

50376  
7998  
468

N° d'ordre : 2380

# THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE**

par

Christophe BIOT

## **MOLECULES FERROCENIQUES ANTIPALUDIQUES. SYNTHESE, CARACTERISATION ET ACTIVITE.**



Soutenue le 5 Novembre 1998 devant la commission d'examen

Président

J. BROCARD

Rapporteurs

D. DIVE

G. JAOUEN

Examineurs

P. DELORON

J. LEBIBI

L. MACIEJEWSKI

P. MILLET

H. PONTAGNIER

*A mes parents,*

*A Cécile.*

Ce travail a été effectué au laboratoire de Synthèse Organométallique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, sous la direction de Monsieur Jacques BROCARD, Professeur et en étroite collaboration avec l'INSERM U42 (Villeneuve d'Ascq), U313 (Paris), le CIRMF (Franceville - Gabon), la faculté de Médecine Tropicale (Mahidol -Thaïlande) et Pierre Fabre Médicaments.

Je tiens à exprimer à Monsieur Jacques BROCARD ma gratitude pour avoir inspiré, dirigé ce travail et m'avoir accordé sa confiance durant ces trois années de recherche.

J'exprime mes plus vifs remerciements à Lucien MACIEJEWSKI, Maître de conférences au laboratoire, pour les précieux conseils qu'il m'a toujours prodigués et la sympathie qu'il m'a témoignée.

Monsieur Gérard JAOUEN, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, et Monsieur Daniel DIVE, Directeur de Recherche à l'INSERM U42, m'ont fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je leur adresse mes plus vifs remerciements.

Monsieur Henri PONTAGNIER, Direction Générale PFM, a accepté de prendre part au jury. C'est un honneur et je l'en remercie.

Je garde le meilleur souvenir d'une fructueuse collaboration avec Monsieur Pascal MILLET, Directeur de Recherche à l'Université de Bordeaux II et Chef de Projet PFM, et l'en remercie.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur Philippe DELORON, Chargé de Recherche INSERM et Responsable du Département de Parasitologie du CIRMF (Gabon), et Monsieur Jacques LEBIBI, recteur de l'Université des Sciences et Techniques de MASUKU (Gabon), pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Ma gratitude est acquise à Monsieur Guy RICART qui m'a initié et intéressé à la Spectrométrie de Masse.

Je remercie sincèrement Mesdemoiselles Lydie PELINSKI et Sophie GOETGHELUCK, Maîtres de Conférences au laboratoire, pour l'aide précieuse que j'ai trouvée auprès d'elles.

Enfin il m'est agréable de souligner ce que je dois à mes camarades du laboratoire, de l'INSERM et du CIRMF pour l'excellente ambiance et la collaboration amicale dont j'ai bénéficié.



# **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	4

**INTRODUCTION :**  
**LES METALLOCENES**

NOTIONS GENERALES SUR LES DIFFERENTS TYPES DE METALLOCENES

<b>I- LES METALLOCENES <math>Cp_2M</math></b> .....	5
<b>II- LES COMPOSES SANDWICHES PLIES</b> .....	5
<b>III- LES COMPLEXES DEMI-SANDWICHES</b> .....	6
<b>IV- LES AUTRES METALLOCENES</b> .....	6

**CHAPITRE 1 :**

**LES METALLOCENES. APPLICATIONS EN CANCEROLOGIE,  
IMMUNOLOGIE ET BIOLOGIE**

<b>I- LES ANTICANCEREUX METALLOCENIQUES</b> .....	8
<b>A- LES ANTICANCEREUX METALLOCENIQUES DE TYPE <math>MCp_2X_2</math></b> .....	8
1- Présentation des différents composés.....	8
2- Mécanismes d'action.....	10
<b>B- LES ANTICANCEREUX METALLOCENIQUES DE TYPE <math>[Cp_2M]^+X^-</math></b> .....	12
1- Les sels de ferricinium.....	12
2- Les autres sels de métallocènes.....	12
3- Les dérivés ferrocéniques hydrosolubles.....	13
4- Le Ferrocifène.....	14
<b>II- LES TRACEURS PHARMACEUTIQUES</b> .....	15

<b>A- LES TRACEURS RADIOACTIFS .....</b>	<b>15</b>
1- Echange de métal .....	15
2- Greffage de métallocènes radioactifs.....	16
<b>B- LES TRACEURS NON RADIOACTIFS .....</b>	<b>17</b>
1- Objectif .....	17
2- Exemples.....	18
a- les traceurs non radioactifs de première génération .....	18
b- les traceurs non radioactifs de seconde génération.....	20
<b>III- APPLICATIONS DES METALLOCENES EN BIOLOGIE .....</b>	<b>21</b>
<b>A- LE FERROCERONE .....</b>	<b>21</b>
<b>B- LES FERROCENYLPENICILLINES ET LES FERROCENYLCEPHALO- SPORINES.....</b>	<b>22</b>
<b>C- LES ANALOGUES FERROCENIQUES D'AMPHETAMINES ET DE DIPHENYLHYDANTOINE.....</b>	<b>25</b>
<b>D- LES FERROCENYLBENZODIAZEPINES .....</b>	<b>26</b>
<b>E- LA <math>\beta</math>-FERROCENYLALANINE .....</b>	<b>26</b>
<b>F- ANALOGUES FERROCENIQUES DE PROSTAGLANDINES .....</b>	<b>27</b>
<b>G- LES DERIVES FERROCENIQUES DE L'ACIDE <math>\Delta^4</math>-TETRA- HYDROPTALLIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>IV- LE METABOLISME DES METALLOCENES.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>31</b>

**CHAPITRE 2 :**  
**SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES FERROCENIQUES**  
**D'ANTIPALUDEENS**

<b>INTRODUCTION : LE PALUDISME</b> .....	35
<i>Plasmodium</i> .....	35
Cycle biologique de <i>Plasmodium</i> .....	35
Principaux schizontocides sanguins .....	37
Gamétocytocides.....	40
Mécanismes d'action des schizontocides sanguins .....	41
Mécanismes de résistance aux schizontocides d'action rapide .....	46
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	50

**PUBLICATION : Synthesis and Antimalarial Activity *in Vitro* and *in Vivo* of a New Ferrocene-Chloroquine Analogue *J. Med Chem.*, 1997, 40, 3715.**

**SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES FERROCENIQUES DE**  
**SCHIZONTOCIDES**

<b>I- LES AMINO-4-QUINOLEINES</b> .....	53
<b>A- STRUCTURES EXPLOITEES</b> .....	53
<b>1- Analogues de la Chloroquine</b> .....	53
a- Modification de la chaîne alcoylaminée.....	53
<i>Molécule doublement marquée par du Deutérium</i> .....	58
b- Modification des substituants de l'azote terminal par un groupement ferrocénylméthyle .....	62
<b>2- Formation d'un sel entre la Chloroquine et l'acide ferrocèncarboxylique</b> .....	66
<b>3- Dérivés de la Chloroquine</b> .....	66
a- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur l'azote endocyclique de la quinoléine .....	67

b- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur le noyau quinoléine en position 3 .....	69
<b>B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-4-QUINOLEINES.....</b>	<b>70</b>
<b>1- Modification des substituants sur le noyau de la quinoléine ..</b>	<b>70</b>
<b>2- Modification des substituants de la chaîne latérale .....</b>	<b>71</b>
a- Les groupes amines tertiaires .....	71
<i>Synthèse et activité.....</i>	71
<i>Hypothèse du gradient de pH.....</i>	74
b- Les groupes amines secondaires.....	75
c- Le groupe amine primaire.....	78
<b>3- Isomères optiques .....</b>	<b>80</b>
<b>II- LES AMINO-4-ACRIDINES.....</b>	<b>83</b>
<i>Analogues de la Mépacrine.....</i>	84
<b>1-Modification de la chaîne alcoylaminée.....</b>	<b>84</b>
<b>2-Modication des substituants de la chaîne latérale .....</b>	<b>85</b>
<b>III- LES AMINO-ALCOOLS.....</b>	<b>85</b>
<b>A- STRUCTURES EXPLOITEES.....</b>	<b>85</b>
<b>1- Analogues de la Quinine .....</b>	<b>85</b>
a- La Quinine .....	85
b- Modification de la chaîne amino-alcool .....	86
<b>2- Analogues de la Méfloquine .....</b>	<b>89</b>
a- La Méfloquine.....	89
b- Modification de la chaîne amino-alcool .....	90
<b>B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STEREOCHIMIE DES AMINO-ALCOOLS.....</b>	<b>92</b>
<b>1- Analogues de la Quinine .....</b>	<b>92</b>

2- Analogues de la Mefloquine .....	94
3- Hypothèse du pont hydrogène .....	101
<b>C- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-ALCOOLS.....</b>	<b>102</b>
1- Analogues de la Quinine .....	102
2- Analogues de la Mefloquine .....	103
<b>IV- LES ANTIMETABOLITES .....</b>	<b>104</b>
<i>Analogues de quinazolines.....</i>	<i>105</i>
<b>V- LES SESQUITERPENES LACTONES NATURELLES.....</b>	<b>107</b>
<b>A- L'ARTEMISININE.....</b>	<b>107</b>
<b>B- MODIFICATION DE LA STRUCTURE DE L'ARTEMISININE.....</b>	<b>108</b>
1- Formation d'éther .....	110
a- Condensation avec les alcools ferrocéniques.....	110
b- Condensation avec les amino-alcools ferrocéniques.....	113
c- Condensation avec les alcool-esters ferrocéniques.....	115
d- Dérivé hydrosoluble.....	118
2- Formation d'ester .....	119
3- Modification de la position C-16 par une entité ferrocénique ..	120
<b>VI- LES AGENTS OXYDANTS DIRECTS.....</b>	<b>121</b>
<b>A- L'ATOVAQUONE ET LES STRUCTRES ANALOGUES.....</b>	<b>122</b>
<b>B- DERIVES FERROCENIQUES DE NAPHTOQUINONES.....</b>	<b>123</b>
1- Formation d'une liaison ester.....	123
2- Formation d'une liaison amine.....	124
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>125</b>

## SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES FERROCENIQUES DE GAMETOCYTOCIDES

<b>LES AMINO-8-QUINOLEINES</b> .....	131
<b>STRUCTURES EXPLOITEES</b> .....	131
<b>1- Analogues de la Pamaquine</b> .....	131
a- La Pamaquine .....	131
b- Modification de la chaîne alcoylaminée.....	131
c- Modification du noyau quinoléine.....	133
<b>2- Analogues de la Primaquine</b> .....	134
a- La Primaquine .....	135
b- Modification de la chaîne alcoylaminée.....	135
c- Modification du noyau quinoléine.....	135
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	138
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	139

PUBLICATION : *In Vitro Antimalarial Activity of a New Organometallic Analogue : Ferrocene-Chloroquine Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 540.*

## PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales .....	141
-----------------------------	-----

### ANALOGUES FERROCENIQUES DE SCHIZONTOCIDES

<b>I- LES AMINO-4-QUINOLEINES</b> .....	143
<b>A- PRINCIPALES STRUCTURES EXPLOITEES</b> .....	143
<b>1- Analogues de la Chloroquine</b> .....	143
a- Modification de la chaîne alcoylaminée.....	143

2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde <b>1c</b> .....	143
2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>1d</b> ..	144
[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine <b>1e</b> .....	145
7-chloro-4-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]- quinoléine <b>1</b> .....	146
ditartrate de 7-chloro-4-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylammoniométhyl)- <i>N</i> -ferrocényl- méthylamino]quinoléin-1-ium <b>1f</b> . $2C_4H_5O_6^-$ .....	147
dichlorure de 7-chloro-4-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylammoniométhyl)- <i>N</i> -ferrocényl- méthylamino]quinoléin-1-ium <b>1f</b> . $2Cl^-$ .....	148
<i>Molécule doublement marquée par du deutérium</i> .....	149
<i>N,N</i> -diméthyl-(2-deuterioferrocénylméthyl)amine <b>2a</b> .....	149
3-deuterio-2-[( <i>N,N</i> -diméthylamino)méthyl]ferrocèncarbaldéhyde <b>2c</b> ..	150
3-deuterio-2-[( <i>N,N</i> -diméthylamino)méthyl]ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>2d</b> .....	151
3-deuterio-2-[( <i>N,N</i> -diméthylamino)méthyl]ferrocényl]méthylamine <b>2e</b> .....	151
8-deuterio-4,7-dichloroquinoléine <b>3</b> .....	152
8-deuterio-7-chloro-4-[(3-deuterio-2- <i>N,N</i> -diméthylamino)méthyl]ferrocényl]- méthyl]aminoquinoléine <b>3</b> .....	153
b- Modification des substituants de l'azote terminal par un groupement ferrocénylméthyle .....	154
<i>N</i> -éthyl(ferrocénylméthyl)amine <b>4c</b> .....	154
5-( <i>N</i> -éthyl- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)pentan-2-one <b>4d</b> .....	155
5-( <i>N</i> -éthyl- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)pentan-2-one-oxime <b>4e</b> .....	156
5-( <i>N</i> -éthyl- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)pentan-2-amine <b>4f</b> .....	157
7-chloro-4- <i>N</i> -[(4- <i>N'</i> -éthyl- <i>N'</i> -ferrocénylméthyl)amino-1-méthylbutylamino]- quinoléine <b>4</b> .....	158
ditartrate de 7-chloro-4- <i>N</i> -[(4- <i>N'</i> -éthyl- <i>N'</i> -ferrocénylméthyl)ammonio-1- méthylbutylamino]-quinoléin-1-ium <b>4g</b> .....	159
<b>2- Formation d'un sel entre la Chloroquine et l'acide ferrocène- carboxylique</b> .....	160
diferrocèncarboxylate de Chloroquinium <b>5</b> .....	160



<b>3- Dérivés de la Chloroquine</b> .....	161
a- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur l'azote endocyclique de la quinoléine .....	161
iodure de <i>N,N,N</i> -triméthyl(ferrocénylméthyl)ammonium <b>6a</b> .....	161
iodure de 7-chloro-4-[ <i>N</i> -(4- <i>N',N'</i> -diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-1-ferrocénylméthylquinoléinium <b>6b</b> .....	161
ditartrate de 7-chloro-4-[ <i>N</i> -(4- <i>N',N'</i> -diéthylammonio)-1-méthylbutylamino]-1-ferrocénylméthylquinoléinium <b>6</b> .....	163
b- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur le noyau quinoléine en position 3 .....	164
7-chloro-4-[ <i>N</i> -(4- <i>N',N'</i> -diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-3-ferrocénylméthylquinoléine <b>7</b> .....	165

## **B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-4-QUINOLEINES**.....

<b>1- Modification des substituants sur le noyau quinoléine</b> .....	165
7-trifluorométhyl-4-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl))- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>8</b> .....	165
8-trifluorométhyl-4-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl))- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>9</b> .....	166
<b>2- Modification de la chaîne latérale</b> .....	167
a- Les groupes amines tertiaires .....	167
<i>N,N</i> -diéthyl(ferrocénylméthyl)amine <b>10a</b> .....	167
2-( <i>N,N</i> -diéthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde <b>10c</b> .....	168
2-( <i>N,N</i> -diéthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>10d</b> ..	169
[2-( <i>N,N</i> -diéthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine <b>10e</b> .....	169
7-chloro-4-[2-( <i>N',N'</i> -diéthylaminométhyl))- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]-quinoléine <b>10</b> .....	170
<i>N</i> -(ferrocénylméthyl)pipéridine <b>11a</b> .....	171
2-( <i>N</i> -pipéridinométhyl)ferrocèncarbaldéhyde <b>11c</b> .....	172
2-( <i>N</i> -pipéridinométhyl)ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>11d</b> .....	173
[2-( <i>N</i> -pipéridinométhyl)ferrocényl]méthylamine <b>11e</b> .....	173

7-chloro-4-[2-( <i>N'</i> -pipéridinométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>11</b>	174
<i>N</i> -(ferrocénylméthyl)- <i>N'</i> -méthylpipérazine <b>12a</b>	175
2[( <i>N'</i> -méthyl)- <i>N</i> -pipérazinométhyl]ferrocèncarbaldéhyde <b>12c</b>	176
2[( <i>N'</i> -méthyl)- <i>N</i> -pipérazinométhyl]ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>11d</b>	177
2-[( <i>N'</i> -méthyl- <i>N</i> -piperazinométhyl)ferrocényl]méthylamine <b>12e</b>	177
7-chloro-4-[2-( <i>N''</i> -méthyl- <i>N'</i> -pipérazinométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]-quinoléine <b>12</b>	178
<i>N</i> -(ferrocénylméthyl)morpholine <b>13a</b>	179
2-( <i>N</i> -morpholinométhyl)ferrocèncarbaldéhyde <b>13c</b>	180
2-( <i>N</i> -morpholinométhyl)ferrocèncarbaldéhyde-oxime <b>13d</b>	181
[(2- <i>N</i> -morpholinométhyl)ferrocényl]méthylamine <b>13e</b>	182
7-chloro-4-[2-( <i>N'</i> -morpholinométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>13</b>	182
b- Les groupes amines secondaires	183
iodure de <i>N,N,N</i> -triméthyl{2-[4- <i>N'</i> -(7-chloroquinolyl)aminométhyl]}ferrocénylméthylammonium <b>1g</b>	183
7-chloro-4-[2-( <i>N'</i> -méthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>14</b>	184
7-chloro-4[2-( <i>N'</i> -éthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>15</b>	185
7-chloro-4[2-( <i>N'</i> -terbutylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>16</b>	186
c- Le groupe amine primaire	187
2- <i>N</i> -{2-[4- <i>N'</i> -(7-chloroquinoléine)amino-méthyl]ferrocénylméthylamino}propan-1-ol <b>17</b>	187
7-chloro-4-[2-(aminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>18</b>	189
<b>2- Isomères optiques</b>	190
2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol <b>1h</b>	190

(1'S)-[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylacétate <b>(1'S)-1i</b> et (1'R)-[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthanol <b>(1'R)-1h</b> .....	191
(1'S)-[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthanol <b>(1's)-1h</b> ...	192
(1'S)-2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde <b>(1'S)-1c</b> .	192
(1'R)-2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)ferrocèncarboxaldéhyde <b>(1'R)-1c</b> .....	193
7-chloro-4[(1'S)-2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]- quinoléine <b>(1'S)-1</b> .....	194
7-chloro-4[(1'R)-2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]- quinoléine <b>(1'S)-1</b> .....	195
<b>II- LES AMINO-4-ACRIDINES</b> .....	195
<i>Analogues de la mépacrine</i> .....	195
6-chloro-2-méthoxy-9-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthyl- amino]acridine <b>19</b> .....	195
6-chloro-2-méthoxy-9-[2-( <i>N',N'</i> -pipéridinométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]- acridine <b>20</b> .....	196
<b>III- LES AMINO-ALCOOLS</b> .....	197
<b>A- STRUCTURES EXPLOITEES</b> .....	197
<b>1- Analogues de la Quinine</b> .....	197
5-bromo-6-méthoxyquinoléine- <i>N</i> -oxyde .....	197
5-bromo-6-méthoxyquinoléine .....	198
4-carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine .....	199
[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhylferrocényl)]-(6-méthoxyquinolyl)méthanol <b>21</b> .....	200
<b>2- Analogues de la Méfloquine</b> .....	202
[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhylferrocényl)]-{4-[(2,8-bistrifluorométhyl)- quinolyl]}méthanol <b>22</b> .....	202

<b>B- MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES AMINO-ALCOOLS</b> .....	204
<b>1- Analogues de la Quinine</b> .....	204
[2-(pipéridinométhylferrocényl)]-(6-méthoxyquinolyl)méthanol <b>23</b> ..	204
<b>2- Analogues de la Mefloquine</b> .....	205
[2-( <i>N,N</i> -diéthylaminométhylferrocényl)]-{4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]}méthanol <b>24</b> .....	205
[2-(pipéridinométhylferrocényl)]-{4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]}-méthanol <b>25</b> .....	207
[2-( <i>N</i> -méthylpipérazinométhylferrocényl)]-{4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]}méthanol <b>26</b> .....	209
<b>IV- LES ANTIMETABOLITES</b> .....	210
<i>Analogues de quinazolines</i> .....	210
6,7-diméthoxyquinazolin-4-one <b>28b</b> .....	210
4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline <b>28c</b> .....	211
4-( <i>N</i> -benzylamino)-6,7-diméthoxyquinazoline <b>30</b> .....	212
ferrocènecarbaldéhyde-oxime <b>28d</b> .....	213
ferrocénylméthylamine <b>28e</b> .....	213
4-( <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)-6,7-diméthoxyquinazoline <b>29</b> .....	214
4-[2-( <i>N,N</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]-6,7-diméthoxy-quinazoline <b>29</b> .....	215
<b>V- LES SESQUITERPENES LACTONES NATURELLES</b> .....	216
<b>A- L'Artémisinine</b> .....	216
<b>B- Modification de la structure de l'Artémisinine</b> .....	217
dihydroartémisinine .....	217
<b>1- formation d'éther</b> .....	218
a- condensation avec les alcools ferrocéniques.....	218
3-ferrocényl-3-oxopropanoate d'éthyle <b>32b</b> .....	218

acide 3-ferrocénylpropanoïque <b>32c</b> .....	219
3-ferrocénylpropanol <b>32d</b> .....	220
10 $\alpha$ -(3-ferrocénylpropoxy)dihydroartémisinine <b>10<math>\alpha</math>-32</b> et 10 $\beta$ -(3-ferrocénylpropoxy)dihydroartémisinine <b>10<math>\beta</math>-32</b> .....	221
b- condensation avec les amino-alcools ferrocéniques.....	223
3- <i>N</i> -(ferrocénylméthylamino)propanol <b>33b</b> .....	223
10 $\alpha$ -[3- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino(propyloxy)]dihydroartémisinine <b>10<math>\alpha</math>-33</b> et 10 $\beta$ -[3- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino(propyloxy)]dihydroartémisinine <b>10<math>\beta</math>-33</b> .....	224
3- <i>N</i> -[(2- <i>N'</i> , <i>N'</i> -diméthylaminométhylferrocényl)méthylamino]propanol <b>33c</b> .....	225
2- <i>N</i> -[(2- <i>N'</i> , <i>N'</i> -diméthylaminométhylferrocényl)méthylamino]propanol <b>33d</b> .....	226
c-condensation avec les alcool-esters ferrocéniques.....	227
3-ferrocénylméthyl-2-oxo-butanoate d'éthyle <b>34a</b> .....	227
2-hydroxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle <b>34b</b> .....	228
2-dihydroartémisininoxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle <b>34</b> ..	229
d- dérivé hydrosoluble .....	231
acide 2-dihydroartémisininoxy-3-ferrocénylméthylbutanoïque <b>35</b> ..	231
<b>2- formation d'ester</b> .....	232
3-ferrocénylpropanoate de 10 $\alpha$ -dexoartémisinine <b>36</b> .....	232
<b>VI- LES AGENTS OXYDANTS DIRECTS</b> .....	233
<b>1- formation d'une liaison ester</b> .....	233
2-(ferrocényloxy)-1,4-naphtoquinone <b>37</b> .....	233
<b>2- formation d'une liaison amine</b> .....	234
2-chloro-3-( <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)-1,4-naphtoquinone <b>38</b> .....	235
2-chloro-3-(2-( <i>N'</i> , <i>N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino)-1,4-naphtoquinone <b>39</b> .....	236

## ANALOGUES FERROCENIQUES DE GAMETOCYTOCIDES

<b>LES AMINO-8-QUINOLEINES</b> .....	238
<b>STRUCTURES EXPLOITEES</b> .....	238
<b>1- Analogues de la Pamaquine</b> .....	238
a- Modification de la chaîne alcoylaminée.....	238
8-amino-6-méthoxyquinoléine .....	238
6-méthoxy-8-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]- quinoléine <b>40</b> .....	239
b- Modification du noyau quinoléine.....	240
8-[2-( <i>N',N'</i> -diméthylaminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine .....	240
<b>2- Analogues de la Primaquine</b> .....	241
a-Modification de la chaîne alcoylaminée.....	241
8-[2-(aminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]-6-méthoxy-quinoléine <b>42</b> .....	241
b-Modification du noyau quinoléine.....	242
2- <i>N</i> -[2-(8- <i>N'</i> -quinoléineaminométhyl)ferrocénylméthylamino]propan-1-ol <b>41c</b> .....	242
8-[2-(aminométhyl)- <i>N</i> -ferrocénylméthylamino]quinoléine <b>44</b> .....	243

## ANNEXES

Annexe 1 : Ferrocène substitué en 1,2 ou en 1,3 par des substituants différents

Annexe 2 : Règle de nomenclature des configurations absolues des métalloènes

Annexe 3 : Détermination des  $CI_{50}$

Annexe 4 : Détermination des constantes d'acidité des différents analogues ferrocéniques de la Chloroquine

## ABREVIATIONS

AcOEt - acétate d'éthyle  
AcOH - acide acétique  
ArtOH - dihydroartémisinine  
CCM - chromatographie sur couche mince  
CDCl<sub>3</sub> - chloroforme deutéré  
COSY - *Correlation Spectroscopy*  
Cp - groupement cyclopentadiényle  
CQ - Chloroquine  
CQDP - Chloroquine diphosphate  
CRL - *Candida Rugosa* Lipase  
D<sub>2</sub>O - eau deutérée  
DEPT - *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*  
DCC - *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide  
dhb - acide 2,5-dihydroxybenzoïque  
DMAP - *N,N*-diméthylaminopyridine  
DMF - *N,N*-diméthylformamide  
DMSO-*d*<sub>6</sub> - diméthylsulfoxyde deutéré  
DQHS - dihydroartémisinine  
ei - *Electronic Impact*  
Et<sub>2</sub>O - éther diéthylique  
EtOH - éthanol  
F - point de fusion  
Fc- groupement ferrocényle  
HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*  
IC<sub>50</sub> - *Inhibitory Concentration*  
M - masse moléculaire  
MALDI - *Matrix Assisted Laser Desorption / Ionisation*  
Me<sub>2</sub>CO - acétone  
MeCN- acétonitrile  
MeI - iodure de méthyle  
MeNH<sub>2</sub>- méthylamine  
MeOH - méthanol  
MF - Mefloquine  
*n*-BuLi - butyllithium  
NMP - *N*-méthylpyrrolidin-2-one  
QHS - *Qinghaosu* - Artémisinine  
QN - Quinine  
Rc- groupement ruthénocényle  
RMN- résonance magnétique nucléaire  
SM - spectrométrie de masse  
*t*-BuLi - terbutyllithium  
*t*-BuOMe - tertbutylméthyléther  
TEA - triéthylamine  
thap - 2,4,6-trihydroxyacétophénone  
THF- tétrahydrofurane  
TOF - *Time Of Flight*

# **INTRODUCTION GENERALE**



Le paludisme reste la première endémie mondiale malgré les énormes efforts et ressources consacrés à la lutte contre cette maladie.

Cette parasitose est causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est le plus redoutable puisqu'il est à l'origine d'accès pernicioseux mortels.

En 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé estimait que l'incidence du paludisme atteignait 300 à 500 millions de cas cliniques par an, amenant 1,5 à 2,7 millions de décès annuels principalement des enfants de moins de cinq ans habitant la zone africaine<sup>1</sup>.

Dans les années 40, l'introduction des insecticides organochlorés permettant de lutter contre les moustiques vecteurs, et de la Chloroquine, remarquable antipaludéen, a fait naître l'espoir de pouvoir contrôler un jour cette infection.

Mais, à la fin des années 50, l'apparition de moustiques et de parasites résistant aux traitements a ruiné ces espérances. En effet, la résistance de *Plasmodium falciparum* est devenue un phénomène de Santé Publique préoccupant car elle concerne la Chloroquine, antipaludéen le plus utilisé et le moins onéreux<sup>2,3</sup>.

Le problème de la chloroquino-résistance est compliqué par l'émergence de la chimiorésistance aux autres composés antipaludéens. Celle-ci provient à la fois des résistances croisées entre molécules apparentées et de la pression médicamenteuse consécutive à l'utilisation des molécules en prophylaxie.

L'étroitesse de la gamme des antipaludéens actuellement disponibles ainsi que l'extension des résistances, plaident pour un renforcement urgent de la recherche de nouvelles molécules.

Deux entraves apparaissent cependant :

- ➔ la déception résultant du faible rendement de la recherche de nouveaux antipaludéens au cours du programme du Walter Reed Army Institute of

---

<sup>1</sup> a) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 269.

b) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 277.

c) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 285.

<sup>2</sup> PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS PROGRAMME SPECIAL POUR LA RECHERCHE ET FORMATION EN MALADIE TROPICALE (TDR). *Bull. OMS* **1988**, 66, 303.

<sup>3</sup> Payne, D. *Parasitol. Today* **1987**, 3, 241.

Research : parmi les 350 000 molécules testées, moins de 10 se sont révélées prometteuses.

- la faible rentabilité des médicaments, destinés essentiellement à des pays défavorisés, décourage les industries pharmaceutiques d'investir dans un programme de recherche coûteux<sup>4</sup>.

Actuellement, les efforts concernant la chimiothérapie s'orientent dans deux directions essentielles :

- ⇒ une meilleure compréhension des mécanismes de formation du pigment malarique qui semble être la cible privilégiée des amino-4 quinoléines (chloroquine), et l'étude de la signification physiologique exacte de ce phénomène pour la survie du parasite<sup>5</sup>.
- ⇒ la recherche de voies métaboliques ou de cibles biochimiques absolument spécifiques ou indispensables au parasite, et susceptibles de faire l'objet d'un ciblage médicamenteux<sup>6</sup>.

Le développement de la recherche poursuivie dans le laboratoire du Professeur J. Brocard s'inspire de la première stratégie.

Les métalloènes peuvent constituer une source de très nombreuses molécules médicamenteuses (lutte contre la carence martiale, anticancéreux, antibiotiques, traceurs pharmaceutiques...). Il semblait intéressant d'étudier la potentialité d'utilisation du ferrocène pour développer de nouveaux antipaludéens.

A l'origine, la stratégie proposée par le laboratoire de J. Brocard reposait sur le besoin en fer de *Plasmodium falciparum* pour assumer ses fonctions vitales<sup>7</sup>.

---

<sup>4</sup> Schuster, B. G. ; Milhous, W. K. *Parasitol. Today* **1993**, 9, 167.

<sup>5</sup> a) Adams *et al. Biochem. J.* 1996, 318, 25.

b) Meshnick S. R. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, 90, 367.

c) Ridley, R. G. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 1846.

d) Prada *et al. AM. J. Trop. Med. Hyg.* **1996**, 54, 620.

<sup>6</sup> a) Schrevel, J. *et al. Parasitol. Res.* **1996**, 82, 283.

b) Vial, H. J. *et al. Parasite* **1996**, 3, 3.

<sup>7</sup> Finkelstein, R. A. *Microbiology* **1983**, 327.

Suivant cette hypothèse, il nous était paru possible de réaliser un ciblage accompagné : en liant un ferrocène (où un atome de fer se trouve à l'état d'oxydation :+II comme dans l'hémoglobine) à un édifice de structure analogue à un antipaludéen connu.

Le travail a consisté à synthétiser des analogues ferrocéniques de molécules antipaludiques déjà connues afin de pouvoir tester leur activité *in Vitro* et *in Vivo*.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- a) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 269.  
b) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 277.  
c) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* **1997**, 72, 285.
  
- 2- PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS PROGRAMME SPECIAL POUR LA RECHERCHE ET FORMATION EN MALADIE TROPICALE (TDR). *Bull. OMS* **1988**, 66, 303.
  
- 3- Payne, D. *Parasitol. Today* **1987**, 3, 241.
  
- 4- Schuster, B. G. ; Milhous, W. K. *Parasitol. Today* **1993**, 9, 167.
  
- 5- a) Adams *et al.* *Biochem. J.* 1996, 318, 25.  
b) Meshnick S. R. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, 90, 367.  
c) Ridley, R. G. *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 1846.  
d) Prada *et al.* *AM. J. Trop. Med. Hyg.* **1996**, 54, 620.
  
- 6- a) Schrevel, J. *et al.* *Parasitol. Res.* **1996**, 82, 283.  
b) Vial, H. J. *et al.* *Parasite* **1996**, 3, 3.
  
- 7- Finkelstein, R. A. *Microbiology* **1983**, 327.

**INTRODUCTION :**  
**LES METALLOCENES**

## NOTIONS GENERALES SUR LES DIFFERENTS TYPES DE METALLOCENES

### I- LES METALLOCENES $Cp_2M$

Les métallocènes sont des composés organométalliques dans lesquels un atome de métal est coordonné entre deux cycles cyclopentadiényles : Cp, qui sont parallèles entre eux.

Les métallocènes neutres ( $M^{II} = Fe, Ru$  et  $Os$ ) et les métallocènes monocationiques ( $M^{III} = Co$  et  $Rh$ ) sont des complexes  $d^6$  à 18 électrons diamagnétiques.

Les métallocènes pour lesquels  $d^n \neq 6$  sont généralement paramagnétiques.



$M^{II}$	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni
$d^n$	3	4	5	6	7	8
nombre électrons impairs	3	2	5 ou 1	0	1	2

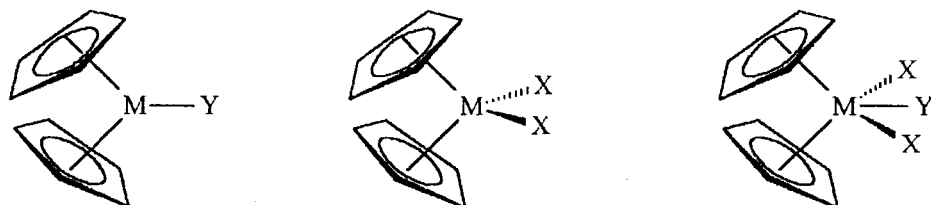
Toutefois, il n'est pas facile de prédire exactement le spin car les niveaux non-liants et anti-liants sont suffisamment proches en énergie pour que la répulsion électron-électron soit plus importante que l'appariement.

Les métallocènes de la 5<sup>ème</sup> et de la 6<sup>ème</sup> ligne, qui ne satisfont pas à la règle des 18 électrons sont très réactifs et difficiles à isoler. Ces composés ont tendance à former des liaisons covalentes supplémentaires.

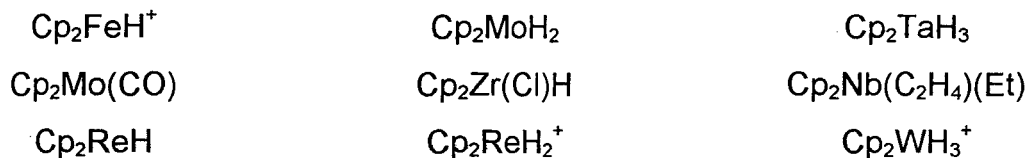
Par exemple  $Cp_2Re$  et  $Cp_2Re^+$  sont instables, mais  $Cp_2ReH$  est très stable. Le cation issu du ruthénocène :  $Cp_2Ru^+$  est métastable.

### II- LES COMPOSES SANDWICHES PLIES

Dans ces métallocènes « courbés » les deux cycles cyclopentadiényles ne sont pas parallèles. Il existe trois espèces de composés sandwichs pliés qui comportent un, deux ou trois ligands supplémentaires.



Quelques exemples sont résumés ci-dessous :

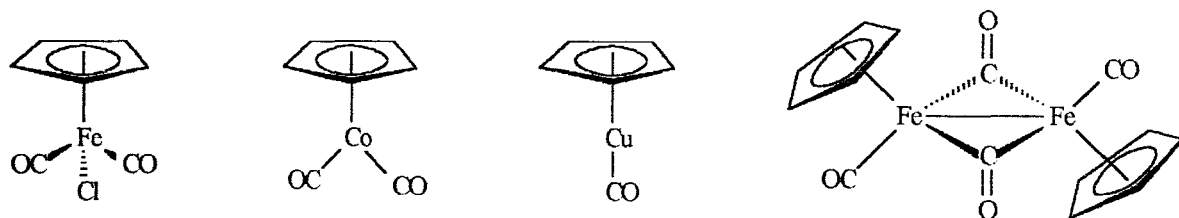


### III- LES COMPLEXES DEMI-SANDWICHES

Ces composés adoptent une structure comportant un cycle cyclopentadiényle et un à quatre autres ligands.

Quand ces ligands sont de bons acides  $\pi$  (tels que CO et NO), ces complexes sont d'une grande stabilité.

Quelques exemples illustrent ces propos, certaines molécules possèdent même une liaison simple métal-métal.

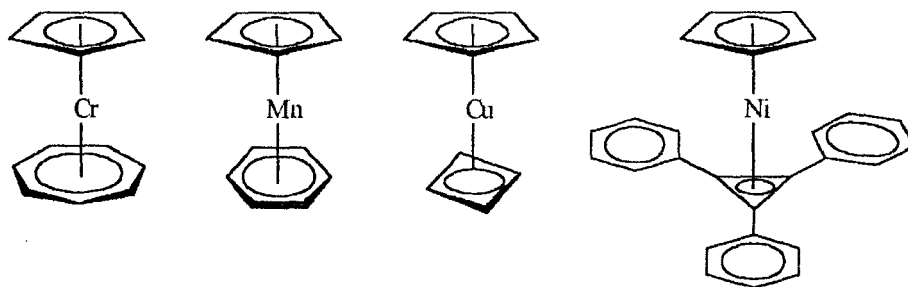


### IV- LES AUTRES METALLOCENES

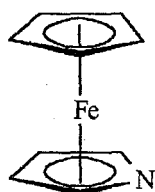
Outre ces trois catégories de métallocènes, il existe différents types de composés complexés au cycle cyclopentadiényle ou à un analogue hétérocyclique.



De nombreux sandwichs mixtes du cyclopentadiényle ont été synthétisés<sup>1</sup> :



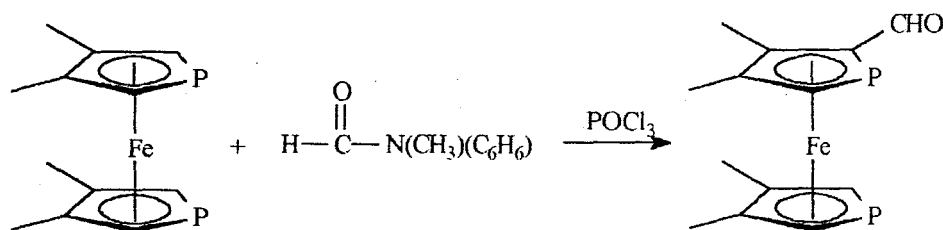
Les analogues azotés (azamétallocènes), dans lesquels un cycle pyrrollyle est complexé, sont connus depuis longtemps<sup>2</sup>.



Par rapport au cycle cyclopentadiényle, la densité électronique du cycle pyrrollyle est diminuée si bien que les 1,1'-diazaferrrocènes n'ont jamais été préparés.

Par contre, l'atome d'azote peut être alkylé. Le doublet non liant de l'azote peut servir de donneur  $\sigma$ .

La chimie des phosphamétallocènes est également bien connue<sup>3</sup> :



<sup>1</sup> Rausch, M. D. *Pure and Applied Chem.* **1972**, *30*, 523.

<sup>2</sup> Pannell, K.H. ; Kalsotra, B. L. ; Parkangi, C. J. *Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 1057.

<sup>3</sup> Mathey, F. ; Fischer, J. ; Nelson, J. H. *Structure and Bonding* ; Springer Verlag, Berlin 1983 Vol. 55.

**CHAPITRE 1 :**

**LES METALLOCENES - APPLICATIONS EN  
CANCEROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET  
BIOLOGIE**

## I- ANTICANCEREUX METALLOCIENNIQUES

Les métallocènes possèdent de vastes propriétés biologiques, de récents travaux ont souligné leur activité anticancéreuse.

Ces dérivés organométalliques peuvent être séparés en deux principales catégories :

les métallocènes de type  $MCp_2X_2$  où  $M = Ti, V, Zr, Nb$  ou  $Mo$

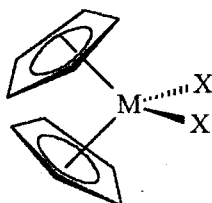
les métallocènes de type  $[Cp_2M]^+ X^-$  où  $M = Fe$

### A- ANTICANCEREUX METALLOCIENNIQUES DE TYPE $MCp_2X_2$

#### 1- Présentation des différents composés<sup>4</sup>

Les métallocènes de types  $MCp_2X_2$  possèdent des propriétés anticancéreuses provenant essentiellement de leur action sur le métabolisme de l'ADN et par voie de conséquence sur l'ARN et les protéines.

Leur efficacité évolue en fonction de la position de l'atome de métal dans la table périodique.



Ti	V	Cr	Mn
Zn	Nb	Mo	Tc
Hf	Ta	W	Re

*In Vivo*, une activité optimale est obtenue quand le métal est : Ti, V, Nb ou Mo.

<sup>4</sup> Dombrowski, K. E. ; Balwin, W. ; Sheats, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 281.

•Le dichlorure de titanocène (TiDC) est, parmi les métalloènes, le composé le plus prometteur<sup>5</sup>.

Testé chez les souris à une concentration optimale de 30 - 60 mg/kg, le TiDC permet de guérir 80 à 100% des animaux, 24 heures après la transplantation de tumeurs d'ascites d'Ehrlich (= EAT). 180 jours plus tard, aucun cas de rechute n'est observé.

D'autres composés de structures  $Cp_2TiX_2$  avec  $X = F, Br, I, NCS$  et  $N_3$  ont des activités semblables<sup>6</sup>. En effet, ces composés se dissocient rapidement en solution aqueuse.

Les modifications affectant les cycles cyclopentadiényles (substitution de cycle, cycles pontés) diminuent l'activité des composés par rapport à TiDC.

•Le dichlorure de vanadocène (VDC) possède des propriétés antinéoplasiques proches du TiDC<sup>7</sup>.

*In Vitro*, le VDC supprime la croissance des cellules des EAT à une concentration (5  $\mu M$ ) 100 fois inférieure à celle du TiDC (500  $\mu M$ ).

Des souris infestées par des EAT et traitées par le dichlorure de niobocène (NbDC) sont toutes guéries. Cependant de graves effets secondaires apparaissent, en particulier des hémorragies.

Quand le NbDC (composé paramagnétique) est oxydé en  $[Cp_2NbCl_2]_2O$  (composé diamagnétique), la toxicité ainsi que l'efficacité diminue.

•Le dichlorure de molybdocène (MoDC) est aussi une molécule anticancéreuse efficace<sup>8</sup>.

---

<sup>5</sup> Köpf, H. ; Köpf-Maier, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 477.

<sup>6</sup> Köpf-Maier, P. ; Wagner, W. ; Hesse, B. ; Köpf, H. *Eur. J. Cancer* **1981**, *17*, 665.

<sup>7</sup> Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. *Z. Naturforsch.* **1979**, *34B*, 805.

<sup>8</sup> Köpf-Maier, P. ; Wagner, W. ; Köpf, H. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* **1981**, *5*, 237.

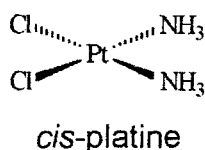
*In Vitro*, une concentration de 1 mM diminue la croissance cellulaire et une concentration de 5 mM la stoppe.

•Le dichlorure de tungstocène (WDC) et le dichlorure de tantalocène (TaDC) présentent une faible activité *in Vivo* et *in Vitro*<sup>8</sup>.

•Le dichlorure d'hafnocène (HfDC) et le dichlorure de Zirconocène (ZnDC) ne sont pas actifs *in Vivo*<sup>9</sup>.

## 2- Mécanismes d'action

Les propriétés anticancéreuses des métalloènes de types  $MCp_2X_2$  proviennent sans doute de leur capacité à interagir avec l'ADN.



A l'instar du *cis*-dichlorodiamineplatine (= *cis*-platine), ces métalloènes inhibent la biosynthèse de l'ADN ainsi que l'activité mitotique des cellules cancéreuses. De surcroît, il a été démontré que les métaux issus des complexes : VDC et TiDC se retrouvent dans les cellules cancéreuses au niveau des acides nucléiques<sup>10</sup>.

Dans un premier temps, les analogies biologiques et chimiques entre ces complexes organométalliques et le *cis*-platine ont conduit à suggérer un mode d'action de ces molécules semblable à celui du *cis*-platine. On suppose que le *cis*-platine se lie directement à l'ADN, en empêchant ainsi sa réplication.

---

<sup>9</sup> Köpf-Maier, P. ; Hesse, B. ; Köpf, H. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, *96*, 43.

<sup>10</sup> a) Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. *Naturwissenschaften* **1981**, *68*, 273.

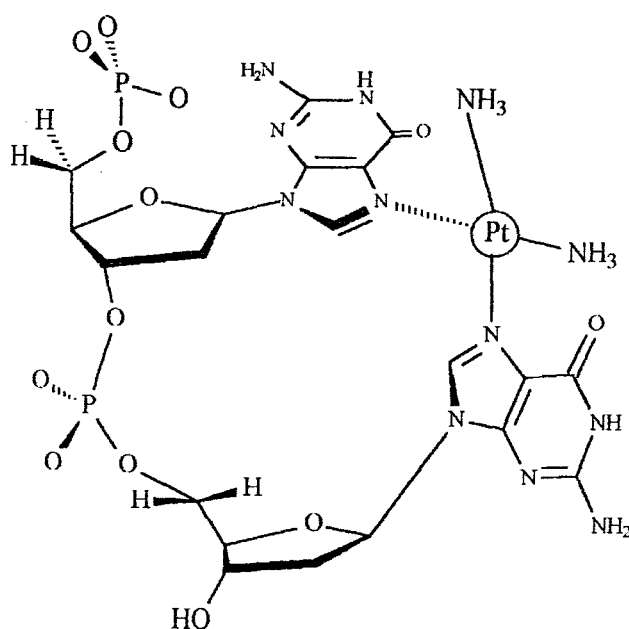
b) Köpf-Maier, P. ; Krahl, D. *Chem. -Biol. Interact.* **1983**, *44*, 317.

En fait Marks et collaborateurs ont montré que de fortes différences chimiques existaient entre le *cis*-platine et les complexes de type  $MCp_2X_2$ .

Dans des conditions physiologiques, les liaisons métal-halogène du TiDC, du ZrDC et du VDC s'hydrolysent plus rapidement que celles du *cis*-platine<sup>11</sup>.

Dans le cas du VDC, l'affinité du complexe pour les nucléotides est labile et dirigée vers le groupement phosphate<sup>12</sup>.

Or l'interaction entre le *cis*-platine et les bases nucléiques implique une liaison covalente  $\sigma$  entre un atome d'azote et le métal<sup>13</sup>.



Représentation schématique du *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(d(pGpG))] effectuée à partir de la structure cristalline de cet adduit.

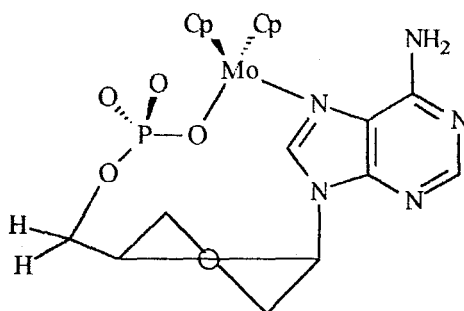
Une étude semblable menée sur le MoDC a mis en évidence une double coordination du métal avec l'azote de la base nucléique et la partie phosphatée du mononucléotide.

<sup>11</sup> Toney, J. H. ; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 947.

<sup>12</sup> Toney, J. H. ; Brocks, C. P. ; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7263.

<sup>13</sup> a) Lippard, S. J. *Pure and Applied Chem.* **1987**, *59*, 731.

b) Sherman, S. E. ; Lippard, S. L. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153.

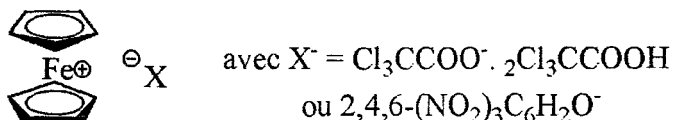


Représentation schématique du complexe  $Cp_2Mo\text{-}\{dA^*p\}$

Ces liaisons ne sont pas labiles et entraînent des changements conformationnels importants au niveau du mononucléotide<sup>14</sup>.

## B- ANTICANCEREUX METALLOCENIQUES DE TYPE $[Cp_2M]^+ X^-$

### 1- Les sels de ferricinium



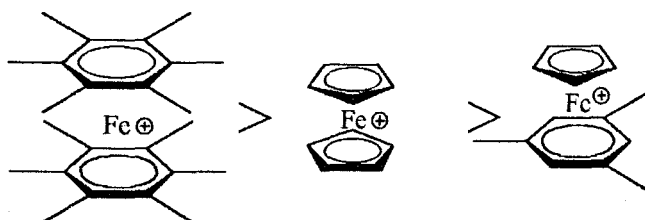
Les sels de ferricinium<sup>15</sup> présentent de surprenantes activités antinéoplasiques contre les EAT, alors que le ferrocène (qui est quasi insoluble dans l'eau) ne possède aucune activité *in Vivo* et *in Vitro*.

### 2- D'autres sels de metallocènes

Différents métallocènes ayant pour atome central le fer ont également été synthétisés et testés :

<sup>14</sup> Kuo, L. Y. ; Kanatzidis, M. G. ; Sabat, M. ; Tipton, A. L. ; Marks, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9027.

<sup>15</sup> Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. ; Neuse, E. W. *Angew. Chem. Int. E. Engl.* **1984**, *23*, 456.



L'activité anticancéreuse diminue selon l'ordre indiqué. La spécificité de ces complexes n'est pour l'instant pas expliquée<sup>16</sup>.

Les auteurs soulignent cependant quatre points essentiels, relevant d'une bonne activité :

charge cationique

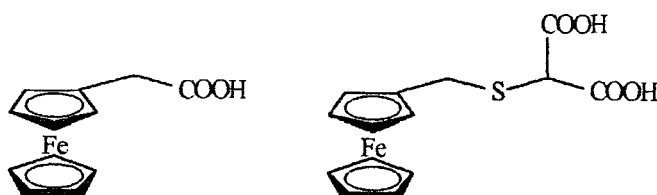
contre ion

potentiel de réduction pouvant être atteint par voie biologique.

dimensions moléculaires adaptées

### 3- Dérivés ferrocéniques hydrosolubles

Testés sur le carcinome du poumon, les dérivés hydrosolubles des molécules suivantes :



présentent une activité comparable aux sels de ferricinium. Il n'est cependant pas signalé si les composés actifs agissent sous leur forme neutre ou oxydée<sup>17</sup>.

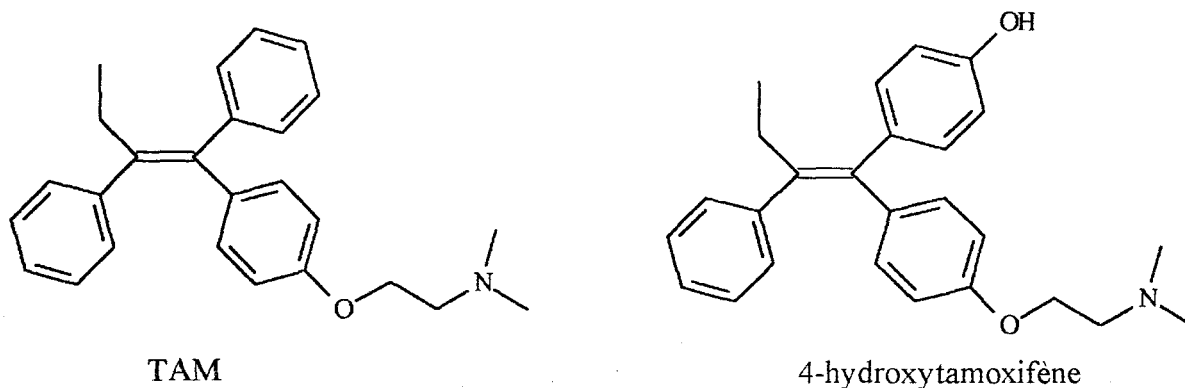
<sup>16</sup> Houlton, A. ; Roberts, R. M. G. ; Silver, J. J. *Organomet. Chem.* **1991**, *418*, 107.

<sup>17</sup> Neuse, E. W. ; Kanzawa, F. *Applied Organomet. Chem.* **1990**, *4*, 19.

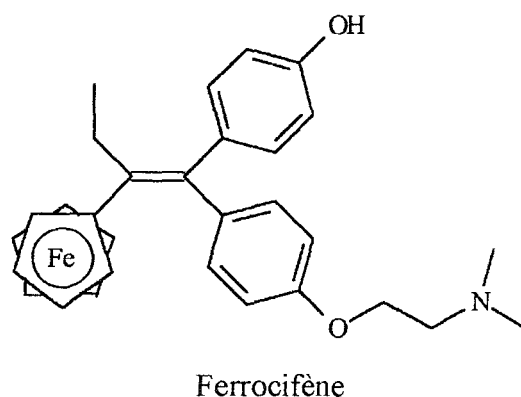


#### 4- Le Ferrocifène<sup>18</sup>

La notion d'antihormone s'applique aux molécules capables d'inhiber de façon compétitive la formation du complexe de l'hormone avec son récepteur. Les antiœstrogènes sont utilisés dans le traitement du cancer du sein. Ils agissent sur le récepteur des œstrogènes en modulant la transcription génique.



Le tamoxifène (= TAM) est actuellement employé comme antihormone. Cependant, outre des effets secondaires indésirables, certaines patientes développent déjà une résistance au médicament.



Jaouen et collaborateurs ont développé la synthèse d'analogues organométalliques du 4-hydroxytamoxifène (= le métabolite actif du TAM). Partant du principe que le ferrocène se métabolise en ion ferricinium (qui est lui même un agent anticancéreux), une nouvelle série d'antiœstrogènes potentialisés par un ferrocène a été développée.

<sup>18</sup> Top, S. ; Tang, J. ; Vessières, A. ; Carrez, D. ; Provot, C. ; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1996**, 955.

Le Ferrocifène a été préparé à la fois sous forme (Z) et (E). Les deux isomères se lient au récepteur de l'œstrogène plus fortement que le TAM, mais moins que le 4-hydroxyTAM.

Les premiers tests effectués indiquent que les deux isomères sont plus cytotoxiques que le TAM.

Ces résultats encourageants pourraient donner naissance à une nouvelle série d'agents anticancéreux organométalliques.

## II- TRACEURS PHARMACEUTIQUES

### A- TRACEURS RADIOACTIFS

Les métallocènes comportant un atome de métal radioactif trouvent leurs applications en médecine nucléaire.

Les propriétés de ces complexes sont liées aux caractéristiques physiques du noyau isotopique : énergie, demi-vie, particules émises et nature chimique du composé.

Les dérivés du ruthénium ( $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ) présentent un double avantage :

- émission d'un rayonnement  $\gamma$
- sélectivité des organes cibles

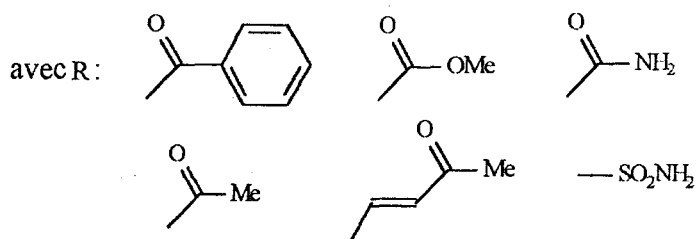
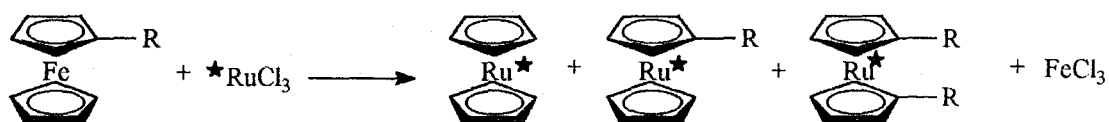
#### 1- Echange de métal<sup>4</sup>

Les métallocènes de type  $\text{Cp}_2\text{M}$  radioactifs peuvent être synthétisés par échange de métal<sup>19</sup>.

---

<sup>19</sup> a) Schneider, M. ; Wenzel, M. J. *Label. Comp. Rad.* **1982**, 19, 625.  
b) Langheim, D. ; Wenzel, M. J. *Label. Comp. Rad.* **1972**, 9, 291.

Le chauffage de dérivés ferrocéniques avec du Ru\* (ou de l'Os\*) conduit aux métalocènes isotopiques correspondants :



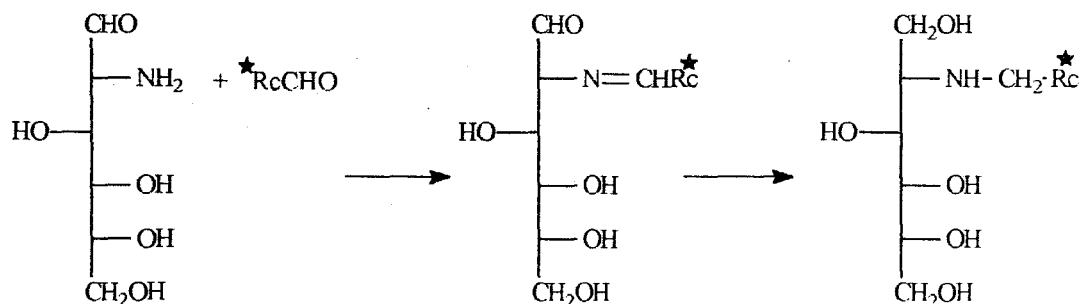
Cette réaction relève d'un échange de ligands  $\pi^{20}$ , elle génère donc trois composés organiques :

- le ruthénocène
- le ruthénocène monosubstitué
- le ruthénocène disubstitué en 1, 1'

## 2- Greffage de métalocènes radioactifs

Le nucléide isotopique peut aussi être greffé sur la molécule cible finale par réaction de couplage approprié.

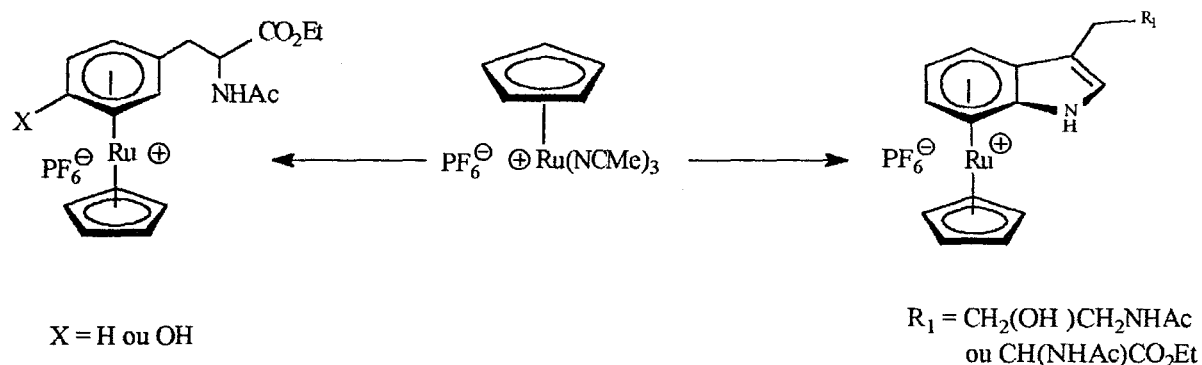
Par exemple, la Glucosamine réagit avec le ruthénocène carboxaldéhyde pour conduire à la base de Schiff qui peut être réduite en amine correspondante<sup>4,21</sup>.



<sup>20</sup> Stadlbauer, D. ; Nipper, E. ; Wenzel, M. J. *Label. Comp. Rad.* 1977, 13, 491.

<sup>21</sup> Schneider, M. ; Wenzel, M. J. *Label. Comp. Rad.* 1981, 18, 293.

Des dérivés similaires ont été obtenus avec La Galactosamine et la Mannosamine<sup>4</sup>.



Un autre exemple utilise les complexes du cyclopentadiénylruthénium (II). Les sandwichs mixtes sont synthétisés par échange thermique entre  $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6^{22}$  ou  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Me}_5)(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H})^{23}$  et un noyau benzénique.

Ces complexes trouvent leur application en tant que traceurs pharmaceutiques dans les dosages immunologiques et dans la synthèse de neuropeptides contenant une tyrosine ou une alanine terminale.

## B- TRACEURS NON RADIOACTIFS

### 1- Objectif

Les méthodes immunologiques radioactives (RIA) ont la particularité d'être à la fois sensibles et très spécifiques. Cependant l'utilisation de molécules radioactives ainsi que le traitement des déchets ont conduit les chercheurs à développer des méthodes immunologiques non radioactives.

La substance marquée doit être détectable à de très faibles concentrations. Elle peut être incorporée à l'analyte (comme pour le <sup>3</sup>H ou le <sup>14</sup>C) ou associée à celui-ci (comme pour les enzymes).

<sup>22</sup> Moriaty, R. M. ; Ku, Y. ; Gill, U. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1837.

<sup>23</sup> Gleichman, A. J. ; Wolff, J. M. ; Sheldrick, W. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1549.

Ces traceurs radioactifs ont des limites d'utilisation tant pratiques que commerciales.

Jaouen et collaborateurs ont développé une méthode se basant sur la potentialité des traceurs organométalliques et ont mis au point un immunodosage inédit baptisé Carbonyl Metallo Immuno Assay (CMIA).

Les complexes organométalliques sont choisis afin de préserver les propriétés des molécules biologiques auxquelles ils sont associés<sup>24</sup>.

Les méthodes d'analyse mises à la disposition des chercheurs sont multiples et variées, on peut citer : la colorimétrie, la microscopie électronique, la spectroscopie par absorption atomique, la luminescence, la fluorescence ou encore l'électrochimie.

Comme les métaux carbonyles présentent en spectroscopie infrarouge des bandes intenses caractéristiques des vibrations  $\nu(\text{CO})$  dans la zone  $2200\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ , là où les protéines (et les molécules organiques) n'absorbent pas, cette méthode de détection est des plus appropriée<sup>25</sup>.

## 2- Quelques exemples mettant en œuvre des métalloènes

### a- les traceurs non radioactifs de première génération

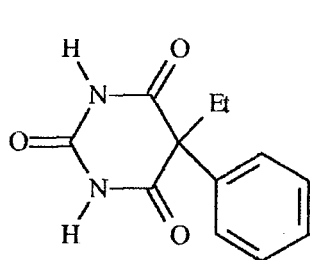
• Dans le cas du phénobarbital, l'introduction d'un groupement Cymantrène permet d'atteindre un niveau équivalent au dosage immunologique radioactif utilisant du  $^{14}\text{C}$ , après extraction à l'acétate d'éthyle<sup>26</sup>.

---

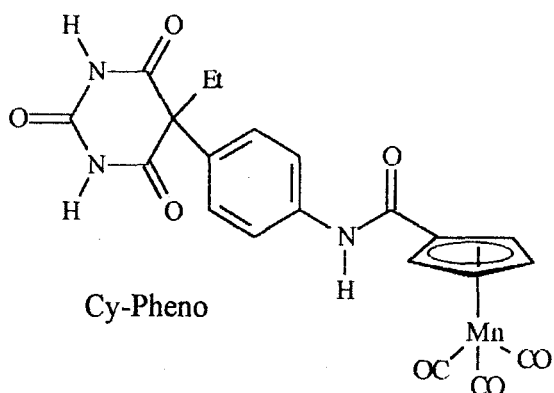
<sup>24</sup> Vessières, A. ; Jaouen, G. ; Gruselle, M. ; Rossignol, J. L. ; Savignac, M. ; Top, S. ; Greenfield, S. J. *Steroid. Biochem.* **1988**, *30*, 301.

<sup>25</sup> Salmain, M. ; Vessières, A. ; Jaouen, G. ; Butler, I. S. *Anal. Chem.* **1991**, *63*, 2323.

<sup>26</sup> Salmain, M. ; Vessières, A. ; Brossier, P. ; Butler, I. S. ; Jaouen, G. *J. Immunol. Methods* **1992**, *148*, 65.



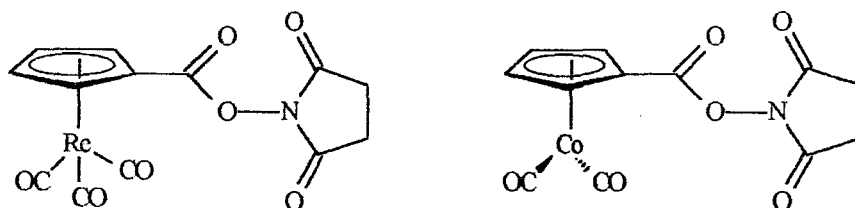
Phénobarbital



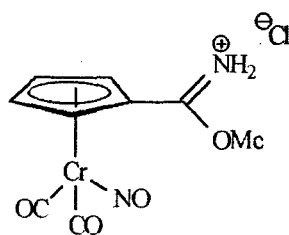
Cy-Pheno

•Le marquage des protéines comporte de multiples contraintes liées aux caractéristiques physico-chimiques de ces molécules. Le choix des auteurs s'est dirigé vers les fonctions amines : en effet, elles présentent un caractère nucléophile et hydrophile et les protéines possèdent environ 10% de résidus lysines dans leur structure.

Plusieurs familles de composés ont été préparées dont les complexes organométalliques du Rhenium et du Cobalt<sup>27</sup>.

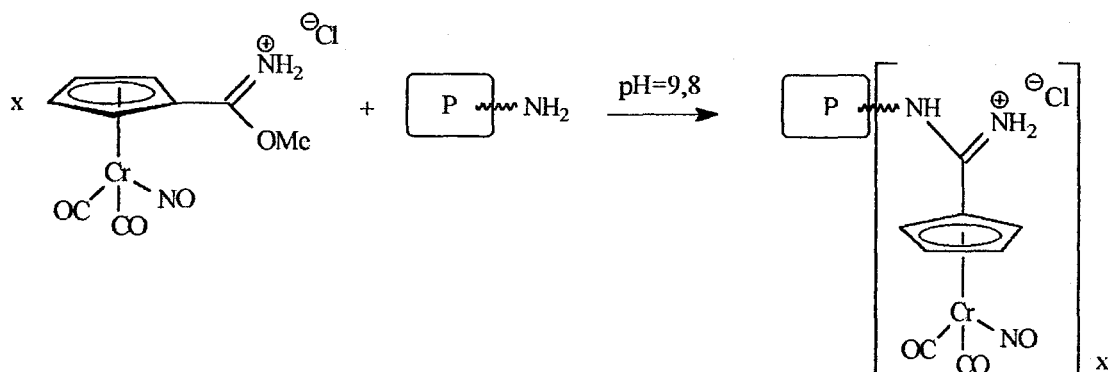


Ces esters de *N*-succinimidyle sont synthétisés facilement à partir des acides carboxyliques correspondants, mais ils présentent le désavantage d'être faiblement solubles dans l'eau et leur couplage provoque une diminution de la charge globale de la protéine.

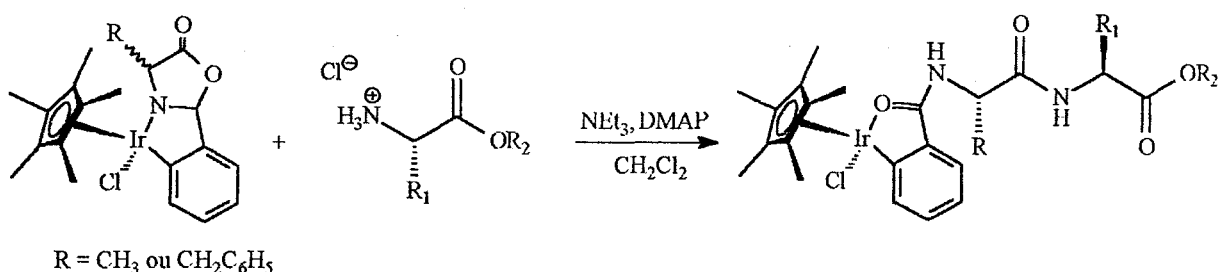


<sup>27</sup> El Amouri, H. ; Besace, Y. ; Vaissermann, J. ; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* 1996, 515, 103.

Les imido-esters (qui sont préparés à partir des nitriles) pallient à ces inconvénients



Ils ont été couplés avec l'albumine du sérum bovin<sup>28</sup>.



Les dérivés organométalliques de l'Iridium, développés par Beck et collaborateurs, fournissent également une méthode pour le marquage des peptides sur le N-terminal<sup>29</sup>.

#### b- les traceurs non radioactifs de seconde génération

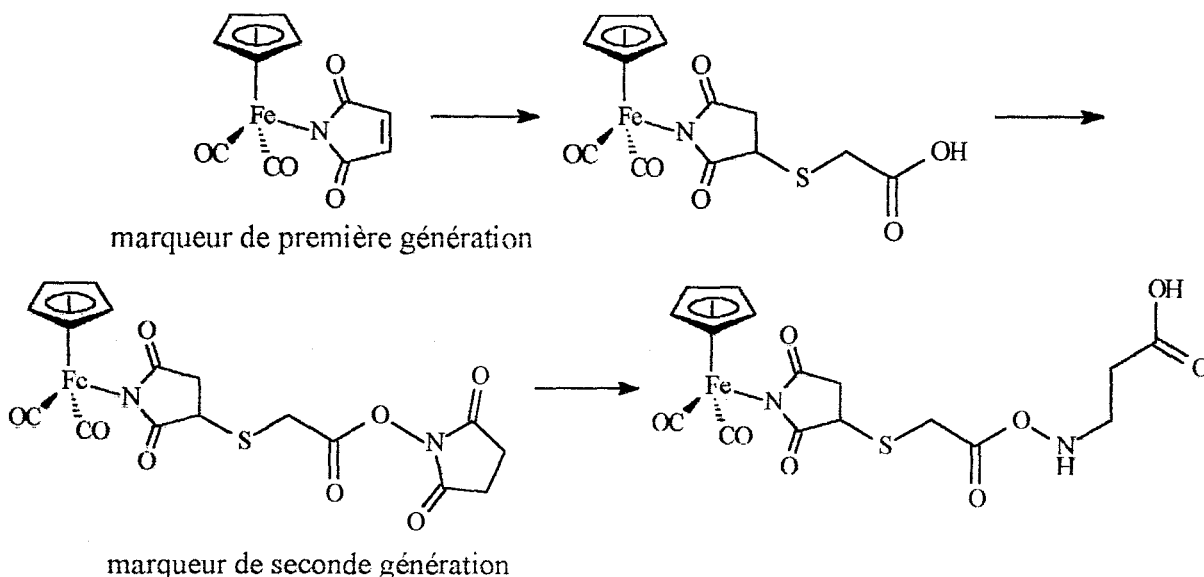
Les marqueurs doivent être stables dans les milieux organiques (c'est à dire non oxydables), solubles en phase aqueuse (ou dans un mélange solvant organique/eau) et contenir un groupe fonctionnel capable d'interagir avec la fonction cible de la molécule biologique. Comme les composés organométalliques remplissent ces conditions, Jaouen et collaborateurs ont envisagé la transformation

<sup>28</sup> Blarrat, S. ; Salmain, M. ; Malézieux, B. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6561.

<sup>29</sup> Bauer, W. ; Prem, M. ; Polborn, K. ; Sünkel, K. ; Steglich, W. ; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 485.

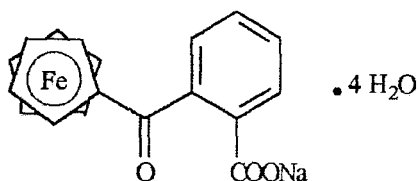
de marqueurs connus en une « seconde génération » de composés ayant pour cible d'autres groupes fonctionnels.

Ainsi le complexe  $(\eta^5\text{-cyclopentadiényl})\text{Fe}(\text{CO})_2(\eta^1\text{-N-imidato})$ , spécifique des fonctions thiols, est transformé en un nouveau composé contenant un groupement *N*-succidimidyl qui active la fonction ester et permet la formation d'une liaison peptide avec les amines (comme par exemple avec la  $\beta$ -alanine)<sup>30</sup>.



### III- APPLICATIONS DES METALLOCENES EN BIOLOGIE

#### A- Le Ferrocérone<sup>4,31</sup>



ferrocérone

<sup>30</sup> Rudolf, B. ; Zakrzewski, J. ; Salmain, M. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4281.

<sup>31</sup> a) Certificats prioritaires relatifs au ferrocérone : Grande-Bretagne n° 06496 du 10 mars 1971 ; USA n° 119356 du 26 février 1971 ; France n° 7107298 du 3 mars 1971 ; RFA n° 2107657 du 17 février 1971 ; Suisse n° 002479/71 du 19 février 1971.

b) Nésméïanov, A. ; Bogomolova, L. ; Andrianova, I. ; Viltchévskaïa, N. ; Kotchetkova, N. *Himiko-Farmaceutskij Jurnal* **1972**, 6, 61.

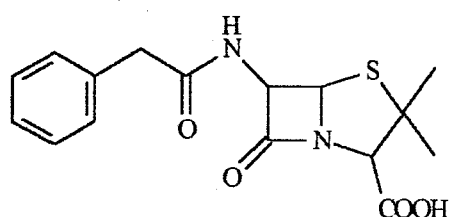


Le ferrocérone est destiné au traitement des affections rattachées à une carence martiale de l'organisme, telle que l'anémie ferriprive ou l'ozène.

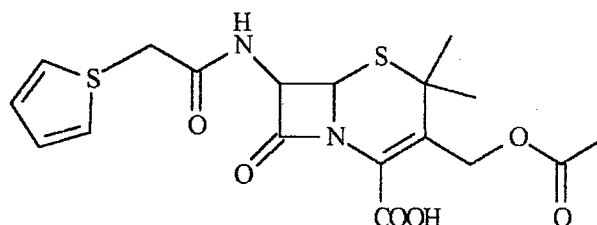
Le produit s'administre par voie interne, à l'état pur ou associé à des excipients pharmaceutiques.

Le ferrocérone permet d'accroître le taux d'hémoglobine. Le fer du composé est facilement assimilé par l'organisme et accumulé dans les organes de stockage, puis au fur et à mesure des besoins, utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine.

### B- Ferrocenylopénicillines et ferrocénylcéphalosporines<sup>4,32,33,34</sup>



Pénicilline G



Céphalothine

Des antibiotiques modifiés par des dérivés métalloènes ont révélé une activité supérieure aux composés parents sur des souches résistantes aux antibiotiques.

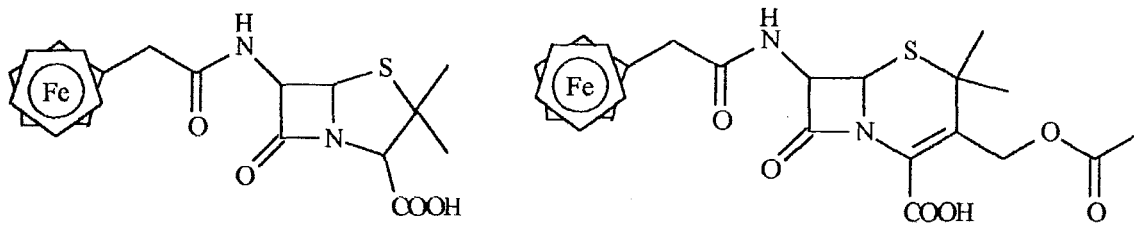
Le phénomène de résistance pose un réel problème pour le traitement des infections bactériennes. Ces bactéries produisent des enzymes : les  $\beta$ -lactamases qui ont la capacité de dégrader les antibiotiques tels que la pénicilline et les céphalosporines en composés inactifs.

<sup>32</sup> Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. J. *Organomet. Chem.* **1976**, *107*, 351.

<sup>33</sup> a) Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. J. *Organomet. Chem.* **1976**, *122*, C49.

b) Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. J. *Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 259.

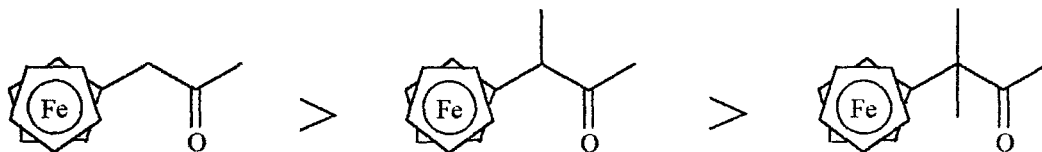
<sup>34</sup> Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *85*, C23.



Edwards et collaborateurs ont proposé une stratégie de synthèse dans laquelle le groupement aromatique ou hétéroaromatique des médicaments est remplacé par une entité ferrocénique.

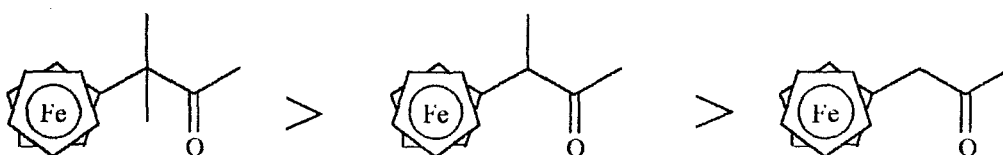
Bien que l'introduction du ferrocène modifie les composés de façon spectaculaire : passage d'un espace à deux dimensions à un espace à trois dimensions, l'activité antimicrobienne est maintenue.

Pour observer *in Vivo* une activité antibiotique, il est toutefois nécessaire d'éloigner le ferrocène du cycle  $\beta$ -lactame par au moins deux carbones, sans doute pour diminuer les interactions stériques<sup>31</sup>.



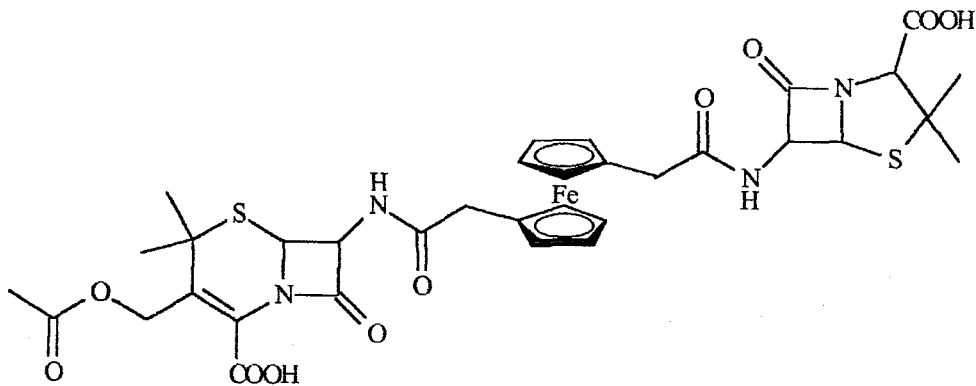
La substitution des hydrogènes du méthylène par des groupes méthyles entraîne une diminution de l'activité des produits<sup>31</sup>.

Les ferrocenylpénicillines et, à un moindre niveau, les ferrocényl-céphalosporines ont un effet inhibiteur sur les  $\beta$ -lactamases.



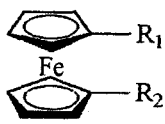
Cependant cet effet augmente proportionnellement à la substitution sur le méthylène.

Les composés ayant une bonne activité antibiotique sont de mauvais inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases. Les chercheurs ne sont pas parvenus à trouver une molécule qui rassemble ces deux propriétés : activité antimicrobienne et effet inhibiteur sur les  $\beta$ -lactames.



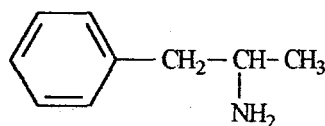
Les auteurs ont également préparé un antibiotique mixte, comportant à la fois les caractéristiques structurales des pénicillines et des céphalosporines, à partir de l'anhydre ferrocénique correspondant<sup>32</sup>.

	—R <sub>1</sub>	—R <sub>2</sub>
1	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—CH=CHCl} \end{array}$	—H
2	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—C}\equiv\text{Cl} \end{array}$	—H
3	—CCl=CH—CHO	—H
4	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_2\text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_2\text{Cl} \end{array}$
5	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—CH=CHPh} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{—C—CH}_2\text{Cl} \end{array}$

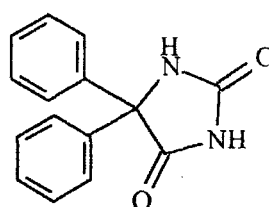


Des composés ferrocéniques, ne portant ni le noyau des pénicillines ni celui des céphalosporines, présentent également une activité antimicrobienne sur des bactéries, des levures et des champignons<sup>4,35</sup>.

### C- Analogues Ferrocéniques d'Amphétamines et de Diphénylhydantoïne<sup>36</sup>

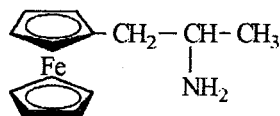


Amphétamine

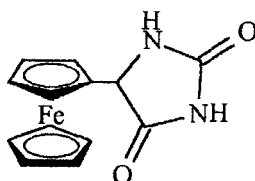


Diphénylhydantoïne

Flores et Loev ont synthétisé des analogues ferrocéniques d'amphétamine et de diphénylhydantoïne.



Testé chez la souris, l'analogue d'amphétamine possède une activité stimulante du système nerveux mais est peu anorexique. Par opposition à l'amphétamine et le ferrocène qui donnent des dérivés hydroxylés, les métabolites issus de l'analogue ferrocénique ne contiennent plus d'atome de fer.

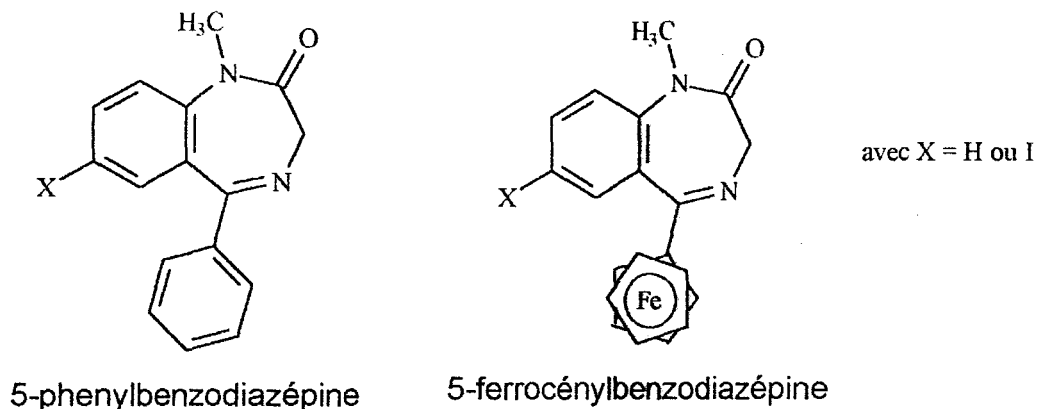


L'analogue de la diphénylhydantoïne n'agit pas comme dépresseur sur le système nerveux.

<sup>35</sup> Toma, S. ; Foltinava, P. Czech. 183, 387 (C1. C07F1/02), 15 mai 1980.

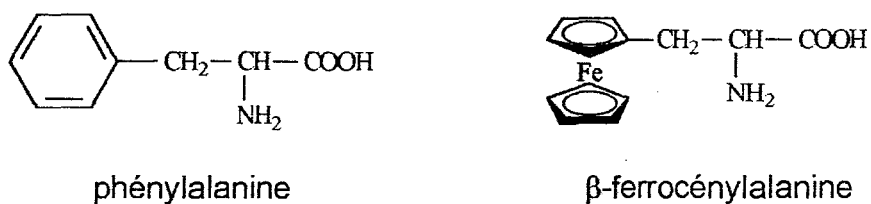
<sup>36</sup> Loev, B. ; Flores, M. J. *Org. Chem.* 1961, 26, 3595.

### D- Ferrocénylbenzodiazépines<sup>4,37</sup>



Des complexes ferrocéniques d'analogues de benzodiazépines ont été synthétisés : substitution du groupement aromatique par un ferrocène. Leurs activités comme anticonvulsants et comme décontractants musculaires ont été testées chez la souris : les composés se sont révélés non toxiques mais inactifs.

### E- $\beta$ -Ferrocénylalanine<sup>4,38</sup>



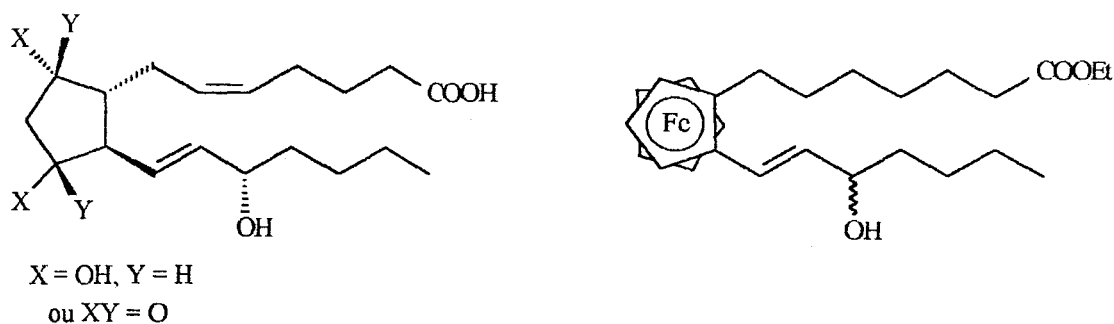
Les dérivés métalloécéniques peuvent être des inhibiteurs d'enzymes. La  $\beta$ -ferrocénylalanine a été employée sous forme racémique, comme substrat à la place de la phénylalanine, pour étudier les réactions d'hydroxylation aromatique de la phénylalanine hydroxylase et de la phénylalanine décarboxylase.

Ce complexe s'avère être un inhibiteur non compétitif en ce qui concerne la L-phénylalanine et un inhibiteur mixte pour le DMPH<sub>4</sub> dans le système phénylalanine hydroxylase.

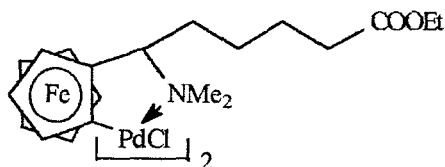
<sup>37</sup> Kalish, R. ; Steppe, T. U. ; Walser, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 223.

<sup>38</sup> Hanzlik, R. P. ; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 425.

### F- Analogues ferrocéniques de prostaglandines<sup>39</sup>

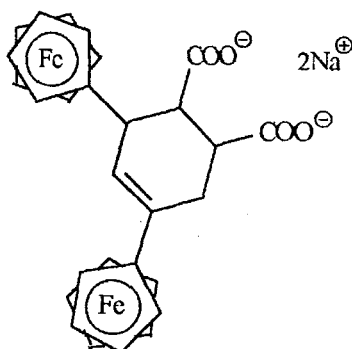


Sokolov et collaborateurs ont imaginé la synthèse d'équivalents ferrocéniques de prostaglandines dans lesquelles le cyclopentane est remplacé par un des cyclopentiènes coordonné à l'atome de fer. L'étape clef repose sur la cyclopalladation asymétrique du dérivé ferrocénique qui permet l'obtention d'un seul diastéréoisomère. Le groupement *N,N*-diméthylamino est éliminé ultérieurement en milieu acide.



### G- Dérivés ferrocéniques de l'acide $\Delta^4$ -tétrahydrophthalique<sup>40</sup>

Klimova et collaborateurs ont synthétisé toute une série de dérivés ferrocéniques de l'acide  $\Delta^4$ -tétrahydrophthalique



<sup>39</sup> Sokolov, V. I. ; Troistkaya, L. L. ; Krushchova, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 439.

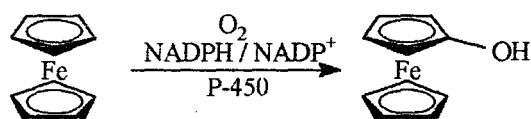
<sup>40</sup> Klimova, Y. I. ; Postnov, V. N. ; Meleshonkovz, H. H. *Himiko-Farmaceutskij Jurnal* **1994**, 28, 30.

Les composés hydrosolubles (sous forme de sels de sodium ou de potassium) administrés par voie intrapéritonale ont une activité antiphlogistique.

#### IV- METABOLISME DES METALLOCENES

Chez la souris et le rat, les complexes métallocéniques (de type Cp<sub>2</sub>M) sont métabolisés selon un schéma apparenté aux dérivés aromatiques<sup>4,41</sup>.

Les réactions de détoxication se produisent au niveau des cellules microsomiales du foie, en empruntant le système du cytochrome P-450.



Ce procédé implique l'hydroxylation du cycle aromatique, en utilisant l'oxygène moléculaire et le réducteur biologique : NADPH.

Le produit hydroxylé peut alors former une liaison ester avec une molécule d'acide glucuronique (provenant du système uridine diphosphate - glucuronate) ou avec un sulfate « actif » (provenant du 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate).

L'ester ainsi obtenu est un composé polaire, soluble dans l'eau. Il est facilement excrété par la bile ou l'urine.

Ce phénomène a été mis en évidence en étudiant le métabolisme du ferrocène marqué au <sup>59</sup>Fe. Les auteurs soulignent que le métabolisme du ferrocène est inhibé par le monoxyde de carbone qui rentre en compétition avec l'oxygène pour se coordiner à l'hème.

L'hydroxylation est responsable de l'instabilité *in Vivo* des métallocènes. Elle est suivie d'une dégradation partielle des produits.

<sup>41</sup> Hanzlik, R. P. ; Robert, P. ; Soine, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *180*, 1290.

Cependant aucune précision n'est apportée quant à la cinétique d'oxydation et la demi-vie du ferrocène.

Dans le cas du ferrocène : il y a libération d'ions  $Fe^{2+}$ , puis couplage sous la forme d'O-glucuronide<sup>42</sup>. L'ion ferreux est ensuite transformé en ion ferrique, il est stocké sous forme de complexe avec la ferritine et l'hémossiderine.

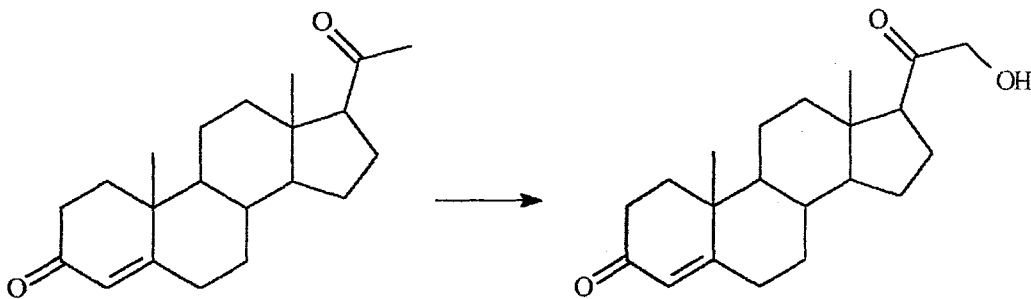
Des expériences menées chez l'homme ont montré que 25% du fer absorbé, sous la forme de ferrocène, est retrouvé dans l'hémoglobine<sup>4,43</sup>.

Le ruthénocène est métabolisé de la même manière.

Cependant, dans le cas de la méthylruthénocénylcétone, deux autres voies de détoxication sont envisagées :

réduction de la fonction cétone en alcool secondaire

oxydation du méthyle en alcool primaire, selon un processus identique à l'élimination de la progestérone<sup>4,44</sup>.



Les métalloènes montrent donc des affinités spécifiques envers les différents organes suivant les substituants portés :

<sup>42</sup> a) Taylor, A. J. ; Menzel, M. *Xenobiotica* **1978**, *8*, 107.

b) Wenzel, M. ; Schneider, M. ; Macha, J. *Int. J. App. Rad. Isotop.* **1981**, *32*, 797.

c) Schneider, M. ; Wenzel, M. ; Schachschneider, G. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37C*, 136.

<sup>43</sup> Golberg, L. ; Martin, L.E. *Life Science* **1964**, *3*, 1465.

<sup>44</sup> Wenzel, M. ; Schneider, M. ; Macha, J. ; Schachschneider, G. *J. Label. Comp. Rad.* **1981**, *18*, 42.



- les groupes polaires seront impliqués dans des mécanismes liés au foie et aux reins.
- les groupes hydrophobes ou acétyle auront quant à eux comme cible les glandes surrénales, responsables de la détoxification des hormones stéroïdiques.

De plus la sélection des organes cibles est également fonction de la nature du métal. En effet la méthylruthénocénylcétone se concentre dans les glandes surrénales alors que la méthylosmocénylcétone ne montre aucune affinité pour celles-ci : l'atome de métal est directement impliqué dans ce processus de sélection. Cette particularité pourrait être attribuée à la taille de la molécule plutôt qu'à un effet spécifique du complexe métalloénique ou de la chaîne latérale.

L'absorption des dérivés ferrocéniques est aussi liée à la nature de la chaîne latérale : plus le caractère lipophile est exacerbé, meilleure est l'absorption. Nielsen et Heinrich en concluent que les dérivés ferrocéniques étudiés ne sont pas sujets au mécanisme de régulation ionique du fer, mais sans doute absorbés via le mécanisme lipidique<sup>45</sup>.

Il convient donc de rester prudent quant à la définition d'un schéma général de métabolisme des métalloènes et d'étudier précisément chaque composé.

---

<sup>45</sup> Nielsen, P. ; Heinrich, H. C. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 385.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Rausch, M. D. *Pure and Applied Chem.* **1972**, 30, 523.
- 2- Pannell, K.H. ; Kalsotra, B. L. ; Parkangi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, 15, 1057.
- 3- Mathey, F. ; Fischer, J. ; Nelson, J. H. *Structure and Bonding* ; Springer Verlag, Berlin 1983 Vol. 55
- 4- Dombrowski, K. E. ; Balwin, W. ; Sheats, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 281.
- 5- Köpf, H. ; Köpf-Maier, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 477.
- 6- Köpf-Maier, P. ; Wagner, W. ; Hesse, B. ; Köpf, H. *Eur. J. Cancer* **1981**, 17, 665.
- 7- Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. *Z. Naturforsch.* **1979**, 34B, 805.
- 8- Köpf-Maier, P. ; Wagner, W. ; Köpf, H. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* **1981**, 5, 237.
- 9- Köpf-Maier, P. ; Hesse, B. ; Köpf, H. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, 96, 43.
- 10- a) Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. *Naturwissenschaften* **1981**, 68, 273.  
b) Köpf-Maier, P. ; Krahl, D. *Chem. -Biol. Interact.* **1983**, 44, 317.
- 11- Toney, J. H. ; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 947.
- 12- Toney, J. H. ; Brocks, C. P. ; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7263.
- 13- a) Lippard, S. J. *Pure and Applied Chem.* **1987**, 59, 731.  
b) Sherman, S. E. ; Lippard, S. L. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1153.

- 14- Kuo, L. Y. ; Kanatzidis, M. G. ; Sabat, M. ; Tipton, A. L. ; Marks, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9027.
- 15- Köpf-Maier, P. ; Köpf, H. ; Neuse, E. W. *Angew. Chem. Int. E. Engl.* **1984**, 23, 456.
- 16- Houlton, A. ; Roberts, R. M. G. ; Silver, J. J. *Organomet. Chem.* **1991**, 418, 107.
- 17- Neuse, E. W. ; Kanzawa, F. *Applied Organomet. Chem.* **1990**, 4, 19.
- 18- Top, S. ; Tang, J. ; Vessières, A. ; Carrez, D. ; Provot, C. ; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1996**, 955.
- 19- a) Schneider, M. ; Wenzel, M. *J. Label. Comp. Rad.* **1982**, 19, 625.  
b) Langheim, D. ; Wenzel, M. *J. Label. Comp. Rad.* **1972**, 9, 291.
- 20- Stadlbauer, D. ; Nipper, E. ; Wenzel, M. *J. Label. Comp. Rad.* **1977**, 13, 491.
- 21- Schneider, M. ; Wenzel, M. *J. Label. Comp. Rad.* **1981**, 18, 293.
- 22- Moriaty, R. M. ; Ku, Y. ; Gill, U. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1837.
- 23- Gleichman, A. J. ; Wolff, J. M. ; Sheldrick, W. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1549.
- 24- Vessières, A. ; Jaouen, G. ; Gruselle, M. ; Rossignol, J. L. ; Savignac, M. ; Top, S. ; Greenfield, S. *J. Steroid. Biochem.* **1988**, 30, 301.
- 25- Salmain, M. ; Vessières, A. ; Jaouen, G. ; Butler, I. S. *Anal. Chem.* **1991**, 63, 2323.

- 26- Salmain, M. ; Vessières, A. ; Brossier, P. ; Butler, I. S. ; Jaouen, G. *J. Immunol. Methods* **1992**, 148, 65.
- 27- El Amouri, H. ; Besace, Y. ; Vaissermann, J. ; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 515, 103.
- 28- Blarrat, S. ; Salmain, M. ; Malézieux, B. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6561.
- 29- Bauer, W. ; Prem, M. ; Polborn, K. ; Sünkel, K. ; Steglich, W. ; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 485.
- 30- Rudolf, B. ; Zakrzewski, J. ; Salmain, M. ; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4281.
- 31- a) Certificats prioritaires relatifs au ferrocérone : Grande-Bretagne n° 06496 du 10 mars 1971 ; USA n° 119356 du 26 février 1971 ; France n° 7107298 du 3 mars 1971 ; RFA n° 2107657 du 17 février 1971 ; Suisse n° 002479/71 du 19 février 1971.  
b) Nésméïanov, A. ; Bogomolova, L. ; Andrianova, I. ; Viltchévskaja, N. ; Kotchetkova, N. *Himiko-Farmaceuticeskij Jurnal* **1972**, 6, 61.
- 32- Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 107, 351.
- 33- a) Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 122, C49.  
b) Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 259.
- 34- Edwards, E. I. ; Epton, R. ; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, C23.
- 35- Toma, S. ; Foltinava, P. *Czech. 183, 387 (C1. C07F1/02)*, 15 mai 1980.
- 36- Loev, B. ; Flores, M. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3595.

- 37- Kalish, R. ; Steppe, T. U. ; Walser, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 223.
- 38- Hanzlik, R. P. ; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 425.
- 39- Sokolov, V. I. ; Troistkaya, L. L. ; Krushchova, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 439.
- 40- Klimova, Y. I. ; Postnov, V. N. ; Meleshonkovz, H. H. *Himiko-Farmaceuticeskij Jurnal* **1994**, *28*, 30.
- 41- Hanzlik, R. P. ; Robert, P. ; Soine, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *180*, 1290.
- 42- a) Taylor, A. J. ; Menzel, M. *Xenobiotica* **1978**, *8*, 107.  
b) Wenzel, M. ; Schneider, M. ; Macha, J. *Int. J. App. Rad. Isotop.* **1981**, *32*, 797.  
c) Schneider, M. ; Wenzel, M. ; Schachschneider, G. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37C*, 136.
- 43- Golberg, L. ; Martin, L.E. *Life Science* **1964**, *3*, 1465.
- 44- Wenzel, M. ; Schneider, M. ; Macha, J. ; Schachschneider, G. *J. Label. Comp. Rad.* **1981**, *18*, 42.
- 45- Nielsen, P. ; Heinrich, H. C. *Biochem. Pharmacology* **1993**, *45*, 385.

**CHAPITRE 2 :**

**SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES  
FERROCENIQUES D'ANTIPALUDEENS**



# LE PALUDISME



## **Plasmodium**

*Plasmodium* est un Protozoaire *Apicomplexa*, parasite obligatoire. De nombreuses espèces infectent les vertébrés. Chez l'homme, quatre espèces sont connues : *P. falciparum*, la plus répandue et la plus dangereuse car seule responsable d'accès mortels, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

### **Cycle biologique de *Plasmodium***

Le cycle évolutif de *Plasmodium* est hétéroxène et comprend deux hôtes : le vertébré où s'accomplit la phase de multiplication asexuée et un insecte diptère du genre *Anophèle* où s'effectue la phase de multiplication sexuée. La phase asexuée se déroule en deux étapes.

#### **Cycle asexué chez le vertébré**

##### *Phase hépatique*

Les sporozoïtes sont inoculés à l'homme lors de la piqûre d'une femelle d'anophèle infestée et gagnent rapidement le foie par le biais de la circulation sanguine. Dans les hépatocytes, le parasite subit un premier cycle de multiplication pour former un schizonte hépatique. Ce stade hépatique dure 6 à 7 jours à l'issue desquels l'hépatocyte infecté éclate, libérant une dizaine de milliers de mérozoïtes qui vont envahir les hématies, initiant ainsi le cycle érythrocytaire. Cette première phase asymptomatique chez l'homme est appelée période prépatente. Contrairement à *P. vivax* et *P. ovale*, *P. falciparum* ne présente pas de formes hépatiques dormantes (hypnozoïtes), qui peuvent être à l'origine d'une rechute survenant des mois ou des années après la première infection.

##### *Phase érythrocytaire*

Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies en moins de 30 secondes. Ce processus est complexe, il se décompose en trois étapes : la reconnaissance, la réorientation du mérozoïte par rapport au globule rouge et la pénétration du contenu des organites apicaux du mérozoïte (rhoptries et micronèmes). L'invasion s'accompagne de la formation d'une vacuole parasitophore. Celle-ci se formerait dans un premier temps par l'invagination de la membrane du globule rouge infecté.

Du matériel membranaire d'origine parasitaire déchargé par les rhoptries viendrait ensuite s'intégrer dans la membrane de la vacuole qui s'agrandit progressivement au fur et à mesure que le parasite se développe<sup>1</sup>. Au sein de la vacuole parasitophore, le parasite se différencie en forme anneau puis en trophozoïte. Il internalise le contenu de l'hématie et le digère en formant l'hémozoïne aux dépens de la protoporphyrine IX. Un cycle de multiplication (schizogonie) conduit alors à une forme schizonte où 8 à 32 mérozoïtes s'individualisent pour former, juste avant l'éclatement du globule rouge infecté, la forme dite en rosace. La rupture des hématies infectées conduit à la libération de mérozoïtes qui réenvahissent rapidement d'autres globules rouges.

La durée du cycle intraérythrocytaire est d'environ 48 heures chez *P. falciparum*. Seuls les stades érythrocytaires sont associés à la pathologie et la mortalité. La fièvre coïncide avec la rupture synchrone des schizontes.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains parasites vont se différencier en gamétocytes, seules formes infectantes pour le moustique, qui initieront le cycle sporogonique chez l'anophèle. Toutefois, il a été montré que chez certaines espèces de *Plasmodium* murins, les gamétocytes pouvaient être issus directement des formes hépatiques.

### **Cycle sexué chez l'anophèle**

Lors du repas sanguin, l'anophèle femelle ingère les formes érythrocytaires. Seuls les gamétocytes mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes) poursuivent leur développement alors que les autres formes dégèrent. Les gamétocytes se transforment en gamètes dans l'intestin moyen du moustique. La gamétogénèse mâle, ou exflagellation, conduit à la libération de gamètes mâles flagellés. Ces gamètes mâles fertilisent les macrogamètes femelles pour former un œuf diploïde (zygote). En moins de 24 heures, ce zygote se transforme en oocinète mobile qui après avoir traversé l'épithélium de l'intestin du moustique, s'entoure d'une paroi épaisse pour former l'oocyste<sup>2</sup>. La méiose survient alors très rapidement

---

<sup>1</sup> a) Bannister, J. V. ; Dluzewski, A. R. *Blood Cells*. **1990**, *16*, 257.

b) Pouvelle, B. ; Spiegel, R. ; Hsiao, L. ; Howard, R. J. ; Morris, R. L. ; Thomas, A. P. ; Tarashi, T. F. *Nature* **1991**, *353*, 73.

<sup>2</sup> Alano, P. ; Carter, R. *Ann. Rev. Microbiol.* **1990**, *44*, 429.

et est suivie d'un grand nombre de divisions mitotiques à l'issue desquelles l'oocyste finit par se rompre pour libérer plusieurs milliers de sporozoïtes haploïdes qui envahissent l'hémocoèle avant de coloniser les glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle inocule les sporozoïtes dans la circulation sanguine de l'hôte intermédiaire, perpétuant ainsi le cycle.

Ces précisions permettent de saisir le sens des termes **schizontocide** et **gamétocytocide** utilisés pour classer les médicaments antipaludiques en fonction de leur action thérapeutique prépondérante.

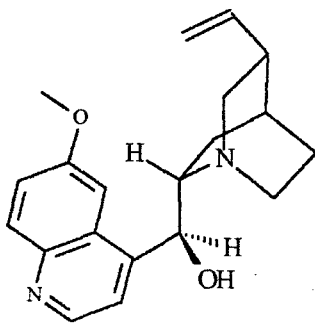
Les schizontocides détruisent les schizontes dont la présence dans le sang provoque, chez l'homme, les symptômes du paludisme maladie. Ils sont donc utilisés pour prévenir les accès (prophylaxie) ou les enrayer afin d'en éviter les conséquences pour les malades (chimiothérapie).

Les gamétocytocides sont utilisés pour restreindre la propagation de la maladie. Ils ne soignent pas l'accès paludéen.

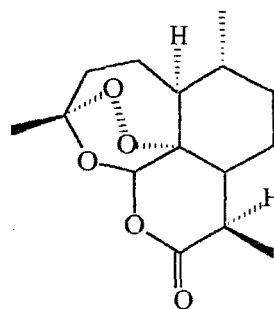
Ces deux propriétés peuvent coexister chez certains produits avec prédominance de l'une d'entre elles.

## Principaux schizontocides sanguins

### *Substances naturelles*



Quinine

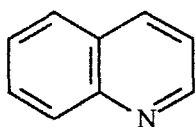


Artémisinine

La Quinine (alcaloïde naturel du quinquina) a constitué jusqu'aux années 1930 le seul traitement du paludisme. Compte tenu de ses caractéristiques

(efficacité contre les souches chloroquino-résistantes et rapidité d'action par voie parentérale), elle ne cède à aucun des antipaludiques actuellement disponibles dans le monde occidental pour le traitement immédiat d'un accès grave à *P. falciparum*, même si elle a été partiellement éclipsée par l'avènement des produits de synthèse. Son seul « concurrent », l'Artémisinine (ou ses dérivés), n'est pratiquement disponible qu'en Asie du Sud Est mais son utilisation est confrontée à des problèmes de courte durée d'action, de rechutes nombreuses et de données pharmacologiques et toxicologiques encore incomplètes.

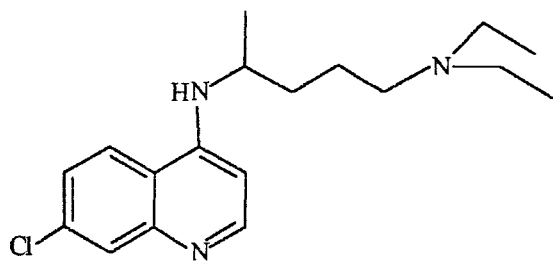
### Dérivés de synthèse



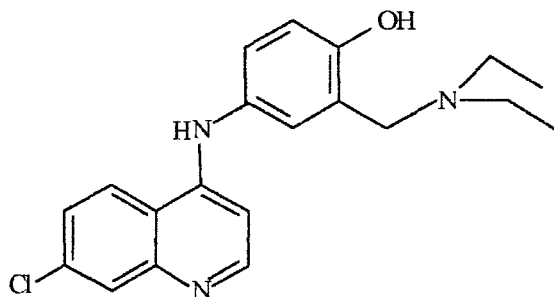
Quinoléine

La plupart ont été développés, sur le modèle de la Quinine, à partir du noyau quinoléine.

Les amino-4-quinoléines les plus utilisés sont la Chloroquine et l'Amodiaquine. Comme la Quinine, les amino-4-quinoléines sont des schizontocides.



Chloroquine

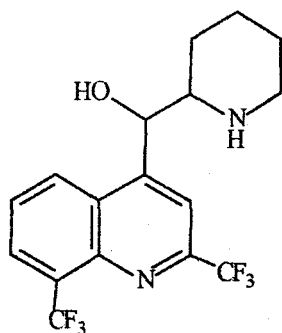


Amodiaquine

La Chloroquine est bien tolérée, peu coûteuse, efficace contre les souches sensibles de *P. falciparum* et contre les trois autres espèces de *Plasmodium* humain (à l'exception de *P. vivax* dans certaines régions du monde), disponible dans toutes les zones d'endémie, utilisable pour les enfants et les femmes enceintes et adaptée à la thérapeutique aussi bien qu'à la chimioprophylaxie. Malgré ces propriétés

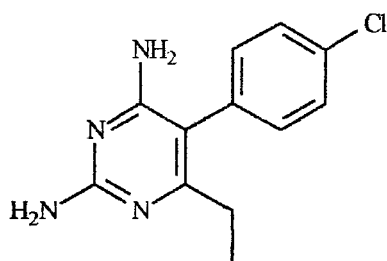
presque idéales, l'intérêt de la Chloroquine diminue chaque année dans beaucoup de zones d'endémie en raison du phénomène d'apparition de souches résistantes.

Les efforts de synthèse se sont aussi concentrés sur la simplification de la chaîne complexe de la Quinine, tout en gardant le groupe méthylène hydroxylé sur le noyau quinoléine.

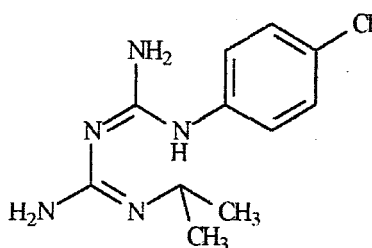


Méfloquine

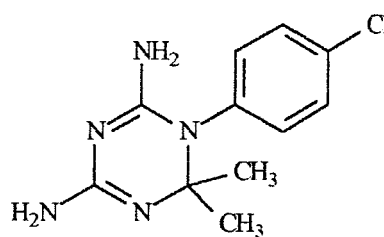
La Méfloquine (ou WR 142 490), s'est révélée cinq fois plus active que la Chloroquine contre des souches de *P. falciparum* chloroquino-sensible et efficace contre les souches résistantes. Cependant des effets neurologiques secondaires tendent à diminuer sa prescription formellement contre-indiquée en cas de grossesse.



Pyriméthamine



Proguanil

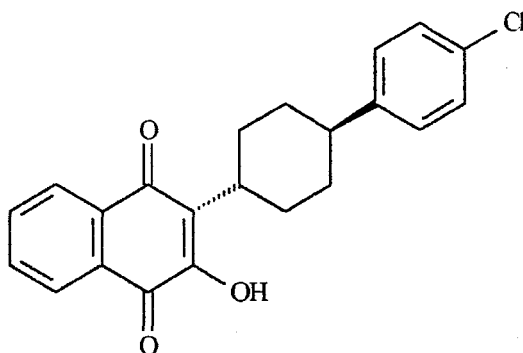


Cycloguanil

Les antimétabolites (antifoliques et antifoliniques) sont utilisés en association avec la Chloroquine pour la chimioprophylaxie. Le Cycloguanil est le métabolite actif du Proguanil. Ces deux molécules sont des prodrogues, elles sont métabolisées en triazine *in Vivo*. Le Proguanil est bien toléré et peu d'effets indésirables ont été notés<sup>3</sup>. *In Vitro*, le Cycloguanil possède une activité élevée contre les stades

<sup>3</sup> a) Drysdale, S. F. ; Phillips-Howard, P. A. ; Behrens, R. H. *Lancet*, **1990**, 335, 164.  
b) Erikson, B. ; Björkman, A. ; Keisu, M. *Scand. J. Infect. Dis.* **1991**, 23, 489.

intraérythrocytaires de la plupart des souches africaines, en plus de son activité contre les stades hépatiques.



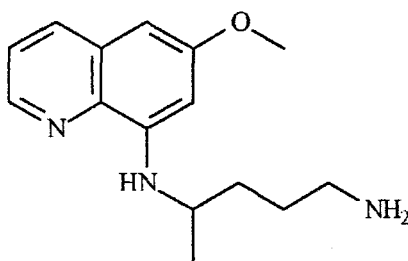
Atovaquone

D'autres antipaludéens prometteurs appartiennent à la classe chimique des quinones. Chimiquement, les quinones sont les produits d'oxydation des diphénoles et comportent les naphthoquinones. L'Atovaquone est très active *in Vitro* sur *P. falciparum* et *in Vivo* sur *P. yoelli* chez la souris et *P. falciparum* chez le singe *Aotus Trivirgatus*<sup>4</sup>.

## Gamétocytocides

Les Gamétocytocides agissent sur les formes hépatiques.

Dans les antipaludiques dérivés de l' amino-8-quinoléine, on retrouve en position 6 le groupement méthoxy, caractéristique de la Quinine.



Primaquine

La Primaquine est un gamétocytocide : c'est-à-dire qu'elle inhibe la transformation des gamétocytes en gamètes, entravant ainsi le cycle sporogonique. Elle agit également sur les formes hépatiques. Ce médicament n'a pas d'intérêt

<sup>4</sup> Hudson, A. T. *Parasitol. Today* 1993, 9, 66.

direct sur le malade, il est employé dans le traitement prophylactique du paludisme. La Primaquine est peu utilisée en raison de sa toxicité (méthémoglobinisante, hémolytique).

## **Mécanismes d'action des schizontocides sanguins**

Les schizontocides sanguins peuvent être répartis en deux groupes selon leur activité et leur capacité à engendrer les résistances. Il n'existe cependant pas de résistance croisée entre les deux groupes.

*Action rapide-résistance longue et difficile à apparaître :*

Quinine, Amino-4-quinoléines, Mefloquine

*Action lente-résistance apparaît rapidement :*

antifoliniques : diamino-2,4-pyrimidines, biguanides

antifoliques : sulfamides, sulfones

Il convient de noter d'autre part que certains antibiotiques appartenant à la famille des tétracyclines (doxycycline) ou des macrolides (érythromycine) sont utilisés en association avec les schizontocides (en général la Quinine) dans le cas d'une résistance partielle, ce qui permet de renforcer l'activité antipaludique.

### **Mécanismes d'action des schizontocides d'action rapide :**

*Dérivés de quinoléines*

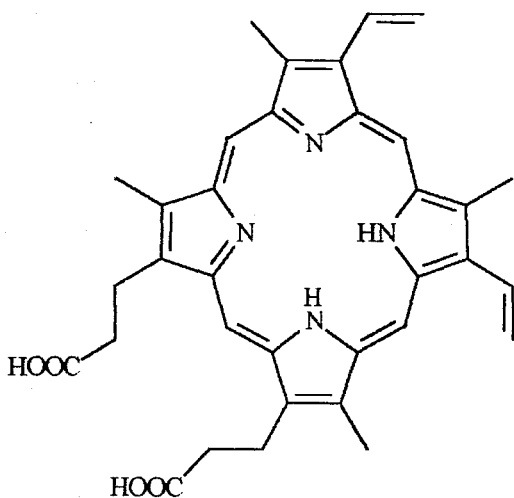
L'activité antipaludique de la Chloroquine est liée à la fois à ses propriétés d'accumulation sélective dans l'hématie parasitée et à sa localisation préférentielle dans la vacuole digestive. Des travaux récents ont montré que sa pénétration dans l'hématie parasitée dépendait de la présence d'un transporteur particulier<sup>5</sup>.

Le mécanisme d'action de la Chloroquine n'est pas encore déterminé avec précision. Les travaux les plus récents ont mis en évidence une action inhibitrice de

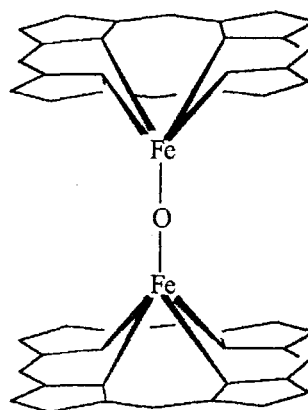
---

<sup>5</sup> Sanchez, C. P. ; Horrocks, P. ; Lanzer, M. *Cell* **1998**, 92, 601.

la Chloroquine sur la polymérisation de l'hématine en hémazoïne par le parasite<sup>6</sup>. L'hématine ou protoporphyrine IX constitue le groupement actif de l'hémoglobine. Elle est libérée lors de la digestion de la protéine dans la vacuole digestive du parasite. Elle peut se présenter en solution sous forme de monomères, mais aussi sous forme de dimères de type  $\mu$ -oxo<sup>7</sup>. Cette dernière forme prédomine à pH neutre et alcalin alors que la forme monomérique est la plus abondante à pH 4,8, qui est considéré comme celui de la vacuole digestive du parasite. La protoporphyrine IX est une molécule très réactive et toxique pour le parasite et doit être stockée sous une forme inoffensive.



structure de la protoporphyrine IX



ferriprotoporphyrine IX d'après Moreau *et al.*

Pour détoxifier l'hématine, *Plasmodium* réalise sa polymérisation grâce à une liaison intéressant un propionate de la chaîne latérale d'une molécule avec le fer de la molécule suivante<sup>8</sup>. Les mécanismes effecteurs invoqués dans cette polymérisation sont multiples : hème polymérase<sup>9</sup>, association avec une protéine riche en histidine<sup>10</sup> ou des lipides<sup>11</sup>. La polymérisation spontanée de l'hème peut se

<sup>6</sup> a) Ridley, R. G. ; Dorn, A. ; Vippagunta, S. R. ; Vennerstrom, J. L. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1997**, *5*, 559.

b) Dorn, A. ; Vippagunta, S. R. ; Matile, H. ; Budendorf, A. ; Vennerstrom, J. L. ; Ridley, R. G. *Biochem. Pharm.* **1998**, *55*, 737.

<sup>7</sup> Moreau, S. ; Perly, B. ; Biguet, J. *Biochimie* **1982**, *64*, 1015.

<sup>8</sup> Slater, A. F. G. *Exp. Parasitol.* **1992**, *74*, 362.

<sup>9</sup> a) Slater, A. F. G. ; Swiggard, W. J. ; Orton, B. R. ; Flitter, W. D. ; Goldberg, D. E. ; Cerami, A. ; Henderson, G. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 325.

b) Bohle, S. D. ; Dinnebir, R. E. ; Madsen, S. K. ; Stephens, P. W. *J. Biol. Chem.* **1996**, *272*, 713.

<sup>10</sup> Sullivan, D. J. ; Gluzman, Golberg, D. E. *Science* **1996**, *271*, 219.

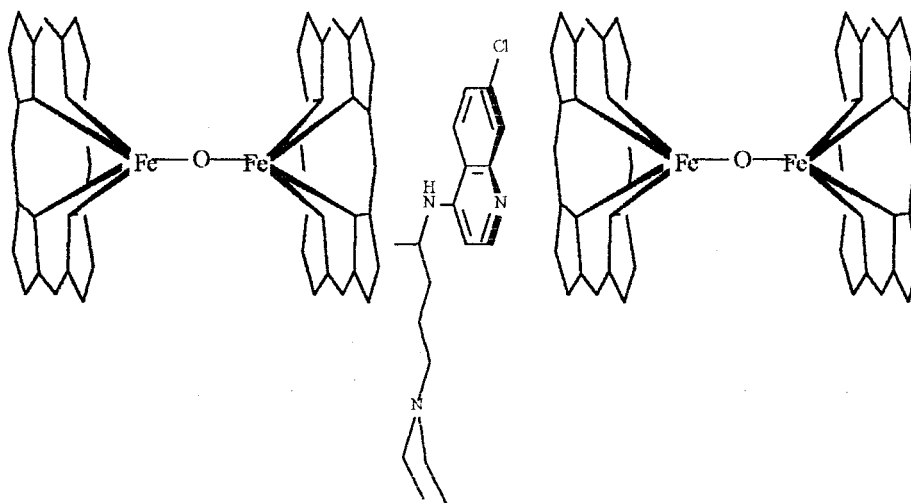
<sup>11</sup> a) Bendrat, K. ; Berger, B. J. ; Cerami, A. *Nature* **1995**, *378*, 138.

b) Ridley, R. G. ; Dorn, A. ; Matile, H. ; Kansy, M. *Nature* **1995**, *378*, 138.



produire à pH acide, mais elle est fortement accélérée par des extraits parasitaires ou de l'hémozoïne préformée<sup>12</sup>.

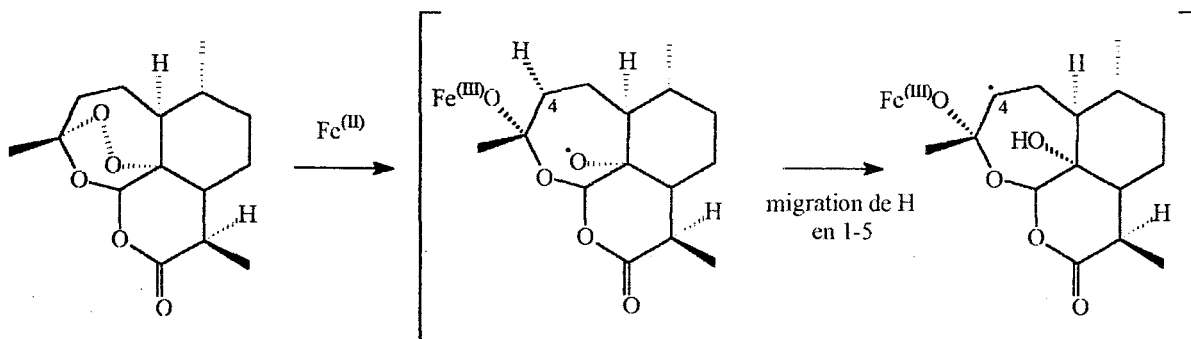
La Chloroquine inhiberait la polymérisation de l'hème par intercalation entre les dimères  $\mu$ -oxo. Cette conclusion est basée à la fois sur des observations réalisées sur les parasites eux-mêmes, mais aussi sur des expériences d'inhibition de la polymérisation de l'hème effectuées *in Vitro* en milieu non biologique<sup>6b</sup>.



Modèle de l'interaction entre la Chloroquine et la ferriprotoporphyrine IX d'après Moreau *et al.*

### L'Artémisinine et ses dérivés

Le mode d'action des sesquiterpènes lactones naturelles semble se décomposer en deux étapes<sup>13</sup>. Dans un premier temps, ils génèrent un radical libre (en position 4) par interaction avec l'hème<sup>14</sup> ou avec un ion ferreux<sup>15</sup>.



- <sup>12</sup> Dorn, A. ; Stoffel, R. ; Matile, H. ; Bubendorf, A. ; Ridley, R. G. *Nature* **1995**, 374, 269.  
<sup>13</sup> Meshnick, S. R. ; Taylor, T. E. ; Kamchonwongpaisan, S. *Microbiological Reviews* **1996**, 301.  
<sup>14</sup> Jefford, C. W. ; Vicente, M. G. H. ; Jacquier, Y. ; Favarger, F. ; Mareda, J. ; Millasson-Schmidt, P. ; Brunner, G. ; Burger, U. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1475.  
<sup>15</sup> Wu, W. ; Wu, Y. ; Yao, Z. ; Zhou, C. ; Li, Y. ; Shan, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3316.

Cette espèce hautement réactive réagirait ensuite avec les protéines de la membrane du *Plasmodium* et les altérerait de façon irrémédiable<sup>16</sup>.

Récemment, il a été montré que l'Artémisinine s'associait avec des protéines spécifiques du parasite en présence d'hémine. Un adduit avec la « translationally control tumor protein » (TCTP) est formé *in Vitro* ou dans des parasites traités par l'Artémisinine<sup>17</sup>.

L'Artémisinine et ses dérivés conduisent donc à des radicaux libres mais ont un mode d'action différent des générateurs de radicaux libres de l'oxygène. En effet, le radical est centré sur un atome de carbone et ils ont des protéines pour cibles spécifiques<sup>18</sup>.

### **Mécanismes d'action des schizontocides d'action lente :**

#### *Les Antifolates*

Les antifolates inhibent principalement la synthèse des précurseurs de l'ADN chez *Plasmodium* en intervenant principalement de deux manières différentes :

- L'inhibition de la dihydrodroptéroate synthétase, par les sulfamides et les sulfones, est en fait une compétition avec l'acide *p*-aminobenzoïque, comme cela a été déterminé pour les bactéries.
- L'inhibition de la dihydrofolate réductase par la Pyriméthamine, le Proguanil et le Cycloguanil. Ce mécanisme d'action a été en fait élucidé en recherchant l'origine de la résistance de *Plasmodium* à la Pyriméthamine.

La dihydrofolate réductase (DHFR) catalyse le passage du dihydrofolate vers le tétrahydrofolate. Elle nécessite du NADPH pour assurer la réduction du dihydrofolate. La DHFR de *Plasmodium* présente des  $K_m$  pour le dihydrofolate et le NADPH proches de ceux observés pour les enzymes de mammifères. En revanche le  $K_i$  de la Pyriméthamine est plusieurs centaines de fois plus élevé pour l'enzyme de mammifère et on montre que l'inhibition est compétitive.

---

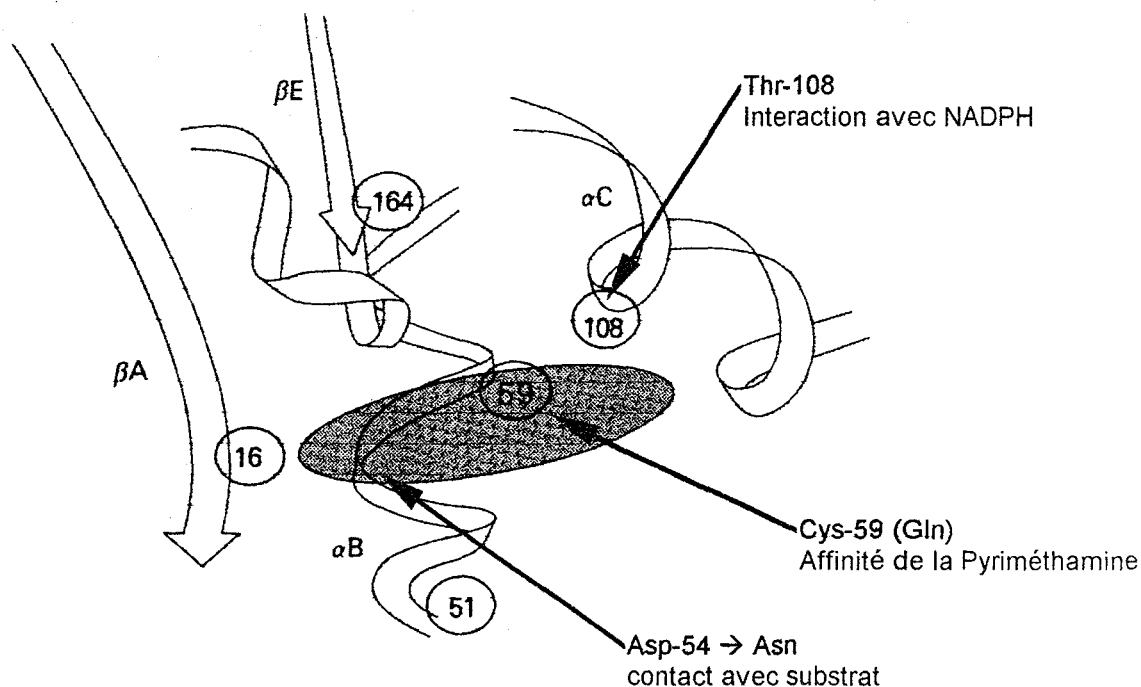
<sup>16</sup> Meshnick, S. R. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1994**, *88*, S31.

<sup>17</sup> Bhisutthibban, J. ; Pan, X. ; Hossler, P. A. ; Walker, D. J. ; Yowell, C. A. ; Carlton, J. ; Dame, J. B. ; Meshnick, S. R. *J. Biol. Chem.* **1998**, *26*, 16192.

<sup>18</sup> Meshnick, S. R. *Lancet* **1994**, *344*, 1441.

Ce phénomène est la base des propriétés antipaludiques de la Pyriméthamine. Elle se lie à la DHFR de façon beaucoup plus forte et empêche la fixation du dihydrofolate par compétition. L'enzyme de l'hôte, qui présente une affinité beaucoup plus faible pour la drogue, est beaucoup moins affecté aux doses thérapeutiques.

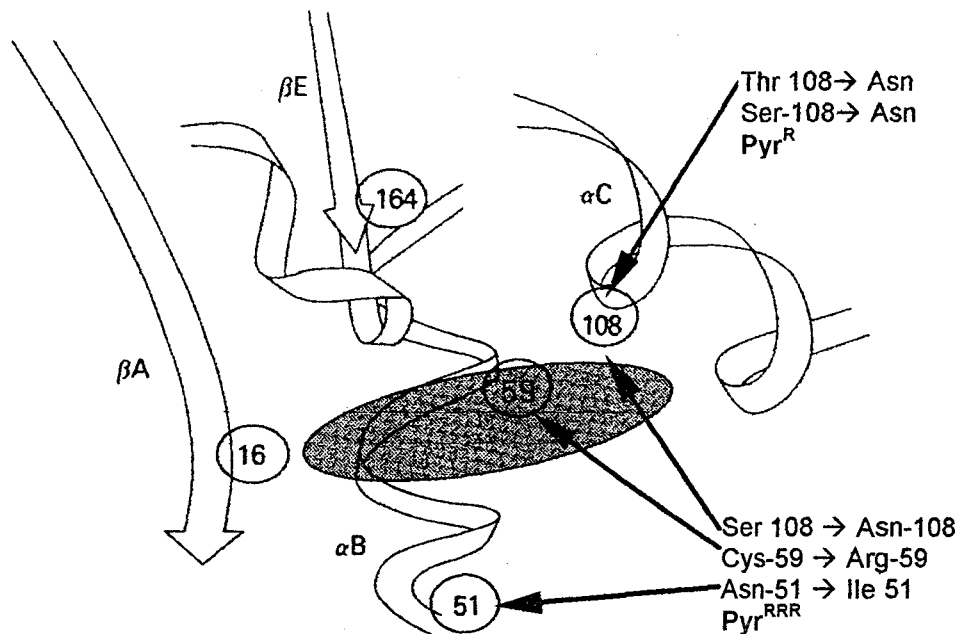
La conformation de la protéine du parasite est loin d'être élucidée, mais les modèles offerts par l'enzyme de *Lactobacillus casei* ont permis d'étudier les conséquences possibles des mutations sur le fonctionnement de l'enzyme et la résistance de *Plasmodium* aux inhibiteurs de la DHFR. Asp-54 est l'acide aminé indispensable au contact enzyme substrat et à la catalyse. Son remplacement par Asn donne des lignées qui n'ont qu'une très faible activité DHFR. Thr-108 joue un rôle important dans l'interaction entre l'enzyme et le NADPH cofacteur.



Représentation schématique des différents sites de mutation de la dihydrofolate réductase de *P. falciparum* entourant la cavité du site actif de l'enzyme (en gris).

Cys-59 apparaît caractéristique des souches de *Plasmodium* sensibles à la Pyriméthamine alors que chez tous les autres organismes étudiés, on trouve Gln à cette position. Chez les souches très hautement résistantes, Cys-59 de *Plasmodium*

est remplacée par une arginine. Il a été proposé que Cys-59 de *Plasmodium* soit responsable de la très grande affinité de la Pyriméthamine pour la DHFR<sup>19</sup>.



Représentation schématique des différents sites de mutation de la dihydrofolate réductase de *P. falciparum* provoquant des phénomènes de résistance.

### Mécanismes de résistance aux schizontocides d'action rapide.

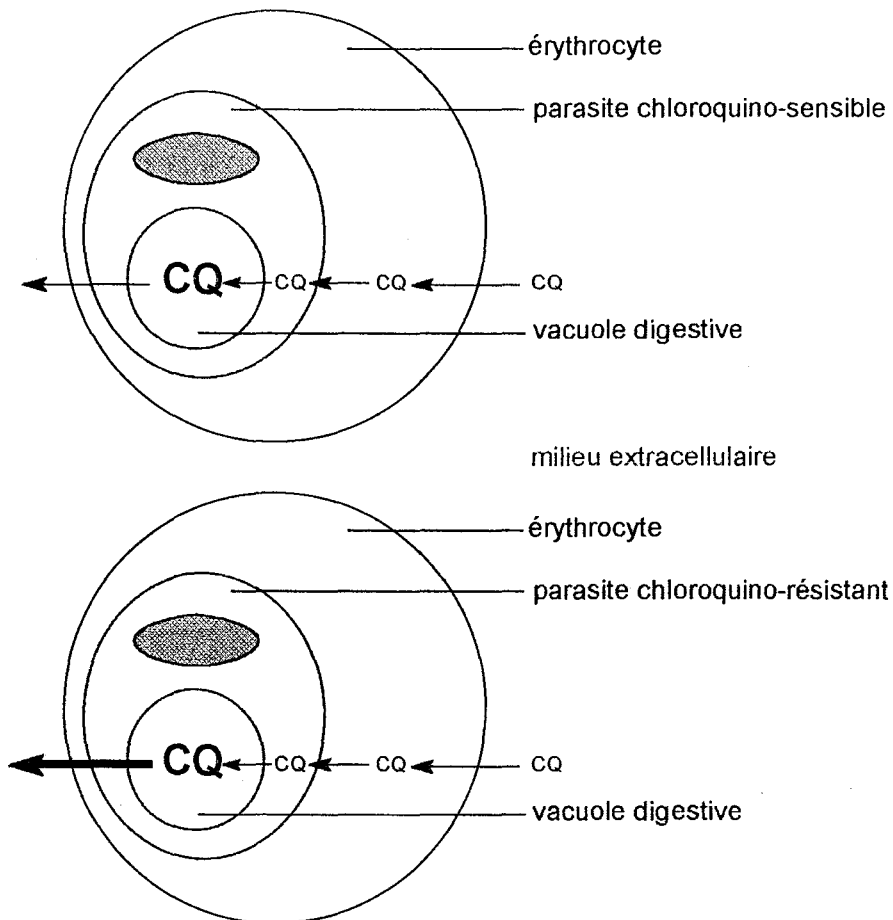
Alors que l'efficacité sélective des amino-4-quinoléines et des amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités par rapport aux érythrocytes non parasités, la résistance à ces antipaludiques est étroitement liée à la diminution de leur accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par des plasmodies résistantes.

Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer ce phénomène. Actuellement, la plus satisfaisante disponible : *l'hypothèse de l'efflux*, a été développée par Krogstad<sup>20</sup>.

<sup>19</sup> Wellems, T. E. *Parasitol. Today* 1991, 7, 110.

<sup>20</sup> a) Krogstad, D. J. ; Gluzman, I. Y. ; Kyle, D. E. ; Oduola, A. M. ; Martin, S. K. ; Milhous, W. K. ; Schlessinger, P. H. *Science* 1987, 238, 1283.

b) Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Herwaldt, B. L. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1988, 32, 799.



Efflux de la Chloroquine (CQ) des parasites chloroquino-sensibles et chloroquino-résistants (d'après Krogstad *et al.*)

Elle est fondée sur la cinétique de passage de la Chloroquine radiomarquée dans les deux directions (influx et efflux) chez *P. falciparum* sensible et résistant, en les exposant à une concentration de Chloroquine (1 nM) qui n'altère pas le pH vacuolaire. La cinétique de l'efflux met en évidence la sortie rapide de la Chloroquine radiomarquée chez *P. falciparum* résistant, mais l'efflux lent chez *P. falciparum* sensible.

Parallèlement, Martin a mis en évidence l'action du Vérapamil qui permet de restituer la sensibilité à la Chloroquine sur des souches initialement résistantes<sup>21</sup>.

Dans des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes, le gène *pfmdr1* (codant une P-glycoprotéine : Pgp) a été mis en avant pour tenter d'expliquer le mécanisme de résistance à la Chloroquine<sup>22</sup>. La protéine Pgh1 a été proposée comme la pompe responsable de l'efflux de Chloroquine du parasite, celle-ci est inhibée par le Vérapamil.

<sup>21</sup> Martin, S. K. ; Oduola, A. M. J. ; Milhous, W. K. *Science* **1987**, 235, 899.

<sup>22</sup> Foote, S. J. ; Thompson, J. K. ; Cowman, A. F. ; Kemp, D. J. *Cell* **1989**, 57, 921.

Toutefois plusieurs études génétiques ont montré que la résistance à la Chloroquine n'étaient pas liée à la présence du gène *pfmdr*. Celui-ci serait impliqué plutôt dans la résistance à la Méfloquine.

Récemment des mutations d'un gène *cg2* codant une protéine de 330 kDa ont été identifiées comme associées à la résistance à la Chloroquine. On s'interroge actuellement sur la relation existant entre ce gène et le transporteur de Chloroquine découvert par Sanchez et collaborateurs<sup>5</sup>. D'autre part des analyses génétiques réalisées sur *P. chabaudi* ont montré qu'un troisième facteur génétique, non encore caractérisé, pouvait être associé à la chloroquino-résistance<sup>23</sup>.

Ces travaux réalisés sur les mécanismes d'action et l'origine de la résistance à différents antipaludéens montrent des mécanismes biologiques complexes et variés.

Originellement, le but du projet de l'équipe de J. Brocard était de faciliter ou d'augmenter l'entrée d'antipaludéens classiques dans l'hématie parasitée en exploitant les besoins en fer du parasite. La source du fer utilisé par *Plasmodium* reste controversée<sup>24</sup>. L'hémoglobine, digérée dans la vacuole digestive, est proposée comme source principale du fer<sup>25</sup>. Il se peut que *Plasmodium falciparum* acquière une part de ses besoins ferriques à partir du plasma de l'hôte puisque les récepteurs de la transferrine sont exprimés dans la membrane érythrocytaire des globules rouges parasités<sup>26</sup>. D'autres auteurs suggèrent que le fer utilisé par les parasites serait transferrine- et hème-indépendant<sup>27</sup>.

Quoiqu'il en soit, en cas d'anémie ferriprive ou de thalassémie, la déficience en fer peut défavoriser le développement du parasite chez l'homme<sup>28</sup> et la restauration du fer chez un sujet anémique, en particulier les jeunes enfants et les

---

<sup>23</sup> Carlton, J. ; Mackinnon, M. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1998**, 93, 57.

<sup>24</sup> Snow, R. W. ; Byass, P. ; Shenton, F. C. ; Greenwood, B. M. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1991**, 85, 584.

<sup>25</sup> a) Peto, T. E. A. ; Thompson, J. L. *Br. J. Haematol.* **1986**, 63, 273.

b) Ginsburg, H. ; Krugliak, M. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, 43, 63.

<sup>26</sup> Rodriguez, M. H. ; Jungery, M.A. *Nature* **1986**, 324, 388.

<sup>27</sup> Sanchez-Lopez, R. ; Haldar, K. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1992**, 55, 9.

<sup>28</sup> Nurse, G. T. *Lancet* **1979**, 2, 939.

femmes enceintes, pourrait favoriser l'infection à *Plasmodium falciparum*, provoquer et/ou aggraver l'accès palustre<sup>29</sup>.

Le greffage d'un ferrocène, dans une structure analogue d'un antipaludéen connu, pouvait avoir un effet bénéfique sur la concentration de la molécule dans l'hématie parasitée. Toutefois, le composé modifié devait garder ses propriétés antipaludiques. Certaines caractéristiques de la structure de base des antipaludéens utilisés devaient donc être respectées. L'influence de la position et de la nature de la portion greffée a donc été étudiée avec attention en relation avec l'activité antipaludique examinée *in Vitro* sur *P. falciparum* et *in Vivo* sur différents *Plasmodium* de rongeurs.

---

<sup>29</sup> Oppenheimer, S. J. *Parasitol. Today* 1989, 5, 77.

## **BIBLIOGRAPHIE**



- 1- a) Bannister, J. V. ; Dluzewski, A. R. *Blood Cells*. **1990**, 16, 257.  
b) Pouvelle, B. ; Spiegel, R. ; Hsiao, L. ; Howard, R. J. ; Morris, R. L. ; Thomas, A. P. ; Tarashi, T. F. *Nature* **1991**, 353, 73.
  
- 2- Alano, P. ; Carter, R. *Ann. Rev. Microbiol.* **1990**, 44, 429.
  
- 3- a) Drysdale, S. F. ; Phillips-Howard, P. A. ; Behrens, R. H. *Lancet*, **1990**, 335, 164.  
b) Erikson, B. ; Björkman, A. ; Keisu, M. *Scand. J. Infect. Dis.* **1991**, 23, 489.
  
- 4- Hudson, A. T. *Parasitol. Today* **1993**, 9, 66.
  
- 5- Sanchez, C. P. ; Horrocks, P. ; Lanzer, M. *Cell* **1998**, 92, 601.
  
- 6- a) Ridley, R. G. ; Dorn, A. ; Vippagunta, S. R. ; Vennerstrom, J. L. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1997**, 5, 559.  
b) Dorn, A. ; Vippagunta, S. R. ; Matile, H. ; Budendorf, A. ; Vennerstrom, J. L. ; Ridley, R. G. *Biochem. Pharm.* **1998**, 55, 737.
  
- 7- Moreau, S. ; Perly, B. ; Biguet, J. *Biochimie* **1982**, 64, 1015.
  
- 8- Slater, A. F. G. *Exp. Parasitol.* **1992**, 74, 362.
  
- 9- a) Slater, A. F. G. ; Swiggard, W. J. ; Orton, B. R. ; Flitter, W. D. ; Goldberg, D. E. ; Cerami, A. ; Henderson, G. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 325.  
b) Bohle, S. D. ; Dinnebier, R. E. ; Madsen, S. K. ; Stephens, P. W. *J. Biol. Chem.* **1996**, 272, 713.
  
- 10- Sullivan, D. J. ; Gluzman, Golberg, D. E. *Science* **1996**, 271, 219.
  
- 11- a) Bendrat, K. ; Berger, B. J. ; Cerami, A. *Nature* **1995**, 378, 138.  
b) Ridley, R. G. ; Dorn, A. ; Matile, H. ; Kansy, M. *Nature* **1995**, 378, 138.

- 12- Dorn, A. ; Stoffel, R. ; Matile, H. ; Bubendorf, A. ; Ridley, R. G. *Nature* **1995**, 374, 269.
- 13- Meshnick, S. R. ; Taylor, T. E. ; Kamchonwongpaisan, S. *Microbiological Reviews* **1996**, 301.
- 14- Jefford, C. W. ; Vicente, M. G. H. ; Jacquier, Y. ; Favarger, F. ; Mareda, J. ; Millasson-Schmidt, P. ; Brunner, G. ; Burger, U. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1475.
- 15- Wu, W. ; Wu, Y. ; Wu, Y. ; Yao, Z. ; Zhou, C. ; Li, Y. ; Shan, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3316.
- 16- Meshnick, S. R. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 88, S31.
- 17- Bhisutthibban, J. ; Pan, X. ; Hossler, P. A. ; Walker, D. J. ; Yowell, C. A. ; Carlton, J. ; Dame, J. B. ; Meshnick, S. R. *J. Biol. Chem.* **1998**, 26, 16192.
- 18- Meshnick, S. R. *Lancet* **1994**, 344, 1441.
- 19- Wellems, T. E. *Parasitol. Today* **1991**, 7, 110.
- 20 a) Krogstad, D. J. ; Gluzman, I. Y. ; Kyle, D. E. ; Oduola, A. M. ; Martin, S. K. ; Milhous, W. K. ; Schlessinger, P. H. *Science* **1987**, 238, 1283.  
b) Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Herwaldt, B. L. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **1988**, 32, 799.
- 21- Martin, S. K. ; Oduola, A. M. J. ; Milhous, W. K. *Science* **1987**, 235, 899.
- 22- Foote, S. J. ; Thompson, J. K. ; Cowman, A. F. ; Kemp, D. J. *Cell* **1989**, 57, 921.
- 23- Carlton, J. ; Mackinnon, M. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1998**, 93, 57.

- 24- Snow, R. W. ; Byass, P. ; Shenton, F. C. ; Greenwood, B. M. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1991**, 85, 584.
- 25- a) Peto, T. E. A. ; Thompson, J. L. *Br. J. Haematol.* **1986**, 63, 273.  
b) Ginsburg, H. ; Krugliak, M. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, 43, 63.
- 26- Rodriguez, M. H. ; Jungery, M.A. *Nature* **1986**, 324, 388.
- 27- Sanchez-Lopez, R. ; Haldar, K. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1992**, 55, 9.
- 28- Nurse, G. T. *Lancet* **1979**, 2, 939.
- 29- Oppenheimer, S. J. *Parasitol. Today* **1989**, 5, 77.

**SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES  
FERROCENIQUES DE SCHIZONTOCIDES**



## Expedited Articles

### Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene–Chloroquine Analogue

Christophe Biot, Guillaume Glorian, Lucien A. Maciejewski, and Jacques S. Brocard\*

Laboratoire de Catalyse Hétérogène et Homogène, Groupe de Synthèse Organométallique, URA CNRS 402, Université des Sciences et Technologies, 59655 Villeneuve d'ASCQ, France

Olivier Domarle, Georgette Blampain, Pascal Millet, and Alain J. Georges

Centre International de Recherches Médicales, BP 769 Franceville, Gabon

Huguette Abessolo and Daniel Dive

INSERM U.42, 369 rue Jules Guesde BP 39, 59651 Villeneuve d'ASCQ Cedex, France

Jacques Lebib

Université de Masuku, BP 901 Franceville, Gabon

Received June 17, 1997<sup>9</sup>

The antimalarial activities of ferrocenic compounds mimicking chloroquine and active upon chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* were evaluated. Four 7-chloro-4-[[[2-[(*N,N*-substituted amino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline derivatives have been synthesized; one of them, 1a, showed high potent antimalarial activity in vivo on mice infected with *Plasmodium berghei* N. and *Plasmodium yoelii* NS. and was 22 times more potent against schizontocides than chloroquine in vitro against a drug-resistant strain of *P. falciparum*.

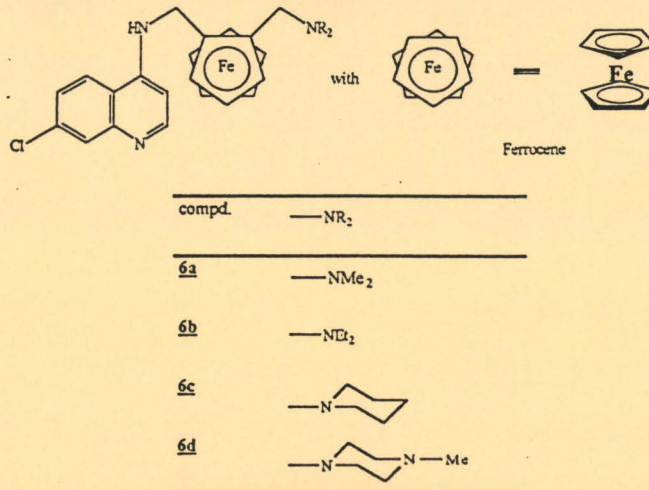
#### Introduction

According to the more recent estimates available regarding malarial mortality, 1.7–2.7 million deaths per year are reported up to the year 1993, the great majority of them occurring in Africa. Two major factors are responsible for the high level of mortality in Africa.<sup>1</sup> First, because of its chloroquine resistance, *Plasmodium falciparum* was able to spread throughout tropical Africa in the 1980s. And second, more recently, high levels of resistance to chloroquine have become common in some East African countries as well.<sup>1</sup> Interestingly, recent studies showed that the modification of the chloroquine lateral side chain allowed some improvement of the corresponding chloroquine derivative's activity upon both sensitive and resistant strains of *P. falciparum*.<sup>2</sup>

There is rapidly growing interest in the use of transition-metal complexes in medicine and other biological areas as well.<sup>3,4</sup> An example is the successful application of platinum complexes as antitumor agents.<sup>5</sup> Accordingly, much can be expected from organometallic chemistry when directed at therapeutic uses.

Following our interest in the synthesis of new analogues of chloroquine with potent activities, we have sought to develop approaches to such drugs involving ferrocenyl units.<sup>6</sup> Moreover, the stability and nontoxicity of the ferrocenyl moiety is of particular interest rendering such drugs compatible with almost any other treatment. Also, the wide range of ferrocenyl compounds available is quite promising in view of the

Chart 1. 7-Chloro-4-[[[2-[(*N,N*-substituted amino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline Derivatives

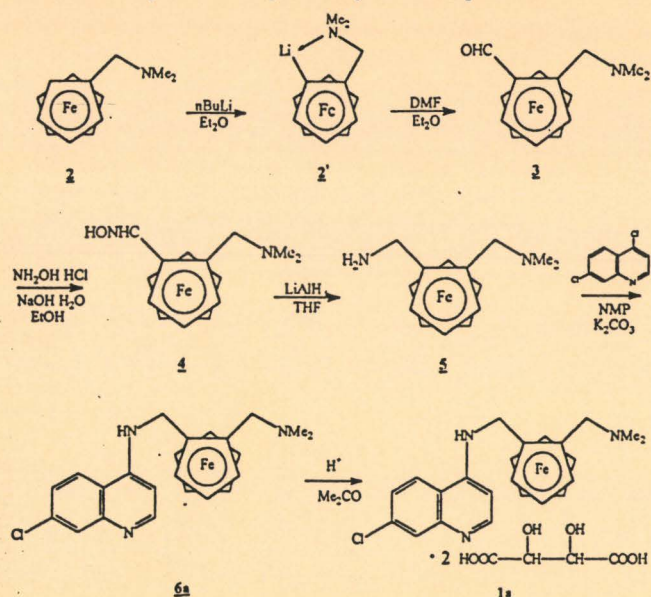


numerous chloroquine equivalents accessible. In these new species, the carbon chain of chloroquine will be replaced by the hydrophobic ferrocenyl group and the 1–4 relative position of the two exocyclic N atoms is maintained in such derivatives.

We report here the synthesis of 7-chloro-4-[[[2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline (1a) which is active against a chloroquine-resistant strain of *P. falciparum* in vitro, as well as *Plasmodium berghei* N. and *Plasmodium yoelii* NS. in vivo. We have also synthesized a series of other compounds bearing various tertiary amino groups instead of the dimethyl-

\* Abstract published in *Advance ACS Abstracts*, October 15, 1997.



**Scheme 1. Synthesis of 7-Chloro-4-[[[2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline**


lamino residue (Chart 1). However, with such different side chains lower activities were found.

**Results and Discussion**

**Chemistry.** The synthesis of 7-chloro-4-[[[2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline (**1a**) has been carried out starting from the well-known precursor [(dimethylamino)methyl]ferrocene (**2**) was first metalated in the presence of *n*-butyllithium.<sup>7</sup> The lithium derivative was then condensed with *N,N*-dimethylformamide at room temperature under nitrogen giving, after workup, 2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenecarboxaldehyde (**3**) in respectable yields (70%).<sup>8</sup> The 1,2 orientation of the two substituents of the cyclopentadienyl ring in compound **3** was established unambiguously in agreement with reported data.<sup>9</sup> Next, aldehyde **3** was converted to the corresponding amine **5** in 96% yield via the oxime **4** following a known procedure.<sup>10</sup> Condensation of **5** with 4,7-dichloroquinoline in *N*-methyl-2-pyrrolidinone produced 7-chloro-4-[[[2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenyl]methyl]amino]quinoline (**6a**) which was isolated in 60% yield after purification through chromatography.<sup>11</sup> Finally, the conversion of amine **6a** to the ammonium **1a** was achieved in acetone by acidification with 2 equiv of L-(+)-tartaric acid. The free base precursor **6a** of the biologically active **1a** has been fully characterized as reported in the Experimental Section.

It has been postulated that active antimalarials such as 4-aminoquinolines possess a common structural feature which is the distance between the two nitrogen atoms located in the side chain.<sup>12</sup> Such a hydrogen-bond existence could be compared to what is observed in amino alcohols such as mefloquine. In our case, the new complex **6a** possesses four carbon atoms between the two nitrogen atoms in the side chain, as is the situation in chloroquine. The infrared absorption at 3420  $\text{cm}^{-1}$ , attributed to the N-H vibration, was quite broad and disappeared with dilution, indicative of the presence of intermolecular hydrogen bonds. Moreover, a second absorption was observed at 3680  $\text{cm}^{-1}$  which is similar

**Table 1. Mean and Standard Deviation of  $\text{IC}_{50}$  of Chloroquine and **1a** for Each Parasite Strain<sup>a</sup>**

parasite strains	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	CQDP	<i>n</i>	<b>1a</b>	<i>n</i>
SGE2	0.194 $\pm$ 0.175	8	0.160 $\pm$ 0.141	5
FG2	0.091 $\pm$ 0.065	3	0.059 $\pm$ 0.003	4
FG4	0.048 $\pm$ 0.009	4	0.057 $\pm$ 0.002	5
FG3	0.501 $\pm$ 0.139	3	0.095 $\pm$ 0.051	4
FCM6	1.241 $\pm$ 0.937	9	0.061 $\pm$ 0.013	8
FCM17	2.813 $\pm$ 2.189	5	0.177 $\pm$ 0.151	3
FG1	2.620 $\pm$ 0.175	3	0.067 $\pm$ 0.008	3

<sup>a</sup> Values are the arithmetic mean  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )  $\pm$  SD. Strains are regrouped according to their chloroquine susceptibility defined as susceptible for  $\text{IC}_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$ , intermediate for  $\text{IC}_{50}$  between 0.1 and  $1 \mu\text{g/mL}$ , and resistance for  $\text{IC}_{50} > 1 \mu\text{g/mL}$ .

**Table 2. Effect of CQDP and **1a** on *P. berghei* N. and *P. yoelii* NS.<sup>a</sup>**

parasite strain	CQ		<b>1a</b>	
	1 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
<i>P. berghei</i> N.				
expt 1	69.2	2.08	75.54	0
expt 2	60.1	0.59	75.8	0
<i>P. yoelii</i> NS.				
expt 1	64.7	0	125.2	0.3
expt 2	76.6	0	109.1	0

<sup>a</sup> Percent of parasitemia in control mice observed at the end of a 4-day test. Concentrations indicated in chloroquine base equivalents.

**Table 3. Antimalarial Activity of CQDP and **1a** on *P. berghei* N. and *P. yoelii* NS. Mortality in Mice**

parasite strain	CQ		<b>1a</b>		none
	1 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	
<i>P. berghei</i> N.					
expt 1	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
expt 2	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
<i>P. yoelii</i> NS.					
expt 1	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
expt 2	5/5	5/5	5/5	2/5	5/5

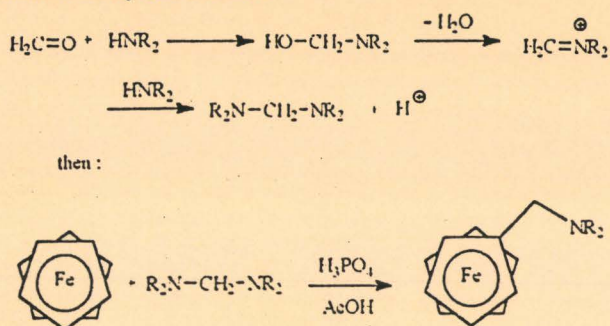
to the one reported for an intramolecular bond formation. We suggest that complex **6a** contains both intermolecular and intramolecular N-H hydrogen bonds.

**Biological Activities.** The screening procedure is described in the Experimental Section, and the antimalarial activity of the compound described herein is given in Tables 1-3.

**1. In Vitro Assessments of Antimalarial Activity.** The results summarized in Table 1 indicated that, against the chloroquine-sensitive lineage SGE2, FG2, and FG4, the new water-soluble ferrocene analogue and chloroquine had a similar level of activity. Against the semi-chloroquine-resistant FG3 strain, **1a** was found to be more active than CQDP, the  $\text{IC}_{50}$  ratio being about 5. Also, **1a** proved to be far more active against the highly chloroquine-resistant lineages FCM6, FCM17, and FG1. In fact, the ratio of  $\text{IC}_{50}$  indicated that compound **1a** was about 22 times more effective against the parasite than CQDP.

**2. Blood Schizontocidal Activity in Mice.** Table 2 shows the results of preliminary in vivo tests. Concentrations are indicated in chloroquine base equivalents. We observed that **1a** appears as efficient as CQDP upon the two strains in a 4-day test. Survival study up to 60 days after the end of a 4-day test (Table 3) indicates that for **1a** at the highest dose all mice were cured from *P. berghei* N. infection and only 20% of mice



Scheme 2. Synthesis of [(*N,N*-Substituted amino)methyl]ferrocenes

showed a recrudescence of infection with *P. yoelii* NS. Recrudescence occurred in all cases in chloroquine-treated mice.

The structure-activity relationships demonstrate that the antimalarial effect increased due to the presence of ferrocene. The main criteria for effectiveness of our new drug **1a** against the malaria parasite could be its ability to penetrate infected cells.

Many observations showed that CQ accumulation and efflux kinetics are different in sensitive and resistant *P. falciparum* strains.<sup>13</sup> As **1a** totally inhibits the resistance to CQ, the mechanism of action of the coupled molecules should be different from that of chloroquine: the reason for this difference has been unknown until now. But we could suggest that **1a** was not released (or was slower than CQ) by resistant *P. falciparum*. Further studies to examine the kinetics of **1a** accumulation and release by the parasite are in progress.

## Experimental Section

**Chemistry.** NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300 spectrometer, IR spectra on a Perkin-Elmer 1420 instrument, and UV spectra on a Uvikon 930 spectrometer. EI mass spectra were acquired with a quadrupole instrument (Nermag R 10-10 H). Melting points are uncorrected. Merck's Kieselgel 60 PF254 was used for layer chromatography.

[(Dimethylamino)methyl]ferrocene is available commercially. The other [(*N,N*-substituted amino)methyl]ferrocenes have to be prepared as described below for [(diethylamino)methyl]ferrocene (Scheme 2).

**Synthesis of [(Diethylamino)methyl]ferrocene.** Diethylamine (830  $\mu\text{L}$ , 8 mmol) was added dropwise to a stirred solution of formaldehyde (300  $\mu\text{L}$ , 4 mmol) in water (37%) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 45 min. Pellets of potassium hydroxide were next added until saturation. Diethyl ether (25 mL) was added, and the resulting organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and distilled ( $T = 107$  °C;  $P = 17$  mmHg). *N,N,N',N'*-tetraethylmethylenediamine was isolated as an oil (190 mg, 30%).

A mixture of ferrocene (2.79 g, 15 mmol), *N,N,N',N'*-tetraethylmethylenediamine (2.37 g, 15 mmol), and phosphoric acid (1.3 mL) was heated in acetic acid for 5 h. After the mixture cooled to room temperature, a solution (20 mL) of  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) was added, the aqueous extract was made alkaline, and the free base was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  100 mL). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to dryness. The red oil was purified by TLC (elution with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}/\text{triethylamine}$ ) (1.504 g, 37%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (m, 2H), 4.10 (m, 7H), 3.50 (s, 2H), 2.42 (m, 4H), 1.02 (m, 6H).

The two other derivatives were synthesized following an identical procedure.

**Lithiation of [(Dimethylamino)methyl]ferrocene (2) To Form 2'.** Under nitrogen, a stirred solution of [(dimethylamino)methyl]ferrocene (**2**; 2.43 g, 10 mmol) in 20 mL of anhydrous diethyl ether was treated with *n*-butyllithium in

hexane (5 mL, 12.5 mmol). Metalation was completed by stirring for 16 h at room temperature, and the crude solution was employed as described below.

**Condensation of 2' with *N,N*-Dimethylformamide.** The solution described above was reacted with *N,N*-dimethylformamide (0.8 mL, 12.5 mmol) under nitrogen at room temperature. After 4 h the compound was hydrolyzed by addition of water (20 mL). The organic layer was separated, and the remaining aqueous phase was washed with small portions of diethyl ether (2  $\times$  20 mL). The  $\text{Et}_2\text{O}$  extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to dryness to give a red oil which was purified through silica gel chromatography. Elution with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}/\text{triethylamine}$  (70:20:10) gave 2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]ferrocenecarboxaldehyde (**3**; 1.9 g, 70%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.10 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.85 (d, 1H,  $J = 13$  Hz), 3.35 (d, 1H,  $J = 13$  Hz), 2.23 (s, 6H); MS (EI)  $m/e$  271 ( $\text{M}^+$ ), 256 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ), 227 ( $\text{M}^+ - \text{NMe}_2$ ), 198 ( $\text{M}^+ - (\text{CHO} + \text{NMe}_2)$ ), 163, 121, 95, 58, 56.

**Synthesis of 2-[(*N,N*-Dimethylamino)methyl]ferrocenecarboxaldehyde Oxime (4).** A solution of sodium hydroxide (0.48 g, 12.2 mmol) in water (3 mL) was added to a stirred mixture of **3** (1 g, 3.7 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.42 g, 6 mmol) in EtOH (25 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred under reflux for 2 h, quenched by the addition of water, neutralized by treatment with  $\text{CO}_2$  gas, and extracted with portions of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  25 mL). The combined extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated to dryness under reduced pressure to give **4** (1.03 g, 98%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (s, 5H), 3.85 (d, 1H,  $J = 13.07$  Hz), 3.33 (d, 1H,  $J = 13.07$  Hz), 2.22 (s, 6H); MS (EI)  $m/e$  286 ( $\text{M}^+$ ), 269 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ), 226, 176, 163, 121, 95, 58, 56.

**Reduction of 4 To Form 2-[(*N,N*-Dimethylamino)methyl]ferrocenylmethylamine (5).**  $\text{LiAlH}_4$  (0.1 g, 2.6 mmol) and **4** (0.066 g, 0.8 mmol) were combined in THF under nitrogen at room temperature. The reaction mixture was then heated under reflux for 6 h. The cooled solution was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , washed with brine, dried over  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , and evaporated to dryness to obtain pure **5** as an oil (0.060 g, 95%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.04 (s, 5H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (d, 1H,  $J = 13.87$  Hz), 3.61 (d, 1H,  $J = 12.48$  Hz), 3.44 (d, 1H,  $J = 13.87$  Hz), 2.87 (d, 1H,  $J = 12.48$  Hz), 2.14 (s, 6H); MS (EI)  $m/e$  272 ( $\text{M}^+$ ), 255 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_3$ ), 227 ( $\text{M}^+ - \text{HNMe}_2$ ), 199, 161, 134, 121, 77, 58, 56.

**Condensation of 5 with 4,7-Dichloroquinoline To Form 6a.** A mixture of **5** (0.55 g, 2 mmol), 4,7-dichloroquinoline (2 g, 10 mmol), triethylamine (2 mL, 14.4 mmol), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.4 g, 2.9 mmol) in *N*-methyl-2-pyrrolidinone (7 mL) was stirred under nitrogen at 135 °C for 4 h and, after cooling to room temperature, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). The reaction mixture was washed with brine (10  $\times$  50 mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic phase was then reduced under vacuum, and the resulting oil was purified by TLC (silica gel, using AcOMe/hexane/triethylamine, 45:50:5) (0.520 g, 60%): mp 193–195 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3680, 3420, 3020, 2400, 1220, 930, 750, 670  $\text{cm}^{-1}$ ; UV ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  217, 255, 334 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d, 1H,  $J = 5.39$  Hz), 7.91 (d, 1H,  $J = 2.14$  Hz), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.96$  Hz), 7.26 (dd, 1H,  $J = 2.14, 8.96$  Hz), 6.46 (d, 1H,  $J = 5.39$  Hz), 4.35 (d, 1H,  $J = 13.12$  Hz), 4.28 (m, 1H), 4.17–4.15 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (d, 1H,  $J = 12.57$  Hz), 2.88 (d, 1H,  $J = 12.57$  Hz), 2.22 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.2 (CH), 150.1 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 149.3 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 134.6 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 128.3 (CH), 124.7 (CH), 122.2 (CH), 117.9 ( $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 98.9 (CH), 83.9 (2 $\text{C}^{\text{IV}}$ ), 71.4 (CH), 70.5 (CH), 69.2 (5CH), 65.9 (CH), 58.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (2 $\text{CH}_3$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ); MS (EI)  $m/e$  435 ( $\text{M}^+ - ^{37}\text{Cl}$ ), 433 ( $\text{M}^+ - ^{35}\text{Cl}$ ), 390 ( $\text{M}^+ - ^{37}\text{Cl} - (\text{HNMe}_2)$ ), 388 ( $\text{M}^+ - ^{35}\text{Cl} - (\text{HNMe}_2)$ ), 271, 256, 213, 134, 121, 91, 77, 58, 56. Anal. ( $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{FeCl}_2$ ) C, H, N.

The preparation of compounds **6b–d** is analogous to the preparation of **6a**.

**Conversion of 6a to the Ammonium 1a.** A solution of L-(+)-tartaric acid (0.15 g, 1 mmol) in acetone was added dropwise to a solution of **6a** (0.21 g, 0.5 mmol) in acetone at room temperature. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  giving **1a** (0.33 g, 0.45 mmol,



90%): UV (H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  204, 218, 252, 311 nm; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.40 (d, 1H, *J* = 7.08 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 9.01 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, *J* = 9.01 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.08 Hz), 4.75–4.33 (m, 12H), 4.31 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). Anal. (C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>FeCl) C, H, N.

**Biology. 1. In Vitro Activity of Chloroquine Analogues.** Culture-adapted parasites were maintained in continuous culture by a modified method of Trager and Jensen.<sup>14</sup> The FCM6 and FCM17 clones come from Thailand. The SG2 strain was preformed from Zaire. The FG1, FG2, FG3, and FG4 uncloned lineages were isolated from Gabonese individuals<sup>15</sup> (Domarle et al., in press). The drug activity was evaluated by using a modification of the proliferation test described by Desjardin et al.<sup>16</sup> based on hypoxanthine incorporation, a metabolite of the purine base synthesis. At the young trophozoite stage, parasites were treated by chloroquine and **1a** for 48 h (necessary time for the parasite to grow from trophozoite stage to schizonte) at the concentration ranged 0.001–10  $\mu$ g/mL in triplicate.

The [<sup>3</sup>H]hypoxanthine (Amersham, U.K.) incorporation by schizontes was measured in liquid a scintillation counter (Beckman). Cultures of parasites without drugs were used as control. With the aim of comparing the chloroquine and **1a** activity, the 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) was calculated of the regression line by projection of a straight line through the mean dpm (radioactivity level) between maximum and minimum values. We have designated the strain as chloroquine-sensitive if IC<sub>50</sub> is lower than 0.1  $\mu$ g/mL, semi-chloroquine-resistant if IC<sub>50</sub> ranges from 0.1 to 1  $\mu$ g/mL, and chloroquine-resistant if IC<sub>50</sub> averages above 1  $\mu$ g/mL.

**2. In Vivo Antimalarial Studies.** Chloroquine diphosphate (Sigma) and **1a** were administered in solution in PBS (NaCl, 136.9 mM; KCl, 2.7 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.47 mM; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 8 mM). Doses were calculated in chloroquine base equivalents for the two products. *P. berghei* strain N. (sensitive to chloroquine) and *P. yoelii* NS. (nonsensitive to chloroquine) were used for experiments.<sup>17</sup> In vivo antimalarial activity was measured using the 4-day test.<sup>17</sup> Female Swiss mice (Janvier) weighing 25 g were infected at day 0 with 10<sup>7</sup> infected RBC from a donor exhibiting 20–30% parasitemia. Drugs were administered subcutaneously once daily from day 0 to day 3 (4 × 1 or 4 × 10 mg/kg, respectively). Control mice received an identical volume of PBS. Thin blood films were made at day 4 and stained with Giemsa. Parasitemia were recorded on 1000 RBC. Survival of mice at the end of the test was studied up to 60 days, and controls for parasitemia were done on stained thin blood films.

**Acknowledgment.** We thank Guy Ricart for his assistance with the mass spectra experiments, Huguette Agnagnet for her technical assistance with cultures of parasites, and Francine Agbossou for the writing of the pages.

**Supporting Information Available:** Extra experimental data (Tables 4, 5) (3 pages). Ordering information is given on any current masthead page.

## References

- (1) (a) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 1996, 3, 17–24. (b) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 1996, 4, 25–32. (c) WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 1996, 5, 37–39.

- (2) Ridley, R. G.; Hofheinz, W.; Matile, H.; Jaquet, C.; Dorn, A. Masciadri, R.; Jolidon, S.; Richter, W. F.; Guenzi, A.; Giromett M. A.; Urwyler, H.; Huber, W.; Thaitong, S.; Peters, W. 4-Ar-quinoline Analogues of Chloroquine with Shortened Six Chains Retain Activity Against Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 4, 1846–1854.
- (3) More recently: (a) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. Bioorganic Chemistry: A Future Direction for Transition Metal Organometallic Chemistry? *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 361–366. (b) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. *Chem. and Eng.* 199, 32–36.
- (4) Vessieres, A.; Vaillant, C.; Gruselle, M.; Vichard, D.; Jaouen, G. Affinity Labeling of Estradiol by Ferrocenyl Tagging of Estradiol 17 $\alpha$ -Position. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1996, 837–839.
- (5) Köpf-Maier, P.; Köpf, P. Non-Platinum-Group Metal Antitumor Agents: History, Current Status and Perspectives. *Chem. Rev.* 1987, 87, 1137–1152.
- (6) (a) Brocard, J.; Lebibi, J.; Maciejewski, L. Brevet France 9505532, 1995. (b) Brocard, J.; Lebibi, J.; Maciejewski, L. Brevet international PCT/FR 96/00721, 1996.
- (7) Slocum, D. W.; Rockett, B. W.; Hauser, C. R. Ring Metalation with Butyllithium and Condensation with Electrophilic Compounds. Synthesis of 1,2-Disubstituted Ferrocenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1241–1246.
- (8) Wright, M. E. 1,1'-Bis(tri-*n*-butylstannyl)ferrocene: Selective Transmetalation Applied to the Synthesis of New Ferrocenyl Ligands. *Organometallics* 1990, 9, 853–856.
- (9) Lindsay, J. K.; Hauser, C. R. Aminomethylation of Ferrocene To Form *N,N*-Dimethylaminomethylferrocene and Its Conversion to the Corresponding Alcohol and Aldehyde. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 355.
- (10) (a) Smith, D. R.; Marenthal, M.; Tipton, J. Reduction of Oxime with Lithium Aluminum Hydride. *J. Org. Chem.* 1952, 21, 29–30. (b) Yoon, N. M.; Brown, H. C. Selective Reductions. XII Explorations in Some Representative Applications of Aluminum Hydride for Selective Reductions. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2927–2938.
- (11) Gamage, S. A.; Tepsiri, N.; Wilairat, P.; Wojcik, S. J.; Figgitt, I. P.; Ralph, R. K.; Denny, W. A. Synthesis and in Vitro Evaluation of 9-Anilino-3,6-diaminoacridines Active against a Multiresistant Strain of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1486–1494.
- (12) Basco, L. K.; Ruggeri, C.; Le Bras, J. *Molécules Antipaludiques Mécanismes d'Action Mécanismes de Résistance Relation Structure Activités des Schizontocides Sanguins*; Masson: Paris, 1993; pp 147–148.
- (13) (a) Slater, A. F. G. Chloroquine Mechanism of Drug Action and Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 1993, 57, 203–235. (b) Borst, P.; Ouellette, M. New Mechanisms of Drug Resistance in Parasitic Protozoa. *Annu. Rev. Microbiol.* 1995, 49, 427–460. (c) Cowman, A. F. Mechanisms of Drug Resistance in Malaria. *Aust. N. Z. J. Med.* 1995, 25, 837–844.
- (14) Trager, W.; Jensen, J. B. Human Malarial Parasites in Continuous Culture. *Science* 1976, 193, 673–675.
- (15) Domarle, O.; Ntoumi, F.; Belleoud, D.; Sall, A.; Georges, A. J. Millet, P. In Vitro Adaptation of *Plasmodium falciparum* Isolate from Symptomatic Gabonese Individuals: Polymerase Chain Reaction Typing and Evaluation of Chloroquine Susceptibility. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, in press.
- (16) Desjardin, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J. D. Quantitative Assessment of Antimalarial Activity in Vitro by a Semiautomated Microdilution Technique. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979, 16, 710–718.
- (17) Desjardins, R. E. In Vitro Techniques for Antimalarial Development and Evaluation. In *Antimalarial Drugs: Biological Background, Experimental Methods and Drug Resistance*; Peters, W. Richards, W. H. G., Eds.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg New York, Tokyo; pp 179–205.

JM970401Y

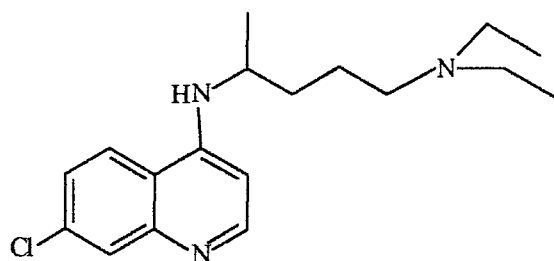


## I- LES AMINO-4-QUINOLEINES

La Chloroquine : 7-chloro-4-[N-(4-N',N'-diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-quinoléine est un composé antipaludéen de synthèse.

Elle est constituée par :

- un noyau quinoléine
- une chaîne alcoylaminée (identique à celle de la Mépacrine et de la Pamaquine) en position 4
- un atome de chlore en position 7



Chloroquine CQ

La Chloroquine est active contre les formes asexuées erythrocytaires des principales souches : *Plasmodium malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. falciparum*.

### A- STRUCTURES EXPLOITEES

#### 1- Analogues de la Chloroquine

##### a- Modification de la chaîne alcoylaminée<sup>1,2,3</sup>

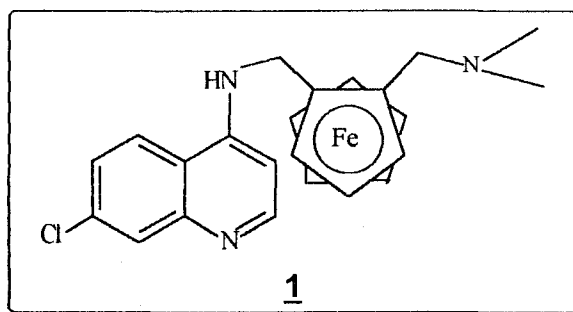
La chaîne alcoyle :  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_3$  de la Chloroquine est remplacée par le groupement ferrocényle hydrophobe. La position relative 1-4 des deux atomes d'azote exocyclique est maintenue.

<sup>1</sup> Biot, C. ; Glorian, G. ; Maciejewski, L. A. ; Brocard, J. S. ; Domarle, O. ; Blampain, P. ; Millet, P. ; Georges, A. J. ; Abessolo, H. ; Dive, D. ; Lebibi, J. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715.

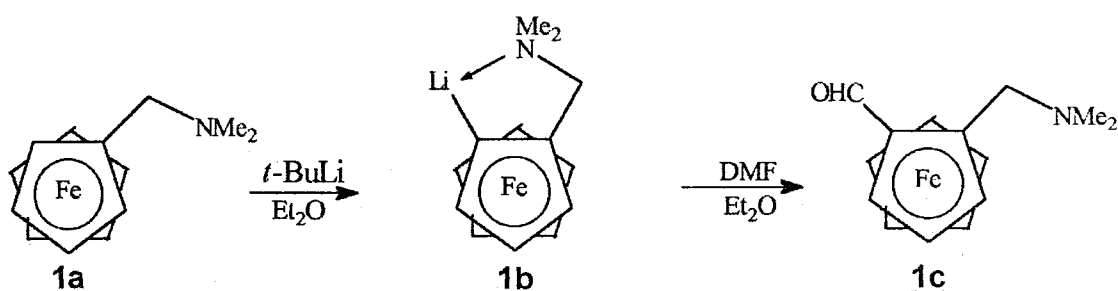
<sup>2</sup> a) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Maciejewski, L. Brevet France 9505532, **1995**.

b) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Maciejewski, L. Brevet International PCT/FR96/00721, **1996**.

<sup>3</sup> Domarle, O. ; Blampain, G. ; Agnani, H. ; Nzadiyabi, T. ; Lebibi, J. ; Brocard, J. ; Maciejewski, L. ; Biot, C. ; Georges, A. J. ; Millet, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540.

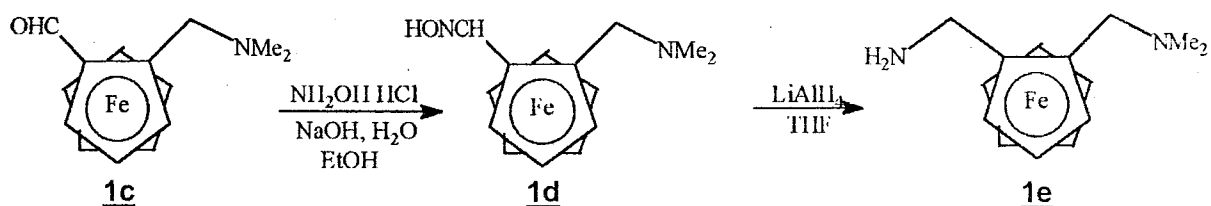


La synthèse est menée à partir du précurseur : *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine **1a**.



Les atomes d'hydrogène portés par les groupements cyclopentadiényles constituant le ferrocène sont labiles. De fait, ils sont sensibles aux réactions de métallation<sup>4</sup> : en présence de *t*-butyllithium, dans l'éther anhydre, la *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine **1a** subit une lithiation régiospécifique<sup>5</sup> en position 2.

Elle s'explique par la complexation de l'atome de lithium par le doublet non liant de l'atome d'azote<sup>5</sup>. Le dérivé lithié **1b** est condensé avec la *N,N*-diméthylformamide<sup>4,6</sup>, pour donner après hydrolyse, l'aldéhyde ferrocénique **1c** avec un rendement de 92%.



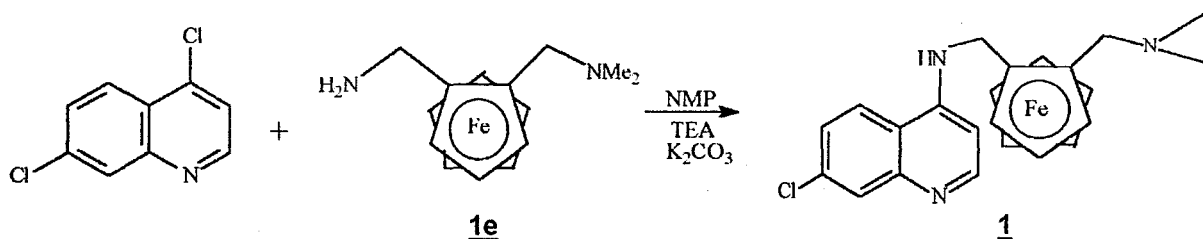
<sup>4</sup> Slocum, D. ; Rockett, B. ; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241.

<sup>5</sup> Lindsay, J. K. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *224*, 355.

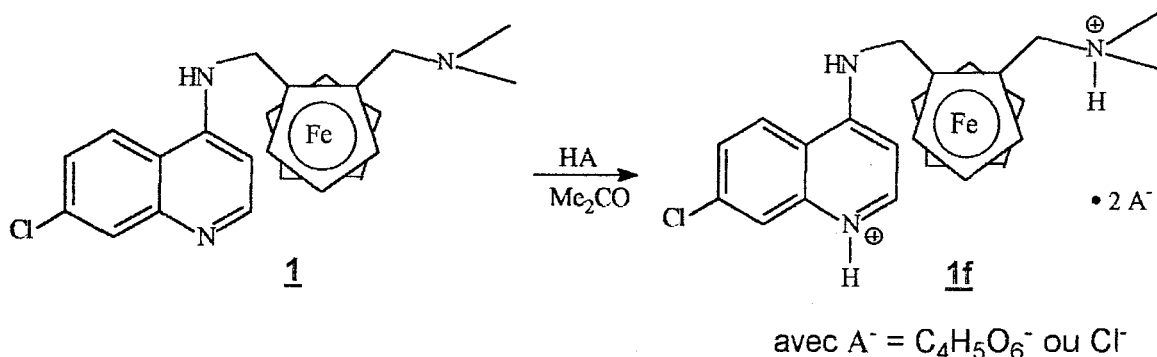
<sup>6</sup> Goetgheluck, S. ; Delacroix, O. ; Maciejewski, L. ; Brocard, J. (résultats non publiés)

La fonction aldéhyde est convertie en oxime **1d** de façon quantitative (98%), par chauffage à reflux dans l'éthanol en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et de soude.

L'oxime ferrocénique **1d** est réduite en amine **1e** (95%) par addition d'hydruure double de lithium et d'aluminium dans le THF anhydre<sup>7</sup>.



La condensation de cette diamine ferrocénique **1e** avec la 4,7-dichloroquinoléine dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one<sup>8</sup>, en présence de  $K_2CO_3$  et de triéthylamine sous atmosphère inerte d'azote conduit à l'analogue **1**. Il est isolé avec un rendement de 60% après purification sur colonne chromatographique de gel de silice.



Enfin l'amine **1**, en solution dans l'acétone, précipite sous forme d'ammonium **1f** par addition d'une solution d'acide tartrique dans l'acétone (ou par addition d'une solution commerciale de chlorure d'hydrogène dans l'éther diéthylique (C = 1 M)). Ces composés hydrosolubles sont d'un emploi aisé en thérapeutique.

Le rendement global de ces cinq étapes est donc de 46%.

<sup>7</sup> a) Smith, D. R. ; Marenthal, M. ; Tipton, J. *J. Org. Chem.* **1952**, 217, 294.

b) Yoon, N. M. ; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2927.

<sup>8</sup> Gamage, S. A. ; Tepsiri, N. ; Wilairat, P. ; Wojcik, S. J. ; Figgitt, D. P. ; Ralph, R. K. ; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1486.

Les résultats *in Vitro*<sup>1,2</sup> (Millet *et al.*, CIRMF) rassemblés dans le **tableau 1** montrent que :

- contre les souches chloroquino-sensibles : SGE2, FG2 et FG4, L'analogue ferrocénique **1f** et la Chloroquine ont des activités semblables.
- contre la souche semi-résistante : FG3, **1f** est plus actif que la Chloroquine. Le rapport des  $CI_{50}$  est d'environ 5.
- contre les souches chloroquino-résistantes : FCM6, FCM17 et FG1, **1f** est nettement plus actif que la Chloroquine. En effet, le rapport des  $CI_{50}$  indique que le composé **1f** est 22 fois plus actif contre le parasite que la Chloroquine.

**Tableau 1.**  $CI_{50}$  moyennes de la Chloroquine et de **1f**. Etude *in Vitro* sur des clones de *P. falciparum* (Millet *et al.*, CIRMF)

souches	$CI_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	CQ DP	<b>1f</b> . $2C_4H_5O_6^-$
SGE2	0,194 $\pm$ 0,175	0,160 $\pm$ 0,141
FG2	0,091 $\pm$ 0,065	0,059 $\pm$ 0,003
FG4	0,048 $\pm$ 0,009	0,057 $\pm$ 0,002
FG3	0,501 $\pm$ 0,139	0,095 $\pm$ 0,051
FCM6	1,241 $\pm$ 0,937	0,061 $\pm$ 0,013
FCM17	2,813 $\pm$ 2,189	0,177 $\pm$ 0,151
FG1	2,620 $\pm$ 0,175	0,067 $\pm$ 0,008

Des résultats similaires (**tableau 2**) sont observés sur les clones chloroquino-sensible HB3 et chloroquino-résistants Dd2 et FCR3 de *P. falciparum*<sup>2</sup> (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

**Tableau 2.**  $CI_{50}$  moyennes de la Chloroquine et de **1f**. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

souches	$CI_{50}$ (nM)	
	CQ DP	<b>1f</b> . $2C_4H_5O_6^-$
HB3	24,8 $\pm$ 6,5	14,5 $\pm$ 2,1
Dd2	120,0 $\pm$ 20,4	23,2 $\pm$ 2,9
FCR3	184,5 $\pm$ 130,4	22,8 $\pm$ 6,7

*In Vivo* (**tableaux 3 et 4**), ces résultats sont confirmés<sup>2</sup> (Abessolo, Delhaes *et al.*, INSERM) : **1f** est aussi efficace que la Chloroquine vis à vis des deux souches dans le test des 4 jours.

**Tableau 3.** Croissance (% témoin non traité) à la fin du test des 4 jours (Dive *et al.*, INSERM U42).

souches	CQ 1 mg/kg	CQ 10 mg/kg	<b>1f.2C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup></b> 1 mg/kg	<b>1f.2C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup></b> 10 mg/kg
<i>P.berghei</i> N				
exp. 1	69,2	2,08	75,54	0
exp. 2	60,1	0,59	75,8	0
<i>P.yoelii</i> NS				
exp. 1	64,7	0	125,2	0,3
exp. 2	76,6	0	109,1	0

**Tableau 4.** Mortalité à la fin du test des 4 jours (Abessolo, Delhaes *et al.*, INSERM U42).

souches	CQ 1 mg/kg	CQ 10 mg/kg	<b>1f.2C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup></b> 1 mg/kg	<b>1f.2C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup></b> 10 mg/kg	Témoin
<i>P.berghei</i> N					
exp. 1	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
exp. 2	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
<i>P.yoelii</i> NS					
exp. 1	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5
exp. 2	5/5	5/5	5/5	1/5	5/5

Après 60 jours (**tableau 4**), à 10 mg/kg toutes les souris infectées par *P. berghei* N sont saines et seulement 20% des souris infectées par *P. yoelii* NS rechutent (alors que toutes celles traitées par la CQDP sont mortes).

**Tableau 5.** Cl<sub>50</sub> moyennes de **1f** en fonction du contre-ion. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

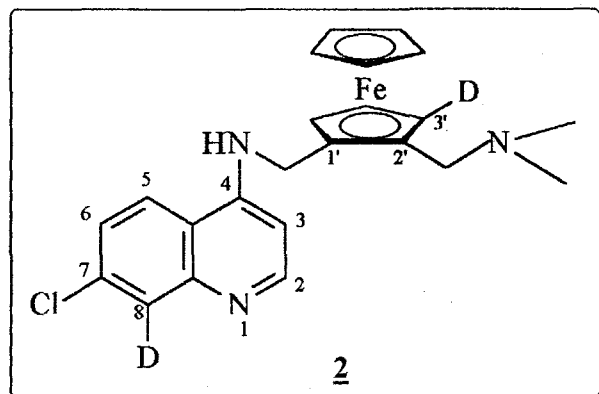
souches	Cl <sub>50</sub> (nM)	
	<b>1f.2Cl<sup>-</sup></b>	<b>1f.2C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup></b>
HB3	29,2	14,5
Dd2	28,5	23,2

Il ne semble pas exister de différence d'activité notable entre les ammoniums de **1** (**tableau 5**) (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

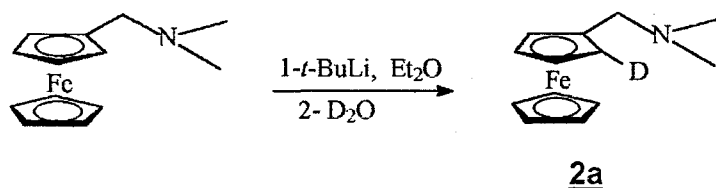
Testés sur des souches chloroquino-résistantes Dd2, les sels d'acide chlorhydrique et d'acide tartrique présentent une activité semblable.

La différence d'efficacité est plus importante sur les souches sensibles HB3, le rapport des  $CI_{50}$  est d'environ 2.

*Molécule doublement marquée par du deutérium<sup>9</sup>*



L'analogue **2** doublement marqué, à la fois sur le cycle cyclopentadiényle et sur le cycle quinoléine, a été synthétisé<sup>9</sup> en vue d'élucider la formation des métabolites et d'étudier les interactions avec le pigment malarique par RMN ( $^1H$ ,  $^2H$  et  $^{13}C$ ) et par spectrométrie de masse (MALDI TOF et/ou electrospray).



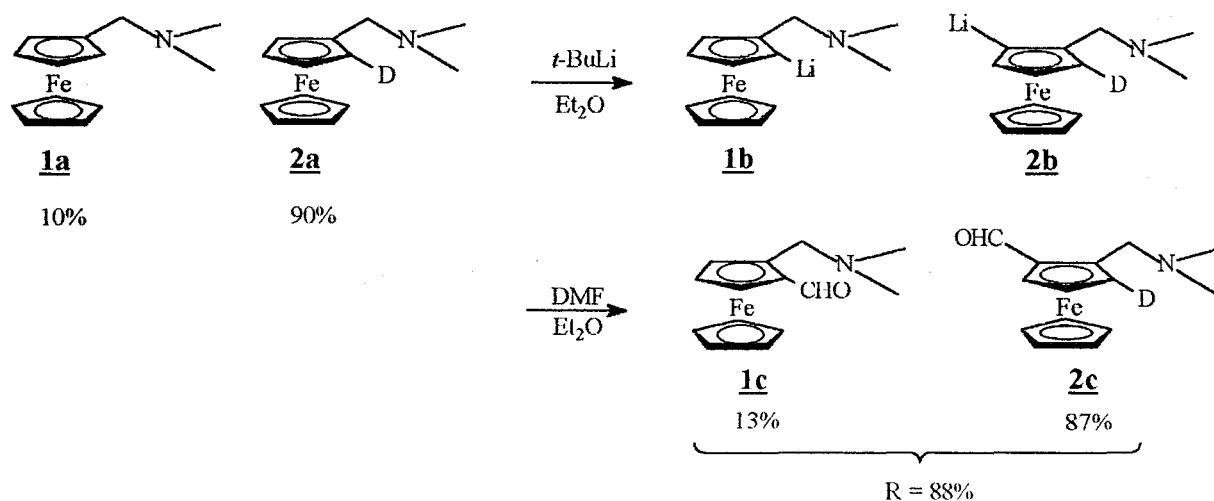
L'amine ferrocénique **1a** est deutérée spécifiquement en position 2' par action du *t*-butyllithium<sup>6</sup> dans l'éther anhydre suivie d'addition d'oxyde de deutérium.

Il n'a pas été possible d'isoler le composé isotopique **2a** du dérivé non marqué **1a**. Celui-ci est obtenu avec une proportion de 90%, l'échange est estimé par analyse des spectres RMN  $^1H$ .

<sup>9</sup> Biot, C. ; Caron, S. ; Maciejewski, L. A. ; Brocard, J. S. *J. Label. Comp. Rad.* **1998**, *XLI*, 911.

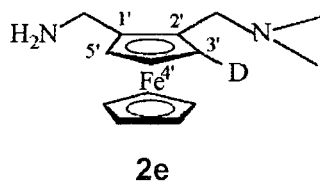
Quand on remplace un atome par un isotope, les propriétés chimiques globales de la molécule ne sont pas notablement affectées. Cependant, il est courant que les vitesses de réaction soient modifiées. Ce changement dans la cinétique est appelé : *effet isotopique*.

Lors de l'étape de lithiation du mélange d'amines **1a** et **2a** (suivi de leur formylation), la régiospécificité en position 2' laisse entrevoir l'obtention de deux produits :



Au cours de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction, il y a rupture d'une liaison C-H ou C-D (*effet isotopique primaire*).

La proportion des produits obtenus montre que la liaison C-H est rompue préférentiellement par rapport à la liaison C-D. Cet effet semble être très important<sup>10</sup>, mais n'a pu être quantifié de façon précise. Toutefois le rapport des vitesses exprimé par  $k_D/k_H$  est au moins supérieur à 7.

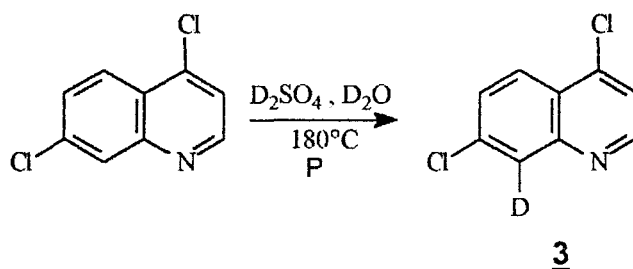


<sup>10</sup> Rausch, M. D. ; Siegel, A ; *J. Organomet. Chem.* **1969**, *17*, 117.

L'amine primaire **2e** est obtenue par la méthode précédemment décrite<sup>2</sup>.

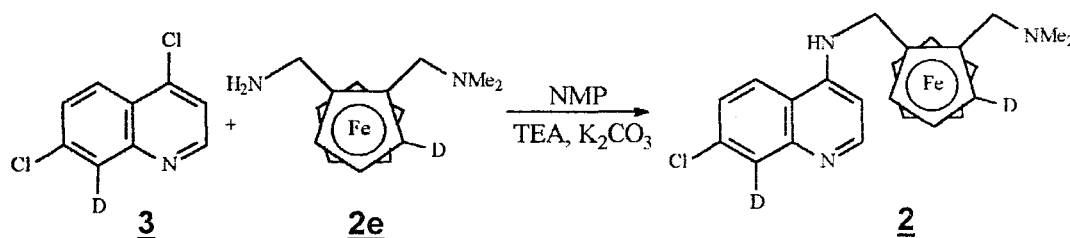
Le spectre RMN <sup>1</sup>H de cette amine **2e** est facilement attribuable. Les trois massifs dus aux protons du cycle cyclopentadiényle substitué à  $\delta = 4,13$  ppm,  $\delta = 4,11$  ppm et  $\delta = 4,01$  ppm laissent la place à deux doublets à  $\delta = 4,13$  ppm et  $\delta = 4,02$  ppm, correspondant aux protons 4' et 5'. Ils présentent une faible constante de couplage :  $^3J = 2,40$  Hz.

L'incorporation de deutérium est estimée à 85%.



La dichloroquinoléine deutérée **3** est préparée facilement. La localisation du deutérium est déduite sans ambiguïté par comparaison des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C avant et après chauffage.

A 180°C, dans un tube scellé, un atome d'hydrogène s'échange rapidement par chauffage de la 4,7-dichloroquinoléine avec de l'oxyde de deutérium dans l'acide sulfurique deutéré<sup>11</sup>. Après traitement, **3** est isolé avec un rendement supérieur à 98%.



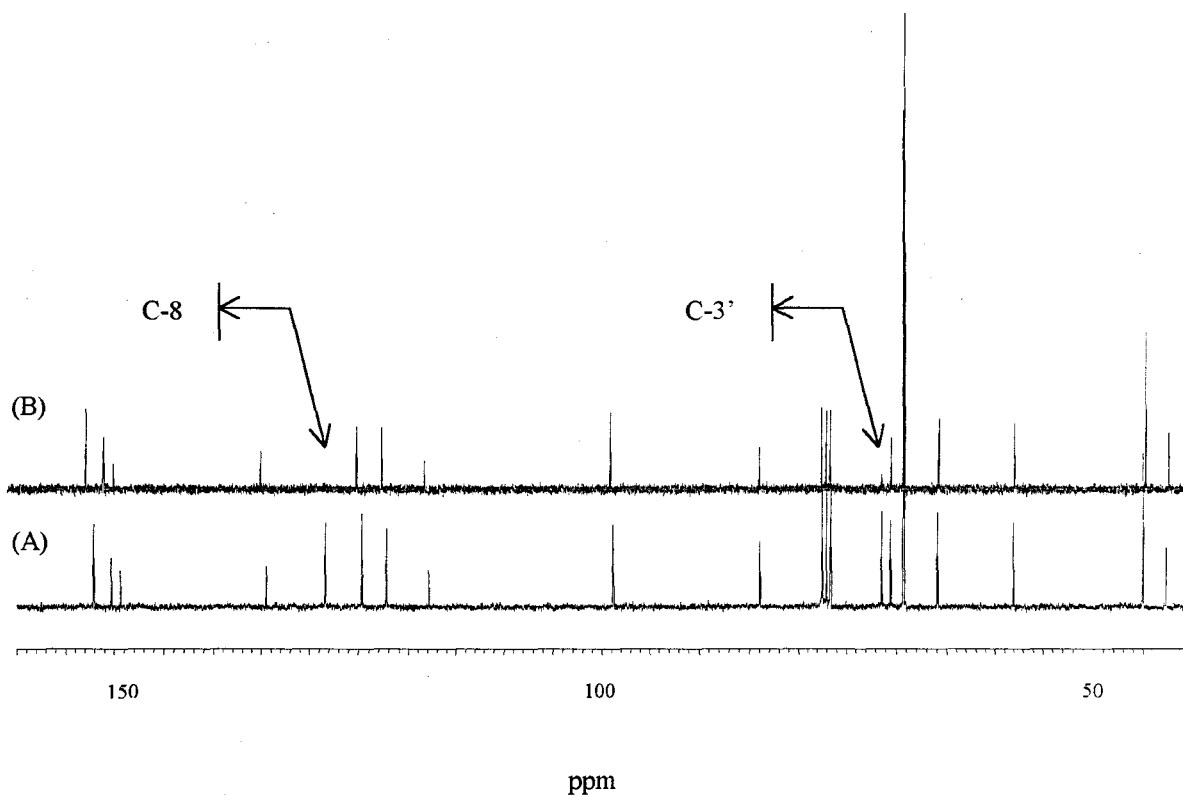
La condensation de **2e** avec **3** dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one<sup>8</sup> conduit à **2** qui est isolé avec un rendement moyen de 44%, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice.

<sup>11</sup> a) Bressel, U. ; Katritsky, A. R. ; lea, J. R. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 4.  
b) Bressel, U. ; Katritsky, A. R. ; lea, J. R. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 11.



La **figure 1** montre les spectres RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  du composé **1** et de son analogue marqué **2**. La proportion en deutérium peut être grossièrement établie en mesurant la diminution d'intensité des signaux des carbones  $sp^2$  partiellement / totalement deutérés<sup>12</sup>. Pour le cycle quinoléine : la « disparition » du signal du C-8 confirme le haut rendement d'échange (>98%). Pour le cycle cyclopentadiényle : la diminution de l'intensité du signal du C-3' confirme le bon rendement de deutération (~85%).

**Figure 1.** Comparaison des spectres RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **1** (A) et de **2** (B).

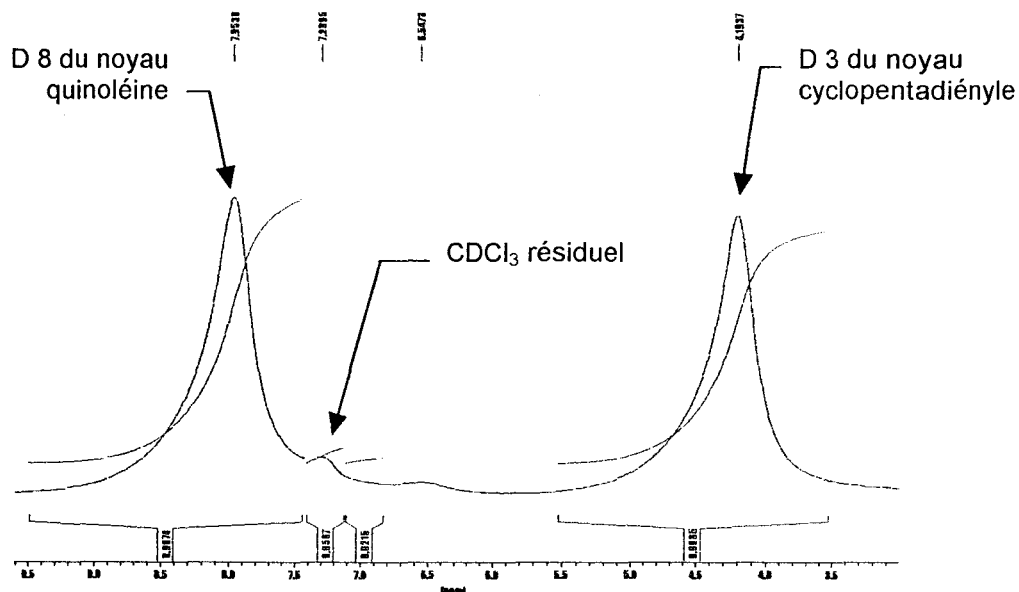


Ces résultats ont été confirmés par RMN  $^2\text{H}$  (**figure 2**). Le spectre RMN  $^2\text{H}$ , enregistré dans le chloroforme à 400 MHz, présente deux singulets à  $\delta = 7,93$  et  $4,17$  ppm qui correspondent respectivement aux atomes de deutérium de la quinoléine et du cyclopentadiényle.

Les intensités relatives de ces signaux renseignent sur l'incorporation respective en deutérium : supérieure à 98% pour le C-8 et de l'ordre de 85% pour le C-3'.

<sup>12</sup> a) Stothers, J. B. ; Tan, C. T. ; Nickson, A. ; Huang, F. ; Sridhar, R. ; Weglein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 858.  
b) Kuhlman, K.F. ; Grant, D. M. ; Harris, R. K. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 3449.

**Figure 2.** Spectre RMN  $^2\text{H}$  du 8-deutério-7-chloro-4-[(3-deutério-2-*N,N*-diméthylamino-méthyl)ferrocényl]méthyl]aminoquinoléine **2** (enregistré à 400 MHz dans le chloroforme).



Le spectre  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN du mélange équimolaire des deux produits indique que les signaux du composé deutéré, au niveau du cyclopentadiényle, résonnent à champ plus fort :

$$\Delta\delta (\text{C-4}') = \delta_{\text{H}} - \delta_{\text{D}} = 26,7 \text{ Hz}$$

$$\text{et } \Delta\delta (\text{C-5}') = 9,7 \text{ Hz.}$$

Le remplacement de l'isotope léger par l'isotope lourd se traduit par une augmentation du champ<sup>13</sup>.

b- Modification des substituants de l'azote terminal par un groupement ferrocénylméthyle<sup>14</sup>

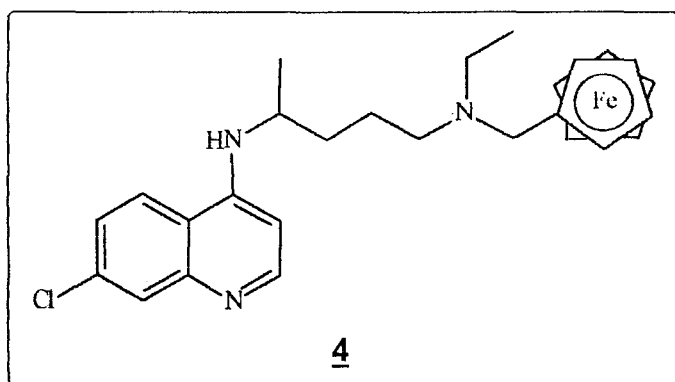
La modulation des substituants portés par l'azote terminal de la Chloroquine permet l'accès à toute une série de dérivés<sup>15</sup> aux propriétés antipaludiques particulières<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> a) Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; VCH, 1991, p45.  
b) Levy, G. C.; Lichter, R. L.; Nelson, G. L. *Carbon C-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; A Wiley-Interscience Publication, 1980, p95.

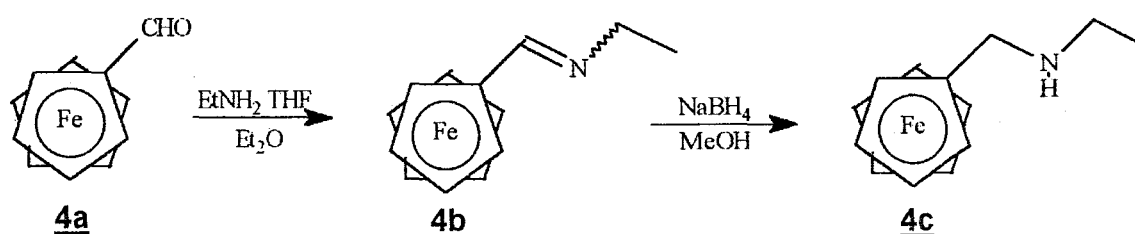
<sup>14</sup> en cours de rédaction

<sup>15</sup> Carmack, M.; Bullit Jr., O. H.; Handrick, R. G.; Kissinger, L. W.; Von, I. J. *Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1220.

<sup>16</sup> Thompson, P. E.; Werbel, L. M. *Antimalarial agents: chemistry and pharmacology*; Academic Press, New York, 1972.

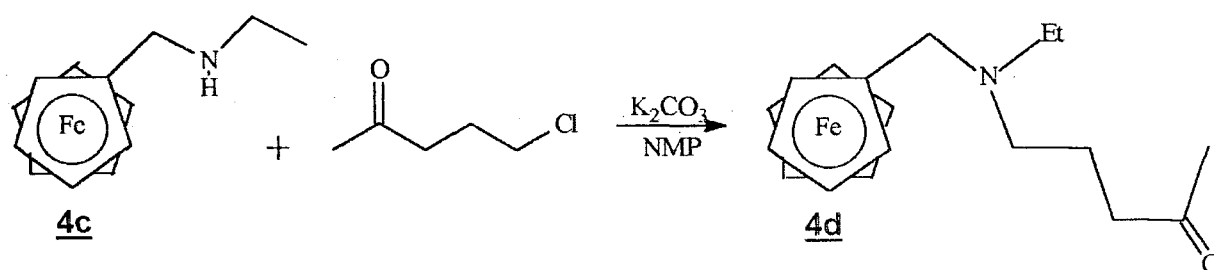


Nous avons donc synthétisé un analogue de la Chloroquine pour lequel un des substituants éthyle porté par l'atome d'azote en position 4 est remplacé par le groupement ferrocenylméthyle<sup>17</sup>.



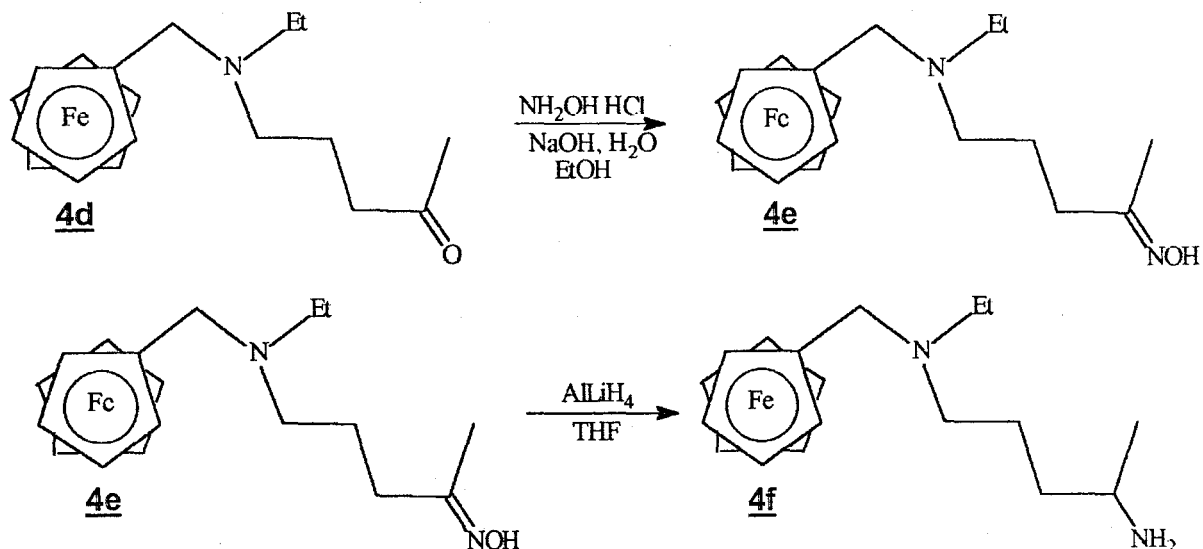
Le ferrocèncarbaldéhyde **4a** est condensé, dans l'éther diéthylique anhydre, avec l'éthylamine (commerciale, en solution dans le THF) pour donner l'imine correspondante **4b**. Après évaporation des solvants, l'huile obtenue est dissoute dans le méthanol.

L'imine instable est immédiatement réduite en amine **4c**, par addition de petites portions de borohydrure de sodium (6 équivalents). Le rendement global de ces deux étapes est de 98%.

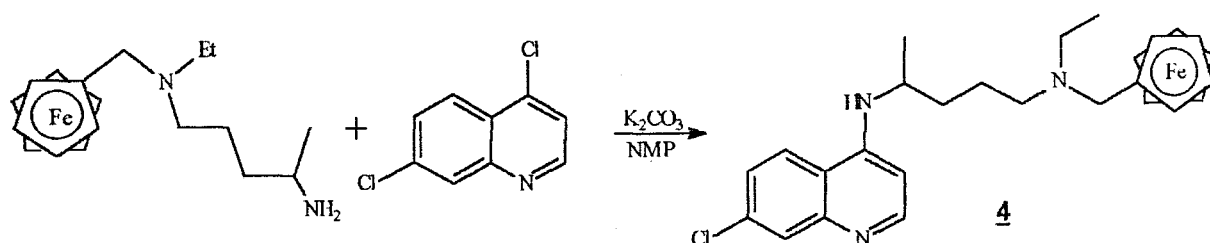


<sup>17</sup> Singh, T. ; Stein, R. G. ; Hoops, J. F. ; Biel, J. H. ; Hoya, W. K. ; Cruz, D. R. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 283.

L'amine ferrocénique **4c** est condensée sur la 5-chloro-pentan-2-one (substitution nucléophile) dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one<sup>8</sup>, pour générer la cétone correspondante **4d** avec un rendement moyen : 39%.

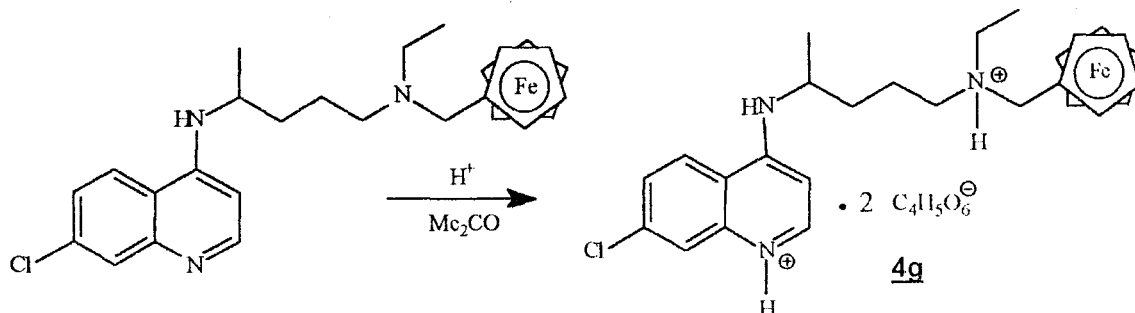


La cétone **4d** est convertie en amine primaire **4f**, via l'oxime **4e**, avec 96% de rendement, suivant la procédure connue<sup>2</sup>.



La condensation de cette diamine **4f** avec la 4,7-dichloroquinoléine dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one<sup>8</sup> produit l'analogue de la Chloroquine **4** avec un modeste rendement, non optimisé, de 10%.

Enfin par addition d'une solution d'acide tartrique dans l'acétone, l'ammonium ferrocénique correspondant **4g** précipite sous la forme d'un solide jaune (90%).



L'analogue **4g** présente une activité comparable à la Chloroquine (**tableau 6**) sur la souche chloroquino-sensible : HB3 (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

Sur le clone chloroquino-résistante : FCR3 (**tableau 6**), **4g** est nettement plus actif que la Chloroquine (Delhaes *et al.*, INSERM U42). En effet, le rapport des  $CI_{50}$  est de 6.

**Tableau 6.**  $CI_{50}$  moyennes de la Chloroquine et de **4g**. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

souches	$CI_{50}$ (nM)	
	CQ DP	<b>4g</b>
HB3	22,5 ± 6,5	27,4 ± 14,9
FCR3	184,5 ± 130,4	29,5 ± 17,1

Cette activité est confirmée *in Vivo* (**tableaux 7 et 8**) chez la souris<sup>13</sup> (Abessolo, Delhaes *et al.*, INSERM U42) :

**Tableau 7.** Croissance (% témoin non traité) à la fin du test des 4 jours (Abessolo, Delhaes *et al.*, INSERM U42).

Souches	CQ	CQ	<b>4g</b>	<b>4g</b>
	1mg/kg	10mg/kg	1mg/kg	10mg/kg
<i>P. berghei</i> N.	47,4	0	34,1	0
<i>P. yoelii</i> NS.	82,4	0	98,1	0

**Tableau 8.** Mortalité après le test des 4 jours (Abessolo, Delhaes *et al.*, INSERM U42).

Souches	CQ	CQ	<b>4g</b>	<b>4g</b>
	1mg/kg	10mg/kg	1mg/kg	10mg/kg
<i>P. berghei</i> N.	5/5	5/5	5/5	1/5
<i>P. yoelii</i> NS.	5/5	0/5	5/5	0/5
rechute		0/5		1/5

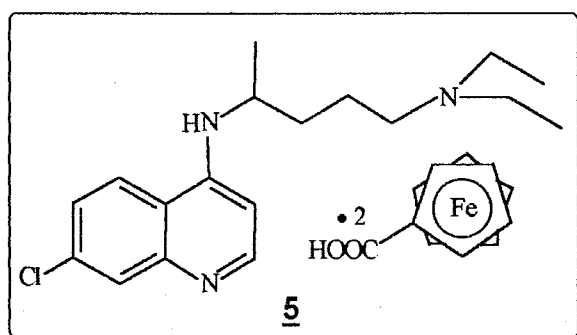
Cet analogue **4g** possède une activité comparable au composé **1f** (**tableau 9**).

**Tableau 9.**  $CI_{50}$  moyennes de **1f** et de **4g**. Etude *in Vitro* sur des clones de *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

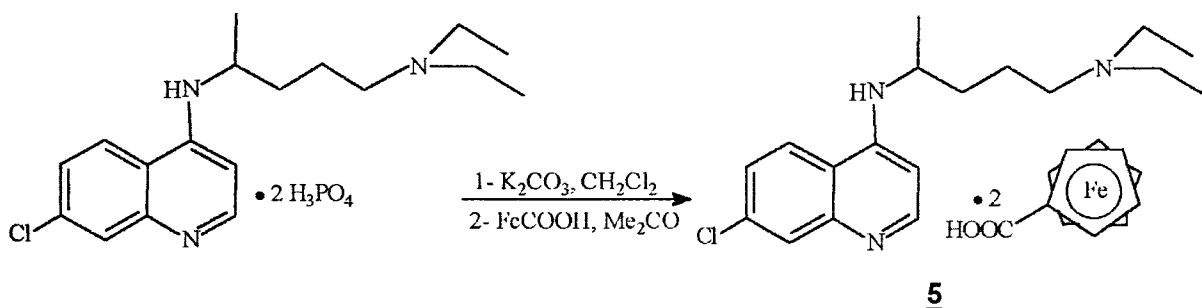
souches	$CI_{50}$ (nM)	
	<b>1f</b> . $2C_4H_5O_6^-$	<b>4g</b> . $2C_4H_5O_6^-$
HB3	12,86 ± 0,46	13,00 ± 1,67
FCR3	21,42 ± 9,58	24,33 ± 8,44

## 2- Formation d'un sel entre la Chloroquine et l'acide ferrocénecarboxylique<sup>3</sup>

Afin de vérifier si le ferrocène devait être associé de façon intrinsèque à la Chloroquine, il nous a semblé intéressant de préparer le sel entre la Chloroquine et l'acide ferrocénecarboxylique **4**.



L'association de la Chloroquine et de deux molécules d'acide ferrocénecarboxylique donne le sel **5**, dont l'activité *in Vitro* sur les souches chloroquino-sensible : SGE2 et chloroquino-résistante : FCM6, est très proche de celle de la Chloroquine diphosphate (Millet *et al.*, CIRMF)<sup>1</sup>.



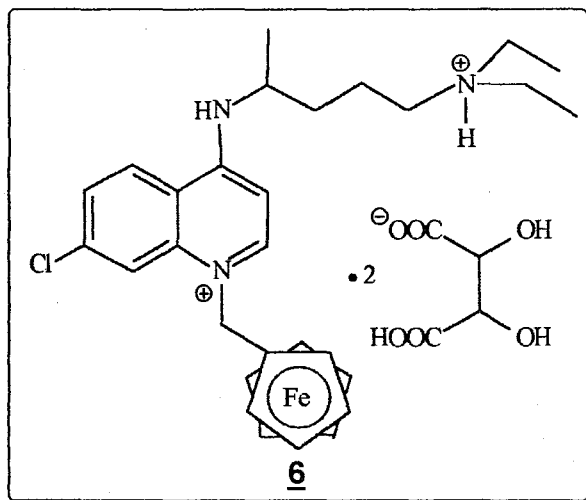
Le ferrocène lié à la Chloroquine, sous forme ionique, n'apporte aucune amélioration.

## 3- Dérivés de la Chloroquine

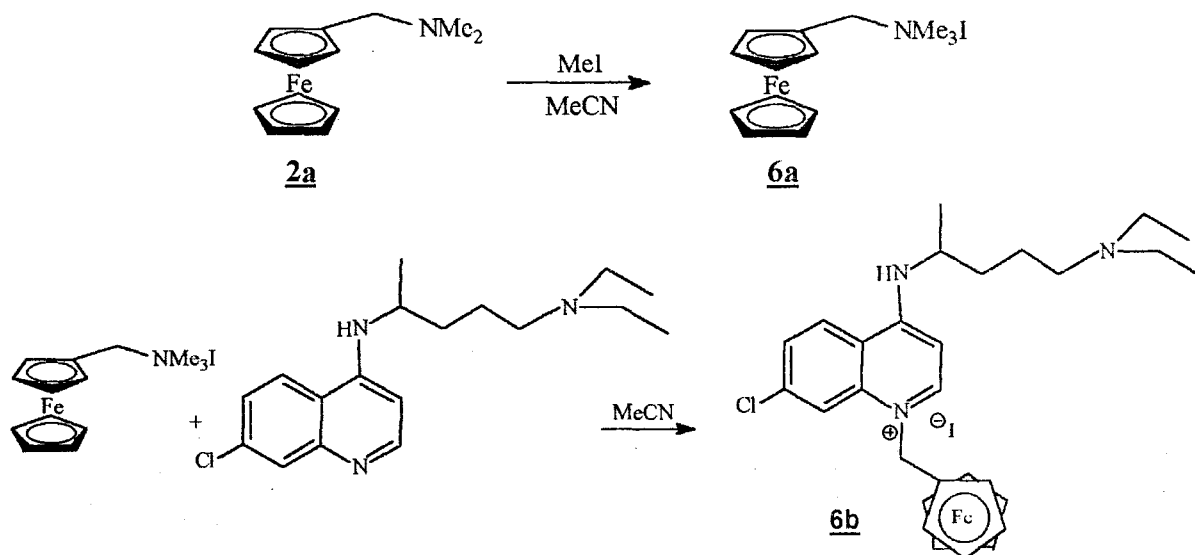
L'antipaludéen idéal serait une molécule ayant un faible coût de revient et montrant une activité intéressante, en l'absence de tout comportement toxique.

C'est dans cette optique que nous avons envisagé la synthèse d'un composé de couplage direct entre la Chloroquine et le groupement ferrocénylméthyle.

a- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur l'azote endocyclique de la quinoléine<sup>13</sup>

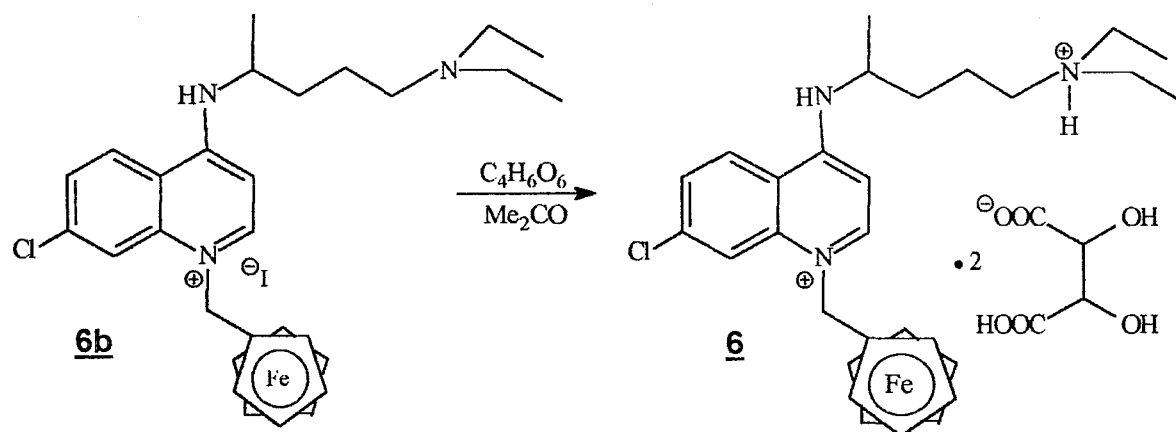


S'inspirant de la méthode de substitution nucléophile décrite par Hayashi<sup>18</sup> et collaborateurs, le dérivé **6** a été obtenu.



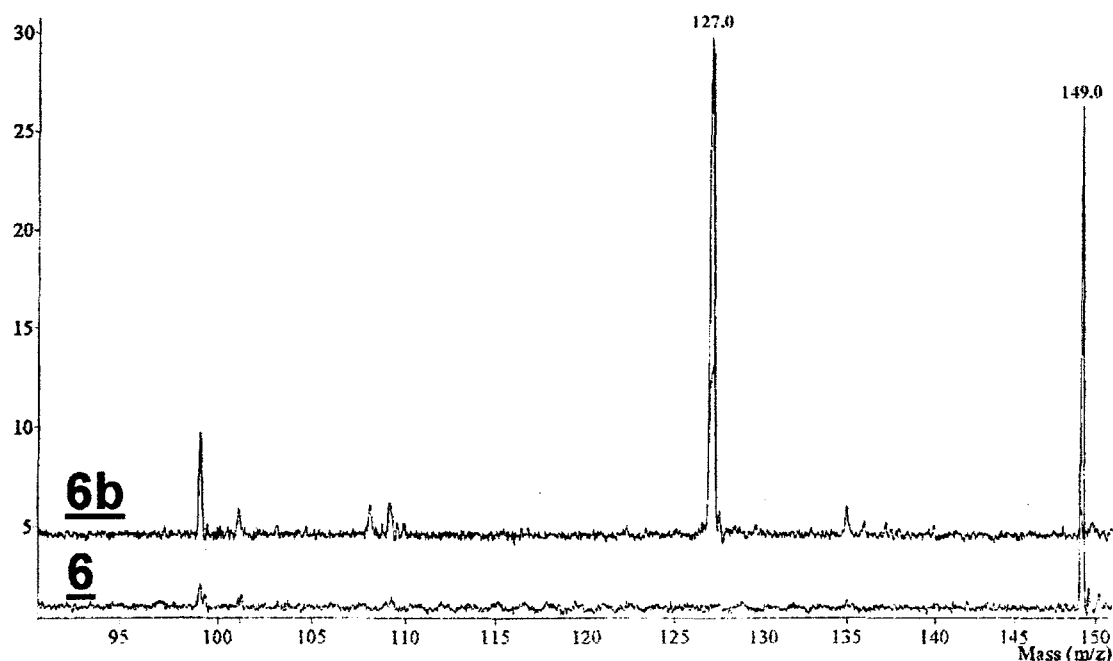
<sup>18</sup> Hayashi, T. ; Mise, T. ; Fukushima, M. ; Kagotani, M. ; Kagashima, N. ; Hamada, Y. ; Matsumoto, A. ; Kawakami, S. ; Konishi, M. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, *53*, 1138.

L'atome d'azote le plus nucléophile de la Chloroquine (= atome d'azote endocyclique,  $pK_a = 10,2$ ) se substitue au groupement partant :  $NMe_3I$ , dans l'acétonitrile à reflux.



Un échange d'anion : iodure contre  $C_4H_5O_6^-$ , accompagné de la protonation du second atome basique conduit au dérivé **6**.

**Figure 3.** Comparaison des spectres SM MALDI TOF de **6b** et de **6** (enregistrés en mode : potentiel négatif).



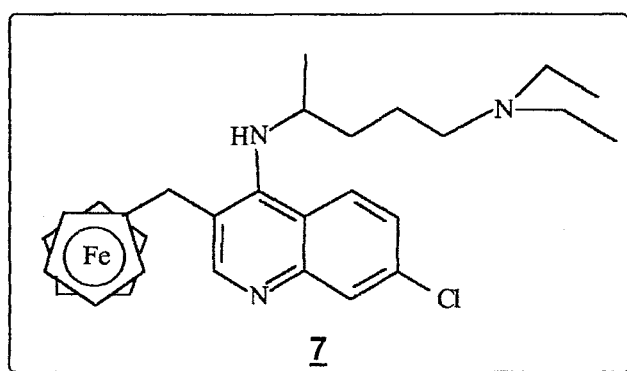
Cet échange est confirmé en spectrométrie de masse (**figure 3**). Le spectre effectué avant échange présente un pic à  $m/z = 127$  dû à l'ion iodure, tandis que



celui enregistré après échange ne présente plus ce pic, mais indique la présence de l'anion  $C_4H_5O_6^-$  à  $m/z = 149$ .

Testé sur des souches sensibles (HB3) ou résistantes (FCR3), ce dérivé possède une activité antipaludique nettement moins importante que la Chloroquine. (Delhaes et al., INSERM U42).

b- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur le noyau quinoléine en position 3.

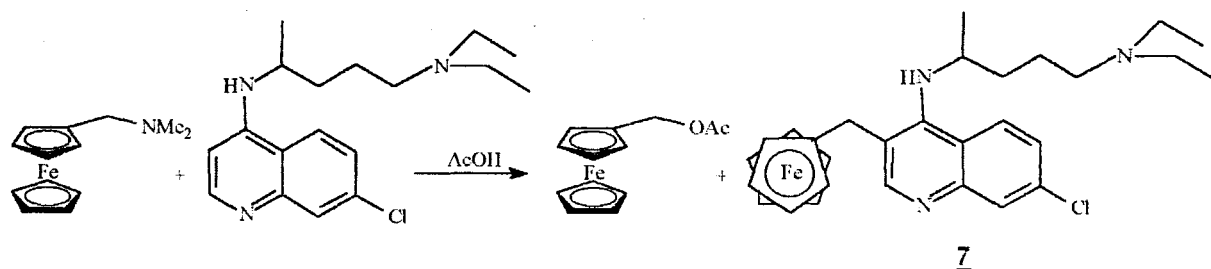


La méthode décrite par Togni<sup>19</sup>:

- formation *in situ* de l'acétate de ferrocénylméthyle à partir du *N,N*-diméthyl-(ferrocénylméthyl)amine dans l'acide acétique à reflux

- puis substitution nucléophile de l'acétate par l'amine

ne conduit pas au dérivé **6** comme attendu.



<sup>19</sup> Schnyder, A. ; Hintermann, L. ; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34,931.

Dans ces conditions, la substitution n'a pas lieu. Toutefois un sous produit potentiellement intéressant **7** a été isolé avec un rendement de 2%.

Malheureusement ce dérivé, testé sur les souches HB3 et FCR3, se révèle inactif (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

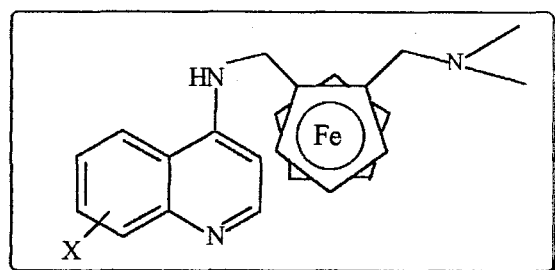
L'amélioration de sa synthèse n'a donc pas été envisagée.

## B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-4-QUINOLEINES

### 1- Modification des substituants sur le noyau quinoléine

La modification des substituants sur le noyau quinoléine de la Chloroquine joue un rôle prépondérant. Lorsque des halogènes (7-Br, 7-F, 7-CF<sub>3</sub>) substituent le chlore en position 7, l'activité diminue légèrement mais les analogues restent efficaces. Tous les autres substituants (alkyle, alkoxy, halogène et hydroxyle) dans les différentes positions du noyau diminuent l'activité<sup>16</sup>.

Au vu des résultats obtenus sur la Chloroquine, les analogues suivants ont été préparés :

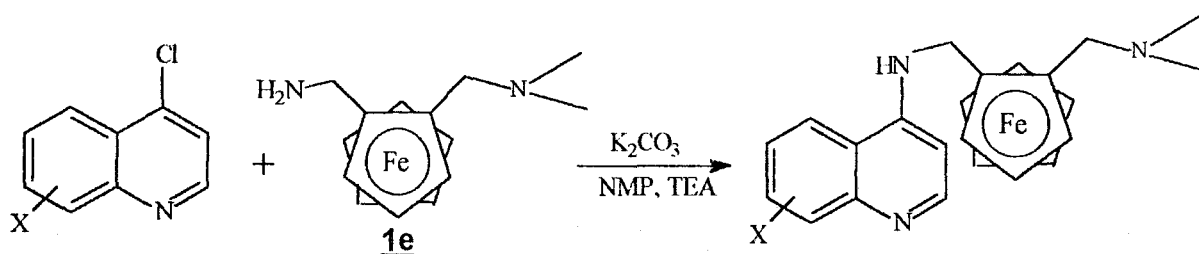


X

Cl en position 7  
CF<sub>3</sub> en position 7  
CF<sub>3</sub> en position 8

2  
8  
9

- la chaîne latérale reste constante : NMe<sub>2</sub>
- un groupement trifluorométhyle est introduit :
  - en position 7
  - en position 8



La synthèse de ces analogues s'apparente à celle du composé **1**. La diamine ferrocénique **1e** est condensée avec le dérivé quinoléine correspondant dans un mélange *N*-méthylpyrrolidin-2-one / triéthylamine en présence de  $K_2CO_3$ , sous atmosphère inerte d'azote<sup>2,8</sup>.

Ces modifications influencent l'activité antipaludique :

Les analogues **8** et **9** restent actifs contre des souches sensibles (HB3) et résistantes (FRC3) à la Chloroquine, sans toutefois égaler la CQ (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

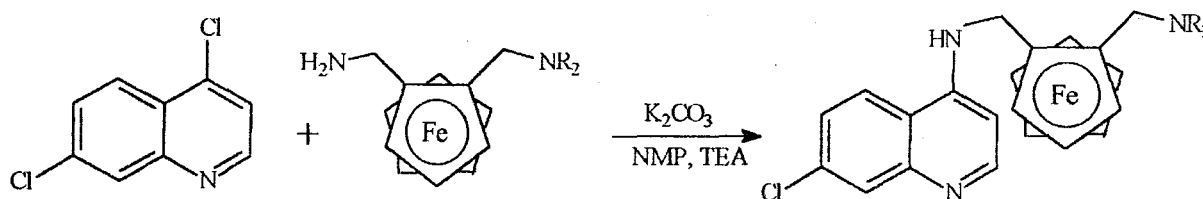
## 2- Modification de la chaîne latérale

Pour la Chloroquine : la distance entre l'azote du groupe aminé secondaire, en position 4 de la quinoléine, et l'azote tertiaire, dans la chaîne latérale semble être importante.

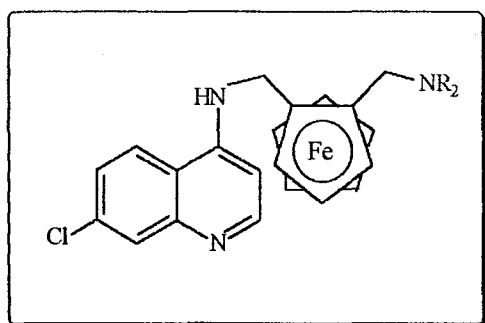
Les modifications des substituants portés par l'amine tertiaire influencent également l'activité antipaludique : les groupes alkyles, à l'exception de méthyle, produisent des dérivés plus toxiques et un groupement aryle conduit à un composé moins actif sur *P. falciparum* chloroquino-résistant<sup>16</sup>.

a- Les groupes amines tertiaires :

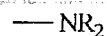
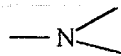
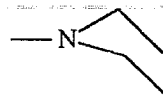
*Synthèse et activité*



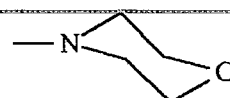
Les analogues *N,N*-diéthylamino **10**, *N*-pipéridino **11**, *N'*-méthyl-*N*-piperazino **12** et *N*-morpholino **13** sont synthétisés<sup>1,2</sup> selon la méthode décrite pour **1**.



composé

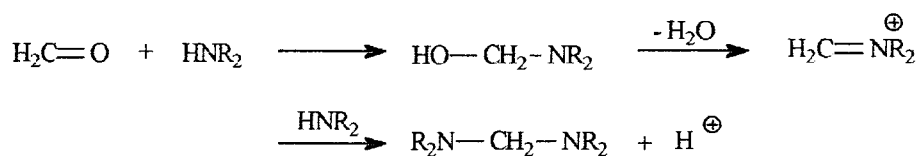

**1**

**10**

**11**

**12**

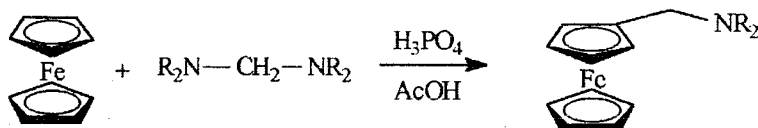
**13**


Alors que la *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine **1a** est un dérivé commercial, les autres amines ferrocéniques de départ *N,N*-diéthylamino **10a**, *N*-piperidino **11a**, *N'*-méthyl-*N*-piperazino **12a** et *N*-morpholino **13a** ont dû être synthétisées<sup>2,5,20</sup> :

- le ferrocène se comporte comme un composé aromatique activé vis à vis des réactions de substitution électrophile. L'aminoalkylation est un cas particulier de la réaction de Mannich.



ensuite:



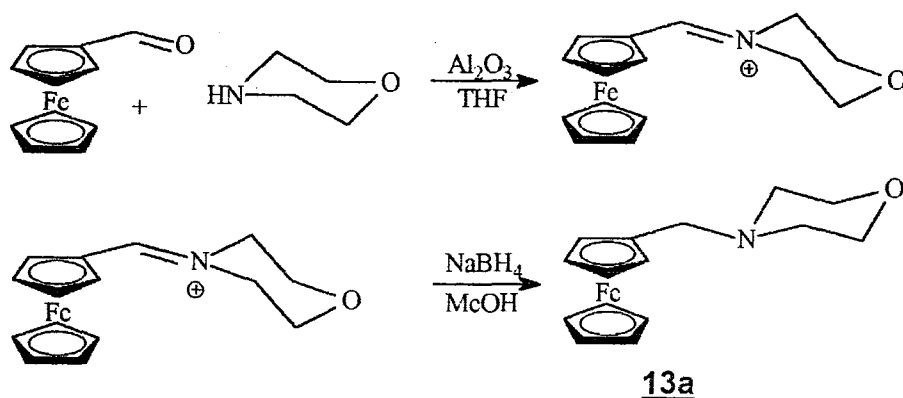
Dans un premier temps, l'amine secondaire est additionnée au formaldéhyde en milieu basique pour donner la méthylènediamine *N,N,N',N'*-tétrastituée.

<sup>20</sup> Lednicer ; D. ; Hauser, C. R. *Org. Synth.* 1960, 40, 31.

En milieu acide concentré, le ferrocène et celle-ci par substitution électrophile conduisent au dérivé aminoalkylé.

Composé	Formule	Rendement (%)
<b>10a</b>		37
<b>11a</b>		86
<b>12a</b>		85

- Le dérivé comportant le groupement *N*-morpholino **13a**, pour des raisons de commodité, a été synthétisé à partir du ferrocènecarbaldéhyde :



Celui-ci est condensé avec la morpholine en présence d'alumine neutre<sup>21</sup> dans le THF anhydre, pour donner l'imminium correspondant. Il est réduit en amine **13a** par le borohydrure de sodium dans le méthanol avec un rendement global de 66%.

Les changements au niveau de la chaîne latérale influencent fortement l'activité antipaludique des composés.

L'analogue *N,N*-diéthylamino **10**, analogue ayant la structure la plus proche de la Chloroquine, est moins actif que **1** *in Vitro* sur des souches de terrain<sup>1,2</sup> (Millet

<sup>21</sup> Texier-Boulet, F. *Synthesis* **1985**, 679.

*et al.*, CIRMF) et semble toxique *in Vivo* sur des souris infestées par *P. berghei* N. (Abessolo *et al.*, INSERM U 42).

Les analogues *N*-pipéridino **11**<sup>1,2</sup>, *N'*-méthyl-*N*-piperazino **12**<sup>2</sup> et *N*-morpholino **13** sont moins actifs que la molécule parente **1** (Abessolo *et al.*, INSERM U42 ; Millet *et al.*, CIRMF ; Deloron *et al.*, CIRMF).

#### *Hypothèse du gradient de pH :*

Krogstad propose une double hypothèse fondée sur les effets des bases faibles connues : les amino-4-quinoléines (et les amino-alcools) et sur les « effets non bases faibles » :

Selon la première partie de cette hypothèse<sup>22</sup>, l'accumulation des molécules antipaludiques dans la vacuole s'effectue grâce à leur propriété de base faible.

Krogstad propose le deuxième mécanisme d'action des amino-4-quinoléines (et des amino-alcools) : « l'effet non base faible »<sup>23</sup>. Il s'agit d'un mécanisme de concentration des schizontocides sanguins dans la vacuole des plasmodies ; le mécanisme en question est encore inconnu : ce pourrait être un transporteur situé dans la membrane (érythrocytaire, parasitaire et/ou vacuolaire), ce pourrait être aussi un récepteur (éventuellement la ferriprotoporphyrine) à haute affinité pour les amino-4-quinoléines (et les amino-alcools), localisé dans la vacuole.

Tous les schizontocides sanguins en usage courant sont des bases faibles.

La mesure des pKa de différents analogues ferrocéniques de la Chloroquine ainsi que de la Chloroquine est résumée dans le tableau ci-contre :

---

<sup>22</sup> Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Gluzman, I. Y. ; Koziol, C. M. *Clin. Res.* **1986**, *34*, 523A.

<sup>23</sup> Schlessinger, P. H. ; Krogstad, D. J. ; Herwaldt, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *32*, 793.

molécules	pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>
Chloroquine	7,94 ± 0,02	10,03 ± 0,02
<b><u>1</u></b>	6,99 ± 0,07	8,19 ± 0,09
<b><u>10</u></b>	6,46 ± 0,11	8,14 ± 0,08
<b><u>11</u></b>	6,60 ± 0,07	8,41 ± 0,13
<b><u>13</u></b>	5,83 ± 0,06	7,53 ± 0,11

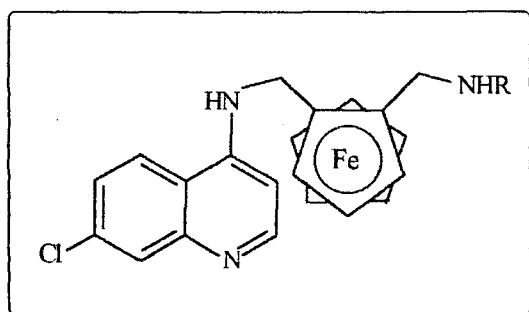
La faiblesse majeure de l'hypothèse du gradient de pH est, comme dans les autres hypothèses, l'explication insuffisante sur la spécificité d'action des molécules antipaludiques<sup>24</sup>.

Diverses bases faibles : **10** et **11** à pKa proches de l'analogue **1** ne possèdent pas la haute activité schizontocide de ce dernier.

La nature de « l'effet non base faible » proposée pour rectifier les défauts du gradient de pH est encore à préciser. Mais ce que sous-entend cette notion peu claire de « l'effet non base faible » est sans doute la clé du mécanisme d'action des amino-4-quinoléines (et des amino-alcools), à savoir la vraie cible de ces médicaments<sup>25</sup>.

Tant que cette cible restera inconnue ni le mécanisme d'action, ni le mécanisme de résistance ne peuvent être élucidés.

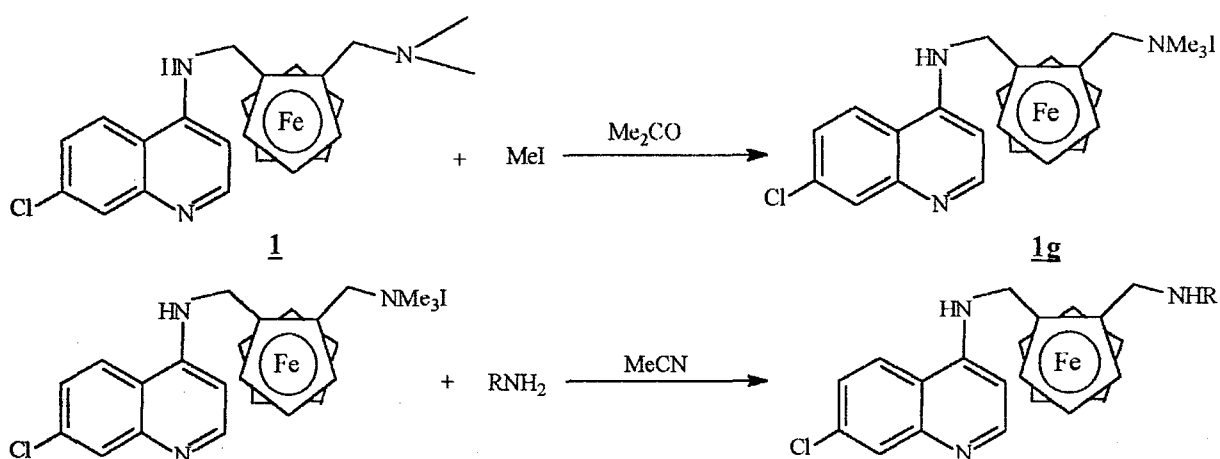
b- Les groupes amines secondaires :



<sup>24</sup> Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Gluzman, I. Y. *Parasitol. Today* **1992**, 8, 183.

<sup>25</sup> Basco, L. K. ; Ruggeri, C. ; Lebras, J. *Molécules Antipaludiques* ; Masson 1994, p37.

composé	R	rendement
<b>14</b>	Me	34
<b>15</b>	Et	25-30
<b>16</b>	tBu	17-20



La quaternisation du groupement *N,N*-diméthylamino en présence d'iodure de méthyle, suivie de sa substitution nucléophile par une amine primaire<sup>14</sup> (RNH<sub>2</sub>) dans l'acétonitrile conduit aux dérivés ferrocéniques amines secondaires respectives **14**, **15** et **16**.

Testés *in Vitro* sur des souches chloroquino-sensibles (HB3) et chloroquino-résistantes (Dd2), les composés **14**, **15** et **16** ont une activité antipaludique supérieure à la Chloroquine (**tableau 10**). Leurs activités respectives sont du même ordre de grandeur que celle de **1**.

Ces modifications (passage aux amines secondaires) influencent moins l'activité antipaludique des analogues ferrocéniques que les changements d'amine tertiaire (composé **10**, **11**, **12** et **13**) dans la chaîne latérale (**tableau 10**).



**Tableau 10.**  $CI_{50}$  moyennes de la Chloroquine de **1**, **14**, **15** et **16**. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

Composé	$CI_{50}$ (nM)	
	HB3	Dd2
CQ	25,9	136,2
<b>1</b>	27,5	27,2
<b>14</b>	13,2	23,2
<b>15</b>	18,8	16,1
<b>16</b>	45,7	29,3

Le métabolisme de la Chloroquine a été très largement étudié et de nombreux métabolites ont été isolés<sup>26</sup>.

La Chloroquine est métabolisée dans le foie, principalement par oxydation via le système enzymatique du cytochrome P-450. La de-éthylation conduit d'abord à la deséthylchloroquine **A**, puis à la bis-deséthylchloroquine **B** qui sont chez l'homme les métabolites majeurs de CQ<sup>27</sup>.

Par analogie, nous pouvons supposer que la métabolisation oxydative de **1** conduira aux composés de-méthylé **14** et bis-de-méthylé **18**.

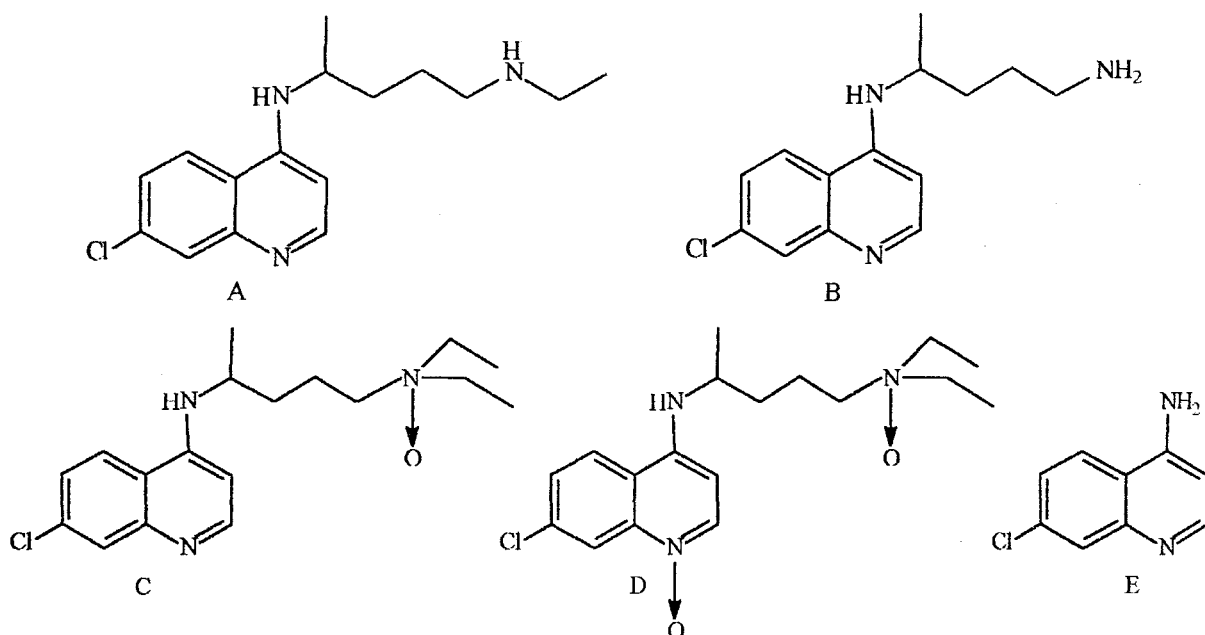
#### Métabolites de la Chloroquine :

deséthylchloroquine	A
bisdeséthylchloroquine	B
chloroquine N-oxyde chaîne latérale	C
chloroquine diN-oxyde	D
4-amino-7-chloroquinoléine	E

<sup>26</sup> a) Aderounmu, A. F. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1984**, *78*, 581.

b) Verdier, F. ; Lebras, J. ; Clavier, F. ; Hatin, I. *Lancet* **1984**, *1*, 1186.

<sup>27</sup> Karbwang, J. ; Wernsdorfer, W. *Clinical Pharmacology of Antimalarials* ; Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, 1993, p107.

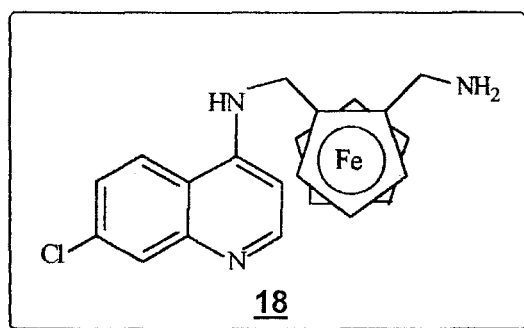


Il est intéressant de noter que le métabolite potentiel **14** de **1** est même plus actif que la molécule parente **1**, à la fois sur des souches sensibles et résistantes.

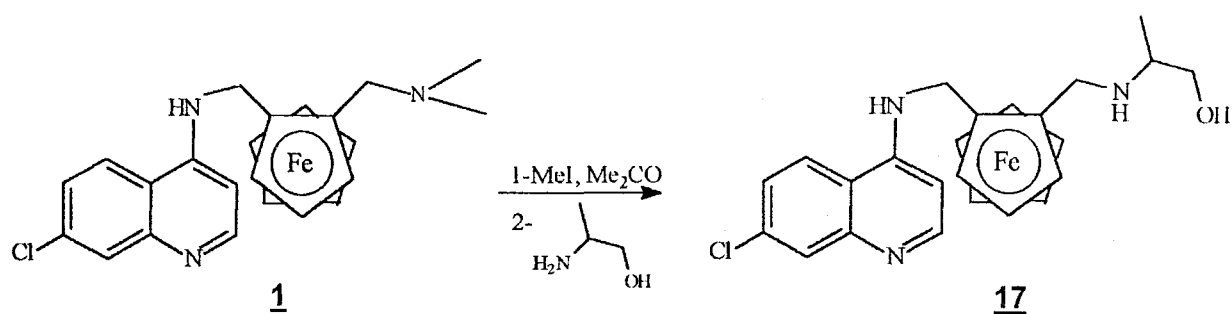
Ce qui n'est pas le cas chez la Chloroquine puisque la deséthylchloroquine est beaucoup moins active que la CQ sur une souche résistante de *P. falciparum in Vitro* (alors que sur une souche sensible, on ne note pas de différence)<sup>20</sup>.

L'activité antipaludique accrue du métabolite potentiel de **1** par rapport à la deséthylchloroquine, suggère que ce composé pourrait expliquer en partie l'activité de **1**.

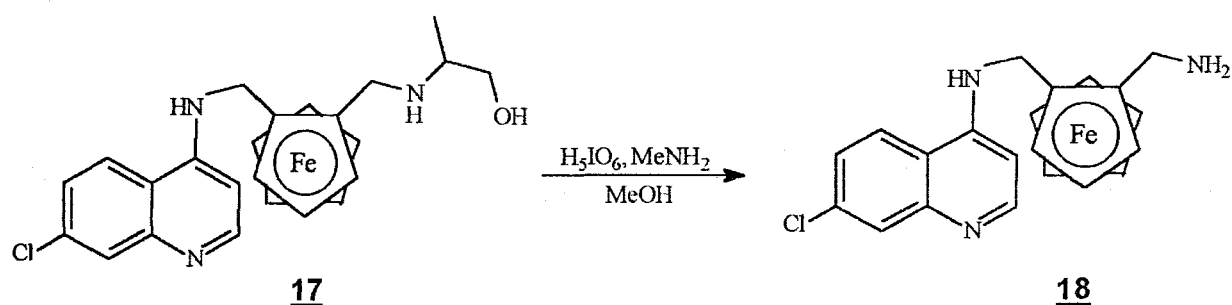
### c- Le groupe amine primaire



Ce composé **18** peut également être considéré comme étant un métabolite potentiel de l'analogue **1**, la bis-deséthylchloroquine étant le second métabolite de la Chloroquine chez l'homme.



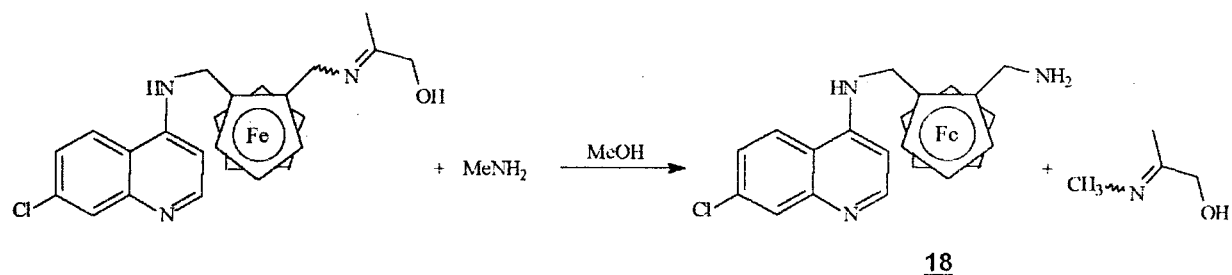
La quaternisation du groupement diméthylamino du composé **2**, en présence d'iodure de méthyle, suivie de sa substitution nucléophile par le 2-aminopropan-1-ol dans l'acétonitrile à reflux conduit à l'aminoalcool ferrocénique **17** correspondant<sup>28</sup>.



Le clivage oxydant de **17** par l'acide periodique<sup>29</sup> dans le méthanol à température ambiante en présence de méthylamine aqueuse génère **18** avec un rendement de 70%.

Le mécanisme proposé par Chang et Coates passe par une imine intermédiaire<sup>23</sup>.

Dans ces conditions, un seul produit est obtenu (conversion : 100%). Aucune imine intermédiaire résiduelle n'est obtenue ; celle-ci doit être totalement aminolysée *in situ*.



<sup>28</sup> Togni, A. ; Hayashi, T. *Ferrocenes* ; VCH Publishers, Weinheim, 1995, p148.

<sup>29</sup> Chang, Z. ; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475.

**Tableau 11.**  $CI_{50}$  moyennes de la Chloroquine, de **17** et de **18** . Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

Composé	$CI_{50}$ (nM)	
	HB-3	Dd-2
CQ	25,9	136,2
<b>1</b>	27,5	27,2
<b>18</b>	21,4	54,2

Les tests *in Vitro*, réalisés sur des souches sensibles et résistantes, montrent que **18** est plus actif que la Chloroquine mais d'une activité inférieure à **1** sur les souches résistantes (**tableau 11**).

Une nouvelle fois, la comparaison avec la CQ et la bisdeséthylchloroquine s'impose. Le deuxième métabolite majeur de la Chloroquine est moins efficace que la CQ sur *P. falciparum* chloroquino-sensible et inactif sur *P. falciparum* chloroquino-résistant<sup>20</sup>.

Si **18** est un métabolite de **1**, il pourrait contribuer à une part non négligeable de l'activité antipaludique de **1**.

### 3- Isomères optiques :

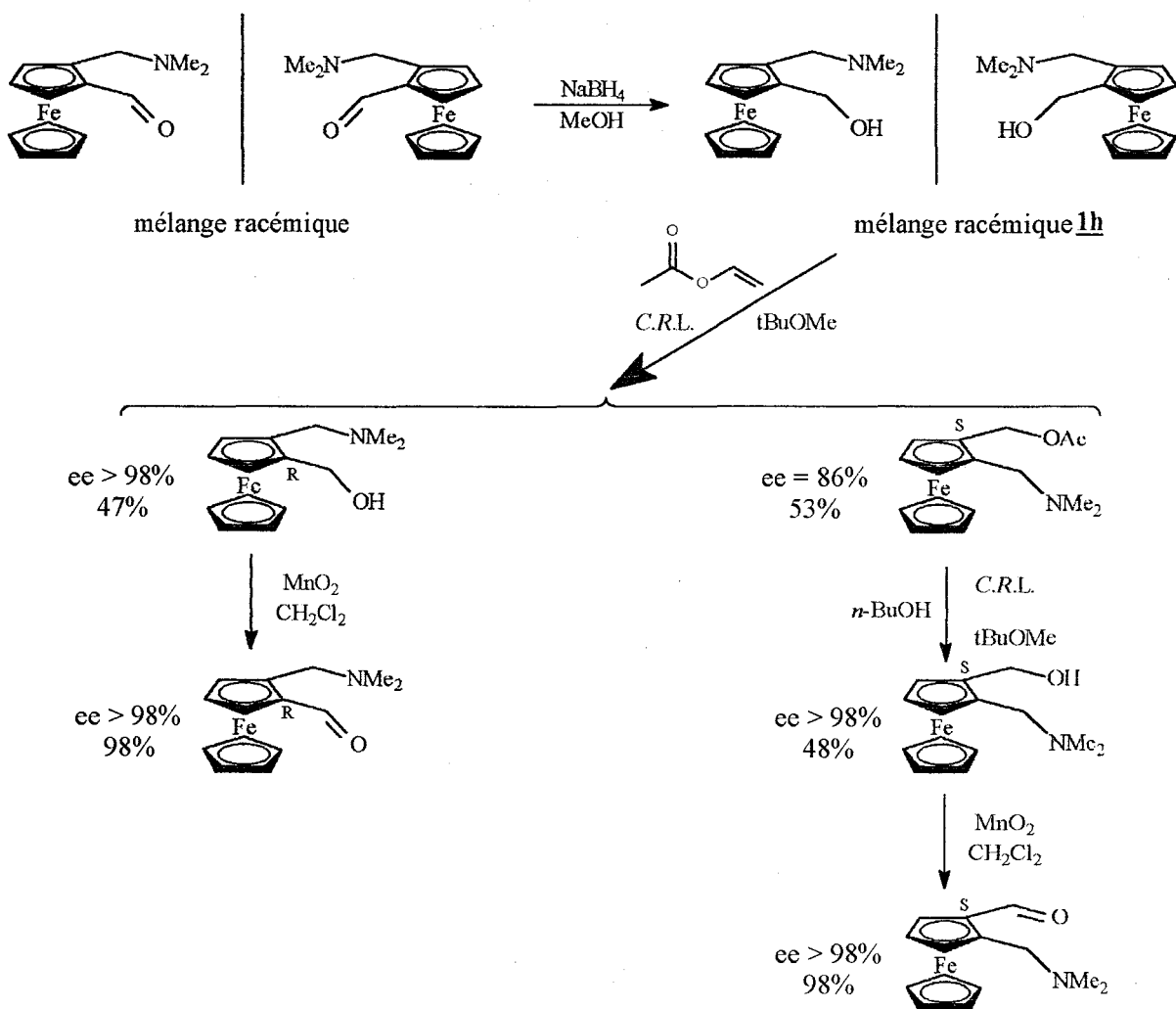
En général, les énantiomères d'un même composé présentent des propriétés pharmacodynamiques différentes.

En effet, en ce qui concerne la Chloroquine : la (+)-CQ est plus active que la (-)-CQ contre *P. vinckei* chez la souris.

Dans le modèle *P. falciparum in Vitro*, la (+)-Chloroquine est également plus active que la (-)-Choroquine contre une souche résistante, mais les énantiomères et la forme racémique possèdent la même activité sur une souche chloroquino-sensible.

Une méthode de dédoublement des racémiques est le dédoublement cinétique, qui repose sur la différence de vitesse de réaction des deux énantiomères avec un catalyseur chiral : un biocatalyseur ou un catalyseur chimique<sup>30</sup>.

Les enzymes sont dotées de la capacité de reconnaissance stéréochimique et peuvent catalyser des synthèses asymétriques avec une spécificité totale. La biocatalyse prend une part importante dans le développement de la synthèse asymétrique.



Le dédoublement des énantiomères de l'analogue ferrocénique de la Chloroquine **1** repose sur une étape clef : le dédoublement des énantiomères de l'aldéhyde ferrocénique **1c**.

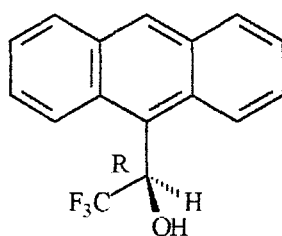
<sup>30</sup> Sheldon, R. *Chem. et Ind.* **1990**, 212.

L'application de la méthode décrite par Nicolosi<sup>31</sup> et l'emploi de la *Candida Rugosa* Lipase (utilisée sous sa forme commerciale : SIGMA Lipase (EC 3.1.1.3) Type VII From *Candida Rugosa*) permet le dédoublement des énantiomères (R) et (S) du 2[*N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amino]méthanol **1h** avec d'excellents excès énantiomériques : ee >98%.

Ces excès sont déterminés par analyse HPLC Chirale (détection UV), en utilisant une colonne chirale : CHIRALCEL OD et le mélange éluant : propan-2-ol 1% hexane 99%.

La fonction alcool est ensuite oxydée de façon quantitative (98%) en fonction aldéhyde en présence d'oxyde de Manganèse dans le dichlorométhane. Le passage à l'oxime, à la diamine puis à l'analogue final est identique au racémique.

Entre chaque étape, la pureté optique des composés est vérifiée par RMN <sup>1</sup>H : comparaison des spectres des composés optiquement purs et des composés racémiques, en utilisant un équivalent (aldéhyde **1c** et oxime **1d**) ou deux équivalents (diaminine **1e** et analogue **1**) d'alcool de Pirkle<sup>32</sup>.



Alcool de Pirkle

En effet, quand les conditions sont favorables l'alcool de Pirkle (= (-)-(R)-2,2,2-(9-anthryl)-trifluoroéthanol), peut former un complexe de chélation avec le dérivé à analyser : on observe alors un dédoublement de certains pics.

Dans chacun des cas, l'ajout de l'alcool de Pirkle aux différents dérivés ferrocéniques racémiques se traduit par un dédoublement 50/50 du pic du NMe<sub>2</sub>.

<sup>31</sup> Nicolosi, G. ; Patti, A. ; Morrone, R. ; Piattelli, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1275.

<sup>32</sup> Pirkle, W. H. ; Dennis, J. *Top. Stereochem.* **1983**, 13, 263.

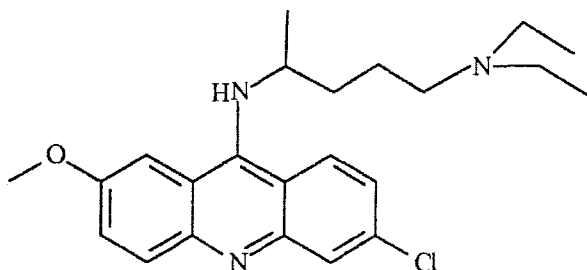
Celui-ci est choisi préférentiellement, aux autres pics dédoublés, en raison de son allure (2 singulets), de son intensité (relative à 3 protons) et de son déplacement chimique (entre 2,10 et 2,20 ppm selon les composés).

Après analyse des spectres, aucune racémisation n'est observée au cours de la synthèse totale du (R) et du (S) **1**.

Dans le cas de l'analogue ferrocénique **1**, il a été démontré que les deux énantiomères présentaient la même activité *in Vitro* sur des souches chloroquino-sensibles HB3 et résistantes Dd2, le racémique étant moins actif que chaque isomère optique (Delhaes et *al.*, INSERM U42).

## II- LES AMINO-4-ACRIDINES

La Mépacrine : 6-chloro-2-méthoxy-9-[N-(4-N',N'-diéthylamino)-1-méthylbutyl-amino]acridine est un antipaludéen de synthèse.



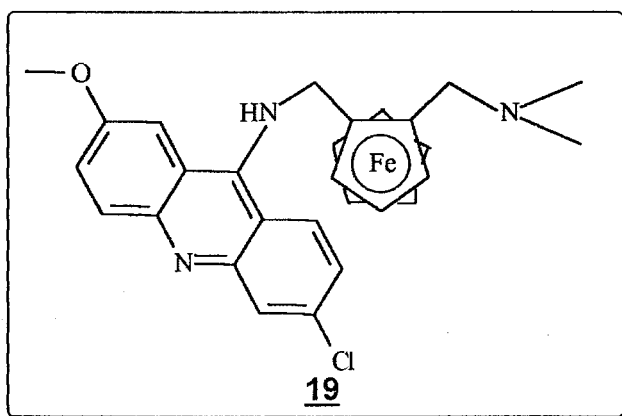
Elle résulte d'une modification de la Pamaquine. Elle est constituée par :

- un noyau acridine
- une chaîne alcoylaminée (identique à celle de la Chloroquine et de la Pamaquine)
- un atome de chlore en position 6
- un groupement méthoxy en position 2

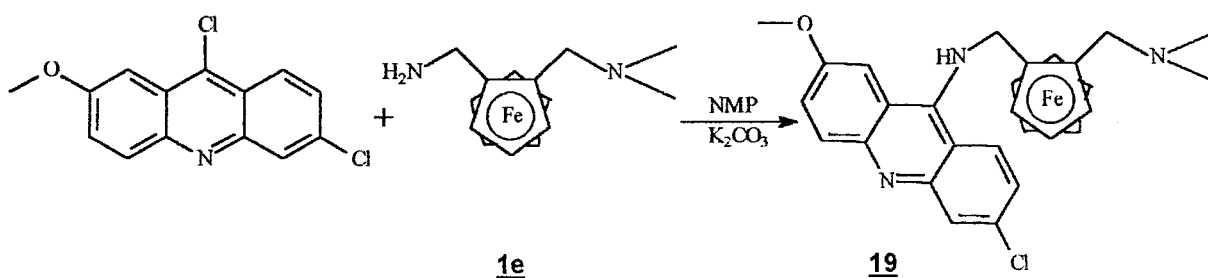
Bien que la Mépacrine soit devenue le principal composé de remplacement de la Quinine dans les années 40, elle est aujourd'hui remplacée par d'autres composés<sup>33</sup>.

### Analogues de la Mépacrine

#### 1- Modification de la chaîne alcoylaminée



Comme pour l'analogue de la Chloroquine **1**, la chaîne alcoylaminée de la Mépacrine est remplacée par le groupement ferrocényle hydrophobe.



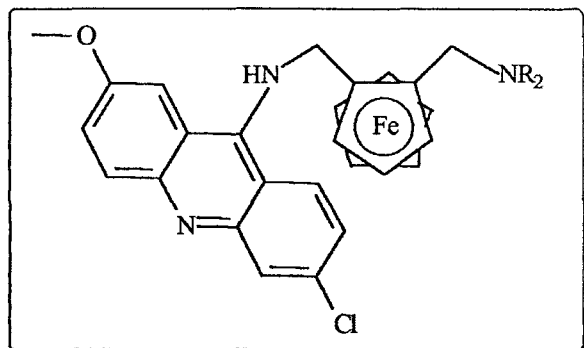
La 6,9-dichloro-2-méthoxyacridine est condensée avec la diamine **1e** dans la *N*-méthylpyrrolidin-2-one en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sous courant d'azote. L'analogue **19** est isolé après purification sur colonne chromatographique de gel de silice avec un rendement de 30%.

<sup>33</sup> Bruce-Chwatt, L. J. ; Black, R. H. ; Canfield, C. J. ; Clyde, D. F. ; Peters, W. ; Wernsdorfer, W. H. *Chimiothérapie du paludisme*, 2<sup>e</sup> Edition ; Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1984.



Les tests antipaludiques concernant l'analogue **19** sont en cours de réalisation.

## 2- Modification des substituants de la chaîne latérale



composé	—NR <sub>2</sub>
<b>19</b>	
<b>20</b>	

L'analogue *N*-pipéridino est synthétisé selon la même procédure : condensation de la 6,9-dichloro-2-méthoxyacridine sur l'amine ferrocénique correspondante. Le rendement est de 28%.

L'analogue **20** s'est montré plus actif que la Chloroquine sur des souches chloroquino-résistantes (FCM6 et FCM17) *in Vitro* (Millet *et al.*, CIRMF).

## III- LES AMINO-ALCOOLS

### A- STRUCTURES EXPLOITEES

#### 1- Analogues de la Quinine

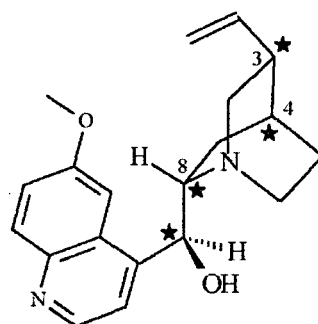
##### a- La Quinine

La Quinine est un alcaloïde naturel du quinquina.

Elle est constituée par :

- un noyau quinoléine, avec un groupement méthoxy en position 6

- le noyau quinuclidine, avec un substituant vinylique en position 3
- un groupe méthylène hydroxylé qui relie ces deux noyaux.



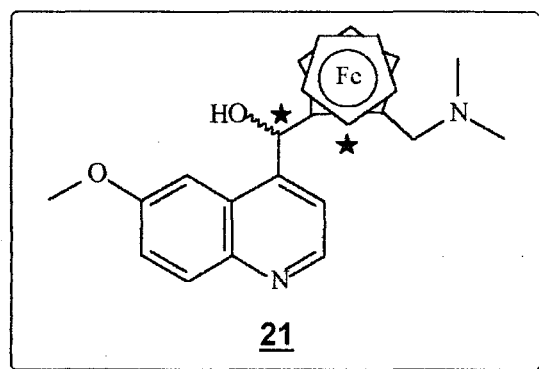
Quinine QN

La molécule présente quatre éléments de symétrie :

- au niveau du carbinol : le carbone est de configuration (R)
- au niveau de la quinuclidine : les carbones 3 et 4 sont de configuration identique dans tous les alcaloïdes naturels, le carbone 8 est de configuration (S)

La Quinine est un antipaludéen de recours contre les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum*.

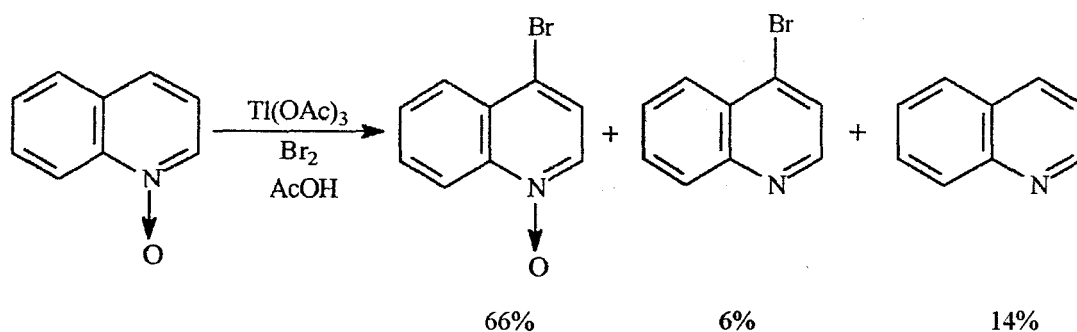
#### b- Modification de la chaîne amino-alcool



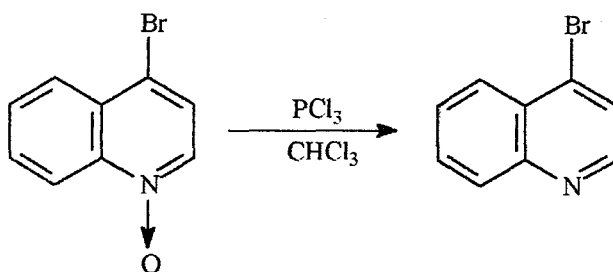
Le noyau quinuclidine de la Quinine est remplacé par le groupement ferrocényle substitué.

Dans un premier temps, nous avons envisagé la condensation du 4-lithio-6-méthoxyquinoléine sur le dérivé carbonylé ferrocénique **1a**.

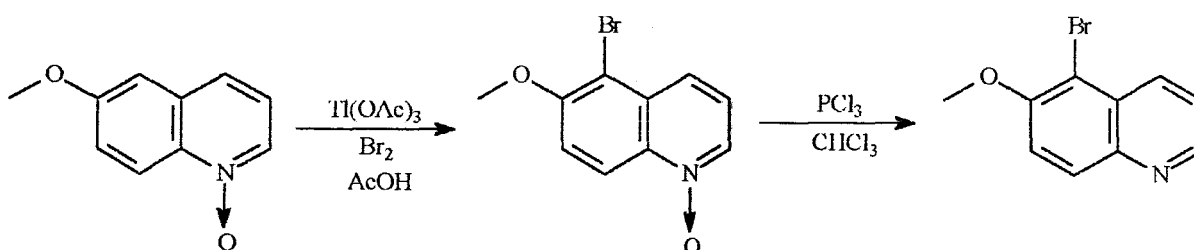
La 5-bromo-6-méthoxyquinoléine n'étant pas un réactif commercial, sa préparation a été imaginée selon la méthode décrite par Saita et Hamana, pour la 5-bromoquinoléine<sup>34</sup>.



Dans l'acide acétique, en présence de brome et d'acétate de thallium, la quinoléine-N-oxyde est halogénée sélectivement en position 4.



Le traitement de l'oxyde d'amine par le trichlorure de phosphore, dans le chloroforme, libère l'amine libre<sup>35</sup>.



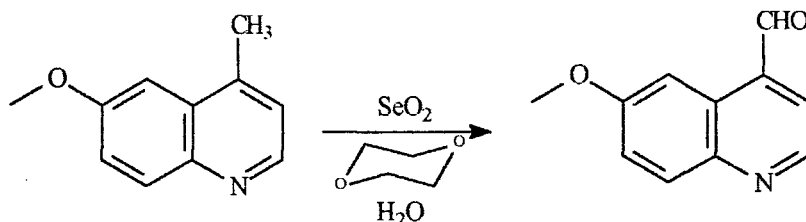
Dans les mêmes conditions opératoires, la 6-méthoxyquinoléine-N-oxyde conduit exclusivement au 5-bromo-6-méthoxyquinoléine-N-oxyde, avec un rendement de 70% et une conversion totale.

<sup>34</sup> Saita, H. ; Hamana, M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 475.

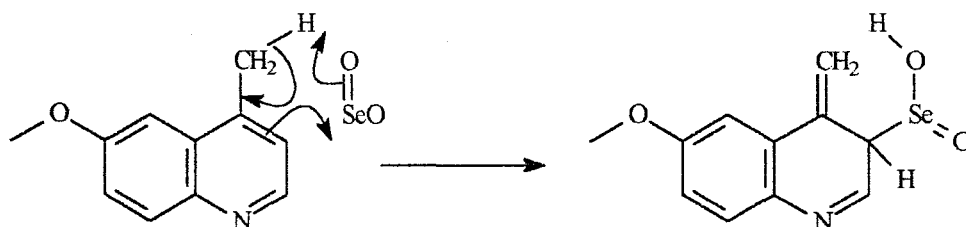
<sup>35</sup> Hamana, M. *Yakugaku Zasshi* **1955**, *75*, 121.

La bromation en position 5 de la quinoléine a été confirmée après désoxygénation et comparaison des résultats expérimentaux obtenus (température de fusion, RMN<sup>1</sup>H) avec ceux de la littérature.

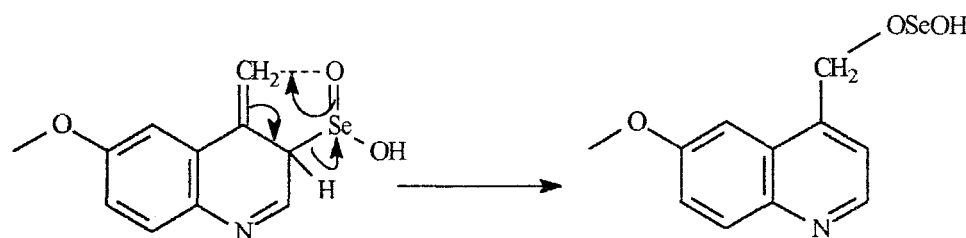
Cette voie de synthèse a donc été abandonnée, au profit de la condensation du lithien ferrocénique sur l'aldéhyde de la quinoléine.



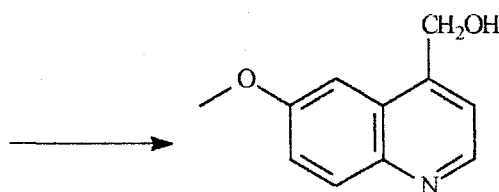
La méthode d'oxydation de la 6-méthoxy-4-méthyl-quinoléine en 4-carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine, développée par Kwartler et Lindwall, a été modifiée (utilisation du dioxanne contre le xylène) et appliquée<sup>36</sup>.



La première étape est une « réaction ène » électrophile avec l'oxyde de sélénium.

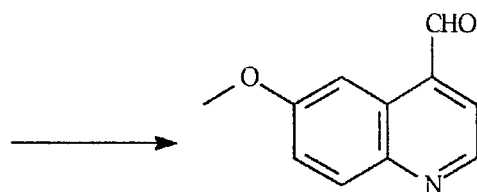


Elle est suivie d'un réarrangement sigmatropique, qui replace la double liaison à l'emplacement d'origine.



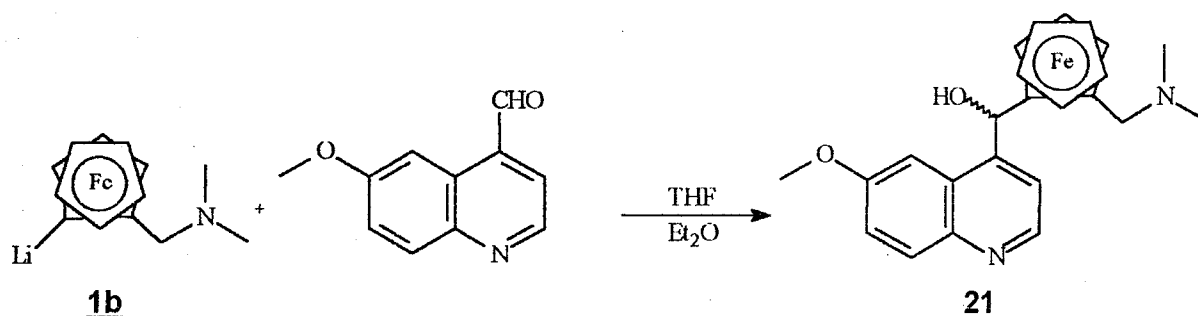
Il y a ensuite clivage de l'ester de sélénium résultant.

<sup>36</sup> Kwartler, C. E. ; Lindwall, H. G. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, **59**, 524.



L'alcool, qui est le produit d'oxydation initiale, peut être encore oxydé en groupe carbonyle par  $\text{SeO}_2$ .

L'aldéhyde est obtenu avec une conversion supérieure à 65%. Il est utilisé sans purification dans l'étape suivante :



Le lithien ferrocénique **1b** (en solution dans l'éther anhydre) est condensé à  $-65^\circ\text{C}$  sur l'aldéhyde quinoléine (en solution dans le THF anhydre), avec un rendement non optimisé de 35%.

Lors de cette addition, un second élément de chiralité est engendré.

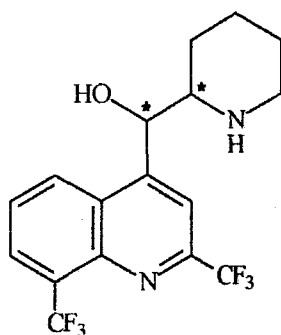
L'attribution des configurations, des différents éléments de chiralité, est développé au chapitre : **III-B-1**.

L'évaluation des analogues sur *P. falciparum* chloroquino-sensible (HB3) et chloroquino-résistant (Dd2) *in Vitro* montre que ces composés sont peu efficaces.

## 2- Analogues de la Méfloquine

### a- La Méfloquine

Les quinoléines méthanols ont le même noyau (= quinoléine) que les alcaloïdes naturels du quinquina.



Méfloquine MF

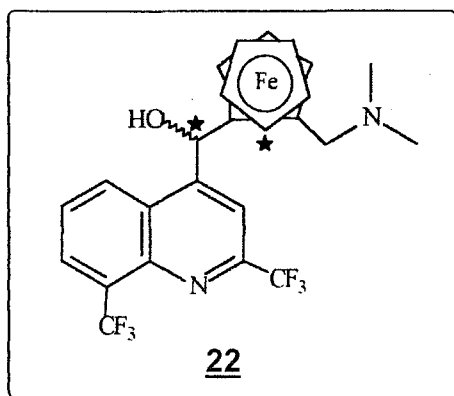
La Méfloquine (= WR 142 490) est constituée par :

- un noyau quinoléine
- deux groupements trifluorométhyle en position 2 et 8
- une chaîne amino-alcool, dérivée de la pipéridine, en position 4

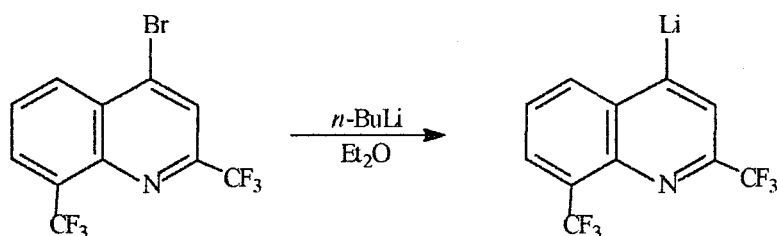
La molécule porte deux centres de chiralité : au niveau du carbinol et de la fonction aminée.

La Méfloquine est commercialisée sous la forme racémique des diastéréoisomères Unlike (50% diastéréoisomère 1R, 2S et 50% diastéréoisomère 1S, 2R). Elle s'est révélée cinq fois plus active que la Chloroquine contre *P. falciparum* chloroquino-sensible et efficace contre les couches chloroquino-résistantes. La Méfloquine est hautement efficace pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* multirésistant.

#### b- Modification de la chaîne amino-alcool

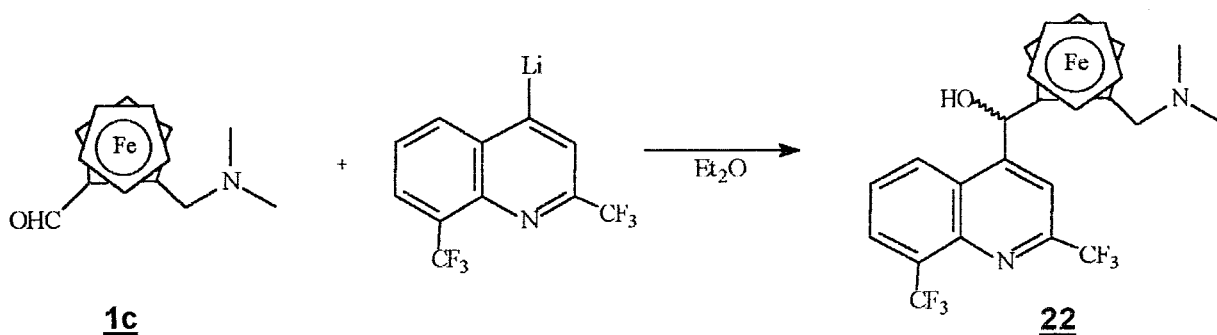


Le cycle pipéridinyle de la Mefloquine est remplacé par le groupement ferrocényle substitué.



La 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-lithioquinoléine est préparée par réaction du dérivé bromé correspondant et du *n*-butyllithium dans l'éther anhydre à  $-65^{\circ}\text{C}$ <sup>37</sup>.

La réaction de métallation dépend de la concentration des réactifs : l'optimum semble atteint pour une concentration de 0,1 M. Un milieu plus dilué ne permet pas l'échange.



Le [(*N,N*-diméthyl)aminométhyl]ferrocèncarbaldéhyde **1c** est ensuite additionné au dérivé lithié<sup>38</sup> pour produire l'amino-alcool **22** avec un rendement de 90%.

Au cours de cette étape, un second élément de chiralité est généré. Cette réaction est contrôlée par le lithien qui attaque sélectivement en anti. Cette attaque a lieu selon la face pro (*R*) ou pro (*S*) du carbonyle.

L'attribution des configurations, des différents éléments de chiralité, est développée au chapitre : III-B-2.

<sup>37</sup> Gilman, H. ; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1584.

<sup>38</sup> Ohnmacht, C. J. ; Patel, A. R. ; Lutz, R. E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 926.

Les tests d'activités *in Vitro* diffèrent selon les souches :

☛ en Thaïlande, sur dix isolats de terrain : l'analogue ferrocénique **22** se révèle plus actif que la Méfloquine (Karbwang *et al.*, Mahidol University).

☛ sur les souches clonées HB3 et Dd2 : le complexe organométallique **22** présente une activité schizontocide inférieure à la Méfloquine (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

## **B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STEREOCHIMIE DES AMINO-ALCOOLS**

Dans le cadre de cette étude, les diastéréoisomères seront dénommés selon les règles de nomenclature proposée en 1982 par Seebach et Prelog<sup>39</sup>.

Le diastéréoisomère de configuration (R), (R) ou (S), (S) sera appelé **like** et noté **l**.

Le diastéréoisomère de configuration (R), (S) ou (S), (R) sera appelé **unlike** et noté **u**.

### **1- Analogues de la Quinine**

Tirouflet et collaborateurs ont mis en évidence les principes qui régissent l'action des lithiens ferrocéniques chiraux sur des aldéhydes aromatiques prochiraux<sup>40</sup>. Le dérivé ferrocénique lithié présente les caractéristiques d'un réactif chiral, il différencie les deux faces énantiotopiques de l'aldéhyde.

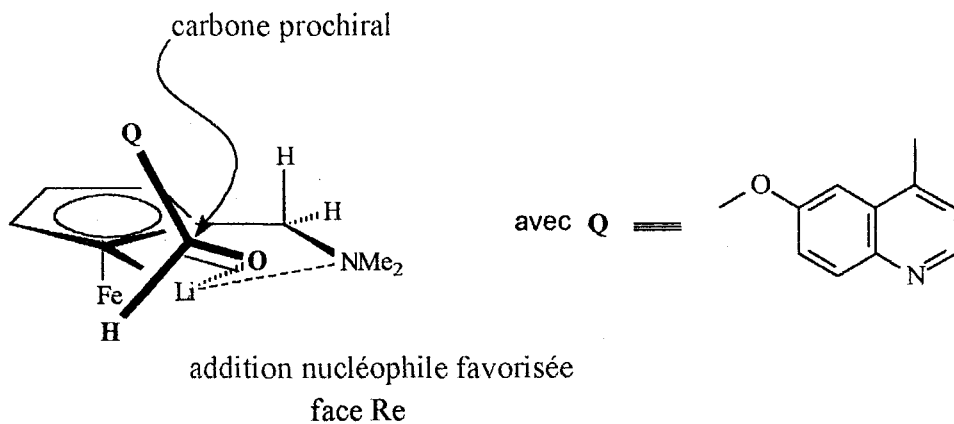
La sélectivité dépend de la différence de volume entre la 6-méthoxyquinoléine et l'hydrogène, et non de la taille des substituants de l'azote.

---

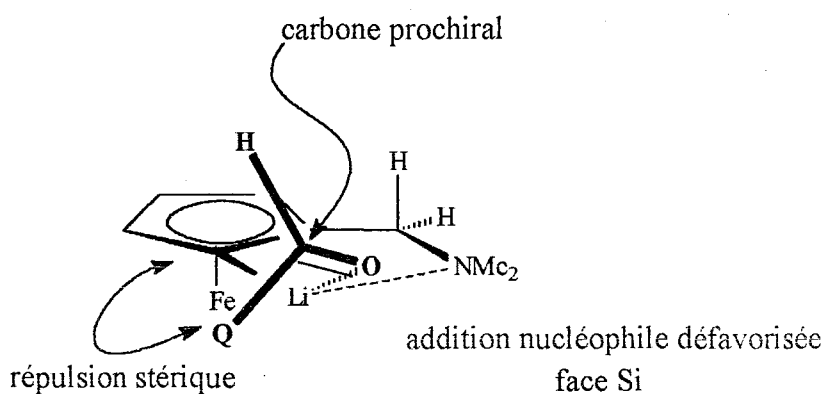
<sup>39</sup> Seebach, D. ; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654.

<sup>40</sup> Moïse, C. ; Sautrey, D. ; Tirouflet, J. *Bull. Soc. Chim. France*, **1971**, *12*, 4562.

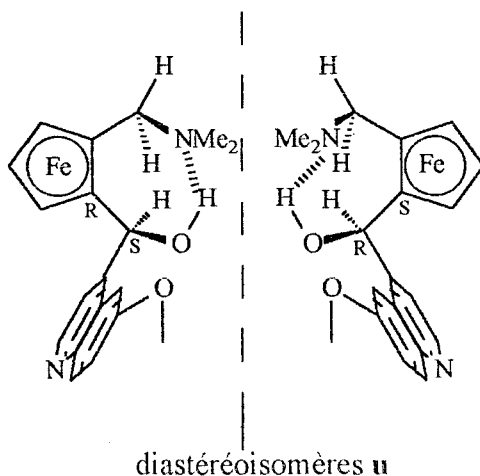


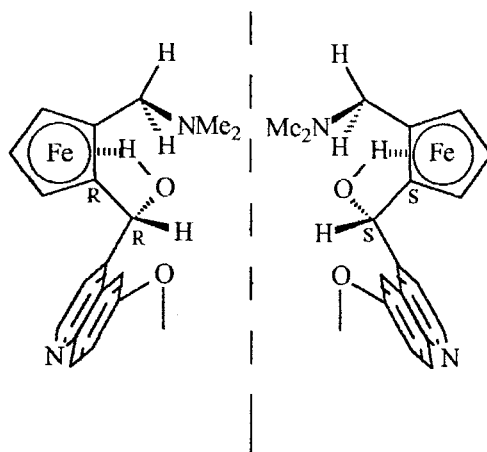


La face Re de l'aldéhyde est attaquée de façon privilégiée selon l'état de transition représenté ci-dessus, avec une orientation exo du groupement quinoléine de l'aldéhyde par rapport au ferrocène. Après hydrolyse, les diastéréoisomères majoritaires ont la configuration **l**.



L'attaque du nucléophile sur la face Si est défavorisée à cause de la répulsion stérique entre le noyau quinoléine et le noyau ferrocénique. Cette addition conduit aux diastéréoisomères minoritaires de configuration **u**.

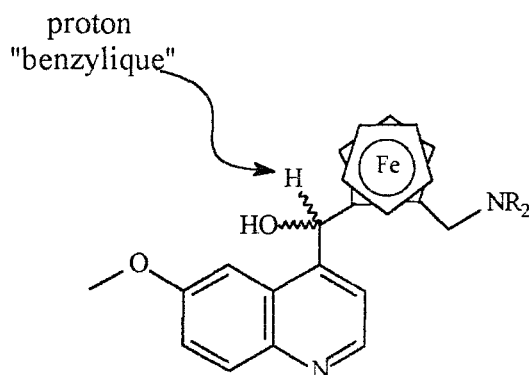




diastéréoisomères I

Ces deux couples de diastéréoisomères présentent de nombreuses similitudes par analyses SM MALDI TOF et RMN<sup>1</sup>H.

La différence, en RMN<sup>1</sup>H, intervient essentiellement au niveau du proton « benzylique ».



La diastéréosélectivité de la réaction peut être déterminée par RMN<sup>1</sup>H. Cette technique permet d'accéder à la proportion relative de chaque diastéréoisomère obtenu lors de l'addition nucléophile.

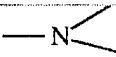
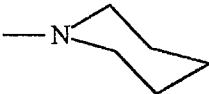
De plus lors de la séparation des diastéréoisomères sur colonne chromatographique de gel de silice<sup>41</sup> :

le couple **u**, le moins polaire, migre le plus vite

le couple **I**, le plus polaire migre plus lentement

<sup>41</sup> Battelle, L. F. ; Bau, R. ; Gokel, G. W. ; Oyakawa, R. T. ; Ugi, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 482.

**Tableau 13.** Evolution de la proportion relative des diastéréoisomères **l** et **u** en fonction de la chaîne aminée.

composé	—NR <sub>2</sub>	% like <b>l</b>	% unlike <b>u</b>
<b>21</b>		63	37
<b>23</b>		69	31

Les substituants portés par l'atome d'azote influencent peu la proportion des diastéréoisomères.

Le premier couple : minoritaire, le moins polaire dont le proton « benzylique » résonne vers 6,1 ppm correspond aux diastéréoisomères **u** : (R), (S) et (S), (R)

Le second couple : majoritaire, le plus polaire dont le proton « benzylique » résonne à champ plus faible : ~6,5 ppm, correspond aux diastéréoisomères **l** : (R), (R) et (S), (S)

Vu ces résultats, la différence de déplacement chimique du proton « benzylique » est justifiée.

En effet, pour les diastéréoisomères **u** ce proton subit fortement l'influence de l'atome de fer d'où un glissement de la résonance du proton vers les champs faibles.

**Tableau 14.** Cl<sub>50</sub> moyennes de la Quinine, de **21 u**, de **21 l** et de **23**. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

souches	Cl <sub>50</sub> (nM)			
	Quinine	<b>21 u</b>	<b>21 l</b>	<b>23*</b>
HB3	98,7 ± 51,1	1198,9 ± 644,6	1593,2 ± 805,4	1010,0 ± 540,5
Dd2	213,9 ± 109,1	6971,9 ± 508,0	1244,1 ± 679,4	873,3 ± 476,9

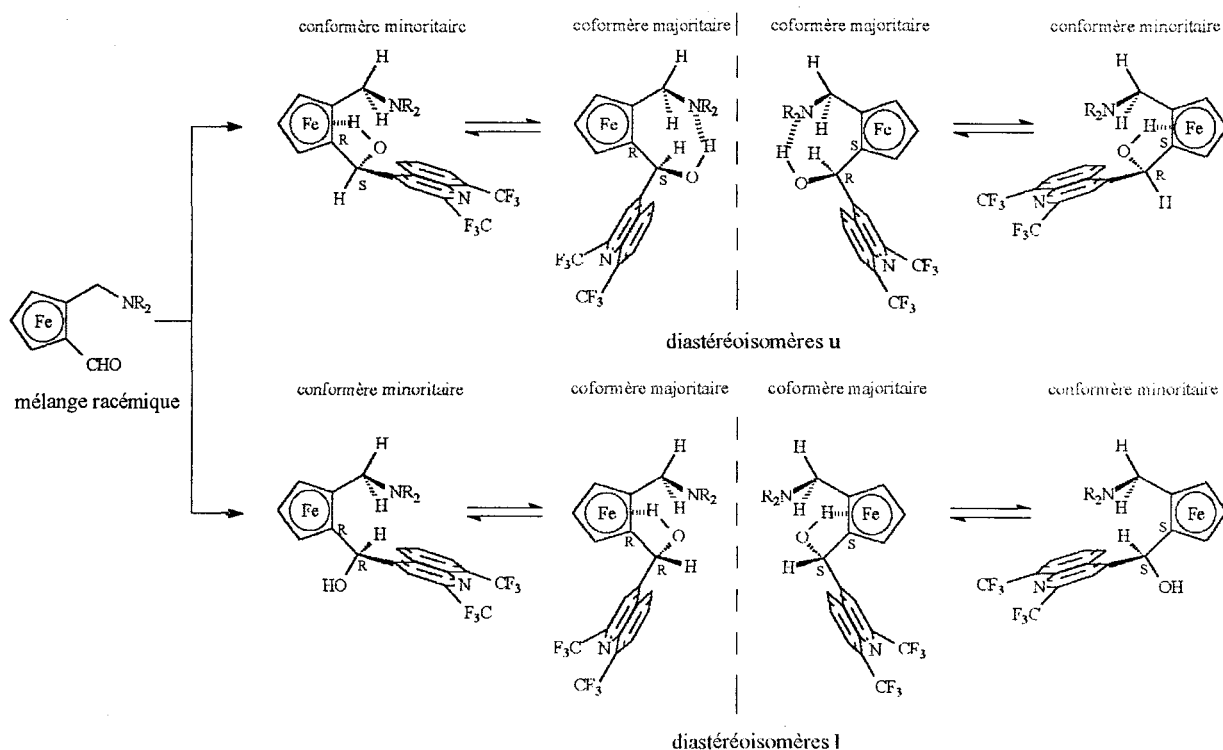
\* il n'a pas été possible de séparer les diastéréoisomères **u** et **l** du composé **27** ni par chromatographie, ni par recristallisation.

Les études *in Vitro* (Delhaes *et al.*, INSERM U42) sur les activités antipaludiques des analogues de la Quinine confirment l'inefficacité des composés sur *P. falciparum* (sensible ou résistant à la Chloroquine).

Il a cependant été montré qu'il existait une différence d'activité entre les diastéréoisomères **I** et **u** : le pouvoir schizontocide du couple **u** étant supérieur au couple **I** (tableau 14).

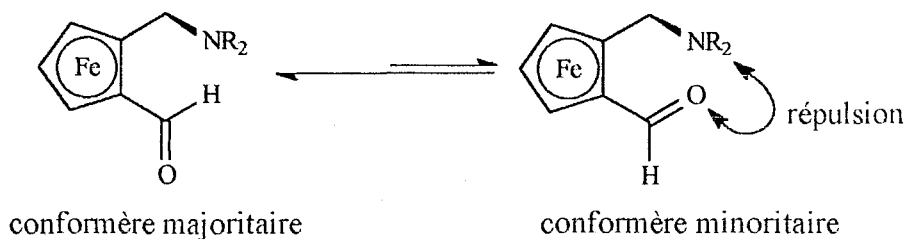
## 2- Analogues de la Méfloquine

L'aldéhyde ferrocénique comporte un plan de chiralité, au niveau du cycle cyclopentadiényle, ainsi qu'un élément prochiral : le carbonyle. Lors de l'addition du lithien de la quinoléine sur l'aldéhyde, il y a donc induction asymétrique : la réaction est sous contrôle stéréochimique.

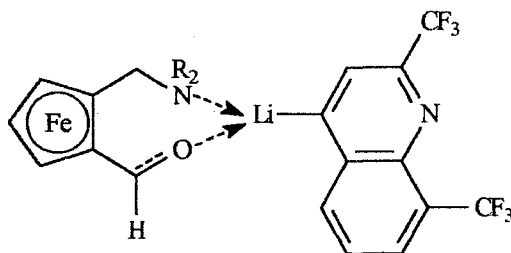


La fonction carbonyle et le groupement cyclopentadiényle sont, pour des raisons de conjugaison, situés dans un même plan.

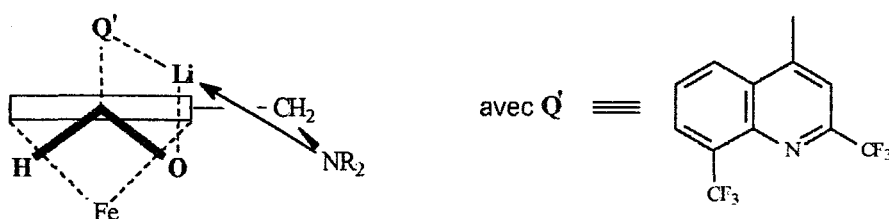
Les interactions stériques et électroniques entre le carbonyle et la chaîne aminée influent sur les proportions des réactifs à l'équilibre.



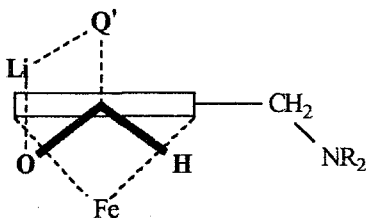
Cependant, la répulsion entre l'oxygène et le groupe  $\text{NR}_2$  ne semble pas jouer un rôle prépondérant. L'effet de cette répulsion est compensé par la possibilité d'une chélation sur le lithium<sup>42</sup>.



L'aptitude à la chélation est souvent invoquée<sup>42</sup>.



La réaction d'addition du dérivé lithié avec induction par le groupement  $\text{CH}_2\text{NR}_2$  passe par un complexe privilégié cyclique. Elle conduit aux diastéréoisomères **u** : (R), (S) et (S), (R).



L'état de transition relatif au second conformère ne présente pas cette stabilisation, il génère de façon minoritaire les diastéréoisomères **I** : (R), (R) et (S), (S).

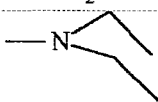
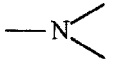
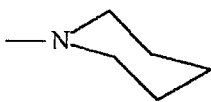

<sup>42</sup> Slocum, D. W. ; ; Engelmann, T.R. ; Ernst, C. ; Jennings, C. A. ; Jones, W. ; Koonsvitsky, B. ; Lewis, J. ; Sheenkin, P. J. *Chem. Educ.* **1969**, *46*, 144.

Après hydrolyse et purification sur colonne chromatographique de gel de silice, trois produits sont isolés :

- la 2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléine résultant d'une addition incomplète
- un premier couple de diastéréoisomères (majoritaires) se présentant sous la forme de cristaux
- un second couple de diastéréoisomères (minoritaires) se présentant sous la forme d'huile

La proportion relative de chaque diastéréoisomère est facilement mesurable en RMN  $^1\text{H}$ , par intégration des pics (singulets) du proton benzylique effectuée sur le brut réactionnel.

**Tableau 15.** Evolution de la proportion relative des diastéréoisomères **l** et **u** en fonction de la chaîne aminée.

composé	—NR <sub>2</sub>	% Like <b>l</b>	% Unlike <b>u</b>
<b>24</b>		44	56
<b>22</b>		41	59
<b>25</b>		32	68
<b>26</b>		19	81

La proportion des diastéréoisomères **l** et **u** varie en fonction de l'encombrement stérique au niveau de l'atome d'azote. Le couple **u** est favorisé par un faible encombrement.

Pour le premier couple, ce proton résonne à  $\sim 6,5$  ppm.

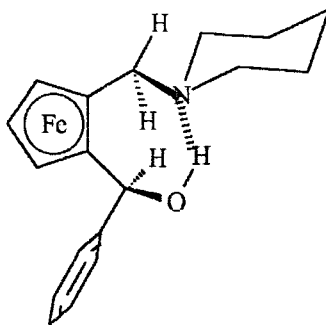
De plus, en spectroscopie infrarouge, le groupement hydroxyle présente une bande large et faible vers  $3000\text{ cm}^{-1}$  traduisant une liaison forte entre l'hydrogène et le doublet non liant de l'atome d'azote<sup>43</sup>.

<sup>43</sup> Bellamy, L. J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, 2<sup>nd</sup> Edition, Methuen, London, 1958, 105.

Cette liaison correspond à la formation d'un pseudocycle à 7 chaînons.

Il s'agit donc des diastéréoisomères **u** : (R), (S) et (S), (R).

Ceci est confirmé par de précédents travaux réalisés au laboratoire. A savoir l'analyse par diffraction aux rayons X du diastéréoisomère **u** 27



27

révélant un pont hydrogène avec le doublet non liant de l'atome d'azote.

Pour le second couple, le proton « benzylique » résonne à champ plus fort vers 6,2 ppm correspondant évidemment à une zone différente du domaine d'anisotropie du squelette ferrocénique.

L'analyse des spectres infrarouges révèle pour le groupement hydroxyle une bande large et intense vers 3300 cm<sup>-1</sup> correspondant à une liaison agostique entre l'hydrogène et le fer (ainsi qu'il a été reporté pour de nombreux composés ferrocéniques)<sup>44</sup>.

Il s'agit donc des diastéréoisomères **I** : (R), (R) et (S), (S).

Ces analogues ont été testés sur des isolats de terrain (Karbwanng *et al.*, Mahidol University) et sur des souches clonées (Delhaes *et al.*, INSERM U42).

<sup>44</sup> Shubina, Y. S. ; Epstein, L. M. *J. of Molecular Structure* **1992**, 265, 362.

La variation des plages de  $CI_{50}$ , estimée par Karbwang (Mahidol University), confère une bonne activité aux dérivés ferrocéniques et montre une inhibition de la croissance plasmodiale supérieure pour les diastéréoisomères **I** (**tableau 16**).

**Tableau 16.**  $CI_{50}$  moyennes de la Méfloquine(MF) et des analogues ferrocéniques de la Méfloquine. Etude *in Vitro* sur des isolats de terrain *P. falciparum* (Karbwan *et al.*, Mahidol University).

composé	souche #4	souche #5	souche #9	souche #10	souche #11	souche #12	souche #13	souche #14	souche #15	souche #16
<b>MF</b>	114,63	71,72	87,08	150,51	72,77	115,21	89,93	120,14	111,52	98,23
<b>22 u</b>	10,25	1,02	2,33	42,51	3,68	5,68	8,03	3,22	4,54	3,35
<b>22 I</b>	4,30	1,65	2,44	30,62	1,94	2,94	8,39	3,85	7,32	4,12
<b>24 u</b>	16,22	0,93	2,09	50,23	2,98	3,07	11,04	4,04	8,89	5,21
<b>24 I</b>	3,65	2,31	2,22	27,3	2,99	3,72	6,54	2,72	7,55	3,33
<b>25 u</b>	15,26	1,75	3,14	109,65	3,72	9,08	3,17	2,17	5,17	3,18
<b>25 I</b>	95,8	3,74	2,28	30,83	2,68	4,86	7,40	9,64	10,40	8,81
<b>26*</b>	4,92	1,20	3,07	4,56	2,09	3,44	6,29	2,18	5,56	3,65

\* il n'a pas été possible de séparer les diastéréoisomères **u** et **I** du composé **26** ni par chromatographie, ni par recristallisation.

Cependant, cette activité accrue n'est pas vérifiée par comparaison des variations des plages de  $CI_{90}$  (Karbwan *et al.*, Mahidol University, **tableau 17**).

**Tableau 17.**  $CI_{90}$  moyennes de la Méfloquine(MF) et des analogues ferrocéniques de la Méfloquine. Etude *in Vitro* sur des isolats de terrain *P. falciparum* (Karbwan *et al.*, Mahidol University).

composé	souche #4	souche #5	souche #9	souche #10	souche #11	souche #12	souche #13	souche #14	souche #15	souche #16
<b>MF</b>	394,42	386,16	213,49	410,84	261,86	444,20	391,51	450,30	325,22	389,21
<b>22 u</b>	57,85	58,39	12,95	244,84	82,17	54,83	97,4	25,92	48,99	30,25
<b>22 I</b>	43,56	70,06	14,13	261,78	36,46	29,14	44,28	38,39	45,21	40,12
<b>24 u</b>	205,60	42,10	10,73	260,23	63,67	21,43	42,17	23,93	45,17	30,21
<b>24 I</b>	48,41	38,77	11,79	241,3	36,07	35,16	36,17	9,36	30,16	16,24
<b>25 u</b>	215,21	13,98	21,24	368,89	175,21	80,72	22,37	11,29	23,37	15,29
<b>25 I</b>	284,35	76,14	12,13	371,52	155,44	75,44	50,84	32,56	41,11	28,25
<b>26</b>	87,81	68,46	23,71	58,13	94,27	17,86	18,79	11,81	20,12	25,20





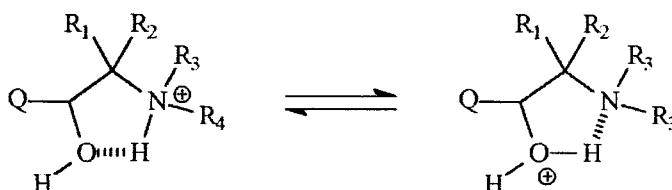
Si des résultats similaires, liés à la diastéréoisométrie, sont observés sur les souches HB3 et Dd2 par Delhaes et collaborateurs (INSERM U42) : supériorité des formes **I**, cette série de molécules représente une activité entre 3 et 15 fois inférieure à la Mefloquine.

**Tableau 18.**  $Cl_{50}$  moyennes de la Mefloquine(MF) et des analogues ferrocéniques de la Mefloquine. Etude *in Vitro* sur des souches clonées *P. falciparum* (Dive *et al.*, INSERM U42).

	$Cl_{50}$ (nM)							
	MF	<b>22 u</b>	<b>22 l</b>	<b>24 u</b>	<b>24 l</b>	<b>25 u</b>	<b>25 l</b>	<b>26</b>
HB3	13,7	77,2	128,3	126,4	262,2	141,3	230,2	610,6
	± 8,2	± 42,8	± 69,0	± 70,3	± 154,7	± 74,0	± 148,4	
Dd2	42,8	117,3	122,9	232,0	571,	164,8	492,5	671,7
	± 25,3	± 66,6	± 73,4	± 116,7	± 299,6	± 93	± 327,0	± 389,4

### 3- Hypothèse du pont hydrogène

Suivant l'hypothèse du pont hydrogène avancée par Chien et Cheng<sup>45</sup>, tous les amino-alcools doivent remplir une condition pour être actifs sur les plasmodies : la présence d'un pont hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'azote protoné de la chaîne latérale et l'atome d'oxygène de la fonction hydroxyle. La liaison de l'atome d'oxygène et de l'atome d'azote par un pont hydrogène entraîne la formation d'un pseudo-cycle à cinq atomes.

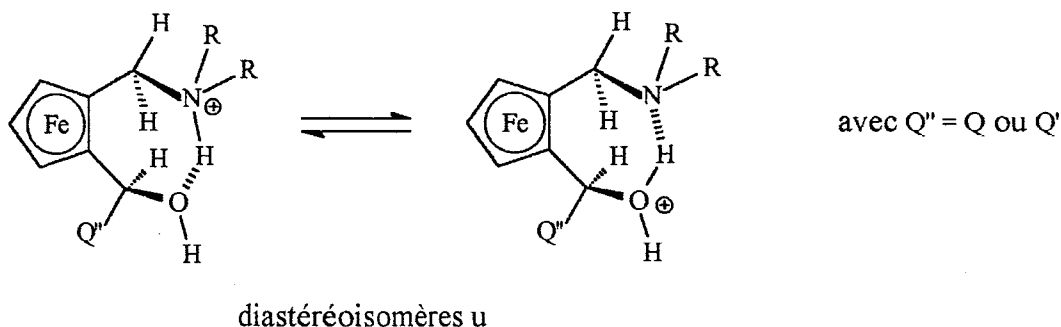


Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi les formes **I** des dérivés portant le groupement 2-pipéridine sont actives. Dans l'autre forme les atomes sont séparés

<sup>45</sup> a) Cheng, C. C. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1596.  
 b) Chien, P. L. ; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1093.  
 c) Chien, P. L. ; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 170.  
 d) Loev, G. H. ; Sahakian, R. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 103.

par une trop grande distance, pour permettre l'établissement d'un tel pont, et la forme **u** devient inactive.

D'une façon générale, les analogues ferrocéniques des amino-alcools de forme **u** sont plus actifs que les conformations **I**. Un pont hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'azote protoné (en solution) et un des doublets non-liants de l'atome d'oxygène, de l'hydroxyle, peut permettre la formation d'un pseudo-cycle à sept chaînons.



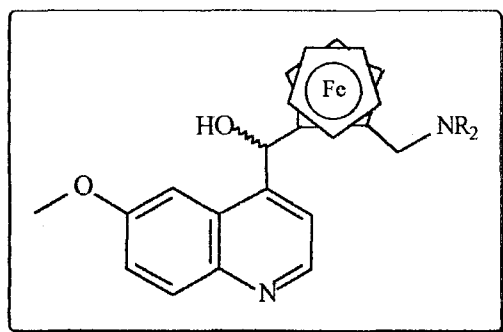
Cette analogie avec les observations précédentes pourrait expliquer la plus haute activité schizontocide des formes **u**.

### C- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-ALCOOLS

A l'instar des analogues ferrocéniques de la Chloroquine, nous avons voulu étudier l'influence de la chaîne carbonée, portée par l'azote terminal, sur l'activité antipaludique des analogues ferrocéniques des amino-alcools.

#### 1- Analogues de la Quinine

L'analogue *N*-pipéridino **23** est obtenu selon la méthode décrite pour **21**.



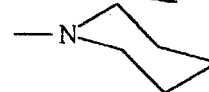
composé

21

23

— NR<sub>2</sub>

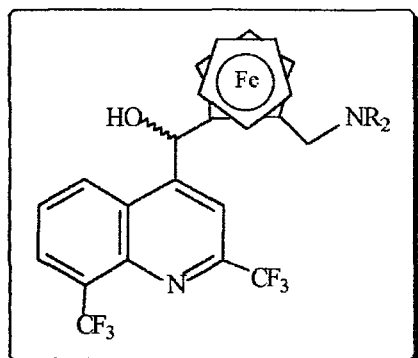
— N



Les Cl<sub>50</sub> des analogues portant les substituants *N,N*-diméthylaminométhyl et *N*-pipéridinométhyl se situent vers 1000 nM, révélant leur faible efficacité (Delhaes *et al.*, INSERM U 42).

L'analogue *N*-pipéridinométhyl est plus actif que son homologue *N,N*-diméthylaminométhyl (**tableau 14**).

## 2- Analogues de la Mefloquine



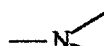
composé

22

24

25

26



Les analogues *N,N*-diéthylamino 24, *N*-pipéridino 25 et *N'*-méthyl-*N*-pipérazino 26 sont synthétisés selon la méthode décrite pour le composé 22.

La synthèse des amines ferrocéniques de départ est décrite au chapitre : I-B-a.

Selon Karbwang et collaborateurs : la modification de la chaîne latérale affecte peu l'activité des analogues de la Mefloquine (**tableaux 16 et 17**).

Sauf pour le dérivé : 25, qui se révèle être le moins actif de la série (Karbwang *et al.*, Mahidol University), mais toutefois plus actif que la Mefloquine.

L'analogue **26** semble être le plus actif, cependant comme il correspond au mélange des diastéréoisomères **l** et **u**, il convient d'être prudent quant à l'analyse des résultats (un phénomène de synergie étant toujours possible).

Pour Delhaes et collaborateurs (INSERM U42), aucun des dérivés n'atteint la haute valeur schizontocide de la Méfloquine. ces derniers soulignent par ailleurs une activité accrue pour le complexe **22** (tableau 18).

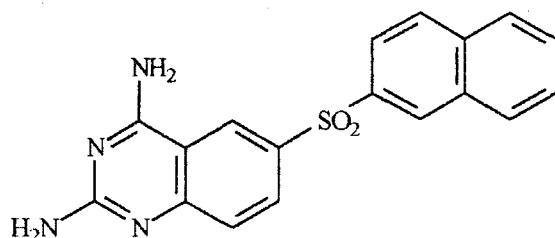
#### IV- LES ANTIMETABOLITES

Les inhibiteurs du métabolisme nucléotidique peuvent être classés en deux catégories :

- les antifoliques et les antifoliniques (dont les quinazolines) qui ont les enzymes synthétase ou réductase de l'acide dihydrofolique comme cible
- les analogues des purines et des pyrimidines.

Comme seuls les antifoliques et les antifoliniques sont actuellement utilisables en thérapeutique, nous nous sommes intéressés à cette catégorie, et tout particulièrement aux antifoliniques, qui agissant au stade hépatique, sont utiles en chimioprophylaxie.

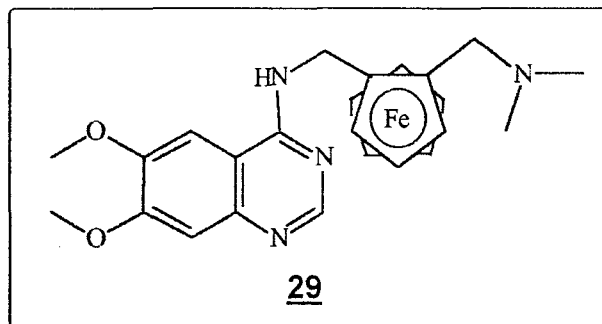
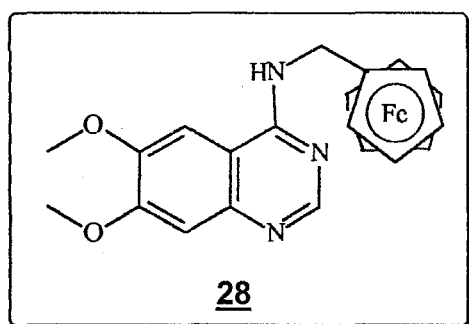
Le noyau quinazoline résulte de la fusion d'un noyau pyrimidine et d'un noyau benzénique. Il peut également être considéré comme un noyau quinoléine comportant un second atome d'azote en position 3. De nombreux dérivés ont été synthétisés.



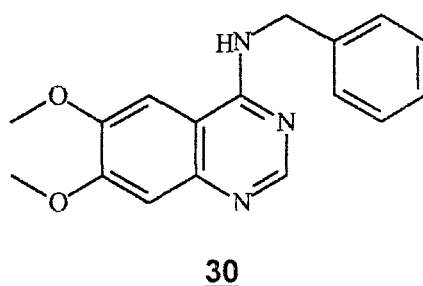
WR158122

Le dérivé le plus actif : WR158122 est bien toléré, mais il se montre moins efficace que prévu dans les essais sur les animaux.

### Analogues de quinazolines

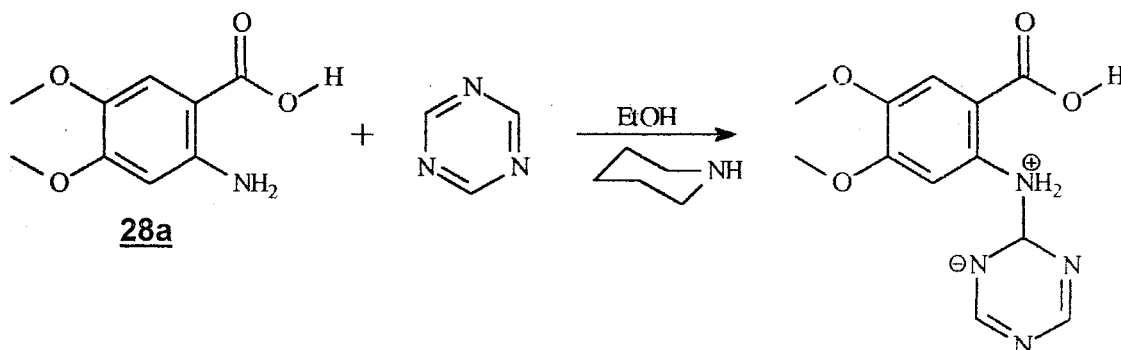


Etant donné la multitude de composés synthétisés à partir du noyau quinazoline, nous avons envisagé la synthèse de dérivés combinant la structure de l'analogue **1** et du composé suivant :

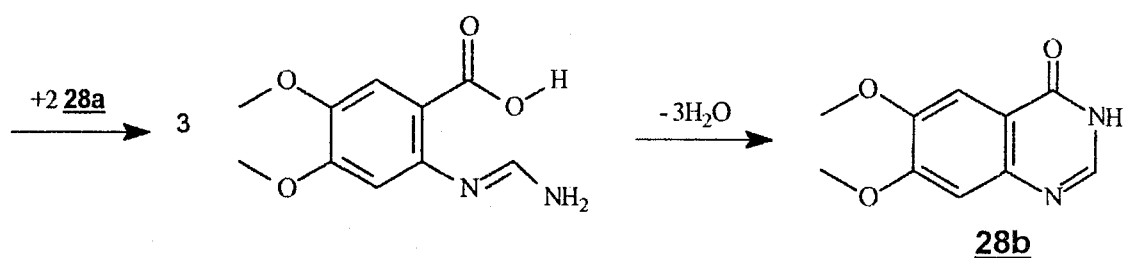


Les analogues **28** et **29**, ainsi que la molécule **30** servant de référence pour les tests d'activité, sont synthétisés à partir de la 4-chloro-6,7-diméthoxy quinazoline.

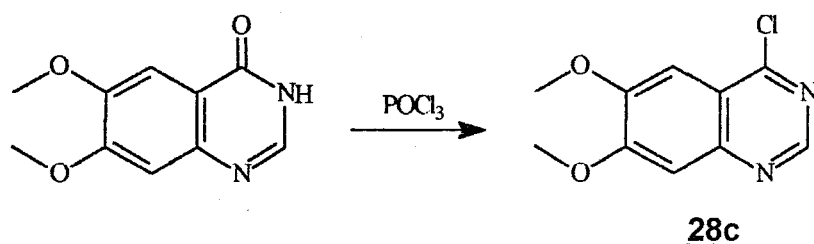
Celle-ci a été synthétisée selon une modification de la méthode décrite par Uzbek<sup>46</sup>.



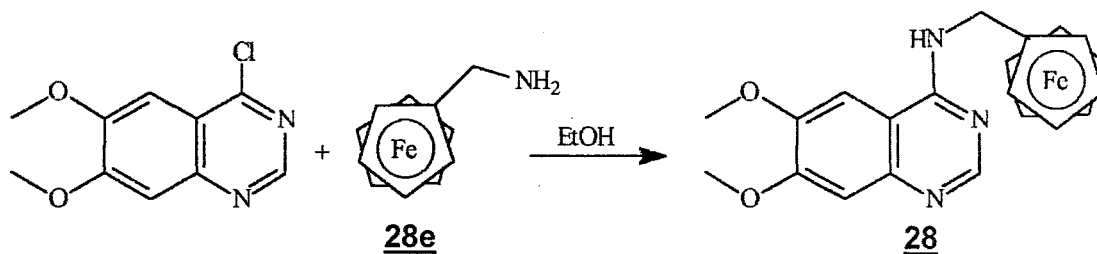
<sup>46</sup> Kreutzberger, A. ; Uzbek, M. V. *Arch. Pharm.* **1972**, *305*, 171.



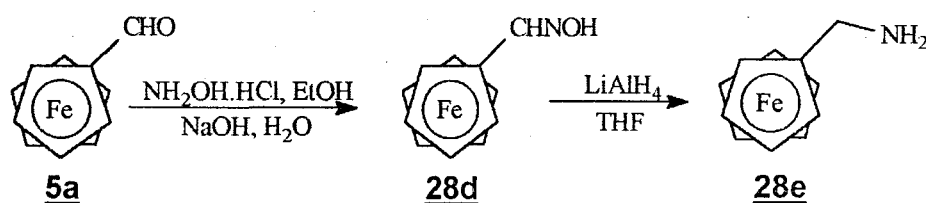
L'acide-2-amino-4,5-diméthoxybenzoïque **28a** est condensé sur la 1,3,5-triazine dans l'éthanol. La réaction est catalysée par la pipéridine. La 6,7-diméthoxyquinazoli-4-one **28b** est générée avec un rendement de 83%.



Par la suite, ce composé est traité par  $\text{POCl}_3$ , dans le toluène en présence de *N,N*-diméthylaniline<sup>47</sup> pour donner la 4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline **28c** avec un rendement de 70%.



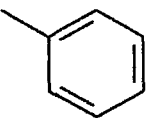


La substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore par la ferrocénylméthylamine, dans l'éthanol, conduit à l'analogue **28** avec un excellent rendement : 92%.

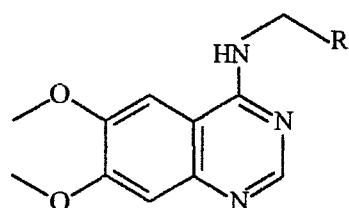


<sup>47</sup> Gazit, A. ; Chen, J. ; App, H. ; McMahon, G. ; Hirth, P. ; Chen, I. ; Levitzki, A. *Biorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1203.

La ferrocénylméthylamine **28e** est synthétisée à partir du ferrocène-carbaldéhyde **5a**, via l'oxime **28d**.

Les homologues **29** et **30** sont obtenus suivant les mêmes conditions opératoires.

composé	— R	rendement
<b>30</b>		92
<b>28</b>		92
<b>29</b>		61



Ces analogues sont actuellement testés à Madagascar.

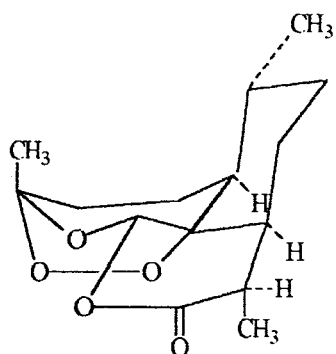
## V- LES SESQUITERPENES LACTONES NATURELLES

### A- L'Artémisinine

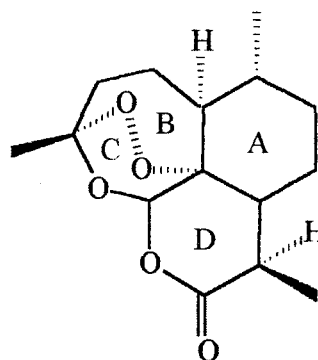
L'Artémisinine est extrait d'une plante, *Artemisia annua*, utilisée comme antipaludéen depuis 2000 ans dans la médecine traditionnelle chinoise. Les chimistes chinois ont isolé la substance responsable de son action thérapeutique à partir des feuilles de *A. annua* en 1972. Ils ont nommé ce produit cristallin « qinghaosu » (= QHS).

L'Artémisinine est faiblement soluble dans l'eau et se décompose dans d'autres solvants polaires, probablement par ouverture du cycle lactone. Elle est soluble dans la plupart des solvants organiques. Elle n'est pas dégradée par eux jusqu'à une température de 150°C.

représentation spatiale



représentation plane



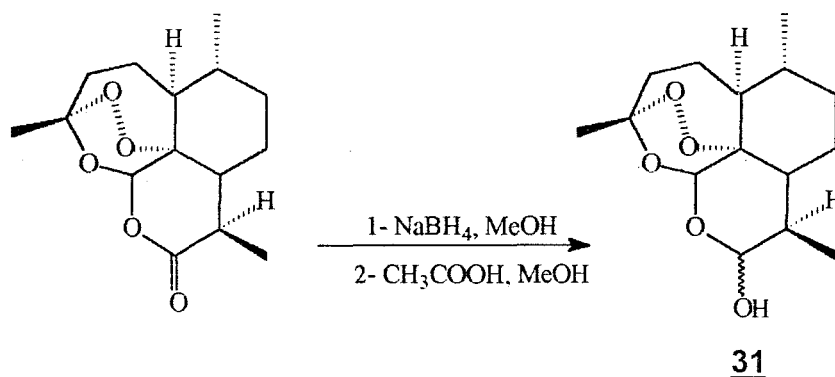
L'Artémisinine est un des rares endoperoxydes naturels. Elle est caractérisée par :

- un noyau cyclohexane : A
- deux noyaux oxyhétérocycliques saturés : B et C
- un noyau lactone : D

### B- Modification de la structure de l'Artémisinine

En raison de la faible solubilité de l'Artémisinine dans l'eau, de nombreux dérivés ont été synthétisés à partir de la molécule parente : la dihydroartémisinine **31** (= DQHS).

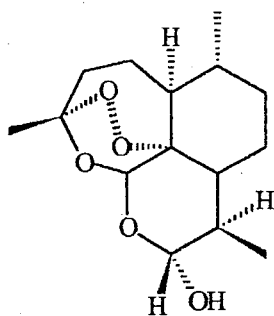
Quand l'Artémisinine est traitée avec le borohydrure de sodium, dans le méthanol, un hémiacétal (= lactol) est formé dans lequel l'intégrité du groupement endoperoxyde est conservée<sup>48</sup>.



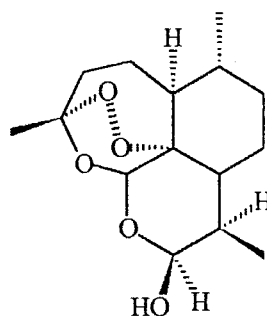
<sup>48</sup> Lin, A. J. ; Klayman, D. L. ; Mihous, W. K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2147.



La dihydroartémisinine est obtenue sous la forme de deux anomères ( ou épimères)  $\alpha$  et  $\beta$  en proportion équivalente.

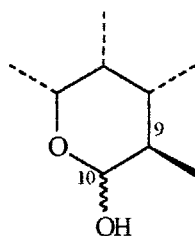


Anomère  $\alpha$

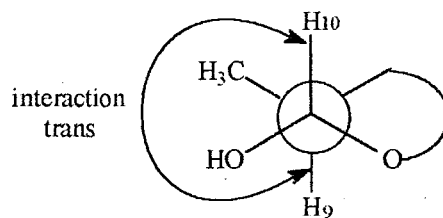


Anomère  $\beta$

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  permet de distinguer facilement ces épimères par observation du doublet caractérisant le proton H10.



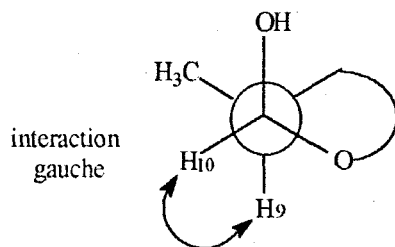
La large constante de couplage  $^3J_{9,10} = 9,2 \text{ Hz}$ , mesurée pour le doublet à 4,46 ppm, révèle une interaction transdiaxiale entre les protons 9 et 10. Elle est caractéristique de l'épimère  $\alpha$ <sup>49</sup>.



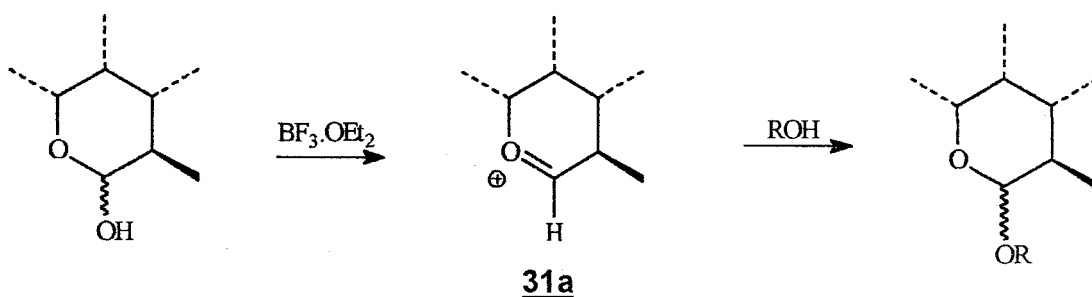
<sup>49</sup> a) Luo, X. D. ; Yeh, H. J. C. ; Brossi, A. ; Flippen-Anderson, J. L. ; Gilardi, G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1515.

b) Li, Y. ; Yu, P. L. ; Chen, Y. X. ; Li, L. Q. ; Gai, Y. Z. ; Wang, D. S. ; Zheng, Y. P. *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 92245n.

Le doublet à 5,32 ppm présente une faible constante de couplage :  $^3J_{9,10} = 3,1$  Hz, due à une interaction gauche entre ces deux protons. Cette constante est caractéristique de l'épimère  $\beta$ <sup>49</sup>.



### 1- Formation d'éther



La méthode générale d'obtention des dérivés éthers, la plus couramment décrite, consiste à additionner l'acide de Lewis :  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  à une solution organique contenant l'alcool et l'hémiacétal<sup>48</sup>. Un ion oxonium intermédiaire **31a** se forme alors<sup>50</sup>. Celui-ci peut alors réagir avec l'alcool pour donner l'éther désiré.

#### a- condensation avec les alcools ferrocéniques

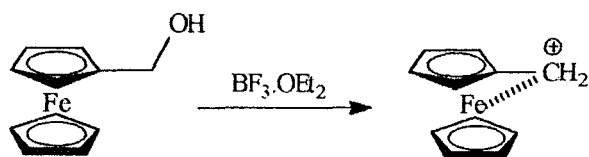
Dans un premier temps, nous avons essayé de condenser le ferrocénylméthanol et la DQHS.

Cependant dans de telles conditions opératoires, l'alcool ferrocénique peut également générer un ion carbénium stable, dans lequel le métal participe à la stabilisation de la charge : les orbitales d (pleines) du fer interagissent avec l'orbitale p (vide) du carbénium<sup>51</sup>.

<sup>50</sup> Lin, A. J. ; Lee, M. ; Klayman, D. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1249.

<sup>51</sup> a) Dannerberg, J. J. ; Levenberg, M. K. ; Richards, J. H. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1575.

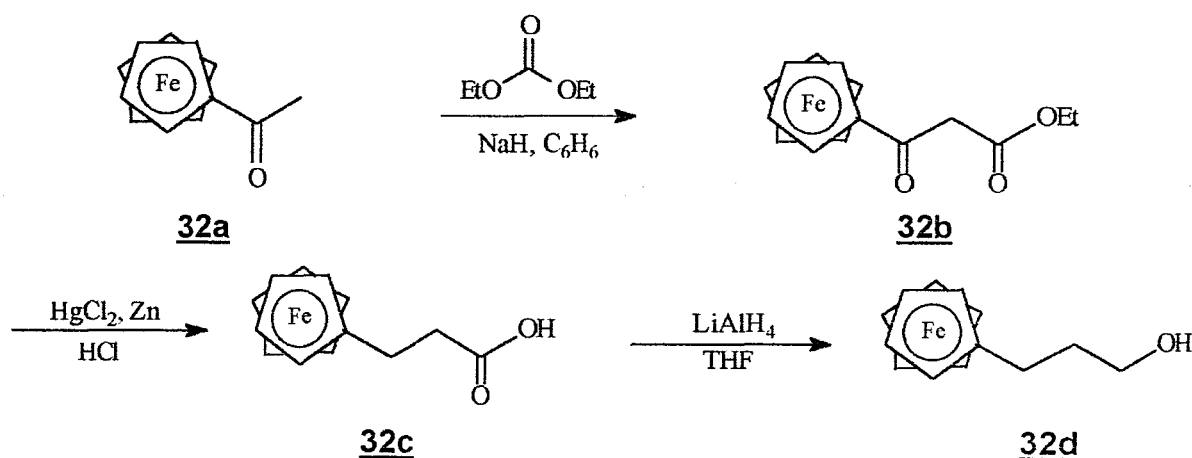
b) Cais, M. ; Dannerberg, J. J. ; Eisenstadt, A. ; Levenberg, M. K. ; Richards, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1695.



La formation du cation  $\alpha$ -ferrocénylcarbénium peut donc entrer en compétition avec la formation du cation oxonium **31a** ou se poursuivre en parallèle.

Aucun éther issu du ferrocénylméthanol n'a été obtenu.

Aussi pour éviter la formation de cet ion carbénium stable, nous avons donc envisagé d'augmenter le nombre de carbone entre la fonction hydroxyle et le ferrocène.



A partir de la ferrocénylméthylcétone **32a**, Rinehart et collaborateurs ont décrit la synthèse du 3-ferrocényl-3-oxo-propanoate d'éthyle **32b**<sup>52</sup>. La fonction cétone est ensuite réduite en méthylène par la méthode de Clemmensen.

Le milieu acide concentré provoque également l'hydrolyse de la fonction ester en fonction acide carboxylique. L'acide 3-ferrocénylpropanoïque **32c** est isolé avec un rendement de 69% (2 étapes).

Finalement la fonction acide est réduite, de façon quantitative, en alcool primaire **32d**, à reflux du THF, en présence d'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Le 3-ferrocénylpropanol réagit sur l'ion oxonium<sup>50</sup> **31a**, formé in situ, pour conduire à l'éther correspondant **32**.

<sup>52</sup> Rinehart, K. L. ; Curby, R. J. ; Gustafson, D. H. ; Harrison, K. G. ; Bozak, R. E. ; Bublitz, D. E. J. *Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3263.

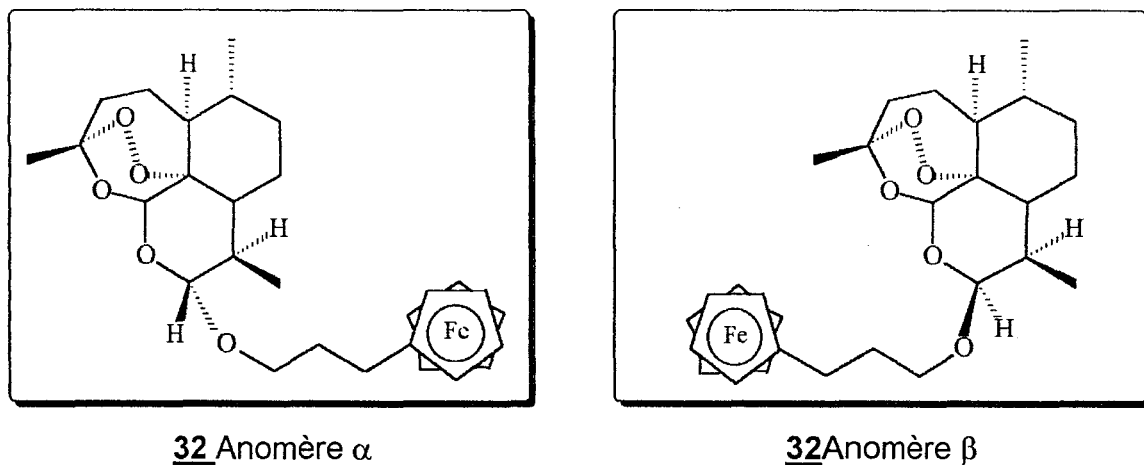
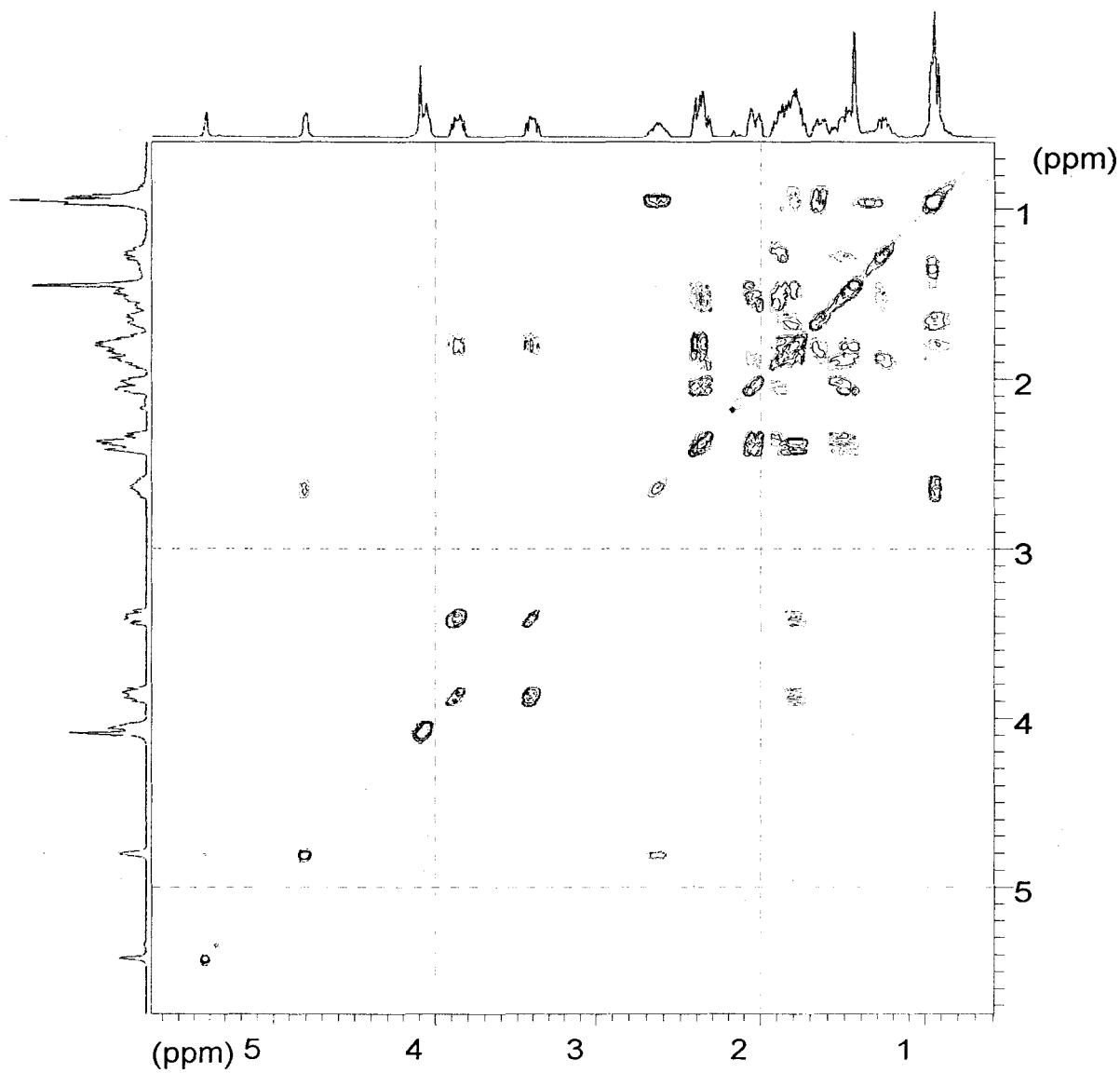


Figure 4 . Spectre RMN2D COSY 45 de **32** anomère  $\beta$ .



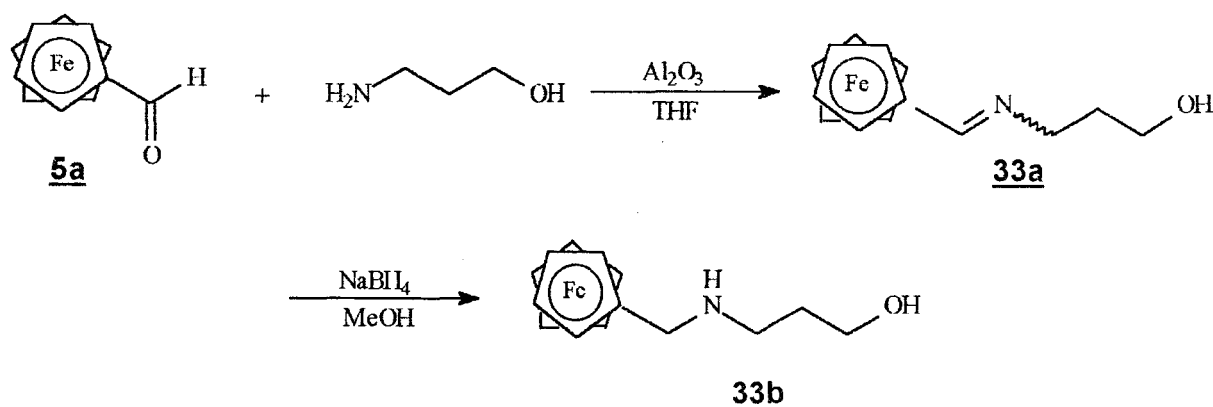
Dans l'éther anhydre, l'anomère  $\beta$  (caractérisé par un doublet à 4,81 ppm ayant une faible constante de couplage :  $^3J_{9,10} = 3,4$  Hz) est obtenu exclusivement avec un rendement moyen de 33%.

L'obtention d'un seul épimère a permis une identification totale de la structure par RMN  $^1H$  2D COSY 45 (**figure 4**). L'analyse complète du spectre est décrite en détail dans la partie expérimentale.

Une condensation similaire, effectuée dans le benzène anhydre, procure un mélange d'anomères  $\alpha$  et  $\beta$  (1 : 4) avec un rendement de 80%.

Les études *in Vitro* de **32** (anomère  $\beta$ ) sur dix isolats de terrains menées par Karbwang et collaborateurs mettent en évidence la haute activité schizontocide de ce composé (Karbwan *et al.*, Mahidol University).

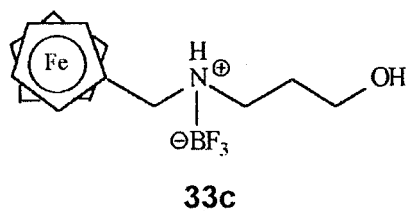
b- condensation avec les amino-alcools ferrocéniques



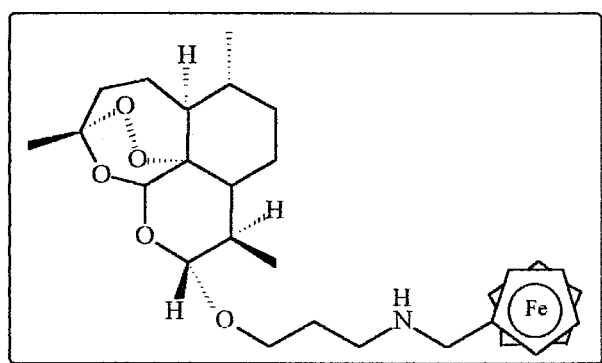
Le ferrocène carbaldéhyde **5a** est condensé avec le 3-aminopropanol, dans le THF anhydre en présence d'alumine<sup>21</sup> (neutre, activité I).

Après filtration et évaporation du solvant, l'imine **33a** est réduite en amine **33b** dans le méthanol par addition de borohydrure de sodium. Le rendement global de ces deux étapes est de 98%.

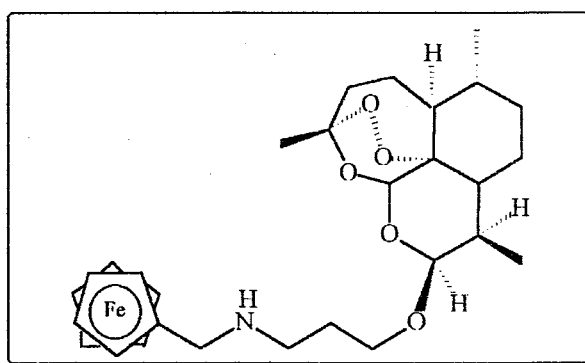
En présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , la fonction amine secondaire de **33b** est suffisamment nucléophile pour conduire à un ammonium **33c** de type :



Comme cet ammonium **33c** est insoluble dans les solvants classiques de condensation : éther diéthylique et benzène, la réaction a donc été menée dans le chloroforme<sup>53</sup> et a donné le dérivé **33**.



**33** Anomère  $\alpha$



**33** Anomère  $\beta$

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  indiquent la présence des deux anomères :

anomère  $\alpha$  : H10 à  $\delta = 4,42$  ppm  $^3J_{9,10} = 9,24$  Hz minoritaire

anomère  $\beta$  : H10 à  $\delta = 4,77$  ppm  $^3J_{9,10} = 3,36$  Hz majoritaire.

Ces derniers n'ont pu être séparés sur colonne chromatographique.

La reproductibilité des manipulations ne semble pas acquise. Selon les condensations :

<sup>53</sup> Venugopatan, B. ; Karnik, P. J. ; Bapat, C. P. ; Chatterjee, D. K. ; Iyer, N. ; Lepcha, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 697.

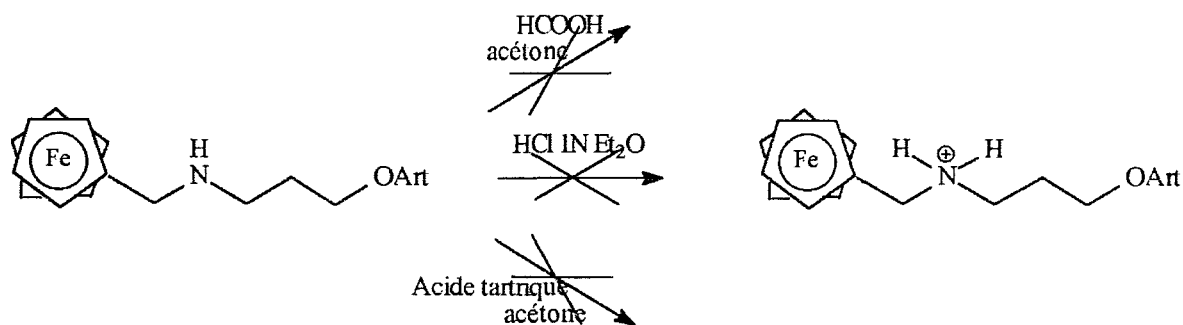
- le rendement varie entre 24 et 36%
- la proportion d'anomère  $\beta$  évolue entre 70 et 93%.

Ces variations sont sans doute liées à l'étape de formation de l'ammonium **33c**.

L'action antipaludique du dérivé **33** a été démontrée su *P. falciparum in Vitro*. Son activité est supérieure à **32**. L'augmentation de la lipophilie entre ces deux composés (**32** et **33**) pourrait expliquer la différence d'activité<sup>54</sup>.

Ces observations méritent d'être confirmées, car des souches de *P. berghei* et de *P. falciparum* résistantes à l'Artémisinine peuvent être sélectionnées assez aisément en laboratoire<sup>55</sup>.

A l'instar des analogues précédents (Chloroquine), l'obtention d'un sel hydrosoluble du dérivé **33** aurait permis un usage plus aisé.



Malheureusement, en présence d'acide (HCl 1.0M dans l'éther diéthylique, HCOOH dans l'acétone ou C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> dans l'acétone), le composé **33** est instable et se dégrade très rapidement.

<sup>54</sup> Lee, I. S. ; Hufford, C. D. *Pharmac. Ther.* **1990**, *48*, 345.

<sup>55</sup> a) Inselburg, J. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1985**, *34*, 417.

b) Chawira, A. N. ; Warhurst, D. C. ; Peters, W. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 477

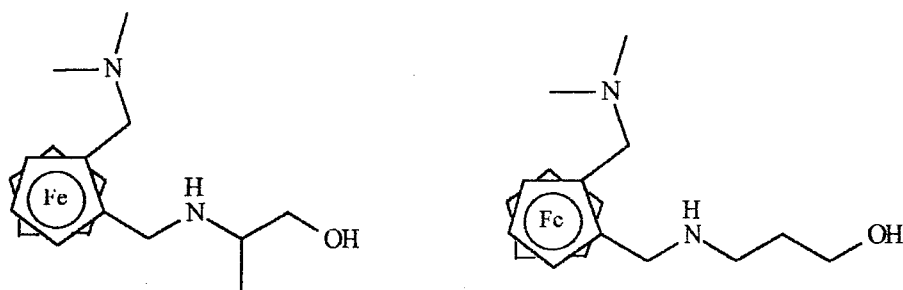
c) Li, C. S. ; Du, Y. L. ; Jiang, Q. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1986**, *21*, 811 (en chinois) ;

WHO/MAL/87.1042, *Abstracts of recent Chinese publications on malaria* (XV) p5 (en anglais).

Deux explications peuvent être avancées :

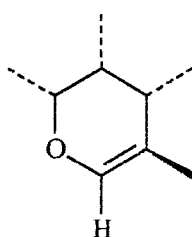
- l'instabilité de la fonction acétale en milieu acide<sup>48</sup>
- l'ammonium formé doit se cliver rapidement en cation  $\alpha$ -ferrocénylcarbénium<sup>51</sup>.

D'autres amino-alcools ferrocéniques ont également attiré notre attention. Les problèmes de solubilité, liés à la formation des ammoniums, ne semblent pas apparaître dans le benzène.



Cependant, malgré de nombreuses tentatives (variation de concentration, de température, et de la quantité de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), aucun éther de la DQHS n'a été obtenu. Les réactifs se dégradent. L'analyse des spectres RMNH 1H et MS MALDI TOF est complexe et n'aboutit pas :

- la DQHS semble évoluer vers la forme suivante :



- et vers une ouverture du cycle lactole D (proton de type CHO présent)
- les dérivés ferrocéniques n'ont pu être identifiés.

c- condensation avec les alcool-esters ferrocéniques

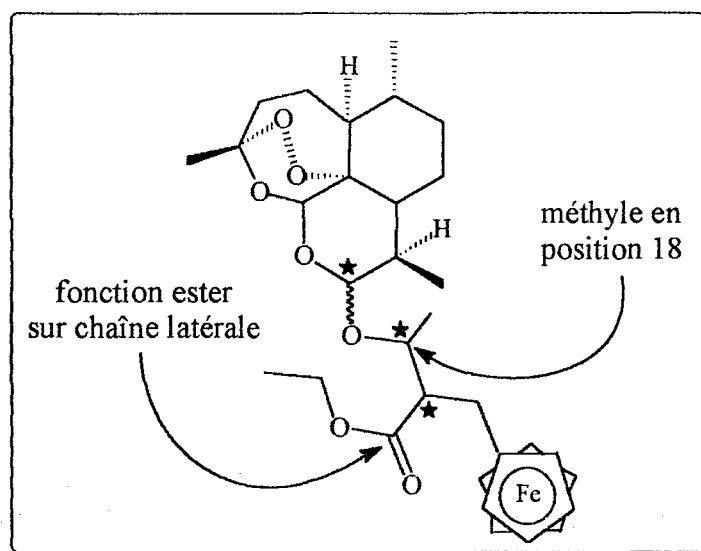
Après avoir étudié de nombreuses structures d'éther de la DQHS, Klayman souligne deux points essentiels, nécessaires à une activité antipaludique accrue<sup>50</sup> :

- introduction d'un groupement méthyle sur le carbone en position 18, afin de diminuer la désalkylation oxydative en cet endroit

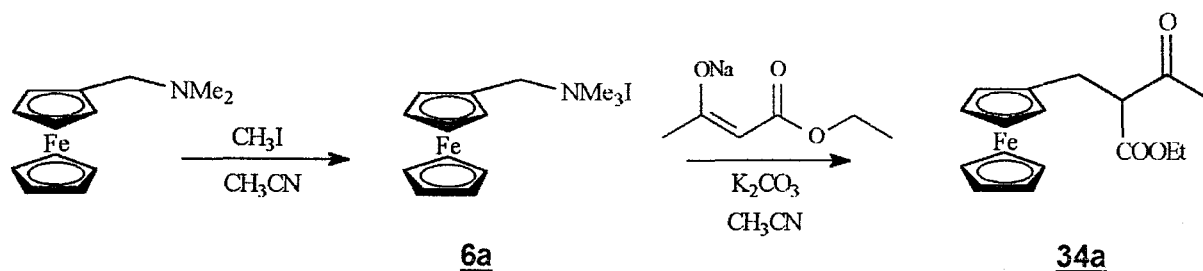


➤ introduction d'une fonction ester sur la chaîne latérale afin d'augmenter le caractère lipophile des dérivés

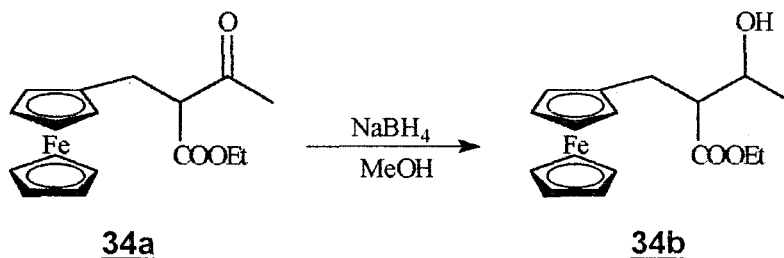
Sur ce modèle, nous avons donc envisagé la synthèse du composé suivant :



Le précurseur **34a** est synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite par Hauser et Lindsay<sup>56</sup>.

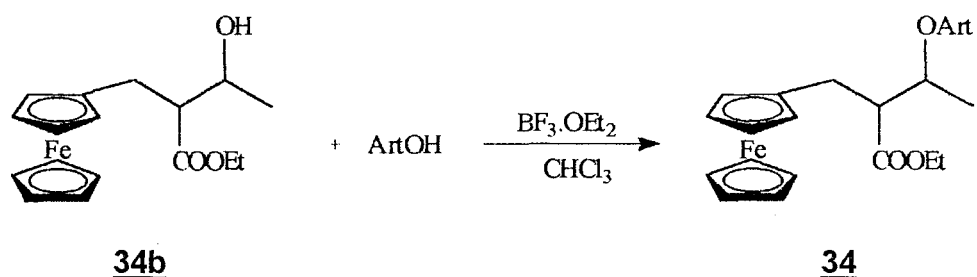


**34a** est obtenu par substitution nucléophile entre l'ammonium **6a** et le sel de sodium de l'éthylacétoacétate dans l'acétonitrile à reflux.



La fonction cétone est ensuite réduite en alcool secondaire par addition de borohydure de sodium dans le méthanol.

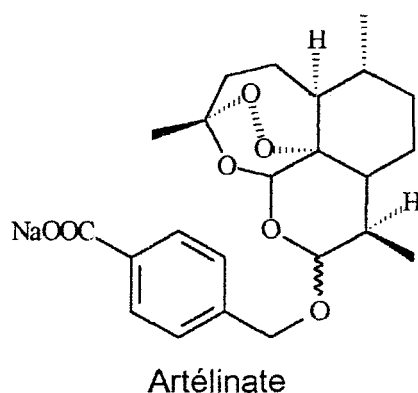
<sup>56</sup> Hauser, C. R. ; Lindsay, J. H. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1246.



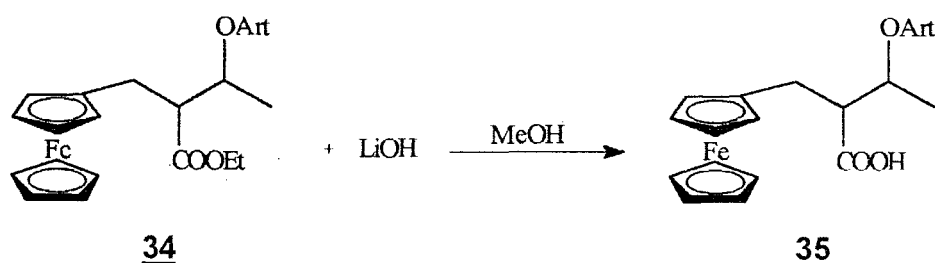
La condensation de **34b** sur la dihydroartémisinine est menée dans le chloroforme anhydre. Elle génère  $2^3 = 8$  stéréoisomères (4 épimères  $\alpha$  et 4 épimères  $\beta$ ) qui n'ont pu être séparés.

L'activité antipaludique du dérivé **34** est à l'étude à l'INSERM U42.

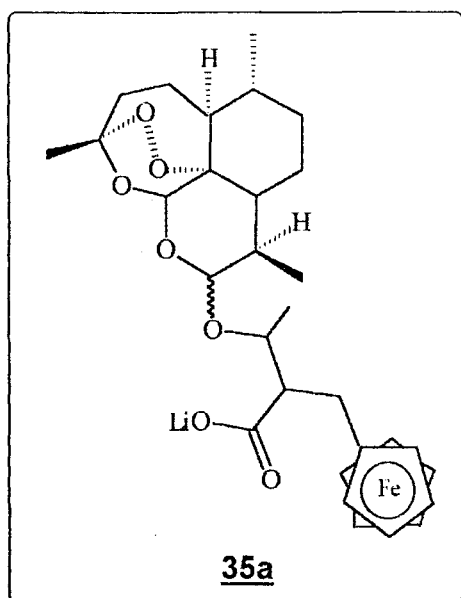
d- dérivé hydrosoluble



Les dérivés portant un groupe carboxylate lié à la dihydroartémisinine par l'intermédiaire de l'alkyle éther, à l'instar de l'Artélate, se dissolvent bien dans l'eau et présentent une activité supérieure à l'Artémisinine<sup>50</sup>.



La fonction ester du dérivé **34** peut être hydrolysée par l'hydroxyde de lithium, en fonction acide carboxylique dans le méthanol à reflux :



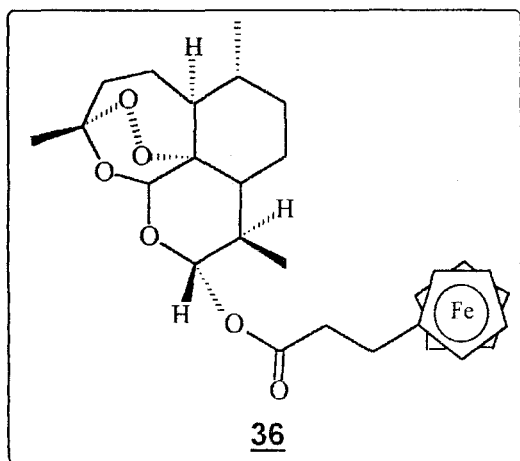
Le dérivé **35a** obtenu semble parfaitement soluble et stable dans l'eau sous sa forme carboxylate de lithium.

Les tests antipaludiques relatifs à ce dérivé sont en cours.

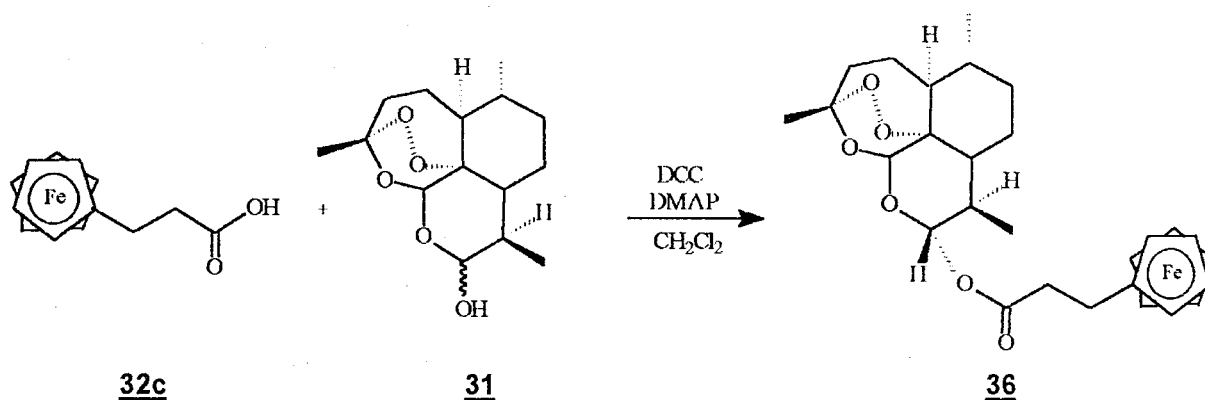
## 2- formation d'ester

Les dérivés esters de la dihydroartémisinine se présentent majoritairement sous forme d'un épimère. Dans l'ensemble, ces dérivés possèdent une activité nettement supérieure à celle de l'Artémisinine.

Dans l'espoir d'obtenir une activité antipaludique accrue, nous avons synthétisé le dérivé **36** ci-dessous :



La dihydroartémisinine **31** est couplée avec l'acide 3-ferrocénylpropanoïque **32c** (précédemment décrit) dans le dichlorométhane, en présence de dicyclohexylcarbodiimine et de diméthylaminopyridine<sup>57</sup>.



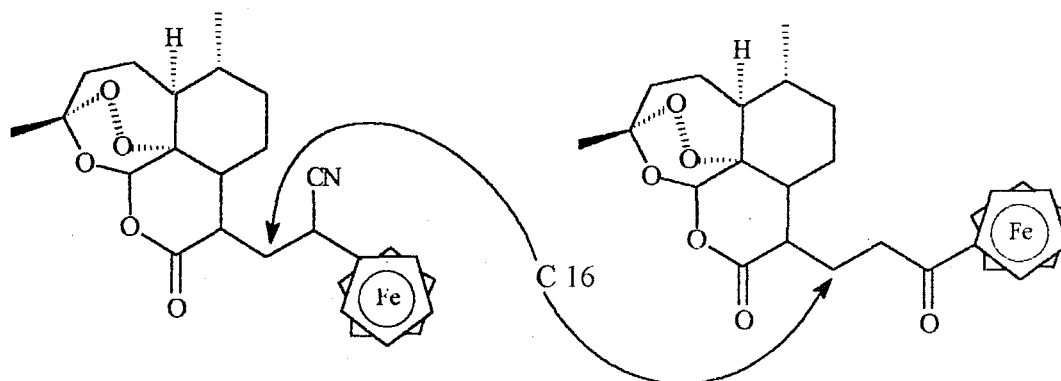
L'ester **36** est obtenu avec un rendement de 62%.

Le couplage vicinal de 9,86 Hz entre les protons 9 et 10 indique que seul l'anomère  $\alpha$  est obtenu.

Ce dérivé devrait être prochainement testé sur *P. falciparum in Vitro*.

### 3- modification de la position C 16 par une entité ferrocénique

Parallèlement à ces travaux, Yuthavong et collaborateurs ont publié en 1997 la synthèse et l'activité antipaludique, *in Vitro* sur *P. falciparum*, de dérivés de l'Artémisinine modifiés en position 16 par des entités ferrocéniques<sup>58</sup>.

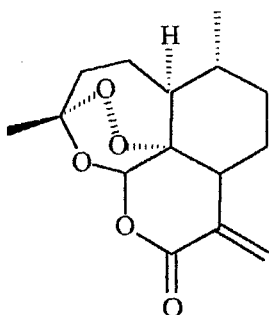


<sup>57</sup> a) Luo, X. D. ; Yeh, H. J. C. ; Brossi, A. *Heterocycles* **1984**, 22, 2559.

b) Luo, X. D. ; Xie, M. ; Zou, A. *Chromatographia* **1987**, 23,112.

<sup>58</sup> Paitayatat, S. ; Tarnchompoo, B. ; Thebtaranonth, Y. ; Yuthavong, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 633.

Ces composés sont obtenus à partir de l'Artémisitène, la forme oxydée de l'Artémisinine, sur laquelle est additionné le carbanion ferrocénique approprié.



Artémisitène

Ces nouveaux dérivés sont plus actifs que l'Artémisinine et aussi actifs que la dihydroartémisinine *in Vitro* sur des souches chloroquino-résistantes.

## VI- LES AGENTS OXYDANTS DIRECTS

Ces oxydants subissent une réaction d'oxydoréduction ou un transfert de charge avant de produire des radicaux libres de l'oxygène<sup>59</sup>.

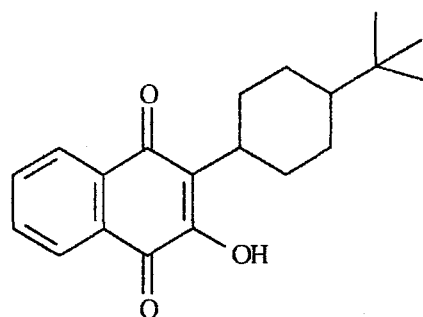
Les naphtoquinones apparaissent être les plus prometteuses de ces molécules.

Elles sont composées par :

- un noyau polycyclique constitué d'une quinone et d'un noyau benzénique
- un groupement hydroxyle en position 2
- un substituant variable en position 3

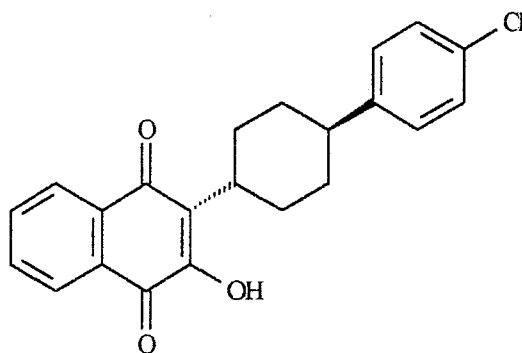
<sup>59</sup> a) Ames, J. R. ; Ryan, M. D. ; Klayman, D. ; Kovacic, P. J. *Free Radicals Biol. Med.* **1985**, *1*, 353.  
b) Vennerstrom, J. L. ; Eaton, J. W. *J. Med. Chem.* **1988**, *7*, 1269.

## A- L'ATOVAQUONE ET LES STRUCTURES ANALOGUES



BW58C

L'un des composés les intéressants est le BW58C (650 fois plus actif que la Chloroquine sur *P. falciparum in Vitro*)<sup>60</sup>. Il agit à la fois comme un schizontocide sanguin et tissulaire.



BW566C80

Un analogue chlorophényl, BW566C80 ou Atovaquone, est peu métabolisé par rapport au BW58C et est hautement actif *in Vitro* sur *P. falciparum*<sup>61</sup>.

L'Atovaquone est également actif sur *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis carinii*<sup>61</sup>.

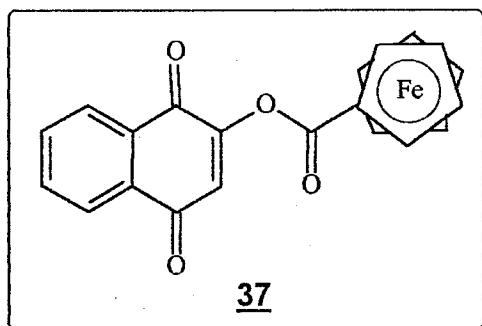
<sup>60</sup> Hudson, A. T. ; Randall, A. W. ; Fry, M. ; Singer, C. D. ; Hill, B. ; Latter, V.S. ; McHardy, N. ; Williams, R. B. *Parasitology* 1985, 90, 45.

<sup>61</sup> Hudson, A. T. *Parasitol. Today* 1993, 9, 66.

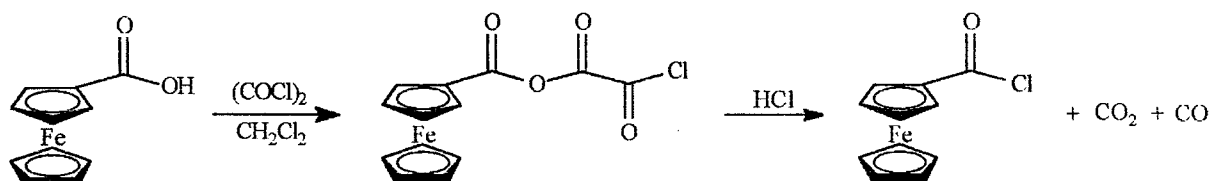
## B- DERIVES FERROCENIQUES DE NAPHTOQUINONES

Trois dérivés, associant le noyau naphtoquinone et le groupement ferrocényle ont été synthétisés.

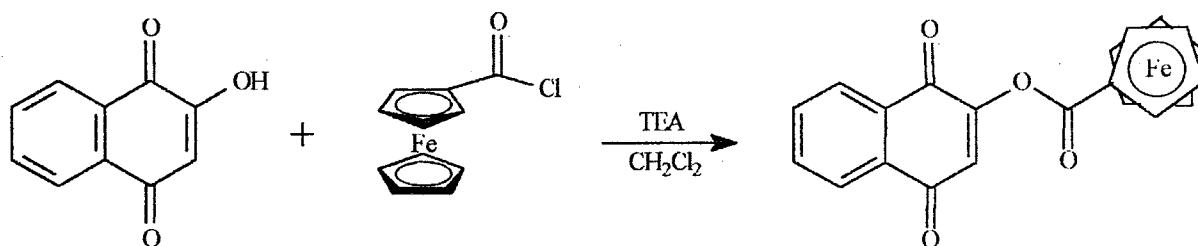
### 1- Formation d'une liaison ester



Le groupement ferrocényle est relié à la naphtoquinone par une fonction ester.



La réaction du ferrocèncarboxylique avec le chlorure d'oxalyde donne le chlorure d'acide correspondant<sup>62</sup>. La première étape est la formation d'un anhydride carboxylique instable, qui se décompose pour fournir le produit final.

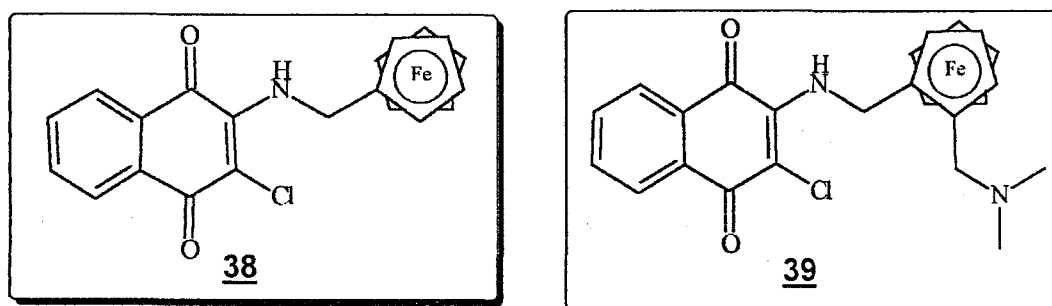


<sup>62</sup> Lorkowski, H. J. ; Pannier, R. ; Wende, A. J. *Prak. Chem.* **1967**, 35, 149.

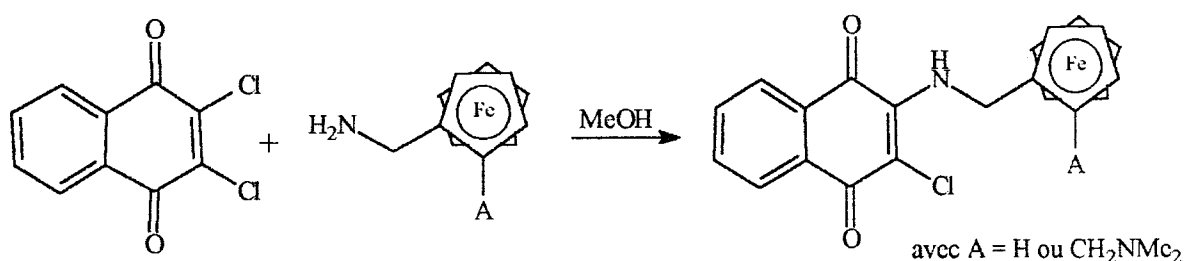
La 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone, par une simple réaction d'addition-élimination, réagit avec le chlorure de ferrocénylméthanoyle pour donner l'ester avec un rendement de 86% (pour les deux étapes)<sup>63</sup>. La triéthylamine permet de neutraliser le chlorure d'hydrogène qui apparaît.

Les tests antipaludiques effectués au CIRMF sur les souches HB3 et FG1 ont révélé l'inactivité de ce dérivé **37**.

## 2- formation d'une liaison amine



Le groupement ferrocénylméthyle et la naphtoquinone sont reliés par un atome d'azote.



L'amine primaire ferrocénique est condensée sur la 2,3-dichloro-1,4-naphtoquinone dans le méthanol à reflux. Le rendement est de 76% pour A = H et de 68% pour A = CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

L'action antipaludique de ces deux dérivés chlorés sera évaluée à Madagascar. Les essais sont en cours.

<sup>63</sup> Beer, P. D. ; Kurek, S.S. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 366, C-6.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Biot, C. ; Glorian, G. ; Maciejewski, L. A. ; Brocard, J. S. ; Domarle, O. ; Blampain, P. ; Millet, P. ; Georges, A. J. ; Abessolo, H. ; Dive, D. ; Lebibi, J. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715.
  
- 2 a) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Maciejewski, L. . Brevet France 9505532, **1995**.  
b) Brocard, J. ; Lebibi, J. ; Maciejewski, L. . Brevet International PCT/FR96/00721, **1996**.
  
- 3- Domarle, O. ; Blampain, G. ; Agnanié, H. ; Nzadiyabi, T. ; Lebibi, J. ; Brocard, J. ; Maciejewski, L. ; Biot, C. ; Georges, A. J. ; Millet, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540.
  
- 4- Slocum, D. ; Rockett, B. ; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241.
  
- 5- Lindsay, J. K. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *224*, 355.
  
- 6- Goetgheluck, S. ; Delacroix, O. ; Maciejewski, L. ; Brocard, J. (résultats non publiés)
  
- 7- a) Smith, D. R. ; Marenthal, M. ; Tipton, J. *J. Org. Chem.* **1952**, *217*, 294.  
b) Yoon, N. M. ; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.
  
- 8- Gamage, S. A. ; Tepsiri, N. ; Wilairat, P. ; Wojcik, S. J. ; Figgitt, D. P. ; Ralph, R. K. ; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1486.
  
- 9- Biot, C. ; Caron, S. ; Maciejewski, L. A. ; Brocard, J. S. *J. Label. Comp. Rad.* **1998**, *XLI*, 911.
  
- 10- Rausch, M. D. ; Siegel, A. ; *J. Organomet. Chem.* **1969**, *17*, 117.
  
- 11- a) Bressel, U. ; Katritsky, A. R. ; Ilea, J. R. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 4.  
b) Bressel, U. ; Katritsky, A. R. ; Ilea, J. R. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 11.

- 12- a) Stothers, J. B. ; Tan, C. T. ; Nickson, A. ; Huang, F. ; Sridhar, R. ; Weglein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 858.  
b) Kuhlman, K.F. ; Grant, D. M., Harris ; R. K. *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 3449.
- 13- a) Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy* ; VCH 1991, p45.  
b) Levy, G. C. ; Lichter, R. L. ; Nelson, G. L. *Carbon C-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* ; A Wiley-Interscience Publication, 1980, p95.
- 14- en cours de rédaction
- 15- Carmack, M. ; Bullit Jr., O. H. ; Handrick, R. G. ; Kissinger, L. W. ; Von, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1220.
- 16-Thompson, P. E. ; Werbel, L. M. *Antimalarial agents : chemistry and pharmacology* ; Academic Press, New York, 1972.
- 17- a) Singh, T. ; ; Stein, R. G. ; Hoops, J. F. ; Biel, J. H. ; Hoya, W. K. ; Cruz, D. R. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 283.  
b) Carmack, M. ; Bullit Jr., O. H. ; Handrick, R. G. ; Kissinger, L. W. ; Von, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1220.
- 18- Hayashi, T. ; Mise, T. ; Fukushima, M. ; Kagotani, M. ; Kagashima, N. ; Hamada, Y. ; Matsumoto, A. ; Kawakami, S. ; Konishi, M. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, 53, 1138.
- 19- Schnyder, A. ; Hintermann, L. ; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34,931.
- 20- Lednicer ; D. ; Hauser, C. R. *Org. Synth.* **1960**, 40, 31.
- 21- Texier-Boulet, F. *Synthesis* **1985**, 679.

- 22- Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Gluzman, I. Y. ; Koziol, C. M. *Clin. Res.* **1986**, 34, 523A.
- 23- Schlessinger, P. H. ; Krogstad, D. J. ; Herwaldt, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 32, 793.
- 24- Krogstad, D. J. ; Schlessinger, P. H. ; Gluzman, I. Y. *Parasitol. Today* **1992**, 8, 183.
- 25- Basco, L. K. ; Ruggeri, C. ; Lebras, J. *Molécules Antipaludiques* Masson 1994, p37.
- 26- a) Aderounmu, A. F. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1984**, 78, 581.  
b) Verdier, F. ; Lebras, J. ; Clavier, F. ; Hatin, I. *Lancet* **1984**, 1, 1186.
- 27- Karbwang, J. ; Wernsdorfer, W. *Clinical Pharmacology of Antimalarials* ; Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, 1993, p107.
- 28- Togni, A. ; Hayashi, T. *Ferrocenes* ; VCH Publishers, Weinheim, 1995, p148.
- 29- Chang, Z. ; Coastes, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3475.
- 30- Sheldon, R. *Chem. et Ind.* **1990**, 212.
- 31- Nicolosi, G. ; Patti, A. ; Morrone, R. ; Piattelli, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1275.
- 32- Pirkle, W. H. ; Dennis, J. *Top. Stereochem.* **1983**, 13, 263.
- 33- Bruce-Chwatt, L. J. ; Black, R. H. ; Canfield, C. J. ; Clyde, D. F. ; Peters, W. ; Wernsdorfer, W. H. *Chimiothérapie du paludisme*, 2<sup>e</sup> Edition ; Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1984.

- 34- Saita, H. ; Hamana, M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 475.
- 35- Hamana, M. *Yakugaku Zasshi* **1955**, *75*, 121.
- 36- Kwartler, C. E. ; Lindwall, H. G. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 524.
- 37- Gilman, H. ; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1584.
- 38- Ohnmacht, C. J. ; Patel, A. R. ; Lutz, R. E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 926.
- 39- Seebach, D. ; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654.
- 40- Moïse, C. ; Sautrey, D. ; Tirouflet, J. *Bull. Soc. Chim. France*, **1971**, *12*, 4562.
- 41- Battelle, L. F. ; Bau, R. ; Gokel, G. W. ; Oyakawa, R. T. ; Ugi, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 482.
- 42- Slocum, D. W. ; ; Engelmann, T.R. ; Ernst, C. ; Jennings, C. A. ; Jones, W. ; Koonsvitsky, B. ; Lewis, J. ; Sheenkin, P. *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 144.
- 43- Bellamy, L. J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, 2<sup>nd</sup> Edition, Methnen, London, 1958, 105.
- 44- Shubina, Y. S. ; Epstein, L. M. *J. of Molecular Structure* **1992**, *265*, 362.
- 45- a) Cheng, C. C. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1596.  
b) Chien, P. L. ; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1093.  
c) Chien, P. L. ; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 170.  
d) Loev, G. H. ; Sahakian, R. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 103.
- 46- Kreuzberger, A. ; Uzbek, M. V. *Arch. Pharm.* **1972**, *305*, 171.

- 47- Gazit, A. ; Chen, J. ; App, H. ; McMahon, G. ; Hirth, P. ; Chen, I. ; Levitzki, A.  
*Biorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1203.
- 48- Lin, A. J. ; Klayman, D. L. ; Mihous, W. K. *J. Med Chem.* **1987**, *30*, 2147.
- 49- a) Luo, X. D. ; Yeh, H. J. C. ; Brossi, A. ; Flippen-Anderson, J. L. ; Gilardi, G.  
*Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1515.  
b) Li, Y. ; Yu, P. L. ; Chen, Y. X. ; Li, L. Q. ; Gai, Y. Z. ; Wang, D. S. ; Zheng, Y.  
*P. Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 92245n.
- 50- Lin, A. J. ; Lee, M. ; Klayman, D. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1249.
- 51- a) Dannerberg, J. J. ; Levenberg, M. K. ; Richards, J. H. *Tetrahedron* **1973**, *29*,  
1575.  
b) Cais, M. ; Dannenberg, J. J. ; Eisenstadt, A. ; Levenberg, M. K. ; Richards, J.  
H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1695.
- 52- Rinehart, K. L. ; Curby, R. J. ; Gustafson, D. H. ; Harrison, K. G. ; Bozak, R. E. ;  
Bublitz, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3263.
- 53- Venugopatan, B. ; Karnik, P. J. ; Bapat, C. P. ; Chatterjee, D. K. ; Iyer, N. ;  
Lepcha, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 697.
- 54- Lee, I. S. ; Hufford, C. D. *Pharmac. Ther.* **1990**, *48*, 345.
- 55- a) Inselburg, J. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1985**, *34*, 417.  
b) Chawira, A. N. ; Warhurst, D. C. ; Peters, W. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*  
**1986**, *80*, 477  
c) Li, C. S. ; Du, Y. L. ; Jiang, Q. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1986**, *21*, 811 (en  
chinois) ; WHO/MAL/87.1042, *Abstracts of recent Chinese publications on  
malaria* (XV) p5 (en anglais).

- 56- Hauser, C. R. ; Lindsay, J. H. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1246.
- 57- a) Luo, X. D. ; Yeh, H. J. C. ; Brossi, A. *Heterocycles* **1984**, 22, 2559.  
b) Luo, X. D. ; Xie, M. ; Zou, A. *Chromatographia* **1987**, 23,112.
- 58- Paitayatat, S. ; Tarnchompoo, B. ; Thebtaranonth, Y. ; Yuthavong, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 633.
- 59- a) Ames, J. R. ; Ryan, M. D. ; Klayman, D. ; Kovacic, P. *J. Free Radicals Biol. Med.* **1985**, 1, 353.  
b) Vennerstrom, J. L. ; Eaton, J. W. *J. Med. Chem.* **1988**, 7,1269.
- 60- Hudson, A. T. ; Randall, A. W. ; Fry, M. ; Singer, C. D. ; Hill, B. ; Latter, V.S. ; McHardy, N. ; Williams, R. B. *Parasitology* **1985**, 90, 45.
- 61- Hudson, A. T. *Parasitol. Today* **1993**, 9, 66.
- 62- Lorkowski, H. J. ; Pannier, R. ; Wende, A. *J. Prak. Chem.* **1967**, 35, 149.
- 63- Beer, P. D. ; Kurek, S.S. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 366, C-6.

**SYNTHESE ET ACTIVITE D'ANALOGUES  
FERROCENIQUES DE  
GAMETOCYTOCIDES**



## LES AMINO-8-QUINOLEINES

### STRUCTURES EXPLOITEES

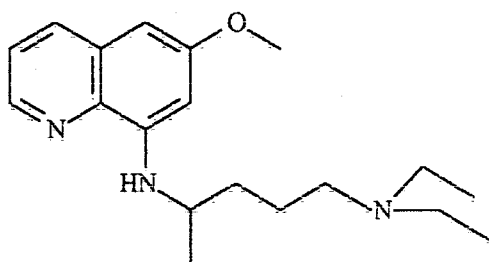
#### 1- Analogues de la Pamaquine

##### a- La Pamaquine

La Pamaquine : 8-*N*-[(4-*N,N'*-diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-6-méthoxy-quinoléine est le premier antipaludéen de synthèse<sup>1</sup>.

Elle est constituée par :

- un noyau quinoléine
- une chaîne alcoylaminée en position 8
- un groupement méthoxy en position 6 (comme dans la Quinine).



Pamaquine

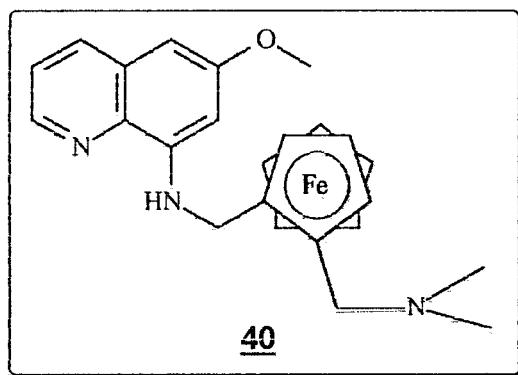
Son activité antipaludique est 60 fois supérieure à celle de la Quinine, mais elle est également beaucoup plus toxique.

##### b- Modification de la chaîne alcoylaminée

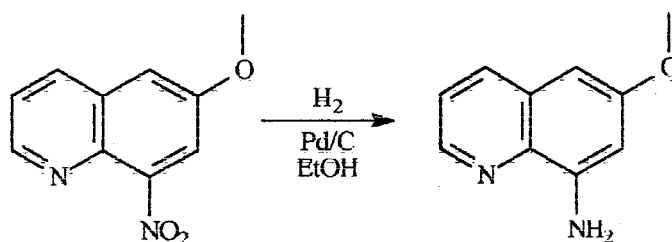
A l'instar de l'analogue 1 de la Chloroquine, la chaîne alcoylaminée est remplacée par le groupement ferrocényle et la position relative des atomes d'azote en 1-4 est maintenue.

La stratégie de synthèse développée repose sur la condensation du dérivé aminé de la quinoléine avec l'aldéhyde ferrocénique approprié.

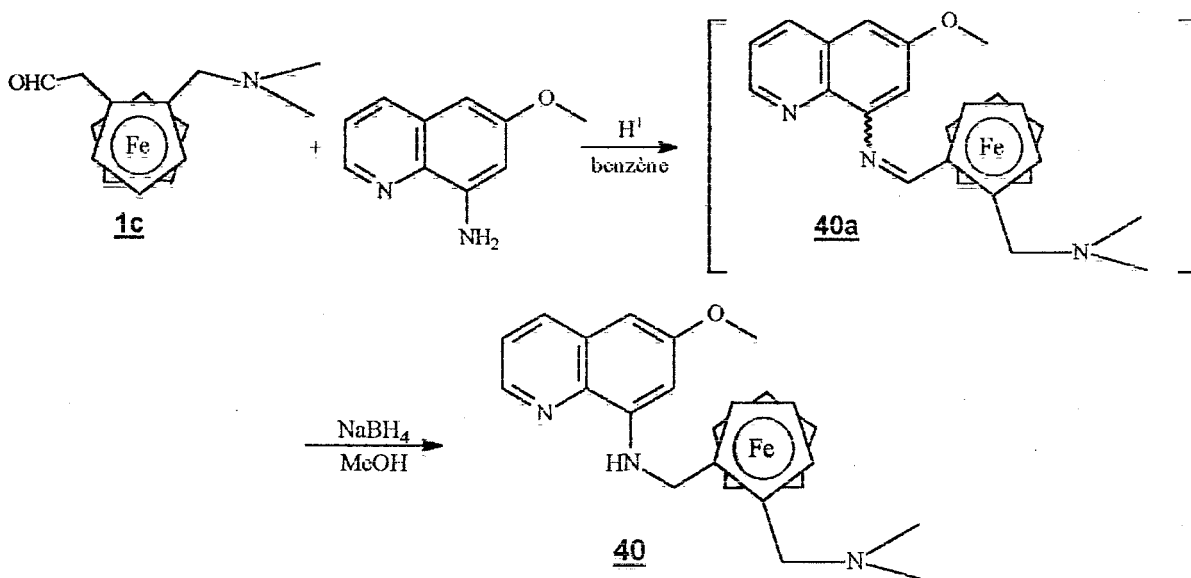
<sup>1</sup> Bruce-Chwatt, L. J. ; Black, R. H. ; Canfield, C. J. ; Clyde, D. F. ; Peters, W. ; Wernsdorfer, W. H. *Chimiothérapie du paludisme*, 2<sup>e</sup> Edition ; Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1984.



La 8-amino-6-méthoxy-quinoléine est préparée à partir 6-méthoxy-8-nitroquinoléine.



La fonction nitro est réduite en fonction amine par hydrogénation catalytique : Pd/C, avec un rendement de 80% et une conversion totale.



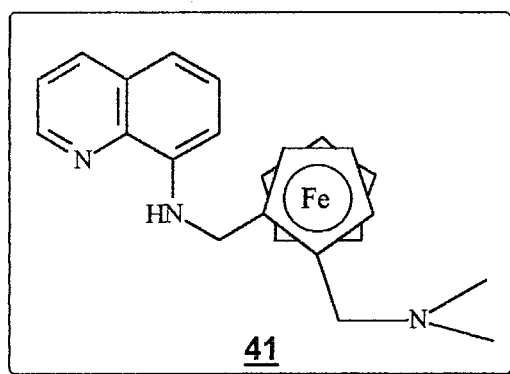
La condensation de la 8-amino-6-méthoxy-quinoléine sur l'aldéhyde ferrocénique **1c** dans le benzène à reflux, en présence d'acide camphorsulfonique et

de tamis moléculaire 4 Å, conduit à l'imine ferrocénique **40a**. Cette imine intermédiaire **40a**, étant trop instable, ne peut être isolée. Elle est donc immédiatement réduite, après évaporation du solvant, par action d'un excès de borohydrure de sodium dans le méthanol. Le rendement de ces deux étapes est de 55%.

Testé *in Vivo* chez la souris, l'analogue **40** de la Pamaquine se révèle être peu efficace (Mazier *et al.*, INSERM U313).

### c- Modification du noyau quinoléine

La toxicité de la Pamaquine serait liée à la présence du groupement méthoxy sur le cycle quinoléine.



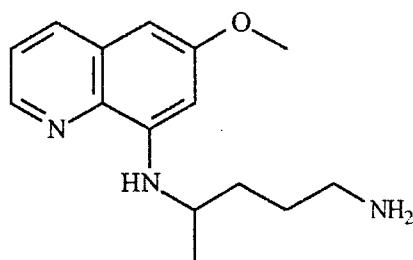
Afin de valider ou de rejeter cette hypothèse, un analogue ferrocénique **41** ne comportant pas de groupement méthoxy en position 6 a été synthétisé selon la méthode développée pour **40** avec un rendement de 65%. La 8-aminoquinoléine est un réactif commercial.

La toxicité de cet analogue **41** sur les souris impaludées n'est pas connue, mais une diminution de l'activité par rapport à **40** a été rapportée (Mazier *et al.*, INSERM U313).

## 2- Analogues de la Primaquine

### a- La Primaquine

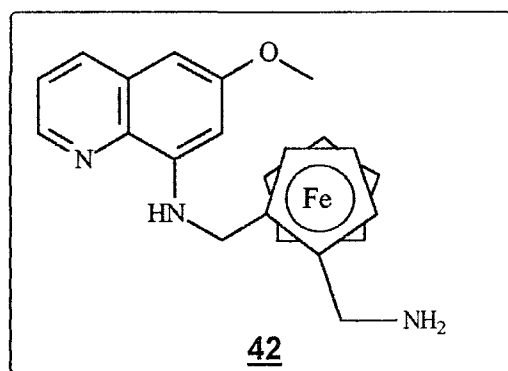
La Primaquine : 8-*N*-[(4-*N*',*N*'-amino)-1-méthylbutylamino]-6-méthoxyquinoléine provient d'une amélioration de la Pamaquine : le substituant diéthylamino est remplacé par la fonction amine primaire :  $\text{NH}_2$ .



Primaquine

La Primaquine est le seul composé disponible pour combattre les formes hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*. C'est aussi le seul médicament actif contre les gamétocytes de *P. falciparum*.

### b- Modification de la chaîne alcoylaminée



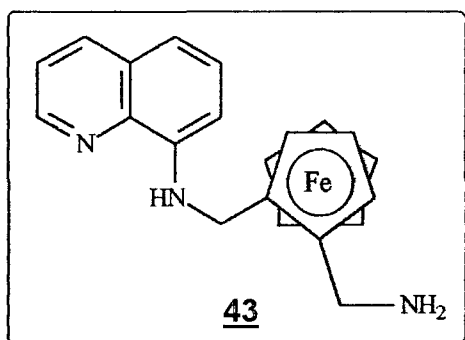
L'analogue ferrocénique **42** de la Primaquine est obtenu par déméthylation du composé **40**.

Dans un premier temps, les travaux ont été menés sur le composé **41**, d'obtention plus aisée, puis étendus au dérivé **40**.

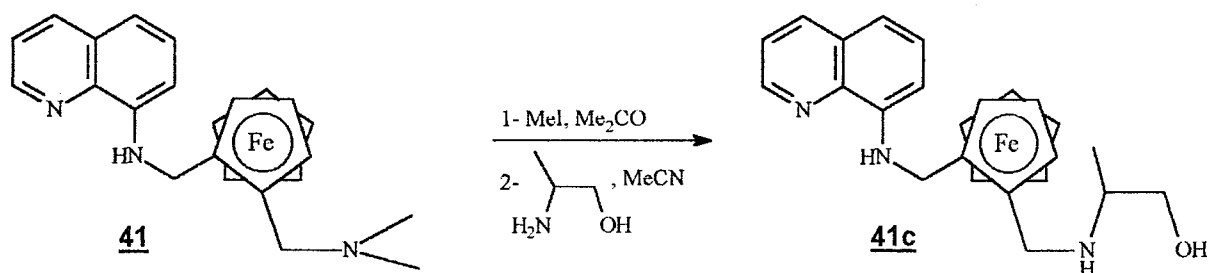
La synthèse élaborée à partir de la 8-amino-6-méthoxyquinoléine n'apporte pas de remarque particulière.

Testé chez la souris, l'analogue **42** est moins actif que la molécule parente (Mazier *et al.*, INSERM U313).

c- Modification du noyau quinoléine



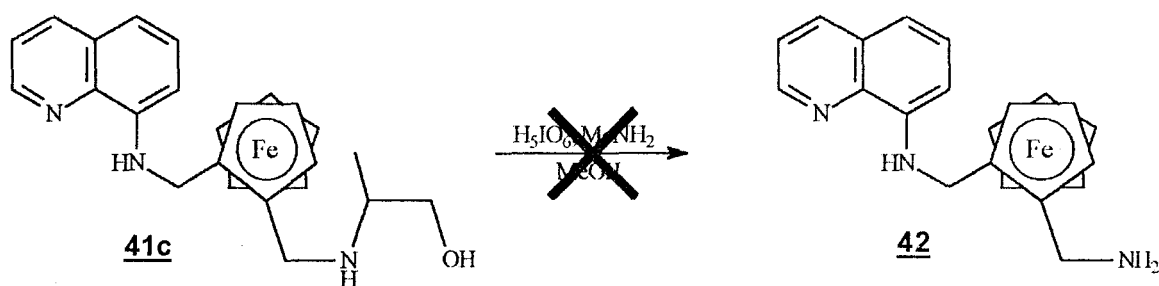
L'analogue **43** a été préparé en vue de diminuer la toxicité du dérivé **42**.



La quaternisation du groupement *N,N*-diméthylamino s'effectue dans l'acétone en présence d'iodure de méthyle<sup>2</sup>, elle génère le composé organométallique **41b** avec un rendement de 98%.

La substitution nucléophile du groupement partant  $\text{NMe}_3\text{I}$  par le 2-aminopropan-1-ol dans l'acétonitrile à reflux conduit à l'amino-alcool ferrocénique **41c** avec un bon rendement (85%).

<sup>2</sup> Togni, A. ; Hayashi, T. *Ferrocenes* ; VCH Publishers, Weinheim, 1995, p148.



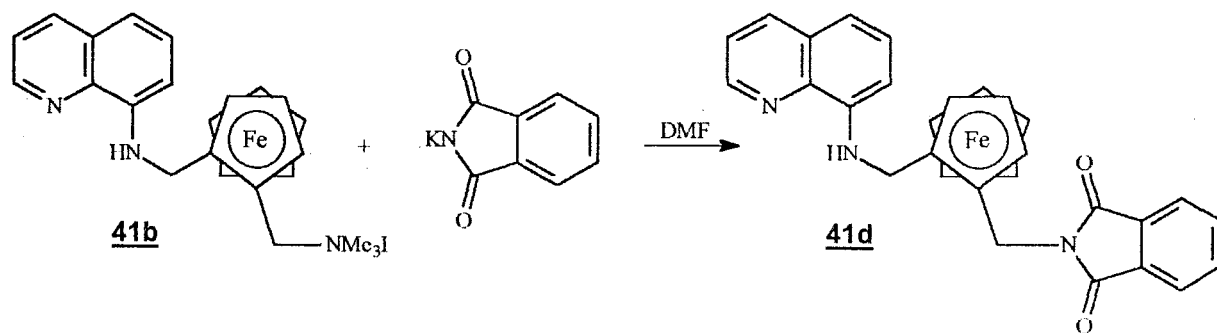
Malheureusement, le clivage oxydant de **41c** par l'acide périodique dans le méthanol en présence de méthylamine aqueuse n'aboutit pas à l'amine primaire souhaitée mais à une dégradation du composé ferrocénique.

L'analogue **41c** issu de la 8-aminoquinoléine a un comportement différent du dérivé **17** de la série des 4-aminoquinoléines vis à vis de la réaction de Chang et Coates<sup>3</sup>.

Cette différence de comportement est mis en évidence par SM MALDI TOF :

- dans les deux cas on remarque systématiquement un pic correspondant à  $(M + Na)^+$  et un pic, relatif à la fragmentation de la chaîne latérale amino-alcool, dû à une coupure de la liaison carbone-azote  $(M - HNCH(CH_3)CH_2OH)^+$
- le pic moléculaire  $MH^+$  n'est observé que pour l'analogue de la Chloroquine **17**, révélant une plus grande stabilité.

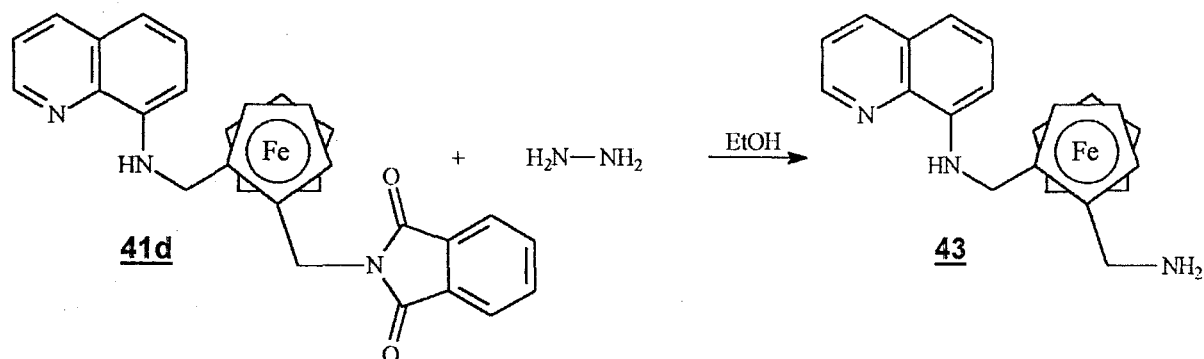
Une seconde voie de synthèse a donc été envisagée pour obtenir l'amine primaire. Celle-ci repose sur le modèle de la synthèse de Gabriel<sup>4</sup> appliqué au composé **41**.



<sup>3</sup> Chang, Z. ; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475.

<sup>4</sup> Gibson, M. S. ; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 919.

L'ammonium **41b** est traité par le phthalimidure de potassium dans un solvant aprotique apolaire (la *N,N*-diméthylformamide) à 100°C et génère de façon quantitative le dérivé **41d**.



Le procédé de Ing-Manske permet d'aboutir à l'amine primaire **43** par réaction d'échange<sup>5</sup>. La phthalimide est chauffée dans l'éthanol en présence d'hydrazine. Après hydrolyse et purification sur colonne chromatographique de gel de silice, **43** est isolé avec 75% de rendement.

La toxicité de cet analogue **43** n'est pas connue, mais son inactivité chez la souris ne justifie pas de tels travaux (Mazier *et al.*, INSERM U313).

<sup>5</sup> a) Ing, H. R. ; Manske, R. F. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 2348.

b) Manske, R. F. H. ; perkin, W. H. ; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1.

## **BIBLIOGRAPHIE**



- 1- Bruce-Chwatt, L. J. ; Black, R. H. ; Canfield, C. J. ; Clyde, D. F. ; Peters, W. ; Wernsdorfer, W. H. *Chimiothérapie du paludisme*, 2<sup>e</sup> Edition ; Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1984.
  
- 2- Togni, A. ; Hayashi, T. *Ferrocenes* ; VCH Publishers, Weinheim, 1995, p148.
  
- 3- Chang, Z. ; Coastes, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3475.
  
- 4- Gibson, M. S. ; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 919.
  
- 6- a) Ing, H. R. ; Manske, R. F. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 2348.  
b) Manske, R. F. H. ; perkin, W. H. ; Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1927**, 1.

## **CONCLUSION GENERALE**

Partant du squelette de la Chloroquine, l'influence d'un groupement ferrocényle en différents endroits :

- par formation d'un sel entre la CQ et l'acide ferrocènegarboxylique,
- par substitution de la chaîne alcoylaminée par le groupement ferrocényle,
- par modification des substituants de l'azote terminal par un groupement ferrocénylméthyle,
- par greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur l'azote endocyclique de la CQ
- par greffage d'un groupement ferrocénylméthyle en position 3 sur le noyau quinoléine

sur l'activité antipaludique a été étudiée.

Le 7-chloro-4-[2-(*N,N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine **1**, résultant de la modification de la chaîne alcoylaminée par une entité ferrocénique, apparaît être le composé le plus prometteur. En effet, il présente une importante activité antipaludique *in Vivo* sur des souris infestées par *Plasmodium berghei* N et *Plasmodium yoelli* NS et est 22 fois plus schizontocide que la CQ *in Vitro* contre des souches résistantes à *Plasmodium falciparum*.

Lorsque la chaîne latérale de **1** reste constante, la variation de la position et de la nature du substituant sur le noyau quinoléine (7-CF<sub>3</sub> et 8-CF<sub>3</sub>) conduit à des analogues moins actifs.

La modification de la chaîne latérale de **1** par différentes amines tertiaires produit des composés moins actifs. Les analogues portant un substituant amine secondaire (autre que *t*-Bu) sont plus actifs que **1** sur des clones de *P. falciparum* sensibles et résistants. Le passage à un substituant amine primaire en position 4 confère au composé organométallique un caractère antipaludique.

Dans le modèle *Plasmodium falciparum in Vitro*, les isomères optiques de **1** possèdent la même activité sur des souches chloroquino-sensible et résistante.

Les autres classes communes de molécules antipaludiques (à savoir les amino-4-acridines, les amino-alcools, les quinazolines, les naphthoquinones et les amino-8-quinoléines) ont été modifiées selon le même schéma : conservation du noyau aromatique et substitution d'un groupement ferrocényle aminé à la place de la chaîne latérale. Aucun des composés synthétisés n'atteint la haute valeur antipaludique de **1**, certains étant même inactifs.

Enfin la modification de l'Artémisinine, par différents substituants ferrocényles fonctionnalisés, procure des dérivés actifs contre *P. falciparum*.

L'hypothèse que nous avons avancée : besoin en fer de *P. falciparum*, n'est plus satisfaisante. La réversion de la chimiorésistance observée pour **1** ne trouve pas d'explication simple.

Le mécanisme de la chloroquino-résistance n'est pas totalement expliqué. L'hypothèse de l'efflux, fondée sur des expériences solides et reproductibles, semble la plus satisfaisante. Les souches chloroquino-résistantes accumulent moins de Chloroquine dans la vacuole digestive que les souches sensibles. Cette différence serait la conséquence d'un efflux accru de Chloroquine de la part du parasite résistant. **1** pourrait inhiber cet effet. Afin de valider ou de rejeter cette hypothèse, il sera nécessaire d'effectuer des mesures comparées des cinétiques d'accumulation de **1** et de CQ dans la vacuole digestive.

Compte tenu de la haute activité antipaludique de la molécule **1**, des études détaillées sur la toxicité et le métabolisme semblent également justifiées.

Ainsi, on peut espérer que **1** s'ajoutera dans peu de temps à la maigre liste des molécules antipaludiques d'usage commun.



## In Vitro Antimalarial Activity of a New Organometallic Analog, Ferrocene-Chloroquine

O. DOMARLE,<sup>1\*</sup> G. BLAMPAIN,<sup>1</sup> H. AGNANIET,<sup>2</sup> T. NZADIYABI,<sup>1</sup> J. LEBIBI,<sup>2</sup> J. BROCARD,<sup>3</sup>  
L. MACIEJEWSKI,<sup>3</sup> C. BIOT,<sup>3</sup> A. J. GEORGES,<sup>1</sup> AND P. MILLET<sup>1</sup>

Centre International de Recherches Médicales de Franceville<sup>1</sup> and Université des Sciences  
et Techniques du Masuku,<sup>2</sup> Franceville, Gabon, and Université des  
Sciences et Technologies de Lille, Lille, France<sup>3</sup>

Received 27 May 1997/Returned for modification 23 July 1997/Accepted 17 November 1997

The *in vitro* activities of new organometallic chloroquine analogs, based on 4-amino-quinoline compounds bound to a molecule of ferrocene, were evaluated against chloroquine-susceptible, chloroquine-intermediate, and chloroquine-resistant, culture-adapted *Plasmodium falciparum* lineages by a proliferation test. One of the ferrocene analogs totally restored the activity of chloroquine against chloroquine-resistant parasites. This compound, associated with tartaric acid for better solubility, was highly effective. The role of the ferrocene in reversing chloroquine resistance is discussed, as is its potential use for human therapy.

The ideal antimalarial drug is a cheap molecule that shows rapid curative activity in the absence of toxicity to the host. Except in regions where chloroquine-resistant isolates are endemic, chloroquine is still the favored treatment both for chemotherapy and for chemoprophylaxis because of its low cost, efficacy, and relative tolerance. Quinine is the drug of choice for severe chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Sulfadoxine-pyrimethamine and halofantrine are both used as alternative antimalarial agents after treatment failure with chloroquine. Nevertheless, treatment against severe malaria still remains a problem because of drug resistance in many parts of the world. The search for new compounds for the treatment of malaria has been extensive, but the yield has been very low, as demonstrated by the program of the Walter Reed Army Institute of Research (less than 10 promising compounds among the 350,000 compounds tested) (35). There is still confusion and doubt about the mechanism of action of chloroquine (36).

Two approaches have been proposed for drug design. The first is the identification of drugs that do not possess any intrinsic antimalarial activity when used alone but that potentiate the effect of antimalarial drugs (e.g., verapamil and desferrioxamine). The second is the development of original antimalarial drugs with enhanced activity and low toxicity (e.g., halofantrine and mefloquine) (1).

We postulated that given the avidity of *Plasmodium* for free iron (20, 33), an effective way of removing the chloroquine resistance of parasites might be by the addition of iron to a chloroquine molecule. By following this hypothesis, some new organometallic compounds based on chloroquine with a ferrocene nucleus (dicyclopentadienyl iron) localized at different sites were synthesized (2, 4). The present work describes the investigation of the potential activities of these new compounds against *P. falciparum* parasites by using an *in vitro* model.

### MATERIALS AND METHODS

Synthesis of ferrocene-chloroquine analogs. Ferrocene-chloroquine analogs were synthesized by the Laboratoire de Chimie Organométallique, J. Brocard,

Université des Sciences et Technologies de Lille (2). The synthesis of SN1tar is illustrated in Fig. 1. The dimethylaminomethylferrocene (compound 2; 2.43 g; 10 mM) was metalated with *n*-butyllithium (5 ml; 12.5 mM) in anhydrous ether under a nitrogen atmosphere. The lithium derivatives were condensed with *N,N*-dimethylformamide (0.8 ml; 12.5 mM) at room temperature to the resulting 2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)ferrocenylcarboxaldehyde in respectable yields (70%). The aldehyde (compound 3; 1 g; 3.7 mM) was converted to the corresponding oxime by the addition of hydroxylamine hydrochloride (0.42 g; 6 mM) and sodium hydroxide (0.48 g; 12.2 mM) in ethanol under reflux. Condensation of compound 5 (0.55 g; 2 mM) with 4,7-dichloroquinoline (1.98 g; 10 mM) in *N*-methyl-2-pyrrolidinone (135°C; 4 h) under a nitrogen atmosphere gave 7-chloro-4-([2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)]-*N*-methylferrocenylamino)quinoline (compound 6) in respectable yields (60%) after purification by chromatography. Conversion of the amine (compound 6; 0.21 g; 0.5 mM) to the ammonium SN1tar was achieved by acidification with two equivalents of L-(+)-tartaric acid (0.15 g; 1 mM) from acetone. The free base (compound 6) was characterized on the basis of elemental analysis, molecular weight determination, UV and infrared spectra, and magnetic measurement (2). The other 7-chloro-4-([2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)]-*N*-methylferrocenylamino)quinoline derivatives (compounds SN2 and SN4) are based on the same chemical structure but with another radical at the side chain. SN1 is the same molecule as SN1tar but without the tartaric acid. CICQ-2FcCOOH is a chloroquine molecule with a ferrocene-tartaric acid without covalent binding (Fig. 2).

Preparation of drugs for *in vitro* tests. The control drug, chloroquine diphosphate, was supplied by Sigma (Strasbourg, France). Aqueous insoluble agents (SN1, SN2, and SN4) were dissolved in 20  $\mu$ l of dimethyl sulfoxide (DMSO) and then in 80  $\mu$ l of a 60% ethanol-40% water mixture with 1 mg of product. The aqueous soluble compounds (chloroquine diphosphate, SN1tar, and CICQ-2FcCOOH) were directly dissolved in 100  $\mu$ l of a 60% ethanol-40% water mixture with 1 mg of product. Stock solutions were diluted to 1 mg/ml in sterile water and were stored at 4°C in the dark. The final dilution in culture contained less than 0.07% ethanol and 0.02% DMSO, which had no measurable effect on the parasites in our system.

Culture-adapted strains of *P. falciparum*. Six culture-adapted lineages or clones of *P. falciparum* were maintained in continuous culture by a method modified from that of Traeger and Jensen (38). The chloroquine-susceptible lineages were SGE2/Zaire (5), FG2, and FG4, the semi-chloroquine-resistant lineage was FG3, and the chloroquine-resistant clones were FCM17/Thailand, FCM6/Thailand (24), and FG1 (uncloned isolated lineage). FG1, FG2, FG3, and FG4 were isolated in our laboratory from Gabonese patients (10). Stock cultures were grown in 90-mm-diameter petri dishes with type O-positive European human erythrocytes (CNTS, Paris, France) at 5% hematocrit in RPMI 1640 medium (Sigma) with 25 mM HEPES buffer supplemented with 10% heat-inactivated type AB-positive serum (CNTS) and 0.2% glucose (RPMI-c) but without antimicrobial agents. The cultures were incubated at 37°C in a candle jar and were monitored daily by taking thin blood smears and counting the relative percentages of rings, old trophozoites, and schizonts on Giemsa-stained slides. The cultures were used in proliferation assays when more than 80% ring stages were obtained.

Proliferation tests. The drug susceptibilities of each lineage were evaluated by using a modification of the proliferation test described by Desjardins et al. (9), based on the level of hypoxanthine incorporation. A suspension of parasitized erythrocytes (PRBCs) in RPMI-c (100  $\mu$ l/well, 20% hematocrit, 1% parasitemia) was distributed in 96 round-bottom wells pre-dosed with 100  $\mu$ l of drugs in

\* Corresponding author. Mailing address: Unité de Parasitologie Médicale, CIRMF, BP 769, Franceville, Gabon. Phone: (241) 67 70 92 or 67 70 96. Fax: (241) 67 72 59. E-mail: odomarle@cirmfrv.fr.



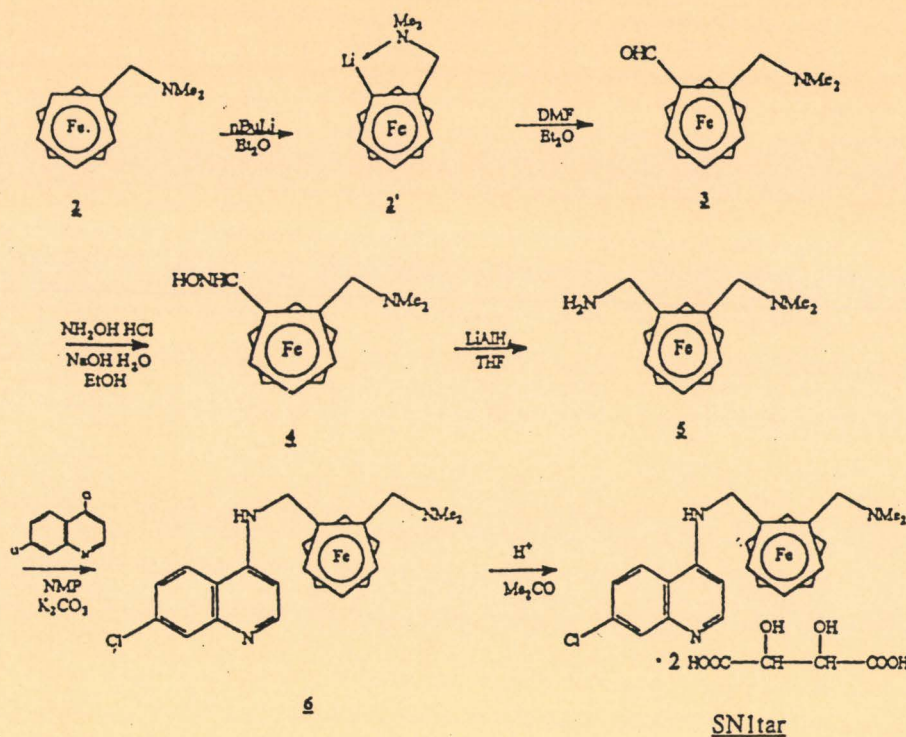


FIG. 1. Synthesis of SN1tar (molecular weight of SN1 = 434.5; molecular weight of SN1tar = 733.5) (2).  $\text{NMe}_2$ ,  $N,N$ -dimethylamino;  $\text{Me}_2$ , dimethyl;  $\text{Et}_2\text{O}$ , ethanol; DMF, dimethylformamide;  $\text{EtOH}$ , ethanol; THF, tetrahydrofuran; NMP,  $N$ -methyl-2-pyrrolidone;  $\text{Me}_2\text{CO}$ , dimethyl acetone.

RPMI-c. The final concentrations of the compounds ranged from 0.001 to 10  $\mu\text{g/ml}$ , with three or six replicates used for each concentration, after which the values were transformed into nanomoles for easy comparison. The results describing the activities of the compounds were compared to the results obtained for untreated parasitized erythrocytes (untreated PRBCs) and PRBCs treated with the solvents used for the drug (ethanol and DMSO). The plates were incubated at  $37^\circ\text{C}$  in a candle jar for 48 h. The [ $G$ - $^3\text{H}$ ]hypoxanthine (Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, United Kingdom) was added ( $2.5 \mu\text{Ci/well}$ ) for the final 18 h to assess parasite growth. At the end of the second incubation period, the contents of one well with untreated PRBCs were used to make a Giemsa-stained slide as a control for schizont development, and the plates were stored by freezing and thawing to lyse the erythrocytes. The contents of each well were collected with a cell harvester (Skatron Instruments). The amount of radioactivity incorporated by the schizonts was measured in a liquid scintillation counter (Beckman). For each experiment a series of controls were used: slides at the end of the culture, uptake of [ $G$ - $^3\text{H}$ ]hypoxanthine by untreated PRBCs, solvent-treated PRBCs, and nonparasitized erythrocytes. With the aim of comparing the activities of the drugs, the  $\text{IC}_{50}$  was defined as the concentration of drug that resulted in 50% inhibition. The  $\text{IC}_{50}$  was calculated from extrapolation of the regression line by projection of a straight line through the mean disintegrations per minute (radioactivity level) between the maximum and the minimum values. In view of the results obtained under our experimental conditions, we designated the strains chloroquine susceptible if the  $\text{IC}_{50}$  was lower than 1,000 nM and chloroquine resistant if the average  $\text{IC}_{50}$  was greater than 1,000 nM. The high level of the  $\text{IC}_{50}$  is due to the elevation of the hematocrit to 10%.

## RESULTS

**Antimalarial activities of ferrocene-chloroquine compounds against reference strains.** The activities of the organometallic analogs (SN1, SN2, and SN4) were evaluated by using the chloroquine-susceptible strain SGE2 and the chloroquine-resistant clones FCM6 and FCM17 (Table 1). Against chloroquine-resistant parasites, the new drugs were more effective than chloroquine. Their activities were the same against all parasite strains. However, SN1 was active against the three strains at a lower concentration.

**Antimalarial activities of the tartaric acid forms of the chloroquine analogs against strains SGE2 and FCM17.** The first analysis allowed us to identify the SN1 compound as the most

active ferrocene analog. A tartaric acid form of SN1 (denoted SN1tar) was synthesized. To investigate whether ferrocene must be associated with chloroquine, a ferrocene tartaric acid of chloroquine (CICQ-2FcCOOH) was synthesized and was tested against SGE2 and FCM17. Proliferation curves for the lineages treated with chloroquine, SN1tar, and the tartaric acid control compound are represented in Fig. 3. As demonstrated above with SN1, the SN1tar compounds were more efficient than chloroquine against the chloroquine-resistant strain. On the contrary, the CICQ-2FcCOOH compound was found to show less efficacy than the chloroquine salts.

**Antimalarial activity of SN1tar against culture-adapted lineages.** With the intention of comparing chloroquine activity with *P. falciparum* susceptibility to SN1tar, we classified the lineages according to their chloroquine resistance levels as described above. The standard deviation of the SN1tar  $\text{IC}_{50}$  was very low, indicating that this compound is equally active against susceptible and resistant strains ( $124 \pm 74 \text{ nM}$  without discrimination of the susceptibility or resistance of the lineage) (Table 2). It also has the same  $\text{IC}_{50}$  range as that of chloroquine for chloroquine-susceptible parasites ( $262 \pm 235 \text{ nM}$ ). For chloroquine-resistant parasites, the  $\text{IC}_{50}$ s of chloroquine were approximately 30 times greater than those of SN1tar, also without discrimination of the susceptibility or resistance of the lineage ( $3,774 \pm 2,692$  and  $124 \pm 74 \text{ nM}$ , respectively).

## DISCUSSION

Among the ferrocene analogs, SN1 and its tartaric acid form, SN1tar (which is soluble in aqueous solution), are effective against all parasites at a low concentration when compared to the efficacy of chloroquine tested against chloroquine-susceptible strains. Because the  $\text{IC}_{50}$ s of these two compounds are similar, the aqueous solubility does not seem to have an influ-



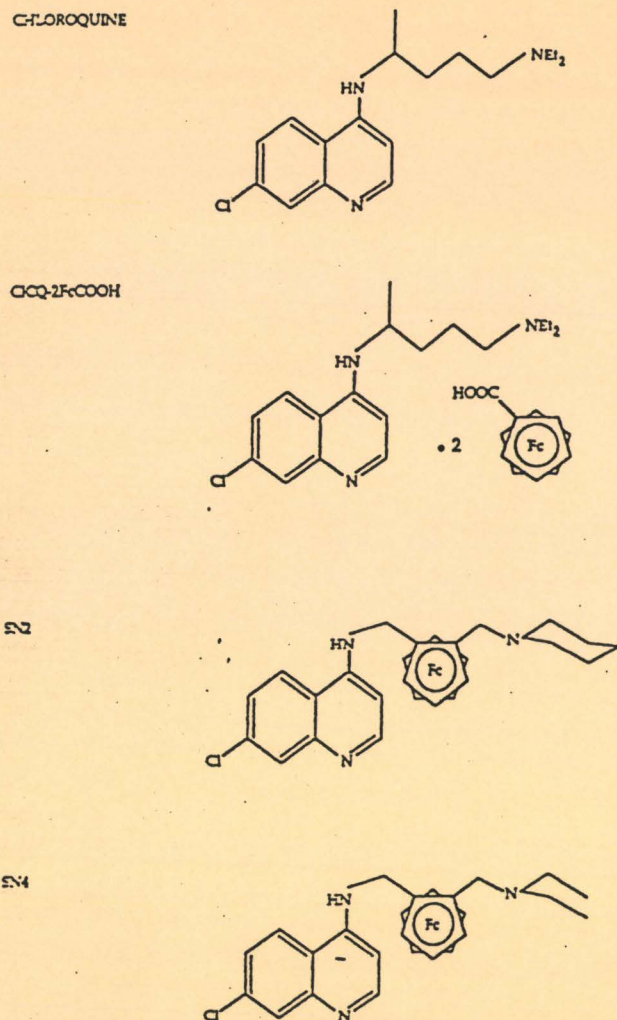


FIG. 2. Chemical structures of chloroquine and the 7-chloro-4-[[2-(*N,N*-diethylaminomethyl)]-*N*-methylferrocenylamino]quinoline derivatives (2) (molecular weight of chloroquine diphosphate = 515.9; molecular weight of CICQ-2FcCOOH = 779.5; molecular weight of SN2 = 474.5; molecular weight of SN4 = 462.5). NE<sub>2</sub>, diethyl amine; Fc, ferrocene.

ence on the *in vitro* antimalarial activity but makes its use easier. This aspect could be advantageous for *in vivo* use.

With the CICQ-2FcCOOH compound, we have demonstrated that the ferrocene molecule needs to be bound covalently to the chloroquine to inhibit the resistance of the parasites. Thus, the ferrocene by itself does not have an anti-

TABLE 1. Susceptibility of resistant and nonresistant strains to ferrocene analogs compared to susceptibility to chloroquine\*

Drug	IC <sub>50</sub> (nM)		
	SGE2	FCM6	FCM17
Chloroquine	287 ± 264	4,365 ± 3,301	4,555 ± 4,113
SN1	196 ± 140	230 ± 163	373 ± 244
SN2	807 ± 310	702 ± 478	1,026 ± 101
SN4	554 ± 292	971 ± 292	1,003 ± 229

\* Values are the arithmetic mean IC<sub>50</sub> ± standard deviation (n = 4 to 12). The compounds were tested in triplicate at five concentrations ranging from 0.001 to 10 µg/ml, after which the results were transformed into nanomolar units.

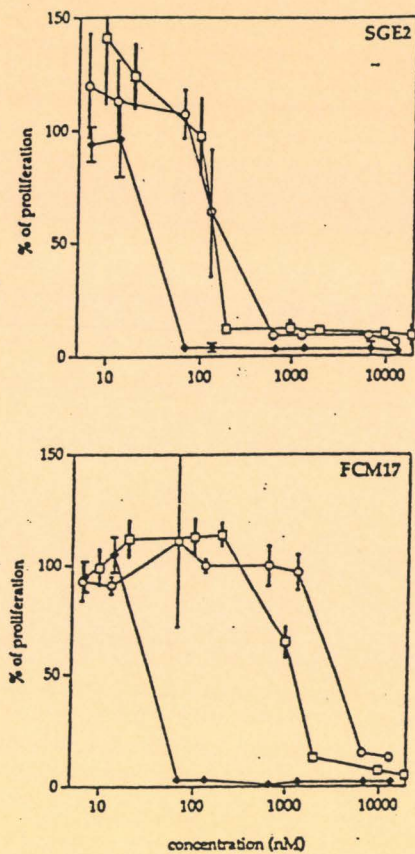


FIG. 3. Proliferation curves for SGE2 and FCM17 treated with chloroquine (□), SN1tar (♦), and CICQ-2FcCOOH (○). The compounds were tested at eight concentrations ranging from 0.005 to 10 µg/ml, with six replicates per concentration, and values were transformed into nanomolar units. The invisible standard deviations are less than 1%.

malarial activity but enhances the effectiveness of chloroquine when it is enclosed inside the molecule.

Previous studies have demonstrated the potential benefits of the chloroquine side chain modifications. Some compound with different numbers of carbons (more than eight or less than

TABLE 2. IC<sub>50</sub> of chloroquine for each chloroquine-resistant group confronted with SN1tar\*

Strain	IC <sub>50</sub> (nM)	
	Chloroquine	SN1tar
FCM6		
FCM17	3,774 ± 2,692 (17)	
FG1		
FG3	971 ± 269 (3)	124 ± 74 (3)
SGE2		
FG2	262 ± 235 (15)	
FG4		

\* Values are the arithmetic mean IC<sub>50</sub> ± standard deviation of the mean the number of isolates (in parentheses). For chloroquine, values are the mean each group (FCM6, FCM17, and FG1 for chloroquine-resistant strains; SG1, FG2, and FG4 for chloroquine-susceptible strains; and FG3 for intermedia. For SN1tar, the value is the mean for all strains. Compounds were tested triplicate at five concentrations ranging from 0.001 to 10 µg/ml, after which results were transformed into nanomolar units.



ur) between the two nitrogens on the side chain are more effective than chloroquine against chloroquine-resistant strains (32). In the case of ferrocene analogs, we cannot consider at we increased the length of the side chain by inserting ferrocene because the number of carbons was unchanged, and us, their effect is not related to an increase in the length of a side chain. On the contrary, both the closely related structures of the chloroquine and ferrocene analogs and the effectiveness of SN1, SN2, and SN4 against all of the strains favor the hypothesis that ferrocene is responsible for the activities of the analogs. This is particularly displayed by SN4, which has a structure closest to that of chloroquine. Nevertheless, SN1 seems to be best disposed toward the inhibition of chloroquine-resistant strains. Although it was not demonstrated, it is likely that the ferrocene iron is involved in the activity of ferrocene analogs.

At the intraerythrocytic stage, malaria parasites ingest the heme of their host cell and digest most of the hemoglobin in the side the acid food vacuole of the host cell. Proteolysis of hemoglobin releases a toxic free heme (18, 39), the lethality of which is inhibited by the parasite by the formation of hemozoin, a polymerization product. The most convincing explanation of the activity of chloroquine lies in its capacity to inhibit the polymerization of the free heme by the formation of a toxic heme-chloroquine complex (12). In view of their closely related structures, the modes of action of ferrocene analogs and chloroquine could be identical. It could be possible that the affinity of SN1tar for free heme is greater than that of chloroquine, but this explanation is not completely satisfying. This theory of the mechanism of action of chloroquine has not been widely accepted, mainly because the affinities of both quinine and mefloquine for free heme are between  $10^3$ - and  $10^4$ -fold lower than that of chloroquine (6). An alternative theory has suggested that the release of iron from hemoglobin is essential for the supply of iron for the parasite's anabolism (15); however, investigators have surmised that another possible function of chloroquine is its action of depriving the parasite of iron, since chloroquine inhibits the release of iron from hemoglobin (16). Desferrioxamine, an iron chelator, also has an antiplasmodial activity, but it seems that this is a direct effect against the parasite rather than a change in the body's iron status (19, 21, 30). Because parasites must obtain iron from endogenous sources, it has been suggested that parasites obtain iron through transferrin receptors localized in the host cell membrane (20, 33), although the parasites grow normally in transferrin-depleted serum (34). Pollack (31) could not display transferrin receptor in the host cell membrane, but he observed a nonspecific liaison between transferrin and the erythrocytic membrane. On the other hand, clinical reports suggest that iron supplementation is definitely contraindicated because it would increase a person's susceptibility to infection with the malaria parasite (29). In contrast, another study has shown that iron supplementation is not associated with an increased prevalence of malaria (40). The role of iron in malaria remains unclear.

In rats, three ferrocene compounds were used at high concentrations to produce an experimental iron overload. This was used as an animal model of severe hepatocellular iron in humans (28). In contrast to ferrocene alone, iron from 3,5,5-trimethylhexanoyl ferrocene (TMH-ferrocene) was completely released from the hydrocarbon moiety within the liver. In the case of ferrocene-chloroquine, the iron is assumed to be accessible to the cells, but we cannot insist that this is so because iron is very strongly attached to the ferrocene, as is ferrocene in the chloroquine analog.

Given the present incomplete knowledge of the iron-malaria

interactions and the pharmacology of ferrocene, the manner in which ferrocene from SN1tar increases the activity of chloroquine is still a matter of conjecture. Our results, however, suggest that ferrocene acts as an inhibitor of chloroquine resistance, yet without increasing the activity of chloroquine. Against all lineages, the  $IC_{50}$  of SN1tar is the same as that of chloroquine against the chloroquine-susceptible strains. Hence, we assume that SN1tar inhibits the resistance of parasites. We observed a similar effectiveness of the synergistic effect of SN1tar and calcium channel inhibitors like verapamil (26). However, the ferrocene has no effect when it is used with chloroquine without covalent binding, as we demonstrated with the compound CICQ-2FcCOOH. Ferrocene probably has a mode of action different from that of verapamil on the mechanism of resistance of the parasite. The basis of chloroquine resistance is not fully understood. It is known that chloroquine-resistant *P. falciparum* strains accumulate less chloroquine than sensitive parasites (13, 14, 41). According to Krogstad et al. (22, 23), this difference is a consequence of an efflux of chloroquine from resistant parasites, which is an ATP-dependent and pH-independent phenomenon. This efflux could be an effect of the localization of permeases in the membrane of the digestive vacuole of the parasite (42). SN1tar could inhibit its efflux due to the permease being maladjusted to the modified chloroquine. On the other hand, following the hypothesis of the food vacuole pH (17), ferrocene could prevent its release by remaining in the protonated form at a less acidic pH in the food vacuoles of resistant parasites. Indeed, protonated chloroquine becomes deprotonated at low acid pH, and this is thought to be the only form which can freely be released from the food vacuole (8). Nevertheless, even if the efflux hypothesis seems to be the more consistent one, the work of some other investigators is not in agreement with that hypothesis (3, 11). This lack of knowledge does not allow us to explain clearly the mechanism of action of SN1tar. In order to understand how SN1tar works, it will be essential to compare the efflux of SN1tar and chloroquine from chloroquine-resistant strains. The lack of efflux of SN1tar from resistant parasites could explain the mechanism of inhibition of chloroquine resistance by SN1tar and support the hypothesis of efflux as a mechanism of resistance.

We hypothesize that we have circumvented the chloroquine resistance of parasites by inhibition of the efflux as a result of the addition of iron to chloroquine. The tartaric acid form, being soluble in an aqueous solution, can favor the bioavailability of the drug. From an in vivo use perspective, it is possible that continuous or repeated drug pressure would decrease the susceptibilities of *P. falciparum* to SN1tar because parasites may develop a mechanism of resistance such as that which already exists against chloroquine. Some reports suggest caution with regard to iron refeeding, which could breed malaria in patients in areas where malaria is endemic (27, 29). Considering the weak contribution of iron in ferrocene-chloroquine, it is unlikely that this drug may favor a significant increase in blood iron levels and thus the likelihood of developing patent malaria. Furthermore, only 25% of the iron from ferrocene is usable in humans (37). On the other hand, if ferrocene-chloroquine is metabolized in the liver, as seen with TMH-ferrocene, the drug will probably lose its properties. Toxicological tests are evidently necessary to secure the low incidence and severity of adverse effects for therapy and prophylactic use. Leung et al. (25) have studied the acute toxicity of three substituted ferrocenes [acetylferrocene, ethylferrocene, and 2,2-bis(ethylferrocenyl)propane] in monkeys. Acetylferrocene was found to be the most toxic, with an oral lethal dose of between 10 and 100 mg/kg of body weight, which is



greater than the dose of SN1tar that would be used for normal treatment on the basis of chloroquine treatment (500 mg/day for an adult). The chronic toxicity of ferrocene in dogs was investigated by Yeary (43). No significant evidence of toxicity was detectable following oral administration of 30 mg/kg daily for a 6-month period.

Many antimalarial drugs have been synthesized and tested, but drug resistance is often associated with chloroquine resistance and their toxicities are sometimes greater than that of chloroquine (1). The concept behind ferrocene analogs is new, with the aim of improving the pharmacokinetics rather than activity. SN1tar could be a drug with real effectiveness for both therapy and prophylaxis against malaria at a low cost and would be of interest to countries where chloroquine-resistant *P. falciparum* is widespread.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank T. Williams for reading the manuscript and P. Deloron for the gifts of FCM6 and FCM17.

The Centre International de Recherches Médicales de Franceville is supported by the government of Gabon, Elf Gabon, and Ministère de la Coopération Française.

#### ADDENDUM IN PROOF

In all studies in which these molecules are to be used, the following nomenclature will apply: SN1, JB QN 4; SN2, JB CQ 6; SN4, JB CQ 5; CICQ2Fc-COOH, JB CQ 1.

#### REFERENCES

- Basco, L. K., C. Ruggeri, and J. Le Bras. 1994. Molécules antipaludiques. Masson, Paris, France.
- Biot, C., G. Glorian, L. A. Maciejewski, O. Domarle, P. Millet, H. Abessolo, D. Dive, A. J. G. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lehibi, and J. S. Brocard. 1997. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of a new ferrocene-chloroquine analogue. *J. Med. Chem.* 40:3715-3718.
- Bray, P. G., R. E. Howells, G. Y. Ritchie, and S. A. Ward. 1992. Rapid chloroquine efflux phenotype in both chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. A correlation of chloroquine sensitivity with energy-dependent drug accumulation. *Biochem. Pharmacol.* 44:1317-1324.
- Brocard, J., J. Lehibi, and L. A. Maciejewski. 1995. Brevet d'invention no. 9505532 du 10/05/95; Brevet international no. PCT/FR95/00721 du 10/05/96.
- Chizzolini, C., A. Dupont, J. P. Akne, M. H. Kauffman, A. S. Verdini, A. Pessi, and G. Del Giudice. 1988. Natural antibodies against three distinct and defined antigens of *Plasmodium falciparum* in residents of a mesoendemic area in Gabon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39:150-156.
- Chou, A. C., R. Chevill, and C. D. Fitch. 1980. Ferritinoporphyrin IX fulfills the criteria for identification as the chloroquine receptor of malaria parasites. *Biochemistry* 19:1543-1549.
- De, D., F. M. Krogstad, F. B. Cogswell, and D. J. Krogstad. 1996. Aminoquinolines that circumvent resistance in *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:579-583.
- De Duve, C., T. De Barsy, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, and F. Van Hoof. 1974. Lysosomotropic agents. *Biochem. Pharmacol.* 23:2455-2531.
- Desjardins, R. E., C. J. Canfield, J. D. Haynes, and J. D. Chulay. 1979. Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16:710-718.
- Domarle, O., F. Ntoumi, D. Belleoud, A. Sall, A. J. Georges, and P. Millet. 1997. *Plasmodium falciparum*: adaptation *in vitro* of isolates from symptomatic individuals in Gabon: polymerase chain reaction typing and evaluation of chloroquine susceptibility. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 91:208-209.
- Ferrari, V., and D. J. Cutler. 1991. Simulation of kinetic data on the influx and efflux of chloroquine by erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. Evidence for drug-importer in chloroquine-sensitive strains. *Biochem. Pharmacol.* 42(Suppl.):S167-S179.
- Fitch, C. D. 1986. Antimalarial schizonticides: ferritinoporphyrin IX interaction hypothesis. *Parasitol. Today* 2:330-331.
- Fitch, C. D. 1973. Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*: difference in the handling of <sup>14</sup>C-amodiaquin and <sup>14</sup>C-chloroquine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3:545-548.
- Fitch, C. D. 1970. *Plasmodium falciparum* in owl monkeys: drug resistance and chloroquine binding capacity. *Science* 169:289-290.
- Gabay, T., and H. Ginsburg. 1993. Hemoglobin denaturation and iron release in acidified red blood cell lysates—a possible source of iron for intracellular malaria parasites. *Exp. Parasitol.* 77:261-272.
- Gabay, T., M. Krugliak, G. Shalimov, and H. Ginsburg. 1994. Inhibition by anti-malarial drugs of haemoglobin denaturation and iron release in acidified red blood cell lysates—a possible mechanism of their anti-malarial effect? *Parasitology* 108:371-381.
- Ginsburg, H. 1990. Antimalarial drugs: is the lysosomotropic hypothesis still valid? *Parasitol. Today* 6:334-337.
- Ginsburg, H., and R. A. Demel. 1983. The effect of ferritinoporphyrin IX and chloroquine on phospholipid monolayers and the possible implication to antimalarial activity. *Biochim. Biophys. Acta* 732:316-319.
- Gordeuk, V. R., P. E. Thuma, G. M. Brittenham, G. Biemba, S. Zulu, G. Simwanza, P. Kalense, A. M'Hangou, D. Parry, A. A. Poltera, and M. Alkawa. 1993. Iron chelator as a chemotherapeutic strategy for *falciparum* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48:193-197.
- Haldar, K., C. L. Henderson, and G. A. M. Cross. 1986. Identification of the parasite transferrin receptor of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes and its acylation via 1,2-diacyl-sn-glycerol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:8565-8569.
- Hershko, C., and T. E. A. Peto. 1988. Desferrioxamine inhibition of malaria is independent of the host iron status. *J. Exp. Med.* 168:375-387.
- Krogstad, D. J., L. Y. Gluzman, B. L. Herwaldt, P. H. Schlesinger, and T. E. Wellems. 1992. Energy dependence of chloroquine and chloroquine efflux in *Plasmodium falciparum*. *Biochem. Pharmacol.* 43:57-62.
- Krogstad, D. J., L. Y. Gluzman, D. E. Kyle, A. M. Oduola, S. K. Martin, W. K. Milhous, and P. H. Schlesinger. 1987. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science* 238:1283-1285.
- Le Bras, J., and P. Deloron. 1983. *In vitro* study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: evaluation of a new semi-micro test. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 32:447-451.
- Leung, H. W., D. W. Hallesy, L. D. Shott, F. J. Murray, and D. J. Faustenbach. 1987. Toxicological evaluation of substituted dicyclopentadienyliron (ferrocene) compounds. *Toxicol. Lett.* 38:103-108.
- Martin, S. K., A. M. J. Oduola, and W. K. Milhous. 1987. Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil. *Science* 235:899-901.
- Murray, M. J., A. B. Murray, N. J. Murray, and M. B. Murray. 1975. Receding-malaria and hyperferritaemia. *Lancet* ii:653-654.
- Nielsen, P., and H. C. Heinrich. 1993. Metabolism of iron from (3,5,5-trimethylhexanoyl) ferrocene in rats. A dietary model for severe iron overload. *Biochem. Pharmacol.* 45:385-391.
- Oppenheimer, S. J. 1989. Iron and malaria. *Parasitol. Today* 5:77-79.
- Peto, T. E. A., and J. L. Thompson. 1986. A reappraisal of the effects of iron and desferrioxamine on the growth of *Plasmodium falciparum* *in vitro*: the unimportance of serum iron. *Br. J. Haematol.* 63:273-280.
- Pollack, S. 1989. *Plasmodium falciparum* iron metabolism. *Prog. Clin. Biol. Res.* 313:151-161.
- Ridley, R. G., W. Hofheinz, H. Matile, C. Jaquet, A. Dorn, R. Masciadri, S. Jolidon, W. F. Richter, A. Guenzi, M. A. Girometta, B. Urywyler, W. Huber, S. Thaitong, and W. Peters. 1996. 4-Aminoquinoline analogs of chloroquine with shortened side chains retain activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40:1846-1854.
- Rodriguez, M. H., and M. Jungery. 1986. A protein on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes functions as a transferrin receptor. *Nature* 324:388-391.
- Sanchez-Lopez, R., and K. Haldar. 1992. A transferrin-independent iron uptake activity in *Plasmodium falciparum*-infected and uninfected erythrocytes. *Mol. Biochem. Parasitol.* 55:9-20.
- Schuster, B. G., and W. K. Milhous. 1993. Reduced resources applied to antimalarial drug development. *Parasitol. Today* 9:167-168.
- Slater, A. F. 1993. Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 57:203-235.
- Stevens, A. R., Jr. 1954. Iron in clinical medicine. University of California Press, Berkeley.
- Trager, W., and J. B. Jensen. 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193:673-675.
- Vander Jagt, D. L., L. A. Hunsaker, and N. M. Campos. 1986. Characterization of a hemoglobin-degrading, low molecular weight protease from *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 18:389-400.
- van Hensbroek, M. B., S. Morris Jones, S. Meisner, S. Jaffar, L. Bayo, R. Dackour, C. Phillips, and B. M. Greenwood. 1995. Iron, but not folic acid, combined with effective antimalarial therapy promotes haematological recovery in African children after acute *falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89:672-676.
- Verdier, F., J. Le Bras, F. Clavier, I. Hatin, and M. C. Blayo. 1985. Chloroquine uptake by *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes during *in vitro* culture and its relationship to chloroquine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27:561-564.
- Warhurst, D. C. 1988. Mechanism of chloroquine resistance malaria. *Parasitol. Today* 4:211-213.
- Yeary, R. A. 1969. Chronic toxicity of dicyclopentadienyl iron (ferrocene) in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15:666-676.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kopfler ou d'un appareil de point de fusion à tubes capillaires « MELTEP ».

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ , Corrélation  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  2D COSY 45 ,  $^{13}\text{C}$  et DEPT  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 avec comme référence interne le tétraméthylsilane. Les spectres RMN  $^2\text{H}$  ont été obtenus sur un appareil BRUKER ASX 400, avec le chloroforme comme référence.

Les abréviations s, d, dd, t, q et m se réfèrent à des signaux sous forme de singulet, de doublet, de doublet dédoublé, de triplet, de quadruplet et de massif non résolu ou d'un multiplet.

Les spectres de masse d'impact électronique ont été réalisés sur un appareil quadropolaire NERMAG R 10-10H.

Les spectres de masse MALDI TOF ont été enregistrés sur un appareil Vision 2000 (Finnigan MAT, Bremen, Allemagne) équipé d'un faisceau laser opérant à la longueur d'onde de 337 nm, la matrice utilisée étant du dhb ou du thap. Entre 20 et 30 spectres ont été accumulés, en mode linéaire ou réflecteur, afin d'obtenir un bon rapport signal/bruit.

Les spectres infrarouges ont été déterminés avec un instrument PERKIN-ELMER 1420, et les spectres ultraviolet-visibles avec un spectromètre UVIKON 930.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S..

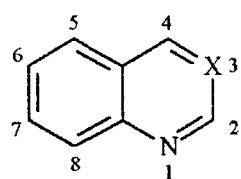
Le déroulement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60 Å MERCK.

Les analyses H.P.L.C. chirales ont été réalisées sur un chromatographe SHIMADZU équipé d'une colonne CHIRACEL OD 250 × 4,6 mm et d'un détecteur UV.

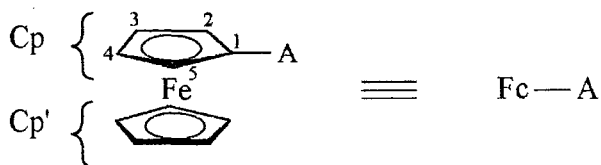
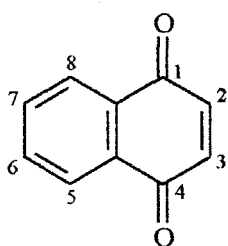
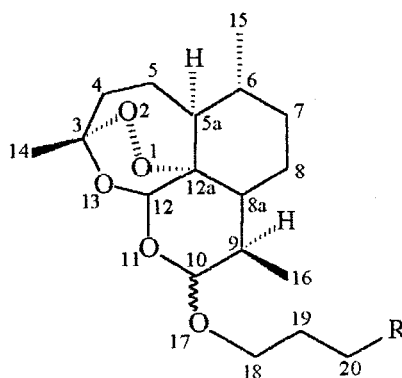
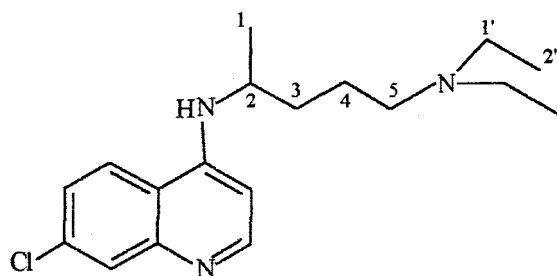
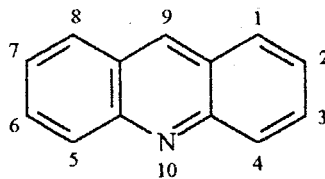
Les pouvoirs rotatoires  $\alpha_D$  ont été mesurés grâce à un polarimètre PERKIN-ELMER 241, en utilisant la lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm).

Les concentrations sont données en  $\text{gcm}^{-3}$ .

La numérotation des molécules utilisées dans cette partie est la suivante :



X = CH ou N



**ANALOGUES FERROCENIQUES DE  
SCHIZONTOCIDES**



## I- LES AMINO-4-QUINOLEINES

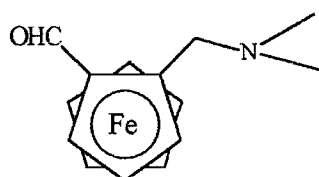
### A- STRUCTURES EXPLOITEES

#### 1- Analogues de la Chloroquine

a- Modification de la chaîne alcoylaminée

#### 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde

1c



$M = 271 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile brune.

#### Mode opératoire n°1 :

Sous atmosphère d'azote, une solution de *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)-amine (486 mg ; 2 mM) dans 20 ml d'éther diéthylique anhydre est traitée avec 1,8 ml (3 mM) de *t*-butyllithium ( $C = 1,7 \text{ M}$ ). La métallation est accomplie après 1h à température ambiante 360  $\mu\text{l}$  (4,7 mM) de *N,N*-diméthylformylamide sont alors ajoutés. La mixture est abandonnée pendant 15 min. à température ambiante, puis hydrolysée et extraite avec 2 x 40 ml d'éther. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , puis évaporées pour donner une huile brune qui est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice. L'élution avec éther diéthylique 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1 donne 510 mg (1,88 mM) de 2-(*N,N*-diméthylamino-méthyl)ferrocène-carbaldéhyde.

$R = 94\%$ .

RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3$

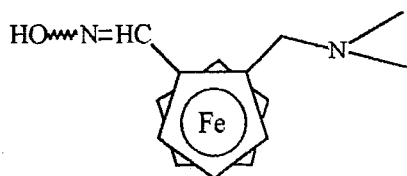
10,10 ppm : CHO (s) ; 4,81 ppm : 1H Cp (m) ; 4,61 ppm : 1H Cp (m) ; 4,56 ppm : 1H Cp (m) ; 4,21 ppm : Cp' (s) ; 3,85 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 13,10 \text{ Hz}$ ) ; 3,35 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 13,12 \text{ Hz}$ ) ; 2,23 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s)

SM m/e

dep ei (%)

271 :  $M^+$  (68) ; 256 :  $(M - CH_3)^+$  (49) ; 242 :  $(M - CHO)^+$  (25) ; 227 :  $(M - N(CH_3)_2)^+$  (39) ; 198 :  $(M - (N(CH_3)_2 + CHO))^+$  (48) ; 163 :  $(M - (HN(CH_3)_2 + Cp))^+$  (55) ; 121 :  $CpFe^+$  (100) ; 95 :  $C_3H_3Fe^+$  (15) ; 58 :  $CH_2N(CH_3)_2^+$  (77) ; 56 :  $Fe^+$  (76).

**2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime**

**1d**M = 286  $g\ mol^{-1}$ .

Cristaux orange : F = 106-108°C.

**Mode opératoire n°2 :**

Une solution d'hydroxyde de sodium (0,92 g ; 23,1 mM) dans l'eau (2 ml) est ajoutée à une mixture de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde (1,9 g ; 7 mM) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,78 g ; 11,2 mM) dans l'éthanol (20 ml). La solution résultante est portée à reflux pendant 2h, puis hydrolysée (30 ml d'eau). La phase aqueuse est neutralisée par un courant de  $CO_2$  gazeux et extraite avec du dichlorométhane (3 × 40 ml). Après séchage sur  $Na_2SO_4$ , la phase organique est évaporée et donne 1,94 g (6,8 mM) de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime.

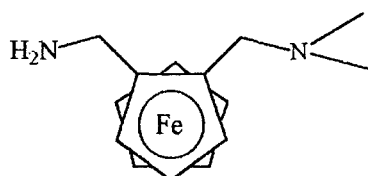
R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H :  $CDCl_3$ 

8,03 ppm : CH=N (s) ; 4,54 ppm : 1H Cp (m) ; 4,35 ppm : 1H Cp (m) ; 4,29 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : Cp' (s) ; 3,85 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,07 Hz) ; 3,33 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,07 Hz) ; 2,22 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei (%)

286 :  $M^+$  (21) ; 269 :  $(M - OH)^+$  ; 226 ; 176 ; 163 ; 121 ; 95 ; 58 ; 56.**2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine****1e**M = 272  $\text{g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

**Mode opératoire n°3 :**

Ajouter goutte à goutte 1,94 g (6,8 mM) de 2-(N,N-diméthylamino méthyl)ferrocènealdéhyde-oxime dans le THF anhydre (10 ml) à une suspension de  $\text{LiAlH}_4$  (0,98 g ; 25,8 mM) dans le THF anhydre (10 ml) à température ambiante et porter à reflux pendant 6h. La solution refroidie est diluée avec de l'éther diéthylique, lavée avec une solution aqueuse saturée en  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 30$  ml) et séchée sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Après évaporation des solvants 1,76 g (6,46 mM) de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthylamine sont obtenus.

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ 

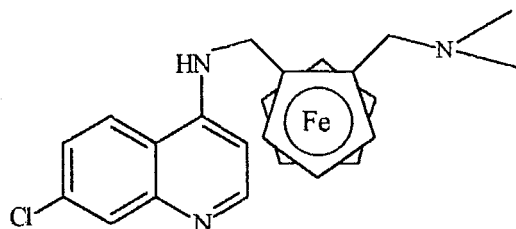
4,13 ppm : 1H Cp (m) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,04 ppm : Cp' (s) ; 4,01 ppm : 1H Cp (m) ; 3,65 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 3,61 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 3,44 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 2,87 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 2,14 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei (%)

272 :  $M^+$  (42) ; 255 :  $(M - \text{NH}_3)^+$  (14) ; 227 :  $(M - \text{HNMe}_2)^+$  (49) ; 199 ; 161 ; 134 ; 121 ; 77 ; 58 ; 56.



**7-chloro-4-[2-(*N,N*'-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine****1**M = 433,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 193-195°C.

**Mode opératoire n°4 :**

Dans un ballon de 25 ml, muni d'une tubulure latérale : 408 mg de [2-(*N,N*'-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine (1,5 mM), 1,49 g de 4,7-dichloroquinoléine (7,5 mM), 2 ml de triéthylamine (14,4 mM) et 415 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mM) sont dissous sous azote dans 4 ml de *N*-méthyl-2-pyrrolidinone. Le mélange est chauffé à 135°C pendant 4h, puis lavé avec une solution d'acide citrique à 5%. La phase aqueuse obtenue est saturée en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, et extraite avec 20 ml d'éther diéthylique. Cette phase organique est alors lavée 10 fois avec une solution saturée (20 ml) en NaCl. Après séchage de la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, une huile brune est obtenue. Celle-ci est purifiée sur colonne chromatographique de silice 60 Å, en utilisant comme mélange éluant : acétate de méthyle 5 / éther de pétrole 4 / triéthylamine 1. Un solide jaune est obtenu (0,9 mM ; 390 mg).

R = 60%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,53 ppm : H2 (d : J = 5,39 Hz) ; 7,91 ppm : H8 (d : J = 2,14 Hz) ; 7,61 ppm : H5 (d : J = 8,96 Hz) ; 7,26 ppm : H6 (dd : J = 2,14 et 8,96 Hz) ; 6,46 ppm : H3 (d : J = 5,39 Hz) ; 4,35 ppm : 1CHND (d : J = 13,12 Hz) ; 4,28 ppm : 1H Cp (m) ; 4,17-4,15 ppm : 1H Cp et 1CHND (m) ; 4,15 ppm : Cp' (s) ; 4,09 ppm : 1H Cp (m) , 3,80 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,57 Hz) ; 2,88 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,57 Hz) ; 2,22 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN  $^{13}\text{C}$  : DEPT et Corrélation C-H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

152,2 ppm : C2 ; 150,1 : C4 ; 149,3 ppm : C10 ; 134,6 ppm : C7 ; 128,3 ppm : C8 ; 124,7 ppm : C6 ; 122,5 ppm : C5 ; 117,9 ppm : C9 ; 98,9 ppm : C3 ; 83,9 ppm :  $2\text{C}^{\text{IV}} \text{Cp}$  ; 71,4 ppm : CH Cp ; 70,5 ppm : CH Cp ; 69,2 ppm : Cp' ; 65,9 ppm : CH Cp ; 58,0 ppm :  $\text{CH}_2\text{NMe}_2$  ; 44,9 ppm :  $\text{CH}_3$  ; 42,5 ppm :  $\text{CH}_2\text{ND}$ .

SM m/e

dep ei (%)

435 :  $\text{M}^{+37}\text{Cl}$  (5) ; 433 :  $\text{M}^{+35}\text{Cl}$  (17) ; 390 :  $(\text{M} - \text{HNMe}_2)^{+37}\text{Cl}$  (32) ; 388 :  $(\text{M} - \text{HNMe}_2)^{+35}\text{Cl}$  (100) ; 271 :  $^+\text{H}_2\text{CFcCH}_2\text{NMe}_2$  (5) ; 256 : (4) ; 213 : (6) ; 134 : (4) ; 121 : (6) ; 91 : (14) ; 58 : (11).

MALDI TOF matrice : dnb

436 :  $\text{MH}^{+37}\text{Cl}$  ; 434 :  $\text{MH}^{+35}\text{Cl}$  ; 397 ; 391 :  $(\text{M} - \text{NMe}_2)^{+37}\text{Cl}$  ; 389 :  $(\text{M} - \text{NMe}_2)^{+35}\text{Cl}$ .

I.R. (KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  :

3680 ; 3420 ; 3020 ; 2400 ; 1220 ; 930 ; 750 ; 670.

U.V. ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$  :

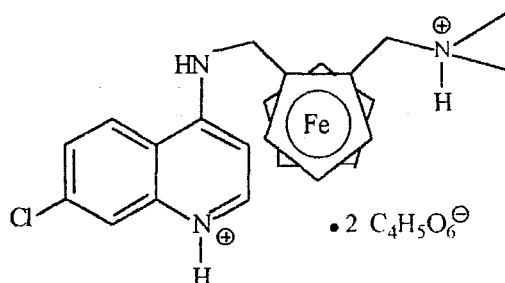
334 ; 255 ; 217.

Analyse :

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClFe}$	C	H	N
calculé %	63,67	5,54	9,69
mesuré %	63,69	5,86	9,48

**ditartrate de 7-chloro-4-[2-( $N',N'$ -diméthylammoniométhyl)- $N$ -ferrocénylméthyl-  
amino]quinoléin-1-ium**

**1f** .  $2\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6^-$



$M = 733,5 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes.

Mode opératoire n°5 :

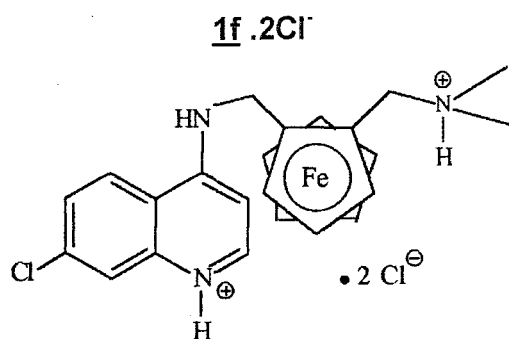
Dans un erlen de 50 ml, à une solution de 7-chloro-4-[2-(*N',N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine (50 mg ; 0,12 mM) en solution dans l'acétone anhydre (15 ml) est additionnée, goutte à goutte sous agitation magnétique, une solution d'acide L(+)-tartrique (36 mg ; 0,24 mM) dans l'acétone anhydre (20 ml). Un solide jaune précipite. La solution est laissée à température ambiante pendant 2 heures. Elle est ensuite filtrée sur verre fritté. Les cristaux obtenus sont lavés à l'éther diéthylique, puis séchés. Le solide résultant (79 mg ; 0,11 mM) est parfaitement soluble dans l'eau.

R = 90%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{D}_2\text{O}$ 

8,40 ppm : H2 (d : J = 7,08 Hz) ; 8,18 ppm : H5 (d : J = 9,01 Hz) ; 7,92 ppm : H8 (s) ; 7,67 ppm : H6 (d : J = 9,01 Hz) ; 6,98 ppm : H3 (d : J = 7,08 Hz) ; 4,75 - 4,33 ppm : Fc et 2  $\text{CH}_2$  (m) ; 4,31 ppm : 4H CH tartrate (s) ; 2,85 ppm :  $\text{CH}_3$  (s) ; 2,75 ppm :  $\text{CH}_3$  (s).

**dichlorure de 7-chloro-4-[2-(*N',N'*-diméthylammoniométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléin-1-ium**



M = 506,5  $\text{g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes.

Mode opératoire n°5 bis :

Dans un erlen de 50 ml, à une solution de 7-chloro-4-[2-(*N',N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine (50 mg ; 0,12 mM) en solution dans l'éther diéthylique anhydre (30 ml) est additionnée en excès, goutte à goutte sous agitation magnétique, une solution commerciale d'acide chlorhydrique dans

l'éther diéthylique (C = 1.0 M). Un solide jaune précipite. La solution est laissée à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant et l'excès d'acide sont évaporés sous pression réduite. Le solide résultant (54 mg ; 0,11 mM) est parfaitement soluble dans l'eau.

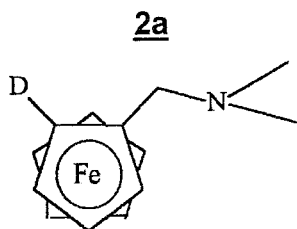
R = 90%.

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-*d*6

14,59 ppm : H quinoléi-1-ium (m) ; 10,69 ppm : NH<sup>+</sup> (m) ; 10,32 ppm : NH (m) ; 9,00 ppm : 1H Q (m) ; 8,55 ppm : 1H Q (m) ; 8,11 ppm : 1H Q (m) ; 7,70 ppm : 1H Q (m) ; 7,12 ppm : 1H Q (m) ; 4,69 ppm : 1H Cp (m) ; 4,61 ppm : 1H Cp (m) ; 4,48 ppm : 1H Cp (m) ; 4,26 ppm : Cp' (s) ; 2,67 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

*Molécule doublement marquée par du deutérium*

**N,N-diméthyl-(2-deuterioferrocénylméthyl)amine**



M = 244 g mol<sup>-1</sup>.

Huile marron.

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,43 g (10 mM) de N,N-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine

9 ml (15 mM) de *t*-butyllithium

0,4 ml (20 mM) d'oxyde de deutérium

La deutération s'effectue avec un rendement de 90%. Les composés deutéré et non deutéré n'ont pu être séparés.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

4,16 ppm : 1H Cp (m) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) et Cp' (s) ; 3,28 ppm : CH<sub>2</sub> (s) ;

2,17 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN<sup>13</sup>C : CDCl<sub>3</sub>

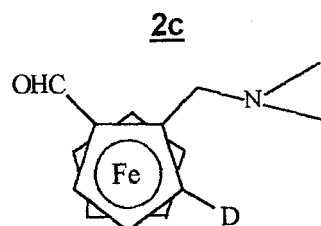
83,2 ppm : C<sup>IV</sup> ; 70,1ppm : CH ; 68,5ppm : CH ; 67,9 ppm : CH ; 59,1 ppm : CH<sub>2</sub> ; 44,7ppm : 2CH<sub>3</sub>.

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

244 : M<sup>+</sup> ; 200 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

**3-deuterio-2-[(N,N-diméthylamino)méthyl]ferrocène-carbaldéhyde**



MW = 272 gmol<sup>-1</sup>.

Huile brune

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,44 g (10 mM) de *N,N*-diméthyl-(2-deuterioferrocénylméthyl)amine

9 ml (15 mM) de *t*-butyllithium

1,53 ml (20 mM) de *N,N*-diméthylformylamide

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : acétate de méthyle 7,5 / hexane 2 / triéthylamine 0,5

R = 87%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

10,10 ppm : CHO (s) ; 4,78 ppm : 1H Cp (m) ; 4,56 ppm : 1H Cp (m) ; 4,22 ppm : Cp' (s) ; 3,83 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,97 Hz) ; 3,35 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,96 Hz) ; 2,23 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN<sup>13</sup>C : CDCl<sub>3</sub>

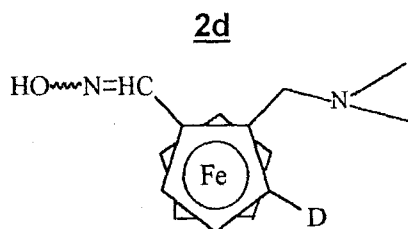
193,3 ppm : CH ; 86,5 ppm : C<sup>IV</sup> ; 77,7 ppm : C<sup>IV</sup> ; 75,8 ppm : C<sup>IV</sup> ; 71,8 ppm : CH ; 70,3 ppm : CH ; 70,2 ppm : 5CH ; 56,5 ppm : CH<sub>2</sub> ; 44,8 (ppm : 2CH<sub>3</sub>

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

272 : M<sup>+</sup> ; 243 : (M - CHO)<sup>+</sup> ; 228 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

**3-deuterio-2-[(N,N-diméthylamino)méthyl]ferrocène-carbaldéhyde-oxime**



M = 286 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orange : F = 96-97°C.

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

2,09 g (7 mM) de 3-deuterio-2-[(N,N-diméthylamino)méthyl]ferrocène-carbaldéhyde

1,01 g (23,1 mM) d'hydroxyde de sodium

0,86 g (11,2 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

8,02 ppm : CH=N (s) ; 4,53 ppm : 1H Cp (m) ; 4,30 ppm : 1H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 3,95 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,84 Hz) ; 3,37 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,85 Hz) ; 2,29 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN<sup>13</sup>C : CDCl<sub>3</sub>

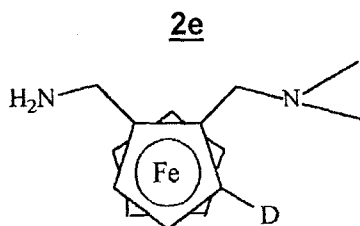
148,0 ppm : CH ; 81,6 ppm : C<sup>IV</sup> ; 77,3 ppm : C<sup>IV</sup> ; 69,9 ppm : C<sup>IV</sup> ; 69,8 ppm : 5CH ; 68,9 : CH ; 67,7 ppm : CH ; 56,5 ppm : CH<sub>2</sub> ; 44,2 ppm : CH<sub>3</sub>.

MS m/e

MALDI TOF matrice : thap

287 : M<sup>+</sup> ; 270 : (M - OH)<sup>+</sup> ; 243 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 226 : [M - (NMe<sub>2</sub> + OH)]<sup>+</sup>.

**3-deuterio-2-[(N,N-diméthylamino)méthyl]ferrocényl]méthylamine**



M = 272 g mol<sup>-1</sup>.

Huile marron.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :

628 mg (2 mM) de 3-deuterio-2-[(*N,N*-diméthylamino)méthyl]ferrocène-carbaldéhyde-oxime

289 mg (7,6 mM) de  $\text{LiAlH}_4$

R = 98%

RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,13 ppm : 1H Cp (d: J = 2,37 Hz) ; 4,05 ppm : Cp' (s) ; 4,02 ppm : 1H Cp (d: J = 2,40 Hz) ; 3,70 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 14,15 Hz) ; 3,61 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 13,09 Hz) ; 3,45 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,96 Hz) ; 2,88 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d J = 12,54 Hz) ; 2,17 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN<sup>13</sup>C :  $\text{CDCl}_3$

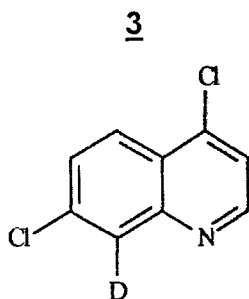
83,1 ppm : C<sup>IV</sup> ; 68,7 ppm : 5CH ; 68,1 ppm : CH ; 65,6 ppm : CH ; 58,0 ppm : CH<sub>2</sub> ; 44,9 ppm : CH<sub>3</sub> ; 40,5 ppm : CH<sub>2</sub>.

SM m/e

MS MALDI TOF matrice thap

274 : (MH)<sup>+</sup> ; 257 : (M - NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; 230 (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

### 8-deuterio-4,7-dichloroquinoléine



M = 201,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux blancs : F= 84-86°C.

Dans un tube scellé, 500mg (2,5 mM) de 4,7-dichloroquinoléine sont dissous dans 7 ml d'un mélange : acide sulfurique deutéré / oxyde de deutérium (9 :1). La mixture est ensuite chauffée à 180°C pendant 4 heures. Après refroidissement, la base est réisolée par traitement avec NaOH en excès, puis extraction au dichlorométhane (2 × 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant un solide blanc est obtenu (495 mg).

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,78 ppm : H2 (d : J = 4,72 Hz) ; 8,16 ppm : H5 (d : J = 8,98 Hz) ; 7,59 ppm : H6 (d : J = 8,98 Hz) ; 7,48 ppm : H3 (d : J = 4,73 Hz).

RMN<sup>13</sup>C : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

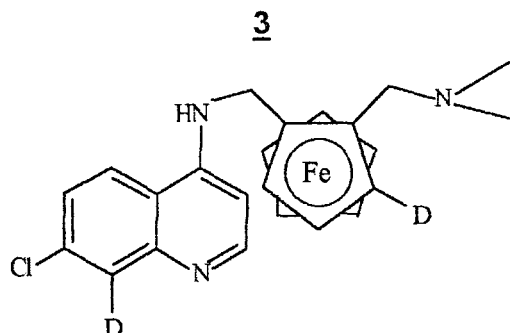
150,9 ppm : CH 2 ; 149,3 ppm : C<sup>IV</sup> 4 ; 142,6 ppm : C<sup>IV</sup> 10 ; 136,4 ppm : C<sup>IV</sup> 7 ; 128,6 ppm : CH 6 ; 125,5 ppm : CH 5 ; 124,9 ppm : C<sup>IV</sup> 9 ; 121,4 ppm : CH 3.

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

203 : (MH <sup>37</sup>Cl<sup>37</sup>Cl)<sup>+</sup> ; 201 : (MH <sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup> ; 199 (MH <sup>35</sup>Cl<sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup> ; 191 ; 169.

**8-deuterio-7-chloro-4-[(3-deuterio-2-N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]-méthyl}aminoquinoléine**



M = 435,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orangés: F = 198-200°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

0,13 g (0,48 mmol) de 8-deuterio-4,7-dichloroquinoléine

0,48 g (2,41 mmol) de 3-deuterio-2-[(N,N-diméthylamino)méthyl]ferrocényl-méthylamine

2 ml (14,4 mmol) de triéthylamine

0,33 g (2,38 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

5ml de N-méthylpyrrolidin-2-one

purification : colonne chromatographique de gel de Silice

mélange éluant : acétate de méthyle 4,5 / hexane 5 / triethylamine 0,5

R = 44%.



RMN  $^2\text{H}$  :  $\text{CHCl}_3$

7,93 ppm: D8 de la quinoléine (s) ; 4,17 ppm: D3 du Cp(s).

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,53 ppm: H2 (d : J = 5,39 Hz) ; 7,61 ppm: H5 (d : J = 8,96 Hz) ; 7,27 ppm: H6 (d : J = 8,95 Hz) ; 6,46 ppm : H3 (d : J = 5,36 Hz) ; 4,38 ppm : 1CHND (d : J = 12,99 Hz) ; 4,27 ppm : 1H Cp (d : J = 2,33 Hz) ; 4.14 ppm : 1CHND (m) et Cp' (s) ; 4.08 ppm : 1H Cp (d : J = 2,38 Hz) ; 3,78 ppm : 1CHN (d : J = 12,57 Hz) ; 2,88 ppm : 1CHN (d : J = 12,56 Hz) ; 2,22 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

RMN  $^{13}\text{C}$  et Corrélation  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

152,1 ppm : C2 ; 150,3 : C4 ; 149,3 ppm : C10 ; 134,4 ppm : C7 ; 124,7 ppm : C6 ; 122,2 ppm : C5 ; 117,9 ppm : C9 ; 98,9 ppm : C3 ; 83,9 ppm : 2C<sup>IV</sup> Cp ; 71,4 ppm : CH/CD 3' Cp ; 70,5 ppm : CH 4' Cp ; 69,2 ppm : Cp' ; 65,9 ppm : CH 5' Cp ; 58,0 ppm : CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> ; 44,9 ppm : CH<sub>3</sub> ; 42,5 ppm : CH<sub>2</sub>ND.

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

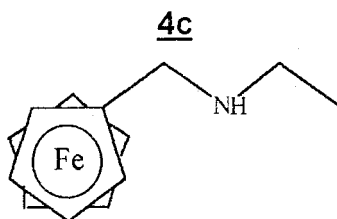
438 : (MH)<sup>+</sup>  $^{37}\text{Cl}$  ; 436 : (MH)<sup>+</sup>  $^{35}\text{Cl}$  ; 392 : (M-NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>  $^{37}\text{Cl}$  ; 390 : (M-NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>  $^{35}\text{Cl}$  ; 257 ; 214 ; 199.

Analyse :

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{D}_2\text{N}_3\text{FeCl}$	C	H	N
calculé %	63,37	5,05	9,64
mesuré %	63,32	5,11	9,43

b- Modification des substituants de l'azote terminal par un groupement ferrocénylméthyle

**N-éthyl(ferrocénylméthyl)amine**



M = 243  $\text{gmol}^{-1}$ .

Huile brune.

Dans un ballon de 50 ml, 1 g (4,7 mM) de ferrocène-carbaldéhyde sont dissous dans 20 ml d'éther diéthylique sec à température ambiante sous azote. 4,4 ml d'éthylamine (9,4 mM) en solution dans le tétrahydrofurane (C = 2 M) sont additionnés goutte à goutte. La solution est laissée à température ambiante pendant 1 heure.

Les solvants sont évaporés. L'huile récupérée est dissoute dans 20 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et 1g (2,82 mM) de NaBH<sub>4</sub> est ajouté par petites quantités. Après une heure de réaction, le milieu est hydrolysé avec 20 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 ml d'éther diéthylique, les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La N-éthyl(ferrocénylméthyl)amine est obtenue sous forme d'huile brune (1,14 g; 4,7 mM).

R = 98%

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

4,19 ppm : 2H Cp (m) ; 4,12 ppm : Cp' (s) ; 4,11 ppm : 2H Cp (m) ; 3,53 ppm : CH<sub>2</sub>NDR (s) ; 2,68 ppm : CH<sub>2</sub> (q : J = 7,10 Hz) ; 1,12 ppm : CH<sub>3</sub> (t : J = 7,10 Hz).

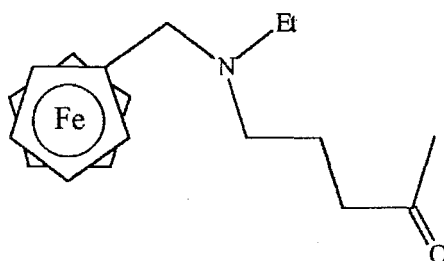
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

243 : M<sup>+</sup> ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

**5-(N-éthyl-N-ferrocénylméthylamino)pentan-2-one**

**4d**



M = 299 g mol<sup>-1</sup>.

Huile brune.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

500 mg (2,06 mM) de *N*-éthyl(ferrocénylméthyl)amine

285 mg (2,06 mM) de  $K_2CO_3$

240  $\mu$ l (2,06 mM) de 5-chloropentan-2-one

2 ml de *N*-méthylpyrrolidin-2-one.

125°C pendant 6 heures

La 5-(*N*-éthyl-*N*-ferrocénylméthylamino)pentan-2-one est purifiée sur colonne chromatographique de silice 60 Å, avec pour mélange éluant : éther de pétrole 9 / triéthylamine 1. Une huile brune est obtenue (223 mg, 0,69 mM).

R= 39%.

RMN  $^1H$  :  $CDCl_3 + D_2O$

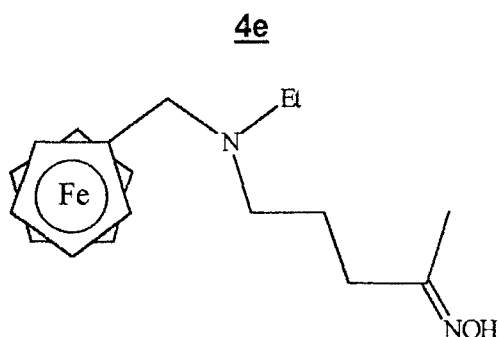
4,13 ppm : 2H Cp (m) ; 4,11 ppm : Cp' (s) ; 4,09 ppm : 2H Cp (m) ; 3,46 ppm :  $CH_2Fc$  (s) ; 2,41 ppm :  $CH_2$  2' (t : J = 7,10 Hz) ; 2,41 ppm :  $CH_2$  5 (t : J = 7,00 Hz) ; 2,31 ppm :  $CH_2$  3 (t : J = 7,10 Hz) ; 2,12 ppm :  $CH_3$  1 (s) ; 1,72 ppm :  $CH_2$  4 (q : J = 7,20 Hz) ; 1,00 ppm :  $CH_3$  1' (t : J = 7,00 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

299 :  $M^+$  ; 315 ; 273 ; 199.

**5-(*N*-éthyl-*N*-ferrocénylméthylamino)pentan-2-one-oxime**



$M = 342 \text{ gmol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes.

Mode opératoire n°4 modifié :

67 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,96 mM) et 81 mg de soude (2 mM) sont dissous dans un minimum d'eau distillée. 200 mg (0,61 mM) de 5-(*N*-éthyl-*N*-ferrocénylméthylamino)pentan-2-one, en solution dans l'éthanol absolu (10 ml), sont

additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 2 h 30, puis hydrolysé avec 10 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 20 ml de dichlorométhane. Les fractions organiques sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'oxime est obtenue sous forme de solide jaune (0,208 mg ; 0,61 mM).

R = 99%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

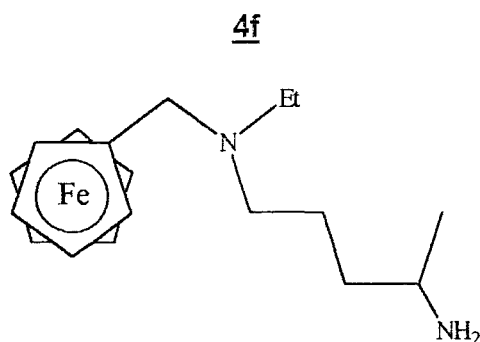
4,14 ppm : 2H Cp (m) ; 4,11 ppm : 2H Cp'et Cp (m) ; 3,53-3,50 ppm : CH<sub>2</sub>Fc syn et anti (2s) ; 2,43 ppm : CH<sub>2</sub> **5** (m) ; 2,35 ppm : CH<sub>2</sub> **2'** (m) ; 2,15 ppm : CH<sub>2</sub> **3** (m) ; 1,87-1,86 ppm : CH<sub>3</sub> **1** syn et anti (2s) ; 1,69 ppm : CH<sub>2</sub> **4** (m) ; 1,04 ppm : CH<sub>3</sub> **1'** (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

342 : M<sup>+</sup> ; 199.

**5-(N-éthyl-N-ferrocénylméthylamino)pentan-2-amine**



M = 328 g mol<sup>-1</sup>.

Huile brune.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :

77 mg (1,93 mM) de LiAlH<sub>4</sub>

200 mg (0,58 mM) de 5-(N-éthyl-N-ferrocénylméthylamino)pentan-2-one-oxime

reflux pendant 3 h 30

une huile brune est obtenue (187 mg ; 0,57 mM).

R = 98%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,15 ppm : 2H Cp (m) ; 4,11 ppm : 2H Cp' et Cp (m) ; 3,50 ppm :  $\text{CH}_2\text{Fc}$  (s) ;  
 2,86 ppm : CH **2** (m) ; 2,43 ppm :  $\text{CH}_2$  **2'** (q : J = 7,10 Hz) ; 2,33 ppm :  $\text{CH}_2$  **5** (t  
 : J = 7,60 Hz) ; 1,45 ppm :  $\text{CH}_2$  **4** (m) ; 1,28 ppm :  $\text{CH}_2$  **3** (m) ; 1,04 ppm :  $\text{CH}_3$   
**1** et  $\text{CH}_3$  **1'** (m).

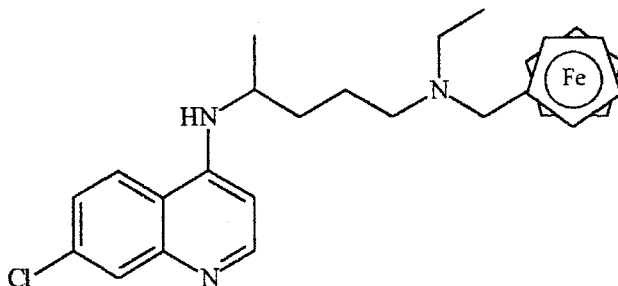
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

328 :  $\text{M}^+$  ; 203 ; 199.

**7-chloro-4-N-[(4-N'-éthyl-N'-ferrocénylméthyl)amino]-1-méthylbutylamino]-**  
**quinoléine**

**4**



MW = 489,5  $\text{g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes :F = 117-118°C.

Mode opératoire n°4 , réactifs utilisés :

505 mg (1,5 mM) de 5-(N-éthyl-N-ferrocénylméthylamino)pentan-2-amine

595 mg (3 mM) de 4,7-dichloroquinoléine

415 mg (3 mM) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$

115°C pendant 3h

purification : colonne chromatographique de silice

mélange éluant : acétate de méthyle 5 / hexane 4 / triéthylamine 1.

R = 10%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,50 ppm : H2 (d : J = 5,40 Hz) ; 7,95 ppm : H8 (d : J = 2,10 Hz) ; 7,65 ppm :  
 H5 (d : J = 8,90 Hz) ; 7,32 ppm : H6 (dd : J = 2,00 et 8,90 Hz) ; 6,40 ppm : H3

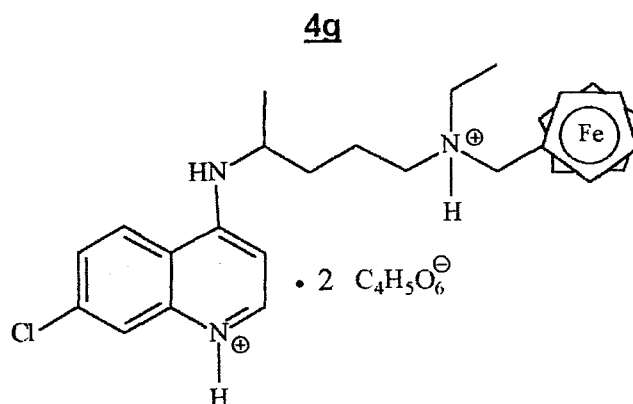
(d : J = 5,50 Hz) ; 4,10 ppm : Cp et Cp'(m) ; 3,66 ppm : CH 2 (m) ; 3,46 ppm : CH<sub>2</sub>Fc (s) ; 2,40 ppm : CH<sub>2</sub> 2' et CH<sub>2</sub> 5 (m) ; 1,60 ppm : CH<sub>2</sub> 3 et CH<sub>2</sub> 4 (m) ; 1.29 ppm : CH<sub>3</sub> 1 (d : J = 6,30 Hz) ; 1,05 ppm : CH<sub>3</sub> 1' (t : J = 6,40 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

492 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 490 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 414 ; 341 ; 297 ; 292 ; 283 ; 243 ; 199.

**ditartrate de 7-chloro-4-N-[(4-N'-éthyl-N'-ferrocénylméthyl)ammonio-1-méthylbutylamino]-quinoléin-1-ium**



MW = 789,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes.

La 7-chloro-4-N-[(4-N'-éthyl-N'-ferrocénylméthyl)amino-1-méthylbutylamino]-quinoléine cristallise avec deux molécules d'acide (+)-L tartrique dans l'acétone pour donner un solide jaune-paille (qui est parfaitement soluble dans l'eau).

R = 90%.

RMN <sup>1</sup>H : D<sub>2</sub>O

8,33 ppm : H2 (d : J = 7,00 Hz) ; 8,29 ppm : H5 (d : J = 9,70 Hz) ; 7,94 ppm : H 8 (s) ; 7,72 ppm : H6 (d : J = 9,00 Hz) ; 6,85 ppm : H3 (d : J = 6,60 Hz) ; 4,14 ppm : Cp'(s) ; 4,49-4,10 : 4H Cp, CH<sub>2</sub>Fc et CH 2 (m) ; 3,07 ppm : CH<sub>2</sub> 2' et CH<sub>2</sub> 5 (m) ; 1,75 ppm : CH<sub>2</sub> 3 et CH<sub>2</sub> 4 (m) ; 1,38 ppm : CH<sub>3</sub> 1 (d : J = 5,70 Hz) ; 1,30 ppm : CH<sub>3</sub> 1' (t : J = 6,10 Hz).

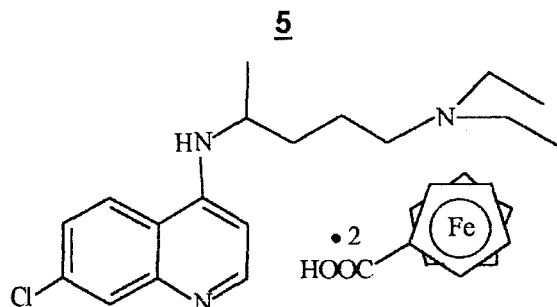
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

492 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 490 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

## 2- Formation d'un sel entre la Chloroquine et l'acide ferrocène-carboxylique

### diferrocèncarboxylate de Chloroquinium



$M = 730,5 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux orange.

Dans un erlen de 50ml, à une solution de Chloroquine (64 mg ; 0,2 mM) dans l'éther diéthylique (20ml) est additionnée, goutte à goutte sous agitation magnétique, une solution d'acide ferrocèncarboxylique dans l'éther diéthylique (30 ml). L'ajout d'éther de pétrole provoque la précipitation d'un solide rouge. Après filtration, le solide est repris dans l'acétate de méthyle, puis le solvant est évaporé. 130 mg (0,17 mM) de diferrocèncarboxylate de Chloroquinium sont isolés.

R = 85%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,56 ppm : H2 (d : J = 5,63 Hz) ; 8,22 ppm : H5 (d : J = 9,08 Hz) ; 8,03 ppm : H8 (m) ; 7,23 ppm : H6 (dd : J = 1,65 et 9,10 Hz) ; 6,39 ppm : H3 (d : J = 5,71 Hz) ; 4,83 ppm : 2H Cp (m) ; 4,34 ppm : 2H Cp (m) ; 4,23 ppm : Cp' (s) ; 3,77 ppm : CH (m) ; 3,03 ppm :  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  (q : J = 7,17 Hz) ; 2,93 ppm :  $\text{CH}_2$  5 (t : J = 6,85 Hz) ; 1,98 ppm :  $\text{CH}_2$  (m) ; 1,79 ppm :  $\text{CH}_2$  (m) ; 1,32 ppm :  $\text{CH}_3$  1 (d : J = 6,30 Hz) ; 1,23 ppm :  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  (t : J = 7,29 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

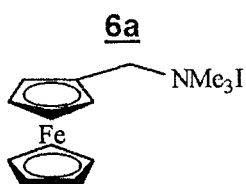
ions positifs            385 :  $(\text{CQH})^+ \text{ } ^{37}\text{Cl}$ ; 383 :  $(\text{CQH})^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$ .

ions négatifs            173 :  $\text{FcCOO}^-$ .

### 3- Dérivés de la Chloroquine

a- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur l'azote endocyclique de la quinoléine

#### iodure de *N,N,N*-triméthyl(ferrocénylméthyl)ammonium



M = 385 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orange.

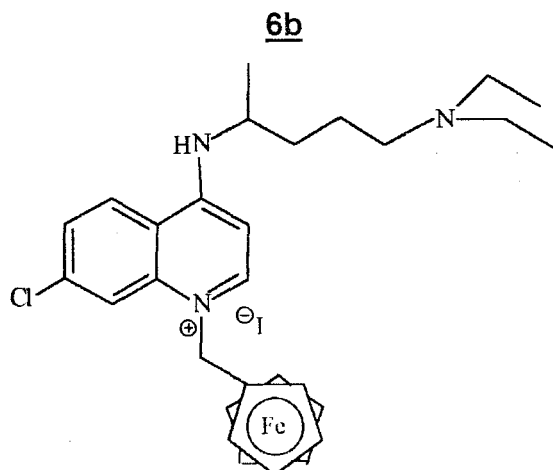
10 ml d'iodure de méthyle (164 mM) sont additionnés à 700 mg de *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine (2,88 mM) en solution dans 20 ml d'acétonitrile. La solution est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure, puis le solvant et l'excès d'iodure de méthyle sont évaporés sous pression réduite. Un solide orange est isolé (1,10 g ; 2,86 mmol).

R = 99%.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*6

4,49 ppm : 2H Cp (m) ; 4,37 ppm : 2H Cp (m) ; 4,24 ppm : Cp' (s) ; 2,91 ppm : NMe<sub>3</sub>I (s).

#### iodure de 7-chloro-4-[*N*-(4-*N*',*N*'-diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-1-ferrocénylméthylquinoléinium





$M = 645,5 \text{ gmol}^{-1}$ .

Huile orange.

Une mixture de Chloroquine (960 mg ; 3 mM), 1,10 g d'iodure de *N,N,N*-triméthyl(ferrocénylméthyl)ammonium (2,86 mM) et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (802 mg ; 5,8 mM) est chauffée dans l'acétonitrile (20 ml) à 95°C pendant 45h. Le solide est séparé par filtration, puis lavé avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le filtrat est évaporé à sec. L'huile obtenue est mélangée avec 30 ml d'éther éthylique, 20 ml d'eau et 3 ml d' $\text{H}_3\text{PO}_4$ . La phase aqueuse est lavée avec 2 x 15 ml d'éther diéthylique, puis rendue basique (pH = 10) par ajout de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Elle est enfin extraite avec 2 x 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4 / acétone 5 / triéthylamine 1. Une huile orange est obtenue (1,023 g ; 1,58 mM).

R = 55%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,91 ppm : H5 (d : J = 8,86 Hz) ; 7,99 ppm : H2 (m) ; 7,69 ppm : H8 (m) ; 7,40 ppm : H6 (dd : J = 2,06 et 8,90 Hz) ; 6,40 ppm : H3 (d : J = 7,94 Hz) ; 5,21 ppm :  $\text{CH}_2\text{-Fc}$  (s) ; 4,34 ppm : 2 H Cp (m) ; 4,29 ppm : Cp' (s) ; 4,26 ppm : 2H Cp (m) ; 3,78 ppm : CH 2 (m) ; 2,49 ppm :  $2\text{CH}_2$  2' (q : J = 7,30 Hz) ; 2,43 ppm :  $\text{CH}_2$  5 (t : J = 7,30 Hz) ; 1,92 ppm : 1CH 3 (m) ; 1,71 ppm : 1CH 3 (m) ; 1,56 ppm :  $\text{CH}_2$  4 (m) ; 1,36 ppm :  $\text{CH}_3$  1 (d : J = 6,38 Hz) ; 1,00 ppm :  $2\text{CH}_3$  1' (t : J = 7,00 Hz).

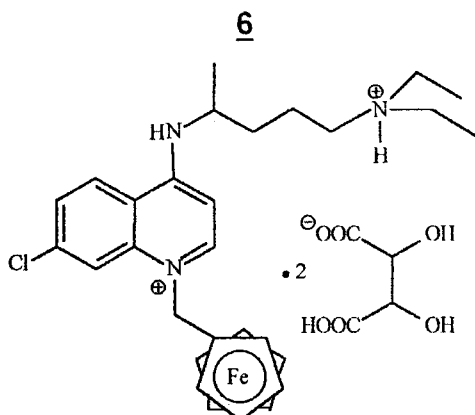
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

ions positifs            520 :  $\text{M}^{+37}\text{Cl}$  ; 518 :  $\text{M}^{+35}\text{Cl}$  ; 398 ; 322 ; 320 ; 199

ions négatifs            127 : I $^-$ .

**ditartrate de 7-chloro-4-[N-(4-N',N'-diéthylammonio)-1-méthylbutylamino]-1-ferrocénylméthylquinoléinium**



M = 818,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orangés : F <30°C.

Mode opératoire n°5, réactifs utilisés :

36 mg (0,24 mM) d'acide L(+)-tartrique

77 mg (0,12 mM) d'iodure de 7-chloro-4-[N-(4-N',N'-diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-1-ferrocénylméthylquinoléinium

R = 90%.

RMN <sup>1</sup>H : D<sub>2</sub>O

8,36 ppm : H 2 (d : J = 7,09 Hz) ; 8,22 ppm : H 5 (d : J = 9,07 Hz) ; 8,14 ppm : H 8 (s) ; 7,63 ppm : H 6 (d : J = 9,16 Hz) ; 6,80 ppm : H 3 (d : J = 7,35 Hz) ; 5,34 ppm : CH<sub>2</sub>-Fc (s) ; 4,44 ppm : Cp' (s) ; 4,31 ppm : 4H Cp et 4CH (acide tartrique) (m) ; 4,09 ppm : CH 2 (m) ; 3,13 ppm : 2CH<sub>2</sub> 2' et CH<sub>2</sub> 5 (m) ; 1,77 ppm : CH<sub>2</sub> 3 et CH<sub>2</sub> 4 (m) ; 1,36 ppm : CH<sub>3</sub> 1 (d : J = 6,41 Hz) ; 1,18 ppm : 2CH<sub>3</sub> 1' (td : J = 2,80 et 7,30 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

ions positifs 520 : M<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 518 : M<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 398 ; 322 ; 320 ; 199

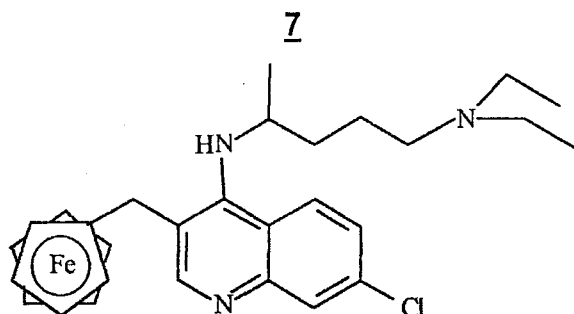
ions négatifs 149 : M<sup>-</sup> - H<sup>+</sup> acide tartrique.

Analyse :

C <sub>37</sub> H <sub>49</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	54,25	5,99	5,13
mesuré %	54,19	6,15	5,17

b- Greffage d'un groupement ferrocénylméthyle sur le noyau quinoléine en position 3

**7-chloro-4-[N-(4-N',N'-diéthylamino)-1-méthylbutylamino]-3-ferrocénylméthyl-quinoléine**



$M = 518,5 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile brune.

Dans un ballon de 25 ml, 1 g (4,1 mM) de *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)-amine et 2,62 g (8,2 mM) de Chloroquine sont dissous dans 15 ml d'acide acétique glacial et chauffés à 120°C pendant 19 heures. Après hydrolyse et extraction à l'éther éthylique, une huile jaune est obtenue. Elle est purifiée sur colonne chromatographique de silice avec comme éluant éther éthylique 3 / éther de pétrole 6 / triéthylamine 1. Une huile brune est obtenue (42 mg, 0.08 mM).

R = 2%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,57 ppm : H2 (s) ; 7,98 ppm : H8 (d : J = 2,17 Hz) ; 7,91 ppm : H5 (d : J = 9,13 Hz) ; 7,36 ppm : H6 (dd : J = 2,18 et 9,04 Hz) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,09 ppm : 4H Cp et CH 2 (m) ; 3,80 ppm :  $\text{CH}_2\text{-Fc}$  (s) ; 2,48 ppm :  $2\text{CH}_2$  2' (m) ; 2,35 ppm :  $\text{CH}_2$  5 (t : J = 7,00 Hz) ; 1,68-1,51 ppm :  $\text{CH}_2$  3 et  $\text{CH}_2$  4 (m) ; 1,12 ppm :  $\text{CH}_3$  1 (d : J = 6,30 Hz) ; 0,98 ppm :  $2\text{CH}_3$  1' (t : J = 7,00 Hz)

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

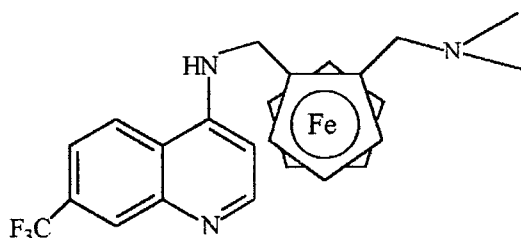
520 :  $\text{M}^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 518 :  $\text{M}^+ ^{35}\text{Cl}$ .

## B- MODIFICATION DE L'ACTIVITE EN FONCTION DE LA STRUCTURE DES AMINO-4-QUINOLEINES

### 1- Modification des substituants sur le noyau quinoléine

#### 7-trifluorométhyl-4-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)]-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine

8



$M = 467 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes :  $F = 198 - 199^\circ\text{C}$ .

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

410 mg (1,5 mM) de [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine

1160 mg (7,5 mM) de 4-chloro-7-trifluorométhylquinoléine

415 mg (3 mM) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$

$R = 40 \%$ .

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,62 ppm : H 2 (d :  $J = 5,36 \text{ Hz}$ ) ; 8,22 ppm : H 8 (s) ; 7,80 ppm : H 5 (d :  $J = 8,79 \text{ Hz}$ ) ; 7,49 ppm : H 6 (dd :  $J = 1,47$  et  $8,87 \text{ Hz}$ ) ; 6,54 ppm : H 3 (d :  $J = 5,39 \text{ Hz}$ ) ; 4,41 ppm : 1CHND (d :  $J = 13,12 \text{ Hz}$ ) ; 4,28 ppm : 1 H Cp (m) ; 4,19-4,15 ppm : 1H Cp et 1CHND (m) ; 4,15 ppm : Cp' (s) ; 4,09 ppm : 1H Cp (m) ; 3,81 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 12,55 \text{ Hz}$ ) ; 2,90 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 12,55 \text{ Hz}$ ) ; 2,24 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

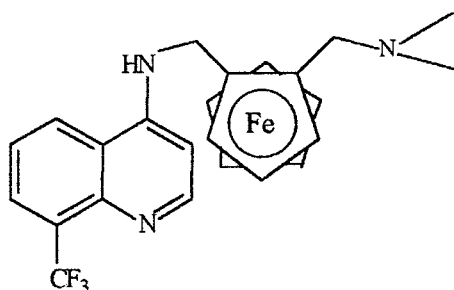
MALDI TOF matrice : dhb

468 :  $\text{MH}^+$  ; 423 :  $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2)^+$  ; 421.

Analyse :

$C_{24}H_{24}N_3ClFe$	C	H	N
calculé %	61,67	5,14	8,99
mesuré %	61,98	5,42	8,52

**8-trifluorométhyl-4-[2-(*N,N*'-diméthylaminométhyl)]-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine**

**9**M = 467  $g\ mol^{-1}$ .

Huile orange.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

410 mg (1,5 mM) de [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine

1,16 g (7,5 mM) de 4-chloro-8-trifluorométhylquinoléine

415 mg (3 mM) de  $K_2CO_3$ 

R = 47 %

RMN  $^1H$  :  $CDCl_3 + D_2O$ 

8,69 ppm : H2 (d : J = 5,40 Hz) ; 7,94 ppm : H7 (d : J = 7,28 Hz) ; 7,90 ppm : H5 (d : J = 8,54 Hz) ; 7,37 ppm : H6 (t : J = 7,82 Hz) ; 6,56 ppm : H3 (d : J = 5,43 Hz) ; 4,38 ppm : 1CHND (d : J = 13,19 Hz) ; 4,28 ppm : 1 H Cp (m) ; 4,20-4,16 ppm : 1H Cp et 1CHND (m) ; 4,15 ppm : Cp' (s) ; 4,09 ppm : 1H Cp (m) ; 3,79 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,57 Hz) ; 2,89 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,58 Hz) ; 2,22 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

468 :  $MH^+$  ; 423 :  $(M - N(CH_3)_2)^+$  ; 421.

Analyse :

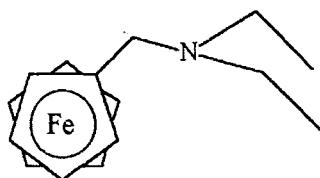
$C_{24}H_{24}N_3ClFe$	C	H	N
calculé %	61,67	5,14	8,99
mesuré %	62,13	5,42	8,48

## 2- Modification de la chaîne latérale

a- Les groupes amines tertiaires

### *N,N*-diéthyl(ferrocénylméthyl)amine

10a



$M = 271 \text{ gmol}^{-1}$ .

Huile marron.

#### Mode opératoire n°6 :

2,79 g de ferrocène (15 mM), 2,37 g de *N,N,N',N'*-tétraéthylméthylène-diamine (15 mM) et 1,3 ml d'acide phosphorique dans l'acide acétique (25 ml) sont portés à reflux pendant 5h. Après refroidissement, le ferrocène n'ayant pas réagi est extrait avec un mélange eau 7,5 / éther éthylique 3,5. De l'hydroxyde de sodium est additionné à la phase aqueuse jusqu'à basicité, puis celle-ci est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées et le solvant est évaporé. Une huile marron (1,50 g ; 5,55 mM) est récupérée.

R = 37%.

#### \* préparation de la (N,N,N',N'-tétraéthyl)méthylènediamine :

830  $\mu\text{l}$  (8 mM) de diéthylamine sont ajoutés goutte à goutte à une solution de formaldéhyde (300  $\mu\text{l}$  ; 4 mM) dans l'eau (37%) à 0°C. La mixture est mélangée à température ambiante pendant 45 minutes. Des pastilles de KOH sont ajoutées jusqu'à saturation. Après extraction et séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Le produit est distillé sous vide ( $T = 107^\circ\text{C}$  ;  $P = 17 \text{ mm Hg}$ ). 190 mg (1,2 mM) de (N,N,N',N'-tétraéthyl)méthylènediamine sont obtenus sous forme d'huile.

R = 30%

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

4,15 ppm : 2H Cp (m) ; 4,10 ppm : 2H Cp et Cp' (m) ; 3,50 ppm : CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (s) ;  
2,42 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,02 ppm : 2 CH<sub>3</sub> (m).

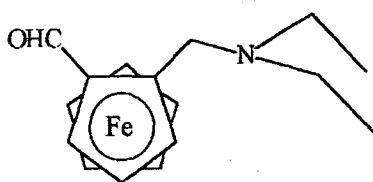
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

271 : M<sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 269 : M<sup>+</sup> (<sup>54</sup>Fe) ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 197 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>54</sup>Fe).

**2-(*N,N*-diéthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde**

**10c**



M = 299 g mol<sup>-1</sup>.

Huile brune.

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,71 g (10 mM) de *N,N*-diéthyl(ferrocénylméthyl)amine

5,6 ml (12,5 mM) de *n*-butyllithium

0,9 ml (12,5 mM) de *N,N*-diméthylformylamide

lithiation : 15h, formylation : 1h

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : acétate de méthyle 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1

R = 80%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

10,10 ppm : CHO (s) ; 4,80 ppm : 1H Cp (m) ; 4,62 ppm : 1H Cp (m) ; 4,56  
ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : Cp' (s) ; 3,85 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,20 Hz) ;  
3,40 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,20 Hz) ; 2,40 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,00 ppm :  
2CH<sub>3</sub> (m).

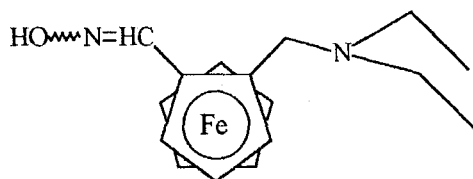
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

299 : M<sup>+</sup> ; 270 : (M - CHO)<sup>+</sup> ; 227 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O)<sup>+</sup> ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

**2-(N,N-diéthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime**

**10d**



M = 314 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orange.

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

2,09 g (7 mM) de 2-(N,N-diéthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde

1,01 g (23,1 mM) d'hydroxyde de sodium

0,86 g (11,2 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

8,03 ppm : CH=N (s) ; 4,51 ppm : 1H Cp (m) ; 4,37 ppm : 1H Cp (m) ; 4,28 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : Cp' (s) ; 3,99 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,80 Hz) ; 3,63 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,80 Hz) ; 2,55 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,05 ppm : 2CH<sub>3</sub> (m).

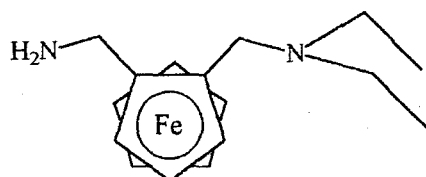
MS m/e

MALDI TOF matrice : dnb

314 : M<sup>+</sup>.

**[2-(N,N-diéthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine**

**10e**



M = 300 g mol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :



628 mg (2 mM) de 2-(*N,N*-diéthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime

289 mg (7,6 mM) de LiAlH<sub>4</sub>

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

4,13 ppm : 1H Cp (m) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,03 ppm : Cp' (s) ; 4,02 ppm : 1H Cp (m) ; 3,67 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 3,60 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 3,45 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 2,86 : ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 2,15 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,50 ppm : 2CH<sub>3</sub> (m).

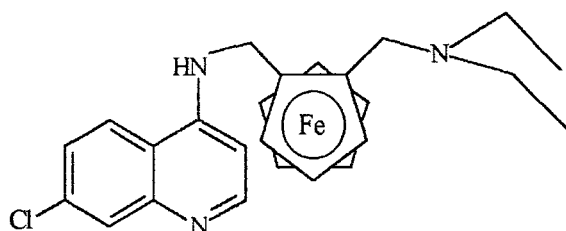
SM m/e

dep ei (%)

300 : M<sup>+</sup> ; 283 : (M - NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; 255 : (M - HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 199 ; 161 ; 134 ; 121 ; 77 ; 58 ; 56.

**7-chloro-4-[2-(*N',N'*-diéthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine**

10



M = 461,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns : F = 155-157°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

450 mg (1,5 mM) de [2-(*N,N*-diéthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine

600 mg (3 mM) de 4,7-dichloroquinoléine

415 mg (3 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

R = 22%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,54 ppm : H2 (d : J = 5,43 Hz) ; 7,91 ppm : H8 (d : J = 2,14 Hz) ; 7,69 ppm : H5 (m) ; 7,23 ppm : H6 (d : J = 2,14 Hz) ; 6,48 ppm : H3 (d : J = 5,43 Hz) ;

4,36 ppm : 1CHND (d : J = 13,04 Hz) ; 4,27 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : 1H Cp (m) ; 4,15 ppm : 1CHND (d : J = 13,04 Hz) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,08 ppm : 1H Cp (m) ; 3,83 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,82 Hz) ; 3,06 ppm : 1 CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,82 Hz) ; 2,73 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 2,39 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 0.96 ppm : 2CH<sub>3</sub> (m).

SM m/e

dep ei (%)

461 : M<sup>+</sup> (17) ; 388 : (M - HNEt<sub>2</sub>)<sup>+</sup> (100) ; 323 : (M -(HNEt<sub>2</sub> + Cp))<sup>+</sup> (10) ; 284 : <sup>+</sup>H<sub>2</sub>CfCCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> (12) ; 270 : <sup>+</sup>FcCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> (13) ; 213 : CH<sub>3</sub>FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup> (15) ; 121 : (39) ; 91 : (54) ; 86 : (39) ; 56 : (25).

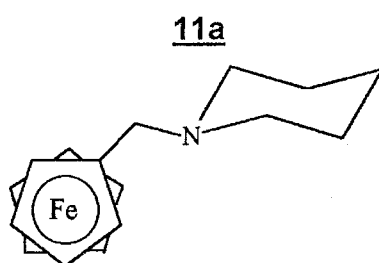
MALDI TOF matrice : dnb

464 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 462 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 397 ; 391 : (M - NEt<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 389 : (M - NEt<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

Analyse :

C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	65,01	6,07	9,10
mesuré %	65,25	6,15	9,32

**N-(ferrocénylméthyl)pipéridine**



M = 283 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns : F = 87-89°C.

Mode opératoire n°6, réactifs utilisés :

2,79 g (15 mM) de ferrocène

2,73 g (15 mM) d'alkylméthylène diamine

1,3 ml d'acide phosphorique

R = 86%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

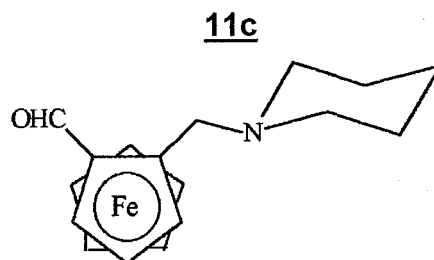
4,15 ppm : 2H Cp (m) ; 4,10 ppm : 2H Cp et Cp' (m) ; 3,35 ppm : CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (s) ;  
2,32 ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,52 ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,37 ppm : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

283 : M<sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 281 : M<sup>+</sup> (<sup>54</sup>Fe) ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 197 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>54</sup>Fe).

**2-(N-pipéridinométhyl)ferrocène-carbaldéhyde**



M = 311 g mol<sup>-1</sup>.

Huile rouge.

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,83 g (10 mM) de N-(ferrocénylméthyl)pipéridine

5,8 ml (12,5 mM) de n-butyllithium

0,93 ml (12,5 mM) de N,N-diméthylformylamide

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : acétate de méthyle 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1

R = 47%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

10,11 ppm : CHO (s) ; 4,78 ppm : 1H Cp (m) ; 4,62 ppm : 1H Cp (m) ; 4,56  
ppm : 1H Cp (m) ; 4,22 ppm : Cp' (s) ; 3,85 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,25 Hz) ;  
3,45 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,25 Hz) ; 2,35 ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,52  
ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,37 ppm : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m).

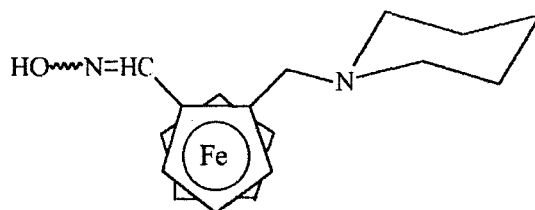
SM m/e

dep ei (%)

311 : M<sup>+</sup> (100) ; 282 : (M - CHO)<sup>+</sup> (25) ; 228 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)<sup>+</sup> (46) ; 200 : (M -  
(N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> + CHO))<sup>+</sup> (48) ; 121 : CpFe<sup>+</sup> (70) ; 98 : CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub><sup>+</sup> (14) ; 56 : Fe<sup>+</sup>(76).

**2-(N-pipéridinométhyl)ferrocènealdéhyde-oxime**

**11d**



$M = 326 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux orange : F = 151-153°C.

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

2,17 g (7 mM) de 2-(N-pipéridinométhyl)ferrocènealdéhyde

1,05 g (23,1 mM) d'hydroxyde de sodium

0,89 g (11,2 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

8,02 ppm : CH=N (s) ; 4,50 ppm : 1H Cp (m) ; 4,36 ppm : 1H Cp (m) ; 4,29 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : Cp' (s) ; 4,04 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,52 Hz) ; 3,51 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,53 Hz) ; 2,31 ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,55 ppm : 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m) ; 1,34 ppm : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m).

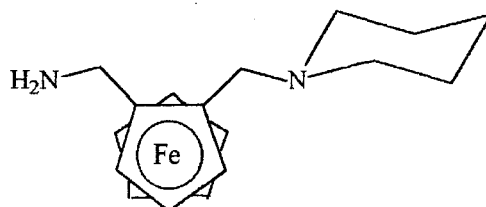
SM m/e

dep ei (%)

326 : M<sup>+</sup> (38) ; 309 : (M -OH)<sup>+</sup> (31) ; 226 : (100) ; 121 : (36) ; 98 : (13) ; 84 : (18) ; 56 : (20).

**[2-(N-pipéridinométhyl)ferrocényl]méthylamine**

**11e**



$M = 312 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile marron.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :

652 mg (2 mM) de 2-(*N*-pipéridinométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime

289mg (7,6 mM) de LiAlH<sub>4</sub>

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

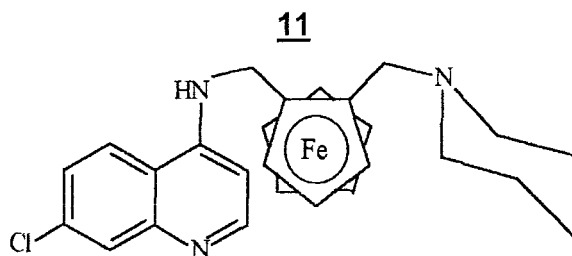
4,13 ppm : 1H Cp (m) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,03 ppm : Cp' (s) ; 4,02 ppm : 1H Cp (m) ; 3,67 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 3,60 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 3,45 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,87 Hz) ; 2,86 : ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,48 Hz) ; 2,15 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,50 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,30 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

dep ei

312 : M<sup>+</sup> ; 295 : (M - NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; 267 : (M - HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 199 ; 161 ; 134 ; 121 ; 77 ; 58 ; 56.

**7-chloro-4-[2-(*N'*-pipéridinométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine**



M = 473,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns : F = 208 - 210°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

468 mg (1,5 mM) de [2-(*N*-pipéridinométhyl)ferrocényl]méthylamine

600 mg (3 mM) de 4,7-dichloroquinoléine

415 mg (3 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

R = 25%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,55 ppm : H2 (d : J = 5,37 Hz) ; 7,93 ppm : H8 (d : J = 2,09 Hz) ; 7,87 ppm : H5 (d : J = 8,90 Hz) ; 7,27 ppm : H6 (dd : J = 2,16 et 8,94Hz) ; 6,51 ppm : H3 (d : J = 5,45 Hz) ; 4,35 ppm : 1CHND (d : J = 13,07 Hz) ; 4,27 ppm : 1H Cp (m) ; 4,19 ppm : 1H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,11 ppm : 1CHND (m) ; 4,08 ppm : 1H Cp (m) ; 3,70 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,74 Hz) ; 2,94 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,70 Hz) ; 2,49 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 1,54 ppm : 3CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

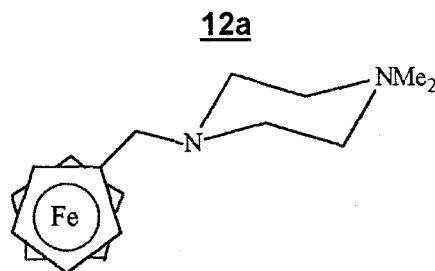
MALDI TOF matrice : dnb

476 :  $\text{MH}^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 474 :  $\text{MH}^+ ^{35}\text{Cl}$  ; 403 :  $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_2)_5)^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 401 :  $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_2)_5)^+ ^{35}\text{Cl}$ .

Analyse :

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{ClFe}$	C	H	N
calculé %	65,89	5,91	8,87
mesuré %	65,55	5,99	8,08

***N*-(ferrocénylméthyl)-*N'*-méthylpipérazine**



M = 298  $\text{g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes : F = 127 - 129°C.

Mode opératoire n°6, réactifs utilisés :

- 2,79 g (15 mM) de ferrocène
- 3,18 g (15 mM) d'alkylméthylène diamine
- 1,3 ml d'acide phosphorique

R = 85%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3$

4,17 ppm : 2H Cp (m) ; 4,10 ppm : 2H Cp (m) et Cp' (s) ; 3,35 ppm : CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (s) ; 2,41 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2,24 ppm : CH<sub>3</sub> (s)

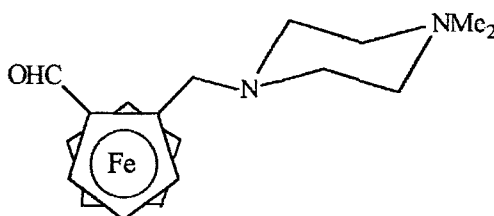
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

298 : M<sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 296 : M<sup>+</sup> (<sup>54</sup>Fe) ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 197 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>54</sup>Fe).

**2[(N'-méthyl)-N-pipérazinométhyl]ferrocènealdéhyde**

**12c**



M = 326 g mol<sup>-1</sup>.

Huile rouge.

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,98 g (10 mM) de *N*-(ferrocénylméthyl)-*N'*-méthylpipérazine

6,1 ml (12,5 mM) de *n*-butyllithium

0,98 ml (12,5 mM) de *N,N*-diméthylformylamide

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : acétate de méthyle 8 / éther de pétrole 1 / triéthylamine 1

R = 58%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

10,10 ppm : CHO (s) ; 4,78 ppm : 1H Cp (m) ; 4,60 ppm : 1H Cp (m) ; 4,55 ppm : 1H Cp (m) ; 4,23 ppm : Cp' (s) ; 3,94 ppm : 1CHN (d : J = 13,16 Hz) ; 3,42 ppm : 1CHN (d : J = 13,18 Hz) ; 2,46-2,30 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2,27 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

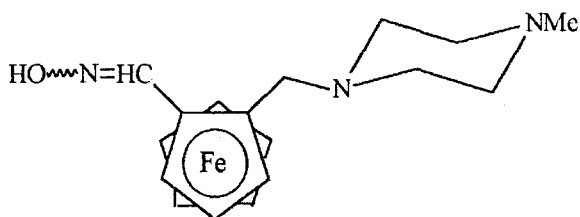
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

327 : MH<sup>+</sup> ; 227 : [M - (N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NCH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>.

**2[(N'-méthyl)-N-pipérazinométhyl]ferrocène-carbaldéhyde-oxime**

**11d**



M = 341 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orange : F = 148-149°C.

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

2,28 g (7 mM) de 2[(N'-méthyl)-N-pipérazinométhyl]ferrocène-carbaldéhyde

1,10 g (23,1 mM) d'hydroxyde de sodium

0,94 g (11,2 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

R = 98%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

8,50 ppm : CH=N (s) ; 4,56 ppm : 1H Cp (m) ; 4,38 ppm : 1H Cp (m) ; 4,30 ppm : 1H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 3,82 ppm : 1CHN (d : J = 13,20 Hz) ; 3,42 ppm : 1CHN (d : J = 12,98 Hz) ; 2,65-2,32 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2,27 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

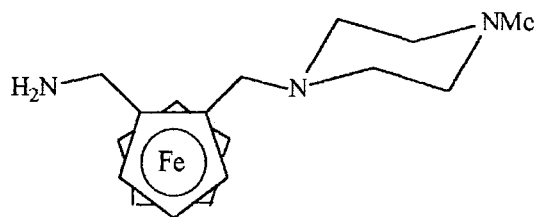
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

342 : MH<sup>+</sup> ; 326 : (M - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; 242 : (M - [N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NCH<sub>3</sub>])<sup>+</sup>.

**2-[(N'-méthyl)-N-pipérazinométhyl]ferrocényl]méthylamine**

**12e**



M = 327 g mol<sup>-1</sup>.

Huile marron.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :



682 mg (2 mM) de 2-[(*N'*-méthyl)-*N*-pipérazinométhyl]ferrocène-carbaldéhyde-oxime

289mg (7,6 mM) de LiAlH<sub>4</sub>

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

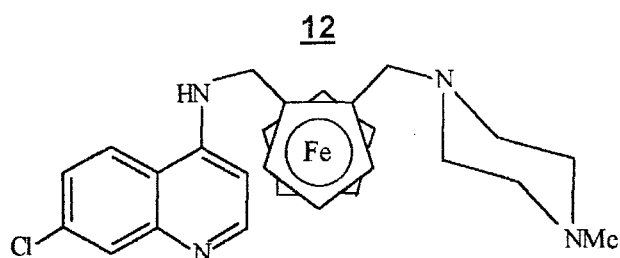
4,12 ppm : 1H Cp (m) ; 4,10 ppm : 1H Cp (m) ; 4,05 ppm : Cp' (s) ; 4,03 ppm : 1H Cp (m) ; 3,73 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,66 Hz) ; 3,67 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,56 Hz) ; 3,41 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,96 Hz) ; 2,95 : ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,64 Hz) ; 2,45 - 2,27 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2,24 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei

312 : M<sup>+</sup> ; 295 : (M - NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; 267 : (M - HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 199 ; 161 ; 134 ; 121 ; 77 ; 58 ; 56.

**7-chloro-4-[2-(*N''*-méthyl-*N'*-pipérazinométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine**



M = 488,5 g mol<sup>-1</sup>

Cristaux bruns : F = 199 - 200°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

491 mg (1,5 mM) de 2-[(*N'*-méthyl-*N*-piperazinométhyl)ferrocényl]méthylamine

600 mg (3 mM) de 4,7-dichloroquinoléine

415 mg (3 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

R = 18%.

RMN<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O :

8,56 ppm : H2 (d : J = 5,38 Hz) ; 7,94 ppm : H8 (d : J = 2,04 Hz) ; 7,85 ppm : H5 (d : J = 8,91 Hz) ; 7,30 ppm : H6 (dd : J = 2,10 et 8,92Hz) ; 6,53 ppm : H3

(d : J = 5,43 Hz) ; 4,46 ppm : 1CHND (d : J = 13,49 Hz) ; 4,33 ppm : 1H Cp (m) ; 4,29 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : 1CHND (m) ; 4,16 ppm : Cp' (s) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 3,76 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,66 Hz) ; 3,00 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,68 Hz) ; 2,61 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 2,42 ppm : 3CH<sub>2</sub> (m) ; 2,32 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

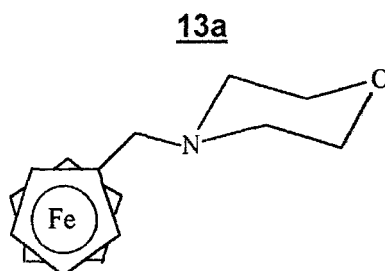
MALDI TOF matrice : dnb

491 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 433 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 391 : (M - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 389 : (M - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

Analyse :

C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	63,87	5,94	11,46
mesuré %	63,62	6,02	11,58

### N-(ferrocénylméthyl)morpholine



M = 285 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 73 - 75°C.

A une mixture de ferrocénylcarbaldéhyde (500 mg ; 2,34 mM) et d'alumine neutre (activité I ; 500 mg) dans l'éther diéthylique anhydre (30 ml), sont ajoutés 400 µl (4,6 mM) de morpholine sous atmosphère inerte d'azote. Après 16h à température ambiante, le solvant est évaporé. L'iminium obtenu est dissous dans le méthanol à 0°C et réduit par addition de petites portions de NaBH<sub>4</sub> (880 mg ; 23,4 mM). Après hydrolyse et extraction au dichlorométhane, la N-(ferrocénylméthyl)morpholine est purifiée par lavage à l'acide citrique à 10%, puis relargage avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH = 7. Une fois le solvant évaporé un solide jaune est obtenu (430 mg ; 1,55 mM).

R = 66%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

4,18 ppm : 2H Cp (m) ; 4,12 ppm : 2H Cp et Cp' (s) ; 3,67 ppm : 2CH<sub>2</sub>O (m) ;  
3,36 ppm : CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (s) ; 2,41 ppm : 2 CH<sub>2</sub>N (m).

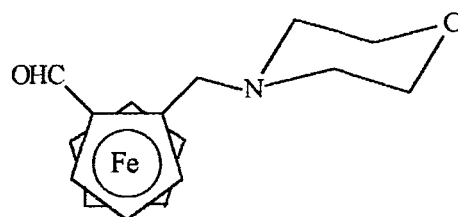
SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

285 : M<sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 283 : M<sup>+</sup> (<sup>54</sup>Fe) ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>56</sup>Fe) ; 197 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>(<sup>54</sup>Fe).

**2-(N-morpholinométhyl)ferrocène-carbaldéhyde**

**13c**



M = 313 g mol<sup>-1</sup>.

Huile rouge.

Mode opératoire n°1, réactifs utilisés :

2,85 g (10 mM) de *N*-(ferrocénylméthyl)morpholine

5,9 ml (12,5 mM) de *n*-butyllithium

0,94 ml (12,5 mM) de *N,N*-diméthylformylamide

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : éther diéthylique 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1

R = 10%.

Le rendement étant médiocre, une autre voie de synthèse est envisagée :

A -78°C et sous atmosphère inerte d'azote : 1,55 ml de *t*-butyllithium sont ajoutés goutte à goutte à une solution de morpholinométhylferrocène (500 mg ; 1,75 mM) et de *t*-butylate de potassium (25 mg ; 0,22 mM) dans le THF anhydre (20 ml). Après 1h à -78°C, la solution est réchauffée progressivement jusqu'à -40°C et hydrolysée. Extraction, séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évaporation des solvants et purification sont menés comme précédemment.

R = 40%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

10,10 ppm : CHO (s) ; 4,78 ppm : 1H Cp (m) ; 4,60 ppm : 1H Cp (m) ; 4,57 ppm : 1H Cp (m) ; 4,23 ppm : Cp' (s) ; 3,93 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,08 Hz) ; 3,65 ppm : 2CH<sub>2</sub>O (m) ; 3,41 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,06 Hz) ; 2,49 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m) ; 2,41 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m).

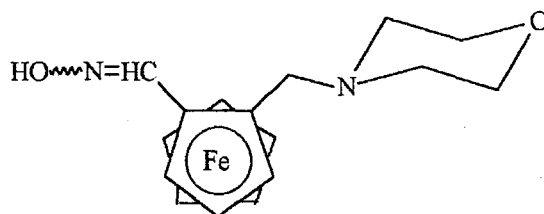
SM m/e

MALDI TOF matrice dhb

313 : M<sup>+</sup> ; 284 : (M - CHO)<sup>+</sup> ; 227 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O)<sup>+</sup> ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

**2-(N-morpholinométhyl)ferrocène-carbaldéhyde-oxime**

**13d**



MW = 328 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orange : F= 155 – 156°C.

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

2,19 g (7 mM) de 2-(N-morpholinométhyl)ferrocène-carbaldéhyde

1,06 g (23,1 mM) d'hydroxyde de sodium

0,90 g (11,2 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub>

8,07 ppm : CH=N (s) ; 4,59 ppm : 1H Cp (m) ; 4,37 ppm : 1H Cp (m) ; 4,31 ppm : 1H Cp (m) ; 4,15 ppm : Cp' (s) ; 3,81 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,10 Hz) ; 3,67 ppm : 2CH<sub>2</sub>O(m) ; 3,40 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,15 Hz) ; 2,52 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 2,40 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice dhb

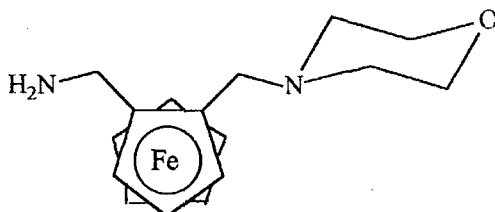
329 : MH<sup>+</sup> ; 313 ; 242 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O)<sup>+</sup>.

dep ei (%)

328 :  $M^+$  ; 311 :  $(M - OH)^+$  ; 226 :  $(M - N(CH_2)_4O)^+$  ; 199 ; 186 ; 176 ; 159 ;  
138 ; 121.

**[(2-*N*-morpholinométhyl)ferrocényl]méthylamine**

**13e**



$M = 314 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile marron.

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :

656 mg (2 mM) de 2-(*N*-morpholinométhyl)ferrocèncarbaldéhyde-oxime

289 mg (7,6 mM) de  $LiAlH_4$

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H :  $CDCl_3 + D_2O$

4,15 - 4,03 ppm : 3H Cp +  $CH_2NR_2$  (m) ; 4,06 ppm : Cp' (s) ; 3,71 ppm :  
1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,66 Hz) ; 3,64 ppm : 2CH<sub>2</sub>O (m) ; 2,97 : ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d :  
J = 12,54 Hz) ; 2,43 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m) ; 2,37 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m).

SM m/e

dep ei (%)

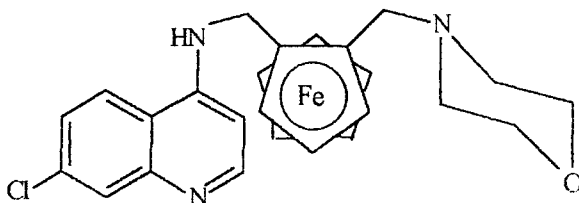
314 :  $M^+$  (47) ; 284 :  $(M - CH_2NH_2)^+$  (11) ; 227 :  $(M - HN(CH_2)_4O)^+$  (100).

MALDI TOF matrice : dnb

315 :  $MH^+$  ; 314 :  $M^+$  ; 298 :  $(M - NH_2)^+$  ; 228 ;  $(M - N(CH_2)_4O)^+$ .

**7-chloro-4-[2-(*N*'-morpholinométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine**

**13**



$M = 475,5 \text{ gmol}^{-1}$ .

Huile jaune.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

471 mg (1,5 mM) de [(2-*N*-morpholinométhyl)ferrocényl]méthylamine

2,97 g (15 mM) de 4,7-dichloroquinoléine

415 mg (3 mM) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$

$R = 43\%$ .

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,57 ppm : H2 (d :  $J = 5,15 \text{ Hz}$ ) ; 7,95 ppm : H8 (s) ; 7,83 ppm : H5 (d :  $J = 8,89 \text{ Hz}$ ) ; 7,35 ppm : H6 (dd :  $J = 2,10 \text{ et } 8,92 \text{ Hz}$ ) ; 6,53 ppm : H3 (d :  $J = 5,52 \text{ Hz}$ ) ; 4,38 ppm : 1CHND (d :  $J = 12,92 \text{ Hz}$ ) ; 4,31 ppm : 1H Cp (m) ; 4,22 ppm : 1H Cp (m) ; 4,16 ppm : Cp' (s) ; 4,16–4,13 ppm : 1H Cp et 1CHND (m) ; 3,73 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 12,79 \text{ Hz}$ ) ; 3,67 ppm : 2CH<sub>2</sub>O (m) ; 3,03 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d :  $J = 12,66 \text{ Hz}$ ) ; 2,56 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m) ; 2,37 ppm : 1CH<sub>2</sub>N (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

478 :  $\text{MH}^+ \text{ } ^{37}\text{Cl}$  ; 476 :  $\text{MH}^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$  ; 391 :  $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O})^+ \text{ } ^{37}\text{Cl}$  ; 389 :  $(\text{M} - \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O})^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$  ; 213 :  $\text{H}_3\text{CFcCH}_2^+$ .

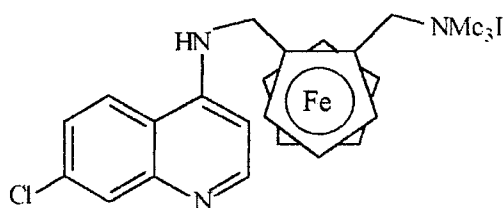
Analyse :

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{OCIFe}$	C	H	N
calculé %	63,09	5,47	8,83
mesuré %	63,12	5,25	8,35

b- Les groupes amines secondaires

**iodure de *N,N,N*-triméthyl{2-[4-*N'*-(7-chloroquinolyl)aminométhyl]}ferrocényl-méthylammonium**

**1g**



$M = 575,5 \text{ gmol}^{-1}$ .

Cristaux bruns : décomposition avant fusion.

A 60 mg (0,14 mM) de 7-chloro-4-[2-(*N',N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine en solution dans 20 ml d'acétone (séchée préalablement sur tamis moléculaire) sont additionnés 75  $\mu$ l (1,20 mM) d'iodure de méthyle. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis le solvant et l'excès d'iodure de méthyle sont évaporés sous pression réduite. Un solide brun est isolé (79 mg ; 0.14 mmol).

R = 99%.

RMN  $^1\text{H}$  : DMSO-*d*<sub>6</sub>

8,47 ppm : H2 (d : J = 5,21 Hz) ; 8,32 ppm : H5 (d : J = 9,06 Hz) ; 7,80 ppm : H8 (d : J = 1,95 Hz) ; 7,46 ppm : H6 (dd : J = 2,11 et 8,98 Hz) ; 7,21 : NH (m) ; 6,72 ppm : H3 (d : J = 5,47 Hz) ; 4,64 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,36 Hz) ; 4,60-4,29 ppm : 3 CH et 3H Cp (m) ; 4,26 ppm : Cp' (s) ; 2,96 ppm : NMe<sub>3</sub> (s).

SM m/e

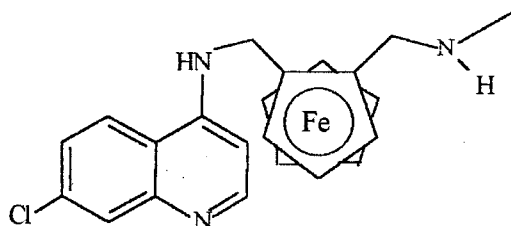
MALDI TOF matrice : thap

ions positifs : 450 : M<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 448 : M<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 405 : (M - Me<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 403 : (M - Me<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 391 : (M - NMe<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 389 : (M - NMe<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 285 : [MH - (FeCp + Me<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 283 : [MH - (FeCp + Me<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ;

ions négatifs : 127 : I<sup>-</sup>

**7-chloro-4-[2-(*N'*-méthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine**

**14**



M = 419,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 185-186°C.

Mode opératoire n°7 :

Une mixture de 80 mg d'iodure de *N,N,N*-triméthyl{2-[4-*N'*-(7-chloroquinoly)]-

aminométhyl]]ferrocénylméthylammonium (0,14 mM), de méthylamine (4 ml) fraîchement distillée et de  $K_2CO_3$  (200 mg ; 1,4 mM) dans l'acétonitrile (20 ml) est chauffée à 75°C, sous pression, pendant 2h. La solution est ensuite hydrolysée par 30 ml d'eau distillée. Les produits organiques sont extraits avec  $2 \times 50$  ml de chloroforme. Après séchage sur  $Na_2SO_4$  et évaporation des solvants, l'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice en utilisant comme mélange éluant : acétate de méthyle 9,5 / triéthylamine 0,5. Un solide jaune (21 mg ; 0,05 mM) est récolté.

R = 34%.

RMN  $^1H$  :  $CDCl_3 + D_2O$

8,52 ppm : H2 (d : J = 5,40 Hz) ; 7,91 ppm : H8 (d : J = 2,13 Hz) ; 7,79 ppm : H5 (d : J = 8,98 Hz) ; 7,27 ppm : H6 (dd : J = 2,17 et 8,96 Hz) ; 6,45 ppm : H3 (d : J = 5,45 Hz) ; 4,34 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,10 Hz) ; 4,26 ppm : 1H Cp (m) ; 4,19 ppm : 1H Cp (m) ; 4,15 ppm : 1 CHNDQ (m) et Cp' (s) ; 4,09 ppm : 1H Cp (m) , 3,68 ppm : 1CHNDR (d : J = 12,25 Hz) ; 3,47 ppm : 1CHNDR (d : J = 12,25 Hz) ; 2,44 ppm :  $CH_3$  (s).

SM m/e

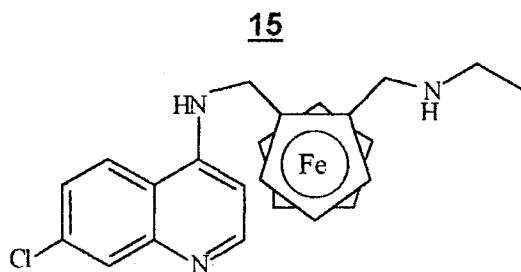
MALDI TOF matrice : thap

442 :  $(M + Na)^+ ^{35}Cl$  ; 422 :  $MH^+ ^{37}Cl$  ; 420 :  $MH^+ ^{35}Cl$  ; 391 :  $(M - HNMe)^+ ^{37}Cl$  ; 389 :  $(M - HNMe)^+ ^{35}Cl$  ; 388.

Analyse :

$C_{22}H_{22}N_3ClFe$	C	H	N
calculé %	62,95	5,28	10,01
mesuré %	63,03	5,52	10,25

**7-chloro-4-[2-(N'-éthylaminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]quinoléine**





M = 433,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns : F = 206 - 208°C.

Mode opératoire n°7, réactifs utilisés :

80 mg (0,14 mM) d'iodure de *N,N,N*-triméthyl{2-[4-*N'*-(7-chloroquinoly)]amino-méthyl}}ferrocénylméthylammonium

2 ml d'éthylamine

200 mg (1,4 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

T = 45°C pendant 70 heures.

R = 25-30%

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,53 ppm : H2 (d : J = 5,39 Hz) ; 7,92 ppm : H8 (d : J = 2,06 Hz) ; 7,83 ppm : H5 (d : J = 8,95 Hz) ; 7,25 ppm : H6 (dd : J = 2,13 et 9,07 Hz) ; 6,47 ppm : H3 (d : J = 5,44 Hz) ; 4,36 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,06 Hz) ; 4,26 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : 1H Cp (m) ; 4,15 ppm : 1CHNDQ (d : J = 12,97 Hz) et Cp' (s) ; 4,09 ppm : 1H Cp (m) ; 3,70 ppm : 1CHNDR (d : J = 12,22 Hz) ; 3,52 ppm : 1 CHNDR (d : J = 12,22 Hz), 2,70 ppm : CH<sub>2</sub> (q : J = 7,13 Hz) ; 1,13 ppm : CH<sub>3</sub> (t : J = 7,14 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

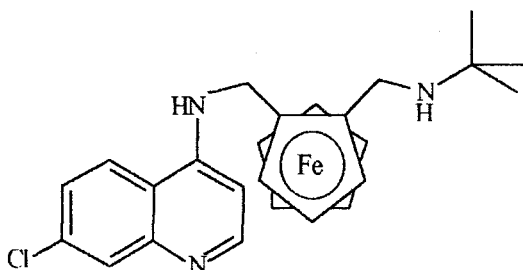
436 : MH<sup>+</sup><sup>37</sup>Cl ; 434 : MH<sup>+</sup><sup>35</sup>Cl ; 391 : (M - HNEt)<sup>+</sup><sup>37</sup>Cl ; 389 : (M - HNEt)<sup>+</sup><sup>35</sup>Cl.

Analyse :

C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	63,69	5,58	9,69
mesuré %	63,35	5,83	9,37

**7-chloro-4[2-(*N'*-terbutylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine**

**16**



M = 461,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns.

Mode opératoire n°7, réactifs utilisés :

80 mg (0,14 mM) d'iodure de *N,N,N*-triméthyl{2-[4-*N'*-(7-chloroquinolyl)amino-méthyl]}ferrocénylméthylammonium

2 ml de *t*-butylamine

200 mg (1,4 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

T = 45°C pendant 64 heures.

R = 20%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,56 ppm : H2 (d : J = 5,41 Hz) ; 7,93 ppm : H8 (d : J = 2,09 Hz) ; 7,85 ppm : H5 (d : J = 8,91 Hz) ; 7,26 ppm : H6 (dd : J = 2,16 et 8,86 Hz) ; 6,51 ppm : H3 (d : J = 5,46 Hz) ; 4,34 ppm : 1CHNDQ (d : J = 12,91 Hz) ; 4,26 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : 1H Cp (m) ; 4,17 ppm : Cp' (s) ; 4,11 ppm : 1CHNDQ (m) et 1H Cp (m) ; 3,57 ppm : 2CHNDR (s) ; 1,10 ppm : 3CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

484: (M + Na)<sup>+</sup>; 436 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 434 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 391 : (M - HNtBu)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 389 : (M - HNtBu)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 388.

Analyse :

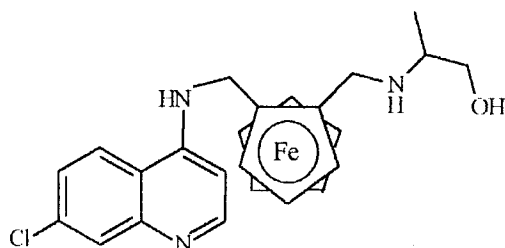
C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	65,02	6,11	9,10
mesuré %	65,15	6,46	8,78

c- Le groupe amine primaire

**2-N-[2-[4-N'-(7-chloroquinoléine)amino-méthyl]ferrocénylméthylamino]**

**propan-1-ol**

**17**



$M = 463,5 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

Mode opératoire n°7 : réactifs utilisés :

80 mg (0,14 mM) d'iodure de *N,N,N*-triméthyl{2-[4-*N'*-(7-chloroquinoly)amino-méthyl]}ferrocénylméthylammonium

1 ml (15,3 mM) de 2-aminopropan-1-ol

200 mg (1,4 mM) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$

Reflux pendant 1h30.

R = 85%.

Le 2-*N*-{2-[4-*N'*-(7-chloroquinoléine)amino-méthyl]ferrocénylméthylamino}-propan-1-ol est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions voisines. Il n'a pas été possible de les séparer ni par chromatographie, ni par recristallisation.

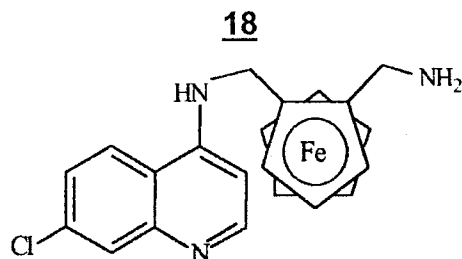
RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,47 ppm : 2 H2 (d : J = 5,28 Hz) ; 7,87 ppm : 2 H 8 (2s larges) ; 7,75 ppm : 2 H5 (2d : J = 8,88 Hz) ; 7,19 ppm : 2 H6 (dd : J = 1,81 et 9,02 Hz) ; 6,46 ppm : 2 H3 (d : J = 5,38 Hz) ; 4,33 ppm : 2 × (1CHNDQ) (m) ; 4,28 ppm : 2 × (1H Cp) (m) ; 4,23 ppm : 2 × (1H Cp) (m) ; 4,16 ppm : 2Cp' (s) ; 4,12 ppm : 2 × (1CHNDQ et 1H Cp) (m) ; 3,79 ppm : 1CHNDR (d : J = 12,18 Hz) ; 3,67-3,37 ppm : 2 × (1CHNDR et 1CHOD) (m) ; 3,47 ppm : 1CHNDR (d : J = 12,17 ppm) ; 2,87 ppm : 2CHND (m) ; 1,20 ppm :  $\text{CH}_3$  (d : J = 6,90 Hz) ; 0,91 ppm :  $\text{CH}_3$  (d : J = 6,36 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

488 :  $(M + \text{Na})^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 486 : 436 :  $(M + \text{Na})^+ ^{35}\text{Cl}$  ; 466 :  $\text{MH}^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 464 :  $\text{MH}^+ ^{35}\text{Cl}$  ; 392 :  $(M\text{-NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH})^+ ^{37}\text{Cl}$  ; 390 :  $(M\text{-NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH})^+ ^{35}\text{Cl}$ .

**7-chloro-4-[2-(aminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]quinoléine**

M = 405,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux bruns : conservés à -25°C

Dans un ballon de 50 ml, 46 mg de 2-N-[2-[4-N'-(7-chloroquinoléine)amino-méthyl]ferrocénylméthylamino]propan-1-ol (0,1 mM) et 54 mg d'acide périodique (0,24 mM) sont mis en solution dans le méthanol (30 ml). Une solution de méthylamine aqueuse à 40% (75 µl) est additionnée goutte à goutte. Après décoloration du mélange, la solution est laissée 2h à température ambiante, puis hydrolysée avec 30 ml d'eau distillée. Les produits organiques sont extraits avec 2 × 50 ml d'éther diéthylique. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, un solide brun est obtenu (30 mg ; 0,07 mM).

R = 78% Conversion = 100%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,58 ppm : H2 (d : J = 5,31 Hz) ; 7,91 ppm : H8 (d : J = 1,53 Hz) ; 7,81 ppm : H5 (d : J = 8,96 Hz) ; 7,25 ppm : H6 (m) ; 6,47 ppm : H3 (d : J = 5,34 Hz) ; 4,35 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,13 Hz) ; 4,28 ppm : 1H Cp (m) ; 4,21 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : 1 CHNDQ (m) et Cp' (s) ; 4,10 ppm : 1H Cp (m) , 3,74 ppm : 2CHND<sub>2</sub> (2s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

428 : (M + Na)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 408 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 406 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 391 : (M - NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ;

389 : (M - NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

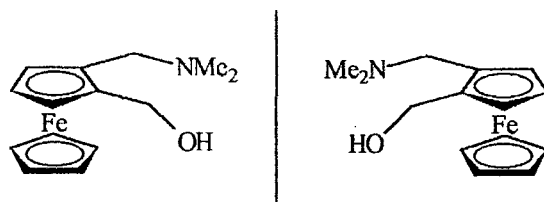
Analyse :

C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	62,17	4,97	10,36
mesuré %	62,25	5,23	10,12

## 2- Isomères optiques

### 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthanol

1h



$M = 273 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

A une solution de 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocénylcarbaldéhyde (715 mg ; 2,6 mM) dans le méthanol (40 ml), sont ajoutés par petites portions 593 mg (15,6 mM) de  $\text{NaBH}_4$ . Le mélange est laissé sous vive agitation 20 minutes à température ambiante, puis hydrolysé avec 40 ml d'eau distillée. L'alcool est extrait avec 2 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , puis les solvants sont évaporés sous pression réduite.

R = 98%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

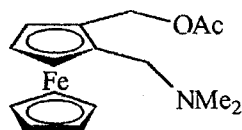
4,75 ppm : 1CHOD (d : J = 12,22 Hz) ; 4,17 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : 1 CHOD (d : J = 12,29 Hz) ; 4,08 ppm : 1H Cp (m) ; 4,06 ppm : Cp' (s) ; 4,01 ppm : 1H Cp (m) ; 3,88 ppm : 1CHN (D : J = 12,48 z) ; 2,75 ppm : 1CHN (d : J = 12,50 Hz) ; 2,15 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei (%)

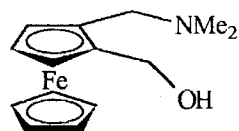
273 :  $\text{M}^+$  (68) ; 228 :  $(\text{M} - (\text{HNMe}_2))^+$  (100) ; 121 : (14) ; 91 : (91) ; 58 : (26) ; 56 : (19).

**(1'S)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylacétate (1'S)-1i** et **(1'R)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthanol (1'R)-1h**



$$M = 315 \text{ g mol}^{-1}$$

Solide jaune : F = 60°C.



$$M = 273 \text{ g mol}^{-1}$$

Huile jaune.

Dans un erlen, 660 mg (2,4 mM) de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl-méthanol sont dissous dans 70 ml de tertbutylméthyléther. 2,9 g de *Candida Rugosa* Lipase (C.R.L.) et 1,7 ml d'acétate de vinyle sont alors ajoutés rapidement. La solution est chauffée à 45°C sous agitation magnétique (300 tmin<sup>-1</sup>) pendant 15 heures. Après filtration, extraction avec 2 x 50 ml d'éther diéthylique, et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> les solvants sont évaporés. Les produits sont purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant : éther éthylique 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1. L'ester migre le plus rapidement (362 mg ; 1,15 mM) et cristallise après évaporation des solvants. Le second produit obtenu est (1'R)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthanol. Huile jaune (300 mg ; 1,10 mM).

**(1'S)-1i**

R = 48%

ee = 86%

$[\alpha]_D^{20} = -8$  (c = 1,0 CHCl<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

4,92 ppm : CH<sub>2</sub>O (s) ; 4,28 ppm : 2H Cp

(m) ; 4,17 ppm : 1H Cp (m) ; 4,09 ppm : Cp'

(s) ; 3,37 ppm : 1CHN (d : J = 12,50 Hz) ;

3,23 ppm : 1CHN (d : J = 12,48 Hz) ; 2,15

ppm : 2NCH<sub>3</sub> (s) ; 2,03 ppm : CH<sub>3</sub>O (s)

SM m/e

dep ei (%)

315 : M<sup>+</sup> (35) ; 271 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> (100) ;

256 : (M - OAc)<sup>+</sup> (56) ; 229 : (M - (NMe<sub>2</sub> +

OAc)<sup>+</sup> (52)

**(1'R)-1h**

R = 46%

ee = 98%

$[\alpha]_D^{20} = +33$  (c = 1,0 CHCl<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

spectre identique à celui de l'alcool

racémique

SM m/e

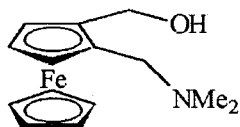
dep ei (%)

spectre identique à celui de l'alcool

racémique

**(1'S)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthanol**

**(1's)-1h**



Huile jaune.

M = 273 gmol<sup>-1</sup>.

Dans un erlen 400 mg de (1'S)-[2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylacétate (1,3 mM) sont dissous dans 70 ml de *t*-butylméthyléther. 1,6 g de *Candida Rugosa* Lipase (C.R.L.) et 1 ml de *n*-butanol sont ajoutés rapidement. La solution est chauffée à 45°C sous agitation magnétique (300 tmin<sup>-1</sup>) pendant 48 heures. Après filtration, extraction avec 2 x 50 ml d'éther diéthylique, et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> les solvants évaporés. Les produits sont purifiés sur colonne chromatographique de gel de silice. Avec le mélange éluant : éther diéthylique 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1 l'ester qui n'a pas réagi est récupéré, puis avec le mélange : acétate de méthyle 9/ méthanol 0,5 /triéthylamine 0,5 l'alcool est récolté (187 mg ; 0,67 mM).

R = 53%.

ee >98% déterminé par HPLC chirale colonne :CHIRACEL OD (240 x 4,6 mm)

phase mobile : *i*-PrOH 2 / hexane 98 5ml/mn

détection UV λ =258 nm

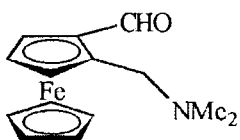
et par RMN <sup>1</sup>H en présence d'alcool de Pirkle.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -34 ( c= 1,0 CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O et SM m/e dep ei (%) : spectres identiques à ceux de l'alcool racémique.

**(1'S)-2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocène-carbaldéhyde**

**(1'S)-1c**



$M = 271 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile rouge.

A  $0^\circ\text{C}$ , dans un ballon contenant (1'S)-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)-ferrocényl]méthanol (310 mg ; 1,14 mM) en solution dans le dichlorométhane (50 ml), un large excès d'oxyde de manganèse (IV) est ajouté par petites portions, jusqu'à conversion totale en aldéhyde (suivi C.C.M. silice avec comme éluant : éther éthylique/ éther de pétrole/ triéthylamine (7/2/1)). Le solide est filtré sur célite. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice, avec comme éluant : éther éthylique/ éther de pétrole/ triéthylamine (7/2/1). Une huile rouge est obtenue (279 mg ; 1,03mM).

$R = 99\%$ .

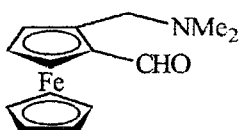
$ee >98\%$ .

$[\alpha]_D^{20} = +21$  (  $c = 1,0 \text{ CHCl}_3$  ).

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$  et SM m/e dep ei (%) : spectres identiques à ceux de l'alcool racémique.

**(1'R)-2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde**

**(1'R)-1c**



Huile rouge.

$M = 271 \text{ g mol}^{-1}$ .

Mode opératoire identique à celui de l'alcool (1'S).

$R = 99\%$ .

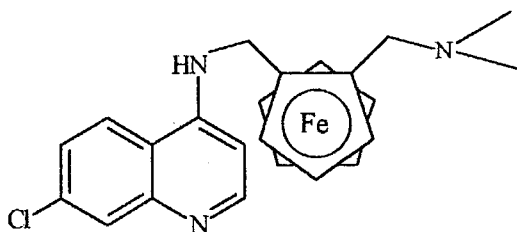
$ee >98\%$ .

$[\alpha]_D^{20} = -23$  (  $C = 1,0 \text{ CHCl}_3$  ).

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$  et SM m/e (%) dep ei : spectres identiques à ceux de l'alcool racémique.



**7-chloro-4[(1'S)-2-(N',N'-diméthylaminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]-**  
**quinoléine**  
**(1'S)-1**



M = 433,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 193 - 194°C.

Mode opératoire n°4.

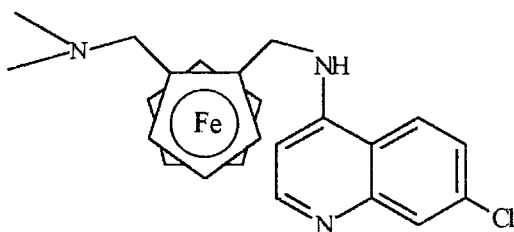
R = 55%.

ee >98%.

$[\alpha]_D^{20} = -43$  (c = 0,39 CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O et SM m/e dep ei (%) : spectres identiques à ceux de l'analogue ferrocénique de la Chloroquine **1** racémique.

**7-chloro-4[(1'R)-2-(N',N'-diméthylaminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]-**  
**quinoléine**  
**(1'R)-1**



M = 433,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 193-194°C.

Mode opératoire n°4.

R = 53%.

ee >98%.

$[\alpha]_D^{20} = +44$  ( c = 0,38 CHCl<sub>3</sub>).

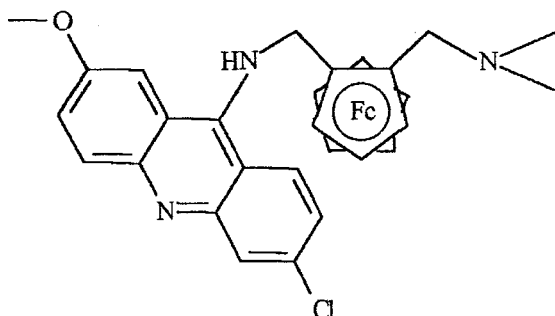
RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O et SM m/e dep ei (%) :spectres identiques à ceux de l'analogue ferrocénique de la Chloroquine **1** racémique.

## II- AMINO-4-ACRIDINES

Analogues de la mépacrine

### 6-chloro-2-méthoxy-9-[2-(N',N'-diméthylaminométhyl)-N-ferrocénylméthyl-aminolacridine

**19**



M = 513,5 g mol<sup>-1</sup>.

Huile jaune à température ambiante, cristallise à + 6°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

200 mg (0,74 mM) d'amine ferrocénique

2,06 g (7,4 mM) de 6,9-dichloro-2-méthoxyacridine

255 mg (1,85 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : éther diéthylique 6 / éther de pétrole 3 /  
triéthylamine 1

R = 30%.

RMN <sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)

8,04 ppm : H5 (m) ; 8,01 ppm : H4 (d : J = 9,26 Hz) ; 8,00 ppm : H8 (d : J = 9,45 Hz) ; 7,43 ppm : H7 (dd : J = 2,65 et 9,43 Hz) ; 7,33 ppm : H1 (d : J =

2,41 Hz) ; 7,24 ppm : H3 (dd : J = 1,66 et 9,40 Hz) ; 4,77 ppm : 1CHND (d : J = 13,45 Hz) ; 4,49 ppm : 1CHND (d : J = 13,39 Hz) ; 4,19 ppm : 1H Cp (m) ; 4,09 ppm : Cp' (s) ; 4,02 ppm : 1H Cp (m) ; 3,99 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) et 1H Cp (m) ; 3,91 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,58 Hz) ; 2,92 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,61 Hz) ; 2,34 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

516 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 514 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 471 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 469 (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

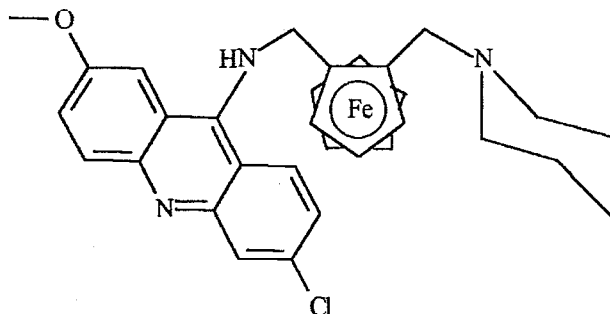
Analyse :

C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> OCIFe	C	H	N
calculé %	65,43	5,45	8,18
mesuré %	65,20	5,72	8,01

**6-chloro-2-méthoxy-9-[2-(N',N'-pipéridinométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]-**

**acridine**

**20**



M = 553,5 g mol<sup>-1</sup>.

Huile orangée à température ambiante, qui cristallise à -20°C.

Mode opératoire n°4, réactifs utilisés :

230 mg (0,74 mM) d'amine ferrocénique

2,06 g (7,4 mM) de 6,9-dichloro-2-méthoxyacridine

255 mg (1,85 mM) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

purification : colonne chromatographique de gel de Silice

mélange éluant : éther diéthylique 7 / éther de pétrole 2 / triéthylamine 1

R = 28%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,06 ppm : H5 (d : J = 1,80 Hz) ; 8,03 ppm : H8 (d : J = 9,42 Hz) ; 7,98 ppm : H4 (d : J = 9,25 Hz) ; 7,45 ppm : H7 (dd : J = 2,65 et 9,39 Hz) ; 7,38 ppm : H1 (d : J = 2,58 Hz) ; 7,22 ppm : H3 (dd : J = 1,91 et 9,25 Hz) ; 4,72 ppm : 1CHND (d : J = 13,47 Hz) ; 4,33 ppm : 1CHND (d : J = 13,51 Hz) ; 4,20 ppm : 1H Cp (m) ; 4,07 ppm : Cp' (s) ; 4,01 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 4,00 ppm : 1H Cp (m) ; 3,87 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 13,27 Hz) ; 3,85 ppm : 1H Cp (m) ; 3,02 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,81 Hz) ; 2,64 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 2,47 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m) ; 1,61 ppm : 2CH<sub>2</sub> (m) ; 1,46 ppm : 1CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dnb

556 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 554 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 471 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 469 : (M - N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl.

Analyse :

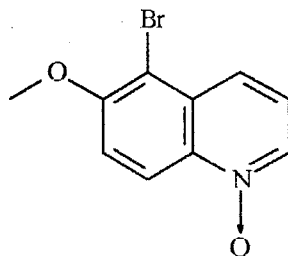
C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> OCIFe	C	H	N
calculé %	67,21	5,78	7,59
mesuré %	67,42	6,04	7,39

### III- LES AMINO-ALCOOLS

#### A- STRUCTURES EXPLOITEES

##### 1- Analogues de la Quinine

##### 5-bromo-6-méthoxyquinoléine-N-oxyde



MW = 254 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux roses : F = 174 - 176°C.

500 mg (2,37 mM) de 6-méthoxyquinoléine-*N*-oxyde dihydrate et 2,71 g (7,10 mM) d'acétate de thallium sont dissous dans 20 ml d'acide acétique glacial. Une solution de brome (224 µl ; 4,74 mM) dans l'acide acétique (5 ml) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 29 h. Après passage en milieu basique, par addition de pastilles de soude (excès), l'amine est extraite au dichlorométhane (2 × 50 ml), puis filtrée sur célite. Les phases organiques sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant est ensuite évaporé un solide rosé est isolé (420 mg ; 1,65 mM).

R = 70%.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

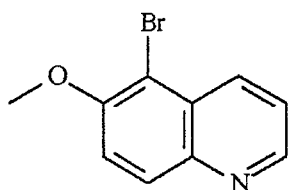
8,78 ppm : H8 (d : J = 9,67 Hz) ; 8,44 ppm : H4 (d : J = 5,99 Hz) ; 8,09 ppm : H2 (d : J = 8,85 Hz) ; 7,50 ppm : H7 (d : J = 9,67 Hz) ; 7,36 ppm : H3 (dd : J = 6,00 et 8,87 Hz) ; 4,09 ppm : CH<sub>3</sub>O (s).

SM m/e

dep ei

255 : M<sup>+</sup> <sup>81</sup>Br ; 253 : M<sup>+</sup> <sup>79</sup>Br ; 239 : (M - O)<sup>+</sup> <sup>81</sup>Br ; 237 : (M - O)<sup>+</sup> <sup>79</sup>Br ; 212 : (M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N)<sup>+</sup> <sup>81</sup>Br ; 210 : (M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N)<sup>+</sup> <sup>79</sup>Br ; 194 ; 192 ; 182 ; 180.

### 5-bromo-6-méthoxyquinoléine



M = 238 gmol<sup>-1</sup>.

Cristaux blancs : F = 93 - 95°C (littérature : F = 94 - 95°C).

100 mg (0,40 mM) de 5-bromo-6-méthoxyquinoléine-*N*-oxyde sont dissous dans 10 ml de chloroforme. 500 µl (5,72 mM) de PCl<sub>3</sub> sont additionnés goutte à goutte : la réaction est exothermique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h. Après passage en milieu basique, par addition de pastilles de soude (excès), l'amine est extraite au dichlorométhane (2 × 50 ml). Les phases organiques sont séchées

sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Les solvants sont ensuite évaporés. Un solide rosé est obtenu :  $m = 95$  mg (0,40 mM).

R = 98%.

RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

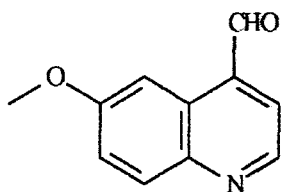
8,82 ppm : H4 (dd : J = 1,47 et 4,15 Hz) ; 8,54 ppm : H2 (d : J = 8,60 Hz) ;  
8,11 ppm : H8 (d : J = 9,28 Hz) ; 7,53 ppm : H7 (d : J = 9,29 Hz) ; 7,48 ppm :  
H3 (dd : J = 4,18 et 8,64 Hz) ; 4,07 ppm :  $\text{CH}_3\text{O}$  (s).

SM m/e

dep ei

239 :  $\text{M}^+ \text{}^{81}\text{Br}$  ; 237 :  $\text{M}^+ \text{}^{79}\text{Br}$  ; 224 :  $(\text{M} - \text{CH}_3)^+ \text{}^{81}\text{Br}$  ; 222 :  $(\text{M} - \text{CH}_3)^+ \text{}^{79}\text{Br}$  ;  
196 :  $(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N})^+ \text{}^{81}\text{Br}$  ; 194 :  $(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N})^+ \text{}^{79}\text{Br}$  ; 83 ; 62.

#### 4-carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine



$M = 187 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

Dans un ballon de 10 ml, 200 mg de 6-méthoxy-4-méthylquinoléine (1,16 mM) sont dissous dans 1ml de dioxanne. A 70°C, 130 mg d'oxyde de sélénium (1,16 mM), en solution dans 2 ml de dioxanne et 0,5 ml d'eau, sont additionnés sur une période d'une heure. La mixture résultante est alors chauffée à 90°C pendant 5 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite. Après évaporation du solvant, une huile jaune translucide (220 mg) est obtenue. Elle correspond à un mélange de 6-méthoxy-4-méthylquinoléine (37%) et de 4-carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine (63%).

R = 77%.

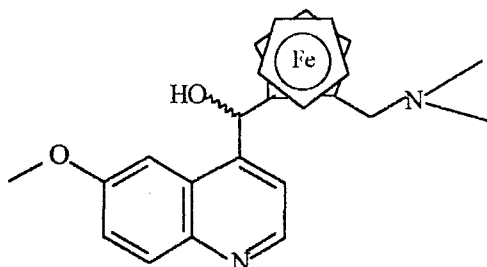
RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

10,42 ppm : CHO (s) ; 9,04 ppm : H2 (D : J = 4,30 Hz) ; 8,47ppm : H5 (d : J =

2,80 Hz) ; 8,10 ppm : H7 (d ; J = 9,28 Hz) ; 7,76 ppm : H3 (d ; J = 4,30 Hz) ;  
7,47 ppm : H8 (dd ; J = 2,83 et 9,27) ; 4,00 ppm : CH<sub>3</sub>O (s).

**[2-(N,N-diméthylaminométhylferrocényl)]-(6-méthoxyquinolyl)méthanol**

**21**



M = 430 g mol<sup>-1</sup>.

**Mode opératoire n°8 :**

Le brut réactionnel précédent (4-carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine) est dissous dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre. La solution étherée, contenant le lithien ferrocénique (2 équivalents), est additionnée goutte à goutte. La mixture est laissée sous agitation magnétique pendant 4h. Elle est ensuite hydrolysée (H<sub>2</sub>O, 30 ml), puis extraite (Et<sub>2</sub>O, 2 × 30ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, les produits sont purifiés par colonne chromatographique de gel de silice, en utilisant comme mélange éluant : acétate de méthyle 4 / éther de pétrole 5 / triéthylamine 1.

Le [2-(N,N-diméthylaminométhylferrocényl)]-(6-méthoxyquinolyl)méthanol est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions 63/37, avec un rendement global de 35% (170 mg ; 0,32 mM). L'un des deux diastéréoisomères cristallise (après un long séjour à +6°C), l'autre se présente sous la forme d'huile.

**Diastéréoisomères u (R), (S) + (S), (R)**

Minoritaire 37%.

Huile jaune (cristallise à +4°C).

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,80 ppm : H2 (d ; J = 4,40 Hz) ; 8,05 ppm : H8 (d ; J = 9,23 Hz) ; 7,80 ppm :  
H5 (d ; J = 2,76 Hz) ; 7,47 ppm : H3 (d ; J = 4,42 Hz) ; 7,36 ppm : H7 (dd ; J =

2,80 et 9,23 Hz) ; 6,42 ppm : CHOD (s) ; 4,16 ppm : 1H Cp (m) ; 4,09 ppm : 1CHN (d ; J= 11,48 Hz) ; 4,02 ppm : Cp' (s) ; 3,90 ppm : 1H Cp (m) ; 3,81 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,45 ppm : 1H Cp (m) ; 2,95 ppm : 1CHN (d ; J = 12,60 Hz) ; 2,28 ppm : 2CH<sub>3</sub>N (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

430 : M<sup>+</sup> ; 412 : (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> ; 385 : (M- HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 370 ; 369 ; 367 : (M- (H<sub>2</sub>O+HNMe<sub>2</sub>))<sup>+</sup>.

Diastéréoisomères I : (R), (R) + (S), (S)

Majoritaire 63%.

Huile jaune.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,90 ppm : H2 (d ; J = 4,35 Hz) ; 8,08 ppm : H8 (d ; J = 9,14 Hz) ; 7,80 ppm : H3 (d ; J = 4,40 Hz) ; 7,39 ppm : H7 (dd ; J = 2,54 et 9,15 Hz) ; 7,29 ppm : H5 (d ; J = 2,47 Hz) ; 6,12 ppm : CHOD (s) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,03 ppm : 1H Cp (m) ; 3,94 ppm : 1CHN (d ; J= 12,17 Hz) ; 3,93 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,88 ppm : 1H Cp (m) ; 3,70 ppm : Cp' (s) ; 2,91 ppm : 1CHN (d ; J = 12,85 Hz) ; 2,33 ppm : 2CH<sub>3</sub>N (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

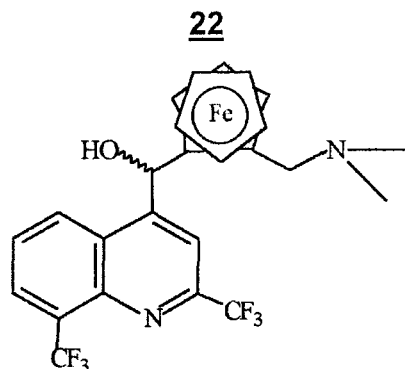
453 : (M+ Na)<sup>+</sup> ; 430 : M<sup>+</sup> ; 386 : (M- NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 385 : (M- HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 367 : (M- (H<sub>2</sub>O+HNMe<sub>2</sub>))<sup>+</sup> ;

Analyse :

C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C	H	N
calculé %	66,99	6,09	6,51
mesuré %	67,28	6,31	6,27



## 2- Analogues de la Mefloquine

[2-(N,N-diméthylaminométhylferrocényl)]-4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]méthanol

M = 536  $\text{g mol}^{-1}$ .

Mode opératoire n°9 :

Dans un ballon de 10 ml, 172 mg de 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-bromoquinoline (0,5 mM), dissous dans 5 ml d'éther diéthylique sec, sont ajoutés goutte à goutte sous azote à 200  $\mu\text{l}$  (0,5 mM) de *n*-butyllithium en solution dans l'hexane (C = 2,5 M) et dans 5 ml d'éther éthylique à  $-65^\circ\text{C}$ . La solution initialement incolore tourne au rouge, elle est laissée à  $-65^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes. 130 mg (0,47 mM) de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde, dans 5 ml d'éther éthylique, sont additionnés goutte à goutte au 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-lithioquinoline sous azote et sous agitation magnétique à  $-65^\circ\text{C}$ . La solution est mélangée à  $-65^\circ\text{C}$  pendant une heure, ensuite elle est ramenée progressivement à température ambiante sur une période de 2 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 10 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 ml d'éther éthylique. Les phases étherées sont rassemblées et séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le [2-(N,N-diméthylaminométhylferrocényl)]-4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]méthanol est purifié en deux temps sur colonne chromatographique de silice 60 Å avec pour mélange éluant :

- (a) éther éthylique 3 / éther de pétrole 6 / triéthylamine 1
- (b) acétone 4 / éther de pétrole 6

Le [2-(N,N-diméthylaminométhylferrocényl)]-4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]méthanol est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères dans des proportions voisines : 59/41, avec un rendement global de 90% (240 mg, 0,43 mmol).

Diastéréoisomères u (R), (S) + (S), (R)

Cristaux jaunes : F = 140-142°C.

Majoritaire : 59%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,87 ppm : H5 (d : J = 8,60 Hz) ; 8,17 ppm : H7 (d : J = 7,30 Hz) ; 7,96 ppm : H3 (s) ; 7,66 ppm : H6 (m) ; 6,54 ppm : CHOD (s) ; 4,21 ppm : 1H Cp (m) ; 4,13 ppm : 1CHN (d : J = 12,70 Hz) ; 4,03 ppm : Cp' (s) ; 3,94 ppm : 2H Cp (m) ; 2,97 ppm : 1CHN (d : J = 12,70 Hz) ; 2,30 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei (%)

536 : M<sup>+</sup> (77) ; 492 : (M - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup> (26) ; 491 : (M - HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup> (100) ; 354 (27) ; 334 (16) ; 285 (15) ; 242 (16).

MALDI TOF matrice : dnb

536 ; 520 ; 492.

Diastéréoisomères I (R), (R) + (S), (S)

Huile brune.

Minoritaire : 41%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,39 ppm : H5 (d : J = 8,90 Hz) ; 8,35 ppm : H3 (s) ; 8,18 ppm : H7 (d : J = 7,30 Hz) ; 7,71 ppm : H6 (m) ; 6,25 ppm : CHOD (s) ; 4,14 ppm : 1H Cp (m) ; 4,03 ppm : 1H Cp (m) ; 3,93 ppm : 1CHN (d : J = 13,03 Hz) ; 3,76 ppm : Cp' (s) ; 2,93 ppm : 1CHN (d : J = 13,03 Hz) ; 2,35 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

dep ei (%)

536 : M<sup>+</sup> (42) ; 491 : (M<sup>+</sup> - HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup> (100) ; 353 (13) ; 334 (13) ; 199 (11).

MALDI TOF matrice : dnb

536 ; 492.

Analyse :

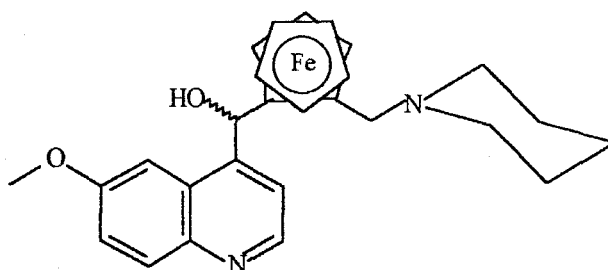
C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> F <sub>6</sub> FeO	C	H	N
calculé %	55,97	4,10	5,22
mesuré %	56,12	4,26	5,00

## B- MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES AMINO-ALCOOLS

### 1- Analogues de la Quinine

#### [2-(pipéridinométhylferrocényl)]-(6-méthoxyquinolyl)méthanol

**23**



$M = 470 \text{ g mol}^{-1}$

Mode opératoire n°8, réactifs utilisés :

198 mg (0,5 mM) de 4carbaldéhyde-6-méthoxyquinoléine

1,8ml (3,06 mM) de *n*-butyllithium

483 mg (1,7 mM) de *N*-(ferrocénylméthyl)pipéridine

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : éther diéthylique 9,5 / triéthylamine 0,5

R = 58%

Les deux couples de diastéréoisomères **u** et **l** n'ont pu être séparés.

Diastéréoisomères **u** : (R), (S) + (S), (R)

Minoritaire : 31%

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,80 ppm : H2 (d ; J = 4,40 Hz) ; 8,05 ppm : H8 (d ; J = 9,25 Hz) ; 7,80 ppm : H5 (d ; J = 2,82 Hz) ; 7,48 ppm : H3 (d ; J = 4,45 Hz) ; 7,36 ppm : H7 (dd ; J = 2,88 et 9,25 Hz) ; 6,44 ppm : CHOD (s) ; 4,15 à 3,85 ppm : 3H Cp et 1CHN (m) ; 4,01 ppm : Cp' (s) ; 3,79 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,05 ppm : 1CHN Cp (d ; J = 12,80 Hz) ; 2,53 ppm : 2 CH<sub>2</sub> (m) ; 1,63 ppm : 2 CH<sub>2</sub> (m) ; 1,45 ppm : CH<sub>2</sub> (m).

Diastéréoisomères I : (R), (R) + (S), (S)

Majoritaire : 69%

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,91 ppm : H2 (d ; J = 4,35 Hz) ; 8,09 ppm : H8 (d ; J = 9,20 Hz) ; 7,78 ppm : H3 (d ; J = 4,54 Hz) ; 7,40 ppm : H7 (dd ; J = 2,73 et 9,22 Hz) ; 7,32 ppm : H5 (d ; J = 2,71 Hz) ; 6,12 ppm : CHOD (s) 4,15 à 3,85 ppm : 3H Cp et 1CHN (m) ; 3,96 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,63 ppm : Cp' (s) ; 2,96 ppm : 1CHN Cp (d ; J = 12,98 Hz) ; 2,53 ppm : 2 CH<sub>2</sub> (m) ; 1,63 ppm : 2 CH<sub>2</sub> (m) ; 1,45 ppm : CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

MALDI TOF matrice : thap

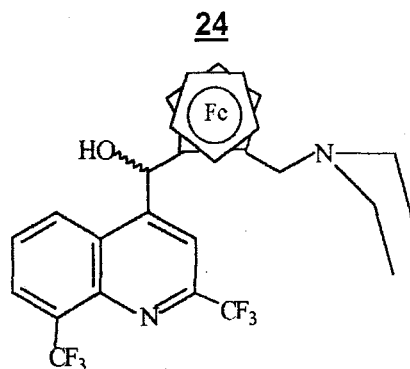
493 : (M+ Na)<sup>+</sup> ; 471 : MH<sup>+</sup> ; 470 : M<sup>+</sup> ; 386 : (M- N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)<sup>+</sup> ; 367 : (M- (H<sub>2</sub>O+H N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>))<sup>+</sup>

Analyse :

C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C	H	N
calculé %	69,28	6,85	5,77
mesuré %	68,83	6,64	5,82

**2- Analogues de la Méfloquine**

**[2-(N,N-diéthylaminométhylferrocényl)]-[4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinoly]]méthanol**



M = 564 g mol<sup>-1</sup>.

Mode opératoire n°9, réactifs utilisés :

172 mg (0,5 mM) de 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-bromoquinoline

200  $\mu$ l (0,5mM) de *n*-butyllithium

140 mg (0,5 mM) d'aldéhyde ferrocénique

purification : colonne chromatographique de gel de Silice

mélange éluant : éther diéthylique 3 / éther de pétrole 6 /  
triéthylamine 1

acétone 4 / éther de pétrole 6

R = 90%

### Diastéréoisomères u :RS + SR

Cristaux jaunes : F > 45°C décomposition.

Majoritaire : 56%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{D}_2\text{O}$

8,87 ppm : H5 (d : J = 8,50 Hz) ; 8,16 ppm : H7 (d : J = 7,30 Hz) ; 7,97 ppm : H3 (s) ; 7,66 ppm : H6 (dd : J = 7,50 et 8,10 Hz) ; 6,53 ppm : CHOD (s) ; 4,23 ppm : 1H Cp (m) ; 4,16 ppm : 1CHN (d : J = 13,20 Hz) ; 4,02 ppm : Cp' (s) ; 3,94 ppm : 1H Cp (m) ; 3,22 ppm : 1H Cp et 1CHN (m) ; 2,79 ppm : 1CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (q : J = 7,10 Hz) ; 2,46 ppm : 1CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (q : J = 7,10 Hz) ; 1,10 ppm : CH<sub>3</sub> (t : J = 7,10 Hz).

SM m/e

MALDI TOF : dnb

564 : M<sup>+</sup> ; 548 : (M - O)<sup>+</sup> ; 492 : (M - (NEt<sub>2</sub>))<sup>+</sup> ; 476 : (M - (ONEt<sub>2</sub>))<sup>+</sup> ; 388 ; 300.

### Diastéréoisomères I : RR + SS

Huile brune.

Minoritaire : 44%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{D}_2\text{O}$

8,42 ppm : H3 (s), 8,30 ppm : H5 (d : J = 9,0 Hz) ; 8,17 ppm : H7 (d : J = 7,6 Hz) ; 7,69 ppm : H6 (dd : J = 8,0 et 8,3 Hz) ; 6,24 ppm : CHOD (s) ; 4,14 ppm : 1H Cp (m) ; 4,02 ppm : 1H Cp et 1 CHN (m) ; 3,87 ppm : Cp' (s) ; 3,48 ppm : 1H Cp (m) ; 3,23 ppm : 1CHN (d : J = 13,2 Hz) ; 2,77 ppm : 1CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (q : J = 7,1 Hz) ; 2,63 ppm : 1CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (q : J = 7,1 Hz) ; 1,13 ppm : CH<sub>3</sub> (t : J = 7,1 Hz).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

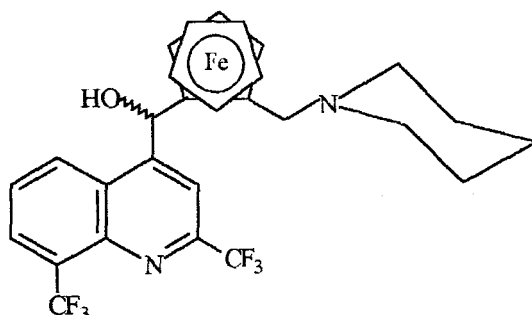
564 : M<sup>+</sup> ; 492 ; 326 ; 228 ; 199 ; 127.

Analyse :

C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> FFeO	C	H	N
calculé %	57,44	4,61	4,96
mesuré %	57,31	5,01	4,76

**[2-(pipéridinométhylferrocényl)]-[4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinoly]]méthanol**

**25**



M = 576 g mol<sup>-1</sup>

Mode opératoire n°9, réactifs utilisés :

172 mg (0,5 mM) de 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-bromoquinoline

200 µl (0,5 mM) de n-butyllithium

146 mg (0,47 mM) d'aldéhyde ferrocénique

purification : colonne chromatographique de gel de Silice

mélange éluant : éther diéthylique 3 / éther de pétrole 6 /

triéthylamine 1

acétone 3 / éther de pétrole 7

R = 85%.

**Diastéréoisomères u : (R), (S) + (S), (R)**

Cristaux jaunes : F = 157-159°C.

Majoritaire : 68%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,87 ppm : H5 (d : J = 8,80 Hz) ; 8,17 ppm : H7 (d : J = 7,30 Hz) ; 7,97 ppm : H3 (s) ; 7,67 ppm : H6 (dd : J = 7,60 et 8,10 Hz) ; 6,53 ppm : CHOD (s) ; 4,21 ppm : 1H Cp (m) ; 4,07 ppm : 1CHN (d : J = 13,00 Hz) ; 4,01 ppm : Cp' (s) ; 3,94 ppm : 1H Cp (m) ; 3,23 ppm : 1H Cp (m) ; 3,08 ppm : 1CHN (d : J = 13,00 Hz) ; 2,54 ppm : 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (m) ; 1,57 : ppm : CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

dep ei (%)

576 : M<sup>+</sup> (46) ; 492 (37) ; 491 (100) ; 311 (14) ; 121 (36) ; 56 (21).

Diastéréoisomères I : (R), (R) + (S), (S)

Huile brune.

Minoritaire : 32%.

RMN <sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)

8,36 ppm : H5 (d : J = 7,30 Hz) ; 8,35 ppm : H3 (s) ; 8,18 ppm : H7 (d : J = 7,10 Hz) ; 7,73 ppm : H6 (dd : J = 7,80 et 8,10 Hz) ; 6,23 ppm : CHOD (s) ; 4,12 ppm : 1H Cp (m) ; 4,01 ppm : 1H Cp (m) ; 3,87 ppm : 1CHN (d : J = 13 Hz) ; 3,75 ppm : Cp' (s) ; 3,65 ppm : 1H Cp (m) ; 3,00 ppm : 1CHN (d : J = 13 Hz) ; 2,56 ppm : 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (m) ; 1,66 ppm : 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (m) ; 1,52 ppm : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e

dep ei (%)

576 : M<sup>+</sup> (42) ; 492 (36) ; 491 (100) ; 334 (11) ; 121 (13) ; 86 (56) ; 56 (15).

MALDI TOF matrice : dhb

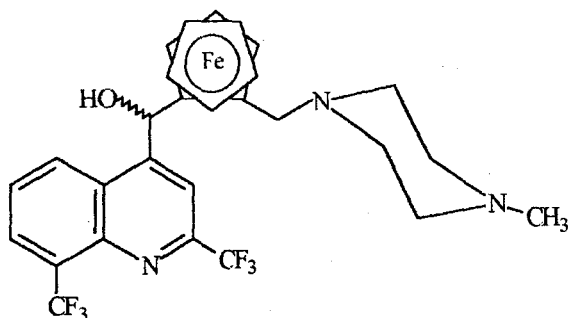
576 : M<sup>+</sup> ; 492 ; 491

Analyse :

C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> F <sub>6</sub> FeO	C	H	N
calculé %	58,33	4,51	4,86
mesuré %	58,52	4,85	4,58

**[2-(*N*-méthylpipérazinométhylferrocényl)]-4-[(2,8-bistrifluorométhyl)-quinolyl]méthanol**

**26**



M = 591 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux orangés : F = 153-155°C.

Mode opératoire n°9, réactifs utilisés :

172 mg (0,5 mM) de 2,8-bis(trifluorométhyl)-4-bromoquinoline

200 µl (0,5 mM) de *n*-butyllithium

153 mg (0,47 mM) d'aldéhyde ferrocénique

purification : colonne chromatographique de gel de Silice

mélange éluant : éther diéthylique 3 / éther de pétrole 6 /

triéthylamine 1

acétone 7 / éther de pétrole 3

R = 51%.

correspondant aux 2 couples de diastéréoisomères non séparés

Diastéréoisomères u : (R), (S) + (S), (R)

Majoritaire : 81%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,85 ppm : H5 (d : J = 8,60 Hz) ; 8,18 ppm : H7 (d : J = 7,12 Hz) ; 7,98 ppm :

H 3 (s) ; 7,68 ppm : H 6 (m) ; 6,54 ppm : CHOD (s) ; 4,24 ppm : 1H Cp (m) ;

4,14 ppm : 1CHN (d : J = 12,80 Hz) ; 4,05 ppm : 2H Cp (m) ; 4,02 ppm : Cp'

(s) ; 3,15 ppm : 1CHN (d : J = 12,79 Hz) ; 2,8 - 2,3 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2,28

ppm : CH<sub>3</sub> (s).



Diastéréoisomères I : (R), (R) + (S), (S)

Minoritaire : 19%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,38 ppm : H 5 (d : J = 7,89 Hz) ; 8,26 ppm : H 3 (s) ; 8,18 ppm : H 7 (d : J = 7,09 Hz) ; 7,72 ppm : H 6 (m) ; 6,23 ppm : CHOD (s) ; 3,97 - 3,89 ppm : 2H Cp et 1CHN (m) ; 3,84 ppm : Cp' (s) ; 3,72 ppm : 1H Cp (m) ; 3,62 ppm : 1CHN (m) ; 2,8 - 2,3 ppm : 4CH<sub>2</sub> (m) ; 2.18 ppm : CH<sub>3</sub> (s)

SM m/e

dep ei (%)

591 : M<sup>+</sup> (81) ; 492 (34) ; 491 (100) ; 354 (49) ; 334 (26) ; 285 (34) ; 101 (72) ; 99 (52) ; 83 (17) ; 56 (59)

Analyse :

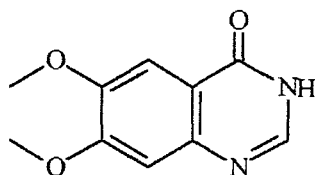
C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> F <sub>6</sub> FeO	C	H	N
calculé %	56,85	4,57	7,11
mesuré %	57,15	4,68	7,29

## IV- LES ANTIMETABOLITES

Analogues de quinazolines

### 6,7-diméthoxyquinazolin-4-one

28b



M = 206 gmol<sup>-1</sup>.

Cristaux gris-violet : F > 260°C (F<sub>théo.</sub> = 308°C).

1,97g d'acide 2-amino-4,5-diméthoxybenzoïque (10mM), 0,81g de 1,3,5-triazine (10 mM) et 30 µl de pipéridine (catalyseur) sont chauffés dans l'éthanol absolu à reflux pendant 14h. La solution est ensuite laissée à -25°C une nuit : un

précipité se dépose au fond du ballon. Le solide est filtré, puis lavé avec de l'éthanol. Un solide gris-violacé (1,7g ; 8,3 mM) est isolé.

R = 83%.

RMN  $^1\text{H}$  : DMSO -  $d_6$

7,98 ppm : H2 (s) ; 7,42 ppm : H8 (s) ; 7,12 ppm : H5 (s) ; 3,89 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,85 ppm : CH<sub>3</sub>O (s).

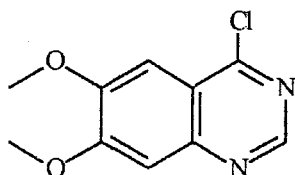
SM m/e :

MALDI TOF matrice dhb

245 : (M + K)<sup>+</sup> ; 229 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 207 : MH<sup>+</sup> ; 101 ; 79.

**4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline**

**28c**



M = 224,5 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux blanc-gris : F = 182-184°C.

800 mg de 6,7-diméthoxyquinazolin-4-one (3,88 mM), 1 ml de POCl<sub>3</sub> et 1ml de *N,N*-diméthylaniline sont chauffés à reflux pendant 4h dans 20 ml de toluène anhydre. De l'eau est ajoutée à la solution refroidie, puis celle-ci est rendue basique par ajout d'une solution d'ammoniaque. La phase aqueuse est extraite avec 2 × 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le composé est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle à froid. 604 mg de solide gris (2,69 mM) sont ainsi récupérés.

R = 69%.

RMN  $^1\text{H}$  : CDCl<sub>3</sub>

7,55 ppm : H2 (s) ; 7,40 ppm : H8 (s) ; 7,35 ppm : H5 (s) ; 4,08 ppm : 2CH<sub>3</sub>O (s).

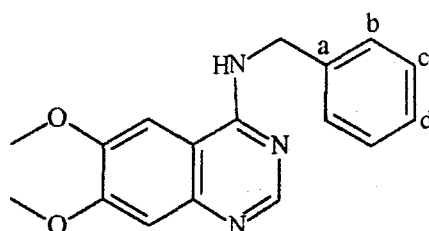
SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

227 :  $MH^+ ^{37}Cl$ ; 225 :  $MH^+ ^{35}Cl$

**4-(N-benzylamino)-6,7-diméthoxyquinazoline**

**30**



M = 295  $g\text{mol}^{-1}$ .

Cristaux blancs : F = 233 - 234°C.

**Mode opératoire n°10 :**

224 mg de 4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline (1 mM), 120  $\mu\text{l}$  de benzylamine (1,1 mM) et 200  $\mu\text{l}$  de triéthylamine sont portés à reflux dans l'éthanol absolu pendant 1h. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 4-(N-benzylamino)-6,7-diméthoxyquinazoline (270 mg ; 0,92 mM) est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice, en utilisant comme éluant : acétate de méthyle 7 / éther diéthylique 3.

R = 92%

RMN  $^1H$  :  $CDCl_3 + D_2O$

8,60 ppm : H2 (s) ; 7,36 ppm : 5H phényl (m) ; 7,20 ppm : H8 (s) ; 6,92 ppm : H5 (s) ; 4,87 ppm :  $CH_2$  (2s) ; 3,98 ppm :  $CH_3O$  (s) ; 3,92 ppm :  $CH_3O$  (s).

RMN  $^{13}C$  :  $CDCl_3 + D_2O$  et corrélation C-H

158,6 ppm : C 4 ; 154,4 ppm : C 7 ; 154,0 ppm : C 2 ; 149,2 ppm : C 6 ; 146,8 ppm : C 10 ; 138,8 ppm : C a ; 128,8 ppm : C c ; 128,1 ppm : C b ; 127,7 ppm : C d ; 108,8 ppm : C 9 ; 108,0 ppm : C 8 ; 99,4 ppm : C 5 ; 56,2 ppm :  $CH_3O$  ; 56,1 ppm :  $CH_3O$  ; 45,6 ppm :  $CH_2$ .

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

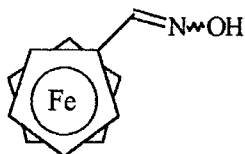
296 :  $MH^+$ .

Analyse :

$C_{17}H_{17}N_3O_2$	C	H	N
calculé %	69,15	5,76	14,24
mesuré %	69,29	5,86	14,41

**ferrocèncarbaldéhyde-oxime**

**28d**



$M = 229 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux jaunes :  $F = 103-106^\circ\text{C}$ .

Mode opératoire n°2, réactifs utilisés :

500 mg (2,33 mM) de ferrocèncarbaldéhyde

308 mg (7,69 mM) d'hydroxyde de sodium

238 mg (3,74 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine

$R = 98\%$ .

RMN<sup>1</sup>H :  $CDCl_3$

7,99 ppm : CH=N (s) ; 4,52 ppm : 2H Cp (m) ; 4,36 ppm : 2H Cp (m) ; 4,29 ppm : Cp' (s).

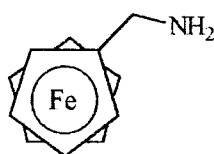
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

229 :  $M^+$ .

**ferrocénylméthylamine**

**28e**



$M = 215 \text{ g mol}^{-1}$

Huile jaune cristallise à  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Mode opératoire n°3, réactifs utilisés :

458 mg (2 mM) de ferrocèncarbaldéhyde-oxime

289 mg (7,6 mM) de  $\text{LiAlH}_4$

R = 95%.

RMN<sup>1</sup>H :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,16 ppm : 2H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,13 ppm : 2H Cp (m) ; 3,54 ppm :  $\text{CH}_2$  (s).

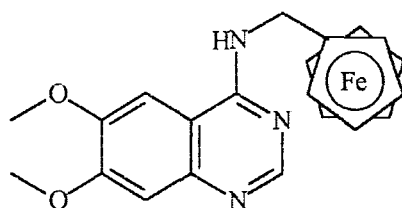
SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

215 :  $\text{M}^+$  ; 199 :  $\text{FcCH}_2^+$ .

**4-(N-ferrocénylméthylamino)-6,7-diméthoxyquinazoline**

29



$M = 403 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux orange : F =  $227 - 228^{\circ}\text{C}$ .

Mode opératoire n° 10, réactifs utilisés :

224 mg (1 mM) 4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline

228 mg (1,06 mM) de ferrocénylméthylamine

300  $\mu\text{l}$  de triéthylamine

2,5 ml d'éthanol

reflux 2h

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : éther diéthylique 5 / acétate de méthyle 5

R = 92%

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,61 ppm : H2 (s) ; 7,21 ppm : H8 (s) ; 6,84 ppm : H5 (s) ; 4,49 ppm :  $\text{CH}_2$  (s) ;  
 4,34 ppm : 2H Cp (m) ; 4,27 ppm : Cp' (s) ; 4,22 ppm : 2H Cp (m) ; 4,00 ppm :  
 $\text{CH}_3\text{O}$  (s) ; 3,97 ppm :  $\text{CH}_3\text{O}$  (s).

RMN  $^{13}\text{C}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ , DEPT et corrélation C-H

157,6 ppm : C 4 ; 154,3 ppm : C 7 ; 153,9 ppm : C 2 ; 149,9 ppm : C 6 ; 147,2  
 ppm : C 10 ; 108,4 ppm : C 9 ; 107,7 ppm : C 8 ; 99,3 ppm : C 5 ; 84,9 ppm :  
 $\text{C}^{\text{IV}}$  du Cp ; 68,9 ppm : CH du Cp' ; 68,6 ppm : CH du Cp' ; 68,3 ppm : C du  
 Cp ; 56,3 ppm :  $\text{CH}_3\text{O}$  ; 56,2 ppm :  $\text{CH}_3\text{O}$  ; 40,7 ppm :  $\text{CH}_2$ .

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

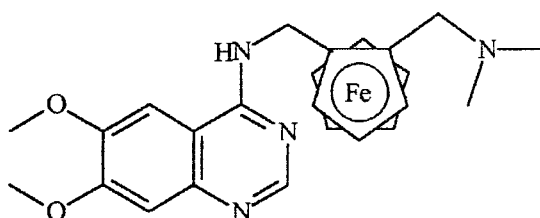
404 :  $\text{MH}^+$  ; 199 :  $\text{FcCH}_2^+$ .

Analyse :

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Fe}$	C	H	N
calculé %	62,53	5,21	10,42
mesuré %	62,62	5,49	10,56

**4-[2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]-6,7-**  
**diméthoxyquinazoline**

**29**



MW =  $460 \text{ g mol}^{-1}$

Cristaux orange :  $T > 80^\circ\text{C}$  donne une huile.

Mode opératoire n°10, réactifs utilisés :

224 mg (1 mM) 4-chloro-6,7-diméthoxyquinazoline

262 mg (1 mM) de [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine

3 ml d'éthanol

$110^\circ\text{C}$  2h30

Purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : acétate d'éthyle 7 / éther diéthylique 3

puis acétate d'éthyle 9,5 / triéthylamine 0,5

R = 61%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,57 ppm : H2 (s) ; 7,16 ppm : H8 (s) ; 6,84 ppm : H5 (s) ; 4,95 ppm : 1CHND (d : J = 14,05 Hz) ; 4,37 ppm : 1CHND (d : J = 13,99 Hz) ; 4,33 ppm : 1H Cp (m) ; 4,16 ppm : 1H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,07 ppm : 1H Cp (m) ; 3,99 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,93 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,86 ppm : 1CHNMe<sub>2</sub> (d : J = 12,53 Hz) ; 2,88 ppm : 1CHNMe<sub>2</sub> (d : J = 12,59 Hz) ; 2,28 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

RMN <sup>13</sup>C : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O, DEPT et corrélation C-H

157,9 ppm : C 4 ; 154,2 ppm : C 2 ; 154,0 ppm : C 7 ; 148,5 ppm : C 6 ; 146,5 ppm : C 10 ; 109,0 ppm : C 9 ; 107,6 ppm : C 8 ; 100,5 ppm : C 5 ; 84,4 ppm : C<sup>IV</sup> du Cp ; 83,9 ppm : C<sup>IV</sup> du Cp ; 71,0 ppm : CH du Cp ; 70,6 ppm : CH du Cp' ; 69,2 ppm : CH du Cp ; 66,0 ppm : C du Cp ; 58,4 ppm : CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> ; 56,2 ppm : CH<sub>3</sub>O ; 56,1 ppm : CH<sub>3</sub>O ; 40,1 ppm : CH<sub>2</sub>ND.

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

499 : (M + K)<sup>+</sup> ; 483 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 461 : MH<sup>+</sup> ; 459 : (M - H)<sup>+</sup> ; 416 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse :

C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Fe	C	H	N
calculé %	62,61	6,09	12,17
mesuré %	62,78	6,32	12,56

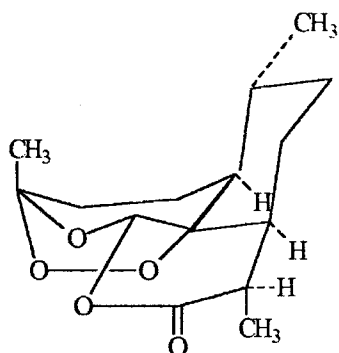
## V- LES SESQUITERPENES LACTONES NATURELLES

### A- L'Artémisinine

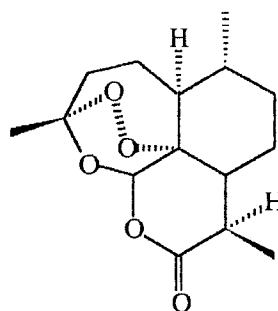
L' Artémisinine brute provient d'Hanoï (Viêt-nam) , don de Monsieur N'Guyen.

## Artémisinine

représentation spatiale



représentation plane



MW = 282 g mol<sup>-1</sup>

Cristaux blancs : F = 156 - 157°C

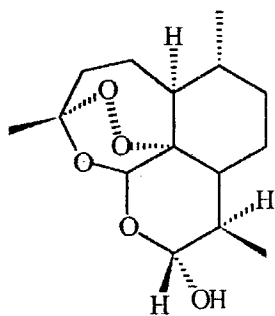
L'Artémisinine brute (2 g) est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice : les impuretés sont séparées par élution au cyclohexane, l'Artémisinine pure est ensuite récupérée avec une solution d'acétate d'éthyle séchée 24h sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

La purification est suivie par C.C.M. de Silice. Les différents constituants sont révélés par projection d'une solution de p-anisaldéhyde (1 ml), d'acide acétique glacial (20 ml), de méthanol (1 ml) et d'acide sulfurique concentré (10 ml) ; puis chauffage de la plaque.

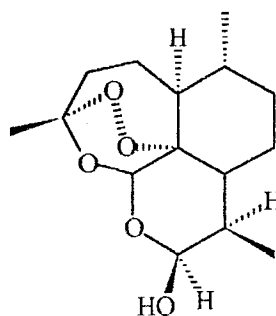
L'Artémisinine pure est conservée à + 4°C et à l'abri de la lumière.

### **B- Modification de la structure de l'Artémisinine**

#### dihydroartémisinine



Epimère  $\alpha$



Epimère  $\beta$

M = 284 g mol<sup>-1</sup>.



Cristaux blancs : F = 153 - 154°C.

200 mg (0,35 mM) d'Artémisinine dans 16 ml de méthanol sont refroidis, entre 0 et 5°C, par un bain de glace. A la solution sont ajoutés 100 mg de NaBH<sub>4</sub> (2,6 mM) par petites portions sur une période de 30 minutes. La solution est agitée à 0°C pendant 2 heures, puis neutralisée par addition, sur une période de 20 minutes, d'une solution (500 µl) à 30% d'acide acétique dans le méthanol. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu blanc obtenu est extrait avec 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants un solide se présentant sous la forme d'aiguilles blanches est isolé (150 mg ; 0,53 mM).

R = 75%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

5,61 ppm : H 12 $\alpha$  (s) ; 5,40 ppm : H 12 $\beta$  (s) ; 5,32 ppm : H 10 $\beta$  (d : J = 3,10 Hz) ; 4,76 ppm : H 10 $\alpha$  (d : J = 9,20 Hz) ; 2,61 ppm : H 9 (m) ; 2,33 ppm : H 4 $\alpha$  (m) ; 2,04 ppm : H 4 $\beta$  (m) ; 1,94-0,97 ppm : 9H (m) ; 1,44 et 1,43 ppm : CH<sub>3</sub> 14 $\alpha$  et CH<sub>3</sub> 14 $\beta$  (2s) ; 0,96 ppm : CH<sub>3</sub> 15 (d : J = 5,10 Hz) ; 0,94 ppm : CH<sub>3</sub> 16 (d : J = 7,40 Hz).

SM m/e :

FAB

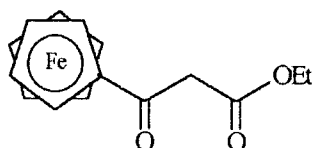
283 : (M - H)<sup>+</sup> ; 267 : (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> ; 253 ; 237 ; 191 ; 163 ; 147 ; 133 ; 81 ; 71 ; 55 ; 43 ; 23.

### 1- formation d'éther

a-condensation avec les alcools ferrocéniques

#### 3-ferrocényl-3-oxopropanoate d'éthyle

32b



M = 300 g mol<sup>-1</sup>.

Huile rouge.

A une solution de ferrocénylméthylcétone (1,17 g ; 5 mM) dans le toluène (20 ml) est ajoutée, goutte à goutte pendant deux heures à reflux, une mixture de diéthylcarbonate (6,2 ml ; 5 mM) et de d'hydrure de sodium (240 mg ; 10 mM) en suspension dans le toluène (20 ml). La solution est refroidie et 5 ml d'éthanol sont additionnés pour neutraliser l'excès d'hydrure de sodium. Après hydrolyse, le produit est extrait avec 2 x 50 ml d'éther diéthylique, les phases organiques sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et les solvants sont évaporés. Le 3-ferrocényl-3-oxopropanoate d'éthyle se présente sous la forme d'une huile rouge, qui cristallise partiellement après un long séjour à + 4°C (1,39 mg ; 4,65 mM).

R = 93%

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,79 ppm : 2H Cp (m) ; 4,54 ppm : 2H Cp (m) ; 4,26 ppm : Cp' (s) ; 4,22 ppm :  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  (q : J = 7,50 Hz) ; 3,74 ppm :  $\text{CO-CH}_2\text{-CO}$  (s) ; 1,31 ppm :  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  (t : J = 7,15 Hz) ;

SM m/e :

dep ei (%)

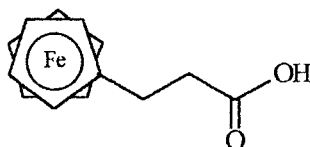
300 :  $\text{M}^+$  (100) ; 254 :  $(\text{M} - \text{EtOH})^+$  (24) ; 228 : (26) ; 129 : (23) ; 121 : (50) ; 56 : (15)

MALDI TOF matrice : dhb

300 :  $\text{M}^+$  ; 222 ; 102

### acide 3-ferrocénylpropanoïque

32c



M = 258  $\text{g mol}^{-1}$ .

Cristaux orange : F = 119-120°C.

Pendant 1h30, 1 g (3,35 mM) de 3-ferrocényl-3-oxopropanoate d'éthyle, dissous dans 30 ml d'acide acétique, et 10 g d'amalgame\* de zinc sont portés à ébullition (130-140°C). 1 ml d'HCl 36% est additionné toutes les 15 minutes. La solution est refroidie, filtrée, hydrolysée avec 50ml d'eau et extraite avec 2 x 50 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée avec 3 x 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase étherée est traitée par une solution aqueuse de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 40%, et la phase aqueuse ainsi récupérée est acidifiée par une solution d'HCl à 18%. Après extraction et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un solide jaune-orangé est obtenu (637 mg ; 2,47 mM)

R = 74%

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

4,12 ppm : Cp' (s) ; 4,10 ppm : 4H Cp (m) ; 2,68 ppm : CH<sub>2</sub> (m) ; 2,61 ppm : CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e :

dep ei (%)

258 : M<sup>+</sup> (100) ; 199 : (12) ; 121 : (27) ; 91 : (10) ; 73 : <sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (13) ;

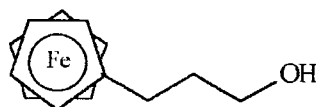
56 : (11)

MALDI TOF matrice dhb

300 : M<sup>+</sup> ; 102.

### 3-ferrocénylpropanol

32d



M = 244 gmol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

\* préparation de l'amalgame de zinc

A 25g de zinc en poudre et 2,2g de chlorure mercurique sont ajoutés sous agitation magnétique 3ml d'acide chlorhydrique concentré et 13 ml d'eau. La phase aqueuse est ensuite éliminée puis 18ml d'acide chlorhydrique concentré et 33ml d'eau sont rajoutés.

525 mg ( 13,38 mM) d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont mis en suspension dans le THF anhydre (20 ml). Une solution d'acide 3-ferrocénylpropanoïque (1,08 g ; 4,19 mM) dans le THF (10 ml) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante, puis le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après hydrolyse et extraction, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et les solvants sous évaporés. Une huile jaune est obtenue (1 g ; 4,10 mM).

R = 98%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

4,10 ppm : Cp' (s) ; 4,07 ppm : 2H Cp (m) ; 4,06 ppm : 2H Cp (m) ; 3,66 ppm : CH<sub>2</sub>OD (t : J = 6,50 Hz) ; 2,42 ppm : Fc-CH<sub>2</sub> (t : J = 7,70 Hz) ; 1,78 ppm : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (m).

SM m/e :

MALDI TOF matrice : dhb

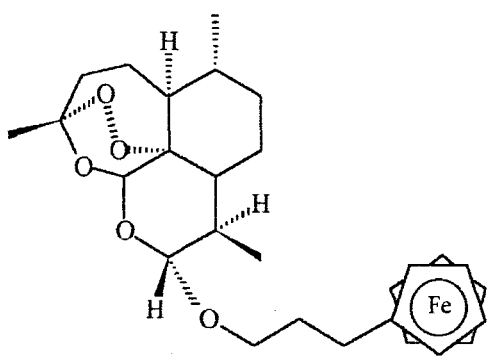
243 : (M-H)<sup>+</sup> ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

**10 $\alpha$ -(3-ferrocénylpropoxy)dihydroartémisinine**

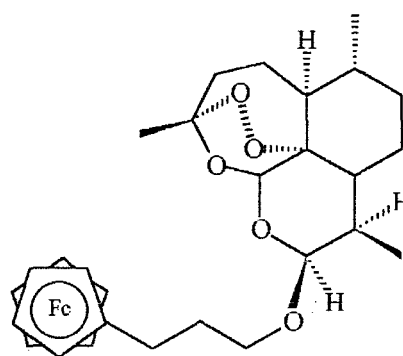
**10 $\alpha$ -32**

**10 $\beta$ -(3-ferrocénylpropoxy)dihydroartémisinine**

**10 $\beta$ -32**



Epimère  $\alpha$



Epimère  $\beta$

MW = 510 g mol<sup>-1</sup>.

Huile orangée.

Mode opératoire n°11 :

65 mg de dihydroartémisinine (0,23 mM) en solution dans 10 ml de benzène, fraîchement distillé, sont traités avec 167 mg (0,68 mM) de 3-ferrocénylpropanol, en solution dans 10 ml de benzène, en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  sous atmosphère inerte d'azote, à température ambiante pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé à l'aide d'une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  5% (20 ml), repris par 50 ml d'éther diéthylique et lavé par une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , les solvants sont évaporés. L'éther, ainsi obtenu, est purifié sur colonne chromatographique de silice, avec comme mélange éluant : acétate d'éthyle 1 / éther de pétrole 9. Une huile jaune très visqueuse est obtenue (98 mg, 0,19 mM).

R = 84%      L'épimère  $\beta$  est obtenu de façon majoritaire à 75%.

Remarque : si la réaction est effectuée dans l'éther diéthylique anhydre, l'épimère  $\beta$  est obtenu exclusivement (>98%), mais le rendement n'est que de 33%.

RMN  $^1\text{H}$  et  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  2D COSY 45 :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

**Epimère  $\beta$** 

5,42 ppm : H 12 (s) ; 4,81 ppm : H 10 (d : J = 3,36 Hz) ; 4,11 ppm : Cp' (s) ; 4,07 ppm : 4H Cp (m) ; 3,85 ppm : H 18a (dt : J = 6,30 et 9,70 Hz) ; 3,41 ppm : H 18b (dt : J = 6,32 et 9,74 Hz) ; 2,64 ppm : H 9 (m) ; 2,39 ppm : 2H 20 (m) ; 2,37 ppm : H 4 $\alpha$  (m) ; 2,04 ppm : H 4 $\beta$  (m) ; 1,87 ppm : H 5 $\alpha$  (m) ; 1,80 ppm : 2H 19 (m) et 2H 8 (m) ; 1,69 ppm : H 7 $\beta$  (m) ; 1,56 ppm : H 5 $\beta$  (m) et H 8a (m) ; 1,48 ppm :  $\text{CH}_3$  14 (s) ; 1,34 ppm : H 6 (m) ; 1,22 ppm : H 5a (m) ; 0,94 ppm :  $\text{CH}_3$  15 (d : J = 6,25 Hz) ; 0,92 ppm : H 7 $\alpha$  (m) ; 0,91 ppm :  $\text{CH}_3$  16 (d : J = 7,32 Hz).

**Epimère  $\alpha$** 

5,34 ppm : H 12 (s) ; 4,43 ppm : H 10 (d : J = 9,19 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

**Epimère  $\beta$** 

104,1 ; 101,9 ; 88,7 ; 81,1 ; 68,5 ; 68,1 ; 68,0 ; 67,1 ; 52,6 ; 44,5 ; 37,5 ; 36,5 ; 34,7 ; 31,0 ; 30,9 ; 26,2 ; 24,7 ; 24,5 ; 20,4 ; 13,1.

SM m/e

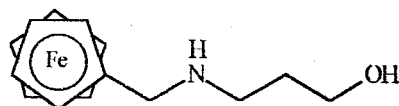
MALDI TOF matrice : dhb

510 :  $M^+$  ; 460 ; 243 :  $Fc(CH_2)_3O^+$  ; 199 :  $FcCH_2^+$ .

Analyse :

$C_{28}H_{38}O_5Fe$	C	H
calculé %	65,88	7,45
mesuré %	65,99	7,62

b- condensation avec les amino-alcools ferrocéniques

**3-N-(ferrocénylméthylamino)propanol****33b**M = 273  $g\text{mol}^{-1}$ .

Solide jaune : F = 103 - 105°C.

**Mode opératoire n°12 :**

3 ml (39,28 mM) de 3-aminopropan-1-ol sont additionnés à 500 mg (2,33 mM) de ferrocène-carbaldéhyde en solution dans le THF anhydre, en présence de 4 g d' $Al_2O_3$  (neutre, activité I). La mixture est laissée 15h à température ambiante. L'alumine est éliminée par filtration, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résultante est reprise dans le méthanol et 0,885 g (23,30 mM) de  $NaBH_4$  sont ajoutés par petites portions pendant 20 minutes. La solution est hydrolysée (50 ml) et extraite au dichlorométhane ( $3 \times 50$  ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur  $Na_2SO_4$ . Après évaporation du solvant un solide jaune est isolé (623 mg ; 2,28 mM).

R = 98%

RMN  $^1H$  :  $CDCl_3 + D_2O$ 

4,16 ppm : 2H Cp (m) ; 4,13 ppm : Cp' (s) ; 4,11 ppm : 2H Cp (m) ; 3,81 ppm :  $CH_2OD$  (t : J = 5,70 Hz) ; 3,51 ppm : Fc- $CH_2$  (s) ; 2,90 ppm :  $CH_2-CH_2-$  ND (t :



ppm : H 4 $\alpha$  (m) ; 2,04 ppm : H 4 $\beta$  (m) ; 1,87 ppm : H 5 $\alpha$  (m) ; 1,78 ppm : 2H 19 (m) et 2H 8 (m) ; 1,61 ppm : H 7 $\beta$  (m) ; 1,50 ppm : H 5 $\beta$  (m) et H 8a (m) ; 1,44 ppm : CH<sub>3</sub> 14 (s) ; 1,26 ppm : H 6 (m) et H 5a (m) ; 0,95 ppm : CH<sub>3</sub> 15 (d : J = 6,02Hz) ; 0,88 ppm : CH<sub>3</sub> 15 (d : J = 7,33Hz) et H 7 $\alpha$  (m).

**Epimère  $\alpha$**

5,33 ppm : H 12 (s) ; 4,42 ppm : H 10 (d : J = 9,24 Hz).

SM m/e :

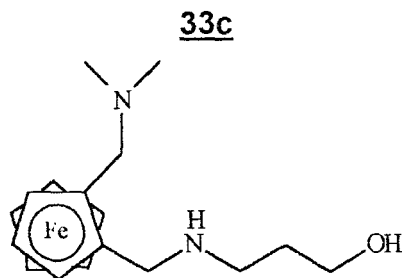
MALDI TOF matrice : dhb

562 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 539 : M<sup>+</sup> ; 516 ; 491 ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse :

C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub> Fe	C	H	N
calculé %	64,56	7,61	2,60
mesuré %	64,22	7,38	2,72

**3-N-[(2-N',N'-diméthylaminométhylferrocényl)méthylamino]propanol**



M = 330 gmol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

Mode opératoire n°12 , réactifs utilisés :

250 mg (0,92 mM) de *N,N*-diméthylaminométhylferrocèncarbaldéhyde

1,5 ml (29 mM) de 3-aminopropan-1-ol

1 g d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutre activité I

20 ml de THF anhydre

NaBH<sub>4</sub> en excès

20 ml de méthanol

Un lavage acide (acide citrique 5%, puis K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) permet de purifier le produit.

R = 95%



RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

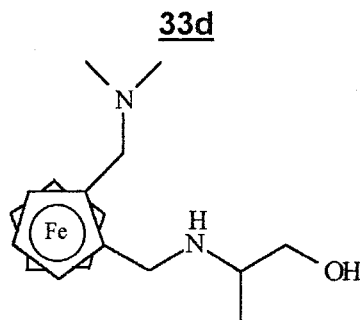
4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,06 ppm : 1H Cp (m) ; 4,00 ppm : Cp' (s) ; 3,98 ppm : 1H Cp (m) ; 3,98 ppm : 1H Cp (m) ; 3,72 ppm : 1CHND et  $\text{CH}_2\text{OD}$  (m) ; 3,61 ppm : 1 $\text{CHNMe}_2$  (d : J = 12,54 Hz) ; 3,36 ppm : 1CHND (d : J = 13,12 Hz) ; 2,77 ppm : 1  $\text{CHNMe}_2$  (d : J = 12,60 Hz) ; 2,71 ppm :  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  (m) ; 2,09 ppm :  $\text{NMe}_2$  (s) ; 1,61 ppm :  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  (m)

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

369 :  $(\text{M} + \text{K})^+$  ; 353 :  $(\text{M} + \text{Na})^+$  ; 331 :  $(\text{MH})^+$  ; 329 :  $(\text{M} - \text{H})^+$  ; 292 :  $(\text{M} - \text{CH}_3\text{OH})^+$  ; 286 :  $(\text{M} - \text{NMe}_2)^+$  ; 256 :  $(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_8\text{NO})^+$

**2-N-[(2-N',N'-diméthylaminométhylferrocényl)méthylamino]propanol**



$M = 330 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

Mode opératoire n°12 , réactifs utilisés :

250 mg (0,92 mM) de *N,N*-diméthylaminométhylferrocènealdéhyde

1,5 ml (29 mM) de 3-aminopropan-1-ol

1 g d' $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutre activité I

20 ml de THF anhydre

$\text{NaBH}_4$  en excès

20 ml de méthanol

Un lavage acide (acide citrique 5%, puis  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) permet de purifier le produit.

R = 93%

Après l'étape de réduction, deux couples de diastéréoisomères se forment. Le mélange de stéréoisomères **u** et **l** est utilisé comme tel.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,22 ppm :  $2 \times (1\text{H Cp})$  (m) ; 4,10 ppm :  $2 \times (2\text{H Cp})$  (m) ; 4,00 ppm :  $2 \times \text{Cp}'$  (s) ; 3,74 ppm :  $2 \times (\text{CH}_2\text{OD et CHNMe}_2)$  (m) ; 3,62 ppm :  $1\text{CHNMe}_2$  (d :  $J = 12,27$  Hz) ; 3,48 ppm :  $1\text{CHNMe}_2$  (d :  $J = 12,36$  Hz) ; 3,44-3,20 ppm :  $1\text{CHNMe}_2$  et  $2 \times (\text{CHCH}_3)$  (m) ; 2,83 ppm :  $\text{CH}_2\text{ND}$  (s) ; 2,78 ppm :  $\text{CH}_2\text{ND}$  (s) ; 2,16 ppm :  $\text{NMe}_2$  (s) ; 2,15 ppm :  $\text{NMe}_2$  (s) ; 1,03 ppm :  $\text{CH}_3\text{CH}$  (d :  $J = 4,30$  Hz) ; 1,01 ppm :  $\text{CH}_3\text{CH}$  (d :  $J = 4,34$  ppm).

SM m/e :

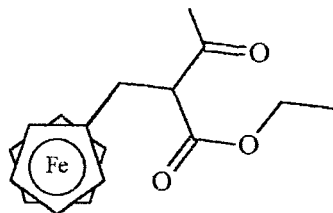
MALDI TOF matrice : thap

369 :  $(\text{M} + \text{K})^+$  ; 353 :  $(\text{M} + \text{Na})^+$  ; 331 :  $(\text{MH})^+$  ; 329 :  $(\text{M} - \text{H})^+$  ; 292 :  $(\text{M} - \text{CH}_3\text{OH})^+$  ; 286 :  $(\text{M} - \text{NMe}_2)^+$  ; 256 :  $(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_8\text{NO})^+$ .

c-condensation avec les alcool-esters ferrocéniques

### 3-ferrocénylméthyl-2-oxo-butanoate d'éthyle

**34a**



$M = 328 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile orange.

700 mg de *N,N*-diméthyl(ferrocénylméthyl)amine (2,88 mM) en solution dans l'acétonitrile (10 ml) sont additionnés à 10 ml d'iodure de méthyle (16,06 mM). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante, pendant 1h. Le solvant et l'excès d'iodure de méthyle sont évaporés sous pression réduite : l'ammonium ferrocénique cristallise sous forme d'aiguilles jaunes.

A ce solide sont ajoutés 2,63 mg d'éthylacétoacétate de sodium (17,29 mM), 0,80 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 25 ml d'acétonitrile. La mixture est alors portée à reflux pendant 24h. Après hydrolyse et extraction, l'huile brune obtenue est purifiée sur colonne chromatographique de gel de Silice en utilisant comme mélange éluant : éther diéthylique 2 / éther de pétrole 8.

L'huile récoltée (0,86 mg ; 2,62 mM) est conservée au congélateur.

R = 91%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,17 - 4,04 ppm : Fc et  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$  (m) ; 3,56 ppm : CH (t : J = 6,96 Hz) ; 2,91 ppm : Fc- $\text{CH}_2$ - (d : J = 7,03 Hz) ; 2,17 ppm :  $\text{CH}_3\text{-CO}$  (s) ; 1,24 ppm :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  (t : J = 6,73 Hz).

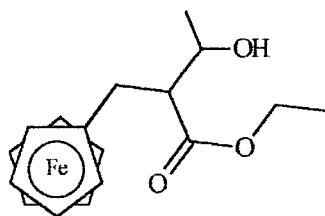
SM m/e :

MALDI TOF matrice : dhb

367 :  $(\text{M} + \text{K})^+$  ; 351 :  $(\text{M} + \text{Na})^+$  ; 328 :  $\text{MH}^+$ .

**2-hydroxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle**

**34b**



M =  $330 \text{ gmol}^{-1}$ .

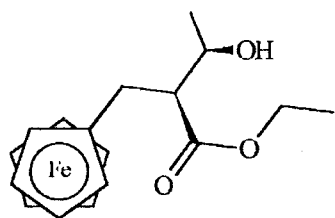
Huile orange.

0,86 g (2,62 mM) de 3-ferrocénylméthyl-2-oxo-butanoate d'éthyle sont dissous dans 50 ml de méthanol à  $0^\circ\text{C}$ . 1 g (26,2 mM) de  $\text{NaBH}_4$  est additionné par petites portions. Le milieu est hydrolysé (50 ml d'eau) puis extrait avec du dichlorométhane ( $3 \times 50 \text{ ml}$ ). Les phases organiques sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation du solvant, une huile orange (847 mg ; 2,57 mM) est obtenue.

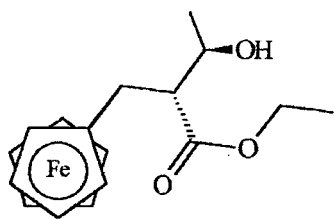
R = 98%

Le 2-hydroxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle se présente sous la forme de deux couples de diastéréoisomères **I** [(R)(R) et (S)(S)] et **u** [(R)(S) et (S)(R)], non séparés :

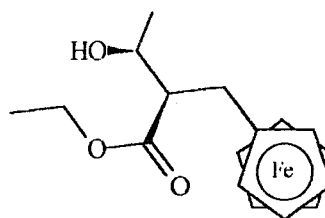
diastéréoisomère R, S



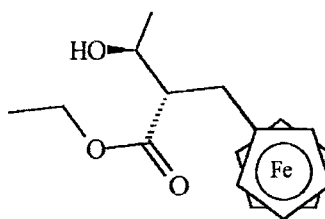
diastéréoisomère R, R



diastéréoisomère S, R



diastéréoisomère S, S



RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

4,16 - 4,04 ppm : Fc et  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$  (m) ; 3,56 ppm :  $\text{CH-CH}_2\text{-Fc}$  (m) ; 2,74 ppm :  $\text{Fc-CH}_2\text{-}$  (d :  $J = 7,03$  Hz) ; 2,43 ppm :  $\text{CHOD}$  (s) ; 1,22 ppm :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  et  $\text{CH}_3\text{-CH}$  (m).

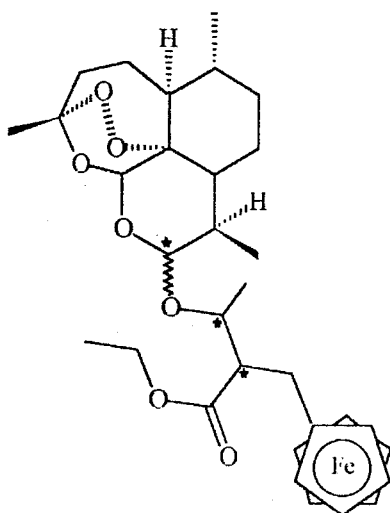
SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

369 :  $(\text{M} + \text{K})^+$  ; 353 :  $(\text{M} + \text{Na})^+$  ; 330 :  $\text{MH}^+$ .

### 2-dihydroartémisininoxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle

34



M = 596 gmol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

Mode opératoire n°11 , réactifs utilisés :

57 mg (0,2 mM) de dihydroartémisinine

199 mg (0,238 mM) de 2-hydroxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle

25 µl (0,397 mM) de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>

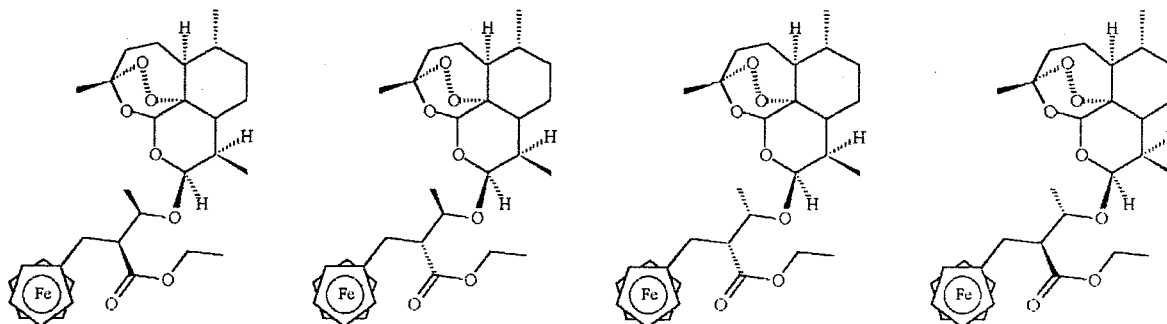
7 ml de CHCl<sub>3</sub> séché sur tamis 3Å

1h à température ambiante

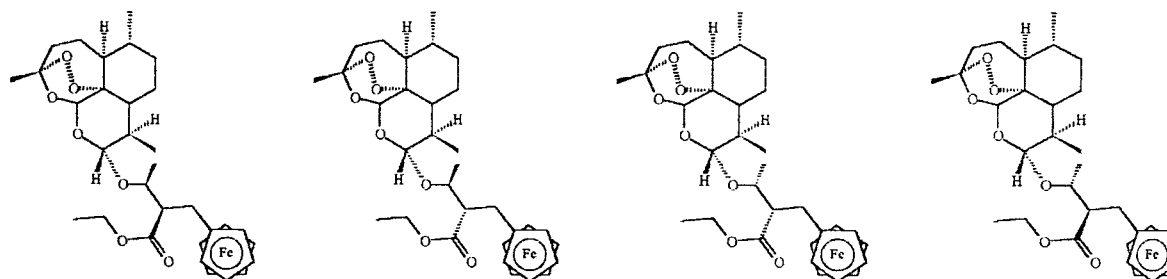
R = 64%

**34** se présente sous la forme de 2<sup>3</sup> = 8 stéréoisomères.

**épimères β**



**épimères α**



RMN <sup>1</sup>H et <sup>1</sup>H 2D COSY 45 : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

spectre complexe : 8 \* 44 = 352 <sup>1</sup>H à analyser

5,52 - 5,42 ppm : H 12 (8 s) ; 4,94 - 4,89 ppm : H 10 (m) ; 4,20 - 3,90 ppm :

Fc, ArtO-CH et O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (m) ; 2,72 ppm : H 9 et Fc- CH<sub>2</sub> (m) ; 2,52 ppm : H

4α (m) ; 2,34 ppm : H 4β (m) ; 2,03 ppm : H 5α (m) ; 1,87 - 0,85 ppm : 9H (m) ;

1,47 ppm : CH<sub>3</sub> 14 (s) ; 1,13 ppm : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O et CH<sub>3</sub>-CH (m) ; 0,96 ppm : CH<sub>3</sub> de Art (m) ; 0,87 ppm CH<sub>3</sub> de Art (m).

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

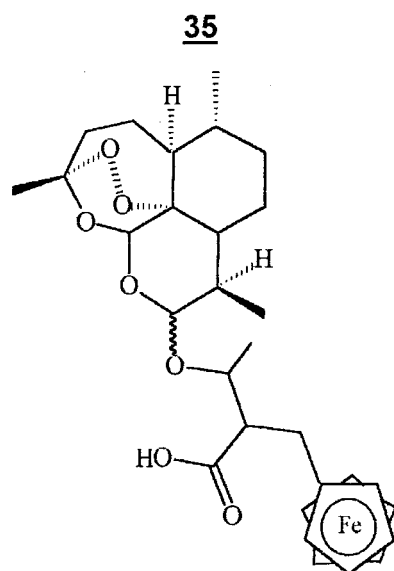
635 : (M + K)<sup>+</sup> ; 616 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 596 : M<sup>+</sup> ; 548 ; 199.

Analyse :

C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub> Fe	C	H
calculé %	64,43	7,38
mesuré %	64,84	7,56

d- dérivé hydrosoluble

**acide 2-dihydroartémisininoxy-3-ferrocénylméthylbutanoïque**



M = 568 g mol<sup>-1</sup>.

Cristaux jaunes : F = 62 - 64°C.

A une solution de 2-dihydroartémisininoxy-3-ferrocénylméthylbutanoate d'éthyle (100 mg ; 0,17 mM) dans le méthanol (20 ml) est additionnée une solution aqueuse (5 ml) d'hydroxyde de lithium (100 mg ; 4,2 mM). Le mélange est porté à reflux pendant 16 h. Après refroidissement de la solution, les solvants sont évaporés sous vide réduit. Le solide est repris dans 50 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est alors lavée à l'éther diéthylique (3 × 50 ml), puis acidifiée jusqu'à pH = 6 par ajout d'une solution d'acide acétique à 20%. L'acide résultant est extrait par de

l'éther diéthylique (2 × 50ml). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et le solvant est évaporé pour donner un solide jaune (80 mg ; 0,14 mM).

R = 80%

RMN <sup>1</sup>H et <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 2D COSY 45 : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

5,56 - 5,43 ppm : H 12 (4 s) ; 4,92 ppm : H 10 (m) ; 4,14 - 4,06 ppm : Fc et ArtO-CH (m) ; 2,75 ppm : H 9 (m) ; 2,64 ppm : H 4 $\alpha$  et Fc-CH<sub>2</sub> (m) ; 2,35 ppm : H 4 $\beta$  (m) ; 2,05 ppm : H 5 $\alpha$  (m) ; 1,90 - 0,85 ppm : 9H (m) ; 1,42 ppm : CH<sub>3</sub> 14 (s) ; 1,20 ppm : CH<sub>3</sub>-CH (m) ; 0,93 ppm : CH<sub>3</sub> de Art (m) ; 0,85 ppm CH<sub>3</sub> de Art (m)

SM m/e :

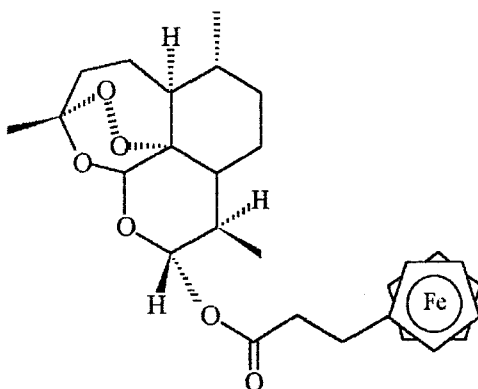
MALDI TOF matrice : thap

607 : (M + K)<sup>+</sup> ; 591 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 568 : M<sup>+</sup>

2- formation d'ester

### 3-ferrocénylpropanoate de 10 $\alpha$ -dexoartémisinine

36



M = 524 gmol<sup>-1</sup>.

Huile orange.

122 mg de dihydroartémisinine (0,43 mM), 112 mg d'acide 3-ferrocénylpropanoïque (0,43 mM) et 12 mg de 4-diméthylaminopyridine (0,1 mM) sont dissous dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (séché sur tamis 3Å) à 0°C. Une solution de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (100 mg ; 0,49 mM) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est additionnée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé 20 min. à 0°C, puis 24h à température ambiante. Après filtration, le filtrat est lavé successivement par une solution d'HCl

1N (2 × 25 ml) , de l'eau (25 ml), une solution de NaHCO<sub>3</sub> 5% (2 × 25 ml) et de l'eau (25 ml). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis le solvant est évaporé. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique de gel de Silice, en utilisant comme éluant un mélange acétone 1 / éther de pétrole 9.

Une huile orangée est isolée (139 mg ; 0,27mM)

R = 62 % L'épimère α est obtenu exclusivement (>98%).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 2D COSY 45 : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

**Epimère α**

5,81 ppm : H 10 (d : J = 9,86 Hz) ; 5,46 ppm : H 12 (s) ; 4,12 ppm : Cp' (s) ;  
 4,07 ppm : 4H Cp (m) ; 2,66 ppm : 2H 19 et 2H 20 (m) ; 2,54 ppm : H 9 (m) ;  
 2,37 ppm : H 4<sub>α</sub> (m) ; 2,02 ppm : H 4<sub>β</sub> (m) ; 1,89 ppm : H 5<sub>α</sub> (m) ; 1,74 ppm : H  
 7<sub>β</sub> (m) ; 1,57 ppm : 2H 8 (m) ; 1,48 ppm : H 5<sub>β</sub> (m) ; 1,46 ppm : H 8a (m) ; 1,44  
 ppm : CH<sub>3</sub> 14 (s) ; 1,32 ppm : H 6 (m) ; 1,22 ppm : H 5a (m) ; 1,00 ppm : H 7<sub>α</sub>  
 (m) ; 0,95 ppm : CH<sub>3</sub> 15 (d : J = 5,87 Hz) ; 0,84 ppm : CH<sub>3</sub> 16 (d : J = 7,20 Hz)

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

563 : (M + K)<sup>+</sup> ; 547 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 524 : M<sup>+</sup>

Analyse :

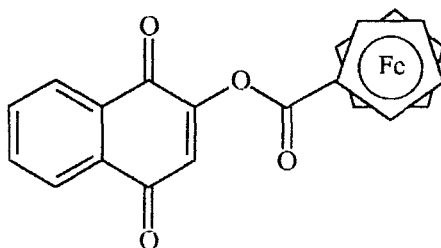
C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub> Fe	C	H
calculé %	64,12	6,87
mesuré %	63,95	6,69

## VI- LES AGENTS OXYDANTS DIRECTS

### 1-formation d'une liaison ester

#### 2-(ferrocényloxy)-1,4-naphtoquinone

37





$M = 386 \text{ g mol}^{-1}$ .

Cristaux rouges : F = 121 - 122°C.

A une solution d'acide ferrocénique (50 mg; 0,21 mM) dans le dichlorométhane anhydre sont additionnés 25  $\mu\text{l}$  de chlorure d'oxalyle sous azote. Le mélange est porté à 60°C pendant 20 minutes, puis une solution de dichlorométhane contenant : 40 mg (0,21 mM) de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone et 50  $\mu\text{l}$  de triéthylamine est ajoutée goutte à goutte. La mixture est chauffée à 60°C pendant 1h, ensuite le solvant est évaporé et le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant : éther diéthylique 8 / éther de pétrole 2.

R = 86%

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,16 ppm : H5 et H8 (m) ; 7,79 ppm : H6 et H7 (m) ; 6,83 ppm : H3 (s) ; 4,96 ppm : 2H Cp (m) ; 4,56 ppm : 2H Cp (m) ; 4,44 ppm : Cp' (s).

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

386 :  $\text{M}^+$  ; 213 :  $\text{FcCO}^+$ .

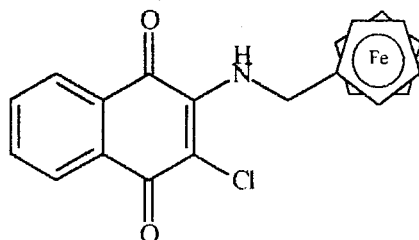
Analyse :

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Fe}$	C	H
calculé %	65,28	3,63
mesuré %	65,15	3,99

## 2- formation d'une liaison amine

### 2-chloro-3-(N-ferrocénylméthylamino)-1,4-naphtoquinone

38



Cristaux bordeaux : F = 170 - 171°C.

$M = 405,5 \text{ g mol}^{-1}$ .

Mode opératoire n°13 :

227 mg de 2,3-dichloro-1,4-naphtoquinone (1 mM) sont dissous dans le méthanol à reflux (15 ml). 215 mg de ferrocénylméthylamine (1 mM) en solution dans le méthanol sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La mixture est laissée à reflux pendant 1h30. Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  5% (20 ml) et extrait avec de l'éther diéthylique ( $2 \times 50\text{ml}$ ). La phase organique résultante est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 2-chloro-3-(*N*-ferrocénylméthylamino)-1,4-naphtoquinone (310 mg ; 0,76mM) est alors purifié sur colonne chromatographique de gel de Silice en utilisant comme mélange éluant : éther de pétrole 9 / acétate d'éthyle 1.

R = 76%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,16 ppm : H5 ou 8 (dd : J = 1,27 et 7,61 Hz) ; 8,07 ppm : H5 ou 8 (dd : J = 1,16 et 7,61 Hz) ; 7,74 ppm : H7 ou 6 (td : J = 1,36 et 7,54 Hz) ; 7,64 ppm : H7 ou 6 (td : J = 1,30 et 7,54 Hz) ; 4,69 et 4,68 ppm :  $\text{CH}_2$  (2s) ; 4,29 ppm : Cp' (s) ; 4,24 ppm : 4H Cp (m).

SM m/e :

MALDI TOF matrice : thap

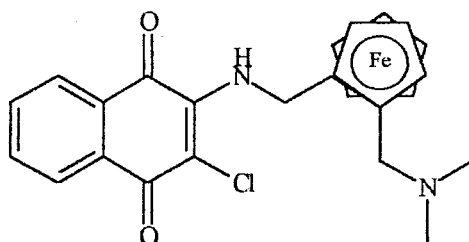
444 :  $(M + K)^+$  ; 428 :  $(M + Na)^+$  ; 407 :  $M^+ \text{ } ^{37}\text{Cl}$  ; 405 :  $M^+ \text{ } ^{35}\text{Cl}$  ; 199 :  $\text{FcCH}_2$

Analyse :

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{ClFe}$	C	H	N
calculé %	62,14	3,95	3,45
mesuré %	62,27	4,02	3,23

**2-chloro-3-(2-(*N,N*'-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino)-1,4-**  
**naphtoquinone**

**39**



Cristaux bordeaux : F = 176 - 177°C.

M = 462,5 g mol<sup>-1</sup>.

Mode opératoire n°13, réactifs utilisés :

165 mg (0,725 mM) de 2,3-dichloro-1,4-naphtoquinone

198 mg (0,725 mM) de [2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocényl]méthylamine

10 ml de méthanol

reflux 30min.

purification : colonne chromatographique de gel de silice

mélange éluant : éther diéthylique 5 / éther de pétrole 4,5 /  
triéthylamine 0,5

R = 68%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,13 ppm : H5 ou 8 (dd : J = 0,99 et 7,64 Hz) ; 7,99 ppm : H5 ou 8 (dd : J = 1,14 et 7,62 Hz) ; 7,69 ppm : H7 ou 6 (td : J = 1,38 et 7,53 Hz) ; 7,59 ppm : H7 ou 6 (td : J = 1,38 et 7,53 Hz) ; 5,26 et 5,24 ppm : 1CHND (2d : J = 14,50 et 14,54 Hz) ; 4,54 et 4,52 ppm : 1CHND (2d : J = 14,52 et 14,53 Hz) ; 4,27 ppm : 1H Cp (m) ; 4,16 ppm : 1H Cp (m) ; 4,14 ppm : Cp' (s) ; 4,07 ppm : 1H Cp (m) ; 3,75 ppm : 1CHNMe<sub>2</sub> (d : J = 12,62 Hz) ; 2,89 ppm : 1CHNMe<sub>2</sub> (d : J = 12,64 Hz) ; 2,19 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e :

laser matrice : thap

485 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 465 : MH<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 463 : MH<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 420 : (M-NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>37</sup>Cl ; 418 : (M-NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> <sup>35</sup>Cl ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse :

$C_{24}H_{23}N_2O_2ClFe$	C	H	N
calculé %	62,27	4,97	6,05
mesuré %	61,95	5,21	6,35

**ANALOGUES FERROCENIQUES DE  
GAMETOCYCIDES**

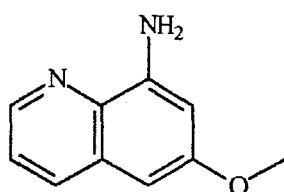
## LES AMINO-8-QUINOLEINES

### STRUCTURES EXPLOITEES

#### 1- Analogues de la Pamaquine

##### a- Modification de la chaîne alcoylaminée

##### 8-amino-6-méthoxyquinoléine



M = 174 g mol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

La 6-méthoxy-8-nitroquinoléine (408 mg ; 2 mM) est introduite dans le tube latéral de la fiole puis 318 mg de palladium sur carbone et 20 ml d'éthanol sont ajoutés dans celle-ci. La fiole est mise sous hydrogène et purgée de l'air qu'elle contenait. La colonne est remplie d'hydrogène, et l'alcool est saturé sous agitation. La fiole est inclinée pour faire passer le réactif dans l'éthanol. Quand le niveau d'eau ne varie plus, l'agitation est arrêtée et la solution est filtrée. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant : éther diéthylique 6 / éther de pétrole 4. Une huile jaune est obtenue (278 mg ; 1,6 mM)

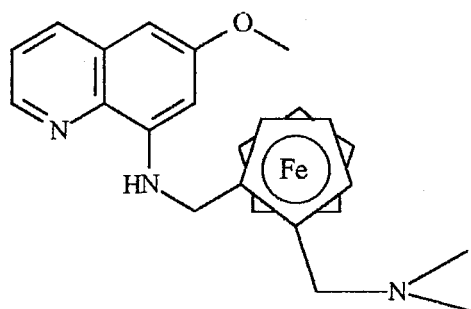
R = 80%.

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,60 ppm : H2 (dd : J = 1,62 et 4,20 Hz) ; 7,94 ppm : H4 (dd : J = 1,62 et 8,29 Hz) ; 7,31 ppm : H3 (dd : J = 4,19 et 8,29 Hz) ; 6,58 ppm : H5 (d : J = 2,55 Hz) ; 6,47 ppm : H7 (d : J = 2,55 Hz) ; 3,87 ppm : CH<sub>3</sub> (s).

**6-méthoxy-8-[2-(*N,N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]-quinoléine**

**40**



$M = 429 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile rouge.

**Mode opératoire n°14 :**

Dans un ballon de 50 ml contenant 10 g de tamis moléculaire (4Å), une solution de 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)ferrocèncarbaldéhyde (540 mg ; 2mM), de 8-amino-6-méthoxyquinoléine (348 mg ; 2 mM) et 10 mg d'acide camphorsulfonique dans 5 ml de benzène est portée à reflux sous agitation magnétique pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, l'huile rouge obtenue est dissoute dans 50 ml de méthanol. L'imine est réduite par ajout de petites portions de  $\text{NaBH}_4$  (480 mg ; 12,6 mM). La solution est laissée à température ambiante pendant 15 minutes puis hydrolysée avec 40 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 40 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme mélange éluant : éther diéthylique 5 / éther de pétrole 4,5 / triéthylamine 0,5. Une huile rouge est obtenue (515 mg ; 1,2 mM)

R = 60%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,56 ppm : H2 (dd : J = 1,24 et 4,16 Hz) ; 7,93 ppm : H4 (dd : J = 1,04 et 8,24 Hz) ; 7,29 ppm : H3 (dd : J = 4,18 et 8,22 Hz) ; 6,41 ppm : H5 (d : J = 2,37 Hz) ; 6,37 ppm : H7 (d : J = 2,42 Hz) ; 4,34 ppm : 1H Cp (m) ; 4,23 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : Cp' (s) ; 4,14 ppm : 1CHND (d : J = 13,19 Hz) ; 4,11 ppm : 1H Cp (m) ; 4,05 ppm : 1CHND (d : J = 13,25 Hz) ; 3,91 ppm :  $\text{CH}_3\text{O}$  (s) ; 3,51

ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,83 Hz) ; 3,19 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,85 Hz) ;  
2,17 ppm : 2CH<sub>3</sub> (s).

SM m/e

MALDI TOF : matrice : thap

468 : (M + K)<sup>+</sup> ; 452 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 430 : MH<sup>+</sup> ; 429 : M<sup>+</sup> ; 385 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ;

384 : (M - HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

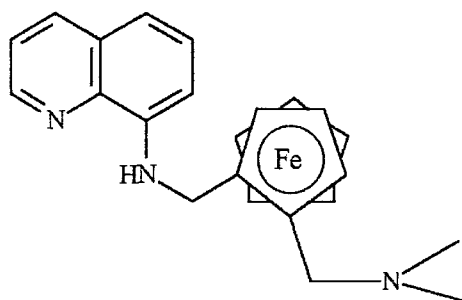
Analyse :

C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	67,13	6,29	9,79
mesuré %	67,20	6,21	9,53

b- Modification du noyau quinoléine

### 8-[2-(N',N'-diméthylaminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]quinoléine

41



M = 399 g mol<sup>-1</sup>.

Huile brune.

Mode opératoire n°14, réactifs utilisés :

540 mg (2 mM) de 2-(N,N-diméthylaminométhyl)ferrocènealdéhyde

288 mg (2 mM) de 8-aminoquinoléine

reflux pendant 40 heures.

L'imine est réduite par ajout de petites portions de NaBH<sub>4</sub> (480 mg ; 12,6 mM).

Le produit est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme mélange éluant : éther diéthylique 4,5 / éther de pétrole 5 / triéthylamine 0,5. Une huile brune est obtenue (480 mg ; 1,2 mM)

R = 65%.



RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,72 ppm : H2 (dd : J = 1,65 et 4,15 Hz) ; 8,05 ppm : H4 (dd : J = 1,64 et 8,26 Hz) ; 7,41 ppm : H6 (t : J = 7,90 Hz) ; 7,36 ppm : H3 (dd : J = 4,17 et 8,26 Hz) ; 7,06 ppm : H5 (d : J = 8,15 Hz) ; 6,78 ppm : H7 (d : J = 7,58 Hz) ; 4,35 ppm : 1H Cp (m) ; 4,25 ppm : 1H Cp (m) et Cp' (s) ; 4,18 ppm : 1CHND (d : J = 13,22 Hz) ; 4,12 ppm : 1H Cp (m) ; 4,07 ppm : 1CHND (d : J = 13,48 Hz) ; 3,53 ppm : 1CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,83 Hz) ; 3,19 ppm : 1 CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,80 Hz) ; 2,18 ppm : 2CH<sub>3</sub>(s).

SM m/e

dep ei (%)

399 : M<sup>+</sup> (19) ; 355 : M<sup>+</sup> -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15) ; 199 : FcCH<sub>2</sub><sup>+</sup> (100) ; 181 : CpFe<sup>+</sup> (14) ; 58 : CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (16) ; 56 : Fe<sup>+</sup> (19).

MALDI TOF : matrice : thap

438 : (M + K)<sup>+</sup> ; 422 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 400 : MH<sup>+</sup> ; 355 : (M - NMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 354 : (M - HNMe<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

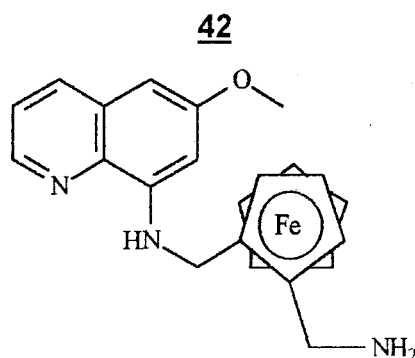
Analyse :

C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> ClFe	C	H	N
calculé %	69,17	6,27	10,53
mesuré %	69,39	6,56	10,82

## 2- Analogues de la Primaquine

a- Modification de la chaîne alcoylaminée

### 8-[2-(aminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]-6-méthoxy-quinoléine



M = 401 g mol<sup>-1</sup>.

Huile jaune.

Mode opératoire n°15 (p.227), réactifs utilisées :

55 mg (0,13 mM) de 6-méthoxy-8-[2-(*N,N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine

75 µl d'iodure de méthyle

20 ml d'acétone

105 mg (0,57 mM) de phthalimidure de potassium

20 ml de DMF

5 ml d'hydrazine monohydratée

20 ml d'éthanol

R = 73%

RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

8,53 ppm : H2 (dd : J = 1,60 et 4,19 Hz) ; 7,94 ppm : H4 (dd : J = 1,54 et 8,27 Hz) ; 7,31 ppm : H3 (dd : J = 4,21 et 8,25 Hz) ; 6,41 ppm : H5 et H7 (m) ; 4,34 ppm : 1H Cp (m) ; 4,22 ppm : Cp', 1H Cp et 1CHNDQ (m) ; 4,12 ppm : 1H Cp (m) ; 4,05 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,00 Hz) ; 3,92 ppm : CH<sub>3</sub>O (s) ; 3,69 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 14,08 Hz) ; 3,60 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 14,09 Hz).

SM m/e

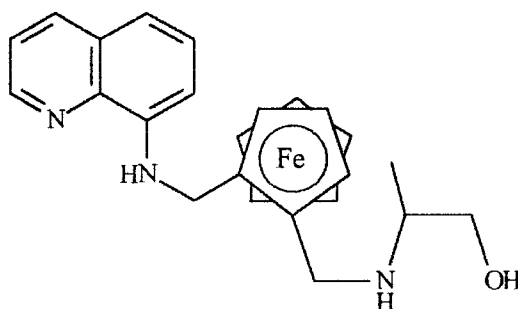
MALDI TOF : matrice : thap

440 : (M + K)<sup>+</sup> ; 424 : (M + Na)<sup>+</sup> ; 401 : M<sup>+</sup> ; 385 : (M - NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; 383 : (M - NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> ; 294 ; 264 : (FcC<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

b- Modification du noyau quinoléine

**2-*N*-[2-(8-*N'*-quinoléineaminométhyl)ferrocénylméthylamino]propan-1-ol**

**41c**



$M = 429 \text{ g mol}^{-1}$ .

Huile jaune.

Mode opératoire n°7, réactifs utilisés :

80 mg (0,14 mM) d'iodure de *N,N,N*-triméthyl[2-(8-*N'*-quinolyl)aminométhyl]-ferrocénylammonium

1 ml (15,3 mM) de 2-aminopropan-1-ol

200 mg (1,4 mM) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$

Reflux pendant 1h30.

R = 85%.

Diastéréoisomère majoritaire

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,68 ppm : H2 (m) ; 8,06 ppm : H4 (dd : J = 1,73 et 8,18 Hz) ; 7,41 ppm : H6 (t : J = 7,89 Hz) ; 7,35 ppm : H3 (dd : J = 4,19 et 8,02 Hz) ; 7,09 ppm : H3 (d : J = 8,45 Hz) ; 6,82 ppm : H7 (d : J = 7,69 Hz) ; 4,33 ppm : 1H Cp (m) ; 4,26 ppm : 1H Cp (m) ; 4,20 ppm : Cp' (s) ; 4,19-4,09 ppm :  $\text{CH}_2\text{NDQ}$  et 1H Cp (m) ; 3,97-3,27 ppm :  $\text{CH}_2\text{NDCH}$  et  $\text{CH}_2\text{OD}$  (m) ; 2,87 ppm : CHN (m) ; 1,20 ppm :  $\text{CH}_3$  (m)

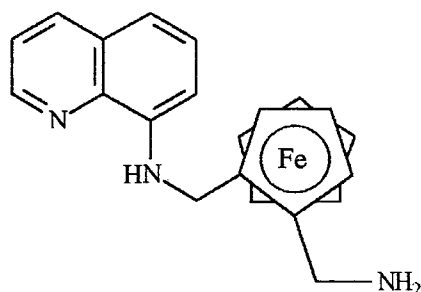
Diastéréoisomère minoritaire

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,72 ppm : H2 (dd : J = 1,66 et 4,15 Hz) ; 8,06 ppm : H4 (m) ; 7,41 ppm : H6 (t : J = 7,90 Hz) ; 7,36 ppm : H3 (dd : J = 4,23 et 8,24 Hz) ; 7,07 ppm : H3 (d : J = 8,45 Hz) ; 6,77 ppm : H7 (d : J = 7,54 Hz) ; 4,36 ppm : 1H Cp (m) ; 4,26 ppm : 1H Cp (m) ; 4,23 ppm : Cp' (s) ; 4,19-4,09 ppm :  $\text{CH}_2\text{NDQ}$  et 1H Cp (m) ; 3,97-3,27 ppm :  $\text{CH}_2\text{NDCH}$  et  $\text{CH}_2\text{OD}$  (m) ; 2,87 ppm : CHN (m) ; 0,99 ppm :  $\text{CH}_3$  (m)

SM m/e

MALDI TOF matrice : dhb

468:  $(M + K)^+$  ; 452 :  $(M + Na)^+$  ; 355 :  $(M - NHCH(CH_3)CH_2OH)^+$ .**8-[2-(aminométhyl)-N-ferrocénylméthylamino]quinoléine****44**M = 371  $\text{g mol}^{-1}$ 

Huile jaune.

**Mode opératoire n : 15**

A une solution de 55 mg (0,14 mM) de 8-[2-(*N,N'*-diméthylaminométhyl)-*N*-ferrocénylméthylamino]quinoléine dans l'acétone sont additionnés 75  $\mu\text{l}$  d'iodure de méthyle. Le mélange est laissé 3 heures à température ambiante, puis le solvant et l'excès de  $\text{CH}_3\text{I}$  sont évaporés sous pression réduite. Un solide jaune est obtenu.

80 mg (0,15 mM) d'iodure de *N,N,N*-triméthyl[2-(8-*N'*-quinolyl)aminométhyl]-ferrocénylammonium et 105 mg (0,57 mM) de phthalimure de potassium sont mis en solution dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide. La mixture est chauffée à 100°C pendant 6h. Après refroidissement, 100 ml d'éther diéthylique sont additionnés. La phase organique est alors lavée (5 fois) avec une solution aqueuse saturée en NaCl. Elle est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et le solvant est évaporé.

L'huile jaune résultante est dissoute dans 20 ml d'éthanol. 5 ml d'hydrazine monohydratée (excès) sont additionnés puis le mélange est porté à reflux pendant 7h. La solution est alors extraite à l'éther diéthylique et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation du solvant, l'amine (41 mg ; 0,11mM) est purifiée sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant : éther diéthylique 7 / éthanol 2 / triéthylamine 1.

R = 75%.

RMN  $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$

8,70 ppm : H2 (dd : J = 1,62 et 4,16 Hz) ; 8,07 ppm : H4 (dd : J = 1,58 et 8,27 Hz) ; 7,42 ppm : H6 (t : J = 7,90 Hz) ; 7,37 ppm : H3 (dd : J = 4,18 et 8,27 Hz) ; 7,08 ppm : H5 (d : J = 7,68 Hz) ; 6,78 ppm : H7 (d : J = 7,57 Hz) ; 4,35 ppm : 1H Cp (m) ; 4,25 ppm : 1CHNDQ (d : J = 12,90 Hz) ; 4,23 ppm : 1H Cp (m) et Cp' (s) ; 4,12 ppm : 1H Cp (m) ; 4,08 ppm : 1CHNDQ (d : J = 13,48 Hz) ; 3,70 ppm : 1CHND<sub>2</sub> (d : J = 12,83 Hz) ; 3,19 ppm : 1 CHNR<sub>2</sub> (d : J = 12,80 Hz).

MS m/e

MALDI TOF matrice : thap

410 :  $(\text{M} + \text{K})^+$  ; 394 :  $(\text{M} + \text{Na})^+$  ; 371 :  $\text{M}^+$  ; 355 :  $(\text{M} - \text{NH}_2)^+$  ; 353 :  $(\text{M} - \text{NH}_4)^+$  ; 264 :  $(\text{FcC}_2\text{H}_6\text{N}_2)^+$ .

# ANNEXES

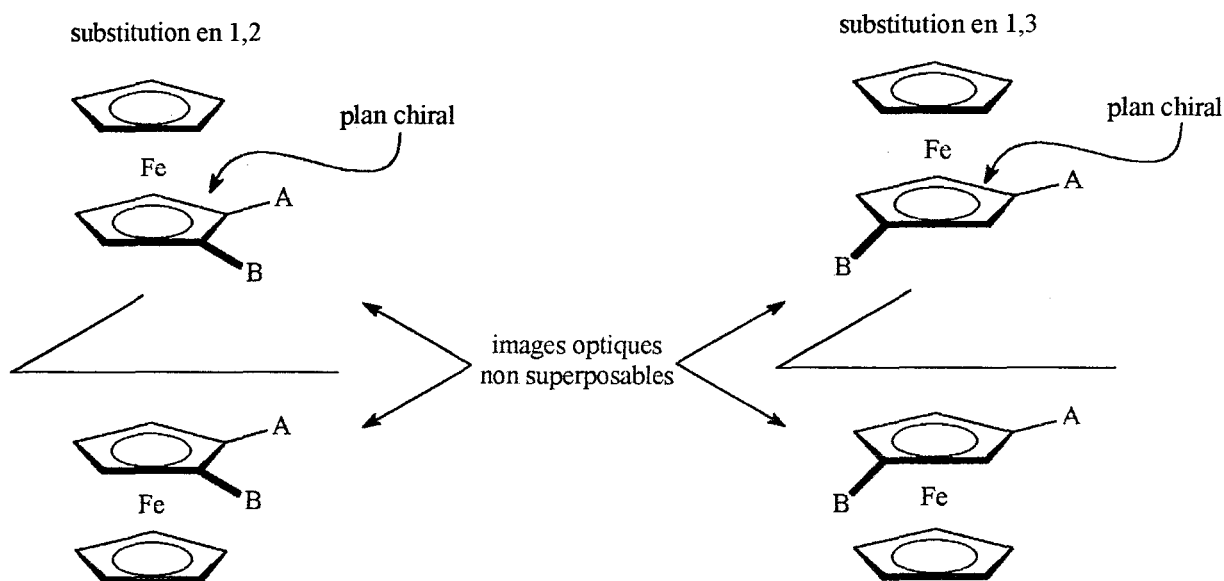
## Annexe 1

## FERROCENE SUBSTITUE EN 1,2 OU EN 1,3 PAR DES SUBSTITUANTS DIFFERENTS :

Les dérivés ferrocéniques disubstitués sur le même cycle par deux substituants différents ne sont pas superposables à leur image dans un miroir.

Ils sont donc chiraux.

Cette chiralité est appelée chiralité métallocénique ou planaire.



## Annexe 2

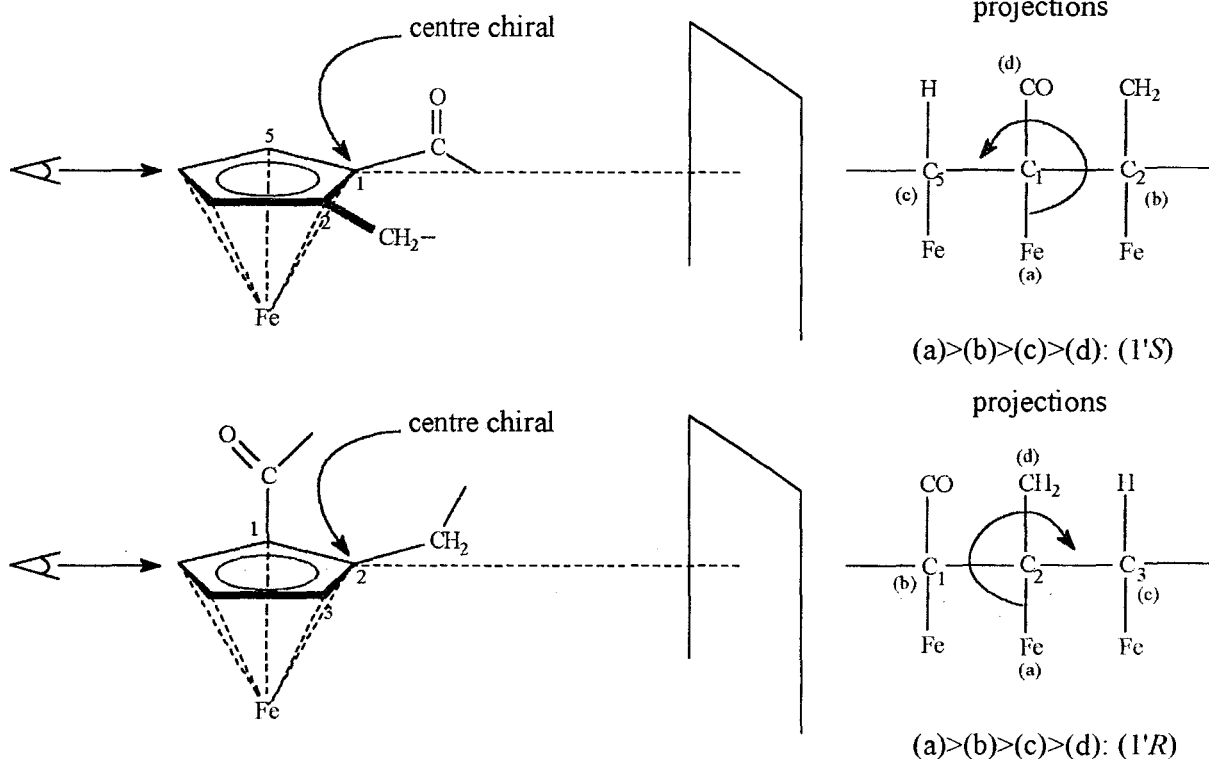
REGLE DE NOMENCLATURE DES CONFIGURATIONS ABSOLUES DES METALLOCENES<sup>1</sup> :

Le système Cahn-Ingold-Prelog :

Ce système considère les métallocènes chiraux comme des composés centrochiraux (= comportant des centres de chiralité). Chaque atome du cycle est arbitrairement relié au métal par une simple liaison et devient alors un centre chiral lorsqu'il est substitué.

Chaque carbone du cycle est numéroté selon l'ordre de priorité des substituants.

La configuration (R) ou (S) de chaque carbone est définie après projection de chaque carbone sur un plan situé en arrière de la molécule face à l'observateur, qui regarde dans l'axe passant par le carbone ferrocénique à nommer et perpendiculaire au plan.



<sup>1</sup> a) Schlägl, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39.

b) Marquand, D. ; Klussareck, H. ; Gokel, G. ; Hoffman, P. ; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.



## Annexe 2 (suite)

Lorsqu'un métallocène possède plusieurs types de chiralité, on les note dans l'ordre :

chiralités centrales

puis chiralités planaires.

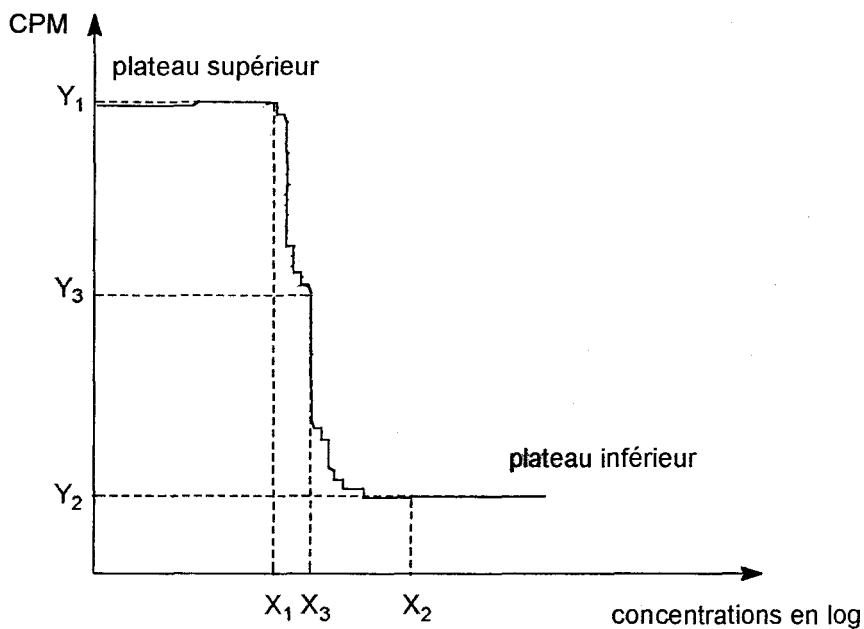
## Annexe 3

DETERMINATION DES  $CI_{50}$  :

La  $CI_{50}$  est la concentration de drogue qui provoque 50% d'inhibition de la croissance des parasites intraérythrocytaires par rapport à la croissance maximum observée dans les puits témoins sans drogue. Les concentrations des produits seront exprimées en nmol/l.

Après détermination des deux plateaux supérieur et inférieur, les pourcentages d'inhibition de croissance parasitaire et les  $CI_{50}$  sont calculés par extrapolation linéaire selon l'équation suivante :

$$CI_{50} = X_3 = \left[ \frac{(Y_1 - Y_3)}{(Y_1 - Y_2)} \right] + X_1$$



## Annexe 4

### DETERMINATION DES CONSTANTES D'ACIDITE DES DIFFERENTS ANALOGUES FERROCENIQUES DE LA CHLOROQUINE :

*Ce travail a été réalisé en collaboration avec le laboratoire d'Analyses et Chimie sous Hyperfréquences (Maison de la recherche sur l'Environnement Industriel Dunkerquois) dirigé par le Professeur Patrick Decock.*

#### **Appareillage :**

Le montage potentiométrique est constitué d'une électrode combinée TACUSSEL de type XC161 saturée en KCl et d'une microburette automatique HAMILTON d'une contenance de 100  $\mu$ l.

La cellule de titration a une contenance maximale de 3  $\text{cm}^3$ . Elle est plongée dans un bain thermostaté à  $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ . Un capillaire permettant les ajouts de titrant (stocké dans un ballon maintenu sous argon) rejoint la cellule. Une arrivée d'argon, présaturée par passage dans une solution de NaCl 0,1 M, permet de garder la solution sous atmosphère inerte pendant toute la durée de la titration. L'homogénéité de la solution est assurée par agitation magnétique.

L'ensemble est piloté par un ordinateur. La mesure du pH est gérée par le logiciel : MOLSPIN et la visualisation de la courbe de titration est suivie en simultané.

Les déterminations des valeurs des différentes concentrations et des constantes d'acidité, à partir des données potentiométriques, nécessitent l'utilisation de différents logiciels de calculs : DERIVE, GAMMA et SUPERQUAD.

## Annexe 4 (suite)

### Solutions

La solution de soude, utilisée comme titrant, est une solution commerciale OSI, exempte de carbonates.

Les solutions de ligands à  $10^{-3}$  M sont constituées d'un mélange en proportion égale de dioxanne et d'acide chlorhydrique à  $5 \cdot 10^{-3}$  M servant à la protonation du ligand. Le dioxanne est une solution commerciale OSI purifiée par distillation.

Toutes les solutions sont maintenues sous atmosphère inerte d'argon.

La force ionique est ajustée à 0,1 M par addition d'un électrolyte support  $\text{KNO}_3$ , de qualité NORMAPUR.

### Standardisation de l'appareillage

#### 1- La Glycine

La Glycine a fait l'objet d'une recommandation I.U.P.A.C. et a été proposée comme standard de référence en potentiométrie. La Glycine comporte les fonctions amine et acide carboxylique qui lui confèrent un caractère amphotère. Les valeurs trouvées dans la littérature sont :

$$\text{pKa}_1 = 2,24$$

$$\text{pKa}_2 = 9,69$$

Les valeurs moyennes des constantes de dissociation obtenues à partir d'une série de dix mesures sont en bon accord :

$$\text{pKa}_1 = 2,21 \pm 0,01$$

$$\text{pKa}_2 = 9,71 \pm 0,01$$

## Annexe 4 (suite)

### 2- La Chloroquine

Il a paru intéressant d'effectuer un second test de standardisation de l'appareillage à partir de la Chloroquine.

Les résultats obtenus sont les suivants :

$$pK_{a1} = 7,94 \pm 0,02$$

$$pK_{a2} = 10,03 \pm 0,02$$

La concordance des résultats obtenus avec ceux de la littérature :

$$pK_{a1} = 8,1$$

$$pK_{a2} = 10,2$$

confirme l'aptitude de notre chaîne de mesure aux analyses désirées.

