs contre *Aedes aegypti*,^{59,108} *Anopheles dirus* et *Culex quinquefasciatus*.⁵³ En présence de 10% de vanilline, l'huile essentielle de *Zanthoxylum piperitum* (Rutaceae) protège deux

fois plus longtemps que l'huile essentielle seule contre *Aedes aegypti* dans différentes conditions de stockage du produit (température et temps de conservation) et sans générer d'effets indésirables (irritations, allergies, démangeaisons).¹⁰⁸ De même, une formulation de composés naturels (vanilline/huile de citronnelle) contre *Aedes aegypti* possède une activité répulsive comparable à celle de la vanilline avec le DEET.⁵³

L'effet synergique entre constituants chimiques a été démontré dans une étude visant à contourner la résistance développée par *Anopheles gambiae*.^{109,110} L'association d'un insecticide non-pyréthrinoïde (profoxur) et d'un répulsif synthétique (DEET) serait plus efficace que l'utilisation indépendante des deux produits. La combinaison présenterait également un effet plus important que celui observé avec la delthamétrine, un pyréthrinoïde de synthèse généralisé dans la lutte préventive.

Si ces solutions techniques ouvrent des perspectives intéressantes, l'interprétation de l'effet synergique n'a pas encore été donnée. Mais il est probable que cette interprétation repose sur la physicochimie des mélanges qui permet soit de moduler la volatilité des principes actifs, soit de favoriser une meilleure adhérence du répulsif avec la surface d'application.

III - 2. Potentialisation d'un mélange complexe

L'activité répulsive de l'huile essentielle de cataire *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae) a été parfaitement établie par la présence de népétalactone. Spero et al¹¹¹ ont montré qu'un traitement chimique de l'huile essentielle permet de potentialiser son activité. L'hydrogénation catalytique de l'huile essentielle modifie sa composition initiale, notamment par la formation de trois diastéréoisomères de la dihydronépétalactone (DHN) dans des proportions s'élevant à 70 % (Schéma 10).

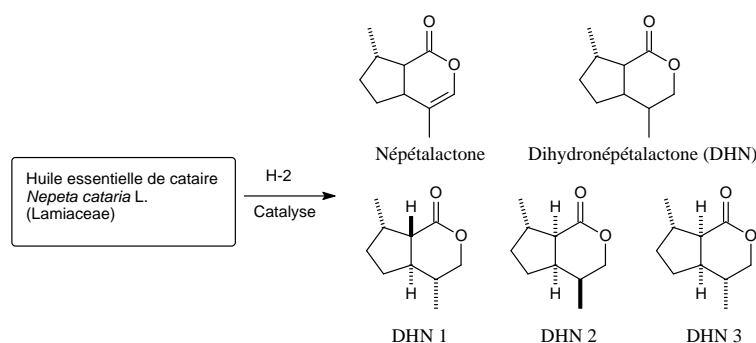


Schéma 10. Bilan chimique de l'hydrogénation de l'huile essentielle de cataire *Nepeta cataria* L.

Les tests *in vivo* sur *Aedes intrudeus* ont permis d'évaluer la durée de protection de l'huile modifiée et de montrer que l'activité pouvait encore être améliorée par sa concentration et sa formulation (Tableau VI ci-après). Une étude comparative dans les conditions de laboratoire¹¹² montre qu'une solution éthanolique à 7 % de l'huile essentielle de cataire hydrogénée procure une durée de protection comparable à celle d'une solution à 25 % de DEET (336 min) et de Picaridine (324 min) ou supérieure à celle d'une solution à 25 % de l'IR 3535 (180 min) ou à 40 % de PMD (228 min).

Tableau VI. Durée de protection de l'huile essentielle de cataire hydrogénée.

Formulation	Concentration	Durée de protection (min) contre <i>Aedes intrudeus</i> (Maine)
Solution éthanolique	7 %	257 ± 59
Lotion	7 %	> 453 ± 17
Solution éthanolique	15 %	457 ± 18
Lotion	15 %	> 480

L'huile essentielle d'*Eucalyptus citriodora* (Myrtaceae), riche en citronellal (74 %), procure un temps de protection limitée de 22 minutes contre *Aedes aegypti* à une concentration de 20 %.¹¹³ Drapeau et al¹¹³ ont montré que la durée de protection pouvait être améliorée en modifiant la composition de l'huile essentielle par catalyse acide. Le traitement chimique produit dans ce cas du *para*-menthane-3,8-diol (64 %) déjà répertorié pour ses propriétés répulsives (Schéma 11).

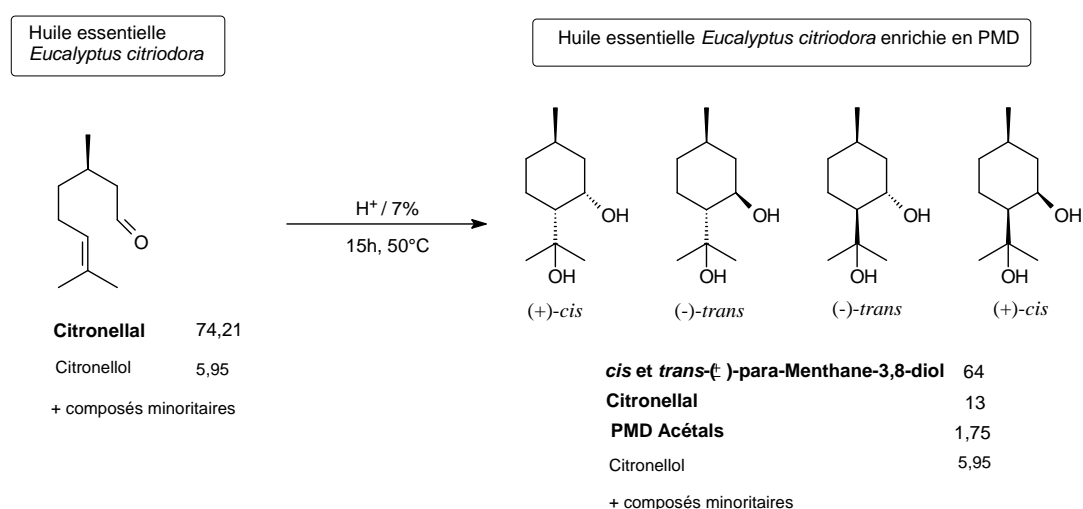


Schéma 11. Bilan chimique d'un traitement acide de l'huile essentielle *Eucalyptus citriodora*.

Une étude comparative en solution alcoolique à 20 % montre que l'huile essentielle modifiée possède une durée de protection bien supérieure (312 min) à celle de la composition originale (22 min) mais comparable à celle du DEET (380 min). L'hypothèse d'un effet synergique entre les constituants de l'huile essentielle modifiée a été confirmée pour interpréter la potentialisation de l'activité répulsive. En effet, une solution pure de PMD procure une durée de protection inférieure (196 min) à celle de l'huile essentielle de composition modifiée par le traitement chimique (64 % de PMD, 13 % de (*R*)-(+)-citronellal, 6 % de citronellol en plus d'autres terpènes hydrocarbonés, sesquiterpènes et acétals détectés à de faibles concentrations). Les analyses thermogravimétriques ont également montré que l'huile essentielle modifiée présente un taux d'évaporation de 15 % après 24h à 33°C contre 70 % pour l'huile essentielle.

III - 3. Conception rationnelle

La caractérisation d'un nombre important de principes actifs a naturellement ouvert des perspectives pour la conception rationnelle de nouveaux composés de synthèse, à partir des corrélations entre l'activité et les paramètres structuraux et/ou physicochimiques.^{55,91}

Les premières études avaient permis de sélectionner les oximes, les amides, les imides, les alcools, les aldéhydes et les cétones (monoterpènes) pour la présence d'un atome d'oxygène par rapport aux monoterpènes non oxygénés.^{91,114} Un point d'ébullition compris entre 230-260°C et un poids moléculaire compris entre 146 et 257 g.mol⁻¹ caractérisaient également les composés les plus actifs.^{115,116}

Les études théoriques de structure-activité (QSAR) sur les répulsifs synthétiques conduisent à de bonnes corrélations en associant simultanément deux ou trois paramètres physicochimiques.¹¹⁷⁻¹²² Par exemple, les analyses effectuées avec le DEET, ses analogues aromatiques ou non,^{119,122} les diastéréoisomères d'AI3-37220 et la picaridine^{120,123} (Schéma 12) confirment l'importance de la liaison amide (N-C=O), du noyau aromatique et des centres de chiralité.¹¹⁸⁻¹²⁰

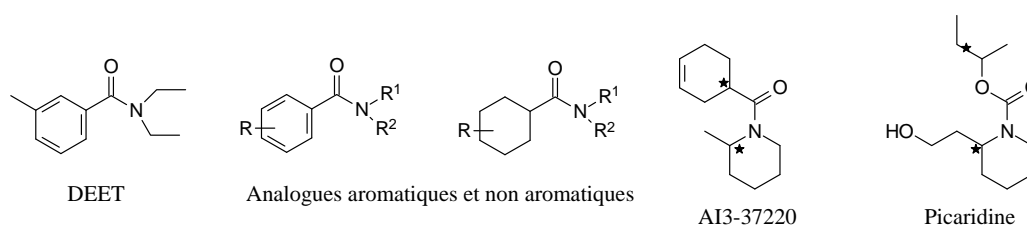


Schéma 12. DEET et ses analogues aromatiques et non aromatiques, AI3-37220 et picaridine.

L'activité répulsive a été également corrélée à la volatilité mesurée par la pression de vapeur ou le point d'ébullition. La modélisation mathématique (équation **E**) pour l'évaluation du temps de protection (PT) inclut la lipophilie (P), la pression de vapeur (VP) et la masse moléculaire (ML).¹²²

$$PT = a \log P + b \log VP + c \log ML + d \quad (\mathbf{E})$$

Pour mieux comprendre le mécanisme de répulsion et identifier de nouveaux candidats, une étude QSAR en trois dimensions brevetée en 2009¹²⁴ a été développée afin d'établir un modèle de pharmacophore à activité répulsive.¹²⁵ Le pharmacophore se caractériserait par trois sites hydrophobes (deux aliphatiques et un aromatique) et une liaison hydrogène accepteur.

Pour les répulsifs naturels, la modélisation moléculaire pourrait être mise à profit afin d'obtenir un modèle prédictif et d'identifier un (des) pharmacophore(s) susceptible(s) de présenter des propriétés répulsives parmi les ressources naturelles les plus intéressantes. Selon Omolo et al⁵⁵, l'activité répulsive s'expliquerait d'une part, par les paramètres structuraux des constituants de l'huile essentielle (monoterpènes cycliques et acycliques et sesquiterpènes) et d'autre part, par les groupements fonctionnels.

L'intérêt des substances naturelles a été prolongé par l'étude des dérivés potentiellement actifs et obtenus à partir des constituants facilement disponibles. Sur la base d'une étude QSAR¹²⁶ fixant les paramètres structuraux (cycle comportant un groupement oxygéné) et physicochimiques (poids moléculaire, point d'ébullition), une nouvelle classe de terpénoïdes produits à partir de l' α -pinène et le β -pinène a été identifiée comme répulsifs potentiels (Schéma 13).

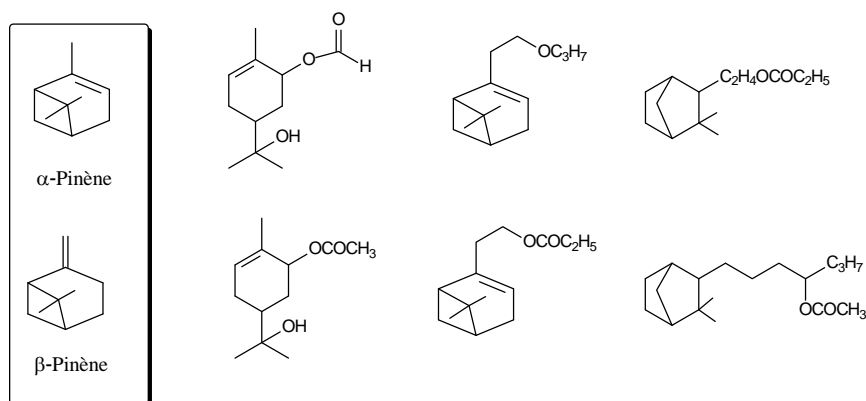


Schéma 13. Exemples de terpénoïdes dérivés de l' α -pinène et du β -pinène.

Le principe des études QSAR a conduit également à de bonnes corrélations sur des structures plus complexes. L'étude d'une série de sesquiterpènes isolés de l'amyris (*Amyris balsamifera* (Rutaceae)) et du siam-wood (*Fokiena hodginsii* (Cupressaceae)) a permis là encore de relier l'activité contre *Aedes aegypti* avec la structure et les propriétés électroniques (Schéma 14).¹²⁷ Il en ressort des études *in vivo* que le 10-épi- γ -eudesmol et l'hédycaryol ont des activités plus élevées que l'élémente et le *trans*-nérolidol.

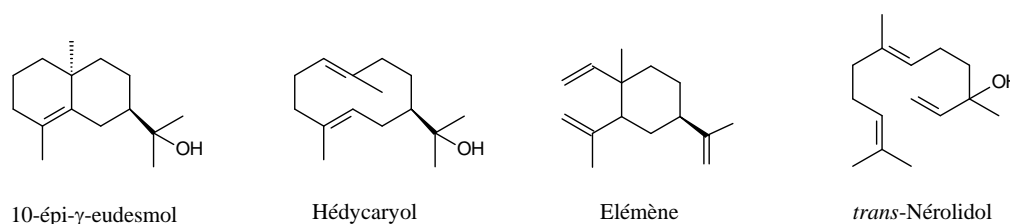


Schéma 14. Structures de sesquiterpènes.

III - 4. Prodrogues

Une prodrogue désigne un dérivé chimique d'un principe actif.¹²⁸ La forme modifiée vise principalement à contourner les paramètres physicochimiques et/ou biologiques défavorables du principe actif qui est libéré par le processus inverse de la synthèse. Ce concept est généralement appliqué pour un agent pharmaceutique en vue d'améliorer sa biodisponibilité et sa stabilité chimique (Tableau VII).¹²⁹⁻¹³²

Tableau VII. Objectifs de l'approche de prodrogues.

Objectifs pharmaceutiques	Objectifs pharmacocinétiques	Objectifs pharmacodynamiques
Améliorer la solubilité	Améliorer l'absorption	Activation de l'agent cytotoxique <i>in situ</i>
Améliorer la stabilité chimique	Réduire les métabolismes présystémiques	Masquer la drogue pour augmenter son index thérapeutique
Améliorer le goût et l'odeur	Prolonger ou réduire le temps d'action	
Réduire l'irritation et la douleur		
Réduire la toxicité	Cibler le site d'action	

En général, l'interconversion drogue-prodrogue repose sur une transformation bioréversible, la libération du principe actif étant généralement assurée par une activation métabolique (enzyme) ou une hydrolyse (Figure 5).¹³³

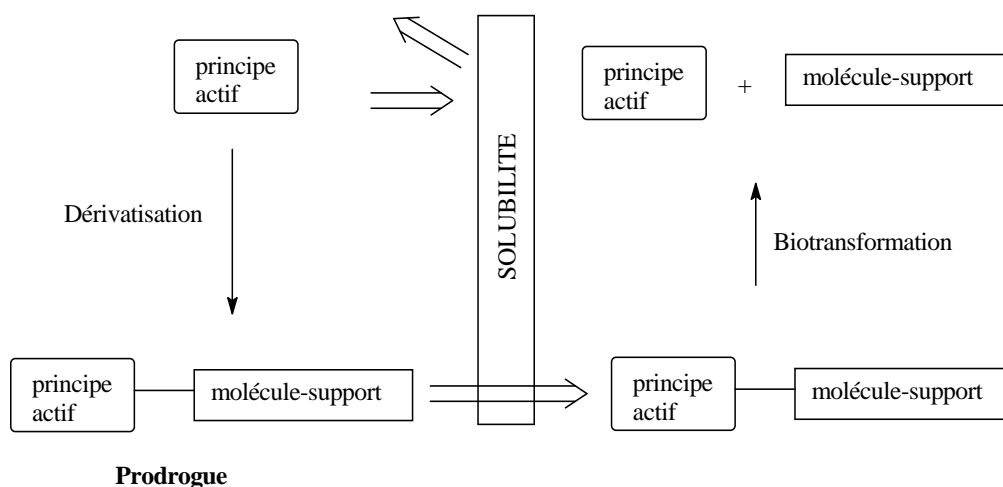


Figure 5. Illustration d'une stratégie de prodrogues pour l'application d'agent administré.

L'approche des prodrogues a été rarement décrite pour des principes actifs non administrés. Une étude de 2007 de Ohno et *al*¹³⁴ confirme pourtant l'intérêt d'une telle approche pour améliorer l'efficacité de l'imidaclopride, insecticide utilisé contre les cafards *Periplaneta americana* L. (Schéma 15). Il a été ainsi montré que le proinsecticide **I** permet d'augmenter la biodisponibilité de l'imidaclopride *in vivo*.

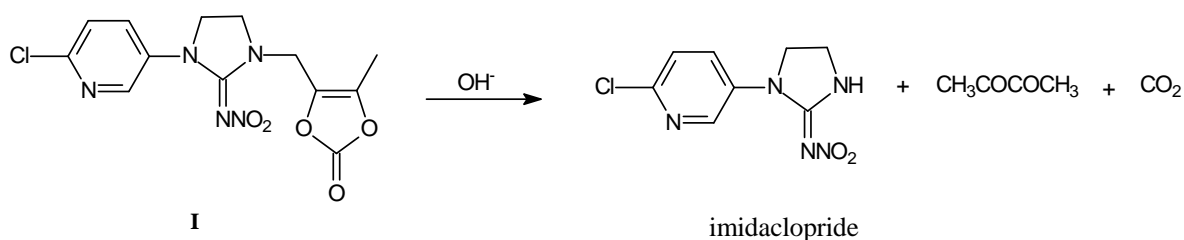
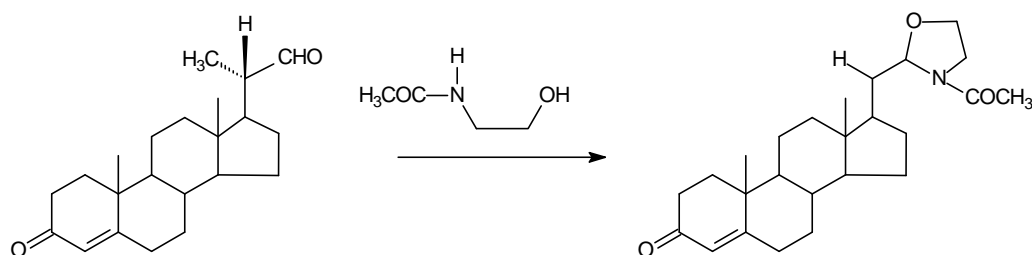


Schéma 15. Proinsecticide dérivé de l'imidaclopride.

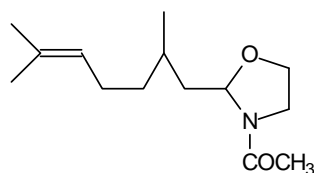
Les oxazolidines ont été décrites comme prodrogues de contraceptifs stéroïdiens administrés par voie orale. La fonction aldéhyde, plus réactive que la fonction cétone, est mis en réaction avec un *N*-acylaminoalcool pour conduire au dérivé hétérocyclique (Schéma 16).¹³⁵



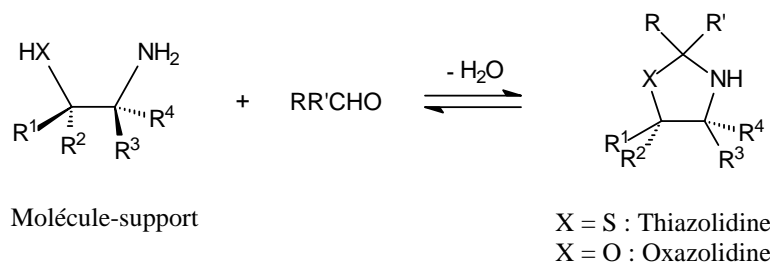
3-Oxopregn-4-ène-20β-carboxaldéhyde

Schéma 16. Conversion d'une hormone stéroïdienne en oxazolidines.

Les oxazolidines obtenues par conversion de terpènes ont été reportées dans la littérature pour une exploitation en tant que répulsifs. Les oxazolidines (et tétrahydrooxazines) dérivées de l'éthanolamine ont été décrites pour leur activité contre *Aedes aegypti* et autres insectes piqueurs,^{136,137} de même pour le 3-acétyl-2-(2',6-diméthylheptène-5'-yl)-2-oxazolidine dérivé acétamide complexe du citronellal (Schéma 17).¹³⁸ Cependant, les études ne précisent pas si l'activité observée est due au dérivé hétérocyclique lui-même ou à ses produits de biotransformation.

**Schéma 17.** 3-Acétyl-2-(2',6'-diméthylheptène-5'-yl)-2-oxazolidine.

Les travaux entrepris antérieurement au laboratoire avaient permis d'évaluer une stratégie de pharmacomodulation d'un répulsif naturel à partir de dérivés de type oxazolidine et thiazolidine (Schéma 18).²

**Schéma 18.** Conversion d'un répulsif naturel en oxazolidines et thiazolidines.

L'étude avait montré que la variation structurale apportée par les molécules-support permet d'obtenir des prodrogues de stabilités différentes pour un même principe actif.

Les tests de cytotoxicité permettaient également de conclure sur la toxicité plus faible des prodrogues par rapport au principe actif ou au DEET. Même si les tests d'activité *in vivo* contre *Aedes albopictus* demandent à être standardisés, la tolérance de ces prodrogues de substances naturelles vis-à-vis de l'organisme et de l'environnement est établie.

Conclusion

Les maladies transmissibles à l'Homme par les insectes constituent un enjeu planétaire de santé publique. La prévention de ces maladies repose sur deux principales stratégies, l'une basée sur le contrôle des vecteurs, l'autre concentrée sur la protection individuelle des hôtes potentiels. La deuxième stratégie à l'échelle d'une population humaine reste la plus fiable.

En l'absence de vaccins ou de traitements préventifs, les agents chimiques utilisés pour la mise à distance des vecteurs (insecticides ou répulsifs) restent une approche maîtrisable. Inspirée des traditions ancestrales, cette approche a bénéficié des progrès scientifiques et techniques pour la mise à disposition de produits finis qui doivent maintenant s'inscrire dans une démarche sécuritaire pour l'Homme et pour l'environnement.

Les répulsifs cutanés pour l'Homme offrent l'avantage de traiter directement la surface exposée aux risques qui est plus réduite qu'un espace à traiter. L'impact réévalué des répulsifs d'origine synthétique, dont le DEET qui constitue le « *gold standard* », conduit à reconsidérer les répulsifs d'origine naturelle qui sont maintenant caractérisés en grand nombre. Mieux tolérés d'un point de vue écologique, l'enjeu des principes actifs naturels réside maintenant dans des solutions techniques permettant d'améliorer leur durée d'action, leur spectre d'action compte-tenu de la diversité des vecteurs et leur profil toxicologique pour l'Homme.

Les stratégies utilisées pour les produits naturels reposent sur la potentialisation de leur activité répulsive, en considérant notamment les paramètres physicochimiques et/ou biologiques défavorables à leur mise en œuvre pratique. Les données de la littérature indiquent également l'intérêt de concentrer le principe actif ou le placer dans un effet synergique par combinaison avec un additif. Les travaux présentés ci-après s'inscrivent dans cette perspective à partir d'une approche de prodrogues.

CHAPITRE II

BIS(OXAZOLIDINES) SYMÉTRIQUES

Introduction

Les bis(oxazolidines) ont été exploitées dans divers domaines, de la chimie de synthèse à des applications biomédicales.¹³⁹⁻¹⁴⁴ Dans une approche de prodrogues, ces structures pourraient être mises à profit au même titre que les mono(oxazolidines), en concentrant cette fois-ci deux unités actives sur la même molécule-support. Ce chapitre décrit la synthèse et la caractérisation de bis(oxazolidines) symétriques (type **A**) dérivant du TRIS (**1**) et leurs homologues fonctionnalisés (type **A'**) qui auront l'avantage de moduler la balance hydrophile-lipophile des dérivés hétérocycliques (Schéma 19).

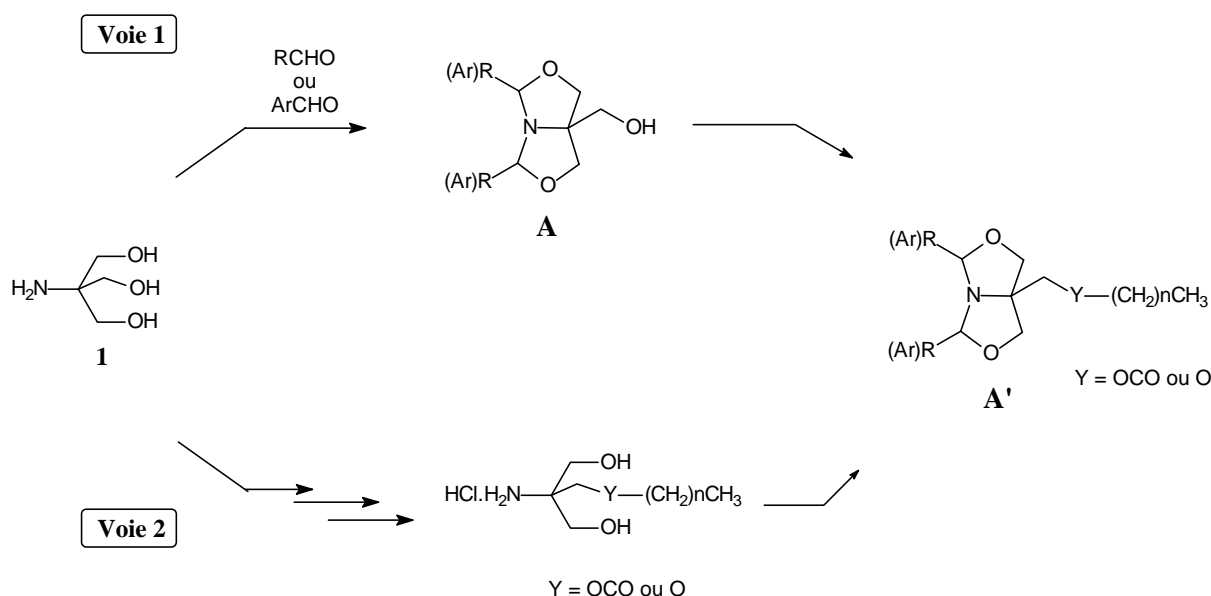


Schéma 19. Voies de synthèses des bis(oxazolidines) symétriques.

La première voie de synthèse (voie 1) débute par la cyclocondensation d'un aldéhyde et s'achève avec la fonctionnalisation du groupement hydroxyle résiduel par une réaction de substitution permettant d'introduire une chaîne hydrocarbonée de longueur variable (C₉ à C₁₇). La voie 2 consiste globalement à inverser les étapes de la voie 1 pour effectuer la cyclocondensation de l'aldéhyde avec un précurseur *O*-acyl-TRIS (Y = OCO) ou *O*-alkyl-TRIS (Y = O).

L'étendue et les limites de ces deux voies ont été évaluées avec des aldéhydes de complexités variables (série non aromatique RCHO et série aromatique ArCHO) en considérant la stabilité des hétérocycles et en recherchant les conditions optimales à appliquer ensuite au modèle constitué par le (*R*)-citronellal.

I - CONVERSION DES ALDEHYDES

La réaction de cyclocondensation d'aldéhydes aromatiques à partir du TRIS (**1**)^{141,145} s'appuie généralement sur le protocole décrit en 1945 par Senkus et *al.*¹⁴⁶, sous activation thermique avec un appareillage de Dean-Stark. Le cas des aldéhydes non aromatiques n'a pas été étudié, à l'exception de la synthèse du butanal en 1951 par Pierce et *al.*¹⁴⁷ Deux séries représentatives ont donc été étudiées en recherchant des conditions opératoires plus douces.

I - 1. Série aromatique

I - 1.1. Synthèse

La méthode classique avec un appareillage Dean-Stark (méthode **A**) a été appliquée à une série d'aldéhydes constituée par le benzaldéhyde, deux de ses dérivés substitués en *para* (*p*-OCH₃ et *p*-NO₂) et la vanilline étudiée ici comme additif dans la formulation de répulsifs¹⁰⁸ (Schéma 20). Une méthode **B** inspirée de la condensation du TRIS avec le *p*-nitrobenzaldéhyde dans des conditions plus douces^{141,142} a été étudiée à titre de comparaison.

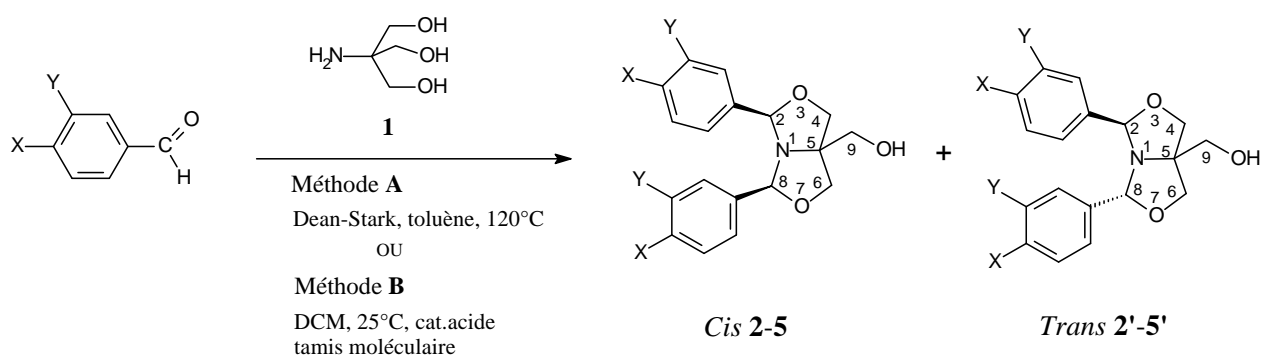


Schéma 20. Protocoles de synthèse en série aromatique (méthodes **A** et **B**).

La comparaison de ces deux méthodes devait permettre de définir des conditions opératoires générales qui seraient applicables aussi bien en série aromatique qu'en série non aromatique. La condensation faisant intervenir à la fois le caractère électrophile du groupement carbonyle et la nucléophilie des fonctions réactives du TRIS (**1**) pour la perte de deux molécules d'eau, il était intéressant de considérer les meilleures conditions parmi les

différentes possibilités (activation thermique et distillation azéotropique ou catalyse acide et tamis moléculaire). Les résultats sont consignés dans le tableau VIII ci-après.

Tableau VIII. Synthèse des dérivés aromatiques **2-4** et **2'-4'**.

Entrée	X	Y	Méthode	Produits	Rdt (%)	Solvant d'analyse	Ratio <i>cis</i> : <i>trans</i>
1	H	H	A	2-2'	40	CDCl ₃	61 : 39
2	H	H	B	2-2'	6	CDCl ₃	61 : 39
3	OCH ₃	H	A	3-3'	21	CDCl ₃	58 : 42
4	OCH ₃	H	B	3-3'	6	CDCl ₃	58 : 42
5	NO ₂	H	A	4-4'	53	DMSO-d ₆	88 : 12
6	NO ₂	H	B	4'	65	DMSO-d ₆	0 : 100

Avec la méthode **A**, la réaction achevée avec la fin de la collecte d'eau dans l'appareillage Dean-Stark montre un temps de conversion supérieur (10 heures) pour le *p*-méthoxybenzaldéhyde par rapport à celui relevé pour le benzaldéhyde. A l'inverse, la réaction avec le *p*-nitrobenzaldéhyde est plus rapide (4 heures). Les rendements observés en passant du benzaldéhyde (entrée 1, 40 %) au *p*-méthoxybenzaldéhyde (entrée 3, 21 %) et au *p*-nitrobenzaldéhyde (entrée 5, 53 %) sont bien conformes à l'ordre de réactivité des aldéhydes.

Avec la méthode **B**, les rendements sont très faibles avec le benzaldéhyde (entrée 2, 6 %) et le *p*-méthoxybenzaldéhyde (entrée 4, 6 %) alors que la conversion du *p*-nitrobenzaldéhyde conduit à un rendement élevé (entrée 6, 65 %). Ces résultats peuvent indiquer que le protocole n'est adapté qu'à des aldéhydes suffisamment réactifs.

Comme attendu, la condensation des aldéhydes aromatiques avec le TRIS (**1**) peut conduire à deux diastéréoisomères *cis* **2-5** et *trans* **2'-5'** selon l'orientation relative des substituants en C-2 et C-8 dans le bicyclic de jonction *cis*.^{145,148} Les deux diastéréoisomères peuvent généralement être détectés en CCM. La caractérisation du mélange brut après traitement par spectroscopie de RMN ¹H permet de quantifier la proportion des deux diastéréoisomères à partir des intégrations relatives des protons benzyliques H-2 et H-8 bien résolus (singulet) et séparés ($\Delta\delta$ de l'ordre de 0,5 ppm).

On constate alors que l'isomère *cis* est généralement majoritaire quelle que soit la méthode de synthèse, à l'exception du *p*-nitrobenzaldéhyde pour lequel deux résultats très différents sont observés (entrées 5 et 6). Dans ce cas précis, la proportion observée avec la méthode **A** (entrée 5) est en opposition avec les données reportées par Darabantu et *al*¹⁴⁵ mais en accord avec celles décrites par Nouguier et *al*¹⁴¹ (calcul à partir des intégrations relatives des signaux attribués aux protons benzyliques en spectroscopie de RMN ¹H). La différence de sélectivité observée dans le cas du *p*-nitrobenzaldéhyde selon la méthode de synthèse est remarquable et sera discutée dans le chapitre IV.

Pour cette série d'aldéhydes aromatiques, les résultats observés montrent que le déplacement de l'équilibre par distillation azéotropique (méthode **A**) reste plus efficace que la catalyse acide et la présence de tamis moléculaire dans le milieu (méthode **B**). A l'exception du *p*-nitrobenzaldéhyde dont la réactivité est par nature élevée vis-à-vis des nucléophiles, la méthode **A** doit permettre de compenser la faible électrophilie du groupement carbonyle.

Le cas de la vanilline (X = OH et Y = OCH₃) a été également étudié pour les objectifs de l'étude (Schéma 21). D'un point de vue chimique, sa structure particulière permettait également de discuter de l'influence des effets électroniques sur la réactivité du groupement carbonyle, avec la présence d'un substituant hydroxyle en *para* qui est donneur par effet mésomère et celle d'un groupement méthoxy en *mé*ta qui ne devrait intervenir que par son effet inductif attracteur.

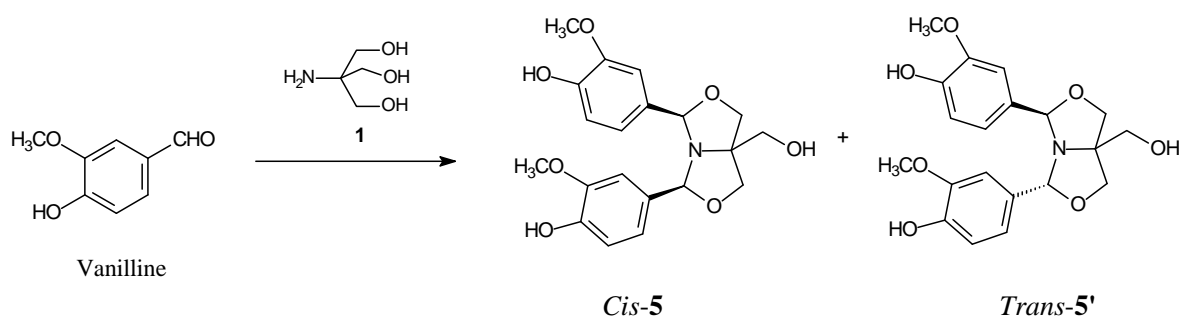


Schéma 21. Synthèse des dérivés de la vanilline **5-5'**.

La structure de la vanilline et la disposition de deux unités dans le dérivé final pouvait *a priori* conduire préférentiellement au diastéréoisomère *trans* pour limiter l'encombrement stérique normalement plus élevé dans le diastéréoisomère *cis*. Les résultats de la synthèse effectuée dans différentes conditions opératoires sont consignés dans le tableau IX ci-après.

Tableau IX. Synthèse des dérivés de la vanilline **5** et **5'** (méthodes **A**, **B**, **C** et **D**).

Entrée	TRIS Eq.	Vanilline Eq.	Conditions opératoires	Méthode	Produits	Rendement (%)	Proportion <i>cis</i> : <i>trans</i>
1	1	2	DS, toluène, 120°C	A	5-5'	21	81 : 19
2	1	2	DCM, tamis, 25°C, AcOH	B	-	-	-
3	1	2	MeOH, tamis, 25°C	C	-	-	-
4	1	5	MeOH, tamis, 40°C	D	5-5'	35	79 : 21

La méthode **A** précédemment décrite conduit dans ce cas à un rendement moyen du produit attendu (entrée 1, 21 %) tandis qu'aucun produit n'est détecté par la méthode **B** (entrée 2) dont la limite est une fois de plus illustrée pour les aldéhydes aromatiques.

Ces deux premiers résultats ont conduit à considérer deux autres méthodes **C** et **D** pour mieux solubiliser les réactifs en utilisant le méthanol. Dans les proportions stoechiométriques, la méthode **C** ne donne aucun résultat (entrée 3). Un chauffage modéré (40°C) et un excès de réactif (méthode **D**) conduit à un rendement moyen (entrée 4, 35 %).

L'ensemble de ces données confirme la nécessité d'un milieu de contact homogène des réactifs (solvant) et d'une activation thermique pouvant être limitée dans un solvant polaire. La différence de rendement observée entre les méthodes **A** et **D** pourrait s'expliquer par la précipitation continue du monoadduit intermédiaire 1:1 (m/z 256,2 ; rendement 88 %) dans la méthode **A** alors que cet effet est limité dans la méthode **D**.

Dans les cas où une réaction est observée (méthodes **A** et **D**), le suivi de la réaction par CCM indique la formation de deux diastéréoisomères *cis-5* et *trans-5'*. Après traitement et en utilisant les mêmes sondes que précédemment en spectroscopie de RMN ^1H pour l'analyse du brut réactionnel, l'exploitation des données montre que le diastéréoisomère *cis* est majoritaire et que la proportion relative des deux diastéréoisomères ne varie pas de manière significative selon la méthode utilisée.

Ce dernier résultat indique que le diastéréoisomère *cis-5* pourrait bénéficier d'un facteur particulier de stabilisation qui sera précisé dans le chapitre IV, bien que la stéréosélectivité observée (Tableau IX) reste conforme à celle précédemment indiquée en série aromatique (Tableau VIII).

I - 1.2. Caractérisation

La caractérisation par spectrométrie de masse (Q-TOF, mode ESI⁺) des composés **2-5** et **2'-5'** confirme la formation des cycloadduits 1:2 par la présence dans chaque cas de l'ion moléculaire [M+H]⁺. La caractérisation de la série aromatique par spectroscopie de RMN ¹H et ¹³C dans le CDCl₃ a été effectuée en s'appuyant sur les spectres de référence des dérivés *cis-2* et *trans-2'* du benzaldéhyde (Figures 6 et 7) qui avaient fait antérieurement l'objet d'une étude détaillée.^{145,148}

De cette référence en RMN ¹H, la structure bicyclique peut être rapidement confirmée par la présence des signaux relatifs aux deux protons benzyliques (H-2 et H-8), des signaux caractéristiques des protons méthyléniques H-4 et H-6 et du signal relatif aux protons H-9. Le dédoublement des deux premières sondes caractéristiques permet de distinguer le diastéréoisomère *trans* du diastéréoisomère *cis* dont la structure symétrique se traduit par un spectre simplifié.

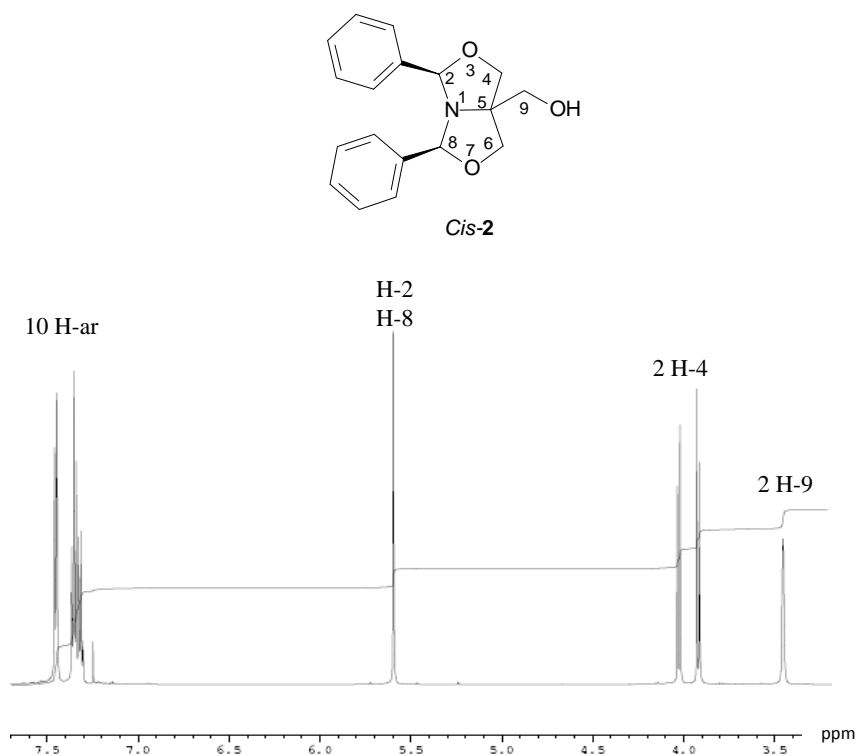


Figure 6. Spectre RMN ¹H du composé **2** (CDCl₃, 600 MHz).

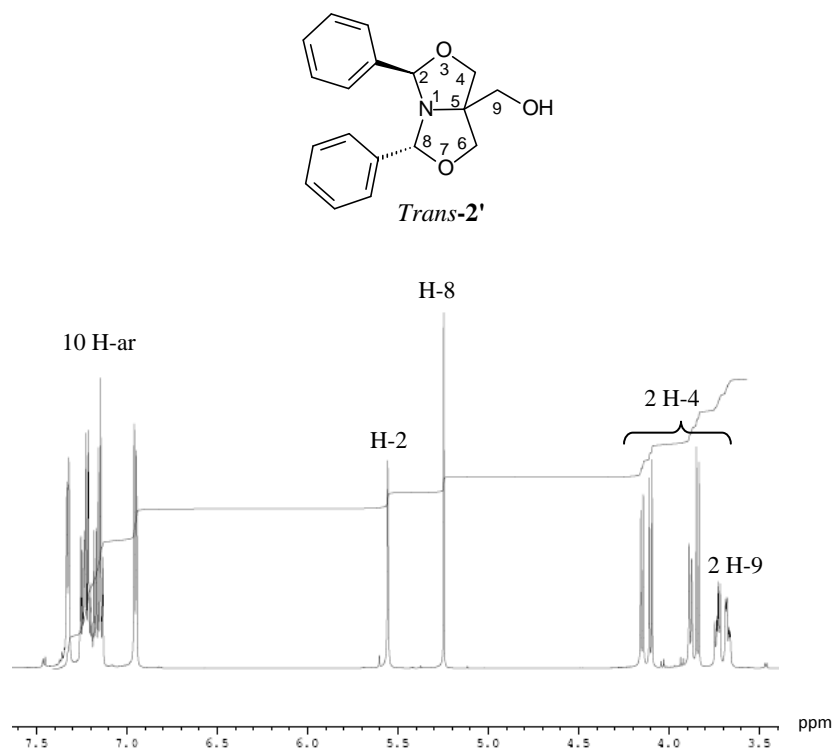
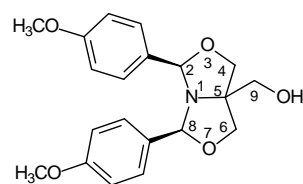
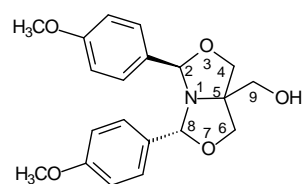


Figure 7. Spectre RMN ^1H du composé **2'** (CDCl_3 , 600 MHz).

De manière similaire en spectroscopie de RMN ^{13}C , les données de référence pour les dérivés **2** et **2'** (Annexe 1) permettent de retenir en particulier les signaux caractéristiques des atomes C-2 et C-8 significativement déblindés.

En considérant alors les nouveaux dérivés en mélange **3/3'** et **5/5'** dont l'analyse a été effectuée dans le CDCl_3 , les données (Tableaux X-XIII ci-après) devaient permettre de discuter des variations éventuelles pour les déplacements chimiques par rapport à l'effet qui résulterait des substituants portés par le noyau aromatique. L'examen comparatif des données avec celles de **2/2'** ne montre finalement pas de différences significatives pour les sondes caractéristiques ($\Delta\delta < 0,3$ ppm).

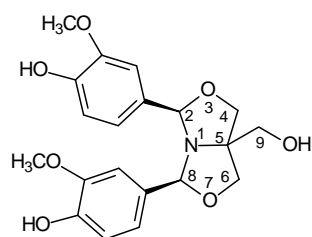
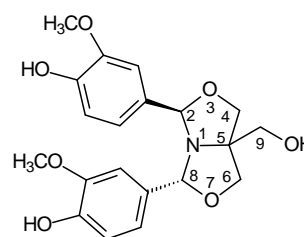
Dans le cas du *p*-nitrobenzaldéhyde, la caractérisation par spectroscopie de RMN n'a pu être effectuée que dans le DMSO-d_6 en raison de la solubilité très faible des dérivés **4** et **4'** dans le CDCl_3 . L'allure des spectres en RMN ^1H et ^{13}C reste similaire à celle des autres dérivés aromatiques dans le CDCl_3 , avec une résolution permettant de caractériser sans ambiguïté les deux diastéréoisomères *cis-4* et *trans-4'*. Le diastéréoisomère *cis-4* est ici parfaitement identifié par la présence d'un unique singulet à 5,85 ppm caractéristique des protons benzyliques H-2 et H-8 et du système AB correspondant aux protons H-4 et H-6, alors que seul le diastéréoisomère *trans* avait été décrit dans la littérature.¹⁴⁵

Tableau X. Déplacements chimiques en RMN ^1H des signaux caractéristiques des composés **3** et **3'** (CDCl_3 , 600 MHz).*Cis-3**Trans-3'*

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	5,52	s, 2 H	-	5,21	s, 1 H	-
H-8				5,48	s, 1 H	-
H-4	3,87 et 4,04	AB, 4 H	9,0	3,83 et 4,04	AB, 2 H	8,7
H-6				4,10 et 4,12	AB, 2 H	7,2
H-9	3,45	s, 2 H	-	3,64 et 3,69	AB, 2 H	10,8

Tableau XI. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés **3** et **3'** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	<i>Cis-3</i>	<i>Trans-3'</i>
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2 ; C-8	96,97	92,90 et 94,33
C-4 ; C-6	72,66	71,69 et 74,41
C-5	74,8	74,18
C-9	65,70	65,06

Tableau XII. Déplacements chimiques en RMN ^1H des signaux caractéristiques des composés **5** et **5'** (CDCl_3 , 600 MHz).*Cis-5**Trans-5'*

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2 H-8	5,52	s, 2 H	-	5,15 5,46	s, 1 H s, 1 H	- -
H-4 H-6	3,90 et 4,04	AB, 4 H	8,7	3,79 et 4,19 4,11 et 4,13	AB, 2 H AB, 2 H	8,7 7,2
H-9	3,51	s, 2 H	-	3,62	s, 2 H	-

Tableau XIII. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés **5** et **5'** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	<i>Cis-5</i>	<i>Trans-5</i>
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2 ; C-8	97,18	93,32 et 94,05
C-4 ; C-6	74,48	71,48 et 74,30
C-5	74,81	74,28
C-9	65,90	65,47

I - 2. Série non aromatique

I - 2.1. Synthèse

Dans la perspective de définir une méthode générale de synthèse, les méthodes **A** et **B** précédentes ont été appliquées en série non aromatique (Schéma 22). Cette dernière a été constituée par deux aldéhydes aliphatiques très voisines (hexanal et (*R*)-citronellal) et du cyclohexanecarboxaldéhyde pour sa structure cyclique.

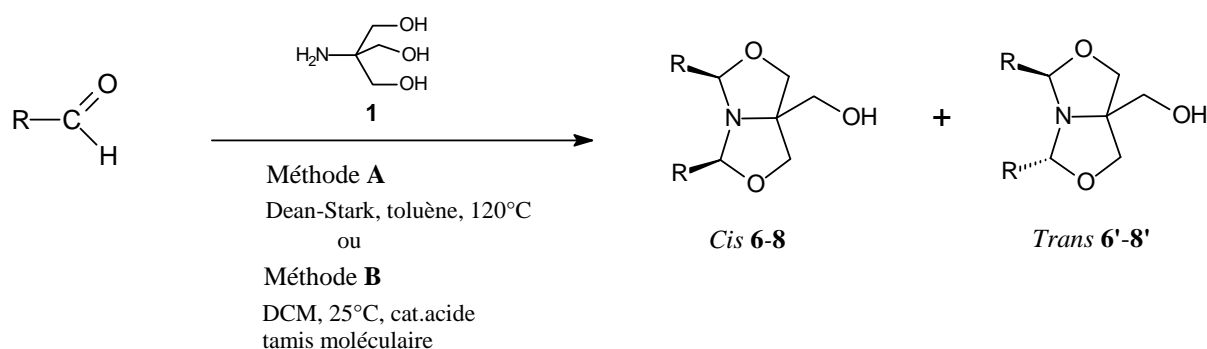


Schéma 22. Protocoles de synthèse en série non aromatique (méthodes **A** et **B**).

Les résultats obtenus selon les deux méthodes **A** et **B** sont résumés dans le tableau XIV et ne montrent pas de différence à l'exception du cyclohexanecarboxaldéhyde (entrées 5 et 6).

Tableau XIV. Synthèse des dérivés non aromatiques **6**, **7'** et **8**.

Entrée	R—	Méthode	Produit	Rdt (%)	Solvant d'analyse	Ratio <i>cis</i> : <i>trans</i>
1		A	6	54	CDCl ₃	100 : 0
2		B	6	63	CDCl ₃	100 : 0
3		A	7'	43	CDCl ₃	0 : 100
4		B	7'	49	CDCl ₃	0 : 100
5		A	8	93	CDCl ₃	100 : 0
6		B	8	9	CDCl ₃	100 : 0

Pour tenir compte de la stabilité chimique des produits naturels, l'optimisation de la méthode **B** a été envisagée à partir de l'hexanal qui est l'aldéhyde le plus simple de la série et en faisant varier certains paramètres du protocole (Tableau XV). La recherche des conditions optimales s'est appuyée sur les proportions relatives des réactifs, la présence ou non d'un catalyseur acide, la nature de ce catalyseur et enfin le solvant réactionnel.

Tableau XV. Optimisation de la méthode **B** pour la synthèse du dérivé **6**.

Entrée	RCHO	Éq.	Catalyseur	éq.	Solvant	Rendement (%)
1	Hexanal	2	AcOH	1	DCM	30
2	Hexanal	2	-	-	DCM	25
3	Hexanal	2	<i>p</i> TsOH	0,1	DCM	40
4	Hexanal	2	-	-	AcOEt	20
5	Hexanal	2	<i>p</i> TsOH	0,1	AcOEt	33
6	Hexanal	2,5	<i>p</i> TsOH	0,1	DCM	53
7	Hexanal	3	-	-	DCM	46
8	Hexanal	3	AcOH	1	DCM	63

Sur une durée de réaction volontairement prolongée (24 heures), les résultats montrent que les conditions optimales pour la méthode **B** (entrée 8) impliquent un milieu suffisamment acidifié (1 éq.) au lieu d'une quantité catalytique de l'acide, l'utilisation d'un léger excès d'aldéhyde (3 éq.) et du dichlorométhane comme solvant réactionnel.

Par ailleurs, il est à noter que la variation de ces paramètres expérimentaux ne modifie pas la composition du mélange final (nature des produits). Dans tous les cas, l'analyse par spectroscopie de RMN ¹H confirme la formation de la bis(oxazolidine) attendue.

Dans les conditions habituelles de la méthode **A** et les conditions optimisées de la méthode **B**, le (*R*)-citronellal dont la structure est très voisine à celle de l'hexanal conduit avec des temps comparables de réaction à des rendements du même ordre de grandeur quelle que soit la méthode (Tableau XIV, entrées 3 et 4). En revanche, on note qu'une simple variation structurale entre les deux aldéhydes conduit à des résultats opposés en termes de stéréosélectivité dont l'interprétation sera donnée dans le chapitre IV.

Dans le cas du cyclohexanecarboxaldéhyde mis en réaction dans des temps comparables aux deux aldéhydes précédents, la différence très significative observée en termes de rendements selon la méthode utilisée (Tableau XIV, entrées 5 et 6) peut indiquer que l'activation thermique (méthode **A**) viendrait cette fois-ci en compensation de l'encombrement stérique généré par la structure cyclique alors que ce mode d'activation permettrait de renforcer l'efficacité de la réaction avec les aldéhydes aromatiques peu réactifs (benzaldéhyde et *p*-méthoxybenzaldéhyde).

D'un point de vue pratique, le composé **8** présente un intérêt en synthèse dans la mesure où il peut être obtenu avec un bon rendement sous forme d'un solide blanc (93 %) et avec une pureté très satisfaisante, comme cela a été confirmé par l'analyse en spectroscopie de RMN ^1H d'un échantillon prélevé après un simple traitement du milieu réactionnel.

I - 2.2. Caractérisation

La caractérisation en spectrométrie de masse (Q-TOF, mode ESI⁺) de chacun des produits isolés confirme la formation du cycloadduit 1:2 attendu par la présence du pic moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$. En spectroscopie de RMN ^1H et ^{13}C , l'allure générale des spectres reflète la formation d'un unique composé avec une structure symétrique attribuée au diastéréoisomère *cis* pour le dérivé de l'hexanal **6** et le dérivé du cyclohexanecarboxaldéhyde **8**.

Sur l'exemple du dérivé de l'hexanal **6** (Figure 8 et Tableaux XVI et XVII), l'exploitation des spectres de RMN ^1H et ^{13}C permet de relever les caractéristiques suivantes pour le diastéréoisomère *cis* en série non aromatique par rapport à la série aromatique :

- un unique signal sous forme de triplet en RMN ^1H centré à 4,43 ppm attribué aux protons H-2 et H-8 (couplage avec les protons adjacents de la chaîne hydrocarbonée) mais moins déblindé que les mêmes protons en série aromatique (entre 5,0 et 5,8 ppm) qui conduisaient à un signal sous forme de singulet,
- un unique système AB en RMN ^1H pour les protons H-4 et H-6 du bicyclic comme observé en série aromatique avec une très faible variation des déplacements chimiques,
- un unique signal déblindé (δ 98,68 ppm) en RMN ^{13}C pour les atomes C-2 et C-8 avec une variation très faible des déplacements chimiques par rapport aux signaux observés en série aromatique dans le cas du dérivé du benzaldéhyde **2** ($\Delta\delta = 1,33$).

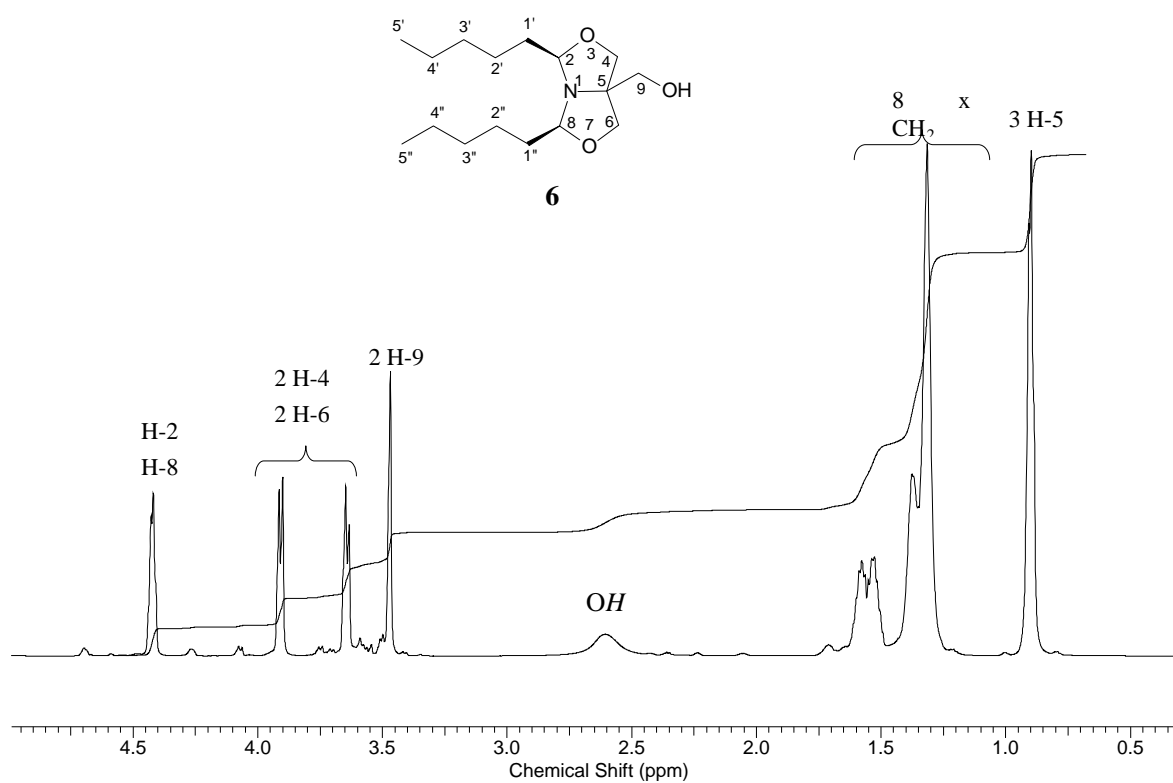
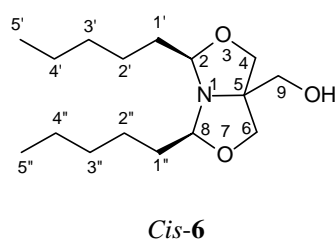


Figure 8. Spectre RMN ^1H du composé **6** (CDCl_3 ; 600 MHz).

Tableau XVI. Déplacements chimiques en RMN ^1H des signaux caractéristiques du composé **6** (CDCl_3 , 600 MHz).



Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2 ; H-8	4,43	t, 2 H	6,0
H-4 ; H-6	3,65 et 3,90	AB, 4 H	8,76
H-9	3,46	s, 2 H	-

Tableau XVII. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques du composé **6** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	δ (ppm)
C-2 ; C-8	98,68
C-4 ; C-6	71,04
C-5	74,46
C-9	64,69

La caractérisation complète du composé **7'** dérivé du (*R*)-citronellal ($m/z = 394,4$) a été effectuée par spectroscopie de RMN. L'allure du spectre de RMN ^1H (Figure 9) reflète une structure bicyclique comme pour l'hexanal mais le dédoublement des signaux prédissent la présence du diastéréoisomère *trans*.

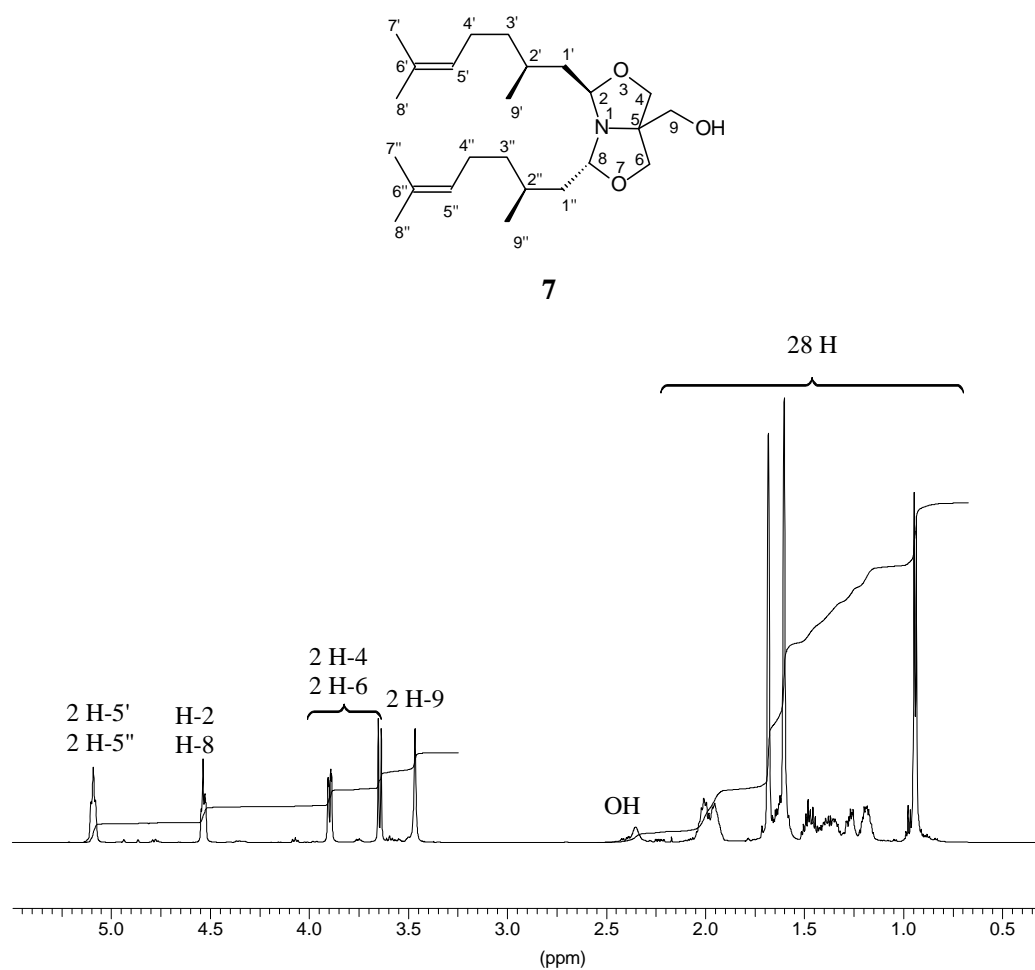
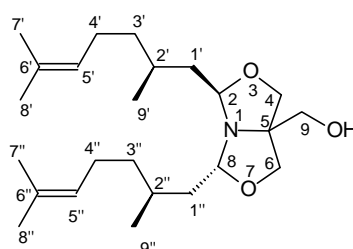


Figure 9. Spectre RMN ^1H du composé **7'** (CDCl_3 ; 600 MHz).

L'examen du tableau XVIII montre que:

- les protons intracycliques H-2 et H-8 conduisent à un multiplet d'intensité relative 2 centré à 4,55 ppm,
- les protons méthyléniques intracycliques H-4 et H-6 conduisent à un système AB dédoublé centré à 3,64 et 3,89 ppm et d'intensité relative 4,
- les protons méthyléniques H-9 forment un pic élargi à 3,47 ppm.

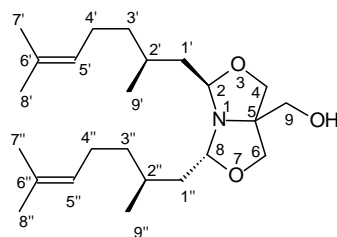
Tableau XVIII. Déplacements chimiques en RMN ^1H des signaux caractéristiques du composé **7'** (CDCl_3 , 600 MHz).



Trans-7'

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2 ; H-8	4,52 à 4,58	m, 2 H	-
H-4 ; H-6	3,64 et 3,89	2 AB, 4 H	9 et 6,6
H-9	3,47	Pic élargi , 2 H	-

Par rapport à l'accumulation des signaux de la chaîne hydrocarbonée, l'attribution complète des signaux a été effectuée à partir du spectre de RMN ^{13}C et d'une expérience de découplage sélectif (DEPT 135°) permettant de différencier les atomes de carbone méthyléniques (négatifs) des atomes de carbone de type méthyle et méthine (positifs) des deux chaînes en C-2 et C-8. L'analyse des données spectroscopiques consignées dans le tableau XVIII met en évidence le dédoublement des signaux caractéristiques des atomes C-2 et C-8 (δ 97,06 et 97,34 ppm) ainsi que celle des atomes C-4 et C-6 à 71,08 et 71,17 ppm, conformément à une configuration *trans*.

Tableau XIX. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C du composé **7'** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	DEPT	δ (ppm)
C-2	+	97,34
C-8	+	97,06
C-4	-	71,17
C-6	-	71,08
C-5		74,29
C-9	-	64,80
C-7'	+	25,74
C-7''	+	25,74
C-8'	+	17,67
C-8''	+	17,69
C-9'	+	19,44
C-9''	+	19,83
C-4'	-	25,30
C-4''	-	25,39
C-2'	+	29,04
C-2''	-	29,07
C-3'	-	37,09
C-3''	-	37,52
C-1'	-	42,90
C-1''	-	43,04
C-5'	+	124,54
C-5''	+	124,54
C-6'		131,27
C-6''		131,37

II – FONCTIONNALISATION DES BIS(OXAZOLIDINES)

L'estérification des alcools peut être réalisée par la fixation d'un groupement acyle apporté par un groupement carboxyle ou par un chlorure d'acide. La première synthèse directe d'esters de bis(oxazolidine) a été décrite en 1951¹⁴⁹ par chauffage d'un mélange équimolaire de bis(oxazolidine) et de chlorure de *p*-nitrobenzoyle dans le benzène. L'estérification directe par un acide carboxylique (ou un anhydride d'acide) a été décrite en 1978 pour la réaction d'acides gras avec le procédé de Dean-Stark.¹³⁹

Pour notre étude consacrée au citronnellal, la synthèse d'esters de bis(oxazolidines) a été envisagée selon deux voies de synthèse (Schéma 23). La voie 1 procède par estérification directe de la bis(oxazolidine) dérivée de l'aldéhyde étudié tandis que la voie 2 en quatre étapes tire profit du dérivé **8** dans une étape de protection pour préparer un précurseur monoacylé (*O*-acyl-TRIS) à condenser en dernier lieu avec le principe actif.

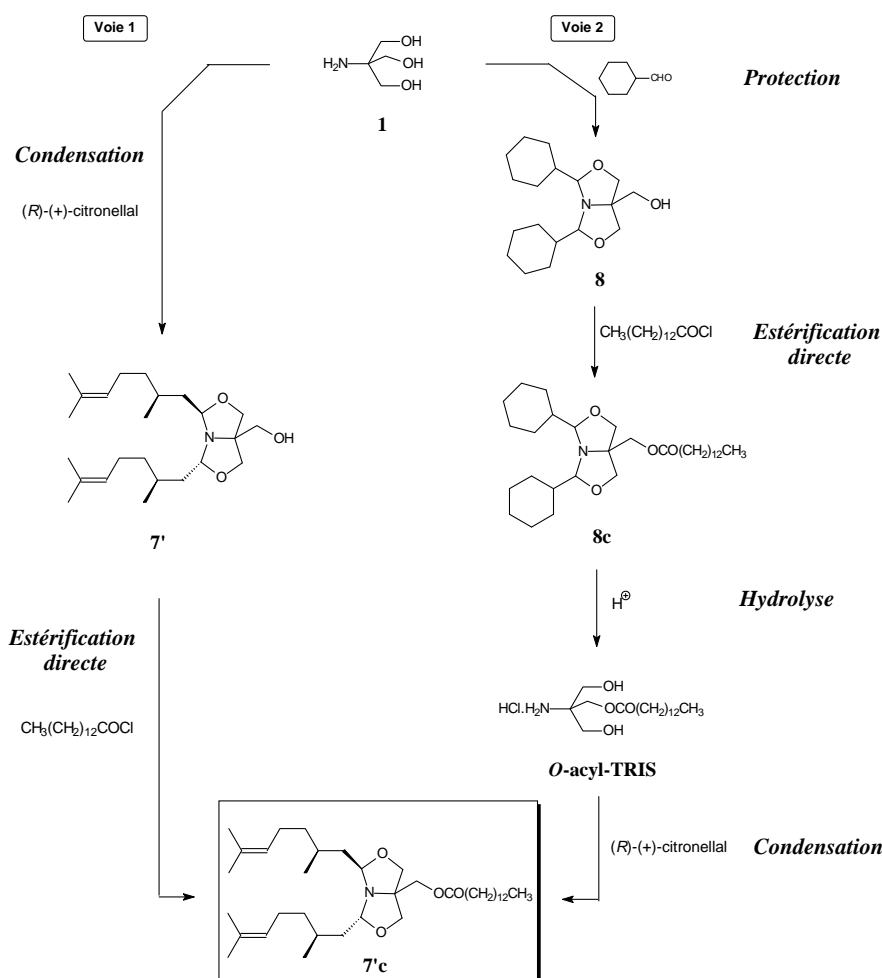


Schéma 23. Voies de synthèse de bis(oxazolidine) fonctionnalisée dérivée du (*R*)-citronnellal.

Dans tous les cas, le spectre de masse confirme la formation des bis(oxazolidines) fonctionnalisées par la présence du pic moléculaire $[M+H]^+$. A l'exemple du composé **7'a** sur la figure 10, la structure est également confirmée par des signaux caractéristiques et leurs déplacements chimiques.

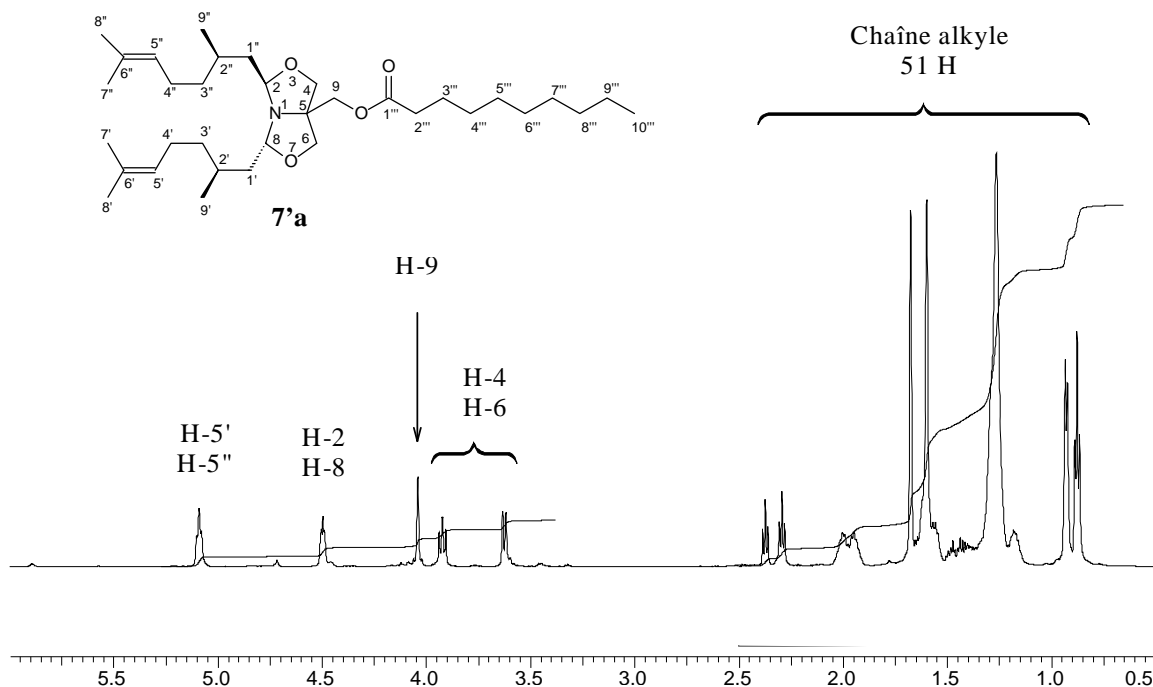


Figure 10. Spectre de RMN ^1H du composé **7'a** (CDCl_3 , 600 MHz).

Le spectre RMN ^1H est caractérisé par l'empreinte d'une chaîne hydrocarbonée à champ fort (< 3 ppm) et un signal plus déblindé pour les protons H-9 pour **7'a** (δ 4,03 ppm) par rapport à la situation observée dans le substrat de départ **7'** (δ 3,47 ppm).

En RMN ^{13}C , on relève également la présence des signaux de la chaîne hydrocarbonée, un signal supplémentaire attribué au groupement carbonyle dans la région de 170 ppm et le déblindage du signal de l'atome de carbone C-9 (en position α d'une fonction ester) par rapport au substrat de départ. Les déplacements chimiques des signaux des atomes de carbone du bicyclic C-2, C-8, C-4 et C-6 restent inchangés.

Il est intéressant de noter que les conditions de la réaction conservent la stéréochimie de la structure bicyclic. En effet, les mêmes proportions relatives des diastéréoisomères sont observées dans le mélange final par rapport au mélange initial. L'ensemble de ces résultats permet donc de valider la voie 1.

II - 1.2. Condensation à partir du précurseur *O*-acyl-TRIS (voie 2)

En plus des objectifs de la synthèse en quatre étapes de la voie 2 (schéma 23), l'étude de cette voie devait également permettre d'une part, d'étudier la stabilité des bis(oxazolidines) dans des conditions d'hydrolyse pour la formation du précurseur *O*-acyl-TRIS (étape 3) et d'autre part les bénéfices d'une structure de type *O*-acyl-TRIS moins polaire que le TRIS (**1**) pour la réaction de cyclocondensation.

II - 1.2.1. Préparation du précurseur *O*-acyl-TRIS

II - 1.2.1.1. Estérification des bis(oxazolidines) protégées

La méthode **E** d'estérification précédemment décrite a été étudiée sur la bis(oxazolidine) **8** dérivée du cyclohexanecarboxaldéhyde qui a été retenue pour les raisons pratiques qu'elle offrait (Schéma 25). A titre de comparaison, le protocole a été d'abord appliqué aux dérivés du benzaldéhyde **2/2'**.

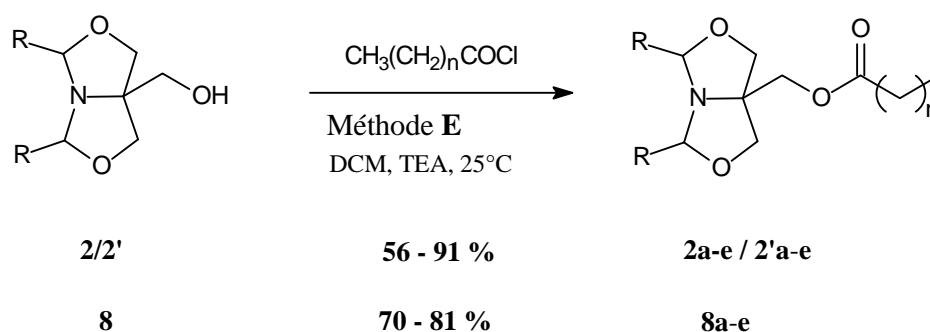


Schéma 25. Estérification des composés **2/2'** et **8** (méthode **E**).

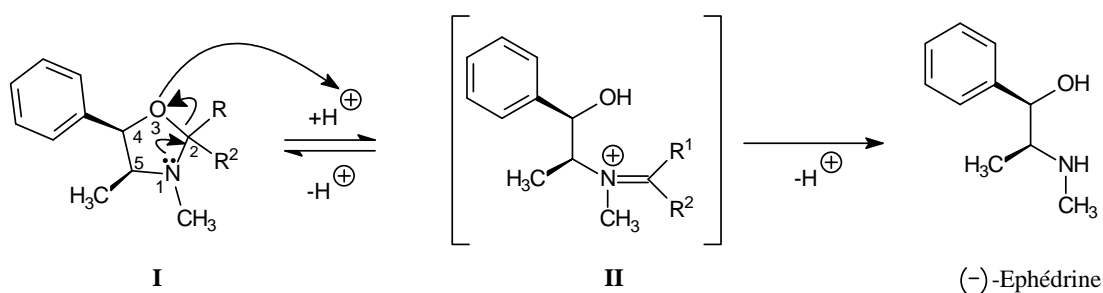
Après traitement de la réaction rapidement achevée (2 heures), les produits sont isolés avec de bons rendements (Tableau XXI, ci-après). La caractérisation par spectroscopie confirme les structures attendues par la présence de l'ion moléculaire $[M+H]^+$ en spectroscopie de masse et les empreintes caractéristiques sur les spectres de RMN ^1H et ^{13}C . La proportion relative des deux diastéréoisomères, quand ils existent, est également inchangée après réaction.

Tableau XXI. Rendements de la synthèse d'esters des dérivés **2/2'** et **8** (méthode **E**).

Entrée	Substrat	CH ₃ (CH ₂) _n COCl n	Produit	Rendement (%)
1	2/2'	8	2a/2'a	91
2	2/2'	10	2b/2b'	88
3	2/2'	12	2c/2'c	82
4	2/2'	14	2d/ 2'd	61
5	2/2'	16	2e/ 2'e	56
6	8	8	8a	70
7	8	10	8b	76
8	8	12	8c	70
9	8	14	8d	76
10	8	16	8e	81

II - 1.2.1.2. Déprotection des bis(oxazolidines) fonctionnalisées

L'hydrolyse des oxazolidines est facilement réalisée en milieu acide dilué.^{150,151} Sur l'exemple d'un dérivé de l'éphédrine (Schéma 26),¹⁵² l'hydrolyse procède en deux étapes successives : ouverture du cycle par rupture de la liaison C-2—O-3 pour conduire à un ion iminium intermédiaire, qui est ensuite hydrolysé pour régénérer le principe actif.

**Schéma 26.** Mécanisme général de l'hydrolyse des oxazolidines.

Il a été montré que la nature du substituant en C-2 module la stabilité des oxazolidines dans des conditions d'hydrolyse.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Ces données ont motivé le choix du cyclohexanecarboxaldéhyde pour constituer le groupement protecteur et étudier l'influence d'un groupement alicyclique en C-2. Après la mise au point d'un protocole (méthode **F**), la réaction d'hydrolyse a été appliquée sur la série **8a-e** (Schéma 27).

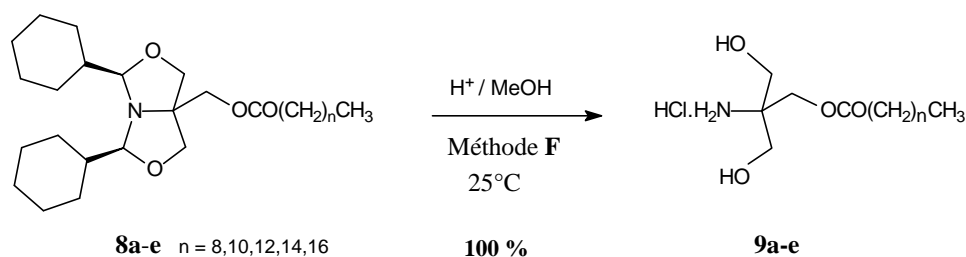


Schéma 27. Protocole de synthèse des précurseurs *O*-acyl-TRIS (**9a-e**) (méthode **F**).

Les résultats consignés dans le tableau XXII ci-dessous montrent que la réaction est rapide pour obtenir les précurseurs *O*-acyl-TRIS (**9a-e**) sous forme de chlorhydrate avec des rendements quantitatifs.

Tableau XXII. Rendement de la synthèse des précurseurs *O*-acyl-TRIS **9a-e** (méthode **F**).

Entrée	Substrat	n	Conditions opératoires	Produit	Rendement (%)
1	8a	8	MeOH/H ⁺ 1N, t.a	9a	100
2	8b	10	MeOH/H ⁺ 1N, t.a	9b	100
3	8c	12	MeOH/H ⁺ 1N, t.a	9c	100
4	8d	14	MeOH/H ⁺ 1N, t.a	9d	100
5	8e	16	MeOH/H ⁺ 1N, t.a	9e	100

De manière intéressante, la mise au point du protocole a permis de relever deux observations :

- la concentration en acide habituellement utilisée (0,1N) ne permettrait pas d'achever la réaction dans la durée généralement observée,
- le suivi de la réaction et la caractérisation des produits formés par spectroscopie de masse et de RMN ¹H montrent que le reflux du méthanol indiqué dans le protocole générique de la littérature aboutit à la dégradation du substrat en bis(oxazolidine) ou en mono(oxazolidine), à l'inverse d'un chauffage très modéré utilisé uniquement pour solubiliser les réactifs.

Les précurseurs **9a-e** conduisent au pic moléculaire $[M-35]^+$ en spectrométrie de masse et comme sur l'exemple du composé **9b** (Figure 11), l'allure générale du spectre de RMN ^1H confirme sans ambiguïté la structure attendue. On observe en particulier :

- un seul signal sous forme d'un singulet à $\delta = 3,76$ ppm pour les protons méthyléniques H-1 et H-3 qui confirme la déprotection totale du substrat,
- la présence des signaux caractéristiques des protons de la chaîne hydrocarbonée entre 1 et 2,5 ppm et du signal déblindé pour les protons H-4 (δ 4,28 ppm) qui indique que la fonction ester n'a pas été affectée.

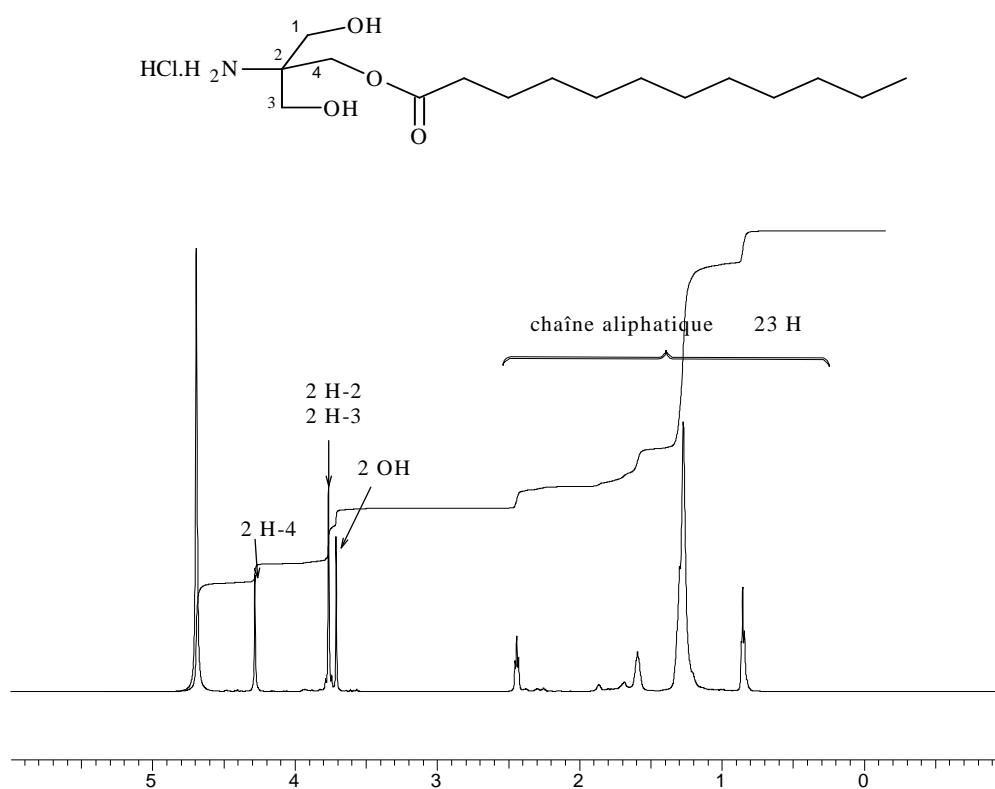


Figure 11. Spectre en RMN ^1H du composé **9b** (D_2O , 600 MHz).

II - 1.2.2. Réaction de cyclocondensation des précurseurs *O*-acylés

La mise au point de cette dernière étape a été effectuée avec l'hexanal en appliquant la méthode **G** (Schéma 28). Dans ce cas, la réaction aboutit au produit attendu avec un rendement très faible (5%). Comme pour la voie 1 (méthode **E**), seul le diastéréoisomère *cis*-**6c** est obtenu.

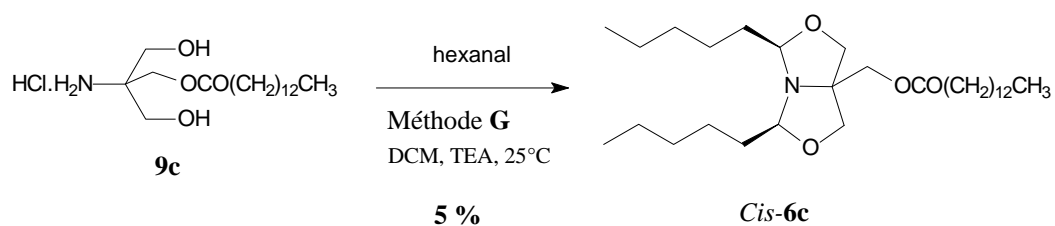


Schéma 28. Réaction de cyclocondensation à partir du précurseur **9c** avec l'hexanal (méthode **G**).

L'application du même protocole avec le (*R*)-citronellal conduit à un meilleur rendement mais toujours faible pour isoler uniquement le diastéréoisomère *trans-7'c* (Schéma 29) comme pour la voie 1 qui toutefois avait donné un rendement plus satisfaisant (54 %).

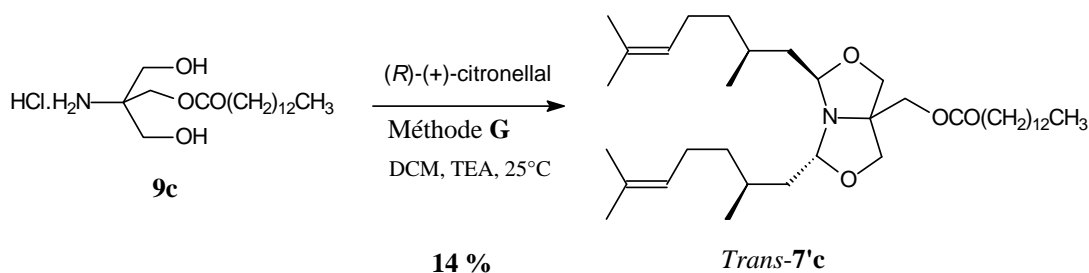


Schéma 29. Réaction de cyclocondensation à partir du précurseur **9c** avec le (*R*)-citronellal (méthode **G**).

Les faibles rendements observés par cette voie pourraient s'interpréter sur des réactions secondaires qui peuvent avoir lieu dans les conditions opératoires utilisées. L'hypothèse d'un transfert intramoléculaire du groupement acyle comme observé par exemple pour le *N*-arachidonoyléthanolamine¹⁵⁶ est plausible (Schéma 30). Cependant, la complexité du mélange en fin de réaction n'a pas permis d'isoler les composés qui confirmeraient cette hypothèse.

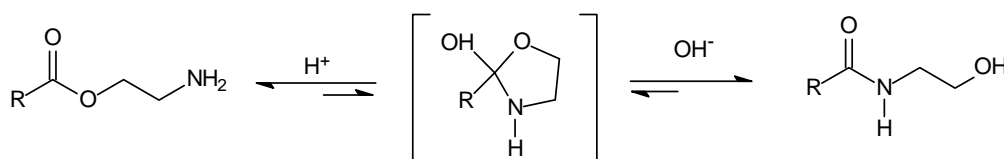


Schéma 30. Réaction de transfert du groupement acyle.

Dans la mesure où la réaction de cyclocondensation avait conduit à de bons résultats avec la voie 1, les rendements obtenus par la voie 2 peuvent s'expliquer par la stabilité relative de la liaison ester dans les conditions de la cyclocondensation alors qu'elle reste stable dans les conditions acides utilisées dans l'étape de déprotection.

II – 2. Ethérisation

Pour pallier la faible stabilité de la liaison ester, la fonctionnalisation par une chaîne éther a été envisagée en modifiant l'étape 2 de la voie 2. Le schéma en 4 étapes a alors été évalué pour l'obtention du composé **14** (Schéma 31).

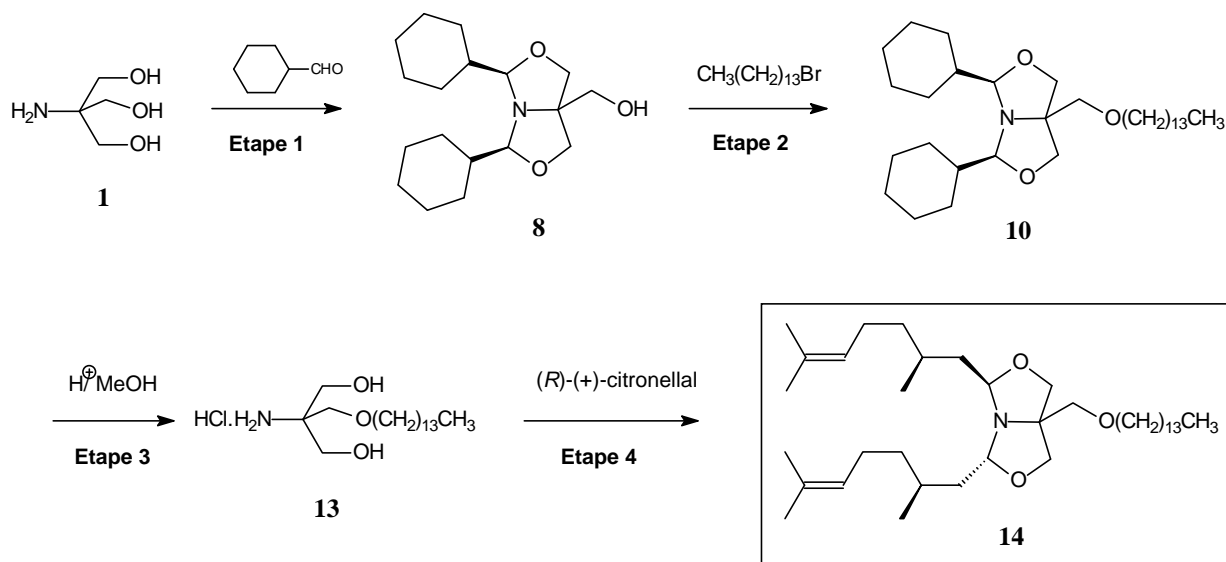


Schéma 31. Schéma général de synthèse du composé **14**.

II - 2.1. Préparation du précurseur *O*-alkyl-TRIS

II - 2.1.1. Ethérisation de la bis(oxazolidine) **8**

La réaction a été effectuée sur la bis(oxazolidine) **8** dans les conditions d'une catalyse par transfert de phase (CTP) en milieu biphasique solide/liquide¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ (Schéma 32). Le substrat est mis en réaction avec un halogénure d'alkyle (bromure de tétradécane), en milieu basique (NaOH) et en présence d'un catalyseur de transfert de phase (bromure de tétra-*n*-butylammonium).

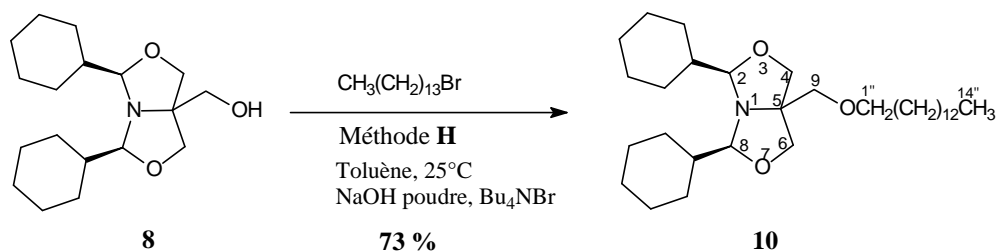


Schéma 32. Ethérisation du composé **8** (méthode **H**).

Un premier essai dans le dichlorométhane n'ayant pas été concluant (14 %), le toluène a été retenu pour constituer la phase liquide. Dans ces conditions, le composé **10** est obtenu après purification sous forme d'huile avec un rendement satisfaisant de 73 %. Le produit attendu est détecté en spectrométrie de masse ($m/z = 412,4$) et l'allure générale des spectres de RMN confirme sa structure. Le spectre de RMN ^1H présente notamment un triplet déblindé à 3,33 ppm d'intensité relative 2 attribués aux protons H-9 en α de l'atome d'oxygène. En spectroscopie de RMN ^{13}C , les signaux des atomes C-9 et C-1'' à 75,84 et 71,81 ppm respectivement sont en accord avec la structure.

Il est à noter que l'essai effectué dans le dichlorométhane a permis d'isoler, en plus du composé **10**, un produit secondaire qui a été identifié par spectrométrie de masse et spectrométrie de RMN comme étant le bis(adduit) **11** présent à hauteur de 34 % dans la composition finale **10/11** (Schéma 33).

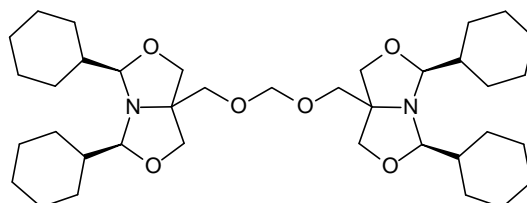


Schéma 33. Composé **11**.

La formation de ce produit secondaire illustre la réactivité du dichlorométhane en milieu basique, comme cela a déjà été observée pour la synthèse de l'éther de méthylène de pyrocatechol.¹⁶⁰ Bien que non attendu, ce produit secondaire se révèle être intéressant dans une stratégie de prodrogue dans la mesure où il permet de concentrer quatre unités du principe actif et qu'il est simplement obtenu par réaction de deux réactifs dans un solvant organique courant.

II - 2.1.2. Déprotection de la bis(oxazolidine) fonctionnalisée **10**

Contrairement à l'ester **8c** qui avait nécessité une concentration élevée d'acide (1N), l'hydrolyse du dérivé **10** a été achevée dans les conditions classiques (0,1N). Cependant, la mise au point de la réaction conduit à deux résultats intéressants (schéma 34).

Avec un mode opératoire classique où tout l'acide est initialement introduit dans le milieu (méthode **I**), la réaction conduit au monoadduit **12** avec un très bon rendement (80 %)

alors que le produit attendu **13** est obtenu avec un rendement de 65 % lorsque l'acide est ajouté au milieu par fractions successives (méthode **J**).

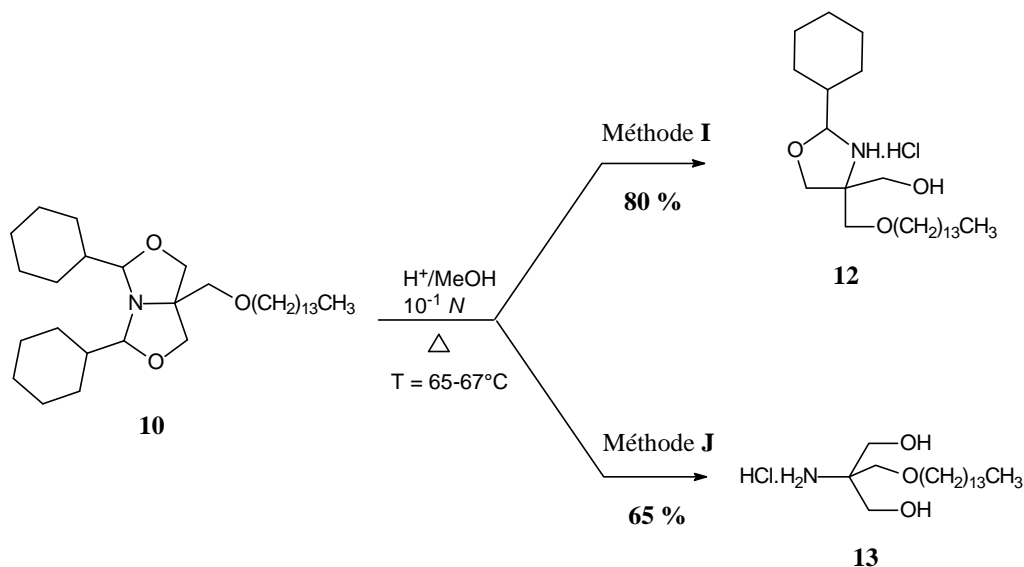
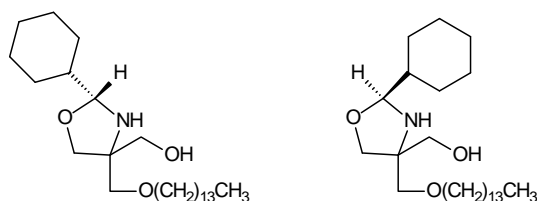
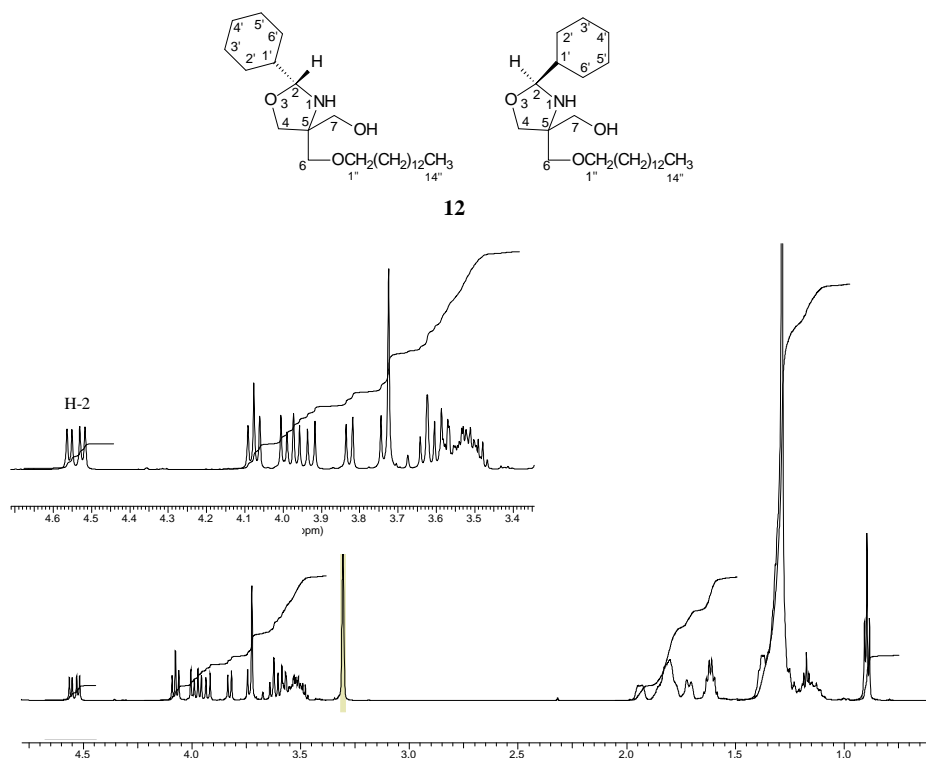


Schéma 34. Hydrolyse du composé **10** (méthodes **I** et **J**).

Sur la base du mécanisme d'hydrolyse, la première étape de rupture de liaison C—O est favorisée par la délocalisation $n_{(\text{N})} \rightarrow \sigma^*_{(\text{C}-\text{O})}$ de l'effet anomère qui augmente la basicité de l'atome d'oxygène.¹⁵⁴ La différence observée peut alors s'interpréter sur les équilibres de protonation des deux sites basiques (oxygène et azote) selon la concentration en acide dans le milieu.

Après hydrolyse d'un premier cycle, une concentration élevée (méthode **I**) doit probablement conduire à la protonation simultanée des deux sites basiques, l'atome d'azote du monocycle intermédiaire ne pouvant alors plus participer à un effet anomère en devenant accepteur sous sa forme protonée (NH^+). A l'inverse, une concentration plus faible en acide (méthode **J**) est plus favorable à un échange de proton entre les deux sites basiques, l'hydrolyse du monocycle intermédiaire s'effectuant lorsque la protonation concerne l'atome d'oxygène.

La structure des produits obtenus dans chaque cas a été confirmée par spectrométrie de masse et par spectroscopie de RMN. Pour le composé **12**, le spectre de RMN ^1H (Figure 12) met effectivement en évidence les signaux caractéristiques d'une structure 1,3-oxazolidine et le dédoublement des signaux des protons H-2 (2d ; 2H ; 4,52 et 4,56 ppm ; $J = 8,4$ Hz) indique dans ce cas la présence des deux monocycles en proportion 50:50 (Schéma 35).

Schéma 35. Configuration du composé **12**.Figure 12. Spectre en RMN ^1H du composé **12** (CDCl_3 , 600 MHz).

En effet, la structure du composé **12** est caractérisée par la présence :

- d'un multiplet centré à 3,52 ppm correspondant aux protons H-1'' à proximité de l'atome d'oxygène de la liaison éther,
- de deux systèmes AB déblindés (δ 3,96 et 4,0 ppm ; δ 4,07 et 4,08 ppm) avec une constante de couplage $J = 9,6$ Hz attribués aux protons méthyléniques intracycliques H-4,
- de deux systèmes AB (δ 3,63 et 3,58 ppm, δ 3,61 et 3,83 ppm) avec une constante de couplage $J = 10,2$ Hz pouvant être attribués aux protons exocycliques H-6,
- d'un système AB (δ 3,73 et 3,93 ppm, $J = 12,0$ Hz) attribué aux protons H-7 pour l'un des deux monocycles et d'un singulet déblindé à 3,72 ppm dans l'autre cas,

- de deux doublets centrés à 4,52 et 4,56 ppm ($J = 8,4$ Hz) qui pourrait s'expliquer par la position axiale et équatoriale du groupement cyclohexyle comme illustré dans le schéma 35.

Comme pour les précurseurs *O*-acylés, l'analyse des données spectroscopiques de RMN ^1H du composé **13** met en évidence la déprotection des fonctions alcool et amine avec la présence du signal d'intensité relative 4 à 3,67 ppm attribué aux protons méthyléniques H-1 et H-3. La fonction éther n'a également pas été affectée puisqu'on observe le triplet déblindé caractéristique des protons H-1' en α de l'atome oxygène à 3,50 ppm.

II - 2.2. Réaction de cyclocondensation du précurseur *O*-alkylé **13**

La réaction a été effectuée avec l'hexanal et le citronellal dans les conditions de la méthode **G** (Schéma 36). Le suivi de la réaction n'indique pas de différence pour les temps de conversion. Après traitement, les produits **14** et **15'** sont isolés avec des rendements moyens.

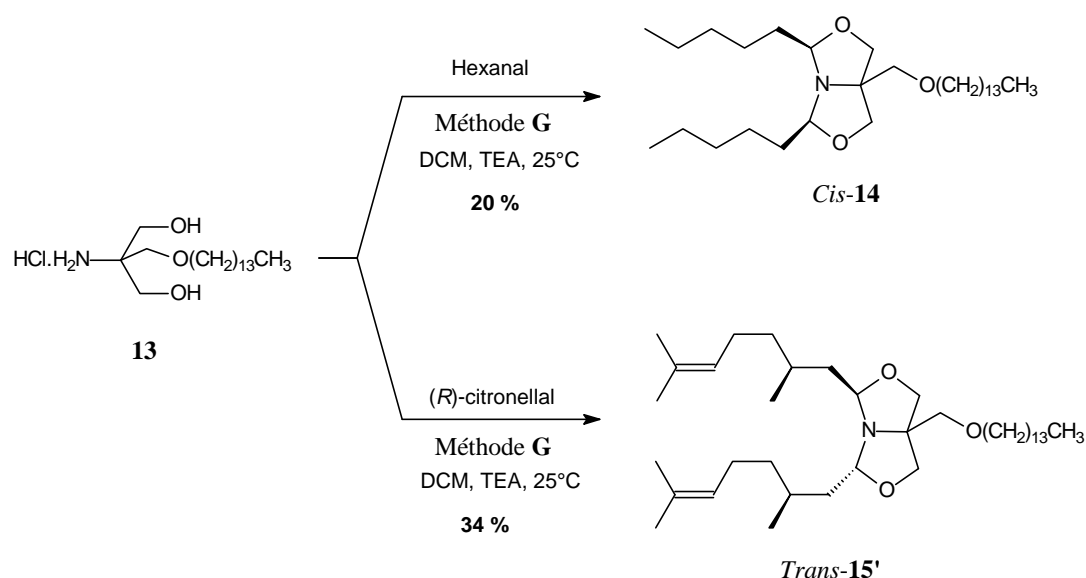


Schéma 36. Condensation à partir du composé *O*-alkyl-TRIS **13** (méthode **G**).

Comme observé dans la préparation des esters, la réaction conduit exclusivement au diastéréoisomère *cis*-**14** dans le cas de l'hexanal et au diastéréoisomère *trans*-**15'** dans le cas du citronellal. Les résultats indiquent que la voie 2 permet de tirer profit d'un lien éther plus stable qu'un lien ester.

Conclusion

Ce chapitre, qui faisait l'objet du premier objectif de cette étude, a été consacré à la synthèse de bis(oxazolidines) comportant deux unités identiques sur le TRIS (**1**) et les aménagements fonctionnels sur les structures bis(oxazolidines). Les résultats confirment en premier lieu l'intérêt du TRIS (**1**) comme molécule-support. Les différentes voies de synthèse ont montré qu'il est possible de contrôler sa polyfonctionnalité pour fixer directement ou non les unités actives.

Pour la synthèse des bis(oxazolidines) symétriques, la comparaison de deux protocoles de cyclocondensation permet de retenir le procédé Dean-Stark (méthode **A**) qui s'applique aussi bien aux aldéhydes aromatiques qu'aux aldéhydes non aromatiques. Dans ce cas, l'activation thermique et le déplacement de l'équilibre par distillation azeotropique permet soit de compenser le caractère électrophile faible de l'aldéhyde aromatique, soit de contrebalancer l'encombrement stérique du site réactionnel d'un aldéhyde non aromatique. Néanmoins, les conditions plus douces de la méthode **B** peuvent être retenues pour les aldéhydes suffisamment réactifs (aromatiques ou non).

La fonctionnalisation des bis(oxazolidines) a été étudiée selon deux voies. La première consiste à faire réagir directement la bis(oxazolidine) comportant les deux unités actives (voie 1). La seconde voie s'appuie sur les avantages pratiques de la bis(oxazolidine) dérivée du cyclohexanecarboxaldéhyde **8** pour préparer des précurseurs fonctionnalisés avant l'introduction des unités actives dans une dernière étape (voie 2). Les résultats démontrent les limites de la fonctionnalisation par un groupement ester pour finalement indiquer qu'un groupement éther est plus adapté.

Enfin, les résultats de ce chapitre mettent également en évidence deux aspects remarquables sur le plan de la synthèse :

- la formation d'une double bis(oxazolidine) **11** qui constitue une prodrogue comportant quatre unités actives par simple combinaison de l'aldéhyde, du TRIS (**1**) et du dichlorométhane en milieu basique.
- la déprotection sélective de la bis(oxazolidine) **10** par l'adaptation d'un même protocole pour isoler la mono(oxazolidine) qui constitue normalement un intermédiaire dans le mécanisme d'hydrolyse.

CHAPITRE III

BIS(OXAZOLIDINES) DISSYMÉTRIQUES

Introduction

La structure du TRIS (**1**) offre l'avantage de pouvoir réaliser divers aménagements fonctionnels, comme illustrés dans le chapitre précédent avec la synthèse de bis(oxazolidines) symétriques (type **A**) fonctionnalisées ou non. L'état des connaissances sur les répulsifs indiquait que leur activité peut être due à une synergie entre plusieurs unités actives d'un mélange complexe ou la présence d'un additif comme la vanilline.

Ce chapitre est consacré au deuxième objectif de cette étude pour la synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques (type **B**) comportant deux unités de natures différentes (ArCHO et RCHO) sur le TRIS (**1**). La stratégie de synthèse la plus simple consiste à fixer les deux aldéhydes par deux réactions consécutives de cyclocondensation (Schéma 37).

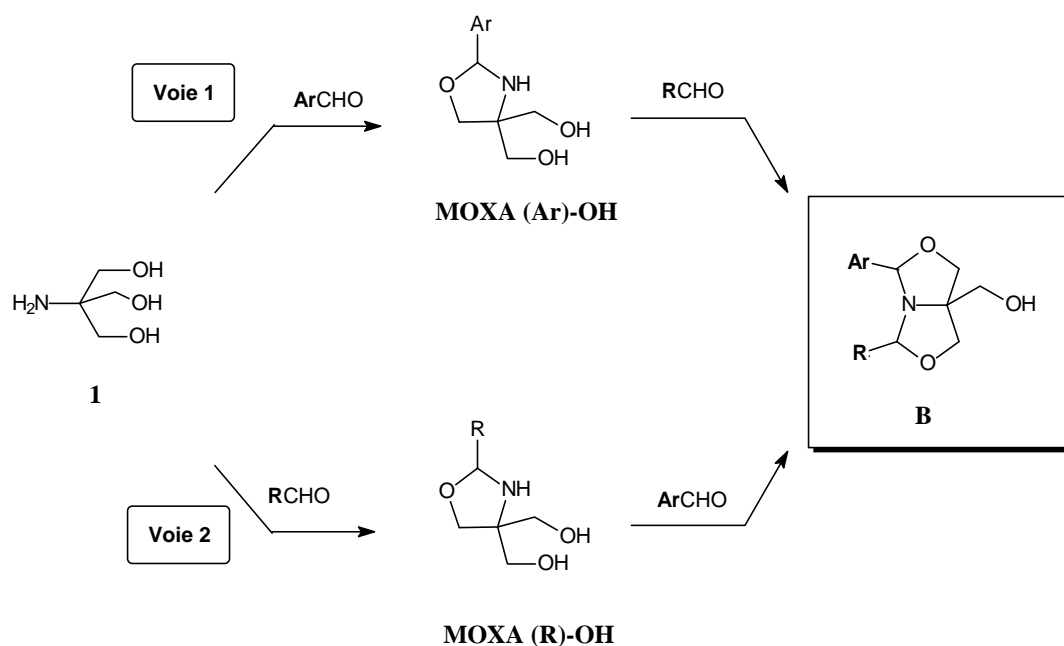


Schéma 37. Voies de synthèse des bis(oxazolidines) dissymétriques (type **B**).

Compte-tenu de la stabilité particulière des intermédiaires de type monooxazolidine (MOXA), deux voies (1 et 2) qui diffèrent par l'ordre séquentiel de fixation des deux unités (ArCHO et RCHO) ont été envisagées. L'étude préalable de la stabilité des intermédiaires devaient permettre de déterminer la séquence la plus efficace pour obtenir la structure-cible **B**.

I - SYNTHÈSE DES PRECURSEURS MONOOXAZOLIDINES

La stabilité des oxazolidines est étudiée à partir de l'équilibre tautomérique pouvant exister entre la forme cyclique et la forme ouverte (Schéma 38).¹⁵¹ La proportion des différentes espèces à l'équilibre dépend notamment des paramètres structuraux.^{152,161-166} Ceci est bien illustré avec le substituant en position 2 en série aromatique mais il y a peu d'études décrites en série non aromatique.

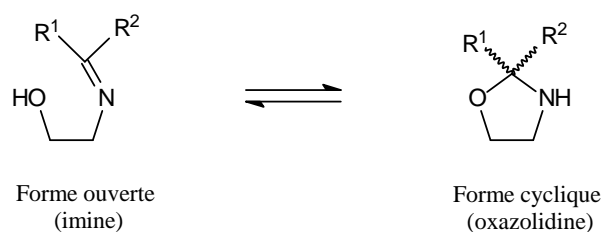


Schéma 38. Équilibre tautomérique des oxazolidines.

D'une manière générale, l'existence de cet équilibre limiterait l'utilité synthétique des monooxazolidines.¹⁵² Les monooxazolidines devant constituer des intermédiaires dans les voies de synthèses envisagées pour l'obtention de la structure-cible **B**, il était utile d'évaluer leur stabilité. Celle-ci est généralement réalisée par une étude en solution par spectroscopie de RMN.¹⁶⁷

I - 1. Série aromatique

La synthèse des monooxazolidines dérivées du TRIS (**1**) a été effectuée selon le protocole classique¹⁴⁶ à l'aide d'un appareillage de Dean-Stark en mélangeant les réactifs dans des proportions équivalentes (méthode **A**). Pour les besoins de l'étude, la synthèse a été réalisée à partir d'une série représentative constituée par le benzaldéhyde¹⁵⁴ et ses dérivés parasubstitués (méthoxy- et nitro-), en plus de la vanilline par rapport à son intérêt dans les objectifs visés (Schéma 39).

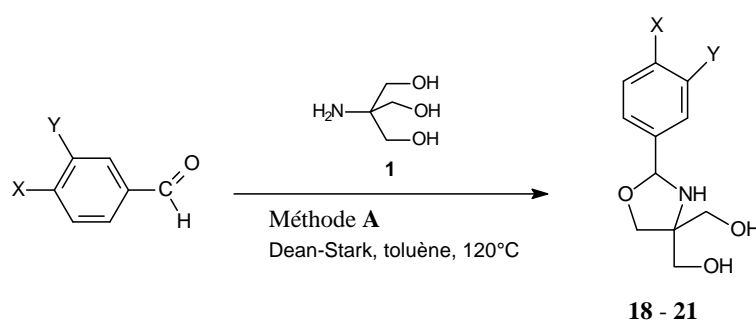
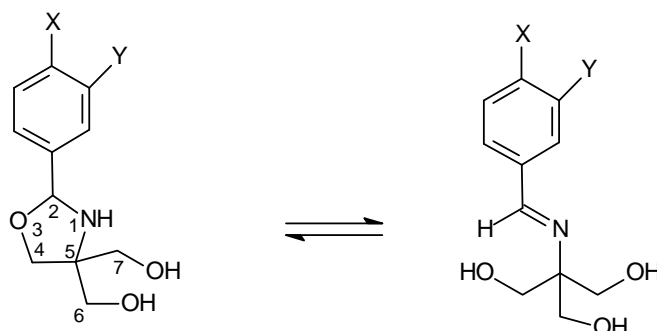


Schéma 39. Schéma général de synthèse des oxazolidines **18-21**.

Les rendements de synthèse, la proportion relative des espèces à l'équilibre et les signaux caractéristiques des deux formes en spectroscopie de RMN ^1H sont consignés dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII. Synthèse des monooxazolidines **18-21**.



Entrée	X	Y	Oxazolidine	Rendement (%)	Imine	Ratio Cycle : imine	Solvant RMN	Oxazolidine		Imine	
								δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
								C-2	H-2	H-2	C=N
1	H	H	18	41	18'	91 : 9	DMSO-d ₆	91,57	5,36	8,36	159,08
								100 : 0	CDCl ₃	92,05	5,45
2	OCH ₃	H	19	88	19'	78 : 22	DMSO-d ₆	91,57	5,28	8,38	158,23
								100 : 0	CDCl ₃	-	-
3	NO ₂	H	20	93	-	100 : 0	DMSO-d ₆	90,38	5,55	-	-
4	OH	OCH ₃	21	93	21'	66 : 33	DMSO-d ₆	91,67	5,52	8,29	158,65

La caractérisation et l'étude en solution par spectroscopie de RMN ont été effectuées dans le CDCl₃ et le DMSO-d₆ selon la solubilité des produits **18-21**. Sur l'exemple du composé **18** dérivé du benzaldéhyde, le spectre de RMN ^1H dans CDCl₃ présente sept signaux bien résolus qui sont en accord avec la structure monocyclique (Annexe 2, figure 20). La forme ouverte n'est pas observée. Dans le DMSO-d₆, la présence de deux espèces caractéristiques de l'équilibre tautomérique est mise en évidence (Figure 13).

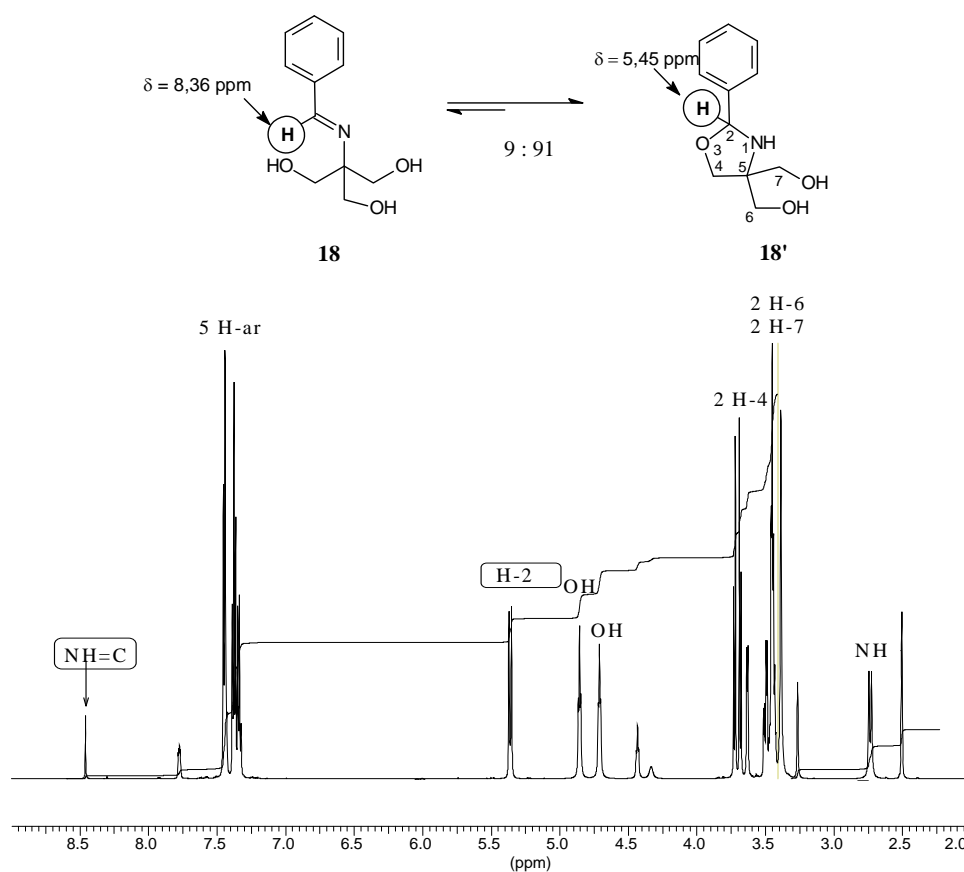
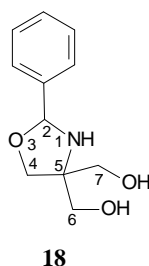


Figure 13. Spectre RMN ^1H du mélange **18** et **18'** (DMSO- d_6 , 600 MHz).

La caractérisation complète de la forme cyclique **18** obtenue avec un rendement de 41% est donnée dans le tableau XXIV ci-après. On constate naturellement une légère variation des déplacements chimiques par rapport à la situation observée dans le CDCl_3 (Annexe 3, Tableau XLII). Les signaux caractéristiques de la forme ouverte **18'** pouvaient alors être simplement déduits. On distingue en particulier un singulet à $\delta = 8,36$ ppm pour le proton de la fonction imine tandis que les autres signaux se rapprochent de ceux attribués à la forme cyclique.

Les données précédentes confirment l'existence d'un équilibre tautomérique dans le DMSO- d_6 alors que la forme ouverte **18'** n'est pas détectée dans le CDCl_3 . En considérant le signal du proton de l'imine ($\delta = 8,36$ ppm) et celui du proton H-2 de la forme cyclique ($\delta = 5,56$ ppm) dans le DMSO- d_6 , les intégrations relatives indiquent une proportion de 9 % pour la forme ouverte **18'**. Ces résultats peuvent indiquer que le solvant est un paramètre à considérer en synthèse s'il est établi que l'existence d'un équilibre tautomérique perturbe le déroulement de la réaction.

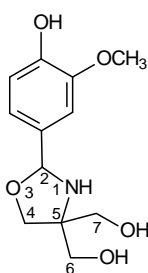
Tableau XXIV. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **18** (DMSO- d_6 ; 600 MHz).

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	5,36	d, 1 H	10,8
H-4	3,68 et 3,72	AB, 2 H	7,8
H-6 ; H-7	3,42 à 3,51	m, 4 H	-
N-H	2,74	d, 1H	10,8
OH	4,71	t, 1 H	5,4
OH	4,86	t, 1 H	5,4
H-ar	7,26 à 7,48	m, 5 H	-

Dans les mêmes conditions opératoires et un temps de réaction comparable pour la synthèse du composé **18** (entrée 1), le dérivé **19** de l'anisaldéhyde est obtenu avec un rendement de 88 % (entrée 2). L'étude en solution en RMN ^1H montre comme précédemment l'absence de la forme ouverte **19'** dans le CDCl_3 alors qu'il est présent cette fois-ci à hauteur de 22 % dans le DMSO- d_6 . La présence du groupement électrodonneur (+M) en *para* favorise donc la forme ouverte.¹⁶⁸ En revanche, le dérivé du *p*-nitrobenzaldéhyde **20** obtenu avec un rendement de 93 % n'existe que sous la forme cyclique dans le DMSO- d_6 . Cette dernière situation illustre la stabilisation de la forme cyclique par un effet électroattracteur.¹⁶⁸

Dans le cas de la vanilline, le dérivé **21** est formé rapidement sous forme d'un précipité isolé, après un simple traitement, avec un rendement de 93 %. Les données spectroscopiques en RMN ^1H et ^{13}C dans le DMSO- d_6 sont rassemblées dans les tableaux XXV et XXVI.

L'étude en solution dans le DMSO- d_6 met en évidence l'existence d'un équilibre tautomérique où la forme ouverte **21'** est présente à hauteur de 33 % (entrée 4). En comparaison avec la situation observée pour l'anisaldéhyde (entrée 2, 19 %, **19'**), le cas de la vanilline indique qu'il peut y avoir une combinaison des effets produits par chacun des substituants du noyau aromatique, sans toutefois pouvoir préciser le sens de chacun des effets.

Tableau XXV. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **21** (DMSO- d_6 ; 600 MHz).**21**

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	5,52	d, 1 H	10,8
H-4	3,67 et 3,61	AB, 2H	7,8
H-6	3,38 et 3,41	AB, 2 H	11,4
H-7	3,43 et 3,48	AB, 2 H	11,4
NH	2,62	d, 1H	11,4
OH	4,70 et 4,87	pic large, 2 H	-
OCH ₃	3,76	s, 1 H	-
H-ar	Ente 6 et 7	3 x m, 3 H	-

Tableau XXVI. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C du composé **21** (DMSO- d_6 ; 150 MHz).

Carbone	δ (ppm)
C-2	91,67
C-4	68,76
C-5	67,12
C-6	62,34
C-7	63,26
C-ar-C-2	130,96
C-ar	110,28 ; 115,0 ; 118,3
C-ar-OCH ₃	147,49
C-ar-OH	146,49
OCH ₃	55,46

I - 2. Série non aromatique

Dans le cas le plus simple de l'hexanal, la comparaison de deux protocoles conduit à des résultats différents de ceux obtenus en série aromatique. Dans les conditions utilisées en série aromatique (méthode **A**) ou celles précédemment mises au point pour la série non aromatique (méthode **B**), le monoadduit attendu **22** n'est pas détecté ni isolé (Schéma 40).

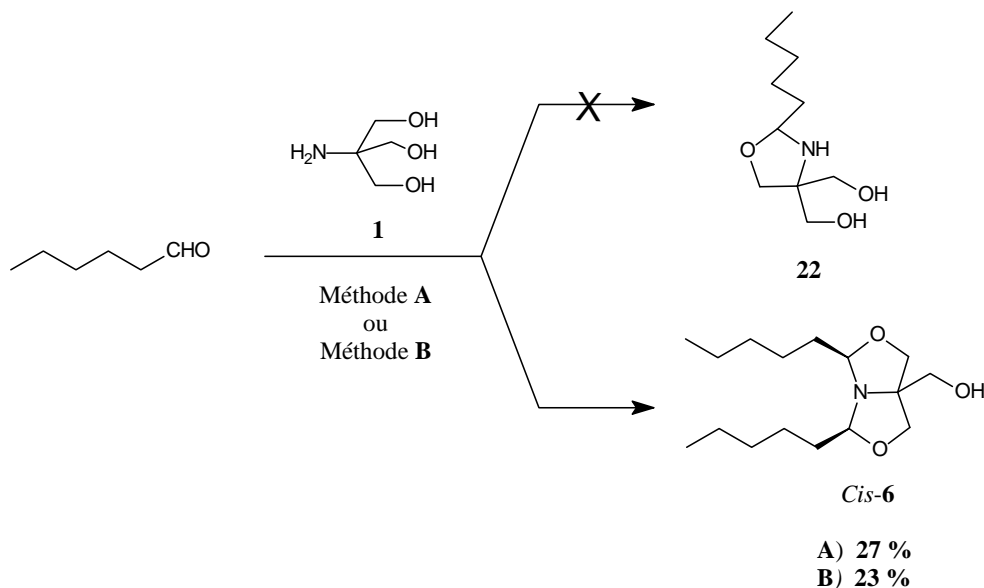


Schéma 40. Réaction de conversion de l'hexanal (méthode **A** et **B**).

En effet et en partant d'un mélange équimoléculaire des réactifs, le suivi de la réaction par CCM dans les deux cas indiquait la formation d'un produit de rapport frontal pouvant correspondre au bis(adduit) **6**. Après traitement de la réaction, l'analyse en RMN ^1H du brut réactionnel confirme la formation du dérivé *cis*-**6** isolé après traitement avec un rendement de 27 % (méthode **A**) ou de 23 % (méthode **B**).

Ces résultats indiqueraient que la structure bicyclique est plus stable que la structure monocyclique en série non aromatique. Cette observation serait conforme aux données de la littérature sur la condensation équimoléculaire du formaldéhyde avec le TRIS (**1**) qui conduit exclusivement à la bis(oxazolidine).¹⁶⁹

La relation précédente qui lie la stabilité du cycle avec le substituant en position 2 doit cependant prendre en compte d'autres paramètres. Par exemple, il a été montré que la stabilité d'une série aliphatique dérivée de l'(-)-éphédrine avec le formaldéhyde, le propanal, le butanal ou l'isobutyraldéhyde dépend de la structure et du degré de substitution de la chaîne 1,2-aminoalcool et/ou de la substitution de l'atome d'azote.¹⁵³

Comme pour l'hexanal, la conversion du (*R*)-citronellal (méthode **B**) conduit exclusivement à la formation de la bis(oxazolidine) **7'** (Schéma 41). L'analyse du mélange réactionnel par spectroscopie de RMN ^1H confirme la formation d'une unique structure bicyclique qui est attribuée au diastéréoisomère *trans*. Cependant, le composé **7'** n'est isolé après purification qu'avec un rendement faible (14 %).

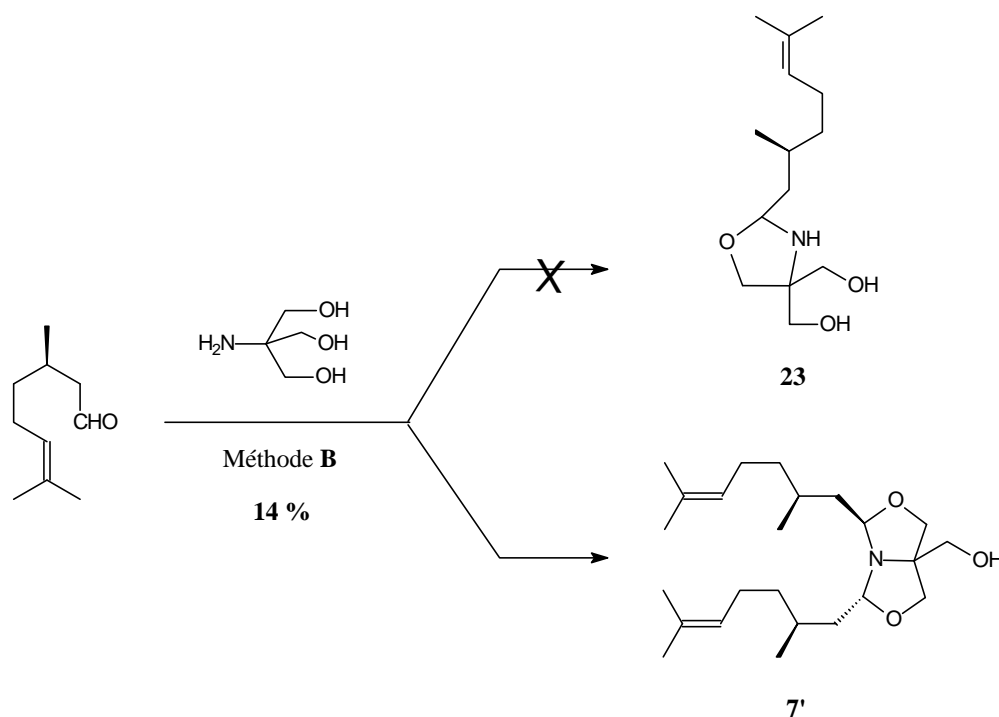


Schéma 41. Réaction de conversion du (*R*)-citronellal.

En revanche, la conversion du cyclohexanecarboxaldéhyde (méthode **A**) conduit au résultat attendu. Après un simple traitement, le composé **24** précipite sous forme de solide blanc avec un rendement de 78 % (Schéma 42).

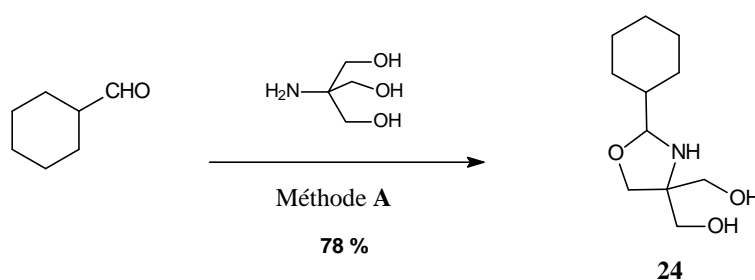


Schéma 42. Synthèse du composé **24**.

La formation du monoadduit est confirmée en spectrométrie de masse ($m/z = 216,2$) et la structure a été caractérisée sans ambiguïté par spectroscopie de RMN ^1H dans le DMSO- d_6 (Figure 14).

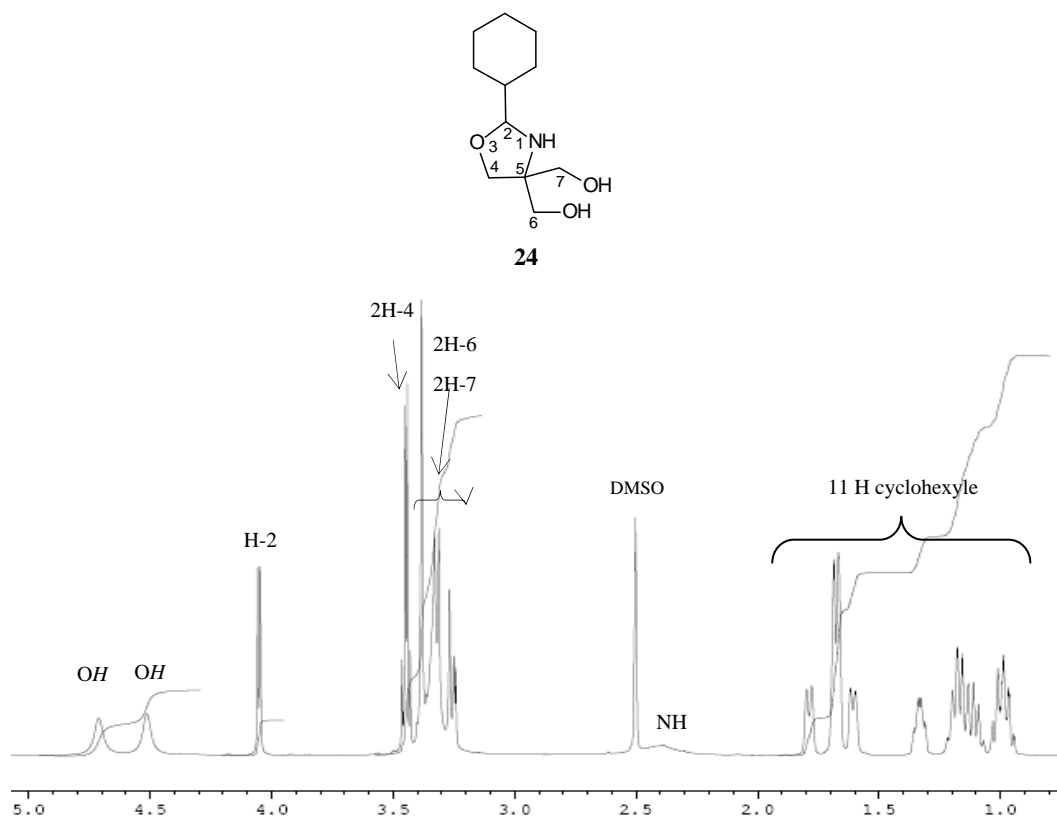


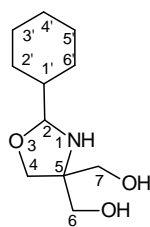
Figure 14. Spectre RMN ^1H du composé **24** (DMSO- d_6 , 600 MHz).

En spectroscopie de RMN ^1H (Tableau XXVII, ci-après), on relève en particulier le déplacement chimique ($\delta = 4,05$ ppm) du doublet bien résolu d'intensité 1 du proton H-2 et un système AB ($\delta = 3,2$ et $3,5$ ppm) associés aux protons méthyléniques H-4 du cycle à 5 éléments qui se superpose à celui attribué aux protons exocycliques H-6 et H-7 ($\delta = 3,26$ et $3,32$ ppm ; $J = 10,80$ Hz).

L'étude en solution montre que le composé **24** présente une stabilité exceptionnelle comme observé précédemment pour le dérivé du *p*-nitrobenzaldéhyde **20**.

En spectroscopie de RMN ^{13}C (Tableau XXVIII, ci-après), le composé **24** se caractérise par un fort déblindage du signal de l'atome de carbone C-2 ($\delta = 94,72$ ppm) par rapport au signal de l'atome de carbone benzylique C-2 dans les composés 2-aryl-1,3-oxazolidines obtenues précédemment ($\delta = 91,57$ ppm, **18**).

L'ensemble des résultats précédents met en évidence les limites de la voie 2 pour la synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques dérivées des aldéhydes aliphatiques. D'un point de vue pratique, le dérivé **24** du cyclohexancarboxaldéhyde présente un intérêt certain pour sa stabilité et sa production aisée.

Tableau XXVII. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **24** (DMSO- d_6 , 600 MHz).**24**

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	4,05	d, 1 H	6,6
H-4	3,43 et 3,46	AB, 2H	7,8
H-6 ; H-7	3,26 et 3,32	AB, 4 H	10,8
NH	2,5	pic large , 1H	-
OH	4,51	pic large, 1 H	-
OH	4,71	pic large, 1 H	-
H-1' à H-6'	0,94 à 1,80	m, 11 H	-

Tableau XXVIII. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C du composé **24** (DMSO- d_6 , 150 MHz).

Carbone	δ (ppm)
C-2	94,72
C-4	68,27
C-5	66,25
C-6	62,57
C-7	63,12
C-1'	41,97
C2' à C5'	25,31 à 28,28

II - CONVERSION DES MONOOXAZOLIDINES

Le second objectif de notre étude était d'associer deux unités différentes sur la même molécule-support afin de concentrer deux principes actifs pour reproduire un effet synergique. Dans cette optique, il était intéressant d'étudier l'association d'une part, du (*R*)-citronellal et de l'ansaldéhyde qui perturbe significativement le comportement des moustiques dans la recherche de l'hôte ou lors d'un repas sanguin,¹⁷⁰ et d'autre part, du (*R*)-citronellal et de la vanilline dont le rôle fixateur a été largement étudié¹⁰⁸ (Schéma 43).

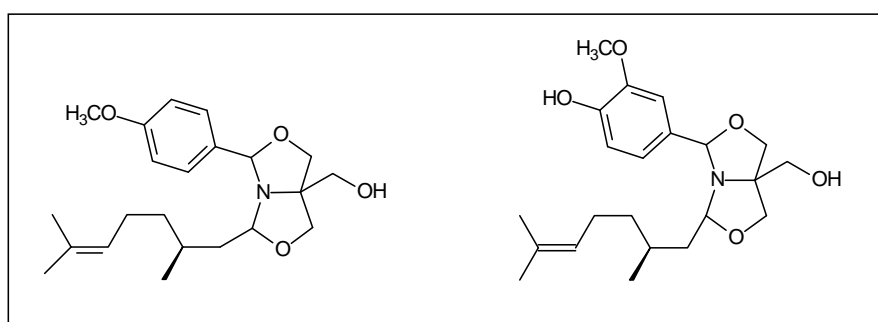


Schéma 43. Bis(oxazolidines) dissymétriques dérivées du (*R*)-citronellal.

L'obtention en deux étapes d'une bis(oxazolidine) dissymétrique a été décrite par Darabantu et *al.*¹⁴⁵ en utilisant le procédé Dean-Stark pour la condensation séquentielle de d'un aldéhyde aromatique puis l'aldéhyde du formaldéhyde (Schéma 44).

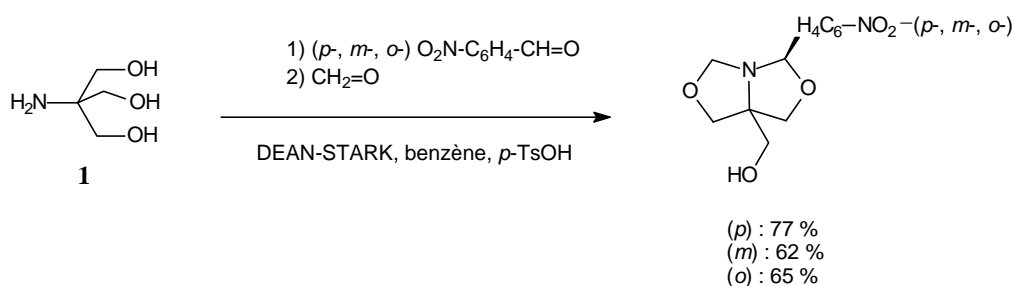


Schéma 44. Réaction *one pot* de synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques.

Ces données de la littérature sont en accord avec nos résultats précédents sur la stabilité des intermédiaires de type monooxazolidine pour finalement retenir la voie 1 parmi les deux voies envisagées (Schéma 37).

II - 1. Conjugué *p*-anisaldéhyde–(*R*)-citronellal

En utilisant la méthode **A** qui apparaissait la plus adaptée, la monooxazolidine **19** précédemment obtenue avec l'anisaldéhyde a été mise en réaction avec le (*R*)-citronellal en proportion équimolaire (Schéma 45). Dans ces conditions, la réaction devait conduire à deux diastéréoisomères du conjugué *p*-anisaldéhyde–(*R*)-citronellal.

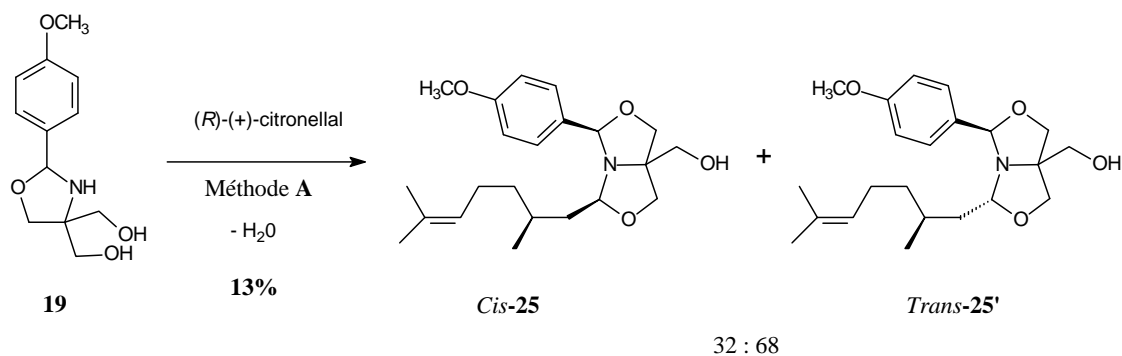


Schéma 45. Synthèse des composés **25** et **25'**.

Le suivi de la réaction par CCM permet effectivement de détecter la formation de deux produits de polarité très proche qui peuvent correspondre aux deux diastéréoisomères *cis*-**25** et *trans*-**25'**. Après traitement et purification, ces derniers ne sont isolés qu'en mélange avec un rendement faible de 13 %, le substrat de départ **19** étant récupéré sous forme d'un précipité (50 % de la quantité initialement introduite). La réaction est donc limitée malgré l'activation thermique et le déplacement forcé de l'équilibre.

Le spectre de masse du mélange **25/25'** confirme la formation d'une bis(oxazolidine) avec le pic de l'ion moléculaire $m/z = 376,3$. L'allure générale du spectre de RMN ^1H (figure 15) présente un dédoublement des signaux qui caractérise sans ambiguïté la présence de deux diastéréoisomères *cis*-**25** et *trans*-**25'** avec les données spectroscopiques rassemblées dans le tableau XXIX ci-après. On observe en particulier :

- les singulets à 5,40 et 5,42 ppm pour les protons benzyliques H-2 cis et H-2 $trans$ de chacun des diastéréoisomères *cis*-**25** et *trans*-**25'**,
- les multiplets entre 4,6 et 4,7 ppm pour les protons H-8 cis et H-8 $trans$ portés par l'atome de carbone situé entre deux hétéroatomes du cycle,
- la superposition des multiplets des protons H-9 pour chacune des formes *cis* et *trans* entre 3,42 et 3,48 ppm,

- entre 3,74 et 4,20 ppm, un unique système AB pour les protons H-4 et H-6 du diastéréoisomère *cis* alors que ces derniers donnent deux systèmes AB dans le diastéréoisomères *trans*.

En spectroscopie de RMN ^{13}C (Tableau XXX), les quatre signaux caractéristiques des atomes de carbone benzyliques C-2 ($\delta = 96,86$ et $96,59$ ppm) et C-8 ($\delta = 97,32$ et $97,02$ ppm) des deux formes *cis* et *trans* sont parfaitement séparés. Dans le diastéréoisomère *cis*, les atomes de carbone C-4 et C-6 apparaissent sous le même signal à $71,95$ ppm alors que dans le diastéréoisomères *trans*, les signaux sont dédoublés ($\delta = 71,84$ et $72,11$ ppm).

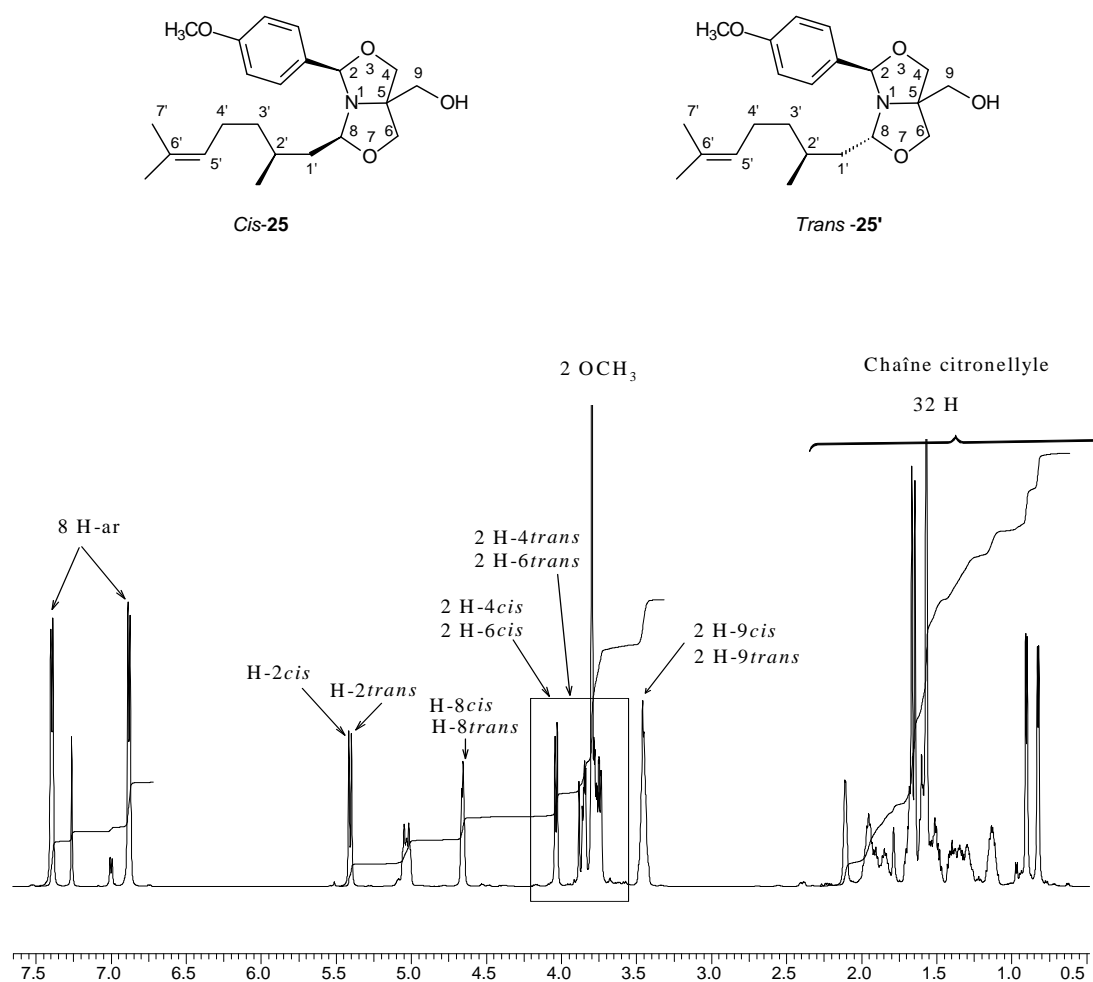
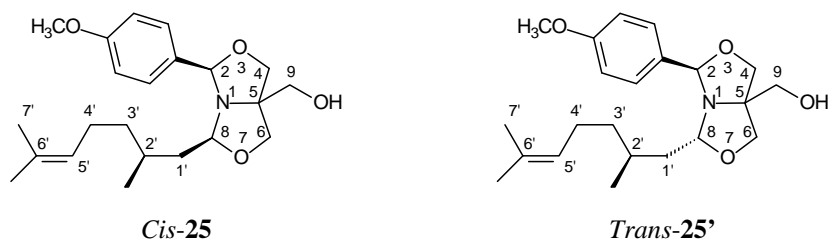


Figure 15. Spectre de RMN ^1H du mélange des composés **25** et **25'** (CDCl_3 , 600 MHz).

Tableau XXIX. Déplacements chimiques en RMN ^1H des composés **25** et **25'** (CDCl_3 , 600 MHz).

Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	5,40	s, 1 H	-	5,42	s, 1 H	-
H-8	4,65 à 4,68	m, 1 H	-	4,65 à 4,68	m, 1 H	-
H-4	3,77 et 3,85	AB, 2 H	8,4	3,77 et 3,84	AB, 2 H	8,7
H-6				3,74 et 4,03		
H-9	3,42 à 3,48	m, 2 H	-	3,42 à 3,48	m, 2 H	-
OH	-	-	-	-	-	-
H-ar	6,88 et 7,39	AB, 4 H		6,88 et 7,39	AB, 4 H	
OCH_3	3,80	s, 3 H		3,80	s, 3 H	
H-alkyles	0,82 à 2,10	m, 16 H		0,82 à 2,10	m, 16 H	

Tableau XXX. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés **25** et **25'** (CDCl_3 , 150 MHz).

	<i>Cis-25</i>	<i>Trans-25'</i>
Carbone	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	96,86	96,59
C-8	97,32	97,02
C-4	71,95	72,11
C-6	71,95	71,84
C-5	74,63	74,61
C-9	65,51	65,51

Dans les mêmes conditions opératoires (méthode A), la condensation de l'hexanal avec l'intermédiaire **19** conduit à la formation exclusive du diastéréoisomère *trans*-**26'** avec un rendement de 22 % (Schéma 46).

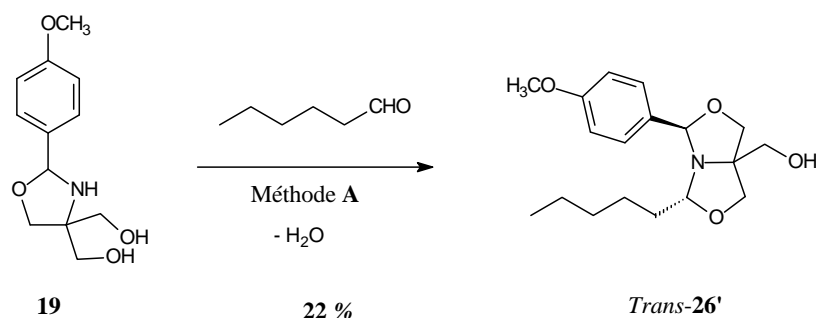
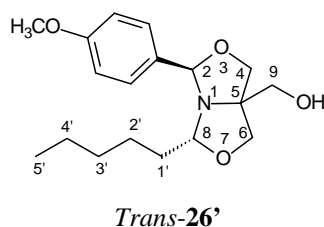


Schéma 46. Synthèse du composé **26'**.

La formation du conjugué attendu est confirmée par spectrométrie de masse avec le pic de l'ion moléculaire ($m/z = 322,3$) du composé **26'**. Le spectre de RMN ^1H est en accord avec une structure bicyclique dissymétrique de la molécule et les signaux parfaitement attribués sont rassemblés dans le tableau XXXI.

Tableau XXXI. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **26'** (CDCl_3 , 600 MHz).



Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} $ (Hz)
H-2	5,42	s, 1 H	-
H-8	4,56	t, 1 H	6,0
H-4	3,78 et 3,83	AB, 2 H	9,0
H-6	3,74 et 4,04	AB, 2 H	9,0
H-9	3,44 et 3,46	AB, 2 H	10,8
OH	2,04	pic large, 1H	
H-ar	6,88 et 7,40	2d, 4 H	9,0
OCH_3	3,80	s, 3 H	-
H-alkyle	0,83 à 1,70	m, 11 H	-

On distingue le singulet d'intensité 1 de l'unique proton benzylique H-2 à 5,42 ppm et le triplet centré à 4,54 ppm d'intensité 1 du proton H-8. La présence de deux systèmes AB d'intensité relative 4 ($\delta = 3,78$ et $3,83$ ppm ; $3,74$ et $4,04$ J = 9,0 Hz) pour les protons méthyléniques intracycliques H-4 et H-6 indique une configuration *trans* des substituants en C-2 et C-8 par rapport au plan moyen du bicyclic. En spectroscopie de RMN ^{13}C (Tableau XXXII), les signaux des atomes de carbones C-4 ($\delta = 72,72$ ppm) et C-6 ($\delta = 1,64$ ppm) apparaissent distinctement, ce qui est conforme à une configuration *trans* de la molécule.

Tableau XXXII. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques du composé **26'** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	δ (ppm)
C-2	97,08
C-4	72,12
C-6	71,64
C-5	74,75
C-8	98,25
C-9	65,41

II - 2. Conjugué vanilline-(*R*)-citronellal

A des fins de comparaison, l'obtention de ce conjugué a d'abord été envisagée par condensation de l'intermédiaire **21** avec le (*R*)-citronellal en proportion équimolaire comme dans le cas précédent avec la méthode **A** (Schéma 47). Le suivi de la réaction par CCM ne montre aucune évolution de la réaction qui a alors été interprétée sur la faible solubilité de l'intermédiaire **21**.

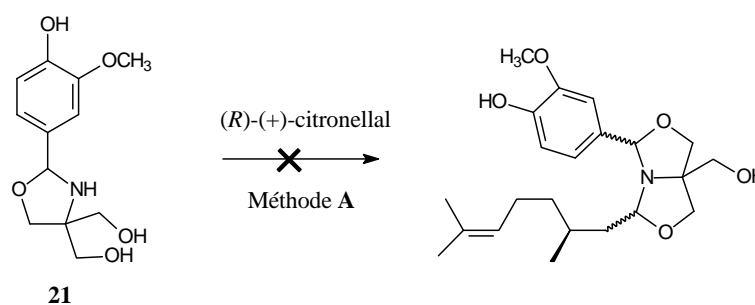


Schéma 47. Synthèse du conjugué vanilline-(*R*)-citronellal (méthode **A**).

La méthode **D** a été alors envisagée dans une version *one pot* pour condenser successivement la vanilline puis le (*R*)-citronellal sans étape de purification intermédiaire (Schéma 48). Le suivi de la réaction par CCM montre la formation de plusieurs produits de rapports frontaux très proches mais la purification après traitement conduit à un rendement très faible de 5 % du mélange des deux diastéréoisomères **27** et **27'**.

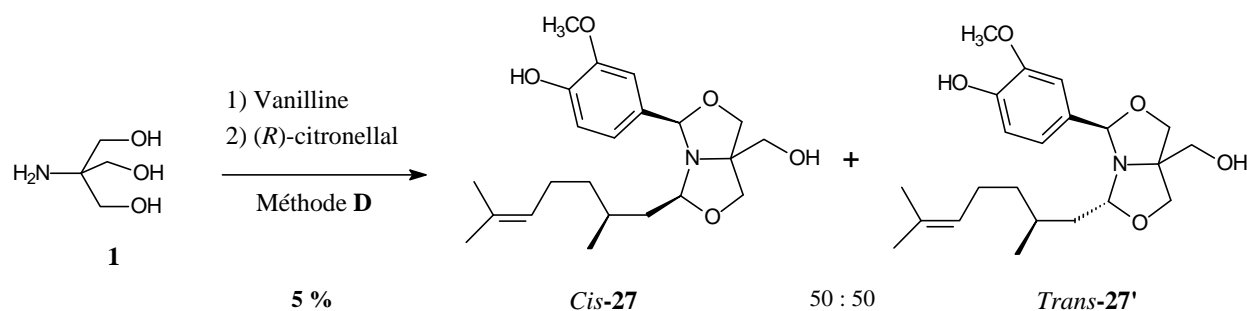


Schéma 48. Synthèse *one pot* du conjugué vanilline–(*R*)-citronellal.

L'allure du spectre en RMN ^1H du mélange **27/27'** (Figure 16) est similaire au spectre des composés **25** et **25'** (Figure 15).

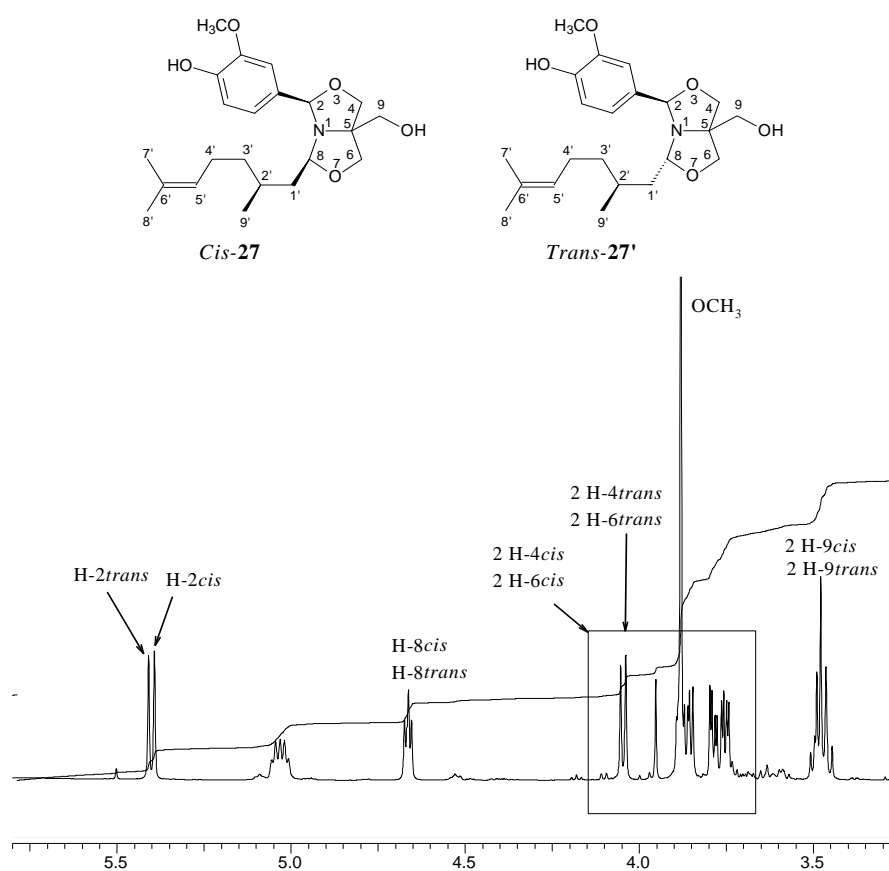
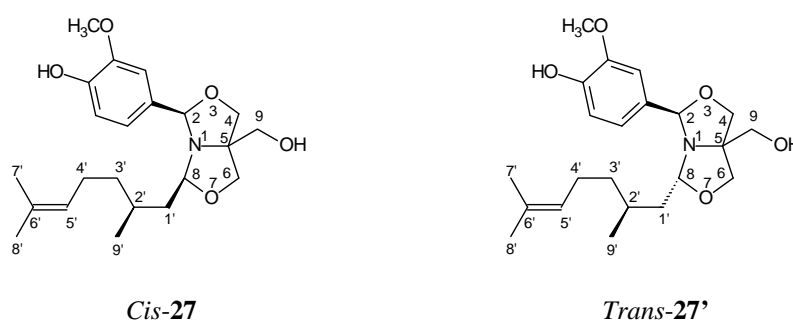


Figure 16. Portion de spectre de RMN ^1H du mélange **27/27'** (CDCl₃, 600 MHz).

Le multiplet entre 4,66 et 4,67 ppm d'intensité relative 2 et le dédoublement des signaux des deux protons benzyliques H-2 ($\delta = 5,39$ ppm et $\delta = 5,41$ ppm) caractérisent la présence des deux diastéréoisomères *cis-27* et *trans-27'* attendus. Le rapport des intensités relatives pour les protons benzyliques de chacune des formes montre que les diastéréoisomères *cis-27* et *trans-27'* sont obtenus en proportion 50:50.

Il est intéressant de noter que les protons méthyléniques intracycliques H-4 et H-6 dans le diastéréoisomère *cis-27* apparaissent cette fois-ci sous la forme de deux systèmes AB à la différence du diastéréoisomère *cis-25* (Tableau XXXIII). Cette observation peut simplement indiquer que les deux cycles peuvent être différenciés et qu'il y a eu superposition des systèmes AB dans le cas du composé *cis-25*. En spectroscopie de RMN ^{13}C , les diastéréoisomères *cis-27* et *trans-27'* présentent des signaux distincts pour chaque cycle (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIII. Déplacements chimiques RMN ^1H des composés **27** et **27'** (CDCl_3 ; 600 MHz).



Protons	δ (ppm)	Syst. et Int.	$J_{[\text{H-H}]}$ (Hz)	δ (ppm)	Syst. et Int.	$J_{[\text{H-H}]}$ (Hz)
H-2	5,39	s, 1 H	-	5,41	s, 1 H	-
H-8	4,66 à 4,67	m, 1 H	-	4,66 à 4,67	m, 1 H	-
H-4	3,75 et 3,79	3d, 2 H	9,0	3,78 et 3,85	AB, 2 H	9,0
H-6	3,78 et 3,86			AB, 2 H		
H-9	3,48	m, 2 H	-	3,45 et 3,50	AB, 2 H	10,8
OH	-	-	-	-	-	-
H-ar	6,87 à 7,01	m, 3 H	-	6,87 à 7,01	m, 3 H	-
OCH_3	3,88	s, 3 H	-	3,88	s, 3 H	-
H-5'	5,0 à 5,05	m, 1H	-	5,0 à 5,05	m, 1H	-
H alkyle	0,83 à 1,96	m, 16 H	-	0,83 à 1,96	m, 16 H	-

Tableau XXXIV. Déplacements chimiques RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés **27** et **27'** (CDCl_3 ; 150 MHz).

	<i>Cis-27</i>	<i>Trans-27'</i>
Carbone	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	96,85	96,61
C-8	97,30	97,00
C-4	71,80	72,02
C-6	71,66	72,17
C-5	74,61	74,59
C-9	65,48	65,47

Les très faibles rendements (de l'ordre de 5 %) observés pour le conjugué vanilline–(*R*)-citronellal **27/27'** en comparaison au conjugué *p*-anisaldéhyde–(*R*)-citronellal **25/25'** (22 %) suggèrent que l'efficacité de la réaction dépend des effets électroniques du noyau aromatique en position 2 ou du milieu réactionnel (solvant).

Conclusion

Pour les structures de type monooxazolidine, seules les 2-aryl-1,3-oxazolidines dérivées du benzaldéhyde **18**, du *p*-méthoxybenzaldéhyde **19**, du *p*-nitrobenzaldéhyde **20**, de la vanilline **21** et du cyclohexanecarboxaldéhyde **24** ont été obtenus et isolés avec de très bons rendements. Les composés 2-alkyl-1,3-oxazolidines dérivés de l'hexanal **22** et du (*R*)-citronellal **23** ne sont pas isolables et la réaction conduit à la formation des bis(oxazolidines) **6** et **7'** respectivement.

Sur la série étudiée, l'étude en solution par spectroscopie de RMN ¹H dans le DMSO-d₆ met en évidence l'existence d'un équilibre tautomérique entre la forme ouverte (imine) et la forme cyclique (oxazolidine) dans lequel les effets électroniques et/ou stéréoélectroniques des substituants en C-2 semblent contribuer à première vue à la stabilité des cycles. En effet, la proportion de la forme imine en série aromatique augmente de 9 % pour le composé **18** à 33 % pour le dérivé **21** de la vanilline en passant par 22 % pour le dérivé **19** du *p*-méthoxybenzaldéhyde. A l'inverse, le composé **20** dérivé du *p*-nitrobenzaldéhyde présente une grande stabilité (ratio oxazolidine:imine 100:0).

Pour les structures de type bis(oxazolidine) dissymétrique, l'obtention des conjugués du *p*-anisaldéhyde–(*R*)-citronellal **25/25'** et du *p*-anisaldéhyde–hexanal **26'** par la voie 1 conforte la stratégie de synthèse pour l'association de deux unités bioactives différentes. Cependant, sur l'exemple de la synthèse des conjugués vanilline–(*R*)-citronellal **27/27'**, l'efficacité de la réaction de cyclocondensation semble dépendre de différents paramètres tels que l'existence d'un équilibre tautomérique des 1,3-oxazolidines, les effets électroniques des substituants sur le noyau aromatique et l'encombrement stérique des substituants en C-2 et C-8 sur la stabilité des cycles.

Chapitre IV

ETUDE DES EFFETS STÉRÉOÉLECTRONIQUES

Introduction

Le développement des techniques de caractérisation (RMN, RPE, cristallographie...) a contribué à l'étude des molécules organiques. Le rôle des effets stéréoélectroniques en tant que paramètres gouvernant aussi bien la structure que la réactivité des molécules organiques a ainsi été établie.¹⁷¹

Ce concept a été étudié pour les structures de type 1,3-oxazolidine. Il a permis d'interpréter la structure tridimensionnelle des hétérocycles en caractérisant l'existence d'un effet anomère, mais aussi leur stabilité discutée à travers le phénomène général de tautomérie qui se traduit par un équilibre entre une forme cyclique et une forme ouverte.

Dans une stratégie de prodrogues de type 1,3-oxazolidine, l'étude de la stabilité revêt une importance capitale dans la mesure où l'équilibre tautomérique intervient aussi bien dans la synthèse qui conduit à la forme cyclique que dans le processus inverse d'hydrolyse qui permet la libération du principe actif.

Ce chapitre vise donc à étudier la contribution des effets (stéréo)-électroniques dans les systèmes monocycliques puis dans les systèmes bicycliques précédemment obtenus. L'objectif est de préciser l'influence de ces effets pour chaque type de structure.

I - EFFET ANOMERE

I - 1. Définition générale

La conformation préférentielle d'un substituant électro-négatif fixé sur le carbone C-1 d'un cycle pyranose a été observée pour la première fois par J. T. Edward en 1955¹⁷² et définie par Lemieux et Chü¹⁷³ sous le terme « *effet anomère* ». L'effet anomère, qui traduit la préférence du substituant pour une orientation axiale plutôt qu'équatoriale, a été initialement étudié pour décrire la composition à l'équilibre de mélanges d'anomères α et β des dérivés d'aldopyranoses, comme illustrée pour les dérivés du glucose dans le schéma 49.

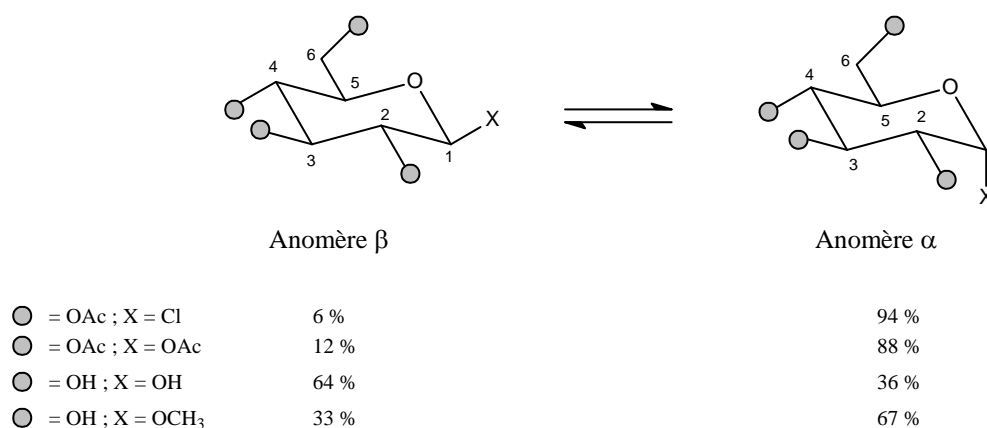


Schéma 49. Équilibre anomérique des dérivés du D-glucopyranose.

Les données montrent la prépondérance de l'anomère α dans lequel la liaison C-1—X (X étant un élément ou groupement électro-négatif) est dans une orientation axiale sur le cycle à six éléments, ce qui déroge à l'analyse conformationnelle classique des cyclohexanes substitués.^{171,173-175} La stabilisation de l'anomère α résulte en fait de la délocalisation du doublet d'électrons n de l'oxygène O-5 vers l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C-1—X antipériplanaire (Schéma 50).

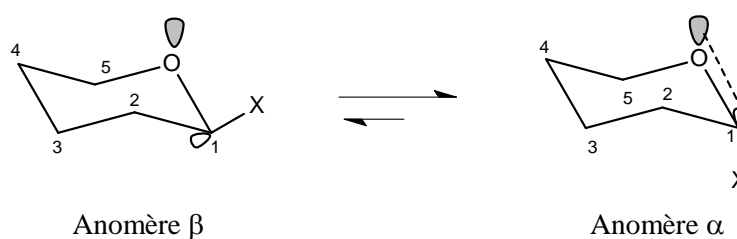


Schéma 50. Équilibre conformationnel des dérivés du glucopyranose.

I - 2. Origine et conséquences

Dans les structures glycosidiques, l'existence d'un effet anomère a été confirmée par des données cristallographiques. D'une manière générale, ses conséquences sur la structure se traduisent par le raccourcissement de la liaison endocyclique C-1—O-5 qui acquiert alors un caractère partiel de double liaison, l'allongement de la liaison exocyclique C-1—O-1 et l'ouverture de l'angle O-5—C-1—O-1 (proche de 120°) qui reflète le caractère sp^2 de l'atome C-1 (Schéma 51).

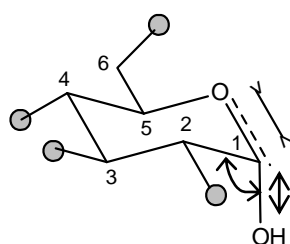


Schéma 51. Conséquences structurales de l'effet anomère dans le D-glucopyranose.

En raison de la délocalisation électronique $n_{(O-5)} \rightarrow \sigma^*_{(C-1-O-1)}$, le caractère basique de l'atome O-1 est renforcé.¹⁵⁴ Ainsi, la protonation de l'atome O-1 dans des conditions d'hydrolyse est plus aisée par la rupture facilitée de la liaison C-1—O-1 de l'anomère α (schéma 52).¹⁷⁶

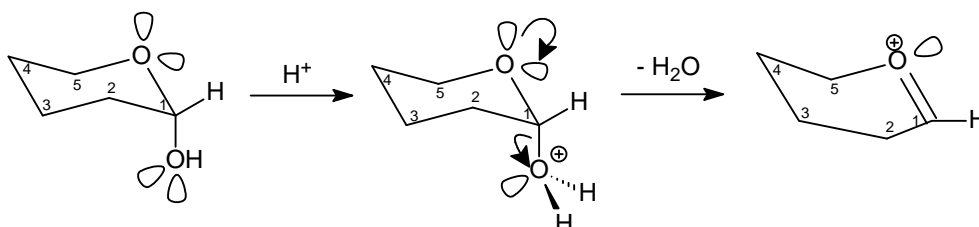


Schéma 52. Hydrolyse de l'anomère α d'un glucoside.

I - 3. Effet anomère généralisé

L'effet anomère généralisé se rapporte à tout système comportant une séquence X—C—Y où Y est un hétéroatome donneur et C—X possédant un caractère accepteur, comme illustré sur le schéma 53.

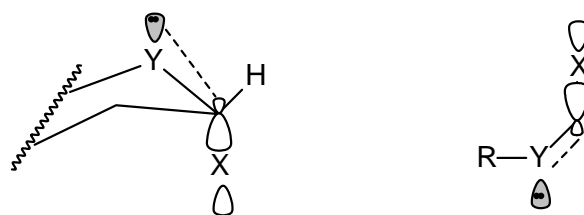


Schéma 53. Représentation de l'effet anomère généralisé.

Les proportions observées dans le cas du 1-chlorotétrahydropyrane comportant une séquence O—C—Cl (Schéma 49) indiquaient déjà l'existence du phénomène dans des structures non glycosidiques. Ces observations ont été ensuite confirmées dans d'autres systèmes non cycliques. Ainsi, l'effet anomère dans une séquence N—C—F a permis d'interpréter la conformation préférentielle *cis* ou *trans* de l'hexafluoroazométhane ($F_3CN=NCF_3$).¹⁷⁷

L'effet anomère a été aussi discuté dans la relation qui peut exister entre la structure tridimensionnelle et l'activité pharmacologique de composés d'intérêt biologique (phéromones d'insectes, antibiotiques ou encore toxines d'origine marine).¹⁷⁸ Par exemple, l'effet anomère dans la séquence O—C—O de la spirofungine isolée de *Streptomyces violaceusniger* (Schéma 54) explique l'abondance plus importante de l'anomère α (forme **A**, 75 %) par rapport à l'anomère β (forme **B**, 25 %).^{178,179}

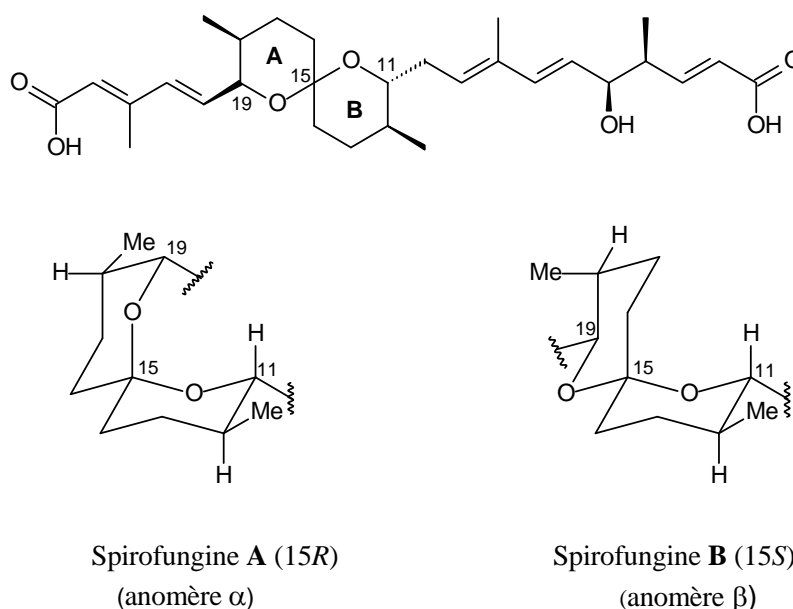


Schéma 54. Spirofungines **A** et **B**.

Le rôle des effets (stéréo)-électroniques dans les systèmes comportant une séquence N—C—O a été également étudié. Les données cristallographiques ont permis d'interpréter la conformation à l'état solide et en solution des anomères des D-glucopyranosylamines sur la base d'une interaction de type $n_{(N)} \rightarrow \sigma^*_{(C-1-O-5)}$ (Schéma 55),¹⁸⁰ où l'atome d'azote joue le rôle de donneur.

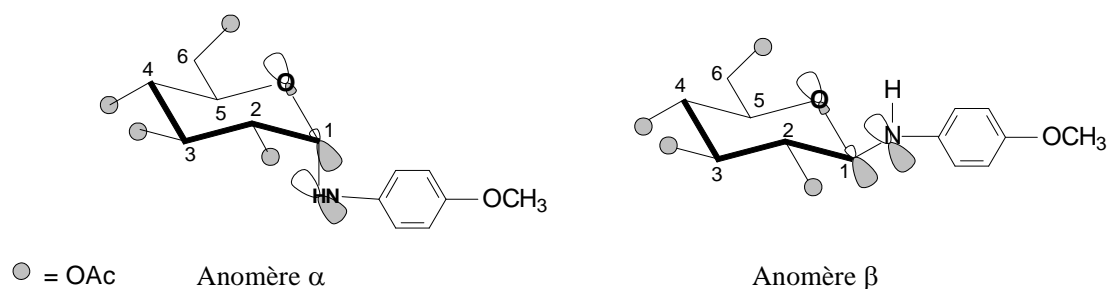


Schéma 55. Effet *exo*-anomère dans les anomères α et β du D-glucopyranosylamines.

L'étude par diffraction des rayons X de divers composés avec une séquence N—C—O ou N—C—S démontrent des modalités et des amplitudes variables de l'interaction caractéristique de l'effet anomère.^{154,181} L'effet anomère peut aussi bien se manifester dans un système N—C—X isolé (monocycles) que dans un système N—C—X inclus d'une séquence plus complexe (Schéma 56).

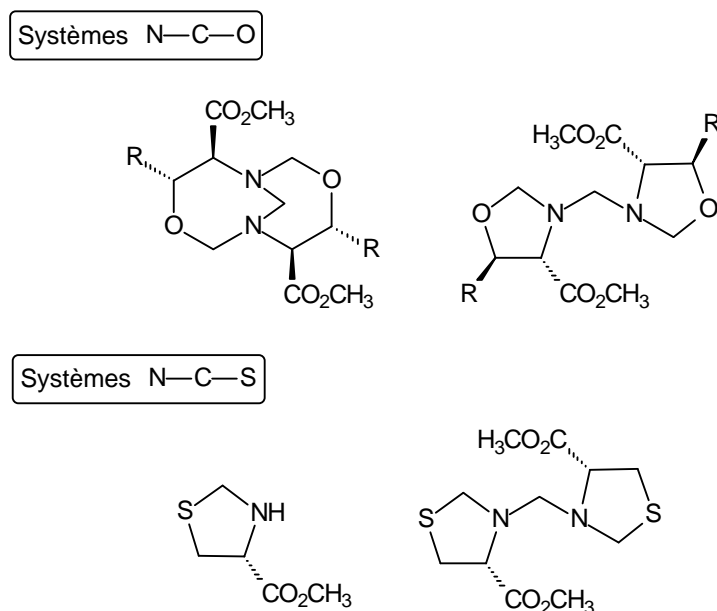
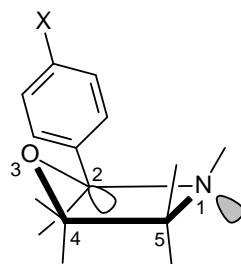


Schéma 56. Exemples de systèmes N—C—X (X = O ; S).

Dans les structures dérivées du TRIS (**1**) comme celles du 5,5-dihydroxyméthyl-2-phényl-1,3-oxazolidine ($X = H$, **18**) et du 5,5-dihydroxyméthyl-2-*p*-méthoxy-phényl-1,3-oxazolidine ($X = OCH_3$, **19**), l'effet anomère classique $n_{(N-1)} \rightarrow \sigma^*_{(C-2-O-3)}$ dans la séquence N—C—O s'exerce dans une structure tridimensionnelle de type enveloppe ${}^3E^\dagger$ pour le cycle à cinq éléments (Schéma 57).^{154,169} L'analyse des données cristallographiques montre en particulier que la présence du groupement électrodonneur $X = OCH_3$ en *para* renforce l'effet anomère dans la séquence N—C—O.



18. $X = H$
19. $X = p-OCH_3$

Schéma 57. Effet *endo*-anomère et conformation enveloppe 3E des 1,3-oxazolidines.

Dans les structures de type bis(oxazolidine), les deux cycles ne présentent pas la même interaction en raison de la position commune de l'atome d'azote dans les deux séquences N—C—O, comme cela a été démontré avec les données cristallographiques des deux diastéréoisomères *cis*-**2**¹⁴⁸ et *trans*-**2'**¹⁸² du 5-hydroxyméthyl-2,8-diphényl-3,7-dioxa-1-azabicyclo[3.3.0]octane représentés sur le schéma 58.

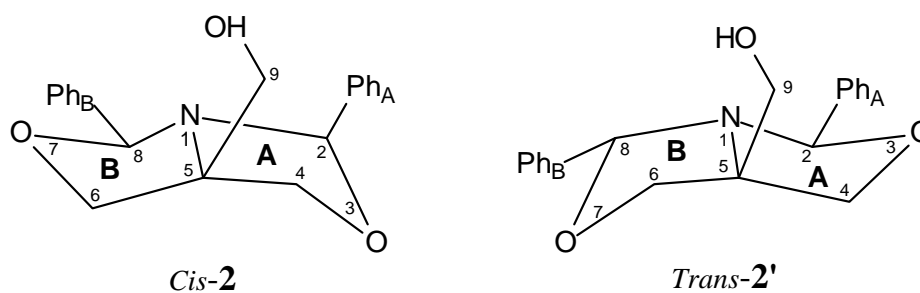


Schéma 58. Représentation tridimensionnelle des deux diastéréoisomères *cis*-**2** et *trans*-**2'**.

[†] E pour Enveloppe : l'atome s'écartant le plus du plan moyen défini par les quatre autres atomes est placé en exposant avant E s'il est au-dessus du plan ou en indice après E s'il est situé en-dessous.

Si les deux diastéréoisomères présentent la même jonction *cis* des deux cycles A et B, les configurations relatives des groupements phényles sur les atomes C-2 et C-8 sont différentes. Dans l'isomère *cis-2*, les cycles A et B existent sous les formes enveloppes E_3 et 7E respectivement alors qu'ils sont sous les formes 3E et E_7 dans l'isomère *trans-2'*. Les substituants Ph_A et Ph_B sont respectivement en position pseudo-axiale et pseudo-équatoriale dans le diastéréoisomère *cis-2* et dans la même position pseudo-équatoriale dans le diastéréoisomère *trans-2'*.

Concernant la stabilité conformationnelle du bicyclic, l'analyse des données met en évidence un effet anomère coopératif le long de la séquence C—O—C—N—C—O—C où le cycle A présente un fort effet *endo*-anomère résultant de l'effet donneur de l'atome d'azote central dans la délocalisation $n_{(N-1)} \rightarrow \sigma^*_{(C-2-O-3)}$, le cycle B ne pouvant alors bénéficier que d'un effet anomère « *inverse* » par la délocalisation $n_{(O-7)} \rightarrow \sigma^*_{(C-8-N-1)}$.¹⁴⁸

La stabilité plus importante du diastéréoisomère *cis-2* est confirmée par la modélisation moléculaire (calculs *ab initio*) avec une différence d'énergie $\Delta E = -8,24 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($-10,71 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ sans considération de l'orientation du groupement hydroxyméthyle en C-5) par rapport au diastéréoisomère *trans-2'* (Schéma 59).¹⁸²

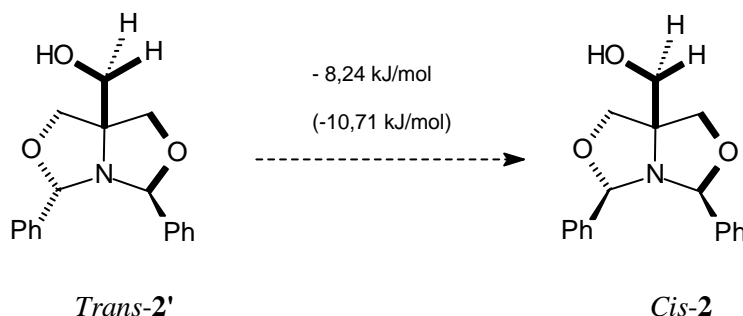


Schéma 59. Différence d'énergie des diastéréoisomères *cis-2* et *trans-2'*.

Les conséquences de l'effet anomère sur la réactivité ont été démontrées dans le cas des systèmes monocycliques comportant une séquence N—C—X (X = O, S). Sur l'exemple des composés de type oxazolidine (X = O), la régiosélectivité de l'ouverture du cycle, par hydrolyse en milieu acide ou par attaque d'un nucléophile, provient de l'interaction $n_{(N-1)} \rightarrow \sigma^*_{(C-2-O-3)}$ qui conduit à une coordination préférentielle du catalyseur avec l'atome d'oxygène O-3 devenu plus basique (Schéma 60).¹⁵⁴

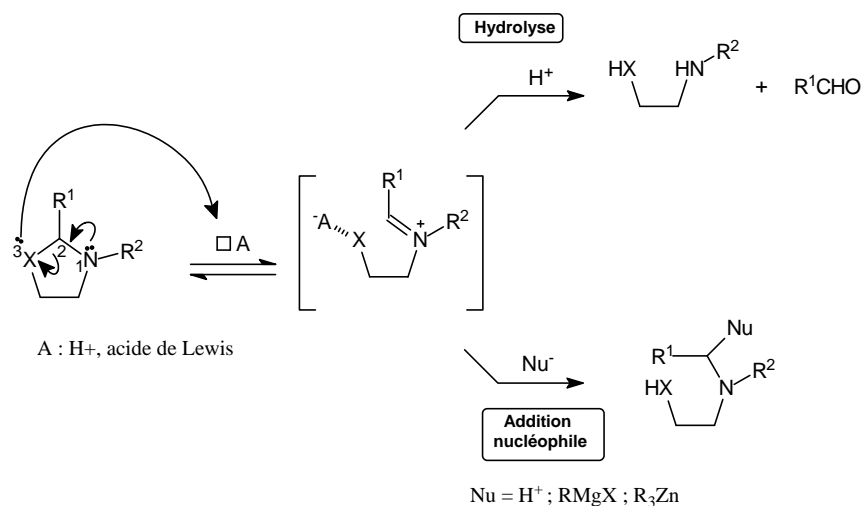


Schéma 60. Mécanisme catalysé de l'ouverture régiosélective des 1,3-N,X-hétérocycles.

Ces données illustrent l'intervention de l'effet anomère dans le processus inverse d'hydrolyse, son amplitude étant notamment liée à la disposition relative des orbitales et donc à la conformation du cycle. La prise en compte de l'effet anomère dans l'approche de prodrogues présente donc un réel intérêt.

II - EQUILIBRE TAUTOMERIQUE DES MONOOXAZOLIDINES

L'équilibre tautomérique des structures de type 1,3-oxazolidine a été mis en évidence dans les années 1940 – 1950 par la coexistence d'une forme ouverte (imine) avec la forme cyclique (oxazolidine) en solution (Schéma 61).¹⁵¹

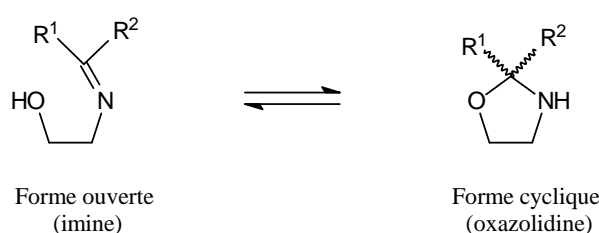


Schéma 61. Equilibre tautomérique des 1,3-oxazolidines.

II - 1. Description générale

II - 1.1. Interprétation mécanistique

La première interprétation du phénomène s'est appuyée sur le mécanisme de formation des oxazolidines par réaction du composé carbonylé avec un β-aminoalcool.

Le mécanisme communément admis pour la formation d'une oxazolidine fait apparaître deux grandes étapes (Schéma 62) :

- la première étape correspond globalement à une réaction d'addition-élimination de la fonction amine primaire sur le groupement carbonyle avec élimination d'une molécule d'eau pour conduire à une imine intermédiaire,
- au cours de la deuxième étape, l'addition nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle sur l'imine conduit au cycle à cinq éléments.

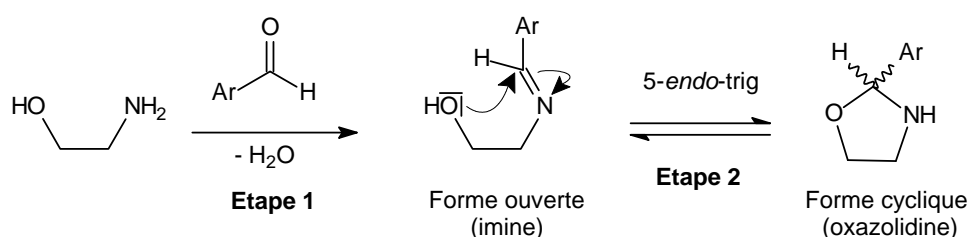


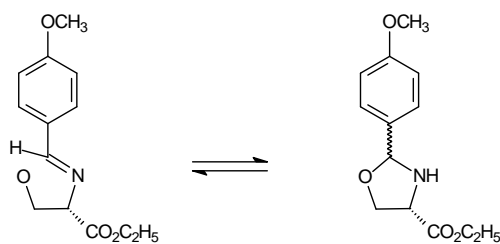
Schéma 62. Schéma général de synthèse des oxazolidines par cyclocondensation.

Les règles empiriques de BALDWIN^{183,184} pour les processus de cyclisation par addition nucléophile intramoléculaire sur une double liaison ont été proposées pour justifier la stabilité relative de la forme cyclique. D'après ces règles, le processus de cyclisation de la deuxième étape, dénoté 5-endo-trig par rapport à la fermeture d'un cycle à cinq éléments par attaque d'un centre trigonal, est défavorisé pour l'atome d'oxygène.

L'application *stricto sensu* ou la généralisation de ces règles conduirait à considérer que la forme cyclique ne peut exister. Or, de nombreux exemples montrent que des oxazolidines sont stables en solution.^{166,185} Cette observation conduit à considérer la proportion relative des deux formes à partir de la réversibilité de la deuxième étape d'addition nucléophile dans un équilibre dynamique. Dans ces conditions, la proportion relative des espèces à l'équilibre est déterminée par les paramètres classiques de l'équilibre thermodynamique, autrement dit par des facteurs de stabilisation de l'une ou l'autre des formes.

II - 1.2. Paramètres physicochimiques influençant l'équilibre

L'influence du solvant et de la température sont deux paramètres de l'équilibre qui ont été étudiés. L'étude en solution dans divers solvants et à température fixée de la 4-(*S*)-éthylcarbonyl-2-(*p*-méthoxy)phényl-1,3-oxazolidine a montré que la proportion relative de la forme ouverte augmente avec la polarité du solvant (Tableau XXXV).¹⁶³

Tableau XXXV. Effets de solvant sur l'équilibre tautomérique.

Solvant	ϵ	Proportion imine : cycle
C ₆ D ₆	2,28	78 : 22
CDCl ₃	4,81	74 : 26
CD ₃ OD	32,70	98 : 2
DMSO-d ₆	46,68	99,5 : 0,5

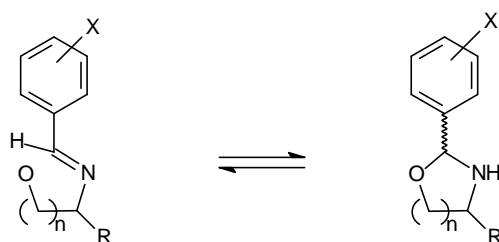
Une autre étude représentative sur les dérivés de la noréphédrine¹⁸⁶ montre que, dans un solvant donné, l'augmentation de la température favorise la forme ouverte.

Dans le cadre d'une approche prodrogue, les paramètres liés à l'environnement d'application devront donc être considérés puisqu'ils peuvent moduler la proportion de l'équilibre initialement fixée par la stabilité naturelle des deux formes.

II - 1.3. Facteurs de stabilisation des espèces à l'équilibre

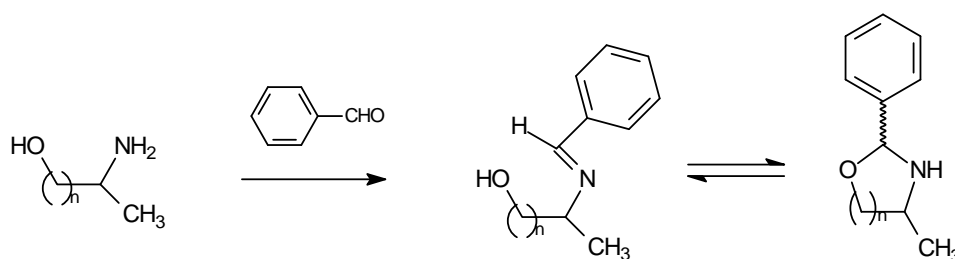
Les facteurs de stabilisation ont été principalement étudiés sur les 2-aryl-1,3-oxazolidines¹⁶³ ou sur leurs analogues à six éléments (1,3-oxazines)¹⁸⁷ diversement substitués. Le choix de ces structures s'explique par la stabilité relative de la forme ouverte (base de Schiff) qui peut être détectée par spectroscopie de RMN.^{188,189} Les facteurs sont aussi bien de nature électronique que stérique. Pour les deux types de structure, l'analyse des données du tableau XXXVI pour la sérine (R = CO₂C₂H₅) et le 3-aminobutanol (R = CH₃) montre qu'un groupement électrodonneur (*p*-Me, *p*-OMe, *p*-NMe₂) favorise la forme ouverte tandis que la forme cyclique est stabilisée par un substituant électroattracteur (*p*-NO₂, *m*-Br, *m*-Cl, *p*-Cl).

La comparaison des données du tableau XXXVI et celles du tableau XXXVII montre également l'influence de la longueur de la chaîne aminoalcool de départ. On constate ainsi, à substituants égaux, que la forme cyclique est plus favorisée pour un cycle à six éléments (1,3-oxazines) que pour un cycle à cinq éléments (1,3-oxazolidines).

Tableau XXXVI. Equilibre tautomérique des 2-aryl-1,3-oxazolidines et des 2-aryl-1,3-oxazines.

X	n=1 ; R = CO ₂ C ₂ H ₅	n=2 ; R = CH ₃
	Proportion imine : cycle	Proportion imine : cycle
<i>p</i> -NO ₂	24 : 76	5 : 95
<i>m</i> -Br	37 : 63	10 : 90
<i>p</i> -Cl	46 : 54	13 : 87
H	48 : 52	22 : 78
<i>p</i> -Me	60 : 40	31 : 69
<i>p</i> -OMe	74 : 26	41 : 59
<i>p</i> -NMe ₂	91 : 9	86 : 14

La stabilité plus importante des cycles à six éléments doit provenir des tensions de cycle plus faibles que dans le cycle à cinq éléments. Ceci est bien illustré par les proportions à l'équilibre des espèces issues de la condensation du benzaldéhyde avec le 2-aminopropanol (forme imine majoritaire) et le 3-aminobutanol (forme cyclique prépondérante) (Schéma 63).¹⁸⁷



2-aminopropanol n = 1 ; 84 : 16

3-aminobutanol n = 2 ; 22 : 78

Schéma 63. Equilibre tautomérique des dérivés du 2-aminopropanol et du 3-aminobutanol.

De même, pour une longueur de chaîne donnée, il a été démontré que la variation de la substitution (Schéma 64)¹⁹⁰ ou la complexité du substituant (Tableau XXXVII) sur la chaîne aminoalcool pouvait influencer significativement la position de l'équilibre.

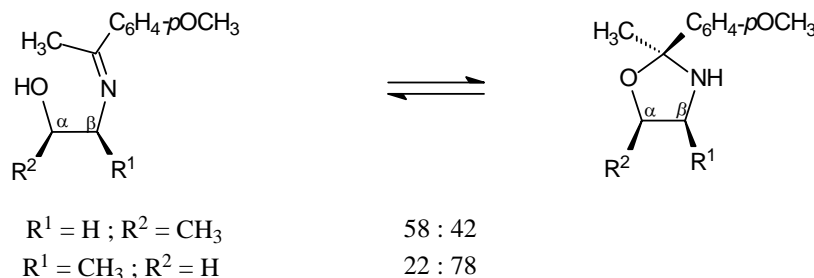
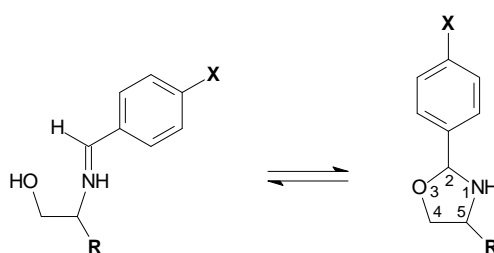


Schéma 64. Équilibre tautomérique des dérivés du 3-amino- et 2-aminopropanol.

Tableau XXXVII. Proportion imine : cycle des dérivés du squelette éthanolamine (CDCl₃).



X	R = CH ₃ ¹⁸⁷	R = Ph ¹⁹⁰	R = iPr ¹⁸⁷	R = tBu ¹⁸⁷	R = COOCH ₃ ¹⁶³
<i>p</i> -NO ₂	62 : 38	63 : 37	40 : 60	25 : 75	27 : 73
H	84 : 16	84 : 16	60 : 40	44 : 56	56 : 44
<i>p</i> -OCH ₃	93:7	92 : 8	79: 21	64: 36	74 : 26

Ces données indiquent donc que la stabilité de l'hétérocycle est déterminée à la fois par la nature du composé carbonylé et les effets produits par les substituants d'un noyau aromatique et la nature de la chaîne aminoalcool.

Les résultats présentés ci-après s'attachent à préciser l'influence de ces deux paramètres structuraux pour les dérivés monocycliques du TRIS (**1**).

II - 2. Résultats et discussion

La caractérisation des structures en série aromatique **18-21** et une structure cyclique non aromatique **24** a été précédemment effectuée par spectroscopie de RMN ^1H . Pour ces intermédiaires impliqués dans la synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques, la coexistence de la forme cyclique (oxazolidine) avec la forme ouverte (imine) a été mise en évidence dans certains cas tandis que d'autres conduisent exclusivement à la forme cyclique (chapitre III).

II - 2.1. Données expérimentales

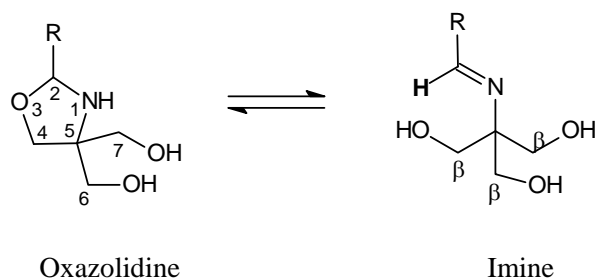
Afin de discuter de la stabilité de ces structures et compte-tenu de l'influence du solvant comme indiqué précédemment, l'étude en solution a été réalisée dans le DMSO- d_6 pour solubiliser tous les composés dans les mêmes proportions et les analyses ont été effectuées juste après l'échantillonnage. La proportion des espèces à l'équilibre a été déterminée à partir des intégrations relatives de signaux caractéristiques et bien résolus en spectroscopie de RMN ^1H (proton H-2 de la forme cyclique et proton iminique pour la forme ouverte). En l'absence de données cristallographiques permettant de mesurer l'amplitude de l'effet anomère, le déplacement chimique de l'atome C-2 de la forme cyclique a été retenu comme sonde caractéristique.^{168,191} L'ensemble des données est consigné dans le tableau XXXVIII.

II - 2.2. Interprétation

Dans le cas des monooxazolidines aromatiques **18-21** et non aromatique **24**, l'équilibre est généralement en faveur de la forme cyclique.

En premier lieu, les données expérimentales illustrent bien l'influence de la chaîne aminoalcool. La stabilisation plus importante de la forme cyclique pour les dérivés du TRIS (**1**) par rapport aux chaînes comportant une seule fonction alcool peut s'interpréter par la présence des trois fonctions hydroxyles en position β qui augmente fortement la probabilité d'attaque intramoléculaire du groupement hydroxyle sur l'imine.

En second lieu, on observe bien la variation des proportions relatives des espèces à l'équilibre selon la nature du solvant (entrées 1 et 2, entrées 3 et 4), comme cela a été observé antérieurement pour d'autres oxazolidines.¹⁶³ La comparaison des données pour les composés **18** et **19** indique que les formes ouvertes ne bénéficient pas de la stabilisation habituelle par des liaisons hydrogène intramoléculaires dans le CDCl_3 mais plutôt des liaisons hydrogène intermoléculaires dans le DMSO- d_6 .¹⁹²

Tableau XXXVIII. Equilibre tautomérique de monocycles dérivés du TRIS.

Entrée	R —	Oxazolidine	Rendement (%)	Imine	Solvant (RMN)	Ratio Cycle / imine	C-2 δ (ppm)
1		18	41	18'	DMSO-d ₆	91 / 9	91,57
2					CDCl ₃	100 / 0	92,05
3		19	88	19'	DMSO-d ₆	78 / 22	91,38
4					CDCl ₃	100 / 0	91,92
5		20	93	-	DMSO-d ₆	100 / 0	90,38
6		21	93	21'	DMSO-d ₆	66 / 33	91,67
7		24	78	-	DMSO-d ₆	100 / 0	94,72

L'effet électronique du substituant en position C-2 sur l'équilibre¹⁶⁸ apparaît de manière évidente pour les dérivés du TRIS (**1**) en considérant la proportion relative des espèces pour la série aromatique **18-21** (X = H, *p*-OCH₃, *p*-NO₂) et le dérivé non aromatique **24** dans le même solvant (DMSO-d₆). La proportion de l'imine passe de 9 % pour le composé de référence **18** (entrée 1) à 22 % pour le dérivé du *p*-méthoxybenzaldéhyde **19** (entrée 3) et à 33 % pour le dérivé de la vanilline **21** (entrée 6). En revanche, elle n'est pas détectée pour le dérivé du *p*-nitrobenzaldéhyde **20** (entrée 5) et pour celui du cyclohexanecarboxaldéhyde **24** (entrée 7).

La comparaison des composés **19** (entrée 3) et **21** (entrée 6) suggère le cumul des effets des deux substituants *p*-OH et *m*-OCH₃ en faveur de la forme ouverte **21'** (33 %) par rapport à l'effet produit par un unique groupement *p*-OCH₃ pour le composé **19'** (22 %). Comme illustré sur le schéma 65 pour l'imine **19'**, il a été démontré qu'un groupement électrodonneur stabilise la forme de résonance (a) de la forme ouverte¹⁶⁸ au détriment des formes (b) et (c) qui ne sont favorisées que par la polarisation du système π sous l'effet d'un groupement électroattracteur.^{193,194} Ceci permet d'expliquer l'absence d'équilibre pour le composé **24** qui porte un substituant alkyle et l'accumulation d'une forme ouverte pour les dérivés aromatiques **18**, **19** et **21**.

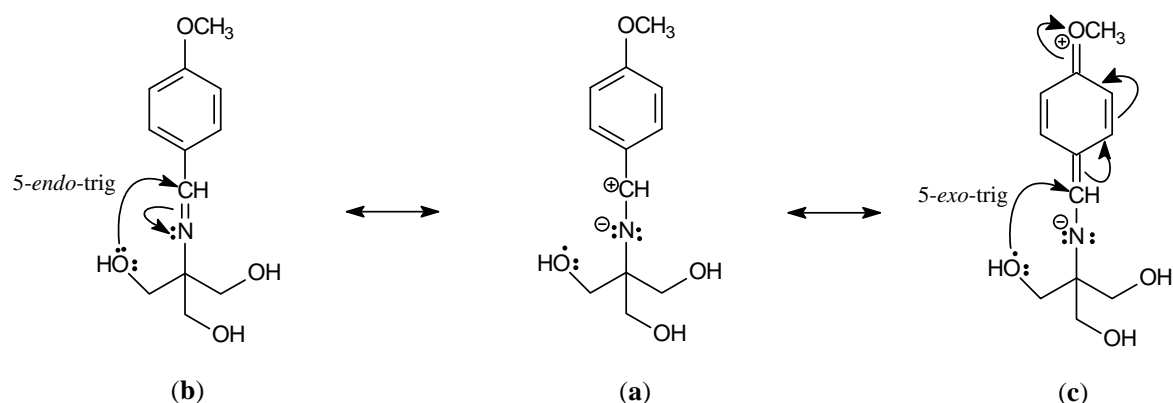


Schéma 65. Formes de résonance en série aromatique de l'imine **19'**.

Dans le cas du composé **20** avec le groupement électroattracteur *p*-NO₂, la forme (b) est favorisée mais la cyclisation n'est pas favorisée par un processus 5-endo-trig. Dans ce cas, la fermeture du cycle peut être achevée par le mécanisme 5-exo-trig plus favorable mais sur une forme (c) qui est minoritaire.¹⁶⁸ Par rapport aux règles empiriques de Baldwin, l'analyse permet de dire que la stabilité particulière de la forme cyclique d'une oxazolidine dans un équilibre dynamique forme ouverte \rightleftharpoons forme cyclique provient du processus favorisé 5-exo-trig.

Dans le cadre de cet équilibre, les facteurs qui interviennent dans la forme cyclique sont également à considérer. L'effet anomère dans la séquence N—C—O, qui contribue normalement à l'ouverture du cycle, doit également être affecté par les substituants en position C-2. Il a été démontré que ces derniers modulent la polarisation de la liaison C-2—N-1.¹⁶⁸ La présence d'un groupement électroattracteur en *para* sur le noyau aromatique augmente la densité électronique sur l'atome C-2 pour la diminuer sur l'atome N-1 et à l'inverse, un groupement électrodonneur entraîne une polarisation inverse pour augmenter la

densité électronique sur l'atome N-1.¹⁶⁸ Dans ce dernier cas, la délocalisation $n_{(N-1)} \rightarrow \sigma^*_{(C-2-O-3)}$ de l'effet anomère serait donc favorisé pour l'ouverture du cycle.

Par rapport au composé de référence **18** (X = H), on constate effectivement que la proportion de la forme ouverte est plus importante dans le composé **19** avec son substituant électrodonneur (X = *p*-OCH₃) qui stabilise également la forme ouverte par résonance. A l'inverse, le composé **20** ne donne aucune forme ouverte avec son substituant électroattracteur (X = *p*-NO₂) qui favorisait également la cyclisation par un processus *5-exo-trig* sur une forme de résonance (c).

L'analyse proposée illustre bien le fait que les proportions à l'équilibre dépendent de l'amplitude et la direction des effets (stéréo)-électroniques sur l'une ou l'autre des formes. Toute rationalisation supposerait la prise en compte de tous les autres facteurs comme pour le composé **21** où la présence d'un deuxième substituant en position *mé*ta implique un effet supplémentaire en plus de celui produit par le substituant en position *para*. Dans ce cas particulier, la proportion relativement importante de la forme ouverte (33 %) peut effectivement bénéficier des effets cumulés avec les deux substituants mais plus probablement des liaisons hydrogène intermoléculaires qu'ils favorisent en constituant plusieurs centres donneurs et accepteurs.

Le déplacement chimique de l'atome C-2 en spectroscopie de RMN ¹³C pouvant être reliée à sa densité électronique,¹⁶⁸ les données obtenues avec le DMSO-d₆ sur la série **18-24** ont été comparées. Dans le composé de référence **18** (X = H), le signal plus déblindé de l'atome C-2 ($\delta = 91,57$ ppm) par rapport à ceux des deux autres atomes C-4 ($\delta = 68,97$ ppm) et C-5 ($\delta = 67,27$ ppm) du cycle confirme bien son caractère *sp*² dans une position anomérique.

Pour le composé **19** (X = *p*-OCH₃), la diminution de la densité électronique avec un groupement électrodonneur ne se traduit pas par une différence significative du déplacement chimique du signal de l'atome C-2 ($\delta = 91,38$ ppm soit une variation de - 0,19 ppm). Pour le composé **20** (X = *p*-NO₂), le fort effet du groupement électroattracteur entraîne le blindage attendu pour l'atome C-2 ($\delta = 90,38$ ppm soit une différence de - 1,19 ppm) qui reflète sa forte densité électronique au détriment de l'atome N-1. L'existence de la seule forme cyclique **20** est donc en accord avec un effet anomère considérablement diminué. Le léger déblindage pour le composé **21** ($\delta = 91,67$ ppm soit une différence de + 0,10 ppm) traduirait un effet anomère comparable à celui du composé **18**, mais la proportion plus importante de la forme

ouverte **21'** doit faire intervenir la stabilisation particulière par liaison hydrogène comme mentionné précédemment.

Dans le cas du composé **24** dérivé du cyclohexanecarboxaldéhyde, on observe un fort déblindage du signal de l'atome de carbone C-2 ($\delta = 94,72$ ppm soit une différence de + 3,14 ppm). Ceci reflète normalement un transfert important de charge de l'atome C-2 vers l'atome N-1 pour favoriser l'ouverture du cycle avec un fort effet anomère. La stabilité exceptionnelle du cycle s'explique ici par l'absence de formes de résonance dans la forme ouverte.

L'ensemble de ces données permettent de préciser que la stabilité du cycle en série aromatique peut être diminuée par l'effet anomère (effets stéréoélectroniques) qui s'exerce dans la forme cyclique, mais elle dépend surtout de la stabilisation par l'effet des substituants en C-2 (effets électroniques) et/ou les phénomènes d'association par liaison hydrogène (interactions électrostatiques) dans la forme ouverte. Cette interprétation est confirmée par le dérivé non aromatique **24** qui présente un fort effet anomère dans la forme cyclique mais aucun facteur qui stabiliserait la forme ouverte de manière significative. L'intérêt du TRIS (**1**) pour la conception de prodrogues réside dans ses trois fonctions hydroxyles qui contribuent à la stabilité de la forme cyclique.

III – STEREOSELECTIVITE DE LA DOUBLE CONDENSATION

Dans notre étude, la synthèse de bis(oxazolidines) symétriques ou dissymétriques avait conduit à la formation de deux diastéréoisomères dont les proportions relatives sont variables selon la nature des substituants en C-2 et C-8. Les résultats présentés ci-après visent à préciser ou identifier les paramètres qui gouverneraient la stéréosélectivité de la réaction, en considérant le mécanisme de synthèse et les paramètres structuraux qui seraient en faveur de l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères.

III - 1. Mécanisme de formation

Comme indiqué sur le schéma 66 ci-après, la première étape non détaillée ici est strictement identique à celle décrite précédemment pour la formation d'une monooxazolidine. A la différence de la première étape, la deuxième étape s'achève avec l'attaque nucléophile d'une amine secondaire qui ne peut conduire qu'à un intermédiaire chargé positivement (ion iminium) avant l'attaque d'une fonction alcool sur les deux faces diastéréotopiques *re* et *si* de

l'atome de carbone de l'ion iminium. L'ensemble du processus conduit à la libération de deux molécules d'eau dont l'élimination permet de déplacer l'équilibre.

Sur cette base mécanistique, la stéréochimie de la bis(oxazolidine) est déterminée par la formation du deuxième centre chiral dans l'étape 2. La stéréosélectivité de la réaction peut alors être interprétée sur les interactions stabilisantes ou destabilisantes entre les deux substituants en position C-2 et C-8, la réaction étant sous contrôle thermodynamique (méthode **A**) ou sous contrôle cinétique (méthode **B**).

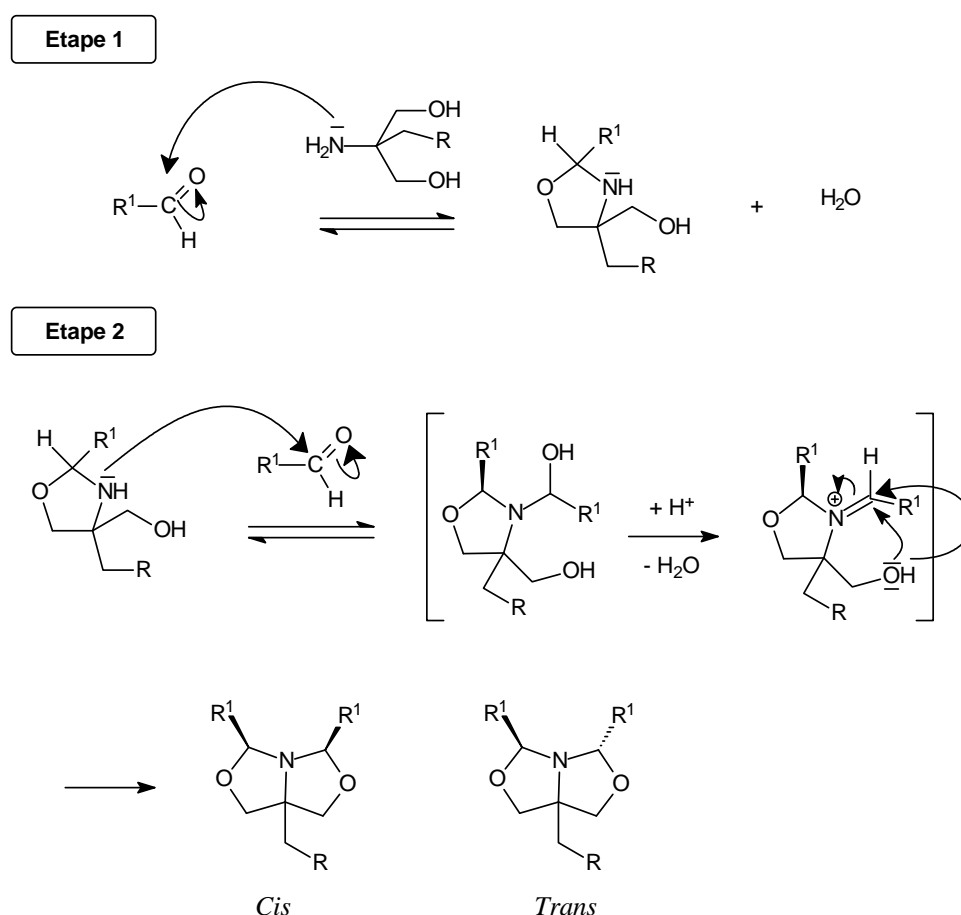
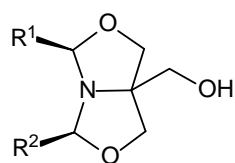
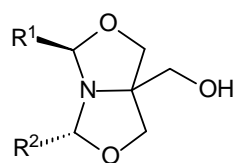


Schéma 66. Mécanisme de formation des bis(oxazolidines).

III - 2. Résultats et discussion

La comparaison des deux méthodes **A** et **B** sur une série de composés illustre parfaitement l'influence des conditions opératoires sur la stéréosélectivité de la réaction en observant la proportion relative des diastéréoisomères dans le milieu réactionnel (Tableau XXXIX, ci-après).

Tableau XXXIX. Proportion relative des diastéréoisomères *cis* et *trans* des bis(oxazolidines).*Cis**Trans*

Entrée	R ¹ —	R ² —	Produits	Méthode	Rdt (%)	Solvant d'analyse RMN	Ratio cis : trans
1			2-2'	A	40	CDCl ₃	61 : 39
2				B	6	CDCl ₃	61 : 39
3			3-3'	A	21	CDCl ₃	58 : 42
4				B	6	CDCl ₃	58 : 42
5			4-4'	A	53	DMSO-d ₆	88 : 12
6				B	65	DMSO-d ₆	0 : 100
7			5-5'	A	53	CDCl ₃	81 : 19
8				B	0	CDCl ₃	-
9			6-6'	A	54	CDCl ₃	100 : 0
10				B	63	CDCl ₃	100 : 0
11			7-7'	A	43	CDCl ₃	0 : 100
12				B	49	CDCl ₃	0 : 100
13			8-8'	A	93	CDCl ₃	100 : 0
14				B	9	CDCl ₃	100 : 0
15			25-25'	A	13	CDCl ₃	32 : 68
16			26-26'	A	22	CDCl ₃	0 : 100
17			27-27'	A	5	CDCl ₃	50 : 50

Méthode **A** : DEAN-STARK, toluène, 120°CMéthode **B** : DCM, 25°C, AcOH, tamis moléculaire

En série symétrique (entrées 1 à 14), la réaction conduit généralement au diastéréoisomère *cis* en proportion majoritaire, sauf pour le cas du *p*-nitrobenzaldéhyde en série aromatique qui conduit à des résultats opposés selon la méthode utilisée et celui du citronellal en série non aromatique qui donne exclusivement le diastéréoisomère *trans-7'*.

Avec un substituant aromatique (entrées 1 à 8), la prépondérance de la forme *cis* peut s'interpréter sur la base d'une interaction favorable de type $\pi - \pi$ qui s'exerce entre les noyaux aromatiques (*stacking interactions*).¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Sur l'exemple du mélange **2/2'** (X = H), la représentation tridimensionnelle optimisée avec le logiciel ACD/3D VIEWER (Advanced Chemistry Development, Inc.) dérivés du benzaldéhyde (Figure 17) montre que les deux noyaux aromatiques de la forme *cis-2* sont dans une disposition favorable pour un recouvrement des nuages π , les deux cycles oxazolidines adoptant les formes E_3 et E_7 . En revanche, l'orientation des deux noyaux avec ces mêmes conformations enveloppe dans le diastéréoisomère *trans-2'* ne contribue pas à l'interaction stabilisante. L'orientation préférentielle de la réaction pour le diastéréoisomère *trans-4'* (X = *p*-NO₂) suggère l'existence d'une forte interaction dipôle-dipôle défavorable dans le diastéréoisomère *cis-4*.

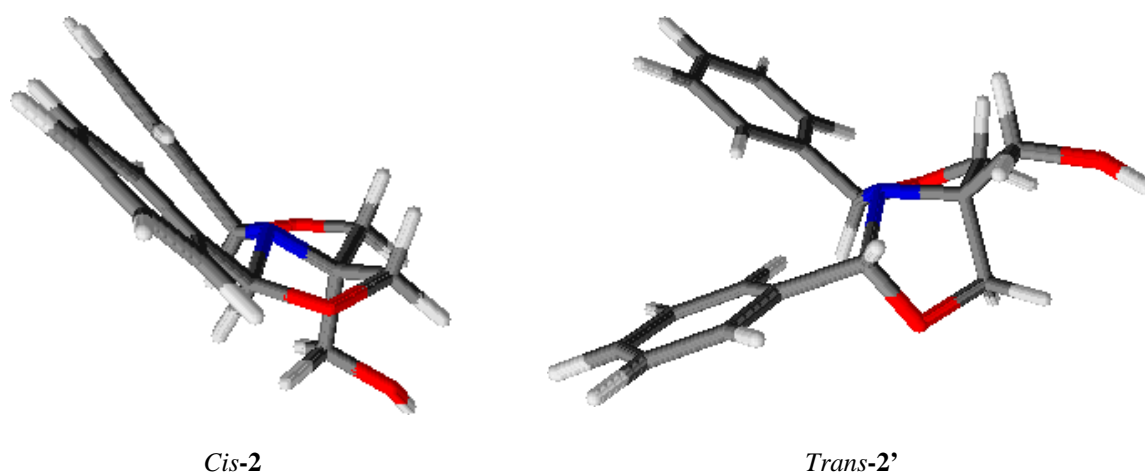


Figure 17. Représentation tridimensionnelle des composés *cis-2* et *trans-2'*.

L'existence d'une interaction stabilisante dans la forme *cis* est en accord avec les données obtenues antérieurement sur le dérivé *cis-2* ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) qui montre que la conformation la plus stable (**a**) du bicyclic en solution ($E = 23,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$) est celle d'une structure symétrique qui doit conserver cette interaction stabilisante avec les conformations 3E et 7E (Schéma 67).¹⁴⁸

En série dissymétrique qui n'est obtenue qu'avec la méthode **A**, l'analyse des résultats confirme l'influence significative des effets électroniques des substituants en position C-2 et C-8. En introduisant un substituant aromatique $R^1 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ dans la première étape de la synthèse, la fixation d'un substituant saturé $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ conduit exclusivement au diastéréoisomère *trans*-**26'** (entrée 16).

Dans les mêmes conditions, la fixation séquentielle d'un substituant aromatique ($R^1 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$) puis d'une chaîne insaturée ($R^2 = \text{citronellyle}$) conduit à une proportion non négligeable du diastéréoisomère *cis*-**25** (32 %, entrée 15). Ce dernier résultat confirme le rôle d'une interaction $\pi - \pi$, qui s'exerce ici entre un substituant R^1 plan et un substituant R^2 dont la flexibilité relative lui permet d'adopter une disposition favorable à un effet stabilisant (Figure 19), bien que les représentations tridimensionnelles des composés *cis*-**25** et *trans*-**25'** ne montrent pas de différence notable dans la disposition des deux substituants R^1 ($p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$) et R^2 (citronellyle). Toutefois, on remarque que la conformation adoptée par le bicyclic diffère d'une forme à l'autre. Dans la forme *trans*-**25'**, le repliement des deux cycles vers l'atome d'azote central peut effectivement favoriser une interaction $\pi - \pi$ plus importante que dans la forme *cis*-**25**.

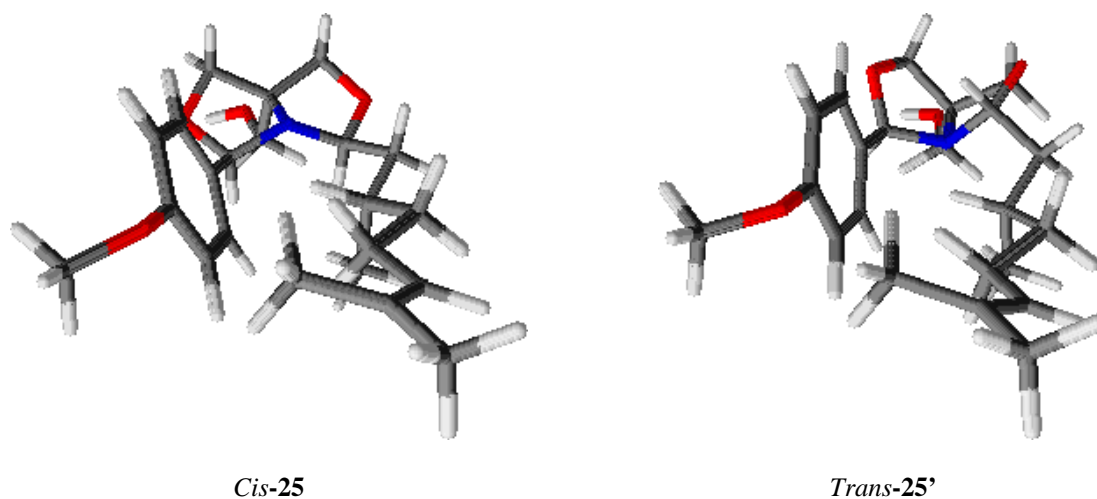


Figure 19. Représentation tridimensionnelle des composés *cis*-**25** et *trans*-**25'**.

Dans le cas du mélange **27/27'** (entrée 17), la proportion du diastéréoisomère *cis*-**27** augmente significativement (50 %). Cette variation en faveur du diastéréoisomère *cis*-**27** peut être due à la densité électronique plus importante du noyau aromatique ($R^1 = \text{vanilline}$) pour conduire à une interaction $\pi - \pi$ de même amplitude que dans le diastéréoisomère *trans*-**27'**.

Conclusion

A partir des séries de composés dérivés du TRIS (**1**), l'analyse présentée dans ce chapitre permet de préciser l'influence des effets électroniques et stéréoélectroniques sur la stabilité des structures monocycliques et bicycliques.

Pour les 1,3-oxazolidines, l'étude spectroscopique en RMN ^1H montre que l'équilibre tautomérique imine \rightleftharpoons cycle en solution est généralement déplacé en faveur de la forme cyclique pour les dérivés du TRIS (**1**). D'un point de vue fondamental, la stabilité de la forme cyclique semble être reliée à un processus *5-exo-trig* conforme aux règles de Baldwin et à la probabilité d'attaque plus importante avec les trois groupements hydroxyméthyles du TRIS (**1**). Ces facteurs de stabilisation de la forme cyclique semblent être plus contributifs qu'un effet anomère dont l'amplitude est modulée par la nature du substituant en C-2.

Pour les bis(oxazolidines), l'étude de la série symétrique (**A**) et dissymétrique (**B**) permet de préciser des facteurs qui gouvernent la stéréosélectivité de la réaction. En série symétrique, la double condensation du même aldéhyde conduit généralement au diastéréoisomère *cis* (méthode **A**), mais la forme *trans* peut être favorisée par les effets particuliers des substituants (interaction dipôle-dipôle dans le cas du *para*-nitrobenzaldéhyde ou interaction $\pi - \pi$ dans le cas du citronellal). En série dissymétrique, l'ordre séquentiel imposé pour la fixation des aldéhydes (aromatique puis aliphatique) ne favorise la forme *cis* qu'en présence d'une interaction stabilisante $\pi - \pi$ dans la structure finale.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans l'optique d'une approche de prodrogue de répulsifs naturels fortement représentés par les aldéhydes, ces travaux étaient consacrés à la synthèse et à la caractérisation de bis(oxazolidines) dérivées du TRIS (**1**). Le premier objectif concernait les bis(oxazolidines) symétriques (type **A**) avec la concentration de deux aldéhydes identiques. Le second objectif devait conduire à des bis(oxazolidines) dissymétriques (type **B**) avec la fixation de deux aldéhydes de natures différentes en vue de produire un effet synergique avec deux unités actives.

Pour la synthèse des bis(oxazolidines) symétriques (type A), les résultats établissent l'étendue et les limites de la stratégie basée sur une double cyclocondensation de l'aldéhyde avec le TRIS (**1**) pour l'obtention des structures de type **A**. L'efficacité de la réaction dépend notamment de la réactivité du groupement carbonyle. Pour la double condensation comparée à deux méthodes qui diffèrent par la température, l'activation thermique avec le procédé Dean-Stark (méthode **A**) semble être décisive lorsque la réactivité du composé carbonyle est faible. Néanmoins, le coût énergétique de cette méthode est compensé par ses conditions réactionnelles simplifiées (absence de catalyseur). Le coût économique et écologique devra prendre en compte le solvant utilisé (toluène).

La fonctionnalisation de ces structures a été ensuite étudiée pour l'introduction d'une chaîne hydrocarbonée de longueur variable. Dans une première voie, la fixation de la chaîne par un lien ester a été effectuée directement sur la structure de type **A** de manière satisfaisante. Dans une deuxième voie, la chaîne a été fixée par un lien ester sur une bis(oxazolidine) dérivée du TRIS (**1**) dont la production est aisée pour son utilisation comme groupement temporaire. L'hydrolyse permettant de former un dérivé de type *O*-acyl-TRIS confirme la faible stabilité de la fonction ester. La fonctionnalisation a été alors effectuée par un lien éther qui se révèle plus stable pour l'obtention de dérivé de type *O*-alkyl-TRIS. Ces précurseurs ont été ensuite condensés aux aldéhydes dans des conditions douces avec des rendements variables.

Pour la synthèse des bis(oxazolidines) dissymétriques (type B), l'étude montre que la condensation de deux aldéhydes différents doit être effectuée dans un ordre séquentiel qui est imposé par la stabilité de la monooxazolidine intermédiaire. Les résultats montrent que seuls les dérivés aromatiques et alicycliques sont stables tandis que les dérivés aliphatiques ne sont pas isolés et conduisent exclusivement à la bis(oxazolidine). La condensation séquentielle a

donc été effectuée à partir d'une monooxazolidine aromatique pour fixer ensuite des aldéhydes de nature différente.

Sur le plan fondamental, l'étude sur la structure et la stabilité des dérivés hétérocycliques permet de relever des données intéressantes pour la mise au point de prodrogues. La caractérisation d'une série représentative montre qu'il est maintenant possible de prédire la stéréochimie du dérivé hétérocyclique selon la structure des aldéhydes de départ. Celle-ci est reliée aux interactions pouvant se produire entre les substituants en position C-2 et C-8.

L'application de deux stratégies (type A et B) sur le (*R*)-citronellal montre l'intérêt de cette approche chimique dans une stratégie de pharmacomodulation d'un principe actif mais aussi dans un objectif de valorisation des substances naturelles. L'étude étendue à une série représentative d'aldéhydes (aromatique, aliphatique, cyclique) illustre les perspectives qu'offre cette approche pour l'exploitation d'une diversité structurale constituée par les aldéhydes répertoriés comme répulsifs naturels, mais aussi dans la production d'un effet synergique par la combinaison d'unités actives sur un même support.

Sur ces bases chimiques avancées, l'enjeu d'une exploitation à plus grande échelle réside maintenant dans l'évaluation biologique des prodrogues puis dans l'optimisation des procédés de synthèse proposés. Ces points de développement confirmeraient l'intérêt de cette approche dans le cadre du développement durable.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales

Le suivi des réactions a été effectuée par Chromatographie sur Couche Mince (C.C.M.) sur gel de silice Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL) avec révélation à la lumière UV ($\lambda = 254$ nm) et/ou avec :

- une solution aqueuse à 2% de permanganate de potassium
- une solution méthanolique à 1% de ninhydrine.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Chromagel 60 Å (SDS).

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil ELECTROTHERMAL 9100.

Les spectres de Résonance Magnétique (RMN) ont été enregistrés sur un spectromètre BRÜCKER dont la fréquence pour le proton était de 600,35 MHz et de 150,96 MHz pour le carbone. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal de référence du tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage en hertz (Hz) sont données en valeur absolue.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil QToF I (Waters) en mode ESI positif. Les échantillons ont été solubilisés dans un mélange eau/acétonitrile + 0,1% TFA. La tension de cône utilisé est de 20V et la tension de capillaire de 3000V.

METHODES DE SYNTHÈSE DE BIS(OXAZOLIDINES) SYMÉTRIQUES

Méthode A – Le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (5 g ; 41,3 mmol ; 1 équ.) et l'aldéhyde (82,6 mmol ; 2 équ.) sont dissous dans du toluène à reflux (100 mL). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à reflux dans un ballon bicol équipé d'un appareil de Dean-Stark, jusqu'à apparition d'une phase limpide dans le séparateur d'eau. Le toluène est ensuite évaporé et le résidu obtenu est repris dans de l'éther diéthylique (150 mL) ou de l'acétate d'éthyle dans le cas de la vanilline (150 mL). Le précipité formé est filtré, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé.

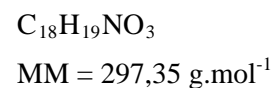
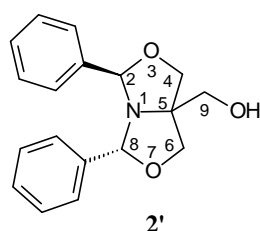
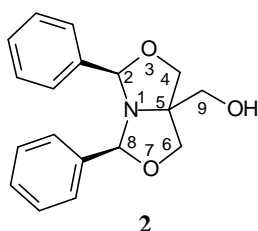
Dans le cas du p-nitrobenzaldéhyde, la réaction de cyclocondensation est effectuée selon le même protocole de Darabantu et al¹⁴⁵ avec un excès d'aldéhyde (2,05 équ.) en présence du catalyseur *p*-TsOH (0,05 équ.).

Méthode B – Le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (1,21 g ; 10 mmol ; 1 équ.) est mis en suspension dans du dichlorométhane anhydre (40 ml) en présence d'acide acétique glacial (0,575 mL ; 10 mmol ; 1 équ.) et de tamis moléculaire. L'aldéhyde (20 mmol ; 2 équ.) est ensuite ajouté. Le mélange est laissé à température ambiante sous agitation. Après environ 24h de réaction, la solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 40 mL d'éther et le précipité formé est filtré. La phase organique est lavée successivement par de l'hydrogénocarbonate de sodium 0,1 N (3 x 13 mL) et par de l'eau (3 x 13 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée.

Dans le cas de l'hexanal et du (R)-(+)-citronellal, la réaction de cyclocondensation est effectuée à partir de 3 équivalents d'aldéhyde pour un équivalent de TRIS.

Méthode D – Le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (0,5 g ; 4,13 mmol) est solubilisé dans du méthanol (10 ml) en présence de tamis moléculaire à une température d'environ 40°C. La vanilline (3,14 g ; 20,65 mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel est laissé sous agitation thermique. Le méthanol est ensuite évaporé. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle et le précipité formé est filtré. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé.

5-hydroxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2
5-hydroxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2'



Les composés **2** et **2'** sont obtenus par la méthode **A** (4,90 g ; 40 %) et par la méthode **B** (0,181 g ; 6 %) après purification par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v) sous forme de solide blanc.

Isomère *cis*-2

R_f : 0,39 (éther de pétrole / éther diéthylique, 40:60, v/v).

F = 94 °C.

SM (Q-TOF) *m/z* : 298,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 1,86 (s, 1H, OH) ; 3,50 (s, 2H, 2H-9) ; 3,96 et 4,07 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,80) ; 5,65 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,35 à 7,50 (m, 10H, 10H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 65,43 (C-9) ; 72,64 (C-4, C-6) ; 75,0 (C-5) ; 97,35 (C-2, C8) ; entre 126,78 et 129,24 (C-ar) ; 139,55 (C-ar-C-2, C-ar-C-8).

Isomère *trans*-2'

R_f : 0,29 (éther de pétrole / éther diéthylique, 40:60, v/v).

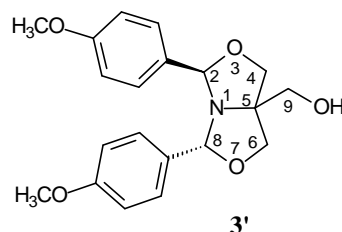
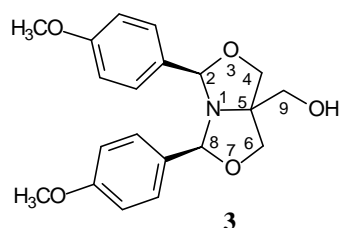
F = 107-108 °C.

SM (Q-TOF) *m/z* : 298,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 2,44 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,65 et 3,70 (AB, 2H, 2H-9, *J* = 12,0) ; 3,80 et 3,84, 4,07 et 4,13 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 6,0 et 8,40) ; 5,24 et 5,54 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 6,98 à 7,50 (m, 10H, 10 H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 64,81 (C-9) ; 74,31 (C-5) ; 71,71 et 74,30 (C-4, C-6) ; 93,19 et 94,56 (C-2, C-8) ; entre 126,98 et 128,68 (C-ar) ; 134,12 (C-ar-C-2) ; 140,05 (C-ar-C-8).

5-hydroxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-di[<i>p</i>-méthoxyphényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	3
5-hydroxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-di[<i>p</i>-méthoxydiphényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	3'



$C_{20}H_{23}NO_5$
MM = 357,40 g.mol⁻¹

Les composés **3** et **3'** sont obtenus par la méthode **A** (2,88 g ; 21 %) et par la méthode **B** (0,216 g ; 6 %) après purification par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v) sous forme d'huile.

R_f : 0,60 et 0,52 (éther diéthylique).

SM (Q-TOF) m/z : 358,2 [M+H]⁺.

Isomère *cis*-3

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 3,45 (s, 2H, 2H-9) ; 3,77 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,87 et 4,04 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 5,52 (s, 2H, H-2, H-8) ; 6,86 et 7,37 (2 x d, 4H, 4H-ar, $J = 8,4$).

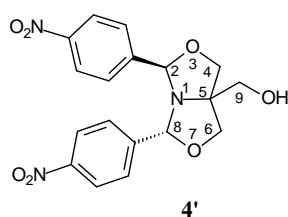
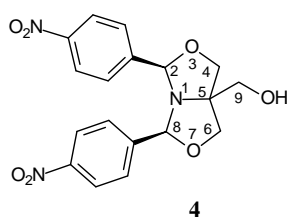
RMN ¹³C (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55,26 (OCH₃) ; 65,70 (C-9) ; 72,66 (C-4, C-6) ; 74,8 (C-5) ; 96,67 (C-2, C-8) ; 113,88 et 128,11 (C-ar) ; 131,74 (C-ar -OCH₃) ; 159,85 (C-ar -C-2, C-ar-C-8).

Isomère *trans*-3'

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 3,64 et 3,69 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 3,77 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,83 et 4,04, 4,10 et 4,12 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,7$ et $7,2$) ; 5,21 et 5,48 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 6,88 et 7,21 (2 x d, 2H, 2H-ar, $J = 8,4$) ; 6,67 et 6,73 (2 x d, 2H, 2H-ar, $J = 9,0$).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55,21 et 55,28 (OCH₃) ; 65,06 (C-9) ; 71,69 et 74,41 (C-4, C-6) ; 74,18 (C-5) ; 92,90 et 94,33 (C-2, C-8) ; 113,28, 113,48, 128,20 et 128,49 (C-ar) ; 131,74 (C-ar -OCH₃) ; 159,50 et 159,74 (C-ar -C-2, C-ar-C-8).

5-hydroxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-di[<i>p</i>-nitrophényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	4
5-hydroxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-di[<i>p</i>-dinitrophényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	4'



$C_{18}H_{17}N_3O_7$
MM = 387,34 g.mol⁻¹

Les composés **4** et **4'** sont obtenus par la méthode **A** et isolés après recristallisation à l'éther de pétrole sous forme de mélange de cristaux orange (5,04 g ; 52,7 % ; F = 170-171 °C). Le composé **4'** est obtenu par la méthode **B** après recristallisation à l'éther de pétrole¹⁴² sous la forme d'un solide jaune (10,48 g ; 65,3 % ; F = 102-103°C).

Isomère *cis*-4

R_f : 0,61 (éther diéthylique).

SM (Q-TOF) *m/z* : 388,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) *J* (Hz) : 3,31 (d, 2H, 2H-9, *J* = 6,0) ; 3,90 et 3,94 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,94) ; 4,89 (t, 1H, OH, *J* = 5,40) ; 5,85 (s, 2H, H-2, H-8) ; 8,22 (d, 2H, 2H-ar, *J* = 8,80) ; 8,70 (d, 2H, 2H-ar, *J* = 8,70).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 65,37 (C-9) ; 72,57 (C-4, C-6) ; 74,67 (C-5) ; 95,44 (C-2, C-8) ; 123,40 et 128,15 (C-ar) ; 147,47 (C-ar-C2, C-ar-C8) ; 147,60 (C-ar-NO₂).

Isomère *trans*-4'

R_f : 0,72 (éther diéthylique).

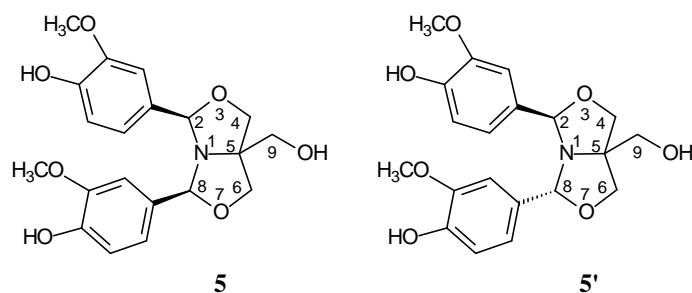
SM (Q-TOF) *m/z* : 388,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) *J* (Hz) : 3,66 (s, 2H, 2H-9) ; 3,85 et 3,86, 4,11 et 4,12 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 9,0) ; 5,10 et 5,64 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 5,15 (t, 1H, OH, *J* = 10,8) ; 7,29 et 7,51 (2 x d, 2H, 2H-ar, *J* = 8,60) ; 8,0 et 8,45 (2 x d, 2H, 2H-ar, *J* = 8,76).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 64,65 (C-9) ; 72,52 et 74,28 (C-4, C-6) ; 74,33 (C-5) ; 91,06 et 91,98 (C-2, C-8) ; 122,84, 123,11, 128,30, 128,57 (C-ar) ; 147,25 (C-ar-C2, C-ar-C8) ; 147,37 (C-ar-NO₂).

5-hydroxyméthyl-*cis*-2,8-di[*p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane **5**

5-hydroxyméthyl-*trans*-2,8-di[*p*-hydroxy-*m*-méthoxyphényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane **5'**



C₂₀H₂₃NO₇

MM = 389,40 g.mol⁻¹

Les composés **5** et **5'** sont obtenus par la méthode **A** (3,39 g ; 21%) et par la méthode **D** (0,567 g ; 35 %) après purification par une chromatographie sur gel de silice (éther / acétate d'éthyle, 50:50, v/v) sous forme d'une huile rose.

R_f : 0,52 et 0,45 (acétate d'éthyle / éther diéthylique, 60:40, v/v).

SM (Q-TOF) *m/z* : 388,2 [M-H]⁺.

Isomère *cis*-5

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 1,7 (pic élargi, 2H, OH) ; 2,00 (s, 1H, OH) ; 3,51 (s, 2H, 2H-9) ; 3,83 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 3,90 et 4,04 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,7) ; 5,52 (s, 2H, H-2, H-8) ; 6,74 (d, 2H, 2 H-ar, *J* = 7,8) ; 6,94 (d, 2H, 2 H-ar, *J* = 6,6) ; 7,42 (s, 2H, 2 H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55,84 (OCH₃) ; 65,90 (C-9), 74,48 (C-4, C-6), 74,81 (C-5) ; 97,18 (C-2, C-8) ; 109,13, 114,31, 119,79 (C-ar) ; 131,54 (C-ar-OCH₃) ; 145,91 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 147,24 (C-ar-OH).

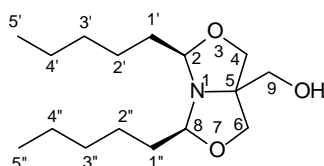
Isomère *trans*-5'

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 3,62 (s, 2H, 2H-9) ; 3,97 (s, 6H, OCH₃) ; 3,79 et 4,19, 4,11 et 4,13 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,7 et 7,2) ; 5,15 et 5,46 (2 x s, 2H, 2H-2, H-8) ; 6,97 (d, 2H, 2 H-ar, *J* = 7,8) ; 7,04 (d, 2H, 2 H-ar, *J* = 9,0) ; 7,43 (s, 2H, 2 H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55,63 et 55,66 (OCH₃) ; 65,47 (C-9) ; 71,48 et 74,30 (C-4, C-6) ; 74,28 (C-5) ; 93,32 et 94,05 (C-2, C-8) ; entre 109,10 et 120,04 (C-ar) ; 132,10 (C-ar-OCH₃) ; 145,55 et 145,69 (C-ar-C2, C-ar-C8) ; 146,17 (C-ar-OH).

5-hydroxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

6



C₁₆H₃₁NO₃

MM = 285,42 g.mol⁻¹

Le produit **6** est obtenu par la méthode **A** (5,88 g ; 50 %) et par la méthode **B** (1,81 g ; 63 %) après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v) sous forme d'huile incolore.

Isomère *cis*-6

R_f : 0,42 (éther de pétrole / éther diéthylique, 40/60, v/v).

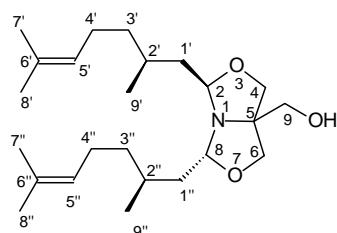
SM (Q-TOF) *m/z* : 286,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,89 (t, 6H, 3H-5', 3H-5'', *J* = 6,0) ; 1,31 à 1,68 (m, 16H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'') ; 2,38 (pic large, 1H, OH) ; 3,46 (s, 2H, 2H-9) ; 3,65 et 3,90 (AB, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,76) ; 4,43 (t, 2H, H-8, H-2, *J* = 6,0).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 13,96 (C-5', C-5'') ; 22,57 (C-4', C-4'') ; 24,56 (C-3', C-3'') ; 31,60 (C-2', C-2'') ; 35,52 (C-1', C-1'') ; 64,69 (C-9) ; 71,04 (C-4, C-6) ; 74,46 (C-5) ; 98,68 (C-2, C-8).

5-hydroxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

7'


 $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_3$
 $\text{MM} = 393,61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **7'** est obtenu par la méthode **A** (g ; 43 %) et par la méthode **B** (1,96 g ; 49 %) après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v) sous forme d'huile jaune.

Isomère *trans*-7'

R_f : 0,49 (éther de pétrole / éther, 50:50, v/v).

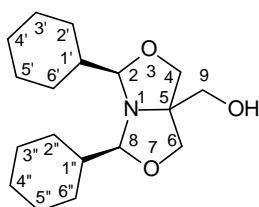
SM (Q-TOF) m/z : 394,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,94 (d, 6H, 3H-9', 3H-9'' ; $J = 6,6$) ; entre 1,15 et 1,51 (m, 8H, 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'') ; 1,60 (s, 6H, 3H-7', 3H-7'') ; entre 1,60 et 1,62 (m, 2H, H-2', H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; entre 1,90 et 2,05 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,35 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,64 (d, 2H, 2H-4, $J = 9,0$) ; 3,90 (d, 2H, 2H-6, $J = 8,6$ et $J = 2,4$) ; 3,47 (pic élargi, 2H, 2H-9) ; entre 4,52 et 4,58 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,09 (t, 2H, H-5', H-5'', $J = 6,3$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 17,67 et 17,69 (C-8', C-8'') ; 19,44 et 19,83 (C-9', C-9'') ; 25,30 et 25,39 (C-4', C-4'') ; 25,74 (C-7', C-7'') ; 29,04 et 29,07 (C-2', C-2'') ; 37,09 et 37,52 (C-3', C-3'') ; 42,90 et 43,04 (C-1', C-1'') ; 64,80 (C-9) ; 71,08 et 71,17 (C-6, C-4) ; 74,29 (C-5) ; 97,06 et 97,34 (C-2, C-8) ; 124,54 (C-5', C-5'') ; 131,27 (C6', C-6'').

5-hydroxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

8


 $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_3$
 $\text{MM} = 309,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **8** est obtenu par la méthode **A** après traitement (11,90 g ; 93 %) et par la méthode **B** (0,247 g ; 8 %) sous forme de solide blanc.

Isomère *cis*

R_f : 0,47 (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v).

F = 89-90°C.

SM (Q-TOF) *m/z* : 310,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : entre 0,99 et 1,26 (2 x m, 8H, 2H3', 2H3'', 2H5', 2H5'') ; entre 1,41 et 1,47 (m, 4H, 2H-4', 2H-4'') ; entre 1,67 et 1,87 (3 x m, 12H, 2H-1', 2H1'', 2H2', 2H2'', 2H6', 2H6'') ; 2,40 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,45 (s, 2H, 2H-9) ; 3,85 et 3,61 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,40) ; 4,12 (d, 2H, H-2, H-8, *J* = 6,60).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 25,85 et 26,20 (C-3', C-3'', C-5', C-5'') ; 26,48 (C-4', C-4'') ; 26,97 et 29,24 (C-2', C-2'', C-6', C-6'') ; 41,19 (C-1', C-1'') ; 64,56 (C-9) ; 71,0 (C-4, C-6) ; 74,25 (C-5) ; 102,63 (C-2, C-8).

METHODES DE SYNTHES DE BIS(OXAZOLIDINES) FONCTIONNALISEES

Méthode E – Estérification directe

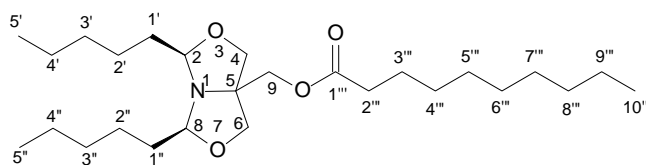
La bis(oxazolidine) (1 éq.) est solubilisée dans du dichlorométhane (20 mL) en présence de triéthylamine (10 éq.). Le chlorure d'acide (2,5 éq.) est ensuite ajouté au mélange goutte à goutte. Le mélange réactionnel est placé sous agitation à température ambiante jusqu'à disparition totale de l'alcool. 10 mL de dichlorométhane sont ensuite ajoutés et la solution est lavée successivement par de l'acide chlorhydrique 0,1*N* (3 x 10 mL) puis par de l'eau (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le(s) produit(s) attendu(s).

Méthode G – Condensation à partir du précurseur *O*-acyl-TRIS ou *O*-akyl-TRIS

Le composé *O*-acyl-TRIS **9c** (1 mmol) ou *O*-alkyl-TRIS **13** (1 mmol) est mis en suspension dans 10 mL de dichlorométhane. La triéthylamine est ensuite ajoutée (10 mmol) puis l'aldéhyde (2 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel est placé sous agitation à température ambiante (24 heures). 5 mL de dichlorométhane sont ensuite ajoutés et la solution est lavée successivement par de l'acide chlorhydrique 0,1*N* (3 x 5 mL) puis par de l'eau (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

Méthode H – Éthérisation

Le composé **8** (16 mmol) solubilisé dans 30 mL de toluène à chaud, est ajouté goutte à goutte à la soude pulvérisée (80 mmol) et au bromure de tétrabutylammonium (0,8 mmol). Le 1-bromotétradécane (32 mmol) est ensuite ajouté lentement. Le milieu réactionnel est mis sous agitation jusqu'à disparition de l'alcool de départ. La solution est filtrée avant l'ajout de 30 mL de toluène et de 30 mL d'eau. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

5-décanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**6a** $C_{26}H_{49}NO_4$ MM = 439,67 g.mol⁻¹

Le produit **6a** est obtenu à partir du composé **6** (3,5 mmol, 1 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90/10, v/v) sous forme d'huile jaune clair (0,754 ; 50 %).

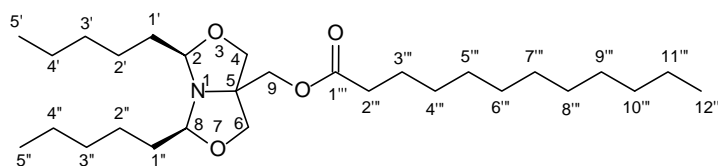
Isomère *cis*-6a

R_f : 0,69 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

SM (Q-TOF) *m/z* : 440,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,85 à 0,89 (m, 9H, 3H-10''', 3H-5', 3H-5'') ; 1,25 à 1,60 (m, 28H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''') ; 1,59 à 1,65 (m, 2H, 2H-3''') ; 2,28 (t, 2H, 2H-2''', *J* = 7,8) ; 3,61 et 3,91 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 8,7) ; 4,02 (s, 2H, 2H-9) ; 4,38 (t, 2H, H-2, H-8, *J* = 6,0).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13,98 (C-5', C-5'') ; 14,08 (C-10''') ; 22,61 et 22,64 (C-4', C-4'', C-9''') ; 24,43 et 24,94 (C-3', C-3'', C-8''') ; entre 29,13 et 29,40 (C-7''', C-6''', C-5''', C-4''') ; 31,65 et 31,84 (C-2', C-2'', C-3''') ; 34,17 et 35,27 (C-1', C-1'', C-2''') ; 68,22 (C-9) ; 71,81 (C-4, C-6) ; 71,95 (C-5) ; 98,47 (C-2, C-8) ; 173,46 (CO).

5-dodécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**6b** $C_{28}H_{53}NO_4$ MM = 467,73 g.mol⁻¹

Le produit **6b** est obtenu à partir du composé **6** (3,5 mmol, 1 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile jaune clair (0,656 g ; 40 %).

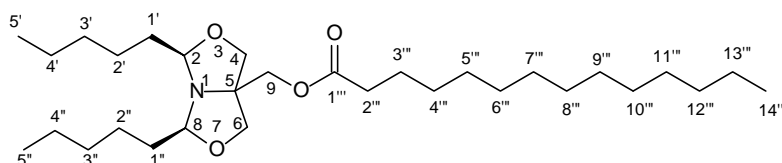
Isomère *cis*-6b

R_f : 0,72 (éther de pétrole / éther diéthylique, 20:80, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 386,4 [M+2H-C₆H₁₁]⁺

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 0,87 à 0,90 (m, 9H, 3H-12''', 3H-5', 3H-5'') ; 1,26 à 1,62 (m, 34H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,5$) ; 3,63 et 3,95 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,85$) ; 4,03 (s, 2H, 2H-9) ; 4,39 (t, 2H, H-2, H-8, $J = 5,70$).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,0 (C-5', C-5'') ; 14,10 (C-12''') ; 22,63 et 22,69 (C-4', C-4'', C-11''') ; 24,47 et 24,98 (C-3', C-3'', C-10''') ; entre 29,18 et 29,61 (C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''') ; 31,69 et 31,92 (C-2', C-2'', C-3''') ; 34,21 et 35,34 (C-1', C-1'', C-2''') ; 68,25 (C-9) ; 71,86 (C-4, C-6) ; 72,03 (C-5) ; 98,54 (C-2, C-8) ; 173,48 (CO).

5-tétradécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**6c** $C_{30}H_{57}NO_4$ MM = 495,78 g.mol⁻¹

Le produit **6c** est obtenu à partir du composé **6** (3,5 mmol, 1 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile incolore (0,675 g, 39 %).

Le produit **6c** est obtenu par la méthode **G** et isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) (0,024 g, 5 %).

Isomère *cis*-6c

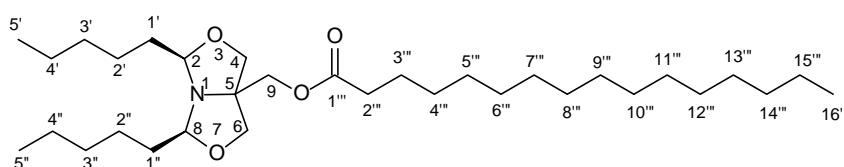
R_f : 0,71 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 496,5 [M+H]⁺.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,87 à 0,90 (m, 9H, 3H-14'''), 3H-5', 3H-5'') ; 1,25 à 1,62 (m, 38H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''') ; 2,30 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,8$) ; 3,63 et 3,93 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,7$) ; 4,03 (s, 2H, 2H-9) ; 4,39 (t, 2H, H-2, H-8, $J = 6$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,03 (C-5', C-5'') ; 14,14 (C-14''') ; 22,64 et 22,71 (C-4', C-4'', C-13''') ; 24,46 et 24,96 (C-3', C-3'', C-12''') ; entre 29,12 et 29,69 (C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''') ; 31,68 et 31,93 (C-2', C-2'', C-3''') ; 34,18 et 35,28 (C-1', C-1'', C-2''') ; 68,25 (C-9) ; 71,82 (C-4, C-6) ; 71,94 (C-5) ; 98,46 (C-2, C-8) ; 173,52 (CO).

5-hexadécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

6d

 $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{NO}_4$
 $\text{MM} = 523,85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **6d** est obtenu à partir du composé **6** (3,5 mmol, 1 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile incolore (0,597g ; 33 %).

Isomère *cis*-6d

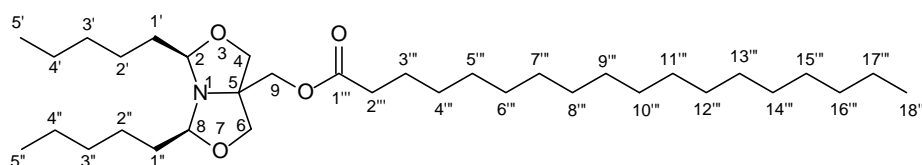
R_f : 0,70 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 442,5 $[\text{M}+2\text{H}-(\text{C}_6\text{H}_{11})]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,87 à 0,90 (m, 9H, 3H-16'''), 3H-5', 3H-5'') ; 1,25 à 1,62 (m, 42H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,5$) ; 3,63 et 3,93 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,03 (s, 2H, 2H-9) ; 4,39 (t, 2H, H-2, H-8, $J = 5,7$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,00 (C-5', C-5'') ; 14,12 (C-16''') ; 22,62 et 22,70 (C-4', C-4'', C-15''') ; 24,46 et 24,96 (C-3', C-3'', C-14''') ; entre 29,16 et 29,70 (C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''', C-13''') ; 31,66 et 31,93 (C-2', C-2'', C-3''') ; 34,20 et 35,23 (C-1', C-1'', C-2''') ; 68,18 (C-9) ; 71,83 (C-4, C-6) ; 72,05 (C-5) ; 98,50 (C-2, C-8) ; 173,43 (CO).

5-octadécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

6e

 $\text{C}_{34}\text{H}_{65}\text{NO}_4$
 $\text{MM} = 551,89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **6c** est obtenu à partir du composé **6** (3,5 mmol, 1 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile incolore (0,794 g ; 41 %).

Isomère *cis*-**6c**

R_f : 0,72 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

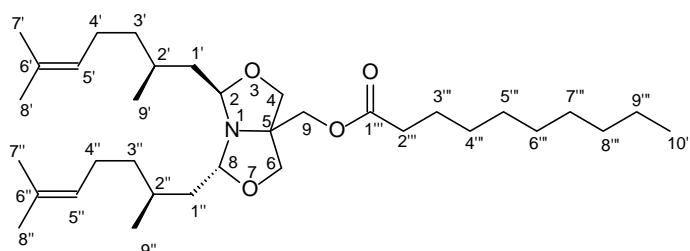
SM (Q-TOF) m/z : 552,6 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 0,84 à 0,90 (m, 9H, 3H-18''', 3H-5', 3H-5'') ; 1,25 à 1,62 (m, 46H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''', 2H-16''', 2H-17''') ; 2,3 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,8$) ; 3,63 et 3,93 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,03 (s, 2H, 2H-9) ; 4,39 (t, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,02 (C-5', C-5'') ; 14,14 (C-18''') ; 22,63 et 22,70 (C-4', C-4'', C-17''') ; 24,45 et 24,96 (C-3', C-3'', C-16''') ; entre 29,16 et 29,71 (C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''', C-13''', C-14''', C-15''') ; 31,67 et 31,93 (C-2', C-2'', C-3''') ; 34,18 et 35,27 (C-1', C-1'', C-2''') ; 68,25 (C-9) ; 71,82 (C-4, C-6) ; 71,94 (C-5) ; 98,45 (C-2, C-8) ; 173,53 (CO).

5-décanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(R),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

7'a



$C_{34}H_{61}NO_4$

MM = 547,86 $g \cdot mol^{-1}$

Le produit **7'a** est obtenu à partir du composé **7'** (1,5 mmol, 0,590 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique / cyclohexane, 30:70, v/v) sous forme d'huile (0,269 g, 33%).

Isomère *trans*-**7'a**

R_f : 0,59 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

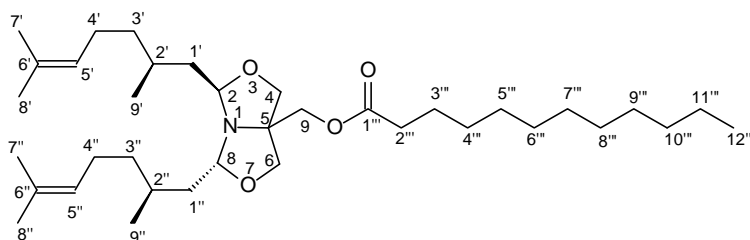
SM (Q-TOF) m/z : 548,6 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz): 0,87 (t, 3H, 3H-10''', $J = 7,2$ Hz) ; 0,91 à 0,93 (m, 6H, 3H-9'', 3H-9') ; 1,14 à 1,47 (m, 20H, 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''') ; 1,59 à 1,63 (m, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,67 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,92 à 2,00 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,28 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,2$ Hz) ; 3,62 (d, 2H, 2H-4, $J = 9,0$ et $J = 1,8$) ; 3,90 et 3,92 (AB, 2H, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,03 (s, 2H, 2H-9) ; 4,48 à 4,50 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,07 (t, 2H, H-5', H-5'', $J = 6,3$ Hz).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,09 (C-10'''); 19,51 et 19,89 (C-9', C-9''); 22,65 (C-9'''); 24,94 (C-8'''); entre 25,30 et 25,71 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8', C-8''); entre 29,02 et 29,41 (C-2', C-2'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7'''); 31,84 (C-3'''); 34,17 (C-2'''); 37,12 et 37,51 (C-3', C-3''); 42,70 et 42,74 (C-1', C-1''); 68,36 (C-9); 71,86 et 71,89 (C-4, C-6); 71,94 (C-5); 96,89 et 97,23 (C-2, C-8); 124,62 et 124,63 (C-5', C-5''); 131,22 (C-6', C-6''); 173,43 (CO).

5-dodécanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

7'b



$\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{NO}_4$

MM = 575,91 g.mol⁻¹

Le produit **7'b** est obtenu à partir du composé **7'** (1,5 mmol, 0,590 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique / cyclohexane, 30:70, v/v) sous forme d'huile (0,28 g ; 32%).

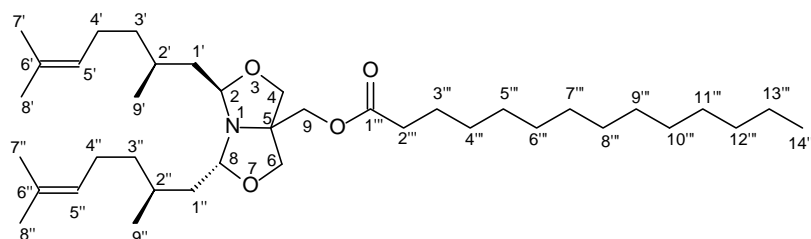
Isomère *trans*-7'b

R_f : 0,65 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 576,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-12''', $J = 7,2$ Hz) ; 0,91 à 0,93 (m, 6H, 3H-9', 3H-9'') ; 1,29 (pic élargi, 20H, 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''') ; 1,40 à 1,47 (m, 4H, 2H-3', 2H-3'') ; 1,60 (pic élargi, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,92 à 2,00 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,2$ Hz) ; 3,62 (d, 2H, 2H-4, $J = 9,0$ et $J = 1,8$) ; 3,91 et 3,93 (AB, 2H, 2H-6, $J = 8,7$) ; 4,04 (m, 2H, 2H-9) ; 4,48 à 4,50 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,08 à 5,10 (m, 2H, H-5', H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,09 (C-12''') ; 17,63 (C-11''') ; 19,47 et 19,82 (C-9', C-9'') ; 22,67 (C-9''', C-10''') ; entre 24,94 et 25,70 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8', C-8'') ; entre 29,02 et 29,58 (C-2', C-2'', C-4''', C-5''', C-7''', C-6''') ; 31,90 (C-3''') ; 34,17 (C-2''') ; 36,94 et 37,51 (C-3', C-3'') ; 42,70 et 42,75 (C-1', C-1'') ; 68,34 (C-9) ; 71,77 (C-5) ; 71,84 et 71,94 (C-4, C-6) ; 96,92 et 97,58 (C-2, C-8) ; 124,62 et 124,63 (C-5', C-5'') ; 131,17 (C-6', C-6'') ; 173,38 (CO).

5-tétradécanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane
7'c $C_{38}H_{69}NO_4$ MM = 603,97 g.mol⁻¹

Le produit **7'c** est obtenu à partir du composé **7'** (1,5 mmol, 0,590 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique / cyclohexane, 30:70, v/v) sous forme d'huile (0,538 g, 59 %).

Le produit **7'c** est obtenu par la méthode **G** et isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v) sous forme d'huile (0,087 g, 14 %).

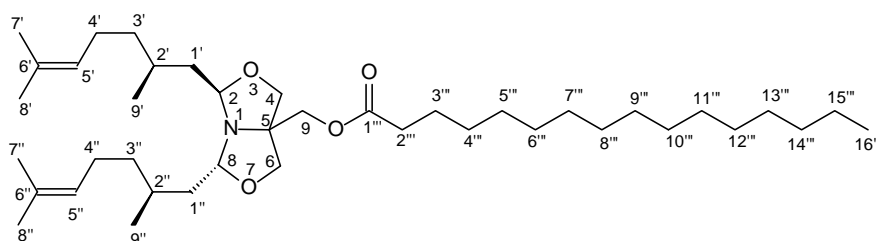
Isomère *trans*-7'c

R_f : 0,72 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

SM (Q-TOF) *m/z* : 604,6 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-14'''), *J* = 7,2 Hz) ; 0,91 à 0,93 (m, 6H, 3H-9', 3H-9'') ; 1,26 (pic élargi, 24H, 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''') ; 1,40 à 1,47 (m, 4H, 2H-3', 2H-3'') ; 1,60 (pic élargi, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,92 à 2,00 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,30 (t, 2H, 2H-2''', *J* = 7,2 Hz) ; 3,63 (d, 2H, 2H-4, *J* = 9,0 et *J* = 1,8) ; 3,91 et 3,92 (AB, 2H, 2H-6, *J* = 9,9) ; 4,04 (m, 2H, 2H-9) ; 4,49 à 4,50 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,08 à 5,10 (m, 2H, H-5', H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,09 (C-14''') ; 17,63 (C-13''') ; 19,47 et 19,82 (C-9', C-9'') ; 22,67 (C-12''', C-13''') ; entre 24,62 et 25,70 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8''', C-8', C-8'', C-9''', C-10''') ; entre 29,02 et 29,63 (C-2', C-2'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''') ; 31,91 (C-3''') ; 34,17 (C-2''') ; 37,13 et 37,51 (C-3', C-3'') ; 42,70 et 42,81 (C-1', C-1'') ; 68,34 (C-9) ; 71,77 (C-5) ; 71,83 et 71,94 (C-4, C-6) ; 96,92 et 97,27 (C-2, C-8) ; 124,64 (C-5', C-5'') ; 131,17 (C-6', C-6'') ; 173,40 (CO).

5-hexadécanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane
7'd $C_{40}H_{73}NO_4$ MM = 632,02 g.mol⁻¹

Le produit **7'd** est obtenu à partir du composé **7'** (1,5 mmol, 0,590 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique / cyclohexane, 20:80, v/v) sous forme d'huile (0,59 g ; 62 %).

Isomère *trans*-7'd

R_f : 0,68 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

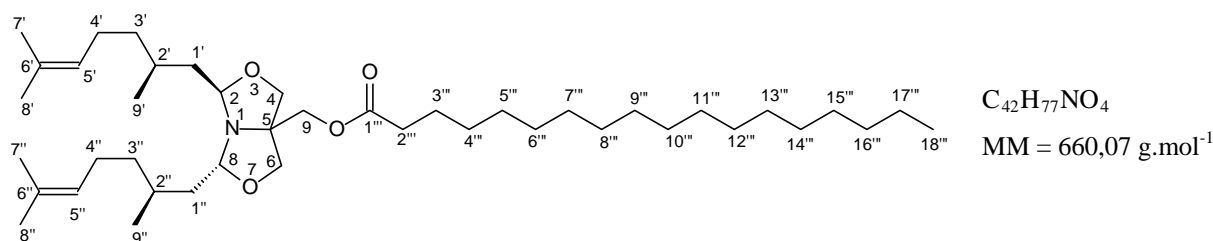
SM (Q-TOF) *m/z* : 633,6 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-16''', *J* = 7,2 Hz) ; 0,91 à 0,93 (m, 6H, 3H-9', 3H-9'') ; 1,26 (pic élargi, 24H, 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''') ; 1,40 à 1,47 (m, 4H, 2H-3', 2H-3'') ; 1,60 (pic élargi, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,95 à 2,01 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,30 (t, 2H, 2H-2''', *J* = 7,2 Hz) ; 3,63 (d, 2H, 2H-4, *J* = 9,0 et *J* = 1,8) ; 3,91 et 3,92 (AB, 2H, 2H-6, *J* = 9,9) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 4,49 à 4,51 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,09 (pic élargi, 2H, H-5', H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,10 (C-16''') ; 17,65 (C-15''') ; 19,48 et 19,87 (C-9', C-9'') ; 22,69 (C-13''', C-14''') ; entre 24,95 et 25,70 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8''', C-8', C-8'', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''') ; entre 29,02 et 29,69 (C-2', C-2'', C-4''', C5''', C7''', C-6''') ; 31,92 (C-3''') ; 34,18 (C-2''') ; 37,14 et 37,53 (C-3', C-3'') ; 42,72 et 42,77 (C-1', C-1'') ; 68,36 (C-9) ; 71,79 (C-5) ; 71,84 et 71,96 (C-4, C-6) ; 96,96 et 97,27 (C-2, C-8) ; 124,04 (C-5', C-5'') ; 131,20 (C-6', C-6'') ; 173,42 (CO).

5-octadécanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

7'e



Le produit **7'e** est obtenu à partir du composé **7'** (1,5 mmol, 0,590 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther diéthylique / éther de pétrole, 10:90, v/v) sous forme d'huile (0,679 g ; 69 %).

Isomère *trans*-7'e

R_f : 0,62 (éther de pétrole/éther 80:20).

SM (Q-TOF) *m/z* : 660,7 [M+H]⁺.

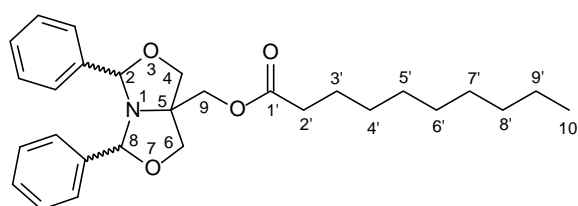
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-18''', *J* = 7,2 Hz) ; 0,91 à 0,93 (m, 6H, 3H-9', 3H-9'') ; 1,26 (pic élargi, 26H, 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''', 2H-16''', 2H-17''') ; 1,40 à 1,47 (m, 4H, 2H-3', 2H-3'') ; 1,60 (pic élargi, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,95 à 2,01 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,30 (t, 2H, 2H-2''', *J* = 7,2 Hz) ; 3,63 (d, 2H, 2H-4, *J* = 9,0 et *J* = 1,8) ; 3,91 et 3,92 (AB, 2H, 2H-6, *J* = 9,9) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 4,49 à 4,51 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,09 (pic élargi, 2H, H-5', H-5'').

2H-2', 2H-2'') ; 1,68 (s, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,92 à 2,03 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 2,30 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,2$ Hz) ; 3,63 (d, 2H, 2H-4, $J = 9,0$ et $J = 1,8$) ; 3,91 et 3,93 (AB, 2H, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,04 (pic élargi, 2H, 2H-9) ; 4,49 à 4,51 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,08 (m, 2H, H-5', H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,10 (C-18''') ; 17,65 (C-17''') ; 19,48 et 19,87 (C-9', C-9'') ; 22,69 (C-15''', C-16''') ; entre 24,95 et 25,70 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8', C-8'', C-12''', C-13''', C-14''') ; entre 29,02 et 29,69 (C-2', C-2'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''') ; 31,92 (C-3''') ; 34,17 (C-2''') ; 37,14 et 37,53 (C-3', C-3'') ; 42,71 et 42,75 (C-1', C-1'') ; 68,34 (C-9) ; 71,76 (C-5) ; 71,84 et 71,94 (C-4, C-6) ; 96,92 et 97,27 (C-2, C-8) ; 124,65 (C-5', C-5'') ; 131,16 (C-6', C-6'') ; 173,37 (CO).

5-décanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane **2a**

5-décanoyloxyméthyl-*trans*-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane **2'a**



$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$

MM = 451,60 g.mol⁻¹

Les composés **2a** et **2'a** sont obtenus à partir du mélange **2/2'** (1 g, 3,36 mmol) par la méthode **E**. Ils sont isolés après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile (1,38 g ; 91 %).

SM (Q-TOF) m/z : 452,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Isomère *cis*-2a

R_f : 0,59 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-10', $J = 6,6$) ; 1,24 (pic élargi m, 12H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9') ; 1,50 à 1,53 (m, 2H, 2H-3') ; 2,15 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,8$) ; 3,90 et 3,96 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 5,58 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,29 à 7,51 (m, 10H, H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,12 (C-10') ; 22,65 (C-9') ; 24,82 (C-8') ; entre 29,14 et 29,39 (C-4', C-5', C-6', C-7') ; 31,83 (C-3') ; 34,97 (C-2') ; 67,69 (C-9) ; 72,94 (C-4, C-6) ; 74,60 (C-5) ; 97,64 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 128,51 (C-ar-H-ar) ; 139,19 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,40 (CO).

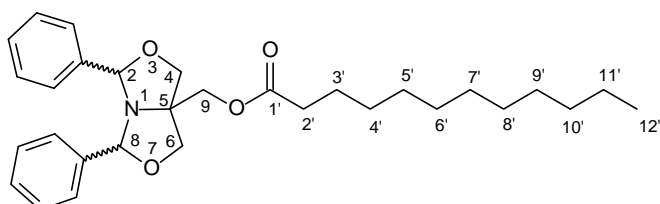
Isomère *trans*-2'a

R_f : 0,73 (éther de pétrole / éther diéthylique, 40:60, v/v).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-10', $J = 7,2$) ; 1,24 à 1,33 (m, 12H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9') ; 1,59 à 1,65 (m, 2H, 2H-3') ; 2,33 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,8$) ; 3,80 et 3,84 , 4,13 et 4,14 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,28 et 4,32 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 5,24 et 5,59 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 7,03 à 7,32 (m, 10H, H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,11 (C-10') ; 22,67 (C-9') ; 24,96 (C-8') ; entre 29,16 et 29,43 (C-4', C-5', C-6', C-7') ; 31,86 (C-3') ; 34,19 (C-2') ; 67,15 (C-9) ; 72,24 et 72,9 (C-4, C-6) ; 74,62 (C-5) ; 93,14 et 94,40 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 128,51 (C-ar-H-ar) ; 134,09 et 139,86 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,61 (CO).

5-dodécanoyloxyméthyl -cis-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2b
5-dodécanoyloxyméthyl -trans-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2'b



$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_4$

MM = 479,65 g.mol⁻¹

Les composés **2b** et **2'b** sont obtenus à partir du mélange **2/2'** (1,48 g, 5 mmol) par la méthode **E**. Ils sont isolés après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice sous forme d'huile jaune clair (2,10 g ; 88 %).

SM (Q-TOF) m/z : 480,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,64 et 0,78 (éther de pétrole / éther diéthylique, 50:50, v/v).

Isomère *cis*-2b

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-12', $J = 6,9$) ; 1,24 (pic élargi, 16H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11') ; 1,49 à 1,53 (m, 2H, 2H-3') ; 2,15 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,0$) ; 3,90 et 3,97 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 5,58 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,29 à 7,51 (m, 10H, 10H-ar).

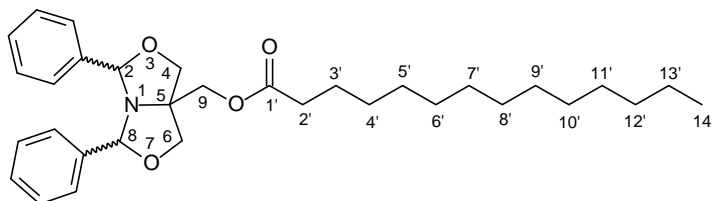
RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,12 (C-12') ; 22,70 (C-11') ; entre 24,74 et 24,85 (C-8', C-9', C-10') ; entre 29,14 et 29,39 (C-7', C-6', C-5', C-4') ; 31,83 (C-3') ; 34,97 (C-2') ; 67,69 (C-9) ; 72,98 (C-4, C-6) ; 74,62 (C-5) ; 97,54 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 128,51 (C-ar-H-ar) ; 139,24 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,44 (CO).

Isomère *trans*-2'b

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-12', $J = 7,2$) ; 1,24 à 1,33 (pic élargi, 16H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11') ; 1,59 à 1,65 (m, 2H, 2H-3') ; 2,35 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,8$) ; 3,83 et 3,87, 4,15 et 4,17 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,31 et 4,35 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 5,24 et 5,59 (2s, 2H, H-2, H-8) ; 7,03 à 7,32 (m, 10H, H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,11 (C-12') ; 22,70 (C-11') ; entre 24,96 et 24,98 (C-8', C-9', C-10') ; entre 29,18 et 29,70 (C-4', C-5', C-6', C-7') ; 31,86 (C-3') ; 34,20 (C-2') ; 67,16 (C-9) ; 72,25 et 72,90 (C-4, C-6) ; 74,62 (C-5) ; 93,16 et 94,42 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 129,77 (C-ar-H-ar) ; 134,11 et 139,87 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,65 (CO).

5-tétradécanoyloxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2c
5-tétradécanoyloxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2'c

C₃₂H₄₅NO₄MM= 507,71 g.mol⁻¹

Les composés **2c** et **2'c** sont obtenus à partir du mélange **2/2'** (1,93 g, 6,5 mmol) par la méthode **E**. Ils sont isolés après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice sous forme de solide blanc (2,7 g ; 82 % ; F° inférieur à 45°C).

SM (Q-TOF) *m/z* : 508,4 [M+H]⁺.

Isomère *cis*-2c

R_f : 0,71 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,90 (t, 3H, 3H-14', *J* = 6,8) ; 1,24 (pic élargi, 20H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13') ; 1,49 à 1,53 (m, 2H, 2H-3') ; 2,18 (t, 2H, 2H-2', *J* = 7,5) ; 3,93 et 3,99 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 9,0) ; 4,07 (s, 2H, 2H-9) ; 5,61 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,29 à 7,51 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,12 (C-14') ; 22,70 (C-13') ; 24,86 (C-12') ; entre 29,14 et 29,68 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11') ; 31,93 (C-3') ; 34,01 (C-2') ; 67,72 (C-9) ; 72,99 (C-4, C-6) ; 74,62 (C-5) ; 97,54 (C-2, C-8) ; entre 127,18 et 128,62 (C-ar-H-ar) ; 139,24 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,42 (CO).

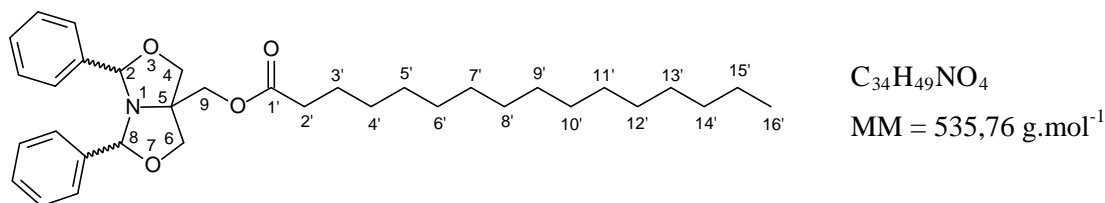
Isomère *trans*-2'c

R_f : 0,64 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-14', *J* = 6,9) ; 1,24 à 1,30 (pic élargi, 20H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13') ; 1,60 à 1,65 (m, 2H, 2H-3') ; 2,33 (t, 2H, 2H-2', *J* = 7,5) ; 3,80 et 3,84, 4,13 et 4,14 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 9,0) ; 4,28 et 4,32 (AB, 2H, 2H-9, *J* = 10,8) ; 5,24 et 5,58 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 7,02 à 7,5 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 14,16 (C-14') ; 22,72 (C-13') ; 24,87 (C-12') ; entre 29,12 et 29,70 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11') ; 31,95 (C-3') ; 34,10 (C-2') ; 67,18 (C-9) ; 72,23 et 72,99 (C-4, C-6) ; 74,64 (C-5) ; 93,15 et 94,38 (C-2, C-8) ; 127,14 à 129,78 (C-ar-H-ar) ; 134,09 et 139,86 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,55 (CO).

5-hexadécanoyloxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2d
5-hexadécanoyloxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2'd



Les produits **2d** et **2'd** sont obtenus à partir du mélange **2/2'** (1,93 g, 6,5 mmol) par la méthode **E**. Ils sont isolés après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice sous forme de solide blanc (2,12 g ; 61 % ; F° inférieur à 45°C).

SM (Q-TOF) m/z : 536,5 [M+H]⁺.

Isomère *cis*-2d

R_f : 0,55 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-16', $J = 6,9$) ; 1,25 (pic élargi, 24H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15') ; 1,51 à 1,53 (m, 2H, 2H-3') ; 2,15 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,5$) ; 3,90 et 3,96 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 5,58 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,30 à 7,51 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,14 (C-16') ; 22,70 (C-15') ; 24,85 (C-14') ; entre 29,10 et 29,70 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13') ; 31,93 (C-3'), 33,99 (C-2') ; 67,72 (C-9) ; 72,97 (C-4, C-6) ; 74,62 (C-5) ; 97,48 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 128,62 (C-ar-H-ar) ; 139,20 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,43 (CO).

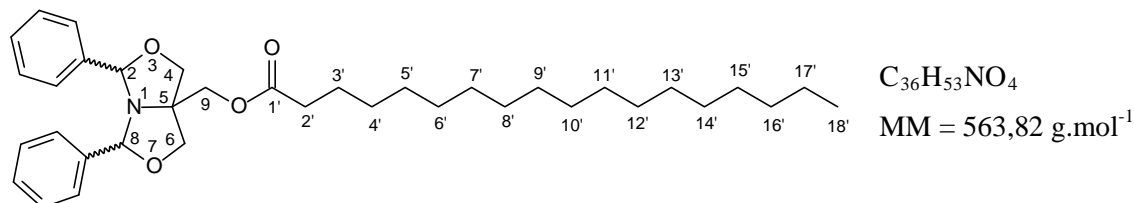
Isomère *trans*-2'd

R_f : 0,47 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-16', $J = 6,9$) ; 1,25 à 1,30 (m, 24H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15') ; 1,60 à 1,64 (m, 2H, 2H-3') ; 2,33 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,5$) ; 3,80 et 3,85, 4,13 et 4,15 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,28 et 4,32 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 5,24 et 5,58 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 7,02 à 7,35 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,23 (C-16') ; 22,76 (C-15') ; 24,88 (C-14') ; entre 29,14 et 29,76 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13') ; 31,98 (C-3'), 34,11 (C-2') ; 67,22 (C-9) ; 72,19 et 73,01 (C-4, C-6) ; 74,67 (C-5) ; 93,13 et 94,34 (C-2, C-8) ; entre 127,13 et 128,68 (C-ar-H-ar) ; 134,02 et 139,79 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,73 (CO).

5-octadécanoyloxyméthyl-<i>cis</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2e
5-octadécanoyloxyméthyl-<i>trans</i>-2,8-diphényl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	2'e



Les produits **2e** et **2'e** sont obtenus à partir du mélange **2/2'** (1,0 g, 3,36 mmol) par la méthode **E**. Ils sont isolés après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice sous forme d'un solide blanc. (1,38 g ; 56 % ; F = 79-80°C).

SM (Q-TOF;) m/z : 564,5 [M+H]⁺.

R_f : 0,54 et 0,70 (éther de pétrole / éther diéthylique, 70:30, v/v).

Isomère *cis*-2e

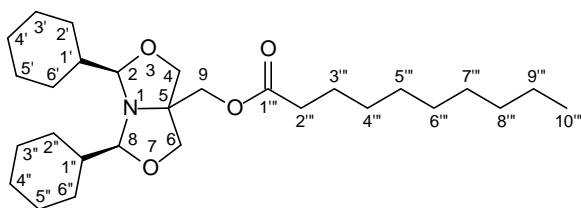
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-18', $J = 6,9$) ; 1,25 (pic élargi, 28H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15', 2H-16', 2H-17') ; 1,51 à 1,53 (m, 2H, 2H-3') ; 2,16 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,5$) ; 3,90 et 3,97 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,04 (s, 2H, 2H-9) ; 5,58 (s, 2H, H-2, H-8) ; 7,30 à 7,51 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,14 (C-18') ; 22,70 (C-17') ; 24,85 (C-16') ; entre 29,10 et 29,70 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13', C-14', C-15') ; 31,93 (C-3'), 33,99 (C-2') ; 67,73 (C-9) ; 72,98 (C-4, C-6) ; 74,63 (C-5) ; 97,49 (C-2, C-8) ; entre 127,14 et 128,63 (C-ar-H-ar) ; 139,17 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,45 (CO).

Isomère *trans*-2'e

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 3H, 3H-18', $J = 6,9$) ; 1,24 (pic élargi, 28H, 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15', 2H-16', 2H-17') ; 1,60 à 1,64 (m, 2H, 2H-3') ; 2,33 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,5$) ; 3,80 et 3,85, 4,13 et 4,15 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,28 et 4,32 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 5,24 et 5,58 (2 x s, 2H, H-2, H-8) ; 7,02 à 7,35 (m, 10H, H-ar).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,14 (C-18') ; 22,70 (C-17') ; 24,85 (C-16') ; entre 29,10 et 29,70 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13', C-14', C-15') ; 31,93 (C-3'), 33,99 (C-2') ; 67,17 (C-9) ; 72,21 et 72,89 (C-4, C-6) ; 74,63 (C-5) ; 93,12 et 94,37 (C-2, C-8) ; entre 127,14 et 128,63 (C-ar-H-ar) ; 134,04 et 139,81 (C-ar-C-2, C-ar-C-8) ; 173,65 (CO).

5-décanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**8a** $C_{28}H_{49}NO_4$ MM = 463,70 g.mol⁻¹

Le produit **8a** est obtenu à partir du composé **8** (10 mmol, 3,09 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme de solide blanc (3,23 g ; 70 %, F inférieur à 45°C).

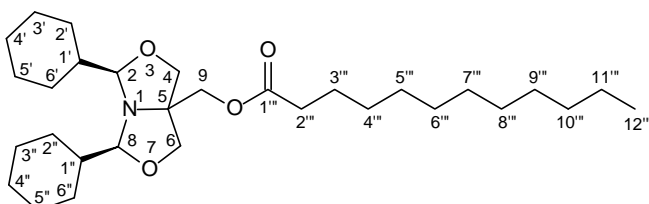
Isomère *cis*-8a

R_f : 0,44 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

SM (Q-TOF) *m/z* : 464,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz): 0,88 (t, 2H, 2H-10''', *J* = 7,20) ; 0,93 à 1,90 (m, 38H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''') ; 2,31 (t, 2H, 2H-2''', *J* = 7,8) ; 3,62 et 3,90 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 9,0) ; 4,02 (s, 2H, 2H-9) ; 4,11 (d, 2H, H-2, H-8, *J* = 6,0).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,10 (C-10''') ; 22,66 (C-9''') ; 24,98 (C,8''') ; entre 25,96 et 29,61 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''') ; 31,84 (C-3''') ; 34,21 (C-2''') ; 41,26 (C-1', C-1'') ; 67,96 (C-9) ; 71,86 (C-4, C-6) ; 71,67 (C-5) ; 102,51 (C-2, C-8) ; 173,59 (CO).

5-dodécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**8b** $C_{30}H_{53}NO_4$ MM = 491,75 g.mol⁻¹

Le produit **8b** est obtenu à partir du composé **8** (10 mmol, 3,09 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'un solide blanc. (3,76 g ; 76 % ; F inférieur à 45°C).

Isomère *cis*-8b

R_f : 0,58 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

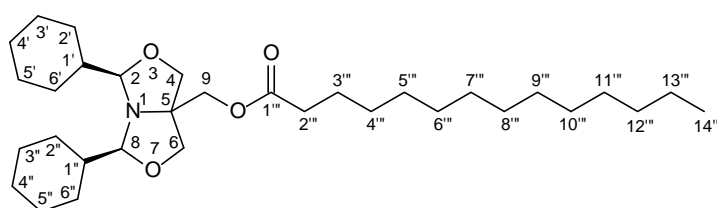
SM (Q-TOF) *m/z* : 492,5 [M+H]⁺.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 2H, 2H-12''', $J = 7,20$) ; 0,93 à 1,90 (m, 38H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,8$) ; 3,60 et 3,88 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,0 (s, 2H, 2H-9) ; 4,10 (d, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,11 (C-12''') ; 22,69 (C-11''') ; 25,0 (C10''') ; entre 25,96 et 29,61 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''') ; 31,92 (C-3''') ; 34,22 (C-2''') ; 41,30 (C-1', C-1'') ; 68,0 (C-9) ; 71,88 (C-4, C-6) ; 71,68 (C-5) ; 102,51 (C-2, C-8) ; 173,59 (CO).

5-tétradécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

8c



$\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{NO}_4$

MM = 519,80 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **8c** est obtenu à partir du composé **8** (10 mmol, 3,09 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'un solide blanc (3,64 g ; 70 % ; F = 47-48°C).

Isomère *cis*-8c

R_f : 0,64 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

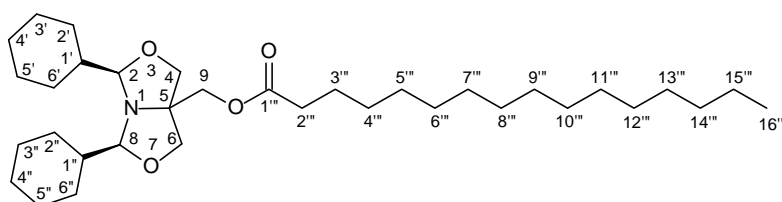
SM (Q-TOF) m/z : 520,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 2H, 2H-14''', $J=7,20$) ; 0,93 à 1,90 (m, 46H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-6', 2H-6'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,5$) ; 4,0 (s, 2H, 2H-9) ; 3,60 et 3,88 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,10 (d, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,12 (C-14''') ; 22,70 (C-13''') ; 25,0 (C12''') ; entre 25,96 et 29,68 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''') ; 31,93 (C-3''') ; 34,22 (C-2''') ; 41,30 (C-1', C-1'') ; 68,0 (C-9) ; 71,88 (C-4, C-6) ; 71,68 (C-5) ; 102,51 (C-2, C-8) ; 173,59 (CO).

5-hexadécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

8d



$\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NO}_4$

MM = 547,86 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **8d** est obtenu à partir du composé **8** (10 mmol, 3,09 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'un solide blanc (4,16 g ; 76 % ; F = 52-53°C).

Isomère *cis*-**8d**

R_f : 0,66 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

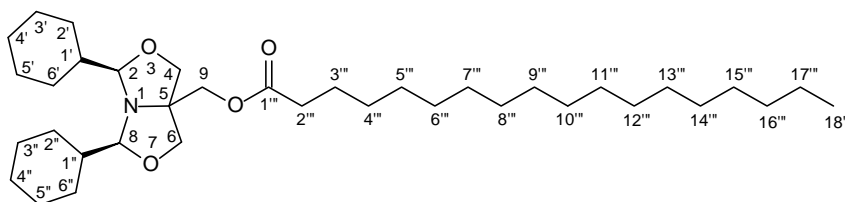
SM (Q-TOF) m/z : 548,5 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 2H, 2H-16''', $J=6,9$) ; 0,93 à 1,90 (m, 50H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-6', 2H-6'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,5$) ; 3,60 et 3,88 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,4$) ; 4,0 (s, 2H, 2H-9) ; 4,10 (d, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,12 (C-16'''); 22,70 (C-15'''); 25,0 (C-14'''); entre 25,96 et 29,70 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''', C-13''') ; 31,94 (C-3''') ; 34,23 (C-2''') ; 41,30 (C-1', C-1'') ; 68,0 (C-9) ; 71,88 (C-4, C-6) ; 71,68 (C-5) ; 102,51 (C-2, C-8) ; 173,59 (CO).

5-octadécanoyloxyméthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

8e



$C_{36}H_{65}NO_4$

MM = 575,91 g.mol $^{-1}$

Le produit **8e** est obtenu à partir du composé **8** (10 mmol, 3,09 g) par la méthode **E**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme de solide blanc (4,53 g ; 81 % , F = 59-60°C).

Isomère *cis*-**8e**

R_f : 0,72 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

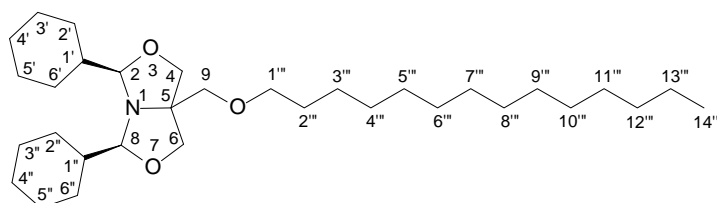
SM (Q-TOF) m/z : 576,6 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 0,88 (t, 2H, 2H-18''', $J = 6,9$) ; 0,93 à 1,90 (m, 54H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-6', 2H-6'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''', 2H-14''', 2H-15''', 2H-16''', 2H-17''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J = 7,5$) ; 3,60 et 3,88 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,4$) ; 4,0 (s, 2H, 2H-9) ; 4,10 (d, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,12 (C-18'''); 22,70 (C-17'''); 25,0 (C-16'''); entre 25,96 et 29,71 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''', C-13''', C-14''', C-15'''); 31,94 (C-3'''); 34,23 (C-2'''); 41,30 (C-1', C-1''); 68,0 (C-9) ; 71,88 (C-4, C-6) ; 71,68 (C-5) ; 102,51 (C-2, C-8); 173,59 (CO).

5-tétradécanoxyéthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

10

 $\text{C}_{32}\text{H}_{59}\text{NO}_3$ MM = 505,82 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **10** est obtenu par la méthode **H**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (isohexane / éther diéthylique, 90:10, v/v) sous forme d'huile incolore (5,87 g, 73%).

Isomère *cis*-10

R_f : 0,65 (éther de pétrole / éther diéthylique, 85:15, v/v).

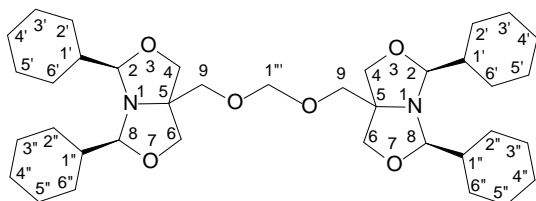
SM (Q-TOF) m/z : 412,4 $[\text{M}+2\text{H}-(\text{C}_7\text{H}_{11})]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,81 (t, 3H, 2H-14''', $J=7,0$) ; 0,93 à 1,90 (m, 46H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-5', 2H-5'', 2H-6', 2H-6'', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''') ; 2,29 (t, 2H, 2H-2''', $J=7,5$) ; 3,26 (s, 2H, 2H-9) ; 3,33 (t, 2H, 2H-1''', $J=6,6$) ; 3,51 et 3,86 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J=8,85$) ; 3,99 (d, 2H, H-2, H-8, $J=6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14,11 (C-14''') ; 22,70 (C-13''') ; 25,0 (C-12''') ; entre 25,96 et 29,68 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''') ; 31,93 (C-3''') ; 34,22 (C-2''') ; 41,38 (C-1', C-1'') ; 71,81 (C-1''') ; 72,43 (C-5) ; 72,45 (C-4, C-6) ; 75,84 (C-9) ; 102,19 (C-2, C-8).

O,O-méthylènebis[5-méthyl-*cis*-2,8-dicyclohexyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane]

11

 $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_6$ MM = 630,90 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le produit **11** est obtenu à partir du composé **8** (1 mmol, 0,309 g) par la méthode **H** en remplaçant le toluène par le dichlorométhane. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (isohexane / éther diéthylique, 80:20, v/v) sous forme de solide blanc (0,066 g, 10 %, F = 138-139°C).

Isomère *cis*-11

R_f : 0,36 (éther de pétrole / éther diéthylique, 80:20, v/v).

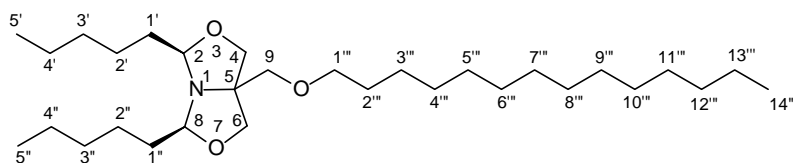
SM (Q-TOF) m/z : 537,75 $[M+3H-C_7H_{11}]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 0,97 à 1,89 (m, 40H, 4H-1', 4H-1'', 4H-2', 4H-2'', 4H-3', 4H-3'', 4H-4', 4H-4'', 4H-5', 4H-5'', 4H-6', 4H-6''); 3,46 (s, 4H, 4H-9); 3,63 et 3,95 (AB, 8H, 4H-4, 4H-6, $J = 8,70$); 4,09 (d, 4H, 2H-2, 2H-8, $J = 5,6$); 4,63 (s, 2H, 2H-1''').

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : entre 25,98 et 29,14 (C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-5', C-5'', C-6', C-6''); 41,43 (C-1', C-1''); 72,16 (C-5); 72,32 (C-4, C-6); 72,67 (C-9); 95,60 (C-1'''); 102,19 (C-2, C-8).

5-tétradécanoxyméthyl-*cis*-2,8-dipentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

14



$C_{30}H_{59}NO_3$

MM = 481,80 $g \cdot mol^{-1}$

Le produit **14** est obtenu à partir du composé **13** (0,8 mmol, 0,28 g) par la méthode **G**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (isohexane / éther diéthylique, 95:5, v/v) sous forme d'huile incolore (0,08 g, 19,6 %).

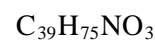
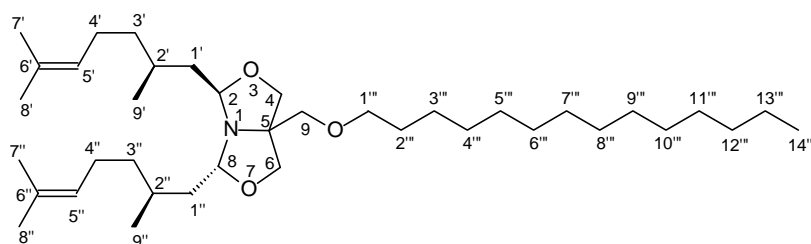
Isomère *cis*-14

R_f : 0,59 (éther de pétrole / éther diéthylique, 85:15, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 400,4 $[M+2H-C_6H_{11}]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : entre 0,88 et 0,94 (m, 9H, 3H-5', 3H-5'', 3H-14'''); entre 1,28 et 1,57 (m, 40H, 2H-1', 2H-1'', 2H-2', 2H-2'', 2H-3', 2H-3'', 2H-4', 2H-4'', 2H-2''', 2H-3''', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13'''); 3,38 (s, 2H, 2H-9); 3,43 (t, 2H, 2H-1''', $J = 6,6$); 3,63 et 4,0 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$); 4,37 (t, 2H, H-2, H-8, $J = 6,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14,0 et 14,10 (C-14''', C-5', C-5''); entre 22,54 et 31,92 (C-1', C-1'', C-2', C-2'', C-3', C-3'', C-4', C-4'', C-3''', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8''', C-9''', C-10''', C-11''', C-12''', C-13'''); 35,45 (C-2'''); 70,96 (C-1'''); 72,44 (C-4, C-6); 72,71 (C-5); 76,22 (C-9); 98,14 (C-2, C-8).

5-tétradécanoxyméthyl-*trans*-2,8-di[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane 15'

Le produit **15** est obtenu à partir du composé *O*-alkyl-TRIS **13** (0,8 mmol, 0,28 g) par la méthode **G**. Il est isolé après purification par une chromatographie sur colonne sur gel de silice (isohexane / éther diéthylique, 95:5, v/v) sous forme d'huile (0,16 g, 33 %).

Isomère *trans*-15

R_f : 0,65 (éther de pétrole / éther diéthylique, 90:10, v/v).

SM (Q-TOF) *m/z* : 470,5 [M+H-C₁₀H₁₇]⁺.

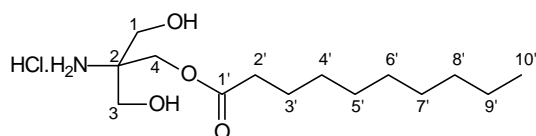
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) *J* (Hz): 0,89 (t, 3H, 3H-14'', *J* = 6,6 Hz) ; 0,94 (d, 6H, 3H-9', 3H-9'', *J* = 6,6 Hz) ; 1,26 (pic élargi, 24H, 2H-4', 2H-4'', 2H-4''', 2H-5''', 2H-6''', 2H-7''', 2H-8''', 2H-9''', 2H-10''', 2H-11''', 2H-12''', 2H-13''') ; 1,40 à 1,47 (m, 4H, 2H-3', 2H-3'') ; 1,61 (pic élargi, 10H, 3H-7', 3H-7'', 2H-3''', 2H-2', 2H-2'') ; 1,69 (pic élargi, 6H, 3H-8', 3H-8'') ; 1,97 à 2,10 (m, 4H, 2H-1', 2H-1'') ; 3,38 (s, 2H, 2H-9) ; 3,43 (t, 2H, 2H-1''', *J* = 6,3) ; 3,63 et 3,64, 3,99 et 4,01 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, *J* = 9,0) ; 4,47 à 4,49 (m, 2H, H-2, H-8) ; 5,07 à 5,12 (m, 2H, H-5', H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,01 (C-14''') ; 17,67 (C-13''') ; 19,38 et 19,83 (C-9', C-9'') ; 22,62 (C-12''', C-13''') ; entre 25,33 et 26,09 (C-4', C-4'', C-7', C-7'', C-8''', C-8', C-8'', C-9''', C-10''') ; entre 29,29 et 29,63 (C-2', C-2'', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''') ; 31,90 (C-3''') ; 36,88 (C-2''') ; 37,06 et 37,55 (C-3', C-3'') ; 42,72 et 42,81 (C-1', C-1'') ; 71,77 (C-1''') ; 72,39 et 72,55 (C-4, C-6) ; 72,49 (C-5) ; 76,30 (C-9) ; 96,38 et 96,75 (C-2, C-8) ; 124,66 (C-5', C-5'') ; 131,02 (C-6', C-6'').

METHODE GENERALE DE SYNTHESE DES PRECURSEURS *O*-ACYL-TRIS

Méthode F – La bis(oxazolidine) fonctionnalisée **8a-e** (1 mmol) est mise en suspension dans une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 1N (10 mL) jusqu'à disparition complète du substrat. Le mélange réactionnel est ensuite concentré et le résidu obtenu est repris dans un minimum d'éther diéthylique. Les composés **9a-e** précipitent et sont filtrés.

Chlorhydrate du 2-amino-2-décanoyloxyméthylpropane-1,3-diol

9a $C_{14}H_{30}ClNO_4$ MM = 311,84 g.mol⁻¹

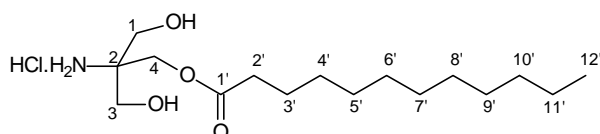
Le composé **9a** est obtenu par la méthode **F** sous forme de solide blanc (0,422 g, 100 %, F = 97-98°C).

SM (Q-TOF) m/z : 276,3 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,81 (t, 3H, 3H-10'; $J = 6,6$) ; 1,17 à 1,88 (m; 14H; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9') ; 2,41 (t, 2H, 2H-2'; $J = 7,5$) ; 3,73 (s, 4H, 2H-1, 2H-3) ; 4,24 (s, 2H, 2H-4).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 13,70 (C-10'); 22,51 (C-9') ; 24,48 (C-8') ; 28,78 (C-7') ; 28,94 (C-6') ; 29,25 (C-5') ; 29,32 (C-4') ; 31,79 (C-3') ; 33,49 (C-2') ; 59,38 (C-1; C-3) ; 60,13 (C-4) ; 61,73 (C-2) ; 174,71 (C-1').

Chlorhydrate du 2-amino-2-dodécanoyloxyméthylpropane-1,3-diol

9b $C_{16}H_{34}ClNO_4$ MM = 339,90 g.mol⁻¹

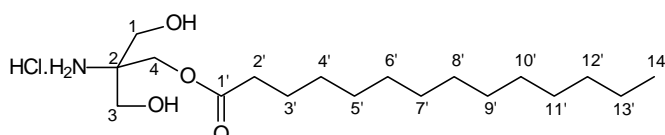
Le composé **9b** est obtenu par la méthode **F** sous forme de solide blanc (0,370 g, 100 %, F = 105-106°C).

SM (Q-TOF) m/z : 304,3 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,85 (t, 3H, 3H-12'; $J = 6,0$) ; 1,11 à 1,86 (m; 18H; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11') ; 2,44 (t, 2H, 2H-2'; $J = 7,5$) ; 3,74 (s, 2H, OH) ; 3,76 (s, 4H, 2H-1, 2H-3) ; 4,28 (s, 2H, 2H-4).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 13,87 (C-12') ; 22,69 (C-11') ; 24,65 (C-10') ; entre 29,26 et 29,91 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9') ; 32,04 (C-3') ; 33,63 (C-2') ; 59,41 (C-1; C-3) ; 60,28 (C-4) ; 61,74 (C-2) ; 174,36 (C-1').

Chlorhydrate du 2-amino-2-tétradécanoyloxyméthylpropane-1,3-diol

9c $C_{18}H_{38}ClNO_4$ MM = 367,95 g.mol⁻¹

Le composé **9c** est obtenu à partir du composé **8c** (0,26 g, 0,5 mmol) par la méthode **F** sous forme de solide blanc (0,18 g, 100 %, F = 107-108°C).

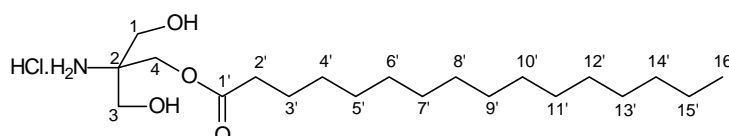
SM (Q-TOF) m/z : 332,3 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,82 (t, 3H, 3H-14'; $J = 6,6$) ; 1,17 à 1,90 (m; 22H; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13') ; 2,42 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,2$) ; 3,73 (s, 4H, 2H-1, 2H-3) ; 4,25 (s, 2H, 2H-4).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 13,82 (C-14') ; 22,68 (C-13') ; 24,64 (C-12') ; entre 29,29 et 30,16 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11') ; 32,05 (C-3') ; 33,55 (C-2') ; 59,39 (C-1, C-3) ; 60,22 (C-4) ; 61,71 (C-2) ; 174,33 (C-1').

Chlorhydrate du 2-amino-2-héxadécanoyloxyméthylpropane-1,3-diol

9d



C₂₀H₄₂ClNO₄

MM = 396,01 g.mol⁻¹

Le composé **9d** est obtenu à partir du composé **8d** (0,26 g, 0,5 mmol) par la méthode **F** sous forme de solide blanc (0,19 g, 100 %, F = 100-101°C).

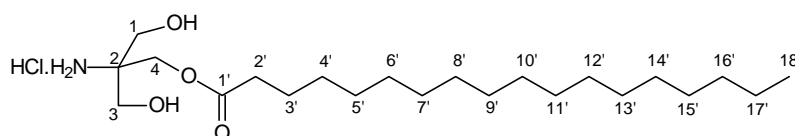
SM (Q-TOF) m/z : 361,4 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,82 (t, 3H, 3H-16'; $J = 6,6$) ; 1,24 (pic élargi ; 26H ; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15') ; 2,42 (t, 2H, 2H-2', $J = 7,8$) ; 3,73 (s, 4H, 2H-1, 2H-3) ; 4,25 (s, 2H, 2H-4).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 13,87 (C-16') ; 22,73 (C-15') ; 24,72 (C-14') ; entre 25,55 et 30,34 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13') ; 32,11 (C-3') ; 33,57 (C-2') ; 59,38 (C-1, C-3) ; 60,24 (C-4) ; 61,70 (C-2) ; 174,13 (C-1').

Chlorhydrate du 2-amino-2-octadécanoyloxyméthylpropane-1,3-diol

9e



C₂₂H₄₆ClNO₄

MM = 424,06 g.mol⁻¹

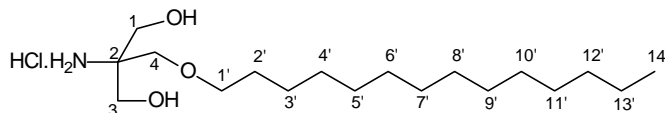
Le composé **9e** est obtenu par la méthode **F** sous forme de solide blanc (0,42g, 100 %, F = 100-101°C).

SM (Q-TOF) m/z : 389,4 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,82 (t, 3H, 3H-18'; $J = 6,6$) ; 1,27 (pic élargi ; 30H ; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13', 2H-14', 2H-15', 2H-16', 2H-17') ; 2,32 (pic élargi, 2H, 2H-2') ; 3,73 (s, 4H, 2H-1, 2H-3) ; 4,25 (s, 2H, 2H-4).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 13,97 (C-18') ; 22,46 (C-17') ; 24,41 (C-16') ; entre 25,55 et 30,15 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13', C-14', C-15') ; 32,33 (C-3') ; 33,45 (C-2') ; 59,38 (C-1, C-3) ; 60,70 (C-4) ; 61,60 (C-2) ; 174,31 (C-1').

METHODE GENERALE DE SYNTHESE DU COMPOSE O-ALKYL-TRIS

Chlorhydrate du 2-amino-2-(tétradécanoxyméthyl)propane-1,3-diol
13 $C_{18}H_{40}ClNO_3$ MM = 353,97 g.mol⁻¹

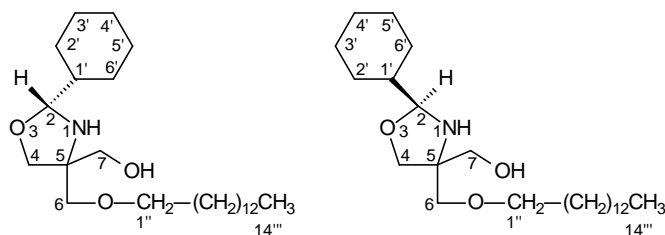
Méthode J – La bis(oxazolidine) fonctionnalisée **10** (1 g, 2 mmol) est mise en suspension dans une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 0,1 N (2 x 15 mL à cinq heures d'intervalle) et porté à reflux du méthanol jusqu'à disparition complète du substrat de départ. Le méthanol est évaporé et le résidu est repris dans un minimum d'éther éthylique. Le composé **13** précipite sous forme de solide blanc (0,46 g, 63 %, F = 91-92°C).

SM (Q-TOF) m/z : 318,3 [M-35]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, MeOD) δ (ppm) J (Hz) : 0,90 (t, 3H, 3H-14'; $J = 7,0$) ; 1,31 (pic élargi; 22H; 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6', 2H-7', 2H-8', 2H-9', 2H-10', 2H-11', 2H-12', 2H-13') ; 1,61 (q(5), 2H, 2H-2') ; 3,50 (t, 2H, 2H-1'; $J = 6,6$) ; 3,55 (s, 2H, 2H-4) ; 3,67 (s, 4H, 2H-1, 2H-3).

RMN ¹³C (150 MHz, MeOD) δ (ppm) : 14,45 (C-14'); 23,74 (C-13'); 27,16 (C-12') ; entre 30,48 et 30,80 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11') ; 33,08 (C-2') ; 61,22 (C-1; C-3) ; 62,14 (C-2) ; 69,51 (C-1') ; 73,03 (C-4).

SYNTHESES DE MONO(OXAZOLIDINES)

Chlorhydrate du 2(R) ou 2(S)-cyclohexyl-5-tétradécanoxyméthyl-5-hydroxyméthyl-1,3-oxazolidine
12 $C_{25}H_{49}NO_3$ MM = 411,66 g.mol⁻¹

Méthode I – Le composé **10** (8 mmol, 4,0 g) est mis à reflux du méthanol (solution chlorhydrique 0,1N, Vtotal = 160 mL) jusqu'à disparition complète du substrat de départ. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans 60 mL d'éther puis filtré. Le composé **12** est obtenu par la méthode **I** sous forme de poudre blanche (2,86 g, 80 %, F = 83-84°C).

SM (Q-TOF) m/z : 412,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (600 MHz, D₂O) δ (ppm) J (Hz) : 0,90 (t, 6H, 6H-14''); entre 1,11 et 1,95 (m, H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'', H-9'', H-10'', H-11'', H-12''); entre 3,47 et 3,56 (m, 4H, 4H-1''); 3,63 et 3,58, 3,83 et 3,61 (2 x AB, 4H, 4H-6, $J = 10,2$); 3,72 (s, 2H, 2H-7); 3,73 et 3,93 (AB, 2H, 2H-7, $J = 12,0$); 3,96 et 4,0, 4,07 et 4,08 (2 x AB, 4H, 4H-4, $J = 9,6$); 4,52 et 4,56 (2 x d, 2H, 2H-2, $J = 8,4$)

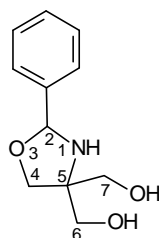
RMN ¹³C (150 MHz, D₂O) δ (ppm) : 14,47 (C-14''); 23,76 (C-13''); entre 26,10 et 30,82 (C-12'', C-11'', C-10'', C-9'', C-8'', C-7'', C-6'', C-5'', C-4'', C-3'', C-2'', C-3', C-4', C-5', C-6'); 33,10 (C-2''); 40,70 et 40,82 (C-1'); 61,38 et 62,32 (C-6); 69,87 et 69,93 (C-5); 69,75 et 70,85 (C-7); 71,59 et 71,63 (C-4); 72,86 et 72,90 (C-1''); 97,13 et 97,15 (C-2).

Méthode générale de synthèse de monooxazolidines dérivées du TRIS

Méthode A – Le tris(hydroxy)méthylaminométhane (5 g ; 41,3 mmol) et l'aldéhyde (41,3 mmol) sont dissous dans du toluène à reflux (100 mL) dans un ballon bicol équipé d'un appareil de DEAN-STARK. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux sous agitation jusqu'à apparition d'une phase limpide dans le séparateur d'eau.

5,5-dihydroxyméthyl-2-phényl-1,3-oxazolidine

18



C₁₁H₁₅NO₃

MM = 209,24 g.mol⁻¹

Le toluène est ensuite évaporé et le résidu obtenu est repris dans de l'éther diéthylique (100 mL). Le précipité formé est filtré, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé. Le produit **18** est recristallisé dans l'éther sous forme de cristaux blancs (3,58 g ; 41 % ; F = 71-73°C).

R_f : 0,29 (acétate d'éthyle).

SM (Q-TOF) m/z : 210,2 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 1,80 (pic élargi, 1H, NH) ; 2,64 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,58 et 3,71 (AB, 2H, 2H-6, $J = 11,40$) ; 3,64 et 3,77 (AB, 2H, 2H-7, $J = 10,80$) ; 3,61 et 3,89 (AB, 2H, 2H-4, $J = 8,10$) ; 5,45 (s, 1H, H-2) ; 7,26 à 7,48 (m, 5H, H-ar).

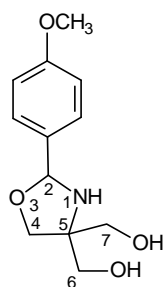
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 64,42 (C-6) ; 65,02 (C-7) ; 67,23 (C-4) ; 70,39 (C-5) ; 92,05 (C-2) ; 126,08, 128,69, 128,89 (C-ar) ; 138,79 (C-ar-C-2).

RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) J (Hz) : 2,74 (d, 1H, NH, $J = 10,80$) ; 3,42 à 3,5 (m, 4H, 2H-6, 2H-7) ; 3,68 et 3,72 (AB, 2H, 2H-4, $J = 7,8$) ; 4,71 (t, 1H, OH, $J = 5,40$) ; 4,86 (t, 1H, OH, $J = 5,40$) ; 5,36 (d, 1H, H-2, $J = 10,8$) ; 7,26 à 7,48 (m, 5H, H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 62,36 (C-6) ; 63,18 (C-7) ; 67,27 (C-5) ; 68,97 (C-4) ; 91,57 (C-2) ; 126,23 et 128,22 (C-ar) ; 140,24 (C-ar-C-2).

5,5-dihydroxyméthyl-2-(4-méthoxy)phényl-1,3-oxazolidine

19



$C_{12}H_{17}NO_4$

MM = 239,27 $g \cdot mol^{-1}$

Le milieu réactionnel est filtré à chaud puis ajout de dichlorométhane. Le solvant est évaporé. Le produit **19** précipite dans un mélange de dichlorométhane / éther de pétrole (50:50, v/v) sous forme de poudre blanche (8,75g ; 89 % ; F = 118-119°C).

R_f : 0,25 (éther diéthylique / acétate d'éthyle, 50:50, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 240,2 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 1,65 (pic élargi, 1H, NH) ; 2,40 (pic élargi, 2H, OH) ; 3,58 et 3,78 (AB, 2H, 2H-6, $J = 10,80$) ; 3,67 et 3,71 (AB, 2H, 2H-7, $J = 10,80$) ; 3,60 et 3,87 (AB, 2H, 2H-4, $J = 9,0$) ; 5,42 (s, 1H, H-2) ; et (2d, 4H, H-ar).

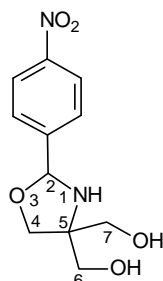
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 55,34 (OCH₃) ; 64,57 (C-6) ; 65,27 (C-7) ; 67,15 (C-4) ; 70,34 (C-5) ; 91,92 (C-2) ; 114,08 et 127,41 (4C, C-ar) ; 130,92 (C-ar-C-2) ; 160,09 (C-ar-OCH₃).

RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) J (Hz) : 2,65 (pic élargi, 1H, NH) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,39 à 3,50 (m, 4H, 2H-6, 2H-7) ; 3,64 et 3,69 (AB, 2H, 2H-4, $J = 7,8$) ; 4,38 (t, 1H, OH, $J = 5,40$) ; 4,84 (t, 1H, OH, $J = 5,40$) ; 5,28 (pic élargi, 1H, H-2) ; 6,92 et 7,35 (2 x d, 4H, H-ar, $J = 9$ et $J = 8,4$).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 55,06 (OCH₃) ; 62,40 (C-6) ; 63,26 (C-7) ; 67,17 (C-5) ; 68,89 (C-4) ; 91,38 (C-2) ; 113,53 et 127,52 (4C, C-ar) ; 132,24 (C-ar-C-2) ; 159,23 (C-ar-OCH₃).

5,5-dihydroxyméthyl-2-(4-nitro)phényl-1,3-oxazolidine

20



$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$$

$$\text{MM} = 254,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Du dichlorométhane est ajouté au milieu réactionnel et le solvant est évaporé. Le produit **20** est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane/éther de pétrole (50:50, v/v) sous forme de poudre rouge pâle. (9,79 g ; 93 % ; F = 165-166°C).

R_f : 0,22 (éther diéthylique / acétate d'éthyle, 50:50, v/v).

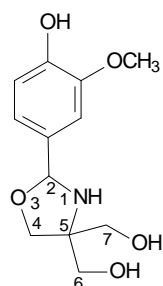
SM (Q-TOF) m/z : 255,1 [M+H]⁺.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) J (Hz) : 2,98 (d, 1H, NH, $J = 10,8$) ; 3,32 à 3,44 (m, 2H, 2H-6) ; 3,46 (d, 2H, 2H-7, $J = 5,4$) ; 3,71 et 3,74 (AB, 2H, 2H-4, $J = 7,8$) ; 4,77 (t, 2H, OH, $J = 5,4$) ; 5,55 (d, 1H, H-2, $J = 10,8$) ; 7,71 et 8,23 (AB, 4H-ar, $J = 8,4$ et 9,0).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 62,49 (C-6) ; 62,75 (C-7) ; 67,33 (C-5) ; 69,21 (C-4) ; 90,38 (C-2) ; 123,34 et 127,57 (4C, C-ar) ; 147,31 (C-ar-C-2) ; 148,06 (C-ar-NO₂).

5,5-dihydroxyméthyl-2-(4-hydroxy-3-méthoxy)phényl-1,3-oxazolidine

21



$$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$$

$$\text{MM} = 255,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Le toluène est évaporé. Le résidu solide est repris dans de l'acétonitrile et filtré. Le composé **21** est obtenu sous forme de poudre jaune (10,37g ; 98 % ; F = 165-166°C).

SM (Q-TOF) m/z : 256,2 [M+H]⁺.

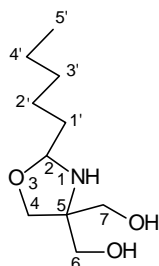
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) J (Hz) : 2,62 (d, 1H, NH, $J = 11,4$) ; 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 3,38 et 3,41 (AB, 2H, 2H-6, $J = 11,4$) ; 3,43 et 3,48 (AB, 2H, 2H-7, $J = 11,4$) ; 3,61

et 3,67 (AB, 2H, 2H-4, $J = 7,8$) ; 4,69 (pic élargi, 1H, OH) ; 4,87 (pic élargi, 1H, OH) ; 5,22 (d, 1H, H-2, $J = 10,8$) ; 6,74 (d, 1H, H-ar, $J = 8,4$) ; 6,83 (dd, 1H, H-ar, $J = 8,4$ et 1,8) ; 6,95 (d, 1H, H-ar, $J = 1,8$).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 55,46 (OCH $_3$) ; 62,34 (C-6) ; 63,26 (C-7) ; 67,12 (C-5) ; 68,76 (C-4) ; 91,67 (C-2) ; 110,28, 115,00 et 118,3 (3C, C-ar) ; 130,96 (C-ar-C-2) ; 146,49 (C-ar-OCH $_3$) ; 147,49 (C-ar-OH).

5,5-dihydroxyméthyl-2-pentyl-1,3-oxazolidine

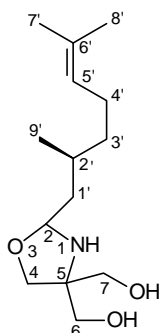
22

C $_{10}$ H $_{21}$ NO $_3$ MM = 203,28 g.mol $^{-1}$

Le composé attendu n'a pas été isolé.

5,5-dihydroxyméthyl-2- -1,3-oxazolidine

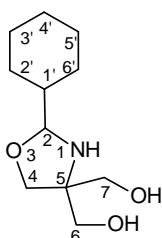
23

C $_{14}$ H $_{27}$ NO $_3$ MM = 257,37 g.mol $^{-1}$

Le composé attendu n'a pas été isolé.

5,5-dihydroxyméthyl-2-cyclohexyl-1,3-oxazolidine

24

C $_{11}$ H $_{21}$ NO $_3$ MM = 215,29 g.mol $^{-1}$

Le toluène est évaporé. Le résidu solide est repris dans de l'éther et filtré. Le composé **24** est isolé sous forme de poudre blanche. (6,98 g ; 79 % ; F = 112-113°C).

R_f : 0,30 (ether diéthylique / acétate d'éthyle 90:10 v/v).

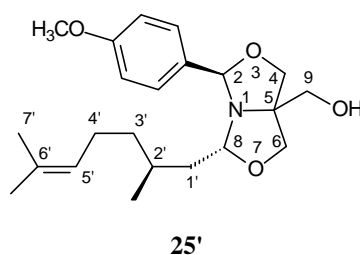
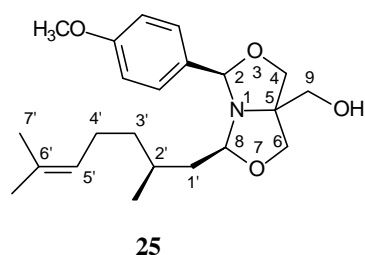
SM (Q-TOF) m/z : 216,2 $[M+H]^+$.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) J (Hz) : 0,94 à 1,80 (m, 11H, 2H-1', 2H-2', 2H-3', 2H-4', 2H-5', 2H-6') ; 3,26 et 3,32 (AB, 4H, 2H-6, 2H-7, $J = 10,8$) ; 3,43 et 3,46 (AB, 2H, 2H-4, $J = 7,8$) ; 4,05 (d, 1H, H-2, $J = 6,6$) ; 4,51 (pic élargi, 1H, OH) ; 4,71 (pic élargi, 1H, OH).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : entre 25,31 et 28,38 (C-2', C-3', C-4', C-5') ; 41,97 (C-1') ; 62,57 (C-6) ; 63,12 (C-7) ; 66,25 (C-5) ; 68,27 (C-4) ; 94,72 (C-2).

SYNTHESES DE BIS(OXAZOLIDINES) DISSYMETRIQUES

5-hydroxyméthyl- <i>cis</i> -2- <i>p</i> -méthoxybenzyl-8-[2(<i>R</i>),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	25
5-hydroxyméthyl- <i>trans</i> -2- <i>p</i> -méthoxybenzyl-8-[2(<i>R</i>),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane	25'



$C_{22}H_{33}NO_4$

MM = 375,50 $g \cdot mol^{-1}$

Méthode A – Le composé **19** (5 mmol, 1,2 g) est solubilisé dans 50 mL de toluène à reflux selon le procédé Dean-Stark. L'aldéhyde (5 mmol) est ensuite ajouté. Le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est repris dans de l'éther et le précipité formé est filtré. Le filtrat est évaporé. Les composés **25** et **25'** sont isolés par chromatographie sur gel de silice (éther diéthylique / cyclohexane, 60:40, v/v) sous forme d'huile (0,255 g ; 13,58 %).

R_f : 0,62 (éther diéthylique / éther de pétrole, 80:20, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 376,3 $[M+H]^+$.

Isomère *cis*-25

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz) : 0,90 (d, 6H, 3H-9'; $J = 6,6$) ; entre 1,11 et 1,45 (2 x m, 4H, 2H-3', 2H-4') ; entre 1,48 et 1,60 (m, 2H, H-2') ; 1,57 (s, 3H, 3H-7') ; 1,67 (s, 3H, 3H-8') ; entre 1,90 et 1,97 (m, 2H, 2H-1') ; 2,11 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,42 à 3,48 (m, 2H, 2H-9) ; 3,77 et 3,85 (AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 8,4$) ; 4,65 à 4,68 (m, 1H, H-8) ; 5,40 (s, 1H, H-2) ; 6,88 et 7,39 (2 x d, 4H, 4H-ar, $J = 8,1$).

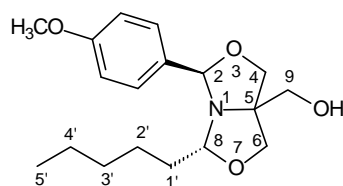
RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 17,64 (C-8') ; 19,76 (C-9') ; 25,69 (C-7') ; 25,35 (C-4') ; 29,09 (C-2') ; 37,25 (C-3') ; 42,92 (C-1') ; 55,25 (OCH_3) ; 65,51 (C-9) ; 71,95 (C-4, C-6) ; 74,63 (C-5) ; 96,86 (C-2) ; 97,32 (C-8) ; 113,84 et 128,81 (C-ar) ; 124,60 (C-5') ; 131,28 (C-6') ; 132,01 (C-ar-C-2) ; 159,82 (C-ar- OCH_3).

Isomère *trans*-25'

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,82 (d, 6H, 3H-9'; $J = 6,6$) ; entre 1,11 et 1,45 (2 x m, 4H, 2H-3', 2H-4') ; entre 1,48 et 1,60 (m, 2H, H-2') ; 1,57 (s, 3H, 3H-7') ; 1,65 (s, 3H, 3H-8') ; entre 1,90 et 1,97 (m, 2H, 2H-1') ; 2,11 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,42 à 3,48 (m, 2H, 2H-9) ; 3,74 et 4,03, 3,77 et 3,84, (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$ et 8,7) ; 4,65 à 4,68 (m, 1H, H-8) ; 5,42 (s, 1H, H-2) ; 6,88 et 7,39 (2 x d, 4H, 4H-ar, $J = 8,1$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 17,63 (C-8') ; 19,59 (C-9') ; 25,67 (C-7') ; 25,29 (C-4') ; 28,99 (C-2') ; 37,11 (C-3') ; 42,72 (C-1') ; 55,25 (OCH_3) ; 65,51 (C-9) ; 71,84 et 72,11 (C-4, C-6) ; 74,61 (C-5) ; 96,59 (C-2) ; 97,02 (C-8) ; 113,81 et 128,73 (C-ar) ; 124,56 (C-5') ; 131,21 (C-6') ; 131,94 (C-ar-C-2) ; 159,78 (C-ar- OCH_3)

5-hydroxyméthyl-*trans*-2-*p*-méthoxybenzyl-8-pentyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane 26'



$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

MM = 321,41 g.mol $^{-1}$

Méthode A – Le composé **19** (5 mmol, 1,2 g) est solubilisé dans 50 mL de toluène à reflux selon le procédé Dean-Stark. L'aldéhyde (5 mmol) est ensuite ajouté. Le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est repris dans de l'éther et le précipité formé est filtré. Le filtrat est évaporé. Le composé **26'** est isolé après purification par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 60:40, v/v) sous forme d'huile (0,36 g ; 22%).

Isomère *trans*-26'

R_f : 0,47 (éther de pétrole / éther diéthylique, 30:70, v/v).

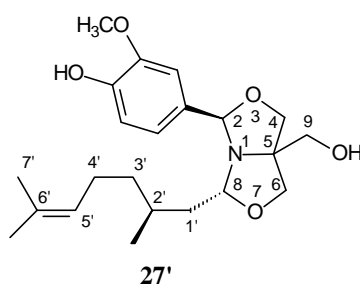
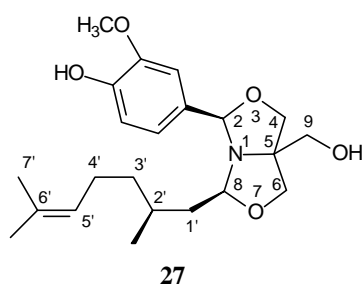
SM (Q-TOF) m/z : 322,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,85 (t, 3H, 3H-5', $J = 6,0$) ; 1,25 à 1,35 (m, 6H, 2H-2', 2H-3', 2H-4') ; 1,58 à 1,67 (m, 2H, 2H-1') ; 2,04 (pic large, 1H, OH) ; 3,44 et 3,46 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 3,74 et 4,04, 3,78 et 3,83, (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 4,56 (t, 1H, H-8) ; 5,42 (s, 1H, H-2) ; 6,88 et 7,40 (2 x d, 4H, 4H-ar, $J = 9,0$).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 13,94 (C-5') ; 22,56 (C-4') ; 24,41 (C-3') ; 31,60 (C-2') ; 35,50 (C-1') ; 55,29 (OCH_3) ; 65,41 (C-9) ; 71,44 et 72,12 (C-4, C-6) ; 74,75 (C-5) ; 97,08 (C-2) ; 98,25 (C-8) ; 113,84 et 127,90 (C-ar) ; 132,02 ($\underline{\text{C}}\text{-ar-C-2}$) ; 159,79 ($\underline{\text{C}}\text{-ar-OCH}_3$).

5-hydroxyméthyl-*cis*-2-[*p*-hydroxy-*m*-méthoxybenzyl]-8-[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane 27

5-hydroxyméthyl-*trans*-2-[*p*-hydroxy-*m*-méthoxybenzyl]-8-[2(*R*),6-diméthylhept-5-ényl]-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane 27'



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5$
MM = 391,50 g.mol $^{-1}$

Méthode « one-pot » – Le TRIS (0,5 g, 4,13 mmol) et la vanilline (0,63 g, 4,13 mmol) sont mis en réaction dans le méthanol (10 mL) à environ 40°C en présence de tamis moléculaire. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant toute une nuit. Le (*R*)-(+)-citronellal (0,64 mL, 4,13 mmol) est ensuite ajouté au milieu et le mélange est laissé sous agitation pendant 24 h. Le mélange est filtré et le méthanol est évaporé. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et le précipité formé est filtré. Le filtrat est ensuite évaporé. Les composés **27** et **27'** sont isolés après une chromatographie sur colonne de gel sur silice (éther de pétrole / éther diéthylique, 40:60, v/v) sous forme d'huile (0,080 g ; 5 %).

R_f : 0,28 et 017 (éther de pétrole / éther diéthylique, 20:80, v/v).

SM (Q-TOF) m/z : 392,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Isomère *cis*-27

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,92 (d, 6H, 3H-9'; $J = 6,6$) ; entre 1,11 et 1,43 (2 x m, 4H, 2H-3', 2H-4') ; entre 1,48 et 1,72 (m, 4H, H-2', 2H-1') ; 1,57 (s, 3H, 3H-7') ; 1,66 (s, 3H, 3H-8') ; 1,96 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,48 (s, 2H, 2H-9) ; 3,75 et 3,79, 3,78 et 3,86 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,66 à 4,67 (m, 1H, H-8) ; 5,39 (s, 1H, H-2) ; 6,87 et 7,01 (2 x m, 3H, 3H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 17,65 (C-8') ; 19,80 (C-9') ; 25,71 (C-7') ; 25,34 (C-4') ; 29,17 (C-2') ; 37,29 (C-3') ; 42,96 (C-1') ; 55,90 (OCH_3) ; 65,48 (C-9) ; 71,66 et 71,80 (C-4, C-6) ; 74,61 (C-5) ; 96,85 (C-2) ; 97,30 (C-8) ; 108,93, 114,30 et 119,82 (C-ar) ; 124,66 (C-5') ; 131,39 (C-6') ; 131,84 ($\underline{\text{C}}\text{-ar-C-2}$) ; 145,87 ($\underline{\text{C}}\text{-ar-OCH}_3$) ; 146,64 ($\underline{\text{C}}\text{-ar-OH}$).

Isomère *trans*-27'

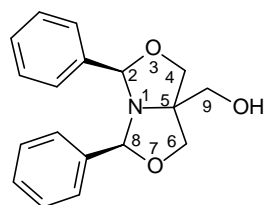
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) : 0,85 (d, 6H, 3H-9'; $J = 6,6$) ; entre 1,11 et 1,45 (2 x m, 4H, 2H-3', 2H-4') ; entre 1,48 et 1,60 (m, 2H, H-2') ; 1,57 (s, 3H, 3H-7') ; 1,64 (s, 3H, 3H-8') ; entre 1,90 et 1,97 (m, 2H, 2H-1') ; 1,96 (pic élargi, 1H, OH) ; 3,45 et 3,50 (AB, 2H, 2H-9, $J = 10,8$) ; 3,75 et 4,04, 3,78 et 3,85 (2 x AB, 4H, 2H-4, 2H-6, $J = 9,0$) ; 4,66 à 4,67 (m, 1H, H-8) ; 5,41 (s, 1H, H-2) ; 6,87 et 7,01 (2 x m, 3H, 3H-ar).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 17,65 (C-8') ; 19,58 (C-9') ; 25,70 (C-7') ; 25,32 (C-4') ; 28,87 (C-2') ; 37,12 (C-3') ; 42,72 (C-1') ; 55,90 (OCH_3) ; 65,47 (C-9) ; 72,02 et 72,17 (C-4, C-6) ; 74,59 (C-5) ; 96,61 (C-2) ; 97,00 (C-8) ; 108,84, 114,26 et 119,69 (C-ar) ; 124,51 (C-5') ; 131,21 (C-6') ; 131,77 (C-ar-C-2) ; 145,83 (C-ar- OCH_3) ; 146,64 (C-ar-OH).

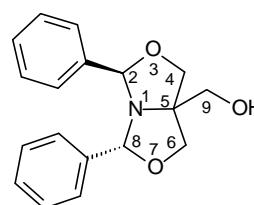
ANNEXES

ANNEXE 1 - Déplacements chimiques en RMN ^1H et ^{13}C des composés **2** et **2'**
(CDCl_3 , 600 MHz)

Tableau XL. Déplacements chimiques en RMN ^1H des des composés **2** et **2'** (CDCl_3 , 600 MHz).



Cis-2

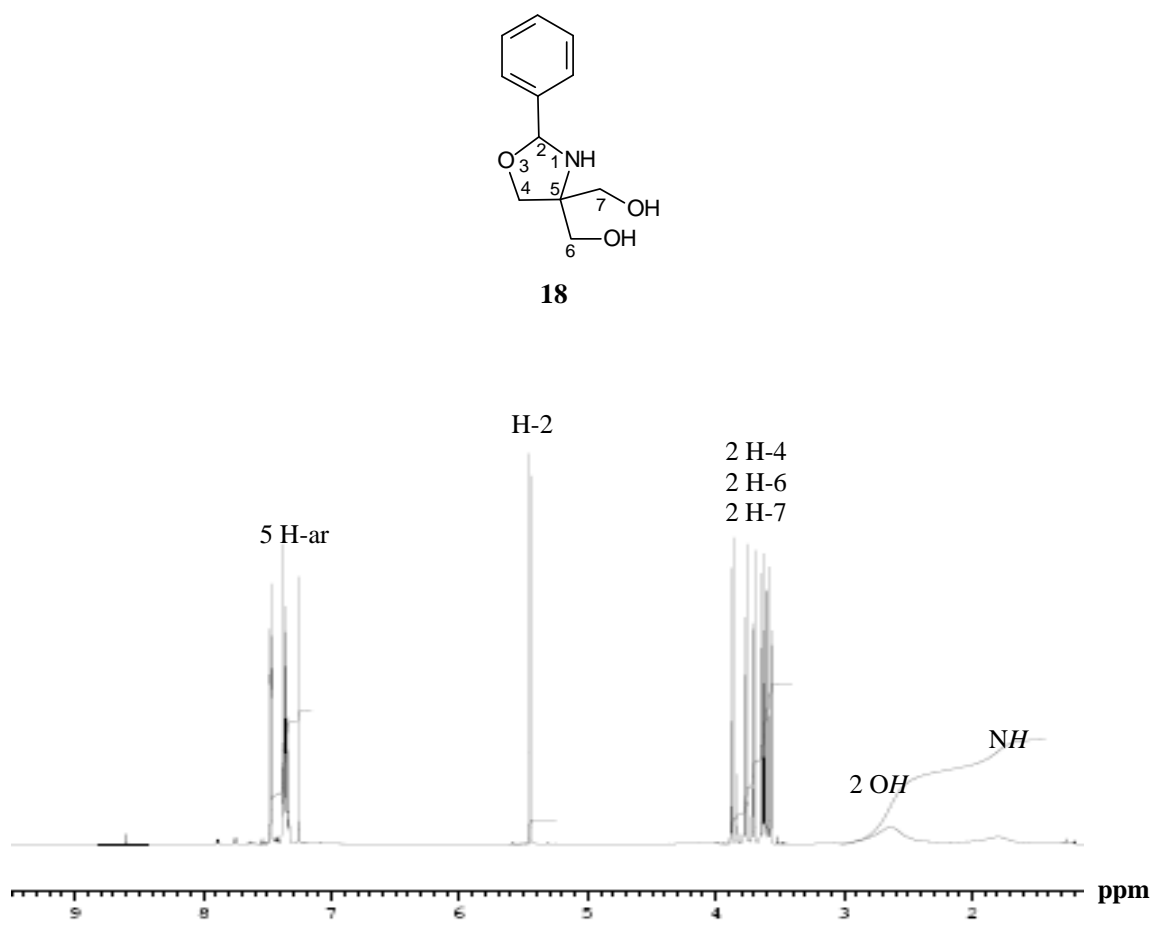


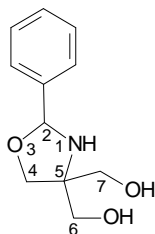
Trans-2'

Protons	$\delta(\text{ppm})$	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} (\text{Hz})$	$\delta(\text{ppm})$	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} (\text{Hz})$
H-2	5,65	s, 2 H	-	5,24	s, 1 H	-
H-8				5,54	s, 1 H	-
H-4	3,96 et 4,07	AB, 4 H	8,80	3,80 et 3,84	AB, 2 H	6,0
H-6				4,075 et 4,13	AB, 2 H	6,0
H-9	3,50	s, 2 H	-	3,65 et 3,70	ABX, 2 H	12,0
OH	1,86	s, 1 H	-	2,44	-	-
H-ar	7,35 à 7,5	m, 10 H	-	6,98 à 7,5	m, 10 H	-

Tableau XLI. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des composés **2** et **2'** (CDCl_3 , 150 MHz).

Carbone	<i>Cis-2</i>	<i>Trans-2'</i>
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2 ; C-8	97,35	93,19 et 94,56
C-4 ; C-6	72,64	71,71 et 74,30
C-5	75,0	74,31
C-9	65,43	64,81
C-ar	126,78 à 129,24	126,98 à 128,68
<u>C-ar-C-2</u> ; <u>C-ar-C-8</u>	139,55	134,12 et 140,05

ANNEXE 2 - Spectre de RMN ^1H du composé **18** (CDCl_3 , 600 MHz).Figure 20. Spectre RMN ^1H du composé **18** (CDCl_3 , 600 MHz).

ANNEXE 3 - Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **18 (CDCl_3 , 600 MHz)**
Tableau XLII. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé **18** (CDCl_3 ; 600 MHz).


Protons	$\delta(\text{ppm})$	Syst. et Int.	$ J_{\text{H-H}} (\text{Hz})$
H-2	5,45	s, 1 H	-
H-4	3,61 et 3,89	AB, 2 H	8,10
H-6	3,58 et 3,71	AB, 2 H	11,40
H-7	3,64 et 3,77	AB, 2 H	10,80
N-H	1,80	pic élargi, 1H	-
OH	2,64	pic élargi, 2 H	-
H-ar	7,26 à 7,48	m, 5 H	-

Liste des schémas

Schéma 1. Conversion des composés carbonylés en 1,3-oxazolidines et 1,3-thiazolidines.	11
Schéma 2. TRIS [®] (tris(hydroxyméthyl)aminométhane).	11
Schéma 3. Bis(oxazolidines) symétriques (type A) et dissymétriques (type B).	11
Schéma 4. Bis(oxazolidines) fonctionnalisées (type A').	12
Schéma 5. Exemples de monoterpènes oxygénés.	25
Schéma 6. Exemples de monoterpènes hydrocarbonés isomères.	26
Schéma 7. Exemples de sesquiterpènes.	26
Schéma 8. Synthèse de l'isolongifolénone.	27
Schéma 9. Composés organiques volatils attracteurs de moustiques.	29
Schéma 10. Bilan chimique de l'hydrogénation de l'huile essentielle de cataire <i>Nepeta cataria</i> L.	34
Schéma 11. Bilan chimique d'un traitement acide de l'huile essentielle <i>Eucalyptus citriodora</i>	35
Schéma 12. DEET et ses analogues aromatiques et non aromatiques, AI3-37220 et picaridine.	36
Schéma 13. Exemples de terpénoïdes dérivés de l' α -pinène et du β -pinène.	37
Schéma 14. Structures de sesquiterpènes.	38
Schéma 15. Proinsecticide dérivé de l'imidaclopride.	39
Schéma 16. Conversion d'une hormone stéroïdienne en oxazolidines.	40
Schéma 17. 3-Acétyle-2-(2',6'-diméthylheptène-5'-yl)-2-oxazolidine.	40
Schéma 18. Conversion d'un répulsif naturel en oxazolidines et thiazolidines.	40
Schéma 19. Voies de synthèses des bis(oxazolidines) symétriques.	43
Schéma 20. Protocoles de synthèse en série aromatique (méthodes A et B).	44
Schéma 21. Synthèse des dérivés de la vanilline 5-5'	46
Schéma 22. Protocoles de synthèse en série non aromatique (méthodes A et B).	52
Schéma 23. Voies de synthèse de bis(oxazolidine) fonctionnalisée dérivée du (<i>R</i>)-citronellal.	59
Schéma 24. Estérification des composés 6 et 7' (méthode E).	61
Schéma 25. Estérification des composés 2/2' et 8 (méthode E).	63
Schéma 26. Mécanisme général de l'hydrolyse des oxazolidines.	64
Schéma 27. Protocole de synthèse des précurseurs <i>O</i> -acyl-TRIS (9a-e) (méthode F).	65
Schéma 28. Réaction de cyclocondensation à partir du précurseur 9c avec l'hexanal (méthode G). ..	67
Schéma 29. Réaction de cyclocondensation à partir du précurseur 9c avec le (<i>R</i>)-citronellal (méthode G).	67
Schéma 30. Réaction de transfert du groupement acyle.	67
Schéma 31. Schéma général de synthèse du composé 14	68
Schéma 32. Ethérification du composé 8 (méthode H).	68
Schéma 33. Composé 11	69

Schéma 34. Hydrolyse du composé 10 (méthodes I et J).....	70
Schéma 35. Configuration du composé 12	71
Schéma 36. Condensation à partir du composé <i>O</i> -alkyl-TRIS 13 (méthode G).....	72
Schéma 37. Voies de synthèse des bis(oxazolidines) dissymétriques (type B).	75
Schéma 38. Equilibre tautomérique des oxazolidines.	76
Schéma 39. Schéma général de synthèse des oxazolidines 18-21	76
Schéma 40. Réaction de conversion de l'hexanal (méthode A et B).....	81
Schéma 41. Réaction de conversion du (<i>R</i>)-citronellal.....	82
Schéma 42. Synthèse du composé 24	82
Schéma 43. Bis(oxazolidines) dissymétriques dérivées du (<i>R</i>)-citronellal.....	85
Schéma 44. Réaction <i>one pot</i> de synthèse de bis(oxazolidines) dissymétriques.	85
Schéma 45. Synthèse des composés 25 et 25'	86
Schéma 46. Synthèse du composé 26'	89
Schéma 47. Synthèse du conjugué vanilline-(<i>R</i>)-citronellal (méthode A).....	90
Schéma 48. Synthèse <i>one pot</i> du conjugué vanilline-(<i>R</i>)-citronellal.	91
Schéma 49. Equilibre anomérique des dérivés du D-glucopyranose.....	97
Schéma 50. Equilibre conformationnel des dérivés du glucopyranose.	97
Schéma 51. Conséquences structurales de l'effet anomère dans le D-glucopyranose.....	98
Schéma 52. Hydrolyse de l'anomère α d'un glucoside.	98
Schéma 53. Représentation de l'effet anomère généralisé.	99
Schéma 54. Spirofungines A et B.	99
Schéma 55. Effet <i>exo</i> -anomère dans les anomères α et β du D-glucopyranosylamines.	100
Schéma 56. Exemples de systèmes N—C—X (X = O ; S).	100
Schéma 57. Effet <i>endo</i> -anomère et conformation enveloppe 3E des 1,3-oxazolidines.....	101
Schéma 58. Représentation tridimensionnelle des deux diastéréoisomères <i>cis-2</i> et <i>trans-2'</i>	101
Schéma 59. Différence d'énergie des diastéréoisomères <i>cis-2</i> et <i>trans-2'</i>	102
Schéma 60. Mécanisme catalysé de l'ouverture régiosélective des 1,3- <i>N,X</i> -hétérocycles.	103
Schéma 61. Equilibre tautomérique des 1,3-oxazolidines.	103
Schéma 62. Schéma général de synthèse des oxazolidines par cyclocondensation.....	104
Schéma 63. Equilibre tautomérique des dérivés du 2-aminopropanol et du 3-aminobutanol.	106
Schéma 64. Equilibre tautomérique des dérivés du 3-amino- et 2-aminopropanol.	107
Schéma 65. Formes de résonance en série aromatique de l'imine 19'	110
Schéma 66. Mécanisme de formation des bis(oxazolidines).	113
Schéma 67. Stabilité relative des conformations du bicyclic <i>cis-2</i>	116

Liste des figures

Figure 1. Cycle de transmission des maladies infectieuses.	15
Figure 2. Positionnement de la lutte anti-vectorielle et de la prévention.	17
Figure 3. Les différentes approches de la lutte anti-vectorielle.	17
Figure 4. Mécanisme d'action du DEET contre <i>Anopheles gambiae</i>	31
Figure 5. Illustration d'une stratégie de prodrogues pour l'application d'agent administré.	39
Figure 6. Spectre RMN ¹ H du composé 2 (CDCl ₃ , 600 MHz).	48
Figure 7. Spectre RMN ¹ H du composé 2' (CDCl ₃ , 600 MHz).	49
Figure 8. Spectre RMN ¹ H du composé 6 (CDCl ₃ ; 600 MHz).	55
Figure 9. Spectre RMN ¹ H du composé 7' (CDCl ₃ ; 600 MHz).	56
Figure 10. Spectre de RMN ¹ H du composé 7'a (CDCl ₃ , 600 MHz).	62
Figure 11. Spectre en RMN ¹ H du composé 9b (D ₂ O, 600 MHz).	66
Figure 12. Spectre en RMN ¹ H du composé 12 (CDCl ₃ , 600 MHz).	71
Figure 13. Spectre RMN ¹ H du mélange 18 et 18' (DMSO-d ₆ , 600 MHz).	78
Figure 14. Spectre RMN ¹ H du composé 24 (DMSO-d ₆ , 600 MHz).	83
Figure 15. Spectre de RMN ¹ H du mélange des composés 25 et 25' (CDCl ₃ , 600 MHz).	87
Figure 16. Portion de spectre de RMN ¹ H du mélange 27/27' (CDCl ₃ , 600 MHz).	91
Figure 17. Représentation tridimensionnelle des composés <i>cis-2</i> et <i>trans-2'</i>	115
Figure 18. Représentation tridimensionnelle des diastéréoisomères <i>cis-7</i> et <i>trans-7'</i>	116
Figure 19. Représentation tridimensionnelle des composés <i>cis-25</i> et <i>trans-25'</i>	117
Figure 20. Spectre RMN ¹ H du composé 18 (CDCl ₃ , 600 MHz).	162

Liste des tableaux

Tableau I. Vecteurs et maladies transmises.	16
Tableau II. Caractéristiques des répulsifs synthétiques.	21
Tableau III. Caractéristiques de quelques huiles essentielles.	23
Tableau III (suite). Caractéristiques de quelques huiles essentielles.	24
Tableau IV. Activité d'huiles essentielles et du mélange synthétique des composés majoritaires.	28
Tableau V. Composition chimique et activité de deux chémotypes de <i>Nepeta cataria</i>	28
Tableau VI. Durée de protection de l'huile essentielle de cataire hydrogénée.	35
Tableau VII. Objectifs de l'approche de prodrogues.	38
Tableau VIII. Synthèse des dérivés aromatiques 2-4 et 2'-4'	45
Tableau IX. Synthèse des dérivés de la vanilline 5 et 5' (méthodes A, B, C et D).	47
Tableau X. Déplacements chimiques en RMN ¹ H des signaux caractéristiques des composés 3 et 3' (CDCl ₃ , 600 MHz).	50
Tableau XI. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C des signaux caractéristiques des composés 3 et 3' (CDCl ₃ , 150 MHz).	50
Tableau XII. Déplacements chimiques en RMN ¹ H des signaux caractéristiques des composés 5 et 5' (CDCl ₃ , 600 MHz).	51
Tableau XIII. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C des signaux caractéristiques des composés 5 et 5' (CDCl ₃ , 150 MHz).	51
Tableau XIV. Synthèse des dérivés non aromatiques 6, 7' et 8	52
Tableau XV. Optimisation de la méthode B pour la synthèse du dérivé 6	53
Tableau XVI. Déplacements chimiques en RMN ¹ H des signaux caractéristiques du composé 6 (CDCl ₃ , 600 MHz).	55
Tableau XVII. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C des signaux caractéristiques du composé 6 (CDCl ₃ , 150 MHz).	56
Tableau XVIII. Déplacements chimiques en RMN ¹ H des signaux caractéristiques du composé 7' (CDCl ₃ , 600 MHz).	57
Tableau XIX. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C du composé 7' (CDCl ₃ , 150 MHz).	58
Tableau XX. Rendements de la synthèse d'esters des dérivés 6 et 7' (méthode E).	61
Tableau XXI. Rendements de la synthèse d'esters des dérivés 2/2' et 8 (méthode E).	64
Tableau XXII. Rendement de la synthèse des précurseurs <i>O</i> -acyl-TRIS 9a-e (méthode F).	65
Tableau XXIII. Synthèse des monooxazolidines 18-21	77
Tableau XXIV. Déplacements chimiques en RMN ¹ H du composé 18 (DMSO-d ₆ ; 600 MHz).	79
Tableau XXV. Déplacements chimiques en RMN ¹ H du composé 21 (DMSO-d ₆ ; 600 MHz).	80
Tableau XXVI. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C du composé 21 (DMSO-d ₆ ; 150 MHz).	80
Tableau XXVII. Déplacements chimiques en RMN ¹ H du composé 24 (DMSO-d ₆ , 600 MHz).	84
Tableau XXVIII. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C du composé 24 (DMSO-d ₆ , 150 MHz).	84

Tableau XXIX. Déplacements chimiques en RMN ^1H des composés 25 et 25' (CDCl_3 , 600 MHz)..	88
Tableau XXX. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés 25 et 25' (CDCl_3 , 150 MHz).....	88
Tableau XXXI. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé 26' (CDCl_3 , 600 MHz).	89
Tableau XXXII. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des signaux caractéristiques du composé 26' (CDCl_3 , 150 MHz).	90
Tableau XXXIII. Déplacements chimiques RMN ^1H des composés 27 et 27' (CDCl_3 ; 600 MHz)..	92
Tableau XXXIV. Déplacements chimiques RMN ^{13}C des signaux caractéristiques des composés 27 et 27' (CDCl_3 ; 150 MHz).....	93
Tableau XXXV. Effets de solvant sur l'équilibre tautomérique.	105
Tableau XXXVI. Equilibre tautomérique des 2-aryl-1,3-oxazolidines et des 2-aryl-1,3-oxazines. ...	106
Tableau XXXVII. Proportion imine : cycle des dérivés du squelette éthanolamine (CDCl_3).....	107
Tableau XXXVIII. Equilibre tautomérique de monocycles dérivés du TRIS.	109
Tableau XXXIX. Proportion relative des diastéréoisomères <i>cis</i> et <i>trans</i> des bis(oxazolidines).....	114
Tableau XL. Déplacements chimiques en RMN ^1H des des composés 2 et 2' (CDCl_3 , 600 MHz)....	160
Tableau XLI. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C des composés 2 et 2' (CDCl_3 , 150 MHz).....	161
Tableau XLII. Déplacements chimiques en RMN ^1H du composé 18 (CDCl_3 ; 600 MHz).	163

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. H. Townson, MB. Nathan, M. Zaim, P. Guillet, L. Manga, R. Bos and M. Kindhauser, Exploiting the potential of vector control for disease prevention. *Bulletin of the World Health Organization*, **2005**, 83, 942-947.
2. A. Martinez, Synthèse et caractérisation de thiazolidines et d'oxazolidines dérivées d' α -aminoacides naturels - intérêt dans une approche de prodrogues de répulsifs naturels. Thèse Université La Réunion, **2009**
3. P. Abgueguen and E. Pichard, Arboviroses : notions générales et particularités des principales infections. *Revue Française des Laboratoires*, **2000**, 321, 31-35.
4. A. Chippaux, Généralités sur arbovirus et arboviroses. Overview of arbovirus and arbovirosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **2003**, 33, 377-384.
5. F. Pagès, V. Corbel and C. Paupy, *Aedes albopictus* : chronique d'un vecteur expansionniste. *Med. Trop.*, **2006**, 66, 226-228.
6. C. C. Jansen and N. W. Beebe, The dengue vector *Aedes aegypti* : what comes next. *Microbes and Infection*, **2010**, 12, 272-279.
7. B. L. Ligon, Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: A review of the history, transmission, treatment and prevention. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, **2004**, 16, 60-65.
8. A. Bourgeade and B. Marchou, Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. Yellow fever, Dengue, Japanese encephalitis and West Nile virus infection: four major arbovirus diseases. *Med. Maladies Infect.*, **2003**, 33, 385-395.
9. T. P. Monath, Yellow fever. *Medicine*, **2005**, 33, 21-23.
10. J. P. Boutin, Le chikungunya à La Réunion en 2006. *Med. Trop.*, **2006**, 66, 221-225.
11. B. L. Ligon, Reemergence of an unusual disease : the chikungunya epidemic. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, **2006**, 17, 99-104.
12. G. Pialoux, B. A. Gaüzère and M. Strobel, Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. Chikungunya virus infection : review through an epidemic. *Med. Maladies Infect.*, **2006**, 36, 253-263.
13. G. Pialoux, B.-A. Gaüzère, S. Jauréguiberry and M. Strobel, Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect. Dis.*, **2007**, 7, 319-327.
14. C. Paupy, H. Delatte, L. Bagny, V. Corbel and D. Fontenille, *Aedes albopictus*, an arbovirus vector : from the darkness to the light. *Microbes and Infection*, **2009**, 11, 1177-1185.
15. P. Gallian, X. De Lamballerie, P. De Micco and G. Andreu, Le virus West Nile : généralités et implications en transfusion sanguine. *Transf. Clin. Biol.*, **2005**, 12, 11-17.
16. R. S. Makar and C. P. Stowell, West Nile virus : an emerging infection in transfusion medicine. *Clinical Microbiology Newsletter*, **2004**, 26, 65-70.
17. F. Pages, E. Orlandi-Pradines and V. Corbel, Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Med. Maladies Infect.*, **2007**, 37, 153-161.
18. G. Pasvol, Malaria. *Medicine*, **2005**, 33, 39-43.

19. E. Casalino, Paludisme. *EMC - Médecine*, **2004**, 1, 580-591.
20. M. Jacobs, Dengue, *Medicine*, **2005**, 33, 18-20.
21. S. B. Halstead, Dengue. *Lancet*, **2007**, 370, 1644-1652.
22. M. M. Fassi Fehri, Les maladies émergentes, dérives des rapports de l'homme avec la nature. Edition Scriptura, **2001**.
23. S. Harrus and G. Baneth, Drivers for the emergence and re-emergence of vector-borne protozoal and bacterial diseases. *Int. J. Parasitol.*, **2005**, 35, 1309-1318.
24. E. K.-W. Hui, Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes and Infection*, **2006**, 8, 905-916.
25. Organisation Mondiale de la Santé, La lutte antivectorielle : méthodes à usage individuel et communautaire, Genève, **1999**.
26. S. Cumberland, Mosquito wars. *Bull World Health Organ*, **2009**, 87, 167-168.
27. H. De Barjac, Un nouveau candidat à la lutte biologique contre les moustiques : *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*. *BioControl*, **1978**, 23, 309-319.
28. G. Sabatinelli, S. Blanchy, G. Majori and M. Papakay, Impact de l'utilisation du poisson larvivoire *Poecilia reticulata* sur la transmission du paludisme en RFI des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, **1991**, 66, 84-88.
29. Organisation Mondiale de la Santé, Règlement sanitaire international, **2005**.
30. F. Sorge, P. Imbert, C. Laurent, P. Minodier, A. Banerjee, F. Khelfaoui, N. Guérin and D. Gendrel, Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges, *Archives de pédiatrie*, **2007**, 14, 1442-1450.
31. Organisation Mondiale de la Santé, Moustiquaires imprégnées d'insecticide : Manuel d'utilisation à l'intention des responsables des programmes nationaux de lutte antipaludique. **2003**.
32. M. S. Fradin, Mosquitoes and Mosquito Repellents: a clinician's guide. *Ann. Intern. Med.*, **1998**, 128, 931-940.
33. M. Coosemans and P. Guillet, La protection du voyageur contre les piqûres de moustiques. *Med. Maladies Infect.*, **1999**, 29, S390-S396.
34. R. K. Gupta and L. C. Rutledge, Role of repellents in vector control and disease prevention. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1994**, 50, 82-86.
35. C. Peterson and J. Coats, Insect repellents : past, present and future. *Pesticide Outlook*, **2001**, 12, 154-158.
36. G. Nentwig, Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol. Res.*, **2003**, 90, S40-S48.
37. S. J. Moore and M. Debboun, History of insect repellents in *Insect repellents : Principles, Methods and Uses*, ed. CRC. Press, **2006**, pp. 3-29.

38. N. Boulanger, Quelles mesures de prévention primaire peut-on proposer pour éviter une borréliose de Lyme ? *Med. Maladies Infect.*, **2007**, *37*, 456-462.
39. P. Combemale, La prescription des répulsifs. *Med.Trop.*, **2001**, *61*, 99-103.
40. P. Belton, An acoustic evaluation of electronic mosquito repellents. *Mosquito News*, **1981**, *41*, 751-755.
41. V. G. Dethier, B. L. Browne and C. N. Smith, The designation of chemicals in terms of the responses they elicit from insects. *J. Econ. Entomol.*, **1960**, *53*, 134-136.
42. S. S. Rao, S. Prakash, S. Kumar, U. Kaveeshwar, B. K. Bhattacharya, D. K. Jaiswal and K. M. Rao, Toxicologic studies of an insect repellent *N, N*-diethylphenylacetamide. *Indian J. Med. Res.*, **1987**, *85*, 626-633.
43. S. S. Rao and K. M. Rao, Insect repellent *N,N*-diethylphenylacetamide : an update. *J. Med. Entomol.*, **1991**, *28*, 303-306.
44. G. Pucetti, IR3535 (Ethyl Butylacetylaminopropionate) in *Insect repellents : Principles, Methods and Uses*, ed. CRC. Press, **2006**, pp. 353-360.
45. C. Costantini, A. Badolo and E. Ilboudo-Sanogo, Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2004**, *98*, 644-652.
46. F. B. Antwi, L. M. Shama and R. K. D. Peterson, Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regul. Toxicol. Pharm.*, **2008**, *51*, 31-36.
47. T. M. Katz, J. H. Miller and A. A. Hebert, Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2008**, *58*, 865-871.
48. Directive 98/8/CE, *Official Journal of the European Communities*, **2009**.
49. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, **1er Juin 2010**.
50. L. S. Nerio, J. Olivero-Verbel and E. Stashenko, Repellent activity of essential oils: a review. *Bioresource Technol.*, **2010**, *101*, 372-378.
51. D. R. Barnard, U. R. Bernier, R.-d. Xue and M. Debboun, Standard methods for testing mosquito repellents in *Insect Repellents : Principles, Methods and Uses*, ed. CRC Press, **2006**, pp. 103-110 et références citées.
52. M. A. Ansari, P. Vasudevan, M. Tandon and R. K. Razdan, Larvicidal and mosquito repellent action of peppermint (*Mentha piperita*) oil. *Bioresource Technol.*, **2000**, *71*, 267-271.
53. A. Tawatsin, S. D. Wratten, R. R. Scott, U. Thavara and Y. Techadamrongsin, Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J. Vector. Ecol.*, **2001**, *26*, 76-82.
54. P. Awasthi and S. Dixit, Chemical composition of *Curcuma Longa* leaves and rhizome oil from the plains of Northern India. *J Young Pharmacists* **2009**, *1*, 312-316.

55. M. O. Omolo, D. Okinyo, I. O. Ndiege, W. Lwande and A. Hassanali, Repellency of essential oils of some Kenyan plants against *Anopheles gambiae*. *Phytochemistry*, **2004**, *65*, 2797-2802.
56. J. O. Odalo, M. O. Omolo, H. Malebo, J. Angira, P. M. Njeru, I. O. Ndiege and A. Hassanali, Repellency of essential oils of some plants from the Kenyan coast against *Anopheles gambiae*. *Acta Tropica*, **2005**, *95*, 210-218.
57. V. Prajapati, A. K. Tripathi, K. K. Aggarwal and S. P. S. Khanuja, Insecticidal, repellent and oviposition-deterrent activity of selected essential oils against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Bioresource Technol.*, **2005**, *96*, 1749-1757.
58. Y. G. Gillij, R. M. Gleiser and J. A. Zygadlo, Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. *Bioresource Technol.*, **2008**, *99*, 2507-2515.
59. W. Choochote, U. Chaithong, K. Kamsuk, A. Jitpakdi, P. Tippawangkosol, B. Tuetun, D. Champakaew and B. Pitasawat, Repellent activity of selected essential oils against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, **2007**, *78*, 359-364.
60. T. Pushpanathan, A. Jebanesan, M. Govindarajan, The essential oil of *Zingiber officinalis* Linn (Zingiberaceae) as a mosquito larvicidal and repellent agent against the filarial vector *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *Parasitol. Res.*, **2008**, *102*, 1289-1291.
61. F. A. C. de Mendonça, K. F. S. da Silva, K. K. dos Santos, K. A. L. R. Júnior and A. E. G. Sant'Ana, Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, **2005**, *76*, 629-636.
62. B. K. Tyagi, A. K. Shahi and B. L. Kaul, Evaluation of repellent activities of *Cymbopogon* essential oils against mosquito vectors of Malaria, Filariasis and Dengue Fever in India. *Phytomedicine*, **1998**, *5*, 324-329.
63. T. Pushpanathan, A. Jebanesan and M. Govindarajan, Larvicidal, ovidal and repellent activities of *Cymbopogon citratus* Stapf (Graminae) essential oil against the filarial mosquito *Culex quinquefasciatus* (Say) (Diptera : Culicidae). *Trop. Biomed.*, **2006**, *23*, 208-212.
64. W.-S. Choi, B.-S. Park, S.-K. Ku and S.-E. Lee, Repellent activities of essential oils and monoterpenes against *Culex pipiens pallens*. *J. Am. Mosquito Contr. Assoc.*, **2002**, *18*, 348-351.
65. A. Hebeish, M. M. G. Fouda, I. A. Hamdy, S. M. El-Sawy and F. A. Abdel-Mohdy, Preparation of durable insect repellent cotton fabric: Limonene as insecticide. *Carbohydr. Polym.*, **2008**, *74*, 268-273.
66. W. J. Silva, G. A. A. Dória, R. T. Maia, R. S. Nunes, G. A. Carvalho, A. F. Blank, P. B. Alves, R. M. Marçal and S. C. H. Cavalcanti, Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: Alternatives to environmentally safe insecticides. *Bioresource Technol.*, **2008**, *99*, 3251-3255.
67. A. Zhang, J. A. Klun, S. Wang, J. F. Carroll and M. Debboun, Isolongifolenone : a novel sesquiterpene repellent of ticks and mosquitoes. *J. Med. Entomol.* , **2009**, *46*, 100-106.
68. T. B. C. D. Silva, V. L. Alves, L. V. H. Mendonça, L. M. Conserva, E. M. M. d. Rocha, E. H. A. Andrade and R. P. L. Lemos, Chemical constituents and preliminary antimalarial activity of *Humiria balsamifera*. *Pharm. Biol.*, **2004**, *42*, 94-97.
69. A. Zhang, J. Carroll, S. Wang and Klun, Methods for preparing isolongifolenone and its use in repelling arthropods. US Patent 7378557, **2008**

70. A. Lucia, S. Licastro, E. Zerba, P. G. Audino and H. Masuh, Sensitivity of *Aedes aegypti* adults (Diptera: Culicidae) to the vapors of *Eucalyptus* essential oils. *Bioresource Technol.*, **2009**, *100*, 6083-6087.
71. A. F. Traboulsi, S. El-Haj, M. Tueni, K. Taoubi, N. A. Nader and A. Mrad, Repellency and toxicity of aromatic plant extracts against the mosquito *Culex pipiens molestus* (Diptera: Culicidae). *Pest Manag. Sci.*, **2005**, *61*, 597-604.
72. M. A. Birkett, A. Hassanali, S. Hoglund, J. Pettersson and J. A. Pickett, Repellent activity of catmint, *Nepeta cataria*, and iridoid nepetalactone isomers against Afro-tropical mosquitoes, ixodid ticks and red poultry mites. *Phytochemistry*, **2011**, *72*, 109-114.
73. T.-T. Nhu-Trang, H. Casabianca and M.-F. Grenier-Loustalot, Authenticity control of essential oils containing citronellal and citral by chiral and stable-isotope gas-chromatographic analysis, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2006**, *386*, 2141-2152.
74. S. P. Carroll and J. Loye, PMD, a registered botanical mosquito repellent with DEET-like efficacy. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.*, **2006**, *22*, 507-514.
75. Y. Trongtokit, C. F. Curtis and Y. Rongsriyam, Efficacy of repellent products against cages free flying *Anopheles stephensi* mosquitoes. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, **2005**, *36*, 1423-1431.
76. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006, **2006**, 23-24.
77. S. B. McIver, Fine structure of antennal grooved pegs of the mosquito *Aedes aegypti*. *Cell. Tiss. Res.*, **1974**, *153*, 327-337.
78. A. Amer and H. Mehlhorn, The sensilla of *Aedes* and *Anopheles* mosquitoes and their importance in repellency. *Parasitol. Res.*, **2006**, *99*, 491-499.
79. U. R. Bernier, D. L. Kline and K. H. Posey, Human emanations and related natural compounds that inhibit mosquito host-finding abilities in *Insect repellents, Principles, Methods and Uses*, CRC Press, **2006** pp. 77-94.
80. R. K. Keswani and J. R. Bellare, A review of mosquito attraction studies : important parameters and techniques. *Res. J. Parasitol.*, **2006**, *1*, 31-41.
81. W. Takken and D. Kline, Carbon dioxide and 1-octen-3-ol as mosquito attractants. *J. Am. Mosq. Contr. Assoc.*, **1989**, *5*, 311-316.
82. T. Dekker, M. Geier and R. T. Cardé, Carbon dioxide instantly sensitizes female yellow fever mosquitoes to human skin odours. *J. Exp. Biol.*, **2005**, *208*, 2963-2972.
83. J. Meijerink and J. J. A. van Loon, Sensitivities of antennal olfactory neurons of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* to carboxylic acids. *J. Insect Physiol.*, **1999**, *45*, 365-373.
84. J. Meijerink, M. A. H. Braks, A. A. Brack, W. Adam, T. Dekker, M. A. Posthumus, T. A. V. Beek and J. J. A. V. Loon, Identification of olfactory stimulants for *Anopheles gambiae* from human sweat samples. *J. Chem. Ecol.*, **2000**, *26*, 1367-1382.

85. J. Meijerink, M. A. H. Braks and J. J. A. Van Loon, Olfactory receptors on the antennae of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* are sensitive to ammonia and other sweat-borne components. *J. Insect Phys.*, **2001**, *47*, 455-464.
86. D. L. Kline, U. R. Bernier, K. H. Posey and D. R. Barnard, Olfactometric evaluation of spatial repellents for *Aedes aegypti*. *J. Med. Entomol.*, **2003**, *40*, 463-467.
87. M. T. Gillies, The role of carbon dioxide in host-finding by mosquitoes (Diptera:Culicidae): a review. *Bulletin of Entomological Research*, **1980**, *70*, 525-553.
88. T. Dekker, B. Steib, R. T. Cardé and M. Geier, L-lactic acid : a human-signifying host cue for the anthropophilic mosquito *Anopheles gambiae*. *Med. Vet. Entomol.*, **2002**, *16*, 91-98.
89. D. F. Hoel, D. L. Kline, S. A. Allan and A. Grant, Evaluation of carbon dioxide, 1-octen-3-ol, and lactic acid as bait in mosquito magnetTM pro traps for *Aedes albopictus* in North central Florida. *J. Am. Mosquito Contr. Assoc.*, **2007**, *23*, 11-17.
90. E. E. Davis, Insect repellents : concepts of their mode of action relative to potential sensory mechanisms in mosquitoes (Diptera: Culicidae). *J. Med. Entomol.*, **1985**, *22*, 237-243.
91. L. Garson and M. Winnike, Relationships between insect repellency and chemical and physical parameters - A review. *J. Med. Entomol.*, **1968**, *5*, 339-352.
92. M. De Bruyne and T. C. Baker, Odor detection in insects : volatile codes. *J. Chem. Ecol.*, **2008**, *34*, 882-897.
93. A. Dahanukar, E. A. Hallem and J. R. Carlson, Insect chemoreception. *Current Opinion in Neurobiology*, **2005**, *15*, 423-430.
94. R. A. Holt, M. G. Subramanian, A. Halpern and et al., The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*, *Science*, **2002**, *298*, 129-149.
95. Y. Xia and L. J. Zwiebel, Identification and characterization of an odorant receptor from the West Nile Virus mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Insect Biochem. Molec. Biol.*, **2006**, *36*, 169-176.
96. M. Ditzgen, M. Pellegrino and L. B. Vosshall, Insect odorant receptors are molecular targets of the insect repellent DEET, *Science*, **2008**, *319*, 1838-1842.
97. S. M. V. Corbel, C. Pennetier, D. Fournier, J. Stojan, E. Girard, M. Dimitrov, J. Molgó, JM Hougard and B. Lapied, Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent DEET. *BMC Biol.*, **2009**, *7*, 47.
98. S. J. Moore, A. Lenglet and N. Hill, Plant-based insect repellents in *Insect Repellents : Principles, Methods and Uses*, ed. CRC Press, **2006**, pp. 275-303 et références citées.
99. A. Amer and H. Melhorn, Repellency effect of forty-one essential oils against *Aedes*, *Anopheles* and *Culex* mosquitoes. *Parasitol. Res.*, **2006**, *99*, 478-490.
100. T. K. Maji, I. Baruah, S. Dube and M. R. Hussain, Microencapsulation of *Zanthoxylum limonella* oil (ZLO) in glutaraldehyde crosslinked gelatin for mosquito repellent application. *Bioresource Technol.*, **2007**, *98*, 840-844.

101. U. Sakulku, O. Nuchuchua, N. Uawongyart, S. Puttipipatkachorn, A. Soottitantawat and U. Ruktanonchai, Characterization and mosquito repellent activity of citronella oil nanoemulsion. *Int. J. Pharm.*, **2009**, 372, 105-111.
102. M. M. M. Specos, J. J. García, J. Tornesello, P. Marino, M. D. Vecchia, M. V. D. Tesoriero and L. G. Hermida, Microencapsulated citronella oil for mosquito repellent finishing of cotton textiles. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2010**, 104, 653-658.
103. R. N'Guessan, B. G. J. Knols, C. Pennetier and M. Rowland, DEET microencapsulation : a slow-release formulation enhancing the residual efficacy of bed nets against malaria vectors. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2008**, 102, 259-262.
104. G. B. Kasting, V. D. Bhatt and T. J. Speaker, Microencapsulation decreases the skin absorption of *N,N*-diethyl-m-toluamide (DEET). *Toxicol In Vitro*, **2008**, 22, 548-552.
105. A. A. Khan, H. I. Maibach and D. L. Skidmore, Addition of perfume fixatives to mosquito repellents to increase protection time. *Mosquito News*, **1975**, 35, 23-26.
106. N. G. Das, D. R. Nath, I. Baruah, P. K. Talukdar and S. C. Das, Field evaluation of herbal mosquito repellents. *J. Commun. Dis.*, **1999**, 31, 241-245.
107. N. G. Das, I. Baruah, P. K. Talukdar and S. C. Das, Evaluation of botanicals as repellents against mosquitoes. *J. Vect. Borne Dis.*, **2003**, 40, 49-53.
108. W. Choochote, U. Chaithong, K. Kamsuk, A. Jitpakdi, P. Tippawangkosol, B. Tuetun, D. Champakaew, B. Pitasawat, Repellent activity of selected essential oils against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, **2007**, 78, 359-364.
109. C. Pennetier, V. Corbel, P. Boko, A. Odjo, R. N'Guessan, B. Lapied and J. Hougard, Synergy between repellents and non-pyrethroid insecticides strongly extends the efficacy of treated nets against *Anopheles Gambiae*. *Malaria Journal* **2007**, 6, 38.
110. C. Pennetier, V. Corbel and J.-M. Hougard, Combination of a non-pyrethrinoid insecticide and a repellent : a new approach for controlling knockdown-resistant mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2005**, 72 739-744.
111. N. C. Spero, Y. I. Gonzalez, M. A. Scialdone and D. L. Hallahan, Repellency of hydrogenated catmint oil formulations to black flies and mosquitoes in the field. *J. Med. Entomol.*, **2008**, 45, 1080-1086.
112. B. U. Barnard, K.H. Posey, R. D. Xue, Repellency of IR3535, KBR3023, para-menthane-3,8-diol and DEET to black salt marsh mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Everglades National Park. *J. Med. Entomol.*, **2002**, 39, 895-899.
113. J. Drapeau, M. Rossano, D. Touraud, U. Obermayr, M. Geier, A. Rose and W. Kunz, Green synthesis of *para*-Menthane-3,8-diol from *Eucalyptus citriodora* : applications for repellent products. *C. R. Chimie*, **2011**, 14, 629-635.
114. L. Raodhaouse, Laboratory studies on insect repellency. *Can. J. Zool.*, **1953**, 31, 535-546.
115. D. Piper, R. Hall and G. Wright, Chemistry of insect repellents. *Chem. Can.*, **1951**, 3, 97-98.
116. H. Rayner and R. Wright, Far infrared spectra of mosquito repellent. *Can. J. Entomol.*, **1966**, 98, 76-80.

117. A. R. Katritzky, D. A. Dobchev, I. Tulp, M. Karelson and D. A. Carlson, QSAR study of mosquito repellents using Codessa Pro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2306-2311.
118. J. A. Klun, W. F. Schmidt and M. Debboun, Stereochemical effects in an insect repellent, *J. Med. Entomol.*, **2001**, *38*, 809-812.
119. D. Ma, A. K. Bhattacharjee, R. K. Gupta and J. M. Karle, Predicting mosquito repellent potency of *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) analogs from molecular electronic properties, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1999**, *60*, 1-6.
120. R. Natarajan, S. C. Basak, A. T. Balaban, J. A. Klun and W. F. Schmidt, Chirality index, molecular overlay and biological activity of diastereoisomeric mosquito repellents. *Pest. Manag. Sci.*, **2005**, *61* 1193-1201.
121. R. Natarajan, S. C. Basak, D. Mills, J. J. Kraker and D. M. Hawkins, Quantitative Structure-activity Relationship modeling of mosquito repellents using calculated descriptors. *Croatica Chemica Acta*, **2008**, *81*, 33-340.
122. M. V. S. Suryanarayana, K. S. Pandey, S. Prakash, C. D. Raghuvveeran, R. S. Dangi, R. V. Swamy and K. M. Rao, Structure-activity relationship studies with mosquito repellent amides. *J. Pharm. Sci.*, **1991**, *80*, 1055-1057.
123. R. Natarajan, S. C. Basak and T. S. Neumann, Novel approach for the numerical characterization of molecular chirality. *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, *47*, 771-775.
124. R. K. Gupta, A. K. Bhattacharjee and D. M. Lee, Arthropod repellent pharmacophore models, compounds identified as fitting the pharmacophore models and methods of making and using thereof. US Patent 0196838, **2009**
125. A. K. Bhattacharjee, W. Dheranetra, D. A. Nichols and R. K. Gupta, 3D pharmacophore model for insect repellent activity and discovery of new repellent candidates. *QSAR & Combinatorial Science*, **2005**, *24*, 593-602.
126. Z. Wang, J. Song, J. Chen, Z. Song, S. Shang, Z. Jiang and Z. Han, QSAR study of mosquito repellents from terpenoid with a six-member-ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2854-2859.
127. G. Paluch, J. Grodnitzky, L. Bartholomay and J. Coats, Quantitative Structure-Activity Relationship of botanical sesquiterpenes : spatial and contact repellency to the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. *J. Agr. Food Chem.*, **2009**, *57*, 7618-7625.
128. A. Albert, Chemical aspects of selective toxicity. *Nature*, **1958**, *182*, 421-423.
129. W. N. Charman, H.-K. Chan, B. C. Finnin and S. A. Charman, Drug delivery: A key factor in realising the full therapeutic potential of drugs. *Drug Develop. Res.*, **1999**, *46*, 316-327.
130. L. Hu, Prodrug approaches to drug delivery in *Drug Delivery : Principles and applications*, Ed. John Wiley & Sons, Inc., **2005**, pp. 125-165.
131. A. Shanbhag, N. Yam and B. Jasti, Prodrugs as drug delivery systems in *Design of Controlled Release Drug Delivery systems*, Ed. McGraw-Hill Professionnal, **2006**, pp. 75-105.
132. B. Testa, Prodrug research : futile or fertile?, *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, *68*, 2097-2106.

133. V. J. Stella and K. W. Nti-Addae, Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2007**, *59*, 677-694.
134. I. Ohno, K. Hirata, C. Ishida, M. Ihara, K. Matsuda and S. Kagabu, Proinsecticide candidates *N*-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl derivatives of imidacloprid and 1-chlorothiazolymethyl-2-nitroimino-imidazolidine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4500-4503.
135. Y. Golander, E. Breuer and S. Sarel, Synthesis of some 2'-(3-Oxopregn-4-en-20-yl)oxazolidines and -thiazolidines. *Arch. Pharm.*, **1979**, *312*, 192-198.
136. T. A. Lajiness, Oxazolidine and tetrahydrooxazine compounds having insect repellent activity. US Patent 3707541, **1972**.
137. T. A. Lajiness, 3-substituted 4-alkanoyl oxazaspiro insect repellents. US Patent 3825555, **1974**.
138. W. Taylor, G. and T. Nakashima, T., Diastereomers of the insect repellent 3-acetyl-2-(2',6'-dimethyl-5'-heptyl)oxazolidine: isolation by high pressure liquid chromatography and characterization by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 96-100.
139. S. J. Brois, J. Ryer and E. Winans, Carboxylate esters of 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]oct-5-ylmethyl alcohols, their preparation and use as additives for oleaginous compositions. US Patent 4069023, **1978**
140. H. E. Deen, O'Halloran, E. D. Winans, J. Ryer and S. J. Brois, Oil-soluble substituted mono and bicyclic oxazolidines, their preparation and use as additives for functional fluids. US Patent 4277353, **1981**
141. R. Nougier, M. Crozet, P. Vanelle and J. Maldonado, Réactivité du tris(hydroxyméthyl)aminométhane avec des nitro-aldéhydes aromatiques. Synthèse de nouveaux composés antimicrobiens. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5523-5524.
142. P. Vanelle, M. De Meo, J. Maldonado, R. Nougier, M. Crozet, M. Laget and G. Dumenil, Genotoxicity in oxazolidine derivatives : influence of the nitro group. *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, *25*, 241-250.
143. C. Berghian, P. Lameiras, L. Toupet, E. Condamine, N. Plé, A. Turck, C. Maieranu and M. Darabantu, [α]-(3,7-Dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylmethoxy)-diazines. Part 1: Synthesis and stereochemistry. Extension to *s*-triazine series. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7319-7338.
144. U. Huchel, S. Sauf and T. Gerke, 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane compounds and their use as pro-fragrances. US Patent 0305063, **2008**
145. M. Darabantu, G. Plé, C. Maieranu, I. Silaghi-Dumitrescu, Y. Ramondenc and S. Mager, Synthesis and stereochemistry of some 1,3-Oxazolidine systems based on TRIS (α,α,α-trimethylolaminomethane) and related aminopolyols skeleton. Part 2 : 1-Aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octanes. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3799-3816.
146. M. Senkus, Some new derivatives of aminohydroxy compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1515-1519.

147. J. S. Pierce, C. D. Lunsford, R. W. Raiford, J. L. Rush and D. W. Riley, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane derivatives. III. Oxamides, Ureas, Oxazolidines and 1-Aza-dioxabicyclo(3.3.0)octanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2595-2596.
148. S. Monge, J. Sélambarom, F. Carré, J. Verducci, J.-P. Roque and A. A. Pavia, Anomeric effects in non-carbohydrate compounds : conformational differences between the oxazolidine rings of a cis-fused bicyclic system. *Carbohyd. Res.*, **2000**, 328, 127-133.
149. J. S. Pierce and C. D. Lunsford, Tris(hydroxymethyl)aminomethane derivatives. IV. Substituted 4-hydroxymethyloxazolidines; ester and amide interchange. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2596-2598.
150. T. H. Fife and L. Hagopian, Oxazolidine Hydrolysis. The participation of solvent and buffer in ring opening. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1007-1014.
151. D. E. Bergmann, The oxazolidines. *Chem. Rev.*, **1953**, 53, 309-352.
152. L. Lázár and F. Fülöp, Recent developments in Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3025-3042.
153. R. B. Walker, L. D. Fitz, L. M. Williams and Y. M. McDaniel, The effect of ephedrine prodrugs on locomotor activity in rats. *Gen. Pharmacol.*, **1996**, 27, 109-111.
154. J. Sélambarom, S. Monge, F. Carré, J. P. Roque and A. A. Pavia, Stereoelectronic control of oxazolidine ring-opening : structural and chemical evidences. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9559-9566.
155. G. P. Moloney, M. N. Iskander and D. J. Craik, Stability studies of oxazolidine-based compounds using ¹H NMR spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, **2010**, 99, 3362-3371.
156. S. P. Markey, T. Dudding and T.-C. L. Wang, Base- and acid-catalyzed interconversions of *O*-acyl- and *N*-acyl-ethanolamines : a cautionary note for lipid analyses. *J. Lipid Res.*, **2000**, 41, 657-662.
157. M. J. Jarousse, Influence d'un chlorure d'ammonium quaternaire sur des réactions entre composés à hydrogène moile et dérivés chlorés. *C. R. Hebd. Sciences Acad. Sci.*, **1951**, 232, 1424-1426.
158. H. H. Freedman and R. A. Dubois, An improved Williamson ether synthesis using phase transfert catalysis. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3251-3254.
159. C. M. Starks and C. Liotta, in *Phase Transfer Catalysis, Principles and Techniques*, Ed. Academic Press, New York, **1978**, pp. 126-140.
160. E. D. Laskina, Certain reactions of methylene chloride conducted in high-boiling solvents without use of pressure. Part 1. *J. Appl. Chem. USSR*, **1959**, 32, 895-899.
161. F. Fülöp, G. Bernáth, J. Mattinen and K. Pihlaja, Ring-Chain tautomerism of 1,3-oxazolidines prepared from norephedrine and norpseudoephedrine. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4317-4324.
162. F. G. Riddell, S. Arumugam, F. Fülöp and G. Bernáth, A solid-state NMR study of ring-chain tautomerism in 1,3-*O,N*-Heterocycles, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4979-4984.

163. F. Fülöp and K. Pihlaja, Ring-Chain Tautomerism of oxazolidines derived from serine esters. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6701-6706.
164. M. Darabantu, G. Plè, S. Mager, L. Gaina, E. Cotoră, L. Gaina, L. Costas, A. Mates, Synthesis and stereochemistry of some heterocyclic saturated compounds based on *l-p*-Nitrophenylserinol skeleton (I). Ring-Chain Tautomerism of some schiff bases of *l-p*-Nitrophenylserinol. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1873-1890.
165. T. Martinek, L. Lázár, F. Fülöp, F. G. Riddell, Five component equilibria of ring-chain tautomeric mixtures derived from 2-amino-1-phenyl-1,3-propanediol diastereomers. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12887-12896.
166. R. F. Martínez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios and E. M. S. Pérez, An anomeric effect drives the regiospecific ring-opening of 1,3-Oxazolidines under acetylating conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5263-5273.
167. R. M. Claramunt, C. Lopez, M. D. S. Maria, D. Sanz and J. Elguero, The use of NMR spectroscopy to study tautomerism. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2006**, *49*, 169-206.
168. K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter and K. Pihlaja, Substituent influences on the stability of the ring and chain tautomers in 1,3-*O,N*-heterocyclic systems : characterization by ¹³C NMR chemical shifts, PM3 charge densities, and isodesmic reactions. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4132-4140.
169. J. Sélambarom, Cycloadduits 1,3-*N,X* précurseurs de vecteurs de principe actif : mécanisme de cyclisation, effet anomère, élaboration de synthons polymérisables. Thèse Université, Montpellier **2002**.
170. H. Hao, J. Wei, J. Dai and J. Du, Host-seeking and blood-feeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) exposed to vapors of geraniol, citral, citronellal, eugenol or anisaldehyde. *J. Med. Entomol.*, **2009**, *45*, 533-539.
171. P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, New-York, **1983**.
172. J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1102-1104.
173. R. U. Lemieux and N. J. Chü, *Abstract Paper American Chemical Society 133rd Meeting*, **1958**, 31.
174. R. U. Lemieux and S. Koto, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1933-1944.
175. A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, New-York, **1983**.
176. P. Deslongchamps, Intramolecular strategies and stereoelectronic effects. Glycosides hydrolysis revisited. *Pure and Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 1161-1178.
177. H. Oberhammer, Anomeric effect in the N-C-F moiety. *Mendeleev Commun.*, **2006**, *16*, 136-137.
178. J. E. Aho, P. M. Pihko and T. K. Rissa, Nonanomeric spiroketals in natural products : structure, sources and synthetic strategies. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4406-4440.

179. A. Holtzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, I. Groyh, T. Fritz and H. P. Fiedler, Spirofungin, a new antifungal antibiotic from *Streptomyces violaceusniger* Tü 4113. *J. Antibiot.*, **1998**, *51*, 699-707.
180. R. J. Batchelor, D. F. Green, B. D. Jonhston, B. P. O. and B. M. Pinto, Conformational preferences in glucosylamines. Implications for the exo-anomeric effect. *Carbohydr. Res.*, **2001**, *330*, 421-426.
181. J. Sélambarom and A. F. F. Carré, J. P. Roque and A. A. Pavia, Stereochemical study of 1,3-*N,X*-heterocycles derived from (α)-aminoacids and formaldehyde. Structural evidence for the existence of anomeric effect. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4439-4444.
182. M. Darabantu, C. Maieranu, O. Silaghi-Dumistrescu, L. Toupet, E. Condamine, Y. Ramondenc, C. Berghian, G. Plé and N. Plé, 3,7-Dioxa-1-azabicyclo[3.3.0]octanes substituted at the C-5 position - From local to global stereochemistry. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2644-2661.
183. J. E. Baldwin, Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734-736.
184. J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman and R. C. Thomas, 5-*endo-trigonal* reactions : a disfavoured ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 736-738.
185. M. Darabantu, G. Plé, I. Silaghi-Dumistrescu, C. Maieranu, I. Turos, I. A. Silberg and S. Mager, Synthesis and stereochemistry of some 1,3-oxazolidine systems based on TRIS (α,α,α -Trimethylolaminomethane) and related aminopolyols skeleton. Part 1: (Di)spiro-1,3-oxazolidines. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3785-3798.
186. D. Talacón, R. Bosque and C. López, Study of the effect induced by the substituents on the ring-chain tautomerism of schiff bases derived from norephedrine. *J. Org. Chem.*, **2010**.
187. M. Juhász, L. Lázár and F. Fülöp, Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 4-alkyl-2-aryl substituted oxazolidines and tetrahydro-1,3-oxazines. *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, *44*, 1465-1473.
188. A. F. McDonagh and H. E. Smith, Ring-chain tautomerism of derivatives of *o*-hydroxybenzylamine with aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1-8.
189. A. F. McDonagh and H. E. Smith, Ring-chain tautomerism of derivatives of aldehydes and ketones. The nuclear magnetic resonance spectra of imminium ions. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 8-12.
190. K. Pihlaja, M. Juhász, H. Kivelä and F. Fülöp, Substituent effects on the ring-chain tautomerism of some 1,3-oxazolidine derivatives. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.*, **2008**, *22*, 1510-1518.
191. D. F. Ewing, *Correlation Analysis in Chemistry; Recent Advances*, Plenum, New York, **1978**.
192. J. V. Paukstelis and R. M. Hammeker, The effect of hydrogen bonding on the ring-chain tautomerism of oxazolidines. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3557-3560.
193. D. J. Craik and R. T. C. Brownlee, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *14*, 1-73.
194. W. F. Reynolds, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *14*, 165-203.

195. M. Keller, C. Lehmann and M. Mutter, Stereocontrol during the formation of 2-C mono-arylated pseudo-prolines by aromatic stacking interaction. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 413-422.
196. C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins and C. J. Urch, Aromatic interactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 651-669.
197. M. L. Waters, Aromatic interactions in model systems. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2002**, *6*, 736-741.
198. C. Maieranu, I. Silaghi-Dumistrescu, C. Berghian, M. Pinteau, M. Fazekas and M. Darabantu, Stereocontrolled synthesis by anomeric effects of substituted 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octanes. *Stud. Univ. "Babes-Bolyai" Serie Chem.XLVIII*, **2003**, *48*, 103-111.

Synthèse et caractérisation de bis(oxazolidines) dérivées du tris(hydroxyméthyl)aminométhane pour la conception de prodrogues de répulsifs naturels.

Résumé

La réévaluation des impacts toxicologique et environnemental des répulsifs synthétiques conduit à reconsidérer les répulsifs d'origine naturelle pour la prévention des maladies transmises par les insectes (dengue, chikungunya, paludisme,...). Cette étude se rapporte aux structures de type bis(oxazolidine) envisagées comme prodrogues de répulsifs naturels par leur conversion avec le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (TRIS). Différents protocoles et voies de synthèse ont été étudiés sur une série représentative d'aldéhydes pour définir l'étendue et les limites de l'approche permettant de concentrer deux unités d'un même principe actif au sein de bis(oxazolidines) symétriques et de reproduire un effet synergique avec deux unités différentes formant des bis(oxazolidines) dissymétriques. La fonctionnalisation des bis(oxazolidines) a été également envisagée pour moduler leur balance hydrophile-lipophile. L'étude de la réaction de cyclocondensation met en évidence l'influence des paramètres structuraux sur le procédé de synthèse des bis(oxazolidines), la stabilité des intermédiaires (monooxazolidines) et la stéréosélectivité de la réaction. L'interprétation des résultats est proposée sur la base des effets (stéréo)-électroniques. Cette étude démontre l'intérêt de cette approche chimique pour la production de prodrogues de répulsifs naturels qui peuvent constituer des atouts pour le développement durable.

Mots-clés : Tris(hydroxyméthyl)aminométhane – Bis(oxazolidines) – Prodrogues – Répulsif naturel – Synthèse – Equilibre tautomérique – Effets stéréoélectroniques .

Synthesis and characterization of bis(oxazolidines) derived from tris(hydroxymethyl)aminomethane as prodrugs of natural repellents.

Summary

The more sensitive human and environmental risk assessments of non natural repellents have encouraged the rehabilitation of botanical-based repellents for the prevention of insect-transmitted diseases (dengue, chikungunya, malaria...). This study is related to bis(oxazolidine) structures envisaged as prodrug derivatives of natural repellents by their conversion with tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS). The scope and limitations of various procedures and pathways have been assessed with structurally diverse aldehydes to concentrate two identical units in the symmetrical structures and to reproduce a synergistic effect with two different units in the unsymmetrical ones. Subsequent functionalization of the heterocyclic derivatives has been achieved to modulate their hydrophilic-lipophilic balance. The study of the cyclocondensation reaction shows evidence for the influence of structural effects not only on the chemical process but also on the relative stability of the monocyclic intermediates and the stereochemical outcomes of the reaction. The results are discussed on the basis of (stereo)-electronic effects. Finally, this study confirms the feasibility of this chemical approach to produce prodrugs of natural repellents which could appear as a contributive effort to sustainable development.

Keywords : Tris(hydroxymethyl)aminomethane – Bis(oxazolidines) – Prodrugs – Natural repellent – Chemical synthesis – Ring-chain tautomerism – Stereoelectronic effects
