



**HAL**  
open science

# Cycloisomérisations d'énynes issus de monoterpènes par différentes voies catalytiques

Philippe Costes

► **To cite this version:**

Philippe Costes. Cycloisomérisations d'énynes issus de monoterpènes par différentes voies catalytiques. Chimie. Institut National Polytechnique (Toulouse), 2007. Français. NNT : 2007INPT020G . tel-04601523

**HAL Id: tel-04601523**

**<https://hal.science/tel-04601523>**

Submitted on 5 Jun 2024

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

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

**N° ordre : 2578**

**THÈSE**

présentée devant

L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

en vue de l'obtention du

TITRE DE DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

Spécialité : Chimie organométallique et de coordination

par

**Philippe COSTES**

**CYCLOISOMÉRISATIONS D'ÉNYNES ISSUS DE MONOTERPÈNES  
PAR DIFFÉRENTES VOIES CATALYTIQUES**

Soutenue le 18 décembre 2007 devant le jury composé de :

**Mme Myriam MARTINO**

Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse III

Présidente

**M. Raffaello LAZZARONI**

Professeur à l'Université de Pise

Rapporteur

**M. Philippe MEUNIER**

Professeur à l'Université de Bourgogne

Rapporteur

**M. Marc TAILLEFER**

Directeur de recherche CNRS à l'ENSC de Montpellier

Examineur

**M. Philippe KALCK**

Professeur à l'INP de Toulouse

Membre invité

**Mme Martine URRUTIGOÏTY**

Maître de conférences à l'INP de Toulouse

Membre (Directrice de thèse)

**Mme Odile DECHY-CABARET**

Maître de conférences à l'INP de Toulouse

Membre (Co-Directrice de thèse)

*Laboratoire d'accueil : au Laboratoire de Chimie de Coordination CNRS UPR 8241 ENSIACET - 118, route de Narbonne, 31077 Toulouse cedex 4*

*Ecole doctorale : ED de chimie (Toulouse) Université Paul Sabatier-Bât. 2A  
118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex*

# THÈSE

présentée devant

L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

en vue de l'obtention du

TITRE DE DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

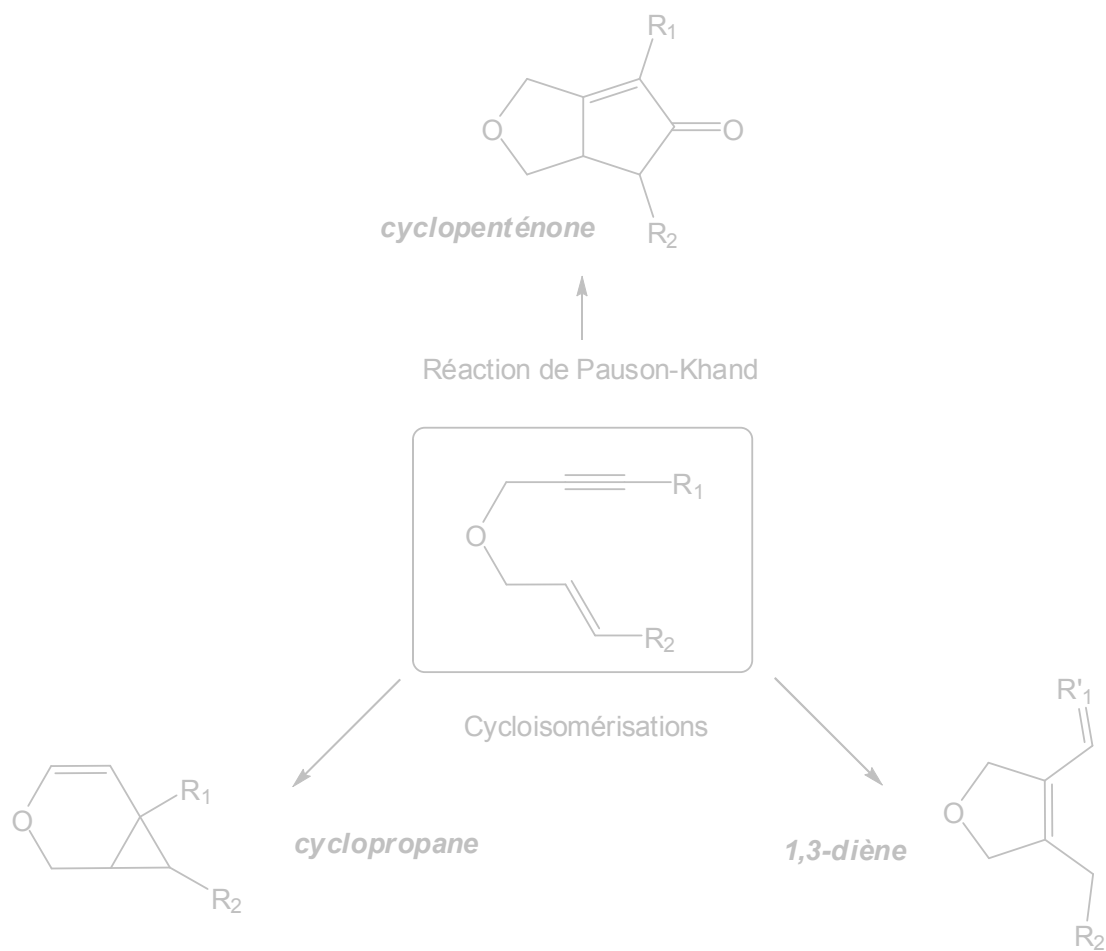
spécialité

Chimie organométallique et de coordination

par

**Philippe COSTES**

## CYCLOISOMÉRISATIONS D'ÉNYNES ISSUS DE MONOTERPÈNES PAR DIFFÉRENTES VOIES CATALYTIQUES



*La science consiste à passer d'un étonnement à un autre.*

Aristote

A mes parents,

A mon frère

**Résumé :**

Les monoterpènes représentent une famille de molécules naturelles abondantes, de faible coût et présentant des propriétés olfactives et biologiques notables. La valorisation de ces molécules naturelles passe par leur fonctionnalisation, dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle ou de découvrir de nouvelles activités. Dans ce cadre, la mise au point d'outils catalytiques performants, sélectifs et respectant le principe d'économie d'atomes a tout son intérêt. Des réactions catalytiques mettant en jeu le monoxyde de carbone ont déjà permis de transformer sélectivement divers monoterpènes en esters, cétones ou lactones à l'aide de complexes du rhodium ou du palladium. Dans la continuité de cette approche et afin d'élargir le spectre des structures accessibles et de développer ainsi de nouvelles molécules, nous avons introduit une étape intermédiaire supplémentaire à la fonctionnalisation de ces substrats : la transformation du monoterpène en un ényne, connu pour sa réactivité en cyclocarbonylation et cycloisomérisation.

Divers monoterpènes portant une fonction alcool ont été engagés dans des réactions d'O-alcynylation afin d'obtenir les énynes correspondants. A partir de ces énynes, des réactions de cycloisomérisations catalysées par des complexes de métaux de transition ont été explorées. Différents systèmes catalytiques ont été utilisés :  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{AuCl}_3$  et  $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4]$ . La réaction de cyclocarbonylation de type Pauson-Khand a également été abordée.

De nouvelles molécules bi- et tricycliques contenant des motifs cyclopropane, diène ou cyclopenténone ont pu être synthétisées. Ces nouvelles molécules dérivées de monoterpènes ont été purifiées et complètement caractérisées par RMN et spectrométrie de masse. L'étude comparée des différents énynes et des différents systèmes catalytiques a montré que la structure du produit final était largement dépendante de la nature de l'ényne. De plus, nous avons mis en évidence pour la première fois que des complexes du rhodium(I) pouvaient être impliqués dans l'obtention du motif cyclopropane à partir d'un ényne et se montrer plus sélectifs que les sels de platine. En outre, dans le cadre d'une collaboration, la potentialité biologique antifongique et antipaludique de ces nouvelles molécules a été testée : des résultats préliminaires ont indiqué que l'adjonction d'un motif cyclopenténone pouvait résulter en une augmentation significative de l'activité antipaludique du monoterpène.

**Mots clés :**

monoterpènes, énynes, cycloisomérisation, cyclocarbonylation, rhodium, platine, or

**Abstract :**

Monoterpenes represent a large family of natural molecules, which have a moderate cost and present interesting olfactive and biological properties. The possibility of obtaining best use from these natural substrates goes through their functionalization, with the aim at increasing the known biological activity of such natural products or at investigating novel properties. In this context, the successful use of selective catalytic tools, respecting the principle of atom economy, is both interesting and challenging. Catalytic reactions involving carbon monoxide have already permitted to selectively transform many monoterpene into esters, ketones, or lactones in the presence of rhodium and palladium complexes. To further ameliorate such approach and to widen the number of accessible structures, thus developing novel molecules, we have introduced an intermediate stage consisting in the functionalization of these substrates: the transformation of the monoterpene substrate into an enyne, known for its ability to give rise to cyclocarbonylation and cycloisomerisation reactions.

Several monoterpenes carrying an alcoholic group have been functionalized via an O-alkynylation reaction to provide the corresponding enynes. Starting from these substrates, cycloisomerisation reactions catalyzed by complexes of transition metals have been investigated. Various catalytic systems were used:  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{AuCl}_3$  and  $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4]$ . The Pauson-Khand cyclocarbonylation reaction has also been addressed. Novel bi- and tricyclic substrates containing cyclopropane, diene or cyclopentenone moieties could be synthesized.

These novel molecules arising from monoterpenes have been isolated and fully characterized by NMR and mass spectrometry. The study of the various enynes and of the relevant molecules has shown that the structure of the end products is often dependent on the nature of the enyne. Furthermore, we have evidenced that rhodium(I) complexes could be involved in the formation of cyclopropane-fused rings, providing higher selectivities than platinum salts precursors. Besides, within a collaboration with a research hospital laboratory, the antifungal biological properties and antiplasmodial activity of these new molecules have been tested: preliminary results indicate that the generation of a cyclopentenone could result in a significant increase in the antiplasmodial activity with regard to some monoterpenes.

**Keywords :**

monoterpenes, enynes, cycloisomerization, cyclocarbonylation, rhodium, platinum, gold

# **Pages liminaires**



Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur Philippe Kalck pour m'avoir proposé de travailler au sein de son laboratoire. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que du soutien qu'il a toujours porté à mon endroit.

Madame le Professeur Myriam Martino m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et je l'en remercie vivement. Merci pour l'attention toute particulière qu'elle a portée sur ce travail notamment en ce qui concerne les méthodes spectroscopiques.

Monsieur le Professeur Raffaello Lazzaroni a assumé la charge d'être rapporteur de ce travail. Merci pour l'attention qu'il y a portée ainsi que ses conseils avisés.

Monsieur le Professeur Philippe Meunier a pris le temps de juger ce mémoire en sa qualité de rapporteur, je le remercie pour son examen méticuleux du manuscrit et pour ses remarques si éclairées.

Monsieur le Directeur Marc Taillefer a accepté d'examiner ce travail. Je le remercie pour l'intérêt qu'il a apporté à ces travaux et pour ses remarques pertinentes.

Je remercie chaleureusement Madame Martine Urrutigoity pour l'engagement dont elle a toujours fait preuve à mon égard, pour ses nombreuses et si importantes qualités humaines. Elle m'a appris la précision des mots et m'a donné de précieux conseils pour orienter judicieusement mes recherches.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame Odile Dechy-Cabaret qui a été ma directrice de thèse et qui a joué un rôle de tout premier plan dans l'aboutissement de ce travail. Son apport inestimable a été une source d'enrichissements à tout égard. Je formule tous mes vœux de réussite quand à la poursuite du projet que nous avons initié.

Un grand merci à Madame Françoise Benoît-Vical et à Monsieur David Olagner pour avoir permis d'ouvrir ces travaux au champ de l'expertise biologique, merci pour leur collaboration et pour l'intérêt qu'ils ont porté à nos molécules. Je leur exprime ma très profonde gratitude.

Sans ceux qui, durant ces années m'ont accompagné dans ce travail, cette thèse n'aurait pas été ce qu'elle est aujourd'hui.

Je souhaite de tout cœur une bonne continuation à ce projet scientifique, poursuivi par la thèse d'Ariadna à qui j'adresse tous mes encouragements.

Merci à Alice avec qui j'ai partagé bureau, schlenks, heurs et malheurs de la vie, bref beaucoup de complicité et ce toujours dans la bonne humeur !

Mes remerciements s'adressent également à tous les membres du laboratoire que j'ai pu côtoyer : Hanh, Fred, Régis, Nicolas, Abder du côté des anciens doctorants, Julien, Amandine, Delphine, Laura pour les nouvelles recrues. Merci aussi pour leur gentillesse et leur sympathie à Philippe S., Carole, Guillaume, Alain, Marie-No, Martine K., et Brigitte. Tous ont permis de contribuer à une ambiance chaleureuse et agréable, merci à tous.

J'ai eu d'autre part beaucoup de plaisir à encadrer de près ou de loin les différents stagiaires qui sont venus souvent plein d'enthousiasmes apporter leur contribution à ce projet. Je remercie et adresse toute mon amitié à Jochen, Magali, Kevin, ainsi qu'Emilie et William dont je salue et encourage les ambitions, bonne continuation à l'A7 !

Je n'oublie de remercier Sylvia, Max et Eric M. pour leur sourire et leur disponibilité. J'ai également pu compter sur l'aide de Martine Lacoste et son équipe. Je salue leur efficacité, leur attention, leur sens de l'écoute et tout cela avec autant d'empathie.

Beaucoup de sympathie aussi envers les membres du bureau du président, envers Gilles Boucher notre secrétaire général, et bien sûr Gilbert Casamatta notre Président qui m'ont témoigné de la confiance dans mes activités administratives. Je leur témoigne ici toute ma reconnaissance et mon amitié.

Un vif merci à Robert Martino, directeur de l'école doctorale de chimie, qui a toujours su m'écouter avec une oreille amicale et distiller ses conseils avisés. Sa grande empathie me laisse un souvenir des plus agréables.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers Robert Martinez de l'agence *Progress* qui au-delà de ses formations auprès des doctorants m'a éclairé sur des aspects transversaux qui m'ont beaucoup apporté. Je lui exprime toute ma sympathie.

Merci à Béatrice qui m'a appris beaucoup dans les domaines de la recherche documentaire et de la veille scientifique, et qui m'a facilité de nombreuses démarches, merci pour son amitié et ses discussions enrichissantes.

Charlotte, Nathalie, Eric L. représentants respectifs (et des plus honorables cela va s'en dire) de la comptabilité, de la direction et de la GRH ont beaucoup compté pour moi. Merci pour leur amitié, leur soutien et nos discussions à bâtons rompus autour d'un café-philosophie.

J'ai eu le plaisir de partager la motivation, l'enthousiasme et la camaraderie de plusieurs « coconuts » : Bertrand, Caro, Matthieu, Pauline, Pierre de l'équipe de sinthèse (association des doctorants de l'INPT) tiennent une place toute particulière à mes yeux.

Merci à mes amis proches, Céline Caubel, Christelle, Christel & JeanPhi, Céline Geneau (Sbartai), et Valérie qui m'ont encouragé au cours de ces années. Leur soutien a été des plus importants.

Je voudrais finir en remerciant profondément mes proches, en premier lieu mes parents qui ont été à la fois mes réalisateurs, producteurs, motivateurs et cadres, mais qui m'ont laissé le scénario, merci à eux indéfectiblement, merci à mon frère pour son soutien inconditionnel et merci aussi à toute ma famille ainsi que ceux qui m'ont accompagné jusqu'à ma soutenance et enfin, bien sûr, merci à Frédéric.

Merci tout simplement d'avoir été tous là et de me donner jour après jour autant d'amour.

*Le meilleur ami de « merci » est « beaucoup ».*

Michel Bouthot.

**Lexique**

**Abréviations usuelles**

*Analytiques*

GC = chromatographie en phase gazeuse (gas chromatography)

GC-MS = chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

HPLC = chromatographie liquide haute pression

IR = infrarouge

RMN = résonance magnétique nucléaire

s : singulet

d : doublet

dd : doublet dédoublé

t : triplet

m : multiplet

*Produits chimiques*

Cy = cyclohexyle

DMF = diméthylformamide

DMSO = diméthylsulfoxyde

dppb = 1,2-*bis*-(diphénylphosphino)-butane

dppe = 1,2-*bis*-(diphénylphosphino)-éthane

dppf = 1,2-*bis*-(diphénylphosphino)-ferrocène

dppp = 1,2-*bis*-(diphénylphosphino)-propane

Ph = phényle

Tol. = toluène

THF = tétrahydrofurane

*Notations et symboles*

mL = millilitre

mmol = millimole

μmol = micromole

P<sub>CO</sub> = pression en monoxyde de carbone

T° = θ = température

°C = degré Celsius

K = degré Kelvin

T = T<sub>ps</sub> = temps de travail

t.a. = température ambiante (20 °C)

V = volume

S/C = rapport molaire substrat/catalyseur

Rdt = η = rendement

T.C. = taux de conversion

e.e. = excès énantiomérique

e.d. = excès diastéréoisomérique

Isom = isomère

*Notations des principales réactions*

**PKR** = réaction de Pauson-Khand (*Pauson-Khand reaction*)

**sPKR** = réaction de Pauson-Khand stoechiométrique (*stoichiometric Pauson-Khand reaction*)

**cPKR** = réaction de Pauson-Khand catalytique (*catalytic Pauson-Khand reaction*)

**RCM** = métathèse par fermeture de cycle (*ring closing metathesis*)

**SN2** = substitution nucléophile de type 2

La notation E1, E2, etc... correspond à la numérotation des essais issus des travaux propres à la thèse. La notation R1, R2, etc... renvoie à la numérotation des réactions issues de la bibliographie.

## Abréviations des molécules synthétisées

Nom vernaculaire	Terminologie IUPAC	Abréviation retenue
<b>Géranol</b>	<i>trans</i> -3,7-diméthyl-1-prop-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	<b>GER</b>
	<i>trans</i> -3,7-diméthyl-1-prop-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	GER-C3
	<i>trans</i> -diméthyl-1-pent-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	GER-C5
	7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène	GER-C3-CP
	6-éthyl-7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène	GER-C5-CP
<b>Nérol</b>	<i>cis</i> -3,7-diméthyl-1-prop-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	<b>NER</b>
	<i>cis</i> -3,7-diméthyl-1-prop-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	NER-C3
	<i>cis</i> -3,7-diméthyl-1-pent-2-ynyloxy-octa-2,6-diène	NER-C5
	7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène	NER-C3-CP
	6-éthyl-7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène	NER-C5-CP
<b>Linalol</b>	3,7-diméthyl-3-prop-2-ynyloxy-octa-1,6-diène	<b>LIN</b>
	3,7-diméthyl-3-prop-2-ynyloxy-octa-1,6-diène	LIN-C3
	2-méthyl-2-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène	LIN-C3-CP
	(3R,3aRouS)-3-méthyl-3-(4-méthylpent-3-ényl)-3a,4-dihydro-1H-cyclopenta[c]furan-5(3H)-one	LIN-C3-PK

Pages liminaires

Lexique

<b>Isopulégol</b>	1-isopropényl-4-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-cyclohexane	<b>ISO</b>
	1-isopropényl-4-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-cyclohexane	ISO-C3
	1-isopropényl-4-méthyl-2-pent-2-ynyloxy-cyclohexane	ISO-C5
	4,7-diméthyl-3-vinyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2 <i>H</i> -chromène	ISO-C3-DE
<b>Alcool péryllique</b>	4-isopropényl-1-prop-2-ynyloxyméthyl-cyclohexène	<b>PER</b>
	4-isopropényl-1-prop-2-ynyloxyméthyl-cyclohexène	PER-C3
	4-isopropényl-1-pent-2-ynyloxyméthyl-cyclohexène	PER-C5
	6-isopropényl-4a,4b,5,6,7,8-hexahydro-2-oxa-cyclopropadibenzène	PER-C3-CP
	4a-éthyl-6-isopropényl-4a,4b,5,6,7,8-hexahydro-2-oxa-cyclopropadibenzène	PER-C5-CP
<b>Citronellol</b>	3,7-diméthyl-oct-6-èn-1-ol	<b>CIT</b>
	2,6-diméthyl-8-(prop-2-ynyloxy)oct-2-ène	CIT-C3
	2,6-diméthyl-8-(pent-2-ynyloxy)oct-2-ène	CIT-C5
<b>Dihydromyrcénol</b>	2,6-diméthyl-oct-7-èn-2-ol	<b>DHM</b>
	3,7-diméthyl-7-(prop-2-ynyloxy)oct-1-ène	DHM-C3

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I</b>	
<b>Bibliographie sur la réactivité des énynes</b> .....	<b>5</b>
I.1 Présentation générale de la réactivité des énynes .....	7
I.1.1 Définition des énynes .....	7
I.1.2 Réactivité des énynes .....	7
I.2 La Réaction de Pauson-Khand .....	8
I.2.1 Définition .....	8
I.2.2 Historique .....	9
a) Les premières réactions .....	9
b) Les applications catalytiques .....	10
c) Les approches stéréochimiques .....	12
I.2.3. Mécanismes des PKR .....	15
a) Mécanisme sPKR .....	15
b) Mécanismes cPKR .....	17
I.2.4. Optimisation des PKR .....	18
a) Apports des méthodes chimiques .....	19
b) Nouvelles sources de CO .....	19
I.2.5 Application des PKR en synthèse totale .....	20
I.2.6 Conclusion sur PKR .....	21
I.3. Cycloisomérisations d'énynes .....	22
I.3.1 Introduction générale sur les cycloisomérisations .....	22
a) Présentation .....	22
b) Métathèse et complexes carbéniques .....	23
c) Cycloisomérisation et réarrangement d'atomes .....	24
I.3.2 Obtention de diènes .....	25
a) Stratégie de synthèse .....	25
b) Les complexes principalement utilisés : Pd, Pt, Rh et Au .....	26
c) Utilisation des complexes : Ru et Ir .....	39
I.3.3 Obtention de cyclopropanes .....	40
a) Stratégie de synthèse .....	40
b) Les catalyseurs utilisés : Pt, Au, Ir .....	40
b) Bilan sur les mécanismes proposés .....	46
I.2.6 Conclusion sur les cycloisomérisations d'énynes .....	50
I.4 Conclusion sur la réactivité des énynes .....	51
<b>Chapitre II</b>	
<b>Synthèses d'énynes à partir de monoterpènes</b> .....	<b>61</b>
II.1 Les monoterpènes .....	63
II.1.a- Description systémique .....	63
II.1.b- Origine naturelle et synthétique des monoterpènes .....	65
II.1.c- Propriétés olfactives et biologiques des monoterpènes .....	70
II.1.d- Réactivité des monoterpènes .....	70
II.2 Synthèse d'énynes .....	73
II.2.a- Etude et principe de la fonctionnalisation .....	73
II.2.b- Conditions opératoires .....	75
II.2.c- Résultats .....	77
II. Conclusion .....	79
<b>Chapitre III</b>	

<b>Cyclocarbonylation .....</b>	<b>83</b>
Introduction .....	85
III.1 Réaction de Pauson-Khand sur 1,6-énynes oxygénés : analyse bibliographique .....	85
Influence des substitutions de l'ényne .....	85
Influence du complexe métallique utilisé .....	86
Réactivité connue d'1,6-énynes oxygénés en cPKR au rhodium .....	86
III.2 cPKR avec des complexes du Rhodium .....	90
III.2.1 Conditions opératoires .....	90
III.2.2 Réactivité du 1,7-ényne ISO-C3 en cPKR au rhodium .....	90
III.2.3 Réactivité d'1,6-énynes en cPKR au rhodium .....	91
III.2 sPKR avec un complexe du cobalt .....	92
III.2.1 Choix du protocole .....	92
III.2.1 Etude préliminaire .....	93
Résultats .....	93
Problèmes d'analyse .....	94
III.2.3 Optimisation de la sPKR du LIN-C3 .....	94
Résultats .....	94
Influence de l'additif et du solvant .....	95
Reproductibilité .....	96
III.2 Conclusion .....	96
<b>Chapitre IV</b>	
<b>Cycloisomérisation .....</b>	<b>99</b>
IV.1 Spécificité des énynes oxygénés .....	101
IV.2 Cycloisomérisations d'énynes oxygénés conduisant à l'obtention d'un motif cyclopropane .....	105
IV.2.1 Réactivité d'1,6-énynes acycliques .....	105
IV.2.1 a) Résultats .....	106
IV.2.1 b) Caractérisation : .....	110
IV.2.2 Réactivité d'1,6-énynes cycliques (PER-C3,C5) .....	117
IV.2.2 a) Résultats .....	117
IV.2.2 c) Caractérisation .....	119
IV.3.1 Réactivité d'1,6-énynes cycliques (PER-C3,C5) .....	121
IV.3.1 a) Obtention d'un motif diénique à partir de PER-C3 .....	121
IV.3.1 b) Etude en version achirale de la réaction .....	121
IV.3.1 c) Etude cinétique de la réaction .....	125
IV.3.1 d) Etude en version asymétrique .....	133
IV.3.2 Réactivité d'1,7-énynes cycliques .....	135
IV.3.2 a) Résultats .....	136
IV.3.2 b) Etude structurale de l'ISO-C3-DE .....	137
IV.4 Hypothèses mécanistiques .....	138
IV.4.1 Obtention du motif cyclopropane .....	138
a) Hypothèses mécanistiques .....	138
b) Etude mécanistique par deutériation .....	140
c) Etude mécanistique par piégeage du carbène .....	144
IV.4.2 Obtention du motif diénique .....	145
a) Hypothèses mécanistiques .....	145
b) Etude mécanistique au deutérium .....	148
IV.5 Conclusion .....	149
<b>Chapitre V</b>	
<b>Premières évaluations biologiques <i>in vitro</i> .....</b>	<b>153</b>
V.1 Introduction .....	155



V.2 Activités biologiques des monoterpènes .....	155
V.2.1 Activité d'huiles essentielles riches en monoterpènes .....	155
V.2.2 Activité biologique des monoterpènes utilisés au cours de notre étude .....	157
V.3 Analyse comparative des activités biologiques de certains motifs .....	159
V.3.1 Activité biologique liée au motif cyclopropane .....	159
V.3.2 Activité biologique liée au motif diénique et son dérivé peroxydé .....	160
V.3.3 Activité biologique liée au motif cyclopenténone .....	161
V.4 Premières évaluations biologiques in vitro .....	161
V.4.1 Activité antipaludique .....	162
V.4.2 Activité antifongique .....	165
V.5 Conclusion .....	167
V.6 Copie de l'article paru dans Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters .....	167
<b>Conclusion</b>	
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>179</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>223</b>

# **Introduction**



## Introduction

La catalyse, placée parmi les douze principes énoncés dans le concept de « chimie verte » [1], représente un des points importants de la chimie moderne : elle permet de limiter les étapes de synthèse, les quantités de réactifs utilisées et d'économiser l'énergie en augmentant l'efficacité des procédés. En outre, les séparations peuvent être largement facilitées quand des sélectivités élevées sont atteintes.

Les réactions de cycloisomérisation répondent précisément au souci d'économie d'atomes puisque l'ensemble du squelette de départ d'une molécule se retrouve intégralement en fin de réaction sans engendrer de sous-produits. Les alcynes sont des fonctions qui participent à des réactions de cycloisomérisation lorsqu'ils subissent des additions nucléophiles d'hétéroatomes ou de dérivés carbonés [2]. L'addition intramoléculaire de nucléophiles oxygénés permet d'accéder aisément à des hétérocycles, précurseurs de produits naturels ou d'intérêt biologique. Si le nucléophile est un alcène, il est possible d'observer des réarrangements originaux en présence de métaux de transition et d'effectuer ainsi une cycloisomérisation.

La réactivité des énynes permet d'envisager le développement de nouvelles molécules. En effet la chimie des énynes est très riche et variée. Ceux-ci peuvent être impliqués dans des réactions de cycloisomérisation ou de cyclocarbonylation comme dans la réaction de Pauson-Khand. Des hétérocycles, des cyclopentanones et divers cycles carbonés peuvent être synthétisés. La présence de fonctions nucléophiles et électrophiles dans la molécule entraîne la formation en tandem de plusieurs liaisons et la création de polycycles.

Depuis plusieurs années, le laboratoire travaille sur la fonctionnalisation de monoterpènes qui représentent une source abondante de substrats naturels. Par des réactions tandem de cyclocarbonylation, des cyclopentanones et des lactones comportant différents chaînons ont été ainsi élaborées. Afin d'accéder à de nouvelles molécules, nous avons opté pour le greffage sur des monoterpènes insaturés d'un bras alcyinique afin de les transformer en énynes ; ceux-ci une fois synthétisés ont ensuite été impliqués dans les réactions de Pauson-Khand et de cycloisomérisation.

Après avoir exposé dans un premier chapitre une synthèse des réactions de Pauson-Khand et de cycloisomérisation d'énynes, nous aborderons dans le second chapitre la synthèse des énynes dérivés de monoterpènes. Dans les troisième et quatrième chapitres, nous détaillerons les résultats obtenus dans l'étude de la réactivité de ces nouveaux énynes dans la réaction de Pauson-Khand et de cycloisomérisation. Nous étudierons l'optimisation des paramètres expérimentaux, la séparation et l'identification des nouveaux produits obtenus.

Enfin dans le cinquième chapitre, nous présenterons l'évaluation préliminaire des activités antifongique et antipaludique des monoterpènes, de leurs dérivés énynes et des nouvelles molécules préparées présentant des motifs différents telles qu'une cyclopenténone, un cyclopropane, un diène ou une lactone. Ces premiers résultats donneront une idée de la modification structurale des monoterpènes la plus judicieuse pour viser une meilleure activité biologique.

Enfin nous récapitulerons les informations essentielles pouvant être tirées de cette étude et nous aborderons les perspectives qui se présentent avant de détailler les protocoles expérimentaux dans la dernière partie de ce manuscrit.

[1]. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry : theory and practice* Oxford, University Press: New-York, **1998**.

[2]. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chemical Reviews* **2004**, 104, 3079.

# **Chapitre I**

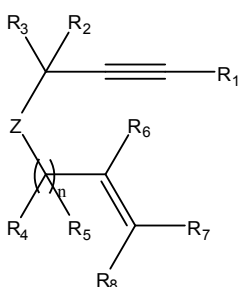
## **Bibliographie sur la réactivité des énynes**



## I.1 Présentation générale de la réactivité des énynes

### I.1.1 Définition des énynes

Les énynes sont des molécules dont la structure comporte au moins une double et une triple liaison plus ou moins espacées et diversement substituées. Elles peuvent être séparées par un hétéroatome ( $Z=N$  ou  $O$ ). La figure 1 présente un modèle général d'ényne. Il existe ainsi de très nombreuses structures dans la famille des énynes. Nous nous limiterons cependant dans ce travail aux 1,6- ( $n=1$ ), 1,7- ( $n=2$ ) et 1,10- ( $n=5$ ) énynes.



**Figure 1** : Représentation générale d'un ényne avec la nomenclature de ses substituants.

### I.1.2 Réactivité des énynes

Les insaturations des énynes offrent une réserve d'électrons qui confèrent à l'ényne sa réactivité. De nombreuses catalyses ont été décrites à partir de ces substrats. Les modes de coordination de l'ényne sur le catalyseur sont nombreux et la grande réactivité au sein de la sphère de coordination du métal ouvrent différentes voies de mécanismes réactionnels possibles. La figure 2 présente toutes les structures accessibles à partir de différentes réactions catalysées par les métaux de transition observées jusqu'alors [1-3].



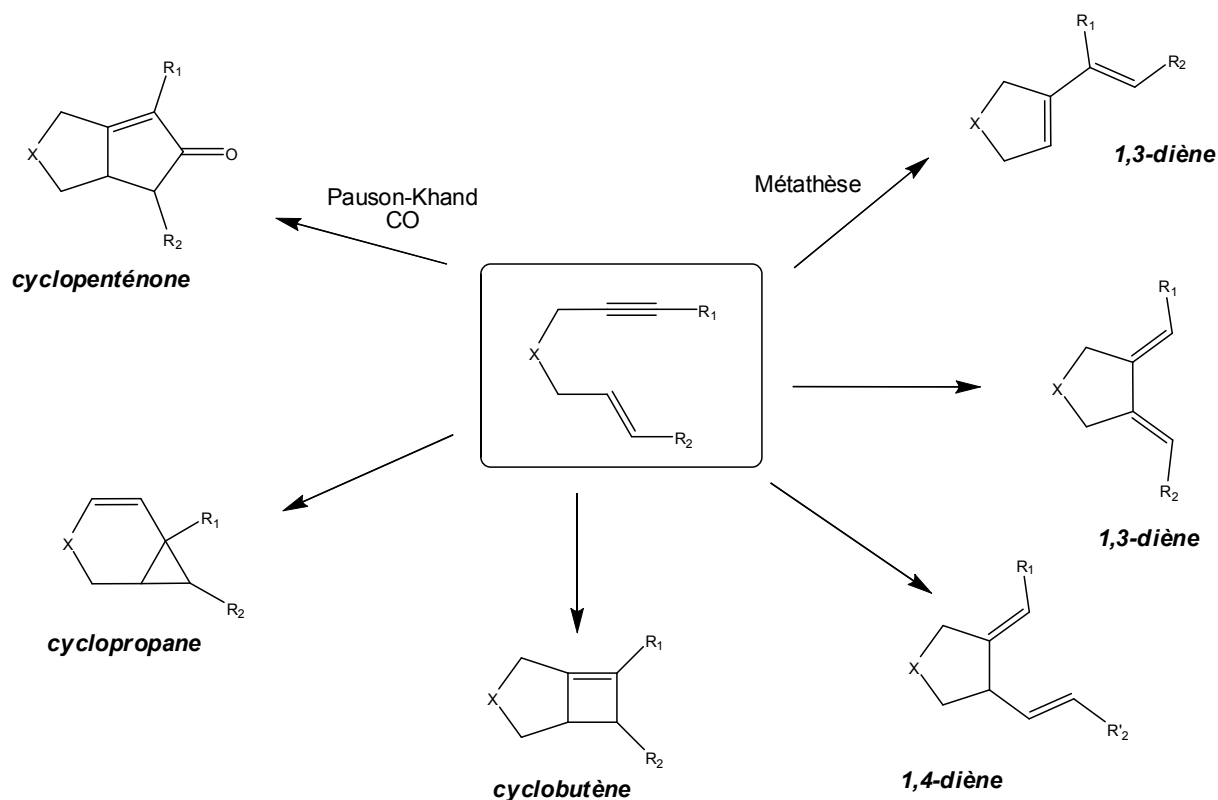


Figure 2 : Réactivité d'un 1,6-ényne.

Les énynes représentent des molécules de choix pour toutes les réactions qui font intervenir ces deux insaturations. Les deux réactions qui nous ont le plus intéressé sont la cyclocarbonylation, plus connue sous le nom de la réaction de Pauson-Khand et la cycloisomérisation qui permet d'obtenir aussi bien des diènes que des cyclopropanes. Ces deux types de réaction sont présentés dans les paragraphes suivants.

## I.2 La Réaction de Pauson-Khand

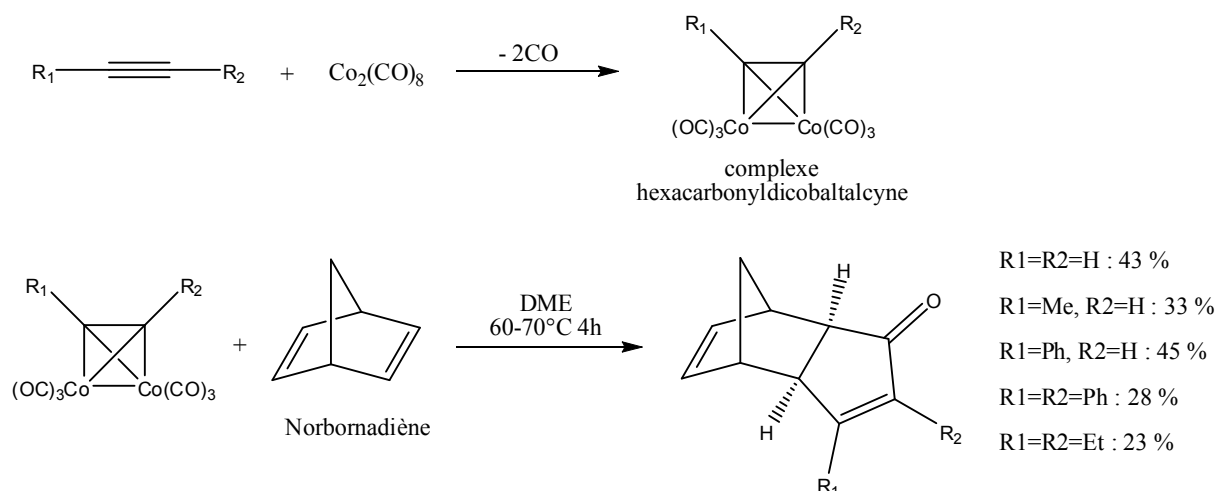
### I.2.1 Définition

La réaction de Pauson-Khand (PKR) est une réaction catalysée par les métaux de transition qui s'avère très utile en synthèse organique [4-9] ; elle est particulièrement efficace pour la préparation de cycles à cinq chaînons. Il s'agit d'une cycloaddition [2+2+1] mettant en jeu trois entités que sont l'alcyne, l'alcène et le monoxyde de carbone. D'autres exemples décrits sous le terme de « réaction de Pauson-Khand » font intervenir un allène, un alcyne et un CO. La réaction de Pauson Khand a fait l'objet de plusieurs mises au point qui détaillent tous les aspects spécifiques de cette réaction [4, 9-13]. Nous présentons essentiellement dans cette partie les faits marquants de l'évolution de cette réaction.

## I.2.2 Historique

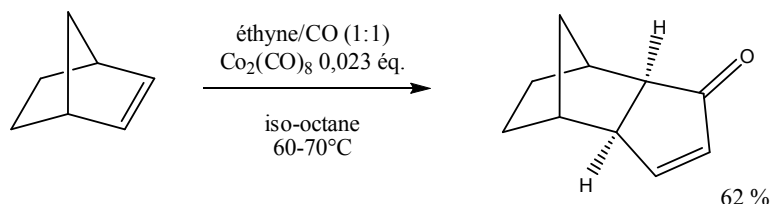
## a) Les premières réactions

Entre 1971 et 1977, Pauson et Khand décrivent la synthèse de cyclopenténones en utilisant des alcènes, des alcynes et des complexes du dicobaltoctacarbonyle,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , dans des conditions stœchiométriques (sPKR) (figure 3) puis dans des conditions catalytiques (cPKR), avec des rendements modestes [14-22].



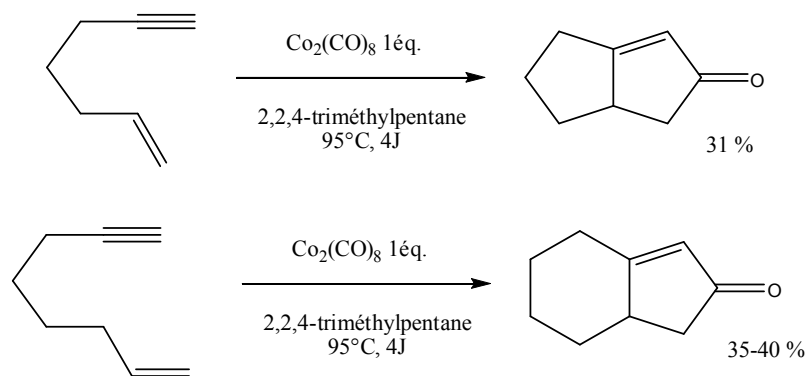
**Figure 3 :** Premier exemple de sPKR [15].

La cyclocarbonylation du norbornène est l'un des tous premiers exemples de la réaction en version catalytique. Le norbornène réagit avec une molécule d'éthyne complexée au complexe  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en présence de CO pour donner le produit dérivé contenant le motif cyclopenténone avec un rendement de 62 %. Son équation est représentée dans la figure 4.



**Figure 4 :** Premier exemple de cPKR [15].

La version intramoléculaire est introduite par Schore en 1981 et va connaître un succès important pour son efficacité dans la synthèse de produits naturels polycycliques [23, 24]. La figure 5 reprend ces premiers exemples de PKR intramoléculaire dont les rendements restent modestes [24].



**Figure 5 :** Premiers exemples de PKR intramoléculaires.

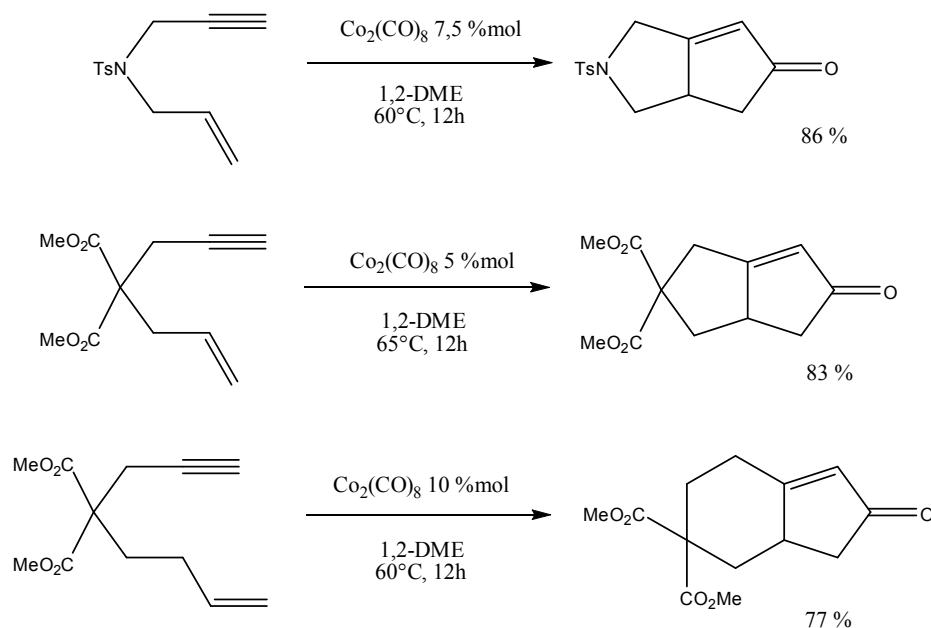
Comme les premières PKR en version intermoléculaire présentent des limites tant au niveau de la régiochimie que de la stéréochimie de la réaction, l'utilisation de cette réaction prend de l'ampleur et un nombre croissant de travaux s'y intéressent [23].

### *b) Les applications catalytiques*

La voie catalytique a remplacé l'approche stœchiométrique. En effet, l'utilisation de systèmes catalytiques permet de respecter les intérêts industriels en termes d'économie et d'environnement. Il était difficilement pensable de transférer des sPKR dans un procédé à l'échelle industrielle, principalement à cause du coût et de la toxicité du complexe.

Bien que Pauson et Khand aient initié l'approche catalytique (figure 3), il faudra attendre les années 1990, soit vingt ans plus tard, pour voir apparaître de nouveaux travaux en cPKR par Rautensbrauch [25]. Cette équipe a décrit un exemple efficace de réaction catalytique en faisant réagir de l'éthylène, de l'heptyne et du  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  dans le toluène sous 100 bar de CO. Le rendement n'excède pas 50% mais le nombre de cycles catalytiques (Turn Over Number, TON) d'une valeur de 220 est le plus élevé obtenu jusqu'alors.

L'amélioration des conditions de catalyse est rapidement un succès [8]. Les pressions de CO nécessaires en cPKR, la température, le temps de réaction vont en diminuant. Ainsi Livinghouse et son équipe proposent une série de cPKR intramoléculaires au cobalt, à  $60^\circ\text{C}$  avec seulement 1 bar de CO dans du DME pendant 12h sur un panel d'1,6-énynes et d'une 1,7-ényne (figure 6). Les rendements en produit purifié se situent dans une fourchette de 77% à 86% [26].



**Figure 6 :** Exemples de cPKR au cobalt [26].

Malheureusement cette version catalytique était limitée par la formation de clusters métalliques de cobalt ou d'espèces cobaltcarbonyles inactives tels que le  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$  pendant la réaction. Afin d'éliminer ce problème, des ligands ont été introduits pour former des complexes du cobalt. Ainsi Jeong et al. ont transformé divers énynes en cyclopenténones correspondantes avec de très bons rendements en présence du système catalytique  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3]$  (1-3 %mol) [27-29].

D'autres équipes, telles que celles de Koga, de Negishi et de Buchwald, ont ensuite étendu la version catalytique à d'autres métaux [28, 30, 31]. Ils ont beaucoup travaillé sur les cyclocarbonylations d'énynes catalysées par des complexes du zirconium et du titane. Negishi a mis au point un complexe du zirconium qui en présence de  $n\text{BuLi}$  conduit à une espèce  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ , le  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , pour la cyclocarbonylation d'énynes [32]. Quant à Buchwald et ses collaborateurs, ils ont mis au point un procédé catalytique très efficace à l'aide de titanocènes. Le complexe  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2$  est celui qui a présenté la meilleure réactivité par rapport à  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  et à  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2$  [33].

De plus, des complexes du rhodium et de l'iridium ont montré d'excellentes réactivités en cPKR, notamment en version asymétrique comme cela est présenté dans le paragraphe suivant.

### *c) Les approches stéréochimiques*

La stéréochimie a également été étudiée car dans la cyclopenténone issue de la PKR un centre asymétrique est créé. Plusieurs possibilités existent pour induire l'asymétrie : des auxiliaires chiraux, des promoteurs chiraux ou des ligands chiraux. Elles ont toutes été employées en PKR avec des succès contrastés.

#### *c-1) PKR asymétrique à l'aide d'un promoteur chiral*

Peu d'exemples de promoteurs chiraux efficaces sont décrits dans la littérature. L'excès énantiomérique le plus élevé a été observé par Kerr et al. En effet, en utilisant la brucine-N-oxyde comme promoteur avec l'alcool 2,2-diméthylpropargylique et le norbornène, les auteurs ont trouvé un e.e. de 56 % [34, 35].

#### *c-2) PKR asymétrique à l'aide d'un auxiliaire chiral*

Les premières versions asymétriques ont été publiées par Pericàs et Greene. Ils ont largement travaillé l'induction asymétrique à partir d'auxiliaires chiraux qui sont le plus souvent des alcools chiraux [36-42]. L'inducteur chiral est placé soit sur l'alcène soit sur l'alcyne en vu d'obtenir un seul diastéréoisomère. L'auxiliaire chiral est généralement éliminé ensuite par un sel de samarium. La figure 7 illustre cette stratégie.

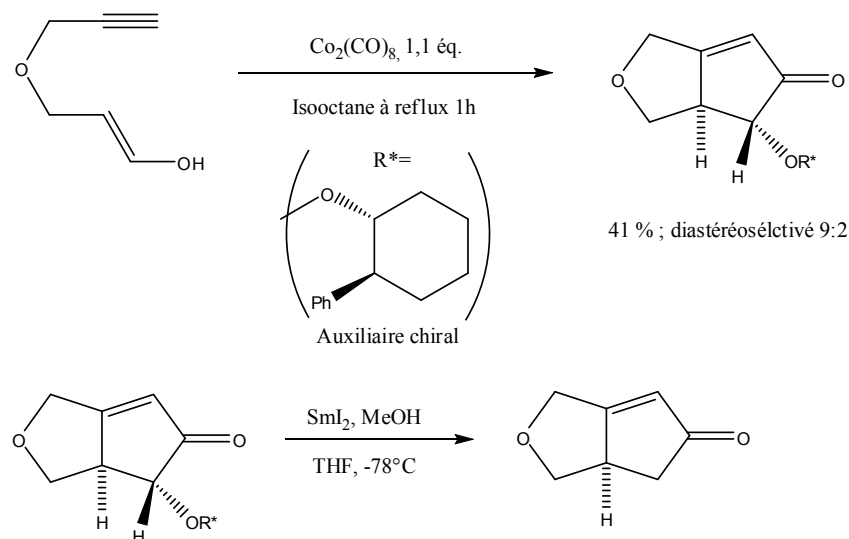


Figure 7 : PKR asymétrique à l'aide d'un auxiliaire chiral.

### c-3) PKR asymétrique à l'aide d'un *ligand chiral*

L'utilisation de complexes chiraux obtenus par coordination d'un ou de plusieurs ligands chiraux est la méthode la plus répandue en PKR asymétrique. De nombreux ligands sur différents centres métalliques ont été examinés.

#### i. cPKR asymétrique au cobalt

Différents types de ligands mono- ou bidentes ont été introduits dans des complexes dicobaltoctacarbonyle. Lorsque le ligand est bidenté, il peut être pontant avec les deux cobalts liés au ligand, ou bien chélatant, avec un seul cobalt concerné par la coordination.

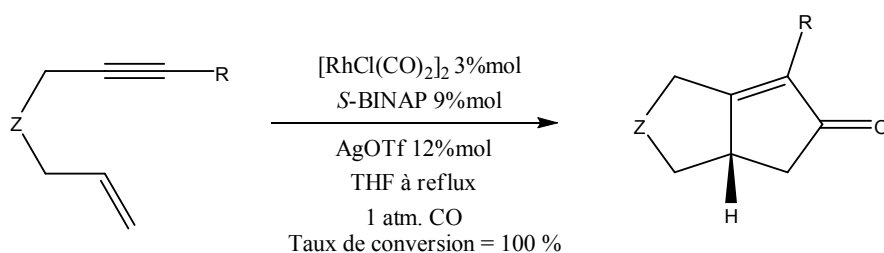
La variété des ligands examinés est importante. En utilisant  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  comme source de cobalt Hiroi et al. ont testé diverses phosphines chirales sur des énynes. Des excès énantiomériques (e.e.) modestes ont été observés avec la DIOP et des diphosphines ferrocéniques. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la (*S*)-BINAP avec des e.e. de 90 % [43, 44]. Les auteurs suggèrent que la (*S*)-BINAP est en pont entre les deux centres métalliques de cobalt. De même l'utilisation de la (*R*)-BIPHEMP a permis d'obtenir des e.e. de l'ordre de 91% sans diminuer la conversion [45].

L'équipe de Gibson a elle aussi étudié de nombreux ligands phosphines tels que la (*S*)-BINAP, la (*S*)-PHANEPHOS, la (*R*)-NORPHOS, la (*S*)-TolBINAP, ou encore la (*R*)-

HEXAPHEMP en présence du tétracobaltdodécacarbonyle,  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ , qu'elle estimait plus résistant et fiable [46]. Le ligand (*S*)-tolBINAP s'est révélé être le plus performant avec un e.e. de 96 %.

### ii. cPKR asymétrique au rhodium

Les complexes du rhodium se sont révélés être de bons catalyseurs. Des systèmes catalytiques neutres  $\{[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2]/\text{diphosphine chirale}\}$  ou cationiques  $\{[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4]/\text{diphosphines chirales}/\text{AgSbF}_6\}$ , ont révélé toute leur potentialité en PKR asymétrique. L'e.e. atteint une valeur jusqu'à 96 % avec des rendements un peu plus contrastés, de 40 à 93 %. Les ligands utilisés ont été la (*S*)-BINAP, la (*S*)-tolBINAP, la (*R*)-BIPHEMP, la (*R*)-SIPHOS présentant une chiralité axiale, ainsi que les ligands Et-DUPHOS et le FerroTANE, la chiralité portée par la chaîne carbonée) [47-52]. L'étude a été faite sur des énynes variés, notamment des énynes à pont oxygène ou azoté. Les cPKR d'énynes au rhodium sont très sensibles à la température [52].



Z	R	CO	$\theta$	Tps	$\eta$	e.e.	Config. Abs.*
(EtO <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> C	Me	3 bar	130°C	20h	93 %	71 %	<i>S</i>
(EtO <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> C	Ph	1 bar	90°C	6h	67 %	61 %	<i>S</i>
CH <sub>2</sub>	Ph	1 bar	90°C	5h	61 %	51 %	<i>S</i>
O	Me	2 bar	130°C	20h	85 %	86 %	N.d.
O	Me	1 bar	90°C	5h	40 %	96 %	N.d.
O	Ph	1 bar	90°C	5h	88 %	81 %	<i>R</i>
O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1 bar	90°C	3h	60 %	65 %	N.d.
(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> )O <sub>2</sub> S-N	Ph	1 bar	90°C	3h	93 %	74 %	N.d.

\* Configuration absolue du produit majoritaire. (N.d. = non déterminée)

*iii. cPKR asymétrique avec d'autres métaux*

Les complexes d'iridium ont eux-aussi été engagés dans des PKR asymétriques [53]. Les résultats sont souvent excellents en e.e., mais plus modérés en rendement de produit. En effet des valeurs allant jusqu'à des e.e. de 93 % ont pu être obtenues en utilisant la (S)-BINAP ou la (S)-toIBINAP dans des rendements de 64 à 88 %.

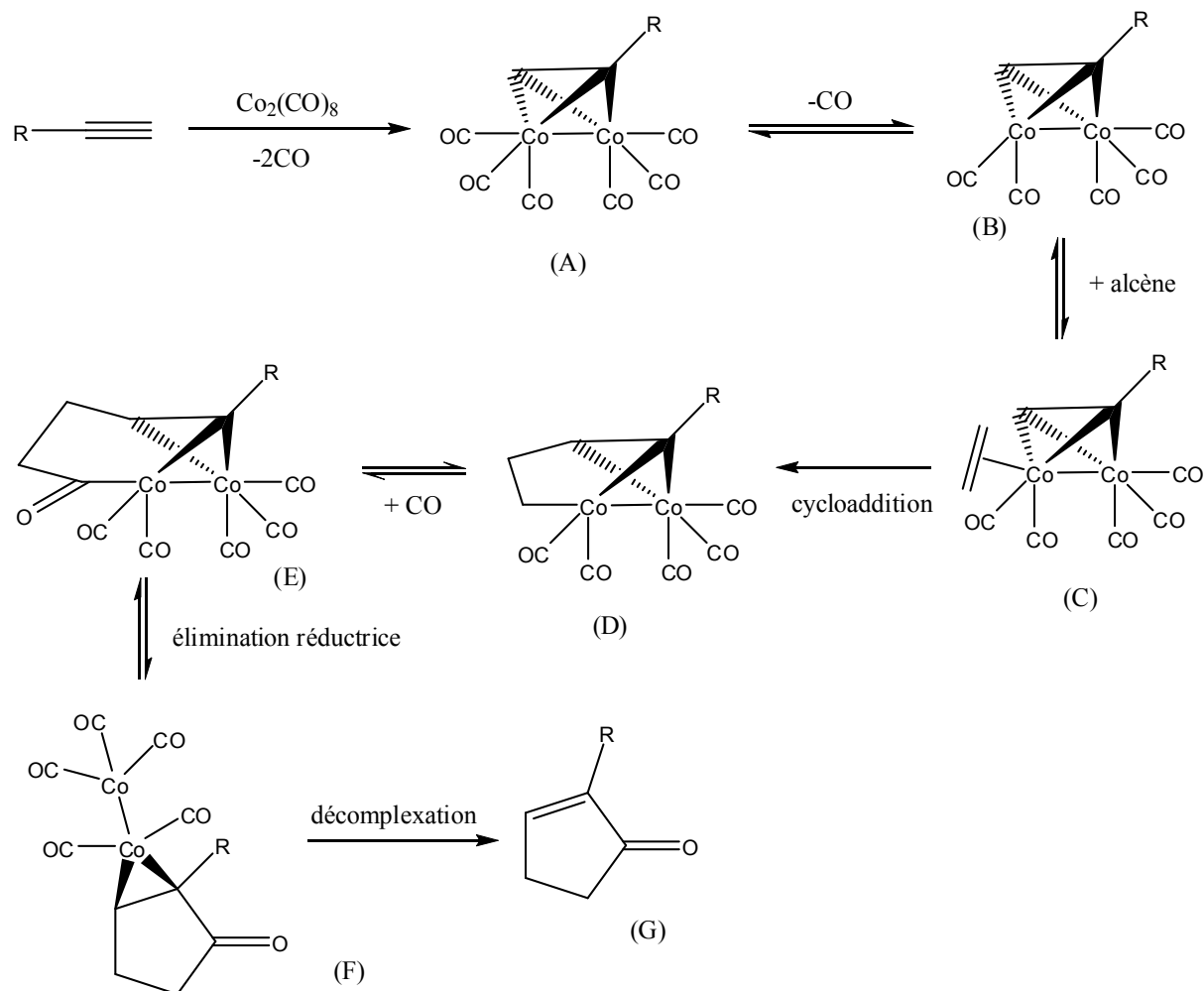
De même un autre complexe du titane mis au point par l'équipe de Buchwald, [(S,S)-(EBTHI)Ti(CO)<sub>2</sub>] qui est engendré *in situ* à partir de [(S,S)-(EBTHI)TiMe<sub>2</sub>], s'est avéré particulièrement efficace. Dans ce cas la chiralité est apporté par le ligand éthylène-1,2-*bis*(η<sup>5</sup>-4,5,6,7-tétrahydro-1-indényle) (EBTHI). Ce complexe se montre très stable même dans des conditions poussées. Selon la nature du substrat, les rendements sont très bons, situés entre 77 et 94% et les e.e. obtenus sont pour la plupart excellents, de l'ordre de 90 à 96 %. Pour ces études, les auteurs soulignent l'importance de la nature de l'ényne. En effet, la réactivité de l'1,7-ényne ne permet pas d'obtenir un e.e. supérieur à 50 % avec une conversion inférieure à 77 % [33].

*1.2.3.Mécanismes des PKR**a) Mécanisme sPKR*

Le mécanisme de la réaction de PKR en présence de [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>] a été initialement proposé par Magnus en 1985 [54]. La figure 8 présente les différentes étapes de ce mécanisme au cobalt. Bien qu'il ne soit pas encore entièrement prouvé à ce jour, il est généralement accepté par la communauté scientifique, aussi bien en version intermoléculaire qu'intramoléculaire [55-57]. Le seul fait expérimental avéré est la complexation de l'alcyne sur le dicobaltoctacarbonyle pour former un complexe dicobalt(μ-2-cétylène)hexacarbonyle (**A**), dont les caractéristiques spectroscopiques ont pu être déterminées [56]. La deuxième étape est le départ d'un ligand CO qui libère un site de coordination sur le cobalt (**B**) où l'alcène peut venir se complexer (**C**). La troisième étape est une métallacycloaddition dans laquelle se forme la première liaison carbone-carbone entre l'alcène et l'alcyne (**D**). Il s'en suit une insertion d'un CO pour introduire le carbonyle dans le métallacycle (**E**). D'une élimination réductrice résulte la formation du cycle à cinq chaînons dans un intermédiaire où les deux cobalts sont encore présents (**F**). Enfin, la démétallation de ce complexe peut



conduire à la formation de la cyclopenténone (**G**). En partant du complexe déjà formé, toutes les étapes sont a priori réversibles sauf la métallacycloaddition qui crée une liaison carbone-carbone.



**Figure 8** : Mécanisme des PKR au cobalt proposé par Magnus [54].

## b) Mécanismes cPKR

Plusieurs équipes ont proposé d'autres mécanismes pour rendre compte des cPKR [47-49]. Le mécanisme le mieux accepté par la communauté scientifique se base sur une bi-coordination du substrat et passe par un métallacycle (figure 9).

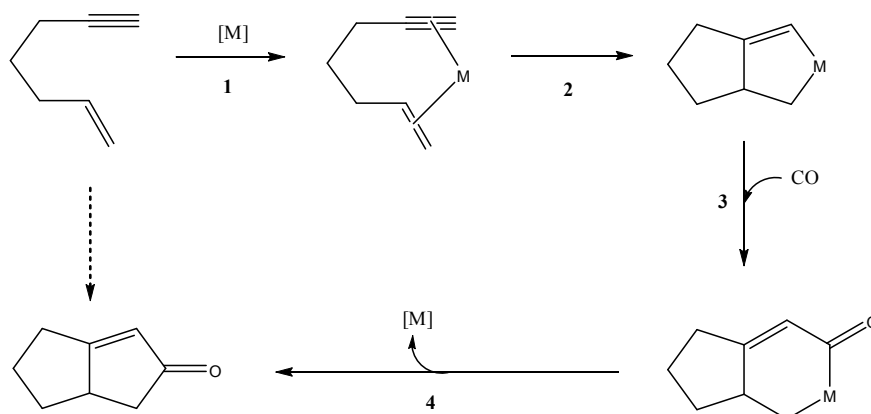


Figure 9 : Mécanisme passant par un métallacyclopentène.

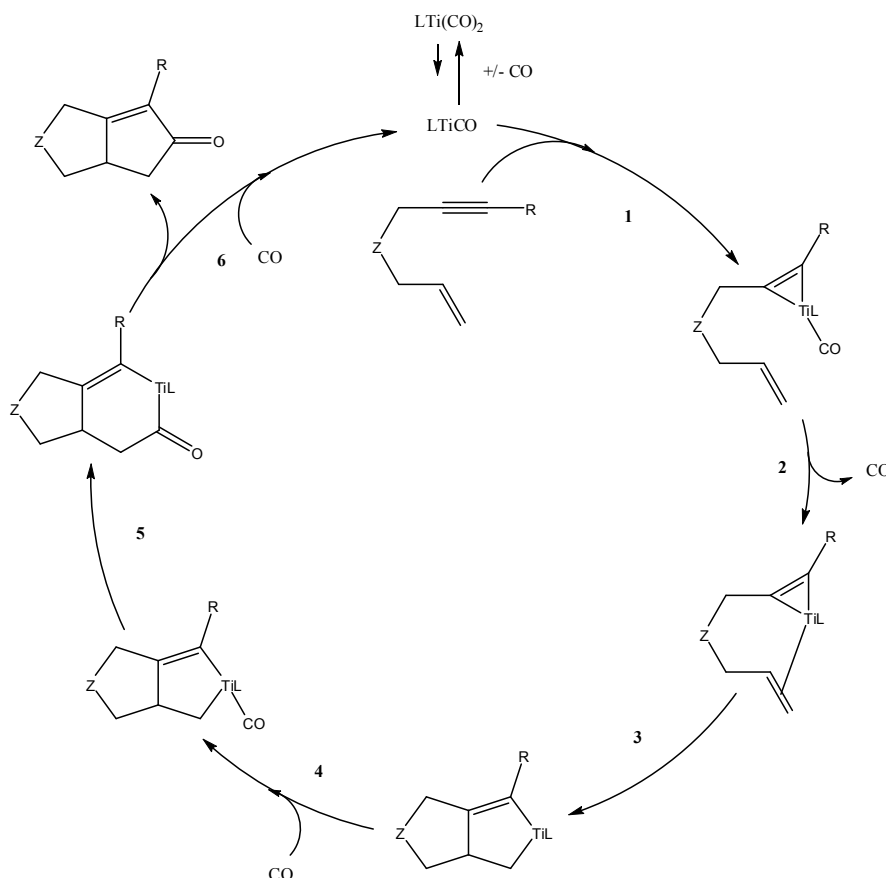
Ce type de mécanisme a été repris pour des cPKR au rhodium et à l'iridium. Le cycle catalytique peut se décomposer en 4 étapes :

- *Étapes 1 et 2* : les alcyne et alcène de l'ényne se coordonnent au complexe métallique qui se stabilise en se cyclisant sous forme de métallacyclopentène.
- *Étape 3* : une molécule de CO s'insère dans le métallacycle. Notons qu'à ce stade, certains auteurs [33] proposent une coordination du CO sur le centre métallique engagé dans le cycle, puis une insertion du synthon par déplacement 1,2. La libération d'un carbonyle de la sphère de coordination du complexe permet à l'alcène de s'y substituer.
- *Étape 4* : une élimination réductrice du centre métallique entraîne la formation de la cyclopenténone et la régénération du catalyseur.

Dans le cas du complexe de titanocène de Buchwald [58-61], le mécanisme se base une fois encore sur le passage par un métallacycle, mais le mode de coordination au départ diffère. Les six étapes décrites dans la figure 10 se déclinent de la façon suivante :

- *Étape 1* : le complexe de titanocène se pontage à l'alkyne sous sa forme  $LTi(CO)_2$ , formant un métallacyclopentène.
- *Étape 2* : la perte d'un CO permet la coordination de la double liaison sur le centre métallique.

- *Etape 3* : il s'ensuit une cyclisation conduisant à un bicyclic dont le métallacyclopentène.
- *Etapes 4 et 5* : l'insertion puis la migration d'une molécule de CO donne le complexe acyle correspondant.
- *Etape 6* : par élimination réductrice la cyclopenténone est libérée et l'espèce active est régénérée avec coordination d'une molécule de CO.



**Figure 10** : Cycle catalytique de complexes de titanocène.

#### 1.2.4. Optimisation des PKR

De façon à améliorer les performances de la PKR, différents essais ont examiné l'apport de méthodes chimiques, tels que des additifs, ou encore, de façon plus marginale, de méthodes physiques, tels que la photochimie ou les ultrasons. De plus, différentes stratégies ont effacé le modèle standard de l'apport en CO en utilisant des aldéhydes comme source de ce synthon indispensable à la cyclocarbonylation.

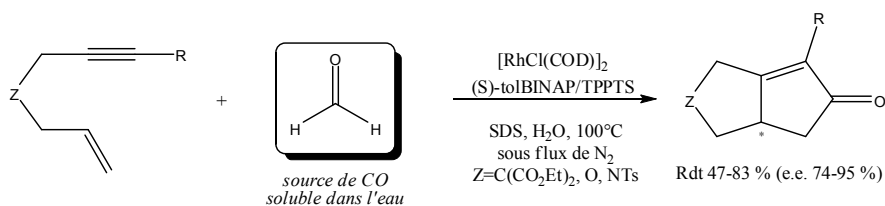
*a) Apports des méthodes chimiques*

Des promoteurs ont été utilisés pour augmenter les rendements de la réaction. Shambayati et Jeong ont été les premiers à utiliser les oxydes d'amines telles que la N-oxyde N-méthylmorpholine (NMO) et la N-oxyde triméthylamine (TMANO) en arguant du fait que ces dérivés oxydent le CO en CO<sub>2</sub> et laisse ainsi une place vacante au centre métallique où la double liaison peut alors se coordonner plus facilement [9, 47, 62-64]. Cet additif a permis de réaliser des PKR dans des conditions plus douces, avec des temps réactionnels plus courts [28, 65, 66].

Il apparaît en définitive que l'effet réel de ces promoteurs et additifs est restreint et n'a lieu que dans des conditions de réaction bien spécifiques. Ainsi, l'utilisation d'additifs n'est pas systématique dans les réactions de sPKR ou de cPKR.

*b) Nouvelles sources de CO*

Certaines équipes ont travaillé sur la source de CO afin qu'elle soit indépendante du catalyseur et de l'atmosphère du milieu réactionnel. Ainsi, l'utilisation d'aldéhydes dans le milieu s'est avéré être un outil performant en PKR. Le formaldéhyde et le cinnamaldéhyde ont été plus particulièrement ciblés et ont donné des résultats intéressants, le cinnamaldéhyde étant reconnu comme meilleur donneur de CO. Cette nouvelle approche intéresse un plus grand nombre d'équipes scientifiques car elle représente un gain de sécurité, un coût peu élevé et un accès plus facile. Ce nouveau procédé peut donc être une alternative intéressante et satisfaisante. Le choix des catalyseurs n'est cependant pas indifférent. Il est connu que les complexes de l'iridium et du ruthénium ont tendance à décarbonyler assez facilement les aldéhydes [67] ce qui facilite le relargage du CO dans le milieu et augmente sa disponibilité. Malgré cela, les complexes du rhodium ont été les plus performants. En milieu aqueux et sous atmosphère inerte, le formaldéhyde s'est avéré être une réserve de CO disponible. Morimoto et son équipe ont en effet obtenu pour des catalyses asymétriques des résultats très prometteurs [68] (figure 11).

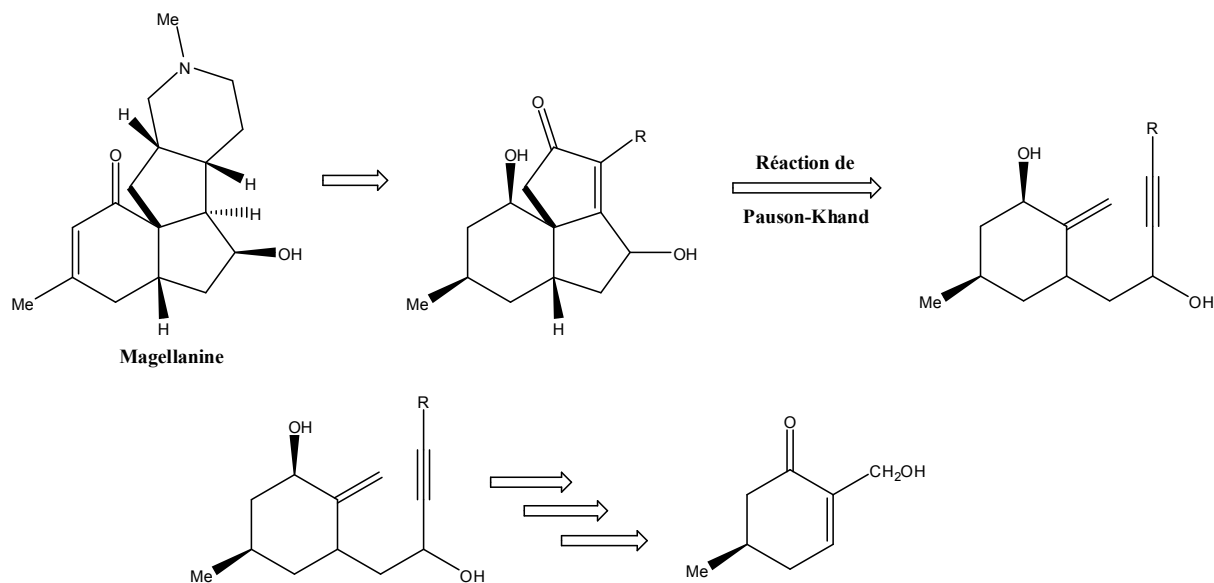


**Figure 11** : PKR en présence d'une source de CO inhabituelle [68].

Notons aussi que l'utilisation de liquides ioniques [69, 70] ou de fluides supercritiques [71] ont déjà été testés, mais ces approches sont exceptionnelles en PKR. Les premiers résultats sont très modestes et ne franchissent pas 23 % en rendement.

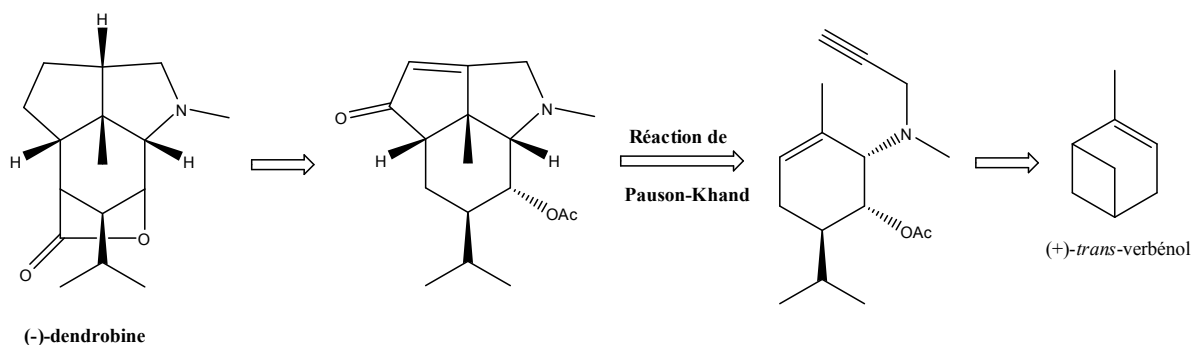
### 1.2.5 Application des PKR en synthèse totale

La principale utilité des PKR se situe dans les synthèses de produits naturels complexes. Les PKR, comme nous l'avons vu précédemment, peuvent contrôler efficacement la stéréochimie. De plus en plus de synthèses totales intègrent dans leur approche une étape de PKR afin d'obtenir un motif cyclopenténone [72-80]. Très récemment, deux synthèses sont venues illustrer ce type d'utilisation. La (+/-)-magellanine, molécule issue de *Lycopodium species* et qui appartient aux groupes des alcaloïdes, de structure tricyclique, requiert une synthèse totale délicate notamment en ce qui concerne son contrôle stéréochimique [76]. En effet, le noyau tétracyclique contient 7 centres stéréogènes. La PKR intramoléculaire exécutée à l'aide d'un complexe du cobalt d'une des multiples étapes de la synthèse de la magellanine permet un contrôle stéréospécifique très intéressant et jamais égalé. La figure 12 schématise le plan de la rétrosynthèse adoptée par l'équipe de O. Hoshino.



**Figure 12** : Rétrosynthèse de la magellanine proposée par l'équipe de O. Hoshino utilisant la réaction de Pauson-Khand dans une étape clé.

Citons aussi l'exemple de la synthèse totale de la (-)-dendrobine proposée par les équipes de Takano puis de Zard [77, 78] (figure 13). La stratégie de la rétrosynthèse passe par l'obtention d'un ényne soumis à une PKR en présence d'un complexe du cobalt et du promoteur NMO. Cette approche permet en deux étapes de créer une molécule tricyclique ; le bicyclic formé est en effet annelé au cycle du substrat de départ.



**Figure 13** : Stratégie de la rétrosynthèse de la (-)-dendrobine.

La liste de ce type d'application ne cesse de s'accroître prouvant tout le potentiel de la PKR en termes d'efficacité et d'économie d'atomes.

### 1.2.6 Conclusion sur PKR

De nombreuses études ont été réalisées depuis plus de trente ans sur la réaction de Pauson-Khand en faisant varier la nature des complexes de divers métaux de transition, des

ligands utilisés et la source de CO. Le succès d'une PKR appliquée à un nouveau substrat dépend fortement de la nature de celui-ci et son optimisation requiert une étude exhaustive des différents paramètres de la réaction qui sera abordée en début de chapitre III.

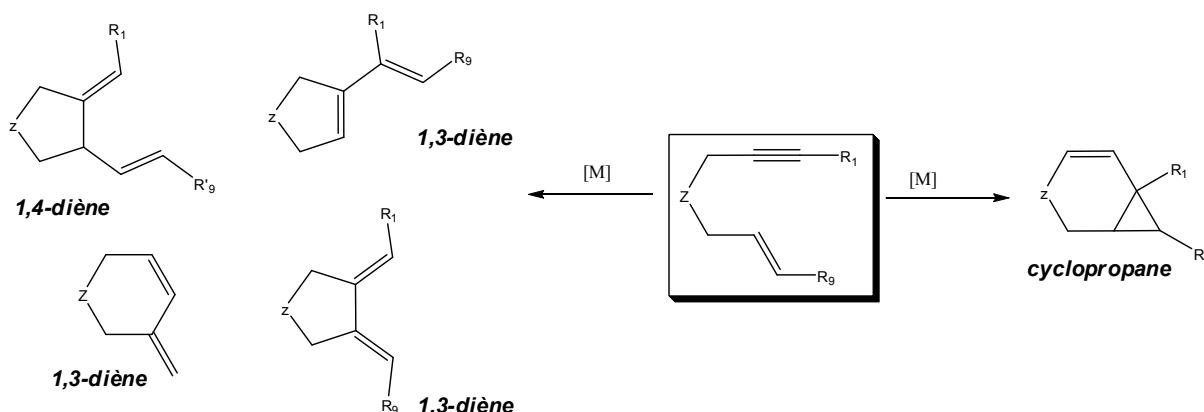
### I.3. Cycloisomérisations d'énynes

#### *I.3.1 Introduction générale sur les cycloisomérisations*

##### *a) Présentation*

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes par les métaux de transition ont connu ces dernières années un développement important. Depuis une dizaine d'années, elles ont largement été étudiées notamment dans les réactions de métathèse faisant intervenir un complexe carbénique [81]. D'autres voies utilisant des complexes non carbéniques ont été découvertes et ont permis d'obtenir les mêmes produits cycloisomérisés [82-87].

Ainsi, à partir d'énynes il est possible d'envisager, outre les cyclocarbonylations précédemment décrites, différentes cycloisomérisations qui conduisent à des molécules contenant soit un motif diénique soit un motif cyclopropanique (figure 14). Ces deux motifs nous sont apparus particulièrement intéressants. En effet, l'obtention du premier permet d'envisager d'autres fonctionnalisations, par exemple en appliquant une réaction de type Diels-Alder conduisant à une annélation supplémentaire et s'intégrant dans les stratégies de synthèse de polycycles ; l'obtention du second permet d'obtenir une structure analogue à des molécules aux propriétés pharmacologiques avérées dont le motif actif est le cyclopropane [88].



**Figure 14 :** Cycloisomérisation d'énynes via un catalyseur métallique [M].

Après avoir défini les notions indispensables à la clarté de notre discours et notre champ d'investigation, nous présenterons un bilan sur l'obtention de chacun de ces deux motifs. Notre démarche procèdera donc selon une large investigation sur les réactivités d'énynes sur des catalyseurs de métaux de transition pour conduire aux deux types de motifs obtenus : les diènes et le cyclopropane. Une étude plus précise sur les types d'énynes précisément employés lors de nos travaux de recherche sera fournie en préliminaire des résultats des cycloisomérisations du chapitre IV. Les relations entre le substrat, le système catalytique et la réactivité seront abordées notamment à la lumière des propositions mécanistiques qui permettent de prendre en considération la grande variété des produits obtenus.

### *b) Métathèse et complexes carbéniques*

#### Métathèse

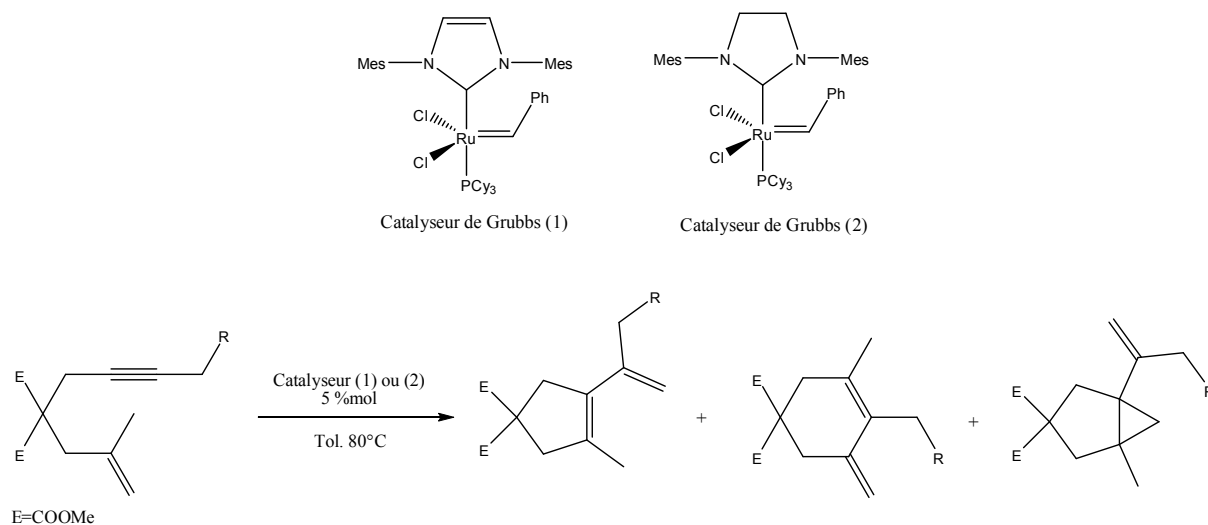
Il apparaît dans la littérature que le terme de métathèse, introduit par Calderon en 1967 [89], qui décrit à l'origine l'échange de liaisons covalentes entre deux molécules, s'emploie actuellement pour toute cycloisomérisation catalysée par un complexe carbénique. Lorsque ce n'est pas le cas, et donc pour tout autre catalyseur, on maintient le terme de cycloisomérisation ou de réarrangement. Cette utilisation n'est cependant pas stricte. En effet, le terme de métathèse d'énynes est parfois employé sans distinction de la nature du catalyseur, en se référant uniquement aux produits finis qui sont identiques.

#### Les complexes carbéniques

La découverte de la métathèse a commencé avec les études des effets des alcynes sur la polymérisation d'alcène par métathèse (ROMP : *ring-opening metathesis polymerization*), puis Katz initie réellement les investigations sur la métathèse [90-92] et introduit rapidement l'utilisation d'un carbène de Fisher [93] permettant d'ouvrir un nouveau champ d'étude : les fermetures de cycle par métathèse (RCM : *ring-closing metathesis*) à partir d'énynes (figure 16). Par la suite, l'avènement des complexes de Grubbs ont révolutionné la métathèse d'oléfines et par voie de conséquence celle des énynes. Le ruthénium a largement été employé comme centre métallique de nombreux complexes carbéniques actifs en catalyse. Dernièrement primé aux Nobel et partageant cet honneur avec Chauvin et Schrock pour leurs avancées en métathèse, Grubbs a mis au point de très nombreux catalyseurs carbéniques à base de ruthénium. Ces carbènes du ruthénium présentent l'avantage d'être plus faciles



d'emploi que les carbènes de Schrock et tolérants vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels et commerciaux.

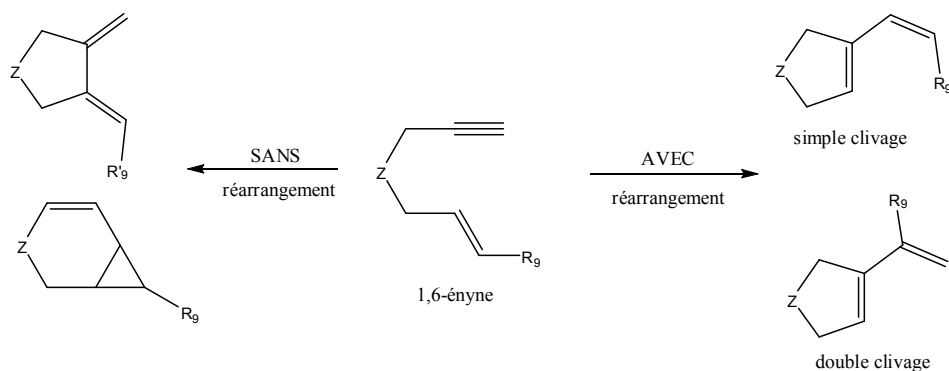


**Figure 15** : Exemples de complexes carbéniques de Grubbs et de leur réactivité sur un ényne.

Katz [93] et Mori [94, 95] ont démontré que les carbènes de Fischer ou les complexes de Grubbs entraînaient une cycloisomérisation par réorganisation du squelette du substrat. Bien que ce type de catalyseur s'avère efficace dans ce champ d'investigation, son coût important limite son exploitation. A titre de comparaison un catalyseur de Grubbs II est 14 fois plus cher qu'un simple sel de platine, comme  $\text{PtCl}_2$  (cf. Annexe 2). La recherche de catalyseurs plus simples et de moindre coût, avec une réactivité comparable ou même meilleure revêt une grande importance.

### c) Cycloisomérisation et réarrangement d'atomes

Lloyd-Jones donne une définition précise de la cycloisomérisation [96]. C'est une réaction dans laquelle une chaîne hydrocarbonée, avec ou sans un hétéroatome et insaturée à deux positions, est isomérisée avec perte concomitante d'une ou plusieurs insaturations, sans perte ou gain d'atomes et avec la formation d'un ou plusieurs cycles. La cycloisomérisation conduit donc à des cycles dont le positionnement des atomes est resté inchangé. Elle est donc à distinguer du réarrangement d'atomes qui conduit à des cycloisomères dans lesquels au moins un atome a changé de place suite à un ou plusieurs clivages. Mais actuellement, le vocable de cycloisomérisation est aussi admis. La figure 15 illustre une cycloisomérisation d'un 1,6-ényne avec ou sans réarrangement d'atomes.



**Figure 16 :** Cycloisomérisations d'un 1,6-ényne avec ou sans réarrangement.

Parmi les nombreux travaux qui traitent de la cycloisomérisation d'énynes avec ou sans réarrangement, une large variété de catalyseurs a été utilisée. Le palladium, le platine, le rhodium, ou encore le ruthénium sont les métaux de transition à la base des divers complexes qui ont été les plus utilisés et qui présentent de bonnes réactivités. Leurs produits varient en fonction de la nature du catalyseur et du substrat ainsi que des conditions réactionnelles.

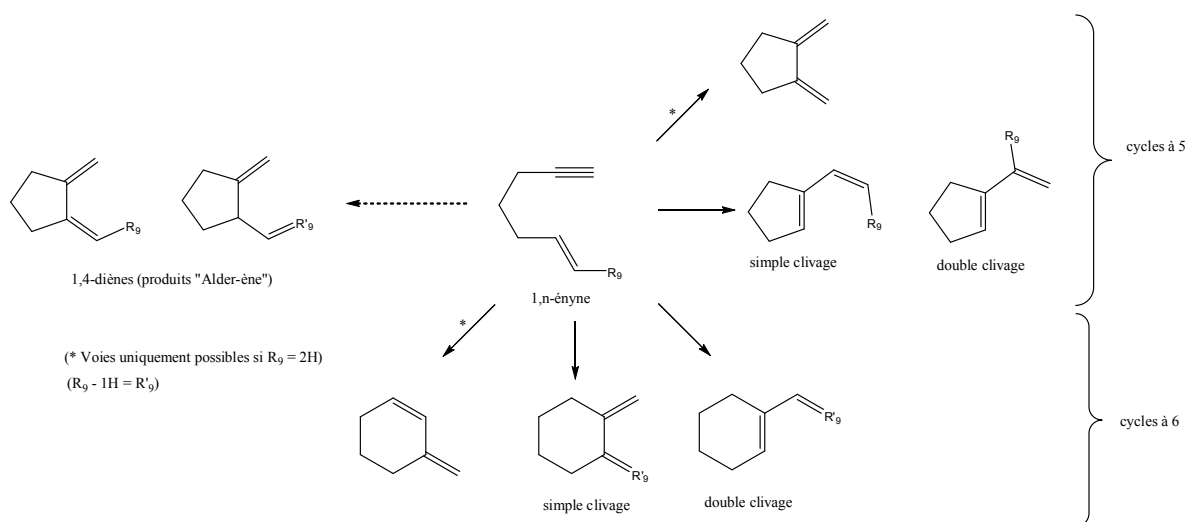
Nous avons choisi de travailler uniquement des complexes ou des sels de métaux non carbéniques. L'obtention de motifs diéniques ou cyclopropaniques a été décrite à partir de tels systèmes catalytiques. Ce chapitre synthétise ces différents travaux que nous avons classés selon la nature des motifs obtenus.

### 1.3.2 Obtention de diènes

#### a) Stratégie de synthèse

La cycloisomérisation des 1,6-énynes pour former de nouvelles structures diéniques est actuellement un défi majeur aussi bien du point de vue synthétique que mécanistique [97]. Les différents travaux issus de la bibliographie révèlent l'étendue des possibilités de cycloisomérisations à partir d'énynes. En effet, les produits diéniques sont très diversifiés (figure 17). Selon la réactivité du système réactionnel, ils peuvent présenter des motifs soit de type 1,4-diéniq, soit 1,3-diéniq et former des cycles à 5 chaînons de façon prépondérante et plus rarement des cycles à 6 chaînons. Notons que le produit de type 1,4-diéniq, couramment appelé produit Alder-ène, en référence à la réaction d'Alder, ne peut être obtenu que si l'ényne de départ contient un hydrogène disponible sur la position allylique substituée en position terminale ( $R_9 \neq 2H$ ). Enfin la synthèse des *endo*-1,3-diènes fait intervenir un

réarrangement de type simple clivage ou double clivage. La figure 17 synthétise l'ensemble de ces réactivités.



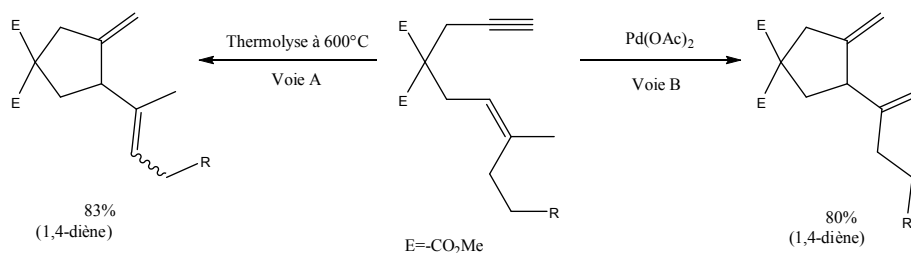
**Figure 17 :** Obtention de différents diènes à partir de divers 1,6-énynes [2, 83, 96, 98, 99].

De nombreux catalyseurs et de nombreuses conditions opératoires ont été étudiés et ont permis d'accéder à une telle famille de composés diéniques. Les nombreux travaux de Trost impliquant des complexes du palladium ont initié ce domaine d'application [99-106]. Par la suite d'autres complexes métalliques principalement à base de platine [107], de rhodium [108], d'or [109] et plus rarement de ruthénium [95], d'iridium [110], de gallium [111] sont venus élargir le choix des catalyseurs efficaces pour l'obtention de ces motifs. L'enjeu est dès lors de maîtriser le chemin réactionnel conduisant à l'un des motifs diéniques souhaités.

### *b) Les complexes principalement utilisés à base de Pd, Pt, Rh et Au*

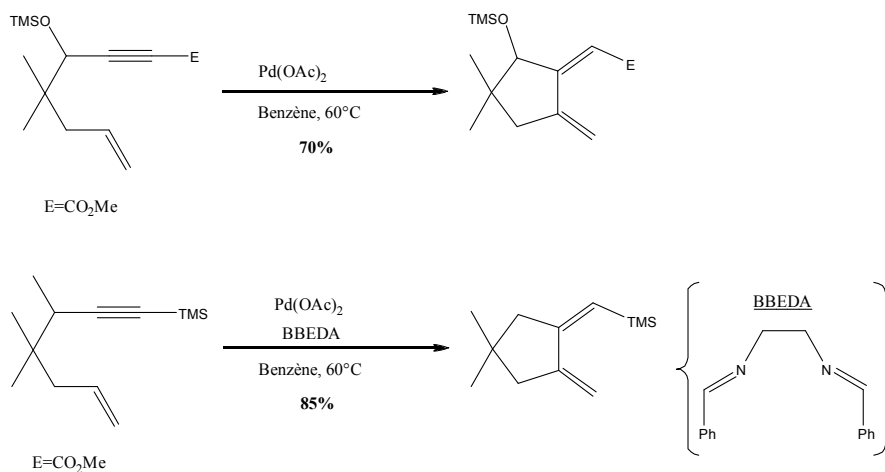
#### Cycloisomérisation catalysée par des complexes de palladium

Trost a montré que des complexes de Pd(II), tels que  $Pd(OAc)_2$  et  $Pd(OAc)_2[(PAR)_2]$ , engendrent une cycloisomérisation sur des 1,6-énynes conduisant à des dérivés 1,4-diènes. Cette réaction décrite comme une catalyse de type Alder-ène, donne des résultats en régio- et stéréosélectivité différents de ceux qui peuvent être obtenus par le processus thermique classique de cycloaddition qui n'entraîne, d'ailleurs, parfois aucune réaction (figure 18) [99-105, 112-115].



**Figure 18 :** Transformation d'un 1,6-ényne par la voie A ou la voie B.

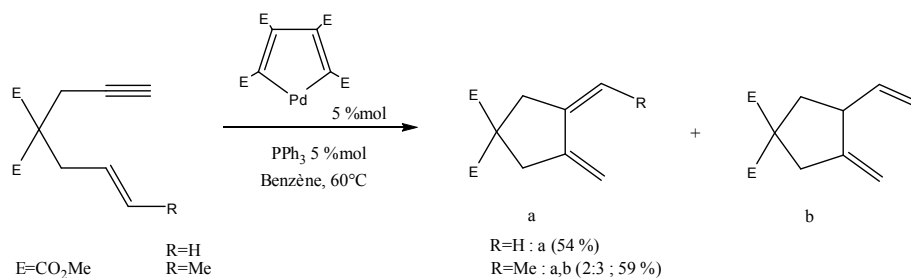
En poursuivant cette étude, de nouvelles réactions catalysées par un complexe du Pd(II) ont conduit non pas à un produit « Alder-ène » mais à un *exo*-1,3-diène (figure 19). En s'intéressant à de nombreuses structures variées d'énynes, Trost a pu dégager quelques règles. La présence de groupements géminés électroattracteurs sur la chaîne reliant la double et la triple liaison facilite la réaction mais n'est pas indispensable. Ainsi, un alcène monosubstitué conduit exclusivement au 1,3-diène. De plus la *N,N*-(benzylidène)éthylènediamine (BBEDA) s'est révélée avoir un effet promoteur intéressant car elle permet d'augmenter la réactivité du système catalytique et s'avère être un ligand utile pour la cyclisation des alcynes substitués par des groupement silyles. La présence d'un hétéroatome entre les deux insaturations influence la réaction, mais aucune règle précise n'a pu être dégagée [100, 116, 117].



**Figure 19 :** Exemples de cycloisomérisation d'énynes catalysés par Pd(OAc)<sub>2</sub>.

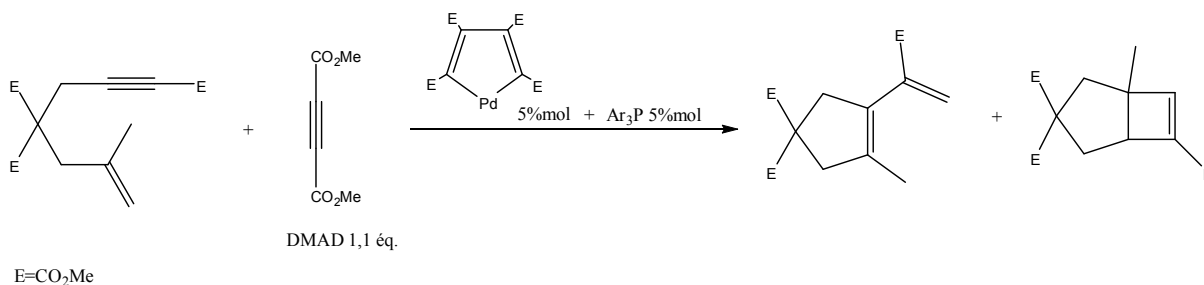
De même, Trost [102] a travaillé un système catalytique constitué d'un palladacyclopentadiène tétrasubstitué et d'un ligand de type triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>). La réaction procède lentement à 60°C dans du benzène pour donner un produit de type Alder-ène et un dérivé 1,3-diène (figure 20). Dans le cas où l'ényne de départ a sa position allylique

libre (R=H) seul le produit (a) est détecté. Dès lors que cette même position est substituée par un groupement méthyle (R=Me), Trost observe deux produits 1,3- et 1,4-diènes (a et b).



**Figure 20** : Cycloisomérisation d'un 1,6-ényne catalysée par un complexe palladacycle [102].

Lors de tentatives pour piéger des intermédiaires de ce type de réaction, l'auteur ajoute au complexe du palladium le diméthylacétylènedicarboxylate (DMAD) afin d'interférer dans la sphère de coordination et de bloquer ainsi un intermédiaire [106]. Il observe deux nouveaux produits : un *endo*-1,3-diène et un cyclobutène (figure 21).

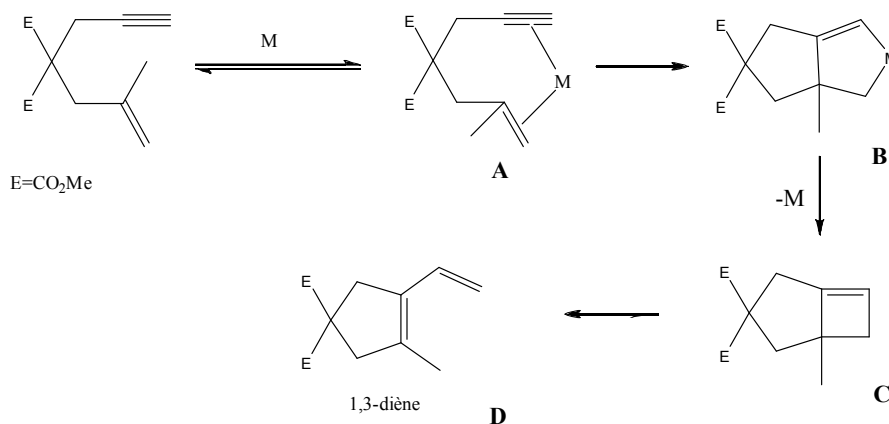


**Figure 21** : Formation du cyclobutène et de l'*endo*-1,3-diène lors de la cycloisomérisation d'un ényne par un complexe du palladium en présence de DMAD.

### *Mécanismes de Trost (voie du métallacyclopentène et voie passant par un vinylmétal Pd-H)*

A partir de ses résultats, Trost propose un mécanisme, décrit dans la figure 22, passant par un palladacycle (**B**) engendré par cycloisomérisation oxydante après coordination des deux insaturations de l'ényne (**A**) sur le centre métallique [106]. L'élimination réductrice du métallacyclopentène conduit à un cyclobutène (**C**) qui s'ouvre pour donner un produit diénique. Le premier mécanisme que Trost ait proposé fait intervenir une espèce catalytique de Pd(II) (**D**) susceptible de complexer simultanément la double et la triple liaison. L'intermédiaire clé est le palladacyclopentène qui après une élimination réductrice conduit au cyclobutène. Ce mécanisme a largement été repris pour expliquer la réactivité d'autres métaux

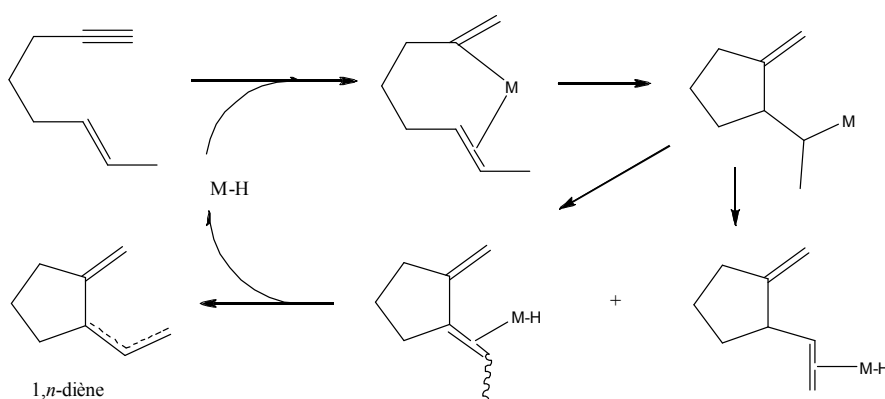
en cycloisomérisation d'énynes, notamment celle des complexes du ruthénium, du platine, du rhodium, et de l'iridium.



**Figure 22** : Mécanisme proposé par Trost passant par un palladacyclopentène : cycloméallation oxydante.

Mais ce mécanisme ne prend pas en compte l'obtention des dérivés 1,4-diènes, précédemment observés.

Trost propose un second mécanisme passant par des intermédiaires de type vinylcyclopentane. Par une  $\beta$ -élimination, le produit 1,3-diène ou 1,4-diène est obtenu avec la formation de l'hydrure de métal (figure 23). Ce type de mécanisme a été repris pour des complexes du ruthénium, tels que  $[\text{H-RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$  [118].



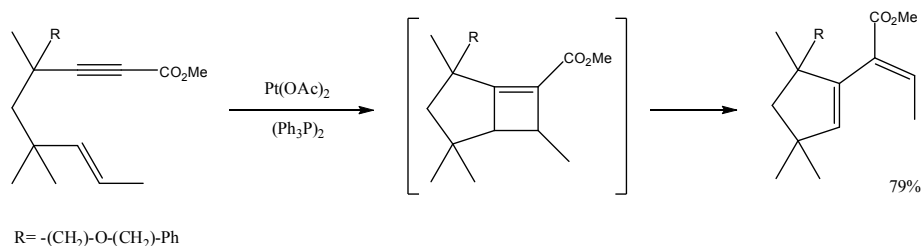
**Figure 23** : Mécanisme proposé par Trost prenant en compte la formation de l'hydrure : hydro-métallation de l'alcyne.

Ce type de réaction catalysée par du palladium s'est avéré efficace uniquement avec des énynes dont l'alcyne est déficient en électrons et qui possède un substituant *trans* sur la position oléfine.

D'autres catalyseurs ont été employés afin d'optimiser les cycloisomérisations d'énynes.

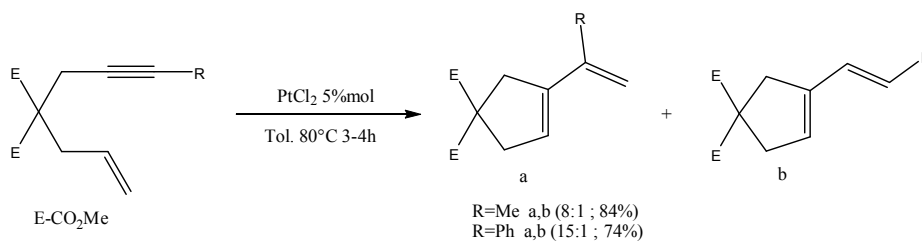
### Cycloisomérisation catalysée par des complexes du platine

Trost parvient à catalyser la conversion d'un énynoate de façon sélective avec un rendement de 79% en produit purifié en utilisant le complexe  $[\text{Pt}(\text{OAc})_2 (\text{PPh}_3)_2]$  (figure 24) [119].



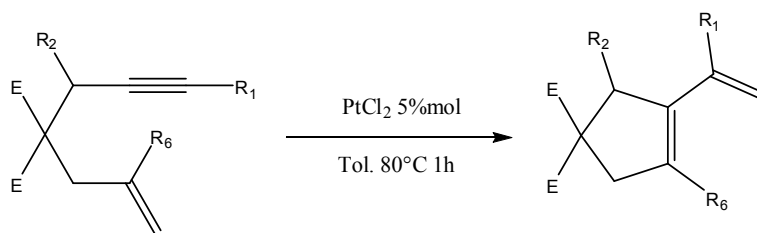
**Figure 24 :** Cycloisomérisation d'un énynoate catalysé par  $[\text{Pt}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$ .

Par la suite, Chatani et Murai ont pu obtenir le même type de réarrangement dans des conditions plus douces en utilisant un complexe plus simple : le chlorure de platine,  $\text{PtCl}_2$  [120]. En étudiant plus précisément cette réaction, Chatani et Murai ont montré que selon la nature des substituants portés sur l'alcyne de départ par l'ényne, deux types de produits pouvaient être obtenus. Lorsque l'alcyne est substitué par un groupement phényle ou un groupement ester, différents diènes sont obtenus comme annotés dans la figure 25.



**Figure 25 :** Influence du substituant de l'alcyne dans les réactions de réarrangement d'énynes catalysés par  $\text{PtCl}_2$  [120].

L'extension de cette réaction à différents énynes montre que les substituants de l'ényne ont un effet sur le rendement de la réaction. La figure 26 donne les rendements selon la nature de l'ényne.



Enyne				Rdt
E	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	
CO <sub>2</sub> Et	H	H	H <sub>2</sub>	<b>86 %</b>
Me	Br	H	TBSO <sup>1</sup>	<b>76 %</b>
CO <sub>2</sub> Et	H	Cl	TBSO	<b>70 %</b>

**Figure 26** : Exemples de réarrangement d'énynes catalysée par le chlorure de platine [120].

Le toluène s'est révélé être le solvant de choix. Plusieurs 1,6-énynes se transforment en dérivés du 1-vinylcyclopentène dans des conditions modérées avec des rendements moyens à d'excellents (70-86%). De nombreux groupes fonctionnels tels que des éthers, esters, sulfones, cétones, ou encore sulfonamides, ne sont pas défavorables à la réaction, même si l'oléfine est incluse dans un cycle.

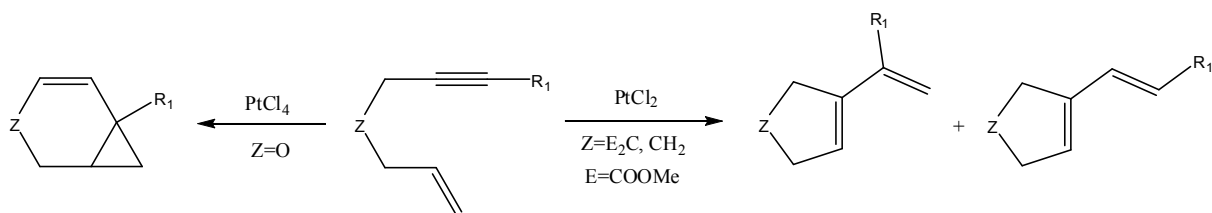
L'efficacité de ce sel de métal de transition est telle que son utilisation a été rapidement adoptée par de nombreuses autres équipes de recherche. L'équipe de Fürstner étudie très largement cette réactivité sur des énynes de structures très variées pour tester ainsi l'influence de nombreux groupes fonctionnels [107]. La partie allylique de l'ényne peut être plus ou moins fonctionnalisée. Toutes les variations possibles offrent en définitive une large gamme de structures d'énynes réactives avec ce type de catalyseur. Ainsi, le sel de PtCl<sub>2</sub> s'avère fiable, efficace, simple et d'emploi direct.

### *Présence d'un hétéroatome*

Lors de ce type de catalyse il a été remarqué que certains énynes oxygénés (Z=O) ne conduisent pas à des diènes mais à des cyclopropanes (figure 27). Cette singularité dénote l'importance de la présence de l'hétéroatome dans la réactivité. Ce point est repris dans le paragraphe suivant qui traite de l'obtention de ce type de motif [120].

<sup>1</sup> TBSO = tétrabutylidiméthylsilyloxyde.

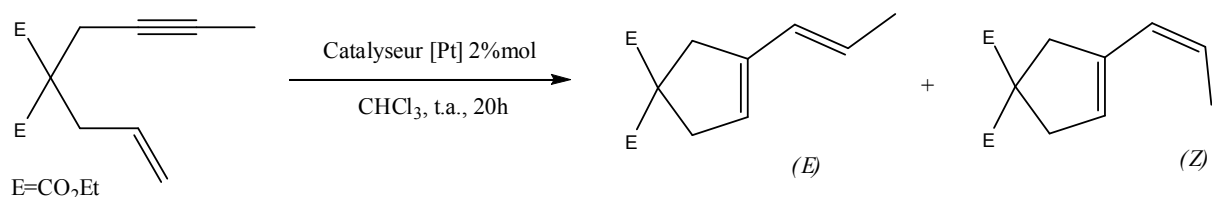




**Figure 27** : Influence de l'hétéroatome de l'ényne dans les réactions de cycloisomérisation catalysées par des sels de platine.

### Complexes cationiques et neutres liés à un ligand phosphine

Des complexes cationiques du platine tels que  $[\text{Pt}(\text{L})(\text{PhCN})_2]^{2+}(\text{BF}_4)_2$  et neutres de la forme  $\text{PtCl}_2(\text{L})$  où le ligand noté L (L=dppe, dppp, dppb ou  $(\text{PPh}_3)_2$ )<sup>2</sup>, ont été testés (figure 28). On a ainsi obtenu des dérivés *endo*-1,3-diènes à température ambiante [82]. Seuls les complexes cationiques en présence des ligands diphosphines permettent d'obtenir des rendements de l'ordre de 72 à 75 %. Les ligands dppp et dppb engendrent les meilleures stéréosélectivités en faveur de l'isomère (Z) (28/72 et 29/71 respectivement).



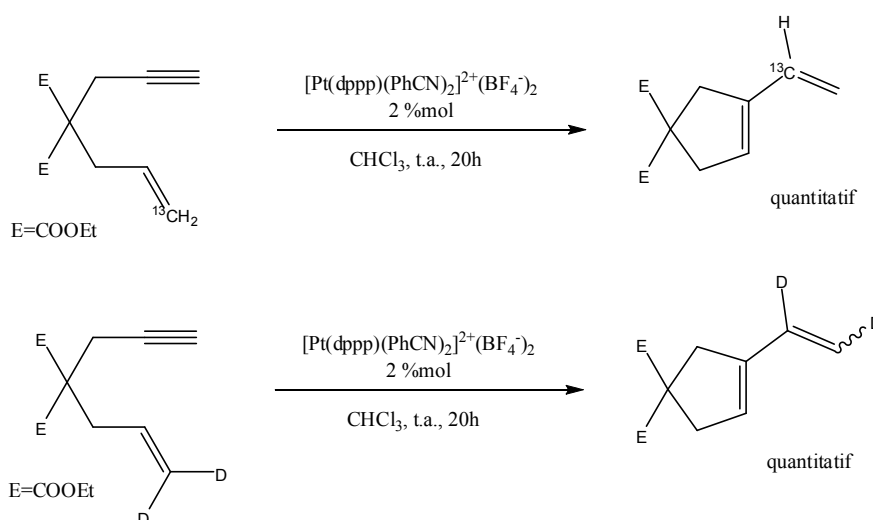
Catalyseur	Rdt en produit isolé	Ratio E/Z
$[\text{Pt}(\text{dppe})(\text{PhCN})_2](\text{BF}_4)_2$	75 %	55/45
$[\text{Pt}(\text{dppp})(\text{PhCN})_2](\text{BF}_4)_2$	74 %	28/72
$[\text{Pt}(\text{dppb})(\text{PhCN})_2](\text{BF}_4)_2$	72 %	29/71
$[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2(\text{PhCN})_2](\text{BF}_4)_2$	3 %	58/42
$\text{PtCl}_2(\text{dppp})$	pas de réaction	-
$\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	pas de réaction	-

**Figure 28** : Réactivité de complexes cationiques de Pt en fonction du ligand employé.

<sup>2</sup> Les abréviations sont reportées en début de manuscrit.

Les meilleurs solvants réactionnels ont été le chloroforme et le dichlorométhane ; les auteurs n'ont révélé aucune activité dans le THF, l'acétone, l'acétonitrile ou le nitrométhane [82].

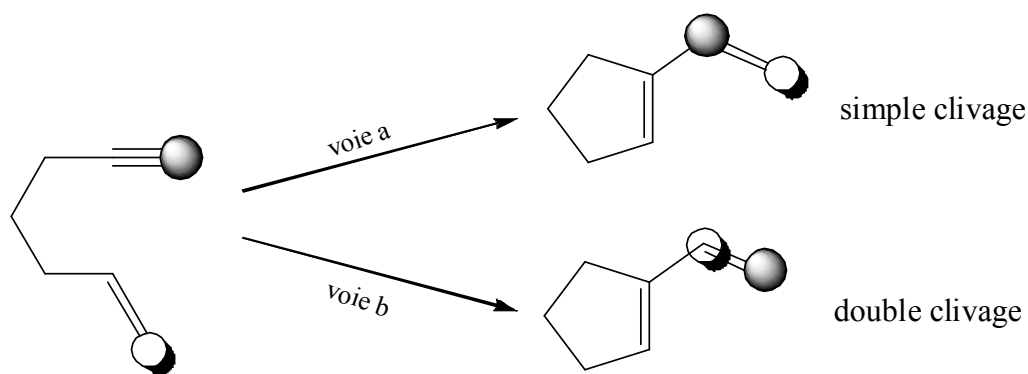
Les auteurs ont étudié le mécanisme de la réaction en effectuant des expériences de marquage au  $^{13}\text{C}$  et  $^2\text{H}$  (figure 29) [81, 82]. Le carbone marqué de la position terminale du vinyle est retrouvé en position interne du vinyle du produit obtenu. Et les atomes de deutérium de la double liaison en position terminale sont retrouvés sur les positions interne et terminale du vinyle du diène. Les auteurs déduisent que deux clivages ont eu lieu : le premier entre une liaison carbone-carbone et le second entre une liaison carbone-hydrogène.



**Figure 29 :** Etude par marquage au  $^{13}\text{C}$  ou au  $^2\text{H}$  du réarrangement avec double clivage de 1,6-énynes catalysé par un complexe de platine.

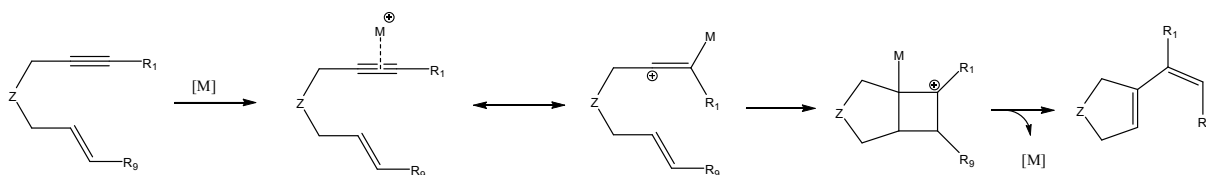
### *Proposition mécanistique de l'obtention des endo-1,3-diènes avec le catalyseur du platine*

La figure 30 représente les produits obtenus par simple ou double clivage à partir d'un ényne. La formation de ces deux régioisomères ne peut pas être expliquée uniquement par un mécanisme de type métathèse ou par celui de la voie Alder-ène.



**Figure 30** : Réarrangement d'énynes selon deux grandes voies mécanistiques.

Par conséquent un nouveau schéma mécanistique a été proposé par Fürstner et al. [107, 121, 122] et généralement accepté par la communauté scientifique. Ce mécanisme est basé sur la formation de carbocations ; des calculs théoriques ont conforté la possibilité de formation de ces espèces cationiques particulières (figure 31). La fonction alcyne se coordonne au platine pour former un complexe cationique Pt-alcyne très électrophile qui est ensuite attaqué par la fonction alcène de l'ényne pour former un carbocation cyclobutyle qui peut se réarranger en dérivés *endo*-1,3-diènes.



**Figure 31** : Voie cationique conduisant à un *endo*-1,3-diène.

Ce mécanisme permet aussi d'expliquer la formation des cyclopropanes observés dans le cas d'énynes oxygénés que nous détaillons dans le paragraphe décrivant la formation d'un tel motif.

Une autre approche mécanistique passant par des intermédiaires carbéniques a été envisagée [109, 123, 124]. L'activation de la triple liaison par le centre métallique électrophile engendre des espèces hautement électrophiles et pourrait ainsi déclencher une attaque nucléophile de la double liaison sur la triple liaison activée par un mécanisme soit 6-*endo*-dig soit 5-*exo*-dig conduisant chacun à deux intermédiaires carbéniques distincts (figure 32).

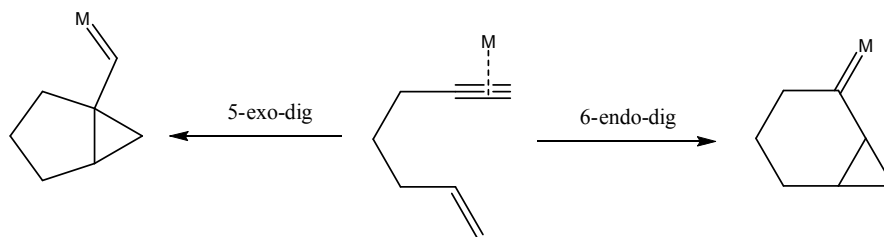


Figure 32 : Mécanisme 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig.

Le cyclopropylmétalcarbène (**2**) issu du mécanisme 5-*exo*-dig se forme préférentiellement dans le cas de l'obtention des dérivés 1,3-diènes. Ce dérivé carbénoïde peut se réarranger de deux façons : soit en coupant la liaison **a** et le diène résultant proviendra d'un seul clivage, soit en coupant la liaison **b** et le diène résultera d'un double clivage (figure 33).

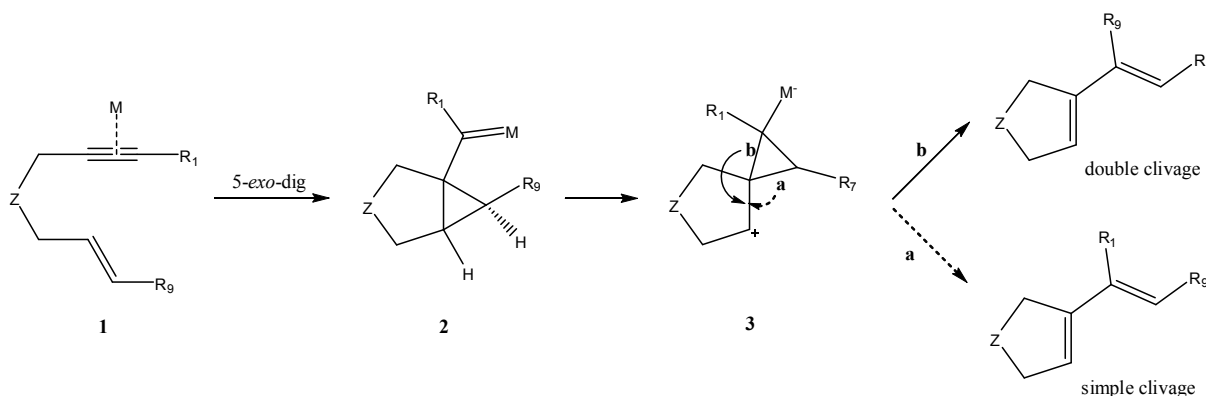
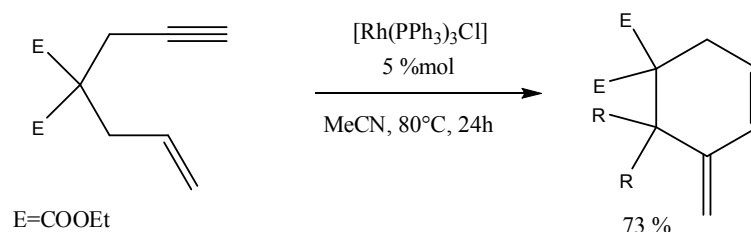


Figure 33 : Proposition mécanistique des énynes catalysés par Pt(II) selon le processus 5-*exo*-dig de la voie carbénique.

### Cycloisomérisation catalysée par des complexes du rhodium

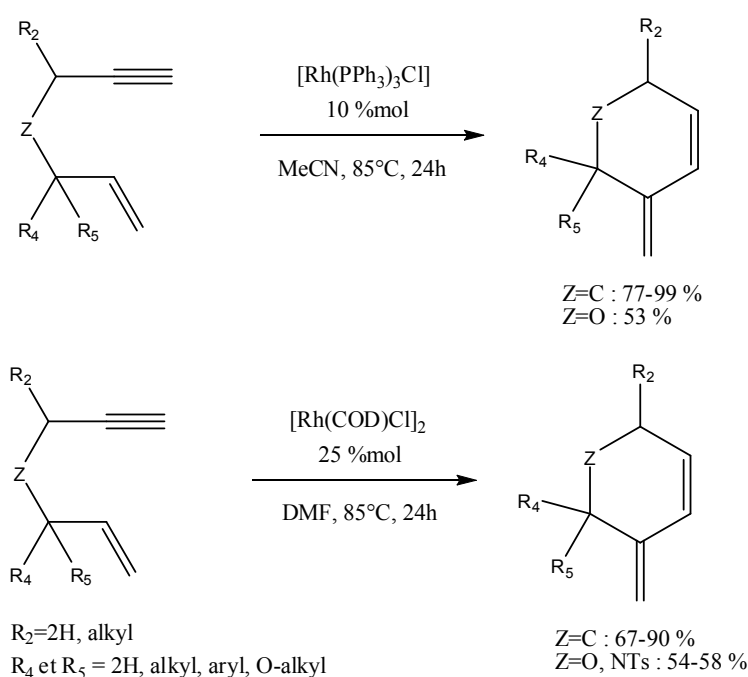
Le premier exemple de cycloisomérisation catalysée par un complexe du rhodium a été rapporté par Grigg en 1988 [125]. Des cyclisations inhabituelles conduisant à des cyclohex-*endo*-1,3-diènes ont été observées en utilisant le catalyseur de Wilkinson,  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (figure 34).



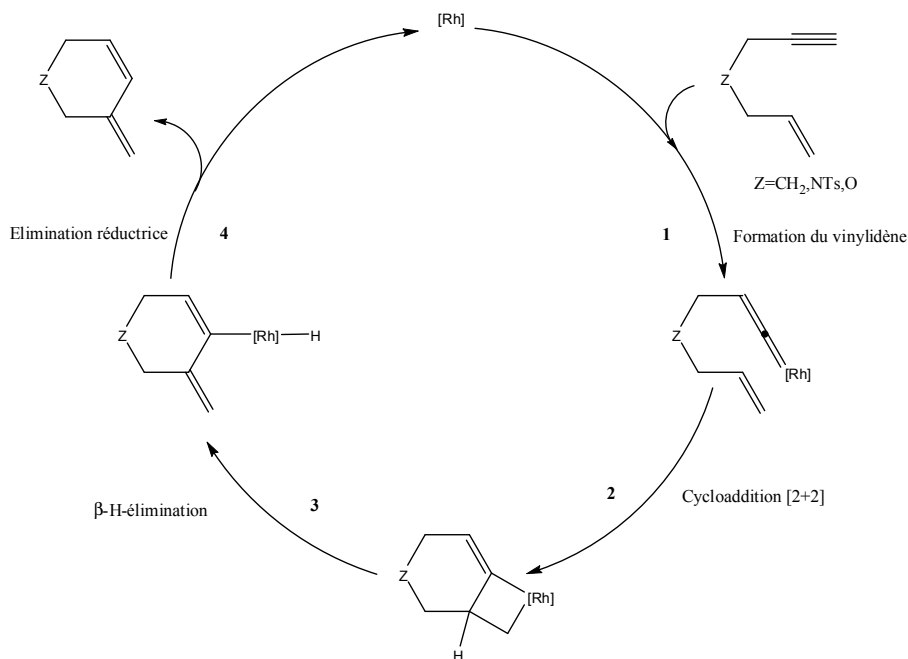
**Figure 34** : Obtention d'un *endo*-alcène à l'aide du catalyseur de Wilkinson [96, 125].

La réaction est restreinte aux alcynes terminaux, ce qui a conduit Grigg à suggérer que l'insertion du rhodium dans la liaison C-H terminale de l'alcyne pour engendrer une espèce Rh(III)-H en début de réaction est la clé du mécanisme impliqué.

De même, en utilisant aussi bien le catalyseur de Wilkinson que le dimère du rhodium, [Rh(COD)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Lee et al. obtiennent des motifs cyclohex-*endo*-1,3-diène à partir de structures variées d'énynes contenant un hétéroatome ou non, confirmant ainsi la réactivité observée par Grigg (figure 35) [126].

**Figure 35** : Cycloisomérisation d'un ényne par des complexes du rhodium conduisant à des cyclohex-*endo*-1,3-diènes.

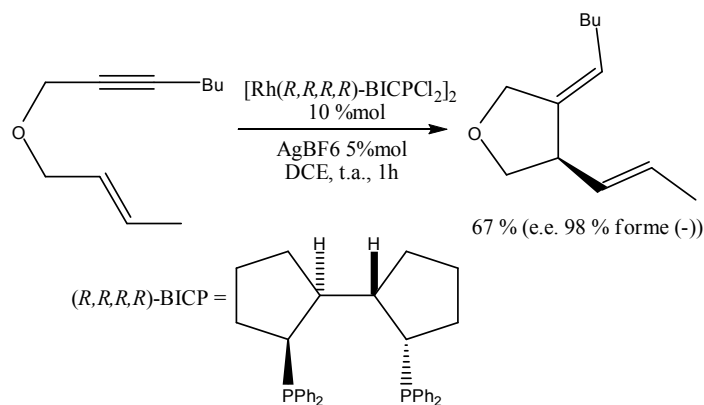
Les auteurs proposent un mécanisme qui passe par la formation d'une espèce [Rh]-vinylidène [126]. Ce mécanisme est détaillé dans la figure 36.



**Figure 36** : Cycle catalytique d'un ényne par un complexe du rhodium passant par un vinylidène.

Dès la première étape (1) une migration-1,2 de l'hydrogène alcyne est induite par le complexe et permet la formation du vinylidène. Celui-ci réagit avec l'alcène par une cycloaddition de type [2+2] conduisant au rhodacyclobutane, étape (2). Suite à une  $\beta$ -élimination (3) et une élimination réductrice (4), le composé cyclohex-*endo*-1,3-diène est obtenu.

D'autres motifs diéniques ont pu être mis en évidence. En effet l'équipe de Zhang a obtenu des produits 1,4-diène de type Alder-ène en faisant réagir des énynes sur un complexe du cationique rhodium créé *in situ* en présence de sels d'argent et d'un complexe de type  $[\text{Rh Cl}_2\text{L}]_2$  [108, 127]. Les différents ligands diphosphines testés ont donné des rendements variant de 40 à 99 %. De plus, les diphosphines (*R,R,R,R*)-BICP et (*R,R*)-Me-DuPhos ont induit d'excellents e.e., de 91 à 98 %, à partir d'énynes oxygénés et en opérant à température ambiante (figure 37).

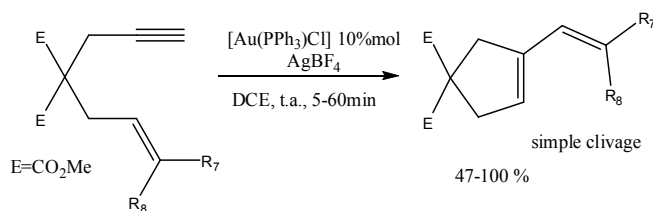


**Figure 37 :** Cycloisomérisation d'un ényne oxygéné par un catalyseur Rh cationique conduisant à un dérivé 1,4-diène.

La proposition d'un mécanisme réactionnel par Zhang pour conduire à un 1,4-diène à partir du rhodium passe par une autre voie que celle du vinylidène [128]. Se référant aux études de Trost, il propose que le mécanisme s'initie par un couplage oxydant entre le centre métallique et les deux insaturations de l'ényne pour former le rhodacyclopentène. Puis, une  $\beta$ -élimination conduit à une espèce Rh-H dont l'élimination réductrice donne le produit 1,4-diène.

#### Cycloisomérisation catalysée par des complexes de l'or

Les complexes cationiques de Au(I), de type  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+\text{X}^-$ , s'avèrent très réactifs en catalyse de cycloisomérisation d'énynes. L'équipe de Echavarren a montré qu'en travaillant à température ambiante un réarrangement par simple clivage pouvait être obtenu en moins d'une heure avec des rendements allant de 47 à 100 % (figure 38) [109, 123, 124].



**Figure 38 :** Cycloisomérisation d'1,6-énynes catalysés par le complexe  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$  conduisant à un 1,3-diène par simple clivage [109].

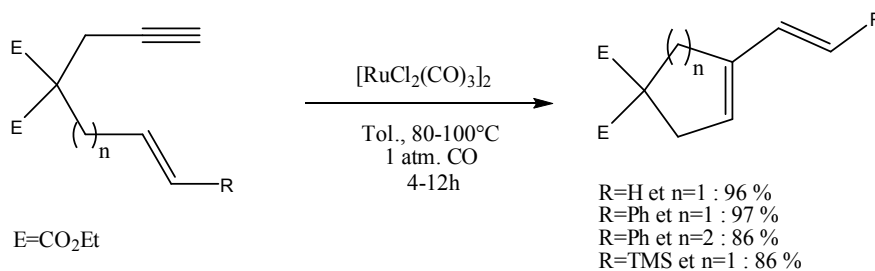
Le mécanisme proposé passe par un aurocarbène et rejoint celui de la voie 5-exo-dig citée dans la figure 33.

### c) Utilisation de complexes de ruthénium et d'iridium

Peu d'exemples sur l'utilisation de complexes du ruthénium et d'iridium dans ces réactions de cycloisomérisation sont décrites dans la bibliographie. Nous présentons essentiellement dans ce paragraphe les études menées par Chatani et Murai qui nous ont paru intéressantes.

#### Cycloisomérisation catalysée par des complexes du ruthénium

Généralement les complexes du ruthénium impliqués dans les réactions de cycloisomérisation sont des complexes carbéniques. Certains travaux ont mis en évidence la potentialité de certains complexes non carbéniques. Chatani et Murai [129] ont été des précurseurs dans ce domaine et ont pu obtenir la cycloisomérisation des 1,6- et 1,7-ényynes à l'aide du complexe  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ . Les conditions opératoires s'apparentent à celles utilisées dans la réaction de cycloisomérisation catalysée par les sels de platine. Selon le substrat employé, la température oscille entre 80 et 100°C, le solvant est le toluène et le temps de réaction varie de 4 à 12h. Dans ces conditions, il est possible d'obtenir jusqu'à 97 % de rendement en produit purifié (figure 39). Dans tous les essais, le mélange réactionnel est placé sous atmosphère de CO, seule différence par rapport aux catalyses au platine. La présence de CO permet d'augmenter l'activité du catalyseur [129-131].



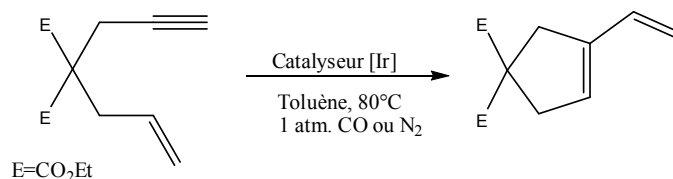
**Figure 39:** Cycloisomérisations d'un 1,6-ényne et d'un 1,7-ényne catalysées par le complexe  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ .

#### Cycloisomérisation catalysée par des complexes d'iridium

L'équipe de Chatani et Murai a étendu ses travaux à deux complexes de l'iridium [110]. Le dimère  $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$  et le polymère  $[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$  ont été comparés (figure 40). Sous atmosphère de CO, dans les deux cas, les rendements ne dépassent pas les 51 % malgré des temps de réaction relativement longs. Les résultats sont assez peu encourageants et bien



inférieurs à ceux obtenus à partir du dimère de structure voisine et de nature métallique différente,  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ , comme cela a été décrit précédemment.



Complexe [Ir]	Atm.	Tps	Rdt
$[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$	CO	2 j	50%
$[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$	N <sub>2</sub>	20 h	59%
$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$	CO	12 h	51%
$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$	N <sub>2</sub>	6 h	-

**Figure 40** : Cycloisomérisation d'un 1,6-ényne catalysé par deux complexes de l'iridium sous atmosphère contrôlée.

Nous venons de voir que l'obtention d'un motif diénique est accessible à partir de nombreux catalyseurs. Des dérivés de type 1,3-diène et 1,4-diène peuvent être ainsi synthétisés. Il apparaît, comme dans le cas des PKR, que la réaction dépend fortement de la nature de l'ényne et du complexe métallique utilisé.

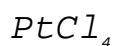
### 1.3.3 Obtention de cyclopropanes

#### a) Stratégie de synthèse

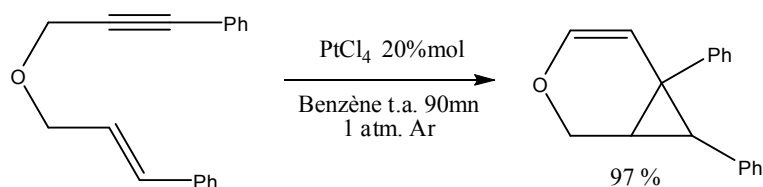
La synthèse sélective de motifs cyclopropanes à partir d'1,6-énynes intervient quand une activation électrophile de l'alcyne se produit sur un centre métallique [84]. Ce type d'activation est réalisé avec des catalyseurs de différentes natures métalliques, tels que des sels de platine et d'or, des complexes du rhodium, de l'iridium ou encore du ruthénium.

#### b) Les catalyseurs utilisés : Pt, Au, Ir

Cycloisomérisation catalysée par des sels du platine

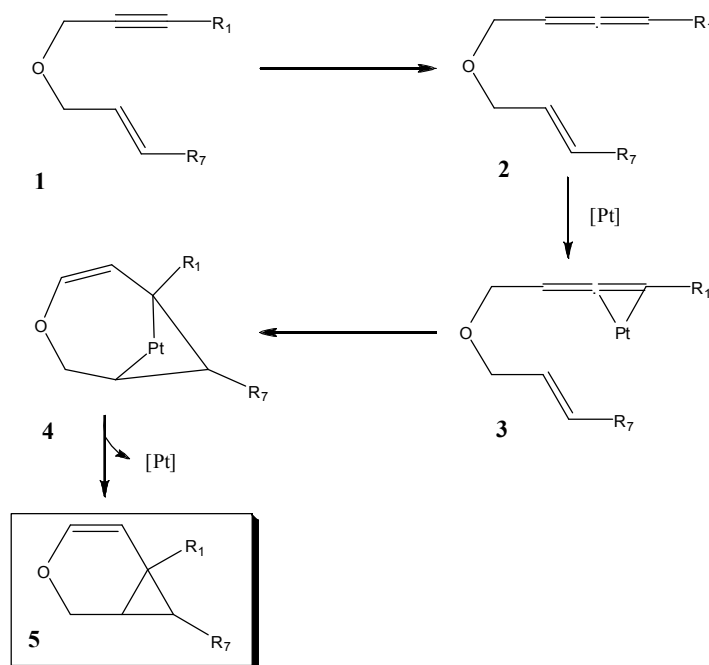


Comme nous l'avons vu précédemment, Blum et al. présentent la cycloisomérisation d'un ényne oxygéné catalysée par le complexe  $\text{PtCl}_4$  sous atmosphère inerte [132]. Soumis à ce complexe différents énynes sont cycloisomérisés et conduisent à une molécule oxabicyclo[4.1.0]heptène contenant le motif cyclopropane. La nature de l'ényne et notamment la présence de l'hétéroatome induisent une réactivité spécifique. Il s'agit du premier exemple d'obtention d'un cyclopropane en cycloisomérisation d'ényne (figure 41).



**Figure 41** : Cyclopropanation d'1,6-ényne catalysé par le complexe  $\text{PtCl}_4$ .

A partir de ces résultats, Blum et al. [132] proposent le mécanisme suivant : dans un premier temps une tautomérisation du 1,6-ényne (1) en 1,2,6-triène (1-ène-allène) (2) est suivie par la complexation du platine (3) qui donne un platinacyclobutane (4) suite à la capture intramoléculaire par le groupe allylique. Une élimination réductrice conduit au motif cyclopropane (5) (figure 42).

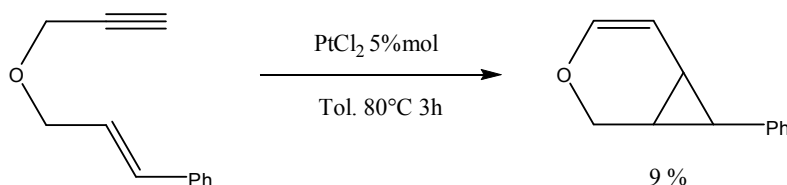


**Figure 42** : Mécanisme de la cycloisomérisation d'ényne catalysée par  $\text{PtCl}_4$  proposé par Blum.

Cependant, lors d'essais avec des énynes sans hétéroatome, Blum n'obtient pas de cyclopropanes. Or, le mécanisme qu'il propose ne prend pas en compte l'influence que pourrait avoir l'hétéroatome. Celui-ci joue probablement un rôle comme il est proposé dans d'autres mécanismes que nous allons voir.

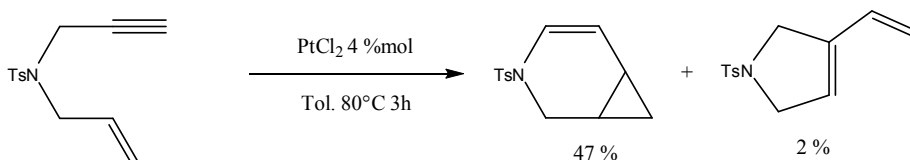
$PtCl_2$

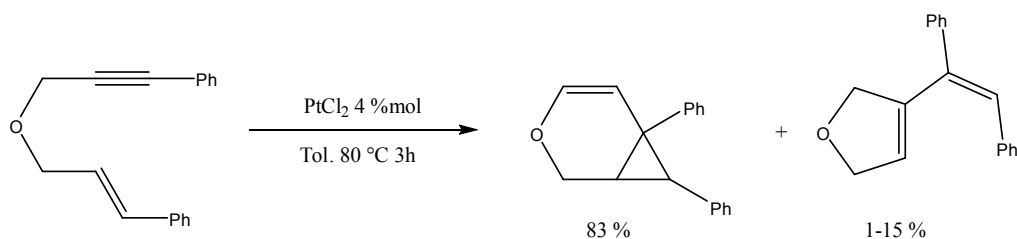
Chatani et Murai ont publié une série d'essais de cycloisomérisation à partir du sel  $PtCl_2$  qui conduit, comme cela a été décrit dans la partie I.3.2, à des dérivés diéniques [120]. Mais ils remarquent alors que, dans le cas d'un ényne oxygéné, la forme diénique attendue n'est pas obtenue. L'ényne est, comme Blum l'avait déjà remarqué avec  $PtCl_4$ , transformé en une molécule bicyclique contenant un cyclopropane, avec toutefois un faible rendement (figure 43).



**Figure 43** : Cycloisomérisation d'un 1,6-ényne oxygéné catalysée par  $PtCl_2$ .

Suite à ces travaux, Fürstner exploite plus largement cette réaction catalysée par  $PtCl_2$ , de mise en œuvre plus simple que  $PtCl_4$ , et améliore sensiblement la réactivité [83, 107, 121, 122, 133, 134]. Il met en évidence que la nature de l'ényne joue un rôle important dans l'orientation de la réaction. Par exemple, la comparaison du comportement de l'ényne contenant soit des groupements de type sulfone soit un hétéroatome de type tosylamide (NTs) ou oxygène conduit dans le premier cas, au seul produit 1,3-diène avec un excellent rendement de 97 %, et dans le second cas, à un mélange de produits : le dérivé cyclopropane comme produit majoritaire et de faibles quantités du dérivé 1,3-diène (figure 44).





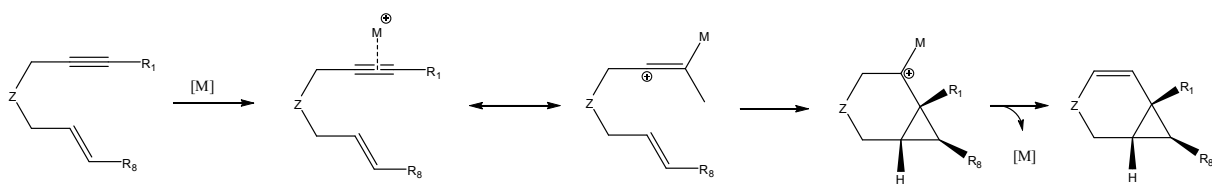
**Figure 44:** Cyclisomérisation d'1,6-énynes avec hétéroatome catalysée par  $\text{PtCl}_2$  conduisant aux deux formes cyclopropane et diène.

Echavarren décrit lui-aussi sur plusieurs exemples ce mélange de produits à partir d'énynes comportant un hétéroatome (NTs ou O) [135].

Au final, la présence d'un hétéroatome dans les 1,6-énynes oriente le réarrangement vers des dérivés de type aza- ou oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène correspondant au motif cyclopropane. La réactivité s'avère plus complexe et la présence de l'hétéroatome n'induit pas dans tous les cas la seule forme cyclopropane. Les deux formes (cyclopropane et diène) peuvent en effet coexister avec une large prépondérance de la forme cyclopropane.

*Proposition d'un mécanisme au  $\text{PtCl}_2$  conduisant au cyclopropane*

Fürstner propose d'autres formes canoniques des intermédiaires cationiques permette d'expliquer l'obtention du motif cyclopropane [107].



**Figure 45 :** Proposition par Fürstner d'un mécanisme catalysé par  $\text{PtCl}_2$  par voie cationique conduisant un ényne au motif cyclopropane.

De même Echavarren propose un mécanisme qui s'apparente à celui de Fürstner en précisant l'effet de l'hétéroatome [135]. La figure 46 montre la stabilisation par résonance de l'intermédiaire cationique.

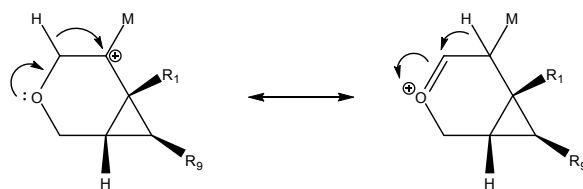


Figure 46 : Formes de résonances de l'intermédiaire cationique [135].

Ce mécanisme cationique a été confirmé par des calculs DFT [136-140].

Cycloisomérisation catalysée par des sels ou des complexes de l'or

Comme le platine, l'or peut engendrer aussi le motif cyclopropane. Ces réactions ont été menées en présence du sel  $\text{AuCl}_3$  ou du complexe cationique  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+\text{X}^-$  [109].

$\text{AuCl}_3$

Fürstner et ses collaborateurs se sont intéressés aux cycloisomérisations de dérivés terpénoïdes catalysées par  $\text{AuCl}_3$  [141]. L'ényne terpénique O-acétylé a été engagé dans une réaction catalytique de cycloisomérisation conduisant à un produit cyclopropane, avec un rendement de 95%, comme il est décrit dans la figure 47.

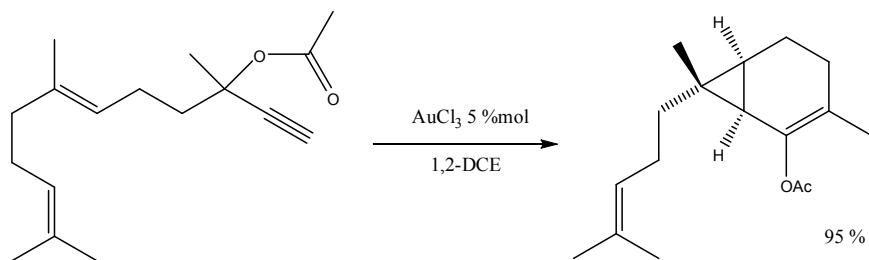


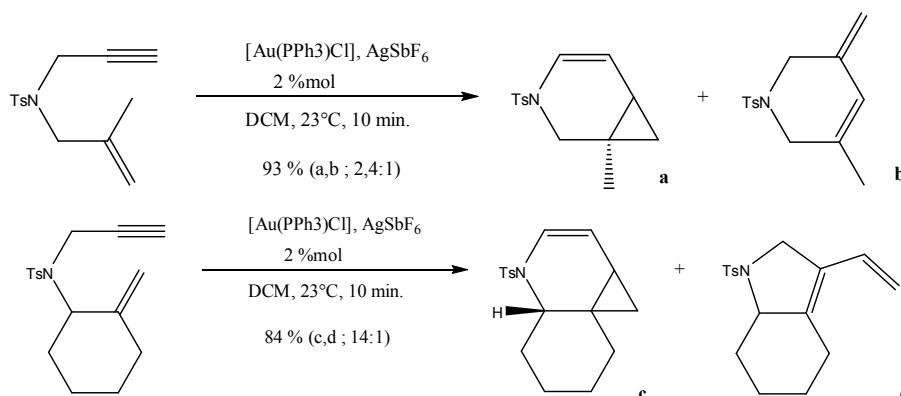
Figure 47 : Cyclopropanation d'un 1,6-ényne-O-acétylé catalysée par le sel  $\text{AuCl}_3$ .

Il est apparu que selon le mécanisme adopté certains énynes conduisent à deux produits d'isomérisation, le diène et le cyclopropane [109].

$[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ ,  $\text{AgSbF}_6$

Ce catalyseur présente une activité intéressante vis à vis d'énynes contenant un hétéroatome et dont la liaison alcène peut être disubstituée [84, 109, 142]. Un mélange de dérivés cyclopropane et diène est obtenu avec la formation majoritaire du cyclopropane

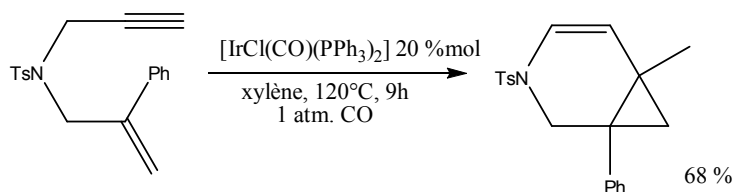
(figures 48 et 49). Les diènes peuvent d'ailleurs être formés soit selon une cyclisation de type *endo*-cyclique (**b**), soit selon une cyclisation de type *exo*-cyclique (**d**).



**Figure 48** : Réarrangements du squelette des énynes catalysés par un complexe Au(I).

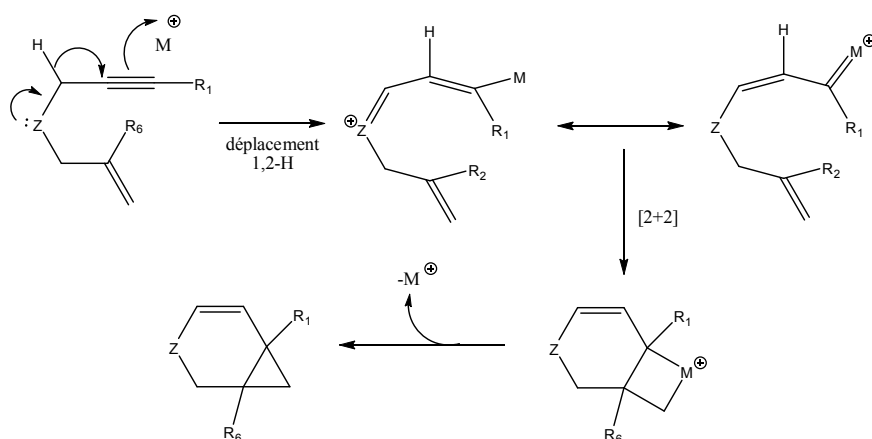
#### Cycloisomérisation à partir de complexes d'iridium

Lors d'études de la réaction de PKR, Shibata a obtenu le cycloisomère cyclopropane d'un ényne contenant un hétéroatome à l'aide d'un catalyseur de l'iridium  $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$  avec un rendement de 68 % (figure 49) [53, 143].



**Figure 49** : Catalyse d'un ényne contenant un hétéroatome par le complexe  $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ .

L'auteur privilégie, en se basant sur les travaux publiés par Fürstner et Echavarren, le rôle joué par la voie carbénique (figure 50) [53, 143]. Le doublet non liant de l'hétéroatome stabilise l'intermédiaire carbénique. Ce mécanisme a l'avantage de proposer une voie directe conduisant au seul motif cyclopropane observé avec l'iridium, mais ne peut résumer à lui seul l'ensemble des réactivités observées avec les autres catalyseurs.



**Figure 50** : Mécanisme passant par un carbène prenant en compte l'hétéroatome de l'ényne conduisant au cyclopropane.

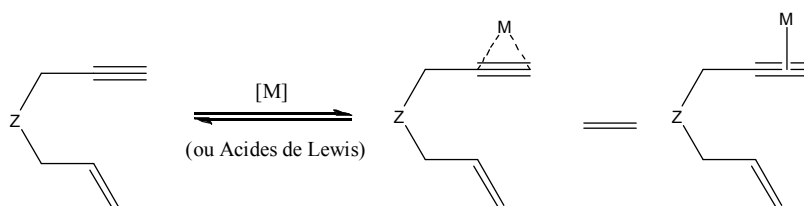
*b) Bilan sur les mécanismes proposés*

La grande diversité de molécules obtenues par catalyse par des complexes de métaux de transition électrophiles dans des conditions simples est intéressante. Cependant, ce même manque de sélectivité peut être considéré comme un inconvénient, d'autant qu'il est difficile de prévoir le résultat des réactions. Pour pallier cette difficulté, la connaissance des mécanismes, que nous résumons dans ce paragraphe, est indispensable.

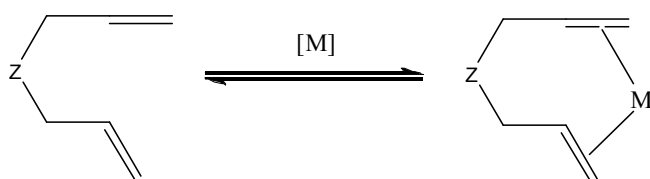
*Modes de coordination du métal à l'ényne*

Il existe trois modes de coordination entre le métal et l'ényne [83] :

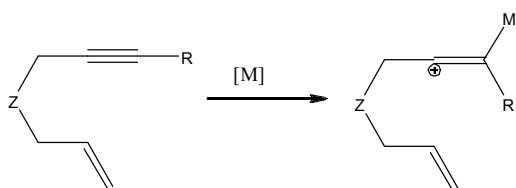
- la  $\pi$ -coordination de type  $\eta^2$ -complexe métallique



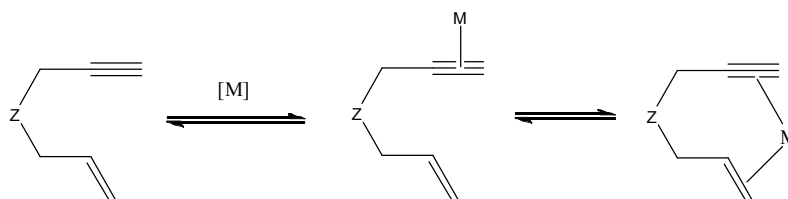
- la coordination simultanée de l'alkyne et de l'alcène :



- la coordination de type  $\eta^1$ -alcynyl :



Les deux premiers modes pourraient être en équilibre :



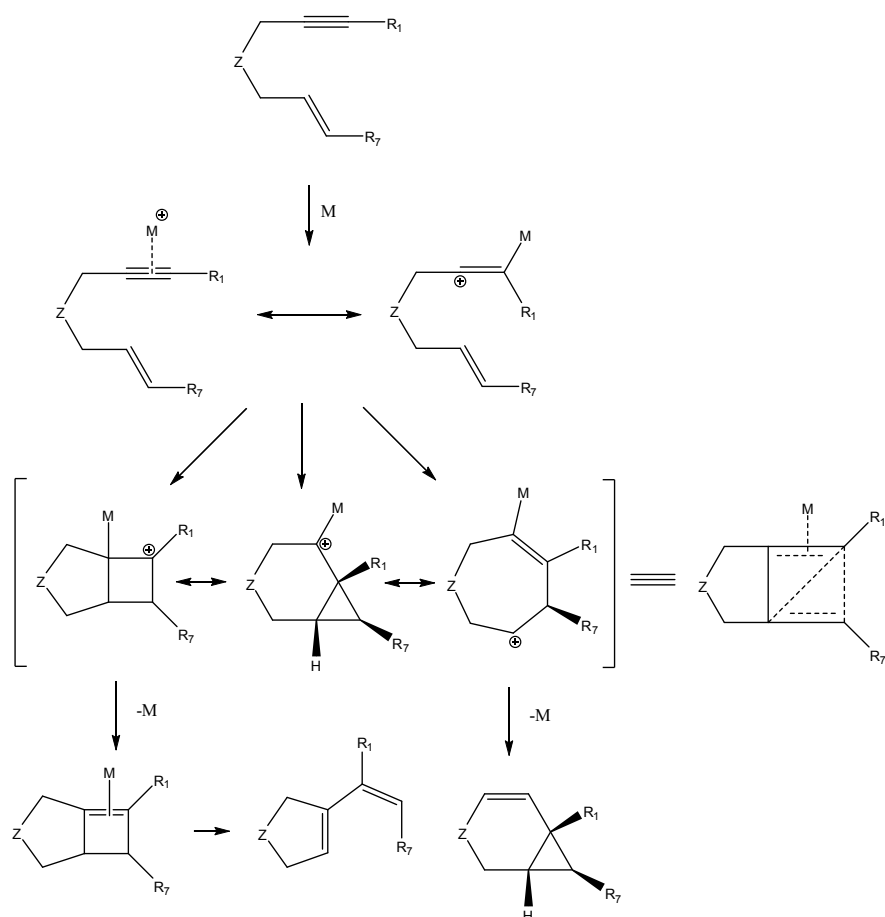
*Mécanisme passant par un métal-vinylidène [98]*

De nombreuses réactions péricycliques permettent d'obtenir des systèmes polycycliques complexes via la formation d'un intermédiaire métal-vinylidène. Certaines cycloisomérisations semblent emprunter une telle voie. Des études de deutérium d'un 1,6-ényne catalysé par  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  en 1,3-diène viennent étayer une telle proposition. Ce mécanisme a été présenté figure 34.

*Mécanisme de Fürstner par voie cationique*

Comme nous l'avons vu dans le cas de l'obtention conjointe d'un motif diénique et d'un motif cyclopropane, Fürstner a considéré un mécanisme cationique [121, 144] (figures 31 et 46). Ses investigations ont conduit à considérer les sels de platine comme des acides de Lewis et le réarrangement de l'ényne a été interprété en faisant intervenir divers intermédiaires cationiques. La polarisation du motif alcynique par la coordination monodente du Pt(II) sur l'ényne et la solvataion interne par l'alcène conduit à une translocation de charge. L'intermédiaire proposé est un carbocation qui présente trois résonances canoniques possibles correspondant à trois types de cycle. La figure 51 représente l'ensemble des intermédiaires possibles et de leurs dérivés pour chaque voie.





**Figure 51** : Voie cationique proposée par Fürstner avec les trois formes canoniques et leurs produits dérivés.

Lorsque le complexe est monocoordonné, l'alcyne activé favorise une attaque intramoléculaire de l'alcène. Ce type d'attaque engendre des carbocations selon deux chemins distincts [82, 83, 121]. Fürstner a donc suggéré une coordination- $\eta^2$  de l'alcyne au centre métallique suivie d'une attaque nucléophile de l'alcène. Deux produits, le diène et le cyclopropane, peuvent ainsi être obtenus. Bien que les rendements des deux processus catalytiques soient différents selon le motif obtenu, ce mécanisme a l'avantage de prendre en compte l'ensemble des deux produits avec un mécanisme commun.

Les intermédiaires isolés sont très rares. Fürstner relève cette difficulté en expliquant que toutes ses tentatives pour détecter un intermédiaire en RMN ont échoué même lors d'essais dans des conditions stœchiométriques avec du PtCl<sub>2</sub> [107].

### *Mécanisme par voie carbénique*

D'autres mécanismes passant par des intermédiaires carbéniques sont apparus comme une alternative à la voie cationique (figures 37 et 38). Comme nous l'avons vu deux voies

procèdent selon un chemin 5-*exo*-dig (figure 52) ou 6-*endo*-dig (figure 53) [135, 145, 146]. L'ensemble de ces voies permet de prendre en compte les nombreuses structures des dérivés obtenus.

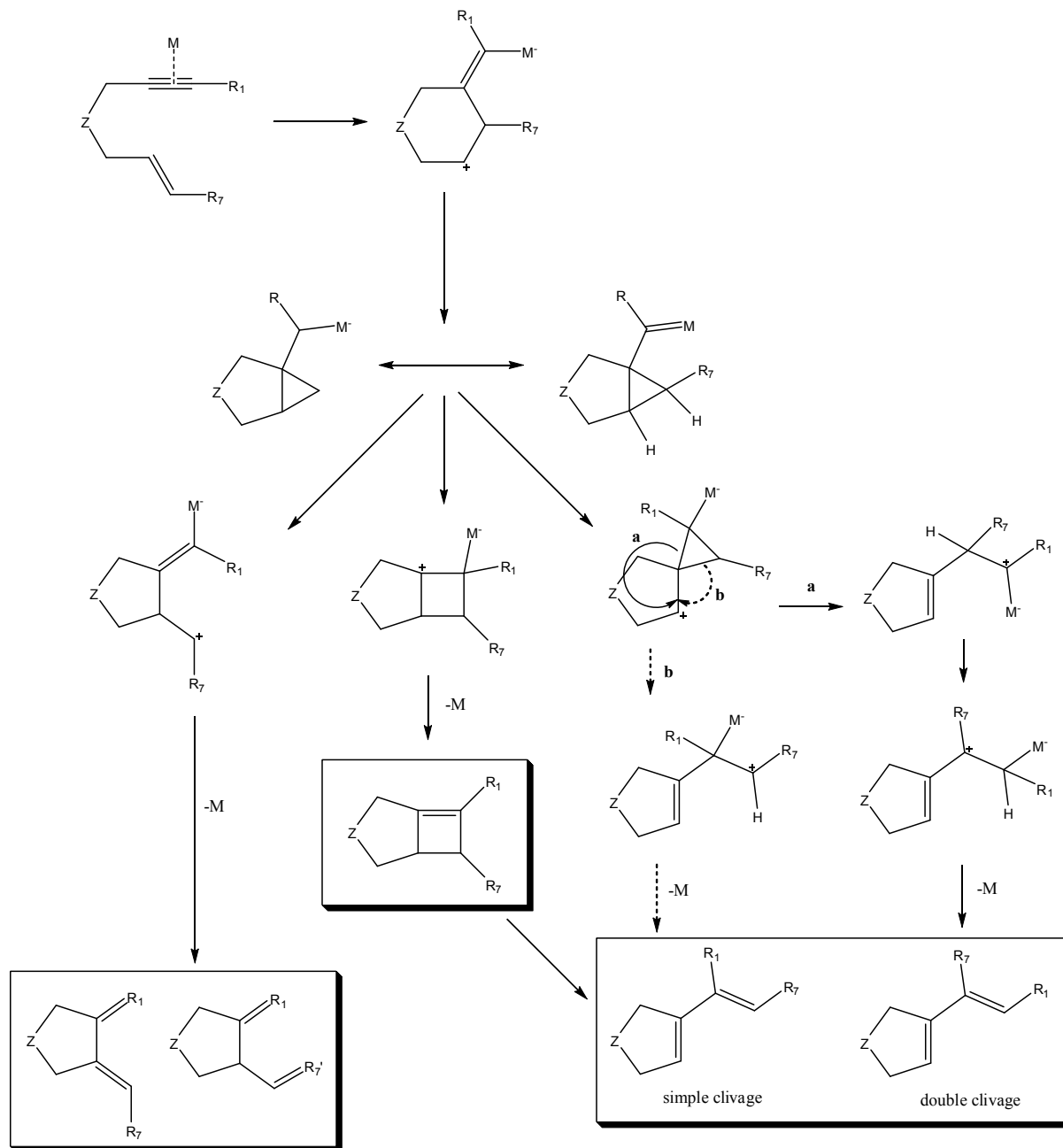


Figure 52 : Voie 5-*exo*-dig de la cyclisation d'énynes.

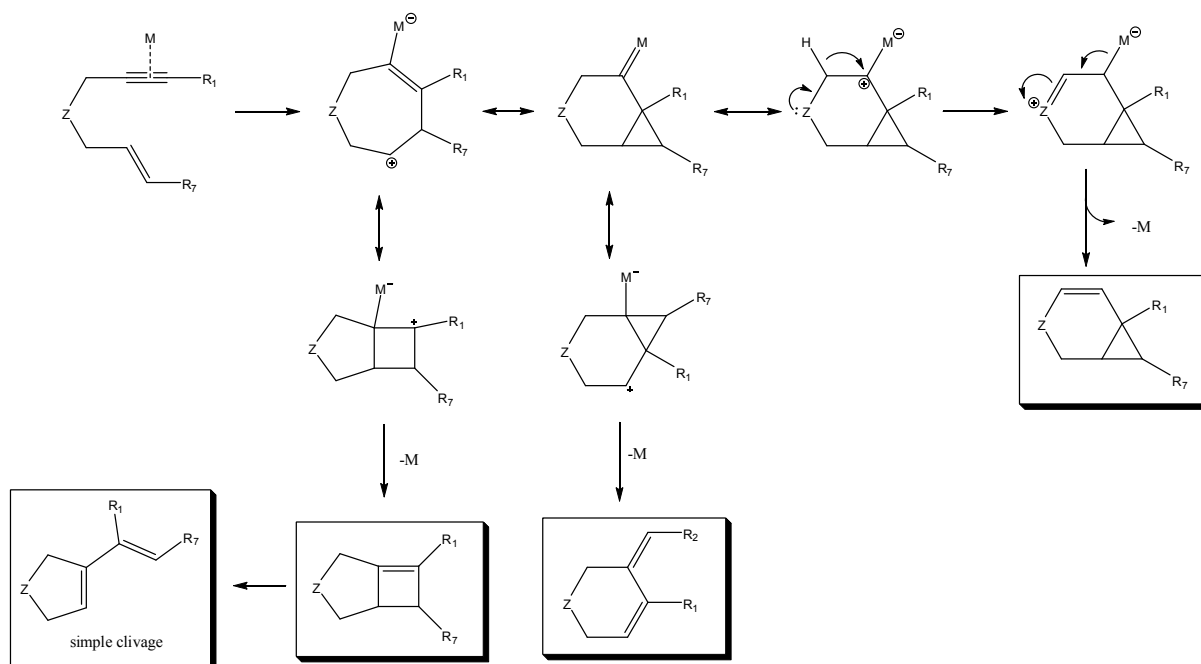


Figure 53 : Voie 6-endo-dig de la cycloisomérisation d'énynes.

Il est remarquable que selon cette hypothèse seul le chemin 6-*endo*-dig conduise au seul produit cyclopropane. De plus, cette voie est privilégiée dans le cas d'un ényne contenant un hétéroatome du fait de son intervention dans le phénomène de résonance stabilisant les intermédiaires carbéniques. Cette proposition de mécanisme est cohérente avec l'ensemble des données collectées par les différents auteurs et permet de rendre compte de la grande variété de produits de réaction décrits.

En définitive, il est raisonnable de penser que les descriptions carbénoïdes et cationiques ne sont rien de moins que deux extrêmes d'un même mécanisme réactionnel. De tels intermédiaires délocalisés (carbénoïdes ou cationiques) fournissent une explication simple et directe pour la diversité des produits pouvant être formés si l'on prend en compte que les structures de résonances individuelles gagnent ou perdent du poids selon les conditions réactionnelles choisies.

### 1.2.6 Conclusion sur les cycloisomérisations d'énynes

En se fondant sur un choix astucieux entre un complexe métallique et un ényne, de nombreux produits cycliques peuvent être préparés en une seule étape en procédant par une cycloisomérisation. Bien qu'historiquement les complexes du palladium soient les catalyseurs de référence en cycloisomérisation, ils sont détrônés par d'autres complexes très performants : [Pt], [Rh], [Au]. Ces derniers sont au final plus appropriés et permettent de catalyser très

efficacement les énynes. Ces réactions peuvent être conduites dans certains cas en contrôlant la position et la géométrie de la double liaison de façon diastéréosélective ou énantiosélective.

Cependant la prédiction de la réactivité s'avère encore délicate. Or l'utilité de la cycloisomérisation sur le long terme et son application en synthèse dépendra du contrôle logique et prédictible de sa régio- et de sa stéréosélectivité.

L'identification des espèces actives et de l'étape déterminant la sélectivité, ainsi que la connaissance précise du mécanisme reliant l'activation du catalyseur et les processus de propagation mis en jeu lors de la réaction devraient permettre de mieux contrôler des réactions de cycloisomérisation.

### **I.4 Conclusion sur la réactivité des énynes**

En conclusion, nous retiendrons que les énynes représentent des substrats très intéressants vu la diversité de produits que l'on peut obtenir. La réaction de Pauson-Khand est la principale voie d'obtention des motifs cyclopenténones ; elle a pu être appliquée dans des conditions catalytiques plus simples à mettre en œuvre au départ de complexes dimères du rhodium. Les métaux de transition électrophiles tels que  $\text{PtCl}_2$  et  $\text{AuCl}_3$  permettent de former des dérivés diéniques ou cyclopropaniques dans des conditions réactionnelles simples. Mais cette diversité de réactions peut présenter l'inconvénient de ne pas pouvoir prédire les transformations qui auront lieu. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de poursuivre les études mécanistiques.

## Références bibliographiques du Chapitre I :

- [1]. Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M., *Chemical Reviews* **2002**, 102, (3), 813-834.
- [2]. Anorbe, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J., *Chemistry--A European Journal* **2004**, 10, (20), 4938-4943.
- [3]. Schore, N. E., *COMPREHENSIVE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY II* **1995**, 12, p.703.
- [4]. Brummond, K. M.; Kent, J. L., *Tetrahedron* **2000**, 56, (21), 3263-3283.
- [5]. Gibson, S. E.; Mainolfi, N., *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 2-17.
- [6]. Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J., *Chemical Society Reviews* **2004**, 33, (1), 32-42.
- [7]. Strubing, D.; Beller, M., *Topics in Organometallic Chemistry* **2006**, 18, 165\_178.
- [8]. Gibson, S. E.; Stevenazzi, A., *Angewandte Chemie (International Ed. In English)* **2003**, 42, (16), 1800-1810.
- [9]. Anorbe, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J., *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **2003**, 7, 21-41.
- [10]. Schore, N. E., Transition metal-mediated cycloaddition reactions of alkynes in organic synthesis. In 1988; Vol. 88, pp 1081-1119.
- [11]. Schore, N. E., *Organic Reactions*. **1991**; Vol. 40.
- [12]. Schore, N. E., *COMPREHENSIVE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY II*. **1991**; Vol. 5.
- [13]. Chung, Y. K., *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, 188, 297-341.
- [14]. Pauson, P. L.; Khand, I. U.; Knox, G. R.; Watts, W. E., *Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications* **1971**, (1), 36.
- [15]. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1973**, (9), 977-81.
- [16]. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1973**, (9), 975-7.
- [17]. Pauson, P. L.; Khand, I. U., *Annals of the New York Academy of Sciences* **1977**, 295, 2-14.

- [18]. Khand, I. U.; Pauson, P. L., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1976**, (1), 30-2.
- [19]. Khand, I. U.; Pauson, P. L., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1974**, (10), 379.
- [20]. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E., *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, 73, (3), 383-8.
- [21]. Elder, P. A.; Guthrie, D. J. S.; Jeffreys, J. A. D.; Knox, G. R.; Kollmeier, J.; Pauson, P. L.; Symon, D. A.; Watts, W. E., *Journal of Organometallic Chemistry* **1976**, 120, (1), C13-C15.
- [22]. Bladon, P.; Khand, I. U.; Pauson, P. L., *Journal of Chemical Research, Synopses* **1977**, (1), 8.
- [23]. Schore, N. E., *The Pauson-Khand reaction for synthesis of cyclopentenones*. Leo A. Paquette et al. ed.; John Wiley & Sons, Inc.: **1991**; Vol. 40, p 1-90.
- [24]. Schore, N. E.; Croudace, M. C., *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46, 5436-5438.
- [25]. Rautenstrauch, V.; Megard, P.; Conesa, J.; Kuester, W., *Angewandte Chemie International Edition* **1990**, 29, (12), 1413-1416.
- [26]. Belanger, D. B.; O'Mahony, D. J. R.; Livinghouse, T., *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, (42), 7637-7640.
- [27]. Jeong, N., *Transition Metals for Organic Synthesis* **1998**, 1, 560-577.
- [28]. Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K., *Journal Of The American Chemical Society* **1994**, 116, (7), 3159-60.
- [29]. Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Jeong, N.; Lee, Y.; Hwang, S. H., *Journal Of The American Chemical Society* **1994**, 116, (19), 8793-4.
- [30]. Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K., *Chemistry Letters* **1998**, (3), 249-250.
- [31]. Berck, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L., *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 4912-4913.
- [32]. Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T., *Journal of the American Chemical Society* **1989**, 111, 3336 - 3346.
- [33]. Hicks, F. A.; Buchwald, S. L., *Journal Of The American Chemical Society* **1999**, 121, (30), 7026-7033.
- [34]. Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Rankin, E. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P., *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, (17), 3229-3233.
- [35]. Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M., *Chemical Communications (Cambridge)* **1999**, (24), 2551-2552.

- [36]. Poch, M.; Valenti, E.; Moyano, A.; Pericasa, M. A.; Castro, J.; DeNicola, A.; Greene, A. E., *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, (51), 7505-7508.
- [37]. Bernardes, V.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E., *Journal of Organometallic Chemistry* **1994**, 470, (1-2), C12-C14.
- [38]. Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A., *Journal of Organometallic Chemistry* **1992**, 433, (3), 305-310.
- [39]. Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 10242.
- [40]. Sola, J.; Riera, A.; Pericas, M. A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A., *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, (28), 5387-5390.
- [41]. Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, (3), 307-310.
- [42]. Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F., *Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, (25), 9016-9020.
- [43]. Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, (3), 797-808.
- [44]. Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I., *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, (6), 891-895.
- [45]. Schmid, T. M.; Consiglio, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, (14), 2205-2208.
- [46]. Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; Tozer, M. J., *Organometallics* **2003**, 22, (26), 5382-5384.
- [47]. Jeong, N.; Sung, B. K.; Kim, J. S.; Park, S. B.; Seo, S. D.; Shin, J. Y.; In, K. Y.; Choi, Y. K., *Pure and Applied Chemistry* **2002**, 74, (1), 85-91.
- [48]. Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K., *Journal Of The American Chemical Society* **2000**, 122, (28), 6771-6772.
- [49]. Schmid, T. M.; Consiglio, G., *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, (20), 2318-2319.
- [50]. Jeong, N.; Kim, D. H.; Choi, J. H., *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2004**, (9), 1134-1135.
- [51]. Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C., *Chemistry of European Journal* **2005**, 11, (13), 3872-3880.
- [52]. Fan, B.-M.; Xie, J.-H.; Li, S.; Tu, Y.-Q.; Zhou, Q.-L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, (6), 759-762.
- [53]. Shibata, T.; Toshida, N.; Yamasaki, M.; Maekawa, S.; Takagi, K., *Tetrahedron* **2005**, 61, (42), 9974-9979.

- [54]. Pauson, P. L., *Tetrahedron* **1985**, 41, (24), 5855-60.
- [55]. Bonaga, L. V. R.; Krafft, M. E., *Tetrahedron* **2004**, 60, (44), 9795-9833.
- [56]. Billington, D. C.; Kerr, W. J.; Pauson, P. L.; Farnocchi, C. F., *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, 356, (2), 213-19.
- [57]. MacWhorter, S. E.; Sampath, V.; Olmstead, M. M.; Schore, N. E., *Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53, (1), 203-5.
- [58]. Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L., *Journal Of The American Chemical Society* **1999**, 121, (25), 5881-5898.
- [59]. Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L., *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, (9), 1976-1977.
- [60]. Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L., *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, (39), 9450-9451.
- [61]. Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L., *Book of Abstracts, 218th ACS National Meeting, New Orleans, Aug. 22-26 1999*, ORGN-168.
- [62]. Jeong, N.; Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Lee, S. H.; Yoo, S.-E., *Synlett* **1991**, 204-206.
- [63]. Billington, D. C.; Helps, I. M.; Pauson, P. L.; Thomson, W.; Willison, D., *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, 354, (2), 233-42.
- [64]. Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, (37), 5289-92.
- [65]. Gibson, S. E.; Johnstone, C.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; Stevenazzi, A., *Organometallics* **2003**, 22, (25), 5374-5377.
- [66]. Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Stevenazzi, A.; Hales, N. J., *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, (6), 1183-1185.
- [67]. Morimoto, T.; Fuji, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K., *Journal Of The American Chemical Society* **2002**, 124, (15), 3806-3807.
- [68]. Fuji, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K., *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, (50), 9163-9166.
- [69]. Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Paolillo, R.; Suranna, G. P., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, 214, (1), 103-106.
- [70]. Becheanu, A.; Laschat, S., *Synlett* **2002**, (11), 1865-1867.
- [71]. Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y. W.; Lim, J. S., *Journal Of The American Chemical Society* **1997**, 119, (43), 10549-10550.
- [72]. Magnus, P., *Strategies Tactics Org. Synth.* **1984**, 83-122.



- [73]. Exon, C.; Magnus, P., *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, (8), 2477-8.
- [74]. Mukai, C.; Kobayashi, M.; Kim, I. J.; Hanaoka, M., *Tetrahedron* **2002**, 58, (26), 5225-5230.
- [75]. Nomura, I.; Mukai, C., *Organic Letters* **2002**, 4, (24), 4301-4.
- [76]. Ishizaki, M.; Niimi, Y.; Hoshino, O., *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, (32), 6029-6031.
- [77]. Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K., *Chemistry Letters* **1992**, (3), 443-6.
- [78]. Cassayre, J.; Zard, S. Z., *Journal Of The American Chemical Society* **1999**, 121, (25), 6072-6073.
- [79]. Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (19), 4353-4363.
- [80]. Winkler, J. D.; Lee, E. C. Y.; Nevels, L. I., *Organic Letters* **2005**, 7, (8), 1489-1491.
- [81]. Diver, S. T.; Giessert, A. J., *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **2004**, 104, (3), 1317-1382.
- [82]. Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y., *Organometallics* **2001**, 20, (17), 3704-3709.
- [83]. Mendez, M.; Mamane, V.; Furstner, A., *Chemtracts* **2003**, 16, (7), 397.
- [84]. Bruneau, C., *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, 44, (16), 2328-2334.
- [85]. Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Jimenez-Nunez, E.; Echavarren, A. M., *Chemistry--A European Journal* **2006**, 12, (23), 5916-5923.
- [86]. Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348, (16 + 17), 2271-2296.
- [87]. Furstner, A.; Davies Paul, W., *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46, 3410-3449.
- [88]. Endo, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S., *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, (26), 3083-3086.
- [89]. Calderon, N., *Chem. Eng. News* **1967**, 45, 51.
- [90]. Katz, T. J.; Lee, S. J.; Nair, M.; Savage, E. B., *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, (27), 7940-2.
- [91]. Katz, T. J.; Savage, E. B.; Lee, S. J.; Nair, M. *Reactivities of metal-carbenes toward alkenes and alkynes*; Dep. Chem., Columbia Univ., New York, NY, USA.: 1980; p 15 pp.
- [92]. Katz, T. J.; Lee, S. J., *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, (1), 422-4.
- [93]. Han, C. C.; Katz, T. J., *Organometallics* **1985**, 4, (12), 2186-95.

- [94]. Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, 344, (6+7), 678-693.
- [95]. Mori, M., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, 213, (1), 73-79.
- [96]. Lloyd-Jones, G. C., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, (2), 215-236.
- [97]. Martín, N.; Altable, M.; Filippone, S.; Martín-Domenech, Á.; Güell, M.; Solà, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 1439-1442.
- [98]. Varela, J. A.; Saá, C., *Chemistry - A European Journal* **2006**, 12, (25), 6450-6456.
- [99]. Trost, B. M.; Lautens, M., *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, (6), 1781-3.
- [100]. Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. J.; Mueller, T., *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, (2), 636-44.
- [101]. Trost, B. M., *Studies in Natural Products Chemistry* **1991**, 8, (Stereosel. Synth., Pt. E), 277-82.
- [102]. Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G., *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109, (11), 3486-7.
- [103]. Trost, B. M.; Pfrengle, W.; Urabe, H.; Dumas, J., *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, (5), 1923-4.
- [104]. Trost, B. M.; Haffner, C. D.; Jebaratnam, D. J.; Krische, M. J.; Thomas, A. P., *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, (26), 6183-6192.
- [105]. Trost, B. M., *Janssen Chimica Acta* **1991**, 9, (1), 3-9.
- [106]. Trost, B. M.; Tanoury, G. J., *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110, (5), 1636-8.
- [107]. Furstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (28), 6785-6786.
- [108]. Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (27), 6490-6491.
- [109]. Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M. P.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M., *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, (18), 2402-2406.
- [110]. Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S., *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, (12), 4433-4436.
- [111]. Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, (35), 10294-10295.
- [112]. Trost, B. M., *Accounts of Chemical Research* **1990**, 23, (2), 34-42.

- [113]. Trost, B. M.; Burgess, K., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1985**, (16), 1084-6.
- [114]. Trost, B. M.; Chung, J. Y. L., *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, (15), 4586-8.
- [115]. Trost, B. M.; Trost, M. K., *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, (30), 3647-50.
- [116]. Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F., *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, (10), 4268-78.
- [117]. Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T., *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, (10), 4255-67.
- [118]. Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M., *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, (25), 9158-9159.
- [119]. Trost, B. M.; Chang, V. K., *Synthesis* **1993**, (8), 824-32.
- [120]. Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S., *Organometallics* **1996**, 15, (3), 901-3.
- [121]. Furstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (48), 11863-11869.
- [122]. Furstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R., *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 8305-8314.
- [123]. Munoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M., *Organometallics* **2005**, 24, (6), 1293-1300.
- [124]. Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M. P.; Lopez, S.; Jimenez-Nunez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gomez, E.; Raducan, M.; Echavarren Antonio, M., *Chemistry - A European Journal* **2006**, 12, (6), 1677-93.
- [125]. Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1988**, (6), 1365-9.
- [126]. Kim, H.; Lee, C., *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, (29), 10180-10181.
- [127]. Cao, P.; Zhang, X., *Angewandte Chemie, International Edition* **2000**, 39, (22), 4104-4106.
- [128]. Lei, A.; Waldkirch, J. P.; He, M.; Zhang, X., *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, (23), 4526-4529.
- [129]. Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S., *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, (13), 6049-50.
- [130]. Morimoto, T.; Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S., *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, (11), 3762-3765.

- [131]. Chatani, N.; Morimoto, T.; Kamitani, A.; Fukumoto, Y.; Murai, S., *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, 579, (1-2), 177-181.
- [132]. Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y., *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, (17), 5567-9.
- [133]. Furstner, A., *Abstracts of Papers, 231st ACS National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30, 2006* **2006**, ORGN-213.
- [134]. Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Furstner, A., *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (28), 8654-5.
- [135]. Mendez, M.; Munoz, M. P.; Nevado, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (43), 10511-10520.
- [136]. Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J., *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, (23), 8018-8023.
- [137]. Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J., *Organometallics* **2005**, 24, (13), 3182-3191.
- [138]. Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J., *Organometallics* **2005**, 24, (13), 3172-3181.
- [139]. Soriano, E.; Marco-Contelles, J., *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, (23), 9345-9353.
- [140]. Soriano, E.; Marco-Contelles, J., *Chemistry--A European Journal* **2005**, 11, (2), 521-533.
- [141]. Furstner, A.; Hannen, P., *Chemical communications (Cambridge, England)* **2004**, (22), 2546-7.
- [142]. Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie Christelle, K.; Echavarren Antonio, M., *Tetrahedron* **2007**, 63, 6307-6216.
- [143]. Shibata, T.; Kobayashi, Y.; Maekawa, S.; Toshida, N.; Takagi, K., *Tetrahedron* **2005**, 61, (38), 9018-9024.
- [144]. Furstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (28), 6785 - 6786.
- [145]. Chatani, N.; Kataoka, K.; Murai, S.; Furukawa, N.; Seki, Y., *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, (35), 9104-9105.
- [146]. Mendez, M.; Munoz, M. P.; Echavarren, A. M., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (46), 11549-11550.



## **Chapitre II**

# **Synthèses d'énynes à partir de monoterpènes**



## II.1 Les monoterpènes

### II.1.a- Description systématique

Les terpènes constituent une famille importante de molécules naturelles, relativement simples et très abondantes, ce qui rend leur disponibilité assez aisée [1-3]. Le terme de « terpènes » provient de la turpentine (*Balsamum terebinthinae*) et se réfère aux résines visqueuses et agréablement odorantes qui coulent de l'écorce de certains arbres notamment ceux de la famille des pinacées. L'essence de turpentine, encore nommée thérébenthine, fut utilisée comme diluant dans la peinture à l'huile à partir du XV<sup>ième</sup> siècle. Tous les composés naturels construits à partir d'unités isopréniques (figure 1), et pour la plus grande partie, issus de plantes, sont nommés « terpènes ». A l'heure actuelle, on en décompte environ 30000.

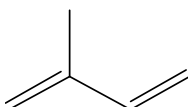
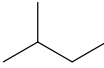
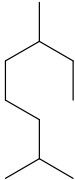
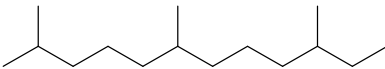
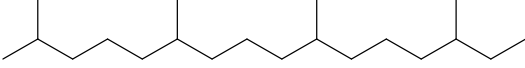


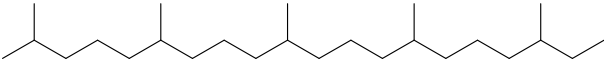
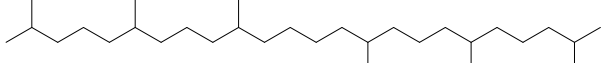
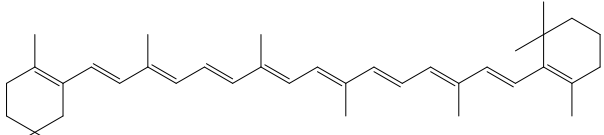
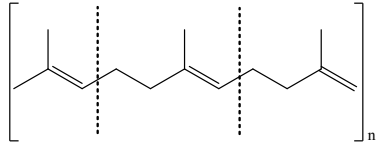
Figure 1 : Représentation de l'isoprène, le 2-méthyl-1,3-butadiène.

Il existe différentes classes de terpènes rangées selon le nombre d'unités isopréniques condensées. Le tableau 1 regroupe ces différentes classes de terpènes.

Classe des terpènes (recensement des molécules) <sup>3</sup>	Nombre d'unités isopréniques	Nombre de carbones	Squelette de base des structures acycliques
Hémiterpènes (50 molécules)	1	C5	 2-méthylbutane
Monoterpènes (1500 molécules)	2	C10	 2,6-diméthyl-octane
Sesquiterpènes (10000 molécules)	3	C15	 2,6,10-triméthyl-dodécane
Diterpènes (5000 molécules)	4	C20	 2,6,10,14-tétraméthyl-hexadécane

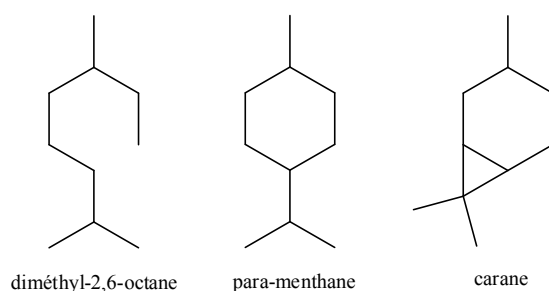
<sup>3</sup> Approximation du nombre de molécules connues fin 2006 pour chaque classe.



Sesterpènes (150 molécules)	5	C <sub>25</sub>	 2,6,10,14,18-pentaméthylsicosane
Triterpènes (5000 molécules)	6	C <sub>30</sub>	 2,6,10,15,19,23-hexaméthyltétracosane
Tétraterpènes (200 molécules)	8	C <sub>40</sub>	 Ψ,Ψ-carotène
Polyterpènes (non renseigné)	n	(C <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>	 <i>trans</i> -polyisoprène (Guttapercha)

**Tableau 1 :** Les différentes classes de terpènes.

La classe des monoterpènes compte seulement deux unités isopréniques conférant à l'ensemble de cette classe une structure en C<sub>10</sub>. Environ 1500 monoterpènes ont été décrits. Ils se divisent en trois sous-classes : acycliques, monocycliques et bicycliques. Trois squelettes de base décrivent chacune d'entre-elles : le diméthyl-2,6-octane pour les monoterpènes acycliques, le para-menthane pour les monoterpènes cycliques, et le carane pour les monoterpènes bicycliques (figure 2).



**Figure 2 :** Squelettes de base des monoterpènes.

Outre ces isomères de position, les monoterpènes peuvent être saturés ou non. En pratique, la communauté des chimistes utilise le terme générique de monoterpènes dans un sens plus large. De nombreux dérivés monoterpéniques fonctionnalisés, répondant selon les recommandations de l'IUPAC au terme de monoterpénoïdes, sont désignés par abus de langage sous le vocable de monoterpènes. Certains d'entre-eux sont des produits oxygénés et

leur structure contient au choix une fonction alcool, aldéhyde, cétone, ester ou encore éther. Par exemple, le nérol contient une fonction alcool primaire, le néral quant à lui est un aldéhyde, l'oxyde de nérol présente une fonction éther, ou encore la (*Z*)-tagétone contient une fonction cétone (figure 3). Tous dérivent du 2,6-diméthyl-octane.

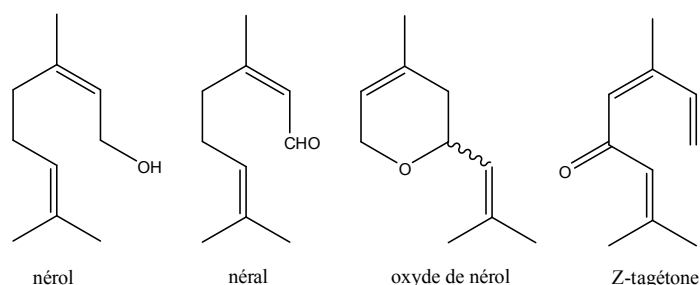


Figure 3 : Exemple de monoterpénoïdes oxygénés.

### II.1.b- Origine naturelle et synthétique des monoterpènes

Les monoterpènes constituent les composants principaux d'un très grand nombre d'huiles essentielles tirées d'inflorescences, de feuilles, de fruits ou même de racines de plantes [4]. Le tableau 2 représente quelques exemples de l'origine naturelle de monoterpènes.

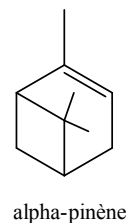
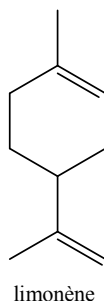
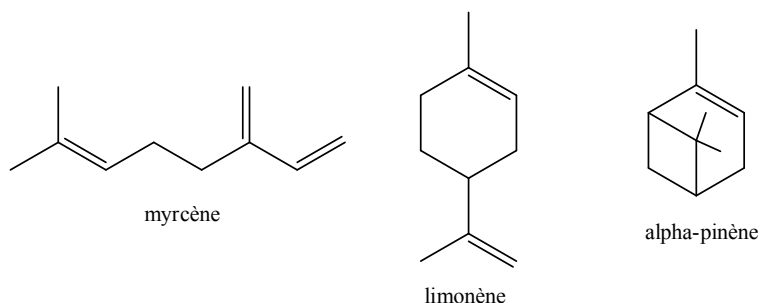
Monoterpènes	Sources principales <sup>4</sup>
Citronellol	Citronnelle : <i>Cymbopogon citratus</i>
Géranol / Nérol	Rose : <i>Rosa species</i> Gingembre : <i>Zingiber officinale</i>
Isopulégol	Menthe à feuille ronde : <i>Mentha rotundifolia</i> Champignon : <i>Ceratocystis coerulea</i>
Linalol	Thym « linalol » : <i>Thymus vulgaris</i> Lavande : <i>Lavandula species</i>
Limonène	Orange : <i>Citrus aurantium</i>
$\alpha$ -pinène	Cyprès : <i>Cupressus sempervirens</i>

Tableau 2 : Origine naturelle de quelques monoterpènes [4].

Leur biosynthèse est effectuée par la plante elle-même et ils appartiennent donc à la catégorie des phyto-composés [5].

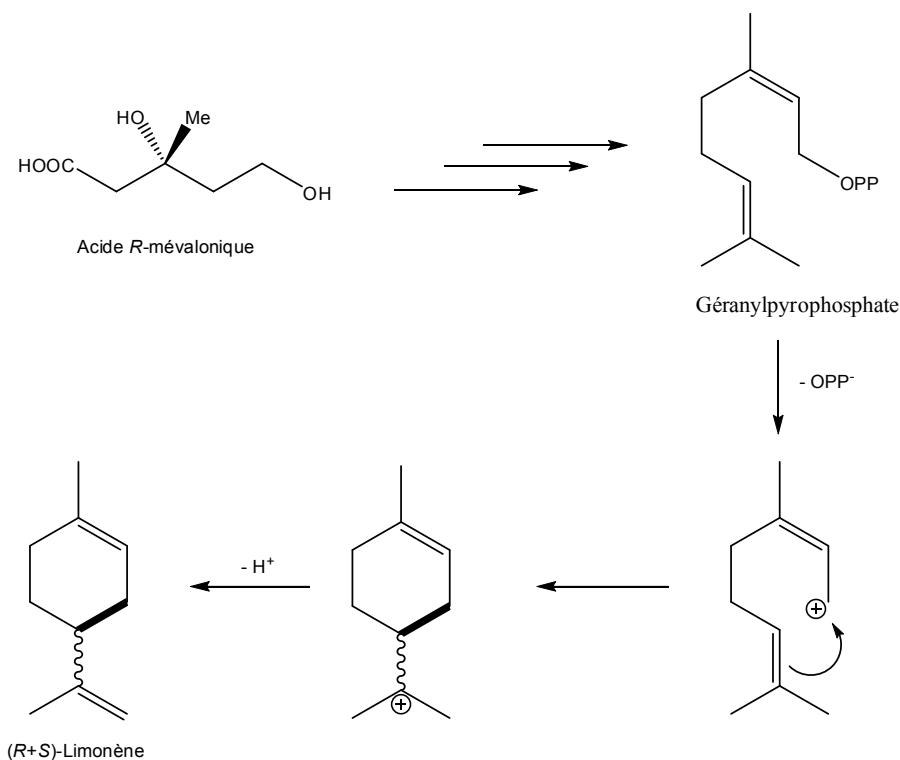
<sup>4</sup> Liste non exhaustive.

La biosynthèse des monoterpènes a pour point de départ l'acide mévalonique qui met en jeu l'enzyme acéto-acétyl CoA-lyase. Après déshydratation, décarbonylation et dimérisation de l'acide, les trois sous-classes de monoterpènes acycliques, cycliques et bicycliques, sont obtenus. On retrouve respectivement, le myrcène, le limonène et l' $\alpha$ -pinène.



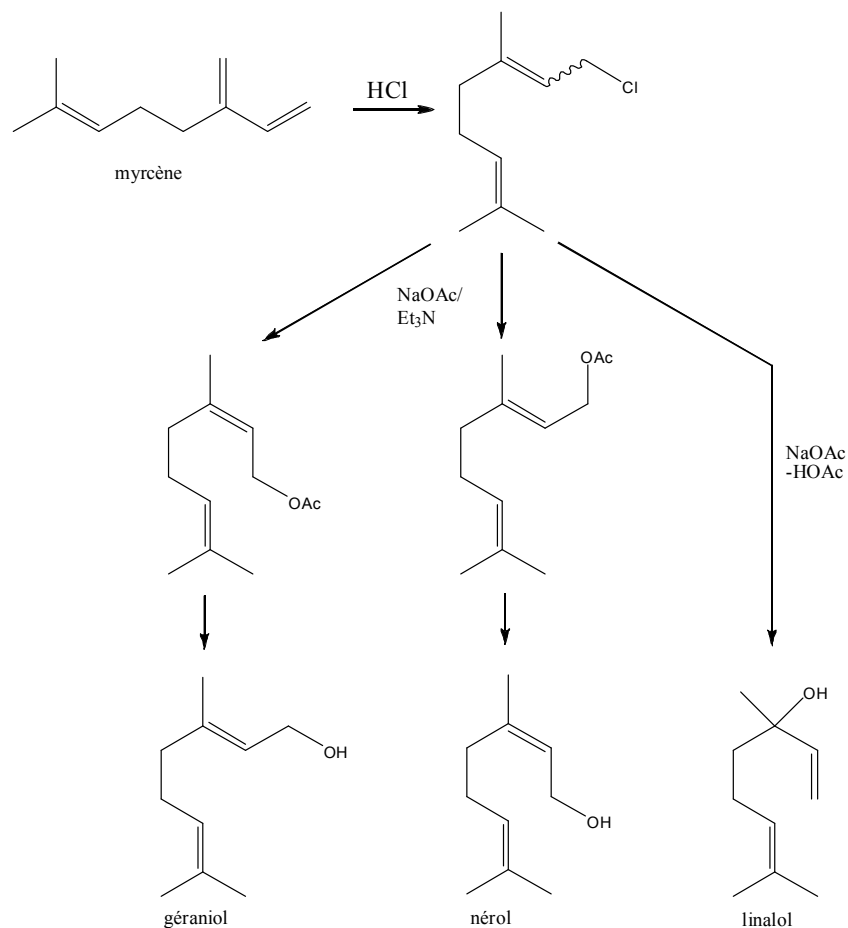
**Figure 4 :** Les représentants des trois sous-classes de monoterpènes (acycliques, cycliques, bicycliques).

Il est à noter que la biosynthèse procédant selon des réactions d'oligomérisation et de polymérisation peut se poursuivre afin de donner d'autres types de terpènes tels que les sesquiterpènes, puis de plus en plus complexes tels que le caoutchouc naturel qui est un polymère issu de cette voie biosynthétique. La biosynthèse des terpènes cycliques et polycycliques implique généralement des carbocations intermédiaires. Cette biosynthèse est surtout décrite dans le cas du limonène, monoterpène le plus répandu. Au cours de cette voie naturelle de synthèse, l'acide mévalonique est transformé en géranylpyrophosphate du fait d'une dimérisation d'un dérivé de l'acide. Le limonène résulte d'un réarrangement des ions carbanium intermédiaires et d'une déshydrogénation. Nous résumons ce processus naturel dans la figure 5.



**Figure 5 :** Biosynthèse du limonène.

L'industrie cosmétique, et plus particulièrement l'industrie de la parfumerie, a recherché dès la fin des années 40 des voies de synthèses économiques des molécules odorantes afin d'être de plus en plus indépendantes du coût de l'extraction des produits naturels [3, 6]. C'est certainement la raison pour laquelle, la chimie des molécules odorantes, dont celle des monoterpènes est mieux connue. De nombreuses synthèses ont été décrites. Ainsi, à partir des monoterpènes insaturés obtenus, le myrcène, le limonène et l' $\alpha$ -pinène, différentes réactions peuvent avoir lieu et offrir une large palette de molécules fonctionnalisées. Le myrcène, suite à différentes étapes successives, peut conduire soit au géraniol, soit au nérol, soit au linalol, comme représenté dans la figure 6 ci-dessous [5].



**Figure 6 :** Synthèse du géranol, du nérol et du linalol à partir du myrcène.

De plus, l' $\alpha$ -pinène peut conduire au citronellol ou à l'isopulégol (figure 7). L'alcool péryllique a pu être synthétisé à partir du limonène (figure 8) [3, 5].

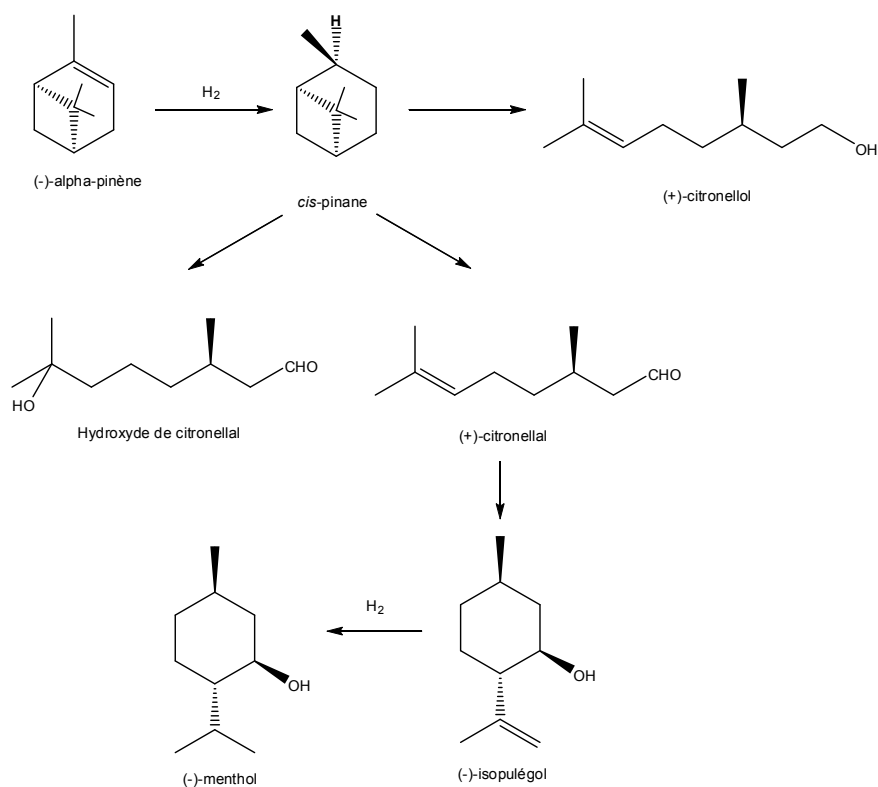


Figure 7 : Chimie de l'(-)- $\alpha$ -pinène.

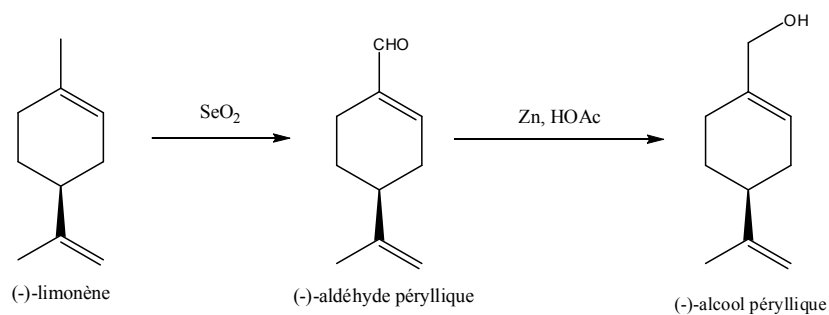


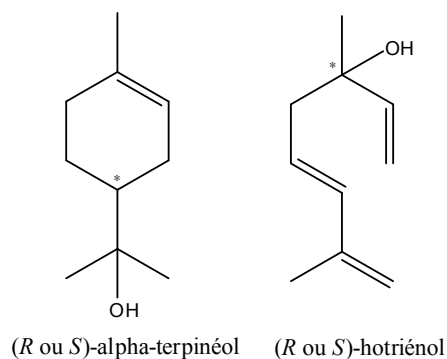
Figure 8 : Synthèse du (-)-alcool péryllique à partir du (-)-limonène.

Ainsi, toute une famille de monoterpènes présentant une fonction alcool est commercialisée à faible coût. Notons que certaines synthèses ont permis de discriminer l'un des deux énantiomères avec l'obtention de monoterpènes chiraux.

Dans la suite du chapitre, notre attention se portera presque exclusivement sur les monoterpènes portant une fonction alcool, nommés monoterpénols.

### II.1.c- Propriétés olfactives et biologiques des monoterpénols

Les monoterpénols ont des propriétés odorantes notables. Par exemple, le géraniol, le nérol, le linalol (schéma 6), le citronellol (schéma 7), ainsi que l' $\alpha$ -terpinéol et le hotriénol (figure 9) représentent les monoterpénols les plus abondants dans le raisin [5].



**Figure 9 :** Exemple de monoterpénols abondants dans le raisin.

Ils confèrent à cette plante les notes aromatiques les plus fortes et participent majoritairement à ses saveurs gustatives et olfactives. Les seuils de perception, chez l'Homme, de ces composés sont en effet assez bas et se situent entre quelques dizaines et quelques centaines de  $\mu\text{g.L}^{-1}$ . Les plus odorants sont le citronellol et le linalol.

Les monoterpénols présentent également des activités biologiques potentielles telles que des activités fongicide, antitumorale ou encore antibactérienne. Ces activités sont abordées plus en détail dans le chapitre V.

### II.1.d- Réactivité des monoterpènes

La valorisation de ces produits naturels, peu onéreux, apparaît tout à fait abordable vu les fonctionnalités qu'ils portent pour réaliser la synthèse de produits possédant une valeur ajoutée attractive. En effet, ces molécules sont intéressantes d'un point de vue structural et stéréochimique. Elles possèdent en effet différents squelettes (figure 4) avec un nombre d'atomes de carbone fixe, et on dénombre souvent un ou plusieurs carbones asymétriques dans leur composition. La réactivité des fonctions portées par les monoterpènes et la potentialité de créer de nouveaux motifs et centres stéréogènes font de cette famille de composés des substrats intéressants pour la préparation de nouvelles molécules. La figure 10 résume les potentialités des monoterpènes.

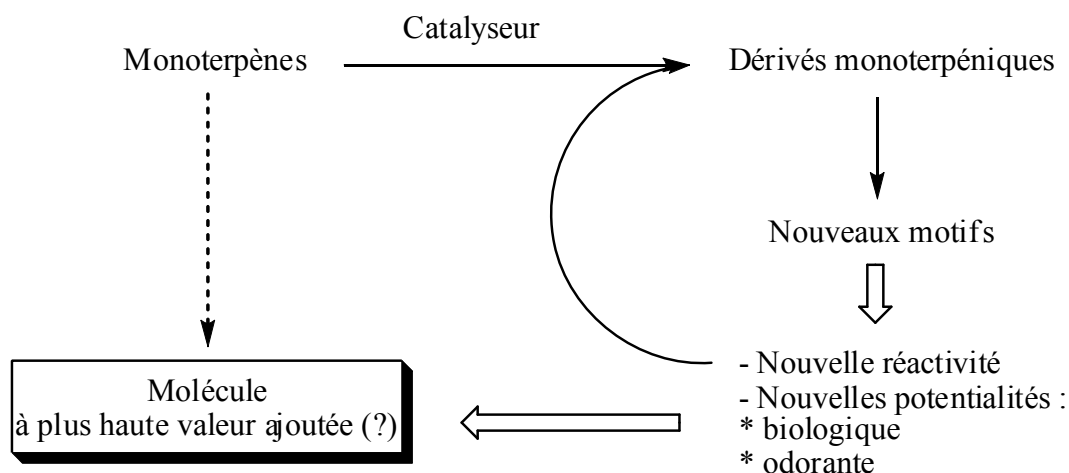
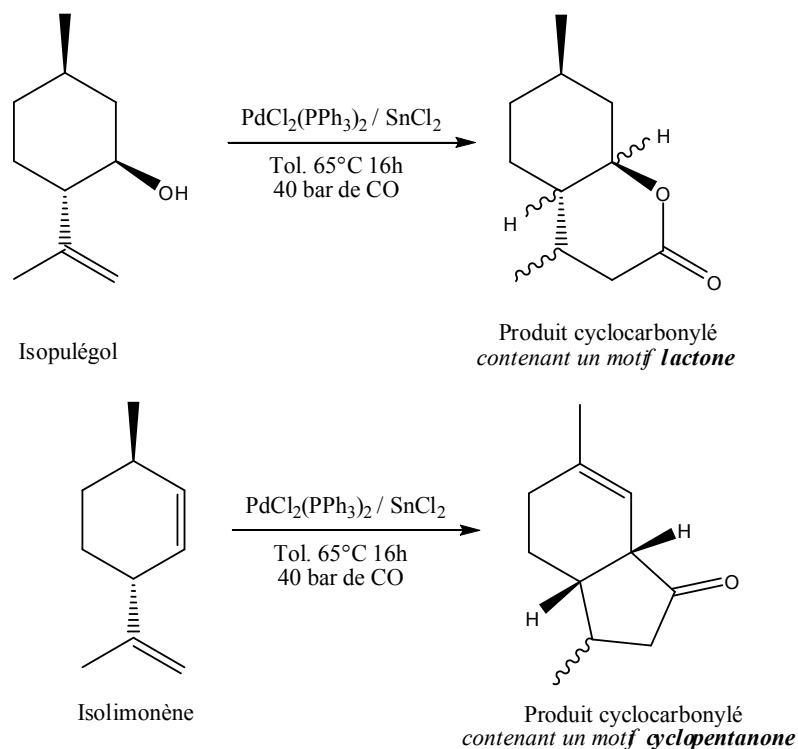


Figure 10 : Principe de la fonctionnalisation de monoterpènes.

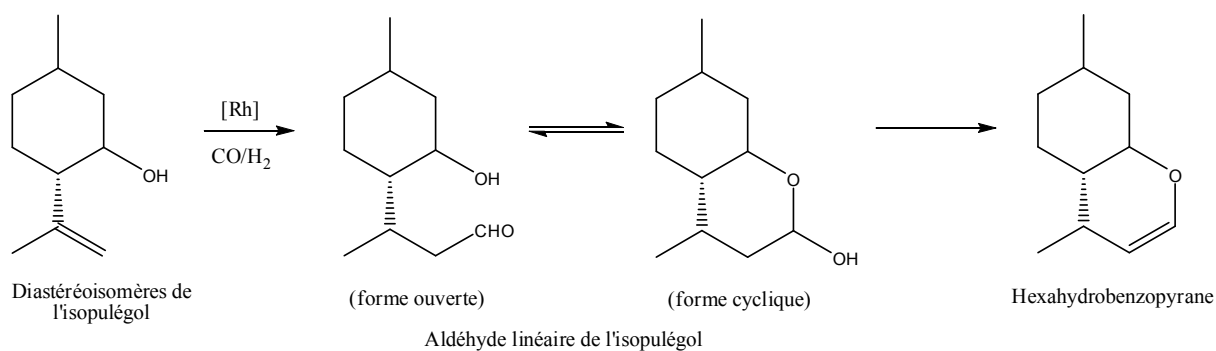
Certaines fonctionnalisations de monoterpènes ont déjà été étudiées. En effet, le laboratoire s'est intéressé aux réactions de cyclocarbonylation en utilisant l'outil de la catalyse de coordination. Les réactions de cyclocarbonylation représentent une stratégie intéressante pour produire des molécules relativement sophistiquées qui peuvent présenter des activités biologiques. Il a ainsi été montré que dans certains cas, il est envisageable de combiner deux étapes successives pour transformer des monoterpènes relativement complexes en produits fonctionnalisés intégrant un motif lactone ou un motif cyclopentanone [7-13]. La figure 11 représente la cyclocarbonylation de l'isopulégol et de l'isolimonène catalysée par un complexe du palladium sous une pression de 40 bar de CO et avec une température de 65°C [7, 8, 11]. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 98 %. D'autres monoterpènes ont pu être à leur tour transformés. En effet, les cyclocarbonylations du dihydromyrcénol [9, 10], du géranol [13], et de l'alcool péryllique [12] ont donné accès à des lactones de différents chaînons.





**Figure 11** : Cyclocarbonylation de l'isopulégol et de l'isolimonène catalysée par un complexe de palladium.

De même, des dérivés de lactol et du benzopyrane à partir de l'isopulégol (figure 12) ont été obtenus par réaction d'hydroformylation en présence de catalyseurs du rhodium tels que  $[\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3/\text{PPh}_3]$  ou  $[\text{Rh}_2(\text{u-StBu})_2(\text{CO})_2]$  [14-18].



**Figure 12** : Synthèse d'un hexahydrobenzopyrane à partir d'un mélange de diastéréoisomères de l'isopulégol.

Au-delà de ces résultats obtenus au laboratoire, nous avons pensé rajouter d'autres groupements fonctionnels sur le squelette des monoterpènes afin d'élargir la réactivité de ces substrats et accéder ainsi à de nouvelles molécules. C'est ainsi que lors d'études précédentes faites au laboratoire, des lactames ont été synthétisés après cyclocarbonylation d'amines allyliques dérivés de monoterpènes [19, 20]. C'est pour élargir cet objectif que nous avons envisagé de condenser un motif alcyne afin d'obtenir des énynes dérivés des monoterpènes. Les énynes sont connus dans la littérature pour leur réactivité et permettent l'accès à la

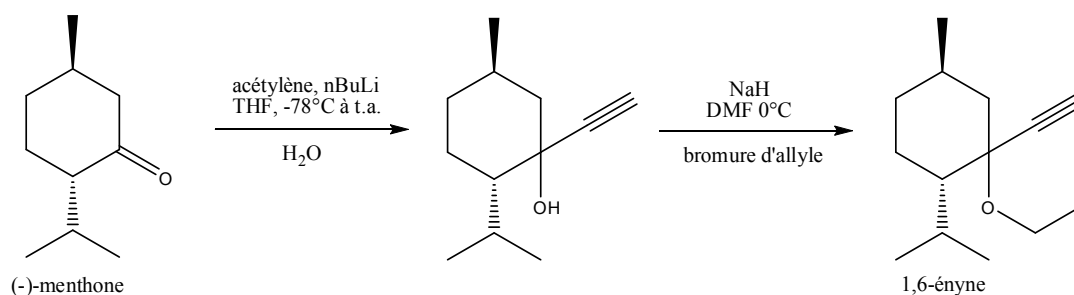
synthèse de molécules bicycliques, décrites dans le chapitre I, tout en respectant le principe d'économie d'atomes.

Nous avons par conséquent synthétisé de nouveaux énynes à partir de monoterpénols, puis dans un second temps ces énynes ont été fonctionnalisés par voie catalytique en présence de complexes de métaux de transition (cf. chapitre III et IV).

## II.2 Synthèse d'énynes

### II.2.a- Etude et principe de la fonctionnalisation

La transformation de dérivés de monoterpènes en énynes a été initiée par l'équipe de C. Bruneau [21]. Dans leur approche, la fonction cétone est le point de départ de la formation de l'ényne. La (-)-menthone réagit avec l'ion acétylure, formé par action du butyllithium sur l'acétylène, pour donner le dérivé alcynique. Cette première réaction a permis un couplage C-C en condensant un bras alcynique sur la cétone. La fonction alcool résultante est attaquée au cours de la seconde étape avec l'hydruire de sodium à 0°C pour former un alcoolate qui réagit ensuite avec le bromure d'allyle ajouté dans le milieu pour donner l'ényne correspondant avec un rendement de 85 %. Ces réactions sont résumées dans la figure 13.



**Figure 13** : Synthèse d'ényne à partir d'un monoterpène contenant une fonction cétone [21].

Il n'existe pas à notre connaissance d'autres types de formation d'énynes à partir de monoterpènes.

Au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés uniquement aux monoterpénols. Deux voies sont alors possibles pour les transformer en énynes.

- i. Synthèse de l'ényne à partir d'une double liaison C=C



Nous avons choisi d'emprunter la voie de la substitution nucléophile qui a déjà permis d'obtenir des énynes oxygénés [23] et dont le mode opératoire est moins coûteux et plus facile à mettre en place.

### II.2.b- Conditions opératoires

#### i. Protocole retenu

Nous avons repris dans un premier temps les conditions décrites par l'équipe de Morimoto [23]. Dans 30 mL de THF fraîchement distillé, 20 mmol de substrat réagissent avec 1,2 équivalents de NaH pendant 30 min. Une fois le dégagement de dihydrogène achevé, 1,05 équivalents de bromure de propargyle sont rajoutés. Le mélange est porté au reflux du THF pendant 3h.

Le schéma général de l'O-alcynylation d'un alcool est donné dans la figure 16.

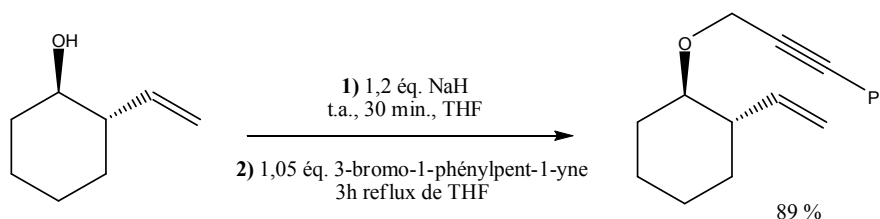


Figure 16 : O-alcynylation d'un dérivé de cyclohexanol [23].

Nous avons travaillé avec deux bromo-alcynes différents afin d'obtenir deux types d'énynes, l'un avec une fonction alcyne terminal en utilisant le bromure de propargyle, l'autre avec un alcyne interne substitué par un groupement éthyle en position terminale avec le bromopent-2-yne. Ainsi, la réaction d'O-alcynylation des monoterpénols sélectionnés va donner accès à une nouvelle famille d'1,6-énynes et d'1,7-énynes oxygénés.

#### ii. Optimisation

Le protocole a été optimisé au cours des synthèses successives des énynes, en modifiant les paramètres utilisés lors des premiers greffages effectués sur l'isopulégol (ISO) et le géraniol (GER) (tableau 3<sup>5</sup>). L'augmentation de la durée du reflux à 4h permet d'augmenter les rendements. Ces derniers varient de 33 % à 60 %, et de 60 à 84 % respectivement (essais 1,2 et essais 7,8). En revanche, des essais ont montré que, dès la 5<sup>ème</sup> heure de réaction le

<sup>5</sup> Les essais reportés dans le tableau 3 ont été conduits dans le THF comme solvant.

rendement chute par dégradation du produit. Ce paramètre a donc été maintenu à 4h par la suite.

L'augmentation à 2 équivalents de NaH a été également favorable. En effet, au cours du greffage de l'isopulégol, la modification de ce paramètre a permis de passer d'un rendement de 33 % à 86 % (essais E2 et E3). Quelques tentatives, non reportées dans le tableau 3, passant à 4 éq. de NaH n'ont pas permis d'améliorer significativement le rendement. Cette première étape de la formation de l'alcoolate nous a paru être aussi un facteur limitant dans le rendement final. Aussi, la durée de cette réaction a-t-elle été considérablement augmentée passant de 30 mn à une nuit. Mais le rendement n'évolue que de 33 % à 47 % (essais E1 et E7). De plus, la température de réaction a été réglée à 40°C afin de favoriser l'attaque de l'hydrure, mais là aussi le rendement n'est augmenté modestement que de 51 à 60 % (essais E6 et E7).

Essai	Substrat	Formation de l'alcoolate			SN			Produit $\eta^6$
		NaH	$\theta$	Tps	Halogéno-alcyne	$\theta$	Tps	
E1	ISO (Conditions de « Morimoto »)	1,2 éq.	t.a.	30 mn	1,05	reflux de THF	3h	ISO-C3 33 %
E2	ISO	1,2 éq.	t.a.	30 mn	1,05 éq.	reflux de THF	4h	ISO-C3 60 %
E3	ISO	2 éq.	t.a.	30 mn	1,05 éq.	reflux de THF	4h	ISO-C3 86 %
E4	ISO	2 éq.	t.a.	30 mn	1,05 éq.	t.a.	4h	ISO-C3 5 %
E5	ISO	1,2 éq.	t.a.	une nuit	1,05 éq.	reflux de THF	3h	ISO-C3 47 %
E6	GER	2 éq.	t.a.	une nuit	1,05 éq.	reflux de THF	3h	GER-C3 51 %
E7	GER	2 éq.	40°C	une nuit	1,05 éq.	reflux de THF	3h	GER-C3 60 %
E8	GER	2 éq.	40°C	une nuit	1,05 éq.	reflux de THF	4h	GER-C3 84 %

**Tableau 3** : Exemple des variations des paramètres lors de greffage.

Le remplacement du solvant THF par le toluène a été défavorable et a été écarté. Ces conditions optimisées ont été appliquées aussi bien pour les greffages d'alcyne terminal que d'alcyne interne.

### iii. Conditions opératoires finales

Les conditions opératoires retenues se décrivent de la façon suivante:

<sup>6</sup>  $\eta$  représente le rendement en produit isolé.

20 mmol de substrat, 2 éq. de NaH lavé avec 30 mL d'hexane, 30 mL de THF fraîchement distillé, la température de déprotonation est maintenue à 40°C pendant une nuit, et la température de substitution au reflux du THF pendant 4h sous atmosphère de N<sub>2</sub> en présence de 1,2 éq. de bromure de propargyle.

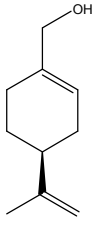
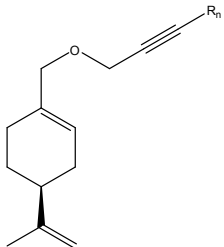
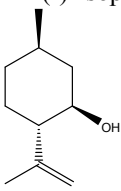
#### iv. Purification

La solution brute en fin de réaction est neutralisée par addition d'eau. La solution biphasique est soumise à une extraction liquide-liquide en présence d'éther diéthylique. La phase organique récupérée et séchée est passée sur colonne de silice après évaporation du solvant. Le traitement de la solution brute et de la purification sont décrites en détails dans la partie expérimentale.

### II.2.c Résultats

Les résultats cités dans le tableau 4 sont issus de réactions conduites dans les conditions optimales précédemment décrites. Les rendements sont exprimés en fonction de la quantité obtenue en produit purifié. L'ensemble des énynes synthétisés a été caractérisé par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. La description de ces analyses est reportée dans la partie expérimentale.

Pour une facilité de lecture, nous avons nommé les différents énynes obtenus avec l'abréviation du monoterpène suivie du nombre de carbones de l'alcyne greffé, C3 pour l'alcyne terminal et C5 pour l'alcyne interne. Ainsi, par exemple, l'ényne issu de l'isopulégol est nommé soit ISO-C3 soit ISO-C5.

Substrat	Enyne correspondant	η
(-)-Alcool péryllique  <chem>C10H16O1</chem>	(1,6-ényne)  R <sub>1</sub> =H : <b>PER-C3</b> <chem>C13H18O1</chem> R <sub>2</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> : <b>PER-C5</b> <chem>C15H22O1</chem>	PER-C3 = <b>99 %</b> PER-C5 = <b>85 %</b>
(-)-Isopulégol  <chem>C10H18O1</chem>	(1,7-ényne) R <sub>1</sub> =H : <b>ISO-C3</b> <chem>C13H20O1</chem> R <sub>2</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> : <b>ISO-C5</b> <chem>C15H24O1</chem>	ISO-C3 = <b>86 %</b> ISO-C5 = <b>72 %</b>

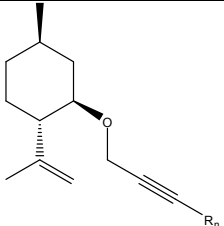
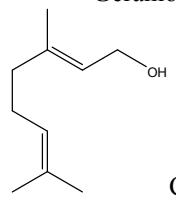
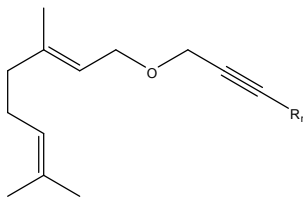
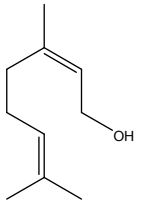
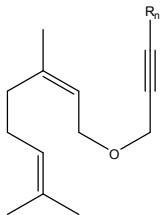
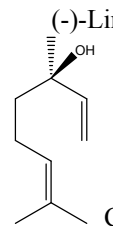
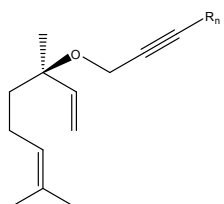
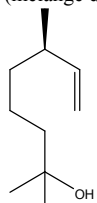
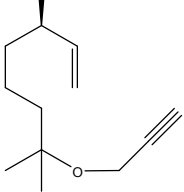
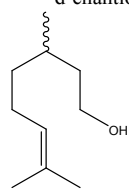
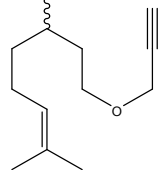
			
<p>Géraniol</p>  <p><math>C_{10}H_{18}O_1</math></p>	<p><math>R_1=H</math> : <b>GER-C3</b> <math>C_{13}H_{20}O_1</math></p> <p><math>R_2=C_2H_5</math> : <b>GER-C5</b> <math>C_{15}H_{24}O_1</math></p>	<p>(1,6-ényne)</p> 	<p>GER-C3 = <b>84 %</b></p> <p>GER-C5 = <b>82 %</b></p>
<p>Nérol</p>  <p><math>C_{10}H_{18}O_1</math></p>	<p><math>R_1=H</math> : <b>NER-C3</b> <math>C_{13}H_{20}O_1</math></p> <p><math>R_2=C_2H_5</math> : <b>NER-C5</b> <math>C_{15}H_{24}O_1</math></p>	<p>(1,6-ényne)</p> 	<p>NER-C3 = <b>62 %</b></p> <p>NER-C5 = <b>47 %</b></p>
<p>(-)-Linalol</p>  <p><math>C_{10}H_{18}O_1</math></p>	<p><math>R_1=H</math> : <b>LIN-C3</b> <math>C_{13}H_{20}O_1</math></p> <p><math>R_2=C_2H_5</math> : <b>LIN-C5</b> <math>C_{15}H_{24}O_1</math></p>	<p>(1,6-ényne)</p> 	<p>LIN-C3 = <b>35 %</b></p> <p>LIN-C5 &lt; <b>10 %</b></p>
<p>Dihydromyrcénol (mélange d'énantiomères)</p>  <p><math>C_{10}H_{20}O_1</math></p>	<p><b>DHM-C3</b> <math>C_{13}H_{22}O_1</math></p>	<p>(1,10-ényne)</p> 	<p><b>60 %</b></p>
<p>Citronellol (mélange d'énantiomères)</p>  <p><math>C_{10}H_{20}O_1</math></p>	<p><b>CIT-C3</b> <math>C_{13}H_{22}O_1</math></p>	<p>(1,10-ényne)</p> 	<p><b>15 %</b></p>

Tableau 4 : O-alcynlation de 7 monoterpénols.

A la lecture des résultats que nous avons obtenus nous pouvons constater que les meilleures performances sont obtenues pour les deux monoterpènes cycliques, l'alcool péryllique et l'isopulégol, ainsi que pour le géraniol qui est, lui, acyclique. Les rendements vont de 72 à

99%. Nous pouvons aussi noter que le géraniol est le seul à présenter une réactivité comparable quelle que soit la nature de l'alcyne, 84 % et 82 % pour GER-C3 et GER-C5 respectivement. Quant au nérol, qui est un isomère de configuration du géraniol, les rendements sont inférieurs comparés à ceux du géraniol puisqu'ils ne dépassent pas 62 % dans le cas du NER-C3.

La nature de l'alcool joue un rôle dans ce type de réaction. En effet, le linalol et le dihydromyrcénol qui ont une fonction alcool tertiaire présentent des rendements modestes, 60% pour DHM-C3, voire faibles comme dans le cas du linalol : 35% pour LIN-C3 et 10% pour LIN-C5. Ceci peut s'expliquer par l'encombrement de la fonction hydroxyle.

Un résultat plus surprenant est celui obtenu avec le citronellol, monoterpène acyclique avec une fonction alcool primaire comme le géraniol et le nérol, dont le rendement ne dépasse pas 15%. Il est délicat de corréliser cette faible réactivité à la structure, de sorte que d'autres essais pourraient être utiles à une meilleure appréhension.

## **II. Conclusion**

En conclusion nous retiendrons que nous sommes parvenus à synthétiser de nouveaux énynes dérivés de monoterpénols par réaction d'O-alcynylation. Les rendements sont satisfaisants et varient selon les substrats utilisés. Il faut noter de plus que nous disposons de familles d'énynes de chaînes différentes telles que des 1,6-énynes avec GER-C3, GER-C5, PER-C3, PER-C5, LIN-C3 et LIN-C5, des 1,7-énynes avec ISO-C3, ISO-C5 et des 1,10-énynes avec DHM-C3 et CIT-C3. Ce panel d'énynes offre une assez grande variété de substrats qui peut être ainsi examiné dans la réaction de Pauson-Khand et de cycloisomérisation qui vont être décrites dans les chapitres suivants.



## Bibliographie du chapitre II :

- [1]. Breitmaier, E., *Terpenes*. Weinheim : Wiley-VCH: **2006**.
- [2]. Sukh Dev; Anubhav P.S. Narula; Yadav, J. S., *CRC Handbook of terpenoids - Monoterpenoids*. Boca Raton, FL : CRC Press, : **1982**.
- [3]. Teisseire, P. J., *Chimie des substances odorantes*. Paris : Technique et Documentation - Lavoisier: **1991**.
- [4]. Willem, J.-P., *Les huiles essentielles*. Aux éditions du Dauphin: **2002**.
- [5]. Erman, W. F., *Chemistry of the monoterpenes*. New-York : M. Dekker: New-York, **1985**; Vol. 1.
- [6]. Teisseire, P., *L'actualité chimique* **1977**, 9, 9.
- [7]. Lacaze-Dufaure, C.; Lenoble, G.; Urrutigoity, M.; Gorrichon, J. P.; Mijoule, C.; Kalck, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, (2), 185-187.
- [8]. Lenoble, G.; Naigre, R.; Chenal, T.; Urrutigoity, M.; Daran, J.-C.; Kalck, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, (5), 929-936.
- [9]. Lenoble, G.; Urrutigoity, M.; Kalck, P., *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, (22), 3697-3700.
- [10]. Lenoble, G.; Urrutigoity, M.; Kalck, P., *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, 643-644, 12-18.
- [11]. Lenoble, G.; Lacaze-Dufaure, C.; Urrutigoity, M.; Mijoule, C.; Kalck, P., *European Journal of Inorganic Chemistry* **2004**, (4), 791-797.
- [12]. Nguyen, D. H. Mise en évidence de la voie palladium-hydrure dans les réactions d'alcoycarbonylation et cyclocarbonylation de monoterpènes. Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, **2004**.
- [13]. Nguyen, D. H.; Hebrard, F.; Duran, J.; Polo, A.; Urrutigoity, M.; Kalck, P., *Applied Organometallic Chemistry* **2005**, 19, (1), 30-34.
- [14]. P. Hong; Sonogashira, K.; Hagihara, N., *Tetrahedron Letters* **1970**, 11, (19), 16-331636.
- [15]. Sirol, S.; Kalck, P., *New Journal of Chemistry* **1997**, 21, (10), 1129-1137.
- [16]. Ciprès, I.; Kalck, P.; Park, D. C.; Serein-Spirau, F., *Journal of molecular catalysis* **1991**, 66, 399.
- [17]. Sirol, S.; Kalck, P., *New journal of chemistry* **1997**, 21, 1129.
- [18]. Kalck, P.; Dessoudeix, M.; Schwartz, S., *Journal of Molecular Catalysis*, **1999**, 143, 41.

- [19]. Nguyen, D. H.; Urrutigoity, M.; Fihri, A.; Hierso, J.-C.; Meunier, P.; Kalck, P., *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, 20, (12), 845-850.
- [20]. Fihri, A.; Hierso, J.-C.; Vion, A.; Nguyen, D. H.; Urrutigoity, M.; Kalck, P.; Amardeil, R.; Meunier, P., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, (9), 1198-1202.
- [21]. Le Notre, J.; Martinez, A. A.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C., *Tetrahedron* **2003**, 59, (47), 9425-9432.
- [22]. Janardhanam, S.; Shanmugam, P.; Rajagopalan, K., *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, (27), 7782-8.
- [23]. Morimoto, T.; Fuji, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K., *Journal Of The American Chemical Society* **2002**, 124, (15), 3806-3807.

## Chapitre II

---

### *Synthèses d'énynes à partir de monoterpénols*

## **Chapitre III**

# **Cyclocarbonylation**



## **Introduction**

Une nouvelle famille d'énynes a pu être synthétisée. Nous avons souhaité engager ces énynes dans des réactions de cyclocarbonylation qui sont maîtrisées au sein du laboratoire et qui avaient déjà été menées sur des monoterpènes. Ce type de fonctionnalisation appliquée aux énynes correspond à la réaction de Pauson-Khand et permet d'obtenir un dérivé au motif cyclopenténone en intégrant un synthon CO (cf. chapitre I).

Après une étude bibliographique portant sur la réactivité d'énynes oxygénés, nous présentons les réactions de Pauson-Khand menées au cours de nos travaux sur une partie de nos énynes. Des complexes du rhodium puis du cobalt ont été utilisés.

### **III.1 Réaction de Pauson-Khand sur 1,6-énynes oxygénés : analyse bibliographique**

Choisir la meilleure approche pour réaliser des réactions de Pauson-Khand, PKR, avec succès n'est pas chose aisée. La multiplication des paramètres inhérents à la réaction ne facilite pas la compréhension globale et la prédiction de la réaction. Les substitutions de l'ényne oxygéné, la nature des systèmes catalytiques et des conditions employées sont en effet autant de paramètres que nous avons essayé d'apprécier.

#### *Influence des substitutions de l'ényne*

##### Substitutions à proximité de l'alcène

L'encombrement stérique des alcènes a un rôle important à jouer, mais il n'est pas le seul. Ainsi, les substitutions en positions  $\alpha$  et  $\beta$  de l'oléfine jouent elles aussi un rôle prépondérant dans les PKR. En effet, un groupe électroattracteur agissant sur la double liaison et diminuant son pouvoir nucléophile, sera néfaste sur la réactivité. Dans ce dernier cas, le chemin réactionnel suivi pourrait ne pas emprunter la voie de la cyclocarbonylation.

##### Substitutions à proximité de l'alcyne

En regard de la réactivité des alcènes, les alcynes acceptent plus de diversité. En version intermoléculaire, les alcynes terminaux sont un peu plus efficaces que les disubstitués, mais c'est principalement l'encombrement stérique qui joue un rôle prédominant. Comme attendu,

les substituants les plus encombrants diminuent sensiblement la réactivité [1]. A l'opposé, en version intramoléculaire, les alcynes terminaux sont les moins réactifs. La substitution de l'alcyne par un groupe phényle conduit de façon générale à de meilleurs résultats. Des exceptions existent, puisque les PKR d'énynes oxygénés contenant un alcyne terminal sont plus favorables en utilisant des complexes du cobalt ou du rhodium plutôt que du titane. Les énynes oxygénés contenant un alcyne interne se cyclisent plus facilement avec des complexes du rhodium et du titane qu'avec des complexes du cobalt, du ruthénium ou de l'iridium. De façon générale, les fonctions polaires sont mieux supportées par le cobalt et le rhodium que par les complexes du titane [2].

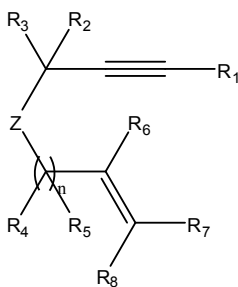
#### *Influence du complexe métallique utilisé*

Les complexes de cobalt sont sensibles, notamment à l'air et à la température. Leur instabilité les rend difficiles à manipuler. De plus, les conditions opératoires sont bien souvent drastiques en présence de cobalt et la PKR s'effectue bien souvent en deux étapes successives, la complexation puis la cyclocarbonylation, ce qui augmente le temps de réaction. A l'inverse, les dimères du rhodium, bien plus stables que les complexes de cobalt, sont apparus efficaces en PKR et ont requis des conditions plus douces. Ils apparaissent en définitive comme de bons candidats pour effectuer la PKR d'énynes.

#### *Réactivité connue d'1,6-énynes oxygénés en cPKR au rhodium*

Avant d'initier nos travaux, nous avons étudié les PKR réalisées avec un complexe du rhodium d'1,6-énynes oxygénés décrites dans la bibliographie afin de mettre à jour les conditions les plus optimisées. Il existe en réalité assez peu d'exemples d'1,6-énynes oxygénés en comparaison de l'ensemble des réactions, tous énynes confondus. A l'heure actuelle quelques études sont rapportées dans la littérature.

Le tableau 1 synthétise les meilleurs résultats des différentes démarches entreprises décrites dans ces publications. Les structures des énynes engagés dans des cPKR de rhodium sont décrites selon la nomenclature des substitutions présentées en figure 1.



**Figure 1** : Représentation générale d'un ényne avec la nomenclature de ses substituants.

Les conditions opératoires, la source de CO, ainsi que les rendements en produits cyclocarbonylés sont détaillés. Pour cette analyse nous nous sommes intéressés exclusivement au rendement en motif cyclopenténone. L'aspect stéréochimique n'a pas été abordé.

Il existe au final peu d'exemples comparables tant les paramètres divergent d'un essai à l'autre. Bien souvent ces essais s'inscrivent dans une série où sont inclus des énynes non oxygénés. Et la focalisation sur ces derniers apporte un ensemble de conditions hétéroclites. Cependant, plusieurs éléments peuvent retenir notre attention. L'efficacité des PKR est très relative puisque les rendements s'étendent de 40 % à 94 %.

Concernant le catalyseur il est introduit en quantité catalytique de 2 à 5 %mol, et que ce soit en présence de ligands ou de promoteurs, de nombreuses variantes du système catalytique se sont révélées efficaces, sans que s'impose un choix privilégié. Le CO utilisé est apporté soit par une atmosphère de CO soit par un aldéhyde dilué ou non dans un tiers solvant. D'excellents résultats sont obtenus en présence d'aldéhyde, sans privilégier l'un d'entre eux. Mais les PKR sous une atmosphère de CO offrent elles aussi des rendements comparables. Il n'y a pas lieu de discriminer l'une de ces deux approches. Les températures employées sont assez élevées dans l'ensemble, allant de 90 °C dans du THF à 130°C dans du dibutyléther. Les temps de réaction se répartissent de façon générale de quelques minutes à 36h, la majorité se concentrant dans un créneau de 2h à 5h de manipulation.

Le choix du solvant parmi ceux cités dans le tableau n'est pas un facteur prépondérant. Il n'apparaît pas de corrélation entre la nature du solvant et l'efficacité de la réaction.

Concernant la structure, l'alcyne est dans tous les cas interne, et la plupart du temps substitué par un groupement phényle. Lorsque cette substitution est un méthyle ou butyle, les essais correspondants se retrouvent avec des rendements globalement plus faibles. Les autres substitutions sont peu représentatives. La présence d'un phényle en position terminale de



l'alcyne n'est pas un facteur limitant. C'est véritablement le seul élément clair qui puisse être dégagé en ce qui concerne le rapport structure-activité. Peu d'éléments donc peuvent être transposables avec notre série d'énynes qui présente un alcyne uniquement terminal et dont l'alcène est encombré.

Réf.	1,6-ényne oxygéné (Z=O)						Paramètres de la réaction PKR						Rdt	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>4/5</sub>	Catalyseur	Ligand	Promoteurs ou additifs	Solvant	θ	Tps		Pco ou source du CO
[3]	Ph	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	Dppp 10%	TPPTS 10% ; SDS ; eau		100°C	2-5h	formaldéhyde 10-100éq	94 %
[3]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	Dppp 10%	TPPTS 10% ; SDS ; eau		100°C	2-5h	formaldéhyde 10-100éq	94 %
[4]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 3%mol	(S)-P-Phos 6%		eau	100°C	36h	cinnamaldéhyde 20éq	49-93 %
[5]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 2%mol			diButylEther	130°C	18h	1 atm. CO	89 %
[5]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 2%mol			xylène	130°C	18h	1 atm. CO	88 %
[6]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 6%	AgOTf 12%	THF	90°C	3-5h	1 atm. CO	88 %
[3]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	Dppp 10%	TPPTS 10% ; SDS ; eau		100°C	2-5h	formaldéhyde 10-100éq	87 %
[7]	pMeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%		pas de solvant	120°C	6h	cinnamaldéhyde 20éq	86 %
[7]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	Rh(dppp) <sub>2</sub> Cl 5%mol			xylène	120°C	5h	1 atm. CO	85 %
[8]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> )	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 5%mol	BINAP 10%		THF	120°C	4h	cinnamaldéhyde 20éq	84 %
[7]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	Rh(dppp) <sub>2</sub> Cl 5%mol			pas de solvant	120°C	3h	cinnamaldéhyde 1,2 éq	83 %
[5]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	t-[RhCl(CO)(dppb)] <sub>2</sub> 2,5%mol			toluène	110°C	24h	1 atm. CO	82 %
[7]	pClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%		pas de solvant	120°C	9h	cinnamaldéhyde 20éq	82 %
[3]	Bu	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	Dppp 10%	TPPTS 10% ; SDS ; eau		100°C	2-5h	formaldéhyde 10-100éq	81 %
[7]	Ph	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub>	Rh(dppp) <sub>2</sub> Cl 5%mol			pas de solvant	120°C	24h	cinnamaldéhyde 1,2 éq	78 %
[9]	Bu	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%	TPPTS (10%) ; SDS ; eau		100°C	3h	formaldéhyde 10-20éq	75 %
[9]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%	TPPTS (10%) ; SDS ; eau		100°C	5h	formaldéhyde 10-20éq	73 %
[7]	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%		pas de solvant	120°C	2h	cinnamaldéhyde 20éq	72 %
[10]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	SiPhos 13%	AgSbF <sub>6</sub> 12%	toluène	120°C	2,5h	1 atm. CO	68 %
[8]	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> )	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%		THF	120	2h	cinnamaldéhyde 20éq	65 %
[9]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	Rh(cod)Cl <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%	TPPTS (10%) ; SDS ; eau		100	1h	formaldéhyde 10-20éq	61 %
[5]	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	t-[RhCl(CO)(dppb)] <sub>2</sub> 2,5%mol			toluene	110	24h	1 atm. CO	60 %
[6]	Bu	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 6%	AgOTf 12%	THF	90	3-5h	1 atm. CO	60 %
[8]	Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> )	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 9%	AgOTf 12%	THF	90	2,5h	1 atm. CO	60 %
[8]	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> )	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 9%	AgOTf 12%	THF	90	6mn	1 atm. CO	51 %
[7]	Ph	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	BINAP 10%		pas de solvant	120	18h	cinnamaldéhyde 20éq	41 %
[6]	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 6%	AgOTf 12%	THF	90	3-5h	1 atm. CO	40 %
[11]	p-Me-Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> 5%mol	(S)-BisbenzodioxanPhos			100°C	36h	cinnamaldéhyde	83 %
[12]	4-CF <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> 3%mol	BINAP 9%	AgOTf 12%	THF	80°C	1h	1 atm. CO	82 %

Tableau 5 : Etude comparative de la réactivité des 1,6-énynes oxygénés engagés en PKR.

## **III.2 cPKR avec des complexes de Rh**

A partir des données bibliographiques, et suite aux premières synthèses d'énynes dérivés de monoterpènes, nous avons engagé l'ISO-C3 dans des PKR au rhodium. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'isopulégol avait déjà pu être cyclocarbonylé avec des complexes du palladium et son dérivé ényne permettait de continuer les fonctionnalisations sur cette famille moléculaire. Le choix d'un catalyseur au rhodium offrait des perspectives intéressantes.

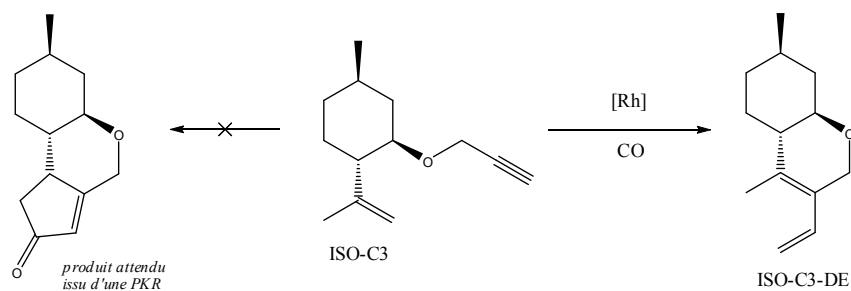
### *III.2.1 Conditions opératoires*

Les conditions retenues pour initier une cPKR au rhodium à partir de l'ISO-C3 sont des conditions standards relevées dans le tableau 1. Ainsi, nous avons décidé de nous placer en présence de toluène à reflux de solvant et sous 1 atm. de CO.

Nous avons synthétisé deux dimères du rhodium : l'un à pont chlore,  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ , et l'autre à pont iode,  $[\text{RhI}(\text{CO})_2]_2$ , afin de juger la différence de réactivité et l'influence du catalyseur. Les synthèses de ces deux complexes sont décrites dans la partie expérimentale du mémoire.

### *III.2.2 Réactivité du 1,7-ényne ISO-C3 en cPKR au rhodium*

Les premiers essais aux complexes du rhodium n'ont pas permis d'avoir la cPKR attendue et son produit cyclocarbonylé, même sous forme de trace. Les différents essais ont en effet conduit à des produits cycloisomérisés et ce, quel que soit le dimère du rhodium utilisé. Tous deux conduisent aux mêmes produits démontrant que la nature du pont du dimère, chloré ou iodé, n'a pas d'influence ici. La figure 2 résume les réactions observées.



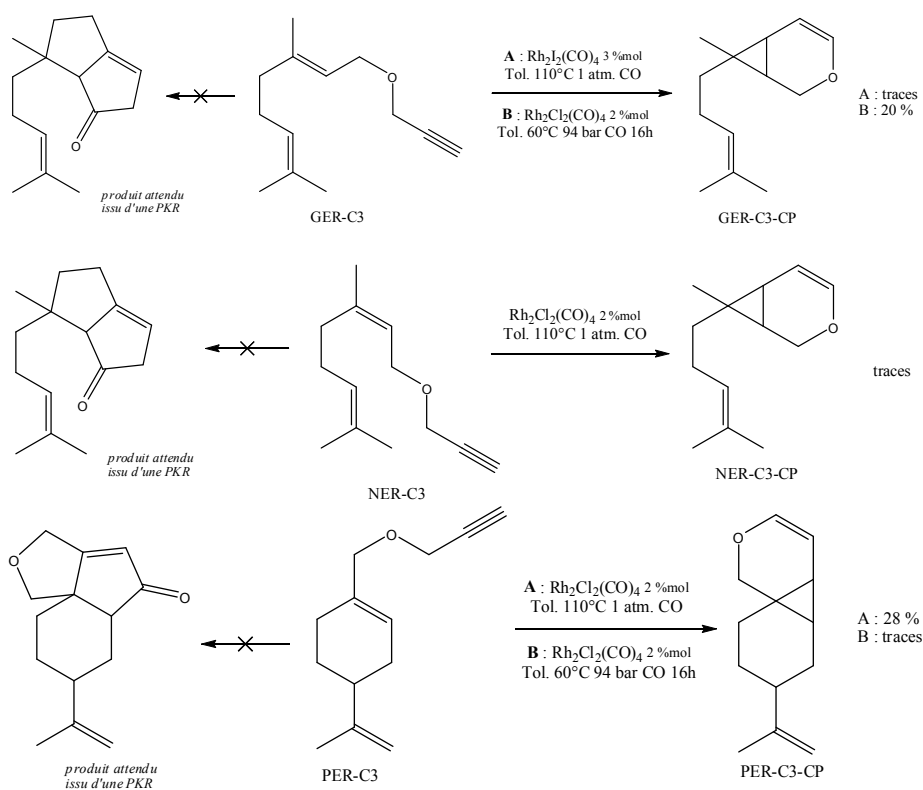
[Rh]	CO	$\eta$
$[\text{RhI}(\text{CO})_2]_2$ 3%mol	1 bar	30 %
$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ 3%mol	1 bar	7 %
$[\text{RhI}(\text{CO})_2]_2$ 3%mol	90 bar	pas de réaction

**Figure 2 :** Réactivité observée de l'ISO-C3 dans des conditions de cPKR à l'aide de dimères carbonyles du rhodium.

Des conditions plus poussées ont été envisagées afin d'obtenir la cyclocarbonylation. Des essais en autoclave sous une forte pression de CO ont été menés mais sans résultat probant.

### III.2.3 Réactivité d'1,6-éynes en cPKR au rhodium

GER-C3, NER-C3 et PER-C3 ont aussi été engagés dans ces conditions. Dans toutes ces expériences aucune cyclocarbonylation n'a été induite (figure 3).



**Figure 3 :** Réactivité observée de GER-C3, NER-C3 et PER-C3 dans des conditions de cPKR à l'aide de dimères de rhodium.

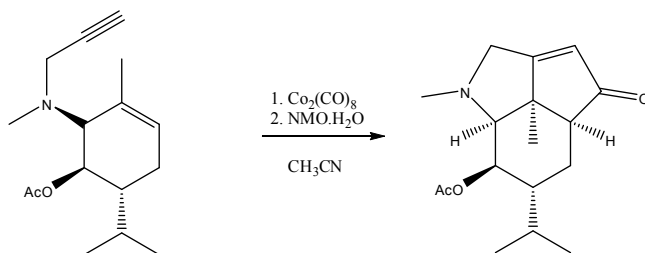
A notre connaissance, nous sommes en présence du premier exemple de cycloisomérisation d'énynes catalysée par des complexes du rhodium. Le chapitre IV détaille l'étude des cycloisomérisations de notre panel d'énynes. Sans succès en cPKR au rhodium, nous avons décidé d'investir l'approche classique des PKR et d'utiliser le complexe du cobalt.

## III.2 sPKR avec un complexe de cobalt

### *III.2.1 Choix du protocole*

Comme nous l'avons déjà expliqué, il n'existe pas de corrélation rigoureuse entre le mode opératoire à sélectionner et la nature du substrat engagé dans la réaction. Ainsi, nous avons choisi un protocole qui a permis d'obtenir d'excellents résultats sur un substrat de structure voisine aux nôtres. L'équipe de Zard a réalisé, comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse totale de la (-)-dendrobine [13] en utilisant une sPKR sur un ényne proche de PER-

C3 (figure 4). Parmi les différences structurales, nous pouvons relever la nature du pont qui est oxygéné dans le cas de PER-C3, et aminé lors de la synthèse de la (-)-dendrobine.



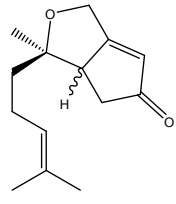
**Figure 4** : Etapes intermédiaires dans la synthèse totale de (-)-dendrobine proposée par l'équipe de Zard [13].

Zard a choisi d'utiliser la NMO comme promoteur et se place en condition stœchiométrique (1,2 éq.). La sPKR est réalisée en deux étapes. La première étape correspond à la complexation du complexe du cobalt sur l'alcyne et le solvant est évaporé en fin de manipulation. La deuxième étape nécessite l'introduction d'acétonitrile et de l'oxyde d'amine, et la réaction se poursuit jusqu'à ce qu'un changement de coloration indique la fin de l'expérience.

### III.2.1 Etude préliminaire

#### Résultats

Les conditions opératoires, pour lesquelles nous avons opté, correspondent à celles utilisées par l'équipe de Zard [13]. Chaque paramètre modifié est signalé et concerne essentiellement les temps de réaction dans les étapes de complexation et de cyclocarbonylation, ainsi que la température utilisée pour l'étape de cyclocarbonylation. Deux premiers 1,6-énynes ont été testés : le LIN-C3 et le PER-C3. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

Enyne	Tps étape 1 (complexation)	Tps étape 2 (cyclocarbonylation)	$\theta$ étape 2 (cyclocarbonylation)	$\eta$
LIN-C3	16,5h	4h	50°C	 57 %
PER-C3	20h	24h	t.a.	pas de réaction

**Tableau 6** : Essais de sPKR à partir de trois énynes.

Seul LIN-C3 a pu être cyclocarbonylé avec un taux de conversion de 57 %. PER-C3 n'a pas réagi. Notons que dans le cas du LIN-C3 nous avons décidé de nous placer à 50°C afin d'accélérer l'étape de cyclocarbonylation.

### Problèmes d'analyse

Notons que la purification de la solution brute obtenue en fin d'expérience est rendue délicate par la présence du cobalt qui s'oxyde facilement et s'élimine très difficilement. La présence de cobalt, même sous forme de traces, provoque des effets paramagnétiques lors d'analyse en RMN  $^1\text{H}$ , diminuant la résolution du spectre et rendant son interprétation délicate voire dans certains cas impossible.

### III.2.3 Optimisation de la sPKR du LIN-C3

Il est apparu intéressant de poursuivre l'étude des sPKR en se focalisant sur un seul ényne afin notamment d'optimiser la réaction en dégagant les facteurs les plus sensibles et d'aborder plus facilement par la suite des PKR en conditions catalytiques, ou sur l'ensemble de la série d'énynes. Le LIN-C3 s'est révélé le meilleur candidat en PKR. Nous l'avons retenu pour des essais d'optimisation.

### Résultats

La cyclocarbonylation du (*R*)-LIN-C3 (seul énantiomère obtenu issu du greffage de (*R*)-(-)-LIN) en sPKR conduit à deux diastéréoisomères (figure 4) en créant un nouveau centre stéréogène. La réaction a été entreprise en estimant l'influence de plusieurs paramètres : la température de la deuxième étape, la nature du solvant, la quantité de l'oxyde d'amine, la substitution du NMO par du TMANO.

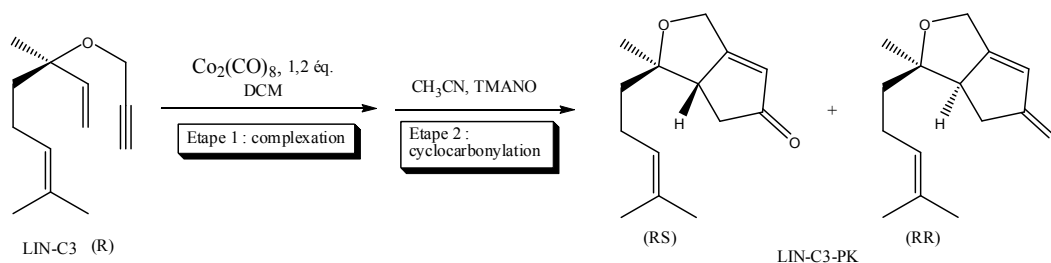


Figure 5 : sPKR du LIN-C3 conduisant à deux diastéréoisomères.

Lors de cette étude, il est apparu que l'augmentation du temps de l'étape de complexation était plutôt défavorable, ce qui pourrait s'expliquer par une détérioration du complexe. Afin d'activer la seconde étape, un essai a été placé à 50°C lors de cette phase au lieu de se maintenir à température ambiante. Cette modification double la conversion de l'ényne. D'autres essais ont estimé le niveau d'efficacité du TMANO. La baisse de 10 éq. à 5 éq. est bénéfique quand le milieu réactionnel est à température ambiante, mais n'est plus en quantité suffisante lorsqu'il passe à 3 éq. Le tableau 3 reprend les résultats de cette étude préliminaire.

$\theta_{\text{cyclocarbonylation}}$	TMANO	$\eta$
t.a.	10 éq.	26 %
50°C	10 éq.	57-74 %
t.a.	5 éq.	37 %
t.a.	3 éq.	pas de réaction

**Tableau 7** : Résultats des essais de sPKR du LIN-C3 en fonction des paramètres modifiés.

Le bénéfice apporté par l'augmentation de la température au cours de la deuxième étape, rend compte de la cinétique assez lente déjà décrite dans la littérature des PKR au cobalt. Un meilleur contrôle futur de cette étape pourra apporter des résultats optimisés. Notons que les analyses en CPG du produit purifié ont aussi montré systématiquement la présence d'un composé différent des deux diastéréoisomères du LIN-C3-PK. Une analyse est en cours d'étude pour isoler ce composé et le caractériser.

### *Influence de l'additif et du solvant*

Ces essais confirment aussi la nécessité lors de PKR au cobalt d'utiliser un oxyde d'amine. Cependant, si sa quantité n'est pas sans influence, il reste à en déterminer précisément les effets. On peut toutefois supposer, qu'en grande concentration le complexe pourrait subir des décarbonylations multiples, être déstabilisé et au final rendu inactif, et qu'à l'inverse une quantité trop faible d'oxyde d'amine ne permet pas d'en activer en quantité suffisante.

D'autres essais ont pu être menés sans qu'il puisse être rigoureusement possible de dégager des rendements précis. Les estimations menées à partir de ces essais ont pu toutefois apporter quelques éléments nouveaux. Conformément à ce qui apparaît dans la littérature, le TMANO est apparu plus efficace que le NMO. Concernant le solvant, deux points non négligeables sont apparus. D'une part, il n'est pas indispensable de changer de solvant entre les deux



étapes, et d'autre part le THF peut être le solvant des deux étapes et remplacer ainsi le dichlorométhane solvant de la première étape.

### *Reproductibilité*

Au cours de l'accumulation de résultats, les essais sont apparus moyennement reproductibles. Pour un même essai en sPKR du LIN-C3 dans des conditions rigoureusement identiques reproduit deux fois, les rendements ont été de 57 % dans un cas, et de 74 % dans l'autre cas, soit près de 17% d'écart ce qui n'est pas négligeable. Vraisemblablement la purification et la stabilité des produits peuvent être incriminées.

## **III.2 Conclusion**

Les premières études de PKR au cobalt ont donc permis d'obtenir les produits cyclocarbonylés bien que dans l'ensemble ces réactions de cyclocarbonylation sont difficiles à réaliser sur les énynes testés. Ces résultats sont cependant encourageants et démontrent le choix du complexe au cobalt par rapport à nos substrats. En regard des essais de PER-C3 en PKR au cobalt, il sera intéressant de voir dans quelle mesure d'autres énynes cycliques (ISO-C3, CIT-C3) peuvent être ou non cyclocarbonylés. Des améliorations, qui ont été initiées en sPKR, restent à faire, notamment en ce qui concerne la méthode de purification et d'élimination du cobalt résiduel. Les conditions optimales d'une version catalytique doivent également être dégagées. D'autres voies pourront être explorées, notamment les versions supportées qui permettent un recyclage du catalyseur. Enfin, des catalyses asymétriques peuvent être, dans un second temps, envisagées en ne se limitant pas au complexe du cobalt.

Le chemin réactionnel suivi dans les catalyses au rhodium ne passe en aucun cas par l'étape d'activation et d'insertion du CO. Le complexe est relargué en ayant au préalable activé les insaturations de l'ényne et conduit vers une cycloisomérisation. Ce type de réactivité, décrite dans le cas d'énynes avec d'autres types de catalyseurs, a été analysé. Le chapitre IV présente l'étude des cycloisomérisations obtenues à partir de notre série d'énynes.

## Références bibliographiques du chapitre III :

- [1]. Khand, I. U.; Pauson, P. L., *Journal Of The Chemical Society, Perkin Trans I* **1976**, 30.
- [2]. Simonian, S. O.; Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Mikaelian, G. S.; Tarasov, V. A.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D. E., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, (11), 1245-8.
- [3]. Fuji, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K., *Angewandte Chemie (International Ed. In English)* **2003**, 42, (21), 2409-2411.
- [4]. Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C., *Chemistry of European Journal* **2005**, 11, (13), 3872-3880.
- [5]. Jeong, N., *Organometallics* **1998**, 17, (17), 3642-3644.
- [6]. Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K., *Journal Of The American Chemical Society* **2000**, 122, (28), 6771-6772.
- [7]. Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K., *The Journal Of Organic Chemistry* **2002**, 67, (21), 7446-7450.
- [8]. Jeong, N.; Kim, D. H.; Choi, J. H., *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2004**, (9), 1134-1135.
- [9]. Fuji, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K., *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, (50), 9163-9166.
- [10]. Fan, B.-M.; Xie, J.-H.; Li, S.; Tu, Y.-Q.; Zhou, Q.-L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, (6), 759-762.
- [11]. Kwong, F. Y.; Lee, H. W.; Qiu, L.; Lam, W. H.; Li, Y. M.; Kwong, H. L.; Chan, A. S. C., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, 1750-1754.
- [12]. Kim, D. E.; Choi, C.; Kim, I. S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Jeong, N., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 1999-2006.
- [13]. Cassayre, J.; Zard, S. Z., *Journal Of The American Chemical Society* **1999**, 121, (25), 6072-6073.



# **Chapitre IV**

## **Cycloisomérisation**



Les cycloisomérisations sont largement utilisées en synthèse organique. Comme cela a été décrit au cours du premier chapitre, la réactivité des énynes, au même titre que d'autres substrats insaturés tels que les diènes ou diynes, offre en regard de la réaction de Pauson-Khand, plusieurs possibilités de cycloisomérisations. Les réactions de Pauson-Khand réalisées sur certains énynes de notre série sont apparues délicates. La nature de ces énynes influence fortement la réactivité. Ainsi, l'utilisation de complexes dimériques de rhodium, bien qu'étant le choix le plus judicieux pour des cPKR au vu de la littérature (cf. chapitre I), n'a pas permis d'obtenir une cyclocarbonylation des énynes monoterpéniques dans les conditions testées. Dans tous les cas et de façon inédite, le mécanisme induit par ces dimères tend à privilégier la cycloisomérisation des énynes monoterpéniques étudiés vers la formation soit d'un motif cyclopropane soit d'un motif diène.

Après avoir synthétisé et analysé l'ensemble des essais mettant en jeu des énynes oxygénés dans des cycloisomérisations, les résultats de nos propres travaux seront discutés notamment dans la perspective d'aborder les mécanismes réactionnels mis en jeu.

## **IV.1 Spécificité des énynes oxygénés**

Suite aux premières études des systèmes énynes au cours des années 50, leur réactivité a été largement étudiée avec l'utilisation de nombreux catalyseurs de nature différente et des modes opératoires très variables. Nous avons choisi de limiter notre étude aux 1,6-, 1,7- et 1,10-énynes oxygénés.

L'état de l'art<sup>7</sup> des cyclisations des énynes oxygénés rapporte 140 essais décrits dans 13 publications entre la période 1992 et 2006 [1-13]. L'ensemble est très hétérogène, et rend difficile des comparaisons entre ces réactions et la mise à jour de règles empiriques. Pourtant, quelques éléments s'en détachent.

Tout d'abord, la nature structurale des énynes engagés dans ces essais est un facteur prépondérant dans la réactivité de ces entités. L'influence de la distance entre les double et triple liaisons est directement liée à la facilité qu'ont ces deux entités structurales à se retrouver dans un espace restreint. La longueur de ce bras pontant influence aussi directement la stabilité du produit cycloisomérisé. Les cycles à 5 ou 6 chaînons sont généralement les plus stables, ceux-ci peuvent être synthétisés à partir d'1,6- ou 1,7-énynes.

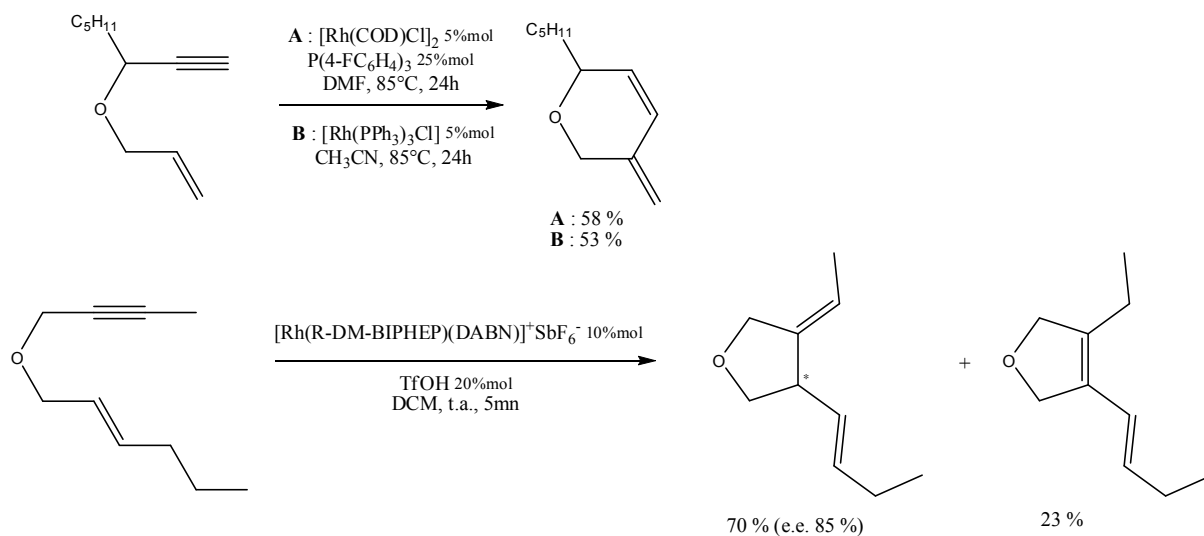
---

<sup>7</sup> Jusqu'à fin 2006.

D'autre part, la nature du catalyseur employé et les conditions opératoires afférentes ont aussi un rôle prépondérant. Quatre métaux se retrouvent parmi les catalyseurs utilisés : le rhodium et le palladium qui sont prépondérants puisqu'ils concernent à eux seuls 80 % des 140 essais étudiés ; puis le platine rassemble 18 % des essais et enfin à la marge 2 % concernent des complexes de nickel et d'iridium.

Le palladium est utilisé soit à son niveau d'oxydation 0 et se décline alors en de nombreux complexes différents ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}_2(\text{bq})_2(\text{nbe})_2$ ) soit à son niveau d'oxydation II sous forme de sel de type  $\text{PdCl}_2$ . De façon générale, l'emploi du palladium implique différents additifs, et conduit à des substitutions ou additions cyclisantes, bien plus rarement à des cycloisomérisations [9].

Différents complexes de rhodium ont été testés et conduisent à une variété de diènes : des *endo*-1,3-diènes avec un cycle à 6 ou à 5, ainsi que des *exo*-1,4-diènes (figure 1). Un même complexe de rhodium peut ainsi conduire à deux types de motifs différents, révélant deux possibilités mécanistiques.

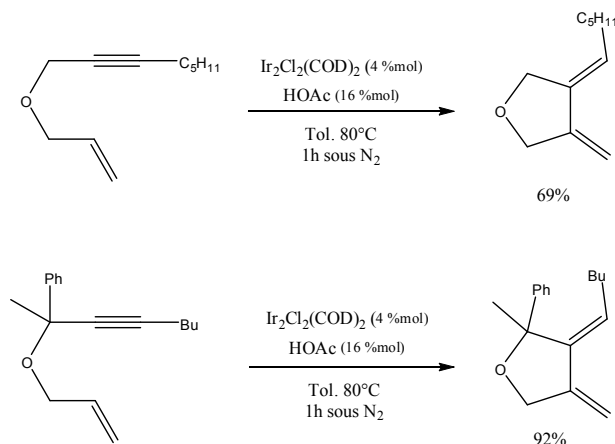


**Figure 1** : Cycloisomérisations d'1,6-énynes par des complexes du rhodium.

Les sels de platine II ou IV ont été employés et conduisent tous deux principalement à des cyclopropanes [3-8]. Cependant,  $\text{PtCl}_2$  a montré de plus larges possibilités que  $\text{PtCl}_4$ . Son emploi a pu déboucher sur des motifs diéniques soit de façon sélective dès lors que les énynes engagés contenaient un bras plus long que les 1,6-énynes, soit vers un mélange de produits cyclopropane et diène.

Les catalyses engageant des complexes d'iridium sont rares [1, 2]. Les complexes d'iridium ( $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ ,  $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ ) plus difficiles à utiliser car bien plus sensibles et peu stables

offrent toutefois des résultats intéressants à partir d'énynes oxygénés. La structure dimérique du complexe  $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$  est proche des dimères de rhodium. Les rendements obtenus dépendent des substitutions de l'alcyne. En effet, un gain important en rendement, de 69 à 92 %, est obtenu lorsque la position interne de l'alcyne est substituée par un phényle (figure 2).



**Figure 2 :** Cycloisomérisations d'énynes catalysées par un complexe d'iridium (I) rapportées par Murai [1].

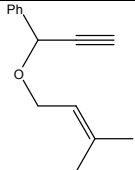
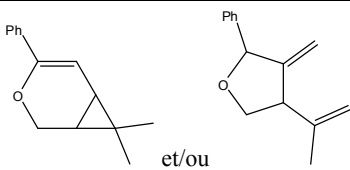
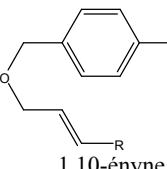
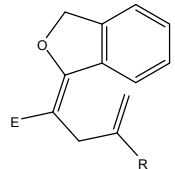
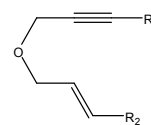
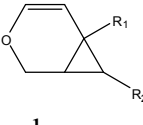
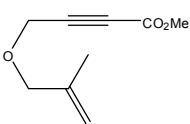
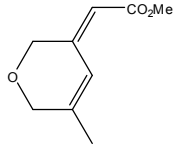
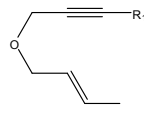
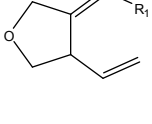
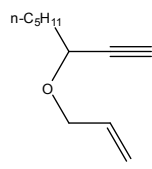
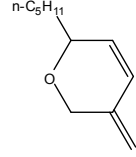
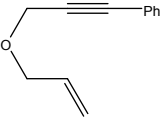
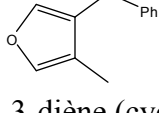
De la série des 140 essais ciblés, au final assez peu correspondent à des cyclopropanations ou des cycloisomérisations débouchant sur un 1,3-diène. Les autres réactions correspondent soit à des hydroxycyclisations, c'est notamment le cas avec de nombreux essais au palladium et au platine, soit à des cycloisomérisations à partir d'énynes oxygénés avec un bras plus long, il s'agit des 1,7-, ou 1,10-énynes, qui dérivent alors en *endo*-1,3-diène macrocyclique ou en 1,4-diène, on retrouve aussi des additions cyclisantes.

Le tableau ci-dessous synthétise l'analyse du panel d'essais :

[M]	Complexe ou sel métallique	Substrat	Catégorie du produit obtenu	Réf.
Ir (II)	$\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$		 exo-1,3-diène	[1]
Ir (II)	$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$		 cyclopropane	[2]
Pt (II)	$\text{PtCl}_2$	1/Cycloisomérisation s :	1/Cyclopropane seul ou mélange exo-1,4-diène + cyclopropane :	[3] [4] [5] [6]



Chapitre IV  
Cycloisomérisation

		 1,6-éthyne	 et/ou 2/Exo-1,4-diènes (réarrangé) :	[7] [8]
		 1,10-éthyne	 (issue de l'1,10-éthyne)	
<b>Pt (IV)</b>	PtCl <sub>4</sub>		 cyclopropane	[7]
<b>Pd (0)</b>	Pd <sub>2</sub> (bq) <sub>2</sub> (nbe) <sub>2</sub> (avec additif)		 endo-1,3-diène	[9]
<b>Rh</b>	Rh(COD)Cl <sub>2</sub> , [Rh(dppe)] <sub>2</sub> , [Rh(dppp)] <sub>2</sub> , [Rh(S-BINAP)] <sub>2</sub> , [Rh(S,S-skewphos)] <sub>2</sub> , [Rh(R-DM-BIPHEP)(R-DABN)],		 exo-1,4-diène	[10] [11]
<b>Rh</b>	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>		 endo-1,3-diène (cycle à 6)	[12]
<b>Rh</b>	[Rh(COD)(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> + dppp + acide carboxylique		 endo-1,3-diène (cycle à 4)	[13]

**Tableau 8** : Résumé de la réactivité d'énynes oxygénés décrite dans la littérature.

Plusieurs enseignements se dégagent de l'ensemble des données. La nature des catalyseurs, les plus à-même de modifier des énynes oxygénés en produits cyclopropanes, reste la même que pour l'ensemble des énynes. En effet, seul les sels de platine offrent les meilleurs rendements.

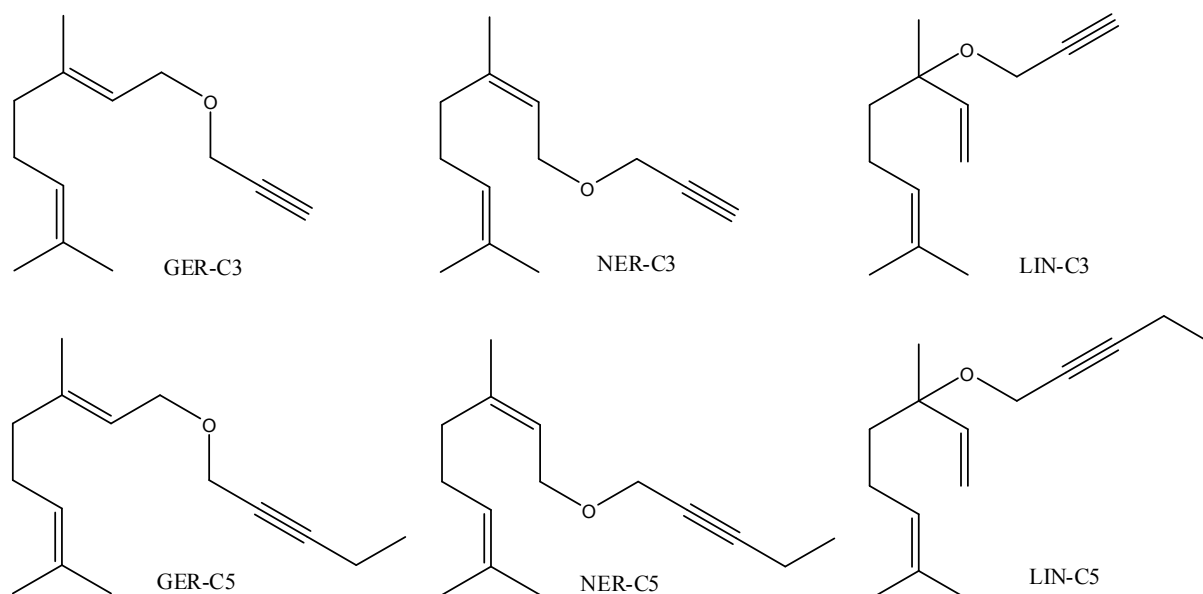
La grande variabilité des structures d'énynes recensées ainsi que la forte modularité des conditions opératoires rendent difficiles l'interprétation de l'influence précise des

substituants. De plus, il semble que cette influence soit directement liée aux conditions opératoires. Les conditions opératoires les plus favorables à l'obtention d'une cyclopropanation implique  $\text{PtCl}_2$  dans du toluène à une température fixée à  $80^\circ\text{C}$  pendant deux heures.

## **IV.2 Cycloisomérisations d'énynes oxygénés conduisant à l'obtention d'un motif cyclopropane**

### *IV.2.1 Réactivité d'1,6-énynes acycliques*

De prime abord, le GER-C3, dont le rendement de synthèse fait partie des plus élevés de la série (cf. chapitre II) et dont la structure est acyclique (figure 3), nous est apparu comme étant le substrat le plus facile et le plus judicieux à exploiter en catalyse. Bien que le rendement du greffage du nérol, isomère *cis*, soit étonnement moins bon que pour le géraniol, isomère *trans*, son étude a été engagée en parallèle afin de rendre compte des différences de réactivité dues uniquement à l'influence de la stéréochimie. Le linalol, isomère de position du géraniol et nérol, est un autre monoterpène du panel intéressant à comparer lors des premiers essais catalytiques. Ces trois molécules déclinées selon un greffage de type C3 ou C5 constituent notre lot d'1,6-énynes acycliques.



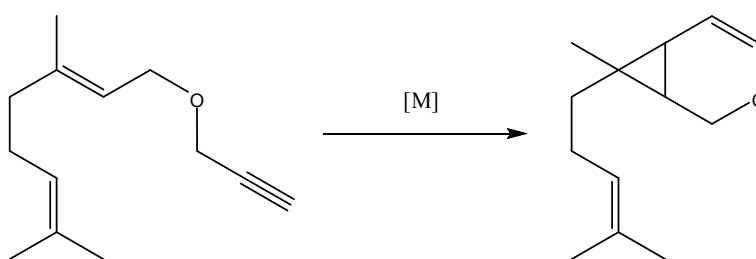
**Figure 3 :** 1,6-énynes acycliques constituant notre premier lot.

### IV.2.1 a) Résultats

Dans un premier temps, l'objectif était d'identifier, pour chaque substrat engagé dans les réactions catalytiques, les différents produits obtenus. Pour cela, différents catalyseurs et conditions opératoires ont été testés en réalisant à chaque fois une purification par chromatographie sur colonne du milieu réactionnel obtenu.

#### Obtention de GER-C3-CP

L'obtention d'un motif cyclopropane à partir de GER-C3 (figure 4) a pu avoir lieu avec des catalyseurs aussi bien de rhodium, de platine ou d'or et ce, dans des conditions opératoires variables. Le tableau 2 ci-après décrit les résultats obtenus.



**Figure 4 :** Cyclopropanation de GER-C3 en GER-C3-CP.

Les complexes dimériques de rhodium soit à pont chlore soit à pont iode ont entraîné ce type de réactivité (E1-E6), ce qui avait été observé lors des essais en PKR placés sous CO comme décrit dans le chapitre III. Les rendements sont très variables allant de quelques traces de produits à une réaction quantitative. Le meilleur rendement, presque quantitatif, est obtenu avec un dimère du rhodium dans des conditions douces à température ambiante en présence de toluène (E1). Mais la reproductibilité des résultats est faible : l'exemplification de cet essai conduit à une gamme de rendement compris entre 24 % et 99 %. La méthode de purification et la stabilité des produits pourraient être directement mises en cause. Les conditions les plus favorables sont douces mais nécessitent un temps réactionnel très long. L'augmentation de la température, notamment afin de diminuer ce temps réactionnel, est défavorable. Notons que l'essai sous haute pression de CO (96 bars CO, essai E3), n'a pas permis de dépasser 20% en rendement de produit purifié. Le remplacement du toluène par du DCM n'améliore en rien la réaction, et tendrait même à diminuer son efficacité. Le dimère à pont iode conduit à des résultats moins bons que son homologue à pont chlore (E1, E5). De plus sa synthèse est bien

plus ardue que celle du dimère à pont chlore. Il a donc été naturellement écarté pour se concentrer uniquement sur le dimère à pont chlore.

Les catalyseurs plus conventionnels et couramment usités en cycloisomérisation d'énynes, tels qu'au platine ou à l'or, ont aussi été engagés. Les sels de platine et le sel d'or n'améliorent pas les résultats obtenus avec les dimères de rhodium. Les rendements se limitent dans un intervalle compris entre 5 et 18 %. Les différentes tentatives effectuées afin de diminuer le temps de la réaction en augmentant la température n'ont pas permis de retrouver de bons rendements quelque soit le catalyseur utilisé.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	$\eta$ en produit purifié
<b>E1<sup>(8)</sup></b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. t.a. 120h	<b>24-99 %</b> (reproductibilité difficile)
<b>E2</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. 110°C 22h	<b>6 %</b>
<b>E3</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. 60°C 16h 94 bar CO	<b>20 %</b>
<b>E4</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	DCM t.a. 120h	<b>5 %</b>
<b>E5</b>	Rh <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. t.a. 120h	<b>7 %</b>
<b>E6</b>	Rh <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	DCM t.a. 120h	<b>7 %</b>
<b>E7</b>	PtCl <sub>2</sub> 5%mol	Tol. 80°C 22h	<b>5 %</b>
<b>E8</b>	PtI <sub>2</sub> 5%mol	Tol. 80°C 22h	<b>15 %</b>
<b>E9</b>	AuCl <sub>3</sub> 5%mol	Tol. t.a. 120h	<b>18 %</b>
<b>E10</b>	AuCl <sub>3</sub> 5%mol	Tol. 80°C 22h	<b>15 %</b>

**Tableau 9** : Obtention de GER-C3-CP à partir de GER-C3.

<sup>8</sup> La notation E1, E2, etc... correspond à la numérotation des essais issus des travaux propres à la thèse. La notation R1, R2, etc... renvoie à la numérotation des réactions issues de la bibliographie.

Obtention de NER-C3-CP

NER-C3 a été étudié de façon plus parcimonieuse que GER-C3, notamment à cause de la difficulté bien plus accrue pour l'obtenir (cf. chapitre II). Dès lors, il a été engagé en catalyse uniquement selon les meilleures conditions opératoires trouvées pour son isomère GER-C3. Elles sont décrites pour l'essai E1.

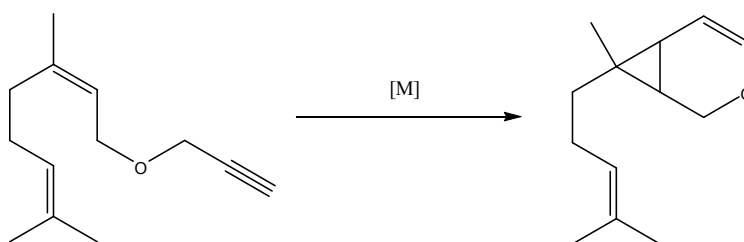


Figure 5 : Cyclopropanation de NER-C3 en NER-C3-CP.

Malgré tout, NER-C3-CP est obtenu avec des rendements bien plus modestes, ce qui nous a incité à augmenter la température au reflux du solvant. Ce qui finalement a encore sensiblement réduit la réaction, confirmant la difficulté de travailler avec une source de chaleur. Les différences de réactivité de GER-C3 et de NER-C3 corroborent avec l'analyse bibliographique du chapitre I. En effet, il apparaît que la nature même de l'ényne influence nettement la réactivité.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	$\eta$ en produit purifié
E11	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. t.a. 120h	24 %
E12	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. 110°C 120h	6 %

Tableau 10 : Obtention de NER-C3-CP à partir de NER-C3.

Obtention de LIN-C3-CP

Un autre isomère de GER-C3 et NER-C3, de position dans ce cas, le LIN-C3 a été testé.

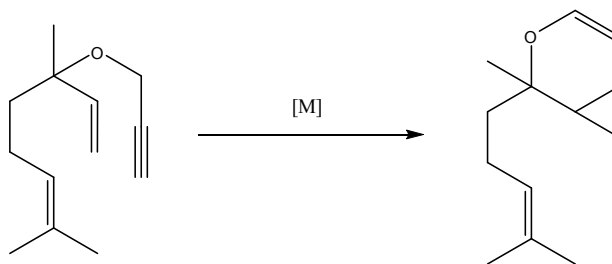


Figure 6 : Obtention de LIN-C3-CP à partir de LIN-C3.

Les catalyseurs du rhodium n'ont pas permis d'obtenir le produit cyclopropane. Seules des traces du produit cyclopropane ont été retrouvées en fin de réaction, laissant présager de la difficulté pour ce substrat à être cycloisomérisé.

Le sel de platine s'est révélé plus prometteur dans ce cas, il a entraîné la formation de LIN-C3-CP avec un rendement de 19% mais il est encore nécessaire d'optimiser les conditions opératoires.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	$\eta$ en produit purifié
<b>E13</b>	PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	Tol. 80°C 22h	<b>19%</b>
<b>E15</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. t.a. 120h	<b>pas de réaction</b> (92% LIN-C3)
<b>E16</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	DCM t.a. 120h	<b>traces</b> (50% LIN-C3)
<b>E17</b>	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. 60°C 17h 94 bar CO	<b>traces</b>

Tableau 11 : Obtention de LIN-C3-CP à partir de LIN-C3.

#### Obtention de GER-C5-CP et essai de cycloisomérisation de LIN-C5

Le GER-C5 a été étudié dans certaines conditions précédemment utilisées. Les résultats sont modestes, et l'étude n'a pas été poussée du fait des faibles quantités disponibles en GER-C5. Seul le sel de platine PtCl<sub>2</sub> a cycloisomérisé l'ényne GER-C5 conduisant à un rendement en produit purifié de 20 %. Le dimère de rhodium n'est pas efficace sur ce type de substrat alors qu'il l'est apparu dans le cas du GER-C3. A l'opposé, le sel de platine est bien plus efficace qu'un dimère de rhodium avec GER-C5, alors qu'il apparaît moins réactif en présence de

GER-C3. Ainsi, selon le type d'ényne terminal ou interne le substrat réagit différemment selon le catalyseur employé.

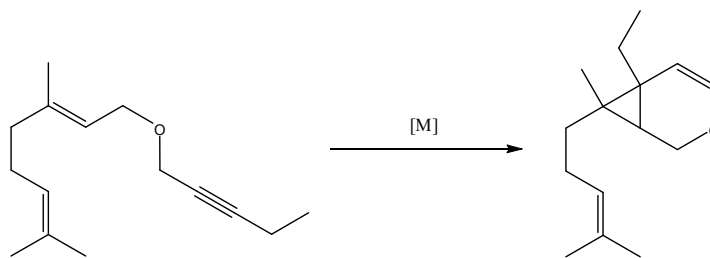


Figure 7 : Cycloisomérisation de GER-C5 conduisant à GER-C5-CP.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	$\eta$ en produit purifié
E20	PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	Tol. t.a. 120h	20 %
E22	Rh <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 2 %mol	Tol. t.a. 120h	Pas de réaction

Tableau 12 : Etude de la réactivité de GER-C5.

Notons que parmi la famille des énynes substitués, le LIN-C5 a été engagé dans les mêmes conditions que l'essai E20 mais n'a pas réagi. De façon générale, les énynes à alcyne interne réagissent plus difficilement que ceux dont l'alcyne est terminal.

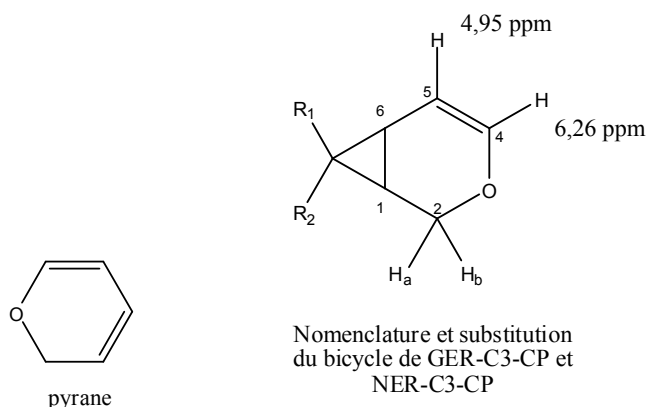
#### IV.2.1 b) Caractérisation :

La purification du brut de la réaction sur colonne de silice pourrait être à l'origine de la dégradation des produits. L'échantillon pur est analysé en RMN afin d'apprécier le plus précisément possible sa structure. Une batterie d'analyse a été employée incluant la RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, COSY, HMQC et HMBC. Cette approche a été reproduite pour l'ensemble des molécules obtenues suite à une catalyse. La description des appareils, des protocoles, et les résultats analytiques sont regroupés dans la partie expérimentale de la thèse.

#### Etude structurale du GER-C3-CP et NER-C3-CP

Dans le cas des catalyses de GER-C3 et NER-C3, les produits obtenus suite à leur cyclopropanation présentent une structure bicyclique connectée en position 1 et 6. Outre le

cyclopropane qui est substitué dans les positions 1, 6 et bisubstitué en position 7, le second cycle est un dihydropyrane. Ce cycle est particulièrement intéressant pour l'étude structurale de la molécule. En effet, en RMN les déplacements chimiques inhérents à ce motif sont caractéristiques. Dans le cas de GER-C3-CP et NER-C3-CP respectivement, on retrouve les forts déblindages des protons éthyléniques en position 5 à 4,95 ppm et 4,97 ppm respectivement et en position 4 en  $\alpha$  de l'oxygène à 6,25 ppm et 6,26 ppm respectivement. Ces deux hydrogènes font partie des positions les plus déblindées. Le déplacement à 6,26 ppm est un simple doublet puisque l'oxygène en  $\alpha$  fait écran et affaiblit fortement le couplage avec l'hydrogène vicinal en position 5. Au final, ce déplacement est une étiquette parfaite pour les molécules contenant ce type de cycle, puisqu'il a le plus fort déblindage, parfaitement séparé des autres pics et qu'il présente une forme simple en doublet. Notons que la position 2, intégrant pour deux hydrogènes, est positionnée en alpha d'un carbone asymétrique (C-1) impliquant une non équivalence de ces deux hydrogènes.

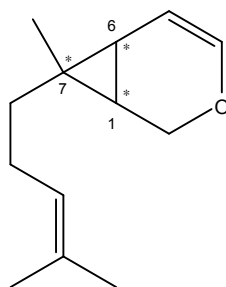


**Figure 8** : Molécule pyrane et présentation détaillée du bicyclic de GER-C3-CP et NER-C3-CP.

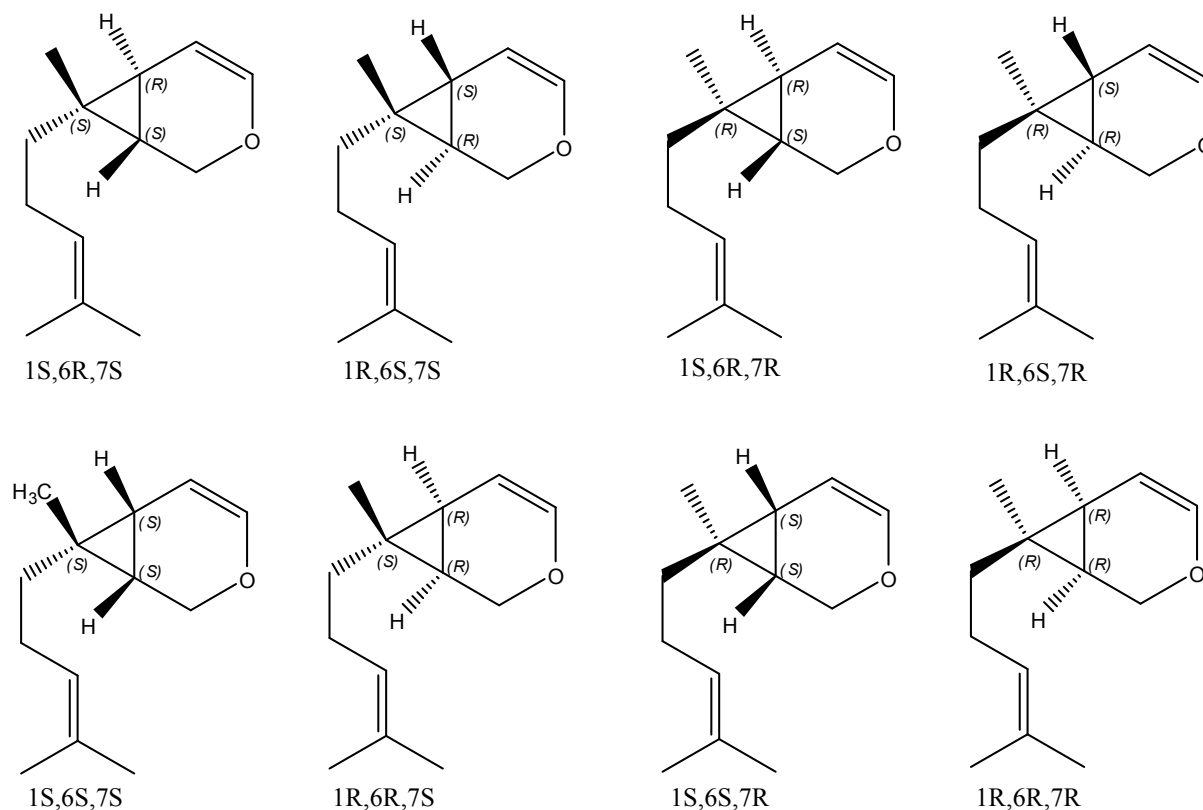
#### *Isomères possibles :*

Le cyclopropane adjacent présente trois carbones asymétriques (figure 9), inexistant dans le substrat de départ et conférant à GER-C3-CP et NER-C3-CP une famille de 8 diastéréoisomères possibles (figure 10).





**Figure 9 :** Localisation des trois carbones asymétriques de GER-C3-CP et NER-C3-CP.



**Figure 10 :** Famille des 8 diastéréoisomères prédictibles pour GER-C3-CP et NER-C3-CP.

Lors de l'analyse RMN de GER-C3-CP un seul diastéréoisomère est observé. De même, lors de l'analyse RMN de NER-C3-CP un seul diastéréoisomère est observé, avec des déplacements chimiques différents donc un diastéréoisomère différent de celui obtenu à partir de GER-C3. Quel que soit le catalyseur utilisé, la réaction est donc stéréosélective : la configuration du produit de départ détermine celle du produit d'arrivée.

Pour déterminer la configuration des produits obtenus, une analyse RMN détaillée a été entreprise.

*Détermination de la nature de la jonction entre cyclopropane et le cycle dihydropyrane :*

En premier lieu, nous avons fait l'hypothèse que les hydrogènes de la jonction de cycle entre le cyclopropane et le cycle dihydropyrane, H-1 et H-6 étaient en position *cis*. En effet, leur position en *trans* serait défavorable puisqu'elle impliquerait une torsion du cycle, ce qui aurait pour effet de tendre un peu plus encore un cycle déjà très tendu. La stabilité de la molécule en serait grandement affectée. Pour appuyer ces dires, des molécules de structures voisines, citées dans la littérature, présentent dans la plupart des cas des positions *cis* sur ce type de site : un exemple est donné sur la figure 11.

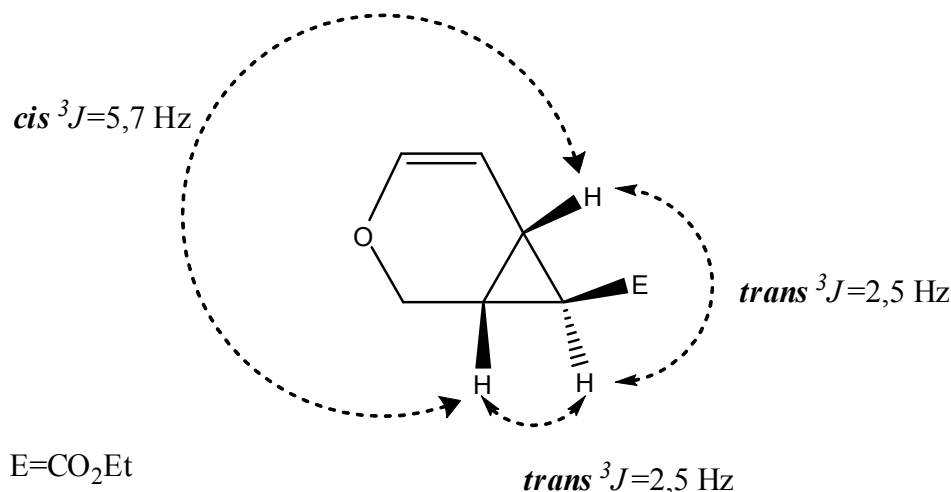


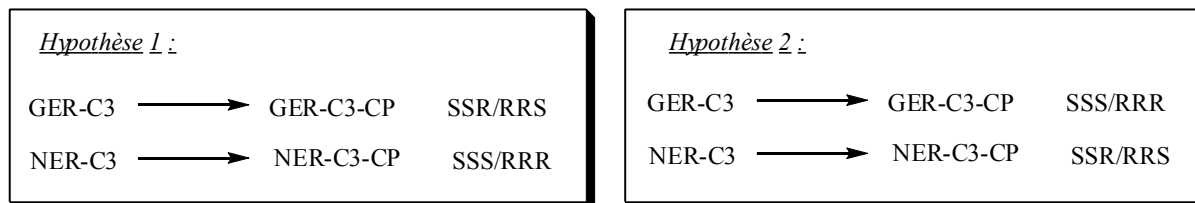
Figure 11 : Constantes de couplage d'une molécule analogue [14].

Dans le cas de NER-C3-CP, la constante de couplage entre H-1 et H-6, mesurée dans le CDCl<sub>3</sub>, vaut 9,1 Hz : cela va bien dans le sens d'une jonction *cis* entre le cyclopropane et le cycle dihydropyrane.

Dans le cas de GER-C3-CP, la superposition des signaux de H-1, H-6 et H-8 n'a pas permis de déterminer la valeur de la constante de couplage entre H-1 et H-6. Afin de lever le doute sur un positionnement *cis* ou *trans* de ces hydrogènes, une étude NOE a été envisagée : une irradiation sélective des protons du cyclopropane a été tentée. Malheureusement, la proximité des pics de cette zone (1,02 ppm pour le méthyl en position 8, 1,03 ppm pour H-6 et 1,07 pour H-7) ne permet pas de sélectionner spécifiquement H-7. L'irradiation gagne l'ensemble des signaux de cette zone empêchant toute interprétation car l'effet NOE provient de ces trois noyaux. Finalement, nous avons supposé que, par analogie avec le NER-C3-CP, la jonction entre le cyclopropane et le cycle dihydropyrane était également *cis* dans le GER-C3-CP.

Détermination de la configuration relative de GER-C3-CP et de NER-C3-CP :

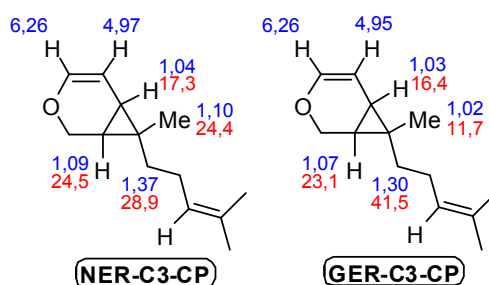
Puisque la jonction est cis, sur les 8 isomères possibles de la figure 10, 4 seulement correspondent à GER-C3-CP et à NER-C3-CP et les deux hypothèses possibles sont résumées sur la figure ci-dessous (figure 12).



**Figure 12 :** Hypothèses des couples énantiomères obtenus à partir de GER-C3 ou NER-C3.

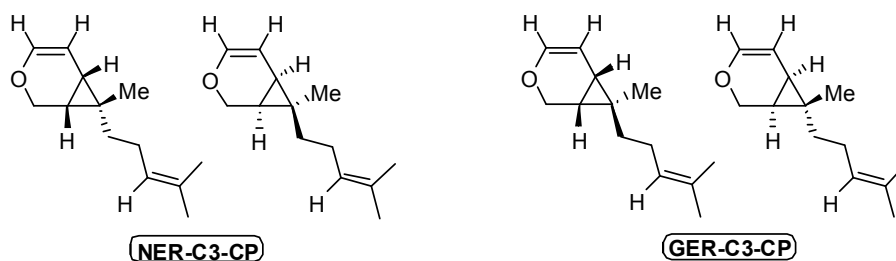
La question est donc : le groupement Me du cyclopropane (H8) est-il dans GER-C3-CP en position cis (hypothèse 2) ou en position trans (hypothèse 1) par rapport aux H-1 et H-6 de la jonction ? ie respectivement le groupement Me du cyclopropane (H8) est-il dans NER-C3-CP en position trans (hypothèse 2) ou en position cis (hypothèse 1) par rapport aux H-1 et H-6 de la jonction ?

Pour y répondre, les déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des deux diastéréoisomères ont été comparés : les différences significatives sont indiquées sur la figure 13 ci-dessous. Les différences les plus marquantes apparaissent en RMN du <sup>13</sup>C. Il apparaît que le Me du cyclopropane est plus blindé dans le GER-C3-CP (11,7 ppm) que dans le NER-C3-CP (24,4 ppm). Inversement, le CH<sub>2</sub> de la chaîne latérale apparaît plus blindé dans le NER-C3-CP (28,9 ppm) que dans le GER-C3-CP (41,5 ppm). Ce blindage étant probablement dû à la présence de la double liaison du cycle à 6, on peut en conclure que c'est le Me du cyclopropane qui est dans le cône de blindage de cette double liaison dans le cas du GER-C3-CP, et qu'inversement c'est le CH<sub>2</sub> de la chaîne latérale qui l'est dans le cas du NER-C3-CP.



**Figure 13 :** Déplacements chimiques remarquables dans GER-C3-CP et NER-C3-CP.

Finalemment c'est donc l'hypothèse 1 qui est la bonne (figure 14) : GER-C3-CP est le mélange racémique RRS/SSR avec le Me en position trans par rapport aux H-1 et H-6 tandis que NER-C3-CP est le mélange racémique RRR/SSS avec le Me en position cis par rapport aux H-1 et H-6.



**Figure 14** : Configuration des diastéréoisomères GER-C3-CP et NER-C3-CP.

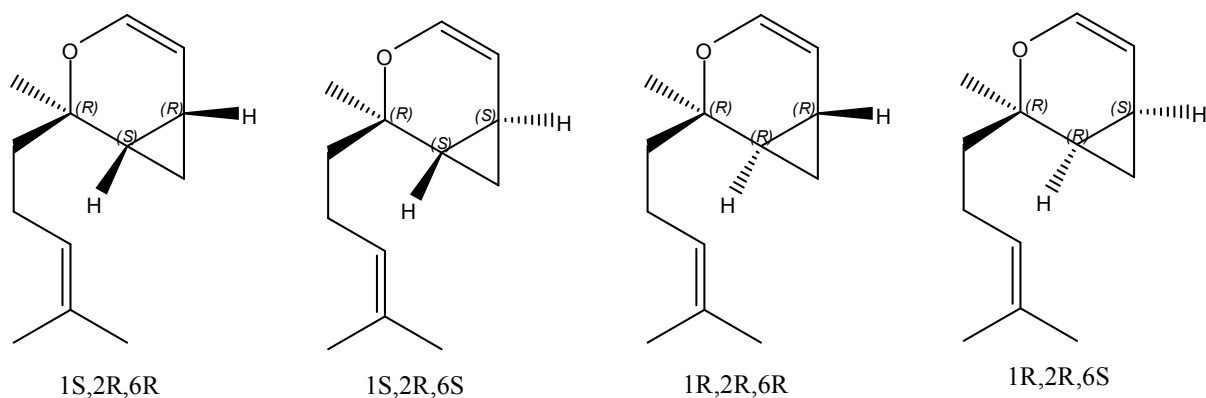
L'obtention de cristaux permettant une analyse par diffraction des rayons X nous permettrait de confirmer cette hypothèse mais les produits sont obtenus sous forme d'huile et aucune tentative de cristallisation n'a abouti jusqu'alors.

#### Etude structurale du GER-C5-CP

Une même démarche analytique a été entreprise pour GER-C5-CP : les déplacements chimiques diffèrent très légèrement, et seule la terminaison éthylique incrémente et modifie dans son environnement proche les résultats de la RMN. Notons qu'à nouveau le Me du cyclopropane apparaît blindé ( $\delta = 13,9$  ppm) ce qui indique que, comme dans le cas du GER-C3-CP, ce Me est en position trans par rapport aux H-1 et H-6.

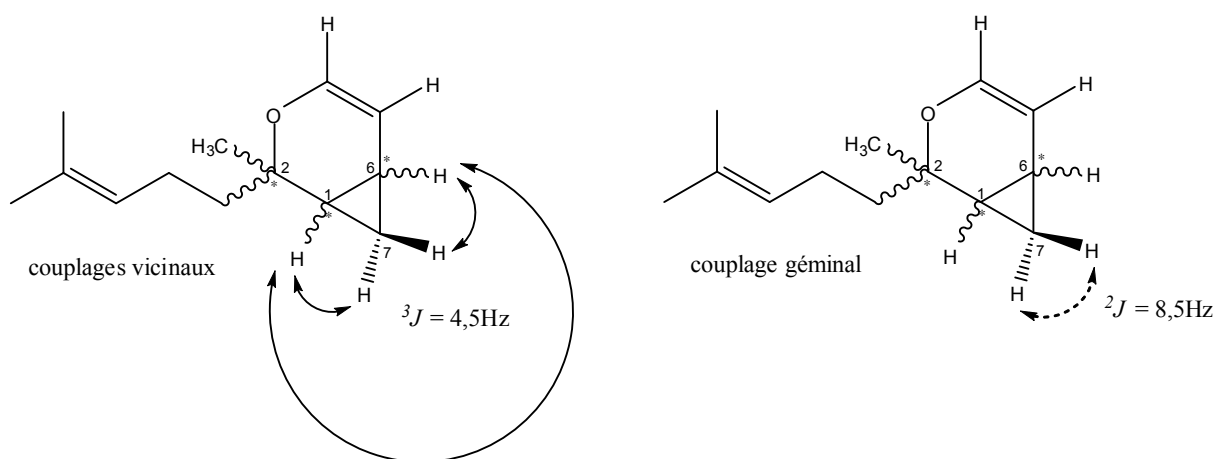
#### Etude structurale du LIN-C3-CP

Le LIN-C3-CP est un isomère du GER-C3-CP. Il présente lui aussi un bicyclic de même nature, seules les positions des substitutions du bicyclic différent. Dans ce cas en effet, l'extrémité libre du cyclopropane n'est pas substituée, et la position 2 du cycle dihydropyrane, laissée vacante dans le cas du GER-C3-CP, est bisubstituée par le méthyle et la branche alkényle. Deux nouveaux centres stéréogènes ont été créés, ce qui porte le nombre de carbones asymétriques à 3. Etant donné que nous avons uniquement travaillé à partir du (-)-linalol de configuration R, quatre diastéréoisomères sont prédictibles et décrits ci-dessous (figure 15).



**Figure 15 :** Configuration absolue des 4 diastéréoisomères de LIN-C3-CP.

L'analyse des différents spectres RMN du LIN-C3-CP a permis d'en confirmer sa structure (cf. Partie Expérimentale). Concernant la stéréochimie de la molécule, un seul diastéréoisomère est obtenu. Selon le même raisonnement cité dans le cas de GER-C3-CP (et NER-C3-CP), le positionnement des deux hydrogènes portés au niveau du pont du bicyclic pourrait être plus favorablement en cis, réduisant à 2 les diastéréoisomères possibles. Dans ce cas, pourtant, les couplages ne permettent pas de trancher concernant la nature cis ou trans de la jonction. Les pics correspondant aux hydrogènes du cyclopropane, déblindés dans les fenêtres 1,17-1,22 et 1,28-1,33 ppm pour les deux hydrogènes du pont et à 0,73 et 0,93 ppm pour les deux hydrogènes de la position non substituée qui sont non équivalents, présentent des constantes de couplages vicinaux de 4,0 Hz à 4,5 Hz, et une constante de couplage géminale de 8,5 Hz.



**Figure 16 :** Couplages des hydrogènes portés par le cyclopropane.

Les couplages vicinaux pourraient étayer la thèse d'une position *trans*. En effet, d'après la littérature le couplage *cis* du couple (H-1/H-6) serait environ à 5-6 Hz et dans la position *trans* cette valeur chuterait à 2-3 Hz. Or, les spectres RMN  $^1\text{H}$  du LIN-C3-CP présentent plusieurs couplages à 4,5 Hz pour les couples (H-1/H-6), (H-1/H-7) et (H-6/H-7). Il est pourtant difficile de trancher car dans ce cas seul un des deux H non équivalents de la position 7 afficherait une telle valeur de couplage vicinal, et son frère géminale présenterait une valeur plus faible confirmant son positionnement en *trans*. L'étude plus poussée des massifs de chacune de ces positions nécessiterait une meilleure résolution.

#### IV.2.2 Réactivité d'1,6-éynes cycliques (PER-C3,C5)

##### IV.2.2 a) Résultats

###### Obtention de PER-C3-CP

PER-C3 a pu être cycloisomérisé en un tricyclic formé de deux cycles à 6 et d'un cyclopropane (figure 17).

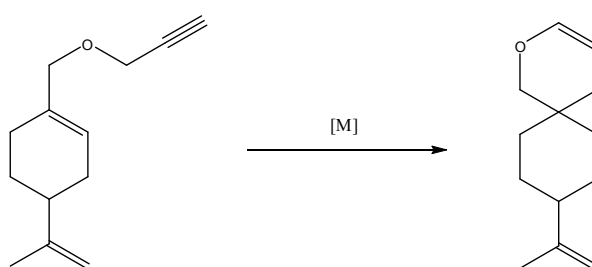


Figure 17 : Cyclopropanation de PER-C3 en PER-C3-CP.

Une première série d'essais a été menée avec pour objectif l'amélioration des rendements en PER-C3-CP. Les essais E23 et E24, initialement prévus dans le cas d'une PKR, n'ont donné lieu à aucune cyclocarbonylation (cf. Chapitre III). Les conditions de E24, plus douces que celles de E23, ont permis d'obtenir le meilleur rendement avec 28 % de PER-C3-CP. La même expérience affranchie du bullage de CO, sans intérêt dans le cas d'une cycloisomérisation, a étonnamment diminué le rendement à 11 %. Il est cependant tout à fait envisageable que la présence de CO dans le milieu réactionnel stabilise les CO coordonnés au centre métallique, évitant une monomérisation du complexe de rhodium et donc sa perte d'activité. Des conditions plus douces, E26, ont permis de retrouver un rendement comparable à E24 tout en s'affranchissant de l'apport en CO. En outre, bien que le temps soit largement

augmenté, aucun apport de chaleur n'est nécessaire, ce qui est confortable en termes d'économie. La substitution du toluène par le dichlorométhane (DCM) n'apporte aucune amélioration E27. Enfin, le sel de platine  $\text{PtCl}_2$  entraîne un rendement comparable E30.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	$\eta$ en produit purifié
<b>E23</b>	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. 60°C 16h 94 bar CO	<b>traces</b>
<b>E24</b>	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. 110°C 4h 1 atm CO	<b>28 %</b>
<b>E25</b>	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. 110°C 4h	<b>11 %</b>
<b>E26</b>	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. t.a. 120h	<b>26 %</b>
<b>E27</b>	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	DCM t.a. 120h	<b>18 %</b>
<b>E30</b>	$\text{PtCl}_2$ 5 %mol	Tol. 80°C 22h	<b>27 %</b>

**Tableau 13** : Obtention d'un motif cyclopropane à partir d'un 1,6-ényne terminal cyclique : PER-C3

Lors des réactions, il a été remarqué, indifféremment du catalyseur employé, la présence d'un sous-produit peut-être dû à la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel. Afin de lever le doute, nous avons engagé des essais dans des conditions anhydres en ajoutant du tamis moléculaire : le sous-produit est toujours apparu. Une analyse approfondie de ce produit a révélé sa nature diénique issue d'une cycloisomérisation empruntant un chemin réactionnel différent. Le paragraphe suivant, IV.3, reprend ces résultats.

Obtention de PER-C5-CP

PER-C5 a aussi été engagé en cycloisomérisation et a conduit au motif cyclopropane mais plus difficilement que son ényne interne correspondant (figure 18). Les rendements obtenus sont faibles. La diminution de la température à une température ambiante n'a pas permis d'améliorer le rendement. Dans ce dernier cas, aucune réaction ne s'est produite (tableau 7).

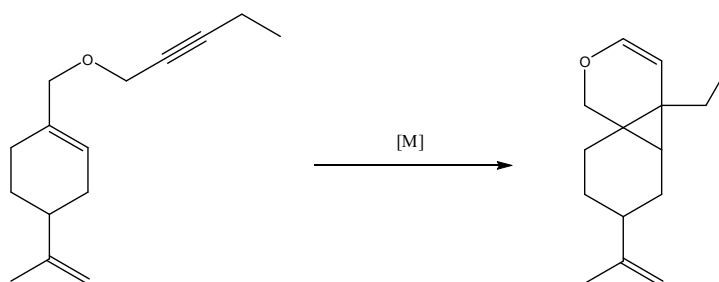


Figure 18 : Obtention de PER-C5-CP à partir de PER-C5.

Essai	Catalyseur	Paramètres	$\eta$ en produit purifié
E31	PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	Tol. 80°C 22h	14 %
E32	PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	Tol. 80°C 72h	9 %
E33	Rh <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> 5 %mol	Tol. t.a. 120h	Pas de réaction

Tableau 14 : Etude de la réactivité de PER-C5

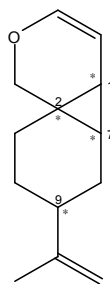
IV.2.2 c) Caractérisation

Au final, l'obtention d'un motif tricyclique intégrant un cyclopropane est intéressante. En une seule étape la stéréochimie de la molécule est développée avec la création de trois centres stéréogènes. De plus, la synthèse d'un motif analogue a déjà montré une potentialité pharmaceutique. Le chapitre V approfondit cet aspect.

Etude structurale du PER-C3-CP

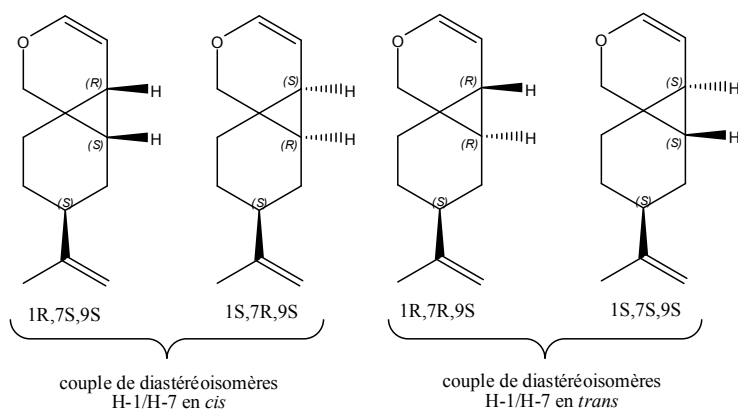
PER-C3-CP présente trois nouveaux centres stéréogènes, portant à 4 le nombre de carbones asymétriques (figure 19).





**Figure 19** : Localisation des quatre carbones asymétriques de PER-C3-CP.

Bien que 16 diastéréoisomères soient possibles, seule la configuration *S* de PER a été utilisée pour la synthèse de PER-C3. Or ce centre stéréogène (position 9, figure 19) n'est pas touché lors de la cycloisomérisation. Au final, seuls 4 diastéréoisomères différents sont prédictibles pour PER-C3-CP (figure 20).



**Figure 20** : Famille des diastéréoisomères envisageables de PER-C3-CP.

Lors de l'analyse des chromatogrammes de la CPG et des spectres RMN, deux diastéréoisomères différents sont visibles. Quel que soit le catalyseur employé, les proportions relatives de ces deux diastéréoisomères restent dans la gamme 60/40 - 55/45. D'autre part, les tentatives de séparations de ces deux diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de silice se sont toutes soldées par un échec. L'analyse RMN a donc toujours été réalisée sur le mélange, ce qui complique l'attribution des signaux. La configuration de chacun des deux diastéréoisomères n'a donc pu, à ce stade, être déterminée.

#### Etude structurale du PER-C5-CP

Deux diastéréoisomères différents sont aussi visibles dans le cas de PER-C5-CP. Les proportions relatives de ces deux diastéréoisomères sont plus élevées : 80/20. Mais il serait nécessaire d'exemplifier ces essais pour confirmer cette tendance.

### IV.3.1 Réactivité d'1,6-éynes cycliques (PER-C3,C5)

#### IV.3.1 a) Obtention d'un motif diénique à partir de PER-C3

Les premiers essais catalytiques de PER-C3, tout comme les autres énynes testés GER-C3, NER-C3 et LIN-C3, initialement dirigés vers une cPKR ont ouvert la voie à des cycloisomérisations inédites dans les conditions employées. La cycloisomérisation de PER-C3 a conduit à deux diastéréoisomères de PER-C3-CP détectés en CPG et en RMN. Il est aussi apparu avec régularité un sous-produit. Dès lors sa séparation a été entreprise sur colonne de silice. Le produit isolé analysé en RMN correspond à la version diénique de la cycloisomérisation : noté PER-C3-DE, il se décrit comme un bicyclic comportant un cycle dihydrofurane accolé à un cycle à 7 présentant un motif diénique interne.

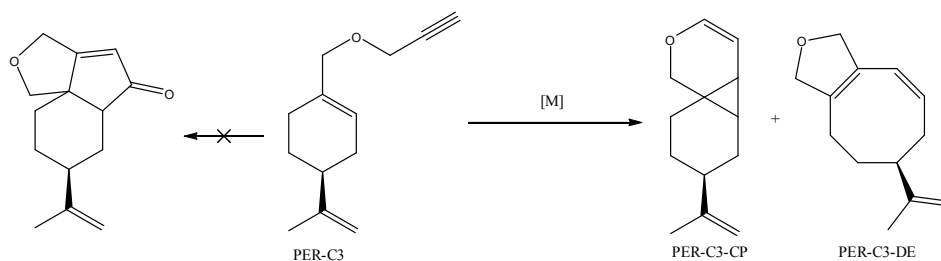


Figure 21 : Réactivité du PER-C3.

PER-C3-DE ne présente pas de nouveau centre stéréogène : PER-C3 étant uniquement de configuration S, PER-C3-DE aura la même configuration.

#### IV.3.1 b) Etude en version achirale de la réaction

Une série d'expériences a permis d'étudier l'influence des paramètres réactionnels. Le système catalytique (à base de Rh, Pt ou Au) et les conditions opératoires (i.e. la nature du solvant, la température, la concentration en catalyseur et la présence ou non de CO dans le milieu) ont été particulièrement analysés. Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des essais affectés de leur résultat.

Pour chaque expérience une analyse par chromatographie en phase gazeuse a été entreprise afin de quantifier le taux de conversion, la sélectivité en PER-C3-CP et l'excès diastéréoisomérique (e.d.) de PER-C3-CP. Ainsi, quatre pics sont contrôlés pour chaque échantillon selon leur temps de rétention (tableau 8), les détails de l'appareillage et du programme suivi sont reportés dans la partie expérimentale. Ces quatre pics correspondent

tous à des isomères de PER-C3 : nous avons donc fait l'approximation que leurs comme leurs facteurs de réponse étaient tous égaux.

Molécule	T <sub>R</sub> <sup>9</sup>
PER-C3	10,30 min
PER-C3-CP-Δ1	10,50 min
PER-C3-CP-Δ2	10,55 min
PER-C3-DE	11,40 min

**Tableau 15** : Temps de rétention de PER et de ses dérivés.

Essai	Catalyseur	Conditions opératoires	Taux de conversion <sup>10</sup> en PER-C3-CP	Sélectivité <sup>11</sup> en PER-C3-CP	e.d. <sup>12</sup> des PER-C3-CP
<b>E34</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 110°C 6h	60 %	91 %	15 %
<b>E35</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 2h 1 atm. CO	98 %	87 %	15 %
<b>E36</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 5 min 1 atm. CO	13 %	100 %	10 %
<b>E37</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 5,0 %mol	Tol. 80°C 6h	75 %	92 %	19 %

<sup>9</sup> Le temps de rétention, noté TR, est dépendant de nombreux facteurs liés à la nature de la molécule concernée (facteur de réponse) et aux conditions opératoires (dimensions de colonne, nature des phases mobile et stationnaire de la colonne, programme,...). Ces paramètres sont restés, autant que faire ce peu, identiques lors de l'analyse des échantillons. Ces paramètres sont décrits dans la partie expérimentale.

<sup>10</sup> Taux de conversion (T.C.) :  $(A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2} + A_{\text{PER-C3-DE}}) / (A_{\text{PER-C3}} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2} + A_{\text{PER-C3-DE}})$

<sup>11</sup> Sélectivité (S) :  $(A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2}) / (A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2} + A_{\text{PER-C3-DE}})$

<sup>12</sup> Excès diastéréoisomérique (e.d.) :  $(A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} - A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2}) / (A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 1} + A_{\text{PER-C3-CP-}\Delta 2})$

<b>E38</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 2h	70 %	96 %	11 %
<b>E39</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	THF 80°C 2h 1 atm. CO	35 %	98 %	10 %
<b>E40</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	THF 80°C 2h	7 %	98%	14 %
<b>E41</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	THF 110°C 6h	15 %	100 %	10 %
<b>E43</b>	PtCl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 2h	100 %	49 %	9 %
<b>E44</b>	PtCl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 5 mn	100 %	48 %	12 %
<b>E57</b>	PtCl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. 80°C 15 mn 1 atm. CO	100 %	62 %	9 %
<b>E45</b>	PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	THF 80°C 6h	100 %	58 %	11 %
<b>E61</b>	PtCl <sub>2</sub> 2,5 %mol	Tol. t.a. 2h 1 atm. CO	100 %	55 %	18 %
<b>E46</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,0 %mol	Tol. 80°C 6h 1 atm. CO	100 %	94 %	10 %
<b>E47</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,0 %mol	Tol. 80°C 6h	7 %	100 %	10 %
<b>E66</b>	AuCl <sub>3</sub> 2,5%mol	Tol. 80°C 6h	34 %	99 %	22 %
<b>E68</b>	AuCl <sub>3</sub> 2,5%mol	Tol. 80°C 3h 1 atm. CO	100 %	99 %	22 %

Tableau 16 : Essais catalytiques de PER-C3.

### Comparaison des catalyseurs

Le sel de platine est le catalyseur le plus performant, sa réactivité est bien supérieure à celles des catalyseurs au rhodium, il convertit la totalité du substrat en 5 min. seulement. Cependant, et ce point pourrait être directement lié à la rapidité de cette réaction, son utilisation entraîne

les deux isomères cyclopropane et diène. La sélectivité peut être mieux contrôlée avec les complexes de rhodium, dont l'efficacité est révélée en présence de CO.

Les deux complexes de rhodium testés conduisent à des résultats assez comparables.  $\text{Rh}_2(\text{cod})_2\text{Cl}_2$  présente cependant une sélectivité légèrement supérieure que sa version carbonylée et la conversion est aussi plus faible.

$\text{AuCl}_3$  apparaît moins réactif que les autres catalyseurs.

#### *Influence d'un apport en CO*

Certains essais au rhodium ont été menés sous bullage de CO (E35, E39, E46) : comparativement aux essais sans bullage de conditions opératoires identiques (i.e. E38, E40, E47 respectivement), il apparaît que l'apport de CO améliore significativement la catalyse. Effet spectaculaire pour l'essai E47 qui voit son T.C. passer de 7 % à 100 % grâce à cet apport. Le synthon CO pourrait stabiliser le catalyseur sous sa forme dimérique et augmenter son efficacité. Notons toutefois, qu'il est possible que le catalyseur  $\text{Rh}_2(\text{cod})_2\text{Cl}_2$  subisse une substitution des cyclooctadiènes par le synthon CO ce qui conduirait à l'homogénéité des résultats dans le cas d'un bullage.

L'apport de CO a aussi permis d'accélérer efficacement la réaction catalysée par  $\text{AuCl}_3$ . Concernant le sel de platine, l'effet de l'apport en CO est plus difficile à apprécier tant la réaction est rapide dans les conditions normales.

Dans tous les cas, les sélectivités et les e.d. ne semblent pas avoir été modifiés de manière significative par l'ajout de CO.

#### *Influence du solvant*

La nature du solvant joue un rôle important dans le cas des catalyses au rhodium. En effet, le T.C. chute de 60 % à 15 % lorsque le toluène est remplacé par du THF (E41, E34). L'influence du solvant n'est pas observable dans le cas du platine, toujours en raison de la grande réactivité du système catalytique dans les conditions de référence.

Une explication plausible met en cause le caractère coordinant du THF grâce à ses doublets libres de l'oxygène. Le THF pourrait par ce biais se chélater au centre métallique,

l'encombrer, et réduire l'espace de la sphère de coordination du complexe, limitant ainsi la coordination des double et triple liaisons de l'énynes.

#### *Evolution de l'e.d.*

Enfin, il apparaît que quel que soit le catalyseur, les e.d. restent comparables et les valeurs cadrent de 10 % à 20 %. Afin de jouer sur cette valeur, des essais catalytiques en version asymétrique ont été initiés (paragraphe IV.3.1.d). La maîtrise des e.d., outre l'intérêt majeur que peut représenter une synthèse stéréodirigée, permettrait de faciliter l'interprétation des spectres RMN et déterminer ainsi la configuration pour chacun des deux diastéréoisomères.

#### *IV.3.1 c) Etude cinétique de la réaction*

Une étude portant sur les cinétiques des conversions des énynes en catalyse achirale a été entreprise. Dans chaque cas, nous avons analysé le devenir du T.C. de PER-C3, de l'e.d. des deux diastéréoisomères PER-C3- $\Delta$ 1/2 et de la sélectivité par rapport à ces cyclopropanes. L'objectif est double, d'une part optimiser l'expérimentation en prenant connaissance de l'évolution du système, et d'autre part apporter quelques éléments sur la compréhension des mécanismes mis en jeu.

##### Cinétiques catalysées par des complexes de Rhodium

Les valeurs des conditions opératoires préalablement testées sont apparues reproductibles.

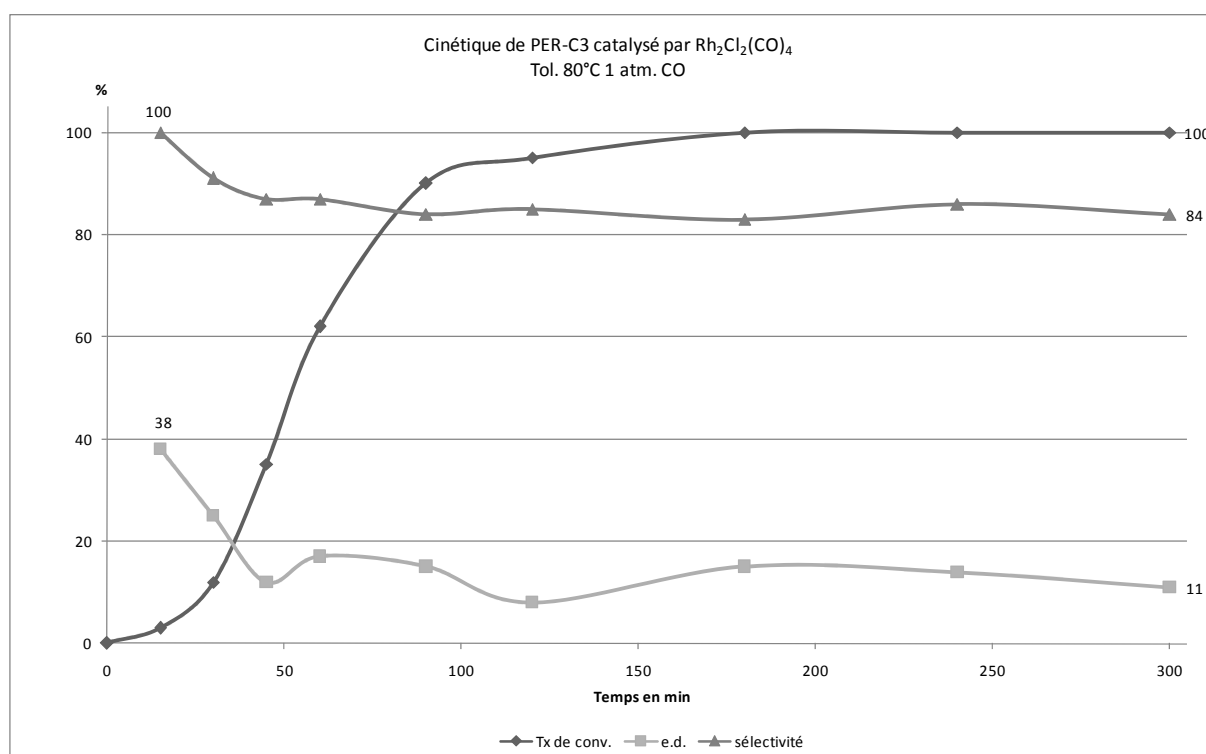
#### *Suivi cinétique de la réaction dans les conditions E35*

Cette première cinétique apporte quelques éléments intéressants sur le processus mis en jeu au cours de la réaction, notamment lors de la première heure. Dès le départ, la conversion de PER-C3 apparaît sélective et seuls les deux diastéréoisomères PER-C3- $\Delta$ 1 et PER-C3- $\Delta$ 2 sont détectés. L'e.d. est alors de l'ordre de 40 %, puis diminue jusqu'à un palier de 10 % environ. Dans le même temps, la sélectivité s'amointrit pour atteindre près d'une heure après le début de la réaction, un palier d'environ 85 %. PER-C3-DE n'est donc pas produit dès le départ. Deux hypothèses peuvent dès lors se confronter. Soit la cinétique propre du produit diénique est plus lente, et se fait en parallèle, donc de façon indépendante de la conversion de PER-C3 en ses dérivés cyclopropanes. Soit PER-C3-DE dérive lui-même des deux diastéréoisomères. Dans ce dernier cas, après la conversion totale de PER-C3, les deux, ou éventuellement un des deux diastéréoisomères continueraient à faire office de substrat de départ à cette réaction

secondaire. La sélectivité s'effondrerait au profit du diène, ce qui n'est pas le cas, et ce même lors d'un stockage à température ambiante. A ce stade, la première hypothèse paraît plus crédible.

L'e.d. diminue au cours des cinquante premières minutes pour se stabiliser entre 10 et 20%. Il est donc possible qu'en début de cinétique l'un des diastéréoisomères se convertisse en l'autre, ou bien que le deuxième diastéréoisomère se forme plus lentement.

Dans ces conditions, la conversion totale apparaît environ trois heures après le lancement.

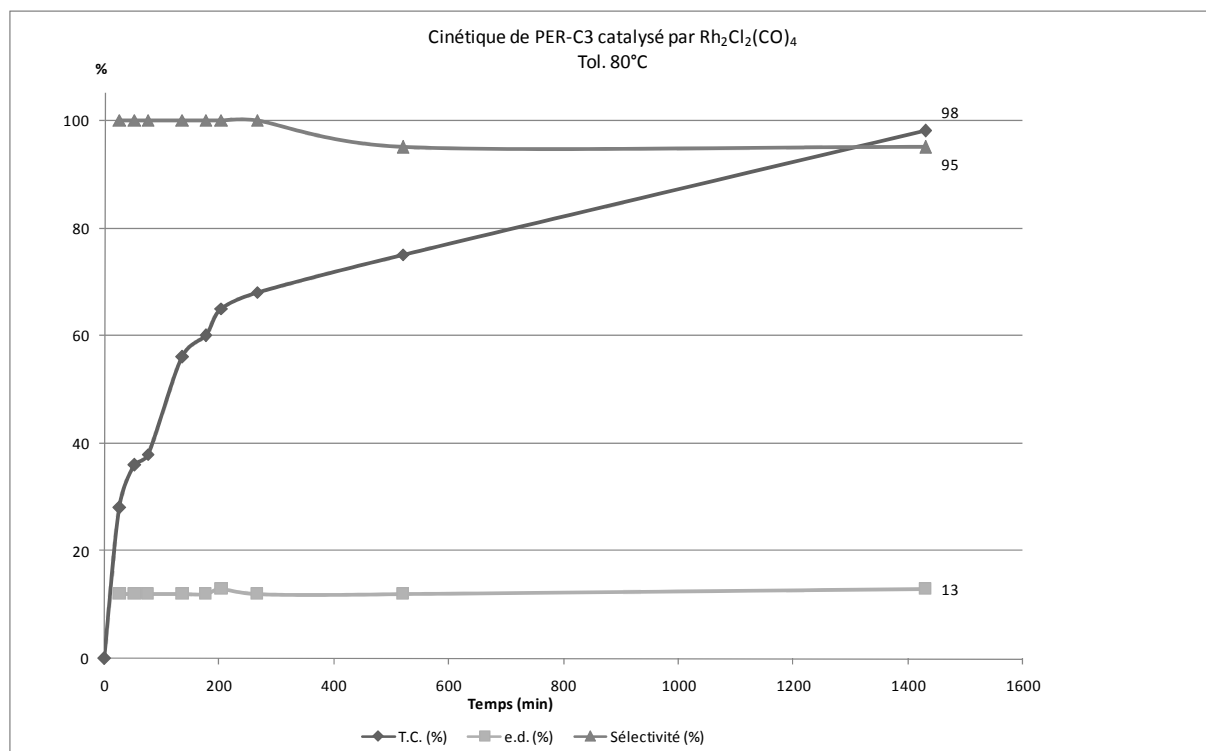


### *Suivi cinétique de la réaction correspondante dans les conditions E38*

Sans apport de CO, la cinétique est plus lente. Il faut attendre plus d'une dizaine d'heures avant d'avoir une conversion totale. Tout au long de la cinétique, l'e.d. n'est pas modifié, et apparaît donc indépendant de la présence du CO. Dans ce cas, on ne retrouve pas les évolutions observées précédemment en début de cinétique concernant la sélectivité et l'e.d. : leurs valeurs sont acquises dès le premier quart d'heure de la réaction et évoluent peu par la suite. La sélectivité est meilleure, elle gagne dix points et ne laisse apparaître plus que quelques traces de PER-C3-DE après trois heures de réaction. Le synthon CO pourrait donc être favorable à l'apparition de PER-C3-DE.

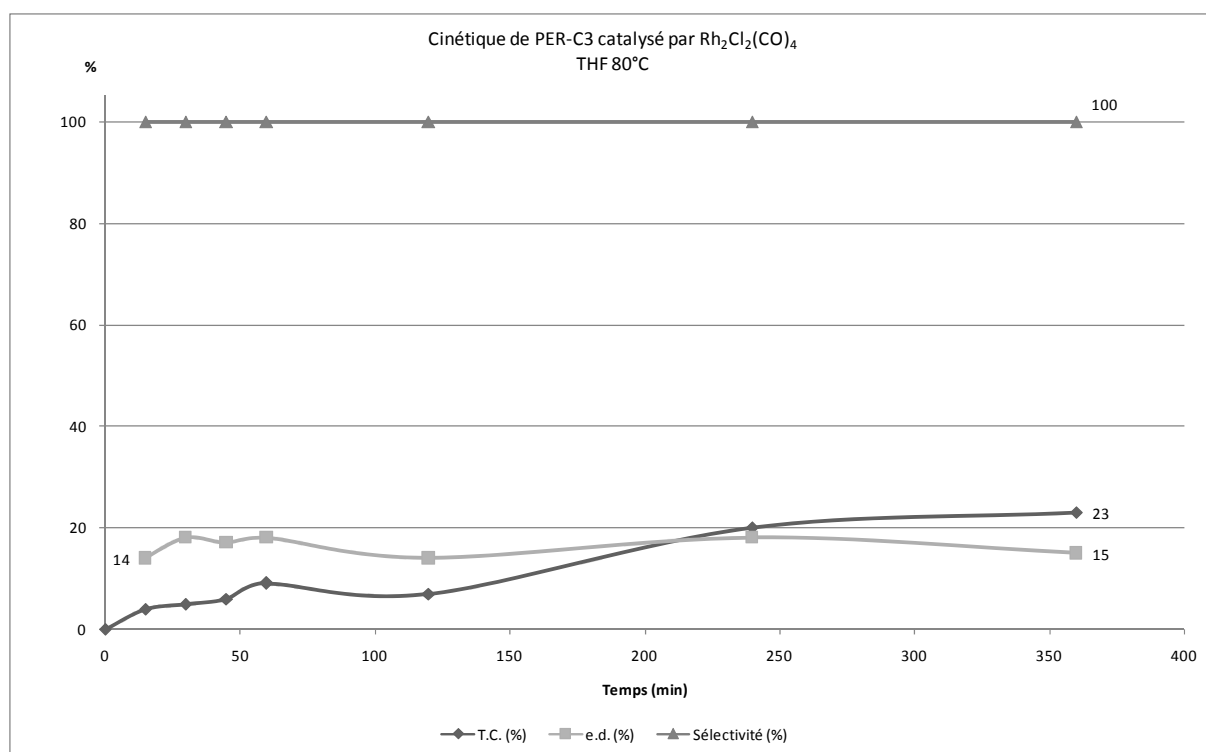
## Chapitre IV

### Cycloisomérisation



*Suivi cinétique de la réaction dans les conditions E40*

En présence de THF et sans apport de CO, la cinétique est ralentie mais on retrouve le même type d'évolution concernant la sélectivité et l'e.d. que dans l'essai au toluène sans CO. Dès le début de la cinétique, la sélectivité et l'e.d. gardent une même valeur.



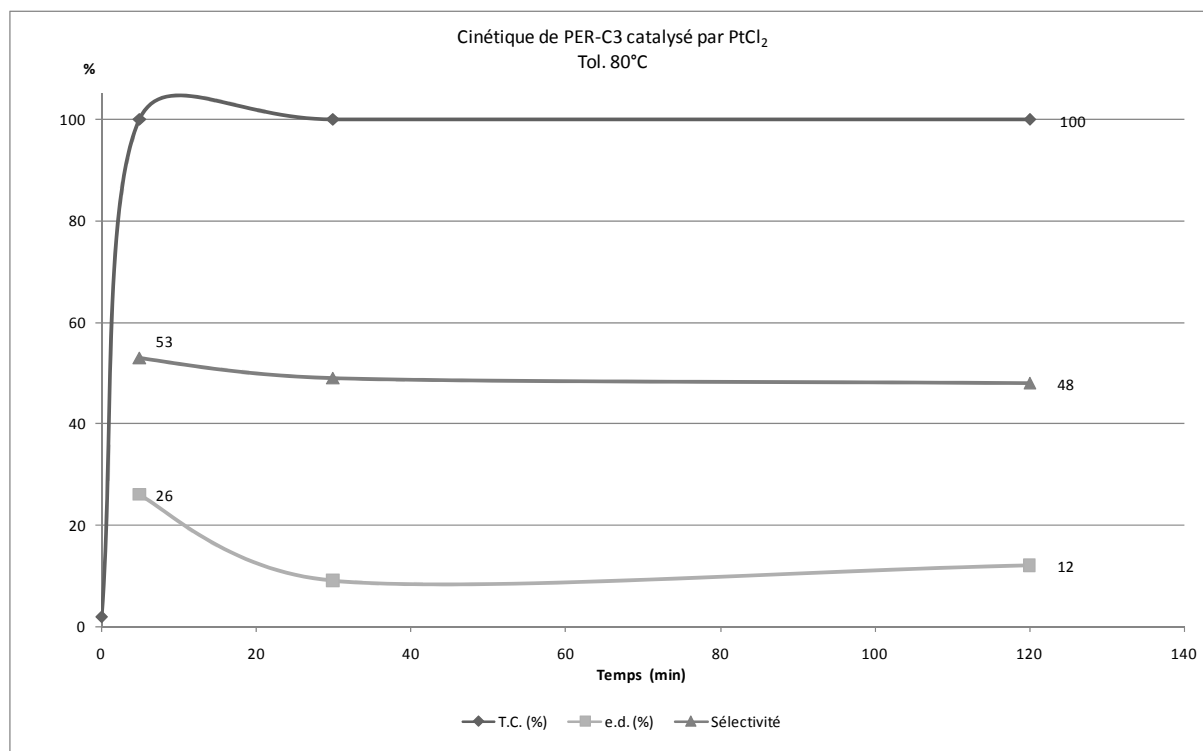


Cinétiques catalysées par des complexes de Platine

De la même façon, les réactions au platine ont été étudiées en cinétique. Les cinétiques obtenues avec le sel de platine sont très rapides. Cinq minutes suffisent pour obtenir une conversion totale. Il est donc plus délicat de faire un suivi cinétique avec la méthode employée.

*Suivi cinétique de la réaction dans les conditions E43 et E44*

Bien que la réaction soit terminée dès les cinq premières minutes, le suivi cinétique sur le long cours nous permet d'observer que la sélectivité n'est pas modifiée, et que l'e.d. semble diminuer lors de la première demi-heure.

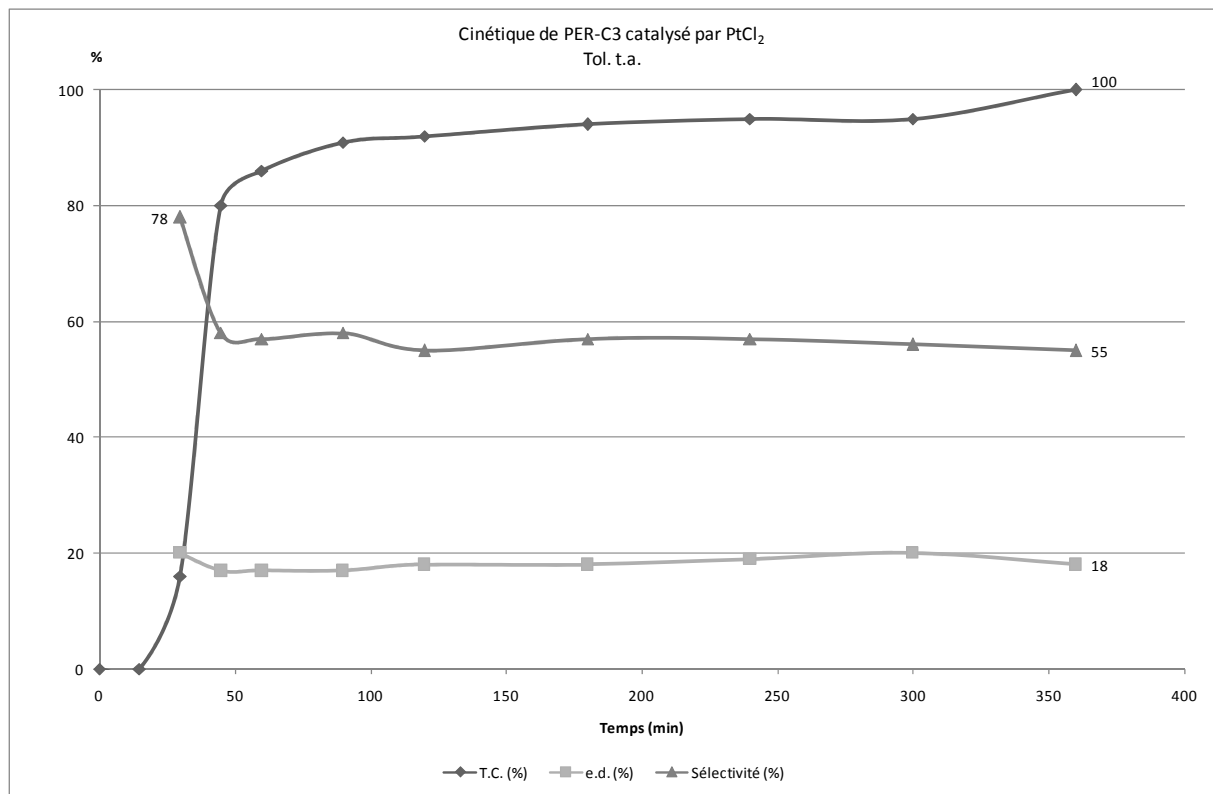


*Suivi cinétique de la réaction à température ambiante*

En diminuant la température, la cinétique a pu être ralentie. L'évolution du T.C. décrit une sigmoïde, tout comme dans le cas du rhodium. Mais nous observons ici la diminution de la sélectivité en début de cinétique sans la présence de CO.

## Chapitre IV

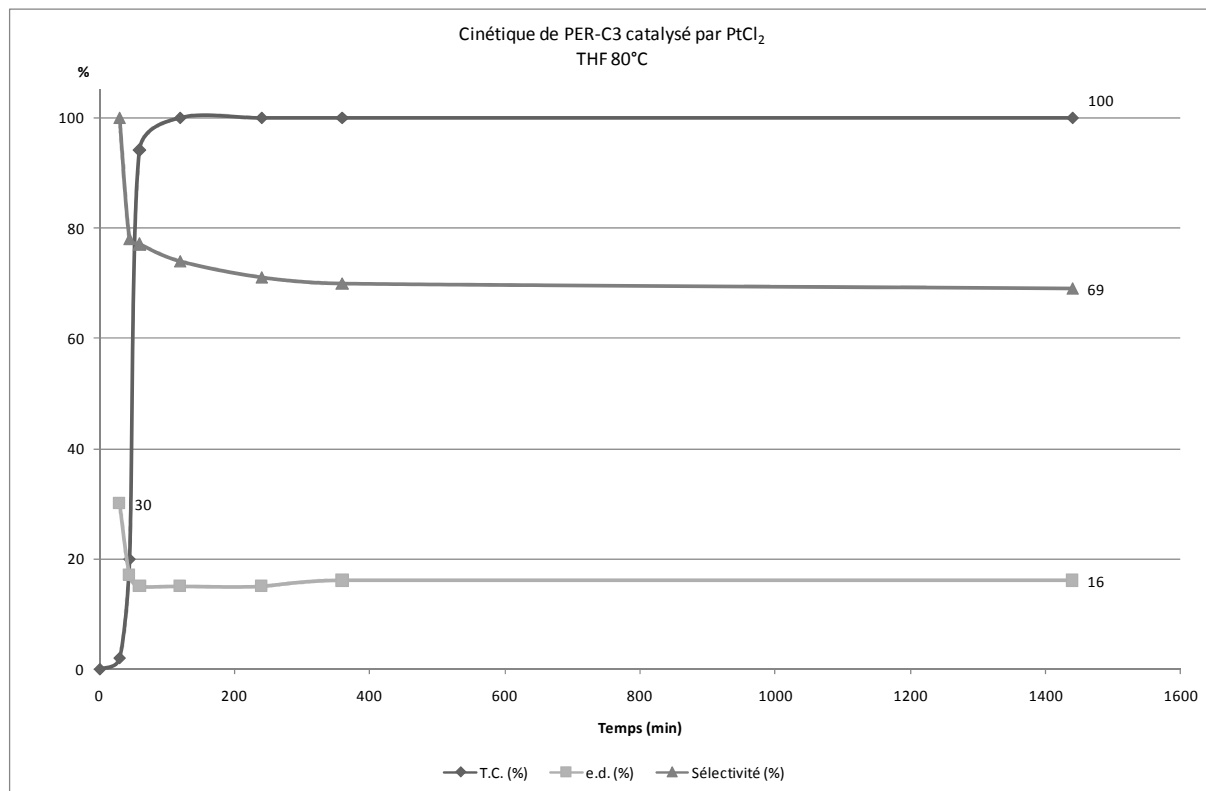
### Cycloisomérisation



*Suivi cinétique de la réaction correspondante aux conditions de l'essai E45*

L'utilisation du THF permet de suivre la cinétique en début de réaction : il apparaît que la sélectivité et de l'e.d. diminuent de manière notable, ce qui n'avait pas été observé avec le toluène.

(Rq : lors de ce suivi, le catalyseur a été ajouté à 2,5 %mol contre 5 %mol dans le cas de l'essai E45)



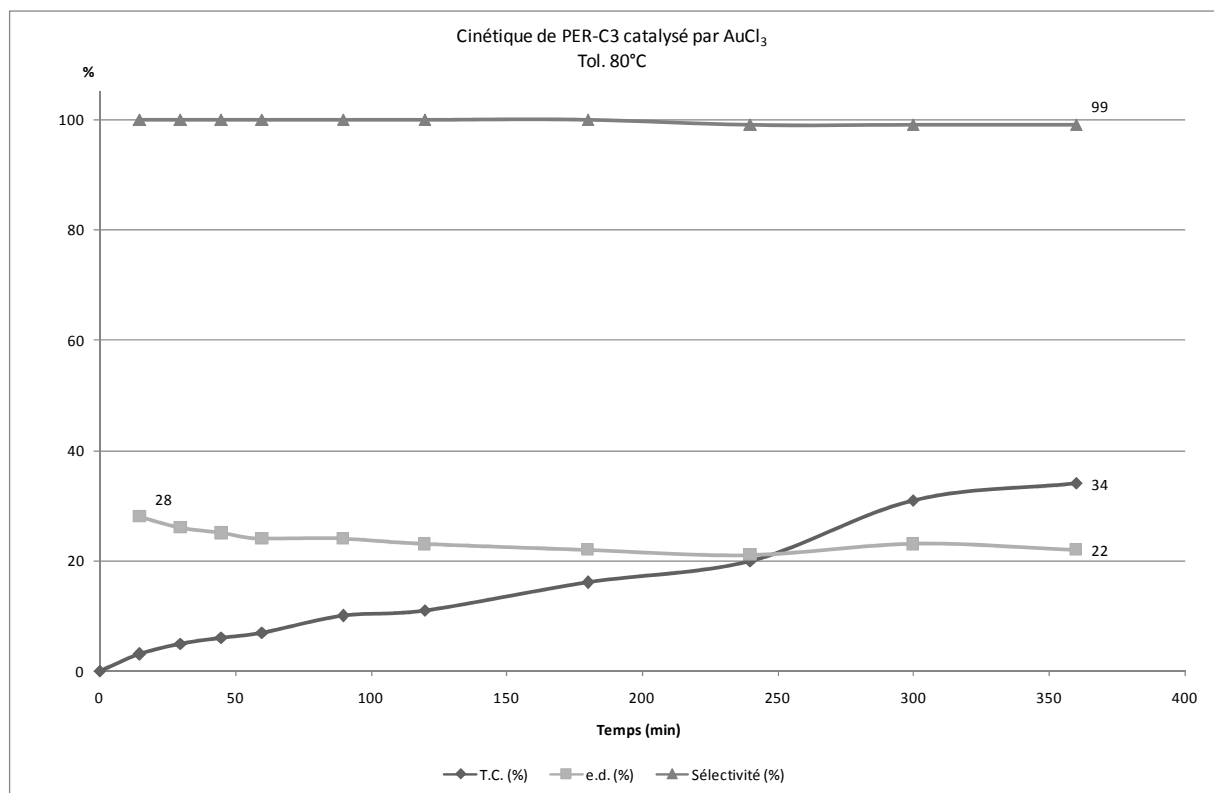
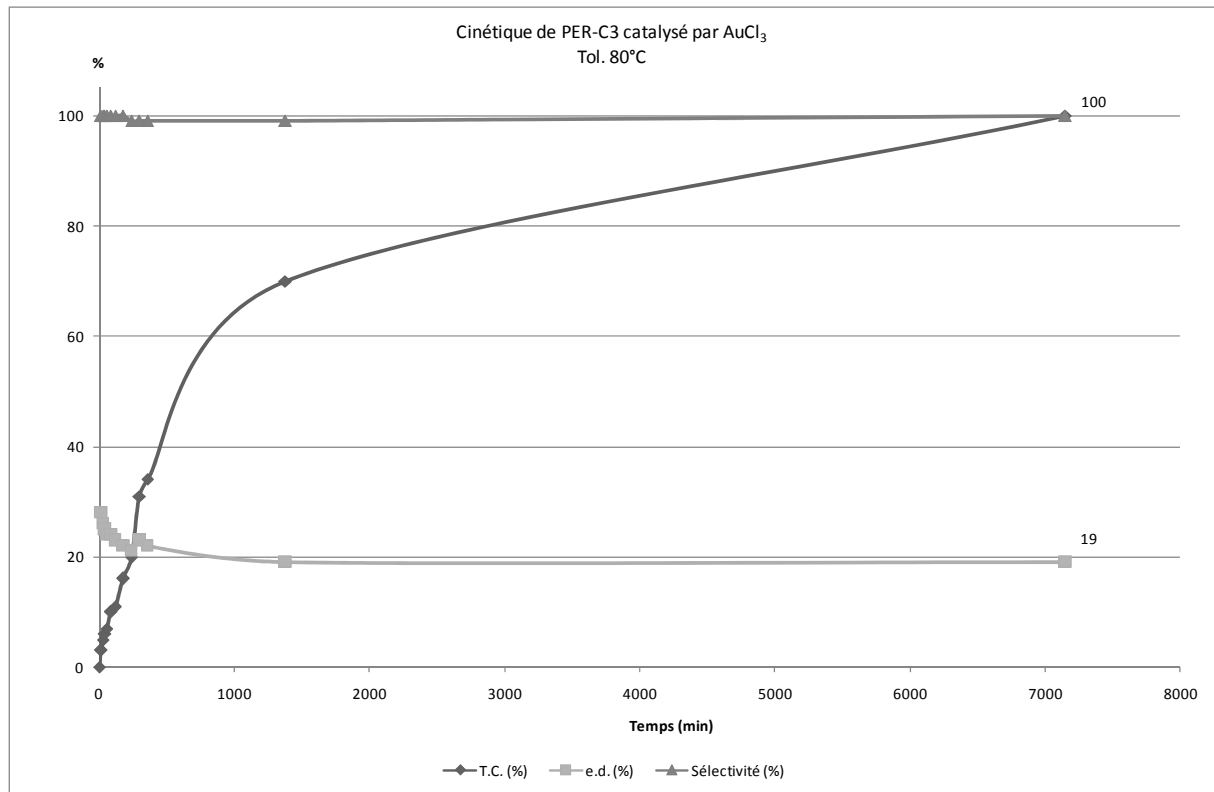
#### Cinétiques catalysées par des complexes d'Or

##### *Suivi cinétique de la réaction dans les conditions E66*

La cinétique menée par  $AuCl_3$  est très lente, et une conversion totale peut être obtenue après plusieurs jours seulement. Dans ce cas, la sélectivité reste constante tout au long de la réaction et proche de 100%. L'e.d. diminue un peu en début de réaction mais reste relativement « élevé » (autour de 20%) tout au long de la réaction.

# Chapitre IV

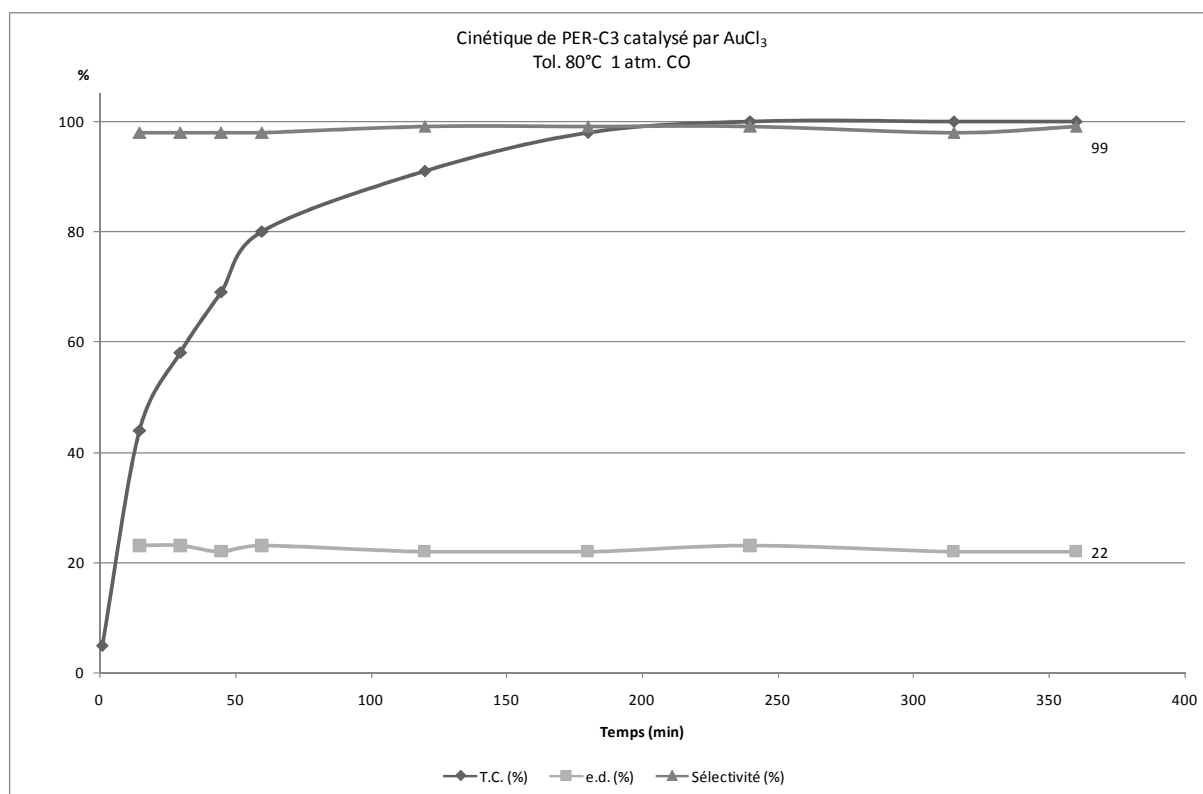
## Cycloisomérisation



Si l'on observe plus précisément les premières heures de la cinétique, on remarque que l'e.d. diminue lentement de 28 % à 22 %.

*Suivi cinétique de la réaction dans les conditions E68*

L'apport en CO accélère la cinétique, et stabilise l'e.d. dès les premiers instants de la cinétique.



Conclusion

Au final, de manière inédite, le rhodium a conduit tout comme les catalyseurs au platine ou à l'or à des cycloisomérisations identiques. Bien que plus lente, la réaction est plus sélective que le platine. Le catalyseur Rh<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub> s'avère donc être un choix supplémentaire pour ce type de réaction.

Outre la nature du système catalytique, plusieurs paramètres se sont révélés jouer un rôle déterminant. L'apport en CO et la température en font partie. La présence du CO est apparue dans tous les cas bénéfiques. Sans CO, les cinétiques sont bien plus lentes. Pourtant, ce même apport diminue la sélectivité dans le cas du rhodium, l'augmente dans le cas du platine, et n'a pas d'influence dans le cas de l'or. Le changement de solvant du toluène vers le THF est généralement défavorable et ralentit la réaction. Le reflux de solvant est aussi à éviter, il n'accélère en rien la réaction, ce qui laisse présager une dégradation des produits dans ces conditions drastiques.

Enfin, parmi toutes les études menées, l'e.d. s'est maintenu dans un cadre allant de 10 à 25 %. Ses variations sont assez « obscures ». En effet, l'e.d. présente une diminution lors de certains débuts de cinétique, et difficilement corrélable avec un facteur. Dans ces cas, il est envisageable qu'un diastéréoisomère se forme plus lentement que l'autre ou bien qu'il y ait rétroconversion de l'un en l'autre mais sur ce dernier point il est alors difficile de comprendre dans quelle mesure cette rétroconversion stoppe au bout d'une heure environ. Il serait nécessaire de mieux contrôler les événements qui se produisent lors des premières minutes de la réaction afin de connaître précisément l'e.d. en tout début de réaction.

#### IV.3.1 d) Etude en version asymétrique

Afin d'améliorer l'e.d. de la réaction de formation de PER-C3-CP, l'induction asymétrique a été étudiée avec des complexes chiraux de rhodium et de platine. Pour le catalyseur au rhodium le ligand choisi a été la *R*-BINAP (figure 22), et pour le catalyseur au platine nous avons utilisé, dans le cadre d'une collaboration avec E. Manoury (LCC, UPR 8241 CNRS), un ligand ferrocénique (figure 23).

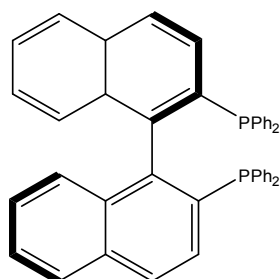


Figure 22 : Ligand 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl abrégé en (*R*)-BINAP.

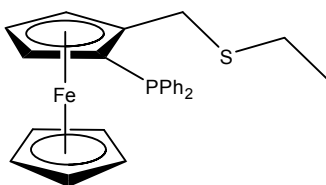


Figure 23 : Ligand ferrocénique ( $C_{25}H_{25}FePS$ )PtCl<sub>2</sub>.

Nous avons retenu pour cette autre série d'essais les conditions optimales dégagées à la lumière des résultats de la série précédente : le milieu réactionnel est placé dans du toluène à 80°C pendant 6h et sous 1 atm. de CO. Afin toutefois d'optimiser cette réaction, des variantes des conditions opératoires retenues ont permis de contrôler l'effet du CO, ou de travailler dans des conditions plus douces. Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des résultats.

Essai	Catalyseur	Ligand	Conditions opératoires	Taux de conversion en PER-C3-CP	Sélectivité en PER-C3-CP	e.d. des PER-C3-CP
<b>E78</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	<i>R</i> -BINAP 6 %mol	Tol. 80°C 6h 1 atm. CO	43 %	100 %	11 %
<b>E79</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	<i>R</i> -BINAP 6 %mol	Tol. 80°C 6h	pas de réaction	-	-
<b>E80</b>	Rh <sub>2</sub> ( <i>R</i> -BINAP) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	-	Tol. t.a. 120h	58 %	100 %	12 %
<b>E81</b>	(C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FePS) PtCl <sub>2</sub> 5 %mol	-	Tol. 80°C 6h	52 %	100 %	12 %
<b>E82</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	<i>R</i> -BINAP 6 %mol + AgPF <sub>6</sub> 10 %mol	Tol. 80°C 6h 1 atm. CO	72 %	100 %	19 %
<b>E83</b>	Rh <sub>2</sub> (cod) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	<i>R</i> -BINAP 6 %mol + AgPF <sub>6</sub> 10 %mol	Tol. 80°C 6h	11 %	100 %	23 %
<b>E84</b>	Rh <sub>2</sub> (CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 2,5 %mol	<i>R</i> -BINAP 6 %mol	Tol. 110°C 6h 1 atm. CO	16 %	100 %	11 %

**Tableau 17** : Essais catalytiques de PER-C3 en version asymétrique.

Dans les essais E85, E78, et E79 le catalyseur est préformé *in situ*, préalablement à l'ajout du substrat. Pour l'essai E80, Rh<sub>2</sub>(*R*-BINAP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avait déjà été préparé.

Dans un premier temps, nous avons étudié les différences de réactivité des essais en version achirale et chirale aux conditions opératoires comparables. Plusieurs données se dégagent. L'ajout d'un ligand chiral n'a pas modifié l'e.d.. L'induction asymétrique souhaitée n'a donc pu avoir lieu avec le ligand *R*-BINAP. De plus, son utilisation entraîne une diminution significative de la conversion et ce en présence ou non de CO. La gêne de l'encombrement stérique induit par la *R*-BINAP pourrait en être à l'origine. A propos de la sélectivité, elle n'a pas été modifiée et reste bonne.

Au final, la préparation *in situ* du catalyseur est défavorable. Or, la préparation du complexe Rh<sub>2</sub>(*R*-BINAP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> impose une étape supplémentaire limitante. Le rendement de cette

réaction ne dépasse pas 15 %. Ce qui réduit considérablement l'intérêt de passer par cette étape.

Nous avons ajouté à certains essais le sel d'argent  $\text{AgPF}_6$ . En effet, bien que les avancées dans la compréhension du mécanisme d'obtention des cyclopropanes n'aient pas encore abouti, la voie cationique est un chemin réactionnel crédible (voir le chapitre I). Dans ce cas, le système catalytique (rhodium/ligand chiral) a besoin d'être activé par un sel d'argent [15]. L'activation est un échange in situ d'un ligand Cl du complexe par le contre ion apporté par le sel d'argent [16]. Les résultats comparés des essais E78 avec E82, et E79 avec E83 confirment l'intérêt de cet additif. Un ajout de 10 %mol d' $\text{AgPF}_6$ , avec ou sans CO, augmentent significativement le T.C., sans affecter la sélectivité maintenue à 100 %. L'e.d. a été légèrement augmenté. Ces résultats vont dans le sens d'un mécanisme par voie cationique. Le paragraphe IV.5 reprend en détail les mécanismes envisageables.

Le complexe de platine testé contient un ligand ferrocénique chiral. Comparativement les essais E42 avec E81 montrent clairement l'inefficacité du catalyseur chiral par rapport à son concurrent achiral : le T.C. diminue de moitié et l'e.d. de surcroît n'est pas modifié. En revanche, il apparaît que le complexe de platine chiral permet d'améliorer la sélectivité.

Finalement, les premiers essais en catalyse asymétrique avec les ligands *R*-BINAP et ferrocénique n'ont donné aucune induction asymétrique. Des pistes ont malgré tout été ouvertes. Dans les catalyses au rhodium, l'addition d'un sel d'argent est bénéfique et pourrait jouer sur l'e.d. De futurs essais avec d'autres complexes cationiques au rhodium pourront dès lors être envisagés. D'autres ligands et complexes de métaux de transition, à l'or notamment, pourront aussi être investis.

### *IV.3.2 Réactivité d'1,7-éynnes cycliques*

Des travaux préliminaires ont été entrepris à partir de ISO-C3, seul 1,7-éyène produit (cf. chapitre II). Des catalyses au Rh et au Pt ont conduit à la formation d'un 1,3-diène (figure 24) comme produit majoritaire.



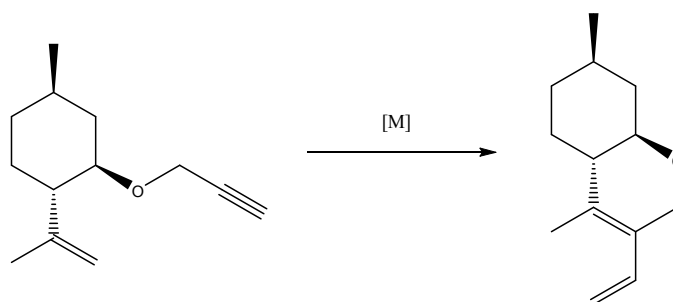


Figure 24 : Réactivité de ISO-C3

### IV.3.2 a) Résultats

Différents catalyseurs ont été testés dans différentes conditions opératoires en déterminant pour chaque essai le rendement en produit purifié sur colonne de chromatographie après réaction : les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant (tableau 11).

Essai	Catalyseur	Paramètres	$\eta$ en produit purifié
E69	$\text{Rh}_2\text{I}_2(\text{CO})_4$ 3,2 %mol	Tol. reflux 5h 1 atm. CO	30%
E70	$\text{Rh}_2\text{I}_2(\text{CO})_4$ 3,2 %mol	Tol. reflux 5h	traces
E71	$\text{Rh}_2\text{I}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. t.a. 120h	pas de réaction
E72	$\text{Rh}_2\text{I}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	DCM t.a. 120h	pas de réaction
E73	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. reflux 4h	pas de réaction
E74	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. t.a. 120h	pas de réaction
E75	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	DCM t.a. 120h	pas de réaction
E76	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$ 2 %mol	Tol. 80°C 3h 1 atm. CO	40%
E77	$\text{PtCl}_2$ 5 %mol	Tol. 80°C 22h	60%

Tableau 18 : Essais de cyclisation de ISO-C3.

Les catalyseurs au rhodium ont réagi en donnant le dérivé diénique avec des rendements de l'ordre de 30-40 % en produit purifié à condition de mener la réaction sous bullage de CO ; tous les essais menés en l'absence de CO se sont soldés par des échecs. Comme cela a été noté préalablement, la présence de CO pourrait permettre de stabiliser le complexe dans ces conditions poussées, et maintenir ainsi son activité.

Le catalyseur,  $\text{PtCl}_2$ , révèle une activité supérieure aux dimères de rhodium. Sans apport de CO, et avec une température plus modérée, le rendement atteint 60 % en produit purifié.

Au final, quel que soit le catalyseur employé l'1,7-ényne étudié se cycloisomérisise majoritairement en diène, contrairement aux 1,6-énynes que nous avons précédemment décrites et qui se cycloisomérisent majoritairement en cyclopropane. ISO-C3 apparaît cependant être un ényne moins réactif par rapport aux 1,6-énynes testés. La position du cycle saturé pourrait être un facteur limitant. Il sera intéressant d'optimiser les conditions opératoires en utilisant le seul de platine (II).

D'autres fonctionnalisations sont envisageables à partir de ce motif 1,3-diène dont la réaction de Diels-Alder (cf. chapitre V).

#### IV.3.2 b) Etude structurale de l'ISO-C3-DE

La structure de ISO-C3-DE a été élucidée par RMN. La description précise de la molécule est rapportée dans la partie expérimentale.

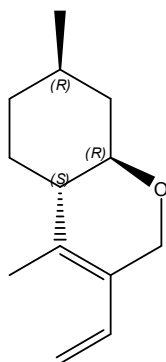


Figure 25 : Configuration absolue de ISO-C3-DE synthétisé.

L'isopulégol employé, et ses dérivés, gardent tous trois carbones asymétriques. Seul un énantiomère étant utilisé dès la première étape du greffage, une seule configuration absolue est obtenue en fin de réaction. Elle est représentée dans la figure 25 ci-dessus.

## **IV.4 Hypothèses mécanistiques**

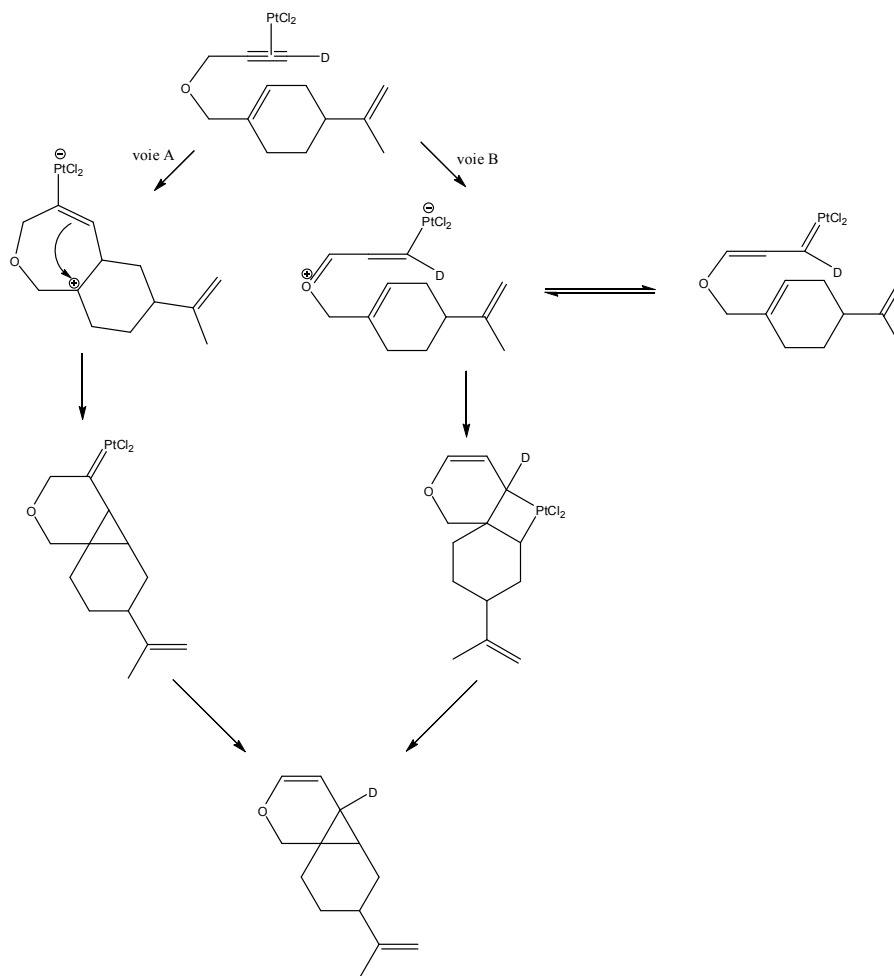
### *IV.4.1 Obtention du motif cyclopropane*

#### *a) Hypothèses mécanistiques*

L'étude mécanistique a été initiée sur la base des catalyses de PER-C3 conduisant au cyclopropane. Les hypothèses évoquées ici ne sauraient s'étendre implicitement aux autres énynes. Comme nous l'avons déjà mentionné, la nature de chaque ényne joue en effet un rôle majeur dans le chemin mécanistique emprunté.

D'après la littérature (cf. chapitre I), l'utilisation de sels de platine impliquerait préférentiellement un passage par une voie carbénique, et l'utilisation de complexes de rhodium privilégierait le passage par une voie vinylidène. Le produit final est identique en tout point dans les deux cas bien que les chemins réactionnels divergent et que le réarrangement ne s'opère pas de la même façon. Ces chemins mécanistiques sont cependant directement liés à la réactivité qui est imposée par la structure du substrat mis en jeu.

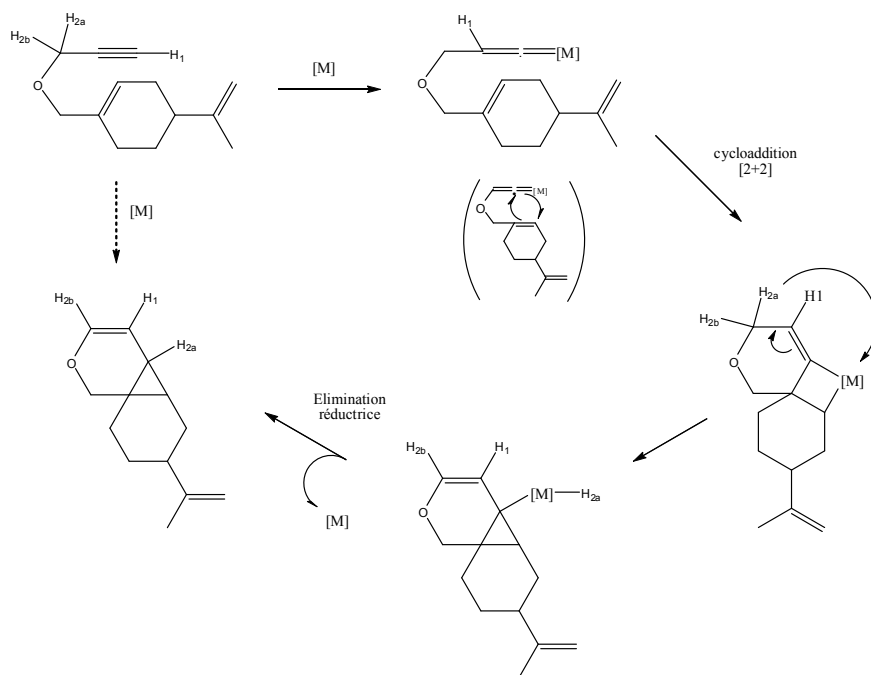
Bruneau et Fürstner ont décrit la voie A [17, 18], Echavarren a proposé la voie B [3] (figure 26). Ces deux voies passent par un carbène. Seule la voie B présente un intermédiaire métallacyclobutane.



**Figure 26** : Proposition d'un mécanisme passant un intermédiaire carbène.

Dans le premier cas, le carbène se forme sur la partie interne de l'alcyne (voie A) et dans le second cas, sur la partie terminale (voie B). Ces deux voies n'induisent pas de coupure de l'hydrogène alcyrique, et cheminent vers la même molécule, sans réarrangement d'hydrogène.

Plusieurs types réactions catalytiques péricycliques passant par un vinylidène ont été rapportées par Saà [19] (cf. chapitre I). Elle engage dans notre cas une cycloaddition [2+2]. Le schéma ci-dessous applique cette hypothèse mécanistique à PER-C3.



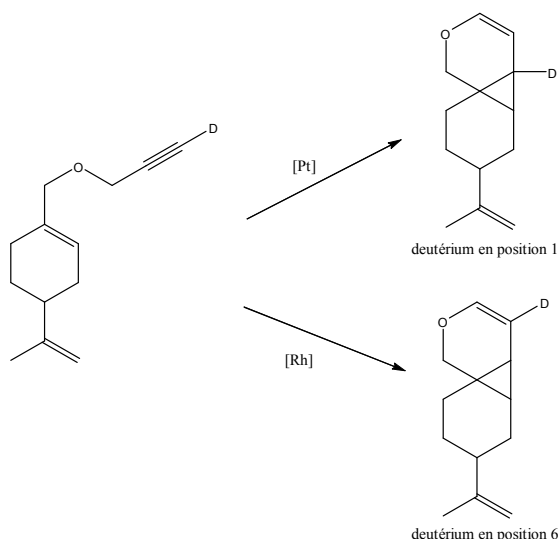
**Figure 27** : Hypothèse mécanistique passant par un vinylidène.

L'insertion du complexe métallique implique dès le départ la formation d'un vinylidène, imposant un déplacement 1,2 de l'hydrogène terminal (noté H1). La double liaison du cycle, plus proche que celle du propylène, réagit avec le vinylidène et induit une cycloaddition [2+2] qui entraîne la formation d'un métallacyclobutane. Un réarrangement conduit à un métal hydrure, qui est recyclé suite à une élimination réductrice.

### b) Etude mécanistique par deutériation

#### Principe de l'étude

Ainsi, une deutériation en place de l'hydrogène terminal de l'alcyne conduirait à deux positions finales différentes. Dans le premier cas, la voie carbénique n'induit aucune coupure de cette position, le deutérium est alors retrouvé en position 1. Dans le second cas, le passage par un vinylidène provoque la coupure du deutérium et un déplacement d'hydrogène de type 1,2. Au final, le deutérium est alors retrouvé en position 6. Le schéma ci-dessous reprend cette prédiction.



**Figure 28** : Prédiction du positionnement du deutérium lors de cyclopropanation de PER-C3-deutéié en fonction du catalyseur utilisé.

#### Obtention de PER-C3-D

Plusieurs essais de deutériation ont permis d'obtenir PER-C3 sélectivement deutéré sur la position alcyne terminale. La méthode de deutériation est reportée dans la partie expérimentale [20].

#### Analyse de PER-C3-D

Les couplages et les déblindages des pics correspondants au spectre RMN de la solution contenant PER-C3-D sont analysés à la lumière du spectre de PER-C3 pur afin de déterminer la position du deutérium. En RMN du  $^1\text{H}$ , la deutération de PER-C3 entraîne la disparition du pic correspondant à l'atome d'hydrogène de la fonction alcyne, localisé sous forme de triplet à 2,4 ppm. Le doublet à 4,1 ppm des deux atomes d'hydrogène qui couplent avec lui devient un singulet.

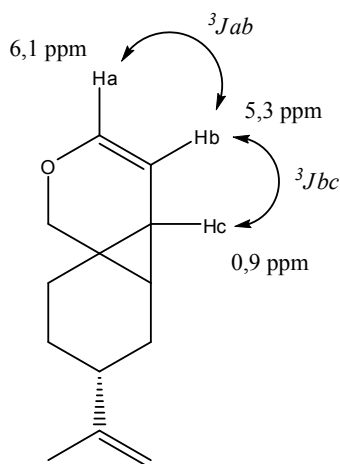
PER-C3-D est engagé en cycloisomérisation, et le mélange réactionnel obtenu est analysé en RMN.

#### Analyse de PER-C3-CP-D

#### *Prédictions*

L'étude RMN du mélange se réfère au spectre RMN de PER-C3-CP. En effet, dans le cas du produit non deutéré : le proton Ha de PER-C3-CP couple avec Hb sous forme de doublet,

quant au proton Hb il sort sous forme de doublet de doublet en couplant en plus avec Hc (figure 29).



**Figure 29** : RMN  $^1\text{H}$  des hydrogènes analysés lors d'essais de deutériation de PER-C3-CP.

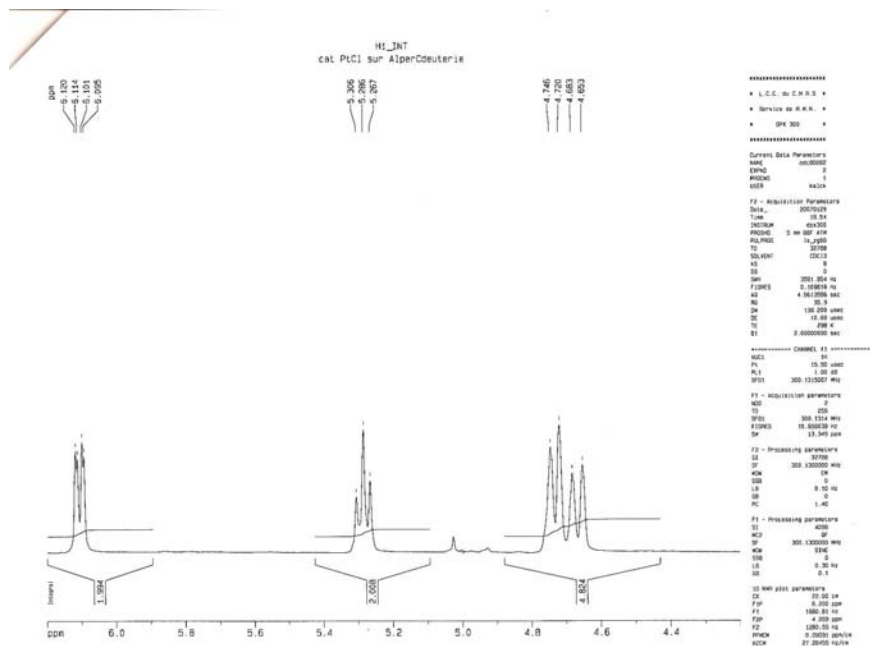
Comme décrit précédemment, PER-C3-CP est un mélange de deux diastéréoisomères donc le proton Hb se présente sous forme de deux dd, un pour le diastéréoisomère majoritaire et un pour le diastéréoisomère minoritaire. De plus, il se trouve que  $J_{ab}=J_{bc}$  dans notre cas : Hb sort sous la forme de deux pseudo-triplets.

Etudions maintenant le cas où Hb serait un deutérium. Dans ce cas, il y aurait disparition du pic Hb vers 5,3 ppm et Ha passe de deux doublets à deux singulets.

Dans le cas où Hc serait remplacé par un deutérium, le pic Hc à 0,9 ppm disparaît et le couplage  $J_{bc}$  disparaît également ce qui veut dire que Hb passe de deux triplets à deux doublets.

*Cycloisomérisation de PER-C3-D par un sel de platine*

Après réaction et purification du milieu réactionnel par chromatographie sur colonne de silice, on obtient une petite quantité de cyclopropane (non mesurée) que l'on analyse par RMN  $^1\text{H}$  :



Sur ce spectre RMN on peut voir que le couplage  $J_{bc}$  a disparu car le pic de H<sub>b</sub> est passé de deux triplets à deux doublets superposés (le pic à 5,29 ppm) : le proton deutéré est donc H<sub>c</sub>.

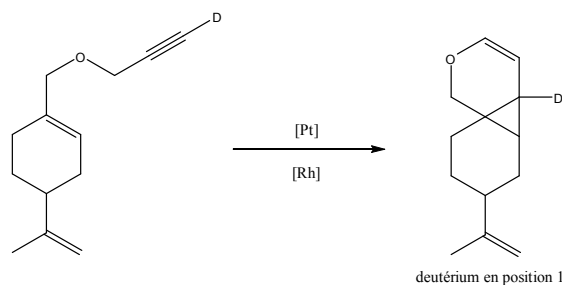
*Cycloisomérisation de PER-C3-D par un complexe du rhodium*

Dans le cas d'une catalyse au rhodium, le spectre RMN du mélange obtenu est identique à celui décrit précédemment lors de la catalyse au platine.



## Conclusion

L'engagement de PER-C3-D dans des catalyses au platine ou au rhodium a conduit dans les deux cas à l'obtention de PER-C3-CP deutéré en position 1 (PER-C3-CP-D). Ce résultat confirme le passage par voie carbénique dans le cas du platine, mais contredit l'hypothèse d'un passage par un vinylidène dans le cas du rhodium. Il semblerait donc que dans ce dernier cas, tout se passe comme si on suivait aussi une voie carbénique.

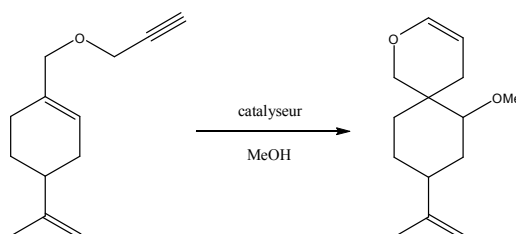


**Figure 30** : Cyclopropanation de PER-C3-deutéié avec des sels de platine ou des complexes de rhodium.

### *c) Etude mécanistique par piégeage du carbène*

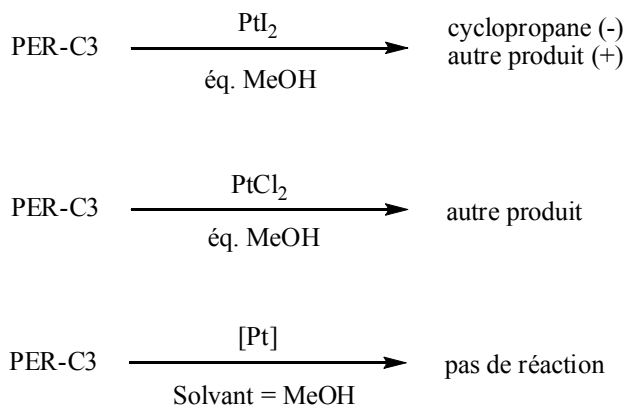
L'état transitoire carbénique n'a jamais été isolé malgré des essais en quantité stoechiométrique et un suivi cinétique en RMN  $^{13}\text{C}$ .

La réactivité du carbène, notamment par attaque nucléophile en présence d'eau ou d'alcool est une donnée intéressante pour rendre compte du passage par une telle entité. Ainsi, PER-C3 en présence d'un catalyseur au platine ou au rhodium ainsi qu'un rajout de MeOH conduirait à une cyclopropanation avortée par l'attaque nucléophile de l'hydroxyle sur le carbène si ce dernier était présent. L'équation ci-dessous résume la prédiction.



**Figure 31** : Cyclopropanation avortée par piégeage du carbène suite à une attaque nucléophile.

En pratique, l'utilisation du MeOH comme solvant n'a pas entraîné de réaction. Le MeOH a alors été ajouté entre 1 et 10 équivalents. Seuls les essais au  $\text{PtI}_2$  ont permis de retrouver des traces du cyclopropane joint à un autre produit retrouvé seul avec  $\text{PtCl}_2$ .



L'analyse RMN des trois fractions obtenues suite à une colonne chromatographique séparative s'est révélée délicate compte tenu de la complexité des spectres. Cependant, on retrouve des pics communs au cyclopropane et des sous-produits obtenus lors de certaines réactions de cyclopropanation. Ainsi, la dégradation du carbène a conduit à deux sous-produits sans qu'ils puissent être clairement identifiés. Seules certaines correspondances ont pu être mises à jour. La dégradation ne se fait très certainement pas comme nous l'avions envisagé. Au final, le piégeage du carbène n'a pu être mis en évidence dans ces catalyses au Pt. En conséquence, nous n'avons pas non plus tenté cette mise en évidence dans les catalyses au rhodium.

#### IV.4.2 Obtention du motif diénique

Nous avons pu obtenir deux dérivés diéniques au cours de nos travaux, l'un issu de PER-C3 (1,6-ényne) et l'autre de ISO-C3 (1,7-ényne). Il a donc été envisagé, tout comme pour les dérivés cyclopropanes obtenus, d'étudier le ou les mécanismes mis en jeu.

##### a) Hypothèses mécanistiques

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre I, l'obtention du motif 1,3-diène peut suivre deux voies.

La première voie envisageable passe par un intermédiaire métallacyclopentène et commence par la coordination simultanée de la double liaison et de la triple liaison de l'ényne sur le

métal : les figures 32 et 33 décrivent cette voie pour un 1,6-ényne d'une part et pour un 1,7-ényne d'autre part.

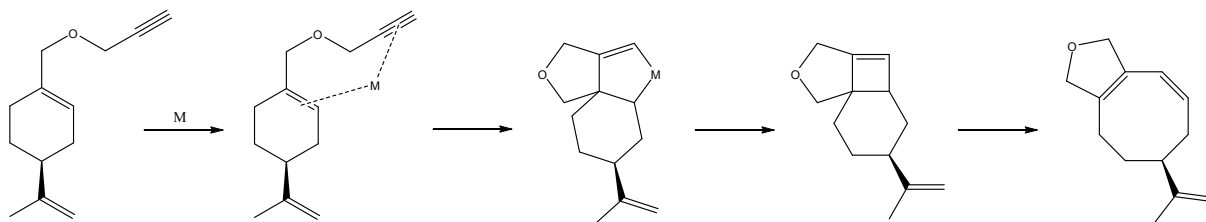


Figure 32 : Mécanisme avec un **intermédiaire métallacycle** de la cycloisomérisation de l'1,6-ényne PER-C3.

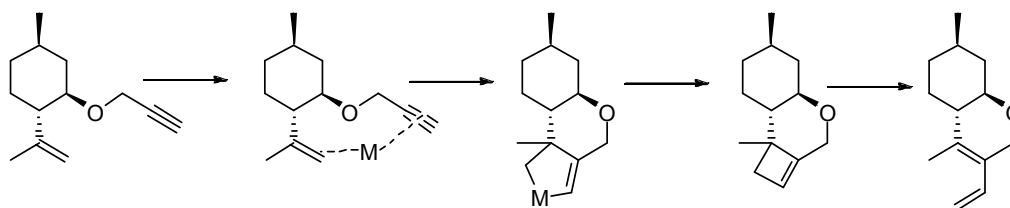


Figure 33 : Mécanisme avec un **intermédiaire métallacycle** de la cycloisomérisation de l'1,7-ényne ISO-C3.

Une seconde voie envisageable est celle passant par un intermédiaire carbène et débutant par la seule coordination de l'alcyne sur le centre métallique. Les figures 34 et 35 décrivent cette voie pour un 1,6-ényne d'une part et pour un 1,7-ényne d'autre part.

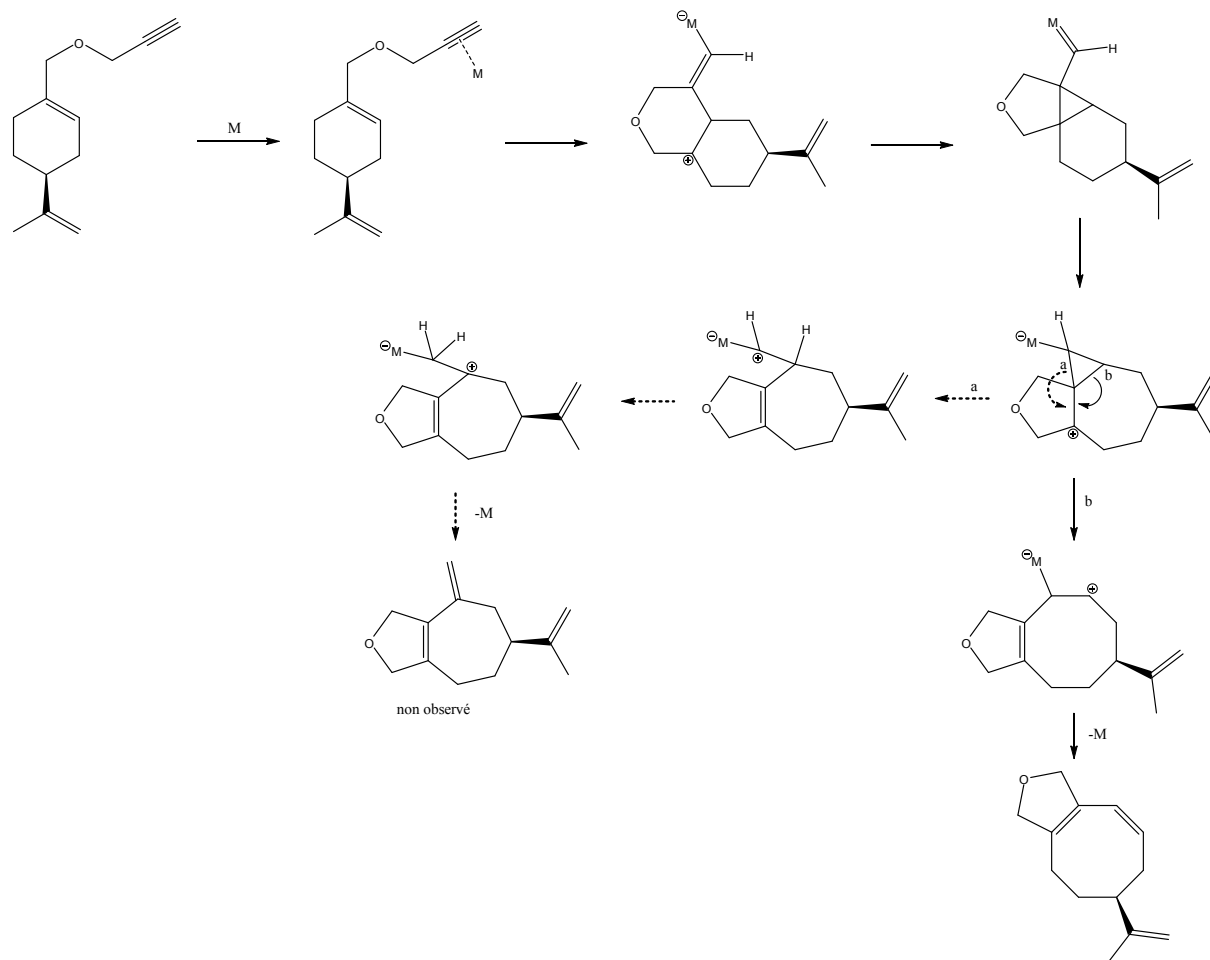


Figure 34 : Mécanisme avec un **intermédiaire carbène** de la cycloisomérisation de l'1,6-ényne PER-C3.

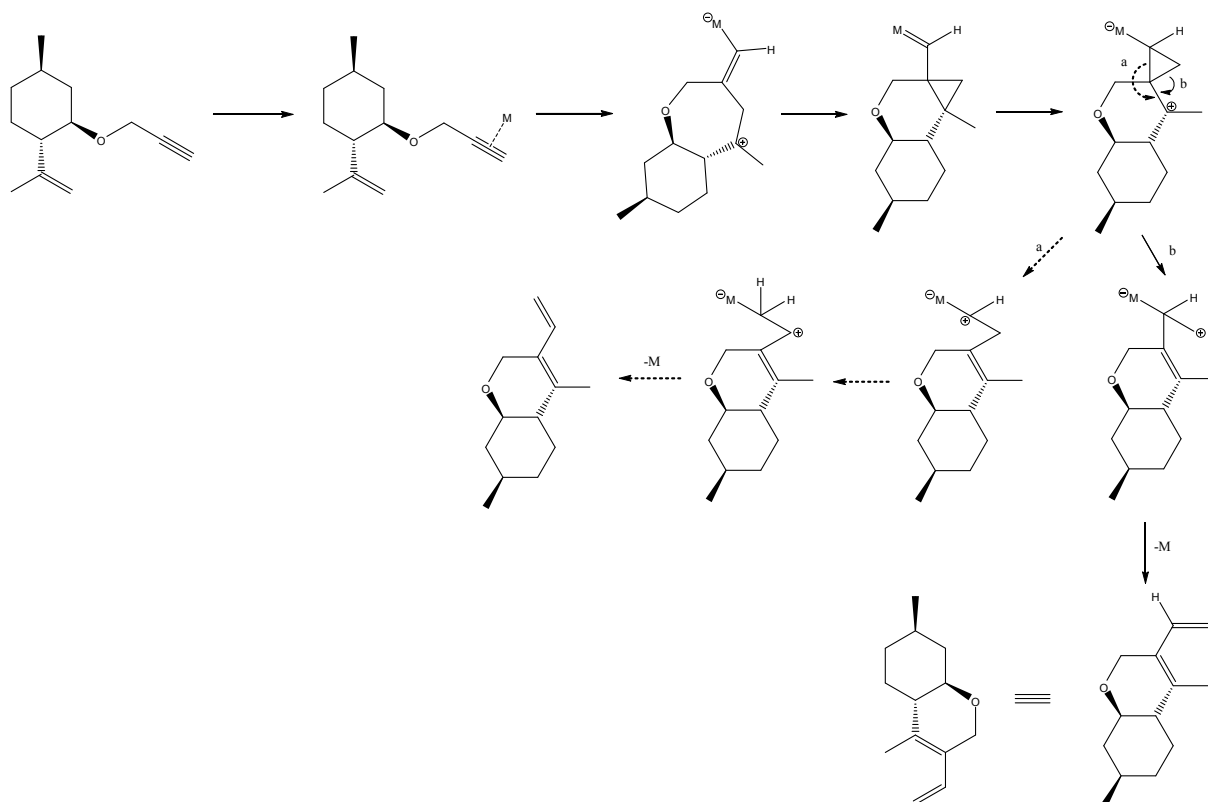


Figure 35 : Mécanisme avec un **intermédiaire carbène** de la cycloisomérisation de l'1,7-éthyne ISO-C3.

### b) Etude mécanistique au deutérium

Le suivi d'un éthyne deutéré en position terminale peut dans un cas discriminer l'une ou l'autre des deux hypothèses que ce soit pour l'1,6- comme pour l'1,7-éthyne.

Une première étude est en cours afin de connaître la position du deutérium en fin de cycloisomérisation d'un ISO-C3 que nous avons deutéré en position terminale. Les premiers résultats sont intéressants, car il s'avère que le dérivé diénique retrouvé serait deutéré en position terminale, ce qui indiquerait que le mécanisme suivi passe par un intermédiaire carbène, puis procéderait selon la rupture de la liaison a (figure 36). Ainsi, ISO-C3-DE serait obtenu selon un réarrangement par double clivage selon une voie carbénique. Reste à réaliser ces expériences en présence de catalyse au rhodium et à l'or pour comparer.

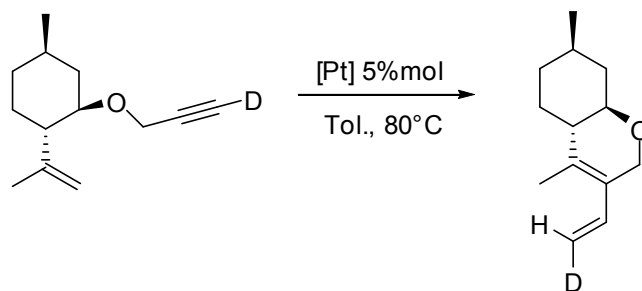


Figure 36 : Cycloisomérisation de ISO-C3 deutéré par un sel de platine.

## IV.5 Conclusion

Nous avons pu montrer l'efficacité jusqu'à lors inexplorée des dimères de rhodium en cycloisomérisation d'énynes. Ces complexes de rhodium sont apparus au côté de  $\text{AuCl}_3$  de bons concurrents des sels de platine qui étaient majoritairement utilisés pour ce type de réactivité.

Dans le cas particulier de PER-C3, le sel de platine  $\text{PtCl}_2$  est le catalyseur le plus rapide mais il est aussi le moins sélectif.  $\text{AuCl}_3$ , quant à lui s'est révélé très sélectif mais avec une cinétique très lente. Les complexes au rhodium permettent un bon compromis entre activité et sélectivité et se révèlent donc particulièrement intéressants pour cette réaction de cycloisomérisation.

Notons qu'au cours de ces travaux de cycloisomérisations, la présence de CO n'a pas été sans conséquence sur la réaction. En effet, selon le système catalytique employé, sa présence a pu améliorer sensiblement la conversion. Ainsi, sa présence soit dans le complexe  $[\text{Rh}_2(\text{CO})_2\text{Cl}_2]$  soit dans le milieu par bullage est indispensable en catalyse au rhodium. Le bénéfice apporté par un apport en CO s'étend aux cycloisomérisations réalisées à l'or. Dans ce cas, la cinétique de la réaction est grandement améliorée. Concernant l'utilisation du platine, il n'est pas apparu au cours de nos travaux d'influence notable d'un apport en CO. Les études futures devront donc prendre en compte ce facteur lors de l'utilisation de complexes métalliques qu'il soit ou non carbonylés.

Sur le plan du lien structure/réactivité, il apparaît que les 1,6-énynes ont majoritairement conduit à un dérivé cyclopropane, alors que l'1,7-énynne dérivé de l'isopulégol a conduit majoritairement à un dérivé diénique. D'autre part, les énynes dont l'alcyne est terminal ont en général mieux réagi que leurs homologues dont l'alcyne est interne.

Une double influence du substrat et du système catalytique a été mise en évidence et de plus amples études devront être entreprises pour déterminer le poids relatif de ces deux paramètres, l'objectif étant de pouvoir prédire le système catalytique le plus adapté en fonction du motif structural et de la nature du substrat.

Les différentes réactions opérées à partir des monoterpènes sélectionnés ont donc conduit à une nouvelle famille d'énynes (cf. chapitre II), à des produits cyclocarboxylés contenant un motif cyclopenténone (cf. chapitre III) et des produits cycloisomérisés contenant soit un motif cyclopropane soit un motif diénique (chapitre IV). Ces molécules inédites ont une potentialité biologique qu'il reste à mettre en exergue. Le chapitre V présente l'étude préliminaire qui suit nos travaux de synthèse.

## Références bibliographiques du chapitre IV :

- [1]. Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S., *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, (12), 4433-4436.
- [2]. Shibata, T.; Kobayashi, Y.; Maekawa, S.; Toshida, N.; Takagi, K., *Tetrahedron* **2005**, 61, (38), 9018-9024.
- [3]. Mendez, M.; Munoz, M. P.; Nevado, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (43), 10511-10520.
- [4]. Furstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F., *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (28), 6785-6786.
- [5]. Furstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (48), 11863-11869.
- [6]. Martin-Matute, B.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M., *Angewandte Chemie, International Edition* **2001**, 40, (24), 4754-4757.
- [7]. Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y., *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, (17), 5567-9.
- [8]. Nevado, C.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M., *Organic Letters* **2004**, 6, (18), 3191-3194.
- [9]. Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K., *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, (20), 6697-6705.
- [10]. Mikami, K.; Yusa, Y.; Hatano, M.; Wakabayashi, K.; Aikawa, K., *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, (1), 98-99.
- [11]. Mikami, K.; Kataoka, S.; Yusa, Y.; Aikawa, K., *Organic Letters* **2004**, 6, (21), 3699-3701.
- [12]. Kim, H.; Lee, C., *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, (29), 10180-10181.
- [13]. Kawai, H.; Oi, S.; Inoue, Y., *Heterocycles* **2006**, 67, (1), 101-105.
- [14]. Monn, J. A.; Valli, M. J.; Massey, S. M.; Hansen, M. M.; Kress, T. J.; Wepsiec, J. P.; Harkness, A. R.; Grutsch, J. L.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Andis, S. L.; Kingston, A.; Tomlinson, R.; Lewis, R.; Griffey, K. R.; Tizzano, J. P.; Schoepp, D. D., *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, (6), 1027-1040.
- [15]. Fan, B.-M.; Xie, J.-H.; Li, S.; Tu, Y.-Q.; Zhou, Q.-L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, (6), 759-762.
- [16]. Evans, P. A.; Robinson, J. E., *Journal Of The American Chemical Society* **2001**, 123, (19), 4609-4610.



- [17]. Furstner, A.; Davies Paul, W.; Gress, T., *J Am Chem Soc FIELD Full Journal Title:Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, (23), 8244-5.
- [18]. Bruneau, C., *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, 44, (16), 2328-2334.
- [19]. Varela, J. A.; Saá, C., *Chemistry - A European Journal* **2006**, 12, (25), 6450-6456.
- [20]. Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M. P.; Mendez, M.; Rager, M.-N.; Genet, J.-P.; Echavarren, A. M., *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, (4), 706-713.

# **Chapitre V**

## **Premières évaluations biologiques *in vitro***



## *V.1 Introduction*

Comme cela a été présenté, l'objectif de notre travail est d'obtenir de nouvelles molécules à partir de monoterpènes dont certaines activités biologiques sont connues. La plus-value recherchée se décline précisément par la mise en évidence soit de l'augmentation des activités connues des monoterpènes utilisés, soit d'une nouvelle activité biologique. Après une analyse rapide des activités connues des monoterpènes utilisés, ce chapitre présente les résultats préliminaires de l'évaluation de deux activités biologiques, activité antipaludique et activité antifongique, pour les monoterpènes, leurs énynes et les molécules dérivées comportant un motif diène, cyclopropane ou cyclopenténone, dont la préparation a été décrite dans les chapitres précédents.

## *V.2 Activités biologiques des monoterpènes*

### *V.2.1 Activité d'huiles essentielles riches en monoterpènes*

Définition de l'huile essentielle et importance en aromathérapie

Les monoterpènes sont retrouvés dans les racines, tiges, feuilles, inflorescences, selon des proportions qui varient en fonction de l'espèce végétale et de la partie anatomique de la plante. De façon séculaire et empirique, la médecine naturelle utilisée dans de nombreuses civilisations, s'intéresse de près aux propriétés thérapeutiques des plantes. De nos jours encore, la phytothérapie est largement répandue dans le monde entier et jouit d'une économie prospère. L'aromathérapie est une branche des médecines dites douces qui repose sur l'utilisation d'extraits aromatiques de plantes à des fins thérapeutiques [1]. Ces extraits sont soit des essences soit des huiles essentielles. L'essence d'un végétal se définit comme la substance aromatique naturelle sécrétée au niveau de ses organes producteurs. Les huiles essentielles sont issues de l'hydrodistillation de végétaux. L'hydrolat aromatique, qui ne contient pas de fraction lipidique, se compose exclusivement des molécules volatiles de la matière végétale travaillée. La composition d'une huile essentielle est spécifique à la plante et plus précisément à la partie anatomique hydrodistillée qui se restreint souvent aux tissus les plus concentrés en molécules aromatiques. Dans certains cas, la complexité du mélange dépasse 300 composants différents. Parmi les familles de molécules aromatiques on retrouve la famille des terpènes se déclinant majoritairement en monoterpènes, dont de nombreux monoterpénols, et en sesquiterpènes.

Les huiles essentielles présentent différentes activités biologiques qui recouvrent des domaines variés. Certains professionnels de santé s'y sont intéressés. Plusieurs activités leur ont été accordées : antiseptique, antivirale, antibiotique [2], ou encore antifongique et antiparasitaire [3-6]. Ces activités résultent de la composition particulière du mélange, et il est bien souvent difficile de l'attribuer spécifiquement à un composé ou à une famille moléculaire présent dans l'huile essentielle. Cependant, en prenant en compte la quantité relative des composés, certaines corrélations entre un composé majoritaire et l'activité biologique reconnue du mélange ont été avancées [4, 5].

#### Exemples d'huiles essentielles riches en monoterpènes et présentant une activité biologique

De nombreuses huiles essentielles ont été caractérisées, mais leur étude exhaustive est loin d'être terminée face à la myriade de plantes non encore répertoriées. Les huiles essentielles des espèces *Croton cajucara Benth.*, *Geranium* « Bourbon », *Myrtus communis*, et *Lavandula sp.* ont été caractérisées [6-9]. Ces huiles essentielles se composent majoritairement de monoterpènes dont le linalol ou le géraniol. Le tableau 1 présente les corrélations entre les composés majeurs de chacune de ces huiles essentielles, et l'activité connue du mélange.

Huile essentielle	Composé(s) majeur(s)	Activité connue
<i>Croton cajucara Benth</i>	Linalol	Antimicrobienne [6]
<i>Geranium</i> « Bourbon »	Géraniol, citronellol, citral	Antifongique [7]
<i>Myrtus communis</i>	1,8-cinéole, $\alpha$ -pinène, acétate de myrtényle, linalol	Antipaludique [8]
<i>Lavandula angustifolia</i>	acétate de linalyle, linalol	Anti-inflammatoire, anti-infectieux [9]
<i>Lavandula latifolia</i>	Linalol, 1,8-cinéole	Antiseptique, bactéricide [9]

**Tableau 19 :** Exemples d'activités connues d'huiles essentielles à forte teneur en monoterpènes.

De nombreux laboratoires cherchent à mettre en évidence les règles chimiques qui régissent les mécanismes d'action des huiles essentielles, afin de découvrir de nouveaux médicaments. L'extension des connaissances en aromathérapie vers l'étude rationnelle et scientifique des activités biologiques en fonction de chaque molécule, et non d'une activité globale du

mélange dans le cas des huiles essentielles, apportera des éléments de compréhension précieux.

Plusieurs monoterpènes ont ainsi été associés à de nombreuses activités biologiques. La sous-famille des monoterpénols possède, après la famille des phénols, les activités antibactériennes et antiparasitaires parmi les molécules aromatiques les plus élevés. Le paragraphe suivant présente les propriétés biologiques reconnues des monoterpènes.

#### *V.2.2 Activité biologique des monoterpènes utilisés au cours de notre étude*

L'Homme est largement exposé aux monoterpènes que ce soit dans son environnement, certaines régions boisées ont les plus forts taux de molécules aromatiques dans l'air et de nombreuses industries les intègrent dans leur préparation (e.g. parfum, dentifrice, produits ménagers,...), ou que ce soit dans son régime alimentaire, ils sont contenus dans les légumes et les fruits mais aussi ajoutés lors de certaines préparations industrielles comme aromates. A ces concentrations ils sont donc atoxiques pour l'Homme.

Certains monoterpènes, dont l'alcool péryllique, le géraniol, le linalol, ont révélé leur potentialité biologique. Différentes études menées *in vitro* ou *in vivo* ont mis à jour des activités biologiques propres à chacun d'entre-eux. Nous nous intéressons plus particulièrement aux monoterpènes de notre étude.

##### a) Activité biologique de l'alcool péryllique

L'alcool péryllique présente une activité antitumorale *in vitro* [10] et *in vivo* [11] chez le rat atteint d'un carcinome mammaire. Cette activité chimiothérapeutique permet de réduire jusqu'à 80% du volume des carcinomes mammaires induits chez ces animaux. Il présente en outre une activité contre le cancer du pancréas mais les doses nécessaires à cette activité provoquent une faible toxicité chez l'hôte. Les tumeurs du pancréas chez un hamster ont toutefois vu leur croissance être limitée [12]. Le limonène présente des activités comparables sans toutefois égaler en efficacité celles de l'alcool péryllique. L'alcool péryllique a en effet une activité antitumorale plus efficace que celle du limonène. Ces deux monoterpènes sont à l'étude dans des essais cliniques en phase I<sup>13</sup> [13-16]. L'alcool péryllique est passé en phase

---

<sup>13</sup> La phase I des essais cliniques étudie la toxicité chez une dizaine de volontaires sains, afin de déterminer la dose toxique.

II<sup>14</sup> [10, 17]. Ce monoterpène présente aussi une activité chimiopréventive. Il peut agir sur la prolifération cellulaire, sur l'accélération des phénomènes apoptotiques de cellules cancéreuses [18]. Enfin, tout comme le limonène, les métabolites de l'alcool péryllique retrouvés dans le sérum inhibent *in vitro* et *in vivo* l'isoprénnylation de certaines protéines. Dépourvue de modification post-traductionnelle, ces protéines avortées requises pour l'activité oncogénique contribuent à prévenir l'apparition de cancer.

Les modes d'action des monoterpènes ne sont pas encore clairement connus. M. N. Gould et son équipe [19] ont proposé que dans le cas de l'activité antitumorale *in vivo*, que la polarité des monoterpènes pouvait être mise en jeu. Les monoterpènes les plus polaires (acide péryllique, alcool péryllique) auraient plus de facilité à traverser les membranes cellulaires, et intervenir directement sur les mécanismes biochimiques de prolifération cellulaire, que les monoterpènes plus apolaires (limonène).

#### b) Activité biologique du géraniol

Le géraniol a lui-aussi présenté d'une part une activité antitumorale *in vivo* dirigée contre la croissance de mélanomes et d'hépatocarcinomes chez le rat et la souris [20], et d'autre part une activité chimiopréventive antitumorale [21]. De plus, il s'est distingué par la prévention des rejets aigus des allogreffes [22], par une activité antibactérienne *in vitro* contre *Salmonella typhimurium*[23], et une activité antifongique *in vitro* contre des souches de *Candida* et *Saccharomyces sp.* [24, 25].

#### c) Activité biologique du linalol

Outre l'action sédative rapportée pour le linalol [26-28], ce monoterpène présente une activité antipaludique *in vitro* [29].

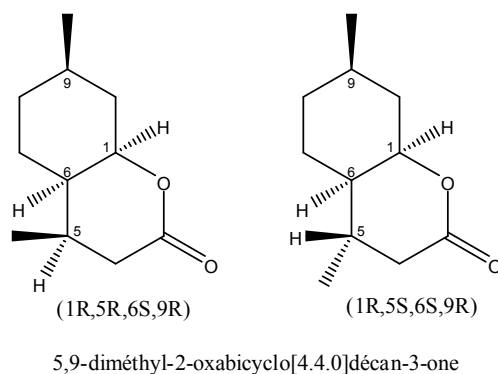
#### d) Activité biologique de l'isopulégol et d'un dérivé carbonylé

Très récemment, une étude *in vivo* portant sur l'activité de l'isopulégol sur le système nerveux des souris a révélé son activité anxiolytique [30].

---

<sup>14</sup> Les essais cliniques en phase II correspondent à une étude scientifique qui vise à vérifier si un traitement expérimental est efficace pour éliminer ou détruire les cellules cancéreuses. On peut proposer à des personnes atteintes de cancer de participer à des essais cliniques de phase II si elles ne répondent plus aux traitements standards, si ces traitements ont des effets limités ou si on croit qu'un traitement expérimental pourrait être plus avantageux que des traitements classiques dans leur cas.

Notons aussi que le produit cyclocarboxylé (figure 1) obtenu par R. Naigre à partir de l'isopulégol (cf. chapitre II) a fait l'objet d'une étude préliminaire portant sur l'activité antibactérienne et antifongique ainsi que sa phytotoxicité. Les premiers résultats sont encourageants. En effet, il a montré une bonne activité bactériostatique avec une inhibition de croissance des bactéries, moisissures et levures à des concentrations faibles (0,4  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) ainsi qu'une activité bactéricide sur certaines souches de bactéries. L'activité de ce produit est liée notamment à la présence de la fonction oxygénée [31, 32].



**Figure 1 :** Dérivés cyclocarboxylés de l'isopulégol.

Au final, les activités biologiques des monoterpènes apparaissent variées et assez peu spécifiques. Les mécanismes d'action restent à élucider dans bien des cas. La modification de leur structure peut moduler leur activité biologique.

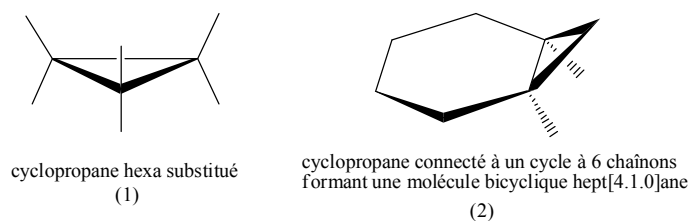
### V.3 Analyse comparative des activités biologiques de certains motifs

Les différents produits issus de nos réactions de cycloisomérisations et de cyclocarboxylation présentent divers motifs qui sont retrouvés dans certaines molécules actives. Une brève analyse bibliographique de leur activité biologique a été entreprise, notamment afin d'envisager le choix des études biologiques à entreprendre sur notre panel.

#### V.3.1 Activité biologique liée au motif cyclopropane

Il existe des milliers de composés naturels contenant un cyclopropane et dont les activités biologiques sont reconnues [33]. De façon générale, les cyclopropanes confèrent une rigidité stérique à la molécule les incluant, limitant ainsi ses conformations spatiales. Les angles sont en effet bloqués et déviés de ceux d'un tétraèdre standard (figure 2).

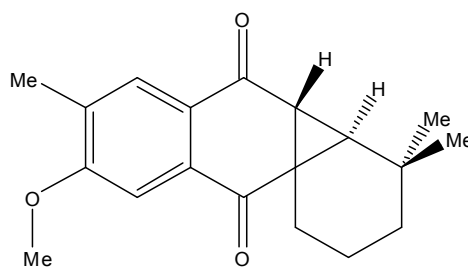




**Figure 2 :** Conformations spatiales des substituants d'un cyclopropane isolé (1) ou pontant un cyclohexane (2).

Les cyclopropanes sont des intermédiaires clés dans de nombreux mécanismes de biosynthèses [34]. Leur réactivité en font des intermédiaires de haute énergie dans les métabolismes ou bien des éléments de stockage en prenant le rôle de composés riches en énergie.

La favelanone (figure 3), molécule naturelle issue d'une plante brésilienne, *Cnidocolus phyllacanthus*, est un tétracyclique incluant un motif cyclopropane [35]. Elle a présenté une activité contre des cellules leucémiques *in vitro* [36]. L'équipe de Wege a proposé sa synthèse totale [37]. La partie tricyclique pontée par le cyclopropane est proche de la structure de PER-C3-CP.



**Figure 3 :** (+)-favelanone

### V.3.2 Activité biologique liée au motif diénique et son dérivé peroxydé

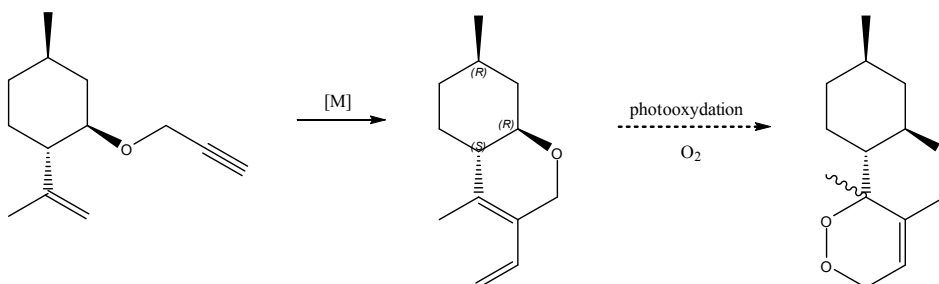
#### Diène

Il n'existe pas à notre connaissance de lien plus ou moins direct entre un motif diénique et une activité biologique. Les motifs diéniques peuvent néanmoins modifier la structure et la polarité de la molécule. Ce sont des unités facilement fonctionnalisables.

#### Dérivé peroxydé

La fonction diénique de ISO-C3-DE pourrait être engagée dans une 1,4-cycloaddition de Diels-Alder avec de l'oxygène singulet, afin d'obtenir un pont peroxyde (figure 4). La

molécule résultante est tricyclique et contient des positions oxygénés très intéressantes en termes de création de site pharmacophore. Cette étape avait d'ailleurs fait l'objet de quelques essais en utilisant le bleu de méthylène comme photosensibilisateur pour générer l'oxygène singulet, sous bullage de O<sub>2</sub>, mais sans succès. Ces premiers résultats ne rendent cependant pas caduque cette approche, et il apparaît très intéressant de persévérer dans cette voie tant ce motif peroxyde est retrouvé dans des antipaludiques tels que l'artémisinine (figure 6).



**Figure 4 :** Possibilité de photooxydation de ISO-C3-DE.

### V.3.3 Activité biologique liée au motif cyclopenténone

Le motif cyclopenténone pourrait être un motif intéressant dans les modèles moléculaires anticancéreux. L'introduction de ce motif dans des molécules telles que la jasmonate et la chalcone a permis d'augmenter leur potentiel anticancéreux. En fait, ce motif pourrait être capable de cibler et d'inactiver des protéines issues de cellules cancéreuses [38].

Les motifs obtenus à l'issue des modifications chimiques des énynes de notre panel sont retrouvés dans différentes molécules biologiquement actives. Une évaluation de leur potentialité a été entreprise.

### V.4 Premières évaluations biologiques *in vitro*

L'étude préliminaire portant sur l'activité biologique *in vitro* des molécules synthétisées a été menée par l'équipe de F. Benoit-Vical au sein du service de parasitologie-mycologie du CHU de Rangueil à Toulouse et on fait l'objet d'une publication dans la revue *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, dont la copie est présentée à la fin du chapitre [39].

L'activité antipaludique contre une souche de *Plasmodium falciparum* des monoterpènes du panel ainsi que de certains produits dérivés a été étudiée *in vitro*. La réactivité de ces

molécules a aussi été testée sur des levures du genre *Candida albicans* afin d'apprécier leur efficacité fongicide.

#### *V.4.1 Activité antipaludique*

##### Généralité et étiologie du paludisme

Le paludisme est une maladie parasitaire et un véritable fléau pour l'humanité. Elle cause, selon l'OMS [40], près de deux millions de décès chaque année dont 80% se produisent en Afrique subsaharienne.

Le parasite a été découvert par A. Laveran en 1880, il s'agit en fait d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Sa transmission s'effectue par piqûre de l'anophèle femelle qui est un moustique hématophage. Le parasite a besoin de deux hôtes successifs pour se multiplier et subsister. Le parasite est hébergé chez l'Homme où il se multiplie de façon asexué après avoir infecté des hépatocytes et où il se différencie en gamétocytes mâles et femelles. La vectorisation de ce parasite implique les anophèles femelles qui offrent un environnement favorable pour la fécondation des gamétocytes. La figure 5 décrit les grandes phases du cycle de vie de l'hématozoaire *Plasmodium*.

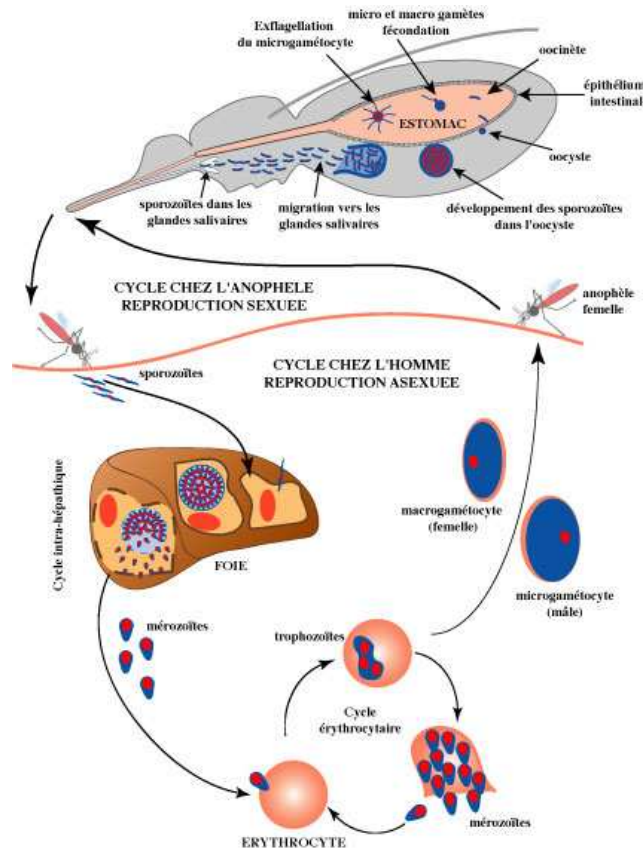


Figure 5 : Cycle de vie de *Plasmodium sp.* [41]

Méthode d'évaluation de l'activité antipaludique

Une souche de *Plasmodium falciparum*, FcM29-Cameroun, résistante à la chloroquine est mise en présence de chaque molécule à tester et des molécules contrôles. Le principe de la méthode est un contrôle de la croissance des souches. La chimiosensibilité du paludisme est déterminée par une méthode de référence recommandée par l'OMS : la méthode radioisotopique de Desjardins. Le paramètre étudié, noté  $CI_{50}$ , est la concentration de la molécule testée nécessaire et suffisante pour inhiber 50 % de la croissance parasitaire.

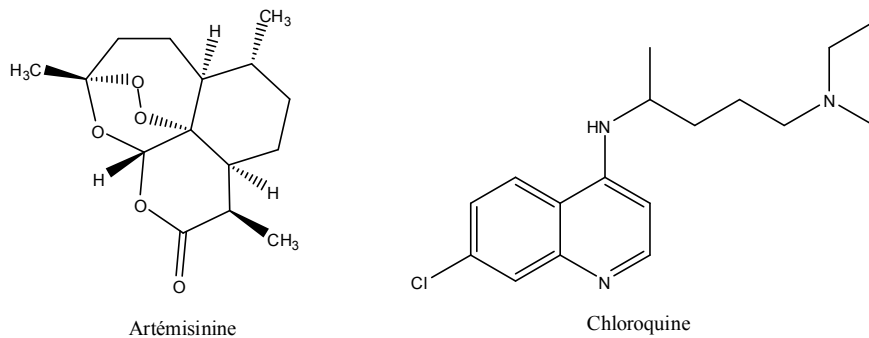


Figure 6 : Molécules « contrôles » pour l'évaluation de l'activité antipaludique.

## Résultats

L'activité relative calculée pour les dérivés des monoterpènes est le ratio entre le  $CI_{50}$  d'un monoterpène sur le  $CI_{50}$  de son produit dérivé correspondant.

<b>Activité inhibitrice sur une souche de <i>Plasmodium falciparum</i> :</b>				
<b>FcM29-Cameroun</b>				
<b>Monoterpènes</b>	<b><math>CI_{50}</math> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Monoterpènes dérivés</b>	<b><math>CI_{50}</math> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Activité relative</b>
GER	52	GER-C3	122	0,4
LIN	519	LIN-C3	39	13
		LIN-C3-PK	1,8	290
PER	184	PER-C3	33	5,6
		PER-C3-CP	>100	<1,8
ISO	282	ISO-C3	31	9,1
		ISO-C3-DE	>100	<2,7
Limonène	66	-		
CIT	192	-		
Artémisinine	$7.10^{-3}$	-		
Chloroquine	$291.10^{-3}$	-		

**Tableau 20 :** Activité inhibitrice *in vitro* d'une série de monoterpènes et de ses produits dérivés sur la souche FcM29-Cameroun.

Les monoterpènes testés ont une  $CI_{50}$  comprise entre 52  $\mu$ M et 519  $\mu$ M ce qui correspond à la gamme de valeurs observée par d'autres équipes de recherche pour la famille de monoterpènes. Le géraniol et le limonène ont été les plus actifs. L'activité *in vitro* de ces monoterpènes comparée à celle des molécules contrôles, l'artémisinine et la chloroquine, est trop faible pour avoir un intérêt immédiat.

Les modifications structurales de ces terpènes ont permis d'augmenter l'activité biologique. En effet, les énynes dérivés des monoterpènes, à l'exception de GER-C3, ont tous une  $CI_{50}$  de 5,6 à 13 fois plus faibles à celle du monoterpène correspondant. Concernant les produits fonctionnalisés des énynes, LIN-C3-PK, présentent la plus forte augmentation de son activité. La cyclopenténone apparaît 290 fois plus efficace que son monoterpène correspondant, et 22 fois plus efficace que l'ényne dont elle est issue. La  $CI_{50}$  affichée est la plus faible de tout le panel de molécules testées. Dès lors, des modifications similaires sur d'autres monoterpènes

sont d'un intérêt notable. Les autres motifs, cyclopropane et diène, présents dans PER-C3-CP et ISO-C3-DE respectivement, ne semblent pas avoir la même efficacité. L'augmentation de leur activité reste modérée, et au final trop faible pour envisager une étude plus large.

Les monoterpènes pourraient être des inhibiteurs dans la biosynthèse des isoprénoïdes chez *P. falciparum*. De futures études, sur les mécanismes de cette synthèse pourraient permettre de mieux comprendre le mode d'action des monoterpènes, et de cibler les motifs pharmacophores engagés dans ce type d'inhibition.

#### V.4.2 Activité antifongique

##### Généralité et étiologie de *Candida albicans* [42, 43]

*Candida albicans* est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue du genre *Candida*. C'est un organisme vivant à l'état naturel dans la bouche et le tube digestif de l'être humain. On le retrouve chez 80% de la population, et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme en particulier.

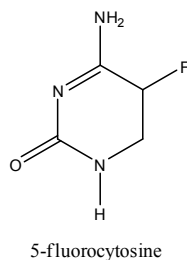
Cependant, chez les patients immunodéprimés comme les patients atteints du sida, les patients cancéreux sous chimiothérapie ou après transplantation de moelle osseuse, *C. albicans* peut provoquer des infections fongiques (candidiase ou candidose) essentiellement au niveau des muqueuses digestive et gynécologique. Les candidoses sont une cause importante de morbidité. Les antifongiques utilisés actuellement ont de nombreuses cibles : la paroi cellulaire, la membrane plasmique, l'ADN, l'ARN,... Ces antifongiques sont soit fongistatiques, soit fongicides.

Les analogues de pyrimidine, comme la 5-fluorocytosine, sont des antifongiques à action fongicide. La 5-fluorocytosine pénètre la cellule fongique et inhibe la synthèse d'ARN et d'ADN. Les analogues de pyrimidine n'affectent pas l'homme, ce qui permet leurs utilisations à des fins thérapeutiques.

##### Méthode d'évaluation de l'activité antifongique

L'évaluation de la sensibilité aux antifongiques se base sur la microméthode de dilution en milieu liquide qui est la méthode de référence du *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. L'activité des différentes molécules à tester ainsi que la molécule de contrôle, la 5-fluorocytosine (figure 3), est évaluée selon le même paramètre que pour l'évaluation de

l'activité antipaludique. La  $CI_{50}$  est quantifiée pour chaque molécule à partir de souches de *Candida albicans* ATCC 90028 (*American Type Culture Collection*) mises en présence.



**Figure 7 :** Molécule « contrôle » pour l'évaluation de l'activité antifongique.

## Résultats

<b><i>Activité inhibitrice sur une souche de <u>Candida albicans</u> : souche ATCC 90028</i></b>	
<b>Molécules testées</b>	<b><math>CI_{50}</math> (<math>\mu\text{M}</math>)</b>
PER	>1315
PER-C3	>1053
PER-C5-CP	>917
PER-C3-CP	>1053
GER	>1299
GER-C3	>1042
LIN	>1299
LIN-C3	>1042
DHM	>1282
CIT	>1282
5-Fluorocytosine (contrôle)	$5,4 \cdot 10^{-3}$

**Tableau 21 :** Activité inhibitrice *in vitro* d'une série de monoterpènes et de ses produits dérivés sur la souche ATCC 90028.

Les essais antifongiques n'ont pas présenté de meilleurs résultats, les activités relevées pour l'ensemble des molécules testées sont en moyenne bien plus de 1000 fois moins importantes que la 5-fluorocytosine. Ces molécules ne sont donc pas toxiques pour les organismes autres que *Plasmodium*. Les activités apparaissent spécifiques à *Plasmodium*.

### *V.5 Conclusion*

Les activités antifongique et antipaludique mesurées au cours de cette étude restent très faible comparées aux molécules modèles. Parmi Les dérivés d'énynes testés sont cependant plus efficaces que leurs monoterpènes correspondants. Le motif cyclopenténone apparaît avoir une activité antipaludique plus grande que les autres motifs tout en restant dans une gamme bien inférieure à celle de l'artémisinine. Il sera intéressant d'envisager ainsi la synthèse de nouvelles cyclopenténones à partir du panel d'énynes dont nous disposons, notamment à partir d'ényne dont l'alcène n'est pas encombré. Concernant les tests biologiques, des évaluations sur la potentialité anticancéreuse pourront être mises en place.

### *V.6 Copie de l'article paru dans Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*

#### **Modifications of the chemical structure of terpenes in plasmodial and antifungal drug research.**

**Olagnier, D.; Costes, P.; Berry, A.; Linas, M.-D.; Urrutigoity, M.; Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F.,**

***Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 6075-6078.**





Available online at www.sciencedirect.com

Bioorganic &  
Medicinal  
Chemistry  
Letters

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 6075–6078

## Modifications of the chemical structure of terpenes in antiplasmodial and antifungal drug research

David Olagnier,<sup>a,†</sup> Philippe Costes,<sup>b,†</sup> Antoine Berry,<sup>a</sup> Marie-Denise Linas,<sup>a</sup>  
Martine Urrutigoity,<sup>b</sup> Odile Dechy-Cabaret<sup>b</sup> and Françoise Benoit-Vical<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Service de Parasitologie—Mycologie, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse 9, France

<sup>b</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, ENSIACET, 118 route de Narbonne, 31077 Toulouse 4, France

<sup>c</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse 4, France

Received 31 July 2007; revised 13 September 2007; accepted 13 September 2007

Available online 18 September 2007

**Abstract**—Pure natural monoterpenes were evaluated in vitro for their antiplasmodial activities against *Plasmodium falciparum*. Chemically modified terpenes were also tested to see whether the introduction of an alkyne, a cyclopropane, a diene, or a cyclopentenone moiety had an influence on the biological activity. The IC<sub>50</sub> obtained on a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium* (FcM29-Cameroon) showed moderate activity, but with the alkyne and the cyclopentenone derivatives showing a promising enhancement of activity compared with the parent molecules. On the contrary, no antifungal activity was found in vitro using *Candida albicans*. Given the observed antiplasmodial activity of some of these modified monoterpenes, new monoterpene derivatives could be the basis for new antimalarial drugs to be researched.  
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Malaria remains the major tropical disease worldwide, with more than 300 million people being infected, and 3 million deaths annually.<sup>1</sup> Moreover, the development of opportunistic pathogens such as *Candida albicans*, the most frequently isolated human fungal pathogen that causes infections in immunologically compromised people, has recently exacerbated the situation.<sup>2</sup> The search for new antimalarial drugs from plant source constitutes a promising strategy as exemplified by the use of quinine and artemisinin.<sup>3</sup> Among the huge diversity of chemical structures found in nature, the large terpene family has provided numerous examples of antimalarial compounds including mono-,<sup>4</sup> sesqui-,<sup>5</sup> di-,<sup>6</sup> or triterpenoids.<sup>7,8</sup> Monoterpenes are abundant natural C-10 compounds that meet the non-toxicity and low-cost criteria required for new drug candidates. Antiparasitic activities have already been reported for pure monoterpenes.<sup>9–11</sup> Furthermore, many plant extracts and essential oils, rich in monoterpenes, have therefore been tested against *Plasmodium*<sup>7,12,13</sup> or *Leishmania*<sup>10</sup> as well as against *C. albicans*.<sup>14,15</sup> In these studies, the

biological activity of plant extracts was correlated with their composition, principally with the presence of specific abundant components such as terpenes.

This prompted us to evaluate the biological activity of several pure monoterpenes against *Plasmodium falciparum* and *C. albicans*, as well as new monoterpenes

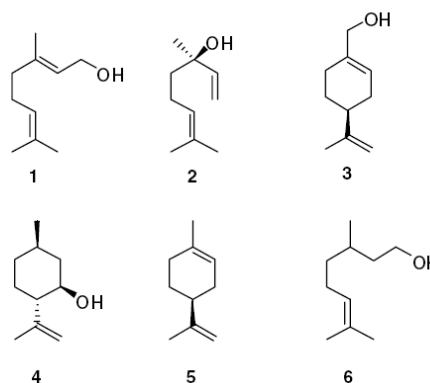


Figure 1. Structure of monoterpenes 1–6.

**Keywords:** Monoterpenes; *Plasmodium*; *Candida*; Bioactive Products and Chemistry.

\* Corresponding author. Tel.: +33 561323446; fax: +33 561322096;  
e-mail: Françoise.Vical@toulouse.inserm.fr

† These authors have contributed equally to this study.

0960-894X/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.bmcl.2007.09.056

**Table 1.** In vitro effects of pure monoterpenes on the FcM29-Cameroon strain of *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> in μM)

Tested compound	IC <sub>50</sub> in μM (SE) <sup>a</sup>
1 Geraniol (GER)	52 (7)
2 Linalool (LIN)	519 (50)
3 Perillyl alcohol (PA)	184 (18)
4 Isopulegol (ISOP)	282 (4)
5 Limonene	66 (0)
6 Citronellol	192 (9)
Artemisinin	0.007 (0.002)
Chloroquine	0.291 (0.006)

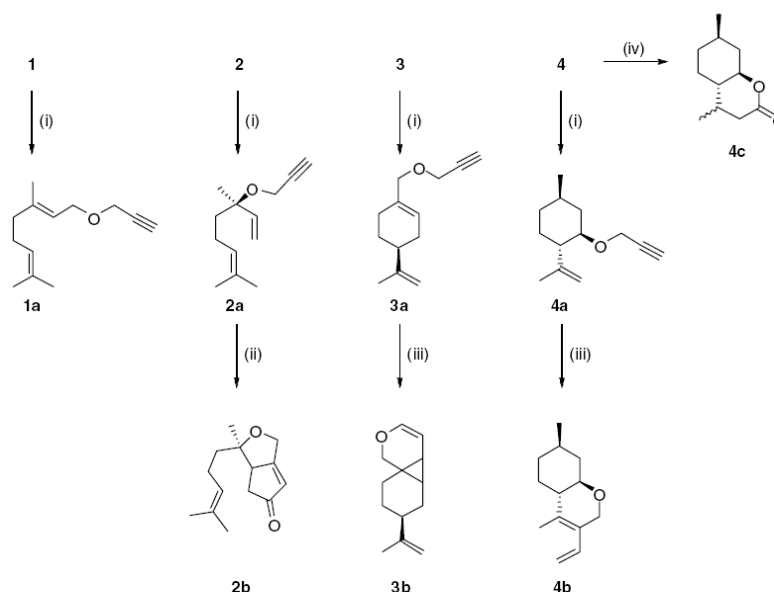
<sup>a</sup>Standard error.

derivatives, obtained through selective chemical reactions, to establish whether structural modifications of the monoterpenes could improve the biological activity.

We focused our study on several monoterpenes: geraniol **1**, (–)-linalool **2**, (–)-perillyl alcohol **3**, (–)-isopulegol **4**, (–)-limonene **5**, and (±)-citronellol **6**<sup>16</sup> (Fig. 1). Linalool **2**, perillyl alcohol **3**, and limonene **5** were chosen first since their biological activities have already been reported.<sup>9,11,17,18</sup> They were compared with other oxygenated monoterpenes similar in structure: geraniol **1** and citronellol **6**, two acyclic terpenes, and isopulegol **4**, a cyclic one. All the compounds were tested on the FcM29-Cameroon strain of *P. falciparum*.<sup>19–23</sup> Table 1 gives the IC<sub>50</sub> values (in μM) for the pure monoterpenes **1–6** on *P. falciparum*.<sup>24,25</sup> All the pure monoterpenes tested gave IC<sub>50</sub> ranging from 52 μM to 519 μM. These

results are in line with those already published by other researchers.<sup>4,9,11</sup> Geraniol **1** (52 μM) and limonene **5** (66 μM) were the more active terpenes in our study. The control drugs chloroquine and artemisinin gave IC<sub>50</sub> of 291 nM and 7 nM, respectively. Compared to both these reference compounds, the monoterpenes values are too high to be of pharmaceutical interest.

Structural modifications on these pure monoterpenes were then carried out with a view to enhancing the biological activity (Fig. 2). Starting from monoterpenes **1–4** bearing an alcohol function, a terminal alkyne was introduced, leading to the corresponding O-tethered enynes **1a–4a**.<sup>26</sup> An alkyne was added to the monoterpenes to obtain enynes from which a large variety of structures are accessible (cyclopropane, cyclopentenone, or diene) through metal-catalyzed reactions. These enynes were then involved in metal-catalyzed reactions leading to a cyclopropane moiety as in the perillyl alcohol derivative **3b**; a diene as in the isopulegol derivative **4b**; a cyclopentenone moiety as in the linalool derivative **2b**.<sup>26</sup> The lactone **4c** derived from isopulegol as previously reported<sup>27</sup> was also included in this study. The antiplasmodial activities of the chemically modified monoterpenes were then evaluated and the ratio of the IC<sub>50</sub> of the pure monoterpene to the IC<sub>50</sub> of its corresponding derivative is given in Table 2. Notably, it appears that the introduction of an alkyne leads to an increase in the activities of perillyl alcohol (**3a** 5.6 times more active than **3**), isopulegol (**4a** 9.1 times more active than **4**), and linalool (**2a** 13 times more active than **2**),



**Figure 2.** Preparation of monoterpenes derivatives from **1** to **4**. Reagents and conditions: (i) 2 mol equiv NaH, THF, 40 °C, 15 h then 1.2 mol equiv propargylbromide, THF, reflux, 4 h; (ii) 1.2 mol equiv Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, THF, RT, 3 h then 10 mol equiv; TMANO, THF, 3 h; (iii) 0.05 mol equiv PtCl<sub>2</sub>, toluene, 80 °C, 2 h; (iv) see Ref. 27.

**Table 2.** Influence of the chemical modifications on the antiplasmodial activity

Tested compound	IC <sub>50</sub> in $\mu\text{M}$ (SE) <sup>a</sup>	Relative activity <sup>b</sup>
GERalkyne <b>1a/1</b>	122 (48.1)	0.4
LINalkyne <b>2a/2</b>	39 (4)	13
PAalkyne <b>3a/3</b>	33 (28)	5.6
ISOPalkyne <b>4a/4</b>	31 (7)	9.1
LINCyclopentenone <b>2b/2</b>	1.8 (0.1)	290
PACyclopropane <b>3b/3</b>	>100	<1.8
ISOPdiene <b>4b/4</b>	>100	<2.7
ISOPlactone <b>4c/4</b>	470 (2)	0.6

<sup>a</sup> Standard error.<sup>b</sup> The ratio of the IC<sub>50</sub> of the pure monoterpene to the IC<sub>50</sub> of its derivative.

but not for geraniol (**1a** less active than **1**). The specificity of geraniol remains unclear and should be further examined.

The most notable enhancement of the activity was obtained for the cyclopentenone derivative prepared from linalool: **2b** was found to be 290 times more active than **2**, reaching an IC<sub>50</sub> value of 1.8  $\mu\text{M}$  and thus making this compound the most interesting hit in the study. Similar modifications to other monoterpenes should be soon achieved to assess the versatility of this pharmacophore. On the contrary, both the cyclopropane and the diene moieties were not of interest as far as antiplasmodial activity is concerned, since derivatives **3b** and **4b** were less than 3 times more active than the corresponding terpenes **3** and **4**, respectively. Similarly, the lactone **4c** was found to be less active than the corresponding terpene isopulegol **4**.

Studies on the ATCC 90028 *C. albicans* strain were aimed at evaluating any potential antifungal activity.<sup>28,29</sup> The results show that for all the pure monoterpenes and their derivatives, all the MIC were systematically higher than 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for both 24 h and 48 h incubation times (data not shown). Comparatively, the 5-fluorocytosine used as a reference in this test showed a MIC of 0.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for the 48 h incubation time, similar to the ATCC reference values for this ATCC 90028 strain, that range from 0.5 to 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  with this molecule. We can thus conclude that these compounds are not toxic for organisms other than *Plasmodium*. The previous observed activity of these compounds seems to be specific to *Plasmodium*.

A possible mode of action of monoterpenes on *Plasmodium* has been recently proposed<sup>11</sup>: the chemical structure of monoterpenes resembles that of intermediates of the *P. falciparum* isoprenoid pathway and thus makes them potential inhibitors of isoprenoid biosynthesis. The identification of the key enzymes involved in this process in the parasites should help us to understand the mechanisms of synthesis and allow the design of new potential drugs.

In summary, in this study, we report that both alkyne and cyclopentenone pharmacophores added on to a

monoterpene skeleton increased the in vitro antimalarial activity and thus should be further studied through the preparation and evaluation of a larger family of new terpenoids based on these structural features. New monoterpene derivatives could be the basis of a new class of antimalarial compounds.

### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bmcl.2007.09.056.

### References and notes

- Snow, R. W.; Guerra, C. A.; Noor, A. M.; Myint, H. Y.; Hay, S. I. *Nature* **2005**, *434*, 214.
- Calderone, R. A. *Candida and Candidiasis*; ASM Press: Washington, DC, 2002.
- Schwikkard, S.; van Heerden, F. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 675.
- Portet, B.; Fabre, N.; Roumy, V.; Gornitzka, H.; Bourdy, G.; Chevalley, S.; Sauvain, M.; Valentin, A.; Moulis, C. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1312.
- Klayman, D. L. and included references *Science* **1985**, *228*, 1049.
- Schrével, J.; Sinou, V.; Grellier, P.; Frappier, F.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8472.
- Benoit-Vical, F.; Imbert, C.; Bonfils, J. P.; Sauvage, Y. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 747.
- Suksamrarn, S.; Panseeta, P.; Kunchanawatta, S.; Distaporn, T.; Ruktasing, S.; Suksamrarn, A. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2006**, *54*, 535.
- Moura, I. C.; Wunderlich, G.; Uhrig, M. L.; Couto, A. S.; Peres, V. J.; Katzin, A. M.; Kimura, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2553.
- do Socorro, S. R. M. S.; Mendonca-Filho, R. R.; Bizzo, H. R.; de Almeida Rodrigues, I.; Soares, R. M.; Souto-Padron, T.; Alviano, C. S.; Lopes, A. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1895.
- Rodrigues Goulart, H.; Kimura, E. A.; Peres, V. J.; Couto, A. S.; Aquino Duarte, F. A.; Katzin, A. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2502.
- Valentin, A.; Pelissier, Y.; Benoit, F.; Marion, C.; Kone, D.; Mallié, M.; Bastide, J. M.; Bessière, J. M. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1439.
- Milhau, G.; Valentin, A.; Benoit, F.; Mallié, M.; Bastide, J. M. *J. Essent. Oil. Res.* **1997**, *9*, 329.
- D'Auria, F. D.; Tecca, M.; Strippoli, V.; Salvatore, G.; Battinelli, L.; Mazzanti, G. *Med. Mycol.* **2005**, *43*, 391.
- Duarte, M. C. T.; Figueira, G. M.; Sartoratto, A.; Rehder, V. L. G.; Delarmelina, C. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *97*, 305.
- All monoterpenes were purchased from Sigma (France) and used without any purification.
- Xu, M.; Floyd, H. S.; Greth, S. M.; Chang, W. C.; Lohman, K.; Stoyanova, R.; Kucera, G. L.; Kute, T. E.; Willingham, M. C.; Miller, M. S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, *195*, 232.
- Ji, J.; Zhang, L.; Wu, Y. Y.; Zhu, X. Y.; Lv, S. Q.; Sun, X. Z. *Leuk. Lymphoma* **2006**, *47*, 2617.
- Drug testing*. The molecules tested were dissolved in dimethyl sulfoxide to obtain initial solutions ranging from 2 mg/mL to 20 mg/mL, and then successive dilutions were carried out in RPMI 1640 (Gibco Invitrogen, USA). In

- parallel, two antimalarial compounds: chloroquine (Bufa, Holland) and artemisinin (Sigma, France) and one antifungal compound, 5-fluorocytosine (Sigma, France), were tested and used as controls. Only chloroquine was directly dissolved in RPMI 1640 to give an initial solution at 1 mg/mL.
20. *Plasmodium falciparum* strain and in vitro culture. The FcM29-Cameroon strain of *P. falciparum* that is chloroquine-resistant with an IC<sub>50</sub> for chloroquine of 291 nM was continuously cultured according to Trager and Jensen taking into account the modifications described by Van Huyssen and Rieckman. In order to ensure the homogeneity of the study, chloroquine-sensitivity tests are regularly carried out on this strain. The parasites were maintained in vitro in O+ human red blood cells (French blood bank). The culture medium was RPMI 1640 (Gibco Invitrogen, USA) supplemented with 5% human serum (French blood bank) and containing 25 mM HEPES and L-Glutamine. The culture was performed at 37 °C with a hematocrit of 2–4% and in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub>.
  21. Trager, W.; Jensen, J. B. *Science* **1976**, *193*, 673.
  22. Van Huyssen, W.; Rieckmann, K. H. *Trop. Med. Parasitol.* **1993**, *44*, 329.
  23. Benoit-Vical, F.; Lelievre, J.; Berry, A.; Deymier, C.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Loup, C.; Robert, A.; Magnaval, J.; Meunier, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1463.
  24. *Evaluation of antiplasmodial activity.* The radioisotopic micromethod described by Desjardins et al. was used to evaluate the activity of the tested molecules on *P. falciparum*. Tests of the drug activity were performed in 96-well culture plates (TPP, 9296, Switzerland) with cultures at asexual stages at 1% parasitaemia and 2% hematocrit. The asexual erythrocytic stages were cultured in the plates for 48 h. For each test, the parasite culture was incubated with the drugs at various concentrations. Parasite growth was estimated by [<sup>3</sup>H] hypoxanthine incorporation (Perkin-Elmer, USA). The [<sup>3</sup>H] hypoxanthine incorporated in the presence of drugs was compared with that incorporated by parasites without any test compounds. Using this method, the IC<sub>50</sub> (50% inhibitory concentration) values were determined graphically by plotting concentrations versus percentage inhibition. The IC<sub>50</sub> values reported are the mean of 2–4 independent experiments.
  25. Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J. D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 710.
  26. See Supplementary Material section.
  27. Lenoble, G.; Naigre, R.; Chenal, T.; Urrutigoity, M.; Daran, J.-C.; Kalck, P. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 929.
  28. *Testing the antifungal susceptibility with Candida albicans.* The *C. albicans* American Type Culture Collection 90028 (ATCC 90028) was used in this study. In order to evaluate the antifungal activity of the natural monoterpenes and their synthetic derivatives, a microdilution method adapted from the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS-M27A) was used. The culture medium used was RPMI 1640 (Sigma, France) with L-Glutamine but without sodium bicarbonate and containing 0.165 M morpholinopropanesulfonic acid (MOPS) buffer (Sigma, France). The yeasts were grown on Sabouraud dextrose agar (SDA) and were maintained in an incubator at 35 °C until they were tested. Prior to testing, the isolate was subcultured and was incubated at 35 °C. Inocula were prepared by suspending the yeast in 1.0 mL of a saline sterile solution and adjusting to a final concentration of 2.5 × 10<sup>6</sup> yeasts/mL. Each well of 96-well plates received 100 µL of this suspension and 100 µL of various concentrations of drugs, and the plates incubated for 24 h at 35 °C. The results were determined using a spectrophotometer (Elx 808, Vetra Microplate Reader, Avante) at a wavelength of 550 nm. The terpene derivatives were only tested with fresh dilutions of the ATCC 90028 *C. albicans* strain. Two readings were necessary at 24 h and 48 h growth to interpret the results and determine the MIC (Minimal Inhibitory Concentration). These MIC were determined graphically by plotting concentrations of tested drugs versus percentage inhibition.
  29. NCCLS. Approved standard M27-A Na. Com. LS, Wayne, PA. **1997**.



## Références bibliographiques du chapitre V :

- [1]. Willem, J.-P., *Les huiles essentielles*. Aux éditions du Dauphin: **2002**.
- [2]. Rosa, M. d. S. S.; Mendonca-Filho, R. R.; Bizzo, H. R.; Rodrigues, I. d. A.; Soares, R. M. A.; Souto-Padron, T.; Alviano, C. S.; Lopes, A. H. C. S., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2003**, 47, (6), 1895-1901.
- [3]. Pelissier, Y.; Marion, C.; Casadebaig, J.; Mlilhau, M.; Bessiere, J.-M., *Journal of essential Oil Research* **1994**, 6, (6), 623-630.
- [4]. O'Neill, M. J.; Bray, D. H.; Boardman, P.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D. C., *Planta Medica* **1985**, (5), 394-8.
- [5]. O'Neill, M. J.; Bray, D. H.; Boardman, P.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D. C.; Peters, W.; Suffness, M., *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1986**, 30, (1), 101-4.
- [6]. Alviano, W. S.; Mendonca, R. R. F.; Alviano, D. S.; Alviano, C. S.; Souza, M. M. G., *Oral microbiology and immunology* **2005**, 20, (2), 101-105.
- [7]. Chaumont, J.-P.; Leger, D., *Annales pharmaceutiques françaises* **1992**, 50, (3), 156-166.
- [8]. Milhau, G.; Valentin, A.; Benoit, F.; Mallie, M.; Bastide, J.-M.; Bessiere, J.-M., *Journal of essential Oil Research* **1997**, 9, (3), 329-333.
- [9]. Cavanagh, H. M. A.; Wilkinson, J. M., *Phytotherapy Research* **2002**, 16, (4), 301-308.
- [10]. Liu, G.; Oettel, K.; Bailey, H.; Ummersen, L. V.; Tutsch, K.; Staab, M. J.; Horvath, D.; Alberti, D.; Arzoomanian, R.; Rezazadeh, H.; McGovern, J.; Robinson, E.; DeMets, D.; Wilding, G., *Investigational New Drugs* **2003**, 21, (3), 367-372.
- [11]. Gould, M. N.; Crowell, P. L.; Elson, C. E. Perillyl alcohol for regression of mammalian carcinomas. Brevet : 92-865561 5414019, Date : 1992 04 09, **1995**.
- [12]. Stark, M. J.; Burke, Y. D.; McKinzie, J. H.; Ayoubi, A. S.; Crowell, P. L., *Cancer Letters* **1995**, 96, (1), 15-21.
- [13]. Azzoli, C. G.; Miller, V. A.; Ng, K. K.; Krug, L. M.; Spriggs, D. R.; Tong, W. P.; Riedel, E. R.; Kris, M. G., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2003**, 51, (6), 493-498.
- [14]. Bailey, H.; Wilding, G.; Tutsch Kendra, D.; Arzoomanian Rhoda, Z.; Alberti, D.; Feierabend, C.; Simon, K.; Marnocha, R.; Holstein Sarah, A.; Stewart, J.; Lewis Kriste, A.; Hohl Raymond, J., *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2004**, 54, (4), 368-76.
- [15]. Hudes, G. R.; Szarka, C. E.; Adams, A.; Ranganathan, S.; McCauley, R. A.; Weiner, L. M.; Langer, C. J.; Litwin, S.; Yeslow, G.; Halber, T.; Qian, M.; Gallo, J. M., *Clinical Cancer Research* **2000**, 6, (8), 3071-3080.

- [16]. Ripple, G. H.; Gould, M. N.; Stewart, J. A.; Tutsch, K. D.; Arzoomanian, R. Z.; Alberti, D.; Feierabend, C.; Pomplun, M.; Wilding, G.; Bailey, H. H., *Clinical cancer research* **1998**, 4, (5), 1159-64.
- [17]. Bailey, H. H.; Levy, D.; Harris, L. S.; Schink, J. C.; Foss, F.; Beatty, P.; Wadler, S., *Gynecologic Oncology* **2002**, 85, (3), 464-468.
- [18]. Mills, J. J.; Chari, R. S.; Boyer, I. J.; Gould, M. N.; Jirtle, R. L., *Cancer Research* **1995**, 55, (5), 979-983.
- [19]. Gould, M. N.; Crowell, P. L.; Elson, C. E.; Ren, Z. Use of perillic acid methyl ester and perillyl alcohol for carcinoma regression, for inhibition of carcinoma formation, and for reduction of serum cholesterol levels. 94-213408  
5470877, 19940315., **1995**.
- [20]. Yu, S. G.; Hildebrandt, L. A.; Elson, C. E., *The Journal of Nutrition* **1995**, 125, (11), 2763-2767.
- [21]. Prates-Ong, T.; Heidor, R.; De-Conti, A.; Salvador-Moreno, F., *Carcinogenesis New-York Print* **2006**, 27, (6), 1194-1203.
- [22]. Ji, P.; Si, M. S.; Podnos, Y.; Imagawa, D. K., *Transplantation Proceedings* **2002**, 34, (5), 1418-1419.
- [23]. Kim, J. M.; Marshall, M. R.; Cornell, J. A.; Wei, C. I., *Journal of food science* **1995**, 60, (6), 1364-1374.
- [24]. Bard, M.; Albrecht, M. R.; Navyash, G.; Stillwell, W., *Lipids* **1988**, 23, (6), 534-538.
- [25]. Phadnis, A. P.; Patwardhan, S. A.; Gund, P.; Sharma, R. N., *Pesticide Science* **1987**, 21, (2), 93-103.
- [26]. Sugawara, Y.; Hara, C.; Tamura, K.; Aoki, T., *Analytica chimica acta* **1998**, 365, (1-3), 293-299.
- [27]. Elisabetsky, E.; Coelho de Souza, G. P.; Dos Santos, M. A. C.; Nunes, D. S., *Fitoterapia* **1995**, 66, (5), 407-414.
- [28]. Kuroda, K.; Inoue, N.; Ito, Y.; Fushiki, T., *European journal of applied physiology* **2005**, 95, (2-3), 107-114.
- [29]. Goulart, H. R.; Kimura, E. A.; Peres, V. J.; Couto, A. S.; Aquino Duarte, F. A.; Katzin, A. M., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2004**, 48, (7), 2502-2509.
- [30]. Silva, M. I. G.; de Aquino Neto, M. R.; Teixeira Neto, P. F.; Moura, B. A.; do Amaral, J. F.; de Sousa, D. P.; Vasconcelos, S. M. M.; de Sousa, F. C. F., *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2007**, 88, (2), 141-147.
- [31]. Naigre, R.; Kalck, P.; Roques, C.; Roux, I.; Michel, G., *Planta Medica* **1996**, 62, (3), 275-277.

- [32]. Naigre, R. Carbonylation asymétrique de monoterpènes catalysée par des complexes du palladium en vue d'obtenir des propriétés antimicrobiennes et phytosanitaires. INPT, **1994**.
- [33]. Salaun, J., *Topics in Current Chemistry* **2000**, 207, (Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI), 1-67.
- [34]. Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T., *Chemical Reviews* **2003**, 103, 1625-1647.
- [35]. Endo, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S., *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, (40), 5555-5558.
- [36]. Endo, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S., *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, (26), 3083-3086.
- [37]. Ng, W.; Wege, D., *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, (37), 6797-6798.
- [38]. Conti, M., *Anti-Cancer Drugs* **2006**, 17, (9), 1017-1022.
- [39]. Olganier, D.; Costes, P.; Berry, A.; Linas, M.-D.; Urrutigoity, M.; Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17, 6075-6078.
- [40]. Report, W. M. [http://www.rbm.who.int/wmr2005/html/exsummary\\_fr.htm](http://www.rbm.who.int/wmr2005/html/exsummary_fr.htm). [http://www.rbm.who.int/wmr2005/html/exsummary\\_fr.htm](http://www.rbm.who.int/wmr2005/html/exsummary_fr.htm) (2007), **2005**.
- [41]. [http://www-ibmc.u-trasbg.fr/arn/Ehresmann/them2\\_Ehres\\_fr.html](http://www-ibmc.u-trasbg.fr/arn/Ehresmann/them2_Ehres_fr.html). **2006**.
- [42]. <http://www.chu-rouen.fr/ssf/organ/candidaalbicans.html>. <http://www.chu-rouen.fr/ssf/organ/candidaalbicans.html> **2006**.
- [43]. <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/genomics/gencandi.html>. **2006**.

# **Conclusion**





### Conclusion

Au cours de ce travail axé sur la fonctionnalisation de monoterpènes, plusieurs familles de composés ont été synthétisées. Une évaluation préliminaire a confirmé l'obtention de dérivés monoterpènes dotés d'une légère activité antipaludique supérieure à leurs substrats originels confortant notre approche de synthétiser des molécules à plus haute valeur ajoutée.

Nous avons étudié successivement la réaction de Pauson-Khand et la réaction de cycloisomérisation d'énynes oxygénés issus de monoterpènes à partir de différentes voies catalytiques. La synthèse d'énynes oxygénés dérivés de monoterpènes a pu être optimisée et de bons rendements en produits isolés ont pu être obtenus de l'ordre de 60 à 86 % à partir de certains monoterpènes.

La réaction de Pauson-Khand appliquée à quelques ényne s'est avérée difficile dans certains cas, et sans succès dans d'autres. La maîtrise du mode opératoire et de la purification des produits est en fait très délicate et entraîne des problèmes conséquents aussi bien sur le plan de la réactivité que de l'analyse des produits obtenus. L'utilisation de complexes du rhodium en version catalytique puis du cobalt en version stœchiométrique, reprenant ainsi la démarche classique de cette réaction, n'a pas permis jusqu'ici d'améliorer cette étude préliminaire.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réactions de cycloisomérisations. Nous avons pu dégager que l'activité catalytique du complexe du rhodium  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  induit contre toute attente des dérivés isomères cyclopropanes. Dans les conditions nécessaires à la cyclocarbonylation, la réactivité jusqu'à lors décrite d'un tel complexe suivait le cheminement d'une réaction de Pauson-Khand. De plus, les seuls exemples d'isomérisation d'énynes oxygénés à partir de complexes du rhodium conduisaient dans tous les cas à des diènes. Ce travail a pu donc mettre à jour la capacité du dimère de rhodium à suivre le même type de mécanisme que ceux observés dans le cas de sels de platine sur des ényne oxygénés.

Les complexes de dimère du rhodium et le sel d'or sont de bons concurrents au sel de platine.  $\text{AuCl}_3$  s'est révélé être le catalyseur le plus performant en terme de sélectivité.

Les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairs. Nous avons pu discriminer la voie du vinylidène par une étude de marquage au deutérium. L'hypothèse d'intermédiaires carbéniques pourrait donc être privilégiée, mais sa confirmation ne pourra avoir lieu que par le piégeage d'un des intermédiaires, ce qui à l'heure actuelle n'a pu être réalisé.

L'équipe du Dr. F. Benoît-Vical a procédé aux premières évaluations biologiques d'énynes et de produits dérivés. Aucune des molécules testées n'a révélé une activité notable.

Une amélioration de l'activité antipaludique a toutefois été notée entre les monoterpènes et leurs dérivés. Parmi ces dérivés, le motif cyclopenténone apparaît être le plus actif contre la souche *Plasmodium falciparum* tout en restant bien inférieur aux niveaux d'activité des médicaments sur le marché. Ce motif pourra être plus particulièrement ciblé au cours des travaux futurs.

La modification structurale des monoterpènes a donc permis de créer de nouveaux motifs. Dans certains cas une amélioration de l'activité a pu être observée entre le substrat de départ et son produit dérivé confirmant l'intérêt de la stratégie adoptée.

# **Partie expérimentale**



## Partie chimique

### *Les réactifs*

#### *Les complexes métalliques*

Trichlorure d'or (chlorure aurique)	AuCl <sub>3</sub>	Strem
Dichlorure de platine	PtCl <sub>2</sub>	Acros, 73% Pt
Dicobalt octacarbonyle	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	Strem, stabilisé avec 1-5 % d'hexane

#### *Les ligands*

(R)-(+)-2,2'-bis-(diphényl-phosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)	Strem, 98 %
--	-------------

#### *Les monoterpènes*

(-)-Alcool péryllique	Aldrich, 96 %
Citronellol	Ega chimie, tech. 70 %
Dihydromyrcénol	Aldrich, tech. 90 %
Géraniol	Acros, 99%
Isopulégol	Acros, tech.
(-)-Isopulégol	Aldrich, 99%
(-)-Linalol	Fluka, >95% (GC, somme des isomères)

Nérol	Aldrich, 97 %
-------	---------------

*Les alcynes*

Bromure de propargyle	Acros, en solution à 80 % en masse dans du toluène
1-bromo-2-pentyne	Aldrich, 97 %

*Les solvants*

Acétate d'éthyle	Panreac, PRS
Acétone	Acros
Acétonitrile	Acros, 99 %
Chloroforme	Acros
Dichlorométhane	Acros
Diéthyléther	VWR Prolabo, Normapur
Diméthylsulfoxyde	Acros, 99 %
n-Pentane	Panreac, 95 % PS
Tétrahydrofurane	Aldrich, 99 %+ (GC)
Toluène	VWR Prolabo, Normapur

*Les solvants deutérés*

Chloroforme D1	Euriso-top 99,80 % D
----------------	----------------------

Dichlorométhane D2	Euriso-top 99,60 % D
Toluène D8	Euriso-top 99,50 % D

*Autres produits*

Acide phosphomolybdique	Aldrich, 20 %wt dans de l'éthanol
Alugram® Sil G/UV <sub>254</sub>	Macherey-Nagel, 0,20 nm, gel de silice 60
Ethanol	Acros
Hexanes	Acros, p.a.
Hydruure de sodium	Acros, 60 %wt en dispersion dans une huile minérale
Alumine activée neutre	Acros, Brockmann I
Silicagel pour colonne chromatographique	Acros, 0,060-0,200 mm, ca 6 nm
Triméthylamine-N-oxyde dihydraté	Acros, 98 %
N-Méthylmorpholine-N-oxyde	Acros, 98 %

*Les gaz*

Argon	Alphagaz 2	Air liquide
Azote	Alphagaz 1	Air liquide
Hélium	Alphagaz 2	Air liquide
Monoxyde de carbone	Alphagaz 1	Air liquide



## Les techniques d'analyse

### *Spectroscopie infrarouge*

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1710 à transformée de Fourier. Les solides sont analysés sous forme de pastilles en dispersion dans le bromure de KBr. Les fréquences de vibration  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Le domaine étudié est la région de vibration s'étendant de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ .

### *Chromatographie en phase gazeuse*

Les solutions réactionnelles et les produits purifiés ont été analysés à l'aide d'un appareil chromatographique de marque Perkin-Elmer de type GC Clarus et muni d'un détecteur à ionisation de flamme. Cet appareil est relié, via une interface, à un ordinateur doté d'un support logiciel (logiciel TurboChrom).

Les conditions d'analyses ont été les suivantes :

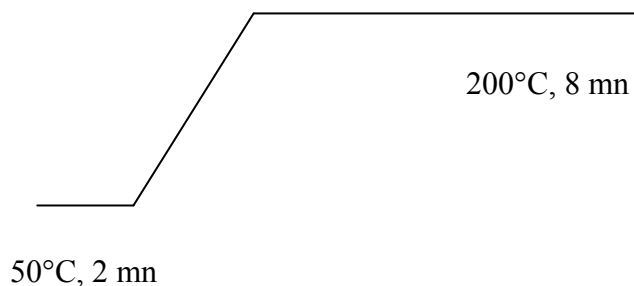
Température de l'injecteur	250 °C
Température du four	Voir le programme utilisé reporté ci-dessous
Température du détecteur	200 °C
Type de colonne	DB-5GC- 30 m – 0,25 mm – 0,25 $\mu\text{m}$
Type d'injection	On-column en mode split
Volume d'injection	0,1 $\mu\text{L}$
Gaz vecteur	Dihydrogène
Pression du gaz vecteur	14 psi <sup>15</sup> (soit environ 1 bar)

---

<sup>15</sup> 1 psi (*pound per square inch* : livre par pouce carré) = 6,894.10<sup>-2</sup> bar = 6 894 Pa

Pression de l'air	0,5 bar
-------------------	---------

Programme de température du four :



Durée totale de l'analyse : 20 mn

### *Spectromètre de masse*

L'ensemble des analyses de spectrométrie de masse a été réalisé au service commun de spectrométrie de masse de l'université Paul Sabatier (Toulouse III). Le mode retenu a été la ionisation chimique, soit sous courant de  $\text{CH}_4$  soit de  $\text{NH}_3$ .

Le spectromètre de masse utilisé est un TSQ 7000 Thermo Electron qui est équipé des sources impact électronique (EI) et ionisation chimique (DCI  $\text{NH}_3$  et  $\text{CH}_4$ ).

### *Résonance magnétique nucléaire*

Les spectres RMN ont été enregistrés au Service RMN de la Structure Fédérative Toulousaine en Chimie Moléculaire (FR 2599) au Laboratoire de Chimie de Coordination.

Brücker AM 250 : ( $^1\text{H}$  : 250,13 MHz ;  $^{13}\text{C}$  : 62,90 MHz ;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  : 101,26 MHz)

Brücker ARX 250 : ( $^1\text{H}$  : 250,13 MHz ;  $^{13}\text{C}$  : 62,90 MHz)

Brücker DPX 300 : ( $^1\text{H}$  : 300,13 MHz ;  $^{13}\text{C}$  : 75,47 MHz)

Brücker AVANCE 300 : ( $^1\text{H}$  : 300,13 MHz ;  $^{13}\text{C}$  : 75,47 MHz)

Brücker AVANCE 500 : ( $^1\text{H}$  : 500,33 MHz ;  $^{13}\text{C}$  : 125,82 MHz ;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  : 100,62 MHz)

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport aux références externes :

- tétraméthylsilane  $\text{Me}_4\text{Si}$ , pour les noyaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ,
- acide phosphorique,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%), pour le noyau  $^{31}\text{P}$ .

### *Chromatographie*

Les colonnes de silice ont été réalisées sur de la silice 60 Silicagel de granulométrie 60-200  $\mu\text{m}$  (Acros). Les contrôles chromatographiques ont été réalisés sur des plaques d'aluminium recouvertes d'un gel de silice 60 Alugram® Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel), révélées par fluorescence UV ( $\lambda=254$  nm) ou par application d'un révélateur. Plusieurs révélateurs ont été employés :

- Application d'une solution sulfomolybdique (5 g d'acide phosphomolybdique + 2 mL d'acide sulfurique dans 20 mL d'éthanol) sur la plaque puis chauffage à l'aide d'un décapeur thermique.
- Mise en présence de la plaque et de cristaux d'iode dans un milieu confiné.
- Utilisation d'une solution de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$  (1:20) appliquée sur la plaque, puis chauffée.
- Bain de la plaque dans une solution de permanganate de potassium ( $\text{KMnO}_4$ ), puis séchage doux au sèche-cheveux.

### *Distillation*

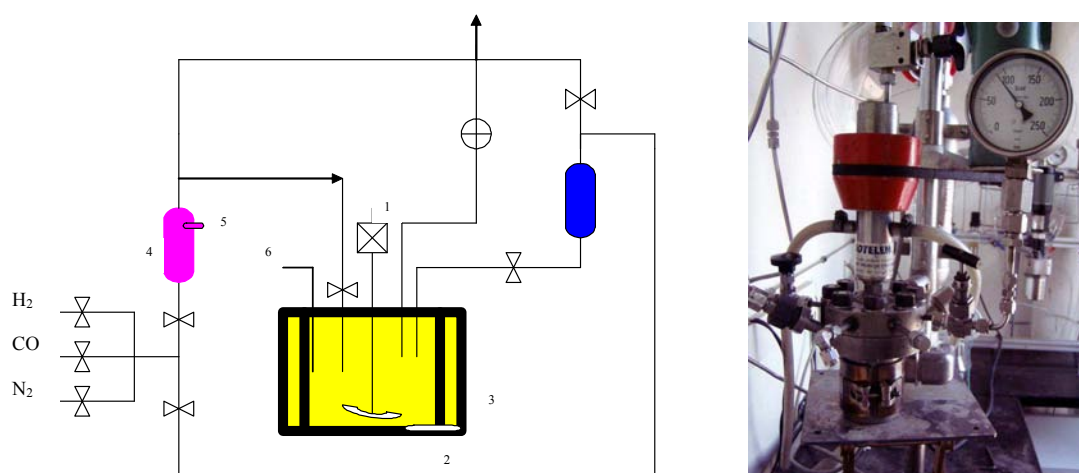
Certains dérivés cycloisomérisés ont été séparés par distillation sous pression réduite.

L'installation utilisée est un Claisen, la partie montante à plateaux est calorifugée. La pression est stabilisée à 5 mbar.

### *Essais catalytiques réalisés haute pression*

Lors des essais menés à plus de 90 bar, un réacteur de marque Hastelloy B2 d'une capacité de 150 mL a été utilisé. La tête du réacteur est équipée d'une tourelle d'agitation constituée par un palier d'agitation étanche qui entraîne un arbre en Hastelloy B2 muni d'une turbine à 6 pales droites, reliée à un moteur à courant continu doté d'un variateur électronique de vitesse. Le réacteur est équipé d'un doigt de gant dans lequel est introduite une sonde de platine reliée à un régulateur commandant la chauffe d'un four électrique. Un panier en Hastelloy B2 muni de 4 contre-pales est placé à l'intérieur du réacteur pour éliminer tout effet de vortex

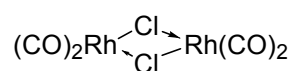
susceptible de se produire lors de l'agitation. L'alimentation du réacteur en gaz en continu est assurée par le biais d'un balaste de 1 L équipé d'un monodétendeur allant jusqu'à 250 bar. L'apex de l'autoclave est également muni d'une vanne de purge de la pression gazeuse, d'une pastille d'éclatement tarée à 200 bar en cas de surpression dans le réacteur. En outre, de façon à améliorer l'échange entre la phase gazeuse et la phase liquide, les gaz sont introduits par l'intermédiaire de l'axe d'agitation. L'atmosphère de la pièce, où est situé le réacteur, est contrôlée par l'intermédiaire d'un détecteur de CO Dräger. Une alarme sonore se déclenche lorsque le seuil de monoxyde de carbone atteint 30 ppm. Pour mémoire, la dose létale se situe aux alentours de 450 ppm.



**Figure 54 :** Schéma et photographie du réacteur à haute pression utilisée.

### *Synthèses des complexes du rhodium*

#### *Bis-{dicarbonyl ( $\mu$ -chloro) rhodium (I)}*



Une solution de 1 g du complexe  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dans 75 mL de méthanol (3,9 mmol ;  $C = 0,05$  M) est placée à reflux entre 65 et 70 °C pendant 16 H sous bullage de CO. La réaction se poursuit sous contrôle IR et continue jusqu'à ce que la bande de  $[\text{RhCl}_4(\text{CO})(\text{MeOH})]^-$  à 2105  $\text{cm}^{-1}$  ait complètement disparu et que seules deux bandes intenses de  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]^-$  à 2080  $\text{cm}^{-1}$  soient visibles. La couleur de la solution vire du rouge foncé au jaune pâle.

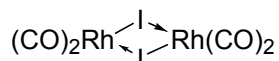
Le solvant est alors évaporé avec précaution sous un flux de CO à 75 °C car le complexe est sensible à la chaleur et au vide. Le reliquat est dissout dans de l'hexane (70 °C), puis séparé

des colloïdes noirs de rhodium et enfin recristallisé à -29 °C pour donner 386 mg (0,99 mmol) de cristaux rouges avec 50 % de rendement.

Caractérisation de  $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4]$  :

IR {Hexane} :  $\nu(\text{CO}) = 2106 \text{ (m)}, 2091 \text{ (s)}, 2080 \text{ (s)}, 2035 \text{ (s)}, 2003 \text{ (s)}$

*Bis-{dicarbonyl ( $\mu$ -iodo) rhodium (I)}*



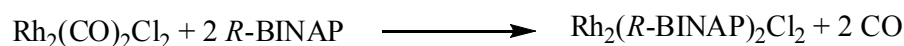
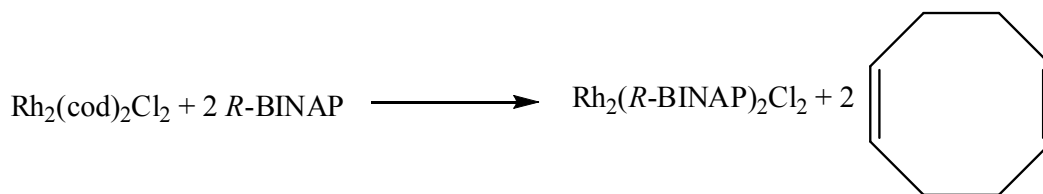
Une solution de 1 g du complexe  $\text{RhI}_3$  (2,07 mmol,  $C = 0,02 \text{ M}$ ) est placée à reflux entre 65 et 70°C pendant 12 H sous bullage de CO dans 100 mL d'un mélange méthanol/acétate de méthyle (1 :1). La réaction a été poursuivie sous contrôle IR et continue jusqu'à ce que la bande CO du complexe  $[\text{RhCl}_4(\text{CO})(\text{MeOH})]^-$  apparaissant à  $2105 \text{ cm}^{-1}$  ait complètement disparu et que seules deux bandes intenses CO du complexe  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]^-$  apparaissant à  $2079 \text{ cm}^{-1}$  soient visibles. La couleur de la solution vire du rouge foncé au jaune pâle.

Le solvant est alors évaporé avec précaution sous un flux de CO à 75 °C car le complexe est sensible à la chaleur et au vide dans les solvants protiques. Il n'a pas été possible de chauffer les cristaux secs de  $[\text{RhI}(\text{CO})_2]_2$ . Ainsi, 5 mL du mélange de méthanol/acétate de méthyle n'ont pas été évaporés et ont été extraits avec de l'hexane (3 x 100 mL) sous bullage de CO. Les phases organiques recueillies ont été filtrées et stockées à -29 °C conduisant à 150 mg (0,26 mmol) de cristaux rouges sombres pour un rendement de 25 %.

Caractérisation de  $[\text{RhI}(\text{CO})_2]_2$  :

IR {Hexane} :  $\nu(\text{CO}) = 2095 \text{ (m)}, 2079 \text{ (s)}, 2069 \text{ (w)}, 2028 \text{ (s)}, 1996 \text{ (w)}$

*Formation du complexe achiral  $\text{Rh}_2(\text{R-BINAP})_2\text{Cl}_2$*



a) Protocole expérimental pour la synthèse de  $[\text{Rh}(\text{R-BINAP})\text{Cl}]_2$

Dans un schlenk de 100 mL, équipé d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2,5 %mol de  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (100 mg) et 6 %mol de R-BINAP (260 mg) dans 10 mL de toluène et on agite pendant 30mn Le milieu devient immédiatement rouge-marron.

On réduit ensuite le volume de solvant jusqu'à approximativement 3 mL et on ajoute 10 mL d'hexane afin de faire précipiter le complexe. On filtre à l'aide d'une canule et l'on lave les cristaux avec 3x5 mL d'hexane. On sèche enfin sous vide. Le rendement théorique est de 97 % mais le notre est bien plus faible.

b) Protocole expérimental pour la préparation de  $[\text{Rh}(\text{R-BINAP})\text{Cl}]_2$  *in situ*

Dans un tricol de 100 mL inerté à l'argon, équipé d'une agitation magnétique, d'un bullage de CO et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2,5 %mol de catalyseur  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  ou  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (13 mg) et 6 %mol de R-Binap (40 mg) dans 10 mL de toluène et on laisse agiter pendant 10 mn Le cas échéant on ajoute ensuite  $\text{AgPF}_6$  10 %mol (29 mg) et on laisse à réagir à température ambiante pendant 30 mn.

## **Synthèse et caractérisation des énynes ainsi que de leurs dérivés fonctionnalisés**

*Remarques préliminaires :*

*\* à propos des noms chimiques utilisés*

Les noms des composés synthétisés ont été générés avec le programme ChemDraw Ultra<sup>16</sup> v.10 et respectent la nomenclature de l'IUPAC. La numérotation apparente dans les schémas des molécules et les attributions des signaux des spectres RMN respecte cette nomenclature. Les indices prime et seconde (i.e. 1', 1'', 2', 2'', ...) ne sont pas inclus dans la norme IUPAC, mais ont été ajoutés pour faciliter la lecture, notamment en ce qui concerne l'attribution des déplacements chimiques des analyses RMN. L'ensemble des abréviations utilisées (i.e. GER, GER-C3,...) est détaillé dans le lexique.

*\* à propos des déplacements chimiques ( $\delta$ )*

Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

---

<sup>16</sup> ©1986-2005 CambridgeSoft. All Rights Reserved.

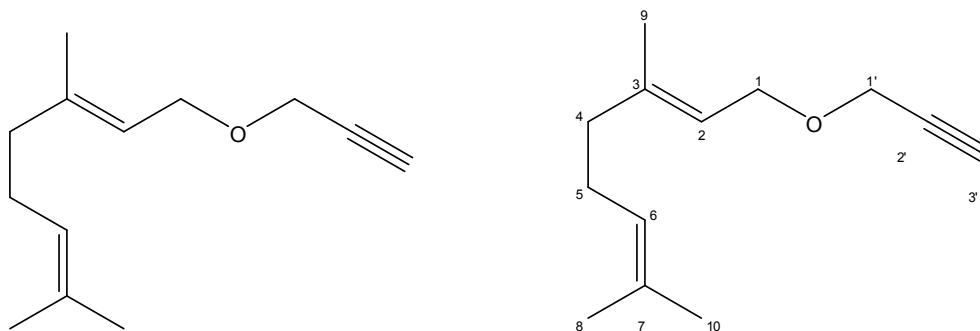
## Enynes dérivés des monoterpènes

### GER-C3

#### *trans*-3,7-diméthyl-1-(prop-2'-ynyloxy)-octa-2,6-diène

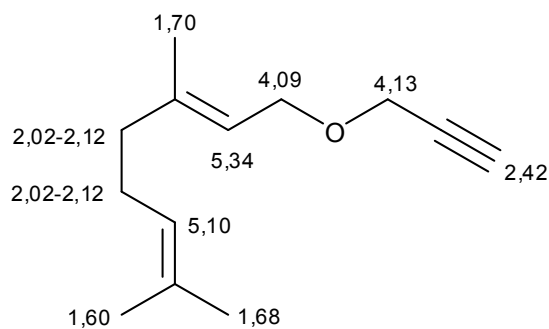
Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

Masse moléculaire : 192,15 g.mol<sup>-1</sup>

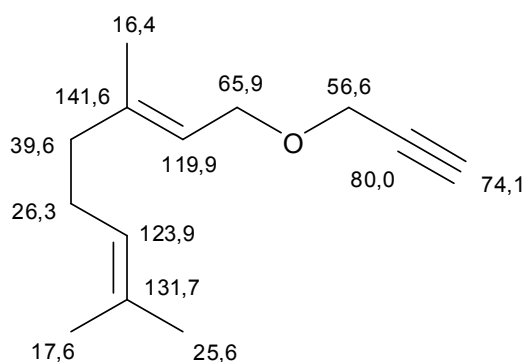


Dans une suspension de NaH (600 mg ; 25 mmol ; 2 éq.) dans 20 ml de THF, lavée avec de l'hexane (2 x 10 mL), une solution de 2,00 g de géraniol (13 mmol) dans 10 mL de THF a été rajoutée au goutte-à-goutte. Le mélange est agité à 45°C pendant une nuit. 1,85 g de bromure de propargyle (15,5 mmol ; 1,2 éq.) a été rajouté au goutte-à-goutte pendant 15 mn. Le mélange est placé sous agitation à température ambiante pendant 30 mn puis sous reflux pendant 4h. Le mélange vire au brun avec quelques particules solides blanches. La réaction est contrôlée par GC.

30 mL d'eau sont ajoutés lentement à 0°C et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL de diéthyléther et les phases organiques rassemblées sont lavées avec 10 mL d'eau puis 10 mL d'eau saline, séchées en présence de MgSO<sub>4</sub> et concentrées au rotavapeur. Le résidu brun est purifié par distillation flash conduisant à l'obtention d'une huile transparente et odorante correspondant à l'ényne **GER-C3** (2,10 g ; 11 mmol) avec un rendement de 84 %.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,60 (*s*, 3H), 1,68 (*brs*, 3H), 1,70 (*brs*, 3H), 2,02-2,12 (*m*, 4H), 2,42 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2,4 Hz), 4,09 (*d*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6,6 Hz), 4,13 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J* = 2,4 Hz), 5,10 (*m*, 1H), 5,34 (*tm*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz) ;



**RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 16,4 (C-9), 17,6 (C-8), 25,6 (C-10), 26,3 (C-5), 39,6 (C-4), 56,6 (C-1'), 65,9 (C-1), 74,1 (C-3'), 80,0 (C-2'), 119,9 (C-2), 123,9 (C-6), 131,7 (C-7), 141,6 (C-10) ;

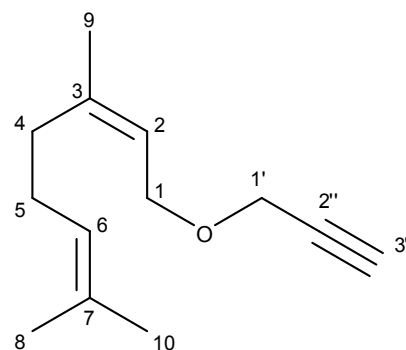
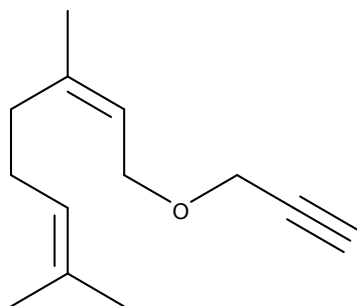
*NER-C3*

***cis*-3,7-diméthyl-1-(prop-2'-ynyloxy)-octa-2,6-diène**

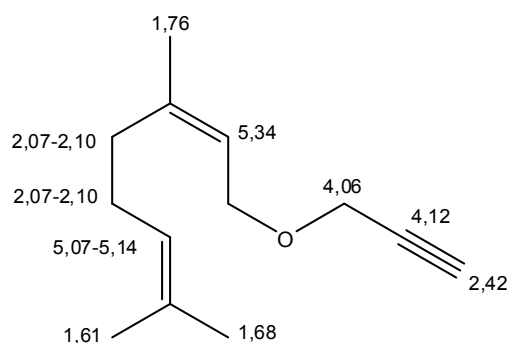
Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

Masse moléculaire : 192,15 g.mol<sup>-1</sup>

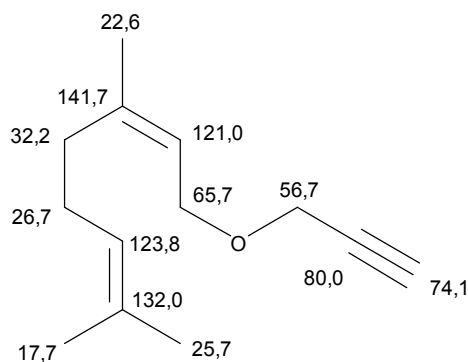




L'ényne **NER-C3** est préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de nérol au lieu du géranol. Après l'extraction, le résidu séché d'aspect brun est purifié sur colonne chromatographique SiO<sub>2</sub> (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 10:1) conduisant à 1,49 g d'ényne **NER-C3** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 62 %. L'utilisation de la distillation flash a conduit à l'isomérisation et la dégradation des produits, et n'a donc pas été privilégiée.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,61 (*s*, 3H), 1,68 (*s*, 3H), 1,76 (*d*, 3H, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz), 2,07-2,10 (*m*, 4H), 2,42 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2,5 Hz), 4,06 (*dd*, 2H, *J* = 0,8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz), 4,12 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J* = 2,5 Hz), 5,07-5,14 (*m*, 1H), 5,34 (*dt*, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz) ;



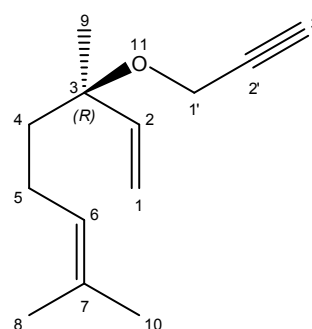
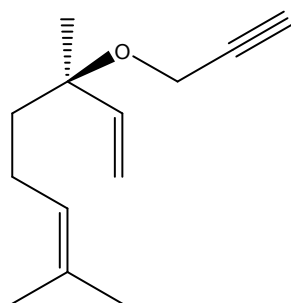
RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17,7 (C-8), 22,6 (C-9), 25,7 (C-10), 26,7 (C-5), 32,2 (C-4), 56,7 (C-1'), 65,7 (C-1), 74,1 (C-3'), 80,0 (C-2'), 121,0 (C-2), 123,8 (C-6), 132,0 (C-7), 141,7 (C-3);

### LIN-C3

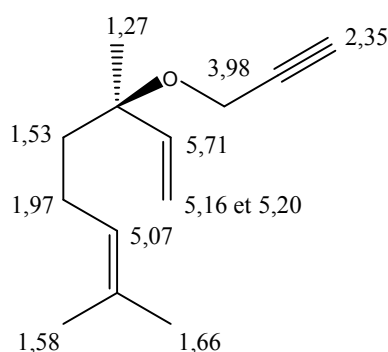
#### (R)-3,7-diméthyl-3-(prop-2'-ynoxy)-octa-1,6-diène

Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$

Masse moléculaire :  $192,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



L'ényne LIN-C3 a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de (-)-(R)-linalol au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 10:1) conduisant à 0,37 g d'ényne LIN-C3 sous forme d'huile transparente avec un rendement de 15 %.



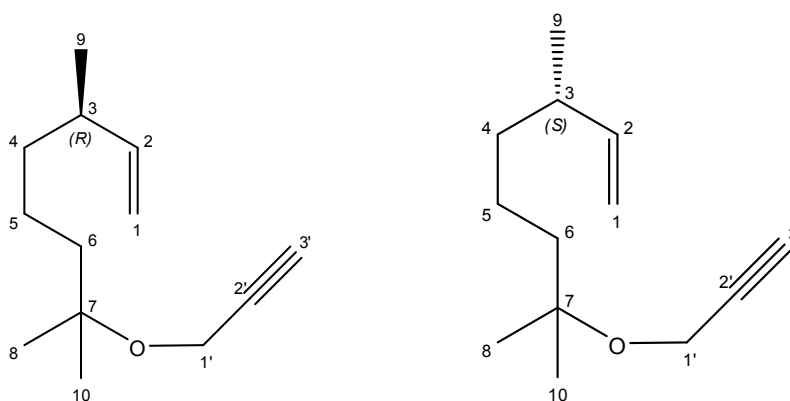
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,27 (*s*, 3H, H-9), 1,53 (*t*, 2H,  $^3J = 7,1$  Hz, H-4), 1,58 (*s*, 3H, H-8), 1,66 (*d*, 3H, H-10), 1,97 (*q*, 2H,  $^3J = 7,1$  Hz, H-5), 2,35 (*t*, 1H,  $^4J = 2,4$  Hz, H-3'), 3,98 (*d*, 2H,  $^4J = 2,4$  Hz, H-1'), 5,07 (*tm*, 1H,  $^3J = 7,1$  Hz, H-6), 5,16 (*dd*, 1H,  $^2J = 1,2$  Hz,  $^3J = 17,6$  Hz, H-1Y), 5,20 (*dd*, 1H,  $^2J = 1,2$  Hz,  $^3J = 11,0$  Hz, H-1X), 5,71 (*dd*, 1H,  $^3J = 11,0$  Hz,  $^3J = 17,6$  Hz, H-2);

### DHM-C3

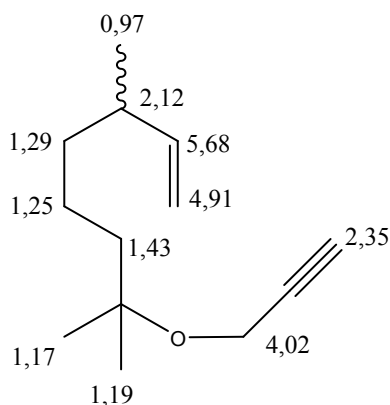
**(R et S)-3,7-diméthyl-7-(prop-2'-ynyloxy)-oct-1-ène** (mélange des énantiomères *R* et *S*)

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O

Masse moléculaire : 194,17 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **DHM-C3** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de dihydromyrcénol au lieu du géranol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 20:1) conduisant à 1,50 g d'ényne **DHM-C3** sous forme d'huile jaune avec un rendement se situant aux alentours de 60 %.



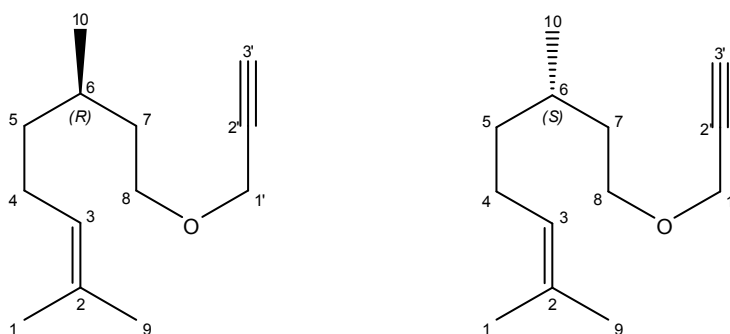
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,97 (*dm*, 3H, <sup>3</sup>*J*=6,3Hz), 1,17 (*s*, 3H), 1,19 (*s*, 3H), 1,25 (*m*, 2H), 1,29 (*m*, 2H), 1,43 (*m*, 2H), 2,12 (*m*, 1H), 2,35 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J*=2,3Hz), 4,02 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J*=2,3Hz), 4,91 (*m*, 2H), 5,68 (*m*, 1H) ;

### CIT-C3

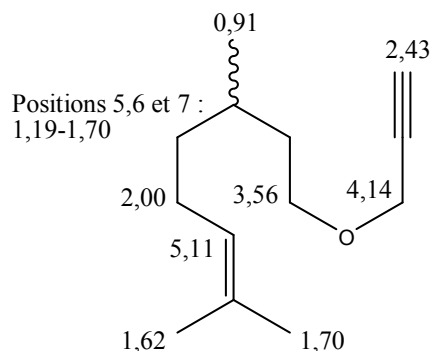
**(R et S)-2,6-diméthyl-8-(prop-2'-ynyloxy)-oct-2-ène** (mélange des énantiomères *R* et *S*)

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O

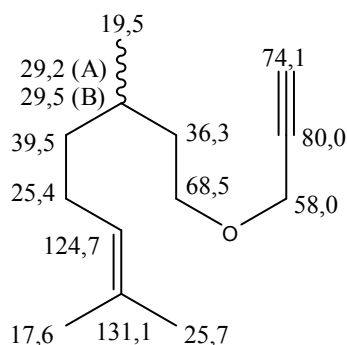
Masse moléculaire : 194,17 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **CIT-C3** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) d'un mélange de (*R*) et (*S*)-citronellol au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 20:1) conduisant à 1,49 g d'ényne **CIT-C3** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 63 %.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,91 (*dd*, 3H, <sup>3</sup>*J*=6,5 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,5 Hz), 1,62 (*s*, 3H), 1,70 (*s*, 3H), 1,19-1,70 (*m*, 5H, <sup>3</sup>*J*=7,2 Hz, <sup>3</sup>*J*=6,5 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,5 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz), 2,00 (*m*, 2H, <sup>3</sup>*J*=7,1 Hz), 2,43 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J*=2,4 Hz), 3,56 (*td*, 2H, <sup>3</sup>*J*=7,2 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz), 4,14 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J*=2,4 Hz), 5,11 (*tq*, 1H, <sup>3</sup>*J*=7,1 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,5 Hz) ;



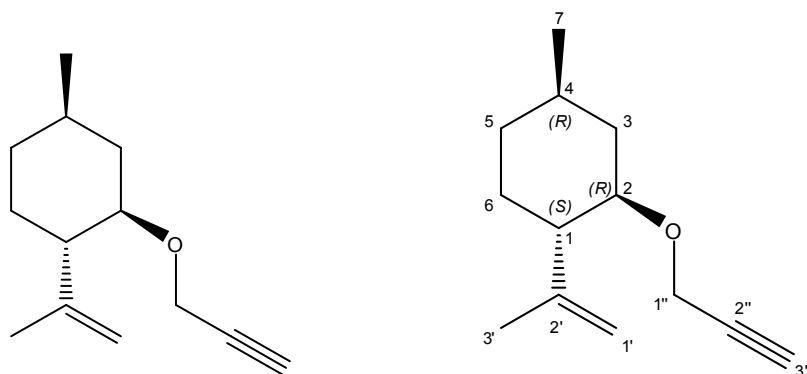
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 17,6 (C-1), 19,5 (C-10), 25,4 (C-4), 25,7 (C-9), 29,2 (C-6A), 29,5 (C-6B), 36,3 (C-7), 39,8 (C-5), 58,0 (C-1'), 68,5 (C-8), 74,1 (C-3'), 80,0 (C-2'), 124,7 (C-3), 131,1 (C-2) ;

### ISO-C3

**(1*S*,2*R*,4*R*)-4-méthyl-1-(prop-1'-en-2'-yl)-2-(prop-2''-ynyloxy)-cyclohexane**

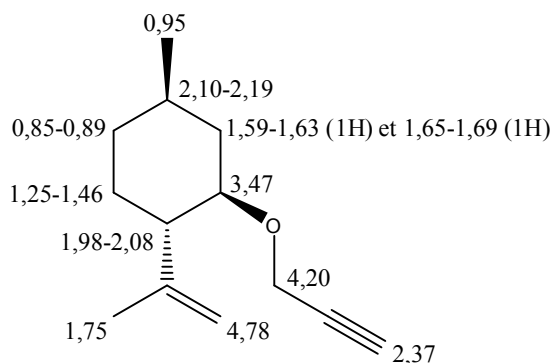
Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$

Masse moléculaire :  $192,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

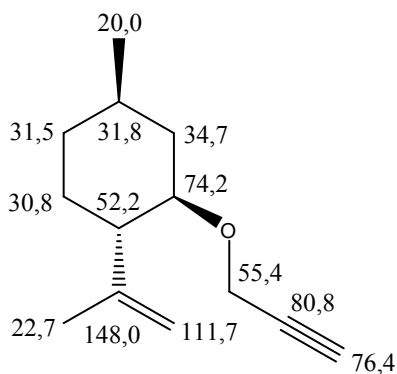


L'ényne **ISO-C3** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) d'isopulégol<sup>17</sup> au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 10:1) conduisant à 1,85 g d'ényne **ISO-C3** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 75 %.

<sup>17</sup> Le lecteur trouvera en annexe les différentes configurations spatiales des différents isomères du « pulégol ».



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,85-0,89 (*m*, 2H), 0,95 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz), 1,25-1,46 (*m*, 2H), 1,59-1,63 (*m*, 1H), 1,65-1,69 (*m*, 1H), 1,75 (*s*, 3H), 1,98-2,08 (*m*, 1H), 2,10-2,19 (*m*, 1H), 2,37 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2,5 Hz), 3,47 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10,5 Hz), 4,20 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J* = 2,5 Hz), 4,78 (*m*, 2H) ;



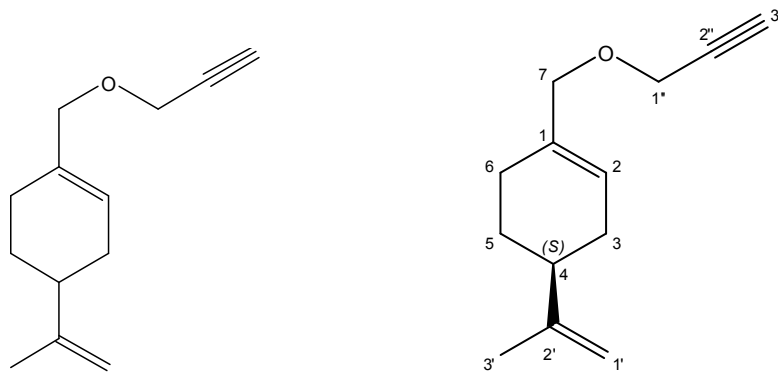
**RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 20,0 (C-7), 22,7 (C-3'), 30,8 (C-6), 31,5 (C-5), 31,8 (C-4), 34,7 (C-3), 52,2 (C-1), 55,4 (C-1''), 74,2 (C-2), 76,4 (C-3''), 80,8 (C-2''), 111,7 (C-1'), 148,0 (C-2') ;

*PER-C3*

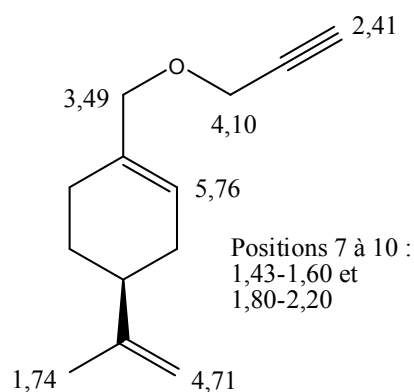
**(S)-4-(isoprényl)-1-((prop-2''-nyloxy)méthyl)-cyclohex-1-ène**

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

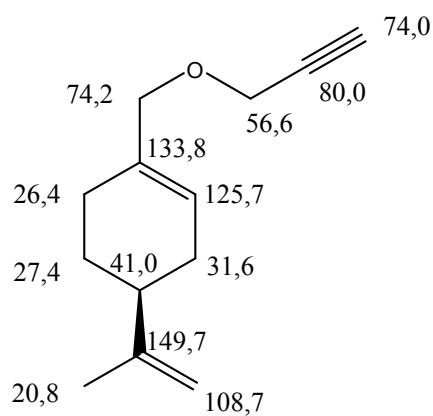
Masse moléculaire : 190,14 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **PER-C3** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de l'alcool péryllique au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 20:1) conduisant à 1,98 g d'ényne **PER-C3** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 84 %.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,43-1,60 (*m*, 1H), 1,74 (*s*, 3H), 1,80-1,90 (*m*, 1H), 1,94-2,06 (*m*, 1H), 2,07-2,20 (*m*, 4H), 2,41 (*t*, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2,3 Hz), 3,94 (*s*, 2H), 4,10 (*d*, 2H, <sup>4</sup>*J* = 2,3 Hz), 4,71 (*m*, 2H), 5,76 (*m*, 1H) ;

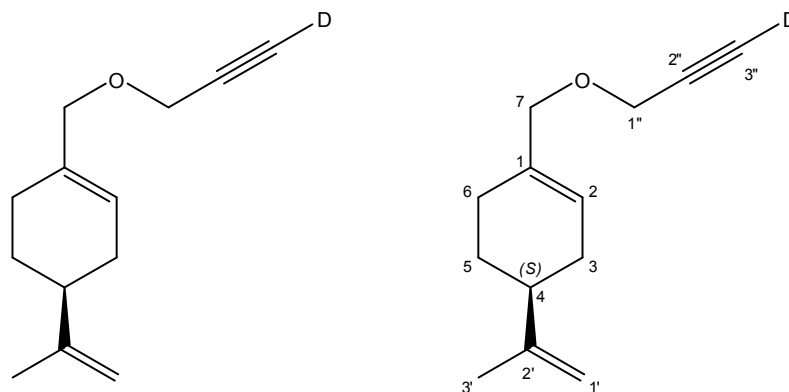


RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20,8 (C-3'), 26,4 (C-6), 27,4 (C-5), 31,6 (C-3), 41,0 (C-4), 56,6 (C-1''), 74,0 (C-3''), 74,2 (C-7), 80,0 (C-2''), 108,7 (C-1'), 125,7 (C-2), 133,8 (C-1), 149,7 (C-2');

### PER-C3-D

Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{DO}$

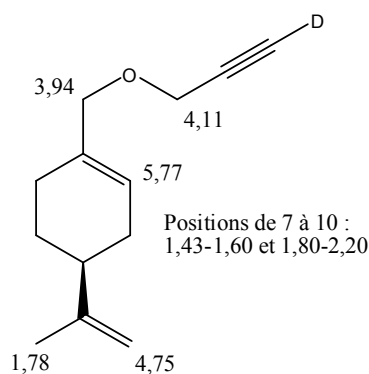
Masse moléculaire :  $191,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



### Méthode de deutériation et de purification de PER-C3

Dans un schlenk placé sous atmosphère inerte, on introduit 0,65 mL de diisopropylamine (470 mg, 4,6 mmol) et 20 mL de THF anhydre et on place le tout à  $-78^\circ\text{C}$  dans un bain acétone/azote liquide. On ajoute alors 5,0 mL d'une solution de n-BuLi dans du cyclohexane ( $2,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 11 mmol). Après quelques minutes de réaction on ajoute goutte à goutte 670 mg de PER-C3 (3,5 mmol) dans 4 mL de THF et on laisse le mélange sous agitation à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 3 h. On introduit alors  $\text{D}_2\text{O}$  en large excès (3,5 mL, 3,87 g, 0,19 mol) puis on ramène à température ambiante et on laisse sous agitation pendant 1h. On ajoute alors 30 mL d'eau distillé et on extrait la phase aqueuse à l'éther ( $3 \times 15 \text{ mL}$ ). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 620 mg PER-C3D sous forme d'une huile jaune (rendement 93 %).





**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1,43-1,60 (*m*, 1H), 1,78 (*s*, 3H), 1,80-2,06 (*m*, 2H), 2,07-2,20 (*m*, 4H), 3,94 (*s*, 2H), 4,11 (*s*, 2H), 4,75 (*m*, 2H), 5,77 (*m*, 1H) ;

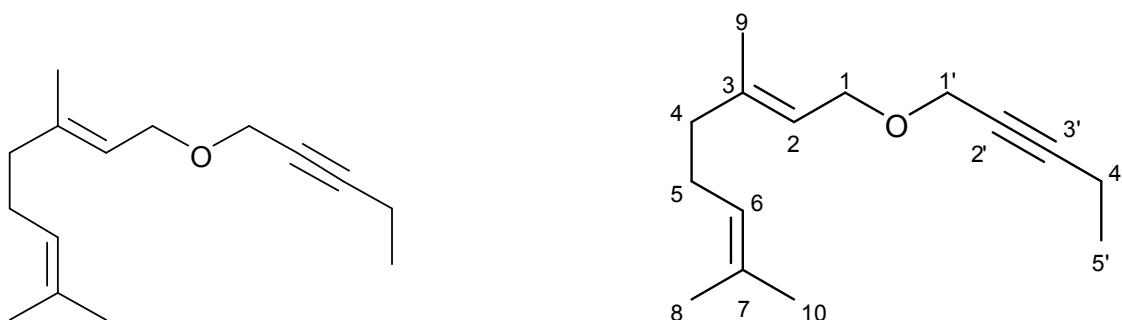
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 20,8 (C-3'), 26,4 (C-6), 27,4 (C-5), 30,5 (C-3), 41,0 (C-4), 56,6 (C-1''), 74,1 (C-7), 108,7 (C-1'), 125,6 (C-2), 133,8 (C-1), 149,7 (C-2'). C2'' et C3'', attendus sous forme de triplet n'apparaissent pas sur le spectre, probablement en raison de la présence du deutérium.

### GER-C5

#### ***trans*-3,7-diméthyl-1-(pent-2'-ynyloxy)-octa-2,6-diène**

Formule chimique brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$

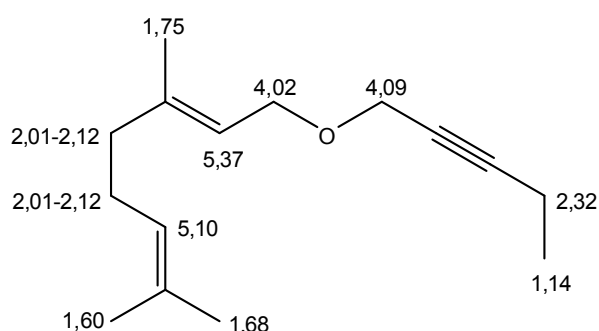
Masse moléculaire :  $220,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



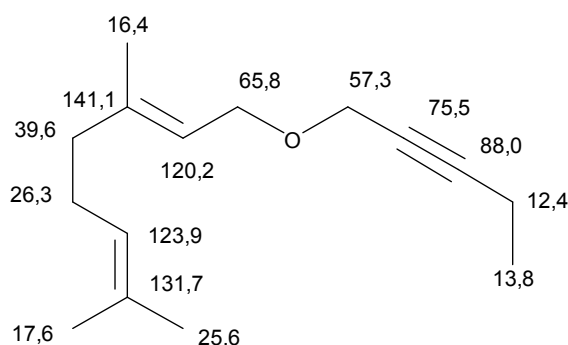
Dans une suspension de NaH (600 mg ; 25 mmol ; 2 éq.) dans 20 mL de THF, lavée avec de l'hexane (2 x 10 mL), une solution de 2,00 g de géraniol (13 mmol) dans 10 mL de THF a été rajoutée au goutte-à-goutte. Le mélange est agité à 45 °C pendant 8h. 2,33 g de 1-bromo-2-pentyne (15,4 mmol ; 1,2 éq.) a été rajouté aux goutte-à-goutte pendant 15 mn. Le mélange

est placé sous agitation à température ambiante pendant 30 mn puis sous reflux pendant 4h. Le mélange vire au brun avec quelques particules solides blanches. La réaction est contrôlée par GC.

30 mL d'eau sont ajoutés lentement à 0 °C et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL de diéthyléther et les phases organiques rassemblées sont lavées avec 10 mL d'eau puis 10 mL d'eau saline, séchées en présence de MgSO<sub>4</sub>. Les solvants ont été évaporés sous vide et le résidu brun est purifié par distillation flash conduisant à l'obtention d'une huile transparente correspondant à l'ényne **GER-C5** (2,35 g ; 10,7 mmol) avec un rendement de 82 %.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,14 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz), 1,60 (*s*, 3H), 1,68 (*s*, 3H), 1,75 (*s*, 3H), 2,01-2,12 (*m*, 4H), 2,32 (*tq*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz), 4,02 (*d*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz), 4,09 (*t*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz), 5,10 (*m*, 1H), 5,37 (*t*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz) ;



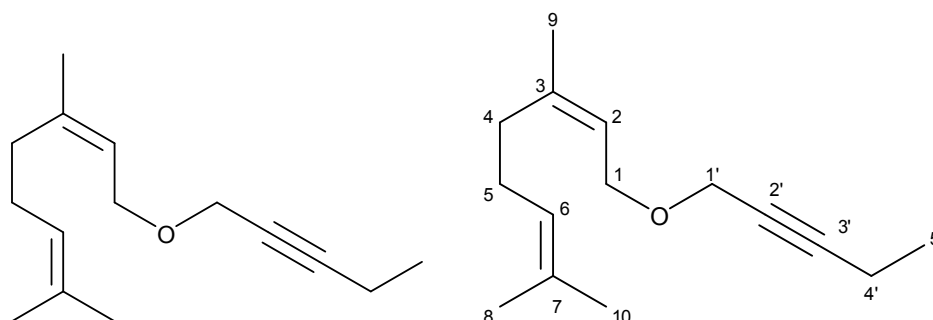
**RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 12,4 (C-4'), 13,8 (C-5'), 16,4 (C-9), 17,6 (C-8), 25,6 (C-10), 26,3 (C-5), 39,6 (C-4), 57,3 (C-1'), 65,8 (C-1), 75,5 (C-2'), 88,0 (C-3'), 120,2 (C-2), 123,9 (C-6), 131,7 (C-7), 141,1 (C-3) ;

*NER-C5*

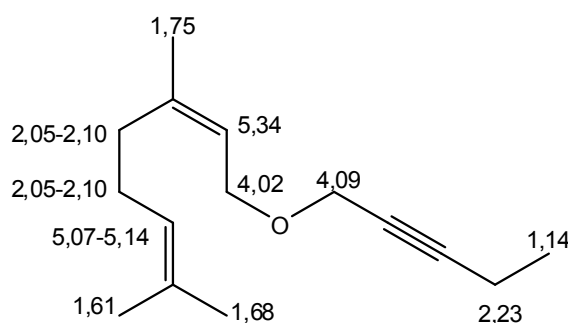
***cis*-3,7-diméthyl-1-(pent-2'-ynyloxy)-octa-2,6-diène**

Formule chimique brute :  $C_{15}H_{24}O$

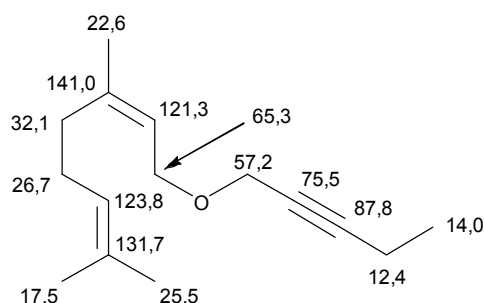
Masse moléculaire :  $220,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



L'ényne **NER-C5** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de nérol au lieu du géranol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 50:1) conduisant à 1,34 g d'ényne **NER-C5** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 47 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1,14 (*t*, 3H,  $^3J = 7,5$  Hz), 1,61 (*s*, 3H), 1,68 (*s*, 3H), 1,75 (*s*, 3H), 2,05-2,09 (*m*, 4H), 2,23 (*tq*, 2H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^5J = 2,2$  Hz), 4,02 (*d*, 2H,  $^3J = 7,0$  Hz), 4,09 (*t*, 2H,  $^5J = 2,2$  Hz), 5,07-5,14 (*m*, 1H), 5,34 (*t*, 1H,  $^3J = 7,0$  Hz) ;



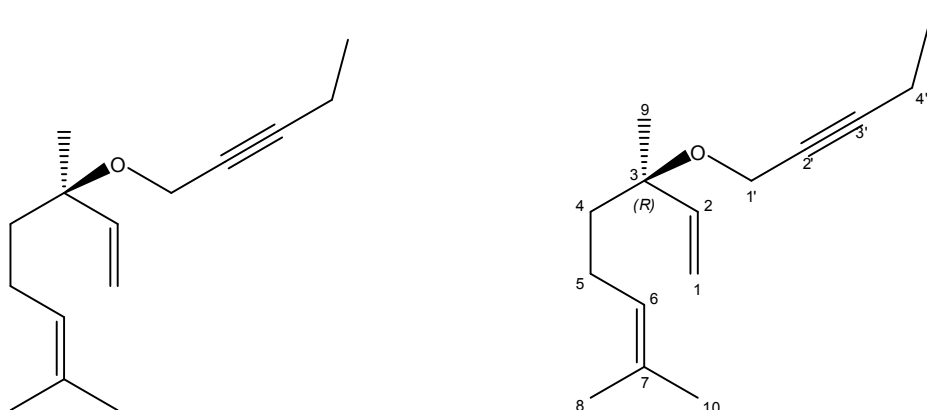
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 12,4 (C-4'), 14,0 (C-5'), 17,5 (C-8), 22,6 (C-9), 25,5 (C-10), 26,7 (C-5), 32,1 (C-4), 57,2 (C-1'), 65,3 (C-1), 75,5 (C-2'), 87,8 (C-3'), 121,3 (C-2), 123,8 (C-6), 131,7 (C-7), 141,0 (C-3) ;

## LIN-C5

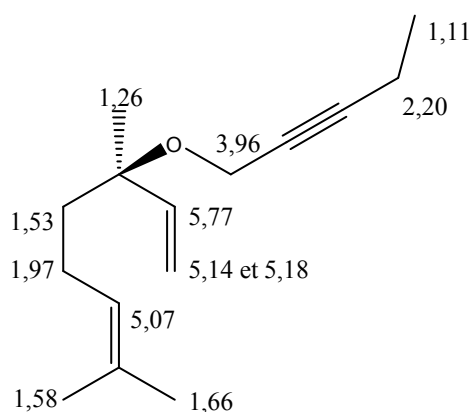
### (R)-3,7-diméthyl-3-(pent-2'-ynyloxy)-octa-1,6-diène

Formule chimique brute : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

Masse moléculaire : 220,18 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **LIN-C5** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de (-)-(R)-linalol au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 50:1) conduisant à 145 mg (0,65 mmol) d'ényne **LIN-C5** sous forme d'huile transparente avec un rendement inférieur à 10 %.



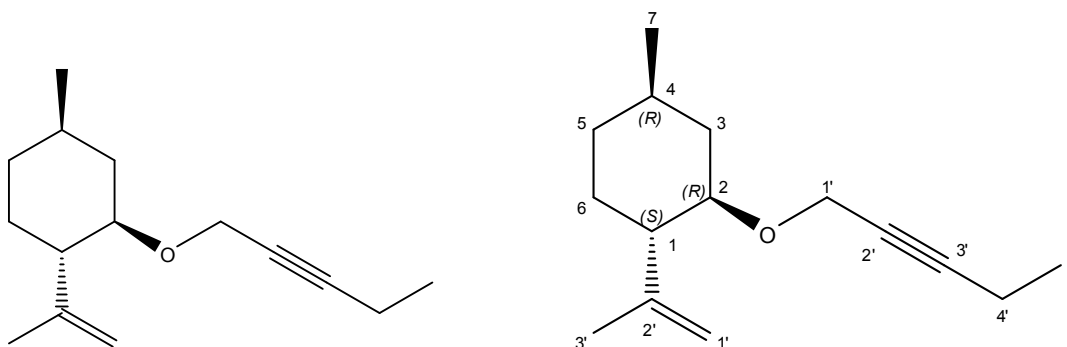
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 1,11 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, H-5'), 1,26 (*s*, 3H, H-9), 1,53 (*m*, 2H, H-4), 1,58 (*s*, 3H, H-8), 1,66 (*d*, 3H, *J* = 1,1 Hz, H-10), 1,97 (*m*, 2H, H-5), 2,20 (*tq*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, H-4'), 3,96 (*t*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz, H-1'), 5,07 (*tm*, 1H, *J* = 7,1 Hz, H-6), 5,14 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J* = 1,3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 17,6 Hz, H-1Y), 5,18 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J* = 1,3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11,0 Hz, H-1X), 5,77 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 11,0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 17,6 Hz, H-2) ;

## ISO-C5

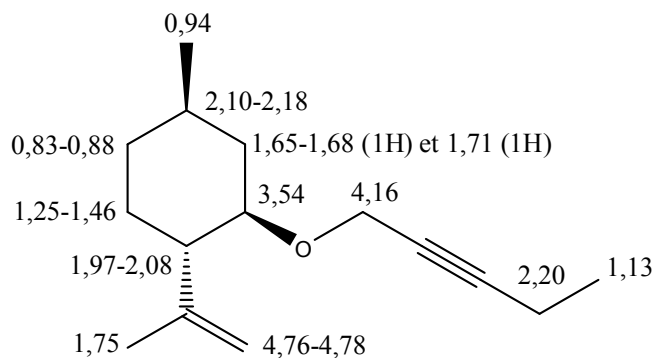
### (1*S*,2*R*,4*R*)-4-méthyl-2-(pent-2''-ynyloxy)-1-(isoprényl)-cyclohexane

Formule chimique brute : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

Masse moléculaire : 220,18 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **ISO-C5** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) d'isopulégol au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par distillation flash conduisant à 2,04 g (9,3 mmol) d'ényne **ISO-C5** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 72 %.



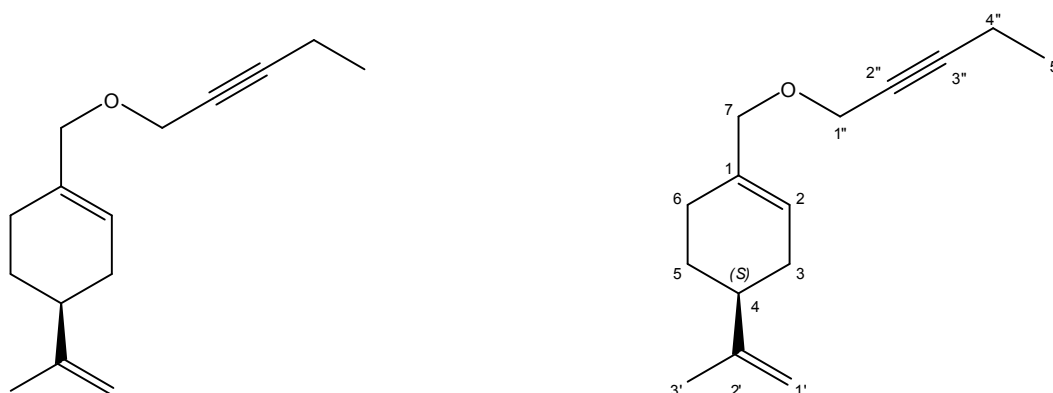
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,83-0,88 (*m*, 2H), 0,94 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz), 1,13 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz), 1,25-1,46 (*m*, 2H), 1,65-1,68 (*m*, 1H), 1,71 (*m*, 1H), 1,75 (*t*, 3H, <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz), 1,97-2,08 (*m*, 1H), 2,10-2,18 (*m*, 1H), 2,2 (*tq*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz), 3,54 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10,5 Hz), 4,16 (*t*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,2 Hz), 4,76-4,78 (*m*, 2H) ;

## PER-C5

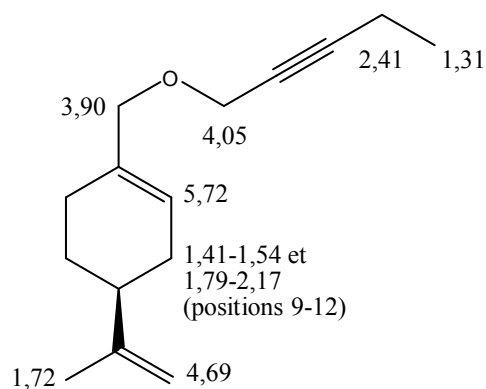
### (*S*)-4-(isoprényl)-1-((pent-2''-ynyloxy)méthyl)-cyclohex-1-ène

Formule chimique brute : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

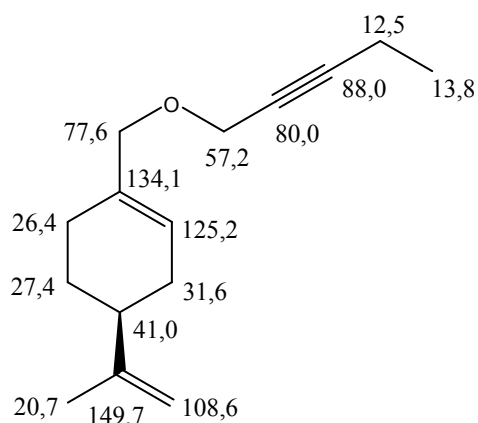
Masse moléculaire : 218,17 g.mol<sup>-1</sup>



L'ényne **PER-C5** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de l'alcool péryllique au lieu du géranol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par distillation flash conduisant à 1,96 g (9,0 mmol) d'ényne **PER-C5** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 71 %.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,31 (*t*, 3H, <sup>2</sup>*J* = 7,5 Hz), 1,41-1,54 (*m*, 1H), 1,72 (*s*, 3H), 1,79-1,88 (*m*, 1H), 1,92-2,01 (*m*, 1H), 2,07-2,17 (*m*, 4H), 2,41 (*qt*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, <sup>5</sup>*J* = 2,1 Hz), 3,90 (*s*, 2H), 4,05 (*t*, 2H, <sup>5</sup>*J* = 2,1 Hz), 4,69 (*m*, 2H), 5,72 (*m*, 1H) ;



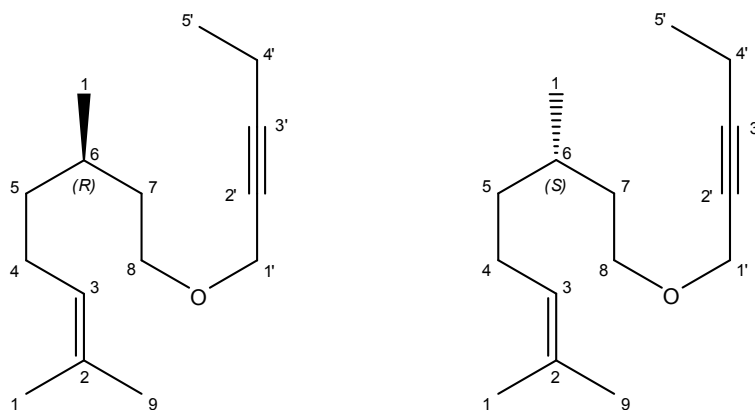
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 12,5 (C-4''), 13,8 (C-5''), 20,7 (C-3'), 26,4 (C-6), 27,4 (C-5), 31,6 (C-3), 41,0 (C-4), 57,2 (C-1''), 77,6 (C-7), 80,0 (C-2''), 88,0 (C-3''), 108,6 (C-1'), 125,2 (C-2), 134,1 (C-1), 149,7 (C-2') ;

### *CIT-C5*

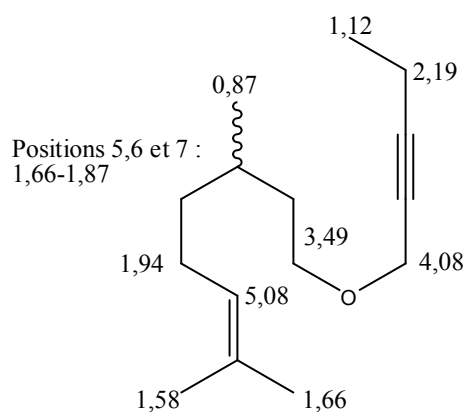
**(*R* et *S*)-2,6-diméthyl-8-(pent-2'-ynyloxy)-oct-2-ène** (mélange des énantiomères *R* et *S*)

Formule chimique brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$

Masse moléculaire :  $222,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



L'ényne **CIT-C5** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 2,00 g (13 mmol) de l'alcool péryllique au lieu du géraniol. Après l'extraction, le résidu brut séché a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane/acétate d'éthyle, 20:1) conduisant à 1,71 g d'ényne **CIT-C5** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 60 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 0,87 (*dd*, 3H,  $^3J= 6,0$  Hz,  $^4J= 2,0$  Hz), 1,12 (*t*, 3H,  $^3J= 9,0$  Hz), 1,58 (*s*, 3H), 1,66 (*s*, 3H), 1,66-1,87 (*m*, 5H,  $^3J= 8,5$  Hz,  $^3J= 6,0$  Hz,  $^4J= 2,0$  Hz,  $^4J= 1,5$  Hz), 1,94 (*m*, 2H,  $^3J= 8,5$  Hz), 2,19 (*qt*, 2H,  $^3J= 9,0$  Hz,  $^5J= 2,5$  Hz), 3,49 (*t*, 2H,  $^3J= 8,5$  Hz), 4,08 (*t*, 2H,  $^5J= 2,5$  Hz), 5,08 (*tq*, 1H,  $^3J= 8,5$  Hz,  $^4J= 1,5$  Hz) ;

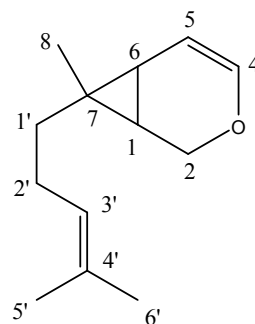
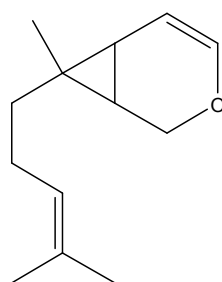
### *Enynes cycloisomérisés conduisant à un motif cyclopropane*

#### *GER-C3-CP*

#### **7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène**

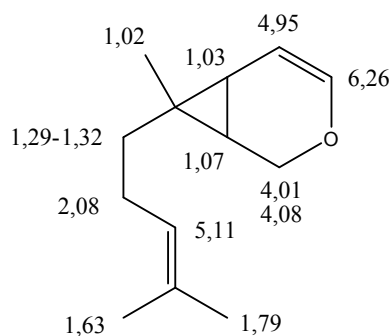
Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$

Masse moléculaire :  $192,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



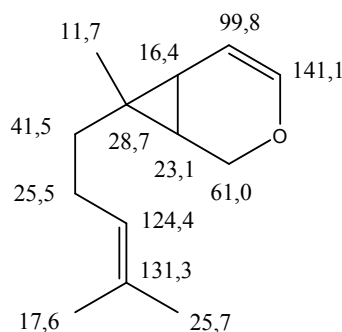
200 mg de l'ényne **GER-C3** (1,04 mmol ;  $\text{C} = 0,1 \text{ M}$ ) et 8 mg de  $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$  (0,02 mmol ; 2 mol-%) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 120h à température ambiante. La réaction est contrôlée par GC. Par la suite, le solvant est évaporé sous vide et le reliquat brun sombre est purifié par colonne chromatographique de  $\text{SiO}_2$  (gradient d'élution : pentane / acétate d'éthyle, 200:1  $\rightarrow$  20:1) pour donner 199 mg (1,04 mmol) de cyclopropane sous forme d'une huile transparente avec un rendement de 99 %.





**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,02 (*s*, 3H, H-8), 1,03 (*m*, 1H, H-6), 1,07 (*m*, 1H, H-1), 1,29-1,32 (*m*, 2H, H-1'), 1,63 (*s*, 3H, H-5'), 1,79 (*s*, 3H, H-6'), 2,08 (*m*, 2H, H-2'), 4,01 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-2X\*), 4,08 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11,5 Hz, *J* = 4,7 Hz, H-2Y\*), 4,95 (*dd*, 1H, *J* = 5,1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6,2 Hz, H-5), 5,11 (*tm*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7,1 Hz, H-3'), 6,26 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6,2 Hz, H-4);

\* Les deux protons de la position 2 ne sont pas équivalents, ils sont différenciés par la notation H-2X et H-2Y.



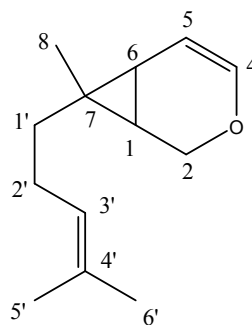
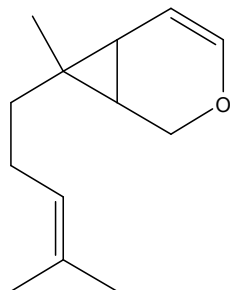
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 11,7 (C-8), 16,4 (C-6), 17,6 (C-5'), 23,1 (C-1), 25,5 (C-2'), 25,7 (C-5'), 28,7 (C-7), 41,5 (C-1'), 61,0 (C-2), 99,8 (C-5), 124,4 (C-3'), 131,3 (C-4'), 141,1 (C-4) ;

*NER-C3-CP*

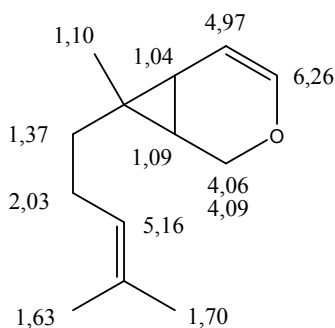
**7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène**

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

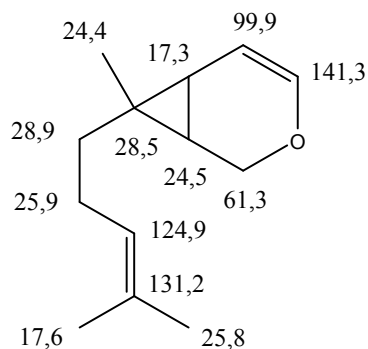
Masse moléculaire : 192,15 g.mol<sup>-1</sup>



Le cyclopropane **NER-C3-CP** a été préparé de la même façon avec une prise d'essai de 200 mg (1,04 mmol) de l'ényne **NER-C3** au lieu de **GER-C3** et a conduit à 48 mg (0,25 mmol) de cyclopropane **NER-C3-CP** sous forme d'huile transparente avec un rendement de 24 %.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,04 (*dd*, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, H-6), 1,08-1,10 (*m*, 1H, H-1), 1,10 (*s*, 3H, H-7), 1,37 (*m*, 2H, H-8), 1,63 (*s*, 3H, H-13), 1,70 (*s*, 3H, H-12), 2,03 (*m*, 2H, H-9), 4,06 (*dd*, 1H,  $^2J = 11,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, H-2X), 4,09 (*dd*, 1H,  $^2J = 11,8$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, H-2Y), 4,97 (*dd*, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 6,1$  Hz, H-5), 5,16 (*tt*, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, H-10), 6,26 (*d*, 1H,  $J = 6,1$  Hz, H-4) ;



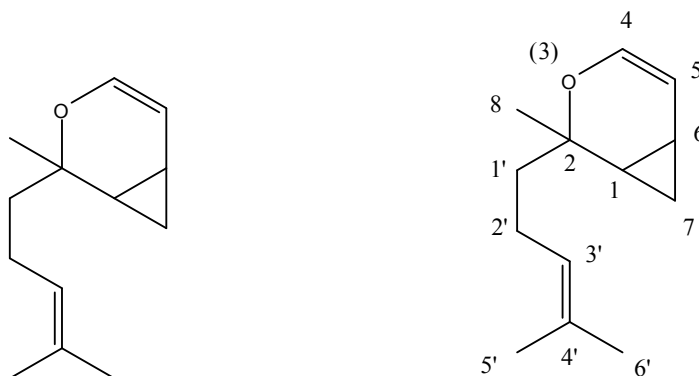
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 17,3 (C-6), 17,6 (C-5'), 24,4 (C-8), 24,5 (C-1), 25,8 (C-6'), 25,9 (C-2'), 28,5 (C-7), 28,9 (C-1'), 61,3 (C-2), 99,9 (C-5), 124,9 (C-3'), 131,2 (C-4'), 141,3 (C-4) ;

LIN-C3-CP

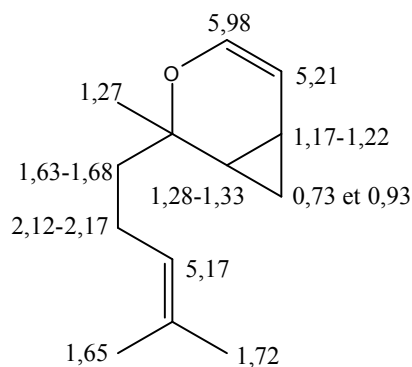
**2-méthyl-2-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène**

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

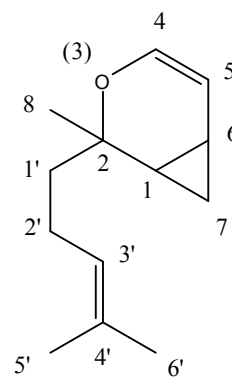
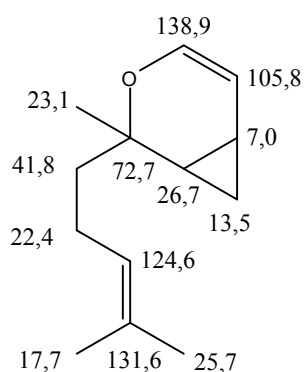
Masse moléculaire : 192,15 g.mol<sup>-1</sup>



200 mg de l'ényne **LIN-C3** (1,04 mmol ; C = 0,1 M) et 14 mg de PtCl<sub>2</sub> (0,05 mmol ; 5 mol-%) dans 10 mL toluène ont été mélangés pendant 22h à 80 °C. La réaction est contrôlée par GC. Par la suite, le solvant a été évaporé sous vide et le reliquat brun sombre a été purifié par colonne chromatographique (éluant : pentane / acétate d'éthyle, 200:1 → 20:1) pour donner 38 mg (0,20 mmol) de cyclopropane sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 19 %.



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 0,73 (*ddd*, 1H, <sup>2</sup>J = 4,3 Hz, H-7a), 0,93 (*ddd*, 1H, <sup>2</sup>J = 4,3 Hz, H-7b), 1,17-1,22 (*m*, 1H, H-6), 1,27 (*s*, 3H, H-8), 1,28-1,33 (*m*, 1H, H-1), 1,63-1,68 (*m*, 2H, H-1'), 1,65 (*s*, 3H, H-5'), 1,72 (*d*, 3H, J = 1,3 Hz, H-6'), 2,12-2,17 (*m*, 2H, H-2'), 5,17 (*m*, 1H, H-3'), 5,21 (*t*, 1H, J = 5,2 Hz, H-5), 5,98 (*d*, 1H, J = 5,2 Hz, H-4) ;



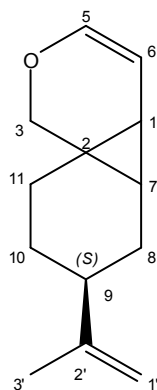
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,0 (C-6), 13,5 (C-7), 17,7 (C-5'), 22,4 (C-2'), 23,1 (C-8), 25,7 (C-6'), 26,7 (C-1), 41,8 (C-1'), 72,7 (C-2), 105,8 (C-5), 124,6 (C-3'), 131,6 (C-4'), 138,9 (C-4) ;

### *PER-C3-CP*

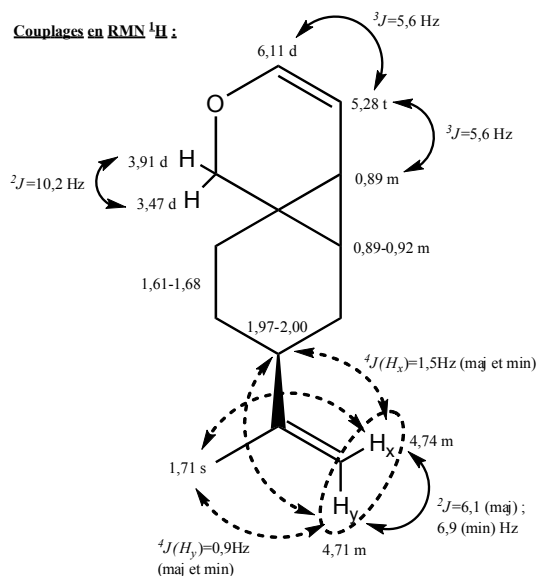
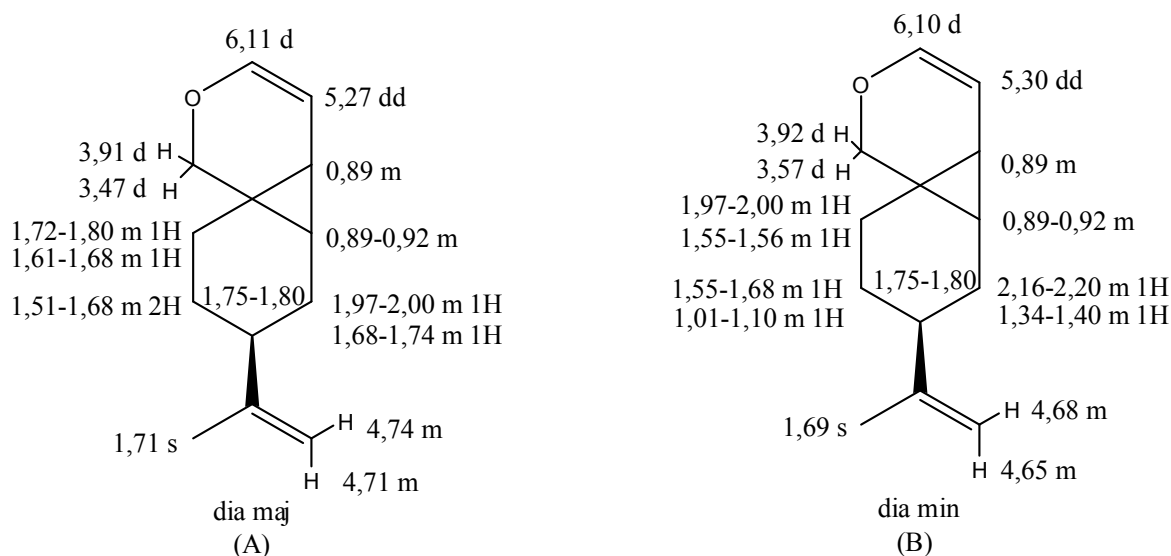
#### **4-oxa-9-isoprényl-tricyclo[5.4.0.0<sup>2,7</sup>]undéc-5-ène**

Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$

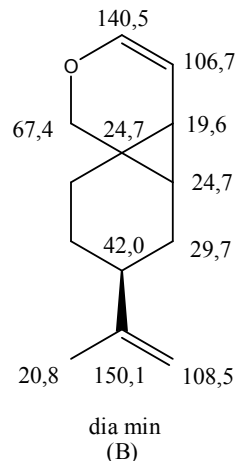
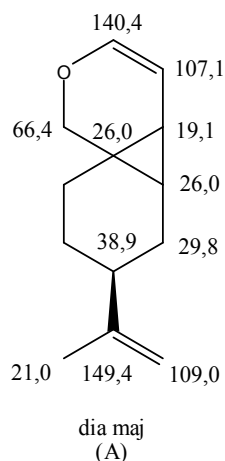
Masse moléculaire :  $190,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



200 mg de l'ényne **PER-C3** (1,05 mmol ;  $C = 0,1 \text{ M}$ ) et 40 mg de  $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$  (0,1 mmol ; 10 mol-%) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 120h à température ambiante. La réaction est contrôlée par GC. Par la suite, le solvant a été évaporé sous vide et le reliquat brun sombre a été purifié par colonne chromatographique (éluant: pentane / acétate d'éthyle, 200:1  $\rightarrow$  20:1) pour donner 58 mg (0,31 mmol) de cyclopropane sous forme d'une huile translucide avec un rendement de 29 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 0,89-0,92 (*m*, 2H, H-1A, H-1B), 1,01-1,10 (*m*, 1H, H-10B'), 1,34-1,40 (*m*, 1H, H-8B'), 1,44-1,47 (*m*, 1H, H-7B), 1,50-1,53 (*m*, 1H, H-7A), 1,51-1,68 (*m*, 2H, H-10A), 1,55-1,56 (*m*, 1H, H-11B'), 1,55-1,68 (*m*, 1H, H-10B), 1,61-1,68 (*m*, 1H, H-11A'), 1,68-1,74 (*m*, 1H, H-8A'), 1,69 (*brs*, 3H, H-3'B), 1,71 (*brs*, 3H, H-3'A), 1,72-1,80 (*m*, 1H, H-11A), 1,75-1,80 (*m*, 2H, H-9A, H-9B), 1,97-2,00 (*m*, 2H, H-8A, H-11B), 2,16-2,20 (*m*, 1H, H-8B), 3,47 (*d*, 1H,  $^2J=10,2$  Hz, H-3A), 3,57 (*d*, 1H,  $^2J=10,2$  Hz, H-3B), 3,91 (*d*, 1H,  $^2J=10,2$  Hz, H-3A'), 3,92 (*d*, 1H,  $^2J=10,2$  Hz, H-3B'), 4,65-4,68 (*dm*, 2H,  $^2J=15$  Hz, H-1'B), 4,71-4,74 (*dm*, 2H,  $^2J=15$  Hz, H-1'A), 5,27 (*t*, 1H,  $^3J=5,6$  Hz, H-6A), 5,30 (*t*, 1H,  $^3J=5,6$  Hz,  $^3J=5,6$  Hz, H-6B), 6,08 (*d*, 1H,  $^3J=5,6$  Hz, H-5B), 6,11 (*d*, 1H,  $^3J=5,6$  Hz, H-5A) ;

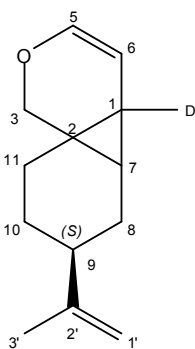


**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 19,1 (C-1A), 19,6 (C-1B), 20,8 (C-3'B), 21,0 (C-3'A), 24,7 (C-7B), 25,0 (n.a.), 25,2 (n.a.), 25,3 (n.a.), 25,6 (n.a.), 26,0 (C-7A), 26,9 (C-2A), 28,1 (C-2B), 28,5 (C-8A), 29,8 (C-8B), 38,9 (C-9A), 42,0 (C-9B), 66,4 (C-3A), 67,4 (C-3B), 106,7 (C-6B), 107,1 (C-6A), 108,5 (C-1'B), 109,0 (C-1'A), 140,4 (C-5A), 140,5 (C-5B), 149,5 (C-2'A), 150,1 (C-2'B) ;

### *PER-C3-CP-Deuté*

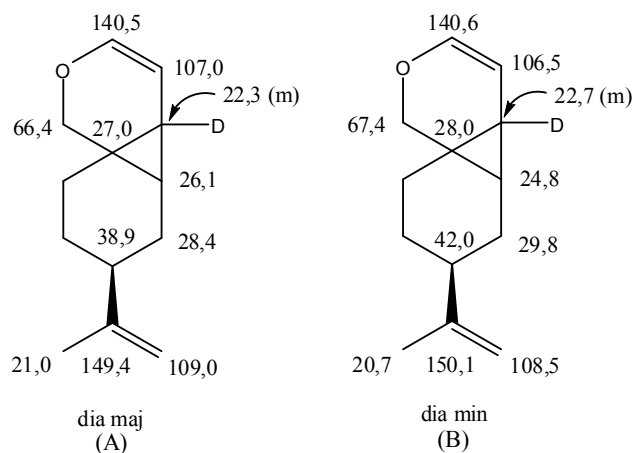
Formule chimique brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{DO}$

Masse moléculaire :  $191,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



200 mg de l'ényne **PER-C3-D** (1,05 mmol ; C = 0,1 M) et 40 mg de  $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$  (0,1 mmol ; 10 %mol) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 2h à  $80^\circ\text{C}$  sous 1 bar de CO. En fin de réaction le solvant a été évaporé et le reliquat brun sombre est purifié par colonne chromatographique (éluant: pentane / acétate d'éthyle, 200:1) pour donner PER-C3-CP-D sous forme d'une huile translucide.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,2-2,3 (11H-A + 11H-B), 3,48 (*d*, 1H-A, <sup>2</sup>*J* = 10,2 Hz), 3,57 (*d*, 1H-B, <sup>2</sup>*J* = 10,2 Hz), 3,92 (*d*, 1H-A, <sup>2</sup>*J* = 10,2 Hz), 3,92 (*d*, 1H-B, <sup>2</sup>*J* = 10,2 Hz), 4,64-4,68 (*m*, 2H-B, <sup>2</sup>*J* = 14,3 Hz), 4,71-4,74 (*m*, 2H-A, <sup>2</sup>*J* = 14,2 Hz), **5,27 (*d*, 1H-A, <sup>3</sup>*J* = 5,7 Hz)**, **5,29 (*d*, 1H-B, <sup>3</sup>*J* = 5,8 Hz)**, 6,10 (*d*, 1H-B, <sup>3</sup>*J* = 5,8 Hz), 6,10 (*d*, 1H-B, <sup>3</sup>*J* = 5,7 Hz)



**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 20,7 (C-3'B), 21,0 (C-3'A), **22,3 (*m*<sup>\*</sup>, C-1A)**, **22,7 (*m*<sup>\*</sup>, C-1B)**, 24,8 (C-7B), 25,00 (n.a.), 25,2 (n.a.), 25,6 (n.a.), 26,0 (n.a.), 26,1 (C-7A), 27,0 (C-2A), 28,0 (C-2B), 28,4 (C-8A), 29,8 (C-8B), 38,9 (C-9A), 42,0 (C-9B), 66,4 (C-3A), 67,4 (C-3B), 106,5 (C-6B), 107,0 (C-6A), 108,5 (C-1'B), 109,0 (C-1'A), 140,5 (C-5A), 140,6 (C-5B), 149,4 (C-2'A), 150,1 (C-2'B) ;

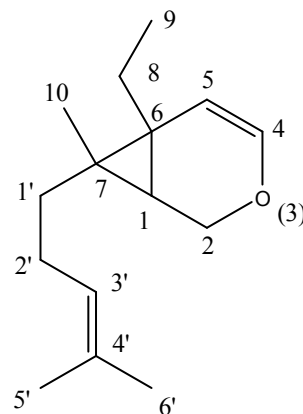
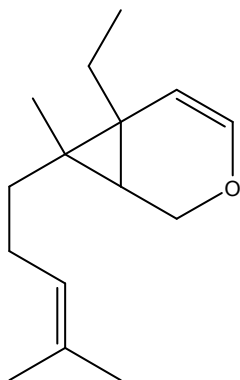
\* Ce massif apparaît avoir la forme d'un triplet, mais son intensité est faible et il difficile de le repérer nettement.

### GER-C5-CP

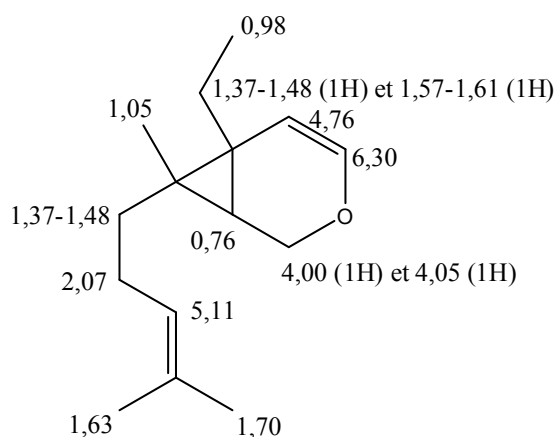
### 6-éthyl-7-méthyl-7-(4-méthyl-pent-3-ényl)-3-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène

Formule chimique brute : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

Masse moléculaire : 220,18 g.mol<sup>-1</sup>

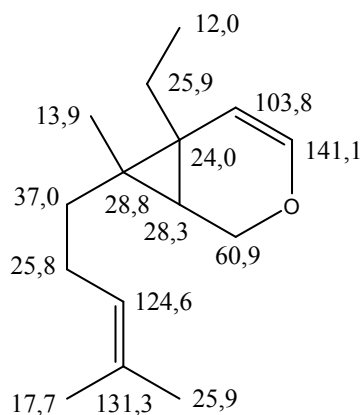


226 mg de l'ényne **GER-C5** (1,03 mmol ; C = 0,1 M) et 14 mg de  $\text{PtCl}_2$  (0,05 mmol ; 5 mol-%) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 22 H à 80°C. La réaction est contrôlée par GC. Par la suite, le solvant a été évaporé sous vide et le reliquat brun sombre a été purifié par colonne chromatographique (éluant: pentane / acétate d'éthyle, 200:1  $\rightarrow$  20:1) pour donner 45 mg (0,20 mmol) de cyclopropane sous forme d'une huile translucide avec un rendement de 20 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 0,76 (*d*, 1H,  $^3J = 4,4$  Hz, H-1), 0,98 (*t*, 3H, H-9), 1,05 (*s*, 3H, H-10), 1,37-1,48 (*m*, 3H, H-1', H-8X), 1,57-1,61 (*m*, 1H, H-8Y), 1,63 (*s*, 3H, H-5'), 1,70 (*s*, 3H, H-6'), 2,07 (*m*, 2H, H-2'), 4,00 (*dd*, 1H,  $^2J = 11,3$  Hz, H-2X), 4,05 (*dd*, 1H,  $^3J = 4,4$  Hz,  $^2J = 11,3$  Hz, H-2Y), 4,76 (*d*, 1H,  $^3J = 6,3$  Hz, H-5), 5,11 (*tm*, 1H, H-3'), 6,30 (*d*, 1H,  $^3J = 6,3$  Hz, H-4) ;





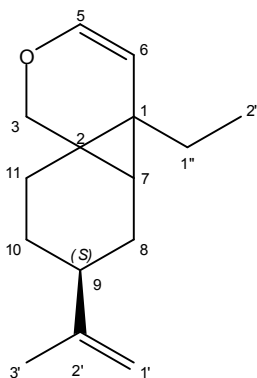
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 12,0 (C-9), 13,9 (C-10), 17,7 (C-5'), 24,0 (C-6), 25,8 (C-2'), 25,9 (C-6'), 25,9 (C-8), 28,3 (C-1), 28,8 (C-7), 37,0 (C-1'), 60,9 (C-2), 103,8 (C-5), 124,6 (C-3'), 131,3 (C-4'), 141,1 (C-4) ;

*PER-C5-CP*

### 1-éthyl-4-oxa-9-isoprényl-tricyclo[5.4.0.<sup>2,7</sup>]undéc-5-ène

Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

Masse moléculaire : 218,17 g.mol<sup>-1</sup>



226 mg de l'ényne **PER-C5** (1,05 mmol ; C = 0,1 M) et 14 mg de PtCl<sub>2</sub> (0,05 mmol ; 5 mol-%) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 22 H à 80 °C. La réaction est contrôlée par GC. Par la suite, le solvant a été évaporé sous vide et le reliquat brun sombre a été purifié par colonne chromatographique (gradient d'éluion : pentane / acétate d'éthyle, 200:1 → 20:1) pour donner 32 mg (0,14 mmol) de cyclopropane sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 14 %.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,98 (*t*, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,00 (*t*, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,37 (*q*, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,47 (*q*, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,69 (*brs*, 3H), 1,70 (*brs*, 3H), 3,45 (*d*, 1H, *J* = 10,1 Hz), 3,50 (*d*, 1H, *J* = 10,1 Hz), 3,80 (*d*, 1H, *J* = 10,1 Hz), 3,90 (*d*, 1H, *J* = 10,1 Hz), 4,65-4,72 (*m*, 4H), 5,02 (*d*, 1H, *J* = 5,9 Hz), 5,08 (*d*, 1H, *J* = 5,9 Hz), 6,11 (*d*, 1H, *J* = 5,9 Hz), 6,12 (*d*, 1H, *J* = 5,9 Hz) ;

**RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 11,1 (CH<sub>3</sub>), 11,1 (CH<sub>3</sub>), 13,8 (CH<sub>2</sub>), 14,0 (CH<sub>2</sub>), 20,5 (n.a.), 20,7 (n.a.), 21,0 (n.a.), 21,2 (n.a.), 21,3 (n.a.), 21,5 (n.a.), 24,0 (n.a.), 24,2 (n.a.), 24,6 (n.a.), 25,0 (n.a.), 25,8 (n.a.), 26,8 (n.a.), 27,3 (n.a.), 28,1 (n.a.), 41,1 (CH), 41,7 (CH), 66,3 (CH<sub>2</sub>), 67,7 (CH<sub>2</sub>), 108,5 (CH<sub>2</sub>), 108,9 (CH<sub>2</sub>), 111,5 (CH), 111,1 (CH), 140,5 (CH), 140,7 (CH), 150,0 (C), 150,1 (C) ;

*Enynes cycloisomérisés conduisant à un motif 1,3-diénique*

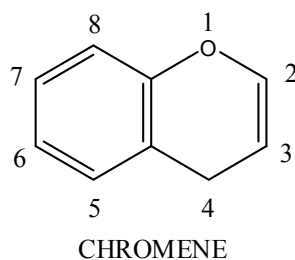
*ISO-C3-DE*

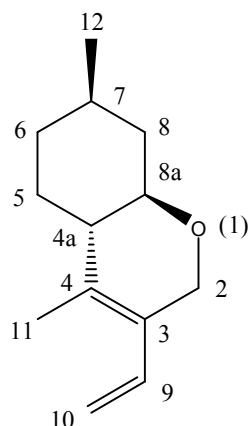
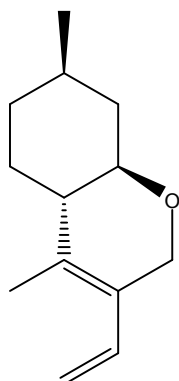
**4,7-diméthyl-3-vinyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-chromène (\*)**

Formule chimique brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

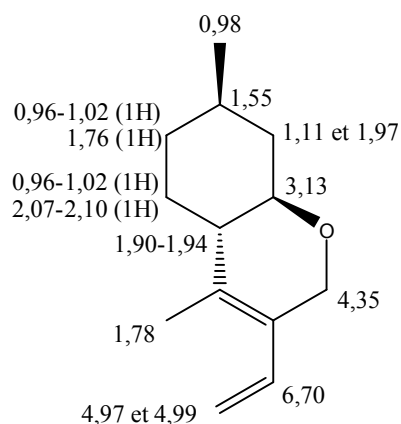
Masse moléculaire : 192,15 g.mol<sup>-1</sup>

(\*) Pour mémoire, le chromène correspond au composé polycyclique de base suivant :

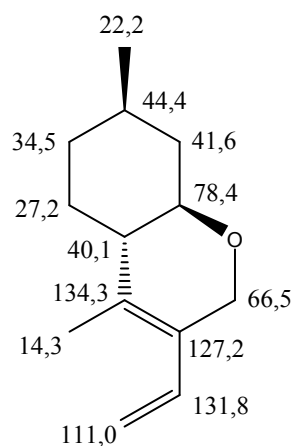




200 mg de l'ényne **ISO-C3** (1,04 mmol ; C = 0,1 M) et 14 mg de  $\text{PtCl}_2$  (0,05 mmol ; 5 mol-%) dans 10 mL de toluène ont été mélangés pendant 22 H à 80°C. Par la suite, le solvant a été évaporé sous vide et le reliquat brun sombre a été purifié par colonne chromatographique (éluant: pentane / acétate d'éthyle, 200:1 → 20:1) pour donner 120 mg (0,63 mmol) de diène sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 60 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 0,98 (*d*, 3H,  $^3J = 6,6$  Hz, H-12), 0,96-1,02 (*m*, 2H, H-6X, H-5X), 1,11 (*q*, 1H,  $J_{gem} = J_{vicinaux} = 11,9$  Hz, H-8X), 1,55 (*m*, 1H,  $^3J = 11,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz,  $^3J = 3,7$  Hz, H-7), 1,76 (*m*, 1H, H-6Y), 1,78 (*d*, 3H,  $^4J = 1,7$  Hz, H-11), 1,90-1,94 (*m*, 1H,  $^3J = 9,5$  Hz, H-4a), 1,97 (*ddt*, 1H,  $J = 1,8$  Hz,  $^3J = 3,7$  Hz,  $J = 11,9$  Hz, H-8Y), 2,07-2,10 (*m*, 1H, H-5Y), 3,13 (*ddd*, 1H,  $J = 3,7$  Hz,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 11,4$  Hz, H-8a), 4,35 (*td*, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $^2J = 14,9$  Hz, H-2X), 4,45 (*d*, 1H,  $^2J = 14,9$  Hz, H-2Y), 4,97 (*d*, 1H,  $^3J = 17,6$  Hz, H-10<sub>trans</sub>), 4,99 (*d*, 1H,  $^3J = 11,0$  Hz, H-10<sub>cis</sub>), 6,70 (*ddd*, 1H,  $J = 0,6$  Hz,  $^3J = 11,0$  Hz,  $^3J = 17,6$  Hz, H-9) ;



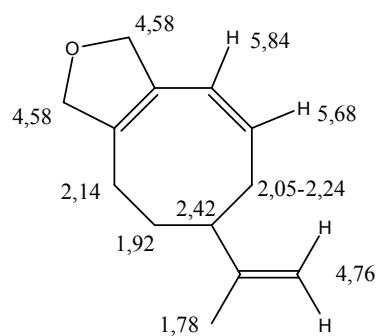
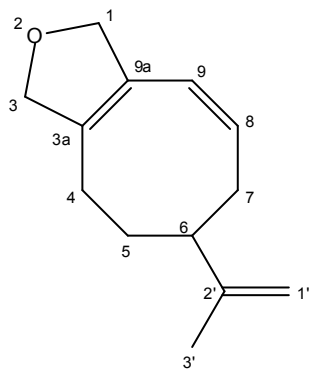
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 14,3 (C-11), 22,2 (C-12), 27,2 (C-5), 34,5 (C-6), 40,1 (C-4a), 41,6 (C-8), 44,4 (C-7), 66,5 (C-2), 78,4 (C-8a), 111,0 (C-10), 127,2 (C-3), 131,8 (C-9), 134,3 (C-4) ;

PER-C3-DE

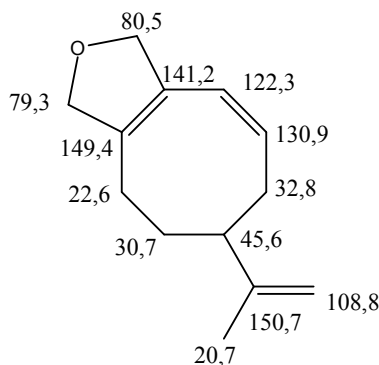
**(Z)-6-(prop-1-en-2-yl)-1,3,4,5,6,7-hexahydrocycloocta[c]furane**

Formule chimique brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$

Masse moléculaire :  $190,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 1,78 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 4,5$  Hz), 4,58 (m, 4H), 4,76 (m, 2H), 5,68 (ddd, 1H,  $^3J = 10,8$  Hz,  $^3J = 10,9$  Hz,  $^3J = 10,8$  Hz), 5,84 (d, 1H,  $^3J = 10,8$  Hz) ;



**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 20,7 (C-3'), 22,6 (C-4), 30,7 (C-5), 32,8 (C-7), 45,6 (C-6), 79,3 (C-3), 80,5 (C-1), 108,8 (C-1'), 122,3 (C-9), 130,9 (C-8), 141,2 (C-9a), 149,4 (C-3a), 150,7 (C-2') ;

*Produits cyclocarboxylés issus d'une réaction de Pauson-Khand*

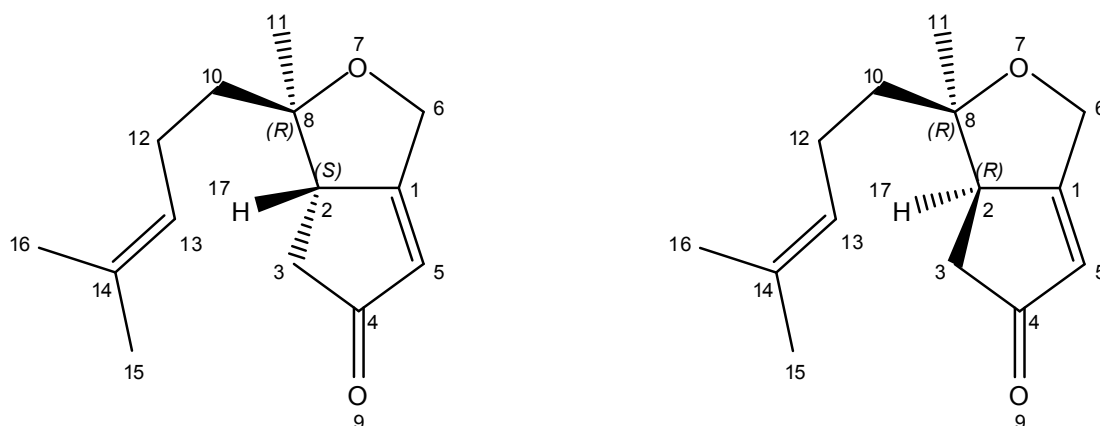
*conduisant à un motif **cyclopenténone***

*LIN-C3-PK*

**(3R,3aS ou R)-3-méthyl-3-(4-méthylpent-3-ènyle)-3a,4-dihydro-1H-cyclopenta[c]furan-5(3H)-one**

Formule chimique brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$

Masse moléculaire :  $220,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** du mélange du diastéréoisomère a majoritaire et du diastéréoisomère b minoritaire 0,98 (*s*, 3Ha), 1,19 (*m*, 2Hb), 1,43 (*s*, 3Hb), 1,60 (*s*, 3Hb), 1,63 (*s*, 3Ha), 1,67 (*s*, 3Hb), 1,70 (*s*, 3Ha), 1,75 (*m*, 2Ha), 2,0-2,2 (*m*, 3Ha + 3Hb), 2,4-2,6 (*2dd*, 2Ha + 2Hb), 3,13 (*m*, 1Ha + 1Hb), 4,25-4,60 (*2d*, 1Ha + 1Hb), 4,65-4,75 (*2d*, 1Ha + 1Hb), 5,0-5,1 (*m*, 1Ha + 1Hb), 6,02 (*m*, 1Ha + 1Hb) ;

**<sup>13</sup>C-RMN (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** du mélange du diastéréoisomère a majoritaire et du diastéréoisomère b minoritaire : 17,6 (CH<sub>3</sub>b), 17,7 (CH<sub>3</sub>a), 17,9 (CH<sub>3</sub>a), 21,7 (CH<sub>2</sub>b), 23,2 (CH<sub>2</sub>a), 24,4 (CH<sub>3</sub>b), 25,6 (CH<sub>3</sub>b), 25,7 (CH<sub>3</sub>a), 32,3 (CH<sub>2</sub>b), 37,3 (CH<sub>2</sub>b), 38,5 (CH<sub>2</sub>a), 41,0 (CH<sub>2</sub>a), 53,4 (CHa), 56,0 (CHb), 64,3 (CH<sub>2</sub>a), 64,5 (CH<sub>2</sub>b), 82,1 (Cb), 83,0 (Ca), 123,7-124,0 (2 CHa and 2 CHb), 132,1 (Ca and Cb), 185,7 (Ca), 186,0 (Cb), 209,6 (Ca and Cb).

**Contrôle de l'activité antipaludique et antifongique** (par l'équipe du Dr. F. Benoît-Vical)

#### *Préparation des échantillons soumis*

Les différents monoterpènes et leurs dérivés ont été dilués dans du DMSO afin d'obtenir un panel de solutions mères ayant des concentrations de 2 mg.mL<sup>-1</sup> et de 20 mg.mL<sup>-1</sup>.



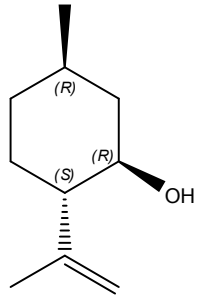
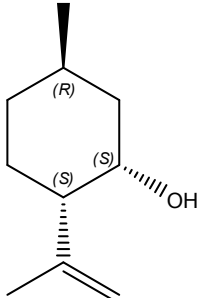
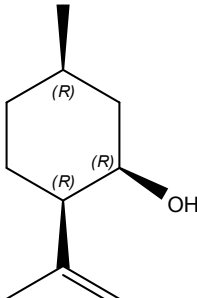
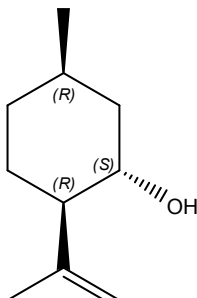
# **Annexe**





Métal	Catalyseur <i>nom IUPAC</i>	Réf. Strem [CAS]	PM	Prix en €/mole	Remarque
Rh	<b>RhCl<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O</b> (38-41% Rh) Chlorure de rhodium (III) hydraté	45-1880 [20765-98-4]	209,28	25406,59 €/mole	Hygroscopique
	<b>[Rh Cl (CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub></b> <i>Dimère de rhodium(I) chlorodicarbonyle</i>	45-0450 [14523-22-9]	388,76	75030,68 €/mole	Sensible à l'air Stocker au froid
	<b>[Rh Cl (cod)]<sub>2</sub></b> <i>Dimère de rhodium(I) chloro(1,5-cyclooctadiène)</i>	45-0380 [12092-47-6]	493,08	52540,32 €/mole	Hygroscopique
	<b>[Rh Cl (R-BINAP)]<sub>2</sub></b>			154414,04 €/mole	<i>Non commercial</i>
	<b>Wilkinson [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]</b> <i>Rhodium (I) chlorotris(triphénylphosphine)</i>	45-0650 [14694-95-2]	925,23	29163,25 €/mole	RAS
Pt	<b>PtCl<sub>2</sub></b> <i>Chlorure de platine (II)</i>	78-1480 [10025-65-7]	266,00	20003,20 €/mole	RAS
	<b>PtCl<sub>4</sub></b> <i>Chlorure de platine (IV)</i>	78-1490 [13454-96-1]	336,90	22909,20 €/mole	Sensible à l'humidité
	<b>PtI<sub>2</sub></b> <i>Iodure de platine (II)</i>	93-7808 [7790-39-8]	448,90	23522,36 €/mole	
Au	<b>AuCl<sub>3</sub></b> <i>Chlorure d'or (III)</i>	93-7907 [13453-07-1]	303,33	26814,37 €/mole	RAS
Co	<b>Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub></b>	27-0400 [10210-68-1]	341,95	566,27 €/mole	Sensible à l'air Stocker au froid
Ru	<b>Grubbs II</b> <i>[ RuCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(=CHPh)]</i>		821,90	287654 €/mole	



 <p><b>Isopulégol</b></p>	<b>(1R,2S,5R)</b> -5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol
 <p><b>Néoisopulégol</b></p>	<b>(1S,2S,5R)</b> -5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol
 <p><b>Iso-isopulégol</b></p>	<b>(1R,2R,5R)</b> -5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol
 <p><b>Néoiso-isopulégol</b></p>	<b>(1S,2R,5R)</b> -5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol

Acta est fabula.