



UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
BÉNI MELLAL



THESE DE DOCTORAT NATIONAL

CED: Sciences et Techniques
Spécialité: Chimie Organique et Analytique

Présentée par

Fatima OUTAHAR

**Lactones sesquiterpéniques majoritaires d'*Anvillea radiata*
Coss & Dur: Hémisynthèse et évaluation microbiologique**

Thèse présentée et soutenue à Béni Mellal le 25/12/2020
devant le jury composé de:

Pr. El Mostapha Rakib	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Président
Pr. Ahmed El Hakmaoui	Université Hassan II, Casablanca	Rapporteur
Pr. Mohamed Safi	Université Hassan II, Casablanca	Rapporteur
Pr. Abderrafia Hafid	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. Hafida Bouamama	Université Cadi Ayyad, Marrakech	Examinatrice
Pr. Mohamed Akssira	Université Hassan II, Casablanca	Co-encadrant de thèse
Pr. Abdellah Hannioui	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Directeur de thèse

Je dédie ce travail,

A mon père et ma mère

**Qu'ils trouvent ici l'expression
de mon immense affection et de
ma reconnaissance pour m'avoir
permis d'accomplir mes études.**

♥♥ A mon mari Mohamed ♥♥

A mes deux filles Asmae & Hajar

A ma belle sœur Aicha

A mes frères: Abdelaziz, Hicham, Said, Mohammed

A mes amies

A tous ceux et celles qui m'ont soutenue pendant ces années.

Au lecteur

Avant-propos

- Nom et prénom de l'auteur: **Fatima OUTAHAR**

- Intitulé du travail:

Lactones sesquiterpéniques majoritaires d'*Anvillea radiata* Coss & Dur:

Hémisynthèse et évaluation biologique

- Nom et prénom de l'Encadrant: Professeur **Abdellah HANNIOUI**

- Nom et prénom du Co encadrant : Professeur **Mohamed AKSSIRA**

- Lieux de réalisation des travaux (Laboratoires et Institutions)

* Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA) de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal

* Laboratoire de Chimie Physique et Chimie Bioorganique (**LCPCB**, URAC22) de l'Université Hassan II Mohammedia-Casablanca de la Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia.

- Période de réalisation du travail de thèse : Décembre 2014- Juin 2020.

Les publications et les communications auxquelles ce travail a donné lieu :

Publications

- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, L. El Ammari, M. Saadi, M. Akssira. Synthesis of novel spiro-pyrazole and spiro-isoxazoline derivatives of 9 α - and 9 β -hydroxyparthenolide. *Tetrahedron Letters*. 2020, 61 (42), 152409.
- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, E. M. Rakib, A. Hannioui, M. Saadi and L. El Ammari. Ethyl 10 α -hydroxy-4, 9-dimethyl-14-oxo-3, 8, 15 trioxatetracyclo[10.3.0.02,4.07,9]pentadecane-13-spiro-5'-pyrazole-3'-carboxylate. *IUCrData*. 2020, 5, x200945.
- ✓ **F. Outahar**, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira, M. Saadi and L. El Ammari. 9 α -Hydroxy-4,8-dimethyl-300-phenyl-3,14-dioxatricyclo[9.3.0.02,4]tetradec-7-en-13-one-12-spiro-5'-isoxazole monohydrate. *UCrData*, 2019, 4, x191408.

Communications orales:

- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Efficient Synthesis Of Spiro Germacranolides By 1,3-Dipolar Cycloaddition. Journées Scientifiques Internationales Sous le thème: « Chimie Moléculaire, Matériaux & Perspectives». Béni Mellal-Maroc 31 octobre & 1^{er} novembre 2019.

- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Synthesis of novel spiro-isoxazoline and spiro-pyrazole derivatives of 9 α - and 9 β - hydroxypartenolide. 7^{ème} Symposium International sur les plantes Aromatiques et Médicinales. Faculté des Sciences El Jadida Université Chouaib Doukkali Du 18 au 20 Avril 2019.
- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Synthesis of spiro-germacranolides by 1,3-dipolar cycloaddition. 4^{ème} Workshop de Chimie. Béni Mellal-Maroc 21 Juillet 2018.
- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Convenient synthesis of spiro-hydroxypartenolide derivatives by 1, 3-dipolar cycloaddition. 3^{ème} Workshop International Chimie Moléculaire, Plantes et Hémisynthèse. Béni Mellal-Maroc 12 Mai 2017.

Communications par affiches:

- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Acces to new spiro-hydroxypartenolide derivatives by 1,3-dipolar cycloaddition. 7^{ème} édition de CIPAM (Congrès international sur les plantes aromatiques et médicinales). Toulouse-France 25-28 June 2018.
- ✓ **F. Outahar**, M. Moumou, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Akssira. Synthesis Of Biologically Active Spiro-Hydroxypartenolide Derivatives By 1, 3-Dipolar Cycloaddition. International Congress of Pharmaceutical Sciences (cispharm 2017). Béni-Mellal le 17-18 Février 2017.

Remerciements

Le présent travail intitulé « **Lactones sesquiterpéniques majoritaires de l'*Anvillea radiata* Coss & Dur: Hémisynthèse et évaluation biologique**» a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (**LCOA**) de l'Université Sultan Moulay Slimane à la Faculté des Sciences et Techniques Béni Mellal, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Physique et Chimie Bioorganique (**LCPCB**, URAC22) de la Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia de l'Université Hassan II-Casablanca.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur **El Mustapha RAKIB**, le directeur du **LCOA** pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour la confiance qu'il m'a accordée et pour l'honneur qu'il me fait d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse. Qu'il trouve ici mes sincères impressions de gratitude et de respect.

Je suis très redevable à mon directeur de thèse le professeur **Abdellah HANNIOUI**, pour m'avoir guidé et conseillé pendant toutes ces années de thèse, tous ses apports et soutiens sur le plan administratif, académique et toutes les encouragements continus qu'il m'a apportés.

Ce travail n'aurait jamais abouti, sans le savoir et la disponibilité de mon co-directeur de thèse Monsieur le professeur **Mohamed AKSSIRA**, je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour les conseils aux expériences de palliase, la surveillance et l'intérêt constant de l'état d'avancement de la thèse et pour leur flexibilité concernant l'orientation des travaux, je tiens à vous exprimer mon profond respect. Vous avez su me faire profiter de vos connaissances, en me guidant avec vos précieux conseils et vos encouragements que vous n'avez pas cessé de me prodiguer.

J'adresse mes vifs remerciements à Mme **Hafida BOUAMAMA**, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Marrakech, pour m'avoir aidé à réaliser la partie biologique de ma thèse au sein de son Laboratoire de Recherche en Développement Durable et Santé (**LRDDS**) et pour avoir acceptée de juger ce travail. Qu'elle veuille bien accepter ma profonde reconnaissance pour les précieux conseils qu'elle m'a prodigués.

Je tiens à remercier très sincèrement le professeur **Abderrafia HAFID**, pour l'intérêt qu'il est porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers le Professeur Monsieur **Ahmed El HAKMAOUI** d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je le remercie pour sa grande gentillesse et

l'intérêt qu'il apporté à ces travaux et pour son soutien, son aide et ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur **Mohamed SAFI**, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie vivement Monsieur le professeur **Michel BALTAS**, **Salah Eddine LANAYA** et Monsieur le professeur **Youssef KANDRI RODI**, pour l'enregistrement des spectres de RMN, mes remerciements vont aussi s'adressée à **El Mehdi OURHZIF** pour les analyses RMN et spectroscopie de masse. Qu'ils trouvent ici toutes les expressions de ma reconnaissance. Je n'oublie pas de remercier Monsieur le professeur **Brahim BOUALY** pour les analyses RMN et IR au service du centre d'analyse de la Faculté des Sciences Marrakech.

Je voudrais remercier tous les doctorants que j'ai côtoyé durant ma thèse et plus particulièrement ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Mes plus profonds remerciements vont à ma famille, tout particulièrement mes **parents** pour leurs soutiens, leurs amour et leurs sagesse qui m'ont permis de continuer jusqu'au bout, **ma sœur** et **mes frères**. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Un grand merci, un merci très spécial, à **mon mari Mohamed MOUMOU** pour son soutien quotidien indéfectible, sans lequel cette thèse n'aurait ni vu le jour ni abouti, pour la rigueur et la qualité de son approche scientifique.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que la réalisation de ce travail se soit déroulée dans les meilleures conditions.

Liste des abréviations

AgOAc	Acétate d'argent
m-CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
AC	Ampicilline
PCC	Chlorochromate de pyridinium
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
IC ₅₀	Concentration inhibitrice à 50%
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
J	Constante de couplage
HMBC	Corrélation Hétéroatomique à Quanta Multiples
δ	Déplacement chimique
DCM	Dichlorométhane
DMAPT	Diméthylaminoparthénolide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
d	doublet
dd	doublet de doublet
dt	doublet de triplet
dl	doublet large
<i>Et</i>	<i>Enterococcus</i> sp.
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou dosage d'immuno-absorption par enzyme liée
eq.	Équivalent
EM	Erythromycine
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
Hz	Hertz
h	Heure
HE	Huiles essentielles
IR	Infra rouge
IS	Ion spray
KM	Kanamycine
LCPCB	Laboratoire de Chimie Physique et Chimie Bioorganique
LS	Lactones sesquiterpéniques

MM	Masse molaire
Me	Méthyle
mg	Milligramme
ml	Millilitre
mmol	Millimole
min	Minute
m	multiplet
NF	Nitrofurantoïne
OC	Oxacilline
PTL	Parthénolide
ppm	Partie par millions
P.F	Point de fusion
<i>Ps</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
qd	quadruplet
RX	Rayons X
Rd	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
HRMS	Spectre de masse haute résolution
SM	Spectrométrie de masse
<i>St</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Ta	Température ambiante
T (°C)	Température en degrés Celsius
T/AC	Ticarcilline/Acide clavulique
t	triplet
UV	Ultra-Violet
UFC	Unité formant colonie

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I: ETUDE PHYTOCHIMIQUE D'ANVILLEA radiata	5
I. Introduction	6
II. Données botaniques	6
II.1. Répartition géographique.....	6
II.2. Description morphologique.....	7
II.3. Classification	7
II.4. Usage traditionnel d' <i>Anvillea radiata</i> Coss. et Dur.....	8
III. Etude phytochimique	9
III.1. Huile essentielle d' <i>Anvillea radiata</i>	9
III.1.1. Définition.....	9
III.1.2. Propriétés et utilisation des huiles essentielles	9
III.1.3. Constituants	11
III.2. Flavonoïdes d' <i>Anvillea radiata</i>	11
III.3. Lactones sesquiterpéniques (LS)	16
III.3.1. Définition.....	16
III.3.2. Intérêt médical et biologique	17
III.3.3. Biosynthèse des lactones sesquiterpéniques.....	19
III.4. Germacranolides d' <i>Anvillea radiata</i>	20
IV. Matériel et méthodes	22
IV.1. Etude phytochimique	22
IV.1.1. Récolte et préparation de la plante	22
IV.1.2. Extraction	23
IV.2. Elucidation structurale des produits isolés à partir d' <i>Anvillea radiata</i>	23
IV.2.1. Détermination de la structure du 9 α -hydroxyparthénolide 1	23
IV.2.2. Détermination de la structure du 9 β -hydroxyparthénolide 2.....	25
V. Conclusion	29
CHAPITRE II: SYNTHÈSE DES SPIROPYRAZOLINES	30
I.Introduction	31
II. Généralités sur la cycloaddition 1,3-dipolaire	32
II.1. Rappels sur la chimie des nitrilimines.....	33
II.1.1. Préparation des <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines	34
II.1.2. Réactivité.....	35
III. Elaboration des dipôles	38
III.1. Synthèse des précurseurs <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines.....	38
III.2. Condensation des <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines avec 9 α -et 9 β -hydroxyparthénolide	39

III.3. Condensation des <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines avec le 9-hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide	44
III.4. Acétylation des spiropyrazolines 5a-f et 6a-f	48
III.5. Oxydation des cycloadduits par le chlorochromate de pyridinium (PCC)	51
IV. Conclusion	55

CHAPITRE III: SYNTHESE DES SPIROISOXAZOLINES 56

I.Introduction	57
I.1. Rappel sur les isoxazolines	57
I.2. Rappels sur la chimie des oxydes de nitrile	58
I.2.1. Rappel sur la synthèse des précurseurs	58
I.2.2. Réactivité	60
I.2.3. Synthèse des oxydes de nitrile	62
II. Synthèse des spiro-isoxazolines dérivés du 9α-hydroxyparthénolide	63
II.1. Action des oxydes de nitrile sur le 9-hydroxyparthénolide	63
II.2. Oxydation des spiro-isoxazolines 15a-e	68
III. Conclusion	70

CHAPITRE IV: SYNTHESE DE NOUVELLES AMINOPARTHENOLIDES-9-ONE 72

I.Introduction	73
II. Rappel bibliographique	74
III. Résultats et discussion	77
III.1. Action des amines secondaires sur le 9 α -hydroxyparthénolide 1	77
III.2. Oxydation des 9-hydroxy-13-aminoparthénolides	80
IV. Conclusion	83

CHAPITRE V: EVALUATION BIOLOGIQUE DE QUELQUES DERIVES HETEROCYCLIQUES SYNTHETISES..... 84

I.Activité antibactérienne	85
I.1. Introduction	85
I.2. Souches bactériennes	86
I.2.1. Les bactéries à Gram positif et négatif	86
I.2.1.1. Exemples de bactéries Gram positif	86
I.2.1.2. Exemples de bactéries Gram négatif	87
I.3. Antibiotiques	88
I.3.1. Définition	88
I.3.2. Paramètres d'activité	88
I.4. Méthodes d'évaluation de l'activité antimicrobienne	89
I.4.1. Méthode de dilution en milieu solide	89

I.4.2. Méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme)	89
I.4.3. Méthode de dilution en milieu liquide (ou microdilution)	90
II. Matériel et Méthodes	92
II.1. Evaluation de l'activité antibactérienne	92
II.2. Souches bactériennes utilisées	92
III. Résultats et discussion	92
III.1. Diamètre de la zone d'inhibition	92
III.2. Détermination de CMI et CMB en microplaque	95
IV. Conclusion	102
 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	 103
 PARTIE EXPERIMENTALE	 108
I. Généralités	109
II. Synthèse des dipôles-1,3	111
II.1. Synthèse des précurseurs des nitrilimines	111
II.1.1. Synthèse des précurseurs des <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines 4a-f	111
II.1.2. Préparation des composés 5a-f et 6a-f :	114
II.1.1. Réaction d'époxydation (méthode générale) :	127
II.1.2. Procédure générale de préparation des composés 9a-d et 10d,e	128
II.1.3. Procédure générale de préparation des composés 11a-f et 12a-f	135
II.1.4. Procédure générale de préparation des composés 13a-f	147
III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DES OXYDES DE NITRILE	153
III.1. Synthèse des benzaldéhydroximes 14a-f	153
III.2. Préparation des spiro-isoxazolines 15a-f et 16a-e	153
III.3. Procédure générale de préparation des composés 17a-e	164
IV. Réaction de condensation	169
IV.1. Réaction de condensation du 9 α -hydroxyparthénolide avec les amines secondaires (Méthode générale)	169
IV.2. Synthèse des aminoparthénolides-9-one	175
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 180

INTRODUCTION GENERALE

Depuis longtemps, nos ancêtres se sont soignés avec les plantes qu'ils avaient à leur disposition contre les maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses telles que bilharzioses ou schistosomias. Certainement, c'est l'expérience que les gens apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes.

Dès, le début de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, les recherches concernant la phytochimie ont évoluées d'une manière explosive grâce au développement des techniques d'analyse: chromatographie, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, spectrophotométrie et du fait de la richesse du métabolisme secondaire de ces plantes, l'homme a découvert des molécules et des substances chimiques lui permettant de guérir différentes maladies. Certains de ces remèdes sont devenus classiques de la pharmacopée moderne, nous citons l'aspirine dérivé de l'acide salicylique extrait du saule (*Salix alba*), l'artémisinine un composé sesquiterpénique isolé de *l'Artemisia annua* est utilisé contre le paludisme. C'était aussi le cas de deux classes d'anticancéreux, les alcaloïdes bi-indoliques isolés de la *Catharanthus roseus* (pervenue de Madagascar) et du taxol isolé du *Taxus baccata* (*Taxaceae*).

Vu sa situation géographique particulière, le Maroc bénéficie d'un climat très diversifié avec une hétérogénéité des conditions écologiques. La flore marocaine compte environ 4200 espèces et sous-espèces réparties entre près de 130 familles et 940 genres.¹

La composition de la flore marocaine est à dominante méditerranéenne (38% des genres), 30% des genres cosmopolites, 22% nordiques, 9% africaines et 19% endémiques avec 5% d'endémisme des souches méditerranéennes. La flore marocaine se distingue par près de 800 espèces et sous espèces endémiques (19% de la flore totale). L'originalité et la diversité de la flore marocaine est aussi relevée lorsqu'on la compare à celle des autres pays.¹

¹ Znasni, L. Thèse de doctorat, 2014. Université Mohammed V – Agdal FS Rabat, N° d'orde : 2698

Dans le cadre de la poursuite des travaux de recherche du LCPCB (Laboratoire de Chimie Physique et Chimie Bioorganique) sur la valorisation des ressources naturelles des plantes endémiques de la flore marocaine, nous nous sommes intéressés à l'étude phytochimique d'une plante utilisée dans la pharmacopée traditionnelle marocaine. Il s'agit d'*Anvillea radiata* Coss & Dur (Asteraceae),^{2,3} une sous espèce d'*Anvillea garcinii*.⁴ Des études phytochimiques menées sur le genre *Anvillea* ont connu un développement considérable ces dernières années et la plupart de ces études sont focalisées sur l'étude phytochimique de l'espèce *A. radiata*, elles ont révélé la richesse de cette espèce en lactones sesquiterpéniques et en composés phénoliques notamment les flavonoïdes.

Le présent travail est structuré en cinq chapitres:

Le premier chapitre sera consacré à:

- Une étude bibliographique sur *Anvillea radiata* Coss. & Dur, description botanique, étude phytochimique, intérêt pharmacologique ainsi que les principaux métabolites secondaires qui caractérisent cette espèce.
- L'extraction, l'isolement, la purification et la caractérisation structurale des constituants majoritaires de cette plante.

Dans le deuxième chapitre nous donnerons dans un premier temps un aperçu bibliographique sur les pyrazolines et les dipôles, ensuite nous exposons les méthodes de synthèse des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines, ainsi que la réactivité de ces précurseurs synthétisés vis-à-vis des différents dipolarophiles, puis nous rapportons nos résultats concernant la synthèse de ces précurseurs en les comparant avec les données de la littérature. Et enfin, nous avons focalisé nos efforts sur l'hémisynthèse de nouveaux hétérocycles en utilisant les produits majoritaires 9 α -, 9 β -hydroxyparthénolide, et leurs dérivés 9-hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide comme précurseurs en faisant appel à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires et leur transformation à d'autres dérivés par des réactions: d'acétylation et d'oxydation.

² Ozenda, P. Flore du Sahara septentrional et central. Centre National de la Recherche Scientifique Imprimerie, Louis-Jean Gap (H.A.), **1958**, p. 434.

³ Quezel, P., Santa, S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Editions du C.N.R.S. Paris. **1963**, p. 949.

⁴ Anderberg, A. A. *Nord. J. Bot.* **1982**, 2 (4), 303.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude bibliographique sur l'intérêt thérapeutique des isoxazolines et des oxydes de nitrile ainsi que les différentes méthodes de synthèse de ces dipôles et leurs réactivités avec différentes dipolarophiles, ensuite, nous donnerons nos résultats concernant l'élaboration de ces oxydes de nitrile. De même, nous présenterons l'hémisynthèse de nouveaux spiroisoxazolines en utilisant le 9 α -hydroxyparthénolide et 9 β -hydroxyparthénolide avec les oxydes de nitrile, et en les transformant en d'autres dérivés du 9-hydroxyparthénolide par oxydation.

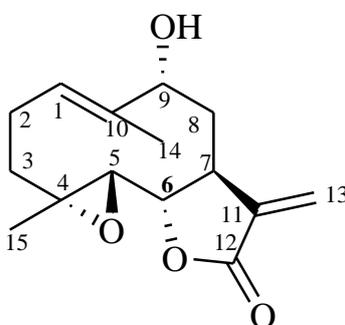
Le quatrième chapitre de ce mémoire décrit d'une part, l'hémisynthèse des aminogermacranolides par addition stéréosélective des amines secondaires sur le groupement α -méthylène γ - lactone du 9 α -hydroxyparthénolide et d'autre part, l'oxydation de ces produits.

Le dernier chapitre, sera réservé, à l'étude de l'activité antibactérienne de différents produits obtenus par hémisynthèse sur quatre souches bactériennes.

Après la conclusion générale, la partie expérimentale résumera toutes les caractéristiques et les données spectrales des produits obtenus, ainsi que, tous les modes opératoires utilisés pour la synthèse de ces produits.

Pour faciliter la lecture de ce manuscrit, les produits déjà décrits dans la littérature seront nommés par les lettres **L**: **L-1**, **L-2**, **L-3**..., et les nouveaux produits seront nommés: **1**, **2**, **3**....Concernant la nomenclature des produits obtenus nous avons adopté la nomenclature des produits naturels.

Pour les produits obtenus à partir du squelette de base 9 α -hydroxyparthénolide, la numérotation ci-dessous a été adoptée du fait de son usage courant dans la littérature:



CHAPITRE I
ETUDE PHYTOCHIMIQUE
D'ANVILLEA radiata

I. Introduction

Suite aux travaux de recherche réalisés au sein du notre laboratoire (LCPCB) sur *Anvillea radiata* et les résultats obtenus, il nous a paru intéressant de valoriser les produits majoritaires issus de l'extrait de cette plante par des réactions de transformation hémisynthétique pour aboutir à de nouveaux produits à haute valeur ajoutée.

II. Données botaniques

Les Asteraceae constituant un groupe numériquement important de plantes, sont une famille cosmopolite comprenant plus de 1500 genres et plus de 25 000 espèces décrites dont 750 endémiques, distribuées principalement dans les zones tempérées du globe. C'est l'une des familles les plus importantes des angiospermes, la seconde en importance derrière celle des Orchidaceae. Les Asteraceae sont des arbustes à feuillage persistant, des sous-arbrisseaux, des plantes herbacées vivaces et des plantes herbacées annuelles ou bisannuelles. Les caractères décrits ci-dessous sont ceux rencontrés le plus fréquemment mais il faut être conscient de la grande hétérogénéité de cette famille. Les feuilles sont simples, alternés ou opposées. Elles sont lobées ou dentées. Les canaux résinifères ou laticifères sont caractéristiques de la famille. Il en est de même pour l'inflorescence en capitule qui est un assemblage de nombreuses petites fleurs indépendantes entourées d'un involucre de bractées. L'ensemble donne l'impression d'une fleur unique. Les capitules sont généralement distribués en cymes, voire en épis ou en capitules composés. Le calice se transforme très souvent en aigrette avec des poils ou des barbes. Le fruit à une graine est souvent coiffé de l'aigrette. Cette immense famille est utile dans de nombreux domaines: plantes alimentaires (tournesol), plantes insecticides (pyrèthre) et plantes médicinales (camomille).⁵

II.1. Répartition géographique

Anvillea radiata se développe généralement dans les dépressions sablo-argileuses, les pâturages caillouteux et les graviers des rivières.⁶ L'espèce est rencontrée dans le climat aride: Sud du Maroc et Sahara Algérien.⁷

⁵ Barkely, T. M., Brouillet, L., Strother, J. L. New York: Oxford University Press, **2006**, 19, pp. 3-69.

⁶ Jahandiez, E., Maire, R. Tome II. Alger imprimerie Minerva. **1934**, 342.

⁷ Ozenda, P. Flore du Sahara.éd., Centre National de la Recherche Scientifique. Paris. **1983**.

II.2. Description morphologique

La plante *Anvillea radiata* (Fig. 1) est un arbuste très rameux de 20 à 50 cm de hauteur, endémique du climat des régions arides du Maroc et Algérie. Les feuilles sont allongées en triangle à limbe fortement denté. L'inflorescence est un capitule hétérogame : fleurs tubuleuses orangées au centre et des fleurs ligulées jaunes à la périphérie. Les capitules sont entourés de feuilles supérieures rayonnantes qui passent progressivement aux bractées, celles-ci sont coriaces. Le fruit est un akène prismatique. La floraison de la plante s'étend du mois de mars jusqu'au mois de mai.^{8,9}



Figure 1: Vue de la plante: *Anvillea radiata* Coss. et Dur de la région d'Agdz (2016).

II.3. Classification

D'après Quezel et Santa,⁹ Guignard et Dupont¹⁰ la classification qu'occupe *Anvillea radiata* Coss. & Dur est la suivante.

⁸ Boullard, B. Plantes médicinales du monde. Croyances et réalités. Paris : ESTEM, 2001.

⁹ Quezel, P., Santa, S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Editions du C.N.R.S. Paris. 1963, p. 949.

¹⁰ Guignard, J. L. & Dupont, F. Botanique: Systématique moléculaire. 14^{ème} ed Paris : Masson, 2007, p. 188.

Tableau 1: Classification d'*Anvillea radiata*

Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Asterales
Famille	Asteracéae
Genre	<i>Anvillea</i>
Espèce	<i>radiata</i>
Noms vernaculaires	nuged (Nord du Sahara), awjerg (région de l'Anti-Atlas), ajri (Aït Atta).

II.4. Usage traditionnel d'*Anvillea radiata* Coss. et Dur

L'espèce *A. radiata* est communément appelée en arabe Nogd sahrâwi « Nogd Lhor en Algérie » et en Tamazight « Ajjerg ; âwjerg » (Teheet; Tamahaq en Algérie); elle est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses pathologies; des gastro-entérites, des spasmes et coliques, des arthrites et des rhumatoïdes,^{11,12} des leucorrhées, le rhume, l'hépatite, le diabète, des maux d'estomac,¹²⁻¹⁵ des maladies pulmonaires et de l'indigestion.^{14,16}

¹¹ Bellakhder, J. *La Pharmacopée Traditionnelle Marocaine : Médecine arabe ancienne et savoir faire*. ISBN **1997**, 2-910728-03-X. Ibis Press.

¹² El Rhaffari, L. and Zaid, A. Un savoir empirique pour une pharmacopée rénovée, **2002**, 293-318.

¹³ Hammiche, V. and Maiza, K. *Journal of ethnopharmacology*. **2006**, 105, 358-367.

¹⁴ Djellouli, M., Moussaoui, A., Benmehdi, H., Ziane, L., Belabbes, A., Badraoui, M., Slimani, N. and Hamidi N. *Asian journal of natural & applied sciences*. **2013**, 2, 59-65.

¹⁵ Douira, A., Zidane L., and Ghourri, M. *Journal of Animal & Plant Sciences*. **2013**, 17, 2388-2411.

¹⁶ Ould El Hadj, M., Hadj-Mahammed, M. and Zabeirou, H. *Courrier du savoir*. **2003**, 3, 47-51.

III. Etude phytochimique

III.1. Huile essentielle d'*Anvillea radiata*

III.1.1. Définition

Ce sont des substances volatiles et odorantes. On les trouve naturellement dans diverses parties de plantes. Selon la norme AFNOR (NF T 75-006,2000), les huiles essentielles sont « des produits obtenus à partir de matières naturelles végétales, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicerpe des citrus, soit par distillation sèche. L'huile essentielle ainsi obtenue est séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques ». Les huiles essentielles sont des composés liquides très complexes. Elles se forment dans un grand nombre de plantes comme produits du métabolisme secondaire.¹⁷ Elles ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et donnent naissance à une branche nouvelle de la phytothérapie : l'aromathérapie.¹⁸

Du point de vue chimique, il s'agit de mélanges extrêmement complexes. Les huiles essentielles (HE) sont constituées de différents composants: terpènes, esters, cétones, phénols et d'autres éléments.¹⁹

III.1.2. Propriétés et utilisation des huiles essentielles

Elles sont très utilisées dans l'industrie des cosmétiques, de la parfumerie, l'industrie alimentaire comme arômes et en aromathérapie. Cette dernière se veut une technique thérapeutique par le massage, les inhalations ou les bains. En effet, respirer une odeur agréable, celle d'une rose ou d'un fruit bien mûr procure toujours une sensation de bien être²⁰ qui est plus importante si l'odeur agréable respirée est celle d'une huile essentielle.

¹⁷ Association Française de Normalisation, "Huiles essentielles", AFNOR, Paris. **1986**, NF T 75-006

¹⁸ Pellecuer, J., Jacob, M., de Simeon, B., Dusart, G., Attisso, M., Barthez, M., Gourgas, L., Pascal, B., Tomei, B. *Plant. Méd. Phytothér.* **1980**, 14, 83

¹⁹ Bruneton, J. *Phytochimie et pharmacognosie des plantes médicinales*, éditions Techniques et documentations Lavoisier. **1993**, 915 p.

²⁰ Maach, A. et Jemali, A. *Etude des caractéristiques physico-chimiques des HE de deux plantes aromatiques cultivées au Maroc : Menthe Naa Naa Abdi, Coriandre*. Bulletin de l'IAV Hassan II, Rabat, Maroc. **1986**.

Les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques:

- ✓ **Antibactérienne:** Les phénols (carvacrol, thymol) possèdent le coefficient antibactérien le plus élevé, suivi des monoterpénols (géraniol, menthol, terpinéol) et aldéhydes (néral, géranial).²¹⁻²³
- ✓ **Antivirale:** Les virus donnent lieu à des pathologies très variées dont certaines posent de sérieux problèmes de nos jours. Les HE constituent une aubaine pour traiter ces fléaux infectieux, les virus sont très sensibles aux molécules aromatiques.²⁴⁻²⁶
- ✓ **Antifongique:** Un grand nombre de composés volatiles ont été testés contre une large gamme de champignons: *Candida* (*C. albicans*), *Aspergillus* (*A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*) et *Penicillium chrysogenum*.²⁷
- ✓ **Antilarvicide:** Le groupe des phénols possède une action puissante contre les parasites.²⁸
- ✓ **Antiseptique:** Les aldéhydes et les terpènes sont réputés pour leurs propriétés désinfectantes et antiseptiques et s'opposent à la prolifération des germes pathogènes.^{29, 30}

²¹ Charchari, S., Dahoun A., Bachi F., Benslimani, A. *Rivista-Italiana-EPPOS*. **1996**, 18,3-6.

²² Satrani, B., Ghanmi, M., Farah, A., Aafi, A., Fougrach, H., Boukhriss, B., Bousta, D., Talbi, M. *Soc. Pharm. Bordeaux*. **2007**, 146, 85-96.

²³ Amarti, F., Satrani, B., Ghanmi, M., Farah, A., Aafi, A., Aarab, L., El Ajjouri, M., Chaouch, A. *Biotechnol. Agron.Soc. Environ*. **2010**, 14 (1), 141-148.

²⁴ Shukla, H.S., Dubey, P., Chaturvedi, R.V. *Plant Pathology. Agronomie*. **1989**, 9, 277-279.

²⁵ Salah-Fatnassi, B.K., Salim-Bannour, A., Harzallah-Skhiri, F., Mohamed-Ali, M., Mighri, Z., Chaumont, JP., Aouni, M. *Acta Botanica Gallica*. **2010**, 157 (3), 433-444.

²⁶ Tkachenko, K. G. *Journal of Herbs, Spices. Medicinal plants*. **2006**, 12 (3), 1-12.

²⁷ Kalemba, D., Kunicka, A. *Curr. Med. Chem*. **2003**, 10, 813-829.

²⁸ Tchoumboungang, F., Jazet Dongmo, P.M., Sameza, M.L., Nkouaya Mbanjo, E.G., Tiako Fotso, B.R., Amvam Zollo, P.H., Menut, C. *Biotechnol. Agron. Soc*. **2009**, 13 (1), 77-84.

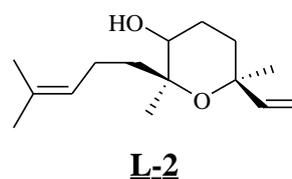
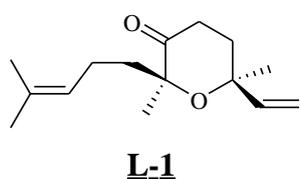
²⁹ Lacoste, E., Chaumont, JP., Mandin, D., Plumel, MM., Matos, F. *Application à la microflore cutanée*. **1996**, 54 (5), 228-230.

³⁰ Caillard, J. Dossier de ressources documentaires. CRDP Midi-Pyrénées. **2003**.

III.1.3. Constituants

La caractérisation de l'huile essentielle d'*Anvillea radiata*, a été réalisée au sein de notre laboratoire (LCPCB) en 2007.³¹ Cette étude a permis d'identifier 28 produits qui représentent 88.8% du brut de cette huile essentielle avec une prédominance des produits oxygénés.

Parmi ces constituants, on trouve deux sesquiterpènes majoritaires, le **6-oxocyclonerolidol L-1** et le **6-hydroxycyclonerolidol L-2** avec des rendements de (66.6%) et (11.4%) respectivement.



III.2. Flavonoïdes d'*Anvillea radiata*

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires végétaux. Ils constituent l'un des plus vastes groupes de polyphénols naturels et présentent un large champ d'activités biologiques aussi bien chez les animaux que chez les végétaux.^{32, 33} Ce sont aussi des substances colorées³⁴ responsables de la pigmentation chez de nombreux fruits, légumes et fleurs.

Les flavonoïdes ont des propriétés variées: anti-tumorale,^{35, 36} anti-fongique,³⁷ anti-inflammatoire,³⁸ anti-allergique,³⁹ antispasmodique. Par exemple les proanthocyanidols présents dans le vin rouge, ont une activité protectrice contre l'infarctus du myocarde, et s'opposent aux processus de formation des plaques athéromateuses dans les artères.^{40, 41}

³¹ El Hanbali, F., El Hakmaoui, A., Mellouki, F., El Rhaffari L. and Akssira. M. *Natural Product Communications*. **2007**, 2, 595-597.

³² Richter, G. Press Polytechnique et Universitaire Romandes. **1993**, 317-339.

³³ Sylvestre, M., Pichette, A., Longtin, A., Legault, J. *Natural Product Communications*. **2007**, 2 (12), 1273-1276.

³⁴ Guinard, J. L. Abrégé de biochimie végétale 2ème Ed; Masson, Paris. **1979**, 1 (2), 193-197.

³⁵ Harbone, J. B., Williams, C. A. *Phytochemistry*. **2000**, 55, 481-504.

³⁶ Ormrod, D. P., Landry, L. G., Conklin, P. L. *Physiologia Plantarum*. **1995**, 93, 602-610.

³⁷ Olsson, L. C., Veit, M., Weissenböck, G., Bornman, J. F. *Phytochemistry*. **1998**, 49, 1021-102.

³⁸ Gitz, D. C., Liu, McCure, W. J. *Phytochemistry*. **1998**, 49, 377-386.

³⁹ Cuadra, P., Harbone, J. B., Waterman, P.G. *Zeitschrift for Naturforschung*. **1997**, 51c, 671-680.

⁴⁰ Wang, H., Strasburg, M.G., Chang, Y. C., M. Brooen, A., Gray, J. I., Dewitt, D.L. *Nat. Prod.* **1999**, 62, 294-296.

⁴¹ Middeeton, Jr. E., Kardasami, C. Éd. J. B. Hrborne, Chapman and Hall, London, **1993**, 617-652.

En outre, plusieurs recherches ont montré que les flavonoïdes jouent un rôle protecteur de la plante contre les radiations UV, en agissant comme un filtre de ces radiations.⁴²⁻⁴⁵

Vingt cinq composés phénoliques ont été isolés à partir de l'extrait méthanolique d'*Anvillea radiata*, dont sept correspondent aux dérivés d'acide chologénique et d'acide dicafeoylquinique. Dix-huit flavonoïdes (dont cinq aglycones et treize glycosides) ont également été identifiés.⁴⁶

L'équipe de Dendougui⁴⁷ a aussi étudié le même extrait de la partie aérienne de la même plante, leur étude a montré que cet extrait contient 13 flavonoïdes connus dont les structures montrées ci-après (Tableau 2) :

⁴² Barrero, A. F., Herrador, M. M., Artega, P., Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I., Garcia-Moreno, M., Gravalos, D'G. *Fitoterapia*. **1997**, 68, 281-283.

⁴³ Makino, M. Fujimoto, Y. *Phytochemistry*. **1999**, 50, 273-277.

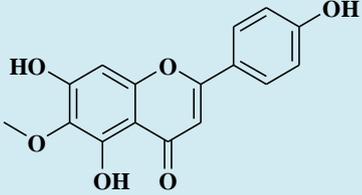
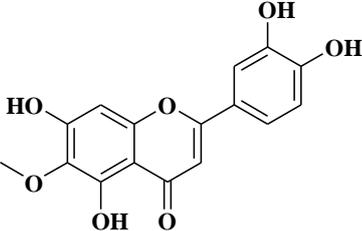
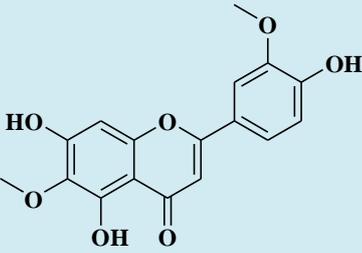
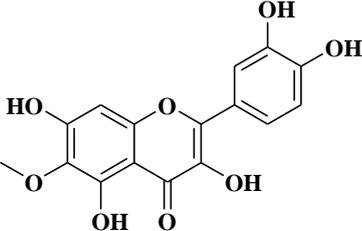
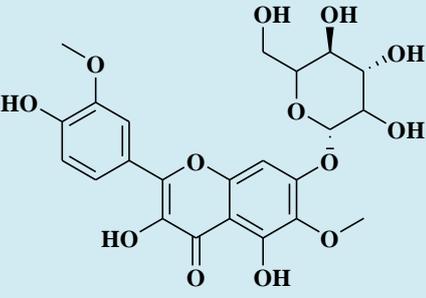
⁴⁴ Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Teissedre, P. L. *Agric. Food. Chem.* **1995**, 43, 221-235.

⁴⁵ Leake, D. S. Éd. F. A. Tomas-barberan et R. J Robins, Clarendon Press, Oxford. **1997**, 287-311.

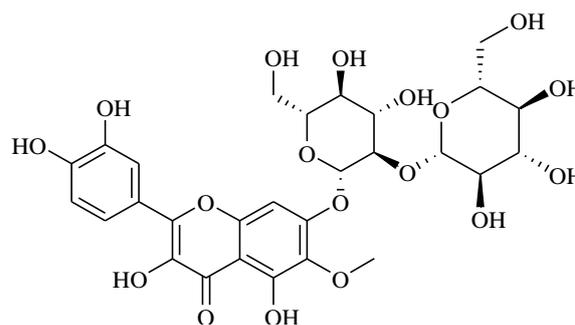
⁴⁶ Boukhris, M. A., Destandau, E., Hakmaoui, A., El Rhaffari, L. & El fakir, C. *C. R. Chimie*. **2016**, 19: 1124-1134.

⁴⁷ Dendougui, H., Jay, M., Benayache, F., Benayache, S. *Biochemical Systematics and Ecology*. **2006**, 34, 718-720.

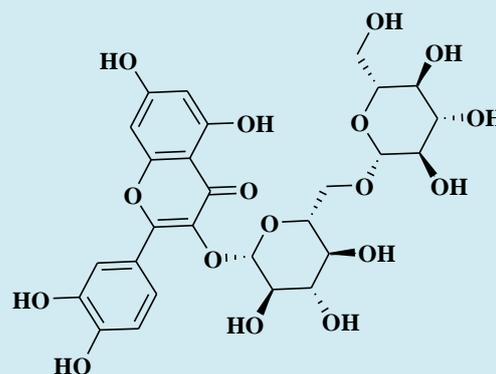
Tableau 2: Flavonoïdes antérieurement isolés à partir d'*Anvillea radiata*

Référence	Nom	Structure
<u>L-3</u>	Hispiduline	
<u>L-4</u>	Nepetine	
<u>L-5</u>	Jaceosidine	
<u>L-6</u>	Spinacetine	
<u>L-7</u>	Spinacetine 7-glucoside	

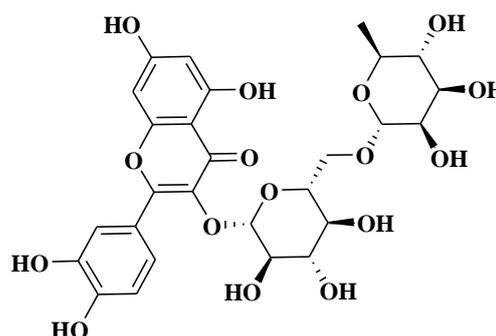
L-8 Patuletine 7-diglucoside



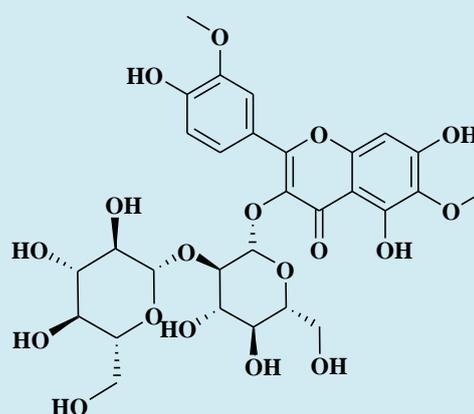
L-9 Quercétine 3-diglucoside



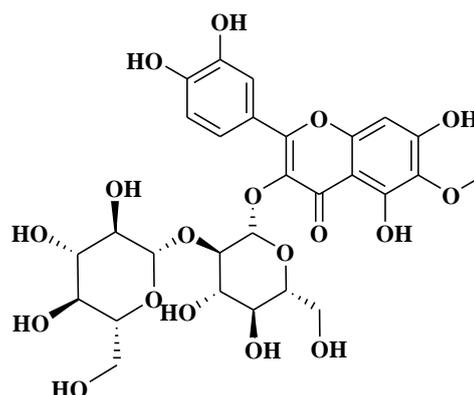
L-10 Quercetine 3-rhamnoglucoside



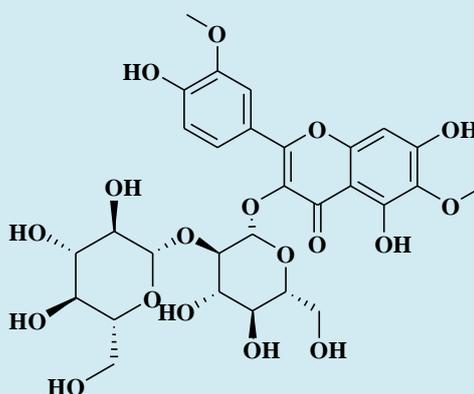
L-11 Isorhamnetine 3-diglucoside



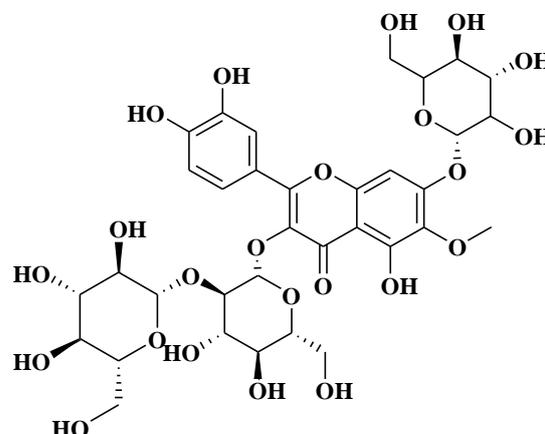
L-12 Patuletine 3-diglucoside



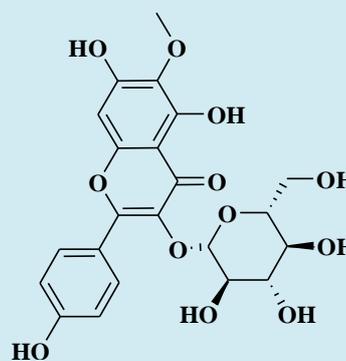
L-13 Spinacetine 3-diglucoside



L-14 Quercetine 3-diglucoside
7-glucoside



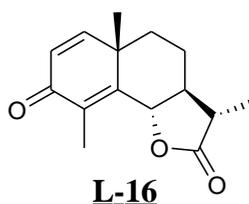
L-15 Kaempférol 6-méthyl
éther 3-glucoside



III.3. Lactones sesquiterpéniques (LS)

III.3.1. Définition

Ce sont des composés amers relativement stables. Les lactones sont considérées comme une classe importante des métabolites secondaires des plantes. Une étude publiée en 2006 recensait déjà plus de 5000 structures connues présentant des squelettes chimiques très différents.⁴⁸ L'isolement et l'établissement de leurs structures remontent à plus d'un siècle. En effet, la α -santonine **L-16** a été extraite pour la première fois en 1830.⁴⁹



Les lactones sesquiterpéniques sont en général issues des parties aériennes et localisées dans les poils sécréteurs situés au niveau des feuilles, des tiges et des bractées de l'inflorescence. Elles sont par contre rares dans les parties souterraines d'où quelques rares structures ont été isolées, notamment la lactucine **L-17** des racines de chicorée (*Cichorium intybus*) et l'hélénaline **L-18** de l'aunée (*Inula helenium*) (Fig. 2). La particularité structurale des sesquiterpènes lactones leur confère des possibilités de réactivité biologique incontestables compte tenu de l'enchaînement α -méthylène- γ -lactones et des fonctions époxydes fréquentes dans les majeures parties de ces molécules. Ces fonctions constituent des sites réactifs vis-à-vis des nucléophiles biologiques principalement le groupe thiol des amines de diverses enzymes (glycogène synthase, ADN polymérase, thymidylate synthase, ...) donnant ainsi des alkylations irréversibles d'où une gamme très importante d'activités biologiques⁵⁰ ce qui montre l'intérêt de ce travail.

⁴⁸ Schmidt, T.J. Studies in Natural Products Chemistry, édité par Atta-ur Rahman, Volume 33, Part M: 309-92. Bioactive Natural Products (Part M). Elsevier. 2006.

⁴⁹ Kahlek, W., Arch. Pharm., 1830, 34, 318.

⁵⁰ Bruneton, J. phytochimie et pharmacognosie des plantes médicinales, Techniques et documentations lavoisier, 1993.

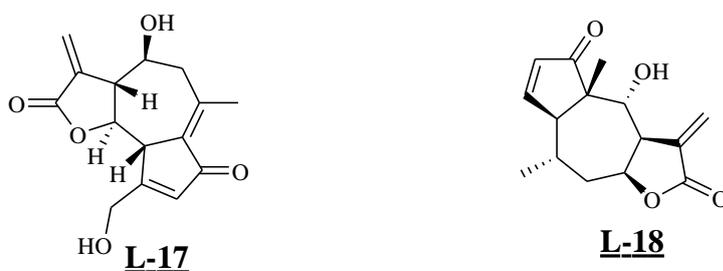


Figure 2: Structures de lactucine **L-17** et d'héliénaline **L-18** isolés respectivement des racines de chicorée et de l'aunée

III.3.2. Intérêt médical et biologique

Plusieurs lactones sesquiterpéniques (LS) sont recherchées par les industries en tant que «principes amers». Les activités biologiques attribuées aux LS sont multiples. Certaines ont un pouvoir allergique, c'est le cas des Ludovicines **L-19**, **L-20** et **L-21** (Fig. 3) issus de *l'Artemisia ludoviciana* qui provoquent l'eczéma: affection de la peau.⁵¹ Certaines L.S ont des propriétés anthélmenthiques,⁵² antibactériennes et antifongiques.⁵³

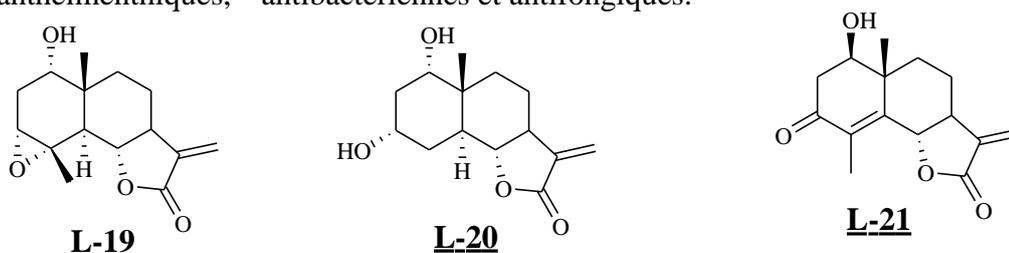


Figure 3: Structures des Ludovicines **L-19**, **L-20** et **L-21**

Une grande attention est donnée à l'activité antitumorale des lactones sesquiterpéniques.⁵⁴⁻⁵⁵ Cette activité est liée au groupe α -méthylène- γ -lactone.⁵⁶⁻⁵⁷ La recherche des activités biologiques des lactones sesquiterpéniques a toujours été d'actualité, aussi les propriétés inhibitrices des germacranolides sur la croissance des tissus animaux ont fait dès 1948 l'objet de plusieurs revues.⁵⁸

Dans ce domaine, la recherche a été axée principalement sur la chimiothérapie du cancer. On peut noter sur ce dernier point des exemples des produits ayant un potentiel anticancéreux (Fig. 4).

⁵¹ Mitchell, J. C., Geissma, T. A., Dupuis, G.; Towers, G. H. N. *Investigative Dermatology*. **1971**, 56, 98-101.

⁵² Khafagy, S. M., Gharbo, S. A., Sarg, T. M. *Planta Medica*. **1971**, 20, 90-96

⁵³ Mistscer, L. A., Hasennhuettl. G. *Phytochemistry*. **1975**, 9, 243-283

⁵⁴ Lee, K. H., Meck, R., Piantadosi, C. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 299.

⁵⁵ Kupchan, S. M., Aynehchi, Y., Cassady, J. M., Schnoes, H. K., Burlingame, A.M. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3867.

⁵⁶ Kupchan, S. M., Fessler, D. C., Eakin, M. A., Giacebbee, T. *J. Science*. **1970**, 168, 376.

⁵⁷ Kupchan, S. M., Eakin, M. A., Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1147.

⁵⁸ Haynes, L. J. *Quart. Rev.* **1948**, 46.

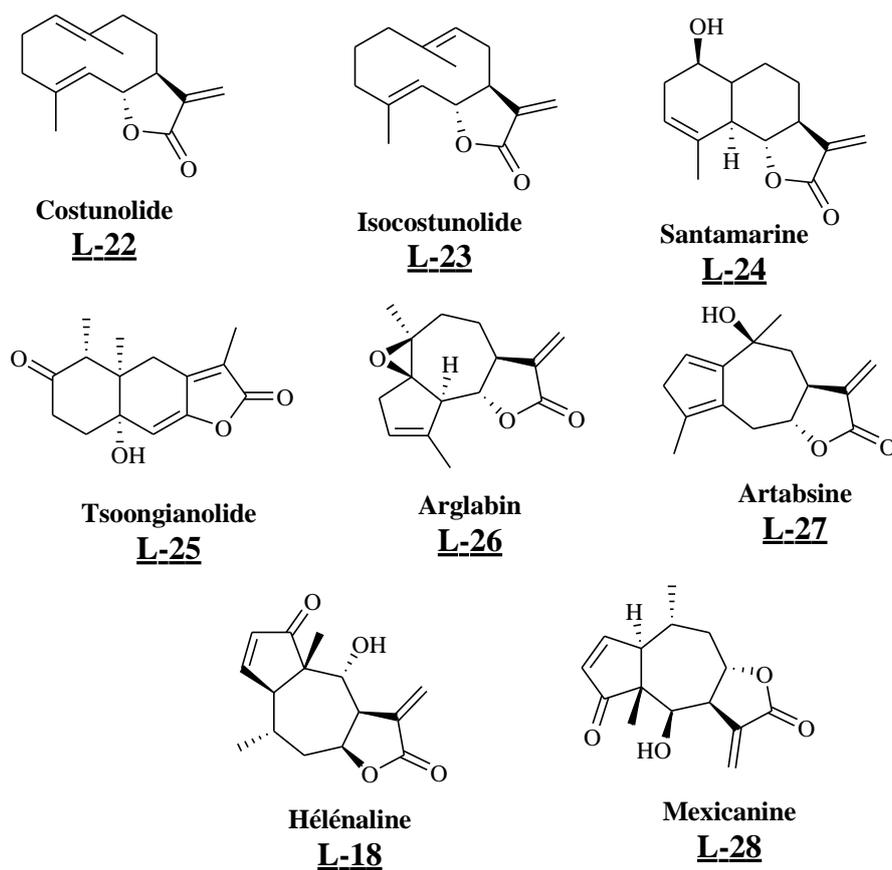


Figure 4: Structures des produits anticancereux.

Cette dernière décennie, il existe trois LS en essais cliniques en thérapie contre le cancer: l'artémisinine **L-29**, le parthénolide **L-30** et la tapsigargine **L-31** sans compter leurs dérivés synthétiques (Fig. 5).⁵⁹

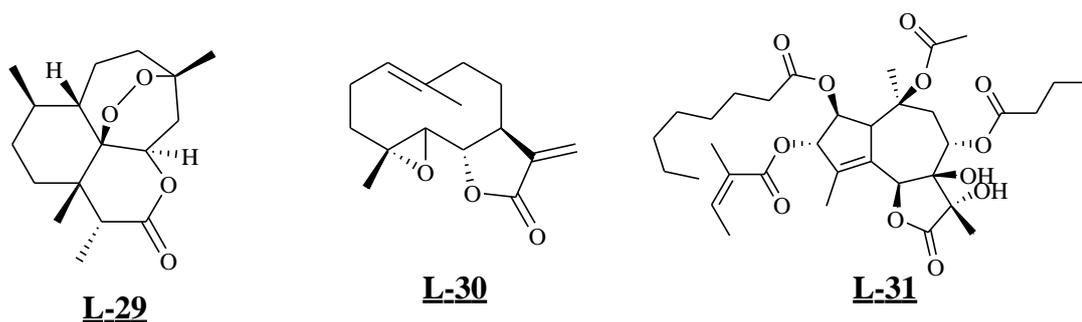


Figure 5: Trois LS en essais cliniques actuellement en thérapie contre le cancer.

⁵⁹ Ghantous, A., Gali-Muhtasib, H., Vuorela, H., Saliba, N. A., Darwiche, N. *Drug Discov. Today*. **2010**, 15, 668-678.

III.3.3. Biosynthèse des lactones sesquiterpéniques

Biogénétiquement, les lactones sesquiterpéniques sont obtenues par cyclisation et oxydation de leur précurseur: le pyrophosphate de farnésyle (Schéma 1).⁶⁰

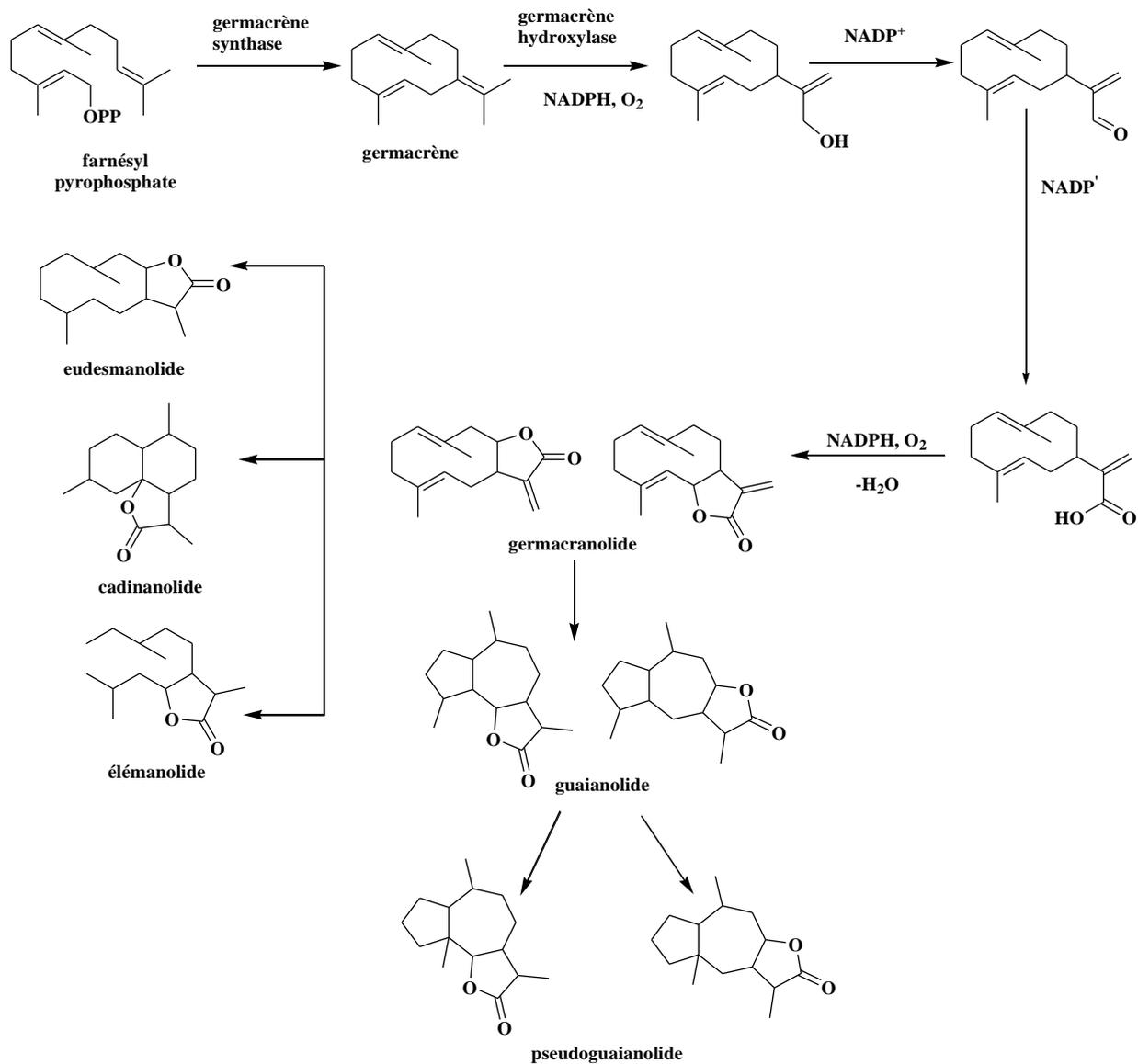


Schéma 1

⁶⁰ Teisseire, P. J. *La chimie Des substances Odorantes*. Technique et Documentation-Lavoisier. Paris, **1991**, 187-219.

III.4. Germacranolides d'*Anvillea radiata*

Les lactones sesquiterpéniques du type germacranolide renferment dans leur squelette de base un cycle à dix atomes de carbones, avec deux doubles liaisons l'une entre C-1 et C-10 et l'autre entre C-4 et C-5. Ce cycle est attaché à un autre cycle formé de 5 atomes caractérisé par la fonction γ -lactone qui peut être fermée en position 6 ou en position 8 (Fig. 6).

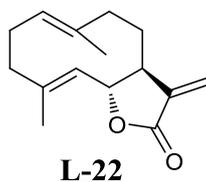


Figure 6: Structure de germacranolide (Costunolide)

En 1981, R. L. Tyson et al.⁶¹ ont pu isoler à partir de la partie aérienne de l'espèce *Anvillea garcinii* un germacranolide: 9 α -hydroxyparthénolide **L-32**, alors que cinq ans plus tard, Rustaiyan et al.⁶² ont décrit deux autres germacranolides: l'épimère de **L-32**: le 9 β -hydroxyparthénolide **L-33** et l'époxyde **L-33**: le 9 β -hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide **L-34** (Fig. 7). Les recherches d'activité biologique réalisées sur la même plante par Ramadan et al.⁶³ en 1988 ont montré que les deux derniers produits sont dotés d'activité hypoglycémiate.

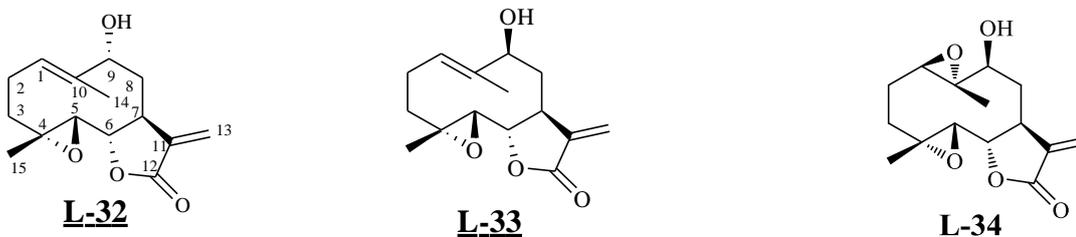


Figure 7: Germacranolides isolés à partir d'*Anvillea garcinii*

⁶¹ Tyson, R L., Chang, C. J., Melaughlin, J. L. Aynehchi, Y., Cassandy, J.M. *Experientia*. **1981**, 37, 441-450.

⁶² Rustaiyan A., Dabiri. M., Jacupovic. J. *Phytochemistry*. **1986**, 25, 1229-1230.

⁶³ Ramadan, H. M. *Diss. Abs. int.* **1988**, 49, 118B-119B

Toujours, à partir des parties aériennes de la même plante, Abdel Sattar et al.⁶⁴ ont isolé, en plus des deux germacranolides **L-32** et **L-33**, deux nouveaux germacranolides: le 9 α -hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide **L-35** et le parthénolide -9-one **L-36**.

En 2004, au laboratoire LCPCB, El Hassany et al.⁶⁵ a isolé à partir, de l'extrait chloroformique des parties aériennes d'*Anvillea radiata*, le **L-32** (sesquiterpène majoritaire de l'extrait chloroformique avec un rendement de 11%, le parthénolide -9-one **L-36**, et un autre nouveau germacranolide **L-37** il s'agit du: 8 α , 9 α -époxyparthénolide (Fig. 8).

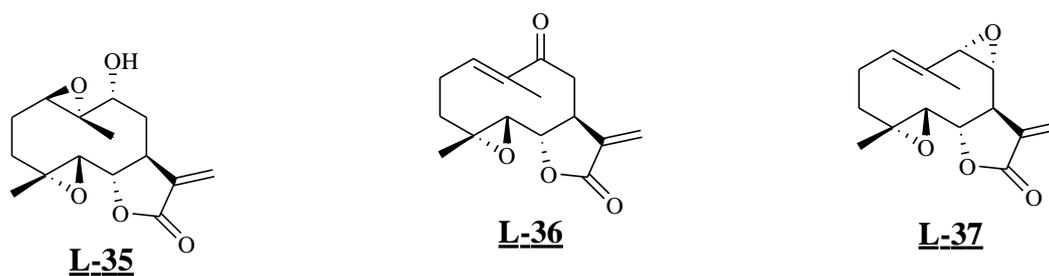


Figure 8: Germacranolides isolés à partir d'*Anvillea radiata*

⁶⁴ Abdel Sattar, E., Galal, A. M. & Mossa, J. S. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 403–405.

⁶⁵ El Hassany, B., El Hanbali, F., Akssira, M., Mellouki, F., Haidou, A. & Barero, A. F. *Fitoterapia*, **2004**, 75, 573–576.

IV. Matériel et méthodes

IV.1. Etude phytochimique

IV.1.1. Récolte et préparation de la plante

La récolte des parties aériennes d'*Anvillea radiata* Coss et Dur a été effectuée à partir de la population spontanée dans la région d'Agdz (Province de Zagora au sud du Maroc) (Fig. 9) durant les années 2015 à 2018 au début du mois de Mai (période de pleine floraison de la plante). L'identification de l'espèce a été faite par Pr. A. Ouyahaya (Institut Scientifique de Rabat). Le tableau 3 résume les caractéristiques géographiques et bioclimatiques de la zone de récolte de la plante étudiée.

La matière végétale est débarrassée des débris contaminants. Les feuilles, tiges et fleurs ont été rassemblées puis séchées à l'ombre et à température ambiante.



Figure 9: Carte de la région d'étude Agdz

Tableau 3: Caractéristiques géographiques et bioclimatiques de la zone de récolte

Plante	Lieu de récolte	Climat	Altitude (m)	Latitude (Nord)	Longitude (Ouest)	Période de récolte
<i>Anvillea radiata</i>	Agdz	Semi-aride	951	30° 41'	6° 22'	Mai 2015 -2018

IV.1.2.Extraction

Après séchage dans un endroit sec et aéré à l'abri de la lumière directe du soleil, les parties aériennes de la matière végétale ont été broyées et pesées (m=1 kg).

Le matériel végétal a subi une extraction dans l'acétate d'éthyle dans un extracteur Soxhlet pendant 8 heures. L'extrait a été concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux verdâtre, de masse 60 g ce qui correspond à un rendement de 6%.

Une quantité de 20g d'extrait d'acétate d'éthyle brut est soumise à une séparation sur colonne de gel de silice, en utilisant comme système d'éluion, un mélange d'AcOEt/Hexane. Nous avons donc isolé deux épimères majoritaires du 9-hydroxyparthénolide, le 9 α -hydroxyparthénolide **L-32** et le 9 β -hydroxyparthénolide **L-33**. Ces composés ont été déjà identifiés dans la plante,⁶⁴ et qui correspondent aux composés **1** et **2** pour la nouvelle numérotation dans les chapitres qui suivent avec des rendements respectifs de 15 % et 10 % par rapport à l'extrait d'acétate d'éthyle (Fig. 10).

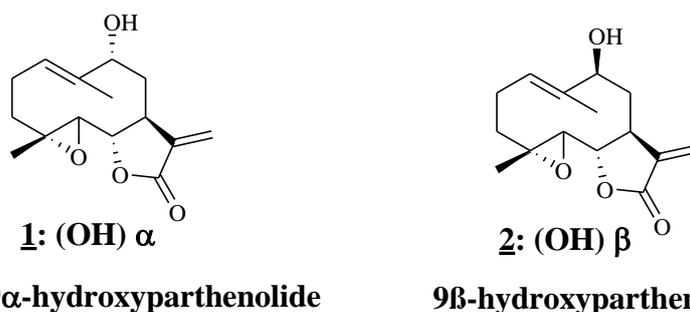


Figure 10: Structures des produits majoritaires isolés de l'*Anvillea radiata*

IV.2. Elucidation structurale des produits isolés à partir d'*Anvillea radiata*

IV.2.1. Détermination de la structure du 9 α -hydroxyparthénolide **1**

Le produit **1** est caractérisé principalement par la spectroscopie RMN ^1H . On note en particulier deux doublets qui résonnent à 6.08 ppm (d, $J_{13a/7} = 4$ Hz; 1H) et à 5.70 ppm (d, $J_{13b/7} = 4$ Hz; 1H) caractéristiques des deux protons éthyléniques exocycliques du squelette γ -lactone H-13a et H-13b. On note aussi la présence du signal de résonnance d'un proton éthylénique à $\delta = 5.45$ -5.55 ppm correspond à H-1. Les protons des méthyles H-14 et H-15 résonnent respectivement à $\delta = 1.62$ et 1.15 ppm (Fig. 11).

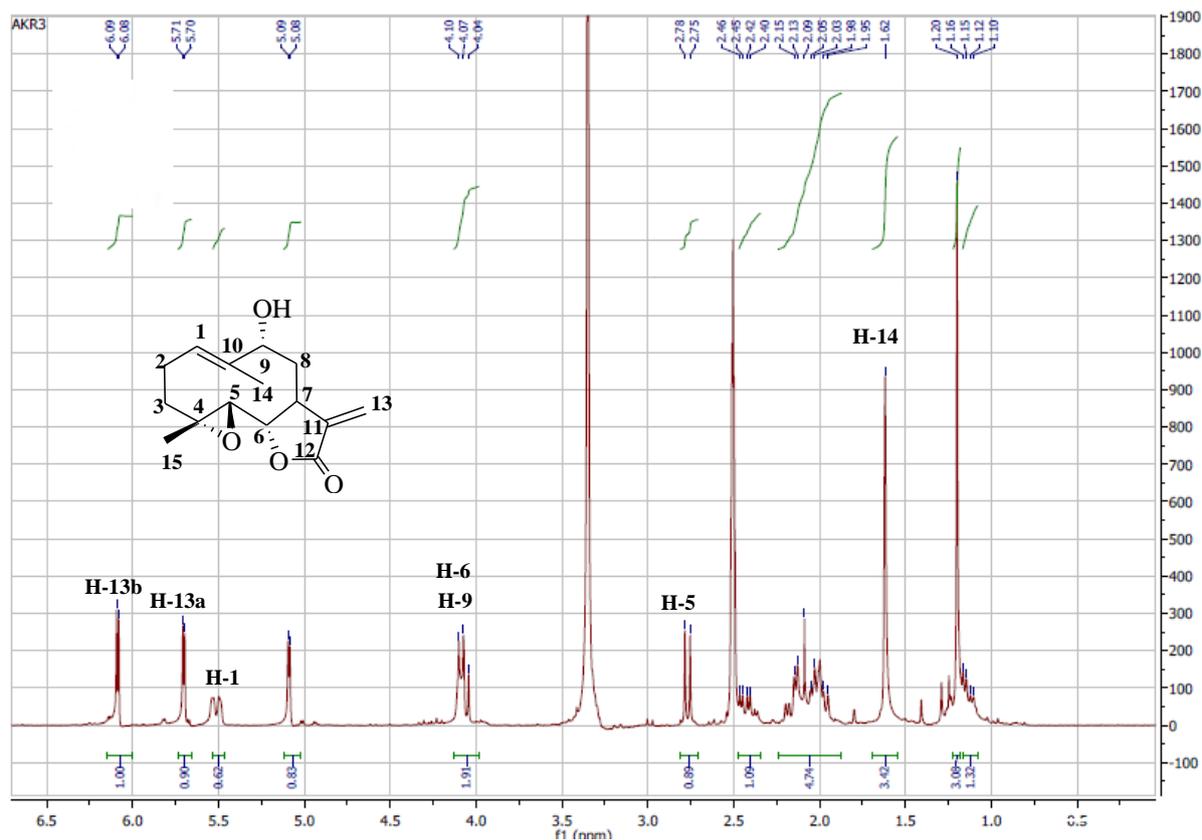


Figure 11: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) du produit **1**

Les spectres de RMN ^{13}C (Fig. 12) totalement découplés et DEPT du produit **1** indiquent la présence de 15 carbones. On note la présence de :

- ✓ Trois signaux des méthynes CH à 66.22, 82.36 et à 70.54 ppm qui sont attribués respectivement aux carbones C-5, C-6 et C-9 qui portent les trois oxygènes.
- ✓ Quatre signaux CH_2 à 23.52, 36.28, 37.66 et à 120.64 ppm sont attribués respectivement aux carbones C-2, C-3, C-8 et C-13.
- ✓ Quatre signaux à 61.69, 138.10, 141.37 et 169.83 ppm sont attribués respectivement aux carbones quaternaires C-4, C-10, C-11 et C-12.

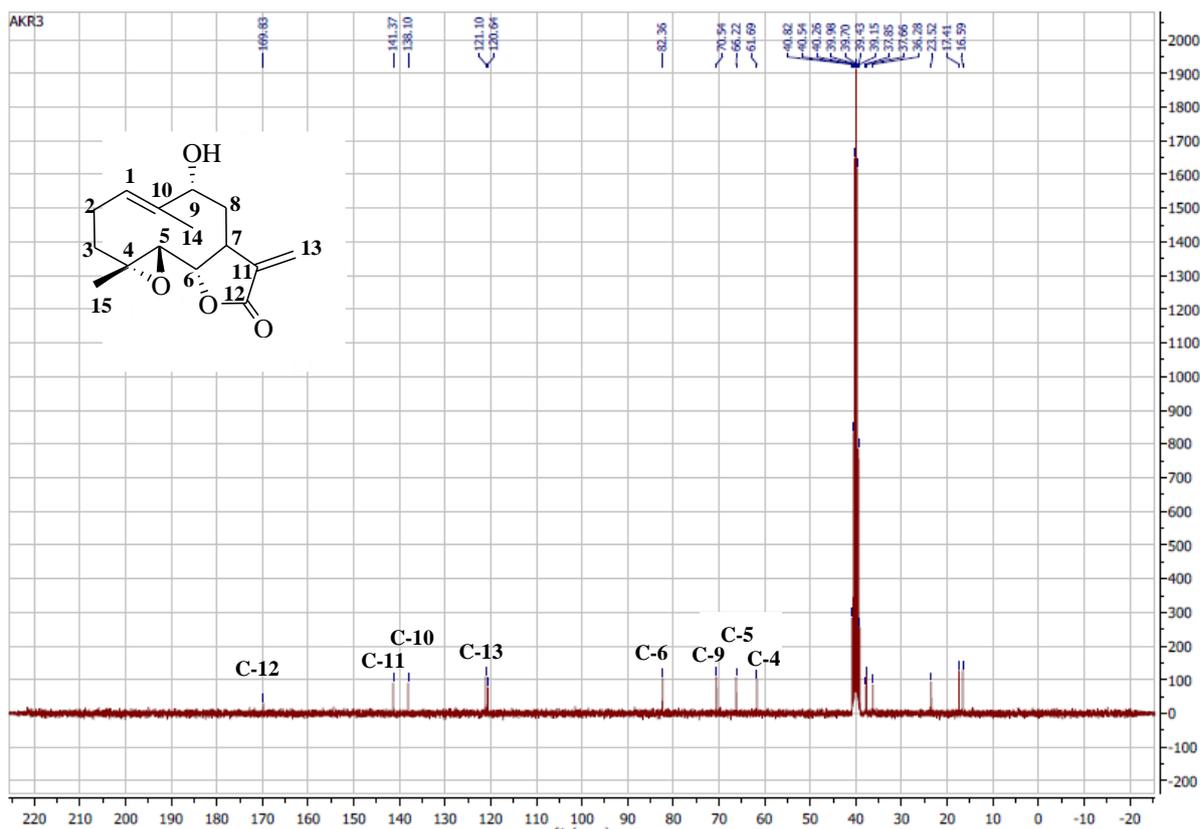


Figure 12: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz) du produit 1

Le tableau 4, regroupe tous les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C du produit 1.

IV.2.2. Détermination de la structure du 9 β -hydroxyparthénolide 2

Ce produit a été obtenu sous forme solide avec un rendement de 10% par rapport à l'extrait d'acétate d'éthyle. Les spectres ^1H et ^{13}C des composés 1 et 2 sont similaires. La seule différence réside au niveau de la stéréochimie du carbone 9, pour lequel l'hydroxyle est en position α pour le produit 1 et en position β pour le composé 2. On note tout d'abord en RMN ^1H (Fig. 13) un multiplet à 5.57-5.61 ppm attribué au proton éthylénique en position 1; ce qui confirme l'existence de la double liaison endocyclique. Les deux doublets qui résonnent à 6.27 et 5.62 ppm et qui sont typiques des deux protons éthyléniques du squelette: α -méthylène- γ -lactone. On peut aussi signaler la présence de deux signaux à 1.27 et 1.68 ppm qui sont attribués respectivement aux protons des deux méthyles H_{15} et H_{14} . Le spectre de RMN ^{13}C du composé 2 confirme la structure proposée, en particulier, par la présence de doubles liaisons en position 1 et 13 à 121.55 et 122.11 ppm, attribués respectivement aux carbones C_1 et C_{13} et de l'hydroxyle en position β pour le C-9 à 71.64 ppm (Fig. 14).

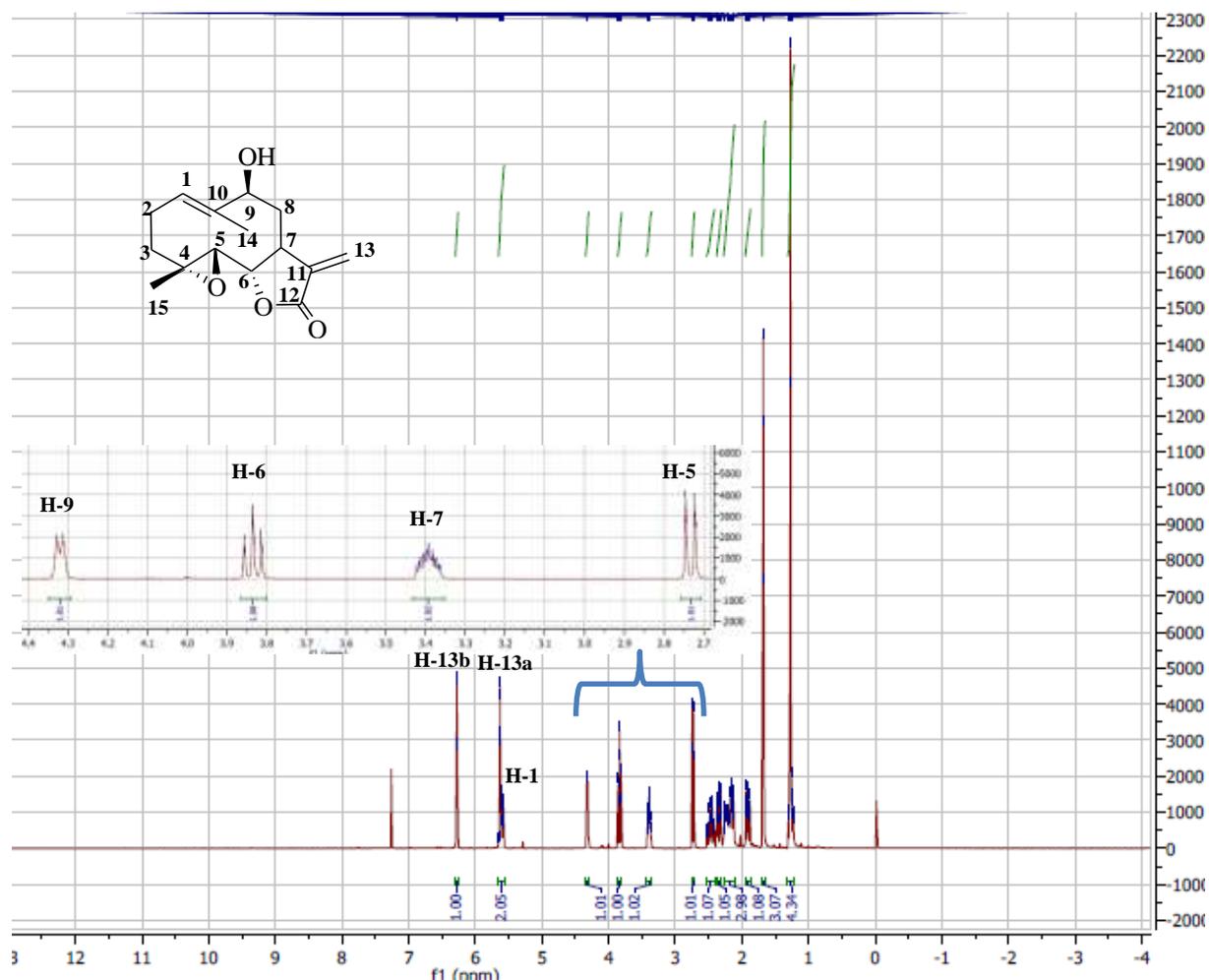


Figure 13: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) du produit 2

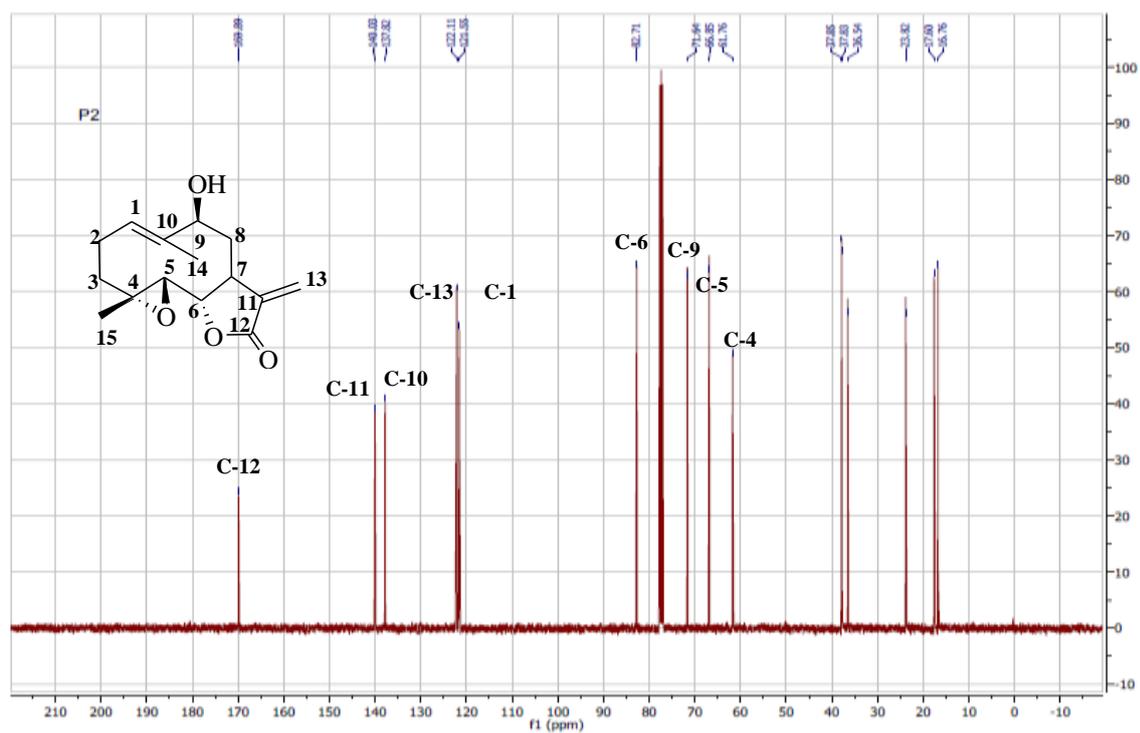


Figure 14: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) du produit 2

Les données spectrales des deux produits sont en accord avec ceux qui ont été citées dans la littérature.^{64, 65} Le tableau 4 regroupe les différents déplacements chimiques (¹H et ¹³C) des produits **1** et **2**:

Tableau 4: Déplacements chimiques δ (ppm) du ¹H et ¹³C des composés **1** et **2** dans CDCl₃:

Position	1		2	
	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C
1	5.45-5.55, m	121.10	5.57-5.61, m	121.55
2 α	2.13-2.15, m	-	2.20-2.28, m	-
2 β	2.40-2.46, m	23.52	2.41-2.53, m	23.82
3 α	1.10-1.12, m	-	1.22-1.24, m	-
3 β	2.05-2.09, m	36.28	2.15-2.18, m	36.54
4	-	61.69	-	61.76
5	2.75 (d, $J= 12$ Hz)	66.22	2.72 (d, $J= 12$ Hz)	66.85
6	4.07-4.10, m	82.36	3.83 (dd, $J_1= J_2= 12$ Hz)	82.71
7	3.35-3.37, m	37.85	3.36-3.42, m	37.85
8 α	1.95-1.98, m	-	1.92 (ddd, $J= 6.25,$ 7.5 et 8.1 Hz)	-
8 β	2.13-2.15, m	37.66	2.34 (ddd, $J=6.25,$ 7.5 et 8.1 Hz)	37.83
9	4.07-4.10, m	70.54	4.31-4.33, m	71.64
10	-	138.10	-	137.82
11	-	141.37	-	140.03
12	-	169.83	-	169.89
13a	6.08 (d, $J= 4$ Hz)	-	6.27 (d, $J= 4.1$ Hz)	-
13b	5.70 (d, $J= 4$ Hz)	120.64	5.62 (d, $J= 4.1$ Hz)	122.11
14	1.62, s	16.59	1.68, s	16.76
15	1.15, s	17.41	1.27, s	17.60
OH	2.46		2.25	

Ces deux produits majoritaires isolés ont subi plusieurs réactions de transformation hémisynthétiques à savoir: l'oxydation, l'acylation, l'époxydation,⁶⁶ l'hydrogénation catalytique, l'ouverture par des acides de Lewis et de Brønsted,⁶⁷ l'addition de Michael^{68,69} et réaction de Heck (Fig. 15).⁷⁰

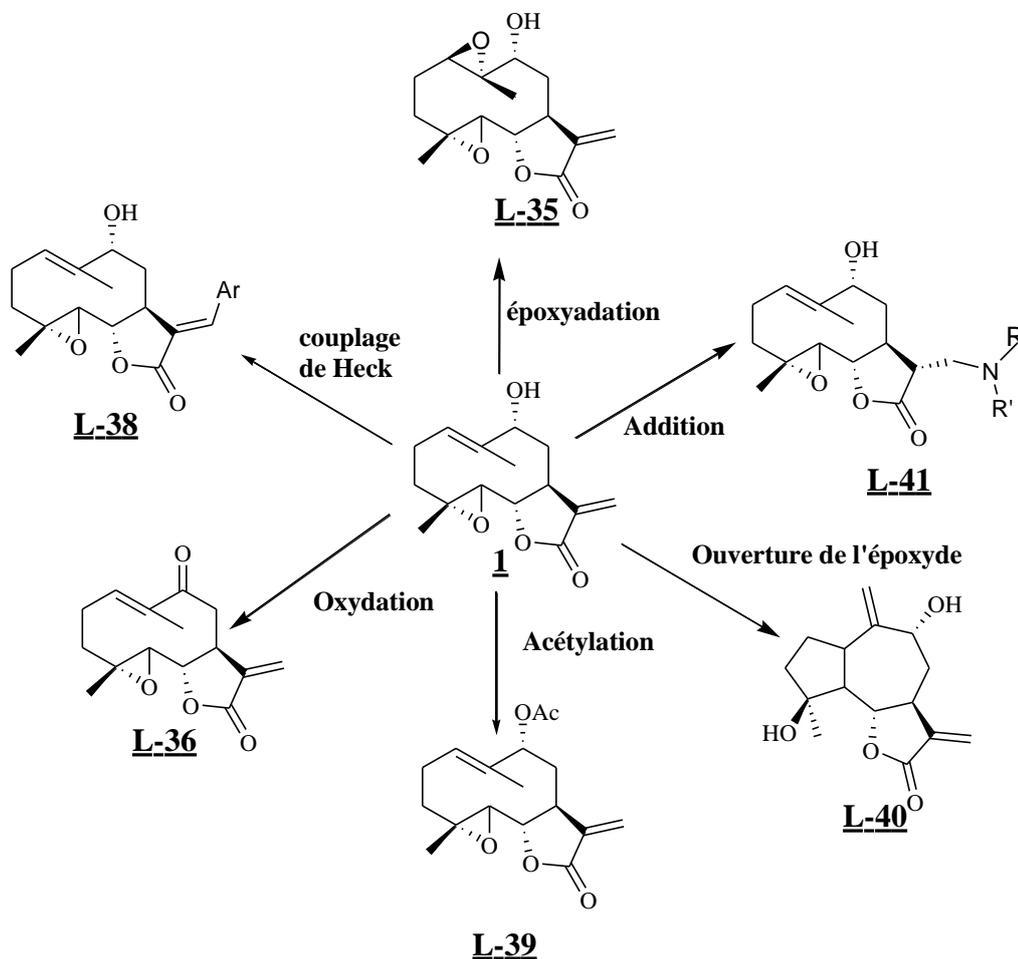


Figure 15: Voies d'accès aux dérivés du 9α-hydroxyparthénolide **1**

⁶⁶ Moumou, M., Akssira, M., El Ammari, L., Benharref, A., Berraho, M. *Acta Cryst.* **2010**, E66, o2395.

⁶⁷ Moumou, M.; El Hakmaoui, A.; Benhrref, A.; Akssira, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3000.

⁶⁸ Moumou, M., El Bouakher A., Allouchi H., El Hakmaoui A., Benharref A., Mathieu V., Guillaumet G., Akssira M. *Bioorg Med Chem Lett.* **2014**, 24: 4014–4018.

⁶⁹ Zaki, M., Allouchi, H., El Bouakher, A., Duverger, E., El Hakmaoui, A., Daniellou, R., Guillaumet, G., Akssira, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2591-2594.

⁷⁰ El Bouakher, A., Jismy, B., Allouchi, H., Duverger, E., Barkaoui, L., El Hakmaoui, A., Daniellou, R., Guillaumet, G., Akssira, M. *Planta Med.* **2017**; 83: 661–671.

V. Conclusion

Cet aperçu bibliographique a confirmé la richesse de cette plante étudiée en métabolites secondaires; flavonoïdes et germacranolides, ces molécules peuvent être considérées comme des marqueurs chimiotaxonomiques, elles sont responsables de différentes activités biologiques à savoir: antibactérienne; anti-inflammatoire; antiparasitaire; anti tumorale...etc.

Cette diversité en métabolites secondaires peut expliquer l'utilisation intensive de cette plante en médecine traditionnelle. Ceci nous a incités à valoriser les produits majoritaires de l'*Anvillea radiata*, et d'évaluer l'activité biologique de certains produits synthétisés dans les prochains chapitres.

En effet, au cours de ce chapitre, nous avons présenté le protocole classique d'extraction utilisé au laboratoire (Extraction par soxhlet), ce qui nous a permis d'extraire et purifier en quantité suffisante, les deux produits majoritaires de l'extrait d'acétate d'éthyle de l'*Anvillea radiata* Coss et Dur: le 9 α -hydroxyparthénolide et le 9 β -hydroxyparthénolide, que nous allons utiliser comme produits de départ pour notre hémisynthèse.

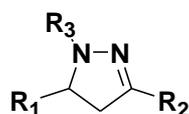
CHAPITRE II
SYNTHESE DES
SPIROPYRAZOLINES

I. Introduction

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques à 5 sommets diazotés. Elles sont considérées comme de vecteurs biologiques bioactifs. Les 2-pyrazolines sont fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés.

En conséquence, plusieurs méthodes ont été utilisées pour leur synthèse. La cycloaddition dipolaire-1,3 des dérivés d'hydrazine avec des cétones α,β -insaturées est une procédure particulièrement courante pour offrir les 2-pyrazolines.

Il existe plusieurs systèmes hétérocycliques, comportant deux ou plusieurs hétéroatomes dans le même cycle. Les hétérocycles existent dans beaucoup de produits naturels, dans certains médicaments et divers colorants synthétiques⁷¹ d'où viennent leur importance. Parmi les hétérocycles les plus importants, on cite les pyrazolines, qui font partie surtout des médicaments, les plus puissants notamment pour le traitement de la tuberculose, du diabète, des tumeurs...etc. Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques azotés. A cause de leur bioactivité, l'attention croissante a été concentrée sur ce système en anneau. Les 2- pyrazolines paraissent être fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés.



La majorité des dérivés pyrazoliniques ont une activité importante surtout dans le domaine biologique et pharmaceutique.

Les pyrazolines peuvent être utilisées comme anti-tumoraux, antibactériens (comme le 3,5- naphthylate 2-pyrazoline), antifongiques, antiviraux, antiparasitaires, antituberculeux, comme agents anti-inflammatoires, antidiabétiques, anesthésiques, analgésiques et insecticides. De plus, les pyrazolines interviennent dans une phase cruciale dans le développement de la théorie de la chimie hétérocyclique et dans la synthèse organique.^{72, 73}

⁷¹ Lechat, P. Dénominations communes des médicaments, édition Doin, 1972.

⁷² Heusghe, C., Lagier, G., Lechat, P. Abrégé des risques et maladies liés aux médicaments, 2ème édition, Masson, 1978.

⁷³ Burge, P. *Medical and veterinary chemicals*, Pergamon, 1983, Vol.1.

Dans le cadre de la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques à base des produits naturels ayant des activités biologiques potentielles, nous avons fait appel à des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

II. Généralités sur la cycloaddition 1,3-dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est la méthode principale de synthèse des hétérocycles à cinq chaînons, c'est une réaction connue sous le nom de Huisgen. Plusieurs équipes de recherche s'intéressent à ce type de réaction; nous citons l'équipe de Huisgen,⁷⁴ Firestone,⁷⁵ Sustmann⁷⁶ et Padwa⁷⁷ qui ont décrit les aspects théoriques et expérimentaux. Nous avons donc retenu cette réaction pour synthétiser nos spiro-germacranolides ciblés.

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires mettent en jeu deux entités possédant des électrons délocalisés respectivement sur trois et deux centres adjacents: le dipôle-1,3 et le dipolarophile (Fig. 16).

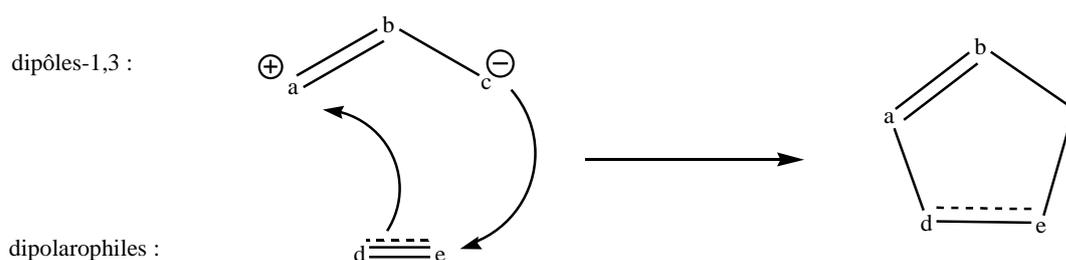


Figure 16: Schéma simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire

Le dipôle-1,3 est une espèce chimique possédant des charges mais qui est globalement neutre. Il peut être défini,⁷⁸ aussi, comme des enchaînements de type a-b-c qui possèdent sur l'atome «a» un sextet électronique, c'est à dire à une couche de valence incomplète à laquelle est associée une charge positive. L'atome «c» qui porte une charge négative possède un doublet libre.

⁷⁴ Huisgen, R. et Koch, H.J. *Ann. Chem.* **1955**, 599, 200.

⁷⁵ Firestone, R.A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.

⁷⁶ Sustmann, R. Dissertation Universität München, **1965**.

⁷⁷ Padwa, A. In 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry, ed. Padwa, A. *Wiley- Interscience.* **1984**, 2, 368.

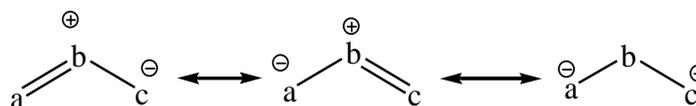
⁷⁸ Huisgen, R., Seidel, M., Wallbillich, G., Knupfer, H. *Tetrahedron.* **1962**, 17, 3.

Huisgen⁷⁹⁻⁸³ a classé les dipôles-1,3 en deux catégories:

* dipôle-1,3 de structure coudée isoélectronique de type allylique (Fig. 17).

* dipôle-1,3 de structure linéaire isoélectronique de type allényle-propargyle (Fig. 17).

anion allylique



anion allénique propargylique



Figure 17: Différents types de dipôles-1,3

Il existe un grand nombre de dipôles-1,3, dont seulement quelques uns sont représentés dans ce manuscrit. A noter que pour ces dipôles, il y a des formes mésomères dont il faudra tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit. Les dipôles-1,3 sont classés selon leur stabilité. Certains peuvent être isolés et stockés, d'autres sont relativement stables et la troisième catégorie est instable et elle est générée et préparée in-situ.

Avant de détailler la synthèse des spiropyrazolines dérivés du 9-hydroxyparthénolide, nous présenterons brièvement les méthodes de préparation des nitrilimines (*N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines) ainsi que leur réactivité.

II.1. Rappels sur la chimie des nitrilimines

Les nitrilimines sont des dipôles-1,3 réactifs vis-à-vis des réactions de cycloaddition dipolaires. Elles réagissent notamment avec des systèmes présentant des liaisons multiples carbone-carbone, carbone-hétéroatome pour conduire à une diversité d'hétérocycles à cinq chaînons tels que les dérivés des pyrazoles, pyrazolines, triazoles, triazolines, oxadiazoles, oxadiazolines⁷⁸ et autres. L'instabilité des nitrilimines nous amène à les préparer in-situ à partir de leurs précurseurs fondamentaux en présence d'une base telle que la triéthylamine.

⁷⁹ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 375.

⁸⁰ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 565-633.

⁸¹ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1963**, 75, 604-741.

⁸² Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.

⁸³ Huisgen, R. In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry, ed. Padwa, A. *Wiley-Interscience*. **1984**, 1, 1.

On distingue deux principales familles des nitrilimines: les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines et les diarylnitrilimines.

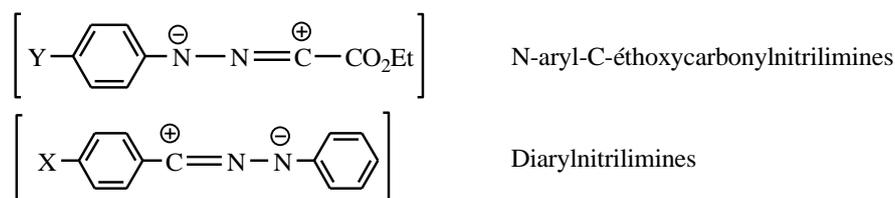


Figure 18: Familles des nitrilimines

Pour notre étude, on se limitera à étudier la réactivité des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec les deux produits majoritaires de *l'Anvillea radiata* et ses dérivés.

II.1.1. Préparation des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines

Les précurseurs des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines ont pour structure générale:

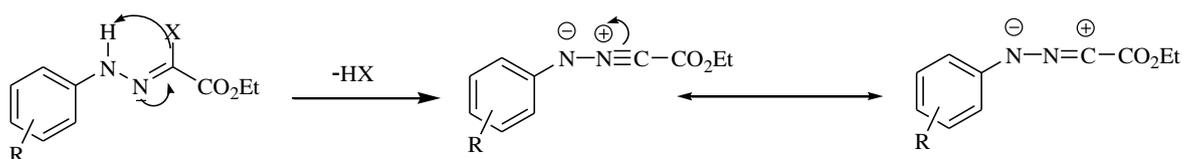


Figure 19: Dipôle de *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimine

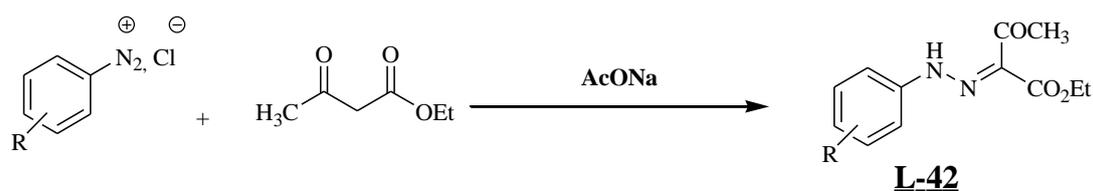
Ces précurseurs ont été préparés pour la première fois par Bowack et al.⁸⁴ en couplant des chlorures de diazonium correspondants avec l' α -chloroacétylacétate d'éthyle, en présence d'acétate de sodium, mais avec des rendements faibles.

Huisgen et al.⁷⁴ ont préparé les produits **L-42** par condensation de sels de diazonium correspondants avec le diazoacétate d'éthyle.

Dans le même contexte, la méthode décrite par Scharp et Hamilton⁸⁵ permet d'obtenir les précurseurs *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec de bons rendements par rapport aux autres méthodes. Elle consiste à préparer ces composés à une température inférieure à -5°C , à partir des sels de diazonium et de l'acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium pour donner l'hydrazone (Schéma 2).

⁸⁴ Bowack D.A. et Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1859.

⁸⁵ Scharp, B. et Hamilton, C.S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.



Ensuite, les composés préparés sont traités par le brome ou le chlore en milieu d'acide acétique dans l'acétate de sodium pour accéder à l'hydrazone α -halogénoglyoxylate d'éthyle précurseur de *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec des rendements relativement meilleurs (Schéma 3).

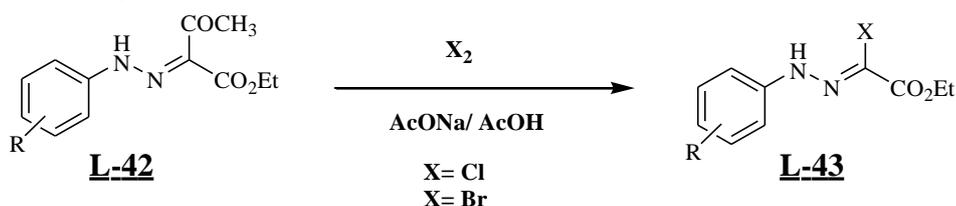


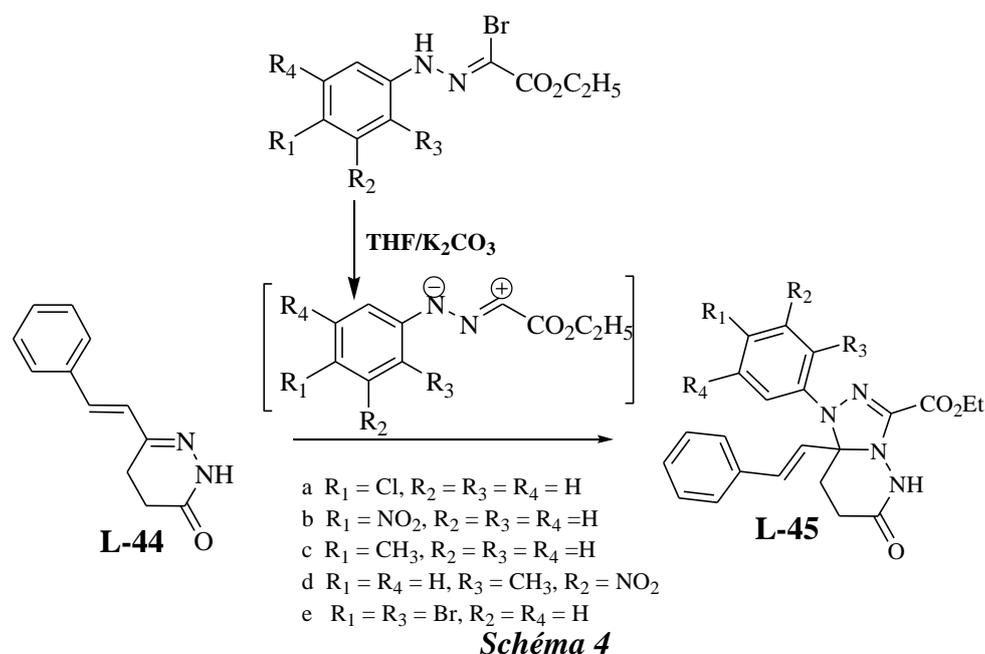
Schéma 3

II.1.2. Réactivité

Avant de décrire les réactions de cycloaddition que nous avons réalisées, il nous a semblé intéressant de faire un bref rappel bibliographique sur l'utilisation de ces dipôles pour la synthèse des pyrazoles.

El Mojahidi et al.⁸⁶ ont effectué la condensation de *N* aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimine avec pyridazin-3(2*H*)-one **L-44**. Ils ont pu obtenir un seul cycloadduit de type triazolo[4,3-*b*]pyridazinones **L-45**, issu de l'addition du dipôle sur la double liaison carbone-azote. La double liaison carbone-oxygène n'a pas été affectée. La réaction est à la fois péri et régiosélective (Schéma 4).

⁸⁶ Mojahidi, S., Sekkak, H., Rakib, E. M., Neves, M. G. P. M. S., Faustino, M. A. F., Cavaleiro, J. A. S. and Zouihri, H. *Journal of Chemistry*. **2013**,1- 7.



L'équipe de notre laboratoire,⁸⁷ a entrepris la condensation mole à mole de la pyrazolo-1,5-benzodiazepine-6-thione **L-46** avec les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines en présence de la triéthylamine à reflux dans le benzène anhydre conduit dans tous les cas à un seul régioisomère de type spiro (thiadiazopyrazolo-1,5-benzodiazépine) **L-47** résultant d'une addition sur la double liaison exocyclique carbone-soufre (Schéma 5).

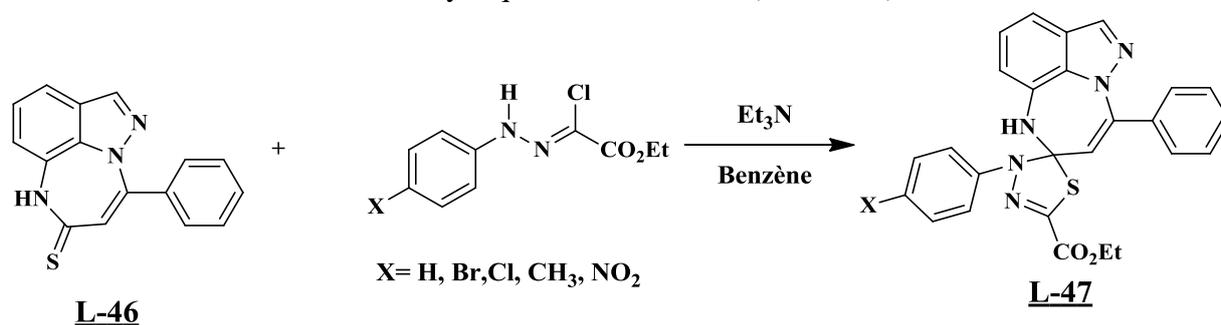
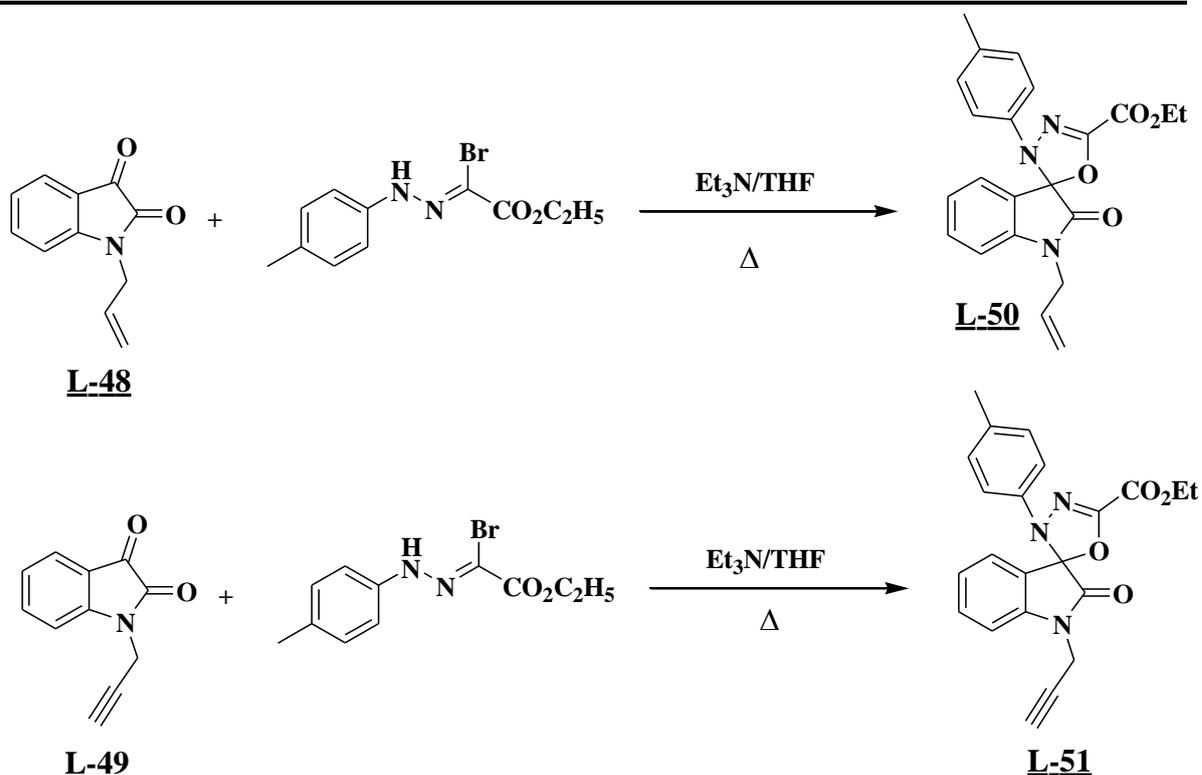


Schéma 5

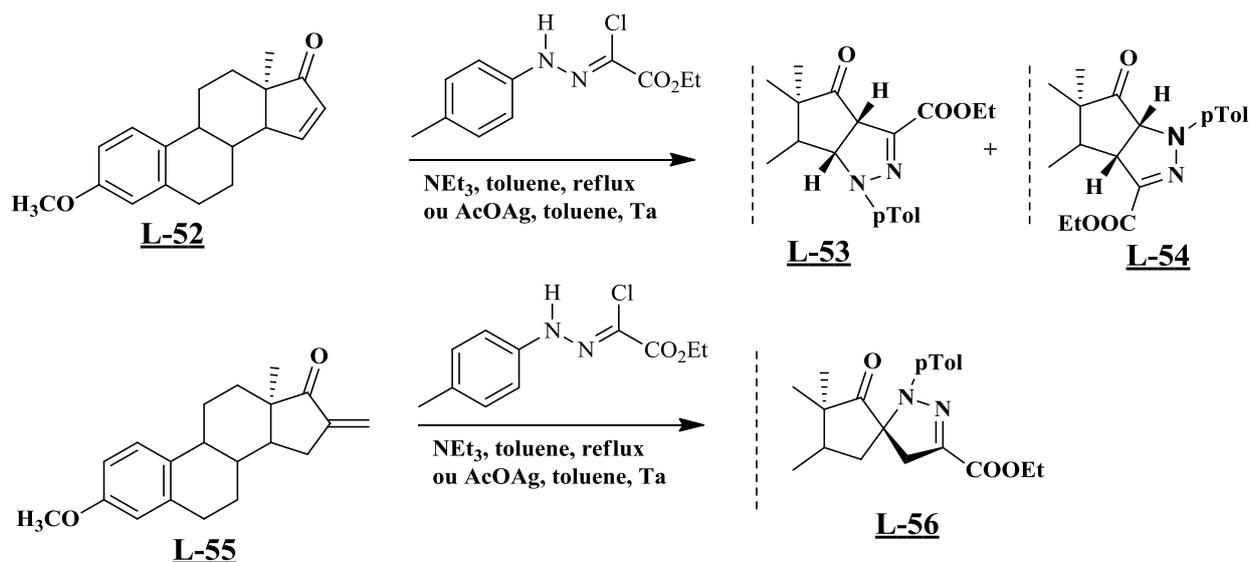
Bouhfid et al.⁸⁸ ont fait réagir le *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimine respectivement avec le *N*-allylisatine **L-48** et le *N*-propargylisatine **L-49**, en présence de la triéthylamine dans le THF à reflux pendant 24 heures. Pour chacun des cas, ils ont obtenu un seul type d'adduit **L-50** et **L-51** résultant d'une monocondensation du dipôle sur la double liaison carbone oxygène. Aucun produit de la double condensation n'a été décelé au cours de cette réaction. (Schéma 6).

⁸⁷ Rakib, E. M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., El Bouadili, A., Khouli, M., Barbe, J. M., Pujol, M. D *Heterocycles* **2000**, 53, 571.

⁸⁸ Bouhfid, R. Thèse de doctorat, **2007**. Université Mohammed V – Agdal FS Rabat, N° d'orde : 2341



Dans le même contexte, Mernyák et al.⁸⁹ ont fait une synthèse des pyrazolines et spiropyrazolines à partir de 3-méthoxy-estr-15-énone **L-52** ou 3-méthoxy-16-méthylène estrone **L-55** avec le chlorure d'hydrazonoyle, dans le toluène avec de la triéthylamine ou de l'acétate d'argent. Les éditions cycliques ont fourni de manière stéréosélective deux régioisomères de nouvelles pyrazolines condensées **L-53** et **L-54** dans un rapport de 2:1 respectivement, et des spiropyrazolines **L-56** de manière stéréo et régiosélective (Schéma 7).



⁸⁹ Mernyák, E., Kozma, E., Hetényi, A., Márk, L., Schneider, G., Wölfling, J. *Steroids*, **2009**, 74, 520–525.

Un autre exemple récemment publié par Eddahmi et coll.⁹⁰ a montré que la cycloaddition entre le dipolarophile 5-nitro-1-vinyl-1H-indazole et les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines, générés in situ, dans le dichlorométhane à température ambiante, en présence de Cs₂CO₃ (2 éq) et après 24 h, conduit aux cycloadduits de pyrazoline avec des rendements allant de 63% à 83%. Ils ont mentionné par ailleurs, que dans aucun cas, les dérivés de pyrazole issus de la déshydrogénéation du cycle pyrazoline n'ont été formés (Schéma 8).

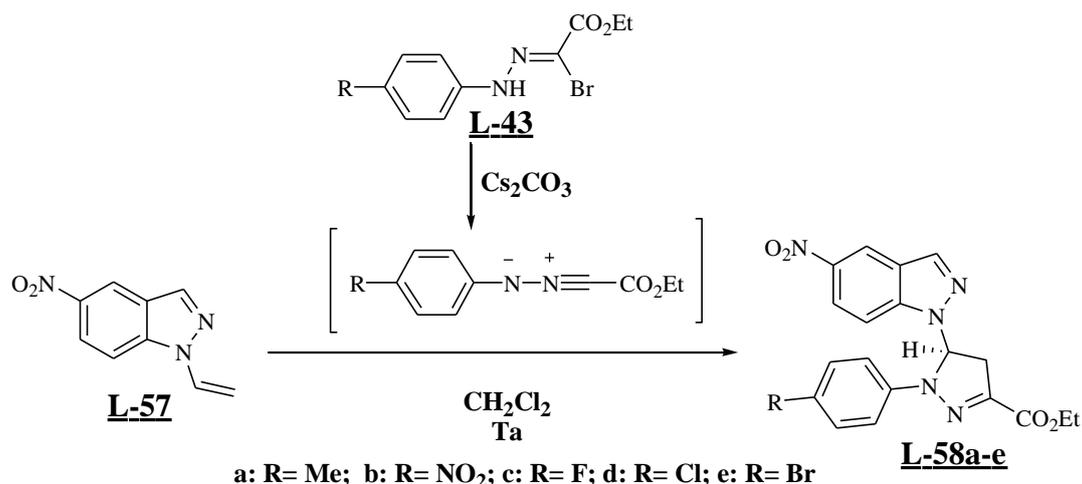


Schéma 8

III. Elaboration des dipôles

III.1. Synthèse des précurseurs *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines

La méthode que nous avons adoptée pour la préparation des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines, est celle de Sharp et Hamilton, dans laquelle nous avons fait réagir le sel de diazonium substitué en position para, avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium ce qui conduit à la formation des hydrazones correspondants **3a-f**, ces derniers sont traités par le brome, dans l'acide acétique et l'acétate de sodium pour accéder aux dipôles désirés **4a-f** avec de bons rendements (Schéma 9).

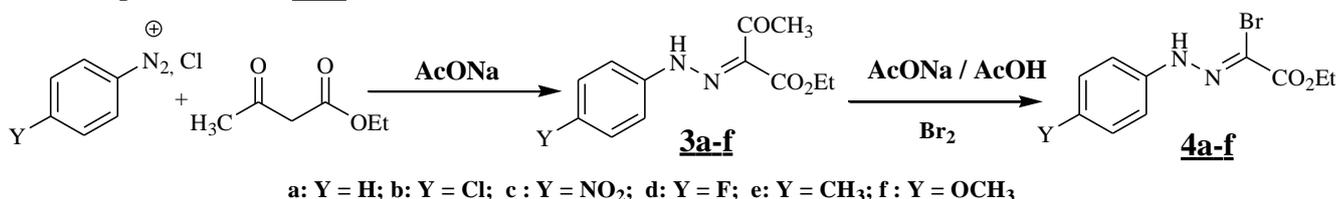


Schéma 9

⁹⁰ Eddahmi, M., Moura, N. M. M., Bouissane, L., Amiri, O., Faustino, M. A. F., Cavaleiro, J. A. S., Mendes, R. F., Paz, F. A. A., Neves, M. G. P. M. S. and Rakib, E. M. *Molecules*. **2020**, 25, 126.

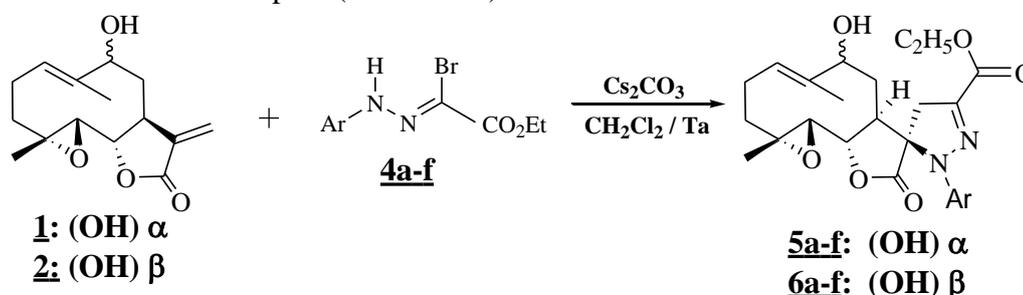
Les caractéristiques physico-chimiques de ces dipôles sont analogues à celles décrites par Sharp et Hamilton (Tableau 4), ils sont identifiés en plus de leurs caractéristiques physicochimiques, par les données spectroscopiques de la RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Tableau 5: Caractéristiques physico-chimiques des hydrazones **3a-f** et des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle **4a-f**:

Y	3a-f Rdt (%) / P.F (°C) EtOH	4a-f Rdt (%) / P.F (°C) EtOH
a: H	70 / 60-62	63 / 141-143
b: Cl	85 / 82-83	74 / 128-130
c: NO₂	92 / 123-125	85 / 199-201
d: F	83 / 81-83	62 / 92-94
e: CH₃	85 / 72-73	80 / 92-94
f: OCH₃	84 / 78-80	80 / 103-105

III.2. Condensation des *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines avec 9 α -et 9 β -hydroxyparthénolide

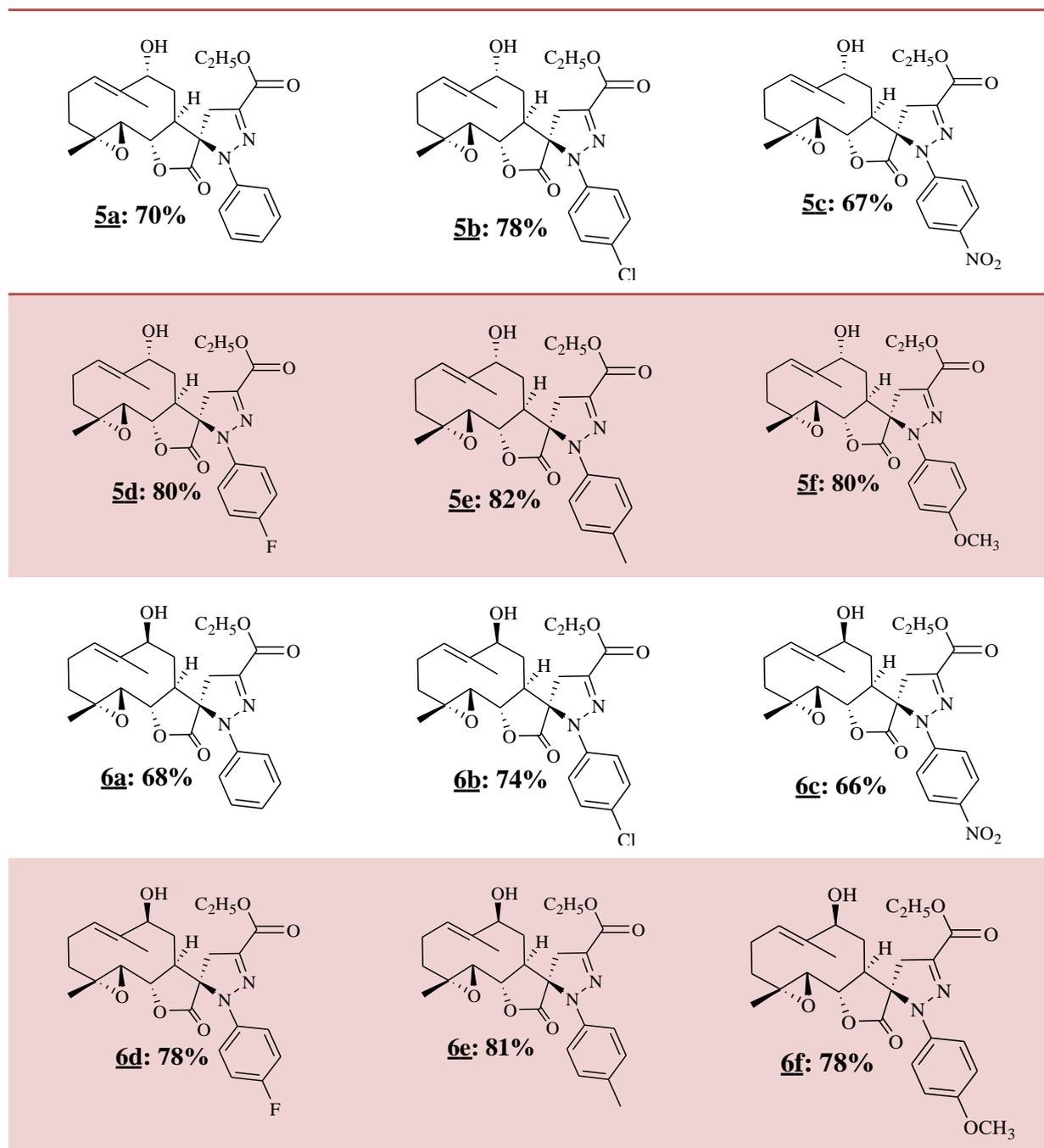
Les réactions de cycloaddition ont été effectuées par condensation des *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines **4a-f**, générées in-situ, avec le 9 α - ou 9 β -hydroxyparthénolide en présence du carbonate de césium (Cs_2CO_3) dans le dichlorométhane à température ambiante. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après traitement habituel du mélange réactionnel, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un gradient d'éluant hexane/acétate d'éthyle. Les cycloadduits **5a-f** ou **6a-f** sont obtenus avec des rendements allant de 66 à 82%. Ils résultent d'une monocycloaddition du dipôle sur la double liaison exocyclique carbone-carbone. Aucun produit de la double condensation n'a été décelé au cours de cette réaction, même en travaillant avec un excès de dipôle (Schéma 10).



a: Ar = C_6H_6 ; b: Ar = *p*-Cl- C_6H_5 ; c: Ar = *p*-NO₂- C_6H_5 ;
d: Ar = *p*-F- C_6H_5 ; e: Ar = *p*-CH₃- C_6H_5 ; f: Ar = *p*-OCH₃- C_6H_5

Schéma 10

Tableau 6: Synthèse des spiropyrazolines.^a



^a: Rendement des produits isolés après purification par colonne de gel de silice.

Les structures des spiro-pyrazoline **5a-f** et **6a-f** ont été déterminées à partir des données spectrales d'IR, RMN ¹H, ¹³C, de spectrométrie de masse et notamment par une étude cristallographique par diffraction aux rayons X. Puisque tous ces produits préparés présentent le même groupe 9-hydroxyparthénolide, ils diffèrent uniquement par le groupe spiro-pyrazoline ajouté, on se limitera pour l'étude de la détermination structurale au produit **5e**.

Le spectre infrarouge du produit **5e** (Fig. 20) pris dans le KBr montre les deux bandes d'absorptions à 1777 et 1723 cm^{-1} correspondent respectivement à la fréquence de vibration de valence $\nu_{\text{(C=O)}}$ du groupement carbonyle du squelette du γ -lactone et du groupement carbonyle de l'ester. De même, on observe une bande d'absorption qui apparaît à 1571 cm^{-1} attribuable à la vibration $\nu_{\text{(C=N)}}$, on note également la présence d'une bande d'absorption à 1244 cm^{-1} correspondant à la vibration $\nu_{\text{(C-N)}}$. Ce qui montre la formation de cycle pyrazoline.

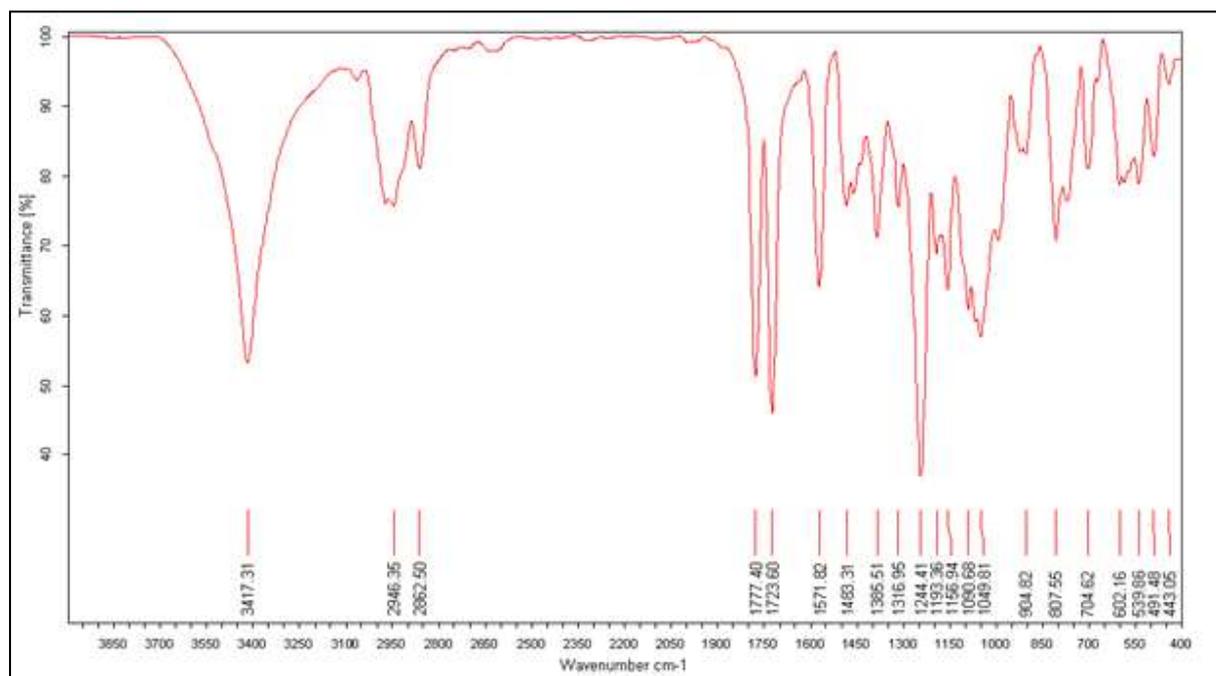


Figure 20: Spectre IR du produit **5e**

Le spectre RMN ^1H du composé **5e** (Fig. 21), révèle principalement, la disparition des protons vinyliques du cycle γ -lactone qui apparaissent à 5.70 et 6.08 ppm et l'apparition des pics diagnostiqués importants confirmant la présence de l'unité pyrazoline qui sont les deux doublets à environ 3.45 et 3.66 ppm correspondant respectivement aux protons pyrazoline. L'apparition de deux doublets à 6.99 et 7.19 ppm intégrant deux protons et qui sont dus respectivement à la résonance des protons aromatiques, le triplet à 1.28 ppm avec une constante de couplage $J= 7.1$ Hz intégrant trois protons attribuables au groupe méthyle de l'ester et un quadriplet à 4.24 ppm avec une constante de couplage $J= 7.1$ Hz, correspondant au groupe méthylène de l'ester.

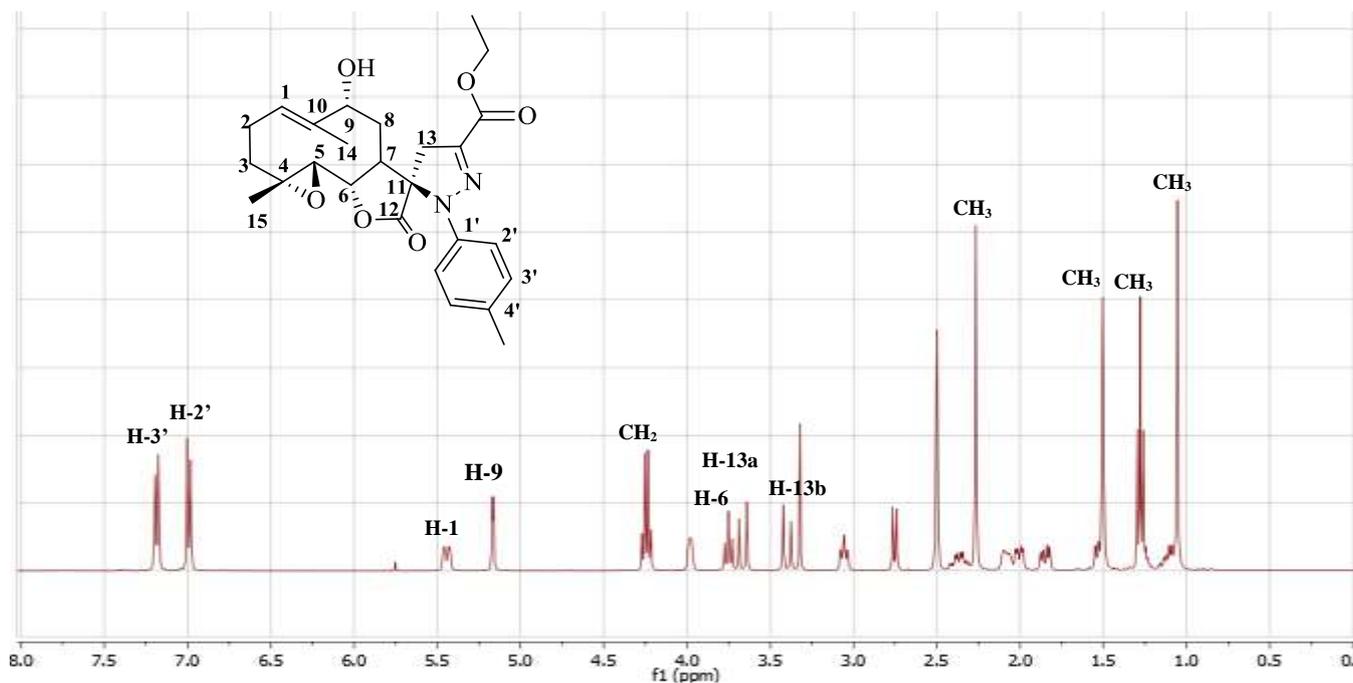


Figure 21: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) du produit **5e**

Le spectre du RMN ^{13}C dans DMSO du composé **5e** (Fig. 22), montre l'existence de vingt-quatre signaux avec l'absence des carbones sp^2 : C-11 et C-13 qui résonnent respectivement à 141.37 et 120.64 ppm pour le produit de départ **1**, et la présence de deux nouveaux signaux à 44.56 ppm assigné au carbone C-13 et à 76.40 ppm attribué à C-11. Les signaux à 14.16 et 61,62 ppm sont attribués respectivement aux carbones des groupements méthyle (CH_3) et méthylène (CH_2) du groupe éthoxycarbone.

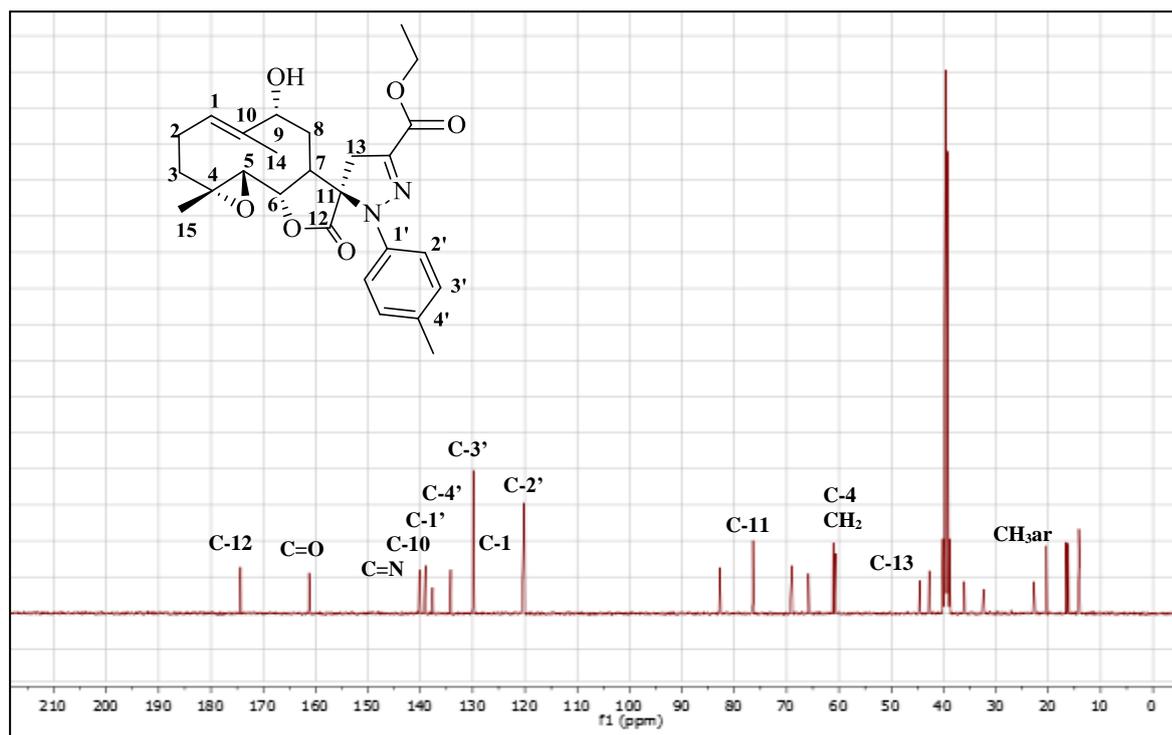


Figure 22: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz) du produit **5e**

Si les analyses spectrales de l'infrarouge IR et RMN confirment bien la formation des cycloadduits **5a-f** et **6a-f**, elles ne permettent pas de déterminer la stéréochimie relative de ces cycloadduits. Cependant une étude cristallographique par diffraction aux rayons X est nécessaire pour enlever toute ambiguïté. L'analyse cristallographique du monocristal **6e** (Fig. 23) montre bien que la cycloaddition a eu lieu sur la double liaison exocyclique du dipôlarophile **2** ce qui implique que la réaction est régiosélective et qu'elle est stéréosélective puisque on a obtenu un seul produit dont le carbone C-11 est de configuration (*R*).⁹²

⁹² Outahar, F., Moumou, M., Hannioui, A., Rakib, E. M., El Ammari, L., Saadi, M., Akssira, M. *Tetrahedron Letters*. 2020, 61 (42), 152409.

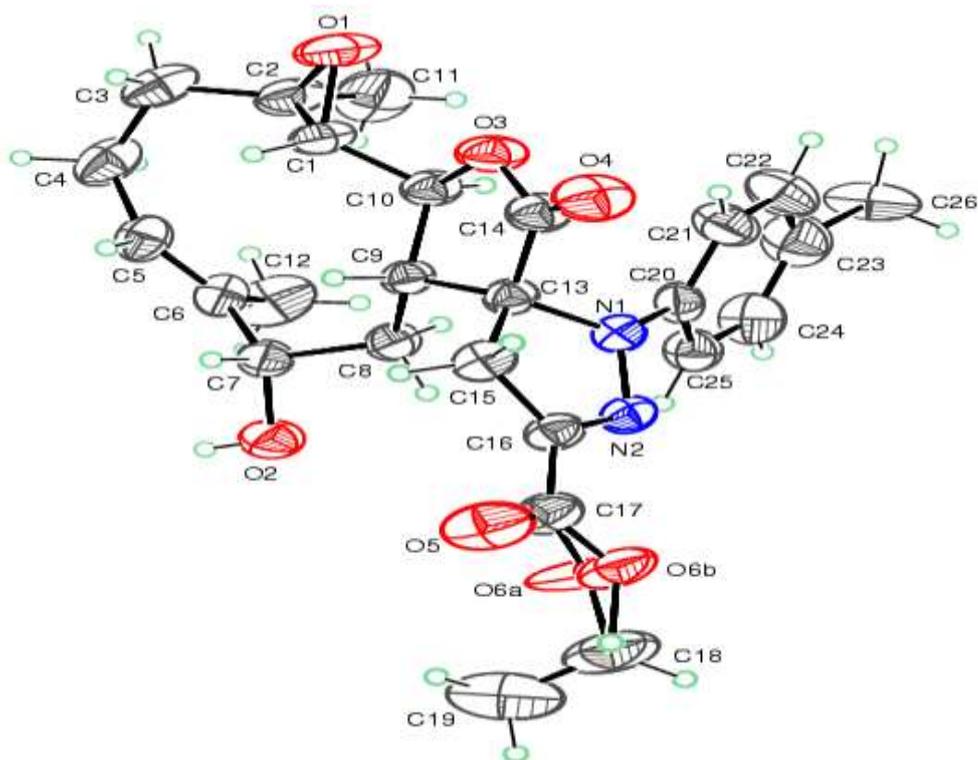


Figure 23: Structure cristalline du produit **6e**

III.3. Condensation des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec le 9-hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide

Pour élargir notre étude à d'autres types de dipôlarophiles, nous avons envisagé la réaction de transformation hémisynthétique du 9-hydroxyparthénolide aux autres dérivés. En effet, les deux germacranolides **1** et **2** possèdent une double liaison exocyclique et une endocyclique. L'action du *m*-CPBA (2.5 équivalents), à température ambiante, conduit régiosélectivement aux produits 9 α -hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide **7** et 9 β -hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide **8** avec des rendements quantitatifs.

Les structures des produits **7** et **8** ont été déterminées à partir des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse (voir partie expérimentale).

Le traitement des diépoxydes **7** et **8** dans des conditions analogues à celles de **1** et **2**; nous a permis, après une simple filtration sur colone de gel de silice avec comme éluant (hexane et l'acétate d'éthyle) d'isoler un seul produit dans chaque cas avec des rendements compris entre 70 et 96% (Schéma 11). Les structures ont été confirmées par les analyses RMN ^1H , ^{13}C , IR et par diffraction aux rayons X.

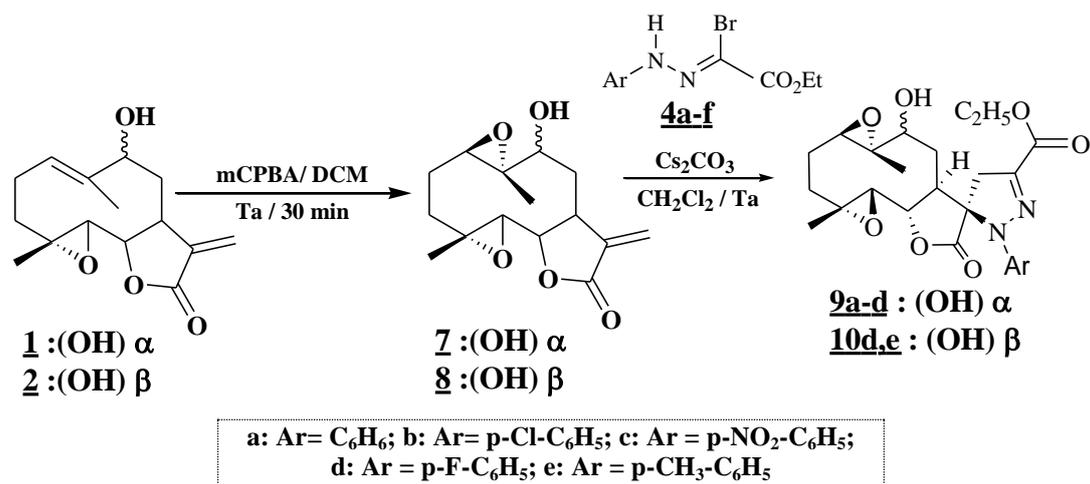
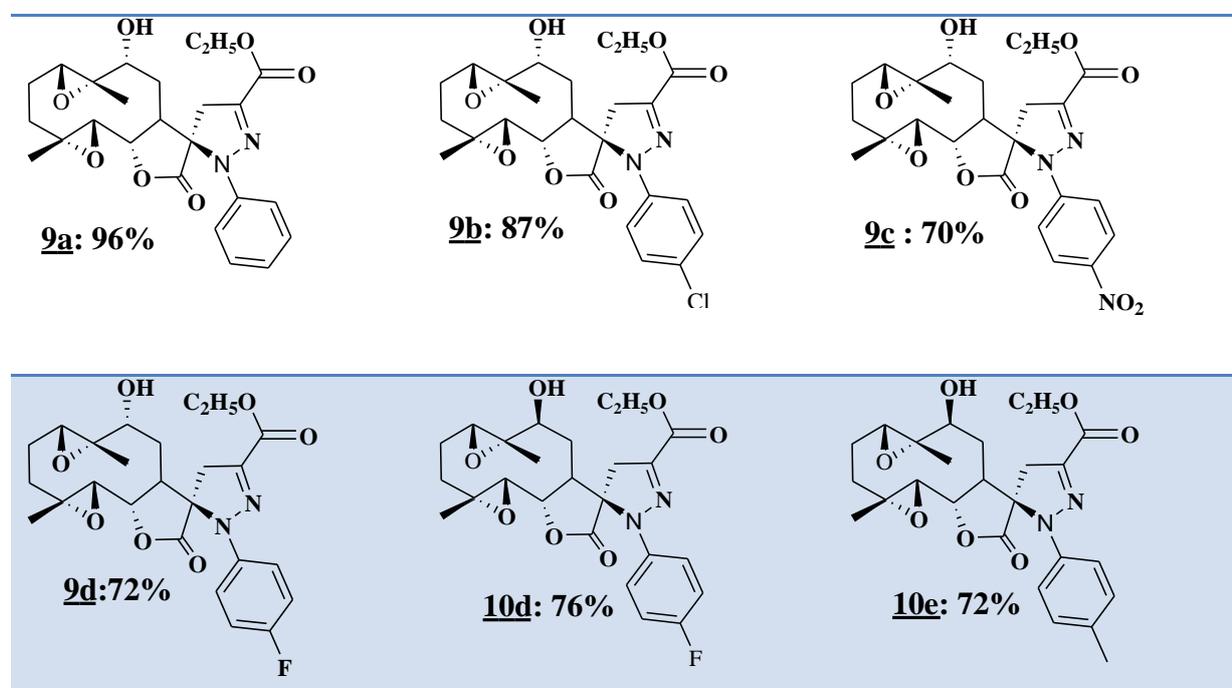


Schéma 11

Tableau 7: Synthèse des époxydes des spiropyrazolines.^a



^a: Rendement des produits isolés après purification par colonne de gel de silice.

Dans le spectre RMN ¹H pris dans le DMSO du composé **9c** (Fig. 24), on note l'apparition de deux doublets vers 3.63 et 3.83 ppm caractrisant les protons du squelette pyrazoline, deux signaux sous forme d'un triplet à 1.31 ppm avec une constante de couplage $J = 7.1$ Hz intégrant trois protons attribuable au groupe méthyle de l'ester et un quadriplet à 4.25 ppm avec une constante de couplage $J = 7.1$ Hz, correspondant au groupe méthylène de l'ester. En plus les signaux relatifs aux protons aromatiques à 7.15 et 8.28 ppm.

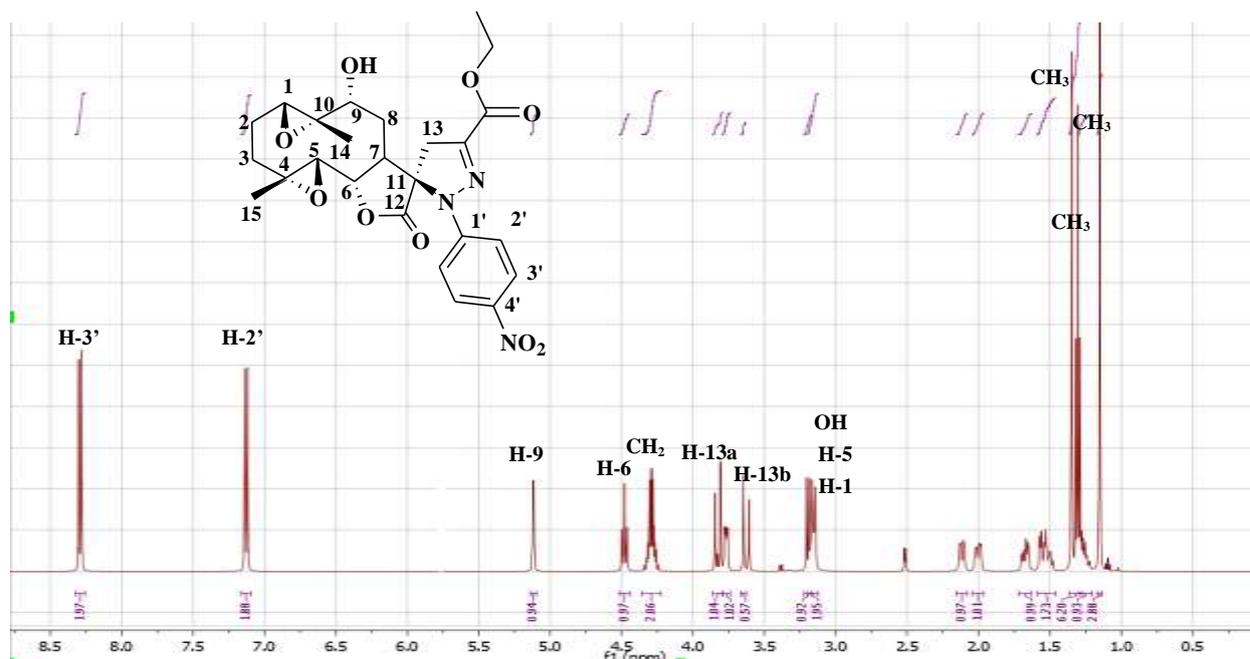


Figure 24: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **9c**

Sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **9c** (Fig. 25), on révèle en particulier les signaux suivants:

- ✓ Deux signaux à 58.79 et 60.71 ppm attribués aux deux carbones C-1 et C-10 de la nouvelle fonction oxiranique.
- ✓ Les signaux relatifs aux atomes de carbone du groupe éthoxy observés à 14.73 ppm (CH_3) et 53.50 ppm (CH_2).
- ✓ Le signal attribué à l'atome du carbone du groupement $\text{C}=\text{N}$ qui résonne à 142,12 ppm.
- ✓ Le signal à 158.76 ppm attribué au groupement carbonyle de la fonction ester.

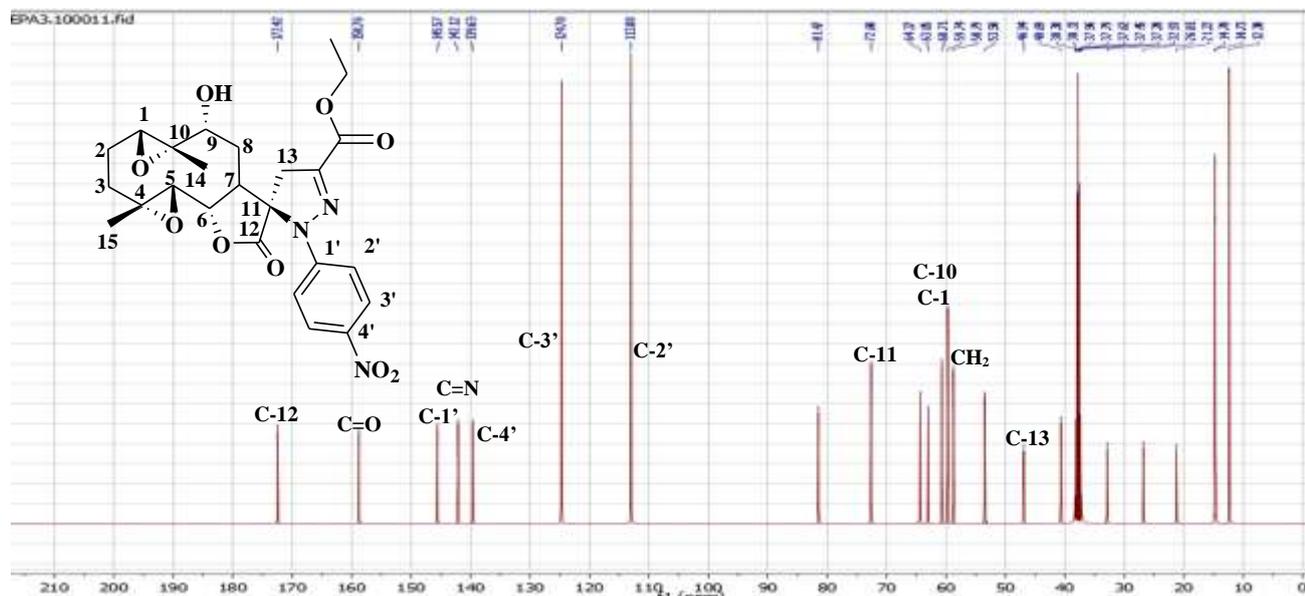


Figure 25: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) du produit **9c**

Les configurations absolues des différents carbones asymétriques ont été attribuées en se basant sur les résultats d'une étude cristallographique, par diffraction aux RX des mono cristaux du composé **9b** (Fig. 26). La structure RX du produit **9b** montre bien que la réaction de condensation des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec les diépoxydes est régiosélective puisque la condensation a été effectuée sur la double liaison exocyclique et stéréosélective puisque on a obtenu un seul produit de configuration (*R*).⁹³

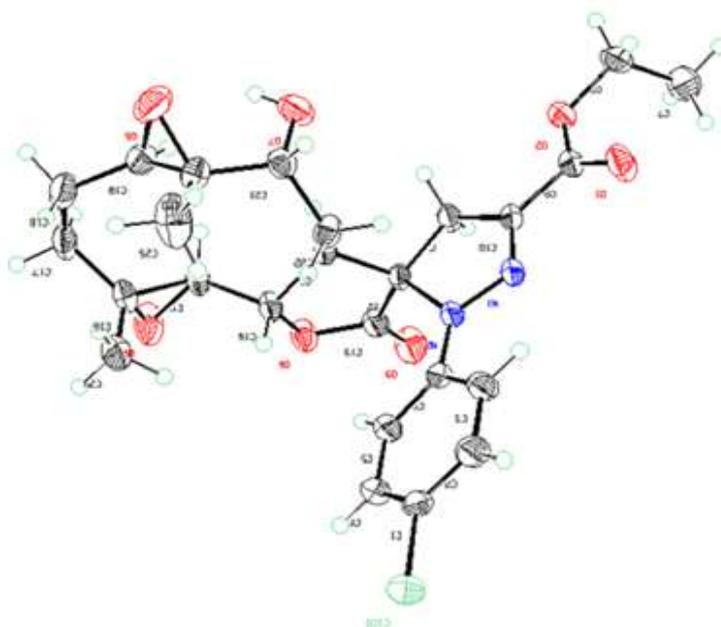
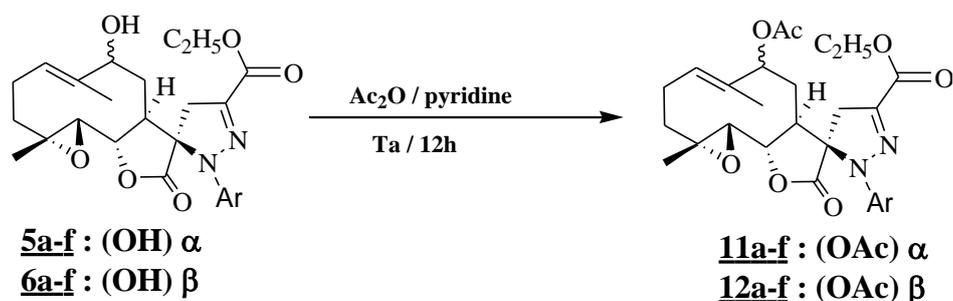


Figure 26: Structure cristalline du produit **9b**

⁹³ Outahar, F., Moumou, M., Rakib, E.M., Hannioui, A., Saadi, M and El Ammari, L. *IUCrData*. **2020**, 5, x200945.

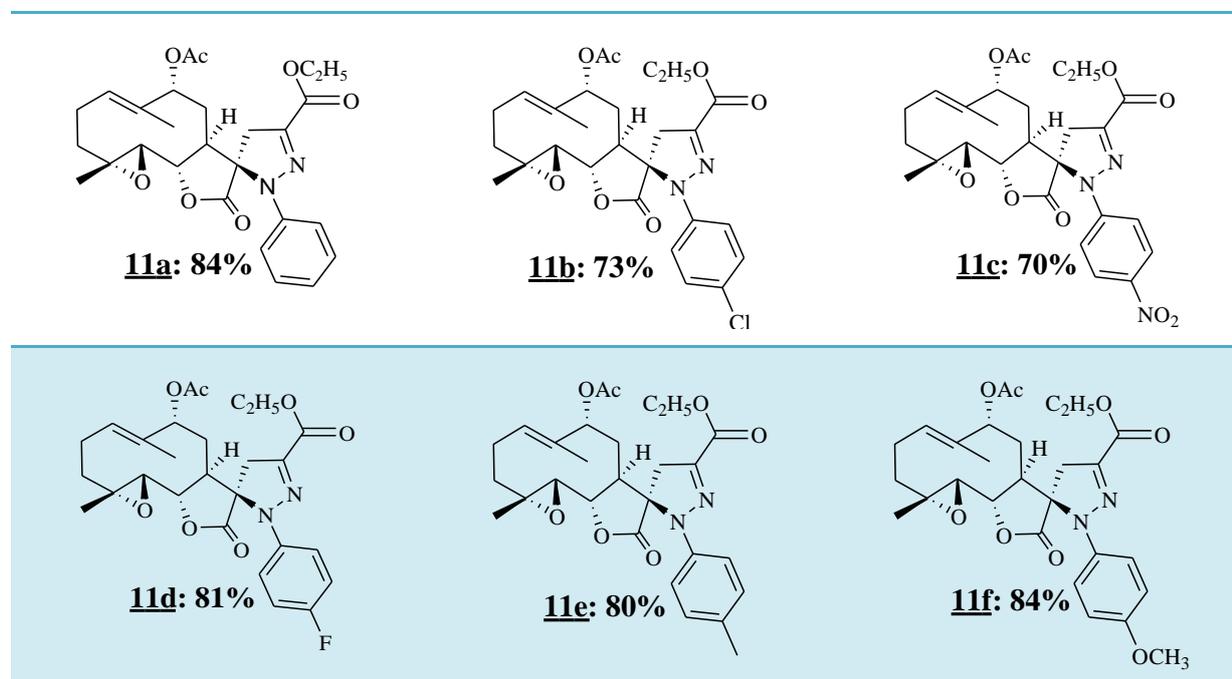
III.4. Acétylation des spiropyrazolines **5a-f** et **6a-f**

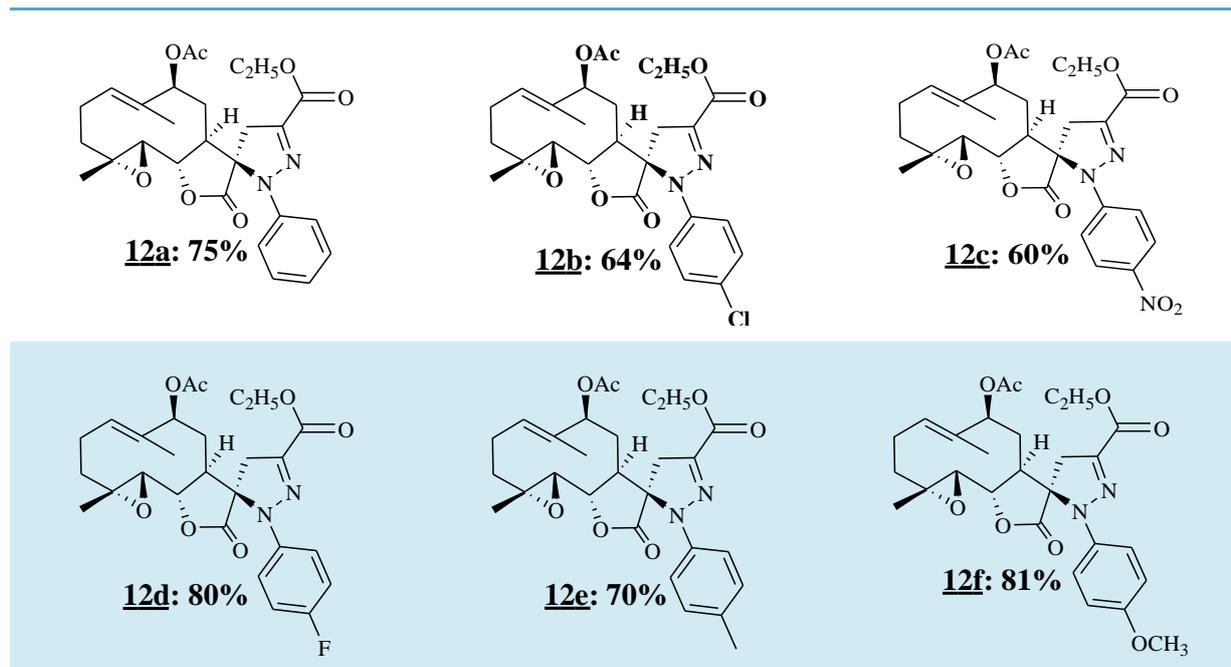
Le traitement des cycloadduits **5a-f** et **6a-f** par l'anhydride acétique dans la pyridine conduit respectivement, après 12 heures d'agitation à température ambiante et après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un gradient d'hexane et d'acétate d'éthyle (75: 25), (70: 30), aux produits acétylés **11a-f** et **12a-f** (Schéma 12).



a: Ar = C₆H₆; b: Ar = p-Cl-C₆H₅; c: Ar = p-NO₂-C₆H₅;
d: Ar = p-F-C₆H₅; e: Ar = p-CH₃-C₆H₅; f: Ar = p-OCH₃-C₆H₅

Schéma 12

Tableau 8: Synthèse des spiropyrazolines acylés.^a



^a: Rendement des produits isolés après purification par colonne de gel de silice.

Les structures des composés synthétisés ont été confirmées sur la base des données spectrales IR et RMN ¹H (400-500MHz) et ¹³C. En effet, le spectre infrarouge du produit **11b** (Fig. 27), pris dans le bromure de potassium, montre l'absence de la bande qui coorespond au groupement hydroxyle et la présence de:

- trois bandes d'absorption à 1785, 1742, 1706 cm⁻¹ confirmant la présence de la fonction (C=O) dans la molécule.
- Une bande d'absorption à 1570 cm⁻¹ caractéristique du groupe (C=N).
- Une bande d'absorption à 2939 cm⁻¹ caractéristique du groupe (C-H).

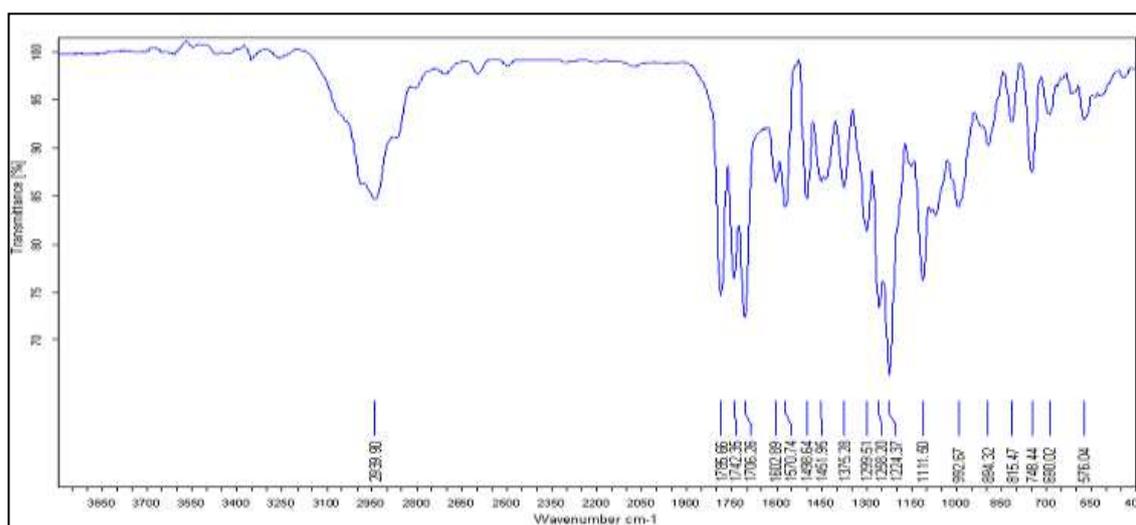


Figure 27: Spectre IR du produit **11b**

Les spectres RMN ^1H des produits **11a-f** et **12a-f** présentent respectivement en particulier l'apparition d'un singulet à 2.10 ppm et 2 ppm attribué aux protons du méthyle de l'ester (-OAc) en position C-9, précisant effectivement la transformation de l'hydrogène de l'hydroxyle en acétate de méthyle.

Puisque tous les cycloadduits **11a-f** et **12a-f** présentent le même squelette que celui des produits de départ avec la seule différence la transformation de la fonction hydroxyle en fonction acyle, on se limitera pour l'étude de la détermination structurale au produit **11b** (Fig. 28).

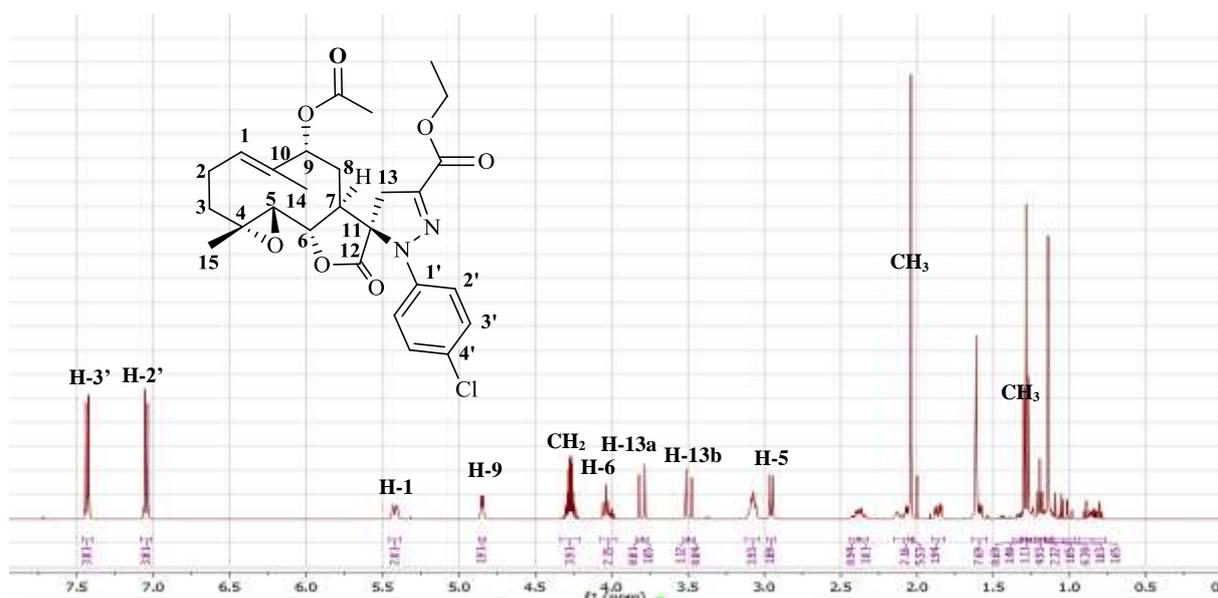


Figure 28: Spectre de RMN ^1H (Acétone- d_6 , 400 MHz) du produit **11b**

Le spectre RMN ^{13}C (Fig. 29) enregistré en *J-modulé* dans l'acétone, montre dans la zone des -CH- et -CH₃, 13 signaux dont 4 correspondent à des méthyles. Dans la partie positive du spectre, où apparaissent les -CH₂- et les carbones quaternaires, on différencie 14 signaux. En comptant les signaux positifs et négatifs du spectre *J-modulé* du carbone, il y a un total de 27 carbones, ce qui est en accord avec le nombre des carbones qui existent dans la formule brute de la molécule. En plus, on note la présence de nouveaux signaux à 169.28 et 21.06 ppm attribués respectivement au carbone quaternaire de la fonction cétone et au méthyle de l'acétate du produit **11b**.

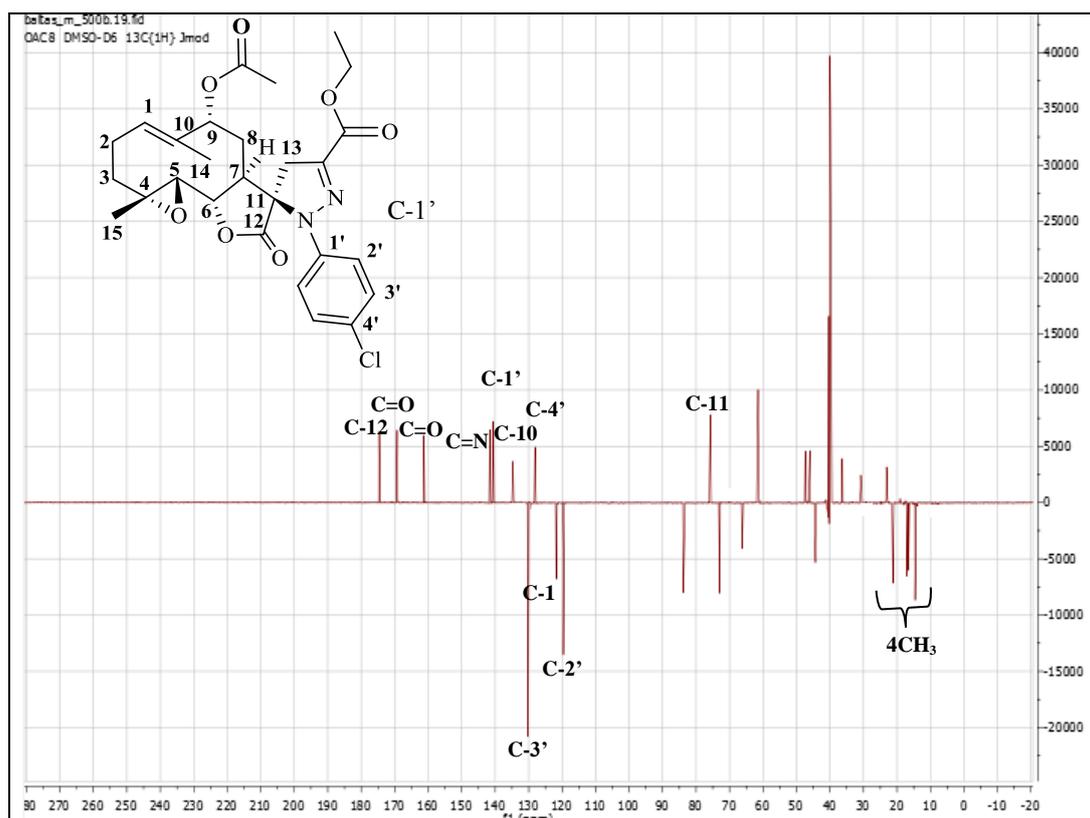


Figure 29: Spectre de RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 101 MHz) en *J*-modulé du produit **11b**

III.5. Oxydation des cycloadduits par le chlorochromate de pyridinium (PCC)

Dans le but de valoriser les cycloadduits préparés par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec le 9 α -hydroxyparthénolide, et afin de préparer des produits à haute valeur ajoutée. Nous avons entrepris l'oxydation de ces cycloadduits **5a-f** par le chlorochromate de pyridinium pendant 2 h dans le dichlorométhane à température ambiante, une chromatographie d'adsorption sur colonne de gel de silice avec un éluant à base d'hexane et d'acétate d'éthyle (80/20) a permis d'isoler les produits désirés à l'état pur (Schéma 13).

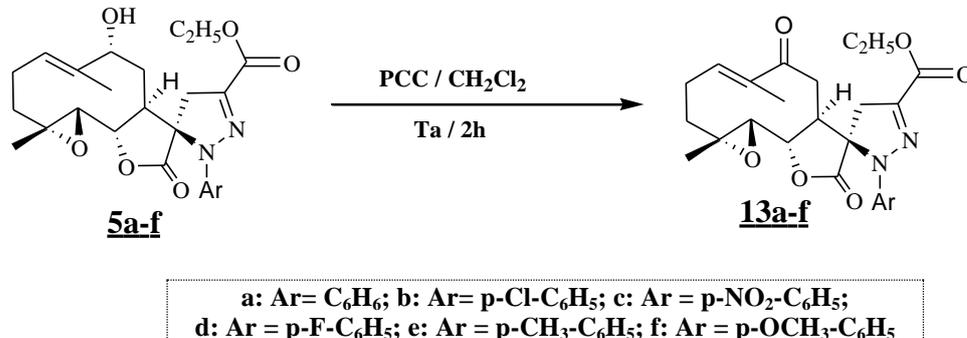
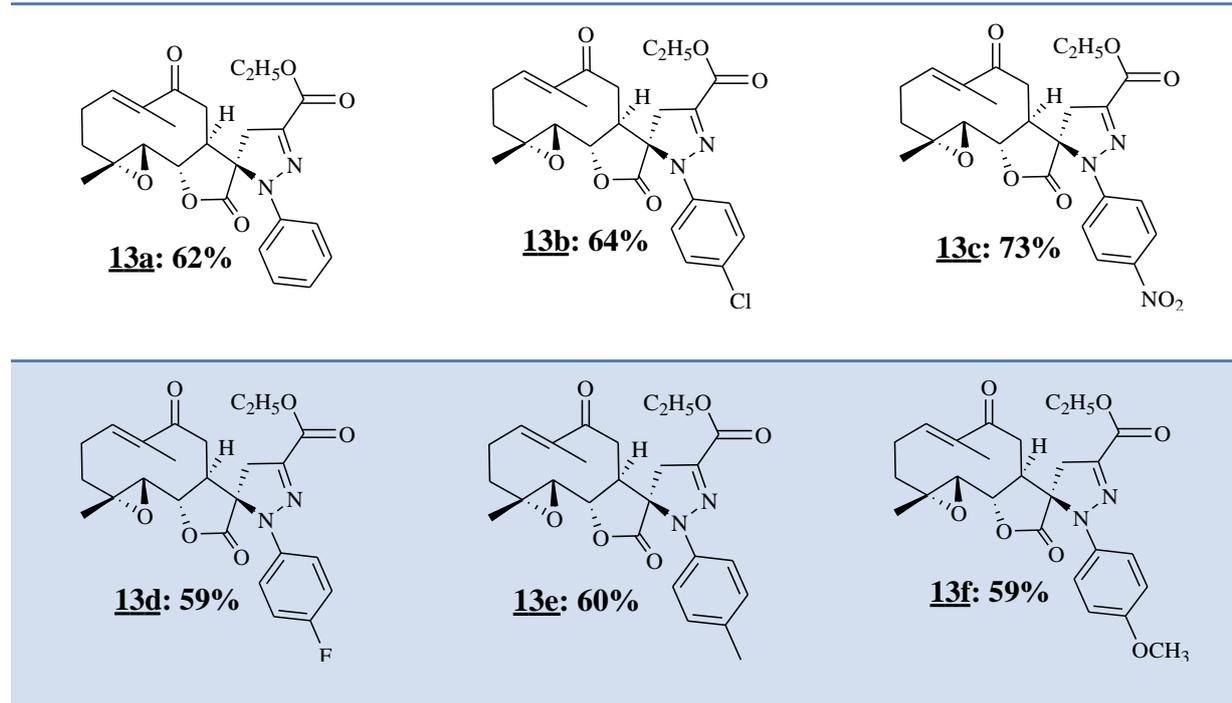


Schéma 13

Tableau 9: Synthèse des spiropyrazolines oxydés.^a

^a: Rendement des produits isolés après purification par colonne de gel de silice

Les structures des composés **13a-f** ont été élucidées à l'aide des données spectrales RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS). En effet, les spectres RMN ¹H des composés **13a-f** pris dans le DMSO sont similaires. Prenons le cas du produit **13c** (Fig. 30) la seule différence entre ce dernier et le produit de départ est la disparition du proton de la fonction hydroxyle à 5.25 ppm et le déplacement du signal de résonance du proton H-1 à 5,42 vers 6.33 ppm ce qui montre que c'est un hydrogène en β d'un système α, β insaturé.

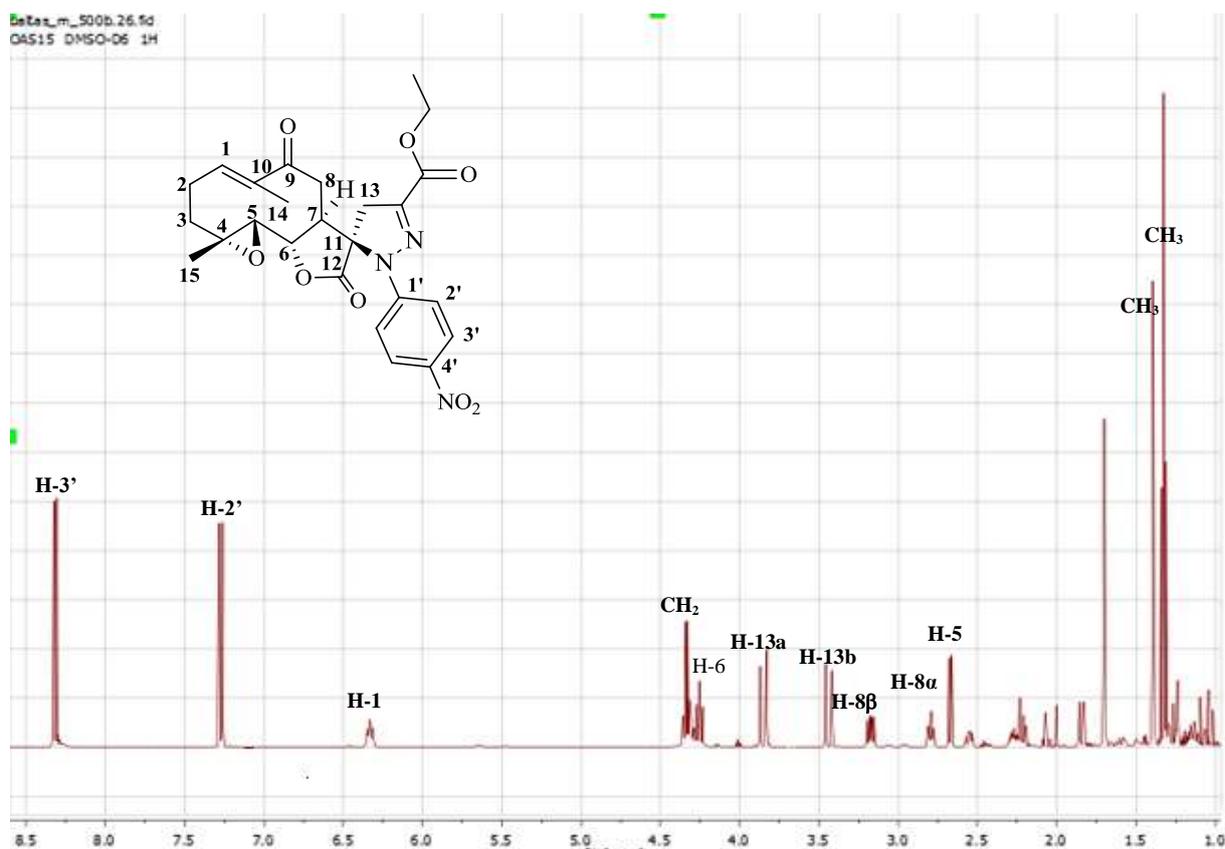


Figure 30: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **13c**

Le spectre de RMN ^{13}C (Fig. 31) enregistré en *J-modulé* dans le DMSO, du même composé indique la présence de 25 atomes de carbone, parmi ces signaux, on note principalement l'apparition du signal à 202.87 ppm dû à la fonction cétone conjugué avec la double liaison et la disparition du signal à 69.35 ppm correspondant au carbone lié à la fonction hydroxyle.

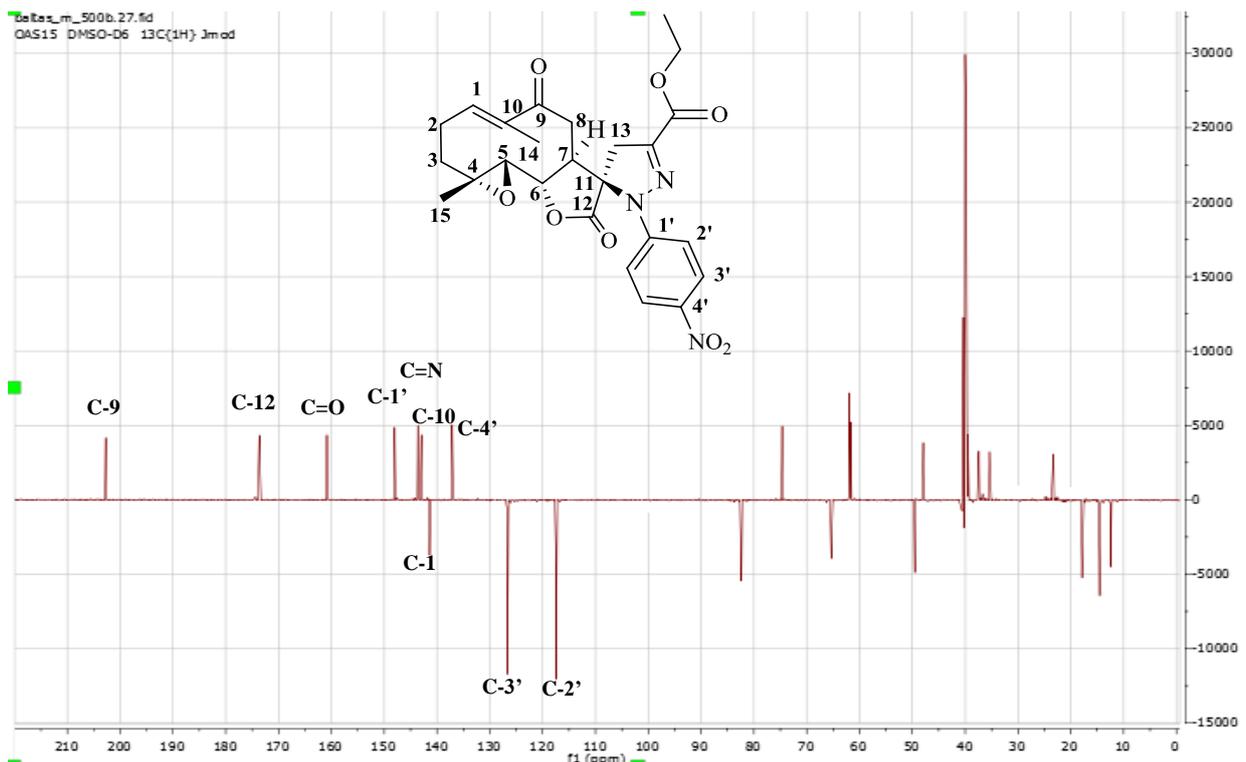


Figure 31: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) en *J*-modulé du produit **13c**

- Le spectre de masse à haute résolution HRMS (EI-MS) (Fig. 32), présente un pic: calculé à $m/z = 498.1862$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, trouvé à $m/z = 498.1871$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, en accord avec la formule brute $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$ pour le produit **13c**.

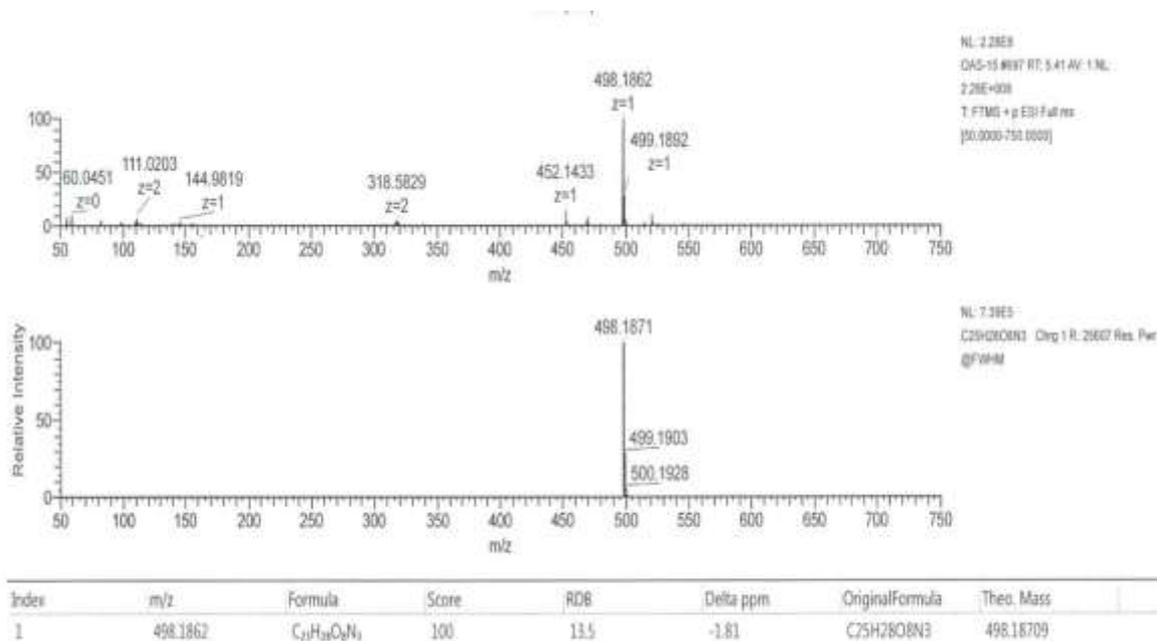


Figure 32: Spectre de masse à haute résolution (HRMS) du produit **13c**

IV. Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons donné, d'une part un aperçu bibliographique sur l'intérêt chimique et biologique des pyrazolines et d'autre part, nous avons mis au point l'importance de l'utilisation des halogénures d'hydrazonoyle en tant que précurseurs pour accéder à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la pyrazoline à propriétés pharmacologiques potentielles et dans la continuité de ces travaux de recherche, nous avons pu synthétiser une librairie de 36 nouveaux spiropyrazoles par cycloaddition dipolaire 1,3 des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec les deux substrats naturels 9-hydroxyparthénolides et leurs dérivés époxydes. Ces réactions sont toujours régiospécifiques et stéréospécifiques. En effet, nous avons obtenu un seul produit de réaction. Seule la double liaison exocylique C₁₁=C₁₃ de chacun des sesquiterpènes réagit avec les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines.

Les spirogermacranolides synthétisés présentent des sites actifs potentiels, ce qui nous a encouragé de les transformer en d'autres produits pouvant présenter des activités biologiques très intéressantes en utilisant des réactions organiques classiques telles que l'acétylation et l'oxydation.

Dans un premier temps, l'action de l'anhydride acétique dans la pyridine à température ambiante sur les cycloadduits obtenus **5a-f** et **6a-f** conduit à des produits acylés **11a-f** et **12a-f** avec de bons rendements.

Ensuite, dans le but de créer un site accepteur de Michael dans la molécule, on a envisagé la réaction d'oxydation. En effet, le traitement des cycladduits **5a-f** par le chlorochromate de pyridinium nous a permis de synthétiser des nouveaux cétones **13a-f**.

CHAPITRE III
SYNTHESE DES
SPIROISOXAZOLINES

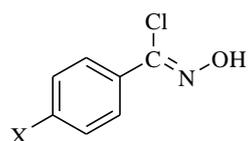
Un certain nombre de composés spiro-bicycliques ont été isolés de produits naturels^{104,105} ou synthétisés par diverses méthodes,¹⁰⁶ notamment par cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile sur une double liaison *exo*-hétérocyclique.¹⁰⁷ Les études menées sur ces cycloadditions ont montré que dans la plupart des cas elles conduisaient au composé isoxazoline-5-spiro-cyclique où l'atome d'oxygène de l'oxyde de nitrile est lié à l'atome de carbone spiranique. Nous nous intéresserons principalement aux synthèses impliquant comme dipôlarophile des lactones avec un motif de type α -méthylène- γ -butyro-lactone.

I.2. Rappels sur la chimie des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile sont des dipôles -1,3 qui réagissent avec des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone hétéroatome (C=C, C=S, C=N, C=O) pour former des hétérocycles à cinq chaînons.

I.2.1. Rappel sur la synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile

Les précurseurs des oxydes d'arylonitrile ont pour structure générale:



Ces composés chimiques, en absence de toute fonction oléfinique ou acétylénique, peuvent se dimériser ou se polymériser (Schéma 15),¹⁰⁸⁻¹¹⁰ en se transformant par réarrangement en isocyanates **L-62** et en 1,2,4-oxadiazol-4-oxyde (furoxane) **L-61**.^{108, 111-112}

¹⁰⁴ Perron, F., Albizati, K. F. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617-1661.

¹⁰⁵ Liu, S., Fu, X., Schmitz, F. J., Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 614-615.

¹⁰⁶ Escolano, C., Vazquez, S. In: *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Katritzky AR, Taylor RJK (Eds). Elsevier, Oxford, **2005**, 3, 685.

¹⁰⁷ Krayushkin, M. M., Kalik, M. A., Vorontsova, L. G., Zvezdina, E. Yu., Kurella, M. G. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1993**, 1262.

¹⁰⁸ Sarlo, F., Guarna, A. *J. Chem.Soc. Perkin I*. **1979**, 11, 2793.

¹⁰⁹ Grundman, C., Bansal, R. K., Osmanski, P. S. *Leibigs Ann. Chem.* **1973**, 848.

¹¹⁰ Grundman, C., Nickel, G. W., Bansal, R. K. *Ibid.* **1975**, 1029.

¹¹¹ Dondoni, A., Mangini, A., Ghersetti, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 33, 4789.

¹¹² Caramella, P., Grunnanger, P., Padwa, A. *Chemistry Interscience, New York*. **1984**, I, 291.

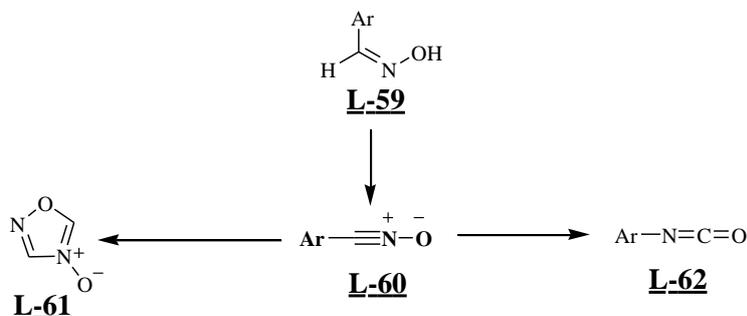


Schéma 15

Trois méthodes sont utilisées dans la préparation des nitriloxydes :

La première consiste en une halogénéation de l'arylnitroxime par le *N*-bromosuccinimide¹¹³ ou le *N*-chlorosuccinimide,¹¹⁴⁻¹¹⁵ suivie de sa déhydrohalogénéation en présence d'une base (Schéma 16).

La deuxième méthode permet de générer le dipôle «in situ» en présence d'une base (NaOCl ou Ca(OCl)₂) en milieu biphasique: eau/ chloroforme (dichlorométhane).¹¹⁶ Le nitriloxyde réagit alors avec le dipôlarophile dans la phase organique (Schéma 16).

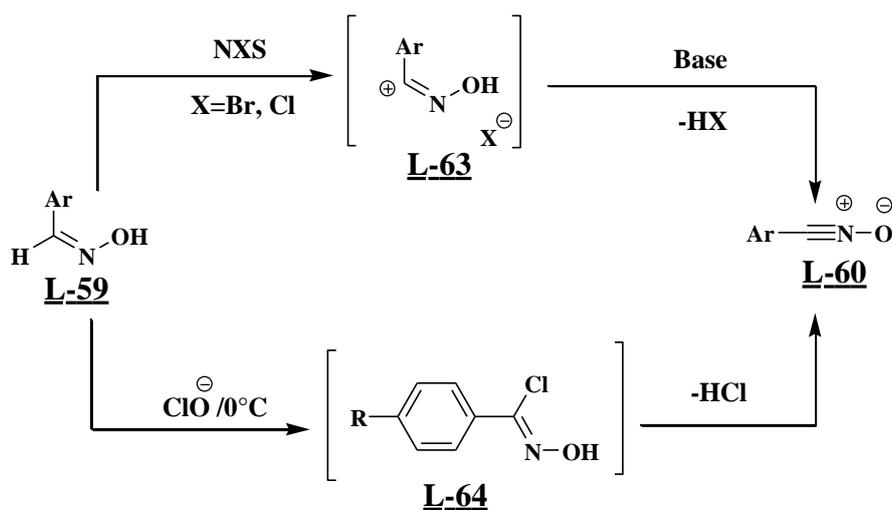


Schéma 16

La troisième méthode,¹¹⁷ moins fréquente que les deux précédentes, permet d'obtenir l'arylnitroxyde à partir des dérivés nitrés primaires (méthode de Mukaiyama) avec un isocyanate d'aryle en présence d'une base, habituellement la triéthylamine (Schéma 17).

¹¹³ Grundman, C., Richter, R. *J. Org. Chem.* **1967**, 33, 476.

¹¹⁴ Sternens, R. V. *Tetrahedron.* **1976**, 32, 1599.

¹¹⁵ Lire, K. C., Shelton, B. R., How; R. K., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.

¹¹⁶ Lee, G. A. *Synthesis.* **1982**, 508.

¹¹⁷ Lee, S. Y., Lee, B. S., Lee, C. W., Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3621.

Zaki et al.¹²⁰ ont condensé les oxydes d'arylonitriles **L-59** sur la tomentosine **L-72**, ils ont obtenu régiosélectivement un seul régiosomère **L-73** résultant de l'attaque de la double liaison conjugué du lactone. La double liaison carbone-carbone endocyclique et la fonction cétone ne sont pas affectées par le dipôle (Schéma 20).

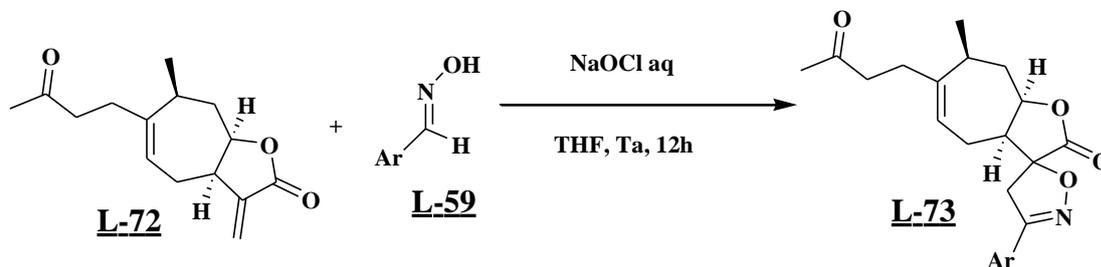


Schéma 20

Récemment l'équipe de Tang¹²¹ ont traité 1-carbonyl-alantolactone **L-74** par le chloroxime dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de triéthylamine, ils obtiennent après 12 heures les dérivés de spiro-isoxazoline-1-carbonyl-alantolactone corespondants **L-76** (Schéma 21).

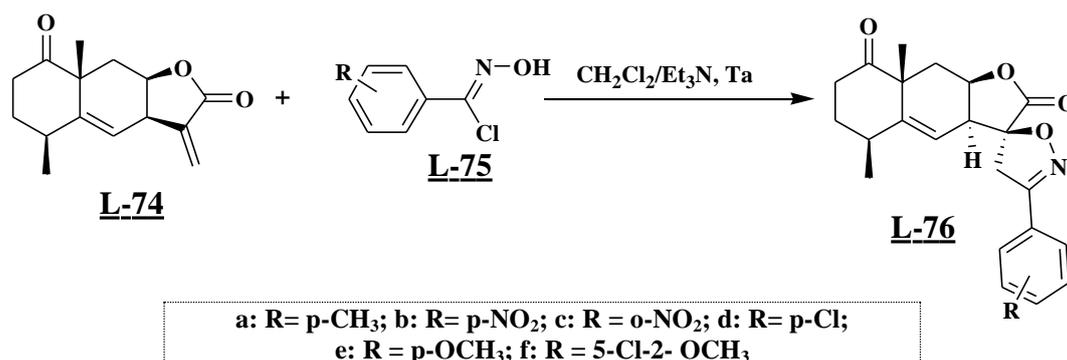


Schéma 21

D'après cette étude bibliographique, nous avons montré l'intérêt de la synthèse organique des systèmes hétérocycliques polyfonctionnels par les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire. Ces dernières constituent les procédés les plus fructueux pour la synthèse des hétérocycles pentagonaux, difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse. Elles donnent notamment accès à plusieurs substances douées d'activités biologiques et pharmaceutiques intéressantes.^{118, 119, 122}

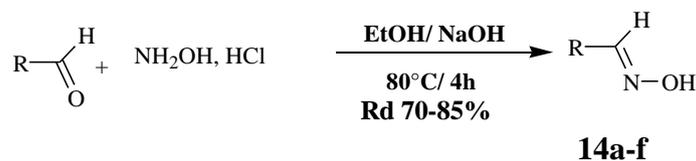
¹²⁰ Zaki, M., Oukhrib, A., Akssira M. and Berteina-Raboin, S. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 6523–6529.

¹²¹ Tang, J. J., He1, Q. R., Dong, S., Guo, X., Wang, Y. G., Lei, B. L. Tian J. M. & J. M. Gao, *Scientific Reports*, **2018**, 8, 1722.

¹²² Chen, L., Zhang, J.P., Liu, X., Tang, J. J., Xiang, P. and Ma. X. M. *Molecules*, **2017**, 22, 1835.

I.2.3. Synthèse des oxydes de nitrile

Nous avons adopté la méthode préconisée par Lee¹¹⁶ qui consiste à faire réagir les aldéhydes aromatiques substitués en position para ou bien des aldéhydes aliphatiques avec l'hydroxylamine dans l'éthanol à reflux en présence de NaOH pendant 4h ce qui conduit à la formation de l'aldoxime correspondant (Schéma 22).



a: R = C₆H₆; b: R = p-Cl-C₆H₅; c: R = p-CH₃-C₆H₅;
d: R = p-OCH₃-C₆H₅; e: R = p-N(CH₃)₂-C₆H₅; f: R = C₃H₇-

Schéma 22

Les caractéristiques physico-chimiques des aldoximes **14a-f** sont rassemblées dans le tableau 10, elles coïncident avec celles décrites dans la littérature.¹¹⁸

Tableau 10: Caractéristiques physico-chimiques des aldoximes **14a-f**:

Composé	R	P.F (°C) Solvant de reconst.		Rdt (%)	Aspect
$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}}$ 14a-f	a: R = C ₆ H ₆	45-47	EtOH	75	Cristaux blancs
	b: R = p-Cl-C ₆ H ₅	112-114	EtOH	70	Cristaux jaunes clairs
	c: R = p-CH ₃ -C ₆ H ₅	78-80	EtOH	85	Cristaux blancs
	d: R = p-OCH ₃ -C ₆ H ₅	72-74	EtOH	70	Cristaux rouges
	e: R = p-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅	151-153	EtOH	80	Cristaux blancs
	f: R = C ₃ H ₇	-	-	77	Visqueux

Le dipôlarophile et l'aldoxime sont dissous dans un milieu biphasique (eau/ THF) en présence de l'hypochlorite de sodium. Le nitriloxyde, ainsi formé, réagit avec le dipôlarophile dans la phase organique.

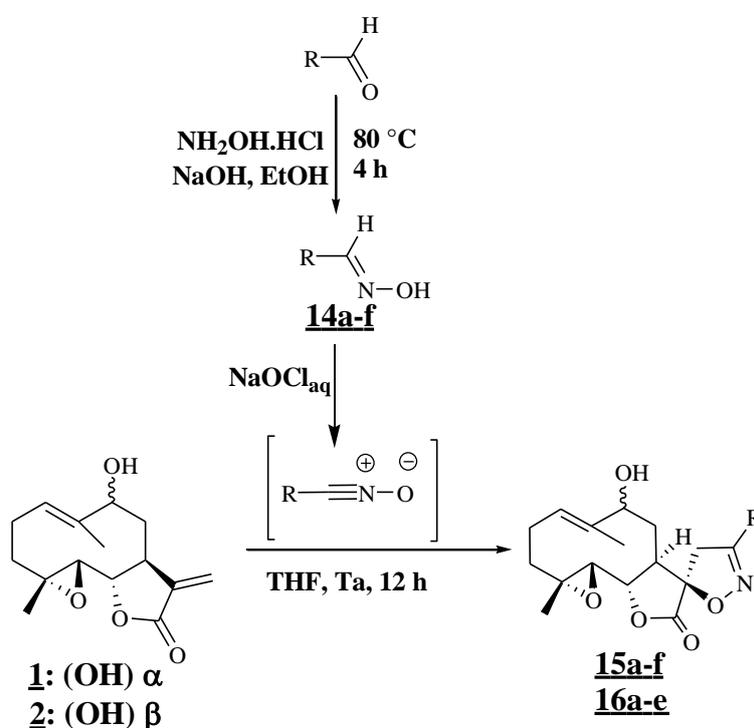
Cette méthode qui regroupe la chloration et la déshydrohalogénéation à basse température, permet de limiter les réactions concurrentes, à savoir la dimérisation et la polymérisation du dipôle.

¹²³ a)- Grundmann, C. et Dean, J. M. "The nitrile oxides", **1965**, 30, 2809. b)- Liu, K.C., Shelton B.R. et Howe, R.K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.

II. Synthèse des spiro-isoxazolines dérivés des 9-hydroxyparthénolides

II.1. Action des oxydes de nitrile sur les 9-hydroxyparthénolides

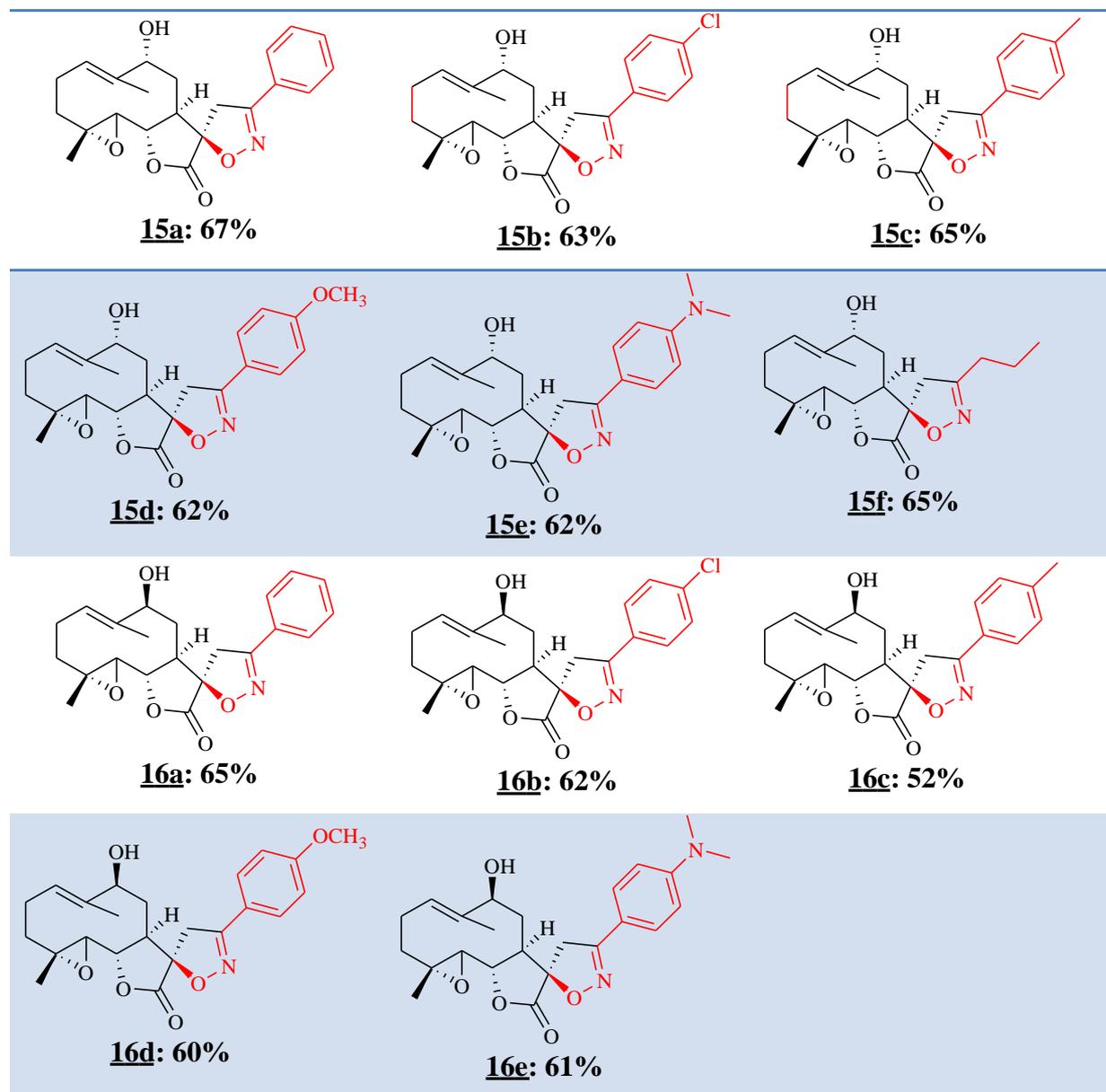
La réaction de condensation d'un excès, que ce soit les oxydes d'arylonitrile substitués en position para ou bien l'oxyde de buturoaldehyde, préparé in-situ par action de l'eau de javel sur les aldoximes correspondants avec le 9-hydroxyparthénolide dans un milieu biphasique (eau/THF) à température ambiante pendant 12 heures, conduit à la formation d'un seul cycloadduit **15a-f** et **16a-e** (Schéma 23), issu de la cycloaddition de dipôle sur la double liaison exocyclique.



a: R = C₆H₅; b: R = p-Cl-C₆H₄; c: R = p-CH₃-C₆H₄;
 d: R = p-OCH₃-C₆H₄; e: R = p-N(CH₃)₂-C₆H₄; f: R = C₃H₇-

Schéma 23

Tableau 11: Synthèse des spiro-isoxazolines.



La réaction est régiosélective, une seule double liaison réagit avec ces dipôles. On outre, toutes les données spectroscopiques des composés obtenus montrent la stéréospécificité de cette réaction et on obtient un seul stéréoisomère au niveau de C-11. En effet le spectre IR du produit **15c** (Fig. 33) montre bien la présence des nouvelles bandes de vibration des différentes insaturations $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1640 cm^{-1} et $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatiques vers 1620 cm^{-1} .

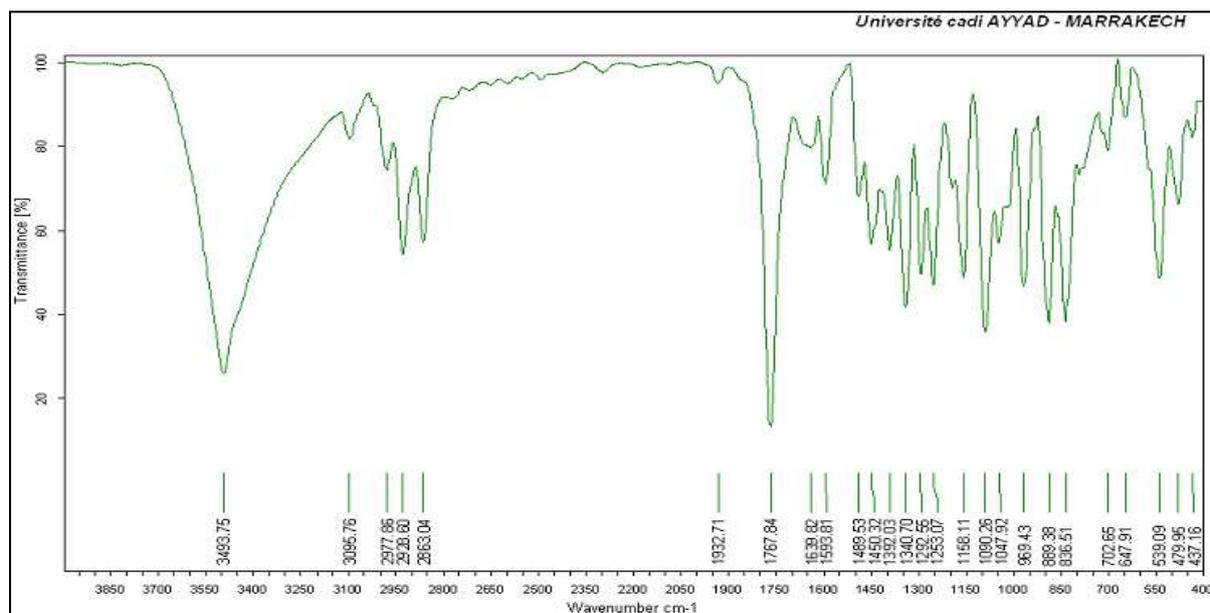


Figure 33: Spectre IR du produit **15c**

Le spectre RMN ^1H du produit **15c** (Fig. 34) vient conforter ces données, d'une part par l'absence des signaux relatifs aux protons oléfiniques à 5,70 et 6,08 ppm du 9 α -hydroxyparthénolide, d'autre part par l'apparition de deux doublets centrés à 3,58 et 3,90 ppm attribués aux protons H-13a et H-13b respectivement. Enfin, les protons aromatiques apparaissent sous forme de deux doublets à 7,3 et 7,70 ppm. Ce qui confirme la formation de l'unité isoxazoline.

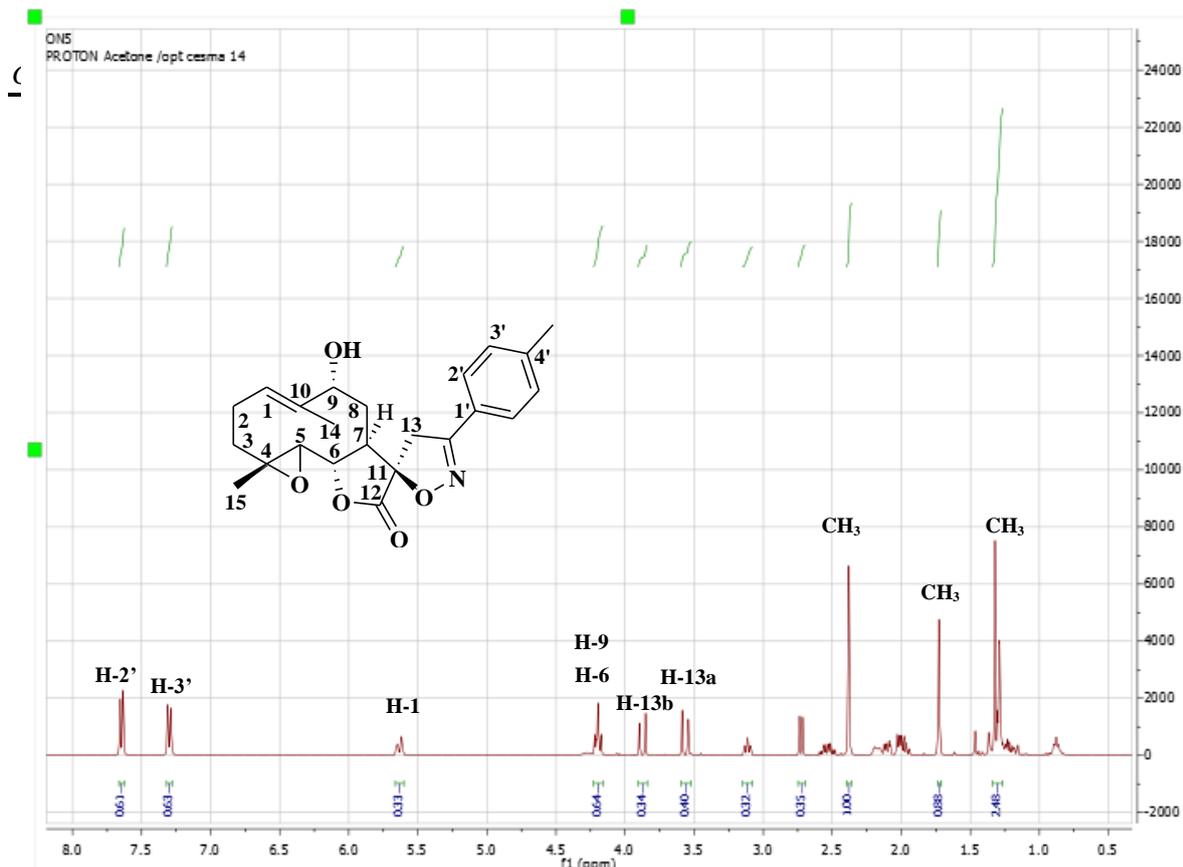


Figure 34: Spectre de RMN ^1H (Acétone- d_6 , 400 MHz) du produit **15c**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **15c** (Fig. 35) pris dans l'acétone révèle la présence, en plus des signaux du 9-hydroxyparthénolide, un signal à 157.41 ppm montrant bien la présence du groupement C=N du cycle isoxazolinique. On note aussi le signal à 90.04 ppm relatif au carbone C-11 et le signal à 40.76 ppm correspondant au carbone C-13.

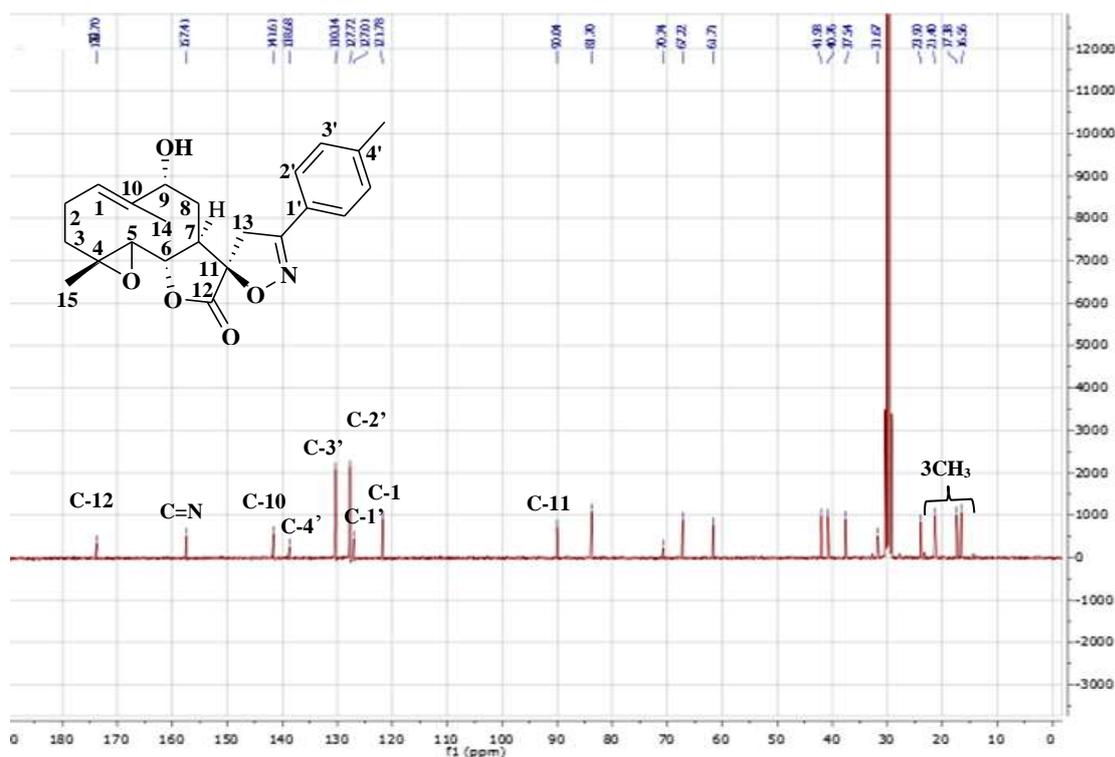


Figure 35: Spectre de RMN ^{13}C (Acétone- d_6 , 101 MHz) du produit **15c**

- ❖ Le spectre de masse à haute résolution HRMS (EI-MS) (Fig. 36), présente un pic: calculé à $m/z = 398.1956 [M+H]^+$, trouvé à $m/z = 398.1923 [M+H]^+$, ce qui est compatible avec la formule brute $C_{23}H_{27}NO_5$ pour le produit **15c**.

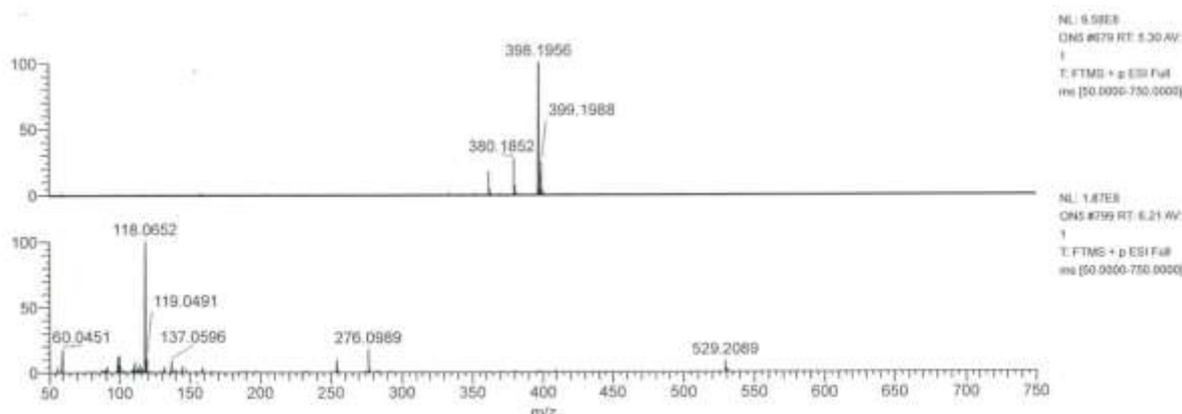


Figure 36: Spectre de masse à haute résolution (HRMS) du produit **15c**

Pour enlever toute ambiguïté concernant la stéréochimie des cycloadduits obtenus, nous avons fait appel à une étude cristallographique par diffraction aux rayons X des monocristaux du produit **15a** qui cristallise avec une molécule d'eau (Fig. 37).¹²⁴ Cette analyse montre bien que la cycloaddition a eu lieu régiosélectivement sur la double liaison exocyclique et que la réaction est stéréosélective puisque on a obtenu un seul produit de configuration (*R*).

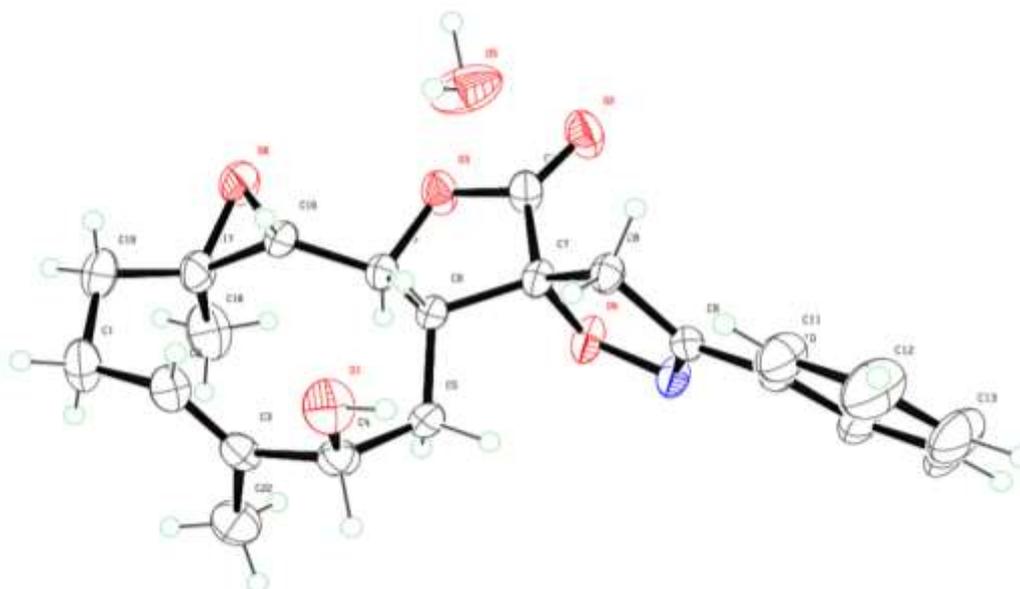


Figure 37: Structure cristalline du produit **15a**

¹²⁴ Outahar, F., Hannioui, A., Rakib, E. M., Akssira, M., Saadi, M. and El Ammari, L. IUCrData. 4 (2019) x 191408.

II.2. Oxydation des spiro-isoxazolines **15a-e**

Dans le but de créer un site accepteur de Michael nous avons envisagé d'oxyder l'alcool allylique en C-9. En effet, le traitement des composés **15a-e** par le chlorochromate de pyridinium pendant 2h dans le dichlorométhane à température ambiante conduit aux produits **17a-e** avec des rendements variant entre 54 et 66% (Schéma 24). Une chromatographie d'adsorption sur colonne de gel de silice avec un éluant à base d'hexane et d'acétate d'éthyle (75/25) a permis d'isoler le produit désiré à l'état pur.

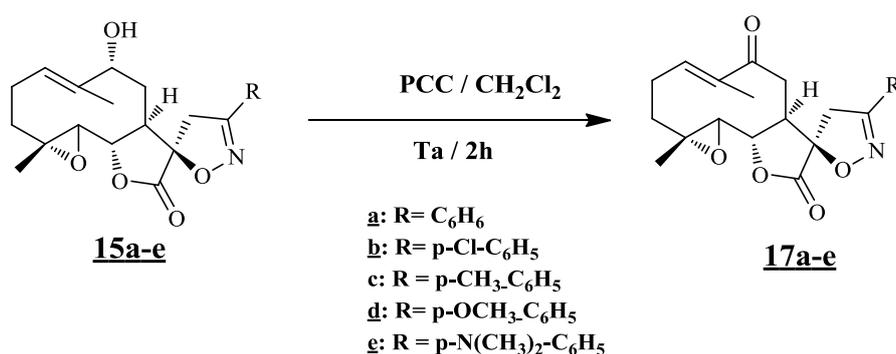
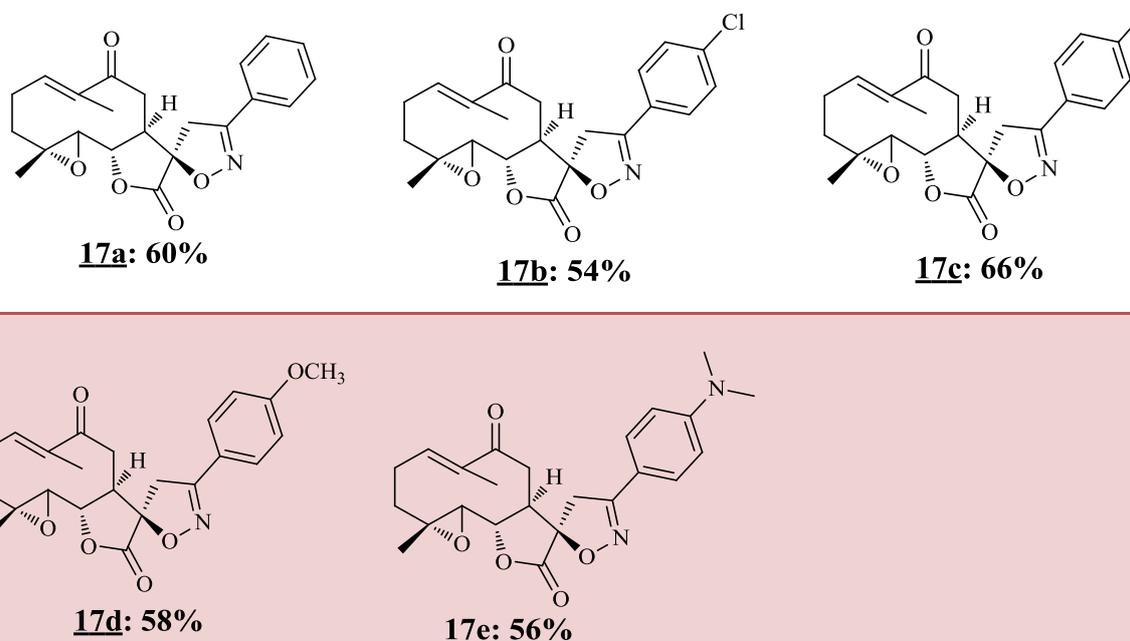


Schéma 24

Tableau 12: Synthèse des spiro-isoxazolines oxydés.



Les structures des cycloadduits **17a-e** ont été caractérisées par les analyses spectrales IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , et spectrométrie de masse.

Le spectre IR du produit **17c** (Fig. 38), pris dans le bromure de potassium, montre bien la disparition de la bande spécifique de la fonction alcool vers 3493 cm^{-1} , et l'apparition d'une bande de vibration de la fonction cétone à 1663 cm^{-1} ce qui confirme l'oxydation de la fonction hydroxyle.

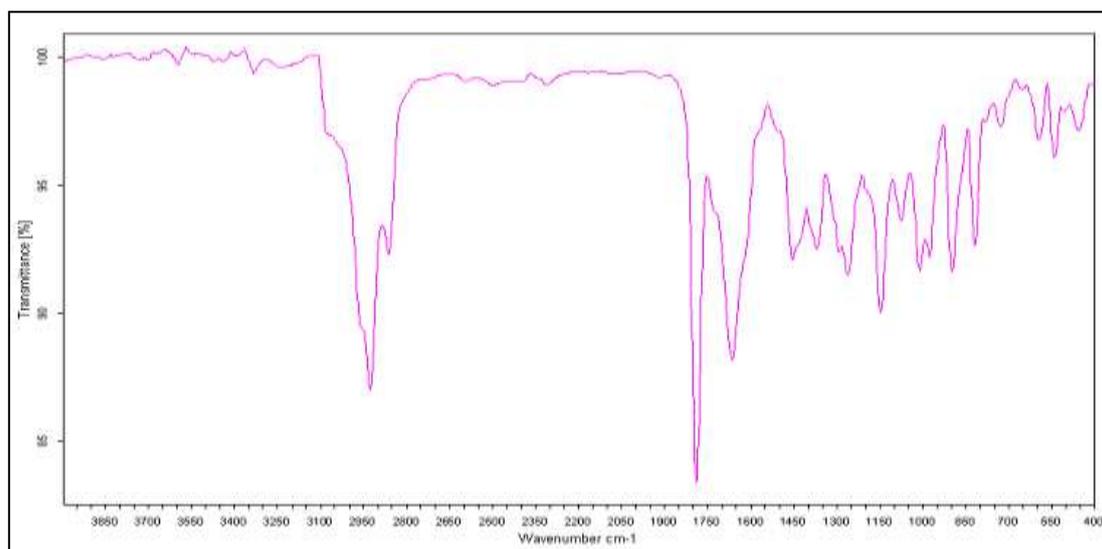


Figure 38: Spectre IR du produit **17c**

Le spectre RMN ^1H du composé **17c** (Fig. 39) montre en particulier la disparition du proton H-9 attribué vers 4.33 ppm et le déblindage du proton H-1 de 5.6 à 6.52 ppm ce qui montre que c'est un hydrogène en β d'un système α, β insaturé.

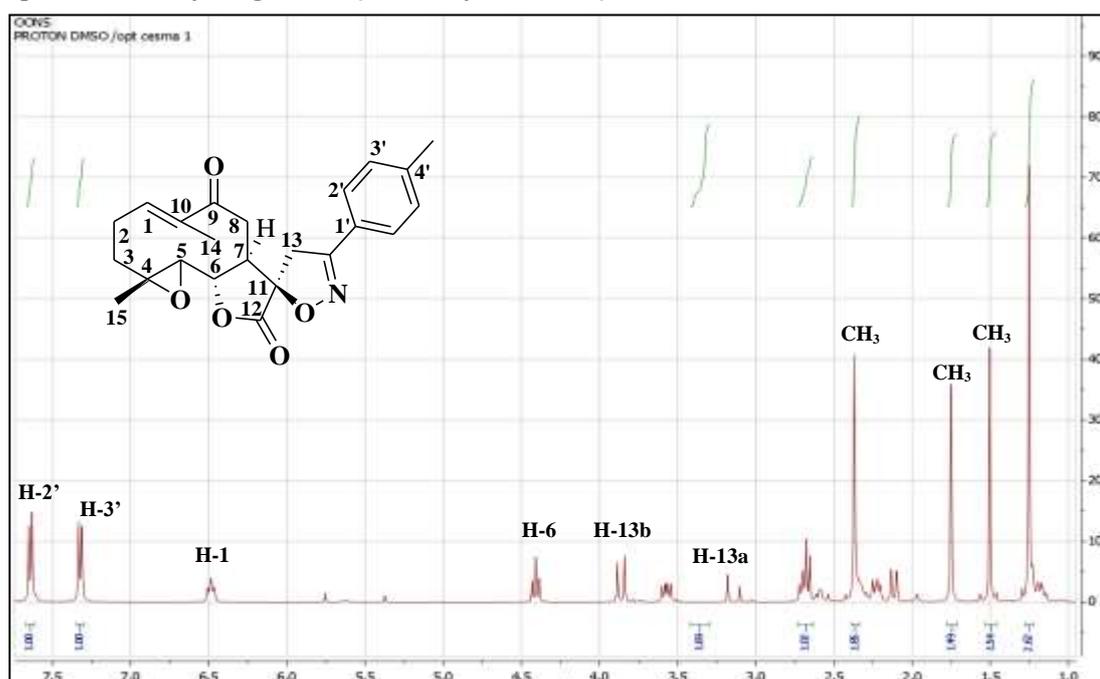


Figure 39: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) du produit **17c**

Le spectre de RMN ^{13}C du composé **17c** (Fig. 40), montre en particulier, l'apparition d'un nouveau signal à 203.48 ppm assigné au signal du carbonyle en position 9 et la disparition du signal correspondant au carbone lié au groupement alcool à 70.74ppm.

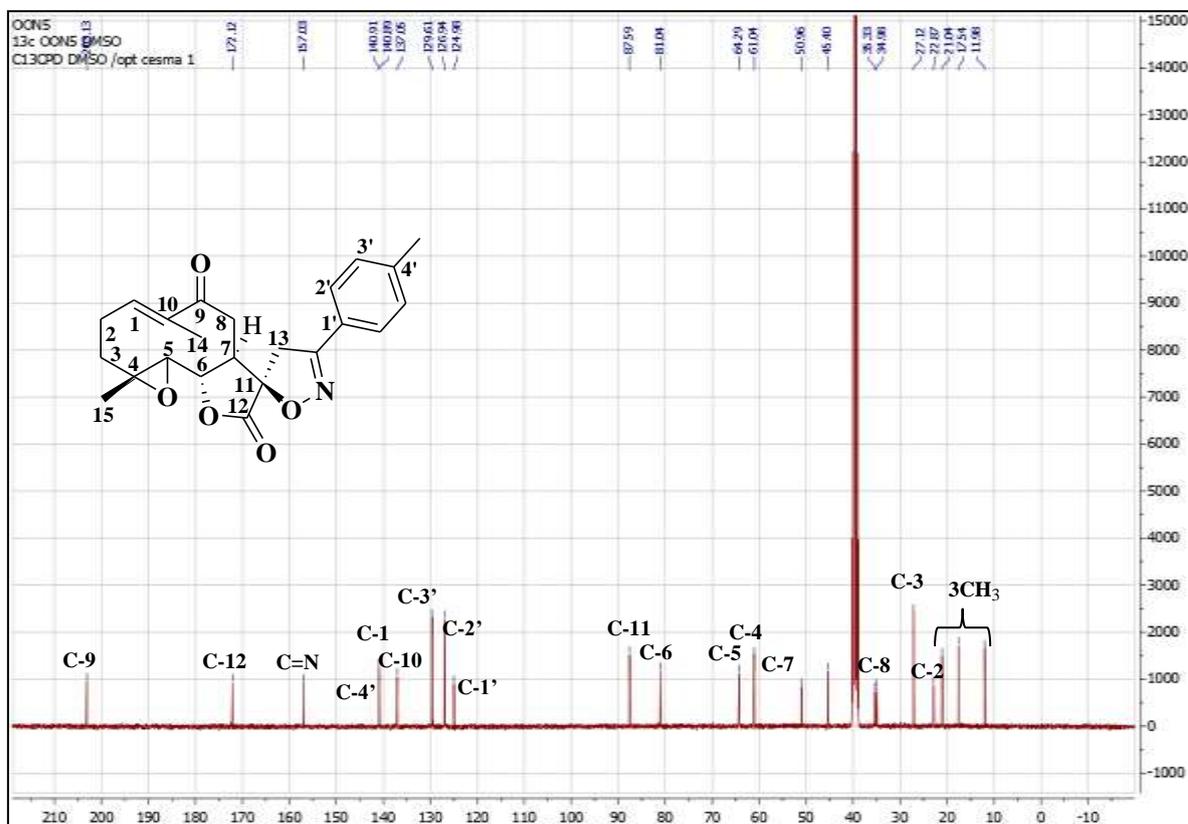


Figure 40: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz) du produit **17c**

III. Conclusion

Il nous a été possible, Grâce aux réactions de cycloaddition dipolaire- 1,3 sur les groupements dipolarophiles du 9-hydroxyparthénolide, de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques de type spiroisoxazoline. En effet, l'action des oxydes de nitrile sur 9-hydroxyparthénolide, nous a permis de préparer une librairie de 16 nouveaux spiroisoxazolines. On constate que la réaction de cycloaddition est régiosélective car l'addition du dipôle s'effectue préférentiellement sur la double liaison C=C exocycliques du cycle α -méthylène- γ -butyrolactone, alors que la double liaison C=C endocyclique est inactive vis-à-vis des ces dipôles. La réaction est péricélective, le sens d'addition du dipôle est unique. Un seul cycloadduit a été identifié avec un bon rendement. En outre, la réaction est stéréosélective puisque un seul épimère est obtenu avec la configuration (*R*).

Par ailleurs, l'oxydation par la pyridinium chlorochromate (PCC) des spiroisoxazolines préparés nous a permis de synthétiser de nouveaux dérivés du 9 α -hydroxyparthénolide avec de bons rendements.

CHAPITRE IV

SYNTHESE DE NOUVELLES

AMINOPARTHENOLIDES-9-ONE

I. Introduction

La parthénolide (PTL); est une lactone sesquiterpène naturelle isolée à partir de *Tanacetum parthenium*. Il est utilisé dans le traitement de la fièvre, les migraines,¹²⁵ la polyarthrite rhumatoïde¹²⁶ et aussi en tant que anti-inflammatoire. Il a montré une puissante activité anticancéreuse.¹²⁷ Ce composé est peu soluble dans l'eau et ce problème a limité son utilisation thérapeutique potentielle chez l'homme. Il a été signalé que l'ajout d'amines à l' α -méthylène- γ -butyrolactone du parthénolide a renforcé sa solubilité dans l'eau et son activité biologique.¹²⁸ Le diméthylaminoparthenolide (DMAPT) (Fig. 41) est l'exemple du produit aminé du parthénolide qui a atteint le stade des études cliniques du cancer du sang chez l'homme. Des études montrent que les combinaisons de médicaments comme le Sulindac et la PTL,¹²⁵ ou la gemcitabine et la DMAPT¹²⁹ ont renforcé l'inhibition des cellules PC en soutenant la recherche d'autres combinaisons de médicaments anticancéreux avec des lactones sesquiterpéniques comme la DMAPT, celle-ci a été étudiée comme une thérapie potentielle dans de nombreux cancers, y compris le cancer du poumon, la leucémie, la prostate, la vessie, le pancréas et le gastrique, que ce soit in vitro ou bien in vivo.¹³⁰⁻¹³³ Les données expérimentales indiquent que La DMAPT induit la mort des cellules cancéreuses par apoptose¹³⁰⁻¹³² et la nécrose dans une cellule.¹²⁵ Plus important encore, Il a été démontré que la DMAPT n'est pas toxique pour les cellules hématopoïétiques normales et n'a pas d'effets secondaires systémiques graves.^{125, 134}

¹²⁵ Yip-Schneider, M. T., Nakshatri, H., Sweeney, C. J., Marshall, M. S., Wiebke, E. A., & Schmidt, C. M. *Molecular Cancer Therapeutics*. **2005**, 4(4), 587–594.

¹²⁶ Guzman, M. L., Rossi, R. M., Neelakantan, S., Li, X., Corbett, C. A., Hassane, D. C., Jordan, C. T. *Blood*. **2007**, 110 (13), 4427–4435.

¹²⁷ Liu, Z., Liu, S., Xie, Z., Pavlovicz, R. E., Wu, J., Chen, P., Chan, K. K. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **2009**, 329(2), 505–514.

¹²⁸ (a) Woods, J. R., Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7934, (b) Woods, J. R., Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 27

¹²⁹ Holcomb, B. K., Yip-Schneider, M. T., Waters, J. A., Beane, J. D., Crooks, P. A., & Schmidt, C. M. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. **2012**, 16(7), 1333–1340.

¹³⁰ Estabrook, N. C., Chin-Sinex, H., Borgmann, A. J., Dhaemers, R. M., Shapiro, R. H., Gilley, D., Mendonca, M. S. *Free Radical Biology and Medicine*. (2011). 51(12), 2249–2258.

¹³¹ Shanmugam, R., Kusumanchi, P., Cheng, L., Crooks, P., Neelakantan, S., Matthews, W., Sweeney, C. J. *Prostate*. **2010**, 70 (10), 1074–1086.

¹³² Shanmugam, R., Kusumanchi, P., Appaiah, H., Cheng, L., Crooks, P., Neelakantan, S., Sweeney, C. J. *International Journal of Cancer*. **2011**, 128 (10), 2481–2494.

¹³³ Jenkins, C., Hewamana, S., Gilkes, A., Neelakantan, S., Crooks, P., Mills, K. Burnett, A. *British Journal of Haematology*. **2008**, 143 (October), 661–671.

¹³⁴ Lamture, G., Crooks, P., Borrelli, M. *J. Drug Dev Res*. **2018**; 1–8

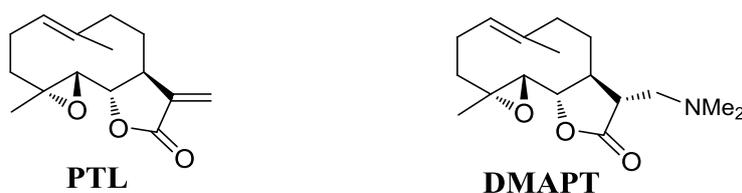


Figure 41: Structures du Parthénolide et de l'amino dérivé DMAPT

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité de la double liaison conjuguée exocyclique de la γ -lactone du 9 α -hydroxyparthenolide **1** par une condensation avec des amines secondaires, Par ailleurs, nous étudierons, plus particulièrement, la réaction d'oxydation de ces 9 α -hydroxy-13-aminoparthenolides.

Dans un premier temps, nous allons mettre l'accent sur les données bibliographiques les plus importantes, ensuite nous exposons les résultats de synthèse des aminoparthenolides.

II. Rappel bibliographique

Plusieurs équipes s'intéressent de plus en plus à la modification de la structure de la PTL dans le but d'améliorer sa cytotoxicité et sa sélectivité contre les cellules cancéreuses. Par des moyens chimiques, la fonctionnalisation de la structure de la PTL a impliqué la modification de la position réactive C13 (via l'addition de Michael des amines¹³⁵⁻¹³⁸ ou le couplage de Heck¹³⁶) et de la double liaison C1-10¹³⁹ (via la cyclopropanation).

Ces modifications ont donné naissance à des analogues semi-synthétiques de la PTL avec une activité anticancéreuse comparable ou réduite par rapport aux produits naturels de départ. La fonctionnalisation de la position C13, en particulier, a souvent entraîné une diminution ou une perte de l'activité anticancéreuse, probablement en raison de l'importance cruciale du cycle α -méthylène- γ -lactone pour l'activité biologique, à titre d'exception, le C13-diméthylamino-parthenolide.

¹³⁵ Guzman, M. L., Rossi R. M., Li X. J., et al. *Blood*. **2006**; 108:74a.

¹³⁶ Han, C., Barrios, F. J., Riofski, M. V., Colby D. A. *J Org Chem*. **2009**; 74:7176.

¹³⁷ Nasim, S., Crooks P. A. *Bioorg Med Chem Lett*. **2008**; 18:3870.

¹³⁸ Neelakantan, S., Nasim, S., Guzman, M. L., Jordan C. T., Crooks P.A. *Bioorg Med Chem, Lett*. **2009**; 19:4346.

¹³⁹ Kempema, A. M., Widen, J. C., Hexum, J. K. et al. *Bioorg Med Chem*. **2015**; 23:4737.

L'équipe de Der-Ren Hwang¹⁴⁰ ont pu réduire en 2006 le parthénolide et ils ont aussi publié la méthode générale de la préparation des aminoparthenolides en utilisant plusieurs amines secondaires: diméthylamine, diéthylamine, la pyrrolidine, la pipéridine, la 1-aminohomopiperidine, la morpholine et la L-proline, ainsi qu'un groupe sulfhydryle 2-mercaptoéthanol, avec des rendements qui varient entre 47-82% (Schéma 25). Ils ont confirmé que les produits obtenus sont tous de configuration R et aucun produit S n'a été obtenu. Ces résultats étaient également compatibles avec les observations antérieures pour le Michael-adduits d'alantolactone, costunolide, et déhydrocostus lactone rapporté dans la littérature.^{141, 142} Ils ont déduit que l'addition de type Michael se fait de la face exo de la molécule en forme convexe.

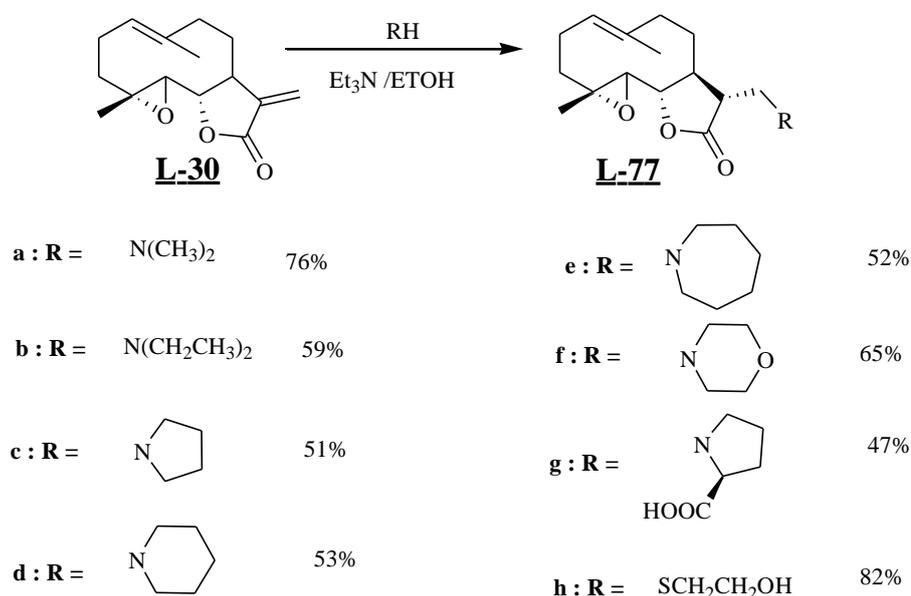


Schéma 25

En 2011, Woods et al.¹⁴³ ont décrit une étude similaire de la synthèse d'une série des aminoparthenolides par la réaction du parthénolide avec une série d'amines secondaires cycliques fluorées. Cette étude a montré que les aminoparthenolides fluorés analogues préparés possèdent une activité biologique similaire à celle du produit naturel (Schéma 26).

¹⁴⁰ Hwang, D.-R., Wu, Y.-S., Chang, C.-W., Lien, T.-W., Chen, W.-C., Tan, U.-K., Hsu, J. T. A., Hsieh, H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 83–91.

¹⁴¹ Neukirch, H.; Kaneider, N. C.; Wiedermann, C. J.; Guerriero, A.; Ambrosio, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1503–1510.

¹⁴² Matsuda, H.; Kagerura, T.; Toguchida, I.; Ueda, H.; Morikawa, T. *Life Sci.* **2000**, 66, 2151–2157.

¹⁴³ Woods, J. R., Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7934-7941.

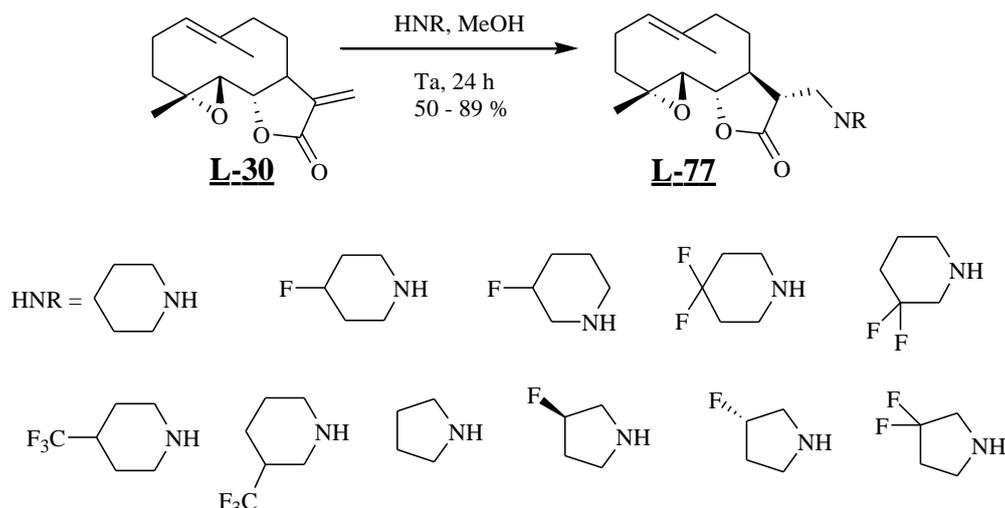


Schéma 26

Récemment notre équipe,⁶⁸ a pu synthétiser trois séries de 9-hydroxyamino-parthénolides de manière stéréosélective avec un bon rendement par l'action des amines secondaires sur le 9 α -hydroxyparthenolide, le 9 β -hydroxyparthenolide et le 9 α -hydroxy-1 β ,10 α -époxyparthenolide (Schéma 27). L'activité anticancéreuse de ces produits a été évaluée in vitro sur une cellule cancéreuse murine et six lignes de cellules cancéreuses humaines. Les données ont révélé que deux composés, à savoir **L-32** et **L-78a** (R¹R²N= pipéridine), présentent une activité anticancéreuse réelle in vitro avec des valeurs moyennes de la IC50 moins de 10 μ M.

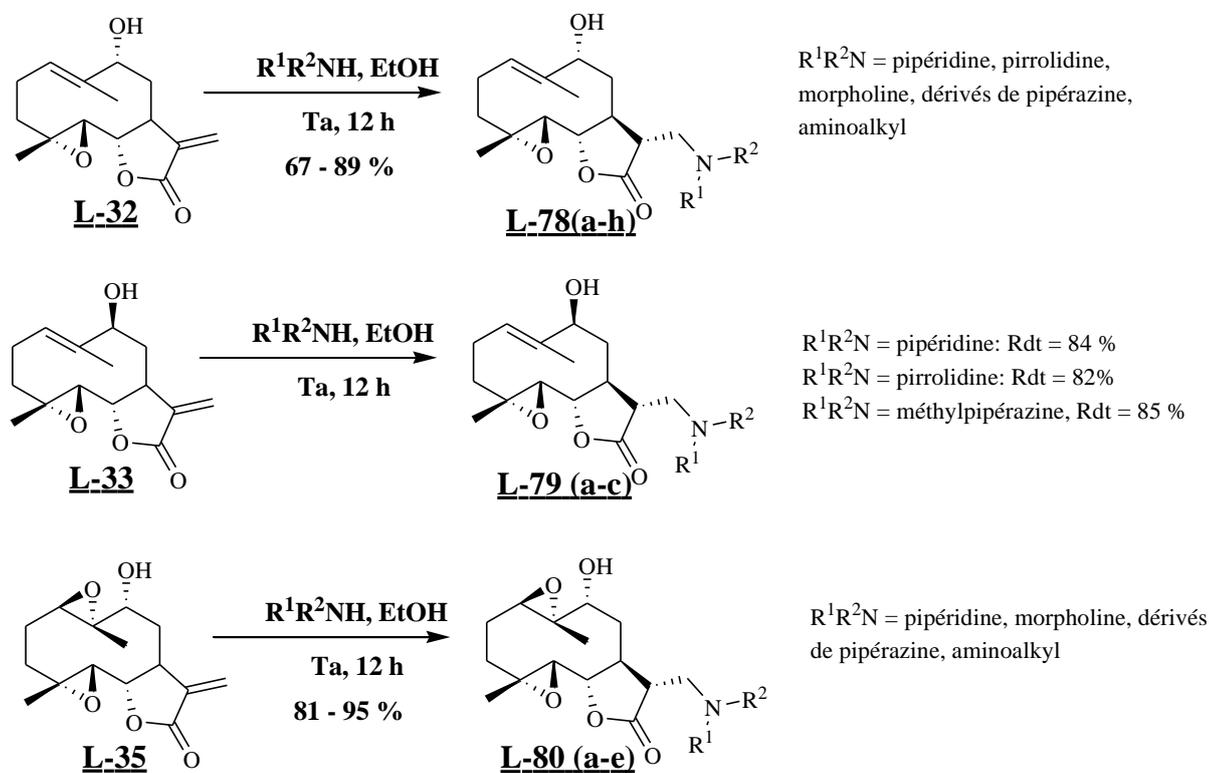


Schéma 27

III. Résultats et discussion

Vu l'intérêt croissant des aminohydroxyparthenolides qui possèdent des activités anticancéreuses prometteuses et dans le cadre de la continuité des activités de recherche menées par notre laboratoire LCPCB sur la valorisation des ressources naturelles, nous nous sommes intéressés à réétudier la réaction de Michael sur le 9 α -hydroxyparthenolide. Le but de cette étude consiste à augmenter l'activité anticancéreuse, en créant un système accépteur de Michael *via* l'oxydation de l'alcool allylique en C-9.

III.1. Action des amines secondaires sur le 9 α -hydroxyparthénolide **1**

Pour notre part, nous avons entrepris la même réaction décrite par notre équipe,⁶⁸ en faisant réagir le 9 α -hydroxyparthénolide avec une série d'amines secondaires cycliques: pyrrolidine, pipéridine, morpholine et deux autres amines secondaires aliphatiques à savoir: diméthylamine et diéthylamine dans l'éthanol à température ambiante pendant une nuit (Schéma 28). Ce qui nous a permis d'obtenir une série de nouveaux aminohydroxyparthénolides avec de bons rendements (67% à 89%).

La réaction de condensation est stéréospécifique puisque quelque soit la nature et la quantité de l'amine secondaire utilisée on obtient un seul stéréoisomère résultant d'une addition de l'amine secondaire sur le carbone C-13 du composé **1** avec un excellent rendement. Tous les produits obtenus ont été purifiés par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Des analyses cristallographiques réalisées sur des monocristaux des produits obtenus confirment la configuration (*R*) du C-11.

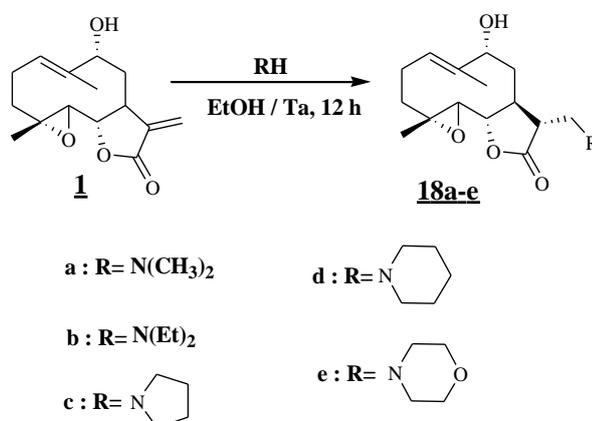
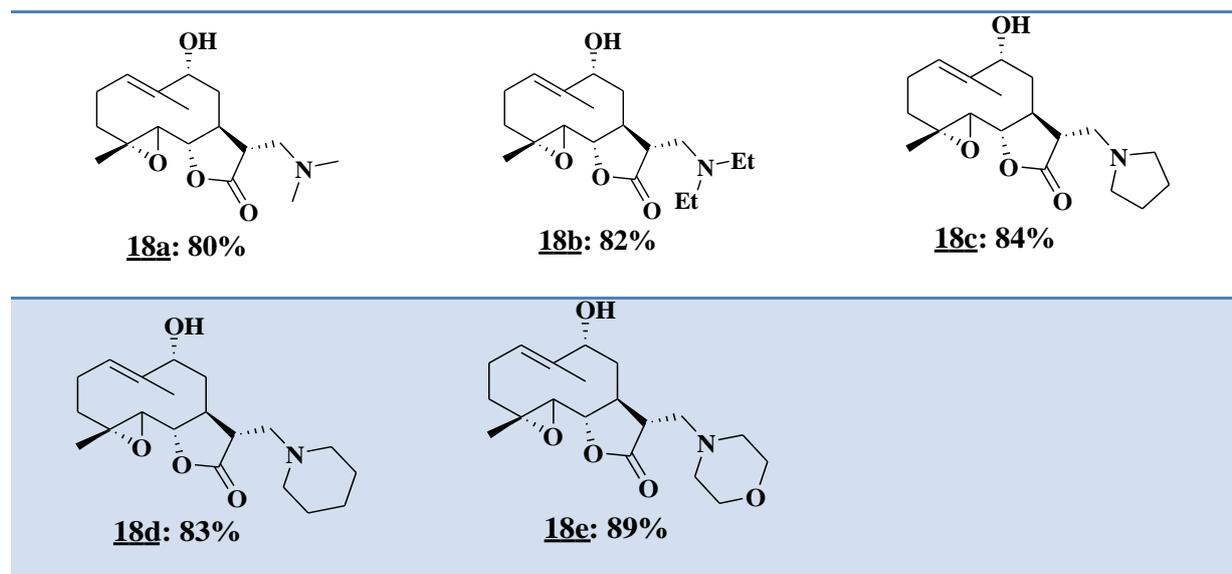


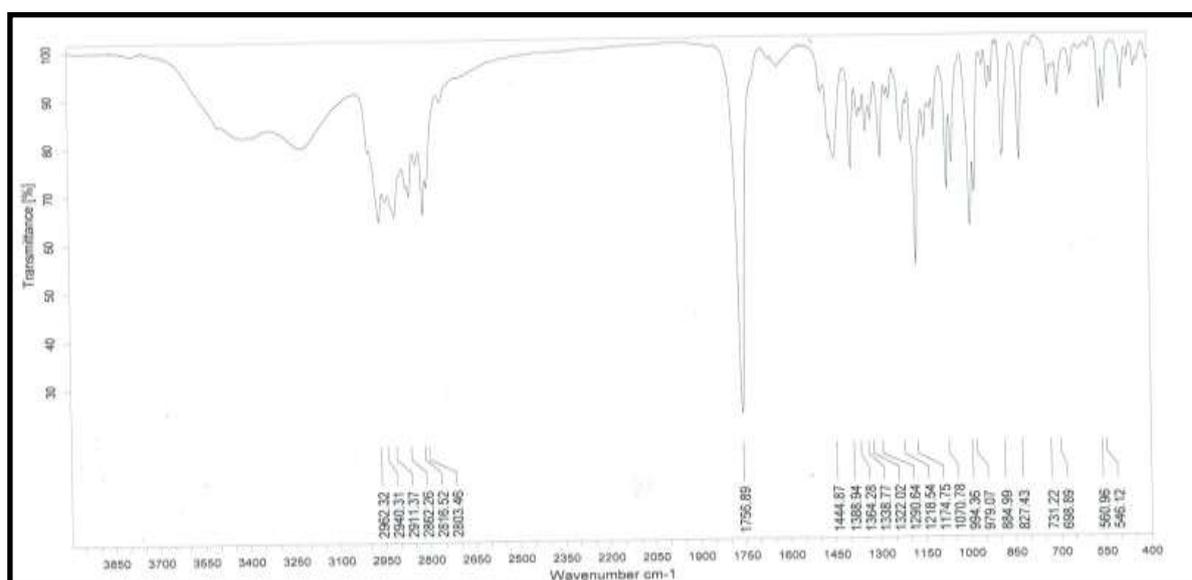
Schéma 28

Tableau 13: Synthèse des aminohydroxyparthénolides.



Les structures de ces aminohydroxyparthénolides ont été établies à partir de leurs données spectrales IR, RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse haute résolution (HRMS). Puisque tous les produits préparés **18a-e** présentent le même groupe parthénolide, ils diffèrent uniquement par le groupe alkyle amino ajouté, on se limitera pour l'étude de la détermination structurale au produit **18a**.

Le spectre infrarouge du produit **18a** (Fig. 42) pris dans le KBr montre les bandes d'absorptions à 1756 cm^{-1} . Celles-ci coïncident avec la zone d'apparition de la fréquence de vibration de valence $\nu_{\text{C=O}}$ du groupement carbonyle du squelette du γ -lactone. De même, on observe une bande d'absorption qui apparaît à 3351 cm^{-1} attribuable à la vibration $\nu_{\text{O-H}}$, et une autre bande d'absorption vers 1218 cm^{-1} attribuable à la nouvelle vibration $\nu_{\text{C-N}}$.

Figure 42: Spectre infrarouge du produit **18a**

Le spectre RMN ^1H du produit **18a** pris dans le DMSO (Fig. 43), présente outre, la disparition des deux signaux de résonance des protons oléfiniques à 5,62 et 6,34 ppm du 9 α -hydroxyparthenolide, l'apparition d'un singulet situé vers 2.25 ppm attribué à $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Le signal de H-13 résonne entre 2.50-2.56 ppm. Un doublet à 2.74 ppm est attribué à H-5. Un doublet dédoublé à 5.52 ppm est attribué à H-1.

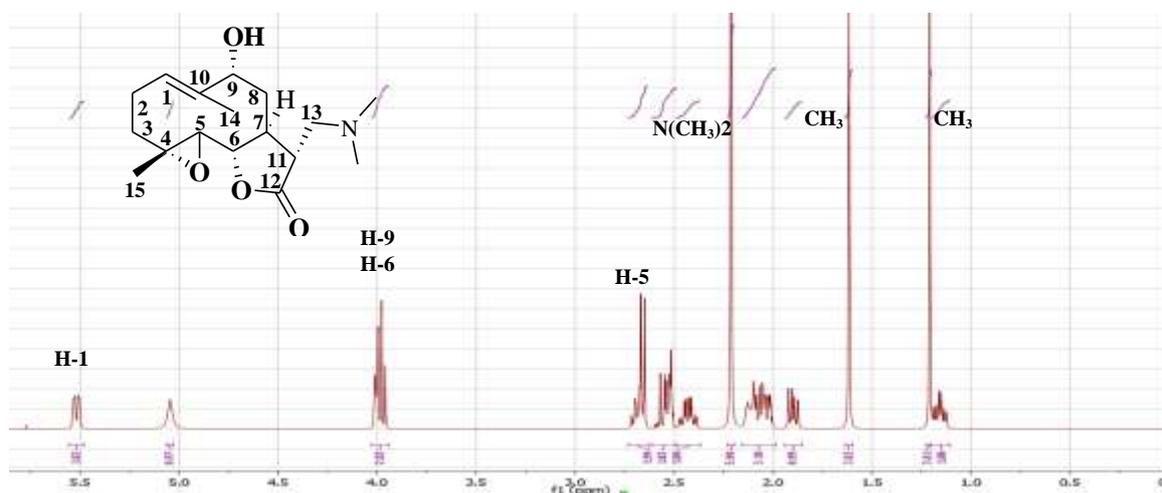


Figure 43: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **18a**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **18a** (Fig. 44) pris dans le DMSO révèle la présence des signaux suivants :

- Un signal à 176.11 ppm attribuable au carbone C-12 du carbonyle de la lactone.
- Un signal à 44.33 ppm correspondant au carbone $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$.
- Un signal à 43.89 ppm attribuable au carbone C-11.
- Un signal à 56.33 ppm correspondant au carbone C-13.

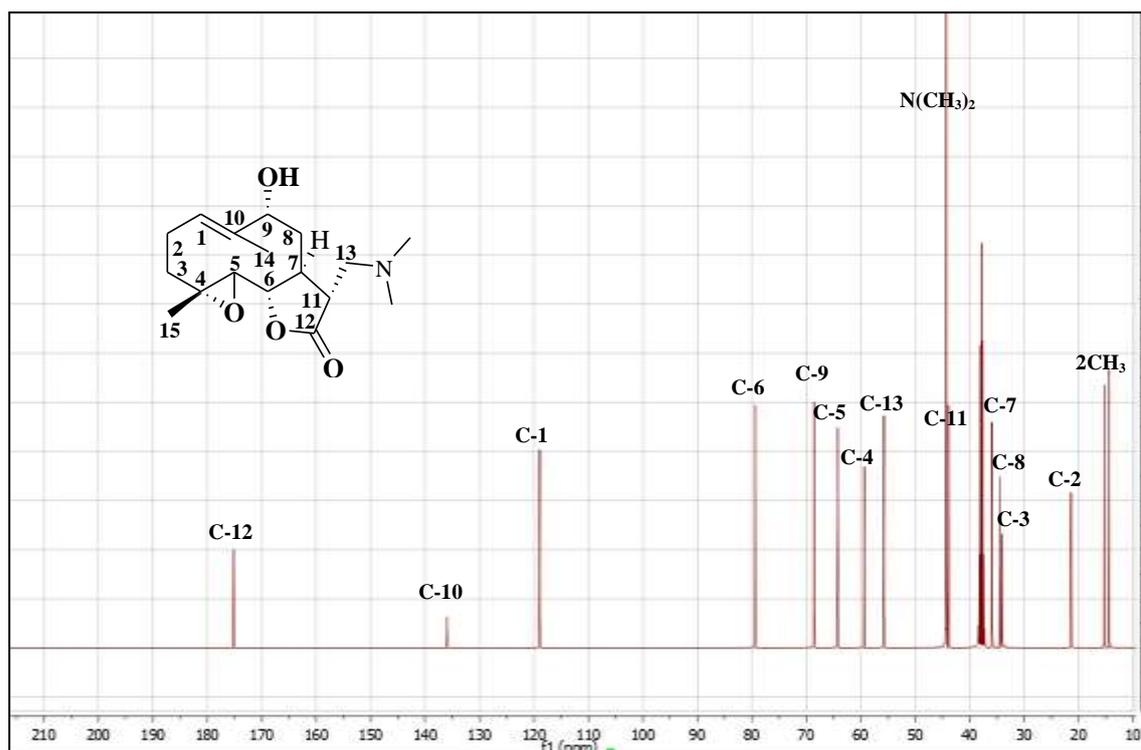


Figure 44: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 500 MHz) du produit **18a**

III.2. Oxydation des 9-hydroxy-13-aminoparthenolides

Comme nous avons cité auparavant, que la perte de l' α -méthylène- γ -lactone conduit à la perte de l'activité biologique. C'est pourquoi, nous avons pensé de créer un nouveau centre accepteur de Michael par oxydation de l'alcool secondaire. En effet, le traitement de l'alcool allylique des aminoparthenolides par 1.5 éq du PCC dans le dichlorométhane pendant deux à quatre heures (Schéma 29), nous a permis dans chaque cas d'isoler, après une recristallisation dans l'acétate d'éthyle un seul produit avec des rendements qui varient entre 59 à 67%.

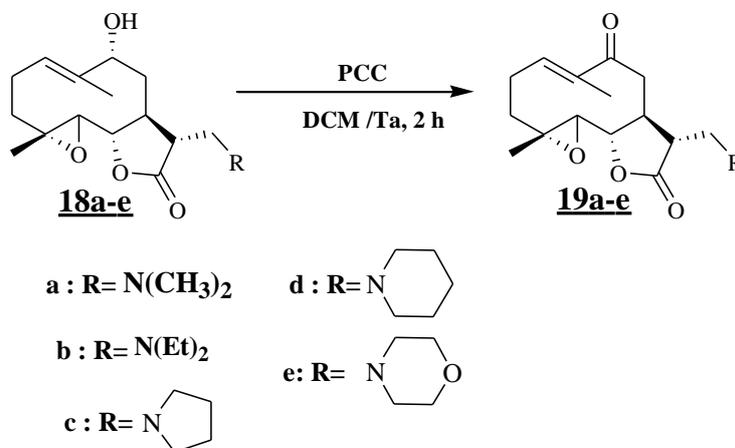
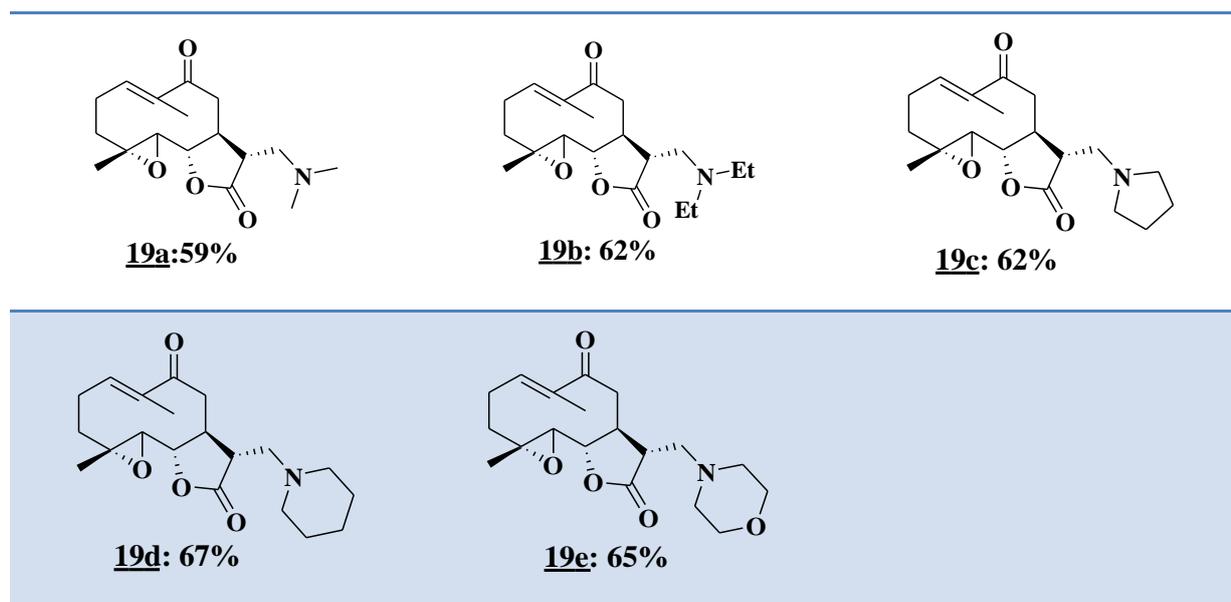


Schéma 29

Tableau 14: Synthèse des aminohydroxyparthénolides oxydés.



Les structures des composés préparés **19a-e** ont été établies à partir de l'ensemble des données spectrales IR, RMN (^1H , ^{13}C), spectroscopie de Masse (HRMS) et par étude cristallographique par diffraction aux rayons X. Puisque tous les produits préparés présentent le même groupe parthénolide, ils diffèrent uniquement par le groupe alkyle amino ajouté, on se limitera pour l'étude de la détermination structurale au produit **19d**.

Le spectre RMN ^1H du produit **19d** (Fig. 45) pris dans le DMSO, révèle en particulier la disparition du signal de résonance attribué au proton H-9, et le déplacement du signal correspondant au proton H-1 de 5.5 à 6.25 ppm ce qui montre que c'est un hydrogène en β d'un système α, β insaturé.

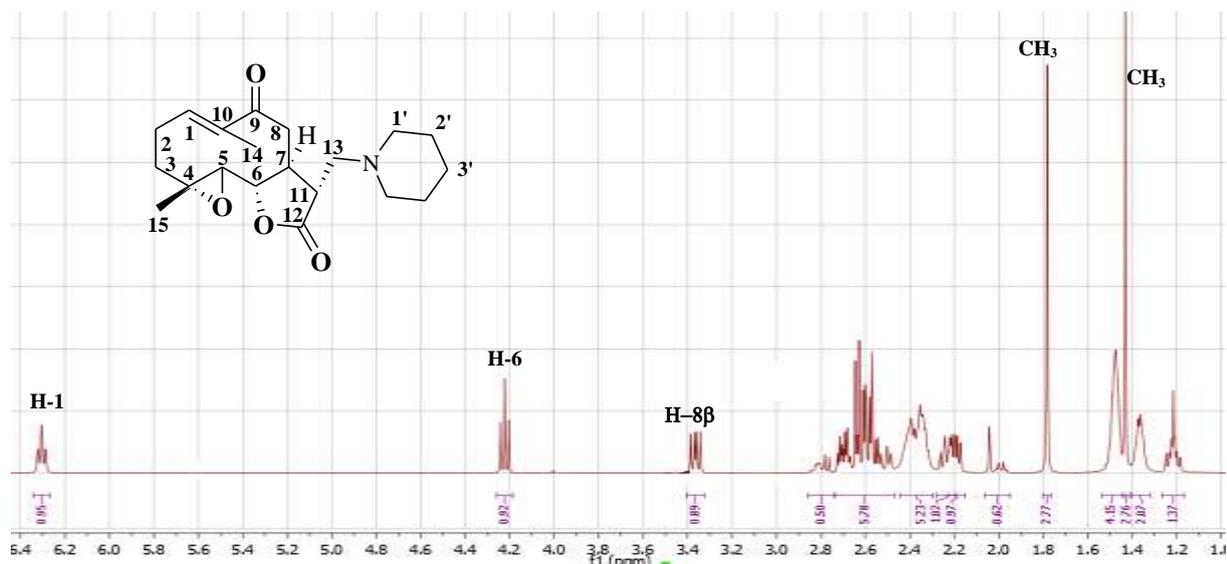


Figure 45: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **19d**

Le spectre du RMN ^{13}C dans le DMSO du composé **19d** (Fig. 46) montre l'existence de vingt signaux avec l'absence du signal correspondant au C-9 qui résonne à 70.79 ppm pour le produit de départ **18e**, et l'apparition d'un nouveau signal à 202.08 ppm assigné au carbone C-9.

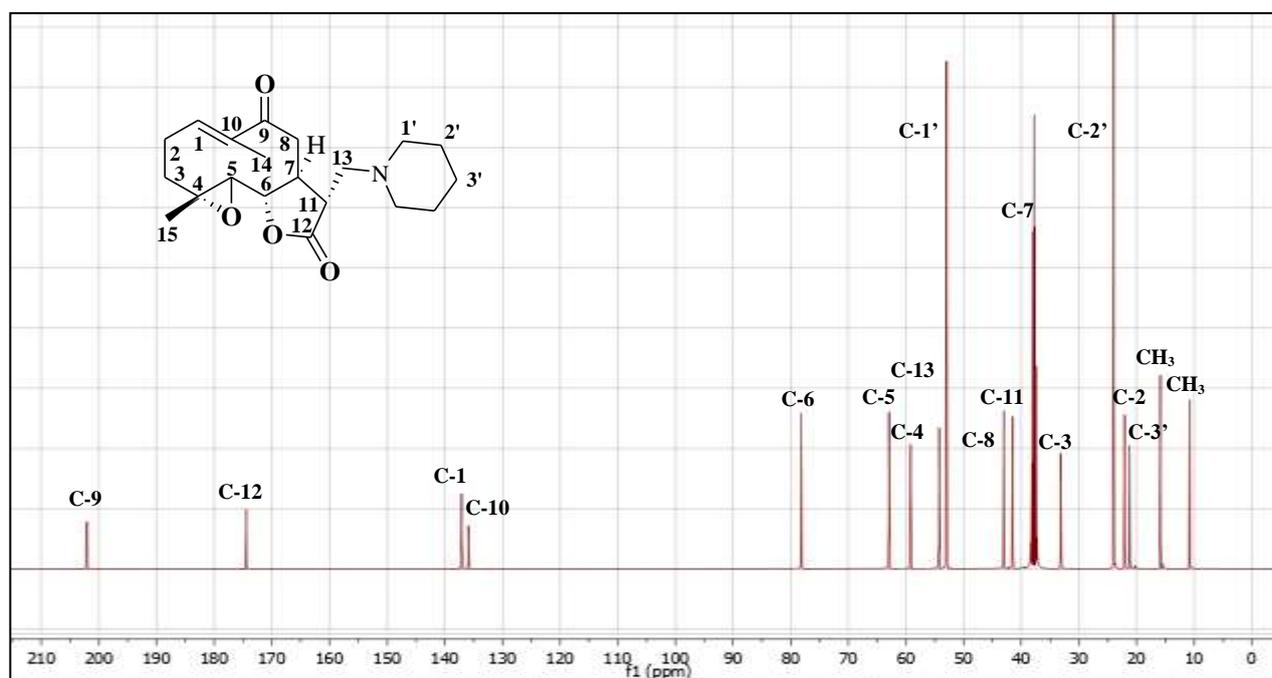


Figure 46 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **19d**

La stéréochimie du nouveau centre asymétrique C-11 a été confirmée par une étude de diffraction aux rayons X pour le composé **19d** (Fig. 47). Ce qui nous a permis de conclure que la configuration du carbone C-11 est R.

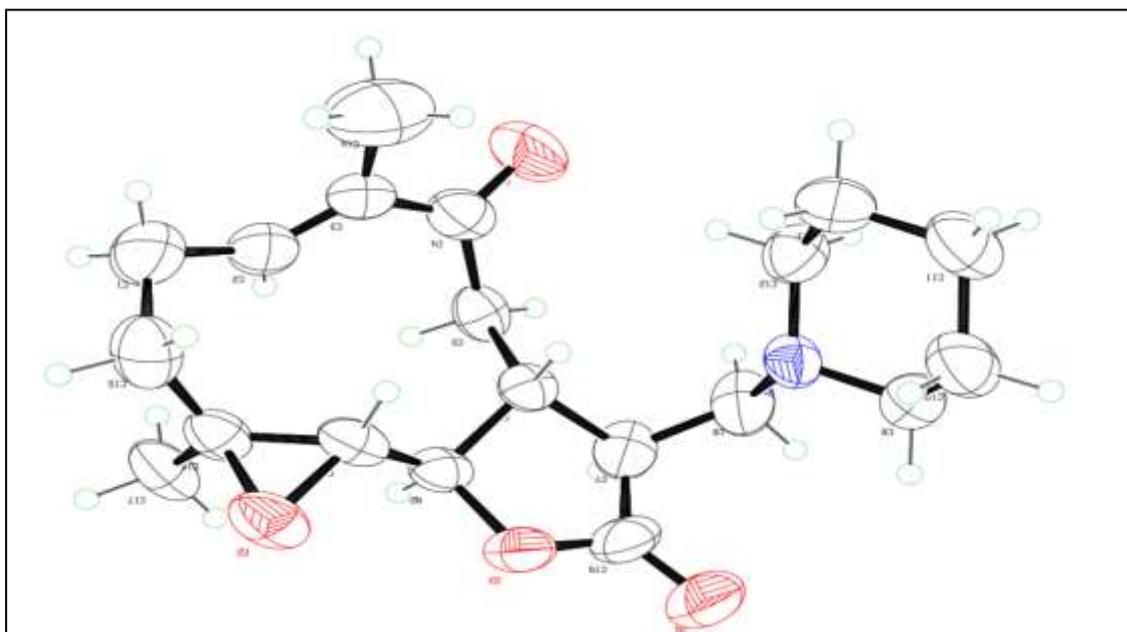


Figure 47: Structure cristalline du produit **19d**

IV. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons décrit dans un premier temps un rappel bibliographique sur les activités thérapeutiques et biologiques du squelette parthénolide et diméthylaminoparthénolide, ainsi que les principales réactions d'addition de Michael qui sont effectuées sur le parthénolide. Par la suite, nous avons réétudié la réaction d'addition de Michael par les amines secondaires sur le 9 α -hydroxyparthénolide en utilisant des amines secondaires aliphatiques et cycliques telles que diméthylamine, diéthylamine, pyrrolidine, pipéridine et morpholine. De ce fait, nous obtenons de nouveaux 9-hydroxy 13-aminoparthénolides avec de bon rendement.

En outre, l'oxydation de la fonction hydroxyle de ces derniers par le chlorochromate de pyridinium (PPC) dans le dichlorométhane nous a permis d'élaborer d'autres nouveaux produits en créant un nouveau centre accepteur de Michael avec des rendements compris entre 59 et 67%.

CHAPITRE V
EVALUATION BIOLOGIQUE
DE QUELQUES DERIVES
HETEROCYCLIQUES
SYNTHETISES

I. Activité antibactérienne

I.1. Introduction

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues. De nombreux antibiotiques sont développés pour traiter ces infections. Ils détruisent les bactéries en s'attaquant directement à leurs structures essentielles (paroi cellulaire, ribosomes, membrane plasmique et ADN) et/ou en perturbant leurs métabolismes et par conséquent leurs fonctions.¹⁴⁴ Cependant l'utilisation abusive est à l'origine de l'apparition des souches multi-résistante bactérienne.

Les qualités antimicrobiennes des plantes aromatiques et médicinales sont connues depuis l'antiquité. Les extraits aromatiques des plantes ont été utilisés dans différentes formulations, comme pour les médicaments et la parfumerie. Toutefois, il aura fallu attendre le début du 20^{ème} siècle pour que les scientifiques commencent à s'y intéresser.¹⁴⁵

Récemment, Bammou et al,¹⁴⁶ ont entrepris une évaluation de l'activité antibactérienne de l'extrait des parties aériennes d'*Anvillea radiata* dans différents solvants; l'étude a montré que la partie aérienne de cette plante peut être considérée comme une source puissante d'agents antibactériens naturels et peut être exploitée pour développer des produits nutraceutiques et pharmaceutiques. Cette activité est principalement due aux composés bioactifs inhibiteurs de la croissance bactérienne. La partie aérienne d'*Anvillea radiata* contient divers composés chimiques (tels que les alcaloïdes, flavonoïdes, terpénoïdes, saponines, stérols, tanins, anthracénosides, émодols, anthraquinones).^{147, 148}

Dans le but d'évaluer l'effet antibactérien de certains produits hémisynthétisés *via* la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 sur les deux sesquiterpènes lactones majoritaires d'*Anvillea radiata* et de leurs dérivés, il nous a paru intéressant d'étudier leur activité sur des germes bactériens. Mais avant d'exposer nos résultats, nous donnons un bref aperçu sur les bactéries, les antibiotiques et les techniques de sensibilité bactérienne aux antibiotiques.

¹⁴⁴ Cowan M.M. Clinical microbiology reviews. 1999, 12 (4), 564-582.

¹⁴⁵ Bahorun T. AMAS. Food and Agricultural Research Council. Réduit. Mauritius. 1997.

¹⁴⁶ Bammou, M., Sellam, K., El-Rhaffari, L., Echchagadda, G., Ibjibijen, J. and Nassiri, L. *Science lib.* **2014**, 6 (140503).

¹⁴⁷ Djellouli, M., Moussaoui, A., Benmehdi, H., Ziane, L., Belabbes, A., Badraoui, M., Slimani, N. and Hamidi, N. *Asian journal of natural & Applied sciences.* **2013**, 2, 59-65.

¹⁴⁸ Lakhdar, M., Meriem, K. H., Larbi, B., Amina, R. and Aicha, S. *World Applied Sciences Journal.* **2013**, 26 (2), 165-171.

Au cours de cette étude, nous avons testé quatre souches bactériennes: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps*), *Staphylococcus aureus* (*St*) et *Enterococcus sp.* (*Et*).

I.2. Souches bactériennes

Les bactéries sont des organismes unicellulaires procaryotes, caractérisés par l'absence d'enveloppe nucléaire et d'organites. Elles sont environ 50 fois plus petites que les cellules animales; elles mesurent environ 1 µm. La plupart des bactéries possèdent une paroi glucidique à peptidoglycane. Leur forme peut être sphérique (cocci), en bâtonnet (bacilles), incurvée (vibrions), fusiforme ou spiralée (spirochètes). Les détails de leur structure ne sont visibles qu'en microscopie électronique.¹⁴⁹ Certaines bactéries peuvent être très utiles telle que leur utilisation dans les processus de traitement des eaux usées, dans l'agroalimentaire lors de la fabrication des yaourts ou du fromage et aussi dans la production industrielle de nombreux composés chimiques. Mais de nombreuses espèces bactériennes pathogènes sont alors à l'origine de beaucoup de maladies infectieuses¹⁵⁰ comme le choléra, la syphilis et la tuberculose.¹⁵¹

I.2.1. Les bactéries à Gram positif et négatif

Les bactéries à Gram positif ou négatif sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram.¹⁵² Les bactéries à Gram positif apparaissent alors mauves au microscope, tandis que les bactéries à Gram négatif apparaissent roses. La technique de coloration repose sur les caractéristiques membranaires et de paroi de la bactérie. La coloration au Gram est un facteur déterminant dans la taxonomie bactérienne.

I.2.1.1. Exemples de bactéries Gram positif

- ***Staphylococcus***: est un genre appartenant au groupe des cocci à Gram-positif, et il pousse en amas.¹⁵³ C'est un germe aérobie-anaérobie facultatif.¹⁵⁴ Les *staphylocoques* peuvent provoquer des abcès locaux. Ils font partie des bactéries pathogènes les plus résistantes et sont difficiles à éliminer de l'environnement humain. Ils sont à l'origine de nombreuses infections nosocomiales.

¹⁴⁹ Nauciel, C., and Vildé J.L. Bactériologie médicale, 2ème Ed. Masson. Paris. 2005, pp: 5-10.

¹⁵⁰ Mohamed, R, S., Abdelrahman, S, M., Ahmed, M, F. Expert Opin Ther Patents. 2012, 22, 3, 253-291.

¹⁵¹ Schaechter, M., Medoff, G., Eisenstein, B, I. Microbiologie et pathologie infectieuse. 1999, 2. Ed. de Boeck, Paris.

¹⁵² Cavallo, J.D., Mérens, A. Pathologie Biologie. 2008, 56, 300-4.

¹⁵³ Nauciel, C., Vildé, J.L. Bactériologie médicale. 2000, Masson. Ed. Paris.

¹⁵⁴ Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Monteil, H. Bactériologie clinique. 2000, 3. Ed. Ellipses, Paris.

- ***Streptococcus***: Ces bactéries poussent en chainettes de cocci analogues à des colliers de perles et sont anaérobies. Leur culture nécessite des milieux riches comme la gélose au sang. Les principaux streptocoques pathogènes sont hémolytiques, le plus important chez l'homme, est le groupe A. Les *streptocoques* de ce groupe sont responsables d'angines et d'autres infections sévères pouvant être à l'origine de complications importantes, telles que le rhumatisme articulaire aigu.¹⁵⁵

I.2.1.2. Exemples de bactéries Gram négatif

- ***Escherichia coli***: est une bactérie aérobie. Elle est essentiellement non pathogène mais comprend divers types de souches pathogènes qui ont évolué par acquisition de séquences d'ADN codant pour des facteurs et propriétés de virulence sur des îlots de pathogénicité.¹⁵⁶
- ***Bordetella***: Le genre *Bordetella* s'est enrichi au cours des dernières années de nouvelles espèces. Cependant, l'espèce *B. bronchiseptica* est responsable d'infections respiratoires chez un grand nombre de mammifères tels le porc (rhinite atrophique, bronchopneumonie), le chien (toux des chenils), le chat, l'homme surtout immunodéprimé. Les espèces *Bordetella avium* (coryza du dindon) et *Bordetella hinzii* sont responsables d'infections respiratoires chez les oiseaux. *Bordetella holmesii* est responsable de bactériémie chez l'homme. *Bordetella petrii* est la seule espèce de l'environnement.¹⁵⁷
- ***Pseudomonas aeruginosa*** : est un germe appartenant au groupe des bacilles à Gram négatif (mobiles, aérobies). Il pousse facilement sur les milieux usuels et se caractérise par la pigmentation bleu-vert de ces colonies. Ce germe est considéré comme germe-type des infections hospitalières ou nosocomiales.¹⁵⁴
- ***Salmonella*** : Les **salmonelles** forment un genre de protéobactéries appartenant à la famille des entérobactéries. Elles provoquent des maladies telles que la fièvre typhoïde et la fièvre paratyphoïde. La salmonellose est l'une des principales causes de toxoinfection alimentaire collective (TIAC) en France.¹⁵⁸

¹⁵⁵ Moulinier, C. Parasitologie et mycologie médicales : élément de morphologie et de biologie. 2003, Ed.Emi.

¹⁵⁶ Mainil, J., Ann .Méd. Vét. 2003, 147, 105-26.

¹⁵⁷ Cavallo, J.D., Mérens, A. Pathologie Biologie. 2008, 56, 300-4.

¹⁵⁸ Brown, J. H. « Theobald Smith 1859-1934 », J Bacteriol. 1935, 30, 1-3.

I.3. Antibiotiques

I.3.1. Définition

Les antibiotiques sont des molécules naturelles ou synthétiques qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Ils mettent en jeu des mécanismes d'action d'une grande diversité en relation avec la variété de leurs structures chimiques et de la pluralité des germes contre lesquels ils peuvent être appliqués. Ainsi Fuerst¹⁵⁹ les classe selon qu'ils :

- inhibent spécifiquement une trans- peptidase à la formation du glucane de la paroi bactérienne.
- provoquent l'arrêt de la synthèse des protéines.
- altèrent la membrane cytoplasmique et provoquent de la perméabilité.

I.3.2. Paramètres d'activité

L'activité d'un antibiotique sur le germe peut être définie par différentes méthodes connues :

- Le spectre d'activité
- La concentration minimale inhibitrice (CMI)
- La concentration minimale bactéricide (CMB)
- L'index thérapeutique sérique
- Le temps d'antibiotique utile.

La **CMI**: concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

La **CMB**: La plus faible concentration en agent capable d'entraîner la mort d'au moins 99,99% des bactéries d'un inoculum (< 0,01% de survivants).

¹⁵⁹ Robert Fuerst : Microbiologie du Clinique traduit et adapté par les éditeurs HRW. 1973.

I.4. Méthodes d'évaluation d'activité antimicrobienne

L'étude de la sensibilité d'une souche microbienne aux antibiotiques consiste à mettre la souche en présence des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de la culture microbienne. Il existe différentes méthodes¹⁶⁰ pour déterminer la sensibilité de la souche microbienne aux antibiotiques :

- La méthode de dilution en milieu solide ou gélosé.
- La méthode de la diffusion sur milieu gélosé (antibiogramme).
- La méthode de dilution en milieu liquide.

I.4.1. Méthode de dilution en milieu solide

Cette méthode consiste à incorporer l'antibiotique à une concentration donnée dans la gélose maintenue liquide à 42°C. Une série de boîtes de pétri est préparée avec des concentrations d'antibiotiques variant selon une progression géométrique de base de 2. Puis sont préparées les suspensions des différentes bactéries à examiner qui sont distribuées dans des microcupules métalliques ou encore ensemencées par strie ou par spot à la surface de chaque boîte.¹⁶⁰

I.4.2. Méthode de diffusion sur milieu gélosé (antibiogramme)

Cette méthode est réalisée par dépôt d'huiles essentielles, d'extraits ou de produit pur sur des disques de papier wattman de 6 mm de diamètre permettant une diffusion à l'intérieur de la gélose (Fig. 48).

Un volume de 1 ml de la suspension microbienne ajustée à 10^6 UFC/ml pour chaque souche bactérienne est versé par inondation dans les boîtes de pétri contenant 15 ml de gélose nutritive. Après 10 min de contact, le surplus est aspiré et éliminé. Les disques de papier imprégnés de 10 μ l d'huiles essentielles, d'extraits ou de produit pur de concentrations différentes ont été déposés à la surface de la gélose à raison de six disques par boîte. Des disques d'antibiotiques sont également placés dans une boîte de pétri comme contrôles positifs. En parallèle, des boîtes de pétri ensemencées par l'inoculum seul sont prises comme contrôle de la croissance des souches testées. Les boîtes de pétri sont laissées à température ambiante pendant 1h pour permettre la diffusion des produits testés dans la gélose puis incubées dans une étuve à 37°C pendant 24 h à 48 h.

¹⁶⁰ Seitz, L.E., Suling, W.J., Reynolds, R.C. *J. Med. Chem.* **2002**, 25, 45, 5604-6.

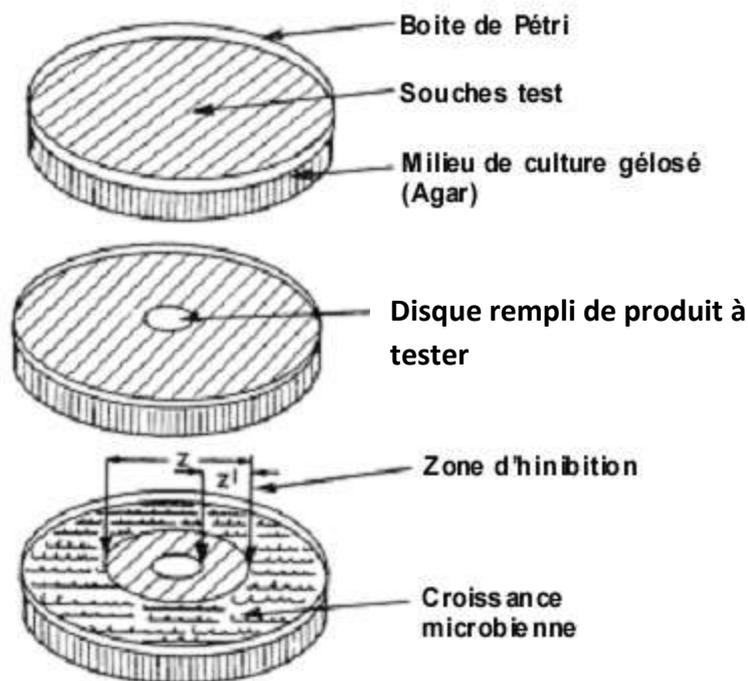


Figure 48: Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri

L'inhibition de la croissance bactérienne est indiquée par l'obtention d'un halo clair autour des disques; elle est mesurée en mm incluant le diamètre du disque.

La sensibilité est classée selon Ponce et *al.*¹⁶¹ comme suit:

- ⇒ Non sensible : Diamètre d'inhibition inférieur à 8 mm
- ⇒ Sensible : Diamètre d'inhibition de 9-14 mm
- ⇒ Très sensible : Diamètre d'inhibition de 15-19 mm
- ⇒ Extrêmement sensible : Diamètre d'inhibition supérieur à 20 mm

I.4.3. Méthode de dilution en milieu liquide (ou microdilution)

La méthode de dilution en milieu liquide permet de déterminer les paramètres (Concentration Minimale d'Inhibition, Concentration Minimale Bactéricide) d'inhibition de la croissance microbienne des extraits ou composés actifs. La concentration minimale bactéricide (CMB) est définie comme étant la concentration minimale de composés actifs ne laissant pas de bactéries survivantes après une incubation à 37 °C pendant 18 à 24 heures. Pour cette méthode les dilutions sont réalisées dans le milieu Mueller Hinton liquide (MH) dans des microplaques à 96 puits à fond en U ou plaque de microtitration.

¹⁶¹ Ponce, A.G., Fritz, R., del Valle, C.E. & Roura, S.I., - Technologie, 2003, 36: 679-684.

Cent microlitres de milieu MH sont mis dans les puits des microplaques (pour chaque composé testé, quatre souches sont testées et chacune dans une plaque) et sont additionnés de 100 μl de produit testé dissous dans l'éthanol. Par la suite, 100 μl de chaque puits sont prélevés et utilisés pour réaliser des dilutions au $\frac{1}{2}$. Pour le dernier puits 100 μl sont prélevés et jetés dans de l'eau de javel dans des conditions aseptiques. Les puits des colonnes 2 à 11 sont ensemencées par 10 μl de l'inoculum bactérien en présence du produit testé, alors que les puits de la colonne 1 représentent le témoin solvant et les puits de la colonne 12 symbolisent le témoin de croissance bactérienne dans lesquels 10 μL d'inoculum ont été ajoutés au milieu MH (Fig. 49).

Enfin, les microplaques sont mises à l'étuve pendant 24 heures à 37 °C. La lecture a été faite visuellement par observation du trouble bactérien et aussi par la mesure de la densité optique au lecteur de microplaque à 620 nm.

La CMI (concentration minimale d'inhibition) est déterminée visuellement et par mesure de la densité optique alors que la CMB est déterminée par un 2^{ème} ensemencement dans des boites de pétri gélosées stériles par la dose qui équivaut à la CMI, 2 fois la CMI et 4 fois la CMI.

Ainsi, la CMB correspondra à la concentration où il n'y a pas eu de croissance bactérienne remarquable.

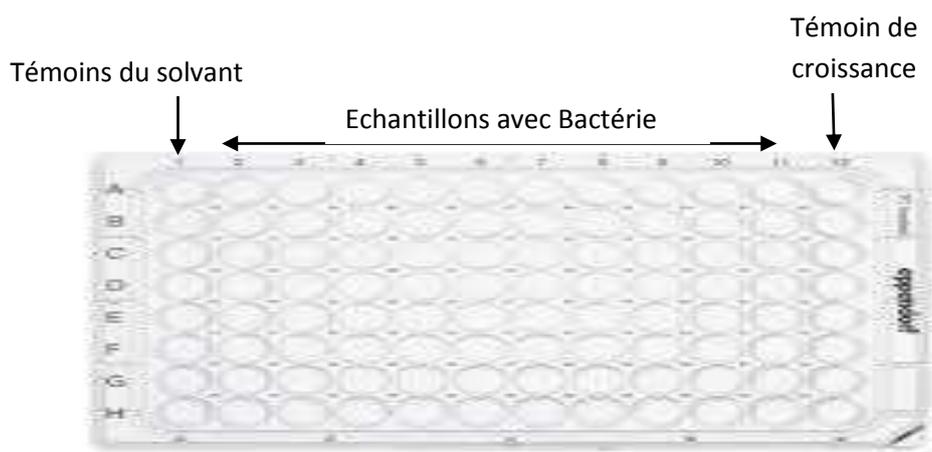


Figure 49: Aspect de la microplaque

II. Matériel et méthodes

II.1. Evaluation de l'activité antibactérienne

Le test d'évaluation de l'activité antibactérienne des produits testés: **1**, **5d**, **5e**, **5f**, **6a**, **6d**, **9a**, **9b**, **9d**, **11b**, **11d**, **11e**, **11f**, **12a**, **12d**, **15b**, **15d** et **15e** (Fig. 48) a été réalisé par deux méthodes:

- Par la méthode de diffusion sur milieu solide, dans une première étape pour sélectionner les produits hémisynthétisés ayant une activité importante.
- Dans la deuxième étape, par la méthode de dilution en milieu liquide, afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ainsi que les concentrations minimales bactéricides (CMB), des produits actifs.

II.2. Souches bactériennes utilisées

Les souches bactériennes, utilisées pour tester l'action des composés synthétisés, ont été choisies sur la base de leur appartenance à des groupes bactériens pathogènes et/ou incriminés dans le processus d'altération des aliments (Tableau 15). Une culture bactérienne de 24 h a été préalablement ensemencée, par la suite, une culture sur bouillon nutritif a été préparée à partir de cette culture sur milieu gélosé. Après 18h d'incubation les inocula de 10^5 - 10^6 UFC/ml ont été ajustés après dilution dans l'eau physiologique stérile.

Tableau 15: Liste des souches microbiennes testées

Souche	Gram	Code
<i>Escherichia coli (E. coli)</i>	Négatif	<i>CIP 54127</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa (Ps)</i>	Négatif	<i>CIP A22</i>
<i>Staphylococcus aureus (St)</i>	Positif	<i>CIP 53154</i>
<i>Enterococcus sp. (Et)</i>	Positif	<i>CIP 5855</i>

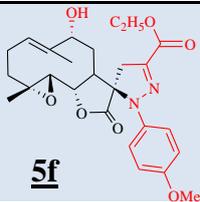
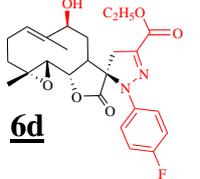
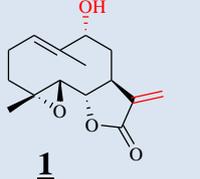
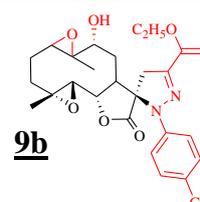
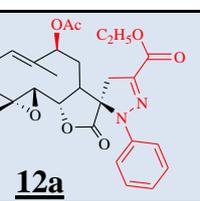
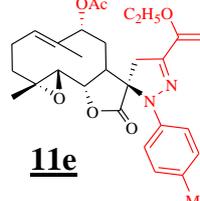
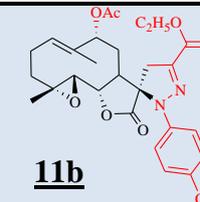
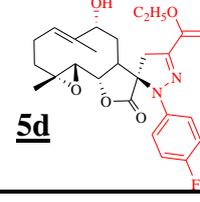
Les antibiotiques utilisés sont: la kanamycine 1000 µg (KM), l'oxacilline 5 µg (OC), le nitrofurantoïne 300 µg (NF), l'erythromycine 15 µg (EM), la ticarcilline/Acide clavulanique 85 µg (T/CA) et l'ampicilline 10 µg (AC).

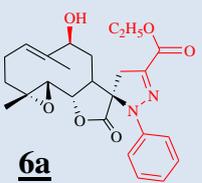
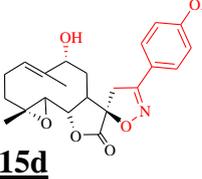
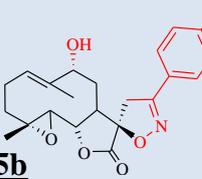
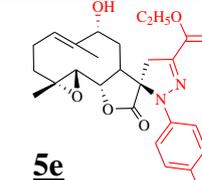
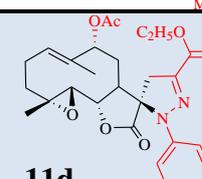
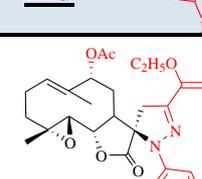
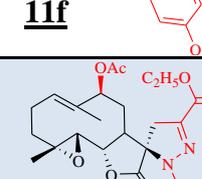
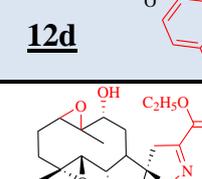
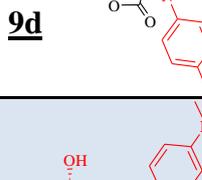
III. Résultats et discussion

III.1. Diamètre de la zone d'inhibition

Les résultats de l'activité antibactérienne in vitro des produits étudiés sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16: Diamètre (mm) de la zone d'inhibition des produits synthétisés en fonction de concentration (0.25, 0.5, 1, 2, 4mg/ml).

Produits	[mg/ml]	<i>E. coli</i>	<i>Ps</i>	<i>Et</i>	<i>St</i>
 5f	4	13.25 ±0.28	12 ±0.66	ND	9.33 ±0.76
	2	10.75 ±0.43	9.83 ±0.22		8.83 ±0.76
	1	10 ±1	9.41 ±0.11		8.16 ±0.76
	0.5	9.66 ±0.57	9.16 ±0.22		7.66 ±0.57
	0.25	9.33 ±0.57	9±0		7 ±0.86
 6d	4	12.33±0.57	12.5 ±0.33	NA	7.5 ±0
	2	11 ±0.86	11 ±0.66		7.33 ±0.57
	1	9.75 ±0	10 ±0.16		7.16 ±0.28
	0.5	10 ±0	9.5±0.33		6.66 ±0.57
	0.25	9 ±0	9.5±0.5		6.5 ±0
 1	4	NA	10.33 ±0.22	10.16 ±0.76	ND
	2		10.16 ±0.77	9.83 ±0.76	
	1		8.83 ±0.22	9.66 ±0.57	
	0.5		8.25±0.75	9.33±0.57	
	0.25		8.16±1.22	8.83±0.76	
 9b	4	12.66 ±0.57	ND	ND	ND
	2	10.66 ±0.57			
	1	9.66± 0.57			
	0.5	9.66±0.57			
	0.25	7.66±0.57			
 12a	4	11.5±05	10.83±0.28	ND	ND
	2	9.66±0.57	8.5±0.22		
	1	9±0	7.83±0.29		
	0.5	7.66±0.28	7.66±0.14		
	0.25	6.83±0.28	6.91±0.25		
 11e	4	NA	ND	11.17±0.76	9.33±057
	2			10.17±0.29	9±0
	1			10.00±1.00	8.66±0.57
	0.5			7.67±0.58	8±1
	0.25			7.33±0.58	7.33±0.57
 11b	4	10.58±0.38	12.33±0.57	ND	ND
	2	8.5±0.5	9.16±0.76		
	1	8.25±0.25	8.5±0.86		
	0.5	8.08±0.52	8.33±0.57		
	0.25	8±0.5	7.66±0.57		
 5d	4	NA	9.58±0.38	9.83±0.28	ND
	2		8.91±0.52	9.66±0.57	
	1		8.66±0.57	9.5±0.5	
	0.5		8.33±0.57	9.33±0.57	
	0.25		7.66±0.57	8.83±0.28	

 6a	4	9.33±0.62	ND	10.67±0.58	ND
	2	8.33±0.28		10.50±0.87	
	1	7.33±0.57		9.33±0.58	
	0.5	6.66±0.28		9.33±0.58	
	0.25	6.5±0		8.83±0.76	
 15d	4	NA	ND	ND	9±1
	2				8.5±0.5
	1				8.33±0.57
	0.5				8.16±0.28
	0.25				8±0
 15b	4	ND	ND	10.67±0.57	10.5±0.5
	2			10.5±0	8.66±0.57
	1			10±0	7.83±0.28
	0.5			9.83±0.28	7.5±0
	0.25			9.5±0.5	7.33±1.25
 5e	4	ND	ND	12.67±0.58	ND
	2			9.33±0.58	
	1			9.17±0.29	
	0.5			8.67±0.58	
	0.25			8.33±0.58	
 11d	4	ND	11.33±0.57	10.5±0.28	NA
	2		9.66±0.22	10±9.5	
	1		8.91±0.88	9.5±0	
	0.5		8.66±0.94	8.67±0.57	
	0.25		8.25±0.25	7.83±0.5	
 11f	4	ND	10.67±0.44	NA	NA
	2		9.83±0.22		
	1		9.67±0.44		
	0.5		9.33±0.89		
	0.25		8.67±0.44		
 12d	4	9±0	11.17±0.76	ND	ND
	2	8.66±0.28	9.33±0.76		
	1	8.5±0.5	9.00±0.5		
	0.5	7.5±0.5	8.67±0.28		
	0.25	7±0	8.33±0.57		
 9d	4	9.67±0.57	ND	ND	8.67±0.57
	2	8.5±0			8.5±0.5
	1	8.17±0.28			8.17±0.28
	0.5	7.5±0.5			8±0
	0.25	7±0			7.33±0.57
 15e	4	10.67±0.57	ND	10.17±0.28	ND
	2	9.33±0.57		9.33±0.57	
	1	9±0		9.17±0.28	
	0.5	8±0.5		8.33±0.57	
	0.25	7.33±0.28		8.00±0	

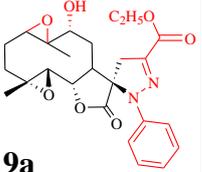
 9a	4	ND	9.83±0.57	13.17±0.76	10±0
	2		9±0.5	10.5±0.5	9±0
	1		8.5±0	10.17±0.76	8.67±0.28
	0.5		8.17±0.28	8.33±0.57	8.33±0.57
	0.25		8±0	7.67±0.28	6.83±0.28

Tableau 17: Effet des antibiotiques sur la croissance de quatre souches bactériennes exprimée par le diamètre de la zone d'inhibition en mm

	EM	T/CA	NF	AC	OC	KM
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	25	24	20	24	24
<i>Enterococcus sp.</i>	-	-	-	-	-	26

* **EM:** Erythromycin 15 µg; **T/CA:** Ticarcillin/Clavulanic Acid 85 µg; **NF:** Nitrofurantoin 300 µg; **AC:** Ampicillin 10 µg; **OC:** Oxacillin 5 µg et **KM:** Kanamycin 1000 µg, **ND** : non déterminé, **NA:** non actif.

Les substances testées ont montré un effet inhibiteur de la croissance des souches bactériennes utilisées, ainsi ces résultats nous révèlent que les produits **11e**, **15d** et **9d** n'ont manifesté qu'une faible activité antibactérienne surtout sur « *Staphylococcus aureus* » testés en comparaison aux antibiotiques utilisés comme témoins positifs, cependant les produits **5f**, **6a**, **6d**, **11b** et **15e** ont montré une activité antibactérienne importante, sur *Escherichia coli*, leur effet est plus fort que celui des témoins antibiotiques.

III.2. Détermination de CMI et CMB en microplaque

Afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB) des produits testés, nous avons utilisé la méthode de dilution en milieu liquide en plaque de microtitration à 96 puits.

Comme pour la méthode de dilution en milieu solide, cette méthode consiste à mettre un inoculum bactérien au contact de concentrations décroissantes de la substance à tester, selon une dilution en série de raison ½. L'inoculum bactérien est distribué de façon égale dans les puits de plaque contenant la substance à tester. Après incubation, la CMI est indiquée par le puits qui contient la plus faible concentration de substance où aucune croissance n'est visible. La CMB est définie comme étant la concentration minimale de composé ne laissant pas de bactéries survivantes après incubation à 37 °C pendant 24 heures.

Au cours de ce test, 10 concentrations des produits ont été préparées de 1 mg/ml à $5 \cdot 10^{-4}$ mg/ml. 100 μ l de chaque dilution sont ensuite ajoutés à 100 μ l de milieu Mueller-Hinton et 10 μ l de suspension bactérienne à 10^5 UFC.ml⁻¹. Les concentrations finales en produits s'échelonnent de 1 mg/ml à $5 \cdot 10^{-4}$ mg/ml.

Après incubation des plaques pendant 24 heures à 37°C, la lecture des résultats est effectuée en repérant l'existence ou non d'un trouble dans un puits ce qui indique la présence ou l'absence de croissance bactérienne (Fig. 50). La CMI se situe au niveau du dernier puits où une absence de croissance est observée. 10 μ l de réactif 2,3,5- Triphényltétrazolium chloride (chlorure de triphényltétrazolium (TTC), souvent appelé chlorure de tétrazolium, est un indicateur rédox couramment utilisé en biochimie et en biologie moléculaire afin notamment de mettre en évidence la respiration cellulaire) est ajouté à chaque puits afin de vérifier toute croissance bactérienne et confirmer la CMI observée précédemment (Fig. 51).

Pour déterminer la CMB, on prélève 100 μ l des puits contenant la CMI, deux fois la CMI et quatre fois la CMI qu'on ensemence dans des boîtes de pétri contenant du milieu de culture solide (MHA). Après 24 heures d'incubation (Fig. 52), la CMB est déterminée par la plus faible concentration où aucune croissance bactérienne n'est observée à la surface de la gélose.

L'efficacité antibactérienne des produits testés est déterminée par le pouvoir antibactérien qui est obtenu à travers le rapport CMB/CMI de chaque composé et qui informe sur la capacité bactéricide ou bactériostatique. En effet, lorsque ce rapport est inférieur ou égal à 4, le composé est dit bactéricide alors que s'il est supérieur à 4, le composé est dit bactériostatique.¹⁶²

¹⁶² Jacob B., Baba-Moussa F., Agossou Noumavo P., Ahouandjinou H., Adéoti K., Métognon I., Akpagana K., Mansourou M., DjimonGbénou J., Toukourou F. & Baba-Moussa L. *European Scientific Journal*. **2016**, édition vol.12, No.27 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.

Les résultats du test de l'activité antibactérienne des différents composés ainsi que le témoin positif pour les bactéries sont représentés dans les tableaux 18, 19, 20 et 21.

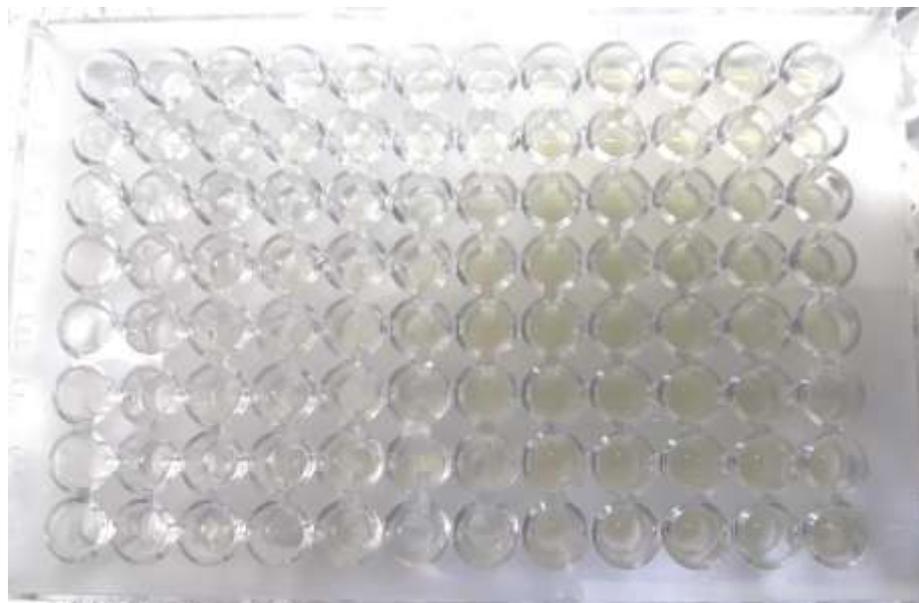


Figure 50: Schéma représentant la préparation de microplaques (96 puits) permettant de déterminer la CMI des produits testés.

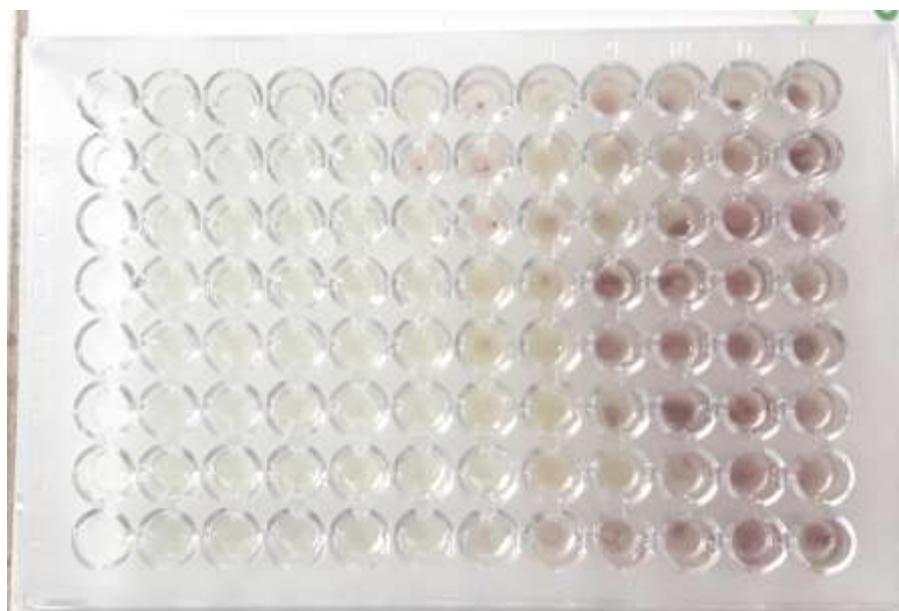


Figure 51: Microplaque après pulvérisation avec TTC.



Figure 52: Schéma d'une boîte de pétri pour déterminer la CMB.

Tableau 18: Effet des produits testés sur *E. coli*: détermination de la CMI et de la CMB ($\mu\text{g/ml}$).

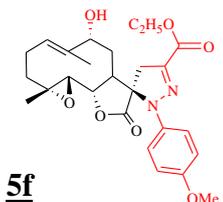
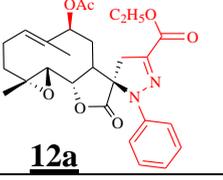
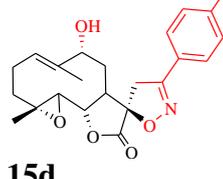
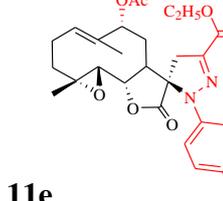
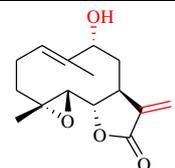
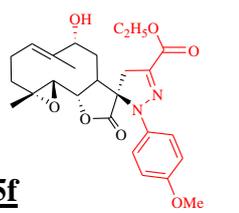
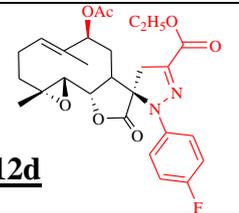
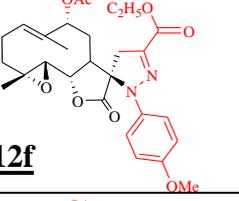
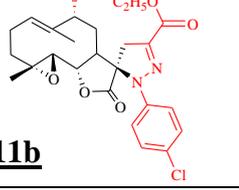
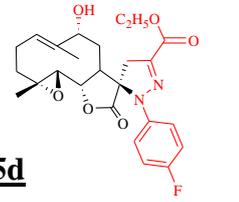
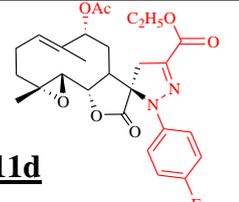
Produits	<i>Escherichia coli</i>		
	CMI	CMB	CMB/CMI
 5f	250	250	1
 12a	250	500	2
 15d	125	250	2
 11e	125	250	2
Amoxicilline	210	210	1

Tableau 19: Effet des produits sur *P. aeruginosa*: détermination de la CMI et de la CMB (µg/ml).

Produits	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	CMI	CMB	CMB/CMI
<u>1</u> 	60	125	2.08
<u>5f</u> 	30	60	2
<u>12d</u> 	60	125	2.08
<u>12f</u> 	30	60	2
<u>11b</u> 	15	30	2
<u>5d</u> 	30	125	4.17
<u>11d</u> 	60	125	2.08

<p>12d</p>	60	125	2.08
<p>9a</p>	125	250	2
<p>9d</p>	60	125	2.08
Amoxicilline	110	210	1.91

Tableau 20: Effet des produits testés sur *Enterococcus sp.*: détermination de la CMI et de la CMB ($\mu\text{g/ml}$).

Produits	<i>Enterococcus sp.</i>		
	CMI	CMB	CMB/CMI
<p>6a</p>	250	250	1
<p>12f</p>	250	250	1
<p>5d</p>	250	1000	4
<p>11d</p>	125	125	1

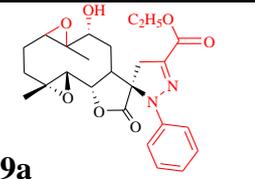
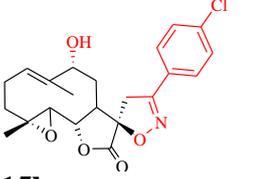
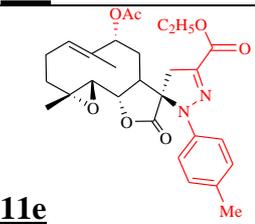
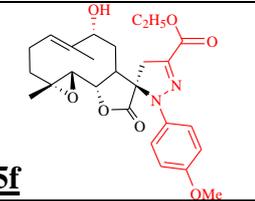
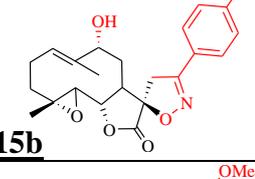
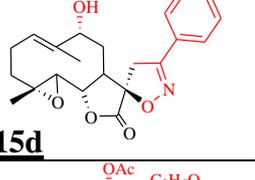
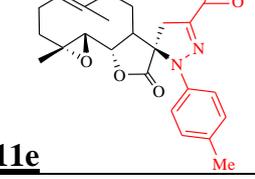
 <p>9a</p>	250	250	1
 <p>15b</p>	500	500	1
 <p>11e</p>	250	250	1
Amoxicilline	110	110	1

Tableau 21: Effet des produits sur *S. aureus*: détermination de la CMI et de la CMB ($\mu\text{g/ml}$).

Produits	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	CMI	CMB	CMB/CMI
 <p>5f</p>	250	250	1
 <p>15b</p>	250	250	1
 <p>15d</p>	250	250	1
 <p>11e</p>	125	125	1
Amoxicilline	50	50	1

D'après les tableaux, nous constatons que:

- ✓ Les produits **11e** et **15d** montrent une valeur de CMI de l'ordre de **125 µg/ml** qui est plus faible que celle obtenue avec l'amoxicilline (**210 µg/ml**) vis-à-vis de la souche microbienne *Escherichia coli*.
- ✓ Les produits **5d**, **5f** et **12f** montrent une valeur de CMI de l'ordre de **30 µg/ml** qui est plus faible que celle obtenue aussi bien avec le produit naturel **1** (**60 µg/ml**) qu'avec l'amoxicilline (**112 µg/ml**) vis-à-vis de la souche microbienne *Pseudomonas aeruginosa*. Le produit **11b** présente une valeur de CMI de l'ordre de **15 µg/ml** qui est plus faible que celle obtenue avec l'amoxicilline (**112 µg/ml**) vis-à-vis de la souche microbienne *Pseudomonas aeruginosa*.

L'observation des résultats permet de déterminer une variabilité très significative concernant le pouvoir antibactérien pour chacune des souches testées. En premier lieu, l'effet bactéricide est observé plus chez les bactéries gram⁺ que chez les gram⁻. De plus il est remarquable que la plupart des produits hémisynthétisés ont un effet bactéricide, alors que le produit **5d** a un effet bactériostatique selon le type de souche bactérienne.

IV. Conclusion

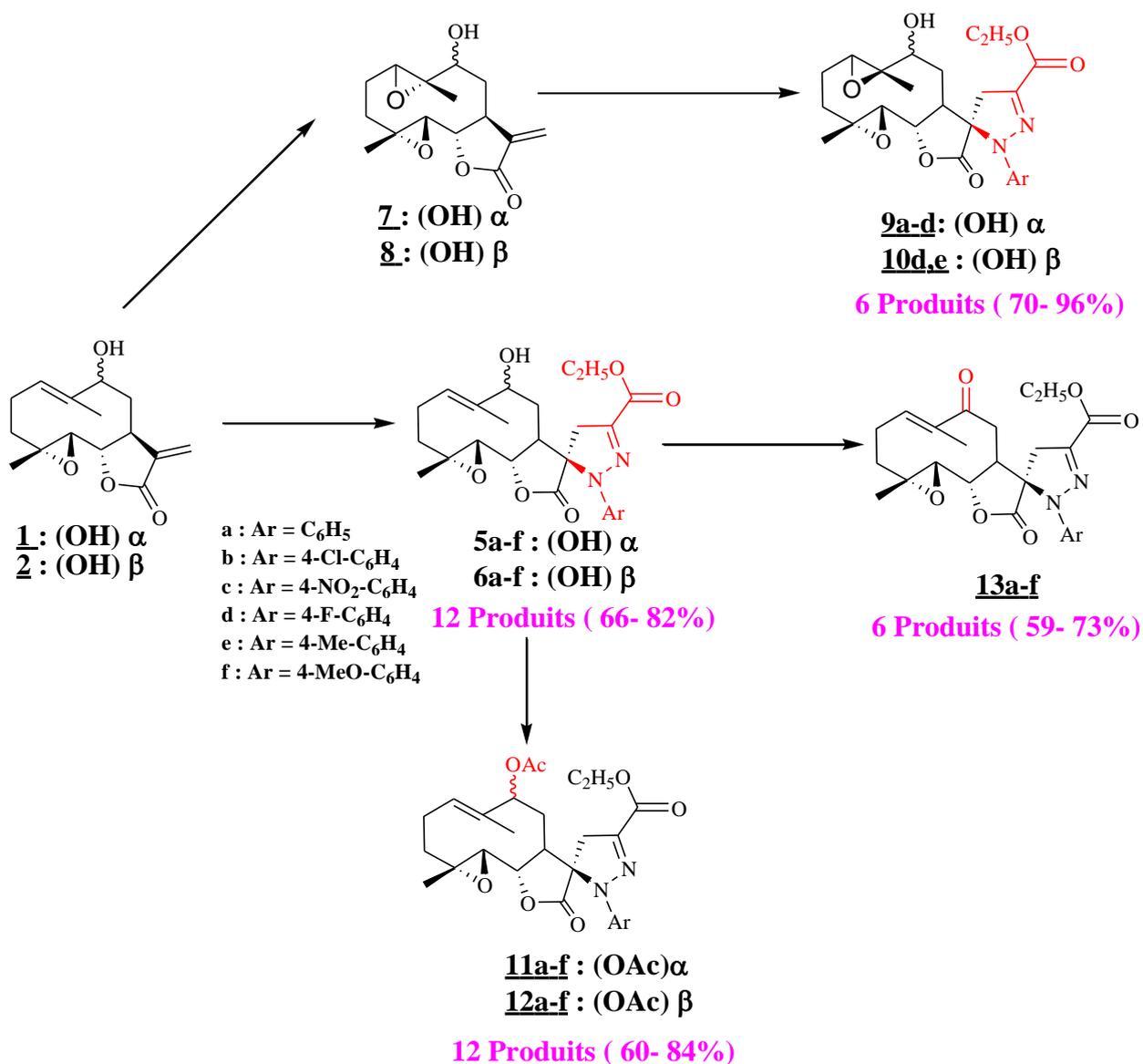
Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à évaluer l'activité antibactérienne de quelques nouveaux dérivés obtenus par des modifications structurales apportées sur la double liaison exocyclique, la double liaison endocyclique ou bien la transformation de la fonction hydroxyle du 9-hydroxyparthénolide. Les composés testés ont montré un effet important contre les quatre souches bactériennes étudiées soit par la méthode de diffusion sur disque ou bien par la méthode de microdillution avec des valeurs du rapport CMB/CMI sont inférieures à 4. Ainsi, nous avons constaté que les composés **11b**, **5f**, **12f** et **5d** présentent une activité très intéressante vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas aeruginosa*.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

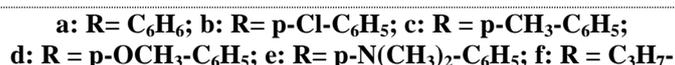
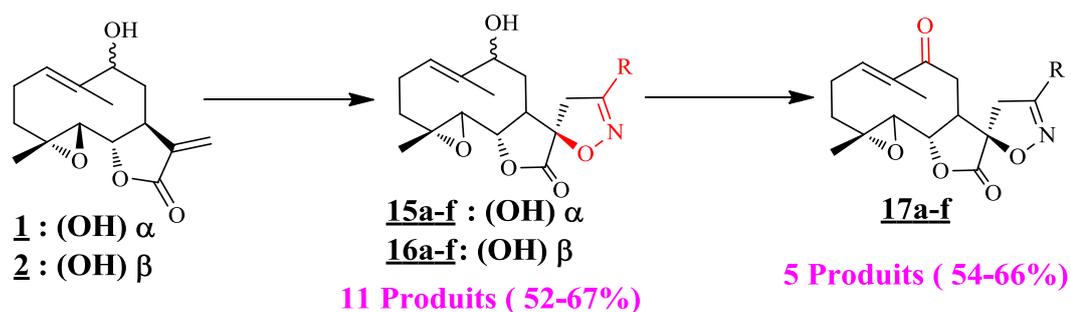
Nous avons présenté au cours de ce travail, une contribution à la valorisation d'une plante aromatique et médicinale de la flore marocaine. Cette plante endémique spontanée du Sahara est largement utilisée en médecine traditionnelle. Nos essais de valorisation ont été focalisés sur l'hémisynthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés synthétisés.

Le premier chapitre de ce mémoire a été consacré d'une part, à des rappels bibliographiques concernant une étude botanique d'*Anvillea radiata* suivie d'une étude phytochimique et des activités biologiques de ses constituants. D'autre part, nous avons décrit la méthode d'extraction et de purification des lactones sesquiterpéniques: 9 α -hydroxyparthenolde et le 9 β -hydroxyparthénolide qui sont les constituants majeurs de l'extrait d'acétate d'éthyle d'*Anvillea radiata*.

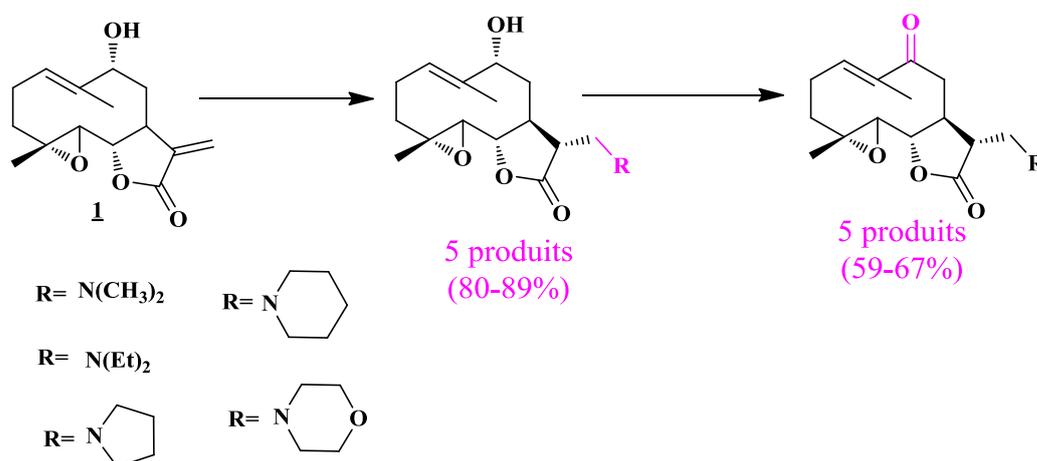
Le deuxième chapitre est consacré à un aperçu bibliographique sur les pyrazolines, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires et l'élaboration des précurseurs des nitrilimines utilisés dans notre travail ainsi qu'une étude de leur réactivités et leur préparations. Aussi, nous avons réalisé les réactions de cycloaddition [3+2] par action de *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimine sur les deux substrats. Ce qui nous a permis de synthétiser une librairie de nouveaux cycloadduits de type spiropyrazolines avec de bons rendements. On constate que cette réaction est régiosélective car la double liaison exocyclique est plus réactive que la double liaison endocyclique quelque soit la quantité de dipôles utilisée et stéréosélective car on obtient toujours un seul produit. Nous avons par la suite transformé ces cycloadduits à d'autres dérivés de germacranolides en utilisant des réactions classiques telles que: les réactions d'acylation, d'époxydation et d'oxydation du groupe hydroxyle en position 9. Ces dernières ont été réalisées avec de très bons rendements.



Le troisième chapitre de ce mémoire, a été consacré, d'une part, à une étude bibliographique concernant l'intérêt thérapeutique des isoxazoles et des oxydes de nitrile (réactivité et préparation) ainsi que l'élaboration de ces dipôles. D'autre part, l'action des oxydes de nitrile sur le 9 α -hydroxyparthénolide, nous a donné un accès à de nouveaux hétérocycles de type spiro-isoxazoles avec de bons rendements. La réaction est toujours régiosélective et stéréosélective. Afin de trouver des produits à haute valeur ajoutée nous avons réalisé l'oxydation du groupe hydroxyle en position 9. Ce qui nous a permis de préparer une librairie de 18 produits.



Le chapitre quatre a fait l'objet de l'étude de la réactivité de la double liaison exocyclique C11-C13 du 9 α -hydroxyaparthénolide vis-à-vis les amines secondaires qui a donné l'accès à des 13-amino-9 α -hydroxyaparthénolides. En effet, nous avons étudié l'addition de Michael d'une série d'amines secondaires aliphatiques ou bien cycliques sur le cycle lactonique α - β -insaturé du produit **1**, nous avons démontré que quelque soit la nature ou la quantité de l'amine utilisée, l'addition est régio-et stéréosélective et donne toujours les produits de configuration (*R*) avec de très bons rendements. Ensuite, nous avons envisagé de créer un nouveau centre accepteur de Michael par oxydation de l'alcool allylique ce qui nous a permis d'élaborer d'autres nouveaux produits avec des rendements compris entre de 59 et 67%.



Les structures de ces produits sont élucidées à base de RMN et sont aussi confirmées par une étude cristallographique aux rayons-X des monocristaux des hétérocycles.

Nous avons achevé notre travail par une étude d'activité antibactérienne de quelques composés hétérocycliques synthétisés sur quatre souches bactériennes pathogènes. Cette étude a été réalisée au laboratoire de Recherche en Développement Durable et Santé

(LRDDS) de la FST de Marrakech. Ces tests nous ont permis de conclure que la plupart des produits ont présenté une activité antimicrobienne intéressante.

En perspective d'avenir, nous comptons continuer notre travail par une étude d'activité antitumorale de certains composés obtenus, dans l'espoir de trouver des molécules bioactives. Ensuite, Il nous serait souhaitable aussi, de reprendre les réactions d'ouverture-réarrangement de ces produits vis-à-vis des acides de Lewis et de Brønsted, afin de préparer des composés ayant des structures homologues à celles des molécules biologiquement actives et d'étudier l'activité des produits synthétisés.

PARTIE
EXPERIMENTALE

I. Généralités

✓ Le suivi des réactions est réalisé par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à $\lambda = 254$ nm puis par un traitement chimique adéquat : Immersion rapide dans une solution d'acide phosphomolybdique et chauffage.

✓ Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh), tous les solvants utilisés ont été fraîchement distillés.

✓ Les spectres de masse (MS) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer Sciex de type API300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution Dichlorométhane puis ionisés par la technique d'ionspray (IS), en mode positif.

✓ Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés avec un spectromètre haute résolution Varian MAT 311 (EI) à l'Institut de Chimie Organique et Analytique à l'université d'Orléans.

✓ Les spectres de RMN ont été réalisés à température ambiante (25 °C) sur des appareils Brüker AC 300MHz à la Faculté des Sciences Semlalia Marrakech, 400 MHz à l'Institut de Chimie Organique et Analytique à l'université d'Orléans, laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB) de l'Université Paul Sabatier (UPS) de Toulouse et le Laboratoire Conception, Extraction et Synthèse de Molécules Antalgiques, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (UMR 6296) de l' Université Clermont Auvergne, (France). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthysilane SiMe_4 comme référence interne et le CDCl_3 comme solvant. La multiplicité des signaux observés est indiquée par les lettres : singulet (s), doublet (d), triplet (t), doublet dédoublé (dd), doublet dédoublé de dédoublet (ddd), quadruplet dédoublé (qd), massif (m).

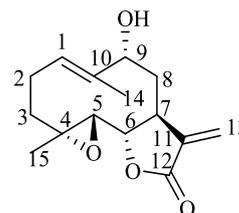
✓ les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil PERKIN – ELMER modèle 1600. Les produits étant dispersés en phase solide dans KBr au centre d'analyse à la Faculté des Sciences Semlalia Marrakech.

✓ Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi510.

La nomenclature adoptée pour les produits hémisynthétisés a été effectuée en utilisant le logiciel chemDraw office 2010.

Ces indications expérimentales sont valables pour tous les chapitres.

(1aR,6R,7aS,10aS,10bS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-8-méthylène-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 1:



C₁₅H₂₀O₄

MM=264 g/mol

Aspect: solide blanc

P. F = 141-142 °C (AcOEt)

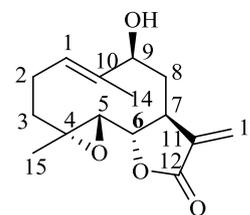
IR (KBr; ν cm⁻¹): 3431 ν (O-H) large, 1766 ν (C=O), 1655 ν (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.08 (d, *J*_{13a/7} = 4 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*_{13b/7} = 4 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.83 (CO), 141.37 (C), 138.10 (C), 121.10 (CH), 120.64 (CH₂), 82.36 (CH), 70.54 (CH), 66.22 (CH), 61.69 (C), 37.85 (CH), 37.66 (CH₂), 36.28 (CH₂), 23.52 (CH₂), 17.41 (CH₃), 16.59 (CH₃).

S.M (ESI⁺): m/z = 265 [M+H]⁺.

(1aR,6S,7aS,10aS,10bS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-8-méthylène-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 2



Aspect : solide blanc

P. F = 150-152 °C (AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.27 (d, $J_{13a/7}$ = 4.1 Hz, 1H), 5.62 (d, $J_{13b/7}$ = 4.1 Hz, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.83 (dd, $J_1 = J_2$ = 12 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 6.25, 7.5, 8.1 Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 6.25, 7.5, 8.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22-1.24 (m, 1H).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.89 (CO), 140.03 (C), 137.82 (C), 122.11 (CH₂), 121.55 (CH), 82.71 (CH), 71.64 (CH), 66.85 (CH), 61.76 (C), 37.85 (CH), 37.83 (CH₂), 36.54 (CH₂), 23.82 (CH₂), 17.60 (CH₃), 16.76 (CH₃).

S.M (ESI⁺): m/z = 265 [M+H]⁺.

II. Synthèse des dipôles-1,3

II.1. Synthèse des précurseurs des nitrilimines

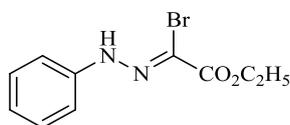
II.1.1. Synthèse des précurseurs des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines 4a-f

Synthèse des arylhydrazono- α -acétoglyoxylates d'éthyle 3a-f

On dissout 100 mmoles d'aniline para substituée dans un mélange de 50 ml d'eau distillée et 25 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution obtenue est refroidie par addition de glace puis traitée par 100 mmoles de nitrite de sodium dissout dans 15 ml d'eau distillée. La solution du sel de diazonium formé est versée rapidement dans un mélange contenant 100 mmoles d'acétylacétate d'éthyle, 75 ml d'éthanol, 335 mmoles d'acétate de sodium et 500 ml d'eau glacée. Le mélange réactionnel est ensuite agité mécaniquement pendant 4 heures pour donner un solide qui est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

Synthèse des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle **4a-f**

Une solution de 37 mmoles de brome dissoute dans 10 ml d'acide acétique est ajoutée à un mélange de 50 ml d'acide acétique, 27 ml d'anhydride acétique, 90 mmoles d'acétate de sodium et 37 mmoles d'hydrazone **3a-f**, préparée précédemment, pendant une durée de 45 minutes à une température comprise entre 0 et 5°C. Après l'addition, la solution est versée dans 400 ml d'eau distillée, agitée pendant une heure puis abandonnée à 0°C pendant une nuit. Le solide formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-phénylhydrazono)acétate 4a

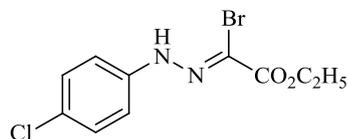
Rdt = 63%

C₁₀H₁₁BrN₂O₂
MM = 270 g/mol

PF = 141-143 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8.61 (s, 1H, NH), 8.25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 7.32 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 6.62 (m, 1H, **H-ar**), 4.42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, **CH₂O**), 1.42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH₃**).

RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 159,0 (C=O), 154,7 (C_q, C=N), 146,7 (C_q, C_{ar}), 129,3 (2x **CH_{ar}**), 118,5 (**CH_{ar}**), 115,3 (2x **CH_{ar}**), 63,3 (**CH₂**), 14,1 (**CH₃**).

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-(4-chlorophényl)hydrazono)acétate 4b

Rdt = 74 %

C₁₀H₁₀BrClN₂O₂
MM = 304 g/mol

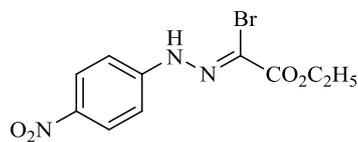
PF = 128-130 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,38 (s, 1H, NH), 8,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 4,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, **CH₂O**), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH₃**).

RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 159,48 (C=O), 140,03 (C_q, C=N), 129,51 (2x **CH_{ar}**),

128,2(C_q, C_{ar}), 115,8 (2x CH_{ar}), 110,5 (C_q, C_{ar}), 63,0 (CH₂), 14,2 (CH₃).

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-(4-nitrophényl)hydrazono)acétate 4c



C₁₀H₁₀BrN₄O₄

MM = 315 g/mol

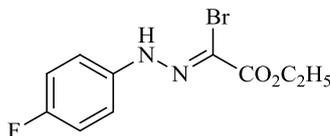
Rdt = 85 %

PF = 199-201 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,61 (s, 1H, NH). 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-ar), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-ar), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂O), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 159,0 (C=O).146,4 (C_q, C=N), 143,0 (C_q, C_{ar}), 125,9 (2x CH_{ar}), 114,3 (2x CH_{ar}), 114,0 (C_q, C_{ar}), 63,5 (CH₂), 14,2 (CH₃).

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-(4-fluorophényl)hydrazono)acétate 4d



C₁₀H₁₀BrFN₂O₂

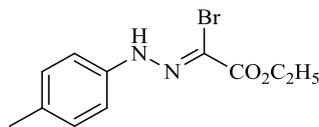
MM = 288 g/mol

Rdt = 62 %

PF = 92-94°C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,35 (s, 1H, NH), 7,21-7,18 (m, 2H, H-ar), 7,06-7,02 (m, 2H, H-ar), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂O), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 160,4 (C=O),158,0 (C=N), 155,9 (d, J = 250.9 Hz,, C_{ar}), 137,9 (d, J = 2.6 Hz, C_{ar}), 116,3 (d, J = 8.2 Hz, 2x CH_{ar}), 116,2 (d, J = 22.7 Hz, 2x CH_{ar}), 63,2 (CH₂O), 14,5 (CH₃).

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-(p-tolyl)hydrazono)acétate 4e

Rdt = 80 %

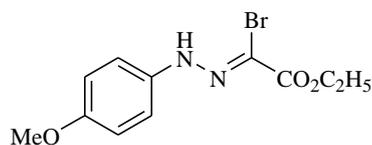
 $C_{11}H_{13}BrN_2O_2$

MM = 284 g/mol

PF = 92-94 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,61 (s, 1H, NH), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 4,42 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, **CH₂O**), 2,37 (s, 3H, **CH₃**), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH₃**).

RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 161,0 (C=O), 146,4 (C_q, C=N), 143,7 (C_q, C_{ar}), 130,2 (2x **CH_{ar}**), 127,7 (C_q, C_{ar}), 115,3 (2x **CH_{ar}**), 63,5 (**CH₂O**), 20,9 (**CH₃**), 14,1 (**CH₃**).

(Z)-éthyl 2-bromo-2-(2-(4-méthoxyphényl)hydrazono)acétate 4f

Rdt = 80 %

 $C_{11}H_{13}BrN_2O_3$

MM = 300 g/mol

PF = 103-105 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8,60 (s, 1H, NH), 6,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 6,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-ar**), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, **CH₂O**), 3,73 (s, 3H, **OCH₃**), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH₃**).

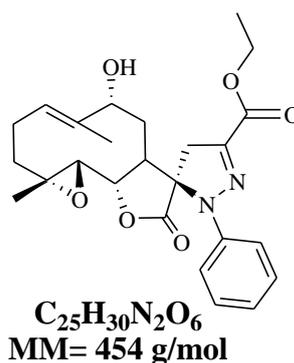
RMN¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 161,0 (C=O), 154,0 (C_q, C=N), 152,4 (C_q, C_{ar}), 139 (C_q, C_{ar}), 116,1 (2x **CH_{ar}**), 114,9 (2x **CH_{ar}**), 63,5 (**OCH₂**), 56,5 (**OCH₃**), 14,3 (**CH₃**).

II.1.2. Préparation des composés 5a-f et 6a-f

À une solution de 0,5 g (1,89 mmol) d'hydroxyparthénolide 9 α ou 9 β dans 30 ml de dichlorométhane, on a ajouté 1,2 équivalent de dérivés de N-phénylhydrazono α -bromoglyoxylate d'éthyle en présence de 0,3 équivalent de carbonate de césium (Cs₂CO₃). Le

mélange est laissé sous agitation pendant 3 h à température ambiante, puis traité avec 20 ml d'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane (3 × 30 ml). Le résidu obtenu après séchage et évaporation du solvant a été chromatographié sur du gel de silice en éluant avec de l'acétate d'hexane-éthyle, ce qui nous a permis d'obtenir **5a-f** et **6a-f** avec un bon rendement.

**(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-phényl
2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-
8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **5a****



Rd = 70 %

Aspect: solide blanc

P. F = 216-218 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

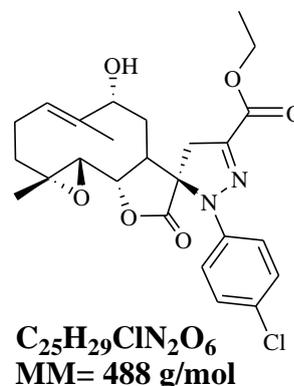
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 7.45-7.35 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.6-3.5 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.17- 3.15 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.72-2.68 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.8-2.10 (m, 5H), 1.5 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 8.3 Hz, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 175.70 (CO), 162.24 (CO), 144.29 (C=N), 140 (C_{ar}), 138 (C), 130.30 (2 x CH_{ar}), 125.36 (CH), 121.18 (CH_{ar}), 120.50 (2 x CH_{ar}), 84.01 (CH), 77.12 (C_q), 70.54 (CH), 70.44 (CH), 67.41 (CH₂), 62.00 (C), 46.48 (CH₂), 45.29 (CH), 37.26 (CH₂), 33.46 (CH₂), 23.81 (CH₂), 17.20 (CH₃), 16.53 (CH₃), 14.38 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₁N₂O₆: 455.2177, masse mesurée: 455.2187.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)-2'-(4-chlorophényl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 5b



Rd = 78 %

Aspect: solide blanc

P. F = 89-91°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

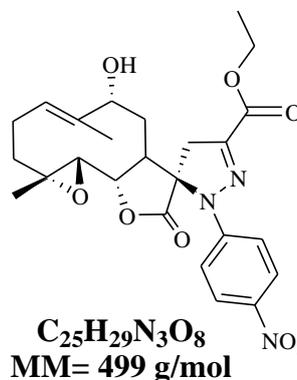
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 7.48-7.37 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 4.08-3.89 (m, 2H), 3.77-3.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 19.1, 7.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02-1.15 (m, 4H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 172.05 (CO), 159.34 (CO), 139.79 (C_q, C=N), 138.73 (C_{ar}), 135.94 (C_q), 127.93 (2 x CH_{ar}), 126.05 (CH), 118.75 (C_{ar}), 118.00 (2 x CH_{ar}), 81.46 (CH), 74.05 (C), 67.24 (CH), 64.32 (CH), 59.64 (CH₂), 59.27 (C), 44.47 (CH₂), 41.27 (CH), 34.34 (CH₂), 30.94 (CH₂), 21.02 (CH₂), 14.98 (CH₃), 14.54 (CH₃), 12.47 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀ClN₂O₆: 489.1787, masse mesurée: 489.1797.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-1a,5-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 5c



Rd = 67 %

Aspect: solide blanc

P. F = 100-102 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

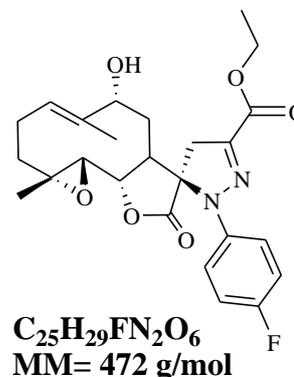
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.32 (d, J = 16 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16 Hz, 2H), 5.42 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, J = 16, 8.33 Hz), 3.89 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.92 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.1-1.95 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.32-1.30 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.62 (CO), 160.99 (CO), 147.79 (C, C=N), 143.26 (C_{ar}), 142.96 (C_{ar}), 138.00 (C_q), 126.75 (2 x CH_{ar}), 120.93 (CH), 115.19 (2 x CH_{ar}), 84;13 (CH), 74.64 (C), 69.35 (CH), 65.73 (CH), 62.84 (CH₂), 60.22 (C), 48.34 (CH₂), 36.69 (CH₂), 35.07 (CH₂), 23.33 (CH₂), 17.16 (CH₃), 43.86 (CH), 16.67 (CH₃), 14.33 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀N₃O₈: 500.2028, masse mesurée:500.2038.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)-2'-(4-fluorophényl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 5d



Rd = 80 %

Aspect: solide blanc

P. F = 126-128 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

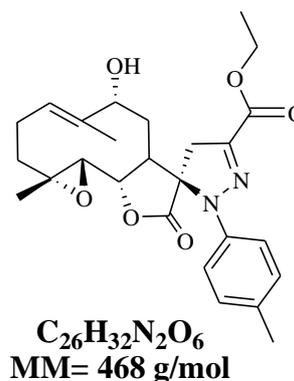
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.24-7.08 (m, 4H), 5.44 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.47-1.75 (m, 6H), 1.5 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.62 (CO), 161.34 (d, *J* = 240.9 Hz, C_{ar}), 158.12 (CO), 140.44 (C=N), 139.51 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{ar}), 138.11 (C_q), 122.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 x CH_{ar}), 120.88 (CH), 116.59 (d, *J* = 22.7 Hz, 2 x CH_{ar}), 83.30 (CH), 77.18 (C), 69.42 (CH), 66.33 (CH), 61.62 (CH₂), 61.62 (C), 44.96 (CH₂), 42.93 (CH), 38.53 (CH₂), 32.74 (CH₂), 23.20 (CH₂), 17.05 (CH₃), 16.62 (CH₃), 14.59 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀FN₂O₆: 473.2083, masse mesurée: 473.2090.

**(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-(p-tolyl)-
2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-
8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 5e**



Rd = 82 %

Aspect: solide blanc

P. F = 211-213°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.44 (dd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.06 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.8 (m, 5H), 1.5 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08-1.16 (m, 1H), 1.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 174.34 (CO), 161.25 (CO), 140.17 (C=N), 139.01 (C_{ar}), 137.64 (C_q), 134.18 (C_{ar}), 129.89 (2 x CH_{ar}), 120.42 (CH), 120.14 (2 x CH_{ar}), 82.75 (CH), 76.40 (C), 68.94 (CH), 65.83 (CH), 61.62 (CH₂), 61.10 (C), 44.56 (CH₂), 42.76 (CH), 36.04 (CH₂), 32.35 (CH₂), 22.74 (CH₂), 20.37 (CH_{3ar}), 16.60 (CH₃), 16.17 (CH₃), 14.16 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₃N₂O₆: 469.2334, masse mesurée: 469.2344.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-2'-(4-méthoxyphenyl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 5f

Rd = 80 %

Aspect: solide blanc

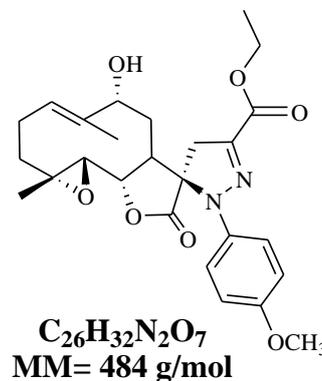
P. F = 240-242°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

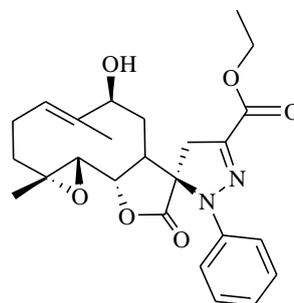
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.17-7.04 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.8 (m, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.77-0.88 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 174.09 (CO), 161.35 (CO), 140.91 (C=N), 138.75 (C_{ar}), 137.75 (C_q), 134.18 (C_{ar}), 123.64 (2 x CH_{ar}), 120.37 (CH), 114.47 (2 x CH_{ar}), 82.75 (CH), 77.37 (C), 69.00 (CH), 65.78 (CH), 61.22 (CH₂), 61.02 (C), 55.31 (OCH₃), 43.01 (CH₂), 41.98 (CH), 37.39 (CH₂), 32.09 (CH₂), 22.70 (CH₂), 16.60 (CH₃), 16.18 (CH₃), 14.16.(CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₃N₂O₆: 485.2283, masse mesurée: 485.2290.



(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-phenyl-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 6a



C₂₅H₃₀N₂O₆
MM= 454 g/mol

Rd = 68 %

Aspect: solide blanc

P. F = 211-213 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

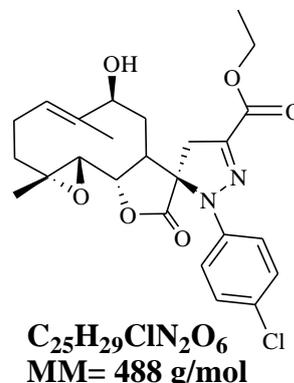
IR (v en cm⁻¹, KBr): 3460 v (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.44 (dd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.06 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.8-2.10 (m, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 1.06 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 171.20 (CO), 159.35 (CO), 143.5 (C=N), 138.29 (C_{ar}), 136.87 (C_q), 127.84 (2 x CH_{ar}), 125.36 (CH), 115.04 (2 x CH_{ar}), 121.18 (CH_{ar}), 81.08 (CH), 78.11 (C), 75.27 (CH), 65.22 (CH), 61.38 (CH₂), 60.77 (C), 46.48 (CH), 46.29 (CH₂), 37.26 (CH₂), 33.46 (CH₂), 23.81 (CH₂), 17.20 (CH₃), 14.73 (CH₃), 12.46 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₁N₂O₆: 455.2177, masse mesurée: 455.2114.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)- 2'-(4-chlorophényl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 6b



Rd = 74 %

Aspect: solide blanc

P. F = 222-224°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

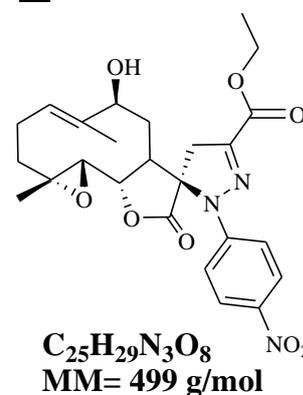
IR (v en cm⁻¹, KBr): 3460 v (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 174.17 (CO), 160.98 (CO), 141.46 (C=N), 140.05 (C_{ar}), 137.42 (C_q), 129.66 (2 x CH_{ar}), 128.14 (CH), 123.13 (C_{ar}), 120.27 (2 x CH_{ar}), 82.66 (CH), 78.12 (C_q), 75.41 (CH), 65.31 (CH), 61.44 (CH₂), 61.05 (C), 49.48 (CH₂), 46.50 (CH), 35.79 (CH₂), 34.61 (CH₂), 23.06 (CH₂), 16.67 (CH₃), 14.14 (CH₃), 10.75 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀ClN₂O₆: 489.1787, masse mesurée: 489.1797.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-1a,5-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 6c



Rd = 66 %

Aspect: solide blanc

P. F = 130-132 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

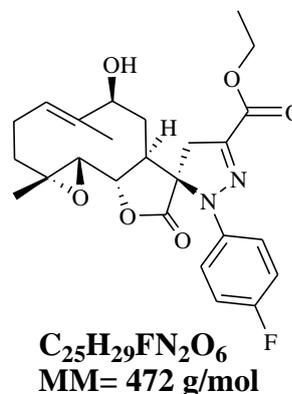
IR (v en cm⁻¹, KBr): 3460 v (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.40-1.98 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.18 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 173.97 (CO), 160.50 (CO), 147.20 (C=N), 143.35 (C_{ar}), 141.31 (C_q), 137.55 (C_{ar}), 126.33 (2 x CH_{ar}), 123.20 (CH), 114.67 (2 x CH_{ar}), 83.15 (CH), 78.00 (C), 73.82 (CH), 66.63 (CH), 61.80 (CH₂), 61.45 (C), 49.70 (CH₂), 49.56 (CH), 36.67 (CH), 36.17 (CH₂), 23.20 (CH₂), 16.83 (CH₃), 14.08 (CH₃), 10.77 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀N₃O₈: 500.2028, masse mesurée: 500.2034.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)-2'-(4-fluorophényl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 6d



Rd = 78 %

Aspect: solide blanc

P. F = 135-137 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

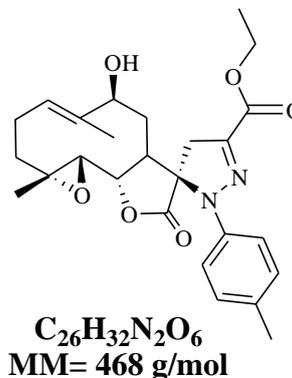
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O)? 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.30-7.20 (m, 4H), 5.44 (dd, (d, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.50-1.75 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 175.00 (CO), 162.24 (d, 244.4 Hz, C_{ar}), 159.75 (CO), 140.63 (C=N), 140.35 (d, *J* = 3.03 Hz, C_{ar}), 138.44 (C_q), 124.66 (CH), 124.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 x CH_{ar}), 117.77 (d, *J* = 23.2 Hz, 2 x CH_{ar}), 83.30 (CH), 80.10 (C_q), 77.45 (CH), 66.69 (CH), 61.66 (CH₂), 51.33 (C_q), 46.14 (CH₂), 37.09 (CH), 36.64 (CH₂), 23.06 (CH₂), 21.22 (CH₂), 17.23 (CH₃), 14.54 (CH₃), 11.03 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀FN₂O₆: 473.2083, masse mesurée: 473.2087.

**(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-(p-tolyl)-
2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-
8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyl 6e**



Rd = 81%

Aspect: solide blanc

P. F = 103-105°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

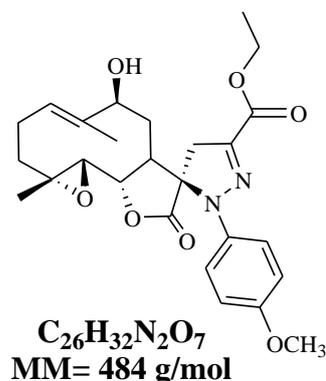
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.22-6.99 (m, 4H), 5.32-5.10 (m, 1H), 4.27 (qd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 21.2 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 21.2 Hz, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24-0.98 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.95-0.77 (m, 1H), 0.78 (s, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 173.90 (CO), 162.15 (CO), 140.04 (C=N), 137.67 (C_{ar}), 136.54 (C_q), 130.10 (C_{ar}), 129.96 (2 x CH_{ar}), 125.95 (CH), 122.65 (2 x CH_{ar}), 81.39 (CH), 79.92 (CH), 66.18 (CH), 65.90 (C_q), 61.63 (CH₂), 61.57 (C_q), 52.74 (CH), 44.48 (CH₂), 36.07 (CH₂), 33.14 (CH₂), 23.53 (CH₂), 20.98 (CH_{3ar}), 16.85 (CH₃), 14.52.(CH₃), 10.99.(CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₃N₂O₆: 469.2337, masse mesurée: 469.2345.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)- 6-hydroxy-2'-(4-méthoxyphényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d' éthyl 6f



Rd = 78 %

Aspect: solide blanc

P. F = 240-242°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O); 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.33-7.19 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.41-4.09 (m, 1H), 4.07-3.75 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.61-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.49-1.11 (m, 5H), 1.00-0.81 (m, 1H).

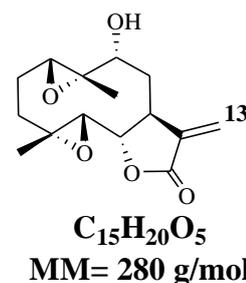
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 173.94 (CO), 162.11 (CO), 158.58 (C=N), 138.31 (C_{ar}), 137.63 (C_q), 126.28 (C_{ar}), 125.58 (2 x CH_{ar}), 121.86 (CH), 114.62 (2 x CH_{ar}), 81.77 (CH), 79.53 (CH), 66.10 (CH), 61.84 (C_q), 61.58 (CH₂), 55.60 (OCH₃), 52.10 (C_q), 44.64 (CH₂), 38.07 (CH), 36.17 (CH₂), 33.60 (CH₂), 23.91 (CH₂), 17.39 (CH₃), 14.40 (CH₃), 11.02 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₃N₂O₆: 485.2286, masse mesurée: 485.2292.

II.1.1. Réaction d'époxydation (méthode générale)

A une quantité de 500 mg (1.89 mmol) des produits **1** et **2**, solubilisée dans le dichlorométhane (75 ml), on ajoute 2.5 équivalents de l'acide métachloroperbenzoïque (m-CPBA). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min puis traité 3 fois avec une solution de bisulfate de sodium (10%) et une solution d'hydrogencarbonate de sodium (5%). Les phases aqueuses sont regroupées et extraites deux fois avec 30 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite regroupées, lavées avec de l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite; le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange (hexane / acétate d'éthyle).

*(1aS,1bS,4aS,6R,6aS,7aR,9aR)-6-hydroxy-6a,9a-diméthyl-4-méthylènedécahydrobis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-3(1aH)-one **7***



Rd = 100%

Aspect : solide blanc

P. F = 224-226 °C (dichlorométhane).

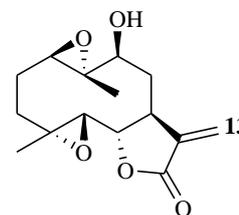
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.35 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 8 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 8 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 7.3, 9.1, 11 Hz, 1H), 2.30-2.26 (m, 3H), 1.91 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = *J*₃ = 3.2 Hz, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.27 (m, 1H).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.02 (CO), 139.54 (C_q), 121.40 (CH₂), 81.79 (CH), 68.44 (CH), 65.06 (CH), 62.81 (C_q), 60.04 (C_q), 57.45 (CH), 36.45 (CH), 34.96 (CH₂), 32.30 (CH₂), 23.10 (CH₂), 17.01 (CH₃), 16.38 (CH₃).

S.M (ESI⁺): *m/z* = 281 [M + H]⁺.

(1aS,1bS,4aS,6S,6aS,7aR,9aR)-6-hydroxy-6a,9a-diméthyl-4-méthylènedécahydrobis(oxirène)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-3(1aH)-one

8



$C_{15}H_{20}O_5$
MM= 280 g/mol

Rd = 100 %

Aspect: solide blanc

P. F = 200-201 °C (dichlorométhane)

IR (KBr; ν cm^{-1}): 3460 ν (O-H) large; 1760 ν (C=O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.37 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1H), 2.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.36 (m, 1H).

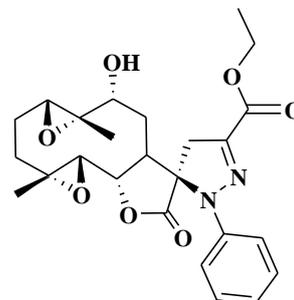
RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.59 (CO), 137.94 (C_q), 121.77 (CH_2), 80.94 (CH), 79.36 (CH), 64.16 (CH), 63.87 (C_q), 63.33 (CH), 60.65 (C_q), 35.06 (CH), 34.89 (CH_2), 33.93 (CH_2), 23.49 (CH_2), 17.09 (CH_3), 11.58 (CH_3),

S.M (ESI $^+$) : m/z = 281 $[M+H]^+$.

II.1.2. Procédure générale de préparation des composés 9a-d et 10d,e

A une solution de 0.5g (1.78 mmol) du 9-hydroxy-1 β , 10 α -époxyparthénolide 7 ou bien 8 dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute un équivalent des hydrazono- α -bromoglyoxylates 4a-e d'éthyle et 0.3 équivalent de carbante de césium (CS_2CO_3). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3h, puis traité avec 20 ml d'eau froide, ensuite extrait avec le dichlorométhane (3x100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées, puis évaporées. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant l'hexane/Acétate d'éthyle.

**(1*a*S,1*b*S,3'*R*,6*R*,6*a*S,7*a*R,9*a*R)-6-hydroxy-6*a*,9*a*-diméthyl-3-oxo-2'-phényl
1*b*,2',3,4*a*,4',5,6,6*a*,7*a*,8,9,9*a*-dodécahydro-1*a*H-
spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodeca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate
d'éthyle 9a**



Rd =96 %

Aspect: solide blanc

P. F = 239-241°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

C₂₅H₃₀N₂O₇
MM= 470 g/mol

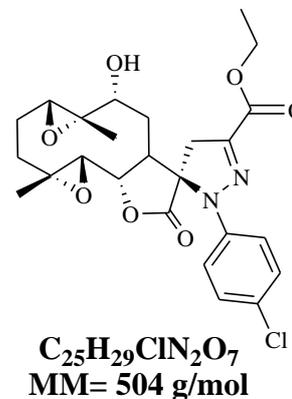
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large; 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 5.14 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 3.69-3.64 (d, *J* = 16, 1H), 3.13-2.98 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.58 (CO), 159.47 (CO), 140.82 (C_q, C_{ar}), 138.09 (C_q, C=N), 127.95 (2 x CH_{ar}), 123.27 (CH_{ar}), 118.31 (2 x CH_{ar}), 80.65 (CH), 74.52 (C_q), 64.39 (CH), 62.51 (CH), 60.72 (C_q), 59.20 (C_q), 58.49 (CH), 53.71 (CH₂), 42.94 (CH₂), 40.04 (CH), 32.89 (CH₂), 25.93 (CH₂), 21.10 (CH₂), 14.81 (CH₃), 14.67 (CH₃), 12.46 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₁N₂O₇: 471.2126, masse mesurée: 471.2136.

(1*aS*,1*bS*,3'*R*,6*R*,6*aS*,7*aR*,9*aR*)-2'-(4-chlorophényl)-6-hydroxy-6*a*,9*a*-diméthyl-3-oxo-1*b*,2',3,4*a*,4',5,6,6*a*,7*a*,8,9,9*a*-dodécahydro-1*aH* spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **9b**



Rd =87 %

Aspect: solide blanc

P. F = 219-221°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

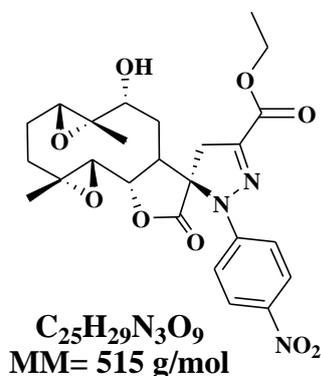
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.49-7.44 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 3H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 3.69-3.64 (d, *J* = 16, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.09-1.89 (m, 3H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 7H), 1.17 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.43 (CO), 159.27 (CO), 139.70 (C_q, C_{ar}), 139.04 (C_q, C=N), 127.96 (2 x CH_{ar}), 126.57 (CH_{ar}), 118.89 (2 x CH_{ar}), 80.87 (CH), 74.48 (C_q), 64.31 (CH), 62.76 (CH), 60.75 (C_q), 59.32 (C_q), 58.58 (CH), 53.54 (CH₂), 43.78 (CH₂), 39.81 (CH), 33.01 (CH₂), 26.07 (CH₂), 21.16 (CH₂), 14.81 (CH₃), 14.72 (CH₃), 12.48 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀ClN₂O₇: 505.1737, masse mesurée: 505.3640.

**(1a*S*,1b*S*,3'*R*,6*R*,6a*S*,7a*R*,9a*R*)-6-hydroxy-6a,9a-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-3-oxo-
1b,2',3,4a,4',5,6,6a,7a,8,9,9a-dodécahydro-1a*H*-
spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate
d'éthyle 9c**



Rd =70 %

Aspect: solide rougeâtre

P. F = 144-145°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

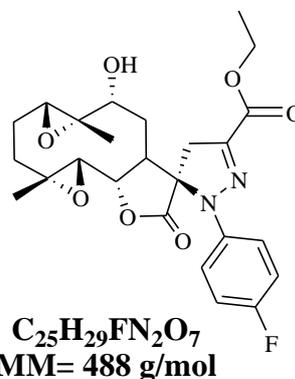
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.29 (qd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 18.8$, 1H), 3.77 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 18.8$, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.68 (ddd, $J = 15.7, 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 172.42 (CO), 158.76 (CO), 145.57 (C_q , C_{ar}), 142.12 (C_q , C=N), 139.63 (CH_{ar}), 124.70 (2 x CH_{ar}), 113.00 (2 x CH_{ar}), 81.47 (CH), 72.80 (C_q), 64.37 (CH), 63.05 (CH), 60.71 (C_q), 59.74 (C_q), 58.79 (CH), 53.50 (CH_2), 46.94 (CH_2), 40.89 (CH), 38.30 (CH_2), 23.93 (CH_2), 26.81 (CH_2), 21.22 (CH_3), 14.78 (CH_3), 12.38 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$) : m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{30}N_3O_9$: 516.1977, masse mesurée: 516.1987.

(1a*S*,1b*S*,3'*R*,6*R*,6a*S*,7a*R*,9a*R*)-ethyl 2'-(4-fluorophényl)-6-hydroxy-6a,9a-diméthyl-3-oxo-1b,2',3,4a,4',5,6,6a,7a,8,9,9a-dodécahydro-1a*H*-spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 9d



Rd =72 %

Aspect: solide blanc

P. F = 230-232°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

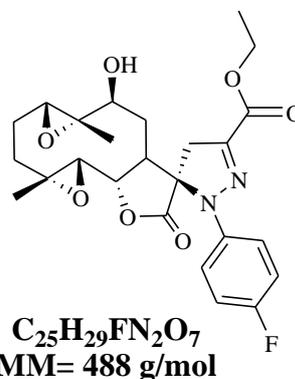
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.31-8.26 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 5.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (qd, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 18.8, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 18.8, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.68 (ddd, *J* = 15.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 7H), 1.15 (s, 3H),

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 173.53 (CO), 161.86 (CO), 159.33 (d, *J* = 246 Hz, C_{ar}), 159.08 (C_q, C_{ar}), 138.85 (C_q, C=N), 138.70 (d, *J* = 3 Hz, C_{ar}), 125.34 (d, *J* = 8.25 Hz, 2 x CH_{ar}), 116.33 (d, *J* = 22.5 Hz, 2 x CH_{ar}), 80.88 (CH), 79.60 (C_q), 64.37 (CH), 63.05 (CH), 60.71 (C_q), 59.74 (C_q), 58.79 (CH), 53.50 (CH₂), 46.94 (CH₂), 40.89 (CH), 38.30 (CH₂), 23.93 (CH₂), 26.81 (CH₂), 21.22 (CH₃), 14.78 (CH₃), 12.38 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₃₀N₃O₉: 489.1950, masse mesurée: 489.1960.

(1*aS*,1*bS*,3'*R*,6*S*,6*aS*,7*aR*,9*aR*)-2'-(4-fluorophényl)-6-hydroxy-6*a*,9*a*-diméthyl-3-oxo-
1*b*,2',3,4*a*,4',5,6,6*a*,7*a*,8,9,9*a*-dodécahydro-1*aH*-
spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodeca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate
d'éthyle **10d**



Rd =76 %

Aspect: solide marron

P. F = 94-96°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

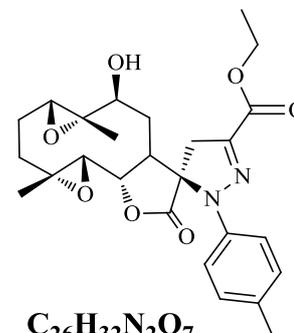
IR (v en cm^{-1} , KBr): 3460 v (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 5.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 18.6$, 1H), 3.42 (d, $J = 18.6$, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.67 (dd, $J = 16.0, 6.2$ Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.41-1.21 (m, 4H), 1.20 (m, 5H), 0.92-0.84 (m, 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 172.32 (CO), 159.49 (CO), 157.72 (d, $J = 250.74$ Hz, C_{ar}), 138.62 (C_q , C=N), 137.27 (d, $J = 2.52$ Hz, C_{ar}), 121.77 (d, $J = 8.82$ Hz, $2 \times CH_{ar}$), 114.76 (d, $J = 22.68$ Hz, $2 \times CH_{ar}$), 80.52 (CH), 72.86 (C_q), 64.52 (CH), 62.65 (CH), 60.69 (C_q), 59.03 (C_q), 58.45 (CH), 53.56 (CH_2), 42.05 (CH_2), 39.23 (CH), 33.80 (CH_2), 25.64 (CH_2), 21.06 (CH_2), 14.81 (CH_3), 14.68 (CH_3), 12.44 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{29}FN_2O_7$: 489.2032, masse mesurée: 489.2040.

**(1a*S*,1b*S*,3'*R*,6*S*,6a*S*,7a*R*,9a*R*)- 6-hydroxy-6a,9a-dimethyl-3-oxo-2'-(*p*-tolyl)-
1b,2',3,4a,4',5,6,6a,7a,8,9,9a-dodécahydro-1a*H*-
spiro[bis(oxireno)[2',3':5,6;2'',3'':9,10]cyclodeca[1,2-*b*]furan-4,3'-pyrazole]-5'-carboxylate
d'éthyl 10e**



C₂₆H₃₂N₂O₇
MM= 484 g/mol

Rd =72 %

Aspect: solide marron

P. F = 94-96°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3460 ν (O-H) large, 2945 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (C=O ester), 1571 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*₆) δ (ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1, 2.9Hz, 3H), 4.13- 3.86 (m, 1H), 3.82 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.56 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.92 – 2.61 (m, 3H), 2.43 – 2.09 (m, 5H), 2.00 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.03 – 0.80 (m, 1H).

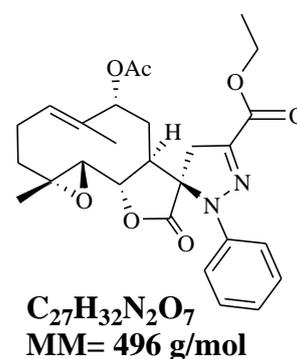
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-*d*₆) δ (ppm): 173.53 (CO), 161.86 (CO), 138.85 (C_q), 138.70 (C_q, C=N), 125.34 (2 x CH), 125.23 (C_q), 122.37 (CH), 116.60 (2 x CH), 80.88 (CH), 79.60 (CH), 78.66(C_q), 64.08 (CH), 62.88 (CH), 61.90 (CH₂), 60.68 (C_q), 51.70 (CH), 44.06 (CH₂), 35.05 (CH), 34.88 (CH₂), 29.92 (CH₂), 29.77 (CH₃), 22.93 (CH₂), 16.70 (CH₃), 14.31 (CH₃), 11.30 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₃N₂O₇: 485.2283 masse mesurée: 485.2289.

II.1.3. Procédure générale de préparation des composés **11a-f** et **12a-f**

À une solution de **5a-f** ou **6a-f** dans 30 ml de pyridine a été ajouté 10 ml d'anhydride acétique. Le mélange est laissé sous agitation pendant 12 h à température ambiante, puis traité avec 100 ml d'eau glacée et extrait avec du CH₂Cl₂ (3 × 10mL). Le résidu obtenu après séchage et évaporation du solvant a été chromatographié sur du gel de silice en éluant avec de l'acétate d'hexane-éthyle, ce qui a donné aux composés **11a-f** et **12a-f** un bon rendement.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)- 6-acétoxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-phényl-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylated'éthyle **11a**



Rd = 84 %

Aspect: solide blanc

P. F = 202-204 °C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

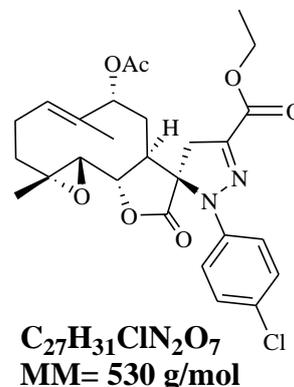
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.40-7.37 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 3H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.91(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.09 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 174.79 (CO), 169.31 (CO), 161.38 (CO), 142.55 (C_q, C=N), 139.35 (C_q, C_{ar}), 134.28 (C_q), 130.28 (2 x CH_{ar}), 124.20 (CH), 121.54 (CH, C_{ar}), 119.14 (2 x CH_{ar}), 83.83 (CH), 76.04 (C_q), 72.95 (CH), 66.02 (CH), 62.15 (C_q), 61.34 (CH₂), 46.66 (CH₂), 44.53 (CH), 36.30 (CH₂), 30.74 (CH₂), 23.08 (CH₂), 21.07 (CH₃), 16.64 (CH₃), 16.37 (CH₃), 14.50 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₃N₂O₇: 497.2283, masse mesurée: 497.2293.

(1*aR*,3'*R*,6*R*,10*aS*,10*bS*,*E*)-6-acétoxy-2'-(4-chlorophényl)-1*a*,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7*a*,9,10*a*,10*b*-décahydro-1*aH*-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **11b**



Rd = 73 %

Aspect: solide blanc

P. F = 128-130°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

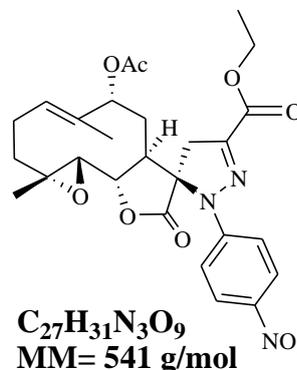
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ(ppm): 7.45–7.40 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 5.45-5.42 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.82-3.79 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ(ppm): 174.62 (CO), 169.28 (CO), 161.30 (CO), 141.58 (C_q, C=N), 140.62 (C_q, C_{ar}), 134.70 (C_q), 130.30 (2x CH_{ar}), 128.10 (C_q), 121.29 (CH), 119.72 (2x CH_{ar}), 83.54 (CH), 75.71 (C_q), 72.87 (CH), 66.07 (CH), 61.59 (CH₂), 47.39 (C_q), 46.03 (CH₂), 44.22 (CH), 36.43 (CH₂), 30.81 (CH₂), 23.11 (CH₂), 21.06 (CH₃), 17.14 (CH₃), 16.35 (CH₃), 14.52 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂ClN₂O₇ [M+H]⁺ 531.1893, masse mesurée: 531.1897.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)- 6-acétoxy-1a,5-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 11c



Rd = 70 %

Aspect: solide blanc

P. F = 139-141°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

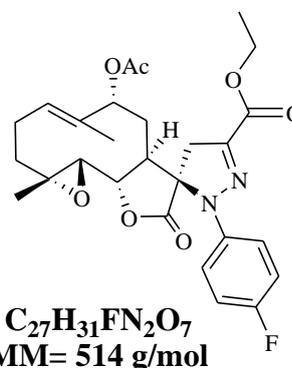
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.29-7.23 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 3H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.38 (CO), 169.20 (CO), 160.87 (CO), 148.16 (C_q, C=N), 143.78 (C_q, C_{ar}), 141.82 (C_q, C_{ar}), 134.74 (C_q), 126.80 (2x CH_{ar}), 121.48 (CH), 114.63 (2x CH_{ar}), 84.17 (CH), 74.13 (C_q), 72.80 (CH), 66.15 (CH), 61.69 (C_q), 49.52 (C_q), 44.02 (CH), 40.07 (CH₂), 36.02 (CH₂), 30.97 (CH₂), 23.05 (CH₂), 20.92 (CH₃), 16.94 (CH₃), 16.14 (CH₃), 14.28 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂N₃O₉: 542.2134, masse mesurée: 542.2144.

(1aR,3'R,6R,10aS,10bS,E)-6-acétoxy-2'-(4-fluorophényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 11d



Rd = 81 %

Aspect: solide blanc

P. F = 143-145°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

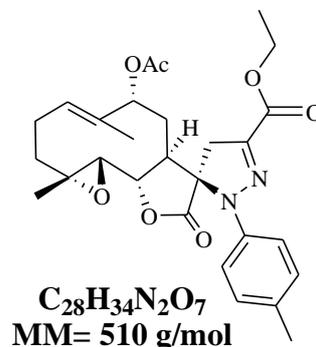
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.28-7.19 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.1-2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.08 (s, 3H).

¹ RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.35 (CO), 169.28 (CO), 161.19 (CO), 159.50(d, J = 245.7 Hz, C_q), 140.00 (C_q, C=N), 138.92 (d, J = 3.8 Hz, C_q), 134.34 (C_q), 122.26 (d, J = 8.8 Hz, 2 x CH_{ar}), 121.45 (CH), 116.65(d, J = 23.9 Hz, 2x CH_{ar}), 83.05 (CH), 76.63 (C_q), 72.59 (CH), 66.12 (CH), 61.32 (CH₂), 45.46 (C_q), 43.57 (CH), 40.07 (CH₂), 36.08 (CH₂), 30.15 (CH₂), 22.92 (CH₂), 21.03 (CH₃), 16.72 (CH₃), 16.18 (CH₃), 14.29 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂FN₂O₇: 515.2189, masse mesurée: 515.2199.

(1*aR*,3'*R*,6*R*,10*aS*,10*bS*,*E*)- 6-acétoxy-1*a*,5-diméthyl-9-oxo-2'-(*p*-tolyl)-
2,2',3,4',6,7,7*a*,9,10*a*,10*b*-décahydro-1*aH*-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-
8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **11e**



Rd = 80 %

Aspect: solide blanc

P. F = 212-214°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

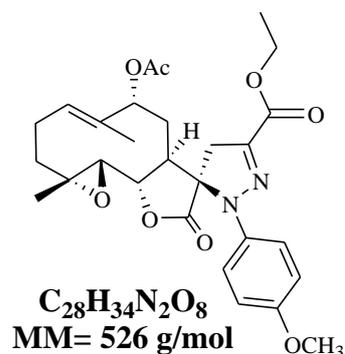
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.19 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.39 (dd, *J* = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.83 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.05 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 174.27 (CO), 169.90 (CO), 161.10 (CO), 139.87 (C_q, C=N), 138.86 (C_q), 133.95 (C_q), 130.06 (2 x CH_{ar}), 121.31 (CH), 119.36 (2 x CH_{ar}), 116.35 (C_q), 82.98 (CH), 80.10 (C_q), 75.95 (CH), 72.45 (CH), 65.64 (CH₂), 61.00 (C_q), 45.50 (CH), 43.71 (CH₂), 40.07 (CH₂), 36.08 (CH₂), 31.16 (CH₂), 22.60 (CH₃), 20.37 (CH₃), 16.72 (CH₃), 16.54 (CH₃), 14.15 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₅N₂O₇: 511.2439, masse mesurée: 511.2445.

***1aR,3'R,6R,7aS,10aS,10bS,E*)- 6-acétoxy-2'-(4-méthoxyphényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 11f**



Rd = 84 %

Aspect: solide blanc

P. F = 191-193°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

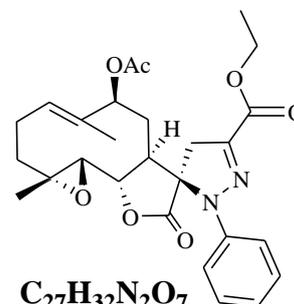
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ(ppm): 7.18-7.05 (m, 2H), 6.87-6.71 (m, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (qd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.44 (m, 1H), 3.28- 3.12 (m, 1H), 2.68- 2.20 (m, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.17- 1.96 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.00-1.77 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.34-1.17 (m, 6H), 0.99 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ(ppm): 174.16 (CO), 169.43 (CO), 161.77 (CO), 138.27 (C_q, C=N), 135.57 (C_q), 133.61 (C_q), 124.76 (2 x CH_{ar}), 120.25 (CH), 112.82 (C_q), 114.77 (2 x CH_{ar}), 82.25(CH), 79.92 (C_q), 75.19 (CH), 72.27 (CH), 67.23 (CH₂), 60.70 (C_q), 55.67 (OCH₃) 45.83 (CH), 43.73 (CH₂), 38.40 (CH₂), 36.08 (CH₂), 23.53 (CH₂), 20.98 (CH₃), 20.00 (CH₃), 17.45 (CH₃), 16.25 (CH₃), 14.15 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₅N₂O₈: 527.2389, masse mesurée: 527.2388.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)-6-acétoxy-1a,5-diméthyl-9-oxo-2'-phényl-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylated'éthyle 12a



C₂₇H₃₂N₂O₇
MM= 496 g/mol

Rd = 75 %

Aspect: solide blanc

P. F = 210-212°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

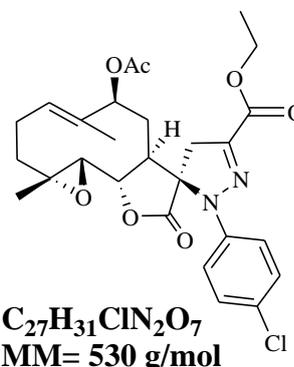
IR (v en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ(ppm): 7.45-7.37 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 5.56 (dd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18-2.08 (dt, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.08 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ(ppm): 174.96 (CO), 170.10 (CO), 162.01 (CO), 144.24 (C_q, C=N), 140.92 (C_q), 133.92 (C_q), 130.18 (2x CH_{ar}), 127.53 (CH), 126.06 (CH), 121.58 (2x CH_{ar}), 83.05 (CH), 81.98 (C_q), 77.07 (CH), 66.30 (CH), 61.56 (CH₂), 51.59 (C_q), 46.45 (CH), 36.26 (CH₂), 32.24 (CH₂), 30.81 (CH₂), 23.97 (CH₂), 21.03 (CH₃), 17.14 (CH₃), 14.59 (CH₃), 11.61 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₃N₂O₇: 497.2283, masse mesurée: 497.2288

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)-6-acétoxy-2'-(4-chlorophényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylated'éthyle 12b



Rd = 64 %

Aspect: solide jaune

P. F = 231-233°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

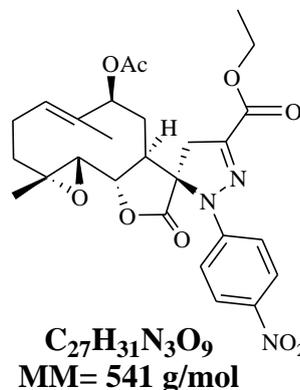
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone); 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.50-7.43- (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.09 (CO), 167.67 (CO), 159.14 (CO), 139.68 (C_q, C=N), 139.43 (C_q), 131.05 (C_q), 128.00 (2x CH_{ar}), 126.84 (C_q), 124.66 (CH), 119.21 (2x CH_{ar}), 80.65 (CH), 78.88 (C), 73.85 (CH), 63.26 (CH), 59.58 (CH₂), 59.28 (C_q), 46.81 (CH₂), 44.36 (CH), 36.43 (CH₂), 33.95 (CH₂), 29.61 (CH₂), 21.31 (CH₃), 19.23 (CH₃), 14.94 (CH₃), 12.44 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂ClN₂O₇ [M+H]⁺ 531.1893, masse mesurée: 531.1897.

(1*aR*,3'*R*,6*S*,10*aS*,10*bS*,*E*)-6-acétoxy-1*a*,5-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7*a*,9,10*a*,10*b*-décahydro-1*aH*-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylated'éthyle 12c



Rd =60 %

Aspect: solide blanc

P. F = 200-202°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

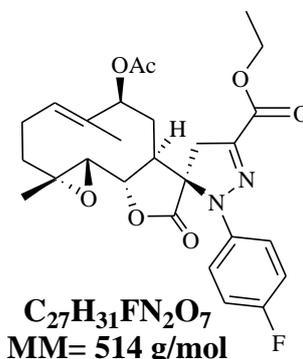
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.29-8.25 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 173.75 (CO), 169.18 (CO), 160.42 (CO), 147.14 (C_q, C=N), 143.98 (C_q), 141.38 (C_q), 132.79 (C_q), 126.54 (2x CH_{ar}), 126.42 (CH), 114.72 (2x CH_{ar}), 82.87 (CH), 80.47 (CH), 73.66 (C_q), 65.28 (CH), 61.37 (CH₂), 50.99 (C_q), 49.12 (CH), 35.54 (CH₂), 31.46 (CH₂), 27.13 (CH₂), 23.19 (CH₂), 20.86 (CH₃), 16.83 (CH₃), 14.11 (CH₃), 11.09 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂N₃O₉ [M+H]⁺ 542.2134, masse mesurée: 542.2144.

(1aR,3'R,6S,10aS,10bS,E)-6-acétoxy-2'-(4-fluorophényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 12d



Rd =80 %

Aspect: solide blanc

P. F = 248-250°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

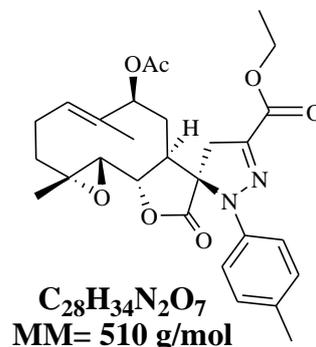
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-*d*₆) δ (ppm): 7.29-7.16 (m, 4H), 5.57 (dd, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 23$ Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-*d*₆) δ (ppm): 174.68 (CO), 170.19 (CO), 162.43 (d, $J = 244.4$ Hz, C_{ar}), 160.01 (CO), 141.54 (C_q, C=N), 140.55 (d, $J = 3.03$ Hz, C_{ar}), 127.53 (CH), 134.03 (C_q), 124.73 (d, $J = 23.2$ Hz, 2x CH_{ar}), 116.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2x CH_{ar}), 83.15 (CH), 82.15 (C_q), 77.54 (CH), 66.34 (CH), 61.50 (CH₂), 50.89 (C_q), 45.71 (CH), 36.92 (CH₂), 32.99 (CH₂), 30.00 (CH₂), 23.94 (CH₂), 21.05 (CH₃), 17.13 (CH₃), 14.56 (CH₃), 11.68 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₃₂FN₂O₇:515.2189, masse mesurée: 515.2199.

(1*aR*,3'*R*,6*R*,10*aS*,10*bS*,*E*)- 6-acétoxy-1*a*,5-diméthyl-9-oxo-2'-(*p*-tolyl)-
2,2',3,4',6,7,7*a*,9,10*a*,10*b*-décahydro-1*aH*-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-
8,3'-pyrazole]-5'-carboxylated'éthyle **12e**



Rd = 70 %

Aspect: solide blanc

P. F = 183-185°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

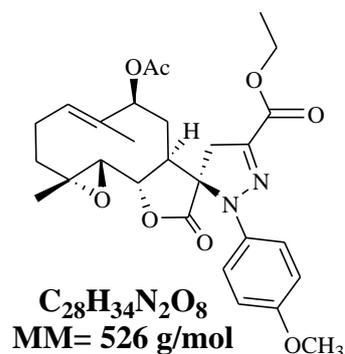
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*₆) δ(ppm): 7.15 (m, 4H), 4.41-4.31 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.36 (m, 5H), 2.08 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.04-0.87 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-*d*₆) δ(ppm): 173.65 (CO), 170.09 (CO), 161.68 (CO), 139.99 (C_q, C=N), 139.02 (C_q), 136.61 (C_q), 132.89 (C_q), 130.08 (2 x CH_{ar}), 127.16 (CH), 123.03 (2 x CH_{ar}), 81.48 (CH), 81.45 (C_q), 65.89 (CH), 61.45 (CH₂), 61.30 (C_q), 52.14 (CH), 44.11 (CH₂), 36.07 (CH₂), 31.57 (CH₂), 29.62 (CH), 23.53 (CH₂), 21.36 (CH₃), 20.98 (CH₃), 17.08 (CH₃), 14.35 (CH₃), 11.74 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₅N₂O₇: 511.2439, masse mesurée: 511.2445.

(1aR,3'R,6S,7aS,10aS,10bS,E)- 6-acétoxy-2'-(4-méthoxyphényl)-1a,5-diméthyl-9-oxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 12f



Rd = 81 %

Aspect: solide

P. F = 198-200°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1742, 1706 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d) δ (ppm): 7.35-7.11 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94-3.75 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.27-1.81 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.41-1.20 (m, 4H), 1.26-1.10 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99-0.81 (m, 1H).

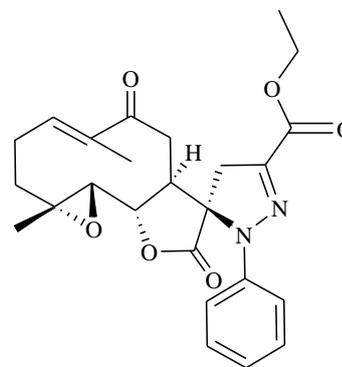
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d) δ(ppm): 173.53 (CO), 170.10 (CO), 158.61 (CO), 139.04 (C_q, C=N), 135.29 (C_q), 132.90 (C_q), 126.93 (CH), 126.07 (2 x CH_{ar}), 114.50 (2 x CH_{ar}), 112.82 (C_q), 81.44 (CH), 81.73 (C_q), 77.22 (CH), 66.03 (CH), 61.44 (CH), 61.24 (CH₂), 55.45 (C_q), 51.38 (OCH₃), 43.28 (CH₂), 43.73 (CH), 38.40 (C_q), 36.08 (CH₂), 31.57 (CH₂), 23.57 (CH₂), 21.03 (CH₃), 16.70 (CH₃), 14.30 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₃₅N₂O₈: 527.2389, masse mesurée: 527.2388.

II.1.4. Procédure générale de préparation des composés **13a-f**

A une solution des spiro-pyrazolines **7a-f** appropriées et d'un équivalent de chlorochromate de pyridinium (PCC) en présence de dichlorométhane. Le mélange a été agité pendant 2 heures à température ambiante. La chromatographie du résidu obtenu sur une colonne de gel de silice éluant avec de l'hexane et de l'acétate d'éthyle, a fourni les composés **13a-f**.

*(1aR,3'R,10aS,10bS,E)-1a,5-diméthyl-6,9-dioxo-2'-phényl-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **13a***



$C_{25}H_{28}N_2O_6$
MM= 452 g/mol

Rd =62 %

Aspect: solide blanc

P. F = 92-94°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

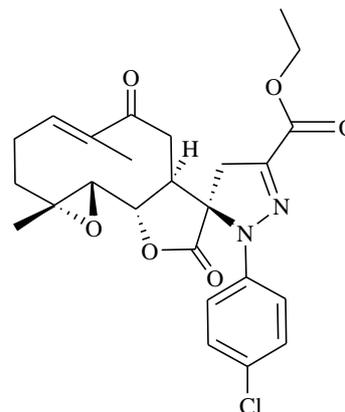
IR (v en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone); 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.46-6.36 (m, 1H), 4.28 (qd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 2H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.32-3.07 (m, 3H), 2.69 (ddd, $J = 9.7, 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.93-0.77- (m, 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 202.84 (CO), 173.77 (CO), 161.48 (CO), 142.51 (C_q, C=N), 141.89 (CH), 140.32 (C_q), 137.15 (C_q), 130.20 (2x CH_{ar}), 127.28 x (CH_{ar}), 123.26 (2 x CH_{ar}), 80;95 (CH), 76.59 (C_q), 64.48 (CH), 61.67 (CH₂), 48.00 (CH), 45.82 (C_q), 43.63 (CH₂), 36.52 (CH₂), 35.27 (CH₂), 23.12 (CH₂), 17.54 (CH₃), 14.11 (CH₃), 12.30 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₉N₂O₆: 453.2021, masse mesurée: 453.2020.

(1*aR*,3'*R*,7*aS*,10*aS*,10*bS*,*E*)- 2'-(4-chlorophényl)-1*a*,5-diméthyl-6,9-dioxo-2,2',3,4',6,7,7*a*,9,10*a*,10*b*-décahydro-1*aH*-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-*b*]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle **13b**



C₂₅H₂₇ClN₂O₆
MM= 486 g/mol

Rd =64 %

Aspect: solide blanc

P. F = 110-112°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

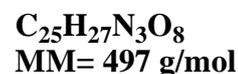
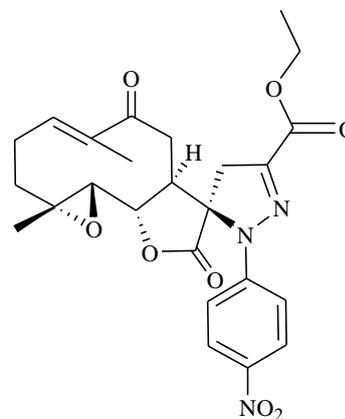
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.51-7.48 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 9.5, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.33-1.25 (m, 7H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 202.86 (CO), 173.35 (CO), 161.16 (CO), 142.20 (CH), 141.88 (C_q, C=N), 140.91(C_q), 136.78 (C_q), 130.66 (C_q), 130.01 (2 x CH_{ar}), 123.89 (2 x CH_{ar}), 81.20 (CH), 76.04 (C_q), 64.49 (CH), 61.57 (CH₂), 61.27 (C_q), 48.11 (CH), 44.57 (CH₂), 36.57 (CH₂), 35.28 (CH₂), 22.77 (CH₂), 17.29 (CH₃), 14.71 (CH₃), 11.81 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₈ClN₂O₆: 487.1631, masse mesurée: 487.1635

(1aR,3'R,7aS,10aS,10bS,E)-1a,5-diméthyl-2'-(4-nitrophényl)-6,9-dioxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 13c



Rd =73 %

Aspect: solide blanc

P. F = 82-84°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

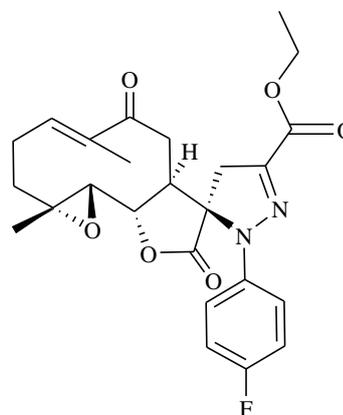
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.33 (dd, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 9.5, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.34–2.16 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.32 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 202.73 (CO), 174.37 (CO), 160.99 (CO), 148.04 (C_q, C=N), 143.62 (C_q), 142.96 (C_q), 141.37(CH), 137.15 (C_q), 126.68 (2 x CH_{ar}), 117.23 (2 x CH_{ar}), 82.07 (CH), 74.64 (C_q), 65.26 (CH), 61.98 (CH₂), 61.80 (C_q), 49.03 (CH), 47.78 (CH₂), 37.21 (CH₂), 35.02 (CH₂), 23.29 (CH₂), 17.23 (CH₃), 14.54 (CH₃), 11.03 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₈N₃O₈: 498.1871, masse mesurée: 498.1880.

(1aR,3'R,7aS,10aS,10bS,E)- 2'-(4-fluorophényl)-1a,5-diméthyl-6,9-dioxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 13d



Rd =59 %

Aspect: solide blanc

C₂₅H₂₇FN₂O₆
MM= 470 g/mol

P. F = 98-100°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

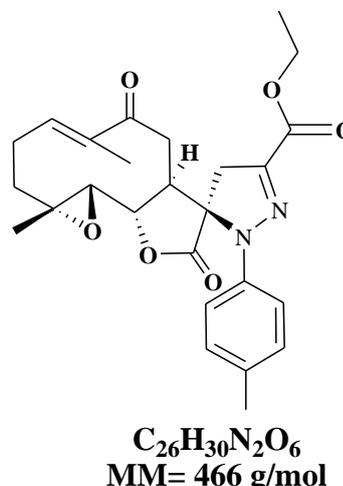
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.32-7.28 (m, 4H), 6.52-6.44 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 9.6, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 200.76 (CO), 172.35 (CO), 159.35 (d, *J* = 245.7 Hz, C_{ar}), 157.83 (CO), 140.27 (C_q, C=N), 138.97 (C_q), 137.03 (d, *J* = 3.8 Hz, C_{ar}), 135.01 (CH), 124.36 (d, *J* = 8;8 Hz, 2x CH_{ar}), 114.64 (d, *J* = 23.9 Hz, 2 x CH_{ar}), 78.84 (CH), 75.00 (C_q), 62.61 (CH), 59.34 (CH₂), 59.09 (C_q), 45.08 (CH), 41.11 (CH₂), 34.17 (CH₂), 33.01 (CH₂), 20.94 (CH₂), 15.67 (CH₃), 12.63 (CH₃), 10.03.(CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₈FN₂O₆: 471.1926, masse mesurée: 471.1936.

(1aR,3'R,7aS,10aS,10bS,E)-1a,5-diméthyl-6,9-dioxo-2'-(p-tolyl)-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-décahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d'éthyle 13e



Rd =60 %

Aspect: solide blanc

P. F = 85-87°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

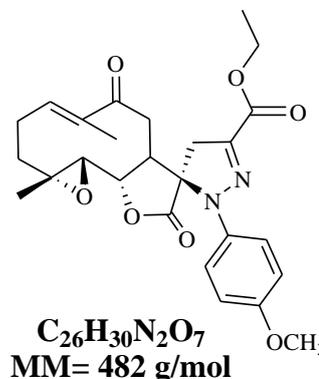
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.16 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.7-2.65 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.23-1.8 (m, 4H), 1.7 (s, 3H), 1.26-1.28 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12-0.8 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 202.58 (CO), 173.03 (CO), 161.08 (CO), 141.68 (C_q, C=N), 143.62 (C_q), 139.84 (C_q), 139.67(C_q), 136.59 (CH), 129.91(2 x CH_{ar}), 123.75 (2 x CH_{ar}), 80.47(CH), 76.58 (C_q), 64.29 (CH), 60.90 (CH₂), 60.71 (C_q), 47.06 (CH), 42.71 (CH₂), 36.21 (CH₂), 34.73 (CH₂), 22.65 (CH₂), 20.52 (CH₃), 17.16 (CH₃), 14.12 (CH₃), 11.88 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₁N₂O₆: 467.2177, masse mesurée: found 467.2187.

(1aR,3'R,10aS,10bS,E)- 2'-(4-methoxyphenyl)-1a,5-dimethyl-6,9-dioxo-2,2',3,4',6,7,7a,9,10a,10b-decahydro-1aH-spiro[oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-8,3'-pyrazole]-5'-carboxylate d' éthyl 13f



Rd = 59 %

Aspect: solide

P. F = 240-242°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1756, 1742 (C=O ester), 1570 (C=N), 1244 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.77-6.75 (m, 2H), 6.49-6.45 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.16 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.10-1.8 (m, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.28 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.77-0.88 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 202.00 (CO), 174.55 (CO), 161.25 (CO), 151.75 (C_{ar}), 139.86 (C=N), 137.75 (C_q), 134.18 (C_{ar}), 121.64 (2 x CH_{ar}), 120.37 (CH), 114.47 (2 x CH_{ar}), 82.75 (CH), 77.37 (C), 65.78 (CH), 61.22 (CH₂), 61.02 (C), 55.31 (OCH₃), 43.01 (CH₂), 41.98 (CH), 37.39 (CH₂), 32.09 (CH₂), 22.70 (CH₂), 16.60 (CH₃), 16.25 (CH₃), 10.25.(CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₁N₂O₆: 483.2128, masse mesurée: 483.2126.

III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DES OXYDES DE NITRILE

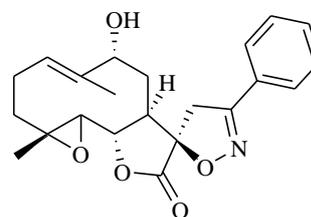
III.1. Synthèse des benzaldéhydroximes 14a-f

A une solution de l'aldéhyde (1 éq.) dans (20 ml) d'éthanol sont ajoutés (1.5 éq.) de l'hydroxylamine (HONH₂, HCl) et (2 éq.) de NaOH et le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Ensuite, l'éthanol est évaporé, de l'eau (10 ml) et de l'AcOEt (10 ml) sont ajoutés et le milieu est décanté après agitation. La phase aqueuse est extraite avec (3×10 ml) d'AcOEt et les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir l'intermédiaire aldoxime 14a-f.

III.2. Préparation des spiro-isoxazoles 15a-f et 16a-e:

L'aldoxime en excès est dissous dans (10 ml) de THF avec le 9-hydroxyparthénolide (1 éq.), puis (5 ml) d'eau de javel sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 12 h. Le mélange a été dilué avec de l'eau (10 ml) et extrait avec du CH₂Cl₂ (3x 10 ml). Les couches organiques combinées ont été séchées avec du MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir un produit brut. Le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec (hexane/EtOAc) comme éluant pour fournir les composés 15a-f et 16a-e.

(1a'R,5R,6'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-3-phenyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15a



C₂₂H₂₅NO₅
MM= 383 g/mol

Rd =67 %

Aspect: solide blanc

P. F = 180-182°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

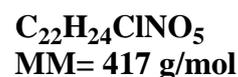
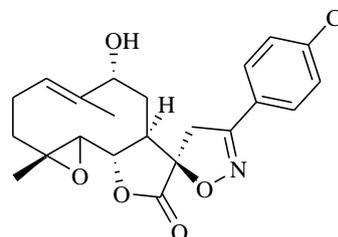
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3490 (OH), 2977 (C-H), 1780 (C=O carbonyle du lactone), 1593 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 7.76-7.74 (m, 2H), 7.5-7.45 (m, 3H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.75 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H); 1.25 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-d₆) δ(ppm): 173.63 (CO), 157.55 (C_q, C=N), 138.66 (C_q), 131.36 (C_q), 129.74 (CH), 129.74 (2 x CH_{ar}), 127.74 (2 x CH_{ar}), 121.10 (CH), 90.25 (C_q), 81.72 (CH), 70.66 (CH), 67.19 (CH), 61.71 (C_q), 41.95 (CH), 40.13 (CH₂), 37.51 (CH₂), 31.67 (CH₂), 23.83 (CH₂), 17.36 (CH₃), 16.56 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée C₂₂H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 384.1806, masse mesurée: 384.1816.

(1a'R,5R,6'R,10a'S,E)-3-(4-chlorophenyl)-6'-hydroxy-1a',5'-dimethyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15b



Rd =63 %

Aspect: solide blanc

P. F = 230-232°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

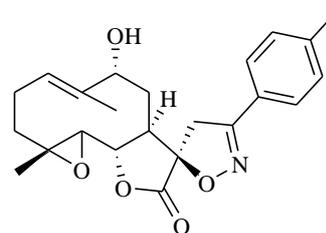
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3488 (OH), 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N), 1090 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 7.75 (d, *J* =12.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* =12.5 Hz, 2H), 5.65-5.55 (m, 1H); 4.25-4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J* =16.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* =16.6 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12-1.1 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-d₆) δ(ppm): 173.50 (CO), 156.82 (C_q, C=N), 138.69 (C_q), 136.82 (C_q), 129.92 (2 x CH_{ar}), 129.40 (2 x CH_{ar}), 128.61 (C_q), 121.18 (CH), 90.66 (C_q), 81.76 (CH), 70.74 (CH), 67.19 (CH), 61.72 (C_q), 41.90 (CH), 40.45 (CH₂), 37.53 (CH₂), 31;66 (CH₂), 23.90 (CH₂), 17.37 (CH₃), 16.56 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₅ClNO₅: 418.1416, masse mesurée: 418.1408.

(1a'R,5R,6'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-3-(p-tolyl)-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15c



C₂₃H₂₇NO₅
MM=397 g/mol

Rd =65 %

Aspect: solide blanc

P. F = 258-260°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

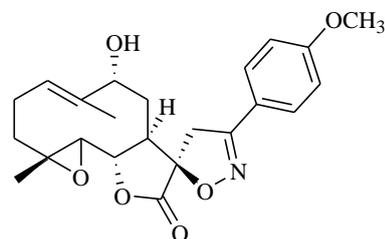
IR (v en cm⁻¹, KBr): 3493(OH), 2950 (C-H), 1780 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm): 7.70 (d, *J* =10 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* =10 Hz, 2H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J* =18 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* =18 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-d₆) δ(ppm): 173.70 (CO), 157.41 (C_q, C=N), 141.61 (C_q), 138.68 (C_q), 130.61 (2 x CH_{ar}), 127.72 (2.x CH_{ar}), 127.01 (C_q), 121.78 (CH), 90.04 (C_q), 81.70 (CH), 70.74 (CH), 67.22 (CH), 61.71 (C_q), 41.98 (CH), 40.76 (CH₂), 37.54 (CH₂), 31.66 (CH₂), 23.83 (CH₂), 21.40 (CH₃), 17.33 (CH₃), 16.56 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₅: 398.1962, masse mesurée: 398.1972.

(1a'R,5R,6'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-3-(4-méthoxyphenyl)-1a',5'-diméthyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15d



C₂₃H₂₇NO₆
MM= 413 g/mol

Rd =62 %

Aspect: solide blanc

P. F = 237-239°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3485 (OH), 2975 (C-H), 1775 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-*d*₆) δ (ppm): 7.75 (d, *J*=10 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=10 Hz, 2H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J*=18 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, *J*=18 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.75 (d, *J*= 15 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12-1.1 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acétone-*d*₆) δ(ppm): 173.77 (CO), 162.24 (C_q, C=N), 157 (C_q), 138.68 (C_q), 129.34 (2 x CH_{ar}), 122.11 (C_q), 121.18 (CH), 115.11 (2 x CH_{ar}), 89.84 (C_q), 81.76 (CH), 70.66 (CH), 67.20 (CH), 61.71 (C_q), 55.80 (OCH₃), 41.96 (CH), 40.83 (CH₂), 37.51 (CH₂), 31.66 (CH₂), 23.83 (CH₂), 17.36 (CH₃), 16.56 (CH₃).

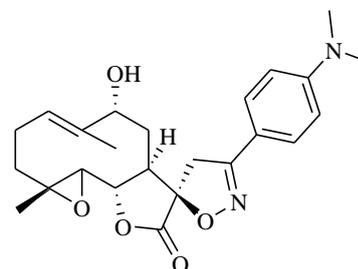
HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₅: 414.1912, masse mesurée: 414.1922.

(1a'R,5R,6'R,10a'S,E)-3-(4-(diméthylamino)phenyl)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15e

Rd =62 %

Aspect: solide maron

P. F = 225-227°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)



C₂₃H₃₀N₂O₅
MM= 426 g/mol

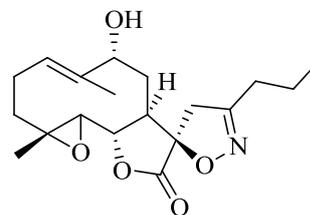
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3495(OH), 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.55-7.49 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.49 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.12-1.81 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 2H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 171.58 (CO), 154.81 (C_q, C=N), 149.90 (C_q), 135.91(C_q), 126.36 (2 x CH_{ar}), 118.67 (CH), 113.33 (C_q), 109.98 (2 x CH_{ar}), 86.50 (C_q), 80.88 (CH), 67.48 (CH), 64.14 (CH), 59.62 (C_q), 38.62 (N(CH₃)₂), 38.41 (CH₂), 37.97 (CH), 34.62 (CH₂), 29.00 (CH₂), 21.19 (CH₂), 15.05 (CH₃), 14.44 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁N₂O₅: 427.2228, masse mesurée: 427.2232.

(1a'R,5R,6'R,7a'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-3-propyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 15f



C₁₉H₂₇NO₅

MM=349 g/mol

Rd =65 %

Aspect: solide maron

P. F = 90-92°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

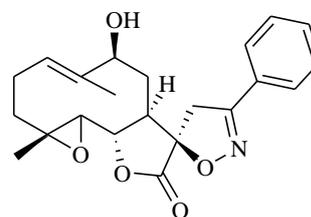
IR (v en cm⁻¹, KBr): 3497 (OH), 2945 (C-H), 1777 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.47 (dd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.10 (s, 0H), 2.91 (ddd, *J* = 9.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (qd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.57 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (tt, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 171.35 (CO), 157.62 (C_q, C=N), 136.15 (C_q), 118.95 (CH), 85.73 (C_q), 80.80 (CH), 67.53 (CH), 64.09 (CH), 59.56 (C_q), 39.81 (CH), 38.14 (CH₂), 34.62 (CH₂), 28.87(CH₂), 26.65 (CH₂), 21.19 (CH₂), 17.39 (CH₂), 15.05 (CH₃), 14.42 (CH₃), 11.73 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée C₁₉H₂₈NO₅ [M+H]⁺ 350.1966, masse mesurée: 350.1962l.

(1a'R,5R,6'S,7a'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-3-phényl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 16a



C₂₂H₂₅NO₅
MM= 383 g/mol

Rd =65 %

Aspect: solide blanc

P. F = 109-111°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

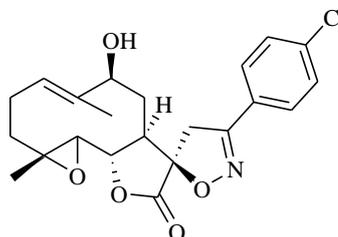
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 3487(OH), 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone); 1575 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.75-7.71 (m, 2H), 7.6-7.41 (m, 3H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 24.9, 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.42-2.11 (m, 3H), 2.15-1.81 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 21.3 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); 1.25 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ(ppm): 172.13 (CO), 156.49 (C_q, C=N), 1367.52 (C_q), 131.06 (C_q), 128.88 (2 x CH_{ar}), 127.91 (CH), 126.93 (2 x CH_{ar}), 126.55 (CH), 88.46 (C_q), 82.10 (CH), 81.28 (CH), 66.03 (CH), 61.68 (C_q), 48.76 (CH), 42.15 (CH₂), 37.80 (CH₂), 32.54 (CH₂), 23.91 (CH₂), 17.23 (CH₃), 13.17 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée C₂₂H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 384.1806, masse mesurée: 384.1806.

(1a'R,5R,6'S,7a'R,10a'S,E)-3-(4-chlorophényl)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 16b



Rd =62 %

Aspect: solide blanc

P. F = 230-232°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

C₂₂H₂₄ClNO₅
MM= 417 g/mol

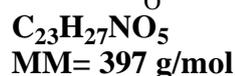
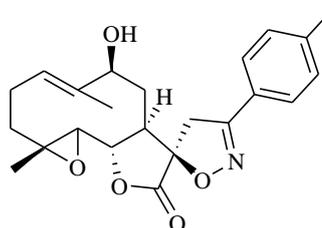
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.57 (d, *J* =8.3, 2H), 7.42 (d, *J* =8.3 Hz, 2H), 5.42-5.31 (m, 1H); 4.28-4.17 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.58-2.32 (m, 2H), 2.31-2.12 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.97-0.85 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ(ppm): 172.18 (CO), 155.73 (C_q, C=N), 136.92 (C_q), 136.57 (C_q), 129.21 (2 x CH_{ar}), 128.32 (2 x CH_{ar}), 126.53 (C_q), 126.14 (CH), 88.78 (C_q), 82.05 (CH), 79.59 (CH), 68.20 (CH), 65.64 (C_q), 48.80 (CH), 40.01 (CH₂), 36.30 (CH₂), 32;49 (CH₂), 23.70 (CH₂), 17.21 (CH₃), 14.10 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₅ClNO₅: 418.1412, masse mesurée: 418.1416.

(1a'R,5R,6'S,7a'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-1a',5'-diméthyl-3-(p-tolyl)-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 16c



Rd =52 %

Aspect: solide blanc

P. F = 105-107°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

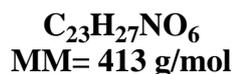
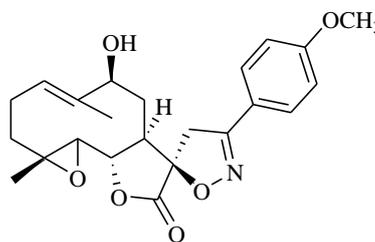
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N), 1095 (C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.59 (d, *J* =11 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* =11 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.37-4.08 (m, 2H), 4.00 (d, *J* =17.4 Hz, 1H), 3.42 (m, *J* =17.4 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.15-2.13 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.20-1.37 (m, 4H), 1.96-0.83 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ(ppm): 172.22 (CO), 156.43 (C_q, C=N), 149.84 (C_q), 141.27 (C_q), 129.60 (2 x CH_{ar}), 125.96 (2.x CH_{ar}), 126.55 (C_q), 125.23 (CH), 88.26 (C_q), 81.94 (CH), 79.32 (CH), 69.99 (CH), 65.73 (C_q), 48.99 (CH), 40.58 (CH₂), 38.25 (CH₂), 36.22 (CH₂), 32.32 (CH₂), 23.91 (CH₃), 21.58 (CH₃), 16.85 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₆: 414.1963, masse mesurée: 414.1962.

(1a'R,5R,6'S,7a'R,10a'S,E)-6'-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-1a',5'-diméthyl-2',3',6',7',7a',10a'-hexahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan]-9'(10b'H)-one 16d



Rd =60 %

Aspect: solide blanc

P. F = 118-120°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

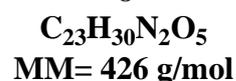
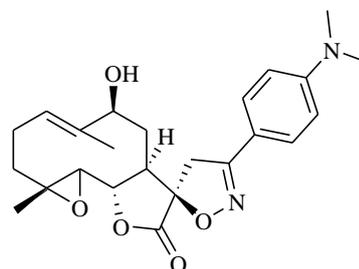
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone); 1570 (C=N), 1100 (C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.53 (d, *J* =10 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* =10 Hz, 2H), 5.37-5.20 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.89 (d, *J* =17;3 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.31 (d, *J* =17.3 Hz, 1H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.29-2.02 (m, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.07-1.33 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.12-1.1 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ(ppm): 172.36 (CO), 161.62 (C_q, C=N), 155.91 (C_q), 138.92 (C_q), 129.11 (2 x CH_{ar}), 126.03 (C_q), 120.55 (CH), 114.39 (2 x CH_{ar}), 88.03 (C_q), 81.88 (CH), 79.62 (CH), 65.73 (CH), 61.68 (C_q), 55.45 (OCH₃), 49.21 (CH), 40.58 (CH₂), 36.45 (CH₂), 32.54 (CH₂), 23.31 (CH₂), 17.23 (CH₃), 13.92 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₈NO₅: 414.1915, masse mesurée: 414.1912

(1*a'*R,5*R*,6*S*,7*a'*R,10*a'*S,*E*)-3-(4-(diméthylamino)phényl)-6'-hydroxy-1*a'*,5'-diméthyl-2',3',6',7',7*a'*,10*a'*-hexahydro-1*a'*H,4*H*-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-*b*]furan]-9'(10*b'*H)-one **16e**



Rd =61 %

Aspect: solide maron

P. F = 90-92°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1570 (C=N), 1120 (C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm): 7.47 (d, *J* =11 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* =11 Hz, 2H), 5.39-5.29 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.03-3.05 (m, 7H), 2.74 (d, *J*= 15 Hz, 1H), 2.20-1.93 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.97-0.81 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃-d₆) δ(ppm): 174.91 (CO), 151.63 (C_q, C=N), 150.21 (C_q), 136.69 (C_q), 128.51 (2 x CH_{ar}), 125.73 (CH), 119.27 (C_q), 111.84 (2 x CH_{ar}), 81.28 (C_q), 79.32 (CH), 69.56 (CH), 66.41 (CH), 61.30 (C_q), 48.01 (CH₂), 42.15 (CH), 40.20 (N(CH₃)₂), 37.65 (CH₂), 36.22 (CH₂), 23.76 (CH₂), 17.45 (CH₃), 10.99 (CH₃).

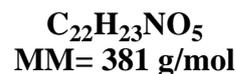
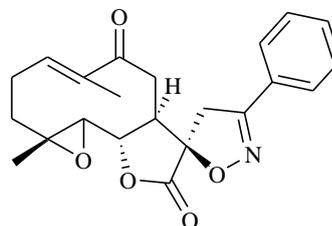
HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁N₂O₅: 427.2230, masse mesurée: 427.2228.

III.3. Procédure générale de préparation des composés **17a-e**

A une solution des spiro-isoxazolines **15a-e** appropriées et d'un équivalent de chlorochromate de pyridinium (PCC) en présence de dichlorométhane. Le mélange a été agité pendant 2 heures à température ambiante. La chromatographie du résidu obtenu sur une colonne de gel de silice éluant avec de l'hexane et de l'acétate d'éthyle, a fourni les composés **17a-e**.

(1a'R,5R,10a'S,E)-1a',5'-diméthyl-3-phényl-2',3',7',7a'-tetrahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-6',9'(10a'H,10b'H)-dione

17a



Rd =60 %

Aspect: solide blanc

P. F = 110-112°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1760 (C=O), 1570 (C=N), 1115 (C-O).

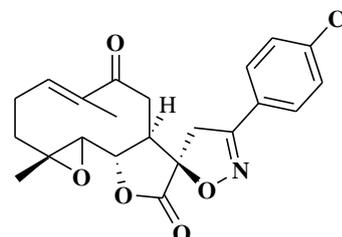
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.77-7.44 (m, 5H), 6.56-6.41 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.95-3.85 (d, *J* =16.6 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.60-3.55 (d, *J* =16.6 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40-2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.32-1.30 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 203.16 (CO), 172.09 (CO), 157.24 (C_q, C=N), 140.96 (C_q), 137.09 (CH), 131.02 (C_q), 129.10 (2 x CH_{ar}), 127.78 (CH), 127.02 (2 x CH_{ar}), 87.83 (C_q), 81.08 (CH), 64.32 (CH), 61.09 (C_q), 45.40 (CH), 39.10 (CH₂), 35.32 (CH₂), 35.01 (CH₂), 22.91 (CH₂), 17.56 (CH₃), 12.02 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 382.1576, masse mesurée: 382.1586.

(1a'R,5R,10a'S,E)-3-(4-chlorophényl)-1a',5'-diméthyl-2',3',7',7a'-tétrahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-6',9'(10a'H,10b'H)-dione

17b



Rd =54 %

Aspect: solide blanc

P. F = 186-188°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

C₂₂H₂₂ClNO₅
MM= 415 g/mol

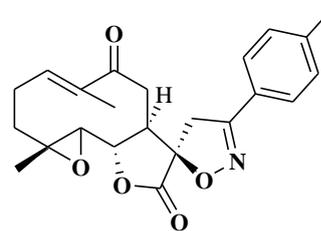
IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1760 (C=O), 1570 (C=N) 1115 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm): 7.84-7.74 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.00-3.55- (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.34–2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.32-1.30 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm): 203.38 (CO), 172.37 (CO), 157.23 (C_q, C=N), 142.00 (C_q), 138.47 (C_q), 136.22 (CH), 129.54 (2 x CH_{ar}), 128.90 (2 x CH_{ar}), 127.94 (C_q), 88.90 (C_q), 81.76 (CH), 65.91 (CH), 61.09 (C_q), 47.35 (CH), 39.37 (CH₂), 37.40 (CH₂), 35.02 (CH₂), 23.66 (CH₂), 17.63 (CH₃), 11.53 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₃ClNO₅: 416.1187, masse mesurée: 416.1197.

(1a'R,5R,10a'S,E)-1a',5'-diméthyl-3-(p-tolyl)-2',3',7',7a'-tétrahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-6',9'(10a'H,10b'H)-dione

17c

$C_{23}H_{25}NO_5$
MM= 395 g/mol

Rd =66 %

Aspect: solide blanc

P. F = 255-257°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

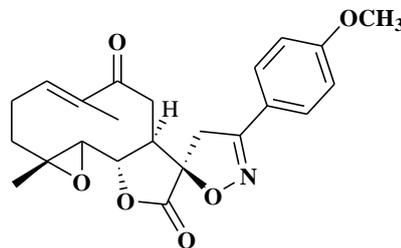
IR (v en cm^{-1} , KBr): 2940 (C-H), 1778 (C=O carbonyle du lactone), 1763 (C=O), 1573 (C=N), 1095 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.14-1.22 (m, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 203.48 (CO), 172.17 (CO), 157.29 (C_q , C=N), 140.91 (C_q), 140.89 (C_q), 137.05 (CH), 129.61 (2 x CH_{ar}), 126.94 (2 x CH_{ar}), 124.98 (C_q), 87.59 (C_q), 81.04 (CH), 64.29 (CH), 61.04 (C_q), 50.96 (CH), 45.40 (CH_2), 35.33 (CH_2), 34.98 (CH_2), 22.87 (CH_2), 21.04 (CH_3), 17.54 (CH_3), 11.98 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{26}NO_6$ $[M+H]^+$ 396.1807, masse mesurée: 396.1806.

(1a'R,5R,10a'S,E)-3-(4-methoxyphényl)-1a',5'-diméthyl-2',3',7',7a'-tétrahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-6',9'(10a'H,10b'H)-dione

17d

Rd =58 %

Aspect: solide blanc

P. F = 190-192°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

C₂₃H₂₅NO₆
MM= 411 g/mol

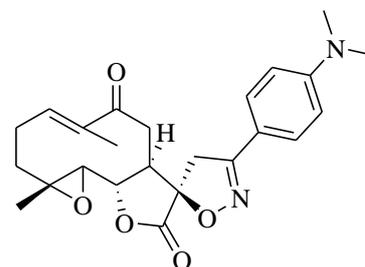
IR (ν en cm⁻¹, KBr): 2945 (C-H), 1785 (C=O carbonyle du lactone), 1760 (C=O), 1570 (C=N) 1105 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.67-7.04 (m, 4H), 6.52-6.48 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.33 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 203.03 (CO), 171.96 (CO), 161.28 (C_q, C=N), 156.62 (C_q), 140.89 (CH), 137.06 (C_q), 128.67 (2 x CH_{ar}), 120.13 (C_q), 114.32 (2 x CH_{ar}), 87.42 (C_q), 81.04 (CH), 64.32 (CH), 61.03 (C_q), 55.39 (OCH₃), 45.45 (CH), 39.10 (CH₂), 35.33 (CH₂), 34.99 (CH₂), 22.88 (CH₂), 17.54 (CH₃), 11.97 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 412.1758, masse mesurée: 412.1755.

(1a'R,5R,10a'S,E)-3-(4-(diméthylamino)phényl)-1a',5'-diméthyl-2',3',7',7a'-tétrahydro-1a'H,4H-spiro[isoxazole-5,8'-oxiréno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan]-6',9'(10a'H,10b'H)-dione 17e



Rd =56 %

Aspect: solide blanc

P. F = 114-116°C (Hexane/ Acétate d'éthyle)

IR (ν en cm^{-1} , KBr): 2945 (C-H), 1781 (C=O carbonyle du lactone); 1762 (C=O), 1570 (C=N) 1095 (C-O).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.65-7.60 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.39 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.64-2.43 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 4H),

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 203.03 (CO), 171.96 (CO), 164.61 (C_q, C=N), 153.90 (C_q), 138.91 (CH), 135.91 (C_q), 130.36 (2 x CH_{ar}), 119.67 (C_q), 111.98 (2 x CH_{ar}), 86.50 (C_q), 80.88 (CH), 64.14 (CH), 59.62 (C_q), 41.20 (N(CH₃)₂), 40.62 (CH₂), 38.41 (CH₂), 37.97 (CH), 36.00 (CH₂), 29.19 (CH₂), 15.05 (CH₃), 14.44 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₉N₂O₅: 425.2075, masse mesurée: 425.2071.

IV. Réaction de condensation

IV.1. Réaction de condensation du 9 α -hydroxyparthénolide avec les amines secondaires (Méthode générale)

A une solution de 9 α -hydroxyparthénolide **1** (0.18g, 0.68 mmol) dans (25 ml) d'éthanol on ajoute 1.1 équivalent d'amines secondaires. Le mélange réactionnel est laissé en agitation pendant 12h à température ambiante. Après évaporation de l'éthanol, le mélange réactionnel obtenu est extrait avec (3x 20 ml) d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre puis concentrées sous vide, après une

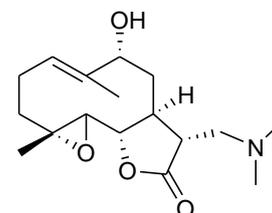
recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient des produits avec des rendements variant entre 67% et 89 % selon l'amine secondaire utilisée.

(1aR,6R,7aS,8R,10aS,E)-8-((diméthylamino)méthyl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 18a

Rd = 80 %

Aspect: solide

P.F = 166-168 °C (Acétate d'éthyle)



C₁₇H₂₇NO₄

MM= 309 g/mol

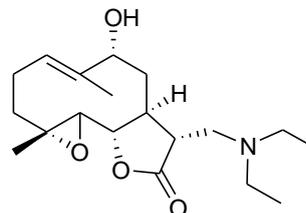
IR (KBr; ν cm⁻¹): une bande plus intense vers 1756 cm⁻¹ correspondant au groupement (C=O) de la lactone, 3351 ν (O-H) large, 2803-2962 ν (C-H).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.52 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 5H), 2.25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.12-1.19 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 175.20 (CO), 135.98 (C_q), 118.95 (CH), 79.36 (CH), 68.54 (CH), 64.23 (CH), 59.33 (C_q), 55.72 (CH₂), 44.33 (N(CH₃)₂), 43.89 (CH), 35.95 (CH), 34.71 (CH₂), 34.01 (CH₂), 21.35 (CH₂), 15.26 (CH₃), 14.52 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₂₈NO₄ : 310.2015, masse mesurée: 310.2013.

(1aR,6R,7aS,8R,10aS,E)-8-((diéthylamino)méthyl)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 18b



Rd = 82 %

Aspect: solide

P.F = 165-167 °C (Acétate d'éthyle)

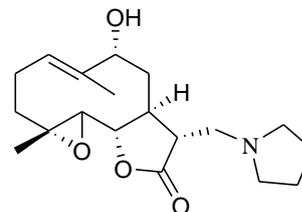
IR (KBr; ν cm^{-1}): une bande plus intense vers 1756 cm^{-1} correspondant au groupement (C=O) de la lactone; 3351 v (O-H) large; $2803\text{-}2962 \text{ v}$ (C-H).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.58 (dd, $J= 2, 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J= 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J_1= J_2=9 \text{ Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J= 9 \text{ Hz}$, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 5H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.29 (m, 4H), 1.03 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.4 (CO), 136.6 (C_q), 120.39 (CH), 82.40(CH), 70.88 (CH), 68.10 (CH), 60.79 (C_q), 58.50 (CH_2), 57.63 (CH_2), 46.05 (CH), 39.50 (CH_2), 38.14 (CH), 36.68 (CH_2), 28.93 (CH_2), 18.10 (CH_3), 16.92 (CH_3), 13.3 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 338.2253, masse mesurée : 338.2263.

(1aR,6R,7aS,8R,10aS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-8-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 18c



Rd = 84 %

Aspect: solide

C₁₉H₂₉NO₄

MM= 335 g/mol

P.F = 165-167 °C (Acétate d'éthyle)

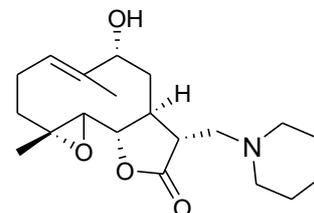
IR (KBr; ν cm⁻¹): une bande plus intense vers 1756 cm⁻¹ correspondant au groupement (C=O) de la lactone; 3351 ν (O-H) large; 2803-2962 ν (C-H)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.58 (dd, J = 2, 11.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J_1 = J_2 =9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.20-1.22 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.11 (CO), 137.87 (C_q), 120.39 (CH), 83.03 (CH), 70.88 (CH), 67.93 (CH), 60.79 (C_q), 57.63 (CH₂), 54.18 (CH₂), 46.05 (CH), 38.14 (CH), 37.11 (CH₂), 36.68 (CH₂), 23.26 (CH₂), 22.93 (CH₂), 17.10 (CH₃), 16.92 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₀NO₄ : 336.2172, masse mesurée: 336.2169.

(1aR,6R,7aS,8R,10aS,E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-8-(piperidin-1-ylméthyl)-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 18d



Rd = 83 %

Aspect : solide

P.F = 172-174 °C (acétate d'éthyle).

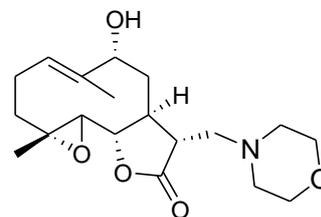
IR (KBr; ν cm^{-1}) : une bande très large vers 3450 cm^{-1} correspondant au groupement (O-H); 1756 ν (carbonyle de la lactone); 1650 ν (double liaison); 2803-2962 ν (C-H)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.60 (dd, $J=2$, 11.4Hz, 1H), 4.21 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J_1=J_2=9$ Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.78-2.55 (m, 6H), 2.53-2.40 (m, 7H), 2.36-1.82 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.15-1.19 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.32 (CO), 137.60 (C_q), 120.57 (CH), 83.05 (CH), 70.79 (CH), 67.94 (CH), 60.80 (C_q), 60.71 (CH_2), 54.86 (CH_2), 44.01 (CH), 37.87 (CH_2), 37.03 (CH), 36.73 (CH_2), 25.03 (CH_2), 23.93 (CH_2), 22.97 (CH_2), 17.08 (CH_3), 16.90 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 350.2329, masse mesuré : 350.2325.

**(1aR, 6R, 7aS, 8R, 10aS, E)-6-hydroxy-1a,5-diméthyl-8-(morpholinométhyl)-
2,3,6,7,7a,8,10a,10b-octahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-9(1aH)-one 18e**



Rd = 89 %

Aspect : solide blanc

P.F = 201-202 °C (acétate d'éthyle).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 3433 ν (O-H) large, 1766 ν (carbonyle de la lactone), 1668 ν (double liaison)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.53 (dd, $J= 2, 9.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J= 6$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J_1= J_2= 9$ Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 4H), 2.83-2.60 (m, 3H), 2.56-2.44 (m, 3H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 1.15 (s, 3H),

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.19 (CO), 137.44 (C_q), 120.75 (CH), 82.75 (CH), 70.85 (CH), 67.54 (CH), 66.14 (CH_2), 61.01 (C_q), 59.57 (C_q), 53.94 (CH_2), 44.20 (CH), 37.51 (CH_2), 37.05 (CH), 36.58 (CH_2), 23.02 (CH_2), 17.05 (CH_3), 16.76 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_5$: 352.2118, masse mesurée : 352.2118.

IV.2. Synthèse des aminoparthénolides-9-one

A une solution des 9 α -hydroxy-13-aimnoparthénolides **18a-e** appropriées et d'un équivalent de chlorochromate de pyridinium (PCC) en présence de dichlorométhane. Le mélange a été agité pendant 2 à quatre heures à température ambiante. La chromatographie du résidu obtenu sur une colonne de gel de silice éluant avec de l'hexane et de l'acétate d'éthyle, a fourni les composés **19a-e**.

(1aR, 7aS, 8R, 10aS, E)-8-((diméthylamino)méthyl)-1a,5-diméthyl-2,3,7a,8,10a,10b-hexahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-6,9(1aH,7H)-dione **19a**

Rd = 59 %

Aspect: solide

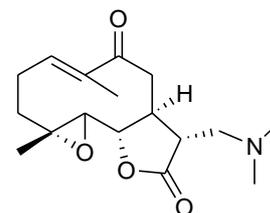
P.F = 165-167 °C (Acétate d'éthyle)

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 1756 ν (carbonyle de la lactone); 1650 ν (double liaison); 1762 (C=O), 2803-2962 ν (C-H)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.54 (dd, J = 12.3, 4.1Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 203.17 (CO), 176.95 (CO), 138.98 (CH), 137.17 (C_q), 81.36 (CH), 63.25 (CH), 61.35 (C_q), 59.72 (CH₂), 47.33 (N(CH₃)₂), 44.01 (C_q), 39.05 (CH), 36.05 (CH₂), 34.71 (CH₂), 21.35 (CH₂), 15.26 (CH₃), 14.52 (CH₃),

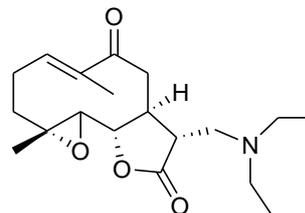
HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₂₆NO₄ : 308.1860, masse mesurée : 308.1857.



C₁₇H₂₅NO₄

MM= 307 g/mol

(1aR,7aS,8R,10aS,E)-8-((diéthylamino)méthyl)-1a,5-diméthyl-2,3,7a,8,10a,10b-hexahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-6,9(1aH,7H)-dione 19b



C₁₉H₂₉NO₄

MM= 335 g/mol

Rd = 62 %

Aspect: solide

P.F = 193-195°C (Acétate d'éthyle)

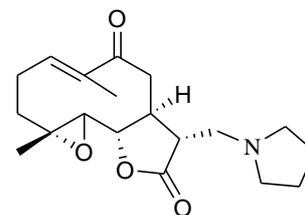
IR (KBr; ν cm⁻¹) : 1756 ν (carbonyle de la lactone); 1761 (C=O), 1645 ν (double liaison); 2803-2962 ν (C-H)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.45 (dd, J = 12.1, 3.9Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.03-2.77 (m, 2H), 2.40 (q, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.20 (CO), 176.95 (CO), 138.90 (CH), 137.5 (C_q), 81.54 (CH), 67.80 (CH), 62.43 (C_q), 59.52 (2x CH₂), 55.89 (CH₂), 44.55 (C_q), 39.95 (CH), 36.27 (CH₂), 34.71 (CH₂), 23.25 (CH₂), 15.26 (CH₃), 14.25 (CH₃), 13.30 (2x CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₃₀NO₄ : 336.2253, masse mesurée: 336.2170.

(1aR, 7aS, 8R, 10aS, E)-1a,5-dimethyl-8-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-2,3,7a,8,10a,10b-hexahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-6,9(1aH,7H)-dione 19c



C₁₉H₂₇NO₄

MM= 333 g/mol

Rd = 62 %

Aspect: solide

P.F = 165-167 °C (Acétate d'éthyle)

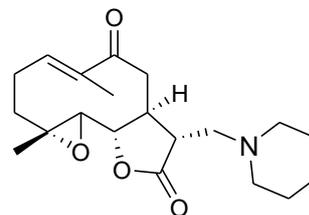
IR (KBr; ν cm⁻¹) : 1756 ν (carbonyle de la lactone); 1650 ν (double liaison); 1764 (C=O), 2803-2962 ν (C-H)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.30-6.25 (m, 1H), 3.82 (dd, $J_1 = J_2 = 9$ Hz, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 1H), 1.2 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.70 (CO), 175.85 (CO), 139.70 (CH), 137.25 (C_q), 81.53 (CH), 67.75 (CH), 64.13 (C_q), 58.52 (2x CH₂), 56.45 (CH₂), 47.95 (CH), 44.25 (C_q), 36.15 (CH₂), 35.25 (CH₂), 23.60 (2x CH₂), 22.97 (CH₂), 15.26 (CH₃), 14.25 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₈NO₄ : 334.2017, masse mesurée : 334.2013.

(1aR,7aS,8R,10aS,E)-1a,5-diméthyl-8-(piperidin-1-ylméthyl)-2,3,7a,8,10a,10b-hexahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodéca[1,2-b]furan-6,9(1aH,7H)-dione 19d



Rd = 67 %

Aspect : solide

P.F = 134-136 °C (acétate d'éthyle).

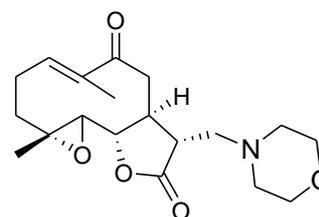
IR (KBr; v cm⁻¹) : 1756 v (carbonyle de la lactone); 1767 (C=O), 1650 v (double liaison); 2803-2962 v (C-H)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.34-6.27 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.2, 8.9 Hz, 1H), 2.72-2.49 (m, 6H), 2.46-2.16 (m, 8H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.51-1.45 (ddd, *J* = 9.1, 5.6, 3.3 Hz, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H),

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 202.08 (CO), 174.42 (CO), 137.06 (C_q), 135.89 (CH), 78.14 (CH), 62.94 (CH), 59.20 (C_q), 54.26 (CH₂), 52.98 (CH₂), 43.04 (CH), 41.50 (CH₂), 37.03 (CH), 33.14 (CH₂), 23.96 (CH₂), 22.18 (CH₂), 21.18 (CH₂), 15.86 (CH₃), 10.82 (CH₃).

HRMS (ESI⁺) : m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₃₀NO₄ : 348.2098, masse mesuré : 348.2108.

(1aR, 7aS, 8R, 10aS, E)-1a,5-diméthyl-8-(morpholinométhyl)-2,3,7a,8,10a,10b-hexahydrooxireno[2',3':9,10]cyclodeca[1,2-b]furan-6,9(1aH,7H)-dione 19e



C₁₉H₂₇NO₅

MM = 349 g/mol

Rd = 65 %

Aspect : solide blanc

P.F = 126-128°C (acétate d'éthyle).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1766 ν (carbonyle de la lactone); 1762 (C=O), 1668 ν (double liaison)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.35-6.20 (m, 1H), 3.87 (dd, $J_1 = J_2 = 9$ Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30-1.32 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202.15 (CO), 175.02 (CO), 138.16 (C_q), 136.45 (CH), 80.95 (CH), 67.17 (CH), 61.20 (C_q), 60.26 (2x CH₂), 59.58 (2x CH₂), 53.85 (CH₂), 43.04 (CH), 41.50 (CH₂), 37.03 (CH), 33.14 (CH₂), 23.67 (CH₂), 17.86 (CH₃), 12.82 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₈NO₅ : 350.1970, masse mesurée : 350.1962.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Znasni, L. Thèse de doctorat, 2014
- 2 Ozenda, P. Flore du Sahara septentrional et central. Centre National de la Recherche Scientifique Imprimerie, Louis-Jean Gap (H.A.), **1958**, p. 434.
- 3 Quezel, P., Santa, S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Editions du C.N.R.S. Paris. **1963**, p. 949.
- 4 Anderberg, A. A. *Nord. J. Bot.* **1982**, 2 (4), 303.
- 5 Barkely, T. M., Brouillet, L., Strother, J. L. Asteraceae. In: Flora of North America Editorial Committee. Flora of North America, North of Mexico. New York: Oxford University Press, **2006**, 19, pp. 3-69.
- 6 Jahandiez, E., Maire, R. *Catalogue des Plantes des Maroc* (spermatophytes et ptéridophytes). Tome II. Alger imprimerie Minerva. **1934**, 342.
- 7 Ozenda, P. Flore du Sahara. éd., Centre National de la Recherche Scientifique. Paris. **1983**.
- 8 Boullard, B. Plantes médicinales du monde. Croyances et réalités. Paris : ESTEM, 2001.
- 9 Quezel, P., Santa, S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Editions du C.N.R.S. Paris. 1963, p. 949.
- 10 Guignard, J. L. & Dupont, F. Botanique: Systématique moléculaire. 14^{ème} ed Paris: Masson, 2007, p. 188.
- 11 Bellakhder, J. *La Pharmacopée Traditionnelle Marocaine: Médecine arabe ancienne et savoir faire*. ISBN **1997**, 2-910728-03-X. Ibis Press.
- 12 El Rhaffari L. and Zaid A.: Un savoir empirique pour une pharmacopée rénovée, **2002**, 293-318.
- 13 Hammiche, V. and Maiza K. *Journal of ethnopharmacology*. **2006**, 105, 358-367.
- 14 Djellouli M., Moussaoui A., Benmehdi H., Ziane L., Belabbes .A, Badraoui M., Slimani N., and Hamidi N. *Asian journal of natural & applied sciences*. **2013**, 2, 59-65.
- 15 Douira A., Zidane L., and Ghourri M. *Journal of Animal & Plant Sciences*. **2013**, 17, 2388-2411.
- 16 Ould El Hadj M., Hadj-Mahammed M. and Zabeirou H. *Courrier du savoir*. **2003**, 3: 47-51.
- 17 Association Française de Normalisation, "Huiles essentielles", AFNOR, Paris. **1986**, NF T 75-006
- 18 Pellecuer, J., Jacob, M., de Simeon, B., Dusart, G., Attisso, M., Barthez, M., Gourgas, L., Pascal, B., Tomei, B *Plant. Méd. Phytothér.* **1980**, 14, 83
- 19 Bruneton, J. Phytochimie et pharmacognosie des plantes médicinales, éditions Techniques et documentations Lavoisier. **1993**, 915 p.

- 20 Maach, A., Jemali, A., Etude des caractéristiques physico-chimiques des HE de deux plantes aromatiques cultivées au Maroc : Menthe Naa Naa Abdi, Coriandre. Bulletin de l'IAV Hassan II, Rabat, Maroc. **1986**.
- 21 Charchari S., Dahoun A., Bachi F., Benslimani A. *Rivista-Italiana-EPPOS*. **1996**, 18,3-6.
- 22 Satrani, B., Ghanmi, M., Farah, A., Aafi, A., Fougrach, H., Boukhriss, B., Bousta, D., Talbi, M.. *Soc. Pharm. Bordeaux*. **2007**, 146, 85-96.
- 23 Amarti, F., Satrani, B., Ghanmi, M., Farah, A., Aafi, A., Aarab, L., El Ajjouri, M., Chaouch, A. *Biotechnol. Agron.Soc. Environ*. **2010**, 14 (1), 141-148.
- 24 Shukla, HS., Dubey, P., Chaturvedi, RV. *Plant Pathology. Agronomie*. **1989**, 9, 277-279.
- 25 Salah-Fatnassi, BK., Salim-Bannour, A., Harzallah-Skhiri, F., Mohamed-Ali, M., Mighri, Z., Chaumont, JP., Aouni, M. *Acta Botanica Gallica*. **2010**, 157 (3), 433-444.
- 26 Tkachenko KG. *Journal of Herbs, Spices. Medicinal plants*. **2006**, 12 (3), 1-12.
- 27 Kalembe, D., Kunicka, A. *Curr. Med. Chem*. **2003**, 10, 813-829.
- 28 Tchoumboungang, F., Jazet Dongmo, PM., Sameza, ML., Nkouaya Mbanjo, EG., Tiako Fotso, BR., Amvam Zollo, PH., Menut, C. *Biotechnol. Agron. Soc*. **2009**, 13 (1), 77-84.
- 29 Lacoste, E., Chaumont, JP., Mandin, D., Plumel, MM., Matos, F. *Application à la microflore cutanée*. **1996**, 54 (5), 228-230.
- 30 Caillard, J. Les plantes, des usines chimiques en miniature. Dossier de ressources documentaires. CRDP Midi-Pyrénées. **2003**, 6 p.
- 31 El Hanbali, F., El Hakmaoui, A., Mellouki, F., El Rhaffari L. and Akssira. M. *Natural Product Communications*. **2007**, 2, 595-597.
- 32 Richter, G. Métabolites des végétaux, physiologies et biochimie. Press Polytechnique et Universitaire Romandes. **1993**, 317-339.
- 33 Sylvestre, M., Pichette, A., Longtin, A., Legault, J. *Natural Product Communications*. **2007**, 2 (12), 1273-1276.
- 34 Guinard, JL. Abrégé de biochimie végétale 2éme Ed; Masson, Paris. **1979**, 1 (2), 193-197.
- 35 Harbone, J. B., Williams, C. A. *Phytochemistry*. **2000**, 55, 481-504.
- 36 Ormrod, D. P., Landry, L. G., Conklin, P. L. *Physiologia Plantarum*. **1995**, 93, 602-610.
- 37 Olsson, L. C., Veit, M., Weissenböck, G., Bornman, J. F. *Phytochemistry*. **1998**, 49, 1021-102.
- 38 Gitz, D. C., Liu, McCure, W. J. *Phytochemistry*. **1998**, 49, 377-386.
- 39 Cuadra, P., Harbone, J. B., Waterman, P.G. *Zeitschrift for Naturforschung*. **1997**, 51c, 671-680.

- 40 Wang, H., Strasburg, M.G., Chang, Y. C., M. Brooen, A., Gray, J. I., Dewitt, D.L. *Nat. Prod.* **1999**, 62, 294-296.
- 41 Middeeton, Jr. E., Kardasnam, C. *The Flanonoide, Advances in Research Since*. Éd. J. B. Hrborne, Chapman and Hall, London, **1993**, 617-652.
- 42 Barrero, A. F., Herrador, M. M., Artega, P.; Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I.; Garcia-Moreno, M.; Gravalos, D.G. *Fitoterapia.* **1997**, 68, 281-283.
- 43 Makino, M. Fujimoto, Y. *Phytochemistry.* **1999**, 50, 273-277.
- 44 Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Teissedre, P. L. *Agric. Food. Chem.* **1995**, 43, 221-235.
- 45 Leake, D. S. *Phytochemistry of Fruit and Vegetables*. Éd. F. A. Tomas-barberan et R. J Robins, Clarendon Press, Oxford. **1997**, 287-311.
- 46 Boukhris M. A., Destandau E., Hakmaoui A., El Rhaffari L., & Elfakir C. *C. R. Chimie.* **2016**, 19: 1124-1134.
- 47 Dendougui, H., Jay, M., Benayache, F., Benayache, S. *Biochemical Systematics and Ecology.* **2006**, 34, 718-720.
- 48 Schmidt, T.J. *Studies in Natural Products Chemistry*, édité par Atta-ur Rahman, Volume 33, Part M: 309-92. *Bioactive Natural Products (Part M)*. Elsevier. **2006**.
- 49 Kahlek, W. (1830) *Arch. Pharm.*, 34, 318, *Belsteins Hanbuchder organischenchemi.* **1933**,17, 499.
- 50 Bruneton, J. *phytochimie et pharmacognosie des plantes médicinales, Techniques et documentations lavoisier.* . **1993**.
- 51 Mitchell, J. C., Geissma, T. A., Dupuis, G., Towers, G. H. N. *Investigative Dermatology.* **1971**, 56, 98-101.
- 52 Khafagy, S. M., Gharbo, S. A., Sarg, T. M. *Planta Medica.* **1971**, 20, 90-96
- 53 Mistscer, L. A., Hasennhuettl. G. *Phytochemistry.* **1975**, 9, 243-283
- 54 Lee, K. H., Meck, R., Piantadosi, C. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 299.
- 55 Kupchan, S. M., Aynehchi, Y., Cassady, J. M., Schnoes, H. K., Burlingame, A.M. *J.Org. Chem.* **1969**, 34, 3867.
- 56 Kupchan, S. M., Fessler, D. C., Eakin, M. A., Giacebbie, T. *J. Science.* **1970**, 168, 376.
- 57 Kupchan, S. M., Eakin, M. A., Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1147.
- 58 Haynes, L. J. *Quart.Rev.***1948**, 46.
59. Ghantous, A., Gali-Muhtasib, H., Vuorela, H., Saliba, N. A., Darwiche, N. *Drug Discov. Today.* **2010**, 15, 668-678.
- 60 Teisseire, P. J. *La chimie Des substances Odorantes*. Technique et Documentation-Lavoisier. Paris, **1991**, 187-219.

- 61 Tyson, R L., Chang, C. J., Melaughlin, J. L. Aynehchi, Y., Cassandy, J.M. *Experientia*. **1981**, 37, 441-450.
- 62 Rustaiyan A., Dabiri. M., Jacupovic. J. *Phytochemistry*. **1986**, 25, 1229-1230.
- 63 Ramadan, H. M. Diss. *Abs. int.* **1988**, 49, 118B-119B
- 64 Abdel Sattar, E., Galal, A. M. & Mossa, J. S. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 403–405.
- 65 El Hassany, B., El Hanbali, F., Akssira, M., Mellouki, F., Haidou, A. & Barero, A. F. *Fitoterapia*, **2004**, 75, 573–576.
- 66 Moumou, M., Akssira, M., El Ammari, L.; Benharref A., Berraho, M. *Acta Cryst.* **2010**, E66, o2395.
- 67 Moumou, M., El Hakmaoui, A., Benhrref, A., Akssira, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3000.
- 68 Moumou, M., El Bouakher A., Allouchi H., El Hakmaoui A., Benharref A., Mathieu V., Guillaumet G., Akssira M. *Bioorg Med Chem Lett.* **2014**, 24: 4014–4018.
- 69 Zaki , M., Allouchi, H., El Bouakher, A., Duverger, E., El Hakmaoui, A. , Daniellou ,R., Guillaumet,G., , Akssira, M. . *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2591-2594.
- 70 El Bouakher, A., Jismy, B., Allouchi, H., Duverger, E., Barkaoui, L., El Hakmaoui, A., Daniellou, R., Guillaumet, G., Akssira, M. *Planta Med.* **2017**; 83: 661–671.
- 71 Lechat, P. *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, **1972**.
- 72 Heusghe, C., Lagier, G., Lechat, P. *Abrégé des risques et maladies lies aux médicaments*, 2ème édition, Masson, **1978**.
- 73 Burge, P. *Medical and veterinary chemicals*, Pergamon, **1983**, Vol.1.
- 74 Huisgen, R. et Koch, H.J. *Ann. Chem.* **1955**, 599, 200.
- 75 Firestone, R.A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.
- 76 Sustmann, R. *Dissertation Universität München*, **1965**.
- 77 Padwa, A. In *1, 3-dipolar cycloaddition chemistry*, ed. Padwa, A. *Wiley- Interscience*. **1984**, 2, 368.
- 78 Huisgen, R., Seidel, M., Wallbillich, G., Knupfer, H. *Tetrahedron*. **1962**, 17, 3.
- 79 Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 375.
- 80 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 565-633.
- 81 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1963**, 75, 604-741.
- 82 Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.
- 83 Huisgen, R. In *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, ed. Padwa, A. *Wiley-Interscience*. **1984**, 1, 1.
- 84 Bowack D.A. et Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1859.

- 85 Scharp, B. et Hamilton, C.S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.
- 86 Mojahidi, S., Sekkak, H., Rakib, E. M., Neves, M. G. P. M. S., Faustino, M. A. F., Cavaleiro, J. A. S. and Zouihri, H.. *Journal of Chemistry.* **2013**, Article ID 636280, 7 pages.
- 87 Rakib, E. M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., El Bouadili, A., Khouli, M., Barbe, J. M., Pujol, M. D *Heterocycles* **2000**, 53, 571.
- 88 Bouhfid, R. Thèse de doctorat, **2007**.
- 89 Mernyák, E., Kozma, E., Hetényi, A., Márk, L., Schneider, G., Wölfling, J. *Steroids*, **2009**, 74, 520–525.
- 90 Eddahmi, M., Moura, N. M. M., Bouissane, L., Amiri, O., Faustino, M. A. F., Cavaleiro, J. A. S., Mendes, R. F., Paz, F. A. A., Neves, M. G. P. M. S. and Rakib, E. M. *Molecules.* **2020**, 25, 126.
- 92 Outahar, F., Moumou, M., Hannioui, A., Rakib, E. M., El Ammari, L., Saadi, M., Akssira, M. *Tetrahedron Letters.* **2020**, 61 (42), 152409.
- 93 Outahar, F., Moumou, M., Rakib, E.M., Hannioui, A., Saadi, M and El Ammari, L. *IUCrData.* **2020**, 5, x200945.
- 94 Cali, P.; Naerum, L.; Mukhija, S., and Hjelmencrantz, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (24), 5997-6000.
- 95 Rahman, M. U., Rathore, A., Siddiqui, A. A., Parveen, G. and Yar, M. S. *Bio Med Res. Int.* **2014**, 1-13.
- 96 Sreenivasa, S., Shankar, B. J. and Mohan, N. R.. *Indo Am. J. of Pharma. Res.* **2014**, 4 (5), 2485-2490.
- 97 Gautam, N. and Chourasia, O.P. *Indian J. Chem. Sec. B.* **2012**, 51B (09):1400-1410.
- 98 Eckhard, I. F., Lehetonene, K., Staub, T. and Summers, L. A. *Aust. J., Chem.* **1973**, (26): 2705-2710.
- 99 Gajbhiye, J. M. and Chopade, A. U. *IJCPS.* **2014**. 3 (1):1- 4.
- 100 a) Banday, A. H., Giri, A. K., Parveen, R. and Bashir, N. *Steroids.* **2014**, (87):93-98.
- 101 Lacy, C., Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 119-121.
- 102 Jaeger, V., Schroeter, D. *Synthesis*, **1990**, 556-560.
- 103 Kozikowski, A. P. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 410-416.
- 104 Perron, F., Albizati, K. F. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617-1661.
- 105 Liu, S., Fu, X., Schmitz, F. J., Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 614-615.
- 106 Escolano, C., Vazquez, S. *In: Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Katritzky AR, Taylor RJK (Eds). Elsevier, Oxford, **2005**, 3, 685.

- 107 Krayushkin, M. M., Kalik, M. A., Vorontsova, L. G., Zvezdina, E. Yu., Kurella, M. G. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1993**, 1262.
- 108 Sarlo, F., Guarna, A. *J. Chem.Soc. Perkin I.* **1979**, 11, 2793.
- 109 Grundman, C., Bansal, R. K., Osmanski, P. S. *Leibigs Ann. Chem.* **1973**, 848.
- 110 Grundman, C., Nickel, G. W., Bansal, R. K. *Ibid.* **1975**, 1029.
- 111 Dondoni, A., Mangini, A., Ghersetti, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 33, 4789.
- 112 Caramella, P., Grunnanger, P., Padwa, A. *Chemistry Interscience, New York.* **1984**, **I**, 291.
- 113 Grundman, C., Richter, R. *J. Org. Chem.* **1967**, 33, 476.
- 114 Sternens, R. V. *Tetrahedron.* **1976**, 32, 1599.
- 115 Lire, K. C., Shelton, B. R., How; R. K., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.
- 116 Lee, G. A. *Synthesis.* **1982**, 508.
- 117 Lee, S. Y., Lee, B. S., Lee, C. W., Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3621.
- 118 Reddy, D. M., Qazi, N. A., Sawant, S. D., Bandey, A. H., Srinivas, J., M. Shankar, Singh, S. K., Verma, M., Chashoo, G., Saxena, A., Mondhe, D., Saxena, A. K., Sethi, V. K., Taneja, S. C., Qazi, G. N., Kumar, H. M. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3210-3217.
- 119 Khazir, J., Singh, P. P., Reddy, D. M., Hyder, I., Shafi, S., Sawant, S. D., Chashoo, G., Mahajan, A., Alam, M. S., Saxena, A. K., Arvinda, S., Gupta, B. D., Kumar, H. M. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 279-289.
- 120 Zaki, M., Oukhrib, A., Akssira M. and Berteina-Raboin, S. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 6523–6529.
- 121 Tang, J. J., He1, Q. R., Dong, S., Guo, X., Wang, Y. G., Lei, B. L. Tian J. M. & J. M. Gao, *SCIENTIFIC REPORTS/.* **2018**, 8, 1722.
- 122 Chen, L., Zhang, J.P., Liu, X., Tang, J. J., Xiang, P. and Ma. X. M. *Molecules*, **2017**, 22, 1835.
- 123 a)- Grundmann, C. et Dean, J. M. "The nitrile oxides", **1965**, 30, 2809. b)- Liu, K.C., Shelton B.R. et Howe, R.K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.
- 124 Outahar, F., Hannioui, A., Rakib, E. M., Akssira, M., Saadi, M. and El Ammari, L. *IUCrData.* 4 (**2019**) x 191408.
- 125 Yip-Schneider, M. T., Nakshatri, H., Sweeney, C. J., Marshall, M. S., Wiebke, E. A., & Schmidt, C. M. *Molecular Cancer Therapeutics.* **2005**, 4(4), 587–594.
- 126 Guzman, M. L., Rossi, R. M., Neelakantan, S., Li, X., Corbett, C. A., Hassane, D. C., Jordan, C. T. *Blood.* **2007**, 110 (13), 4427–4435.

- 127 Liu, Z., Liu, S., Xie, Z., Pavlovicz, R. E., Wu, J., Chen, P., Chan, K. K. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **2009**, 329(2), 505–514.
- 128 (a) Woods, J. R.; Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7934, (b) Woods, J. R.; Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 27
- 129 Holcomb, B. K., Yip-Schneider, M. T., Waters, J. A., Beane, J. D., Crooks, P. A., & Schmidt, C. M. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. **2012**, 16(7), 1333–1340.
- 130 Estabrook, N. C., Chin-Sinex, H., Borgmann, A. J., Dhaemers, R. M., Shapiro, R. H., Gilley, D., Mendonca, M. S. *Free Radical Biology and Medicine*. (**2011**). 51(12), 2249–2258.
- 131 Shanmugam, R., Kusumanchi, P., Cheng, L., Crooks, P., Neelakantan, S., Matthews, W., Sweeney, C. J. *Prostate*. **2010**, 70 (10), 1074–1086.
- 132 Shanmugam, R., Kusumanchi, P., Appaiah, H., Cheng, L., Crooks, P., Neelakantan, S., Sweeney, C. J. *International Journal of Cancer*. **2011**, 128 (10), 2481–2494.
- 133 Jenkins, C., Hewamana, S., Gilkes, A., Neelakantan, S., Crooks, P., Mills, K. Burnett, A. *British Journal of Haematology*. **2008**, 143 (October), 661–671.
- 134 Lamture, G., Crooks, P., Borrelli, M. *J. Drug Dev Res*. **2018**; 1–8
- 135 Guzman, M. L., Rossi R. M., Li X. J., et al. *Blood*. **2006**; 108:74a.
- 136 Han, C., Barrios F. J., Riofski M. V., Colby D. A. *J Org Chem*. **2009**; 74:7176.
- 137 Nasim, S., Crooks P. A. *Bioorg Med Chem Lett*. **2008**; 18:3870.
- 138 Neelakantan, S., Nasim, S., Guzman, M. L., Jordan C. T., Crooks P.A. *Bioorg Med Chem, Lett*. **2009**; 19:4346.
- 139 Kempema, A. M., Widen J.C., Hexum J.K., et al. *Bioorg Med Chem*. **2015**; 23:4737.
- 140 Hwang, D.-R., Wu, Y.-S., Chang, C.-W., Lien, T.-W., Chen, W.- C., Tan, U.-K., Hsu, J. T. A., Hsieh, H.-P. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, 14, 83– 91.
- 141 Neukirch, H., Kaneider, N. C., Wiedermann, C. J.;Guerriero, A., Ambrosio, M. D. *Bioorg. Med. Chem*. **2003**, 11, 1503–1510.
- 142 Matsuda, H., Kagerura, T., Toguchida, I., Ueda, H., Morikawa, T. *Life Sci*. **2000**, 66, 2151–2157.
- 143 Woods, J. R., Mo, H., Bieberich, A. A., Alavanja, T., Colby, D. A. *J. Med. Chem*. **2011**, 54, 7934-7941.
- 144 Cowan M. M. *Clinical microbiology reviews*. 1999, 12 (4), 564-582.
- 145 Bahorun T. AMAS. Food and Agricultural Research Council. Réduit. Mauritius. 1997.

- 146 Bammou, M., Sellam, K., El-Rhaffari, L., Echchagadda, G., Ibijbijen, J. and Nassiri, L. *Science lib.* **2014**, 6 (140503).
- 147 Djellouli, M., Moussaoui, A., Benmehdi, H., Ziane, L., Belabbes, A., Badraoui, M., Slimani, N. and Hamidi, N. *Asian journal of natural & Applied sciences.* **2013**, 2, 59-65.
- 148 Lakhdar, M., Meriem, K. H., Larbi, B., Amina, R. and Aicha, S. *World Applied Sciences Journal.* **2013**, 26 (2), 165-171.
- 149 Nauciel. C., and Vildé J.L. *Bactériologie médicale*, 2ème Ed. Masson. Paris. **2005**, pp: 5-10.
- 150 Mohamed, R, S., Abdelrahman, S, M., Ahmed, M, F. *Expert Opin Ther Patents.* **2012**, 22, 3, 253-291.
- 151 Schaechter, M., Medoff, G., Eisenstein, B, I. *Microbiologie et pathologie infectieuse.* **1999**, 2. Ed. de Boeck, Paris.
- 152 Cavallo, J.D., Mérens, A. *Pathologie Biologie.* **2008**, 56, 300-4.
- 153 Nauciel, C., Vild, J.L. *Bactériologie médicale.* **2000**, Masson .Ed. Paris.
154. Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Monteil, H. *Bactériologie clinique.* **2000**, 3. Ed. Ellipses, Paris.
- 155 Moulinier, C. *Parasitologie et mycologie médicales: élément de morphologie et de biologie.* **2003**, Ed. Emi.
- 156 Mainil, J., *Ann .Méd. Vét.* **2003**, 147, 105-26.
- 157 Cavallo, J.D., Mérens, A. *Pathologie Biologie.* **2008**, 56, 300-4.
- 158 Brown, J. H. « Theobald Smith 1859-1934 », *J Bacteriol.* **1935**, 30, 1-3.
- 159 Robert Fuerst : *Microbiologie du Clinique* traduit et adapté par les éditeurs HRW. **1973**.
- 160 Seitz, L.E., Suling, W.J., Reynolds, R.C. *J. Med. Chem.* **2002**, 25, 45, 5604-6.
- 161 Ponce, A.G., Fritz, R., del Valle, C.E. & Roura, S.I., - *Technologie*, 2003, 36: 679-684.
- 162 Jacob B., Baba-Moussa F., Agossou Noumavo P., Ahouandjinou H., Adéoti K., Métognon I., Akpagana K., Mansourou M., DjimonGbénou J., Toukourou F. & Baba-Moussa L. *European Scientific Journal.* 2016, edition vol.12, No.27 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.

Résumé

Le présent travail a été entrepris dans le cadre de la contribution à la valorisation de l'*Anvillea radiata* Coss et Dur, une plante aromatique et médicinale endémique, largement utilisée en médecine traditionnelle marocaine. L'objectif de ce travail est de valoriser les deux germacranolides naturels isolés de cette plante: 9 α - et 9 β -hydroxyparthénolide. En effet, nous avons étudié la réactivité de la double liaison α -méthylène- γ -butyrolactone de ces germacranolides et leur dérivés époxydes vis-a-vis les deux types de dipôle: les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines et les oxydes de nitrile par addition 1,3- dipolaires. Ces réactions permettent l'accès de façon facile, régiosélective et stéréosélective aux nouveaux hétérocycles de type spiropyrazolines et spiroisoxazolines avec de bon rendement, puis leurs transformations à d'autres produits *via* des réactions d'acétylation et d'oxydation. Ensuite, nous avons réétudié la réaction de Michael par l'addition des amines secondaires sur le 9 α -hydroxyparthénolide afin de les transformer par oxydation à de nouveaux produits en créant un nouveau centre accepteur de Michael. Les produits hémisynthétisés ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques:IR, RMN, spectrométrie de masse et la diffraction des rayons X. Par la suite, les produits préparés ont été testés pour déterminer leur propriété antibactérienne en utilisant quatre souches bactériennes: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps*), *Staphylococcus aureus* (*St*) et *Enterococcus sp.* (*Et*). Les résultats obtenus sont prometteurs et ouvrent de nombreuses perspectives de recherche.

Mots clés : *Anvillea radiata* Coss et Dur, lactones sesquiterpéniques, cycloaddition 1,3-dipolaire, Spiropyrazoline, Spiroisoxazoline, accepteur de Michael, activité antibactérienne.

Abstract

The present work was undertaken as part of the contribution to the valorization of *Anvillea radiata* Coss et Dur, an endemic aromatic and medicinal plant widely used in traditional Moroccan medicine.

The objective of this work is to valorize the two natural germacranolides isolated from this plant: 9 α - and 9 β -hydroxyparthenolide. Indeed, we have studied the reactivity of the double bond α -methylene- γ -butyrolactone of these germacranolides and their epoxy

derivatives towards the two types of dipole: *N*-aryl-*C*-ethoxycarbonylnitrilimines and nitrile oxides by 1,3-dipolar cycloaddition. These reactions allow easy, regioselective and stereoselective access to new heterocycles such as spiropyrazolines and spiroisoxazolines with good yield, then their transformation to other derivatives via acetylation and oxidation reactions. We then re-examined Michael's reaction by adding the secondary amines to 9 α -hydroxyparthenolide in order to transform them by oxidation to new products by creating a new Michael acceptor center. The hemisynthesized products were characterized by spectroscopic techniques: IR, NMR, mass spectrometry and X-ray

Keywords: *Anvillea radiata* Coss et Dur, Sesquiterpene lactones, 1,3-dipolar cycloaddition, Spiro-pyrazoline, Spiro-isoxazoline, Michael-type acceptors, antibacterial activity.