

# Étude physique et physico-chimique des $\alpha$ -dichlorocyclohexanones

par

DANG QUOC QUAN

## Première partie. — PRÉPARATIONS ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES \*

RÉSUMÉ. — Les trois isomères de l' $\alpha$ -dichlorocyclohexanone (gémée, cis et trans) ont été isolés avec un bon rendement. Une étude comparative en a été faite au point de vue isomérisation, déchlorhydratation, et dérivés caractéristiques : dinitrophénylhydrazones, semicarbazones, oximes. Une nette distinction a été faite entre la cis dichloro-2,6-cyclohexanone, et la chloro-2 cyclohexène-2 one-1, dont les points de fusion sont fortuitement égaux.

ABSTRACT. — The three isomers of  $\alpha$ -dichlorocyclohexanone (gem, cis and trans) have been isolated in good yield. A comparative study of these has been made, concerning isomerisation, dehydrochlorination and characteristic derivatives : dinitrophenylhydrazones, semicarbazones, oximes. A clear cut has been made between cis 2,6-dichlorocyclohexanone and 2-chloro-2-cyclohexène-1-one, whose melting points are equal fortuitously.

### CHAPITRE PREMIER

#### INTRODUCTION

Cette étude se place dans le cadre de la stéréochimie des composés cyclohexaniques, plus spécialement : des  $\alpha$ -halocyclohexanones. Nous nous sommes proposé principalement d'étudier la structure et les conformations des isomères géométriques de l' $\alpha$ -dichlorocyclohexanone (DCCH) par leurs propriétés chimiques, spectrales et polarographiques. Ce faisant, nous avons souvent été amenés à revenir sur la monochlorocyclohexanone (MCCH) comme terme de référence.

#### A) HISTORIQUE

On connaît assez bien les  $\alpha$ -dibromocyclohexanones : l'un des isomères en a été préparé par WALLACH (1) ; puis ce sujet a été repris par COREY (2) qui

(\*) Cet article représente la première partie de la Thèse de Docteur-ès-sciences-physiques préparée sous la direction de M. le Prof. Kirrmann, directeur de l'Ecole Normale Supérieure soutenue par l'auteur devant la Faculté des Sciences de Paris, en Juin 1961.



a préparé les trois isomères et précisé leur structure par spectroscopie infra-rouge. Mais leur étude chimique n'a été qu'à peine ébauchée.

Les DCCH, par contre, ont été peu étudiées jusqu'ici et les renseignements de la littérature sont souvent contradictoires. Un produit de ce type a été obtenu d'abord par MEYER (3) ; en faisant agir le chlore gazeux sur le cyclohexanol en solution dans l'eau contenant du carbonate de calcium, cet auteur a obtenu à côté de la MCCH, une certaine quantité d'un liquide,

$$\begin{aligned} \text{Eb}\eta &= 106^\circ \\ n_D^{20} &= 1,5034 \\ d_{15}^{20} &= 1,295 \end{aligned}$$

dont l'analyse répond à la formule de la DCCH ; ce liquide initialement, n'a pu cristalliser dans un mélange réfrigérant, mais il se prend en masse après quelques mois, et la recristallisation donne un solide

$$F = 72^\circ$$

auquel MEYER attribue, sans donner d'argument, la structure dichloro-2,6 cyclohexanone.

Ce résultat a été contesté par COREY et BURKE (4) qui, reprenant l'expérience de MEYER, ont isolé le liquide  $\text{Eb}\eta = 105-107^\circ$ , et par refroidissement à  $-80^\circ$  dans l'éther sec, ont obtenu un solide  $F = 72^\circ 2-73^\circ 2$ . Celui-ci, à leur avis, est identique à la chlorocyclohexénone préparée par KOTZ et RICHTER (5) à partir de la cyclohexène-2-one par addition d'acide hypochloreux et déshydratation acide. A cette cétone éthylénique, COREY et BURKE attribuent les bandes d'absorption infrarouge suivantes :

$\nu = 1705, 1675$  (épaulement)  $1657$  (faible) et  $1617 \text{ cm}^{-1}$ . Ils concluent que ni le solide, ni le liquide de MEYER n'étaient de la dichloro-2,6 cyclohexanone.

Ces derniers auteurs ont essayé sans succès de préparer la DCCH par chloruration directe de la cyclohexanone.

Mais, par action sur l'acide cyclohexanone-1 carboxylique-2 de deux molécules de chlore avec départ simultané du  $\text{CO}_2$ , ils ont obtenu un corps de constantes différentes :

$$\begin{aligned} \text{Eb}_{1,5} &= 71^\circ \\ n_D^{20} &= 1,4941 \\ \nu_{\text{CCL}_4}^{\text{CO}} &= 1745 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

auquel ils attribuent la structure dichloro-2,2 cyclohexanone par suite ses conditions de préparation.

PARIAUD et PERRUCHE, en 1957, ont effleuré la polarographie d'une DCCH, sans en définir les constantes physiques. (voir 3<sup>e</sup> Partie)

Le problème de la préparation et de la comparaison de ces composés restait donc entier au moment où nous en avons abordé l'étude. Ce n'est qu'après nos premières publications préliminaires (6) (7) que KOZIMA et SAITO

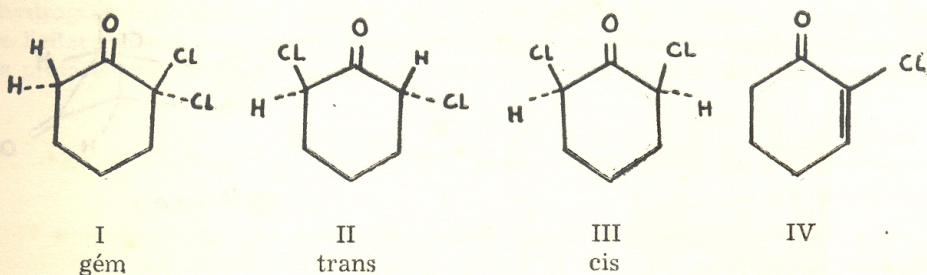


(8) ont signalé l'obtention des trois isomères et étudié leurs structures par résonance nucléaire quadrupolaire, sans préciser les conditions de préparation : leurs attributions de structure confirmaient d'ailleurs les nôtres.

## B) POSSIBILITES D'ISOMERIE

### 1. — Structures

Les isomères rotationnels n'étant pas séparables dans notre cas, nous pourrions isoler trois isomères géométriques de structures respectives : I géminé, II trans, III cis.



### 2. — Conformations

Du point de vue conformationnel, il résulte de multiples travaux utilisant des techniques les plus diverses : spectre I.R., spectre Raman, diffraction électronique et de considérations thermodynamiques, que le cycle hexagonal est beaucoup plus stable sous la forme chaise que sous la forme bateau : voir la mise au point de BARTON et COOKSON (9). D'après les dernières évaluations, la différence d'énergie entre les deux formes est d'environ 5 Kcal/mole en faveur de la forme chaise (10).

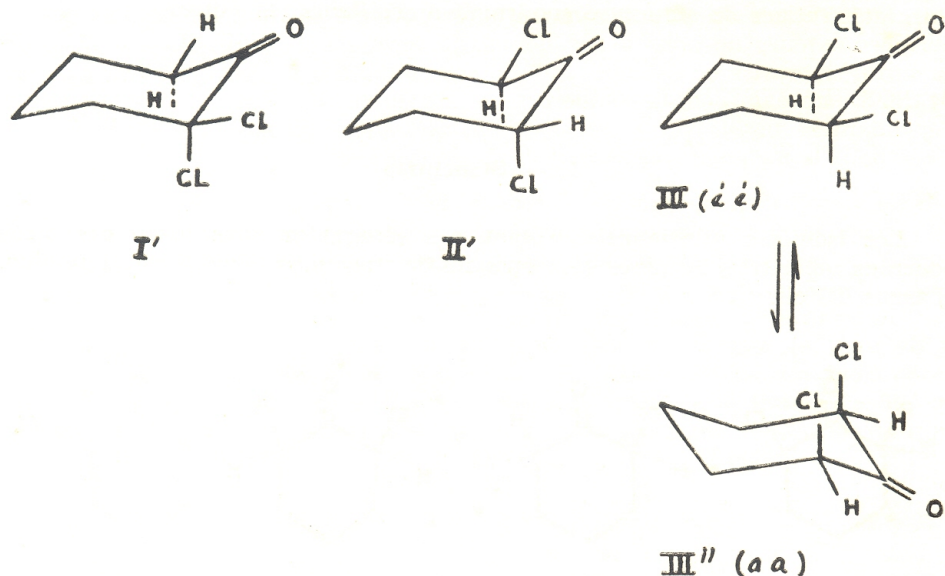
Nous devons attendre, ainsi que l'a admis COREY pour les  $\alpha$ -dibromocyclohexanones (2), aux conformations privilégiées suivantes :

Les isomères géminés et trans possèdent chacun un chlore axial et un équatorial (I' et II'), leur conversion d'une conformation chaise à l'autre n'affecte point leurs propriétés physiques telles que U.V., I.R. moment dipolaire, R.M.N. puisque, quand l'un des chlores passe de l'orientation axiale à l'orientation équatoriale, l'autre subit le changement inverse. Par contre, la dichlorocyclohexanone cis pourra se présenter sous deux conformations chaises III' III'', l'une avec les deux chlores équatoriaux, l'autre avec les deux chlores axiaux, dont les propriétés physiques seront nettement différentes.

### 3. — Méthodes d'Analyse

Nous avons ici affaire à des monocycles déformables et non à des cycles rigides comme dans le cas des stéroïdes.





D'après BARTON et COOKSON (9), la vitesse d'équilibration des isomères conformationnels est beaucoup plus grande que la vitesse des réactions chimiques, ce qui fait que les cyclohexanes monocycliques présentent au point de vue réactivité chimique une ambiguïté conformationnelle, la molécule préférant passer à une conformation moins stable mais favorable à la réaction (voir aussi ORLOFF (11)).

Nous ne devons attendre de l'étude des propriétés chimiques que la distinction des structures entre les trois isomères, tandis que les propriétés physiques seules pourront nous renseigner sur leurs conformations.

## CHAPITRE II

### PREPARATION ET CONSTANTES PHYSIQUES

#### A) PREPARATION

La préparation et l'isolement des trois DCCH présentent de sérieuses difficultés par suite de leur facilité d'isomérisation et de déchlorhydratation.

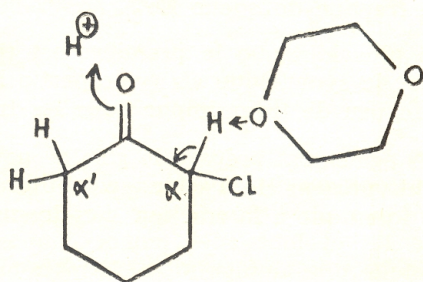
#### 1. — Chloruration

MEYER (3) a réalisé la substitution sur la cyclohexanone par le chlore gazeux en milieu aqueux.

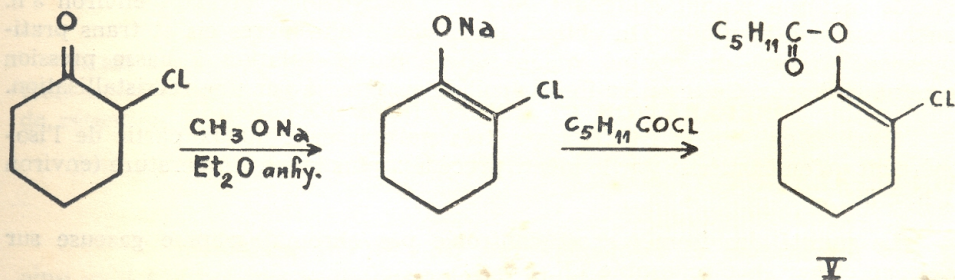


Nous avons préféré utiliser le chlorure de sulfuryle dans un solvant anhydre, en nous inspirant de la méthode de STEVENS (12) généralisée par RIEHL (13). Mais l'usage du chlorure de méthylène comme solvant unique suivant ces derniers auteurs ne nous a pas donné de résultats satisfaisants. Le chlorure de sulfuryle utilisé en quantité stoechiométrique, fournit en forte majorité les DCCH à côté d'un peu de composé monochloré, et peut-être aussi de trichloré. Cependant la distillation ne présente pas de palier net, par suite de la coexistence dans le mélange réactionnel des trois isomères.

Ce n'est qu'en opérant en présence de dioxanne (additionné au chlorure de méthylène à volume égal) que nous avons pu orienter la réaction vers la formation prédominante de l'un des isomères, que nous montrerons plus loin (chap. III) être la géminée a été mentionné par ROYALS (14) ; il s'explique dans la théorie du mécanisme termoléculaire de l'énolisation (voir GOULD (15) et SWAIN (16), par le fait qu'il favorise la 2° énolisation du côté du chlore : l'hydrogène en  $\alpha$  (voir figure) est plus acide que l'hydrogène en  $\alpha'$  par suite de l'effet inductif du chlore ; c'est donc lui que le solvant basique va arracher de préférence.



Un argument en faveur de l'énolisation du côté du chlore sous l'influence des alcalis est apporté par les expériences de RUTHERFORD et STEVENS (17) qui ont pu préparer l'ester d'énol V à partir de la monochlorocyclohexanone en présence de base en milieu anhydre.



## 2. — Isolement des produits

La cristallisation fractionnée utilisée par COREY (2) pour les cyclohexanones dibromées est délicate à appliquer dans notre cas, à cause des bas points de fusion.



Quant à la distillation fractionnée, elle présente deux sérieuses difficultés : d'une part, les cétones dichlorées se déchlorhydratent facilement à chaud, ce qui fait varier la pression de distillation et colore les produits ; d'autre part, en présence d'acides, elles s'isomérisent plus ou moins, ce qui rend difficile l'isolement des isomères purs.

Pour éviter ces phénomènes nous avons été obligés de prendre des précautions spéciales :

1°) avant la distillation, lavage du produit brut de la réaction à l'eau et l'eau bicarbonatée, pour éliminer toute trace d'acide ; séchage prolongé sur sulfate de soude ;

2°) distillation sous vide aussi poussée que possible (0,1-0,2 mm. de mercure) en limitant au maximum la surchauffe. Nous arrivons ainsi à éviter pratiquement toute déchlorhydratation et isomérisation et obtenons en fin de distillation des résidus à peine colorés.

Dans ces conditions, on obtient environ :

1 — 50 % d'une fraction  $Eb_{0,2} = 40-41^\circ$   $F = 20^\circ$  ;

2 — 15 % d'une fraction de queue  $Eb_{0,2} = 82-83^\circ$   $F = 72^\circ$ .

Nous montrerons plus loin que la première est constituée par l'isomère géminé, la seconde par le symétrique cis (voir partie II). On peut mettre en évidence également un peu de trans impur dans les fractions intermédiaires.

*Nota* : Nous avons également préparé le géminé par la méthode de COREY et BURKE (4) par chloruration de l'acide cyclohexanone-1 carboxylique-2 ; le produit obtenu est identique à la fraction 1 ci-dessus.

### 3. — Isomérisation

Les isomères symétriques dont, comme nous venons de le voir, la chloruration fournit toujours une faible quantité, s'obtiennent dans de bonnes conditions par isomérisation du composé géminé préalablement isolé. La meilleure technique nous semble être la suivante : chauffage de la géminée dissoute dans l'acide acétique glacial contenant du gaz chlorhydrique, pendant environ 3 h. au bain-marie bouillant. On obtient un mélange d'isomères cis et trans pratiquement exempt de géminé, qu'on sépare par distillation à basse pression comme ci-dessus. Cette opération fournit le cis purifié par une recrystallisation.

Pour obtenir de la DCCH trans très pure il vaut mieux partir de l'isomère cis qu'on isomérisé par le même procédé à plus basse température (environ 1 h. à  $80^\circ$ ).

La pureté des isomères est contrôlée par chromatographie gazeuse sur silicone et par spectrographie I.R.

### B) CONSTANTES PHYSIQUES

Les constantes physiques des trois isomères sont rassemblées dans le tableau I qui suit, en même temps que celles de la cyclohexane (CH) et de la monochlorocyclohexanone (MCCH).

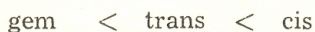


TABLEAU I

	CH	MCCH	DCCH		
			I	II	III
Eb			0,2 40-41 *	0,2 60-61° *	0,2 82-83° *
	15 47°	15 87-89°	17 97-98°	19 118°	20 160°
F		24°	20°	8° **	72°
n	$^{20}_D$ 1,4511	$^{20}_D$ 1,4825 (3)	$^{20}_D$ 1,4947	$^{20}_D$ 1,5040	
d	$^{20}_4$ 0,9478	$^{20}_{15}$ 1,161 (3)	$^{16,5}_4$ 1,2977	$^{19}_4$ 1,3151	
Structure attribuée			gém	trans	cis

Les attributions de structure sus-mentionnées sont justifiées par les propriétés chimiques (Partie I, chap. III) et surtout les propriétés physiques (Parties II et III) exposées plus loin.

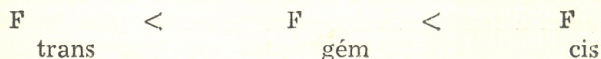
Si l'on compare les constantes physiques figurant dans le tableau ci-dessus, il apparaît que points d'ébullition, indices de réfraction et densités sont classés dans l'ordre croissant :



Il est courant que les dérivés dihalogénés ont des points d'ébullition plus bas quand les halogènes sont géminés que lorsqu'ils sont portés par des carbones différents ; par ex :  $\text{CH}_3\text{COCHCl}_2$  : Eb = 120°  
 $\text{CH}_2\text{ClCOCH}_2\text{Cl}$  : Eb = 173°

Il est à noter qu'en chromatographie gazeuse, sur silicone vers 150°, les trois isomères se classent de la même façon dans l'ordre croissant des temps de rétention.

Pour les points de fusion, l'ordre n'est pas le même ; le trans fond plus bas ;



ainsi qu'il a déjà été observé sur les  $\alpha$ -dibromocyclohexanones, par COREY (2).

(\*) Sous très faible pression (0,2 mm. Hg), Eb varie beaucoup suivant les conditions de distillation. Les valeurs  $\text{Eb}_{0,2}$  ci-dessus sont obtenues avec une colonne 30 cm.  $\times$  1 cm., 12 spirales, et une vitesse de distillation = 0,5 ml/mn.

(\*\*) KOZIMA (8) indique F = 18°6 pour l'isomère symétrique trans, sans préciser le mode de purification utilisé. Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pas réussi à dépasser le point de fusion de 8-9°.



## CHAPITRE III

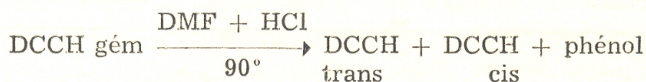
## PROPRIETES CHIMIQUES

Pour distinguer les isomères du point de vue chimique, nous avons essayé de comparer leur stabilité dans l'isomérisation réciproque, dans la déchlorhydratation, et d'en obtenir les dérivés caractéristiques azotés : dinitrophénylhydrazones, semicarbazones, oximes.

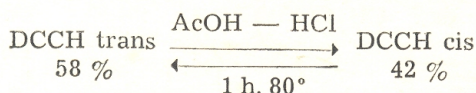
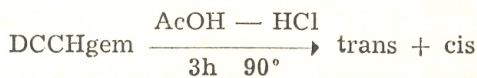
## A) ISOMERISATIONS

L'isomérisation est obtenue par chauffage dans un solvant anhydre diméthylformamide (DMF) ou acide acétique glacial, contenant du gaz chlorhydrique dissous comme catalyseur.

Avec le DMF contenant HCl à la concentration 1 à 4 N, après 3 h. de chauffage vers 90°, la DCCH I (voir tableau 1, p. 49) disparaît pratiquement en entier en se transformant en un mélange d'isomères II et III dans la proportion (1/4) (à côté d'un peu de phénol dû à la déchlorhydratation) ; tandis qu'en partant de II ou III pur on ne peut déceler pratiquement pas de I, mais seulement un mélange de II et III et du phénol, c'est-à-dire qu'on a :



En opérant de la même façon avec de l'acide acétique glacial à la place du diméthylformamide, la déchlorhydratation en phénol est négligeable. Aussi est-ce le solvant que nous préférons pour effectuer les isomérisations. Dans ce milieu on a : I  $\rightarrow$  II + III (irréversible) tandis que l'isomérisation II  $\rightleftharpoons$  III est réversible. En partant de III pur on obtient au bout d'une heure de chauffage à 80°, le même mélange qu'en partant de II pur.



Si l'on compare avec le cas des cyclohexanones  $\alpha$ -dibromées (2), on constate qu'avec ces dernières, l'isomérisation cis  $\rightleftharpoons$  trans est plus facile à obtenir que dans notre cas, puisqu'avec les dibromés il suffisait de laisser agir la solution  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{HBr}$  1 heure à froid. Dans notre cas, l'isomérisation  $\rightleftharpoons$  trans s'obtient aussi à froid mais demande beaucoup plus de temps : plusieurs dizaines d'heures.

L'isomérisation trans  $\rightarrow$  cis a été constatée également par nous en l'absence de solvant, à froid dans la glacière. De la dichlorocyclohexanone liquide Eb<sub>17</sub> = 117-118°, F = 8°, n<sub>D</sub><sup>19</sup> = 1,5050,  $\nu_{\text{CO}}$  = 1741 cm<sup>-1</sup>,  $\lambda_{\text{m}}^{\text{hex}}$  = 301  $\mu$ ; donc possédant toutes les caractéristiques de l'isomère trans, après un repos de 4 mois dans la glacière, s'est prise en masse, les cristaux lavés, dissous dans le tétrachlorure donnent un spectre infrarouge comprenant les bandes caracté-



ristiques de la DCCH cis, en particulier  $\nu_{\text{CO}} = 1750$  et  $1786 \text{ cm}^{-1}$ ; un épaulement vers  $1745 \text{ cm}^{-1}$  révèle la persistance d'un peu de DCCH trans comme impureté.

La comparaison de l'indice et du point d'ébullition de notre produit de départ avec celui de MEYER ( $Eb_7 = 106^\circ$ ,  $n_D^{20} = 1,5034$ ) permet de penser que le produit obtenu par MEYER n'est autre chose que la DCCH trans plus ou moins pure. MEYER a bien fait remarquer que son produit n'a pu cristalliser tout d'abord, mais qu'il ne s'est pris en masse qu'au bout de plusieurs mois. Il est permis de supposer que la dichlorocyclohexanone trans en présence d'une trace d'acide chlorhydrique dû à une décomposition partielle, s'est lentement isomérisée en cis, qui en passant à l'état solide s'isole du mélange liquide trans  $\rightleftharpoons$  cis en équilibre, et qu'ainsi il y a déplacement progressif de la composition du mélange trans  $\rightleftharpoons$  cis en faveur de la dernière isomère.

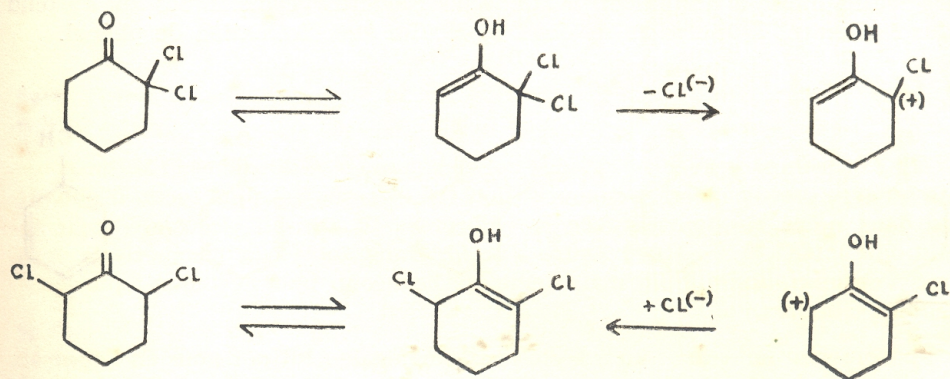
Il est à noter que la dichlorocyclohexanone trans gardée à l'état solide dans la glacière conserve mieux sa structure stéréochimique.

### MECANISME DE L'ISOMERISATION

L'isomérisation cis  $\rightleftharpoons$  trans comporte une migration d'hydrogène qui peut s'opérer par l'intermédiaire d'une énolesation catalysée par les acides. On comprend ainsi sa réversibilité.

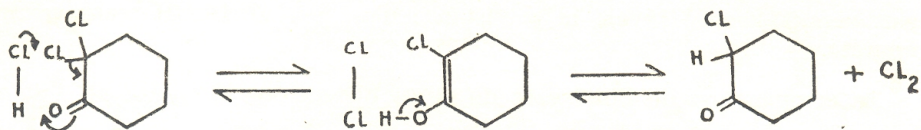
Quant à l'isomérisation du géminé en symétrique, elle comporte une migration d'halogène. On peut envisager deux mécanismes :

1. — Transposition allylique avec migration de Cl-, proposé par RICHARD (18) pour certaines cétones  $\alpha$ -monochlorées :



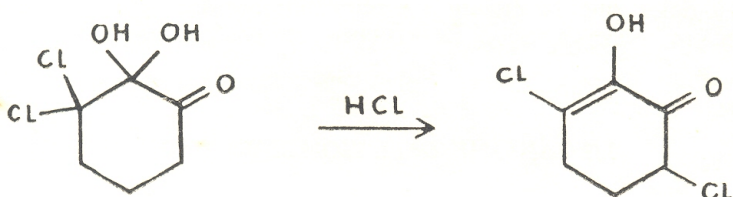
2. — Le mécanisme de transposition par déshalogénéation et rehalogénéation proposé par CROWNE et coll. (18 bis) pour les  $\alpha$ -bromo-cétostéroïdes, dans lequel l'hydracide joue le rôle de catalyseur spécifique





Ce mécanisme, dit par *migration d'halogène positif* est généralement admis dans l'isomérisation des cétones bromées. Il a été aussi évoqué pour quelques exemples de cétones chlorées (19).

Nos essais n'ont pas permis d'apporter une preuve en faveur de l'un ou l'autre mécanisme bien que le 2° nous paraisse plus plausible. En effet, une isomérisation analogue a été constatée sur la dichlorocyclohexanédione (20).

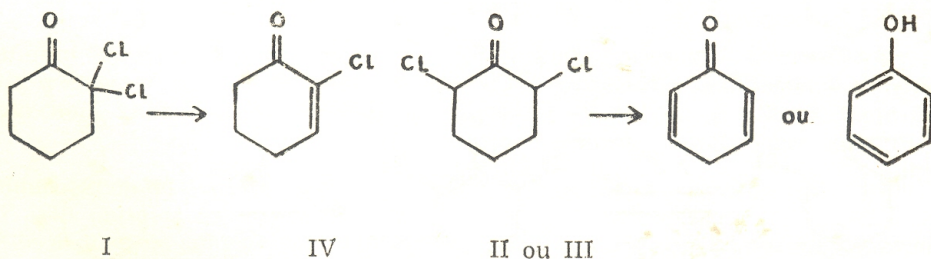


où le mécanisme allylique est impossible.

## B. DECHLORHYDRATATION

En vue de différencier la structure des DCCH par voie chimique, nous avons essayé la déchlorhydratation.

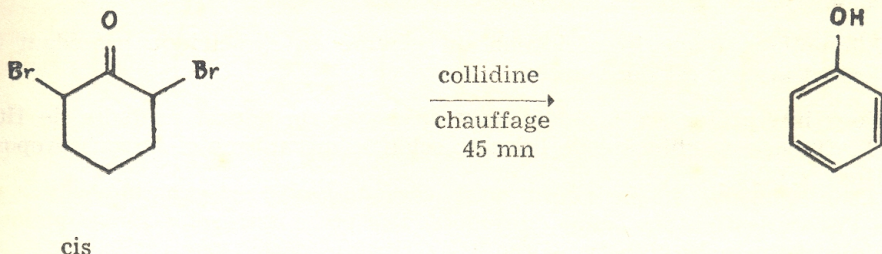
Pour l'isomère géminé on pourrait s'attendre à ce que l'enlèvement d'hydracide se limite à une molécule. Dans les isomères géométriques, on s'attend plus facilement à une perte de deux molécules avec formation de phénol.



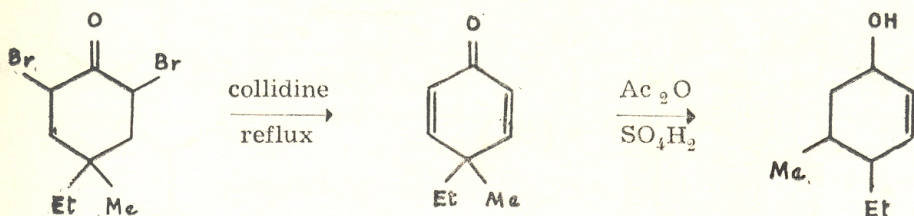
Pour les dibromocyclohexanones, des auteurs précédents ont déjà réalisé la déchlorhydratation en phénol par action de la collidine à chaud.

GALINOVSKY (21) l'a observé sur l'isomère F = 106-107°, que COREY (2) a montré plus tard être la *cis* dibromo-2,6 cyclohexanone :





BURNELL (22) sur un cas analogue a isolé successivement la cyclohexanone, puis le phénol :



D'autres méthodes de déchlorhydratation ont été proposées pour les  $\alpha$ -halo-cétostéroïdes :

- méthode directe par chauffage dans le DMF contenant le chlorure de lithium (HOLYSZ (23)) ;
- méthodes indirectes par l'intermédiaire de dinitrophénylhydrones (24) ou de semicarbazones (25).

Nos essais avec les DCCH ont donné des résultats partiellement inattendus.

### 1. — Déchlorhydratation directe

Différentes méthodes de déchlorhydratation directe ont été essayées : d'une part, l'attaque à chaud par la collidine, base très faible, d'autre part, la méthode de HOLYSZ, par chauffage dans la DMF en présence de LiCl.

a) *Collidine* : Avec la collidine, par ébullition, pendant quelques minutes avec un solvant inerte (benzène, toluène) ou sans solvant, nous n'avons pratiquement obtenu, pour les trois isomères, que le départ de deux molécules d'HC1 par molécule de cétone avec formation de phénol.

b)  $\text{CLi} + \text{DMF}$  : Même par chauffage avec un réactif très doux comme le diméthylformamide contenant du chlorure de lithium en solution (23), la déchlorhydratation mène pratiquement au phénol (tout au plus on peut déceler des traces de chlorocyclohexénone par l'I.R.). Ainsi, dans les mêmes conditions (1 h. de chauffage au bain-marie à  $100^\circ$ ), la facilité de déchlorhydratation évaluée par la quantité approximative de phénol obtenu est dans l'ordre décroissant.

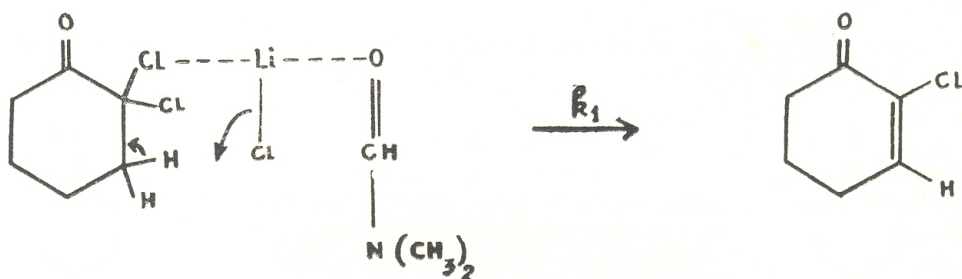
gém	>	trans	>	cis
45 % phénol		20 % phénol		80 % phénol



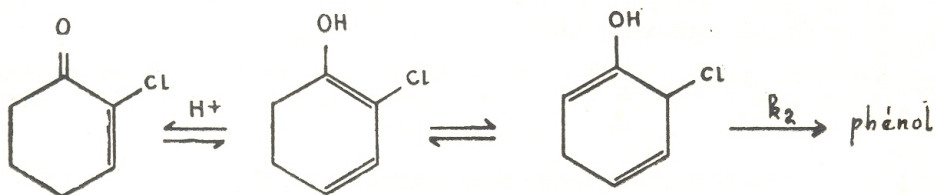
Contrairement à nos prévisions (voir page 52), c'est l'isomère géminé qui se déchlorhydrate le plus facilement en phénol.

L'hypothèse d'une isomérisation du géminé en symétrique précédant la déchlorhydratation est donc exclue.

Pour interpréter ces faits, on peut envisager un départ primaire de HCl sous l'influence du chlorure de lithium, selon le mécanisme ci-dessous proposé par HOLYSZ (23) :



La chlorocyclohexénone intermédiairement formée perdrait sa 2<sup>e</sup> mol d'HCl par une réaction trop rapide pour être isolable dans la condition de la réaction et fournirait du phénol par un processus qui pourrait être le suivant



la constante de vitesse  $k_2$  étant supérieure à  $k_1$ .

Nous verrons plus loin (voir paragraphe C, p. 57) que certains dérivés de la DCCH géminée perdent spontanément une molécule d'HCl en donnant des dérivés de la chlorocyclohexénone (IV) dans les conditions où ceux des isomères symétriques conservent leurs chlores.

Ceci est en parfait accord avec les facilités relatives de déchlorhydratation par le chlorure de lithium dans le DMF.

## 2. — Déchlorhydratation indirecte : chlorocyclohexénone (26)

N'ayant pas pu obtenir la chloro-2 cyclohexène-2 one-1 (IV) par déchlorhydratation directe de la DCCH géminée (1), nous avons essayé de la préparer en passant par l'intermédiaire de sa semicarbazone. Comme nous le verrons plus loin, l'action de la semicarbazide sur (1) dans des conditions appropriées



(voir partie expérimentale) conduit à une semicarbazone privée d'une molécule d'acide chlorhydrique ; cette semicarbazone par hydrolyse acide donne un corps dont l'analyse et le spectre répondent à la formule de la chloro-2 cyclohexène-2 one-1

$$F = 72^\circ$$

Eitt. KOTZ et RICHTER (5) :

$$F = 70^\circ$$

COREY et BURKE (4) :

$$F = 72^\circ 2 - 73^\circ 2$$

% Cl

Calculé pour  $C_6H_7OCl$

27,15

Trouvé

26,97

Le spectre U.V. présente bien les caractéristiques d'une cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique (27) (28) une bande de forte absorption attribuable à la conjugaison de  $C = C$  avec  $C = O$ , vers  $280m\mu$ , avec un  $\epsilon$  de l'ordre de 10.000, et une bande de faible intensité attribuable au radical carbonyle (influencé par la double liaison  $C = C$ ), vers  $310 m\mu$  avec un  $\epsilon$  de l'ordre de quelques dizaines d'unités.

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{m}^{EtOH} = 242 m\mu \quad \epsilon = 9070 \\ \lambda_{m}^{EtOH} = 315 m\mu \quad \epsilon = 35 \end{array} \right.$$

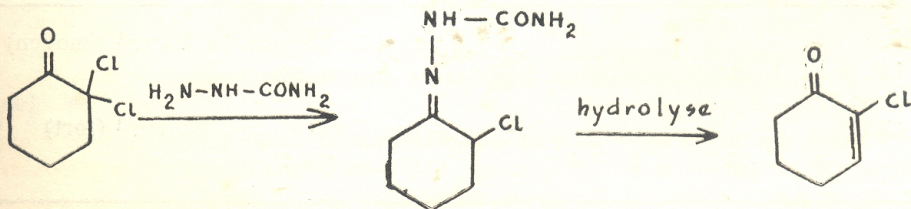
spectre analogue à celui de la chloro-2 cholestène-1 one-3 (29) :

$$\lambda_{m}^{EtOH} = 246 m\mu \quad \log \epsilon = 3,99 \text{ soit } \epsilon = 9773$$

D'autre part, le spectre I.R. de la chlorocyclohexénone obtenue présente bien les deux bandes caractéristiques attendues :

- $\nu = 1701$  (fort attribuable à la vibration de valence du carbonyle influencée par la double liaison conjuguée, et
- $\nu = 1612$  (moyen attribuable à la vibration de valence de la double liaison  $C = C$  influencée par le carbonyle en  $\alpha$ .)

En résumé, la déchlorhydratation indirecte de la DCCH géminée s'exprime par le schéma :



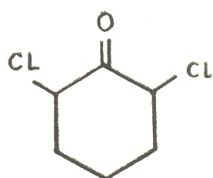


Après la confrontation des résultats de MEYER (3), de COREY et BURKE (4) avec nos propres résultats concernant les conditions de préparation, d'isomérisation et de déchlorhydratation des DCCH, il est permis de penser que le produit cinétique de la chloruration est l'isomère géminé (1) qui, selon les conditions de traitement du mélange réactionnel peut, soit s'isomériser en un mélange de symétriques où le cis (III) est particulièrement facile à mettre en évidence grâce à son point de fusion élevé, soit accidentellement perdre une molécule d'HCl et conduire de ce fait à la chlorocyclohexénone — (IV).

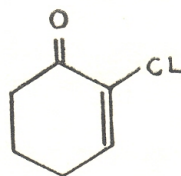
Les points de fusion de II et de IV étant fortuitement égaux (72°), on conçoit aisément qu'une certaine confusion ait régné dans la littérature à ce sujet, MEYER trouvant une dichlorocyclohexanone là où COREY et BURKE découvrent une chlorocyclohexénone.

Ci-joint une confrontation de leurs propriétés physiques :

TABLEAU II



DCCH cis



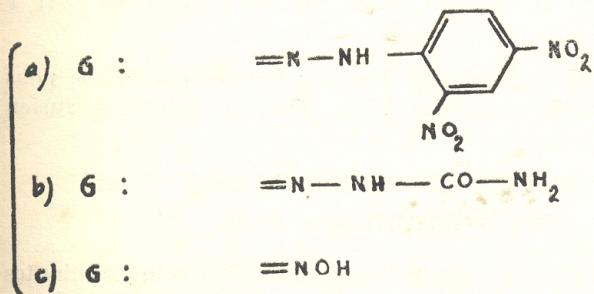
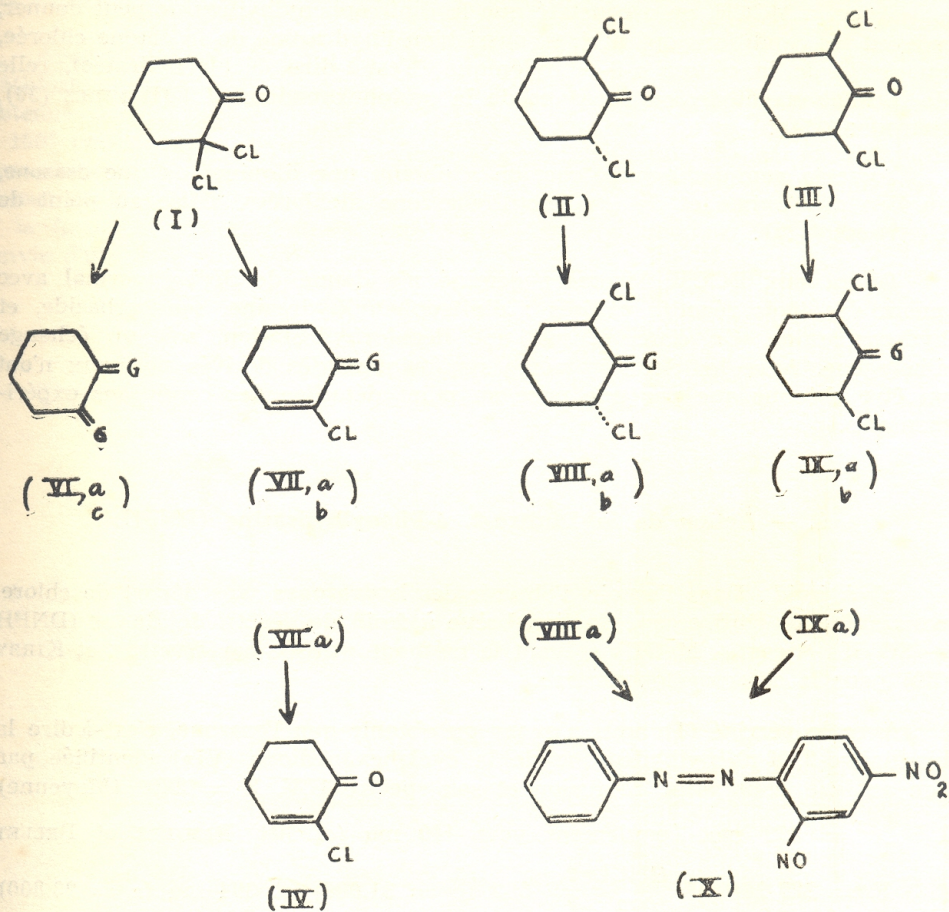
Chlorocyclohexénone

F	72°	72°
U.V.	$\lambda_{\text{Alcool m}} = 272 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 20$	$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\text{Alcool m}} = 315 \text{ m}\mu \\ \epsilon = 35 \end{array} \right.$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\text{Alcool m}} = 242 \text{ m}\mu \\ \epsilon = 9.070 \end{array} \right.$
I.R. dans CCl <sub>4</sub>	$\nu_{\text{CO}} = 1751 \text{ cm}^{-1}$ (fort) $\nu'_{\text{CO}} = 1787 \text{ cm}^{-1}$ (moyen)	$\nu_{\text{C=C}} = 1612 \text{ cm}^{-1}$ (moyen) conjug $\nu_{\text{C=O}} = 1701 \text{ cm}^{-1}$ (fort) conjug



C) DERIVES CARACTERISTIQUES DES DCCH

TABLEAU III





La préparation des dérivés fonctionnels azotés ne présente pas seulement l'intérêt de fournir des produits caractéristiques comme avec toutes les cétones. Elle permet encore de préciser le comportement chimique de nos cétones. Dans les cétones et les aldéhydes halogénés, des anomalies de réaction avec les réactifs azotés ne sont pas rares. On devait s'attendre à des complications.

Avec la MCCH, on a constaté que la dinitrophénylhydrazine peut donner, suivant les conditions opératoires, aussi bien l'hydrazone de la cétone chlorée, que celle de la cétone  $\alpha$ - $\beta$ -éthylénique (c'est-à-dire déchlorhydratée), celle de la méthoxycétone, ou l'osazone de la cyclohexanedione-1,2 (RAMIREZ (30), BLOINCK (31)).

Avec la gem-dichloroacétone, on a obtenu une dioxime ou une osazone, au lieu de l'oxime et de la phénylhydrazone dichlorées. (Mise au point de HUNTRESS (32)).

Quant aux DCCH, l'isomère géminé n'a donné de dérivé normal avec aucun des trois réactifs utilisés : dinitrophénylhydrazine, semicarbazide, et hydroxylamine. On observe, soit une déchlorhydratation, soit un échange d'halogène. Avec les deux isomères symétriques, des dérivés normaux n'ont pu être obtenus que par une mise au point détaillée des conditions expérimentales.

### 1. — Action de la Dinitro-2. 4-Phénylhydrazine (DNPH)

a) à froid : Dans l'espoir d'obtenir des hydrazones sans départ de chlore, nous avons d'abord essayé l'action brève à froid du réactif de BRADY (DNPH +  $\text{SO}_4\text{H}_2$  + eau + MeOH) suivant la méthode utilisée par RAMIREZ et KIRBY (30) pour la chlorocyclohexanone.

Avec le géminé (1) nous n'avons pu obtenir que l'osazone, c'est-à-dire la bis-dinitro-2, 4-phénylhydrazone de la cyclohexanedione (VIa) identifiée par son analyse, son point de fusion et son spectre U.V.  $F = 220^\circ$  (Mayenne)  $\lambda_{\text{m}}^{\text{CHCl}_3} = 353 \text{ m}\mu$ , épaulement vers 440  $\text{m}\mu$  (cf. litt. RAMIREZ et BELLET (33)  $F = 227\text{-}228^\circ$ ,  $\lambda_{\text{m}}^{\text{CHCl}_3} = 352$  ( $\epsilon = 31.000$ ) et 394  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 23.800$ ) épaulement vers 450  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 16.900$ ), et aussi ADKINS et ROSSOW (34)  $F = 218\text{-}219^\circ$  (non corrigé)).

Par contre, avec les DCCH symétriques dans les mêmes conditions nous avons pu obtenir des hydrazones dichlorées VIIIa, IXa, de points de fusion respectifs :

$F = 170^\circ$  (Kofler) ( $\text{CHCl}_3$  + MeOH) pour le trans et

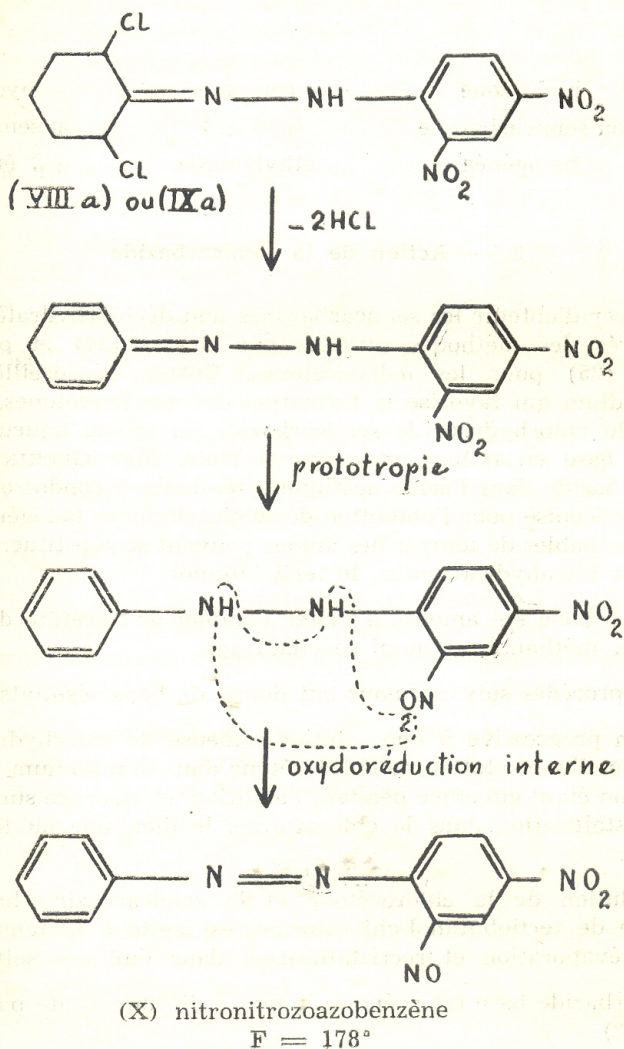
$F = 170^\circ$  (Kofler) ( $\text{COCl}_3$  + MeOH) pour le cis.

b) à chaud : En opérant à chaud, c'est-à-dire au bout de quelques minutes d'ébullition avec une solution de DNPH dans l'acide acétique glacial, suivant la méthode de MATTOX et KENDALL (35) reprise par RAMIREZ et KIRBY (30), les résultats sont tout à fait différents : c'est la déchlorhydratation qui est favorisée.



Ainsi, avec le géménié on obtient une déchlorhydratation partielle avec formation de la dinitro-2, 4-phénylhydrazone de la chloro-2 cyclohexène-2 one-1 (VIIa), dont on reconnaît la structure par l'analyse, et le spectre ultraviolet,  $F(\text{CHCl}_3) = 198^\circ$  (Maquenne)  $\lambda_{\text{m}}^{\text{CHCl}_3} = 374 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 26.000$  ; spectre analogue à celui de la dinitro-2, 4-phénylhydrazone de la chloro-2 cholestène-1 one-3 (29)  $\lambda_{\text{m}}^{\text{CHCl}_3} = 374 \text{ m}\mu$   $\log \epsilon = 4,50$ , soit  $\epsilon = 31.600$ .

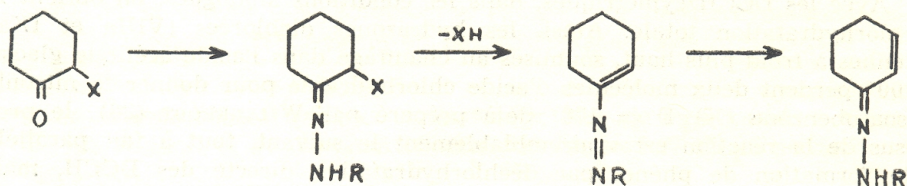
Avec les DCCH symétriques, dans les conditions analogues, on obtient la déchlorhydratation totale. Ainsi, les hydrazones dichlorées (VIIIa et IXa) obtenues à froid plus haut, soumises au chauffage dans l'acide acétique glacial à  $100^\circ$  perdent deux molécules d'acide chlorhydrique pour donner le nitronitrosoazobenzène (X)  $F = 178^\circ$  déjà préparé par WILLGERODT (36), le processus de la réaction est vraisemblablement le suivant, tout à fait parallèle à la formation de phénol par déchlorhydratation directe des DCCH, mais suivie d'une oxyde-réduction intramoléculaire :





L'action directe de la dinitro-2,4-phénylhydrazine sur les DCCH symétriques, dans l'acide acétique glacial à chaud conduit au même résultat (X).

Le mécanisme probable de la déchlorhydratation des cétones halogénées par l'intermédiaire des dinitrophénylhydrazones ou semicarbazones a été discuté par Mac GUCKIN et KENDALL (25), il pourrait être le suivant :



hydrazone  
ou semicarbazone  
halogénée

composé  
azo  $\alpha$ - $\beta$   
éthylénique

hydrazone  
ou semicarbazone  
 $\alpha$ - $\beta$  éthylénique

## 2. — Action de la semicarbazide

Pour essayer d'obtenir les semicarbazones non déchlorhydratées nous nous sommes inspirés des méthodes utilisées par BLAISE (37) et plus tard par Mac GUCKIN (25) pour les  $\alpha$ -halocétone. BLAISE déconseille l'usage de l'acétate de sodium qui favorise la formation des acétoxycétones, et préconise l'emploi soit du chlorhydrate de semicarbazide en milieu aqueux, soit de la semicarbazide base en milieu alcoolique à froid. Mac GUCKIN a remarqué que la semicarbazide dans l'acide acétique a tendance à conduire aux  $\alpha$ -acétoxycétones, et préconise pour l'obtention de semicarbazones halogénées d'utiliser des solvants incapables de fournir des anions pouvant se substituer à l'halogène, par exemple, le tétrahydrofurane, le tertiobutanol.

Nous avons donc été amenés à éviter l'emploi de l'acétate de sodium, de l'éthanol et du méthanol, et aussi le chauffage.

Les deux procédés suivants nous ont donné de bons résultats :

- A. — Addition progressive à une solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide, d'une solution de chlorocétone dans le minimum de dioxanne ; l'agitation étant effectuée pendant l'addition, et essorage sur verre fritté ; et recristallisation dans le chloroforme, le dioxanne ou le tétrahydrofurane.
- B. — Une solution de la chlorocétone et la semicarbazide base, dans un mélange de tertiobutanol-chloroforme, est agité à la température ambiante, évaporation et recristallisation dans l'un des solvants cités.

La semicarbazide base est préparée à partir de son sulfate par la méthode d'AUDRIETH (38).



Avec la DCCH gem, même avec les précautions précédentes, nous n'avons pas pu obtenir la conservation des deux chlores dans la semicarbazone mais la réaction mène à la semicarbazone de la chlorocyclohexénone VII b  $F \rightleftharpoons 199-200^\circ$  (sans décomposition; tétrahydrofuranne).

Litt. (39)  $F = 195-198^\circ$  (alcool; déc.)

Une brève ébullition avec le chlorhydrate de semicarbazide dans l'acide acétique glacial, suivant la méthode de déchlorhydratation de DJERASSI (40) donne aussi VII b. L'action de la semicarbazide base dans le mélange eau-dioxanne à froid donne aussi VII b.

Dans l'espoir d'obtenir la bis-semicarbazone de la cyclohexanédione, nous avons fait agir le chlorhydrate de semicarbazide dans le mélange eau-acide acétique, à froid, puis à chaud (15 mn à  $90^\circ$ ), là encore il nous semble retrouver la semicarbazone de la chlorocyclohexénone VII, b.

L'ensemble de ces expériences de préparation de semicarbazone montre la tendance particulière de la DCCH gem à s'arrêter au stade de déchlorhydratation partielle en chlorocyclohexénone (V). Cette dernière cétone a été libérée de sa semicarbazone par hydrolyse acide par action de l'acide sulfurique dans le mélange eau-dioxanne, suivant la méthode de Mac GUCKIN (25). Après extraction à l'éther et recristallisation dans ce solvant, nous obtenons la cétone éthylénique avec un rendement de 53 %,  $F = 72^\circ$ . Mélangé avec la DCCH cis, elle donne une nette dépression du point de fusion ( $F \angle 45^\circ$ ). Sa structure est confirmée par les spectres U.V. et I.R., comme il est exposé plus haut.

Avec les DCCH symétriques, au contraire de la géminée, nous avons pu obtenir des semicarbazones dichlorées. Par le procédé B (semicarbazide + chloroforme + tertiobutanol), le composé trans donne la semicarbazone VIII b,  $F = 171^\circ$  (Kofler), le cis donne IX b,  $F = 179-180^\circ$  (Kofler).

### 3. — Action de l'hydroxylamine

Nous avons utilisé le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcaline (NaOH ou  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  aqueux), en opérant à  $0^\circ$ , suivant les recommandations de RAUH (41) et HACH (42).

A une solution aqueuse concentrée de chlorhydrate d'hydroxylamine, et de soude (ou de carbonate de sodium) en excès, on ajoute peu à peu (en une 1/2 h), en agitant, la cétone dichlorée. Le précipité formé est essoré sur verre fritté, lavé et recristallisé.

Dans le cas du composé géminé, nous obtenons une hydrolyse totale et formation de diozime de la cyclohexanédione avec un rendement de 53 %. Ce dernier composé est identifié par son point de fusion, son analyse, et son précipité rose avec les sels de Nickel.

$F = 219-220^\circ$  (Kofler),  $F = 188^\circ$  (capillaire)

Analyse :	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$	Calc. %	C	50,69	H	7,09	O	22,51	N	19,71
		Tr.		50,40		7,30		22,41		20,16

{	$\lambda$	EtOH	= 237,5 $\mu$
		m	
{	$\epsilon$	= 6.500	



Dans le cas des DCCH trans et cis, nous obtenons des composés chlorés dont la formule n'est pas encore certaine. Ainsi, pour la cis, l'analyse répond pratiquement à la formule de l'oxime dichlorée contenant une molécule d'eau.

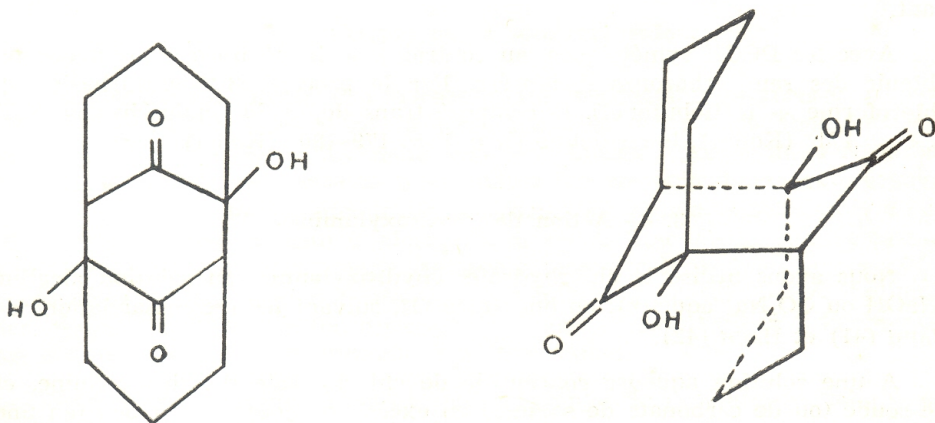
#### D. HYDROLYSE ALCALINE

Une étude sommaire a été faite de l'hydrolyse alcaline des trois DCCH.

Elle paraît beaucoup plus facile que celle des halogénures d'alcyle : ainsi par agitation avec de la soude diluée (N/2) à froid pendant environ 30 mn, il y a hydrolyse totale dans les trois cas : tout le chlore est minéralisé.

Même avec des bases très faibles comme le bicarbonate en solution aqueuse, la DCCH gém donne lieu à une déchlorhydratation complète, après 1 h. d'agitation à chaud (vers 70°). Le composé isolé par extraction éthérée, fond à  $F = 130-131^\circ$  (Kofler), et répond à la formule  $(C_6H_8O_2)_n$  n'est pas encore identifié.

Ce pourrait être un dimère (XI) de la cyclohexane dione-1,2 formé par double condensation aldolique du type observé par G. MACHÉLL (43) sur le diacétyl dans la potasse aqueuse diluée.



XI

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) O. WALLACH, Ann. Chem., 1917, **414**, 310 ; 1924, **437**, 173.
- (2) E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1953, **75**, 3297.
- (3) R.E. MEYER, Helv. chim. Acta, 1933, **16**, 1291.
- (4) E.J. COREY et B.J. BURKE, J. amer. chem. Soc., 1955, **77**, 5418.
- (5) A. KÖTZ et K. RICHTER, J. prakt. chem., 1925, **111**, 373.
- (6) A. KIRMANN, M. VILKAS et DANG-QUOC-QUAN, C.R. Acad. Sci., 1959, **248**, 426.
- (7) DANG-QUOC-QUAN, C.R. Acad. Sci., 1959, **249**, 426.



- (8) K. KOZIMA et S. SAITO, *J. chem. Phys.*, 1959, **31**, 560.
- (9) D.H.R. BARTON et R.C. COOKSON, *Quart. Rev.*, 1956, **44**, et réf. citées.
- (10) W.S. JOHNSON et Coll., *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **85**, 606.
- (11) H.D. ORLOFF, *Chem. Rev.*, 1954, 347.
- (12) C.L. STEVENS, E. FERKAS et C. GILLIS, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 2695.
- (13) J.J. RIEHL, *C.R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 1321.
- (14) E. EARL ROYALS, *Advanced Organic Chemistry*, Prentice Hall, 1954, p. 744.
- (15) E.S. GOULD, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Holt, New York, 1959, p. 372.
- (16) C.G. SWAIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 4578.
- (17) K.G. KUTHERFORD et C.L. STEVENS, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 3278.
- (18) M.G. RICHARD, *Bull. Soc. chim.*, 1956, (5), **3**, 2191.
- (18 bis) C.W.P. CROWNE, R.M. EVANS, G.F. GREEN et A.G. LONG, *J. chem. Soc.*, 1956, 4351.
- (19) B. TCHOUBAR, *Congrès International de Chimie*, Zurich, 1955, n° 106.
- (20) W. SUCROW et H.W. WANZLICK, *Chem. Ber.*, 1959, **92**, 2516.
- (21) F. GALINOVSKY, *Ber.*, 1943, **76**, 231.
- (22) R.H. BURNELL, *J. chem. Soc.*, 1958, 1307.
- (23) R.P. HOLYSZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 3836.
- (24) C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 1003.
- (25) W.F. Mac GUCKIN et E.C. KENDALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 5811.
- (26) DANG QUOC QUAN et M. VILKAS, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **215**, 2380.
- (27) A.E. GILLAM et E.S. STERN, *Electronic absorption spectroscopy in Organic chemistry*, Arnold, 1954, p. 90-96.
- (28) R.B. WOODWARD, *J. amer. chem. Soc.*, 1941, **63**, 1123.
- (29) J.J. BEEREBOOM, C. DJERASSI, D. GINSBURG et L.F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 3500.
- (30) F. RAMIREZ et A.F. KIRBY, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 4331.
- (31) G.J. BLOINCK et K.H. PAUSACKER, *J. chem. Soc.*, 1950, 1328.
- (32) E.H. HUNTRESS, *Organic chlorine compounds*, Wiley, 1948, **3**, 5430.
- (33) F. RAMIREZ et R.J. BELLET, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 491.
- (34) H. ADKINS et A.G. ROSSOW, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 3836.
- (35) V.R. MATTOX et E.C. KENDALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2290.
- (36) C. WILGERODT, *J. prakt. Chem.*, 1889, (2), **40**, 252.
- (37) E.E. BLAISE, *C.R. Acad. Sci.*, 1913, p. 1549.
- (38) L.F. AUDRIETH, *J. amer. chem. Soc.*, 1930, **52**, 1250.
- (39) M. MOUSSERON et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, 1950, 648.
- (40) C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 1003.
- (41) E.G. RAUH et G.F. SMITH, *J. org. Chem.*, 1945, p. 199.
- (42) C.C. HACH, C.V. BANKS, H. DIEHL, *Org. Synth.*, 1952, **32**, 35.
- (43) G. MACHELL, *J. Chem. Soc.*, 1960, 683.



# Progrès récents dans la chimiothérapie du paludisme (Hypothèse de Schönhöfer)

par

DANG QUOC QUAN

Le paludisme est une maladie très répandue : environ le dixième de la population du globe en est atteint. La chimiothérapie du paludisme est un domaine vaste. Ce court exposé n'a pas l'ambition d'être un inventaire complet des progrès récents dans ce domaine ; c'est tout au plus un bref aperçu de la question.

Vu le temps dont nous disposons, nous avons été obligés à limiter fortement notre domaine d'étude. Nous nous sommes attachés surtout à marquer les principales étapes du progrès de la chimiothérapie du paludisme, puis aborder le problème de la relation entre la constitution chimique et les propriétés antimalariques (en particulier l'hypothèse de SCHÖNHÖFER) et ceci uniquement pour les médicaments les plus importants. Quant à la préparation, seules les références principales en sont mentionnées.

Pour plus ample information, le lecteur se référera à la mise au point faite par RUSSELL dans le BURGER de 1960 (1).

Nous sommes très obligés à M. le Professeur JULIA (2) et à Madame TREFOUEL (3), chef du service de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur, de m'avoir guidé dans la documentation.

*Position du problème :* Le paludisme (ou malaria) est une maladie très répandue : trois cents millions d'hommes sur la terre en sont atteints chaque année ; et parmi eux, un million en meurent. Des milliers de composés ont été étudiés au point de vue activité antimalarique. Dans ce labyrinthe de produits de synthèse, toute hypothèse permettant une explication rationnelle des phénomènes, représente un fil d'Ariane précieux ; l'hypothèse de Schönhöfer (4), que nous exposerons plus loin, représente l'une des plus remarquables.

\*  
\* \*

## I. — CONSIDERATIONS BIOLOGIQUES

Avant d'aborder les médicaments antimalariques, il est nécessaire de dire quelques mots du processus de la maladie elle-même.



### A) CYCLE VITAL DES PLASMODIA

On croyait autrefois que la maladie était due aux mauvaises vapeurs qui se dégagent des étangs, d'où le nom « MALARIA » (Italien = air mauvais) ou de Paludisme (latin = palus = étang). C'est en 1880 qu'un français A. LAVERAN en découvrit l'origine véritable, qui est un parasite protozoaire appelé Plasmodium. L'agent de transmission de la maladie est la femelle de certaines espèces de moustiques appelées anophèles.

Le cycle vital du plasmodium (1) (5) comporte une phase sexuée chez le moustique, et des phases asexuées (ou schizogonie) chez l'homme.

L'évolution sexuée chez le moustique conduit finalement à la formation de sporozoïtes qui sont introduits chez le vertébré ou l'oiseau avec la salive du moustique, lors de la piqûre de celui-ci.

Chez le vertébré, l'évolution asexuée peut comporter trois phases successives :

1) les sporozoïtes sont captés par la foie où ils donnent naissance à des formes dites « préérythrocytaires », c'est la période d'incubation (*phase pré-érythrocytaire*) :

2) puis après quelques jours, le parasite envahit le sang sous la forme de *Schizontes*, qui s'introduisent dans les globules rouges (érythrocytes); et les font éclater, la fièvre (39-40°) en résulte ; c'est la *phase érythrocytaire*.

3) au bout d'un certain temps par suite de la médication, ou de la résistance de l'organisme, le parasite disparaît de nouveau du sang pour évoluer de façon plus lente dans les tissus secondaires en particulier le foie, c'est la *phase exoérythrocytaire* responsable des récidives.

Enfin un certain nombre des schizontes du sang peuvent donner naissance à des *gamétocytes*, éléments sexués du plasmode, qui sont absorbés par le moustique, lors de la piqûre et continuent leur développement chez l'insecte.

### B) DIVERSES SORTES DE PLASMODIA

On connaît plusieurs espèces de Plasmodia :

— chez l'homme :

— *P. falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne qui peut être mortelle.

— *P. vivax* : cause de la fièvre tierce bénigne.

— *P. malariae* : fièvre quarte.

— chez les animaux.

— *P. relictum* qui infecte les canaris.

— *P. orizivora* : calfats (oiseaux des Iles de la Sonde).

— *P. berghei* : souris, etc...

### C) METHODES D'ESSAI DES MEDICAMENTS ANTIMALARIQUES

#### 1. — Méthodes in vivo

Pendant longtemps les médicaments ont été essayés uniquement *in vivo*, chez les oiseaux :



a) *canaris* dans le sang desquels peuvent circuler les *schizontes* du *P. relictum*, pour l'essai des schizonticides.

b) *calvats*, dans le sang desquels peuvent circuler les *progamètes* du *P. orizivora*, pour l'essai des gamétocides.

L'inconvénient de ces méthodes est que la marche de la maladie expérimentale est inconstante, et il n'y a pas bonne corrélation avec la maladie chez l'homme.

Récemment (1950) on a utilisé les *souris* infectées par le *P. berghei* (6) : l'évolution de la maladie ici est plus régulière et plus parallèle à la maladie chez l'homme.

## 2. — Méthodes in vitro

Les méthodes in vitro ont été également introduites (7) (8) ; combinées avec les précédentes, elles permettent de discerner si l'activité antimalarique est due au médicament lui-même, ou à ses produits de dégradation chez l'hôte.

## 3. — Expression des résultats

Les résultats expérimentaux s'expriment souvent en équivalents quinine Q (1g de produit équivaut à Q g. de quinine).

## D) CLASSIFICATION DES MODES D'ACTIVITES DES MEDICAMENTS

Les médicaments antimalariques peuvent se classer suivant leurs modes d'activité.

1) *L'action prophylactique*, prévient l'établissement de la maladie chez l'hôte (vertébré ou oiseau) ; elle dépend de la destruction des sporozoïtes (*action sporontocide*).

2) *L'action suppressive* consiste en la guérison clinique symptomatologique sans enrayer l'infection : elle dépend de la destruction ou l'inhibition des schizontes des érythrocytes (*action schizonticide du sang*).

3) *L'action curative* est l'élimination complète de l'infection et des récidives ; elle dépend de la destruction des schizontes érythrocytaires et exoérythrocytaires (*schizonticide du sang et des tissus*).

4) enfin l'action *gamétocide*, guérit pour ainsi dire la maladie chez le moustique, et permet de réduire le réservoir d'infection dans les collectivités.

\*

\* \*

## II. — PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIMALARIQUES

(structures et propriétés thérapeutiques)

Les principaux médicaments antimalariques sont réunis dans le tableau suivant, par *ordre chronologique* de leur découverte (1). Les chiffres romains I, II... renvoient aux formules de constitution (voir page 74).



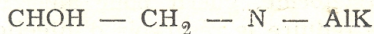
Nom usuel	Autres noms	Date de découverte	Classe de composés	Action antimalarique
I QUININE		— isolement 1820 — structure 1900-9 — synthèse 1945	dérivé de quinoléine	2
II PLASMOQUINE	Pamaquine Praequine	1926	amino-8 quinoléine	1 3 4
III ATEBRINE	Quinacrine	1930	acridine	2
IV CHLOROQUINE	Nivaquine B resochin	1945	amino-4 quinoléine	2
V PALUDRINE	Chlorguanide	1945	guanidine	1 2 4
VI MALOCIDE	Pyriméthamine	1951	pyrimidine	1 2 3 4
IV CAMOQUINE bis	Amodiaquine	1951	amino-4 quinoléine	2
1) prophylactique      2) suppressif      3) curatif      (guérison radi-cale)      4) gamétocide				

### 1. — Quinine

C'est le premier médicament antimalarique découvert. Il se trouve à l'état naturel dans l'écorce de quinquina avec d'autres alcaloïdes. Il est isolé en 1820 par Pelletier et Caventou. Les méthodes pratiques d'extraction ont été exposées par SCHWYZER (9) et WETTER (10).

Sa structure chimique (1) (p. 74) a été élucidée par les travaux de RABE et autres vers 1900-1909. Sa synthèse totale a été réalisée par WOODWARD et DOERING en 1945 (11).

La connaissance de la structure de la quinine a été le point de départ de nombreuses recherches sur la relation entre constitution chimique et l'activité antimalarique. Diverses variations de structure ont été effectuées sur la quinine (2). En particulier, on a constaté qu'en remplaçant le noyau quinuclidine par un autre alkylamine, tel que



mais si la distance entre CHO<sub>H</sub> et N de la chaîne latérale augmente l'activité disparaît.

On voit comme l'activité antimalarique est sensible à de faibles variations de structure.

L'oxydation *in vivo* de la quinine conduit au composé hydroxylé en 2' (appelé carbostyryl) (1).

Pendant longtemps la quinine a été considérée comme le médicament souverain contre le paludisme. En réalité son activité n'est que suppressive. Sa toxicité en interdit l'usage prolongé.



## 2. — Amino-8 quinoléines — PLASMOQUINE

La guerre 1914-1918 a coupé aux Allemands l'approvisionnement en quinine, ce qui les a incité à préparer des antimalariques de synthèse. Le premier en date est la *Plasmoquine* découvert en 1924, mais sa structure n'a été publiée qu'en 1929 (12).

Le produit (structure II) conserve de la quinine le noyau quinoléine et le substituant méthoxy dans la même position, mais on a une chaîne latérale aminoalkylamino en 8.

Il est surtout gamétocide. Sa toxicité a amené les gens à la délaissier pendant plusieurs années.

La découverte de la plasmoquine a stimulé les recherches sur les antimalariques de synthèse : sur les amino-8 quinoléines ; on peut citer FOURNEAU et TREFOUEL en France (13), ROBINSON et coll. en Angleterre, MAGIDSON et coll. en Russie.

FOURNEAU et coll. (14) ont étudié l'effet de la variation du substituant en 6 dans le (diéthylamino-3 propylamino)-8 quinoléine sur l'activité antimalarique sur le *Haemoproteus orizivorae* et le *P. relictum* chez les calfats. Parmi les substituants H, OH, OMe, OEt, Me, c'est MeO qui est le plus favorable.

MAGIDSON et coll. (15) ont étudié l'effet de la longueur de la chaîne aminée latérale sur l'activité antimalarique chez les oiseaux. L'activité varie à la fois suivant le nombre d'atomes de carbone et suivant l'espèce d'oiseau utilisé.

FOURNEAU et coll. ont étudié l'effet de la ramification de la chaîne latérale sur l'activité contre le malaria aviaire et ont constaté que toute ramification s'avère désavantageuse.

## 3. — Acridines — ATERBRINE

L'activité antimalarique a été trouvée également dans les dérivés aminés de l'acridine. Le plus connu est l'*Atébrine* (formule III) ou Quinacrine, découvert par les Allemands vers 1930.

Au point de vue structural on constate que le substituant méthoxy, et la chaîne latérale basique ont les mêmes positions relatives à l'azote hétérocyclique, que dans la quinine. La chaîne latérale basique est la même que dans la plasmoquine.

L'activité de l'Atébrine est surtout schizonticide. C'est le médicament le plus employé avant guerre (3).

Récemment d'autres études ont été faites dans la série Acridine, par STAVROVSKAYA (16), avec les chaînes latérales cycliques reliées au noyau par le groupe NH.

## 4. — Amino-4 quinoléines — CHLOROQUINE

Lors de la deuxième guerre, pour pallier au manque de quinine, les Américains ont repris l'étude de toutes les séries connues avec une équipe de 300 chimistes : 15.000 produits nouveaux ont été préparés et essayés. Le meilleur s'est révélé (1945) être la *Chloroquine* (formule IV), Nivaquine



française. Au point de vue structural, on constate qu'elle a la même constitution que l'atébrine, moins le cycle benzénique porteur du MeO. La chaîne aminée est fixée en 4 (en para) sur le nouveau quinoléine.

Il peut être synthétisé par condensation de la dichloro-4,7 quinoléine avec la Novaldiamine (1) (13).

La chloroquine est surtout schizonticide : en fait c'est le meilleur remède du paludisme, curatif, et prophylactique aussi (3).

Dans la série des amino-4 quinoléines, un des termes les plus intéressants est la *Camoquine* (IV bis), encore appelé amodiaquine, découvert par BURCKHALTER (17). Sa structure est analogue à la chloroquine, mais la chaîne latérale basique linéaire y est remplacée par une chaîne en partie cyclique : c'est le reste diéthylaminométhyl-3'-hydroxy-4 aniline.

Les propriétés thérapeutiques de la Camoquine sont voisines de celle de la chloroquine. Le médicament commence à se répandre (3).

### 5. — Guanidines — PALUDRINE

A la même date que la chloroquine, des chimistes anglais, CURD et coll., découvrirent un antimalarique d'un type tout à fait nouveau : la *Paludrine* (V) ou chlorguanide.

Au point de vue structural, on constate qu'elle est formée d'un noyau chlorophényl lié à une chaîne de 2 fonctions guanidine, enfin un groupement isopropyl.

La paludrine suscita au début de grands espoirs : il sembla que pour la première fois on peut détruire les formes exoérythrocytaires des plasmodia, responsables des rechutes. En fait la paludrine déçut ces espoirs : les parasites de la malaria deviennent rapidement résistants à son action.

### 6. — Pyrimidines — MALOCIDE

D'une série tout à fait nouvelle, aussi est la *Pyriméthamine* ou *Malocide* (VI) découverte par RUSSELL en 1951 (18).

Au point de vue structural, il comprend aussi un groupement chlorophényl comme le paludrine, mais fixé sur un noyau diamino-pyrimidine.

Il semble que c'est le médicament le plus puissant connu actuellement, environ 1.000 fois plus actif que la quinine contre tous les sortes de malarias (1). En plus il est peu toxique, et toléré même par les enfants (3). Son action est complète : prophylactique, suppressive, curative et gamétocide.

Son essai chez les hommes dans les villages isolés dans le Congo Belge (19) a montré que l'administration à chaque membre de la communauté d'une dose de 20 mg. de ce médicament amène la disparition complète des sporozoïtes chez les moustiques de la zone étudiée.

Les rapports récents du NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH annonce que l'incorporation au sel de cuisine à la fois du chloroquine et du malocide donne de bons résultats suppressifs dans de larges collectivités.



### III. — MECANISME DE L'ACTION ANTIMALARIQUE : HYPOTHESE DE SCHONHOFER

Ce bref aperçu nous donne une idée de la variété des médicaments antimalariques. Comment concevoir un mécanisme commun d'action ?

Parmi les hypothèses émises dans ce but, l'hypothèse de Schönhöfer a été la plus féconde.

#### A) ORIGINE DE L'HYPOTHESE DE SCHONHOFER

SCHÖNHÖFER et coll. (4) ont constaté que parmi les *aminoquinoléines*, seules celles qui présentent la chaîne basique en position 4, 6 et 8 sont actives contre la malaria aviaire.

Or les positions 6 et 8 sont respectivement en para et ortho p.r. à l'azote hétérocyclique ; la formation de *quinone* entre ces positions peut être obtenue par *oxydation* (voir schéma VII, p. 75).

La position 4 diffère des autres positions 6 et 8 en ce qu'un composé *imine* peut être formé non par oxydation mais par simple prototropie (voir schéma VIII, p. 75).

Un tel tautomérisme peut être considéré comme existant également dans les antimalariques de la famille de l'*acridine* comme la quinacrine puisque sa formule peut être considérée comme due à la superposition de deux formules amino-4 quinoléines, l'une contenant les cycles A et B, l'autre les cycles B et C.

(voir schéma IX, p. 75)

#### B) EXPOSE DE L'HYPOTHESE DE SCHONHOFER

Ces observations conduisent Schönhöfer à l'hypothèse que le tautomérisme de ce type était nécessaire ou au moins désirable pour une forte activité antimalarique.

Autrement dit

« L'activité antimalarique est due à la susceptibilité de transformation en un système de liaisons quinonoïdes, soit par tautomérisation, soit par oxydation *in vivo*.

#### C) PREUVES DONNEES PAR L'AUTEUR A L'APPUI DE SON HYPOTHESE :

##### 1. — Preuves physiologiques : méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie a été observée chez les animaux par administration de dérivés de l'aniline qui sont oxydés en p — aminophénols et quinonimines — Elle est également régulièrement constatée chez les animaux traités par des dérivés des amino-8 quinoléines.

##### 2. — Preuves chimiques par variation de structure

a) L'activité antimalarique de l'amino-8-quinoléine disparaît quand on modifie la structure de façon à rendre impossible un tel système d'oxydation p. ex. :



a) *blocage du groupe amino.*

— par acylation,

— ou par son attachement à un noyau hétérocyclique non oxydable.

β) *blocage du noyau*

— par substitution en 6 d'un groupement inerte comme halogène ou méthyl.

— ou par substitution simultanée en 5 et 7 de groupement non oxydable.

b) *L'activité antimalarique de l'amino-8-quinoléine est renforcée* quand on a un substituant méthoxy en position 6 du noyau quinoléinique. Avec MeO, l'activité est meilleure qu'avec EtO, BuO et même HO.

Schönhöfer attribue l'effet activateur du MeO à l'accroissement de la résonance du noyau quinoléinique par méthylation.

Il devait s'attendre à ce que d'autres groupements qui rendraient les positions 5 et 7 plus facilement oxydables produiraient des dérivés plus actifs ; tel est le cas du phénoxy avec sa grande énergie de résonance. En réalité les phénoxy-6-amino-8 quinoléines sont moins actifs que les analogues méthoxylés en 6. Schönhöfer explique cela par des caractéristiques de distribution et d'absorption moins favorables pour les phénoxylés.

#### D) PREUVES APPORTEES PAR D'AUTRES AUTEURS EN FAVEUR DE L'HYPOTHESE DE SCHONHOFER :

Dans le cas des amino-8 quinoléines, tels que la plasmoquine, et la primaquine, divers auteurs ((20) (21) et autres références citées dans (22)) ont adopté l'hypothèse de l'oxydation en quinonimines et quinones pour rendre compte de l'activité antimalarique. En particulier BLANCHARD (20) reconnaît que l'hypothèse rend compte de l'activité antitrophozoïte (chez les oiseaux).

DRAKE (21) a fait des essais *in vitro* de dérivés de la pentaquine (amino-8 quinoléine) et confirme que l'action *in vivo* des amino-8 quinoléines sur les formes érythrocytaires des plasmodia paludéens est bien due aux formes quinonoïdes dues à la transformation de ces médicaments dans l'hôte.

#### E) FECONDITE DE L'HYPOTHESE

L'hypothèse de Schönhöfer a été à l'origine de la découverte des antimalariques d'autres séries : pyrimidine et même guanidine.

En effet certaines amino-pyrimidines se prêtent au tautomérisme de Schönhöfer :

(voir schéma X, p. 75)

Sur la base de l'hypothèse de travail que ce tautomérisme est essentiel pour l'activité antimalarique, l'attention est attirée vers d'autres liaisons entre aryl et noyau pyrimidine offrant des possibilités similaires, c'est-à-dire vers le groupe guanidine — CURD et coll. (23) sont ainsi amenés à considérer le composé XI, p. 75.



En essayant de simplifier de plus en plus la formule, de façon à conserver l'activité antimalarique. CURD et coll. ont été amenés à faire éclater la formule de la pyrimidine, et après plusieurs tâtonnements sont arrivés à la formule de la paludrine (1) (2).

L'étude des produits de transformation in vivo de la paludrine dans l'urine des lapins (24) puis dans l'urine des hommes (25) a décelé une aminopyrimidine XII (voir schéma page 75), également douée pour le tautomérisme de Schönhöfer. Cette découverte a été à l'origine de celle du *Malocide* (VI).

Ainsi par voie indirecte, l'hypothèse de Schönhöfer a suscité la découverte de deux médicaments importants : le *Paludrine* et le *Malocide*.

#### F) INSUFFISANCE DE L'HYPOTHESE DE SCHONHOFER

Cependant l'hypothèse de Schönhöfer est loin de pouvoir expliquer tous les cas d'activité et de inactivité antimalarique. D'autres facteurs peuvent entrer en jeu : la structure chimique de la chaîne aminée latérale, l'influence de l'hôte, etc... MAGIDSON considère dans la formule des aminoquinoléines deux portions composantes : le noyau quinoléinique, qui a le rôle *toxophorique* (empoisonnement du parasite) et la chaîne aminée qui a le rôle *conductophorique*.

Comme nous l'avons vu plus haut, pour les amino-8-quinoléines, MAGIDSON (1) a étudié l'influence de la longueur de la chaîne basique aminée sur l'activité contre le malaria aviaire. Suivant le nombre d'atomes de carbone de cette chaîne, l'équivalent quinine peut varier de 1 à 30 sur le *P. gallinaceum* chez les poules, de 3 à 100 sur le *P. lophurae* chez les canards. Nous voyons mal comment ces résultats peuvent cadrer dans l'hypothèse de Schönhöfer qui ne considère que l'oxydation et la transformation tautomérique du noyau.

D'après les travaux de Fourneau sur les amino-8 quinoléines, cités plus haut, la ramification plus ou moins poussée de la chaîne aminée latérale peut faire varier l'activité antimalarique chez les calcats environ du simple au décuple.

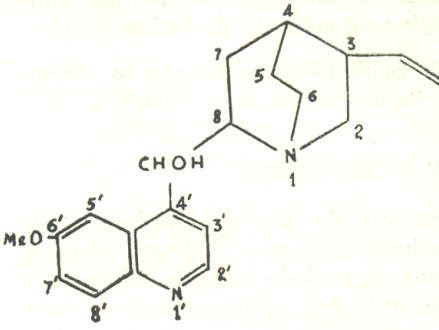
BURCKHALTER (25) a étudié récemment divers dérivés de la Camoquine, avec des essais contre le *P. Lophurae* chez les poules. Les résultats l'obligent à admettre qu'un facteur (*spécificité de structure*) autre que la susceptibilité à l'oxydation ou à la formation de quinone, est important pour une forte activité antimalarique. Pour expliquer cela il admet que la *structure de la chaîne latérale doit être favorable à l'absorption et la distribution* du médicament chez l'hôte. Une telle idée a d'ailleurs été émise par Schönhöfer lui-même à propos des substituants phénoxylés en 6 des amino-8-quinoléines.

D'après les récents travaux de STAVROVSKAYA (16) sur les dérivés de la camoquine, la substitution au groupement diéthylamino, du cyclohexylamine accroît fortement l'activité antimalarique, tandis que la substitution par le groupement aniline, détruit cette activité. Ces constatations sont tout à fait étrangères à l'hypothèse de Schönhöfer ; là aussi on constate l'insuffisance de cette hypothèse.

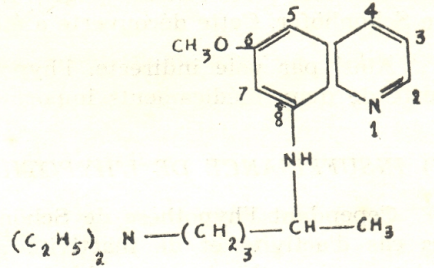
En résumé le tautomérisme de Schönhöfer nous apparaît comme une condition désirable, peut être nécessaire mais non suffisante pour une forte activité antimalarique. Parmi les autres facteurs nécessaires, on doit considérer au moins le facteur, facilité d'absorption et de distribution du médicament et aussi l'influence de l'hôte (4) (20).



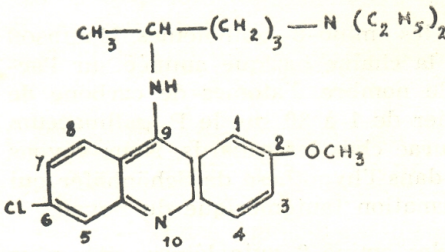
MEDICAMENTS ANTIMALARIEUX USUELS



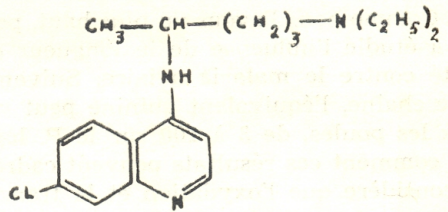
I. — QUININE



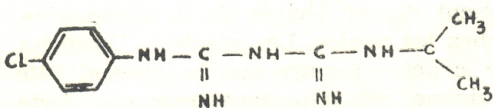
II. — PLASMOQUINE



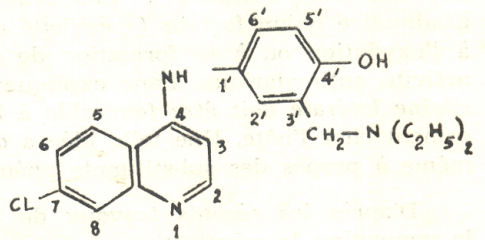
III. — ATEBRINE



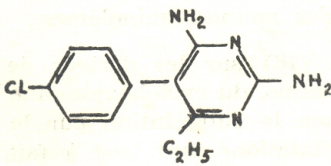
IV. — CHLOROQUINE



V. — PALUDRINE



IV bis — CAMOQUINE

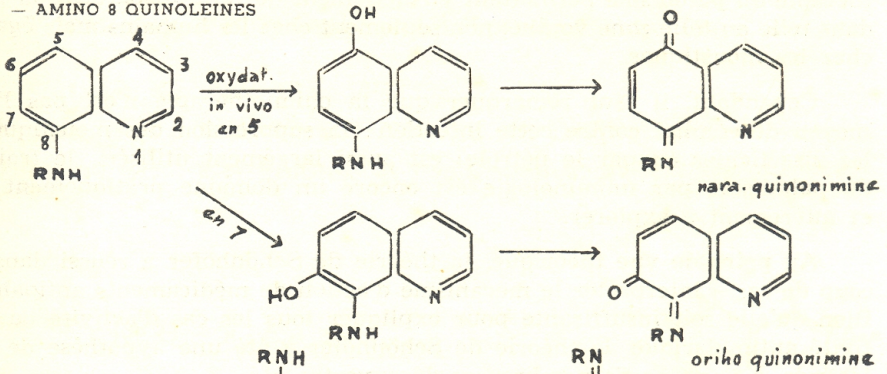


VI. — MALOCIDE

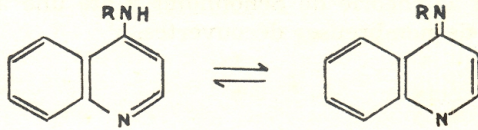


THEORIE DE SCHONHOFER

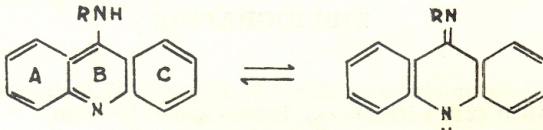
VII. — AMINO 8 QUINOLEINES



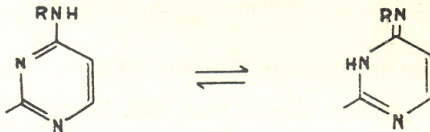
VIII. — AMINO 4 QUINOLEINES



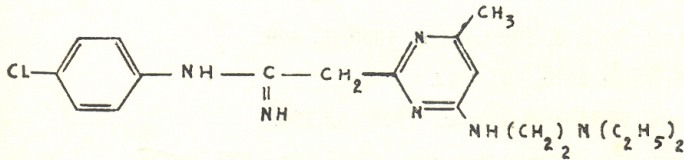
IX. — ACRIDINES



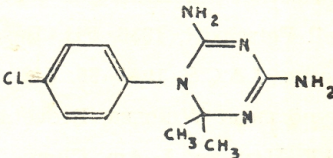
X. — PYRIMIDINES



XI. —

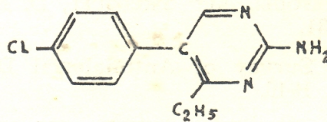


XII. — PRODUIT DE DECOMPOSITION IN VIVO DE LA PALUDRINE



CF MALOCIDE :

VI. —





### CONCLUSIONS

Au point de vue pratique, les progrès actuellement acquis dans la chimiothérapie du paludisme permettent virtuellement de faire disparaître la maladie dans telle ou telle zone voulue, non seulement chez les humains mais également chez les moustiques.

Cependant, il faut remarquer que la chimiothérapie n'est pas l'unique moyen de combat contre cette infection : la suppression des moustiques (par les insecticides ou par le pétrole) est aussi largement utilisée ; le traitement du paludisme par immunologie est encore un domaine pratiquement vierge et intéressant à explorer.

Au point de vue théorique, la théorie de Schönhöfer a réussi dans beaucoup de cas à interpréter le mécanisme d'action de médicaments antipaludéens. Bien qu'elle soit insuffisante pour expliquer tous les cas d'activité ou d'inactivité antimalarique, la théorie de Schönhöfer a été une hypothèse de travail féconde, à l'origine de nombreuses découvertes.

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) P.B. RUSSELL, Antimalarials ; dans A. BURGER. Medicinal Chemistry, 2nd Ed. 1960, p. 814-850 (219 références) Interscience, London.
- (2) M. JULIA, Cours de Chimie Thérapeutique, Sorbonne, A.C.E.S., 1960-61, Paris.
- (3) Communications privées.  
Cours de J. TREFOUEL, Institut Pasteur, 1951.
- (4) F. SCHÖNHÖFER, Z. physiol. Chem. 1942, **274**, 1-8.
- (5) H.P. KAUFMANN, Médicaments de synthèse, office International de librairie, 1957, p. 637.
- (6) THURSTON, Brit. J. Pharmacol. 1950, **5**, 409.
- (7) BALL, Science 1945, 101, 542.
- (8) BERLINER, Fédération Proc., 1946, **5**, 164.
- (9) SCHWYZER Die Fabrication des Alkaloïde 1927 Berlin.
- (10) VETTER, Emil Barel Fetschrift, 1936, 541, Basel.
- (11) WOODWARD et DOERING. J.A.C.S. 1944, **66**, 849 et 1945, **67**, 860.
- (12) SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER et WINGLER, Brevet, allemand. 486079, (1929).
- (13) A. R. SURREY et H.F. HAMMER, J. Am. Chem. Soc, 1946, **68**, 113.
- (14) E. FOURNEAU, J. TREFOUEL. M<sup>me</sup> TREFOUEL, D. BOVET et G. BENCIT, Ann. Inst. Pasteur 1933, **50**, 731.
- (15) F.Y. WISELOGIE A. Survey of Antimalarial Drugs. 1941-45, J.W. EDWARDS, ANN ARBOR, Mich. 1946.
- (16) V.I. STAVROVSKAYA J. Gen. Chem. USSR, 1955, **25**, 787-792 (English translation).
- (17) J.H. BURCKHALTER, J. Amer. Chem. Soc. 1946, **68**, 1894 et 1948, **70**, 1363.
- (18) P.B. RUSSELL et G.H. HITCHING, J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, p. 3763.



- (19) I.H. VINCKLE Ann. Inst. Méd. Trop. 1952, **9**, 563 et 1952, **32**, 91.
  - (20) K.C. BLANCHARD et L.H. SCHMIDT, dans réf. 15, vol. I, p. 134.
  - (21) N.L. DRAKE et Y.T. PRATT, J. Amer. Chem. Soc. 1951, **73**, 544.
  - (22) J.H. BURCKHALTER, W.H. EDGERTON, et J.A. DURDEN, J. Amer. Chem. Soc. 1954, **76**, 6089.
  - (23) F.H.S. CURD et F.L. Ros, J.C.S., 1946, 729.
  - (24) V.I. STAVROVSKA, J. Gem. Chem. USSR, 1955, **25**, 313-17 (English translation).
  - (25) J.H. BURCKHALTER, W.H. EDGERTON et J.A. DURDEN. J. Amer. Chem. Soc. 1954, **76**, 6089.
-