



UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Institut de chimie moléculaire de Reims (ICMR)

Ecole doctorale 358 : Sciences, Technologies, Santé

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Discipline : chimie organique

Par

Fabien Accadbled

le 14 décembre 2010

Nouvelles approches en thérapie anti-cancéreuse *via* des complexes du palladium et du platine

Devant le jury :

Mme Sophie BOMBARD, Chargée de Recherche CNRS HDR, Université Paris V

M. François JÉRÔME, Chargé de Recherche CNRS HDR, Université de Poitiers

M. Sébastien TILLOY, Professeur, Université d'Artois

M. Jean-Bernard BEHR, Maître de Conférences HDR, Université de Reims

M. Eric HÉNON, Professeur, Université de Reims

Mme Sandrine BOUQUILLON, Professeur, directeur de thèse, Université de Reims

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué au sein de l'équipe MSO (Méthodologie en Synthèse Organique) de l'ICMR (UMR-CNRS 6229), sous la direction du Professeur Sandrine Bouquillon. Je tiens à la remercier pour son encadrement et son soutien lors de cette thèse.

J'exprime ma sincère gratitude au Dr. François Jérôme et au Pr. Sébastien Tilloy d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail.
Je tiens également à remercier vivement le Dr. Sophie Bombard, le Dr. Jean-Bernard Behr et le Pr. Eric Hénon d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Cette thèse a pu être réalisée grâce au soutien financier de la région Champagne-Ardenne à laquelle je souhaite exprimer ma gratitude.

Liste des abréviations	7
Introduction	9
Chapitre I : Bibliographie générale	11
<i>I.A. Thérapie anticancéreuse</i>	<i>11</i>
I.A.1. Différentes catégories de molécules organiques utilisées en thérapie anticancéreuse	11
I.A.2. Utilisation de métaux en thérapie anticancéreuse	27
I.A.3. Utilisation d'iminosucres en thérapie anticancéreuse	35
<i>I.B. Catalyse</i>	<i>40</i>
I.B.1. Définition	40
I.B.2. Utilisation d'aminoalcools en catalyse	42
I.B.3. Utilisation d'iminosucres en catalyse	46
Chapitre II : Complexation du palladium avec des aminoalcools ou des iminosucres	49
<i>II.A. Généralités sur les complexes de palladium</i>	<i>49</i>
II.A.1. Le palladium	49
II.A.2. Les complexes de palladium	50
<i>II.B. Complexes PdCl₂(aminoalcool)₂</i>	<i>52</i>
II.B.1. Synthèse générale	52
II.B.2. Technique de purification par recristallisation	53
II.B.3. Techniques de caractérisation	55
II.B.4. Synthèse des complexes PdCl ₂ /aminoalcools commerciaux	58
II.B.5. Synthèse des complexes PdCl ₂ /iminosucres	62
<i>II.C. Complexes Pd(OAc)₂(aminoalcool)₂</i>	<i>83</i>
II.C.1. Synthèse générale	83
II.C.2. Techniques de caractérisation et problème d'interprétation	85
II.C.3. Compréhension des équilibres en solution	86
II.C.4. Synthèse des complexes Pd(OAc) ₂ (aminoalcool) ₂ et aspect des spectres RMN	103
<i>II.D. Complexes Pd(aminoalcoolate)₂</i>	<i>110</i>
II.D.1. Synthèse générale	110
II.D.2. Techniques de caractérisation	111
II.D.3. Synthèse des complexes Pd(aminoalcoolate) ₂	112
<i>II.E. Complexes Pd(iminosucres)₂</i>	<i>116</i>
<i>II.F. Etude cytotoxique</i>	<i>116</i>
<i>II.G. Conclusion</i>	<i>119</i>

Chapitre III : Complexation du platine avec des aminoalcools	121
<i>III.A. Généralités sur les complexes de platine</i>	121
<i>III.B. Synthèse des complexes de type $PtI_2(aminoalcool)_2$</i>	122
III.B.1. Synthèse générale et mise au point des conditions opératoires	122
III.B.2. Techniques de caractérisation	126
III.B.3. Synthèses des complexes	126
<i>III.C. Complexes $Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)(aminoalcool)_2$</i>	130
<i>III.D. Etude des complexes de type PtI_2L_2 en RMN 1H et $^{13}C\{^1H\}$</i>	132
<i>III.E. Etude des complexes de type PtI_2L_2 en RMN ^{195}Pt</i>	134
<i>III.F. Etude cytotoxique</i>	135
<i>III.G. Conclusion</i>	137
Chapitre IV : Catalyse	139
<i>IV.A. Réduction énantiosélective de l'acétophenone</i>	139
<i>IV.B. Réduction énantiosélective de la (E)-2-benzylidène-1-tétralone</i>	142
<i>IV.C. Réaction de Reformatsky</i>	145
<i>IV.D. Addition de dialkylzinc sur des imines</i>	146
<i>IV.E. Conclusion</i>	148
Conclusion générale	149
Partie expérimentale	151
Références bibliographiques	193
Remerciements	199
Annexes	201
<i>Publication</i>	
<i>Nouveau Chapitre de Thèse</i>	

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AE : Acétate d'éthyle

ARN : Acide ribonucléique

Asn : Asparagine

atm : atmosphère

Bases A-C-T-G : Adénine, Cytosine, Thymine, Guanine

CDDP : *Cis*-diamine dichloro platine

COSY : **C**orrelation **S**pectroscopy

CRIHAN : Centre Régionale Informatique de Haute Normandie

DFT : Density-Functional Theory

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRX : Diffraction des Rayons X

Ea : Energie d'activation

ee : Excès énantiomérique

EG : Essence G

éq. : Equivalent

EWG : electron withdrawing group

Fmoc : Fluorenylmethyloxycarbonyl

Glc : Acide glucuronique

Glc Nac : N-acétylglucosamine

HF : Hartree-Fock

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Coherence

$h\nu$: lumière

HOMO : High Occupied Molecular Orbital

HRMS : High Resolution Mass Spectroscopy

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence

IC50 : Concentration inhibitrice à 50 %

ICMR : Institut de Chimie Moléculaire de Reims

IR : Infra-rouge

ITK : Inhibiteur de Tyrosine-Kynase

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

k : Constante de vitesse

LG : Living group

LH : Luteinizing Hormone

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MGP : Métaux du Groupe du Platine

MS : Molecular Sieve

mTor : mammalian Target Of Rapamycin (cible de la rapamycine chez les mammifères)

NADP : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NMO : N-Methylmorpholine-N-Oxide

ORTEP : Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot

PABA : Acide para-aminobenzoïque

PG : Protective Group

PGM : Platinum Group Metals

R : Constante des gaz parfaits

Rdt : Rendement

RER : Réticulum Endoplasmique Rugeux

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

T_{amb.} : Température ambiante

THF : Tétrahydrofurane

THFA : Acide tétrahydrofolique

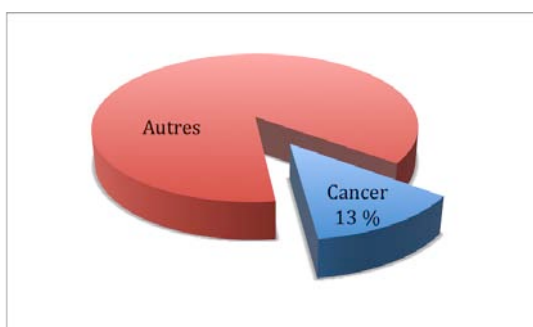
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Å : Angström

∅ : privé de... (ou en l'absence de...)

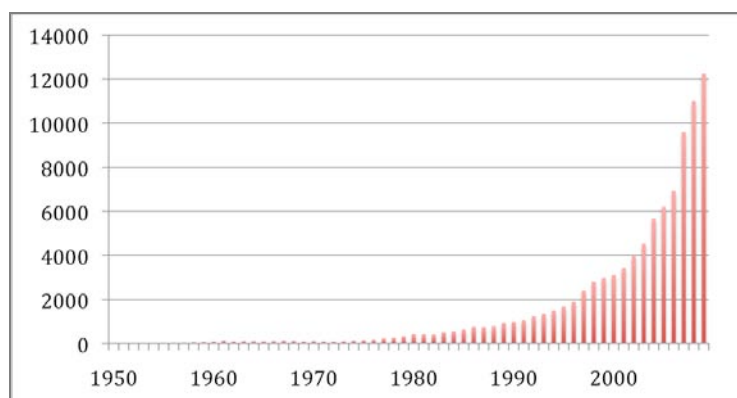
Introduction

Le cancer est l'une des principales causes de mort dans le monde. En 2007, 7,9 millions de personnes sont décédées du cancer dans le monde, soit 13 % du nombre total de morts. Si la progression continue, ce chiffre passera à 12 millions d'ici à 2030.



Pourcentage de décès dus au cancer en 2007 dans le monde

L'ensemble de la planète mobilise donc des moyens financiers et humains considérables pour lutter contre cette maladie. La preuve en est que le nombre de publications dans le monde dont l'un des mots clés est "anticancer" devrait dépasser les 13000 en 2010.



Nombre de publications avec le mot clé "anticancer" depuis 1950

Le problème du cancer aujourd'hui est qu'il n'existe pas un cancer mais une multitude de cancers différents (cancer du foie, du colon, du sein, des poumons, des leucémies, ...). C'est pour cette raison qu'il est si difficile de soigner cette maladie. De plus, les médicaments utilisés aujourd'hui ne ciblent pas que les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines. Ceci a donc pour effet d'entraîner des effets secondaires importants. Les recherches sont donc permanentes au niveau mondial dans de nombreux laboratoires

soutenus par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), notamment en France où le Plan Cancer de 2003-2007 a été renouvelé et retravaillé pour le nouveau plan 2009-2013.

Au cours du travail présenté ici, nous avons souhaité aborder une nouvelle approche en thérapie anti-cancéreuse impliquant des complexes du palladium et du platine avec des ligands de type aminoalcool ou iminosucre. Le premier chapitre est consacré à la description de l'état de l'art sur les différentes catégories de principes actifs dans le domaine anti-cancéreux et sur l'utilisation d'aminoalcools ou d'iminosucres en catalyse. Les complexes du palladium seront décrits dans le deuxième chapitre, ceux du platine dans le troisième. Leurs synthèses et analyses respectives y seront décrites et commentées. Comme les ligands étudiés (notamment les iminosucres) sont chiraux pour la plupart, il nous a semblé également judicieux de déterminer si leur contribution en catalyse jusqu'alors non décrite dans la littérature, pouvait être justifiée. Ce dernier point fait l'objet du dernier chapitre de résultats. Le manuscrit se termine par une conclusion générale, la partie expérimentale détaillée, le récapitulatif des références bibliographiques et deux documents mis en annexe.

Chapitre I : Bibliographie générale

I.A. Thérapie anticancéreuse

I.A.1. Différentes catégories de molécules organiques utilisées en thérapie anticancéreuse

Pour lutter contre cette cause principale de mortalité, de nombreux organismes financent de multiples projets de recherche. Ces recherches sont menées sur tous les fronts et vont de la fabrication de vaccins à la libération contrôlée de médicaments au niveau des tumeurs cancéreuses. Malgré les nombreuses avancées concernant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou bien encore des traitements plus spécifiques, le cancer progresse toujours. Des recherches sont également entreprises afin d'obtenir des nouveaux marqueurs et ainsi diagnostiquer plus tôt les différentes tumeurs.

Concernant la guérison potentielle, il n'existe donc que trois méthodes qui sont d'ailleurs souvent utilisées conjointement : - la chirurgie

- la radiothérapie

- les médicaments (chimiothérapie)

Depuis de nombreuses années, la chimiothérapie a fortement mobilisé la recherche et il existe donc aujourd'hui de nombreux traitements avec différents modes d'action, spécifiques de certains organes ou de certaines tumeurs.

I.A.1.a. La chimiothérapie

Souvent encore expérimentale, la chimiothérapie a pour objectif d'enrayer ou ralentir la formation de métastases. Les différents traitements chimiques existants agissent en empêchant la division cellulaire ou en la perturbant. On peut les classer comme suit :

i. Utilisation d'antimétabolites

- Les inhibiteurs d'enzymes
- Les leurres

ii. Utilisation d'agents alkylants

iii. Modification de la structure tertiaire de l'ADN

- Les anti-topo-isomérases I et II
- Les agents intercalants
- Les agents divers

iv. Action sur la mitose

- Les poisons du fuseau cellulaire
- Les Taxanes

I.A.1.a.i. Utilisation d'antimétabolites

Les inhibiteurs d'enzymes vont agir sur une enzyme responsable directement ou indirectement de la synthèse de l'ADN. En bloquant le mécanisme à une étape précise de la synthèse, il n'y a plus création ou incorporation des nucléotides et donc plus de création d'ADN.

Les plus connus sont les anti-foliques¹ dont le plus utilisé est le Méthotrexate (Figure I-1) :

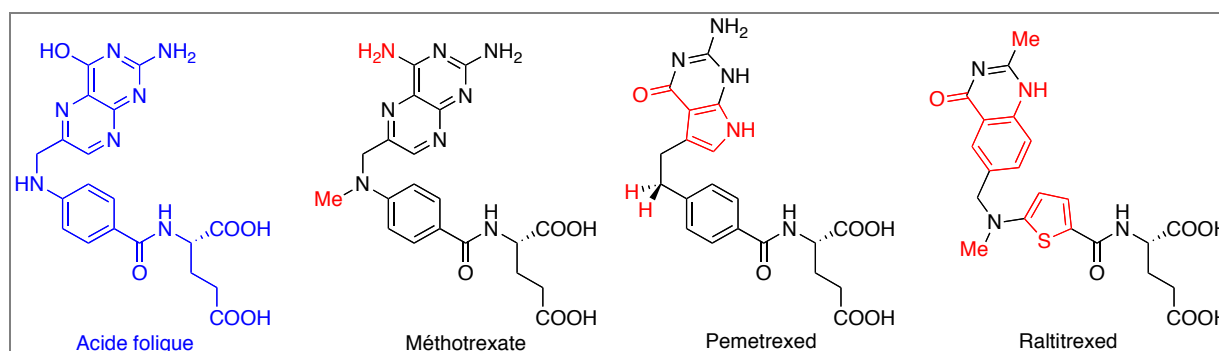


Figure I-1 : Acide folique et principaux anti-foliques

Ces composés sont des analogues de l'acide folique (vitamine B9) qui intervient dans une réaction enzymatique. Les anti-foliques sont en effet des molécules qui inhibent la dihydrofolate réductase. Cette enzyme a une activité importante puisqu'elle intervient dans la synthèse des précurseurs des nucléotides et donc de l'ADN : les bases puriques et pyrimidiques (Schéma I-1) :

¹ Y. G. Assaraf *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 153-181.

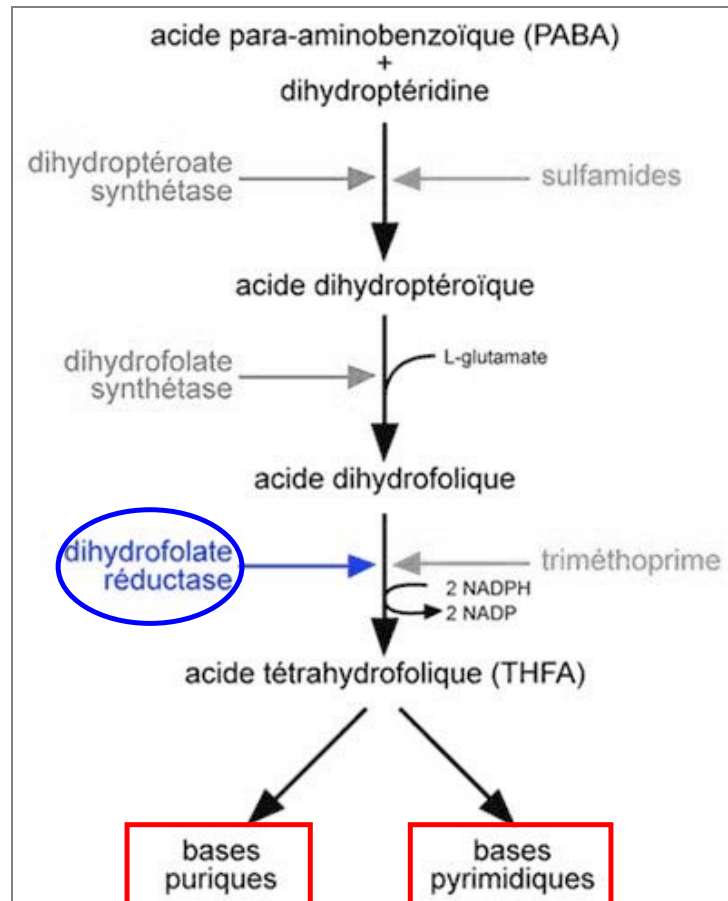


Schéma I-1 : Mise en évidence du rôle de la dihydrofolate réductase

Le fonctionnement des leurre est différent. Ces produits sont des analogues des bases puriques ou des nucléotides qui sont acceptés comme substrat par l'organisme.² Des pseudo-nucléotides sont donc formés, mais ceux-ci ne peuvent être incorporés à l'ADN et à l'ARN. La synthèse de l'ADN et des protéines responsables de la division cellulaire n'a donc pas lieu. Ci-dessous (Figure I-2), un schéma qui explique le mécanisme d'action d'un leurre sur la formation de l'ADN : le leurre est bien incorporé ce qui bloque alors la suite du processus.

² N. Krynetskaia, H. Xie, S. Vucetic, Z. Obradovic, E. Krynetskiy *Mol Pharmacol* **2008**, 73, 260-269.

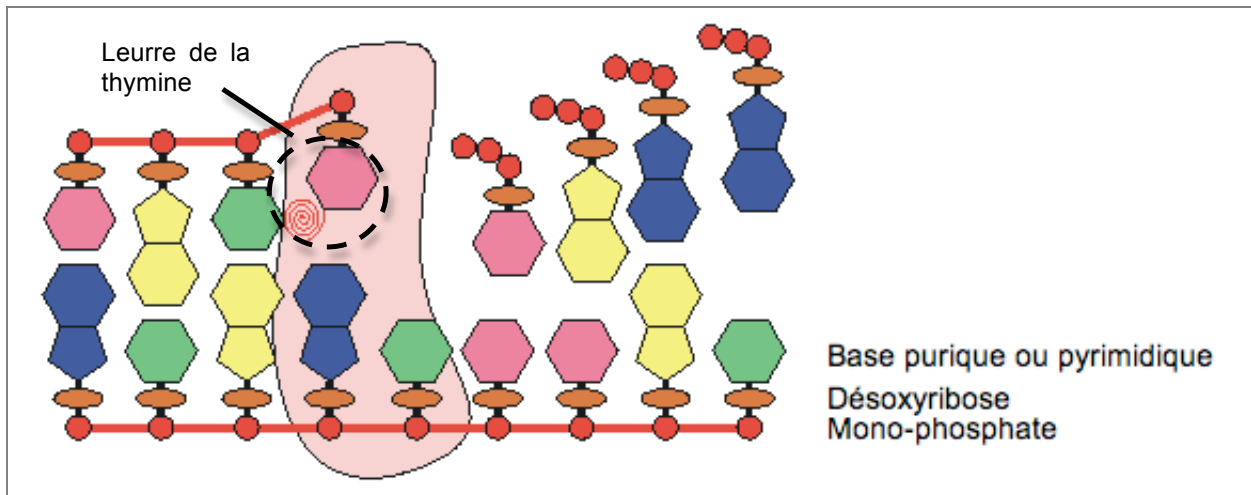


Figure I-2 : Fonctionnement d'un leurre sur la synthèse de l'ADN

Quelques exemples de leurres sont donnés ci-dessous (Figure I-3) :

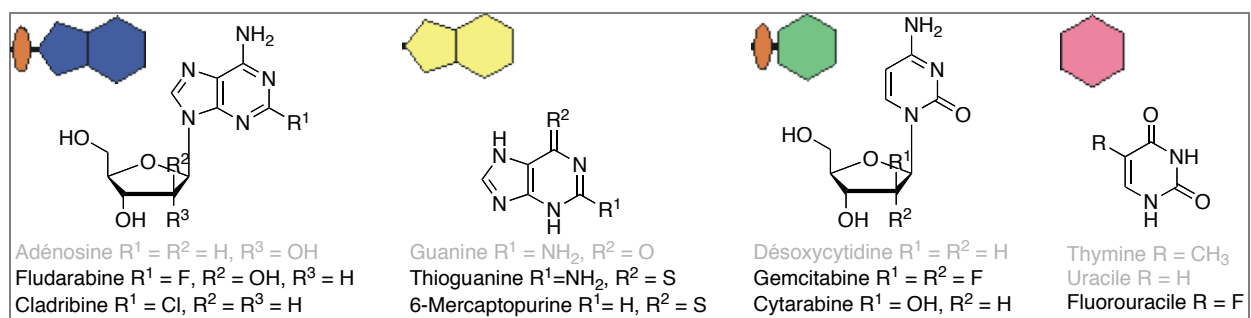


Figure I-3 : Quelques exemples de leurres et leurs analogues naturels

On remarquera également que ces composés sont également utilisés comme antiviraux.

I.A.1.a.ii. Utilisation d'agents alkylants

Les agents alkylants vont avoir une action sur la réplication de l'ADN ainsi que sur la transcription de l'ADN en ARN messager. Dans le cas de la réplication, une première enzyme va séparer les deux brins (de façon définitive) et une deuxième va "lire" chaque brin isolé pour reconstituer ensuite son homologue. Dans le cas de la transcription, une autre enzyme va séparer les deux brins de façon temporaire, le temps qu'une autre enzyme "lise" l'un des deux brins et constitue l'ARN messager.

Les agents alkylants vont empêcher à la fois la séparation des deux brins et la "lecture" de l'ADN. Sur la figure ci-dessous (Figure I-4), on distingue trois situations différentes :

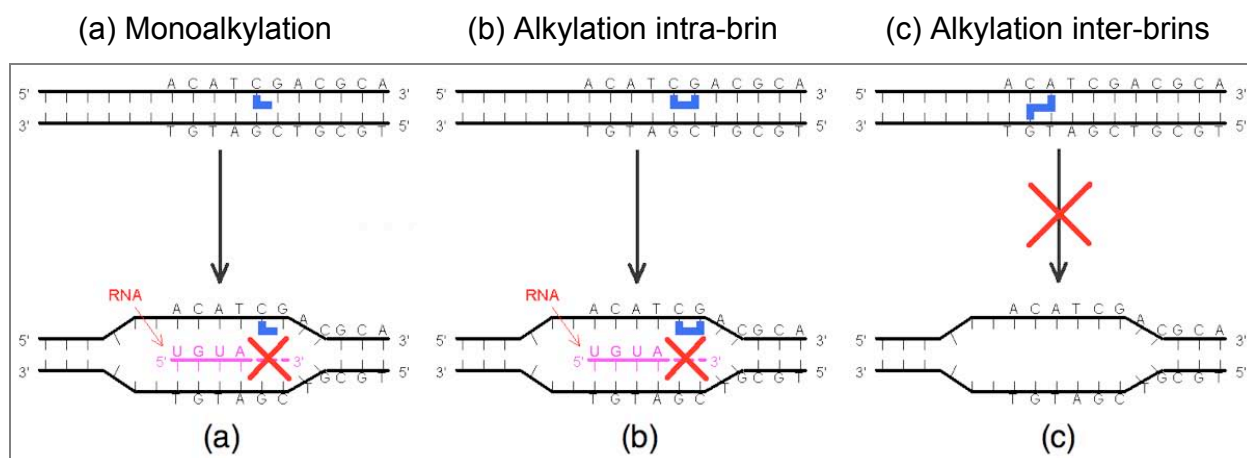


Figure I-4 : Mode d'action des agents alkylants

Les agents mono-alkylants ne sont pratiquement plus utilisés car leur action n'est pas toujours efficace et ils provoquent souvent d'autres pathologies.

Les alkylations intra-brin n'empêchent pas toujours la séparation des deux brins mais perturbent fortement la lecture de l'ADN. Les alkylations inter-brins, fixant ensemble les deux brins d'ADN par des liaisons covalentes, évitent la séparation des deux brins. Les bi-alkylants (intra-brin ou inter-brins voir (b) et (c) de la Figure I-4) sont le plus souvent des agents chlorés^{3,4} ou des complexes du platine⁵ (Figure I-5).

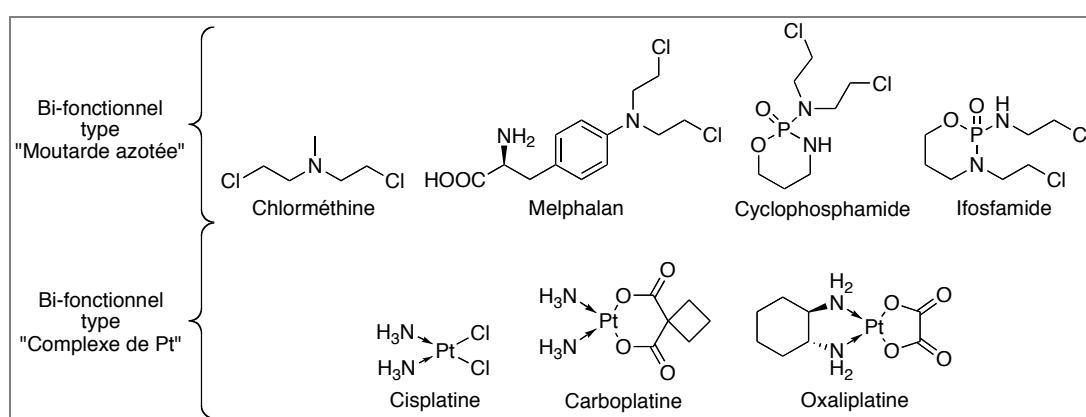


Figure I-5 : Modèles d'agents alkylants

³ R.F. Struck, R.L. Davis Jr., M.D. Berardini, E.L. Loechler *Cancer Chemother Pharmacol.* **2000**, *45*, 59-62.

⁴ G. B. Bauer, L. F. Povirk *Nucleic Acids Research* **1997**, *25*(6), 1211-1218.

⁵ W. H. Ang, M. Myint, S. J. Lippard *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7429-7435.

I.A.1.a.iii. Modification de la structure tertiaire de l'ADN

Pour que la transcription ait lieu, il faut que l'ADN perde sa structure tertiaire en hélice. Pour ce faire, il existe des enzymes, les topo-isomérases, qui d'une manière simplifiée déroulent l'ADN. Il existe deux grandes familles de médicaments permettant d'empêcher se déroulement de l'ADN : Les premiers bloquent l'action des enzymes (ce sont des anti-topoisomérases⁶ (Figure I-6)), les autres empêchent le déroulement de l'ADN par rigidification de celui-ci grâce à des agents intercalants⁷ (Figure I-7).

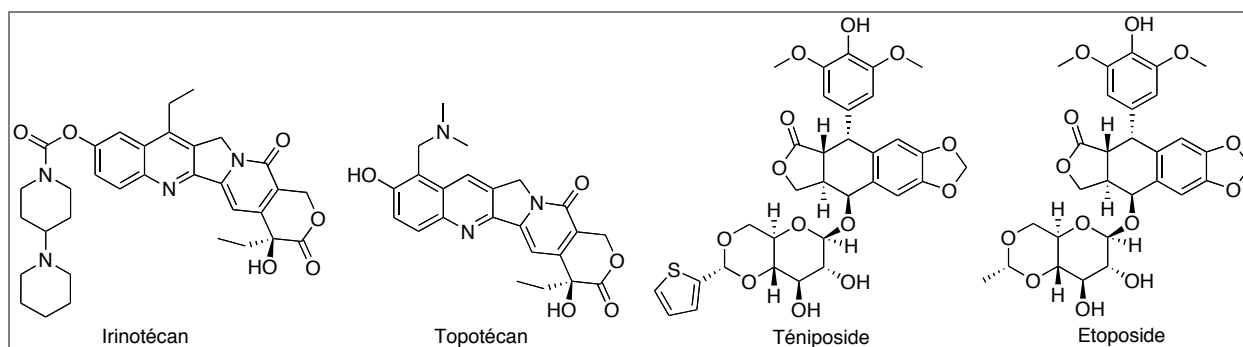


Figure I-6 : Exemples d'anti-topoisomérases

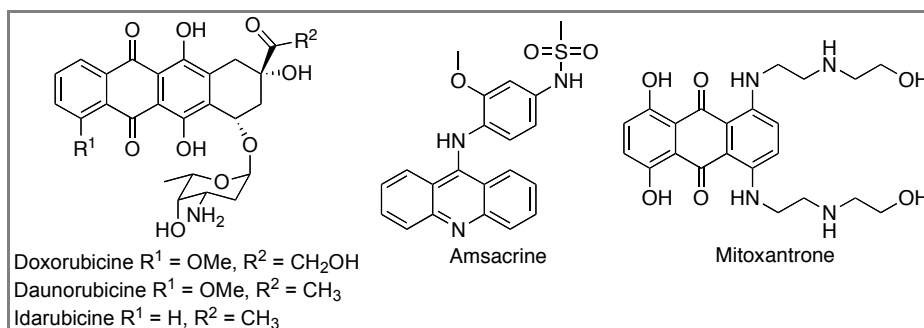


Figure I-7 : Exemples d'agents intercalants

L'enzyme ne pouvant plus dérouler l'ADN, il n'y a plus division cellulaire et la tumeur ne progresse donc plus.

⁶ K.-H. Lee *J. Biomed. Sci.* **1999**, 6, 236-250.

⁷ B. Sundman-Engberg, U. Tidefelt, C. Paul *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, 42, 17-23.

I.A.1.a.iv. Action sur la mitose

Il existe deux autres moyens de lutter contre le cancer, et tous deux agissent sur la mitose et plus particulièrement sur les fuseaux mitotiques (Figure I-8). Ce sont des structures éphémères seulement présentes lors de la mitose et constituées de microtubules.

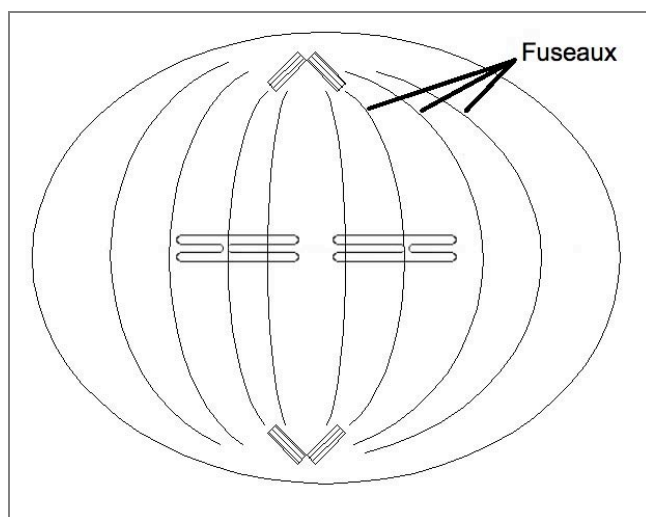


Figure I-8 : Visualisation des fuseaux mitotiques

Les agents capables de perturber cette mitose sont de deux types : les poisons du fuseau cellulaire^{6,8} (Figure I-9) et les taxanes⁶ (Figure I-10).

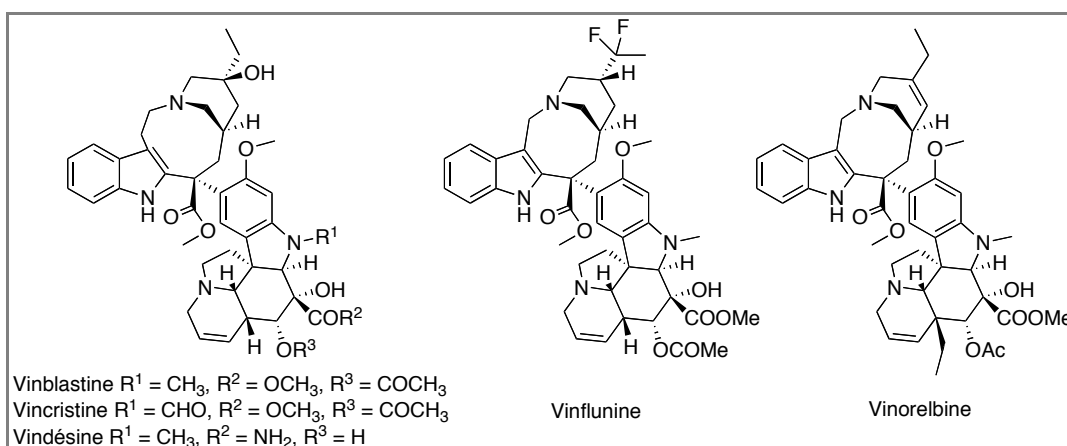


Figure I-9 : Poisons du fuseau cellulaire

⁸ H. Ishikawa, D. A. Colby, S. Seto, P. Va, A. Tam, H. Kakei, T. J. Rayl, I. Hwang, D. L. Boger *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904-4916.

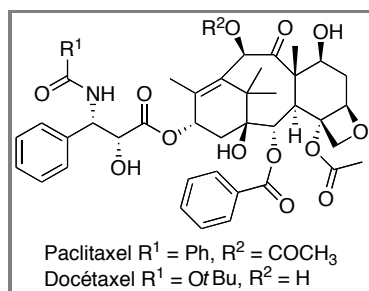


Figure I-10 : Taxanes

Les premiers désorganisent les chromosomes dédoublés lorsqu'ils doivent migrer vers l'un des deux pôles de la cellule avant séparation. Les seconds perturbent l'équilibre entre les micro-tubules et la tubuline ce qui entraîne une rigidification des cellules.

I.A.1.b. L'hormonothérapie

Certains cancers sont stimulés par des hormones, on dit alors qu'ils sont hormono-dépendants. C'est le cas notamment des cancers du sein et de la prostate. En effet, il est connu depuis longtemps que l'ablation des ovaires chez la femme contribue fortement à la guérison du cancer du sein. On sait également qu'il n'y a pas de cancer de la prostate chez les hommes castrés. Les différents traitements hormonaux peuvent être classés comme suit :

- i. Utilisation d'agonistes de la LHRH
- ii. Utilisation d'anti-œstrogènes
- iii. Utilisation d'anti-androgènes
- iv. Utilisation d'anti-aromatases

I.A.1.b.i. Utilisation d'agonistes de la LHRH

La LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone, ou gonadoréline, ou gonadolibérine) est un décapeptide naturel, produit par l'hypothalamus. Elle stimule la production, par l'hypophyse antérieure, de l'Hormone Lutéotrope (LH) qui, à son tour, stimule les gonades (testicules ou ovaires).

Ci-dessous (Figure I-11) on peut observer cette LHRH ainsi que quatre analogues agonistes⁹ (trois nonapeptides et un décapeptide) :

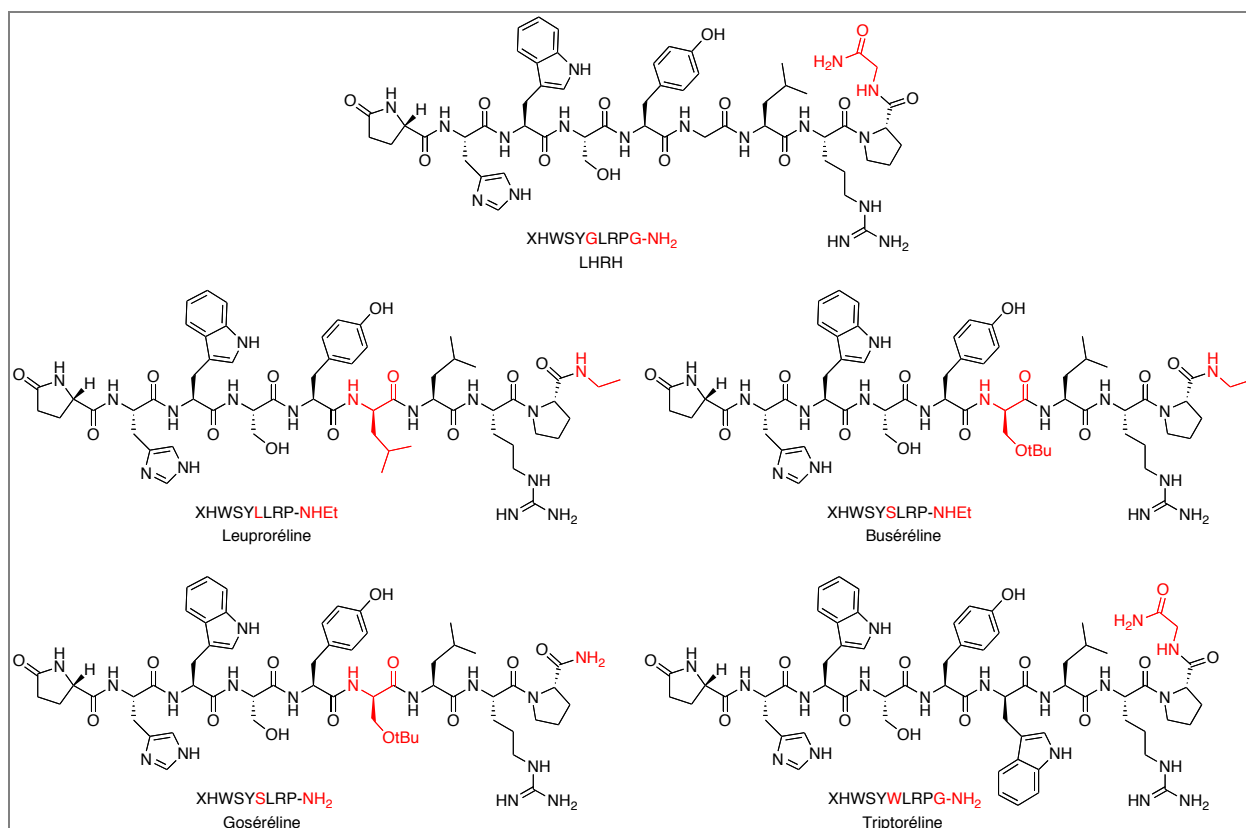


Figure I-11 : La LHRH et ses analogues agonistes

L'utilisation de ces composés peut paraître contradictoire puisqu'en introduisant ces analogues, on va favoriser la production des stéroïdes sexuels. C'est effectivement ce qui se passe dans un premier temps mais on finit par épuiser l'hypophyse qui ne va plus remplir son rôle. On observe alors une castration chimique provisoire, qui dure le temps du traitement.

I.A.1.b.ii. Utilisation d'anti-œstrogène

Il existe actuellement deux types d'anti-œstrogènes sur le marché afin de soigner principalement le cancer du sein.¹⁰

⁹ R. S. Kirby, J. M. Fitzpatrick, N. Clarke *BJU International* **2009**, 104, 1580-1584.

¹⁰ J.R. Gralow *Breast Cancer Res. Treat.* **2005**, 89, S9-S15.

Les premiers sont en fait des prodrogues qui, une fois métabolisés, vont se fixer au récepteur à œstrogène au niveau du cytoplasme puis migrer vers le noyau. Normalement avec les œstrogènes, il y a ensuite transcription mais pas en présence de ces composés comme le Tamoxifène ou le Torémifène (Figure I-12). Ces anti-œstrogènes vont donc déplacer les œstrogènes puis bloquer le récepteur.

Les seconds sont des analogues de l'œstrogène qui vont se fixer sur le récepteur puis le dégrader, c'est le cas notamment du Fulvestrant (Figure I-12).

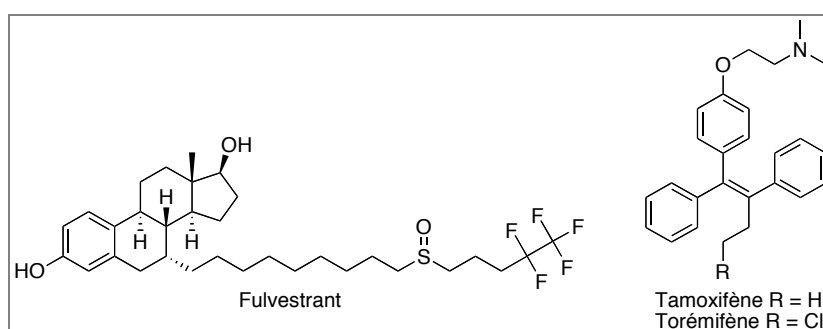


Figure I-12 : Anti-œstrogènes

I.A.1.b.iii. Utilisation d'anti-androgènes

Il existe le même type de composés pour le cancer de la prostate chez l'homme. Ce sont donc dans ce cas des anti-androgènes et ceux-ci sont également de deux types : les anti-androgènes progestatifs et les anti-androgènes non-stéroïdiens¹¹ (Figure I-13). Tout comme précédemment, les anti-androgènes vont agir au niveau du récepteur des androgènes. Les premiers vont donc bloquer les récepteurs mais aussi agir sur l'hypothalamus et rétrocontrôler la sécrétion d'androgènes par les testicules. Les seconds vont se fixer au récepteur et inhiber sa migration du cytoplasme vers l'intérieur du noyau le rendant ainsi inactif.

¹¹ D. Gillatt J. *Cancer Res. Clin. Oncol.* **2006**, 132, S17-S26.

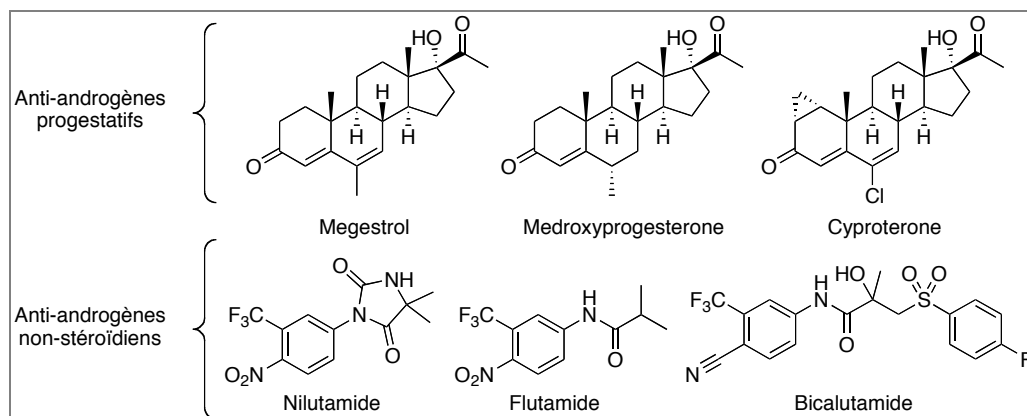


Figure I-13 : Anti-androgènes

I.A.1.b.iv. Utilisation d'anti-aromatases

Un dernier moyen de traiter les cancers hormonaux est d'utiliser des anti-aromatases. L'aromatase est une enzyme réalisant trois hydroxylations nécessaires au métabolisme des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol. Il en existe deux classes : les anti-aromatases de type I et II.^{10,12}

Les anti-aromatases de type I sont des produits qui se lient de manière irréversible au site actif de l'enzyme empêchant la transformation des androgènes en œstrogènes. C'est le cas du Formestane et de l'Exemestane (Figure I-14).

Les anti-aromatases de type II agissent quant à elles de façon réversible sur la co-enzyme de l'aromatase (la réductase du cytochrome P450) de manière à bloquer son action. C'est le cas de l'Anastrozole et du Létrozole (Figure I-14).

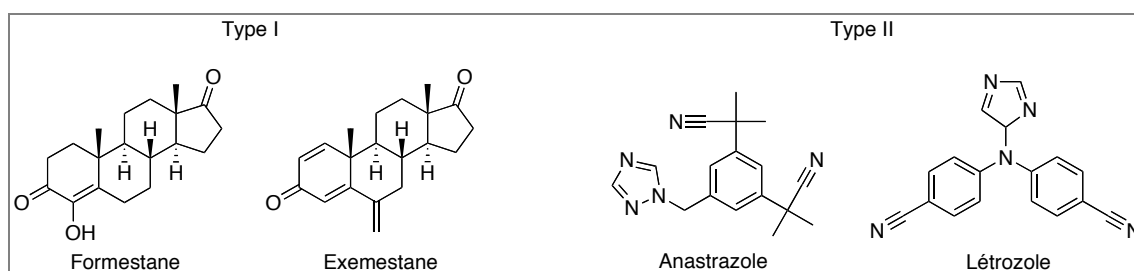


Figure I-14 : Anti-aromatases

¹² D. Mauri, N. Pavlidis, N. P. Polyzos, J. P. A. Ioannidis *J. Natl. Cancer Inst.* **2006**, 98(18), 1285-1291.

I.A.1.c. Nouveaux traitements plus spécifiques

Avec les récentes avancées dans la compréhension des mécanismes des cancers, de nouveaux traitements sont apparus. Ceux-ci ayant des mécanismes très spécifiques souvent différents des précédents, ils ont été regroupés dans cette partie. On peut tout de même identifier plusieurs catégories de molécules :

- i. Utilisation de diphosphonates
- ii. Utilisation d'anticorps monoclonaux
- iii. Utilisation d'inhibiteurs de tyrosine-kinases
- iv. Utilisation d'inhibiteurs de la protéine mTOR
- v. Utilisation d'anti-angiogéniques
- vi. Utilisation d'anti-protéasomes

I.A.1.c.i. Utilisation de diphosphates

Il existe au niveau des os du corps humain des cellules appelées "ostéoclastes" qui possèdent plusieurs noyaux. Ces ostéoclastes sont présents dans le tissu osseux en voie de résorption (élimination d'un produit, d'un tissu pathologique ou d'un corps étranger quelque soit son état, par l'organisme). Les chercheurs se sont aperçus que les molécules qui inhibent la résorption ostéoclastique (diphosphonates, nitrate de gallium) sont d'excellents traitements pour l'hypercalcémie induite par les métastases osseuses. Quelques molécules utilisées aujourd'hui contre les métastases osseuses sont représentées ci-dessous (Figure I-15) :

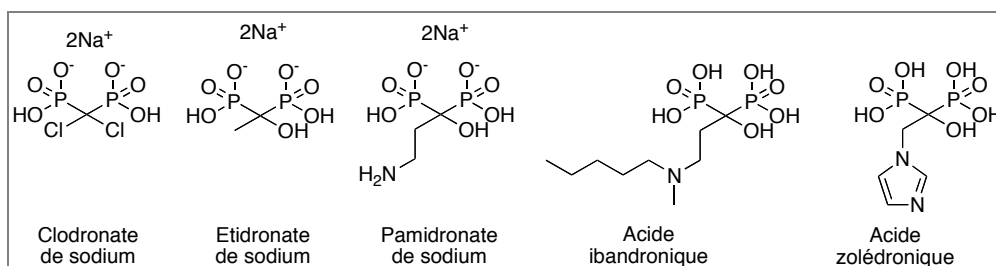


Figure I-15 : Exemples de diphosphonates

Les mécanismes ne sont pas tous connus et varient d'un phosphonate à l'autre.¹³

¹³ C. K. Zacharis, P. D. Tzanavaras *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, 48, 483-496.

I.A.1.c.ii. Utilisation d'anticorps monoclonaux

Un anticorps est une molécule naturelle qui reconnaît spécifiquement une autre molécule, l'antigène. Notre système immunitaire produit des anticorps dirigés contre les bactéries et les virus. Certains cancers portent également des antigènes mais les malades ne produisent pas d'anticorps efficaces contre ceux-ci. Il est donc fortement intéressant de fabriquer des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes portés par les cellules tumorales afin de les détruire spécifiquement.¹⁴ On peut utiliser l'anticorps seul qui, en s'attachant à la cellule, peut entraîner sa mort ou un anticorps associé à une autre molécule (toxine, produit radioactif), l'un servant à cibler la cellule tumorale et l'autre à la tuer. Les molécules suivantes ne sont, en général, pas utilisées seules ni en première intention :

- Cétuximab : Cancer du colon métastatique et cancer de l'oro-pharynx
- Trastuzumab : Cancer du sein (Estomac plus rare)
- Alemtuzumab : Leucémie lymphoïde chronique
- Rituximab : Lymphomes (cancers lymphatiques)
- Panitumumab : Cancer du colon métastatique
- Ibritumomab tiuxétan : Lymphomes (cancers lymphatiques)

On remarquera que ces composés finissent tous en “mab” pour Monoclonal Anti-Body.

I.A.1.c.iii. Utilisation d'inhibiteurs de tyrosine-kinases

Les tyrosine-kinases constituent une famille d'enzymes très importante. Ces enzymes ont en commun la propriété de phosphoryler un résidu tyrosine pour transformer des protéines. Ce phénomène biochimique permet l'activation ou l'inactivation de certaines voies enzymatiques au sein de la cellule. La plupart de ces kinases sont des récepteurs membranaires. Malgré leur cardiotoxicité¹⁵ les inhibiteurs de tyrosine-kinases s'avèrent être des bons traitements contre les leucémies.

Expliquer le lien entre tyrosine-kinases et leucémie n'est pas chose simple. En revanche, certaines cellules cancéreuses vont produire plus de tyrosine-kinases et vont ainsi se

¹⁴ R. Sharma J. Clin. Diag. Res. **2008**, 2, 1126-1132.

¹⁵ G. S. Orphanos, G. N. Ioannidis, A. G. Ardavanis *Acta Oncol.* **2009**, 48, 964-970.

multiplier plus rapidement. Un des moyens de lutter contre cette prolifération est l'utilisation d'anti-tyrosine-kinases. Comme il existe plusieurs enzymes avec des récepteurs différents, plusieurs anti-tyrosine-kinases ont été synthétisées (Figure I-16) :

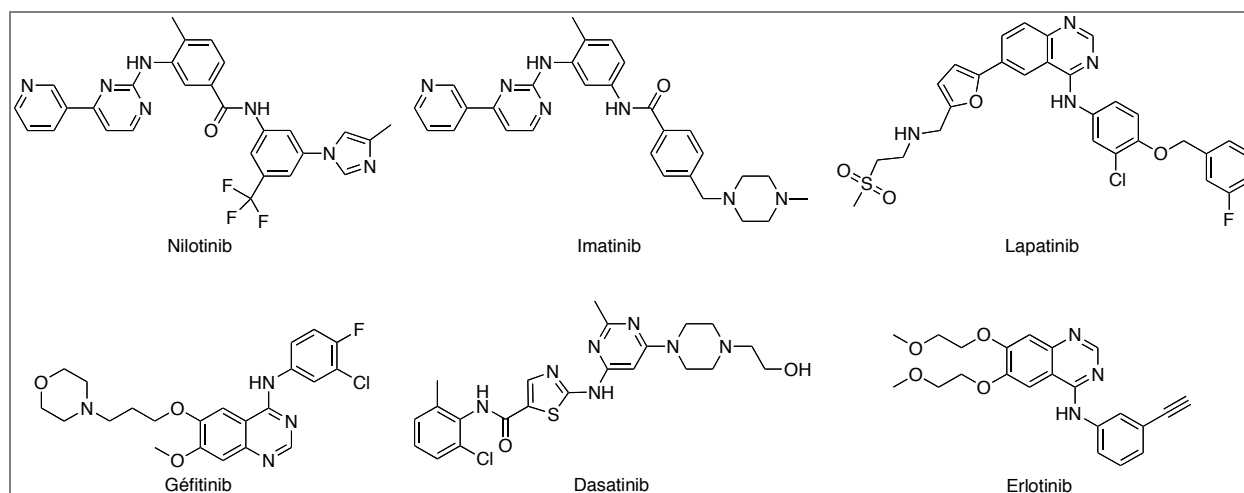


Figure I-16 : Exemples d'anti-tyrosine-kinases

On remarquera que ces composés finissent tous en “tinib“, on appelle d'ailleurs ces composés des tinib ou des ITK (Inhibiteur de Tyrosine Kinase).

I.A.1.c.iv. Utilisation d'inhibiteurs de la molécule mTOR

mTOR est l'abréviation de “mammalian Target Of Rapamycin (cible de la rapamycine chez les mammifères). La rapamycine est classée parmi les immunosuppresseurs puisqu'elle inhibe la synthèse d'anticorps promus par les interleukines dans les lymphocytes B. Elle bloque également la synthèse de certaines protéines.

La molécule mTOR selon son association avec deux protéines (Raptor et Rictor), va “informer“ la cellule de ce qu'elle doit faire (croissance, division, survie, synthèse de protéines, mort). En agissant de manière spécifique (ciblée) sur cette molécule dans les cellules cancéreuses, les chimistes ont réussi à ralentir la progression de certains cancers.¹⁶ Deux molécules sont déjà sur le marché pour le traitement du cancer du rein (Afinitor™ et Torisel™) et sont encore à l'étude pour d'autres tumeurs (Figure I-17) :

¹⁶ J. E. Dancey *Cancer Biol Ther* **2006**, 5(9), 1065-1073.

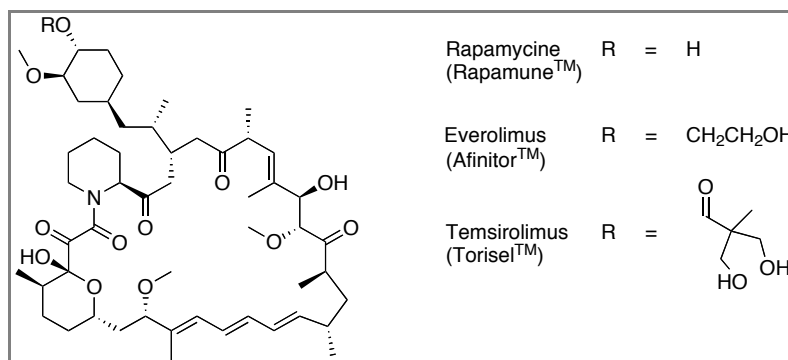


Figure I-17 : Inhibiteur de la molécule mTOR

I.A.1.c.v. Utilisation d'anti-angiogéniques

L'angiogénèse est la synthèse de nouveaux vaisseaux. Une tumeur, si elle est isolée ne peut pas se développer, il faut qu'elle soit vascularisée. La croissance de ces microvaisseaux est liée au VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). L'inactivation du VEGF entraîne donc une réduction de la croissance de ces nouveaux vaisseaux et donc une diminution de la croissance des tumeurs. Il existe plusieurs composés agissant chacun d'une manière différente sur le VEGF (Figure I-18).

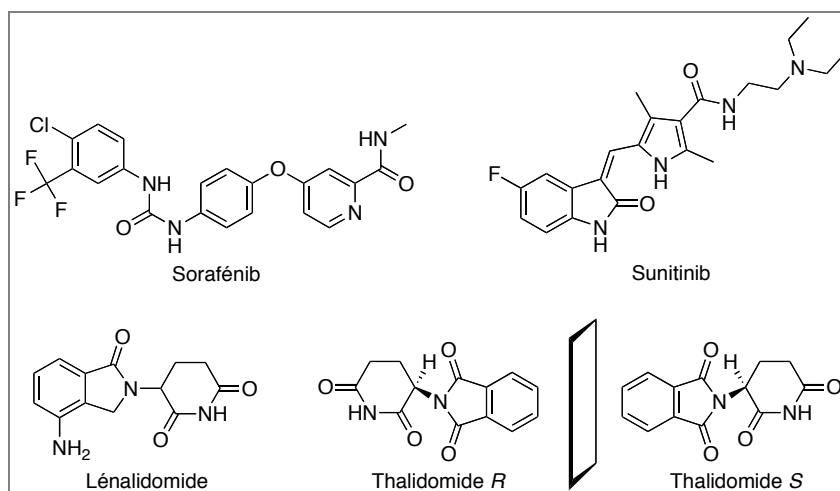


Figure I-18 : Exemples d'anti-angiogéniques

On peut observer sur la figure ci-dessus l'existence de deux isomères de la thalidomide. Cette molécule a beaucoup fait parler d'elle il y a quelques années car les isomères sont en équilibre physiologiquement et l'un des deux est tératogène. L'isomère *R* favorise l'endormissement et c'est donc l'isomère *S* qui est tératogène (en raison de la

vascularisation indispensable au développement du fœtus et du caractère anti-angiogénique de cet énantiomère).

Parmi les effets secondaires de ces anti-angiogéniques, il a d'ailleurs été récemment démontré qu'ils pouvaient avoir un effet coagulant qui pouvait conduire à une thrombose.¹⁷

Un autre composé, non représenté ici en raison de sa taille (formule brute = $C_{6638}H_{10160}N_{1720}O_{2108}S_{44}$ soit environ 149 kDa), est utilisé en première ligne avant tous les autres : c'est le Bevacizumab commercialisé sous le nom d'Avastin®.

I.A.1.c.vi. Utilisation d'anti-protéasomes

La fonction principale du protéasome est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée. Lors de certains traitements contre le cancer, on va parfois former des protéines non naturelles dans les cellules cancéreuses. Le problème est que les cellules cancéreuses comme les cellules saines utilise le protéasome pour éliminer les "déchets". Si l'on bloque ce protéasome, on va donc "empoisonner" la cellule. La molécule la plus avancée aujourd'hui permettant cela est le Bortezomib (Figure I-19) qui malheureusement devient inactif en présence de Vitamine C.¹⁸

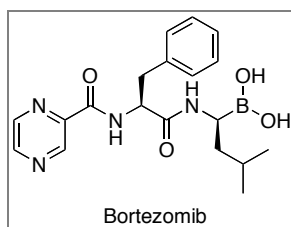


Figure I-19 : Molécule modèle anti-protéasome

On notera également l'utilisation de l'immuno-thérapie avec les interférons, l'interleukine II et le BCG intra-vésical qui ne sont pas développés ici en raison de leur mécanisme non connu et de leurs efficacités variables d'un patient à l'autre.

¹⁷ F. Elice, F. Rodeghiero, A. Falanga, F. R. Rickles *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2009**, 22, 115-128.

¹⁸ W. Zou, P. Yue, N. Lin, M. He, Z. Zhou, S. Lonial, F. R. Khuri, B. Wang, S.-Y. Sun *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12(1), 273-280.

I.A.2. Utilisation de métaux en thérapie anticancéreuse

I.A.2.a. Complexes de métaux de transition

Le complexe le plus connu aujourd'hui en thérapie anticancéreuse est le cisplatine (Figure I-5), comme vu précédemment. Depuis la découverte de son activité par Rosenberg¹⁹ en 1969, les recherches se poursuivent afin d'obtenir des composés au moins aussi actifs que ce dernier mais avec moins d'effets secondaires. En effet le cisplatine ou *cis*-diamine-dichloro-platine (CDDP) a une toxicité générale assez importante notamment au niveau des reins et du système nerveux central.

Beaucoup d'autres composés à base de platine ont été synthétisés et sont utilisés aujourd'hui en thérapie anticancéreuse pour pallier les effets secondaires du cisplatine et son manque d'efficacité sur certains types de tumeurs. Quelques exemples sont représentés ci dessous (Figure I-20).

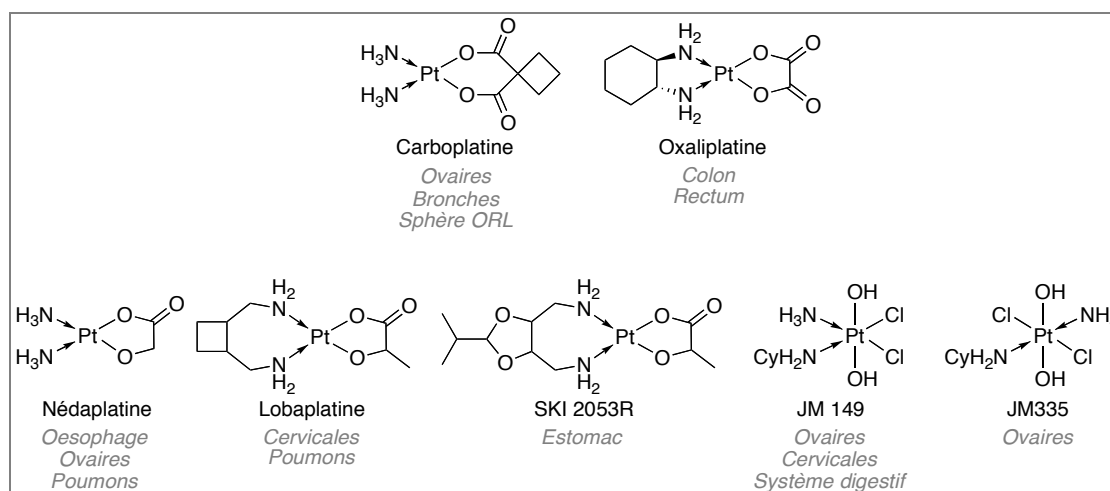


Figure I-20 : Quelques complexes de platine et leurs cibles

On peut distinguer ces différents complexes par le degré d'oxydation du platine, la configuration autour du métal (cas du JM335) et, bien entendu, la nature des ligands. Toutefois, on observe dans tous les cas deux ligands "L" et n ligands "X", n étant égal au degré d'oxydation du métal (dans le cas d'un complexe non chargé). Les ligands "L" sont responsables de la vectorisation (transport in vivo et passage à travers les membranes).

¹⁹ B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour *Nature* **1969**, 222, 385-386.

Ce sont, sur la figure précédente, des amines. Les ligands “X” eux sont des ligands hydrolysables et vont permettre la fixation du platine sur l’ADN. Ce sont, sur la figure précédente, des chlorures ou des hydroxyles. A partir de ce constat, il suffit donc de modifier ces ligands pour obtenir des anticancéreux plus ou moins actifs et cela sur différentes tumeurs.

Note : Les ligands “X” sont des ligands à 1 électron (ex : Cl[•], I[•], CH₂-O[•], CH₂-S[•]...) qui le plus souvent sont chargés (Cl⁻, I⁻, CH₂-O⁻, CH₂-S⁻...). Les ligands “L” sont des ligands à 2 électrons (ex : amines, phosphines, doubles liaisons...). Certains ligands peuvent être des combinaisons de “X” et de “L” comme le cyclopentadiényle que l’on notera “L₂X” ou encore le ligand acétate que l’on notera “LX”. Il existe également des ligands de type “Z” à zéro électron dans la liaison M-Z (cas des acides de Lewis par exemple).

On peut également modifier les propriétés de ces complexes en utilisant d’autres métaux de transition. Parmi ces métaux, on distingue plus particulièrement certains éléments du bloc d (Figure I-21) :

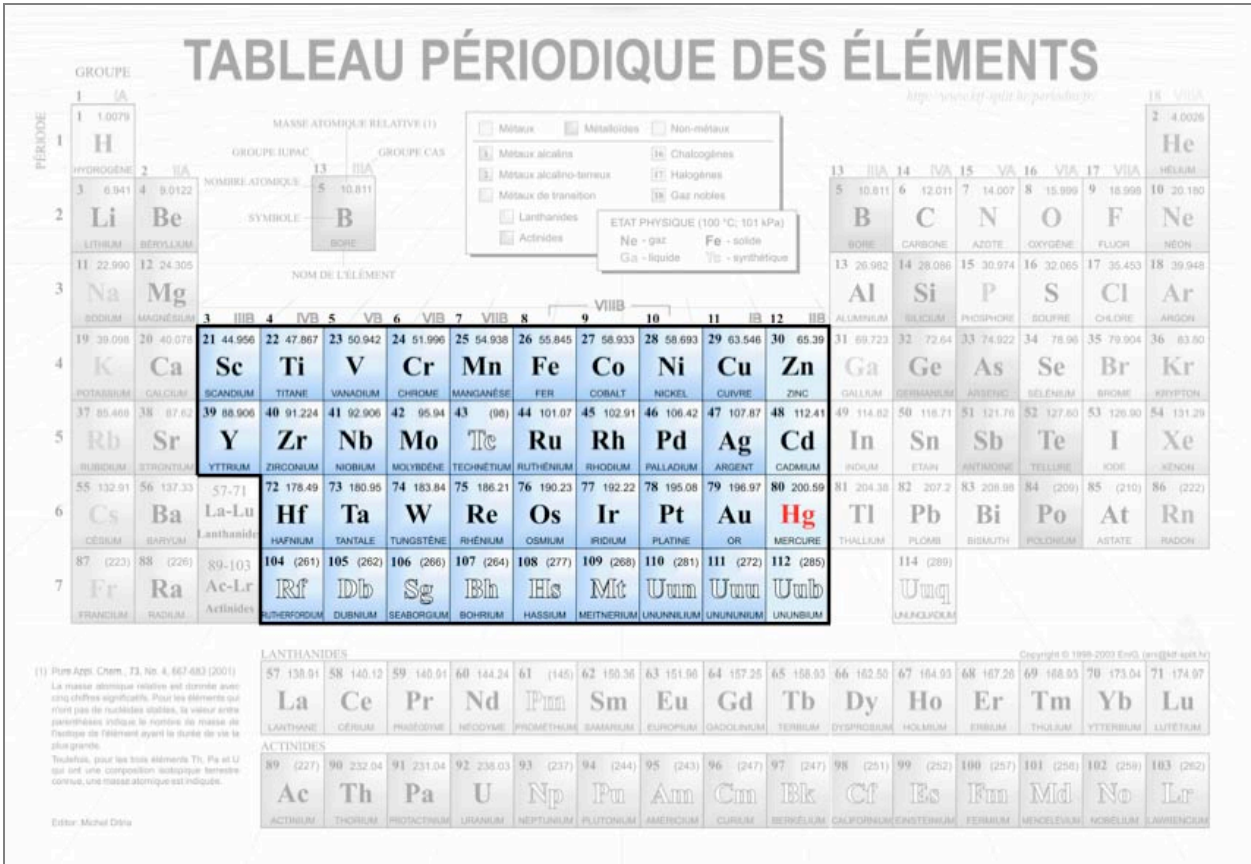


Figure I-21 : Tableau périodique des éléments avec mise en évidence du bloc d

Ces éléments sont caractérisés par leur orbitale la plus haute en énergie occupée (HOMO) qui est du type d. La dernière orbitale occupée de ces métaux est donc du type nd^x avec n variant de 3 à 6 et x de 1 à 10. Tous ces éléments, même s'ils ont chacun leurs propriétés, ont des caractéristiques communes. La plus grande est leur capacité à créer des liaisons entre eux ou avec d'autres atomes comme H, C, N, O, P, S pour former des complexes.

Avec les divers complexes du platine, sont apparus ces dernières années, d'autres complexes à visée anticancéreuse avec de nombreux métaux de transition comme : $Ti^{20,21,22}$, V^{22} , Cr^{22} , Mn^{22} , $Fe^{20,22}$, $Co^{20,22}$, Ni^{22} , $Cu^{22,23}$, $Zn^{22,24}$, Y^{22} , $Ru^{20,21,22,25}$, $Rh^{22,25,26}$, Re^{22} , Os^{27} , Ir^{25} et $Au^{20,22}$.

On peut distinguer au sein du « bloc d », un groupe de six éléments appelés « Métaux du Groupe du Platine » MGP ou PGM (Platinum Group Metals) en anglais (Figure I-22).

44 101,07 Ru Ruthénium	45 102,91 Rh Rhodium	46 106,42 Pd Palladium
76 190,23 Os Osmium	77 192,22 Ir Iridium	78 195,08 Pt Platine

Figure I-22 : Métaux du groupe du platine

Ces métaux ayant des propriétés proches de celles du platine, les propriétés cytotoxiques de leurs complexes sont d'ailleurs plus étudiées. Le palladium est plus particulier que les autres puisque les complexes du Pd^{II} et les complexes du Pt^{II} se trouvent dans la même colonne. C'est donc un métal de choix pour la synthèse de

²⁰ I. Ott, R. Gust *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, 340, 117-126.

²¹ P. J. Sadler, Z. Guo *Pure&Appl.Chem.* **1998**, 70(4), 863-871.

²² P. C. McGowan *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. A* **2005**, 101, 631-648.

²³ B. L. Griggs, G. A. Lawrance, M. Maeder, M. J. Robertson, P. Turner *Inorg. Chim. Acta* **2007**, 360(7), 2403-2410.

²⁴ P. F. Liguori, A. Valentini, M. Palma, A. Bellusci, S. Bernardini, M. Ghedini, M. L. Panno, C. Pettinari, F. Marchetti, A. Crispini, D. Pucci *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4205-4212.

²⁵ M. Gras, B. Therrien, G. Süß-Fink, A. Casini, F. Edafe, P. J. Dyson *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1119-1125.

²⁶ N. Katsaros, A. Anagnostopoulou *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2002**, 42, 297-308.

²⁷ N. P. E. Barry, F. Edafe, P. J. Dyson, B. Therrien *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2816-2820.

composés cytotoxiques puisque le palladium coûte environ 3 fois moins cher que le platine ($\approx 39000\text{€}/\text{kg}$ pour le platine contre $14000\text{€}/\text{kg}$ pour le palladium)²⁸.

I.A.2.b. Utilisation des complexes du platine

Malgré sa toxicité, le cisplatine est toujours utilisé aujourd'hui. Son activité cytostatique (inhibition de croissance) vient du fait qu'il empêche la division cellulaire en se fixant à l'ADN.

Il est couramment admis que les complexes du Pt, en particulier le cisplatine, agissent en formant des adduits sur deux purines adjacentes (1,2) ou deux purines séparées par une troisième base (1,3), ou enfin, plus marginalement, par pontage entre deux guanines appartenant à deux brins opposés (Figure I-23)

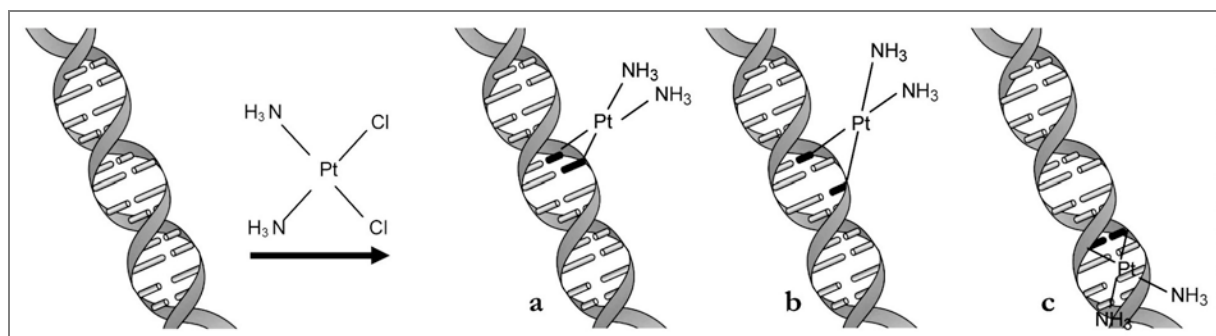


Figure I-23 : Mode d'action du cisplatine sur l'ADN

- (a) Dans 90 % des cas ce sont des adduits intra-brins entre deux purines adjacentes. Le plus souvent entre deux guanines "d(GpG)" (60 à 65 % de tous les adduits) mais également entre une adénine et une guanine "d(ApG)" (20 à 25 % de tous les adduits).
- (b) Dans 2 à 10 % des cas, ce sont des adduits entre deux guanines mais séparées par une troisième base "d(GpXpG)".
- Les pontages inter-brins (c) et les adduits monofonctionnels sont beaucoup plus rares.

²⁸ Cours des métaux au 28.10.2010 (<http://www.platinor.fr/cours-or-platine.php>).

- Il existe également des pontages monofonctionnels ou bifonctionnels sur des protéines mais non représentés ici.

Grâce à ces constats, les chercheurs ont pu synthétiser des complexes dits de 2^{ème} génération comme le carboplatine (Figure I-20) où les chlorures sont remplacés par d'autres ligands comme des carboxylates, et des complexes dits de 3^{ème} génération comme l'oxaliplatine (Figure I-20) où les NH₃ sont eux aussi remplacés par des ligands plus "sélectifs" (des ligands plus étoffés et qui apportent une spécificité au complexe voir Figure I-20 page 27).

Un point sur les médicaments anticancéreux à base de platine (sur le marché ou en cours d'essais cliniques) vient d'être fait où l'on peut rapidement voir le mode d'action et de dégradation de ce type de complexe.²⁹

I.A.2.c. Utilisation des complexes du palladium

La plupart des analogues palladiés des complexes actifs du platine se sont toujours révélés pas ou peu actifs³⁰ jusqu'en 1984 où D. S. Gill et son équipe ont synthétisé des complexes avec des ligands amines qui ont révélé des activités comparables aux complexes de platine³¹ (Figure I-24) :

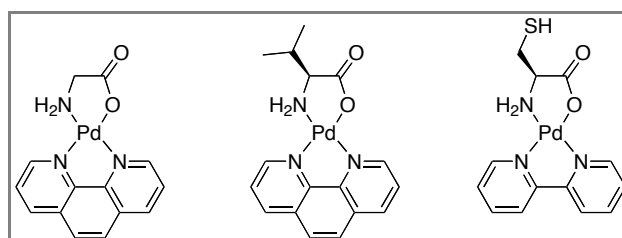


Figure I-24 : Complexes de palladium ayant des propriétés comparables aux complexes du platine

Depuis, plusieurs dérivés palladiés ont été synthétisés à partir d'amines ou d'acides aminés et ont montré des propriétés anticancéreuses et antivirales intéressantes³².

²⁹ N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun Dalton Trans. **2010**, 39, 8113-8127.

³⁰ M. J. Cleare, P. C. Hyde Metal Ions in Biological Systems, H. Sigel Ed., Marcel Dekker New York, **1980**, 11, 1-62.

³¹ D. S. Gill Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy, M. P. Hacker, E. B. Douple, I. H. Krakff Eds, Nijhoff Boston, **1984**, p. 267.

³² a) L. Hui-Xiang, L. Zhi-Ling, D. Gui-Lin, B. Quiong-Si, Y. Ru-Qin Sci. China Sect (B) **1993**, 36(10), 1216-1223.

Ainsi de nombreux complexes ont été synthétisés à partir des 20 acides aminés naturels et leurs propriétés cytostatiques ont été étudiées. Certains de ces complexes ont été synthétisés avec des ligands bipyridine, voir ci-dessous (Figure I-25) :

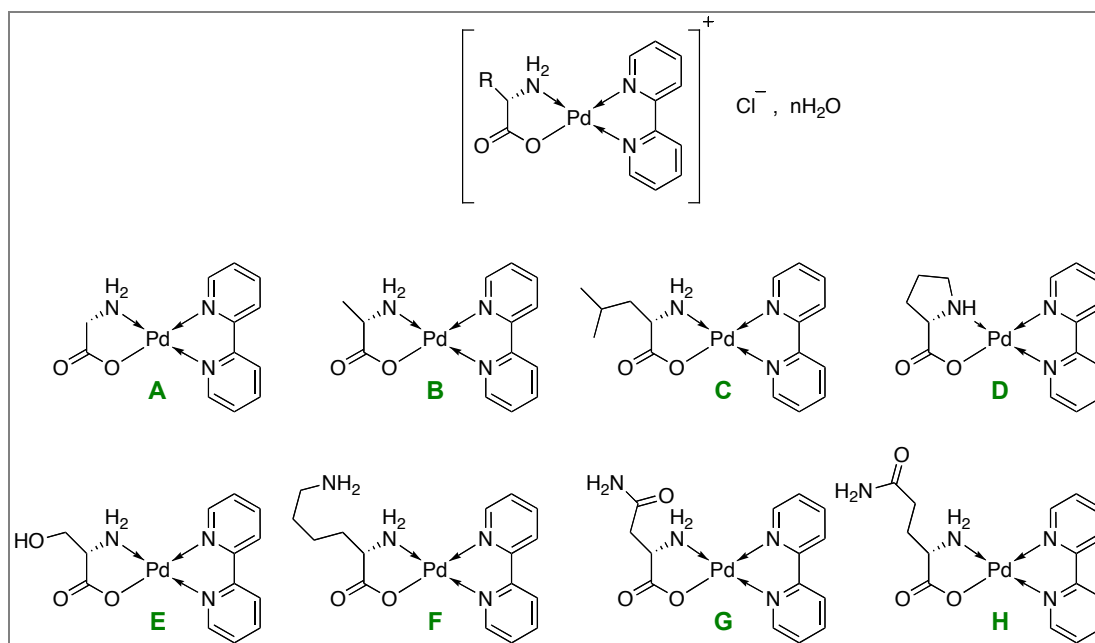


Figure I-25 : Complexes palladium/bipyridine/acide aminé

- b) E. E. Kriss, I. I. Volchenskova, L. I. Suarin *Koord. Khim.* **1990**, 16, 11.
- c) N. Farrell *Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents*, B. R. James, R. Ugo, Eds Catalysis by Metal Complexes, Vol 11, Reidel/Kluwer Dordrecht **1989**, 46.
- d) C. Chamy, I. Cernetti, I. EP N°69659, 12 Jan. **1983**.
- e) S. Kirschner, A. Maurer, C. Dragulescu *J. Clin. Hematol. Oncol.* **1977**, 7, 190.
- f) N. M. Moussa, A. Laham, M. S. El-Ezaby, N. A. Al-Salem, M. E. Abu-Zeid, G. S. Mahmond, A. Kabiraty, S. Mazrooei *J. Inorg. Biochem.* **1982**, 17(3), 185-203.
- g) R. Navarro, J. Garcia, E. P. Urriolabeitia, C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas *J. Organomet. Chem.* **1995**, 490, 35-43.
- h) A. M. Nijasure, V. N. Joshi, A. D. Sawant *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 73, 109-115.
- i) M. Garnett, US Patent N° 5 463 093, 31 Oct. **1995**.
- j) M. Garnett, US Patent N° 5 679 697, 21 Oct. **1997**.
- k) K. H. Puthraya, T. S. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1985**, 25(3), 207-215.
- l) K. H. Puthraya, T. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1986**, 26(1), 45-54.
- m) R. Mital, T. S. Srivastava, H. K. Parekh, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 41(2), 93-103.

Les propriétés cytotoxiques de ces complexes (Concentration d'un composé inhibant 50 % de l'effet observé = IC₅₀) ont été étudiées sur quelques cellules cancéreuses (Tableau I-1) :

Composé	nH ₂ O	L1210 ^a	P388 ^b	Sarcome 180 ^c	Tumeur ascitique d'Ehrlich ^d
Cisplatine	0	8,0	5,0	29,0	19,0
A	2	1,0	>20	>100	17,0
B	2	>100	>100	>100	>20
C	1	>100	>100	>20	>20
D	1	>100	>20	>20	>20
E	1	6,0	>20	>100	>20
F	1	2,5	4,0	19,0	8,0
G	2	11,0	>20	>20	>20
H	2	>20	>20	>20	12,5

^aL1210 : leucémie murine, ^bP388 : leucémie murine, ^cSarcome 180 : cellule cancéreuse non-métastatique des tissus conjonctifs chez la souris, ^dTumeur ascitique d'Ehrlich : cellule cancéreuse du sein chez la souris

Tableau I-1 : IC₅₀ des complexes Pd/bipyridine/acide aminé sur quelques cellules cancéreuses (en µM)

Les résultats avec des complexes du palladium sont plutôt prometteurs puisque l'on constate que certains complexes sont plus actifs que le cisplatine sur certaines cellules cancéreuses et même sur les quatre types de cellules étudiés pour le complexe F.

D'autres complexes d'acides aminés avec des ligands phénanthroline ont également été synthétisés (Figure I-26) :

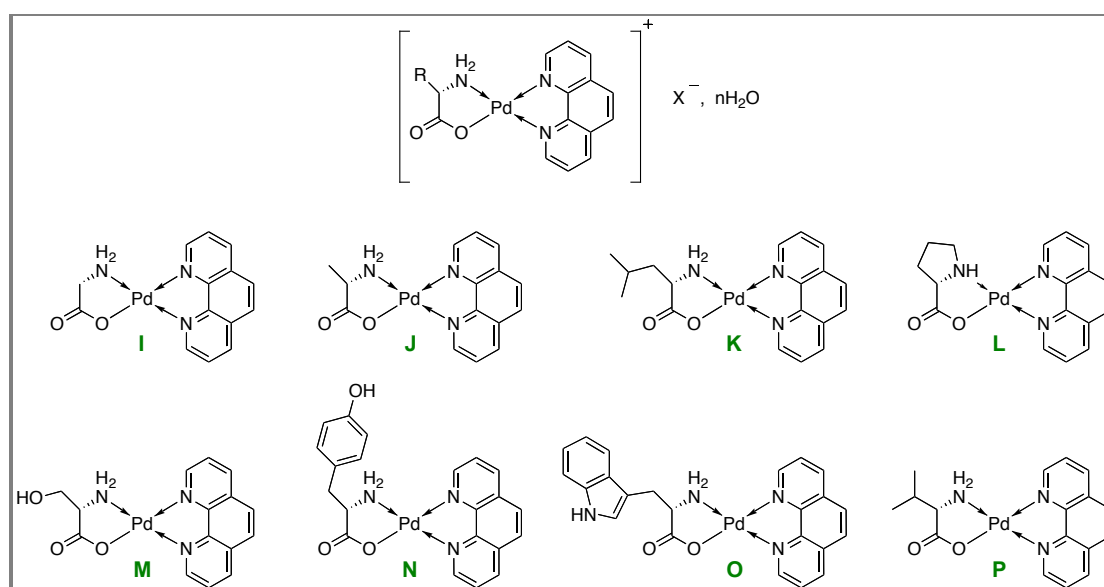


Figure I-26 : Complexes palladium/phénanthroline/acide aminé

Les activités de ces complexes sur P388 (leucémie murine) sont compilées ci-dessous (Tableau I-2) :

Composé	X	n(H ₂ O)	IC50 de P388
Cisplatine	∅	0	5
I	NO ₃ ⁻	1	86
J	NO ₃ ⁻	1	>100
K	NO ₃ ⁻	0	57
N	NO ₃ ⁻	0	77
O	NO ₃ ⁻	2	35
I	Cl ⁻	3	12
J	Cl ⁻	3	34
K	Cl ⁻	2	36
O	Cl ⁻	1	33
L	Cl ⁻	2	36
P	Cl ⁻	2	15
O	Cl ⁻	0	36

Tableau I-2 : IC50 des complexes de phénanthroline sur P388 (en µM)

Les activités sont comparables entre elles mais inférieures à celle du cisplatine. De plus, les complexes dont le contre ion est un chlorure sont légèrement plus actifs que ceux dont le contre ion est un nitrate. C'est malheureusement la seule tendance que l'on peut dégager de ces résultats. Il n'y a en effet pas de relation entre l'activité et la flexibilité ou rigidité du ligand acide aminé, ni d'ailleurs sa polarité, ou la présence d'un groupement insaturé.

Il y a donc encore aujourd'hui peu de complexes de palladium à visée anticancéreuse mais certaines activités demeurent néanmoins prometteuses.

I.A.3. Utilisation d'iminosucre en thérapie anticancéreuse

I.A.3.a. Présentation des iminosucre

Les iminosucre sont des analogues des sucres dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote. Les iminosucre naturels ou de synthèse sont donc des mimes de sucre qui peuvent potentiellement inhiber les enzymes utilisant comme substrats les sucres ou ces analogues.

De nombreuses molécules comme les glycoprotéines ou les glycolipides, possèdent des sucres à leur surface. Ces sucres servent principalement à la reconnaissance et à la communication avec le reste de la cellule, et entre les cellules. Ils sont également responsables de la différenciation cellulaire, du transport et de la croissance cellulaire. Plus récemment, on a découvert que ces sucres pouvaient jouer un rôle dans la régulation d'une large variété de processus biologiques incluant la réponse immunitaire, l'angiogénèse, l'oncogénèse et la formation de tumeurs métastatiques.³³ Comme les enzymes ayant comme substrats des oligosaccharides jouent un rôle important dans la régulation de ces processus, l'utilisation d'inhibiteurs de ces enzymes, et notamment d'iminosucre, permet de comprendre leur rôle et leur action ce qui peut conduire à la synthèse de nouveaux médicaments (en utilisant parfois ces mêmes iminosucre).

Il existe des iminosucre particuliers, les iminosucre C-glycosides (Figure I-27), qui possèdent des propriétés anticancéreuses ainsi que des iminosucre N-glycosides actifs contre certaines cellules cancéreuses,³³ mais nous nous limiterons ici aux C-glycosides.

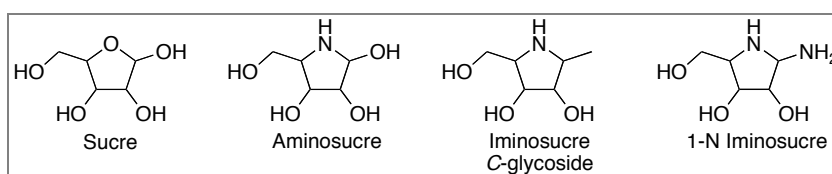


Figure I-27 : Analogie entre sucre, iminosucre, iminosucre C-glycoside

³³ Y. Nishimura *Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications* P. Compain, O. R. Martin, Eds. Wiley-VCH : Weinheim, **2007**, 269-294.

Ainsi grâce à leur analogie avec les sucres, les iminosucres C-glycosides peuvent donc être reconnus par l'organisme et servir d'analogues mais ne peuvent pas, en revanche, subir les transformations habituelles des sucres et notamment les glycosylations ou les hydrolyses (en raison de leur stabilité). Certains processus vitaux n'ont donc pas lieu et la cellule finit par mourir.

I.A.3.b. Quelques exemples et modes d'action

La swainsonine (Figure I-28) et la castanospermine (Figure I-29), deux iminosucres naturels, sont capables d'inhiber respectivement la D-mannosidase et la D-glucosidase dans divers organismes en raison de leur analogie avec le mannose et le glucose.³³

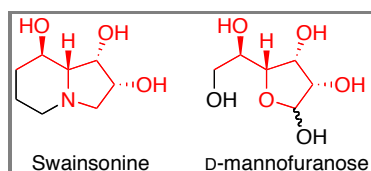


Figure I-28 : Swainsonine et son analogue mannose sous forme furanique

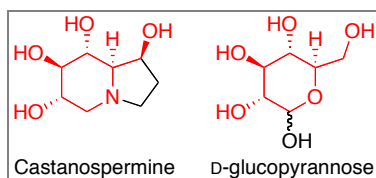


Figure I-29 : Castanospermine et son analogue glucose sous forme pyranique

Trois autres composés naturels jouent également ce rôle d'inhibiteur, il s'agit de la nojirimycine et de la désoxynojirimycine (qui sont également des antiviraux) ainsi que la mannojirimycine³³ (Figure I-30) :

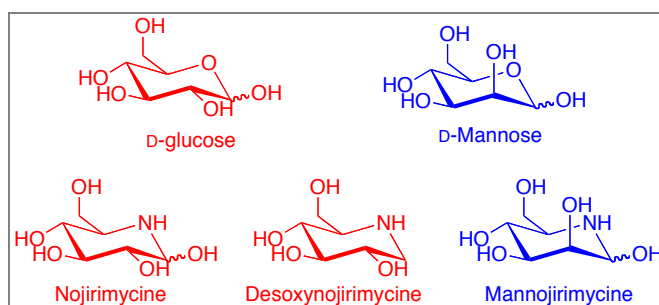


Figure I-30 : Trois composés analogues du glucose et du mannose

Tous ces composés sont des iminosucres actifs sur les tumeurs pulmonaires. Leurs activités sur d'autres cellules cancéreuses chez la souris sont actuellement en cours d'étude et certains d'entre eux pourraient être candidats pour des essais cliniques en phase I.³³ (À noter que lors des études en phase I, la tolérance et les effets secondaires d'un composé sur un petit groupe de volontaires sains sont étudiés).

Pour la transformation d'une glycoprotéine donnée, les cellules utilisent plusieurs enzymes dans un ordre précis dont les mannosidases et les glucosidases citées précédemment. Des exemples d'actions de ces enzymes sont représentés ci-dessous (Schéma I-2) :

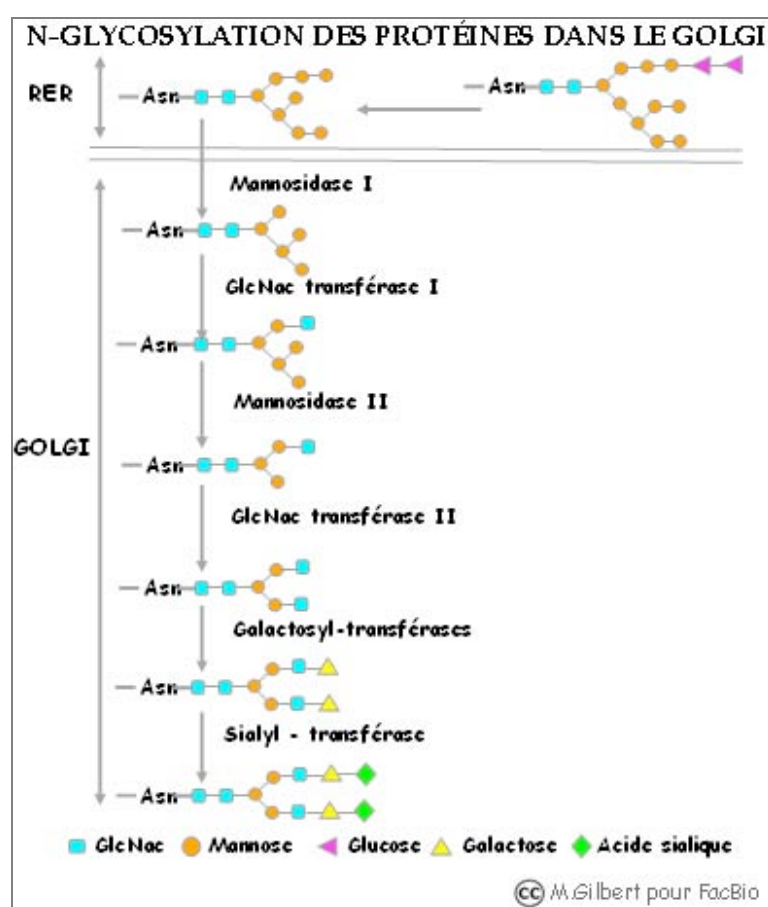


Schéma I-2 : Exemples d'actions des glycosidases

Sur ce schéma, on constate par exemple que sous l'action d'une ou de deux glucosidases, la glycoprotéine perd deux motifs glucose (▲) dans le Réticulum Endoplasmique Rugeux (RER). Puis, grâce à six enzymes dont deux mannosidases (●), la molécule se voit enlever ou ajouter des motifs "sucres" ou "sucres-N-acétylés" dans

l'appareil de Golgi. Ces enzymes ne sont pas les seules à agir puisque les protéines peuvent également subir d'autres transformations comme des transglycosylations, des sulfatations ou des phosphorylations. On peut donc facilement comprendre que l'inhibition d'une enzyme peut entraîner l'inactivation d'une protéine.

Toutes les glycosidases, α ou β agissent bien évidemment sur les oligosaccharides pour former ou hydrolyser une liaison au niveau du carbone anomérique (de configuration α ou β) d'un sucre. Ces deux réactions (formation ou hydrolyse d'une liaison) peuvent avoir lieu avec rétention (Schéma I-3) ou inversion (Schéma I-4) de configuration. Les mécanismes sont les suivants :

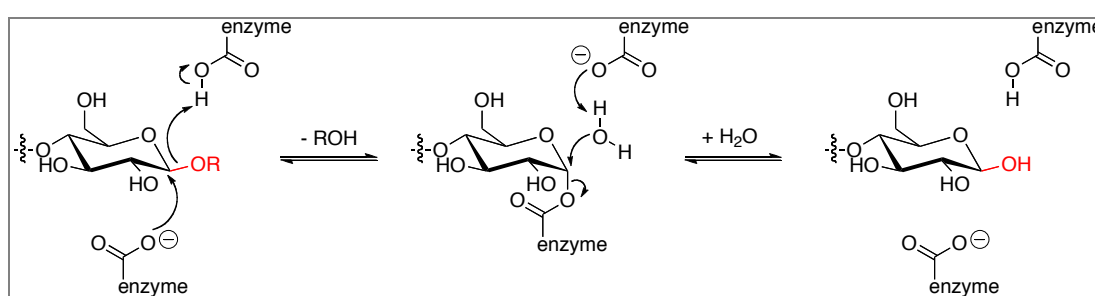


Schéma I-3 : Hydrolyse avec rétention de configuration

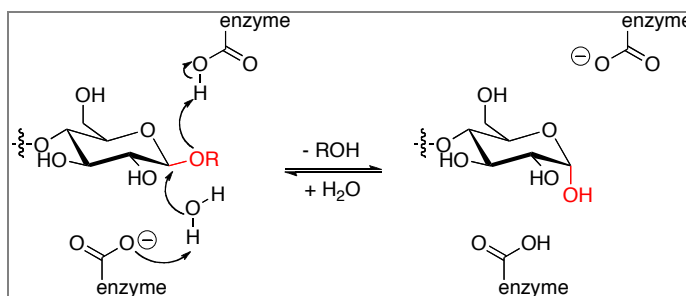


Schéma I-4 : Hydrolyse avec inversion de configuration

Il y a donc participation de deux acides carboxyliques qui proviennent de deux acides aminés identiques ou non : acide aspartique et/ou acide glutamique. Si un analogue azoté prend la place du substrat naturel, cela peut entraîner une inhibition réversible (Schéma I-5-B) ou une inhibition irréversible (Schéma I-5-C).

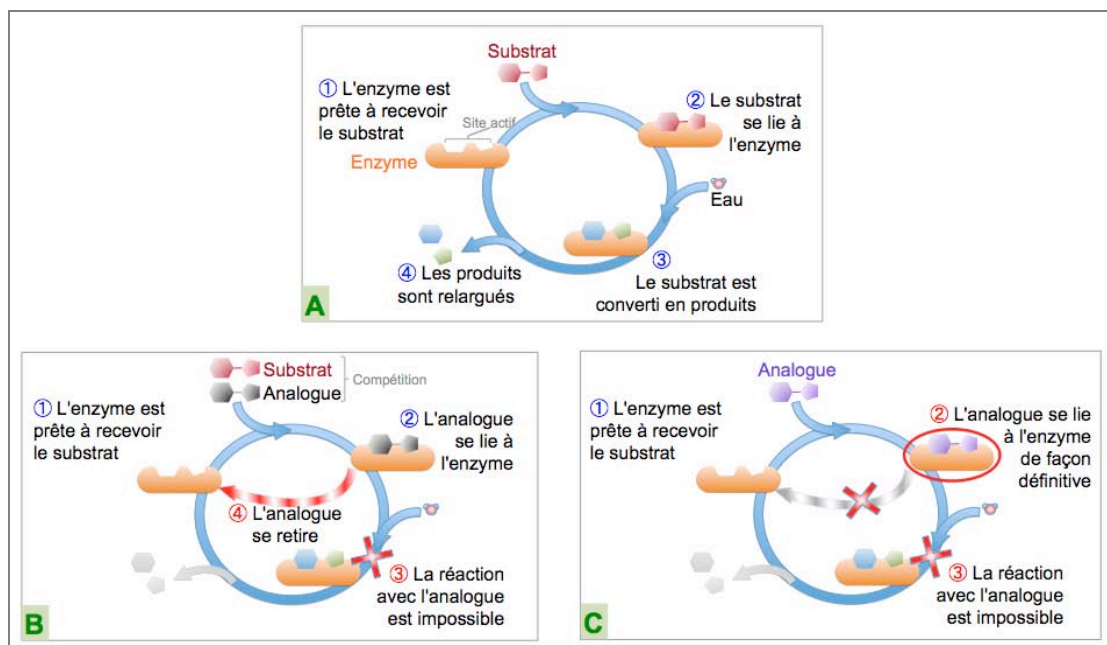


Schéma I-5 : Mode d'action d'une enzyme

A – Substrat naturel B – Inhibition réversible C – Inhibition irréversible

Il faut donc étudier les constantes d'affinités substrat-enzyme (K_m) et analogue-enzyme (K_i). Ces constantes s'écrivent dans le sens de la dissociation par conséquent, plus la constante est petite plus l'affinité est grande. Il faut donc essayer d'obtenir des iminosucres dont $K_i \llll K_m$. Cela est souvent le cas pour les iminosucres en série mannose qui sont d'excellents inhibiteurs d' α -mannosidases et par conséquent des anti-cancéreux potentiels.³⁴

³⁴ a) C. I. Diakos, R. R. Fenton, T. W. Hambley *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 1965-1973.
b) S. Favre, H. Fiaux, C. Schütz, P. Vogel, L. Juillerat-Jeanneret, S. Gerber-Lemaire *Heterocycles* **2006**, 69, 179-192.
c) H. Fiaux, C. Schütz, P. Vogel, L. Juillerat-Jeanneret, S. Gerber-Lemaire *Chimia* **2006**, 60, 185-189.
d) H. Fiaux, F. Popowycs, S. Favre, C. Schütz, P. Vogel *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4237-4246.
e) F. Popowycz, S. Gerber-Lemaire, E. Rodriguez-García, C. Schütz, P. Vogel *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1914-1922.
f) D.-K. Kim, Y.-W. Kim, H.-T. Kim, K. H. Kim *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 6, 643-646.

Une autre valorisation possible des iminosucres est leurs valorisations comme inducteurs chiraux dans des réactions de catalyse. On peut donc voir ci-dessous quelques informations sur la catalyse en générale et sur l'utilisation d'aminoalcools et d'iminosucres.

I.B. Catalyse

I.B.1. Définition

La catalyse est l'action d'une substance appelée catalyseur sur une réaction chimique dans le but de modifier sa vitesse. La loi de vitesse d'une réaction est défini comme : $v = k[A]^a[B]^b \dots$ où $k=f(T)$ qui est défini par la loi d'Arrhénius :

$$k = Ae^{-\frac{E_A}{RT}}$$

- k = coefficient de vitesse
- A = facteur de fréquence
- E_A = énergie d'activation
- T = température
- R = constante des gaz parfaits

En réalité, le catalyseur permet $\searrow E_a$ donc $k \nearrow$ et ainsi vitesse $\nearrow$ (Figure I-31).

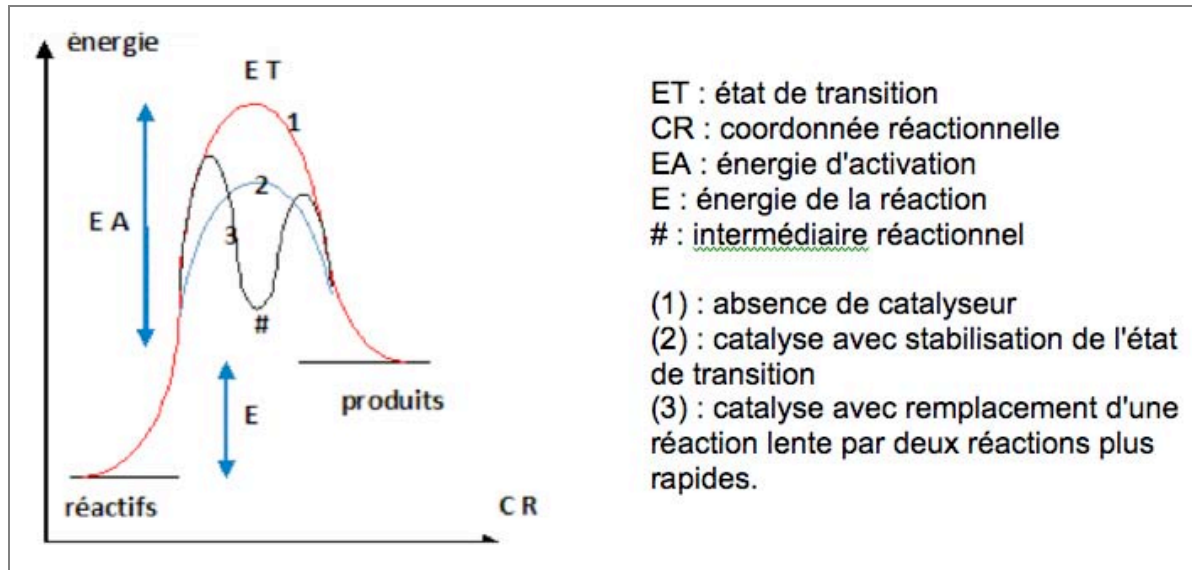


Figure I-31 : Principe de la catalyse

Les procédés catalytiques sont habituellement divisés en trois groupes selon la nature des catalyseurs utilisés :

- La catalyse hétérogène où le catalyseur et les réactifs n'évoluent pas dans la même phase.

- La catalyse homogène où le catalyseur et les réactifs évoluent dans la même phase.
- La catalyse enzymatique où le catalyseur est une enzyme.

La catalyse est donc une méthode qui permet, en général, d'augmenter la vitesse de réaction d'une transformation chimique et d'influer sur certaines sélectivités. Elle se fait de façon naturelle dans les organismes vivants grâce à des enzymes, elle est alors appelée catalyse enzymatique. D'un point de vue industriel, la catalyse est très utilisée dans tous les domaines (pharmaceutique, pétrochimie, chimie fine...) car elle permet un gain de temps parfois spectaculaire qui amène une meilleure productivité et donc des retombées au niveau économique.

En ce qui concerne les catalyses homogène ou hétérogène, elles sont parfois confrontées à un manque de sélectivité lors de réactions sur des composés prochiraux par exemple. C'est pour cette raison que s'est développée, depuis les années 60, la catalyse asymétrique avec à cette époque, l'hydrogénation asymétrique d'oléfines.³⁵ La catalyse asymétrique a également fait l'objet de récompenses comme le prix Nobel de chimie en 2001 décerné à R. Noyori, W. S. Knowles et K. B. Sharpless,³⁶ et très récemment le prix Nobel de chimie 2010 à R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki.³⁷

Enfin une des réactions phare de ce nouveau millénaire et bien entendue la métathèse qui permet de limiter considérablement le nombre d'étapes de certaines synthèses par l'utilisation de catalyseurs. Cette réaction fit également l'objet du prix Nobel de chimie 2005 où Y. Chauvin, R. H. Grubbs, R. R. Schrock ont été récompensés.³⁸

Les recherches sont donc constantes afin d'optimiser les vitesses de réaction et les excès énantiomériques (ou diastéréoisomériques).

Pour notre étude bibliographique de catalyse nous nous sommes intéressés à l'utilisation de ligands de type aminoalcool (voire d'iminosucre) ou de complexes les impliquant.

³⁵ O. Riant *L'actualité chimique* **2003**, 263-264, 39-44.

³⁶ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2001 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/press-fr.html.

³⁷ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2010 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010.

³⁸ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2005 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press-fr.html

I.B.2. Utilisation d'aminoalcools en catalyse

L'utilisation d'aminoalcools en catalyse s'est considérablement développée durant les vingt dernières années. En effet, les aminoalcools, grâce à leur chiralité et à leur capacité à se coordonner à de nombreux métaux, sont des composés de choix pour la catalyse asymétrique. Les synthèses des 1,2-aminoalcools³⁹ et de leurs dérivés (aminoacides, diamines, aminoesters, aminoéthers, oxazoline, hydroxyquinoline et plus généralement des aminoalcools avec un atome d'azote intra-cyclique)⁴⁰ ont donc largement été décrites.

De nombreuses réactions de catalyse asymétrique impliquant des aminoalcools comme ligands ont été développées comme la sulfoxydation asymétrique avec des complexes de vanadium⁴¹ ou des complexes de titane⁴², la réaction de Strecker (cyanation d'imines) avec des complexes de titane⁴³, la réduction de cétones avec des complexes de ruthénium⁴⁴, iridium⁴⁴, bore⁴⁵, ou rhodium⁴⁶, la réduction énantiosélective d'énones en

-
- ³⁹ a) S. C. Bergmeier *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576.
b) M. Zaidlewicz, M. Sokol, A. Wolan, J. Cytarska, A. Tafelska-Kaczmarek, A. Dzielendziak, A. Prewysz-Kwinto *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1349-1355.
c) M. Periasamy *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 663-666.
d) C. R. Noe, M. Knollmueller, P. Gärtner, W. Fleischhacker, E. Katikarides *Monatshefte für Chemie* **1995**, *126*(5), 557-564.
- ⁴⁰ a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231.
b) C. H. Senanayake *Aldrichimica Acta* **1998**, *31*(1), p 3.
c) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.
d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.
e) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*(1), 1-45.
f) G. Helmchen, A. Pfaltz *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
g) D. Rechavi, M. Lemaire *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494.
h) J. S. Johnson, D. A. Evans *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
- ⁴¹ P. Suresh, S. Srimurugan, B. Babu, P. Balaji, H. N. Pati *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*(23), 2820-2827.
- ⁴² K. P. Bryliakov, E. P. Talsi *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*(1-2), 280-287.
- ⁴³ W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*(19), 3805-3808.
- ⁴⁴ a) F. K. Cheung, A. M. Hayes, D. J. Morris, M. Wills *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*(7), 1093-1103.
b) K. Aboulaala, C. Goux-Henry, D. Sinou, M. Safi, M. Soufiaoui *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *237*(1-2), 259-266.
- ⁴⁵ K. Tanaka, J. Matsui, J. Suzuki *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *18*, 1311-1312.
- ⁴⁶ D. J. Cross, I. Houson, A. M. Kawamoto, M. Wills *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*(4), 843-846.

présence de palladium, la réaction de Reformatsky⁴⁷ avec du diéthylzinc et l'addition de dialkyl-zinc sur des imines ou en position 3,4 d'énones avec des complexes de zinc⁴⁸ ou de nickel⁴⁹.

Concernant les complexes de ruthénium plusieurs systèmes ont été développés. Noyori⁵⁰ a notamment développé une méthode dans l'isopropanol ou un mélange acide formique/triéthylamine en utilisant l'hydrogène comme réducteur. Par la suite, des recherches ont été effectuées afin de réaliser cette réduction dans l'eau (comme c'est d'ailleurs le cas pour les réactions enzymatiques). Cela a été effectué par Xiao⁵¹ et Wills⁵² en présence de formiate de sodium. Pour cette catalyse, de nombreux ligands chiraux ont été testés mais ce n'est qu'en 2006 que les premiers aminoalcools ont été utilisés.⁵³ Ainsi, Pericàs et coll. ont effectué cette réaction en présence de divers aminoalcools synthétisés par leur soin.⁵⁴

⁴⁷ a) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1211.

b) R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325-9374.

c) P. G. Cozzi *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 2568-2571.

⁴⁸ a) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19(11), 1376-1380.

b) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18(23), 2828-2840.

c) K. Soai, M. Okudo, M. Okamoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(1), 95-96.

⁴⁹ A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa *Tetrahedron* **1994**, 50(15), 4479-4491.

⁵⁰ a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562-7563

b) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, A. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori *Chem. Commun.* **1996**, 233-234

c) A. Fujii, S. Inoue, S. Hashiguchi, N. Uemastu, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521-2522

d) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917.

⁵¹ a) X. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2005**, 4447-4449

b) X. Wu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2007**, 24, 2449-2466.

⁵² D. S. Matharu, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills *Chem. Commun.* **2006**, 3232-3234.

⁵³ a) J. Mao, B. Wan, F. Wu, S. Lu *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7341-7344

b) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 247, 153-158.

⁵⁴ E. Alza, A. Bastero, S. Jansat, M. A. Pericàs *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 374-378.

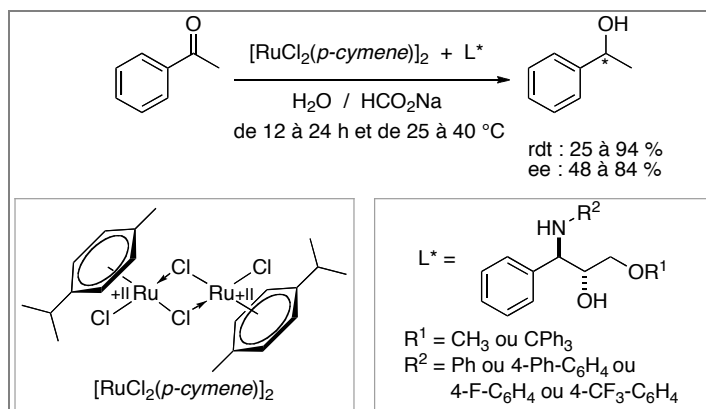


Schéma I-6 : Schéma général de réduction de l'acétophénone en présence d'ainoalcool⁵⁴

La réduction énantiosélective d'énones est assez courante et très utilisée en chimie organique⁵⁵ pour réduire sélectivement la cétone ou l'alcène. Différents systèmes existent dont des réductions à l'aide de complexes de rhodium⁵⁶ ou de complexes de palladium. À ce propos, la réduction d' α -énones en présence de palladium, a été étudiée au laboratoire il y a quelques années et une méthode de réduction sélective de la double liaison C-C de l'énone en présence de palladium en milieu homogène ou en milieu hétérogène avait été mise au point.⁵⁷

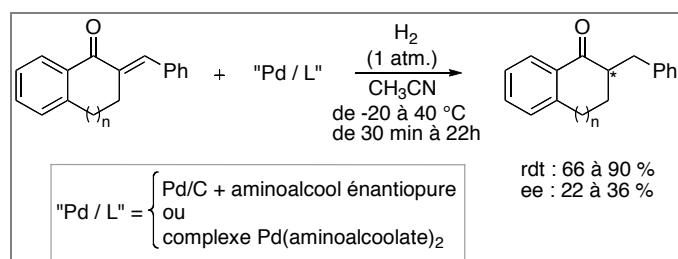


Schéma I-7 : Réduction régio- et stéréo-sélective d'une énone en présence d'un système palladium/aminoalcool

La réaction de Reformatsky quant à elle est une réaction qui permet de former une liaison C-C entre un aldéhyde ou une cétone et un composé carbonyle α -halogéné en présence d'alkylzinc. Cette réaction peut être favorisée par la présence d'hydroperoxyde

⁵⁵ a) E. Keinan, N. Greenspoon, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, 8, 523-578.

b) R. L. Augustine, *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*, M. Dekker, New York, **1996**, 345-386.

⁵⁶ C. J. Scheuermann née Taylora, C. Jaekel *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2708-2714.

⁵⁷ C. Thorey, S. Bouquillon, A. Helimi, F. Henin, J. Muzart *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2151-2159.

ou de cuivre⁵⁸ qui favorise la formation d'une espèce radicalaire (à partir de Me₂Zn) qui va initier la réaction. Depuis peu, certaines réactions ont également été réalisées en présence d'air⁵⁹ ; l'oxygène est ainsi capable de former l'espèce radicalaire qui intervient dans le cycle catalytique. La réaction de Reformatsky en présence d'air est réalisée comme suit :

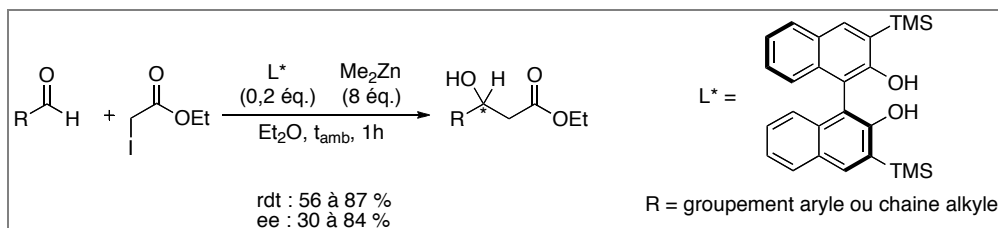


Schéma I-8 : Réaction de Reformatsky en présence d'air

Pr. Cozzi et coll. ont déjà réalisé ce type de réaction en présence d'hydroperoxydes et d'aminoalcools. Depuis peu, ils effectuent des recherches afin de réaliser le couplage à partir de benzophénone et de iodoacétate en présence d'air et d'aminoalcools.

Enfin, pour l'addition de dialkyl-zinc sur des imines ou en position 3,4 d'énones avec des complexes de zinc ou de nickel, plusieurs inducteurs de chiralité ont été utilisés, en particulier des aminoalcools⁶⁰, des iminoalcools^{60j} et des hydroxyoxazolines⁶¹. En ce

⁵⁸ a) F. Benfatti, P. G. Cozzi *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1503-1506.

b) D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 213-221.

⁵⁹ M. A. Fernández-Ibánñez, B. Marci, A. J. Minnaard, B. L. Feringa *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1317-1319.

⁶⁰ a) K. Soai, T. Hatanaka, T. Miyazawa *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097-1098.

b) T. Suzuki, N. Narisada, T. Shibata, K. Soai *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2519-2522

c) D. Guijarro, P. Pinho, P. G. Andersson *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2530-2535.

d) C. Jimeno, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 777-780.

e) P. Brandt, C. Hedberg, K. Lawonn, P. Pinho, P. G. Andersson *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1692-1699

f) C. Jimeno, K. S. Reddy, L. Solà, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera *Org. Lett.* **2000**, 2, 3157-3159.

g) P. Pinho, P. G. Andersson *Tetrahedron* **2001**, 57, 1615-1618.

h) H.-L. Zhang, X.-M. Zhang, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan *Org. Lett.* **2002**, 4, 1399-1402.

i) K. J. M. Beresford *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7175-7177.

j) H.-L. Zhang, F. Jiang, X.-M. Zhang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1481-1492.

k) K. J. M. Beresford *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6041-6044.

qui concerne les aminoalcools, une certaine rigidité de ceux-ci, par un cycle par exemple, semble bénéfique sur la sélectivité de la réaction.^{48b} Ainsi, le Pr. Yus a développé de nouveaux aminoalcools à squelette prolinol pour la réaction d'addition de dialkylzinc sur des imines. Ainsi l'influence de nombreux aminoalcools a pu être étudiée.⁴⁸

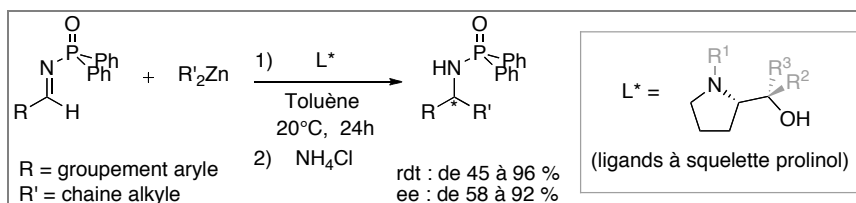


Schéma I-9 : Réaction d'addition d'un dialkylzinc sur une imine

D'autres réactions (ouvertures de cycles, additions sur des carbonyles, réactions péricycliques, cyclisations radicalaires, alkylations, hydrosilylation, hydrogénations, réactions de Heck...) ont également été mises au point avec des 1,3-aminoalcools en présence de complexes de palladium, rhodium, titane et cuivre,⁶² mais nous ne détaillerons pas ces travaux.

I.B.3. Utilisation d'iminosucres en catalyse

Les iminosucres ont peu été utilisés en catalyse.⁶³ Cependant, les iminosucres C-glycosides avec un bras CH₂-OH (Figure I-32) sont des aminoalcools et sont donc potentiellement capables d'effectuer les mêmes réactions que des aminoalcools "classiques".

⁶¹ a) X. Zhang, W. Lin, L. Gong, A. Mi, X. Cui, Y. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1535-1537.

b) X.-M. Zhang, H.-L. Zhang, W. Q. Lin, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, K.-B. Yu *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322-4329.

⁶² S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767-796.

⁶³ Y. Masaki, H. Oda, K. Kazuta, A. Usui, A. Itoh, F. Xu *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*(35), 5089-5092.

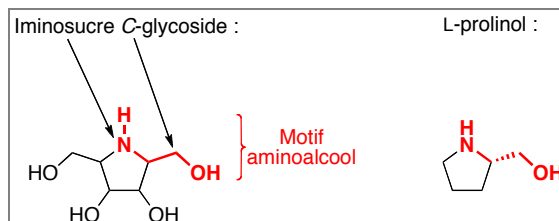


Figure I-32 : Iminosucre C-glycoside avec mise en évidence de la fonction aminoalcool

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, on peut comparer l'agencement moléculaire $\text{NH-CH-CH}_2\text{-OH}$ à celui présent dans le prolinol, ligand utilisé en catalyse pour des additions de Michael⁶⁴, des couplages C-C⁶⁵ ou des réductions de cétones.⁶⁶

Un autre intérêt de l'utilisation d'iminosucres en catalyse provient du fait que les composés à symétrie C_2 (Figure I-33) sont de très bons inducteurs chiraux.

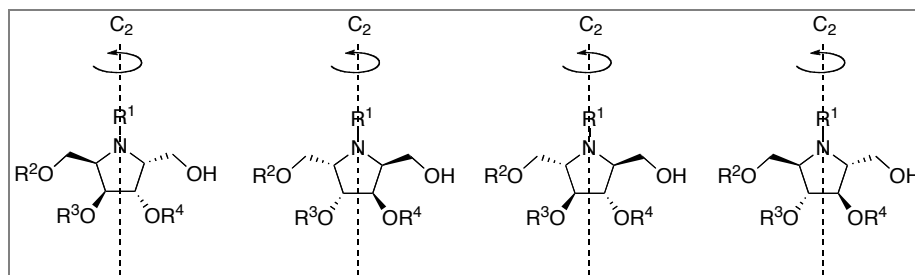


Figure I-33 : Iminosucres C-glycosides dont le squelette est à symétrie C_2

⁶⁴ P. J. Chua, B. Tan, X. Zeng, G. Zhong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3915-3918.

⁶⁵ M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu *Tetrahedron* **2003**, 59, 9563-9570.

⁶⁶ J. M. Brunel, M. Maffei, G. Buono *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4(10), 2255-2260.

Chapitre II : Complexation du palladium avec des aminoalcools ou des iminosucres

Comme cela a été exposé dans le paragraphe I.A.2.c page 31, les complexes de palladium (avec des acides aminés) tiennent aussi leur place parmi les traitements anticancéreux. Nous avons donc envisagé la synthèse de complexes du palladium avec des ligands aminoalcools dérivés d'acides aminés naturels ou des aminoalcools neurotransmetteurs qui seront potentiellement bien acceptés par l'organisme. Nous avons également utilisé des ligands iminosucres comme modèles pour la création de complexe $MX_2(\text{inhibiteur de mannosidase})_2$.

II.A. Généralités sur les complexes de palladium

II.A.1. Le palladium

44 101,07 Ru Ruthénium	45 102,91 Rh Rhodium	46 106,42 Pd Palladium
76 190,23 Os Osmium	77 192,22 Ir Iridium	78 195,08 Pt Platine

Figure II-1 : Place du palladium dans les métaux du groupe du platine

Le palladium se situe dans le groupe 10 et en période 5 de la classification périodique des éléments. Sa configuration électronique est : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 4d^{10}$ et fait donc exception à la règle de Klechkowski. Il a été découvert par l'anglais William Hyde Wollaston en 1803. Il existe six isotopes naturels stables : ^{102}Pd , ^{104}Pd , ^{105}Pd , ^{106}Pd , ^{108}Pd et ^{110}Pd . Il est présent à 0,0006 ppm dans la croûte terrestre. On l'isole généralement des minerais de platine, nickel, cuivre et mercure. C'est un métal gris-blanc, malléable et ductile dont les degrés usuels d'oxydation sont 0, +2 et +4 et il est environ 3 fois moins cher que l'or ($\approx 10\,000$ euros le kg).

Le secteur automobile est très consommateur de palladium avec plus de 50% pour la fabrication des pots catalytiques. Mais le palladium est aussi utilisé en joaillerie, en électronique et bien sûr en chimie.

II.A.2. Les complexes de palladium

II.A.2.a. Nomenclature des complexes

Tous les complexes réalisés au cours de ce travail sont du type MX_2L_2 . Donc la dénomination *cis* ou *trans* pourrait suffire pour les nommer. Cependant, il faut aussi définir l'atome lié au métal quand le ligand a plus d'un atome, ainsi d'autres précisions sont nécessaires.

II.A.2.a.i. La convention du kappa " κ "

Selon la nomenclature de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), un atome lié une fois au métal est indiqué par son **symbole chimique en italique** et précédé par la lettre grecque kappa, κ , le tout après le **nom du ligand**. Ainsi le ligand L-valinol lié au métal par l'azote va s'appeler :

“(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol- κN ”

S'il y a n atomes, sur le ligand, liés au métal, on note ce nombre en exposant après la lettre kappa (κ^n) et on sépare les atomes liés par une virgule. Ainsi si le L-valinolate est lié au métal par l'azote et l'oxygène, ce ligand sera noté :

“(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-olato- $\kappa^2 N, O$ ”

II.A.2.a.ii. La convention (SP-4)

Lorsque que l'on a des complexes plan-carrés et jusqu'à trois ligands différents, la notation *cis* et *trans* permet d'identifier le composé. Cependant, si on a quatre ligands différents ou si on veut utiliser la nomenclature officielle, il y a des règles à connaître.

Les complexes du type carré-plan sont identifiés par le terme “(SP-4)”, puis il y a un chiffre à ajouter suivant l'ordre de priorité des ligands définis par Cahn, Ingold et Prelog.

Si on note les quatre ligands 1, 2, 3 et 4 par priorité décroissante, il faut repérer le ligand prioritaire (**1**) sur la molécule et trouver le numéro du **ligand en face de lui**. C'est ce numéro qu'il faut ajouter après SP-4 (Figure II-2) :

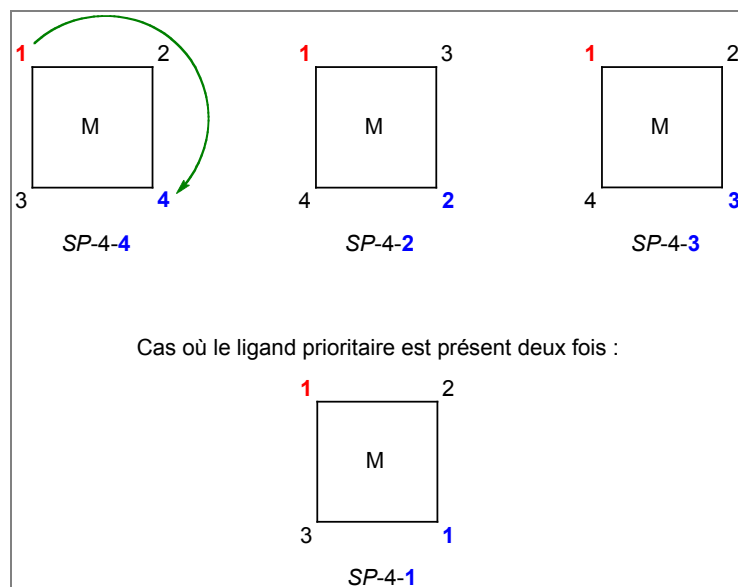


Figure II-2 : Numérotation SP-4-X

Pour nos complexes, où l'on a que deux ligands différents, les complexes *trans* seront SP-4-1 (cas de tous les complexes de palladium) et les complexes *cis* seront SP-4-2.

Ainsi le complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-valinol})_2$ de configuration *trans* (II.1) sera nommé : “(SP-4-1)-Bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol-κN]-dichloro-palladium(II)”

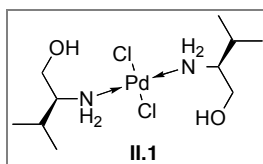


Figure II-3 : Complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-valinol})_2$ (II.1)

II.A.2.b. Ligands utilisés au cours de ce projet

Les différents ligands “L” utilisés pour les synthèses sont représentés ci-dessous (Figure II-4) :

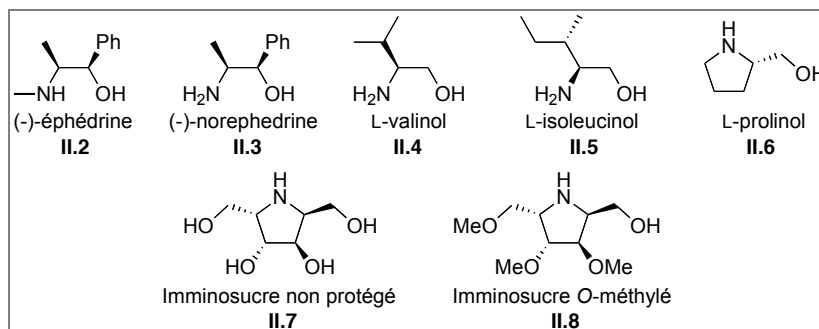


Figure II-4 : Ligands utilisés pour la complexation de PdCl_2 et de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Ces ligands sont des aminoalcools commerciaux ou des iminosucres synthétisés au laboratoire (voir II.B.5 page 62).

Trois différents types de complexes ont été synthétisés à partir de ces ligands :

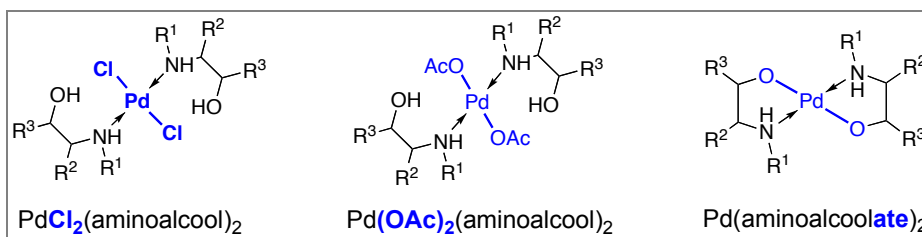


Figure II-5 : Types de complexes de palladium synthétisés

L'activité propre du complexe (fixation à l'ADN) dépend principalement des ligands "L" donc des aminoalcools dans notre cas. En revanche, les ligands "X" ont une importance au niveau de la vectorisation du complexe et de sa vitesse de dégradation par l'organisme. Nous avons donc envisagé la synthèse de complexes de palladium avec trois ligands "X" labiles différents (Cl^- , AcO^- , alcoolate) de manière à en étudier leur influence. On remarquera que l'on a classé le ligand acétate (OAc) comme ligand "X" puisque l'on verra par la suite que seul le O^- de l'acétate se lie au métal.

II.B. Complexes $\text{PdCl}_2(\text{aminoalcohol})_2$

II.B.1. Synthèse générale

Le schéma réactionnel général est représenté ci-dessous (Schéma II-1) :

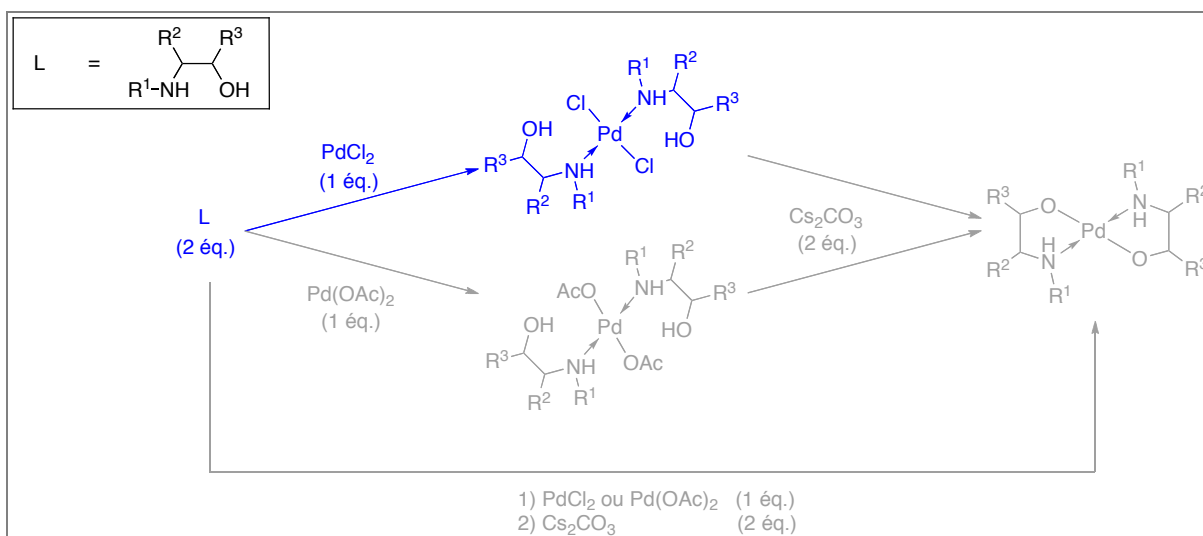


Schéma II-1 : Synthèse des complexes de palladium avec mise en évidence de la voie conduisant aux complexes chlorés

On peut observer sur le schéma ci-dessus, les voies d'accès aux différents complexes de palladium qui sont assez simples.

Plus particulièrement, les complexes chlorés peuvent être obtenus de la manière suivante (Schéma II-2) :

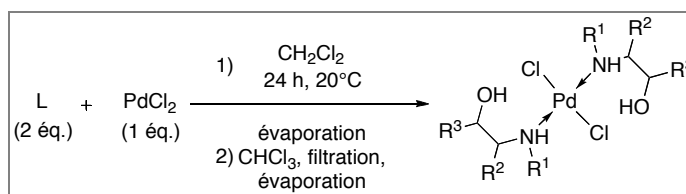


Schéma II-2 : Synthèse générale des complexes PdCl₂L₂

Le chlorure de palladium (PdCl₂) de couleur rouge-brun est insoluble dans le dichlorométhane. Ainsi, lors de la réaction, ce précipité rouge disparaît pour laisser place soit à une solution orange, soit à un précipité orange si la quantité de solvant est faible. Après 24 heures, il n'y a plus de solide rouge-brun. Le complexe PdCl₂(aminoalcool)₂ est ensuite obtenu par une succession d'étapes de filtration, évaporation, recristallisation en présence de chloroforme.

Remarque : En ce qui concerne les techniques de purification, seuls les lavages avec divers solvants, les extractions ou les recristallisations sont possibles car les différentes méthodes de chromatographies utilisées ont toutes conduit à la dégradation des complexes.

II.B.2. Technique de purification par recristallisation

Pour obtenir les complexes d'excellente pureté, il est possible de recristalliser ces complexes. Cette méthode de purification permet en plus d'obtenir très souvent des monocristaux, qui s'ils sont de qualité satisfaisante, peuvent conduire à une étude par diffraction des rayons X.

Un des modes opératoires utilisé consiste à mettre en solution le complexe dans un minimum de chloroforme et laisser celui-ci s'évaporer lentement. Un autre procédé utilise la diffusion lente d'un solvant dans lequel le complexe n'est pas ou peu soluble, dans une solution contenant le complexe. Les deux procédés sont décrits ci-dessous (Figure II-6 et Figure II-7 respectivement) :

○ 1^{ère} méthode :

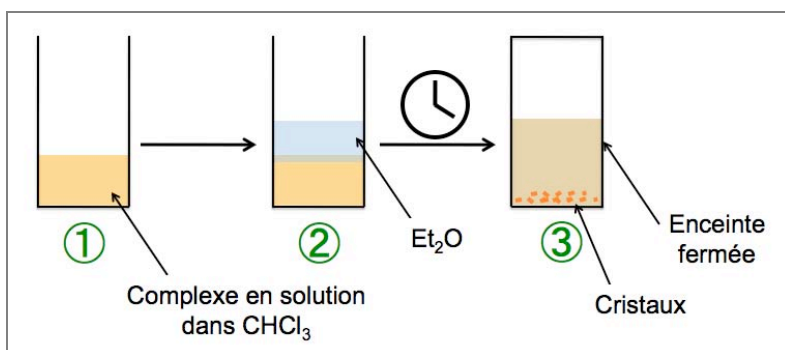


Figure II-6 : Première méthode de recrystallisation

Pour cette méthode, tout se passe dans le même récipient (pilulier). Le complexe est mis en solution dans un minimum de chloroforme (①) puis de l'éther diéthylique est lentement additionné de manière à ne pas mélanger les solvants (②). On ferme alors le pilulier et on laisse diffuser l'éther diéthylique dans le chloroforme et inversement. Après quelques heures (ou jours), il n'y a plus qu'une seule phase et des cristaux se forment (③).

○ 2^{nde} méthode :

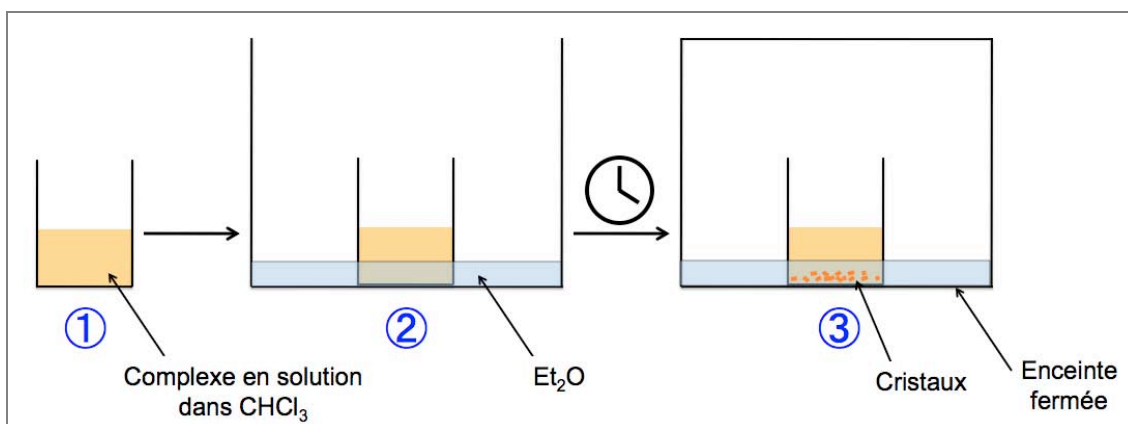


Figure II-7 : Seconde méthode de recrystallisation

Cette deuxième méthode, plus douce, est idéale pour l'obtention de monocristaux. Comme précédemment, une solution du complexe est préparée dans un minimum de chloroforme (①). On place alors le pilulier dans un récipient plus grand (pouvant être fermé) dans lequel on verse un fond d'éther diéthylique (②). On ferme alors le récipient et

l'éther diffuse lentement dans la solution contenant le complexe. Après quelques jours, on observe alors la formation de cristaux (③).

II.B.3. Techniques de caractérisation

Les différents complexes sont caractérisés par les techniques classiques : aspect physique, point de fusion, polarimétrie, techniques de spectroscopie (IR, RMN ^1H et ^{13}C , HRMS, DRX) et analyse élémentaire.

II.B.3.a. Spectroscopie infra-rouge

La formation de complexes de type PdCl_2L_2 entraîne l'apparition d'une large bande intense vers $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison OH et qui masque la bande de vibration d'élongation de la liaison NH. On observe également une bande qui varie entre 1109 et 1115 cm^{-1} correspondant à la vibration d'élongation de la liaison C-O de l'aminoalcool.

II.B.3.b. Spectroscopie RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

L'environnement des protons et des carbones de l'aminoalcool en positions "a" et "b" (Figure II-8) changent lors de la complexation. En effet certains noyaux se retrouvent blindés ou déblindés et les couplages entre protons peuvent varier.

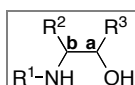


Figure II-8 : Positions "a" et "b" des aminoalcools utilisés

Ainsi, lors de la complexation des aminoalcools, le signal du proton H_a se déplace vers les champs faibles. De plus si $\text{R}^3 = \text{H}$, les deux protons H_a^1 et H_a^2 deviennent non-équivalents s'ils ne le sont pas déjà avant complexation. Les signaux des carbones C_a et C_b subissent aussi des déplacements. Les valeurs de ces déplacements peuvent varier d'un ligand à l'autre mais dans tous les cas, lors de la complexation, le signal de C_a se déplace vers les champs forts alors que le signal de C_b se déplace vers les champs

faibles. On peut voir ci-dessous (Figure II-9), un exemple de complexation de PdCl_2 avec le prolinol :

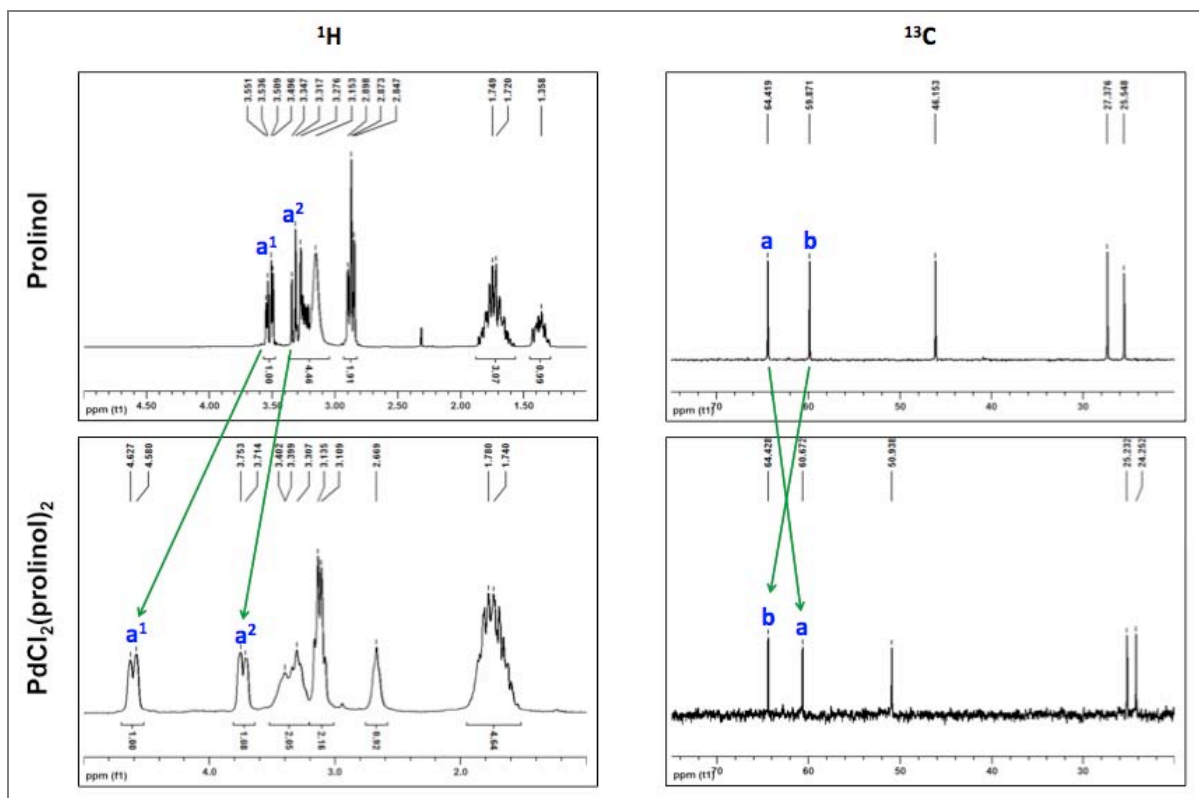


Figure II-9 : Complexation de PdCl_2 avec le prolinol suivie par RMN ^1H et ^{13}C

II.B.3.c. Analyse élémentaire

Cette technique permet de confirmer les taux d'hydrogène, de carbone et d'azote et ainsi de déterminer que l'on a bien deux équivalents de ligand par palladium. C'est une technique importante dans l'étude de complexation puisque cela permet donc de vérifier l'absence de complexes bi- ou poly-nucléaires.

II.B.3.d. Spectroscopie de masse

La spectroscopie de masse est également très importante et nous permet d'affirmer la masse molaire attendue. Grâce à l'amas isotopique, on peut pratiquement affirmer que la formule brute proposée est correcte, grâce notamment aux isotopes du palladium (et du chlore pour les complexes de PdCl_2), voir l'exemple sur la Figure II-10 :

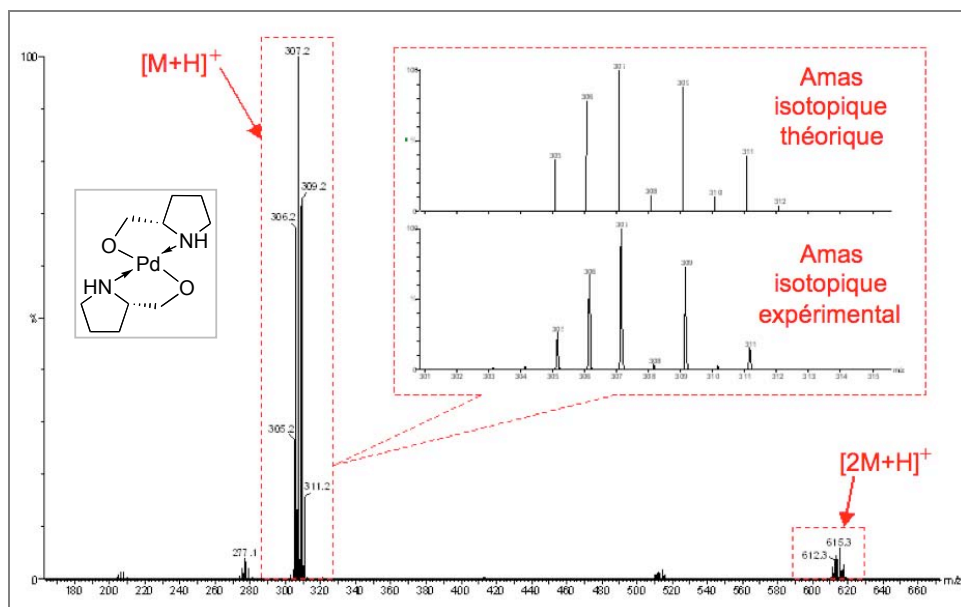


Figure II-10 : Utilisation de l'amas isotopique pour confirmer une formule brute – exemple du Pd(prolinolate)₂

L'analyse en basse résolution donne aussi d'importantes informations. On observe fréquemment un ou deux pics de décomposition correspondant à une perte d'une et/ou deux molécules de HCl lors de l'analyse des complexes chlorés, et de AcOH lors de l'analyse des complexes acétylés. C'est donc un indice de plus sur la structure. Ci-dessous (Figure II-11), un schéma représentant un spectre basse résolution du complexe PdCl₂(prolinol)₂ :

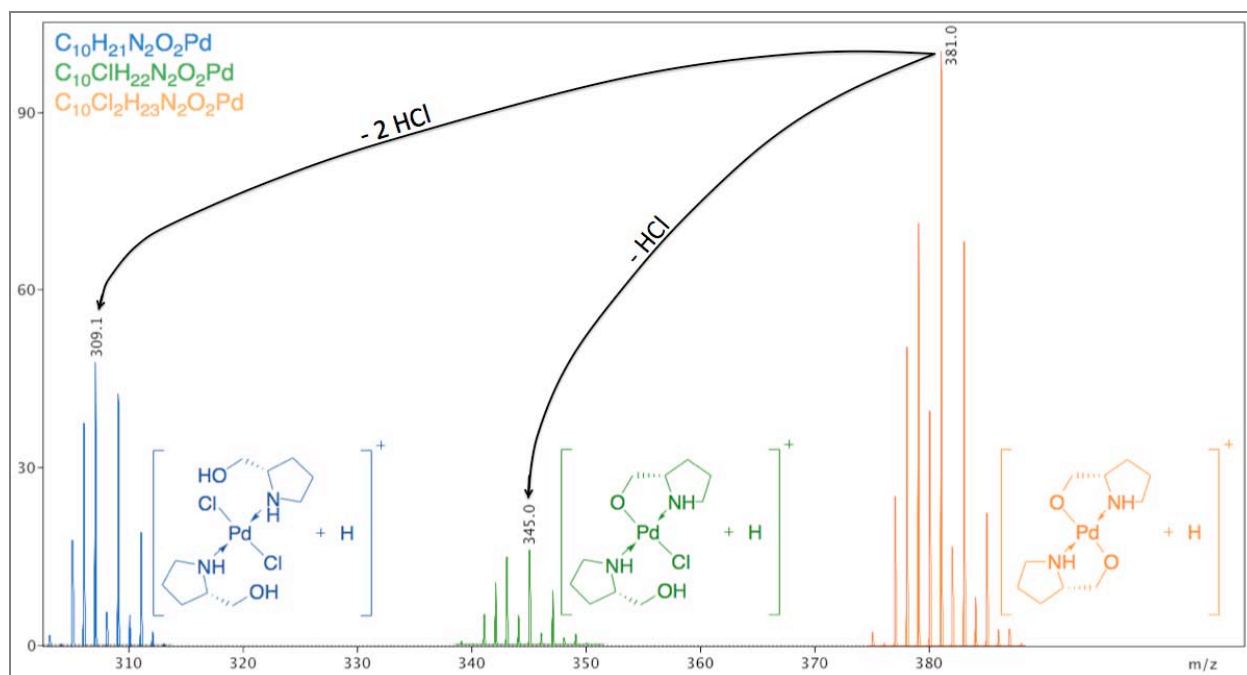


Figure II-11 : Exemple de perte de HCl lors d'une analyse MS

II.B.3.e. Spectrométrie par diffraction des rayons X

Comme cela a été évoqué précédemment, il est parfois possible d'obtenir des monocristaux analysables par diffraction des rayons X. Nous avons ainsi réussi à déterminer la structure de deux complexes de type PdCl_2L_2 . Les structures et les résultats de ces analyses seront présentés dans le paragraphe suivant après la synthèse de ces complexes.

II.B.4. Synthèse des complexes PdCl_2 /aminoalcools commerciaux

Les aminoalcools utilisés sont dérivés d'acides aminés naturels (L-valinol, L-isoleucinol, L-prolinol) ou sont des aminoalcools neurotransmetteurs de type (-)-éphédrine ou (-)-noréphédrine. Ils peuvent jouer le rôle de modèle notamment en ce qui concerne le prolinol pour envisager, par la suite, la complexation d'iminosucres C-glycosides.

Les synthèses des complexes suivants : (*SP*-4-1)-bis[(1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol- κ *N*]-dichloro-palladium(II) (**II.9**), (*SP*-4-1)-bis[(1*R*,2*S*)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol- κ *N*]-dichloro-palladium(II) (**II.10**), (*SP*-4-1)-bis[(*S*)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol- κ *N*]-dichloro-palladium(II) (**II.1**), (*SP*-4-1)-bis[(2*S*)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol- κ *N*]-dichloro-palladium(II) (**II.11**), (*SP*-4-1)-bis[L-prolinol- κ *N*]-dichloro-palladium(II) (**II.12**) ont été réalisées comme décrit au paragraphe II.B.1 à partir des différents ligands aminoalcools ; les rendements sont indiqués ci-dessous (Tableau II-1):

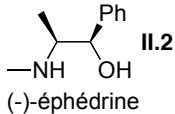
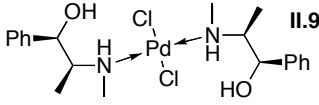
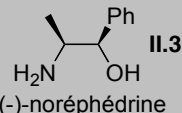
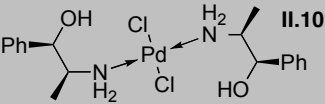
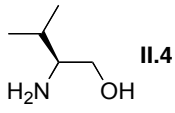
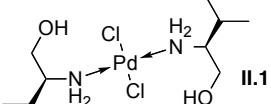
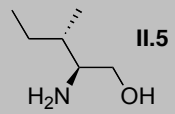
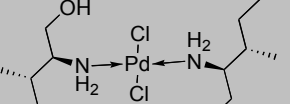
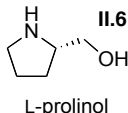
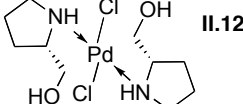
Ligands	Complexes	Rendements (%)
 II.2 (-)-éphédrine	 II.9	96 ⁶⁷
 II.3 (-)-noréphédrine	 II.10	97
 II.4 L-valinol	 II.1	89
 II.5 L-isoleucinol	 II.11	82
 II.6 L-prolinol	 II.12	99

Tableau II-1 : Synthèse des complexes de type PdCl₂(aminoalcool)₂

On constate que les différents complexes sont obtenus avec de très bons rendements même pour le L-valinol qui n'avait donné qu'un rendement de 67% lors des premiers essais.⁶⁸

Pour deux de ces complexes, des monocristaux ont été obtenus et ont été analysés par diffraction des rayons X. La structure du complexe PdCl₂(noréphédrine)₂ (II.10) est représentée ci-dessous (Figure II-12) :

⁶⁷ a) S. Bouquillon, A. du Moulinet d'Hardemare, M. T. Averbuch-Pouchot, F. Hénin, J. Muzart, A. Durif *Acta. Cryst.* **1999**, C55, 2028-2030.

b) S. Bouquillon, S. Humbel, U. Létinois-Halbes, F. Hénin, J. Muzart *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 687, 377-383.

⁶⁸ F. Accadbled, B. Tinant, E. Hénon, D. Carrez, A. Croisy, S. Bouquillon *Dalton Trans.* **2010**, 39(38), 8982-8993.

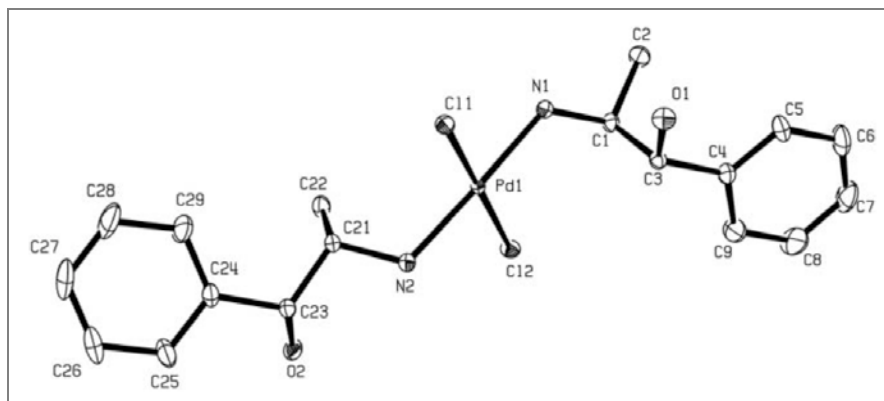


Figure II-12 : ORTEP du complexe $\text{PdCl}_2((-)\text{-noréphédrine})_2$ (II.10) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %. (Les atomes d'hydrogène sont omis par souci de clarté)

On observe de façon tout à fait classique un complexe de palladium à géométrie plan-carré avec une configuration *trans* autour du métal. On peut constater sur la figure suivante (Figure II-13), que l'empilement des complexes se fait grâce aux liaisons hydrogène et aux interactions π - π :

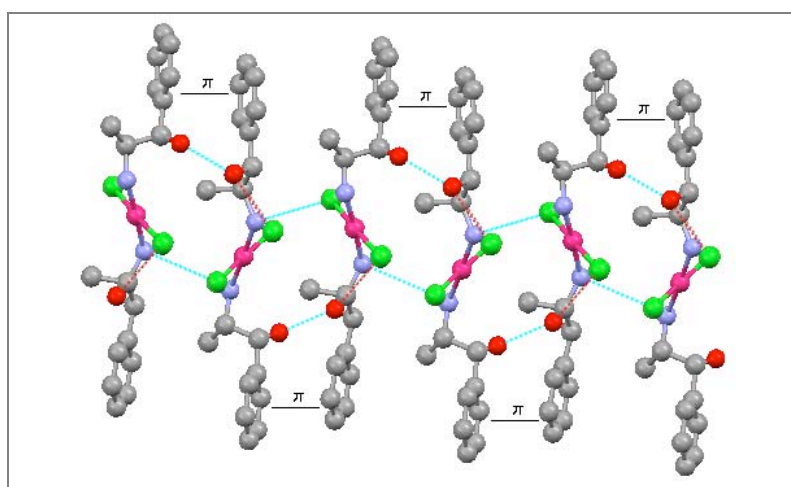


Figure II-13 : Empilement du complexe $\text{PdCl}_2(\text{noréphédrine})_2$ (II.10) (les hydrogènes sont omis par souci de clarté)

La deuxième structure obtenue est celle du complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-Prolinol})_2$ (II.12), celle-ci est représentée ci-dessous (Figure II-14) :

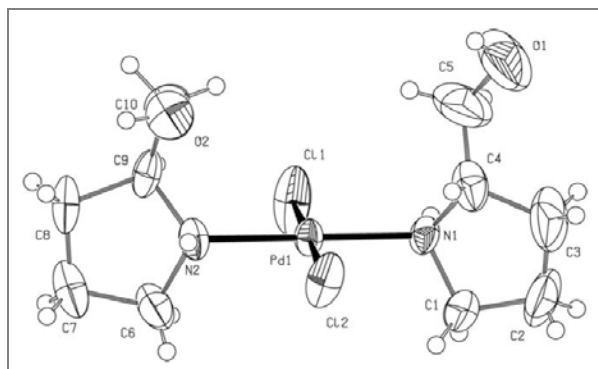


Figure II-14 : ORTEP du complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-prolinol})_2$ (II.12) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %.

On observe là également un complexe de palladium à géométrie plan-carré avec une configuration *trans* autour du métal.

L'empilement des complexes se fait grâce aux liaisons hydrogène mais on peut également observer sur la figure ci-dessous (Figure II-15) que l'empilement selon l'axe "c" se fait grâce aux liaisons hydrogène et aux liaisons de type Van der Waals :

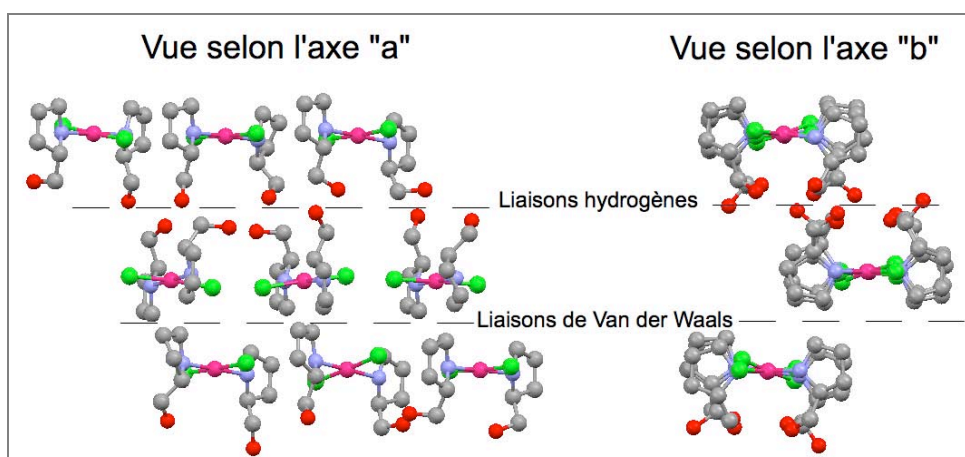


Figure II-15 : Empilement du complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-prolinol})_2$ (II.12) (les hydrogènes sont omis par souci de clarté)

Si on compare les deux structures, on constate que les longueurs de liaisons sont similaires d'un complexe à l'autre (Tableau II-2) :

Complexe	Longueur de la liaison Pd-N	Longueur de la liaison Pd-Cl
$\text{PdCl}_2(\text{norephédrine})_2$ (II.10)	2,046 Å	2,300 Å
$\text{PdCl}_2(\text{prolinol})_2$ (II.12)	2,051 Å	2,300 Å

Tableau II-2 : Longueurs de liaisons Pd-N et Pd-Cl dans les complexes (II.10) et (II.12)

Seul un complexe, dans la partie asymétrique de la maille, peut être observé dans le cas du complexe $\text{PdCl}_2(\text{Noréphédrine})_2$ (**II.10**). Dans le cas de ce complexe, les deux groupements OH, les deux atomes de chlore et l'un des deux atomes d'azote, sont impliqués dans un réseau de liaisons hydrogène parallèle au plan (a,b) , ce qui explique la valeur importante du paramètre c .

La partie asymétrique de la maille du complexe $\text{PdCl}_2(\text{L-prolinol})_2$ (**II.12**) est plus compliquée. Elle contient trois complexes indépendants qui diffèrent par l'orientation du bras latéral de l'aminoalcool. En effet, les angles dièdres N-C-C-O sur chacune de ces entités sont :

- 177 et -49°
- -64 et 73°
- 64 et 180°

Les formes des hétérocycles sur ces différentes formes varient aussi mais dans chaque forme on observe un réseau de liaisons hydrogène impliquant les six OH et les six chlores.

II.B.5. Synthèse des complexes PdCl_2 /iminosucres

Avant de pouvoir accéder aux complexes palladiés, il faut d'abord synthétiser ces iminosucres. Selon, le type d'iminosucres (O-glycosides, C-glycosides, N-glycosides), leur taille (cycle à 5 ou cycle à 6) et leurs substituants, différentes voies d'accès sont décrites dans la littérature.

II.B.5.a. Généralités sur la synthèse des iminosucres C-glycosides

L'utilisation des iminosucres dans une grande partie des domaines de la thérapeutique, est actuellement en pleine expansion. Pour faire avancer ces recherches, beaucoup d'équipes de recherche ont travaillé sur la synthèse de ces iminosucres et notamment les iminosucres C-glycosides en raison de leur stabilité.

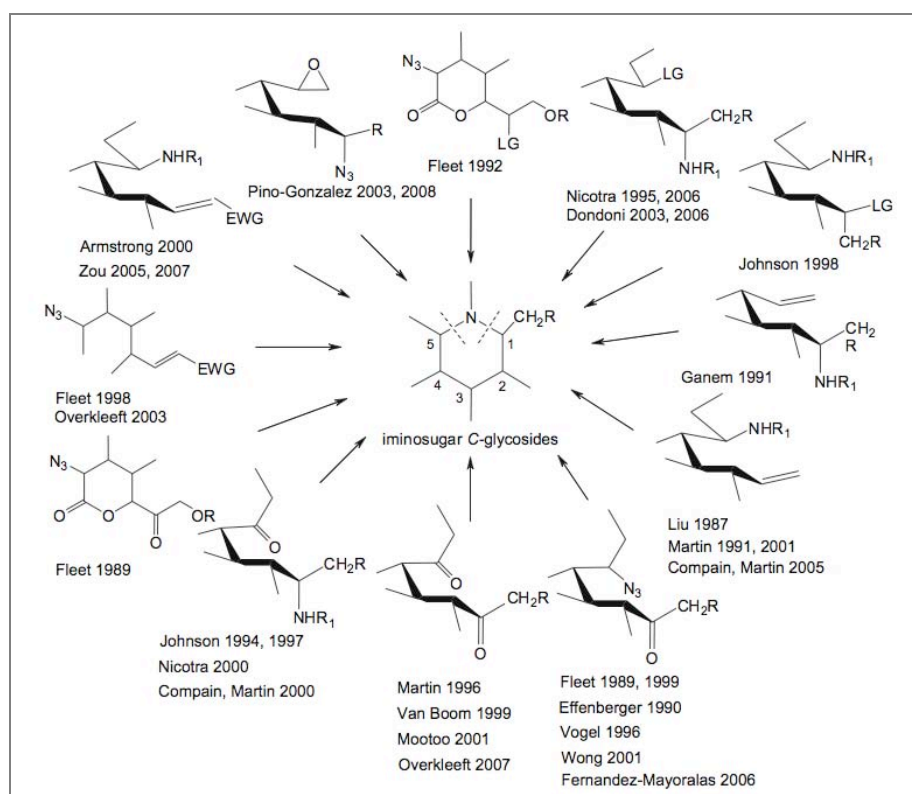
Philippe Compain a notamment décrit les différentes voies d'accès dans une revue publié en 2009⁶⁹. Les synthèses peuvent être regroupées en deux grands types de réactions :

⁶⁹ P. Compain, V. Chagnault, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 672-711.

- Les cyclisations intramoléculaires
 - o en série pipéridine (Schéma II-3)
 - o en série pyrrolidine (Schéma II-4)
- La formation de la liaison glycosidique :
 - o en série pipéridine (Schéma II-5)
 - o en série pyrrolidine (Schéma II-6)

Nous allons les détailler en montrant les principaux résultats de la littérature.

II.B.5.a.i. Les cyclisations intramoléculaires



**Schéma II-3 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides par cyclisation intramoléculaire en série
pipéridine⁶⁹**

Sur le schéma ci-dessus (Schéma II-3), on constate que la majeure partie des synthèses par cyclisation intramoléculaire en série pipéridine a été développée au cours des 20 dernières années. Le mécanisme est, d'une manière très générale, toujours le même, l'atome d'azote de l'amine ou de l'azoture vient former une liaison avec l'atome de carbone appauvri en électron.

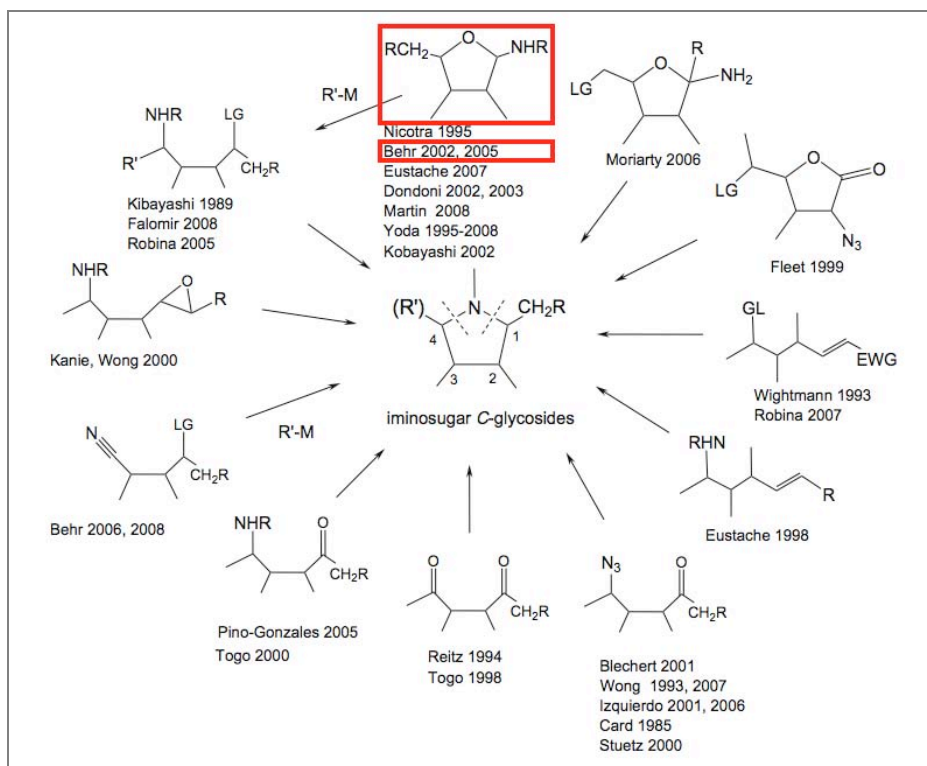


Schéma II-4 : Synthèse d'iminosucre C-glycosides par cyclisation intramoléculaire en série pyrrolidine⁶⁹

Il en est de même pour la série pyrrolidine, pour laquelle les composés formés comportent un carbone de moins.

Notons sur le schéma ci-dessus (Schéma II-4) un des modes de synthèse employé au cours de ce travail.⁷⁰

⁷⁰ a) J.-B. Behr, A. Erard, G. Guillermin, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1256-1262.

b) I. Gautier-Lefebvre, J.-B. Behr, G. Guillermin, M. Muzard *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1255-1261.

II.B.5.a.ii. Formation de la liaison glycosidique La synthèse d'iminosucre C-glycosides par formation d'une liaison glycosidique se fait également en séries pipéridine (Schéma II-5) et pyrrolydine (Schéma II-6).

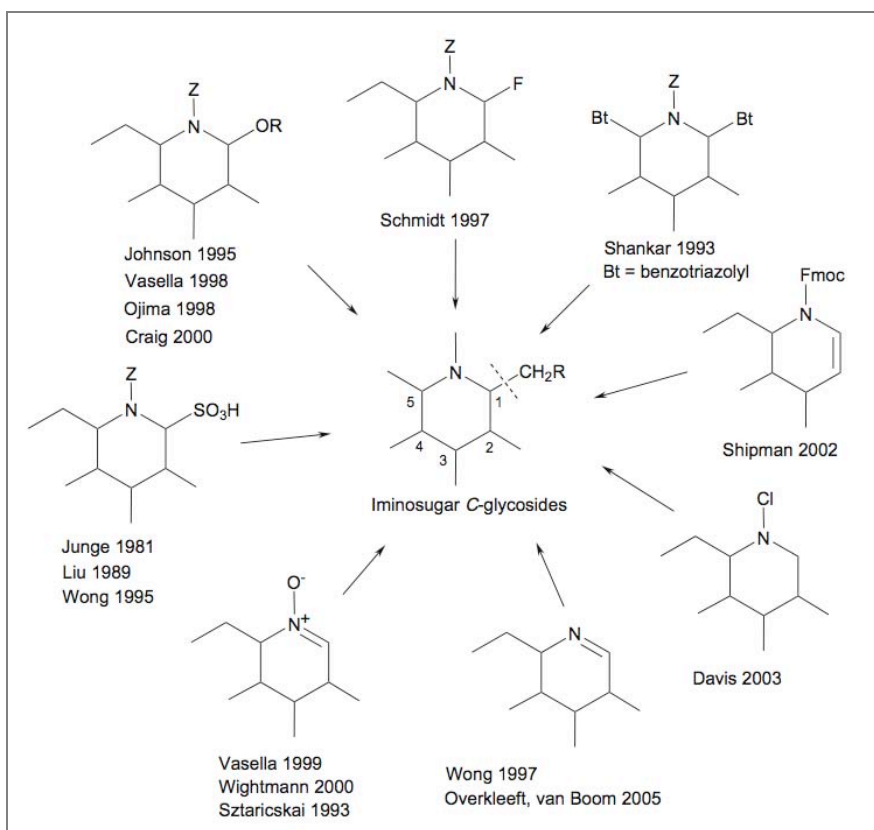


Schéma II-5 : Synthèse d'iminosucre C-glycosides par formation de la liaison glycosidique en série pipéridine⁶⁹

Ce type de synthèse, où le cycle azoté est déjà formé, est un peu plus ancien, puisque déjà développé depuis 1980. En série pipéridine, le cycle étant formé, la liaison glycosidique est créée par formation d'une liaison entre un carbone riche en électrons et le futur carbone anomérique déficient en électrons.

On constate ci-dessous que les synthèses en série pyrrolidine ont également été développées ces dernières années, avec un nombre grandissant de publications depuis 2006.

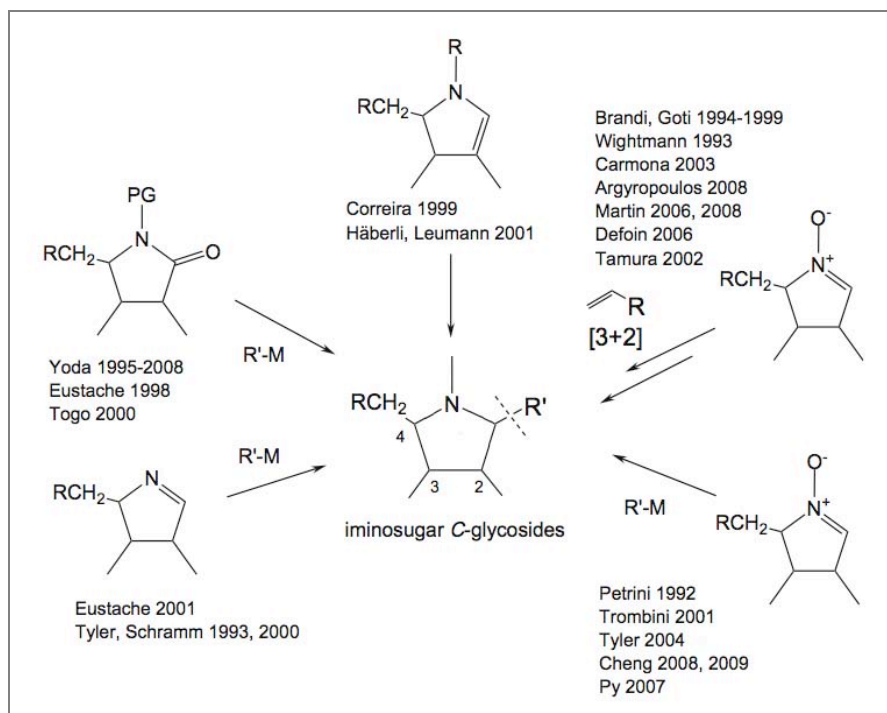


Schéma II-6 : Synthèse d'iminosucres C-glycosides par formation de la liaison glycosidique en série pyrrolidine⁶⁹

Ainsi, si on veut obtenir un iminosucre en particulier, il suffit de rechercher parmi ces voies de synthèse, la ou les plus efficaces. Notons que certaines de ces voies d'accès utilisent comme produits de départ des sucres ou des molécules naturelles qui sont issues parfois des ressources renouvelables afin de diminuer le coup de revient des produits finaux ainsi que le bilan carbone.

II.B.5.b. Synthèse et complexation du (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine (**I.7**)

II.B.5.b.i. Schéma général de synthèse du ligand

Pour préparer le composé (**II.17**), nous avons utilisé la synthèse développée par Masaki⁶³ et ses collaborateurs en 1992 (Schéma II-7) :

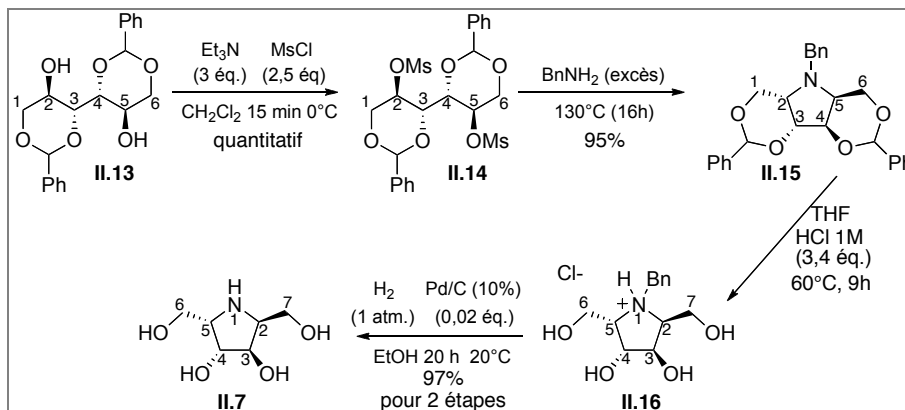


Schéma II-7 : Synthèse générale de l'iminosucre (II.7)

Comme décrit par Masaki, nous avons obtenu l'iminosucre (II.7) avec un rendement global de 92 % à partir du 1,3:4,6-di-O-benzylidène-D-mannitol (II.13). Les différentes étapes sont décrites ci-dessous.

II.B.5.b.ii. Synthèse du 1,3:4,6-di-O-benzylidène-2,5-di-O-mésyl-D-mannitol (II.14)

Le composé (II.14) est préparé par méthylation du benzylidène-mannitol en présence d'un excès de base et de chlorure de méthyle dans le dichlorométhane en seulement 15 minutes et de manière quantitative (Schéma II-8) :

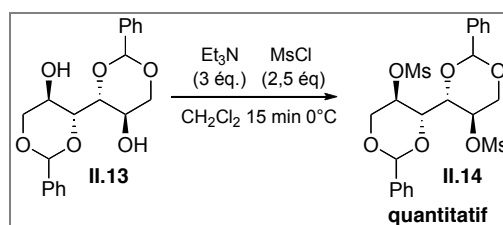


Schéma II-8 : Synthèse du composé (II.14)

II.B.5.b.iii. Synthèse du N-benzyl-(1,3:4,6)-di-O-benzylidène-2,5-didéoxy-2,5-imino-L-iditol (II.15)

La seconde étape consiste à former le cycle azoté constituant la base de l'iminosucre ; c'est une étape importante qui est en fait une double S_N2 en présence de benzylamine (Schéma II-9) :

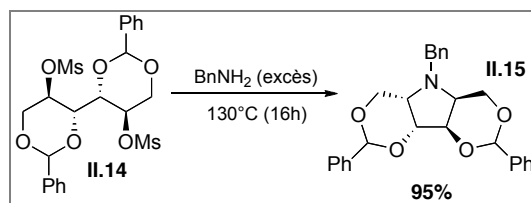


Schéma II-9 : Synthèse du composé (II.15)

Cette double S_N2 entraîne une inversion des configurations des carbones 2 et 5 (Schéma II-10) :

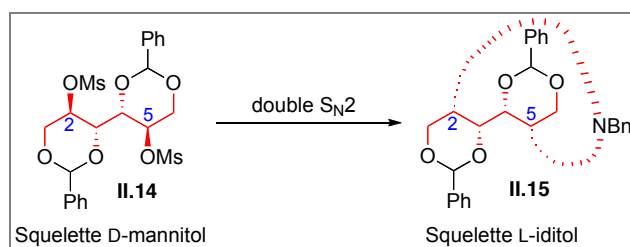


Schéma II-10 : Inversion des configurations des carbones 2 et 5

II.B.5.b.iv. Synthèse du chlorure de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidinium (II.16)

Cette étape est la première étape de déprotection de l'iminosucre protégé (II.15). Il s'agit d'une désacétalisation produite par hydrolyse acide (Schéma II-11) ce qui conduit au composé (II.16) sous forme d'ion ammonium (celui-ci n'étant pas purifié)

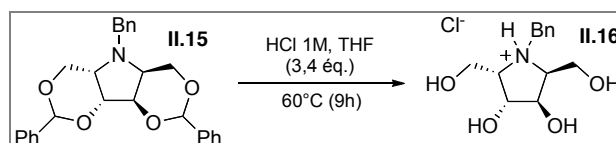


Schéma II-11 : Synthèse du composé (II.16)

II.B.5.b.v. Synthèse du (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-benzyl-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine (II.18)

Le composé précédent est transformé en son analogue basique par traitement sur résine H^+ (Schéma II-12). Cet iminosucre benzylé peut aussi servir de substrat pour la catalyse ou comme ligand du palladium ou du platine.

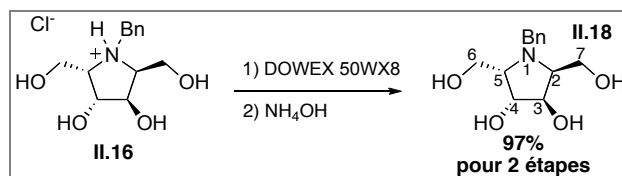


Schéma II-12 : Synthèse de l'iminosucre (II.18)

II.B.5.b.vi. Synthèse du (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine (II.7)

Si l'on veut obtenir l'iminosucre totalement déprotégé (composé (II.7)), il faut procéder à la débenzylation du composé (II.18). Or il est établi que la déprotection des groupements *N*-benzyles est plus difficile que la déprotection d'analogues *O*-benzyles et nécessite l'utilisation d'un autoclave sous forte pression de dihydrogène ou l'utilisation de conditions acides.⁷¹ Il est donc préférable de débenzyler le composé sous forme d'ammonium (II.16) préparé à l'étape précédente (Schéma II-13) :

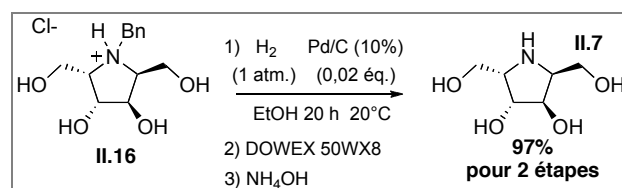


Schéma II-13 : Synthèse de l'iminosucre totalement déprotégé (II.7)

L'iminosucre II.7 est obtenu au final avec un très bon rendement global de 92 %.

II.B.5.b.vii. Synthèse du (SP-4-1)-bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine-κ*N*]-dichloro-palladium(II) (II.19)

La réaction générale de complexation de cet iminosucre est représentée ci-dessous (Schéma II-14) :

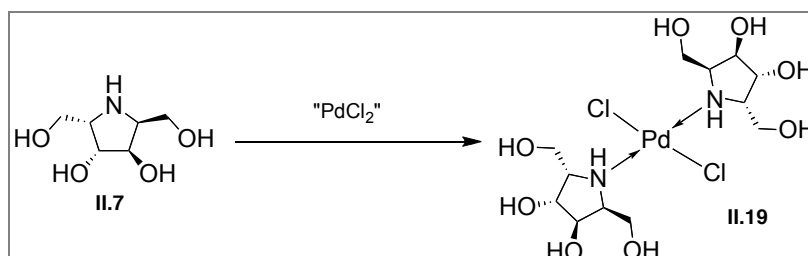


Schéma II-14 : Schéma de complexation du PdCl₂ par l'iminosucre l'iminosucre (II.7)

⁷¹ C. Cheng, J. Sun, L. Xing, J. Xu, X. Wang, Y. Hu *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5671-5674.

Cette réaction ne peut malheureusement pas être réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment avec les aminoalcools. En effet, le chlorure de palladium et l'iminosucre étant insolubles dans le dichlorométhane, ceux-ci ne peuvent réagir facilement. Nous avons alors deux solutions possibles :

- Changer de solvant afin de solubiliser l'iminosucre : les solvants de choix étant plutôt l'éthanol ou le méthanol, cette solution est exclue du fait de la présence de Pd(II) et d'une base, système classique conduisant à du Pd(0) en présence de solvants protiques.

- Utiliser une source de palladium plus soluble dans différents solvants organiques : c'est la solution que nous avons choisie.

Deux sources de palladium pouvaient alors être utilisées : $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ⁷² et $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$.⁷³ Ceux-ci sont synthétisés par chauffage à reflux de PdCl_2 , dans l'acétonitrile pour le premier et dans le benzonitrile pour le deuxième, pendant 4h. Le complexe avec le benzonitrile a été choisi arbitrairement pour la synthèse du complexe (II.19) (Schéma II-15).

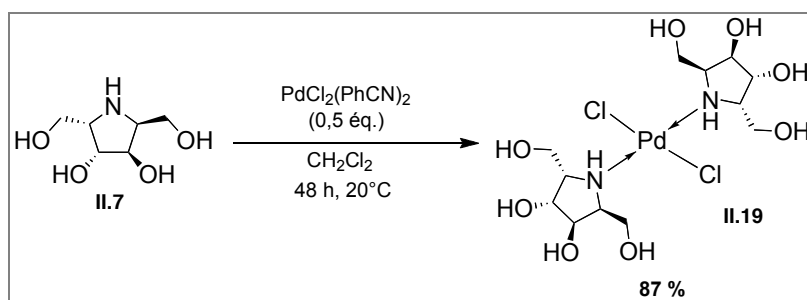


Schéma II-15 : Synthèse du complexe (II.19)

L'iminosucre n'étant pas soluble dans CH_2Cl_2 , la réaction de complexation est moins rapide qu'avec les aminoalcools, ce qui explique les 48 heures de réaction. Tout comme pour les complexes d'aminoalcool, il est impossible de suivre la réaction par CCM. Néanmoins, le changement de couleur de la solution (passage d'une solution bordeaux à une solution incolore), montre la fin de la réaction (consommation totale du $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$).

⁷² R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis: Best Synthetic Methods*. Academic Press, New York, **1985**.

⁷³ E. Szlyk, M. Barwiołek *Thermochimica Acta* **2009**, 495, 85-89.

Le complexe est obtenu avec un rendement de 87 %. Il a pu être caractérisé par RMN dans le DMSO- d_6 mais malheureusement, ce composé se révèle très instable à l'air et forme instantanément un liquide noir. Le complexe (**II.19**) a pu être identifié en HRMS où on a pu observer l'amas isotopique mais également les deux amas correspondant à la perte successive de deux molécules de HCl comme dans le cas des aminoalcools (Figure II-11 page 57). Les autres techniques de caractérisation sont restées sans succès en raison de la dégradation instantanée du complexe. Celui-ci peut néanmoins être conservé quelques semaines en solution dans le DMSO à température ambiante, plusieurs mois dans le DMSO à -18°C ou sous forme solide dans un récipient sous argon.

II.B.5.c. Synthèse et complexation du ((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanol (**II.8**)

II.B.5.c.i. Schéma général de synthèse du ligand

Cette synthèse du composé (**II.29**) (Schéma II-16) s'est inspirée de celle décrite par le Dr. J.-B. Behr⁷⁰ en 2002 pour l'iminosucre sélectivement protégé par des groupements benzyle.

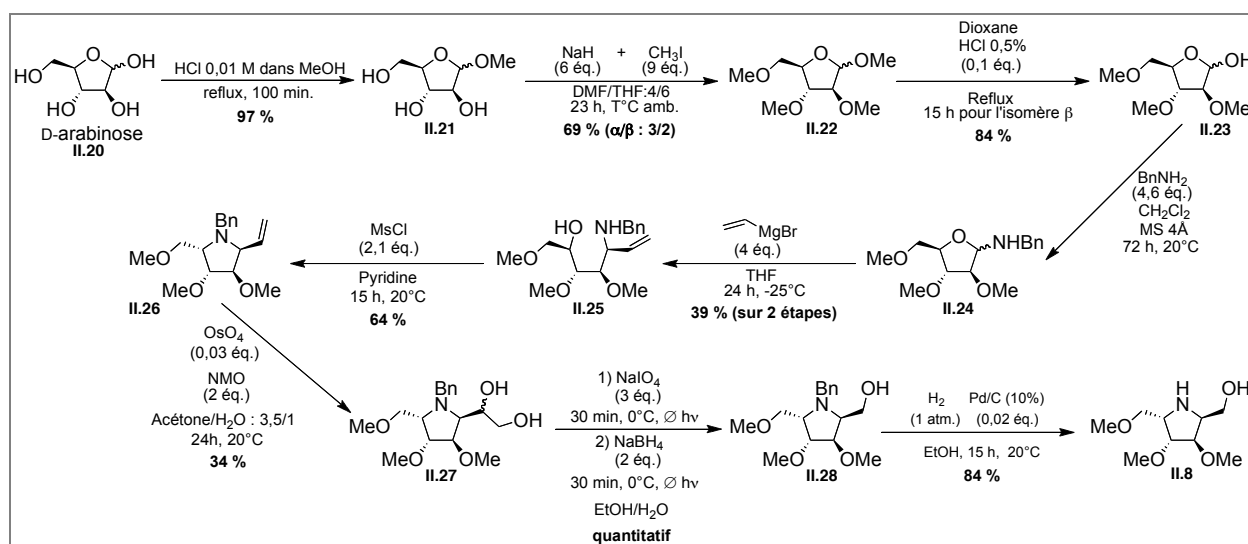


Schéma II-16 : Synthèse générale de l'iminosucre (**II.8**)

Les différentes étapes sont décrites ci-dessous :

II.B.5.c.ii. Synthèse du méthyl-D-arabinofuranoside (II.21)

La protection de la position anomérique (glycosylation) du D-arabinose (II.20) est réalisée classiquement par méthylation en présence d'acide chlorhydrique dans le méthanol anhydre (Schéma II-17) :

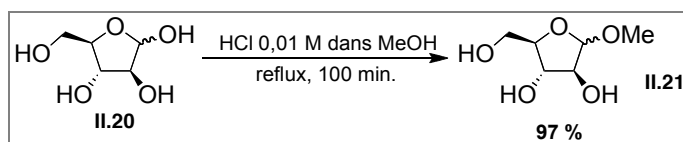


Schéma II-17 : Synthèse du composé (II.21)

Sur le schéma ci-dessus n'est représenté que la forme furanique. En effet, une fois la position anomérique méthylée, le produit formé est stable et il n'y a plus d'équilibre possible. Lors de cette réaction, nous obtenons le méthyl-D-arabinoside (II.21) sous deux formes : le méthyl- α -D-arabinofuranoside (II.21 α) et le méthyl- β -D-arabinofuranoside (II.21 β) les proportions (α/β : 3/2) (déterminées par RMN ^1H).

II.B.5.c.iii. Synthèse du méthyl-2,3,5-tri-O-méthyl-D-arabinofuranoside (II.22)

Lors de cette étape, nous avons cherché à méthyler toutes les autres positions (Schéma II-18).

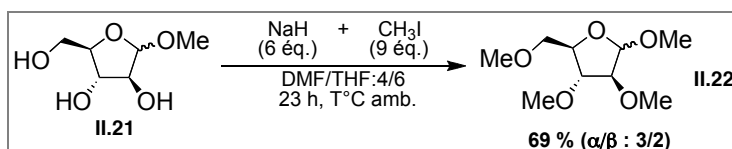


Schéma II-18 : Synthèse du composé (II.22)

Cette réaction s'effectue en deux temps. On forme d'abord les alcoolates de sodium en présence de NaH qui réagissent ensuite avec l'iodométhane pour former le composé désiré (II.22). Cette seconde partie est réalisée avec beaucoup de précautions (surtout un contrôle régulier de la température) car l'iodométhane est toxique en raison de son pouvoir alkylant. En effet, la réaction de méthylation est exothermique et l'iodure de méthyle devient gazeux à partir de 42,5°C (température qui peut-être atteinte par endroit même avec une agitation vigoureuse et un refroidissement par bain à 0°C).

II.B.5.c.iv. Synthèse du 2,3,5-tri-O-méthyl-D-arabinose (II.23)

Cette étape de déprotection de la position anomérique du composé (II.22) (hydrolyse acide) correspond à la réaction inverse de la première étape décrite page 72 (Schéma II-17). Cette hydrolyse est réalisée comme suit (Schéma II-19) :

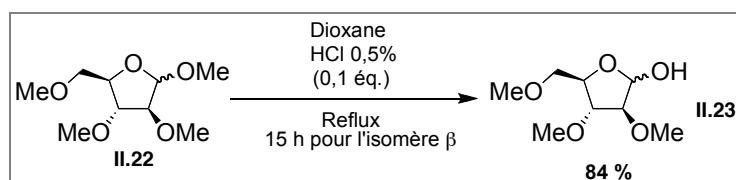


Schéma II-19 : Synthèse du composé (II.23)

Pour cette étape, il est assez difficile d'obtenir de bons rendements, les cinétiques d'hydrolyse des deux anomères étant différentes. Il faut en effet 15h à reflux du dioxane pour hydrolyser l'isomère β (Tableau II-3-a) alors qu'après 4 jours, l'isomère α n'est pas totalement converti (Tableau II-3-b). Si malheureusement on laisse la réaction trop longtemps, on commence à observer des produits de dégradation. Il faut donc trouver un compromis entre avancement et dégradation.

Ainsi, après trois jours, on peut obtenir un rendement de 70%. Si on chromatographie le mélange obtenu sur colonne et que l'on relance la réaction avec l'isomère α et ceci deux fois, on peut obtenir environ 90 % de conversion et un rendement de 84% (tous les deux mesurés par pesée après purification) (Schéma II-20 et Tableau II-3-c).

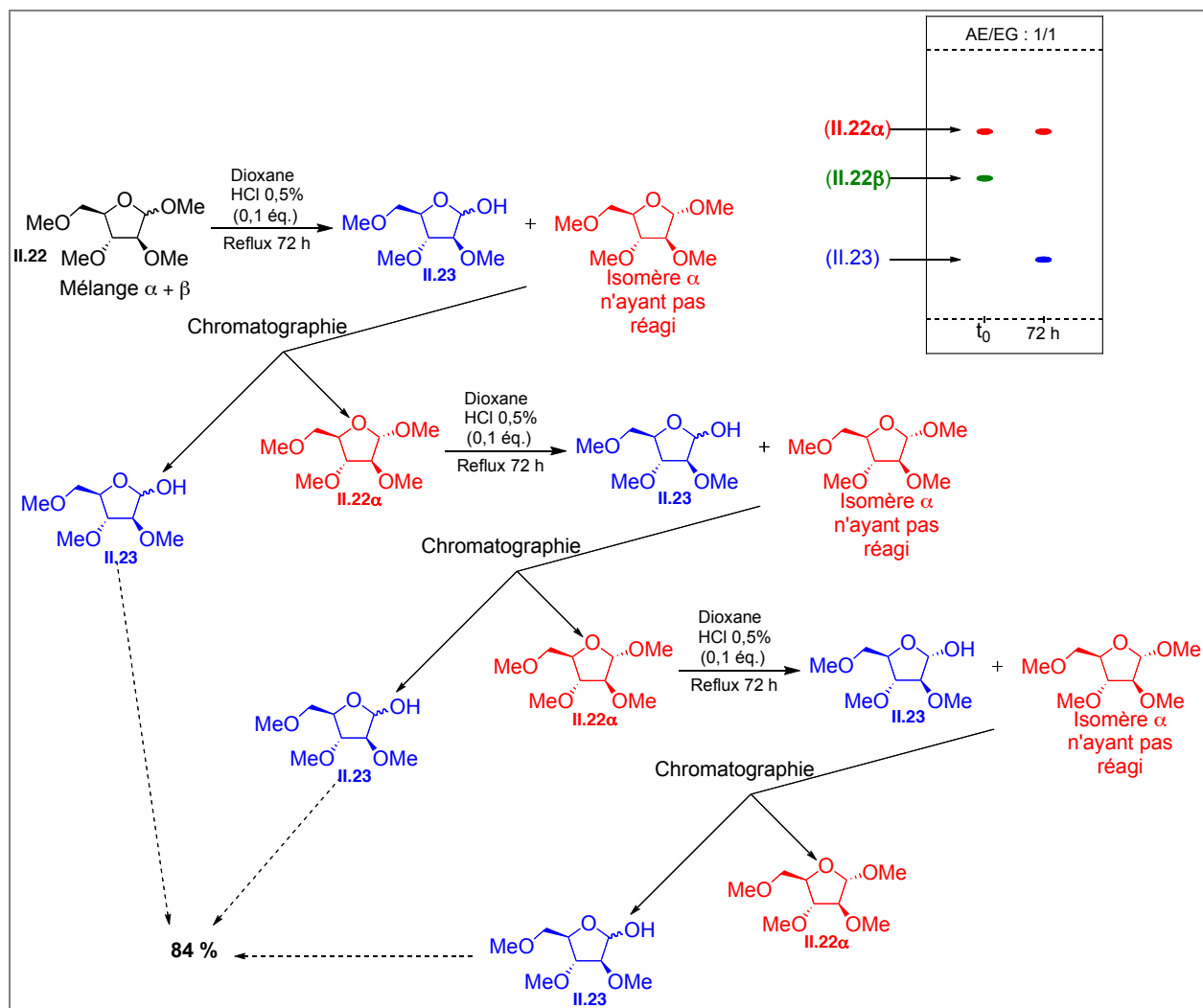


Schéma II-20 : Optimisation du rendement de synthèse du composé (II.23)

Toutes ces manipulations permettent d'avoir un bon rendement mais nécessitent d'y consacrer un temps beaucoup trop long. L'automatisation de la chromatographie sur gel de silice (spot flash ARMEN avec une silice Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm)) a permis de diviser par deux environ les temps de purification.

Une autre solution consisterait à augmenter la vitesse de réaction en utilisant plus d'acide (Tableau II-3-d) ou un autre acide plus fort (Tableau II-3-e) avec par contre le risque d'accélérer la dégradation.

Une autre façon d'optimiser les synthèses serait d'ajouter une étape supplémentaire permettant d'avoir deux réactions rapides plutôt qu'une réaction lente. On pourrait ainsi choisir un groupement protecteur plus labile de type acétyle par exemple (Tableau II-3-f).

N°	Expérience	Tps (h)	Conv (%)	Rdt (%)	Remarques
a		15	60	58	Seul l'isomère β a réagi
b		96	74	70	Compromis entre conversion et dégradation
c		3x 72	90	84	Purification automatique pour gagner du temps
d					à envisager
e					à envisager
f					à envisager

Tableau II-3 : Etape de déprotection de l'hydroxyle anomérique du composé (II.22)

Remarque : Les taux de conversion et les rendements présents dans le tableau ci-dessus ont été déterminés par pesée après purification.

II.B.5.c.v. Synthèse du *N*-benzyl-2,3,5-tri-*O*-méthyl-D-arabinofuranosylamine (II.24)

Cette étape sert à introduire l'azote du futur iminosucre. En apparence, cela correspond à une substitution de $(\text{OH})^-$ par $(\text{NHBn})^-$.

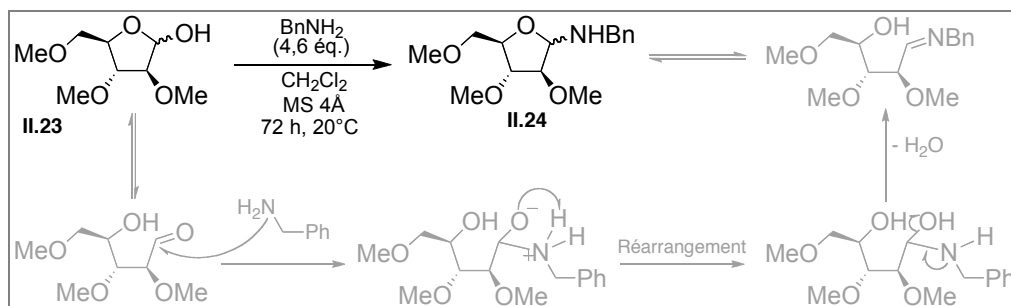


Schéma II-21 : Synthèse du composé (II.24)

L'atome d'azote de la benzylamine attaque en fait le carbone de l'aldéhyde du sucre (forme ouverte), puis l'oxygène récupère les deux hydrogènes présents sur l'azote pour libérer de l'eau (d'où l'utilisation de tamis moléculaire).

Le produit étant hydrolysable (libération du sucre méthylé (II.23)), nous ne pouvons pas purifier le produit (hydrolyse partielle sur gel de silice). Il faut simplement s'assurer par RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ que la réaction est terminée puis éliminer l'excès de benzylamine ce qui peut parfois prendre 10 jours sous vide (T_{eb} à 1 atm. = 183°C). Cette étape a donc également dû être optimisée. Nous obtenions parfois en fin de réaction un précipité blanc qui après analyse s'est avéré être du chlorure de benzylammonium, le HCl provenant du dichlorométhane distillé sur CaH_2 . Nous avons alors tenté d'ajouter en fin de réaction, la quantité de HCl nécessaire à la protonation de toute la benzylamine en excès afin d'éliminer un sel de benzylamine par filtration (Schéma II-22) mais le produit n'a jamais pu être isolé de façon pure.

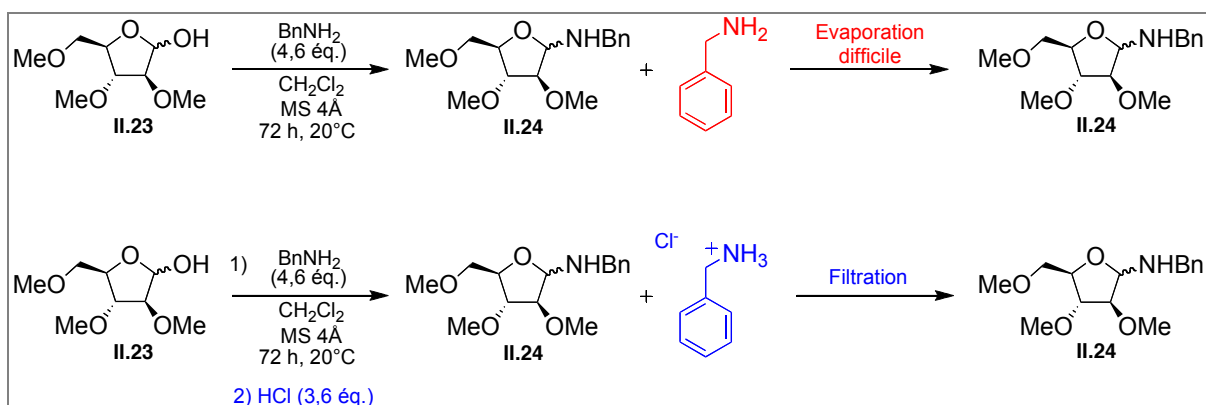


Schéma II-22 : Elimination de la benzylamine en fin de réaction

II.B.5.c.vi. Synthèse du (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)- 5-(benzylamino)-1,3,4-triméthoxyhept-6-en-2-ol (II.25)

Cette étape permet de former la future liaison C-glycosidique. Si l'on regarde la fin de la synthèse, on constate que la dernière étape est la déprotection de l'amine par hydrogénation au palladium. Nous avons donc tenté de former la liaison glycosidique avec un groupement dont l'alcool serait protégé par un benzyle afin de diminuer le nombre d'étapes (Schéma II-23) :

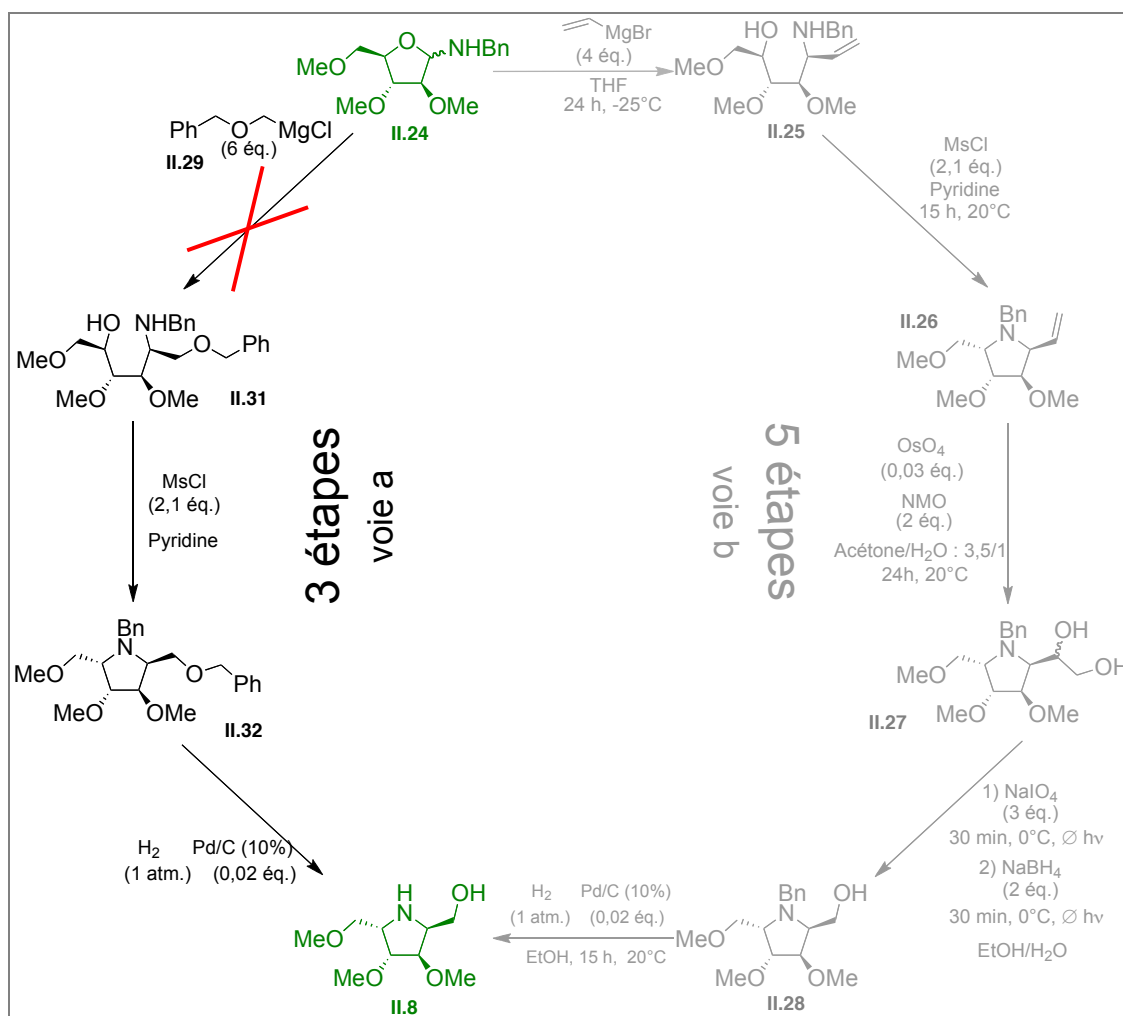
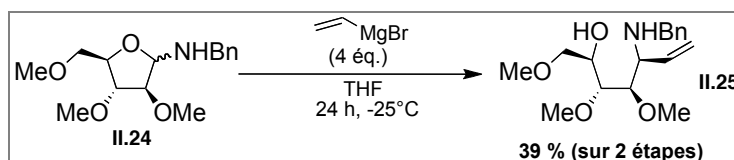


Schéma II-23 : Synthèse envisagée au départ (voie a) puis abandonnée au profit de la voie b

Malheureusement le chlorométhoxyméthyle-benzène ($\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$) commercial n'est pur qu'à 60% et la préparation du magnésien $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{MgCl}$ (II.29) est très difficile. Le magnésien est formé en trop petite quantité et le brut réactionnel contient trop

de produits non séparables par chromatographie sur gel de silice et encore une grande quantité de produit de départ (>60%).

Cette réaction a donc été abandonnée et nous nous sommes dirigés vers la voie b et donc l'utilisation du bromure de vinyl magnésium plus classique (Schéma II-24).



Nous avons dans un premier temps obtenu des rendements faibles et cherché alors à optimiser cette réaction par différentes méthodes.

Nous nous sommes tout d'abord placés à reflux du THF et l'analyse par RMN du brut réactionnel a révélé une réaction beaucoup plus propre.

Le bromure de vinyl magnésium étant assez courant, il peut être synthétisé au laboratoire. Ayant eu des rendements faibles avec le magnésien commercial, nous avons tenté de le synthétiser *in situ*. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau II-4) :

N°	Formation du magnésien	Solvant de réaction	Rendement
a	$\text{CH}_2=\text{CHBr} + \text{Mg} \xrightarrow{\text{Et}_2\text{O}} \text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	Et_2O	28 %
b	$\text{CH}_2=\text{CHBr} + \text{Mg} \xrightarrow{\text{THF}} \text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	THF	37 %
c	Commercial (1 g.L ⁻¹ dans le THF)	Et_2O	28 %
d	Commercial (1 g.L ⁻¹ dans le THF)	THF	39 %

Tableau II-4 : Influence de la source du magnésien et du solvant de réaction sur la synthèse du composé (II.25)

(rendements pour deux étapes : ajout de la benzylamine et du magnésien)

Les rendements de réaction ont toujours été meilleurs dans le THF en comparaison de ceux obtenus avec l'éther diéthylique comme solvant mais demeurent similaires, quelque soit l'origine du magnésien utilisé.

Nous avons ensuite fait varier les températures de réaction. Dans un premier temps, nous nous sommes placés à reflux du THF et l'analyse par RMN du brut réactionnel a révélé une réaction beaucoup plus sélective. Une analyse complète en RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ à une et deux dimensions a permis d'identifier l'unique produit qui n'était malheureusement pas le composé attendu mais l'aziridine décrite sur la Figure II-16 :

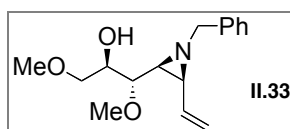


Figure II-16 : Produit secondaire de réaction de l'ajout du magnésien

Le mécanisme proposé pour la formation du composé (II.33) est le suivant : formation dans un premier temps du produit attendu (II.25), suivi d'une attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote pour donner l'aziridine (II.33) par cyclisation (Schéma II-25) :

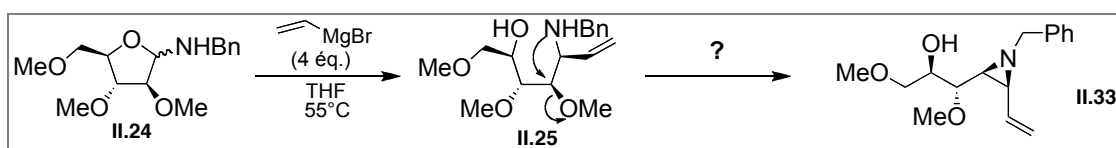


Schéma II-25 : Formation de l'aziridine II.33

Le mécanisme réel doit être plus complexe que celui représenté ci-dessus puisque même dans le THF, le groupement méthoxy n'est pas un très bon groupe partant. L'équipe du Dr. J.-B. Behr qui a réalisé cette expérience avec des benzyles comme groupements protecteurs (qui sont meilleurs groupes partants) n'a jamais observé la formation de l'aziridine. Notons que par ailleurs, Somfai et coll. avaient déjà observé la formation de ce type de composé à partir d'un aminoalcool par réaction de Mitsunobu.⁷⁴ Certes l'aziridine (II.33) est tout à fait intéressante car elle est à la fois fonctionnalisée et fonctionnalisable.⁷⁵

Si à 55°C, seule l'aziridine est obtenue, il nous est apparu logique de faire varier la température cette fois vers les basses températures jusqu'à -25°C (Tableau II-5-d) :

⁷⁴ U. M. Lindström, P. Somfai *Tet. Lett.* **1998**, 39, 7173-7176.

⁷⁵ K. S. A. Kumar, V. D. Chaudhari, D. D. Dhavale *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 703-711.

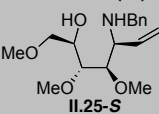
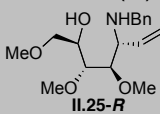
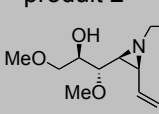
N°	Température	Effet	Rendement isomère (S)  II.25-S	Rendement isomère (R)  II.25-R	Rendement produit 2 ^{ndaire}  II.33
a	55°C	La réaction secondaire devient totale	0 %	0%	91 %
b	20°C	Nous n'avons que l'isomère (II.25-S) et beaucoup de produit secondaire	12 %	0 %	61 %
c	0°C	La quantité de produit secondaire est faible mais on forme de l'isomère (II.25-R)	23 %	<5 %	24 %
d	- 25°C	La quantité de produit 2 ^{ndaire} est très faible et la proportion d'isomère (II.25-R) augmente	39 %	15 %	< 5%

Tableau II-5 : Influence de la température sur la synthèse du composé (II.25)
(rendements pour deux étapes : ajout de la benzylamine et du magnésien)

On constate alors que plus la température diminue, moins on observe la formation de l'aziridine. En revanche, si on descend en dessous de 0°C, on commence à observer la formation de l'isomère (II.25-R).

Enfin, toutes les tentatives avec de "grandes" quantités de matières ont échoué et la réaction a donc été réalisée plusieurs fois à partir de 300 mg de produit de départ.

II.B.5.c.vii. Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-2-(méthoxyméthyl)-5-vinylpyrrolidine (II.26)

Cette étape correspond à la formation du cycle de l'iminosucre (Schéma II-26).

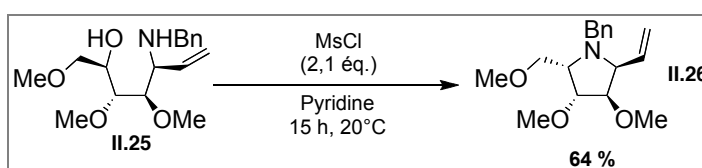


Schéma II-26 : Synthèse du composé (II.26)

Contrairement à la réaction secondaire observée lors de l'étape précédente, nous cherchons ici à former un cycle à 5 chaînons par méthylation de l'hydroxyle libre puis attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbone portant le groupe méthoxy. Cette réaction S_N2 , provoque une inversion de l'orientation du bras CH_2OMe qui dépend de la configuration du sucre de départ (dans notre cas celui-ci passe de l'avant à l'arrière du "sucre"). Les configurations des carbones asymétriques du composé **II.26** sont les configurations définitives de l'iminosucre (**II.8**). Trois d'entre elles dépendent du sucre de départ (dont une est inversée), la quatrième étant moins facile à contrôler, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent (Schéma II-27) :

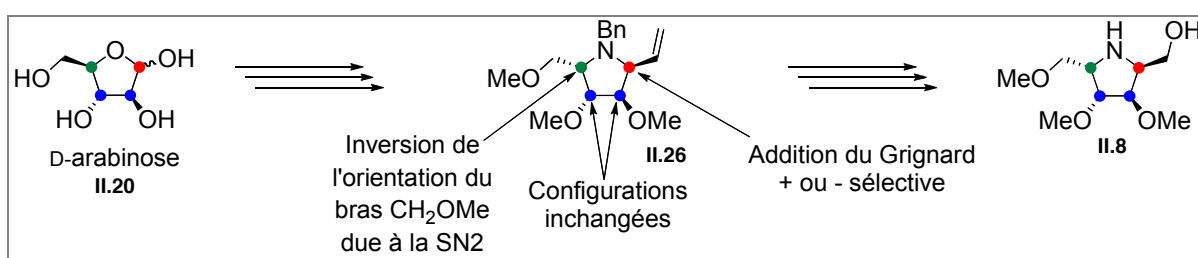


Schéma II-27 : Intérêt du choix du sucre de départ sur le produit final

II.B.5.c.viii. Synthèse du 1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)éthane-1,2-diol (**II.27**)

La synthèse du diol (**II.27**) s'effectue par dihydroxylation de Sharpless à partir du composé vinylique (**II.26**) en présence de tétraoxyde d'osmium et de N-méthylmorpholine-N-oxyde avec un rendement de 34 %.

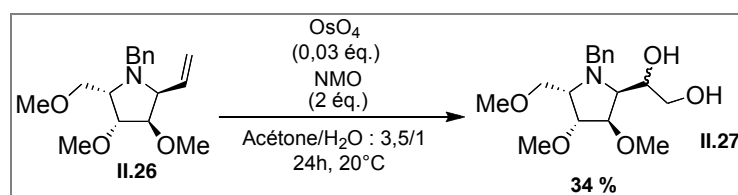


Schéma II-28 : Synthèse du composé (II.27)

Cette dihydroxylation est une synaddition et peut se faire sur les deux faces conduisant ainsi à deux isomères ; un seul isomère peut être isolé par chromatographie mais comme les deux isomères conduisent au même produit lors de l'étape suivante (**II.28**), le rendement en composé **II.28** est plus faible.

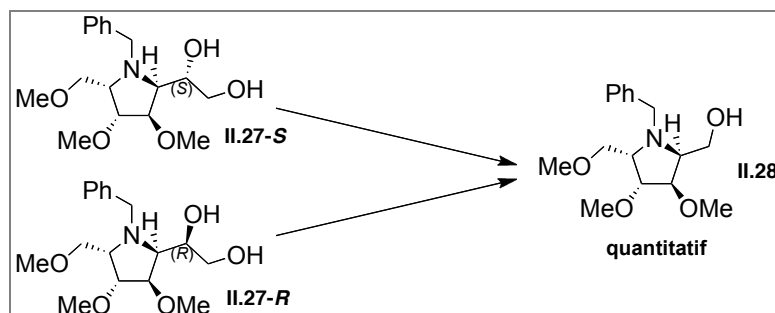


Schéma II-29 : Obtention du composé (II.28) quelque soit l'isomère (II.27) de départ

II.B.5.c.ix. Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanol (II.28)

Cette réaction est réalisée en deux temps : une coupure oxydante par le periodate de sodium suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium de manière quantitative (Schéma II-30) :

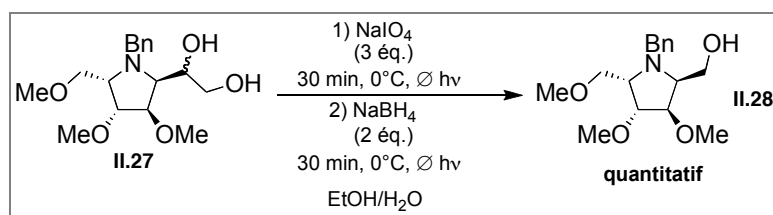


Schéma II-30 : Synthèse du composé (II.28)

II.B.5.c.x. Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanol (II.8)

Cette dernière étape consiste à déprotéger l'amine en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon. C'est une réaction classique de catalyse hétérogène qui permet d'obtenir l'iminosucre désiré (II.8) avec un rendement de 84 % (soit un rendement global depuis le D-arabinose de 4 %) :

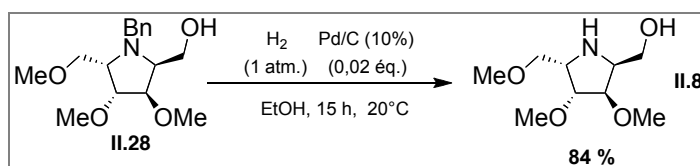


Schéma II-31 : Déprotection de l'amine de l'iminosucre

II.B.5.c.xi. Synthèse du (*SP*-4-1)-bis[*((2S,3R,4R,5S)*-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanol- κ N]-dichloro-palladium(II) (**II.34**)

Nous avons par la suite tenté de complexer cet iminosucre (**II.8**) au palladium. Contrairement à l'autre iminosucre (**II.7**), celui-ci est soluble dans les solvants organiques et la réaction peut être effectuée dans le dichlorométhane (Schéma II-32) :

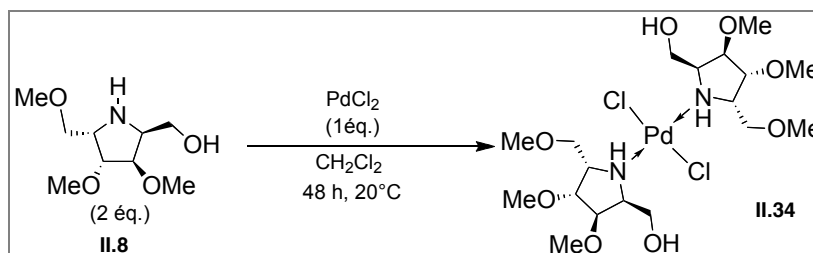


Schéma II-32 : Tentative de synthèse du complexe chloré (**II.34**)

La réaction de complexation de cet iminosucre (**II.8**) en présence de chlorure de palladium a été réalisée dans le dichlorométhane pendant 48 h à 20°C . Malheureusement le complexe a seulement pu être observé en solution par RMN ^1H dans CDCl_3 , toute tentative de purification ayant conduit à la réduction du palladium sous forme d'un précipité noir.

II.C. Complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$

II.C.1. Synthèse générale

Rappelons le schéma général de synthèse des complexes de palladium avec mise en évidence de la synthèse des complexes de palladium acétate (Schéma II-33) :

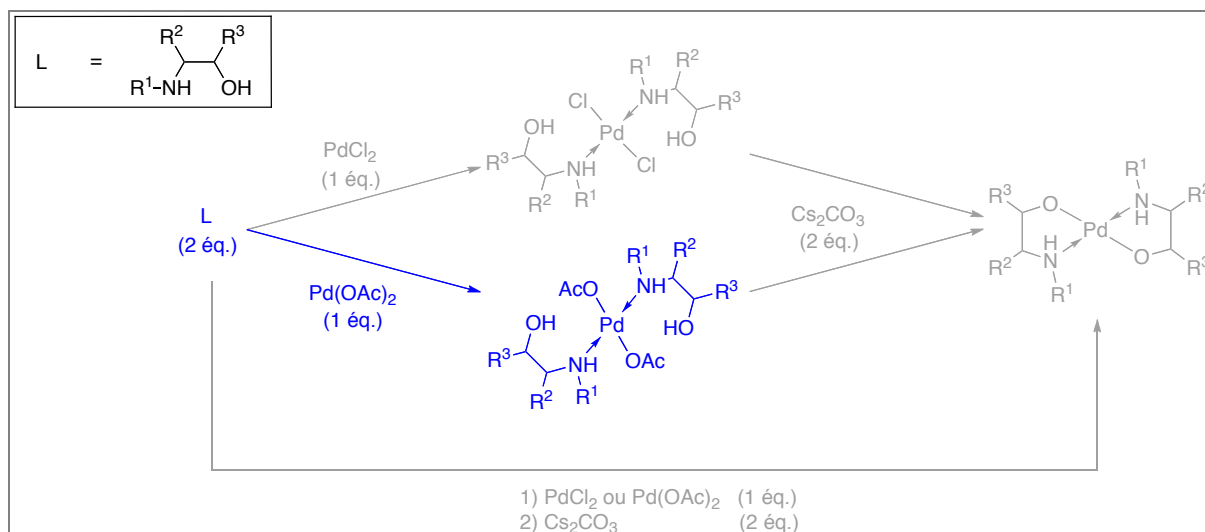


Schéma II-33 : Synthèse des complexes de palladium avec mise en évidence de la voie conduisant aux complexes acétylés

D'une manière analogue aux complexes de $PdCl_2(aminoalcool)_2$, les complexes $Pd(OAc)_2(aminoalcool)_2$ ont été préparés par réaction entre un équivalent d'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ et deux équivalents de ligand. Comme dans le cas de l'utilisation de $PdCl_2$, les réactions sont simples à mettre en oeuvre (Schéma II-34) :

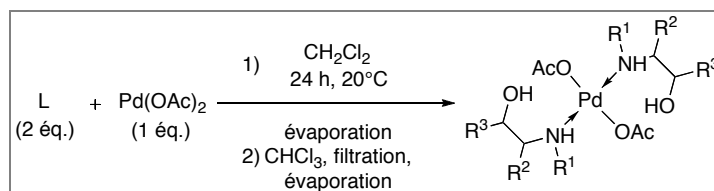


Schéma II-34 : Synthèse générale des complexes $Pd(OAc)_2L_2$

L'acétate de palladium est, contrairement au chlorure de palladium, soluble dans le dichlorométhane. On suit donc la réaction avec un simple changement de couleur, ou par l'apparition d'un précipité (correspondant au produit attendu) dans le cas où la quantité de solvant est faible. En fin de réaction, on évapore sous pression réduite. On redissout alors le produit dans un minimum de chloroforme et on filtre sur coton. La solution obtenue est évaporée pour libérer le complexe. Nous avons, de cette façon, réalisé la synthèse des complexes $Pd(OAc)_2((-)\text{-éphédrine})_2$ (**II.35**), $Pd(OAc)_2((-)\text{-noréphédrine})_2$ (**II.36**), $Pd(OAc)_2(L\text{-valinol})_2$ (**II.37**), $Pd(OAc)_2(L\text{-isoleucinol})_2$ (**II.38**), $Pd(OAc)_2(L\text{-prolinol})_2$ (**II.39**).

II.C.2. Techniques de caractérisation et problème d'interprétation

Tout comme avec les complexes PdCl_2L_2 , on utilise les techniques courantes de caractérisation pour identifier les complexes, à savoir : aspect physique, point de fusion, polarimétrie, techniques de spectroscopie (IR, RMN ^1H et ^{13}C , HRMS, DRX) et analyse élémentaire.

D'une manière générale, les spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ainsi que les techniques de RMN 2D, de ces complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcoo})_2$ montrent la présence de plusieurs "formes" de complexes correspondant à la même formule brute.

Il nous est apparu difficile d'identifier seulement grâce à la RMN les différentes espèces en présence. Aussi, pour finaliser ces déterminations de structure, nous avons utilisé les renseignements donnés par d'autres techniques d'analyse, comme la spectroscopie de masse, l'IR, l'analyse élémentaire et même la DRX pour certains complexes.

La spectroscopie de masse est effectivement un bon outil pour étudier une complexation puisque cela permet d'observer différentes espèces en présence comme le ligand, le complexe attendu $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$, les espèces bi- ou poly-métalliques.

Les spectres de masse ont tous montré la présence d'une espèce unique de type $[\text{Pd}(\text{L}_2\text{-H})]^+$ qui correspond à $[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2 - 2\text{AcOH} + \text{H}]^+$. Nous pouvons en déduire une séquence de fragmentation des complexes lors de l'analyse, représentée sur le Schéma II-35 :

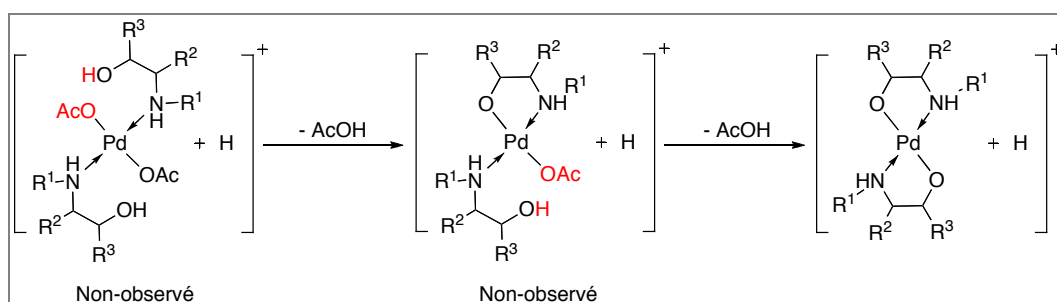


Schéma II-35 : Fragmentation des complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$

Si la fragmentation ne nous donne pas d'information sur la structure des différentes formes des complexes décelées en RMN, le fait de ne voir qu'une espèce nous conduit à envisager des formes différentes de type conformères dont la durée de vie en solution est suffisante pour une observation en RMN.

Cette hypothèse a été renforcée par l'analyse élémentaire des différents complexes qui a montré des pourcentages massiques correspondant aux complexes attendus plus ou moins hydratés $\text{Pd}_x(\text{OAc})_{2x}\text{L}_{2x}\cdot y\text{H}_2\text{O}$ ce qui permet donc d'exclure la présence d'espèces originales.

Les analyses IR vont également dans le sens de la formation des complexes métalliques avec des observations similaires à celles des complexes PdCl_2L_2 . Une bande apparaît entre 1115 et 1121 cm^{-1} (1109 à 1115 cm^{-1} pour les complexes chlorés), elle correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-O de l'aminoalcool. Une bande large entre 3300 et 3400 cm^{-1} correspondant à la vibration d'élongation de la liaison OH masque la bande de vibration d'élongation de la liaison NH.

Enfin, la spectroscopie par diffraction des rayons X permet de déterminer sans ambiguïté la structure des complexes. Pour deux des complexes acétylés, une recristallisation, comme montrée précédemment (II.B.2), nous a permis d'obtenir des monocristaux de qualité satisfaisante pour déterminer sa structure (Figure II-26 page 98 et Figure II-28 page 99). Mais le plus intéressant est que les RMN ^1H et ^{13}C de ces complexes, remis en solution, ont montré de nouveau la coexistence de différentes formes en RMN. Par conséquent, il s'agit bien là d'un **équilibre entre différentes formes en solution**.

Note : La description des spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ des différents complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$ sera abordée ultérieurement plus en détail dans ce manuscrit (II.C.4 page 103).

II.C.3. Compréhension des équilibres en solution

Ces équilibres en solution sont en fait dus à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires mais aussi intermoléculaires. Malheureusement, ces phénomènes ne

peuvent être expliqués sur un seul complexe qui servirait de modèle. Par souci de clarté le schéma suivant (Schéma II-36) sera repris tout au long de ce paragraphe pour rappeler le raisonnement de la démarche scientifique :

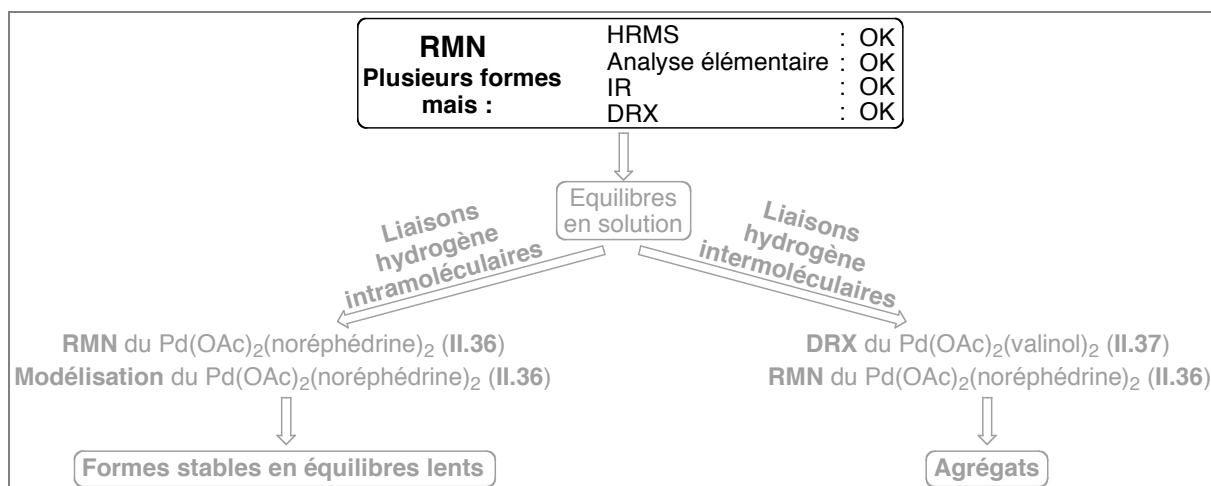


Schéma II-36 : Démarche scientifique pour l'étude du comportement des complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$ en solution

Pour étudier ces équilibres, nous avons réalisé dans un premier temps différentes expériences de RMN, puisque c'est la seule technique montrant ce phénomène, en particulier avec le complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{norephédrine})_2$ (II.36) :

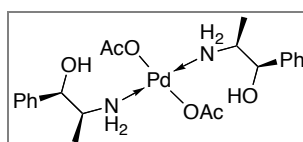
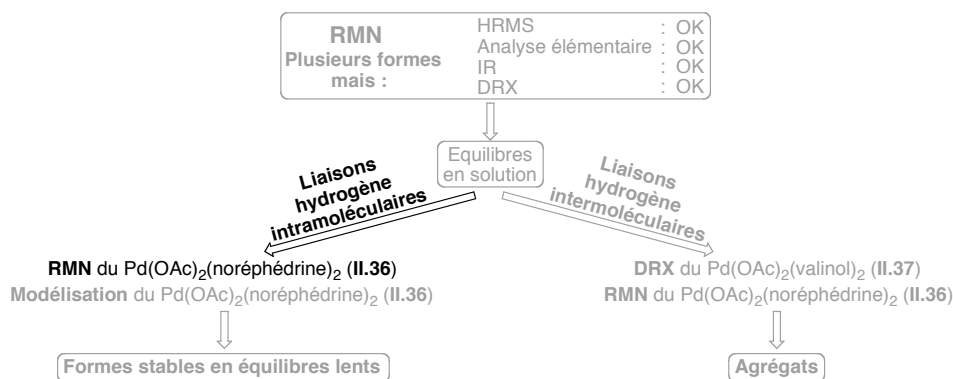


Figure II-17 : Structure du complexe (II.36)

II.C.3.a. Etude spectroscopique (liaisons intramoléculaires)



Il existe un phénomène connu en RMN appelé “coalescence”.⁷⁶ Si une espèce est en équilibre entre deux formes, il existe une température de coalescence à partir de laquelle les échanges d’une forme à l’autre sont tellement rapides (par rapport à l’échelle de temps du spectromètre) que l’on ne distingue plus chaque forme mais un signal moyen (Figure II-18)⁷⁷ :

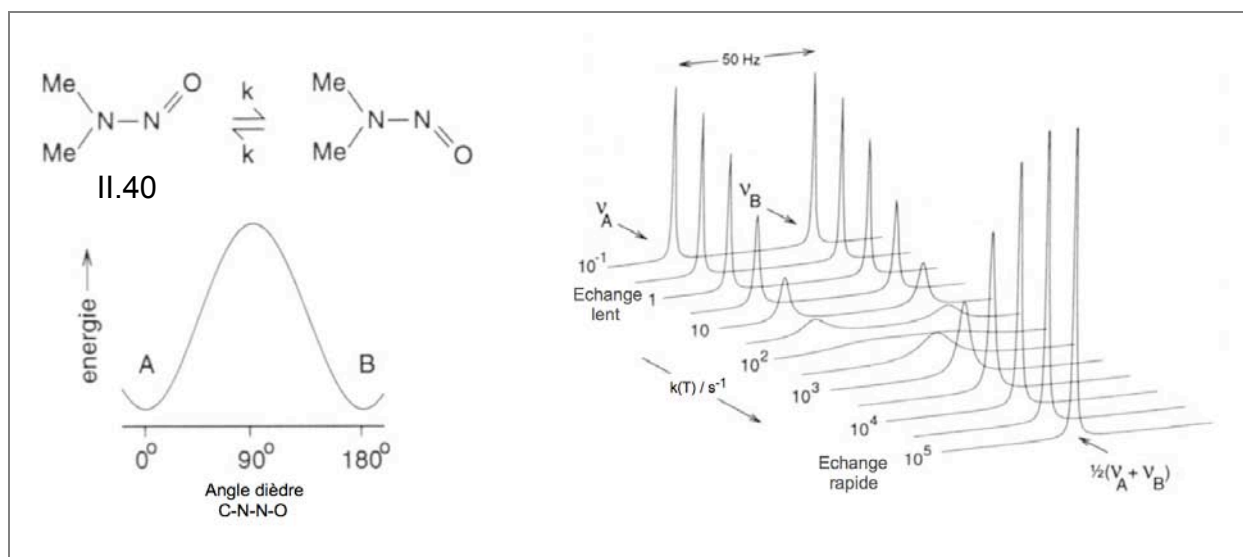


Figure II-18 : Phénomène de coalescence observé avec la diméthyl-nitrosamine (II.40)

Sur la figure ci-dessus, suivant la vitesse de réaction k (et donc suivant la température), il est possible d’observer chaque isomère de la diméthyl-nitrosamine (spectre le plus élevé). Néanmoins, quand la température est suffisante, l’échange entre chaque forme est tellement rapide que l’on n’obtient qu’un seul signal (spectre le plus bas).

Afin de vérifier que nous étions en présence du même phénomène, nous avons réalisé des spectres RMN ^1H du complexe **II.36** (Figure II-17 page 87). Le solvant deutéré utilisé pour l’analyse de ces complexes en routine est CDCl_3 . Malheureusement, sa température d’ébullition étant de $60,9^\circ\text{C}$, on ne peut raisonnablement pas chauffer au delà de 40°C . Nous avons tout de même essayé de faire varier la température de 0 à 40°C sans changement notable du spectre RMN ^1H (signaux toujours séparés). Comme les solvants

⁷⁶ R. G. Bryant *J. Chem. Educ.* **1983**, 60(11), 933-935.

⁷⁷ <http://www.espci.fr/enseignement/ressources.php?e=ico> (04 - Echange chimique)

peuvent également avoir une influence sur les équilibres en solution (effet de solvant), nous avons utilisé un solvant plus polaire, le DMSO- d_6 , ce qui nous a permis de réaliser une étude à plus haute température.

Nous avons donc réalisé des spectres RMN 1H à différentes températures mais jamais au delà de 60°C en raison d'une dégradation rapide du complexe en solution à cette température (apparition d'un précipité noir). Dès les premiers essais, nous nous sommes aperçus que le spectre RMN 1H était dépendant de la température. Nous avons donc réalisé plusieurs analyses successivement à 27, 45, 60 et 45°C (Figure II-19) :

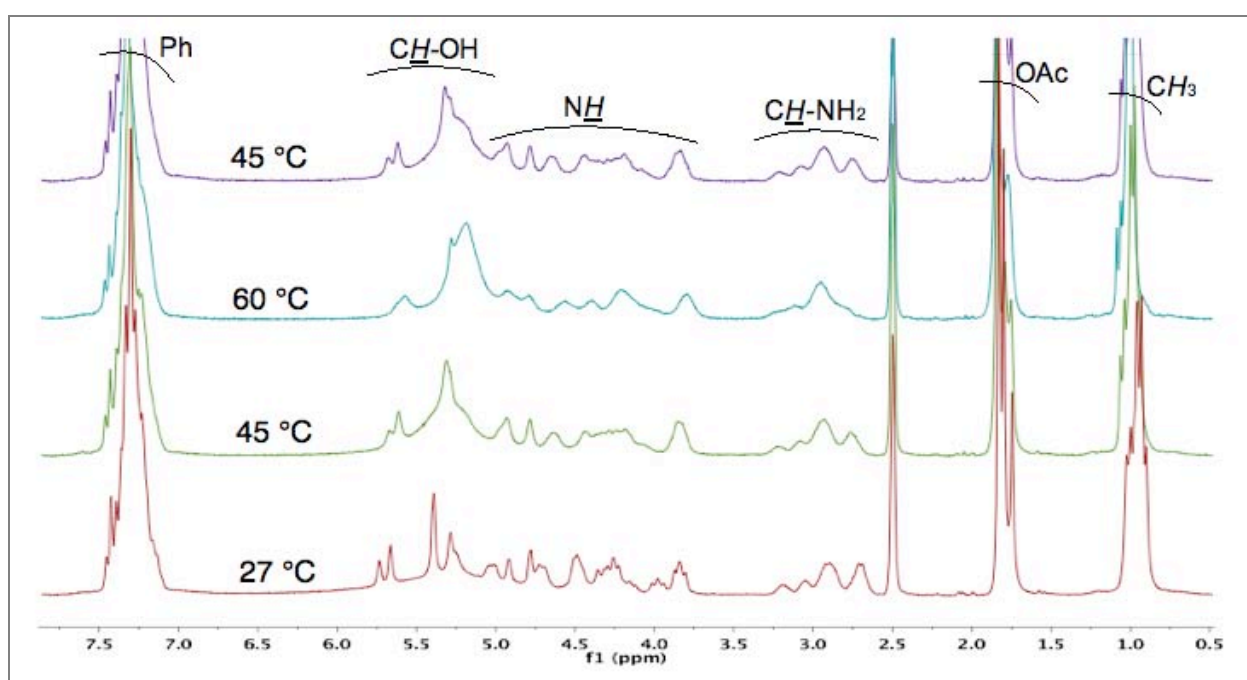


Figure II-19 : Début de coalescence observé avec le complexe (II.36) en RMN 1H dans le DMSO- d_6

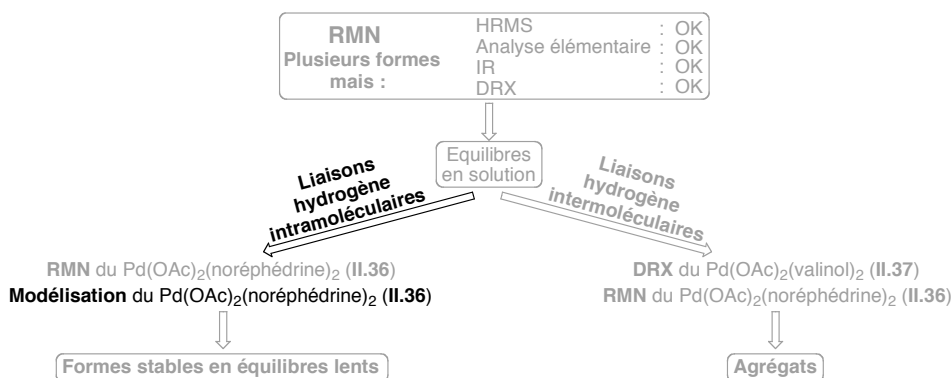
On peut alors observer plusieurs phénomènes :

- tous les spectres sont différents ce qui prouve un effet réel de la température
- les différents signaux s'élargissent avec l'accroissement de la température et tendent à se rapprocher les uns des autres (plus facilement remarquable pour les signaux à 5,7 ou 3 ppm). Cela est typique du phénomène de coalescence décrit sur la Figure II-18.

Malheureusement, nous ne pouvons atteindre la température de coalescence en raison de la dégradation du produit au delà de 60°C. Comme, les spectres à 45°C sont

identiques lors de la montée ou de la descente en température, l'équilibre n'est pas déplacé en chauffant, les échanges sont juste accélérés.

II.C.3.b. Etude théorique (liaisons intramoléculaires)



Pour poursuivre nos investigations, nous avons réalisé des calculs d'optimisation des géométries du complexe (II.36) ainsi qu'une étude des barrières énergétiques du passage d'une forme à l'autre. Cela a été réalisé grâce au soutien du Professeur Eric Hénou de l'ICMR et à l'accès aux calculateurs des centres informatiques Romeo2⁷⁸ (Reims) et C.R.I.H.A.N.⁷⁹ (Saint-Etienne du Rouvray). On remarquera que sur les figures qui vont suivre, seuls les hydrogènes importants sont représentés.

La première étape consiste à identifier, de façon la plus exhaustive possible, les différentes géométries stables de la molécule. Pour cela, nous avons réalisé une première optimisation amenant à la géométrie décrite sur la Figure II-20 :

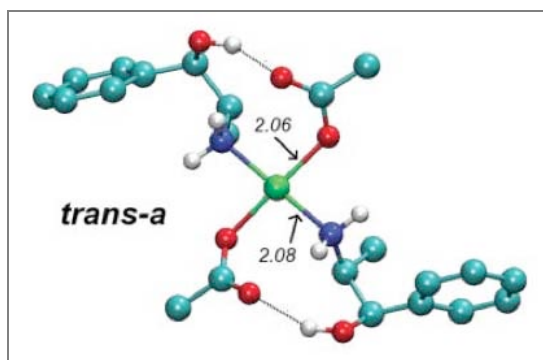


Figure II-20 : Première géométrie optimisée du complexe (II.36)

⁷⁸ <http://www.romeo2.fr/>

⁷⁹ <http://www.crihan.fr/>

On constate sur cette figure que le complexe est stabilisé par deux liaisons hydrogène ($O-C=O \cdots H-O$). En étudiant rapidement les degrés de liberté de la molécule et les facteurs stabilisants, nous avons mis en évidence 5 autres géométries potentiellement stables pour le complexe **II.36** en réalisant des rotations autour des axes Pd-O ou Pd-N (Figure II-21) :

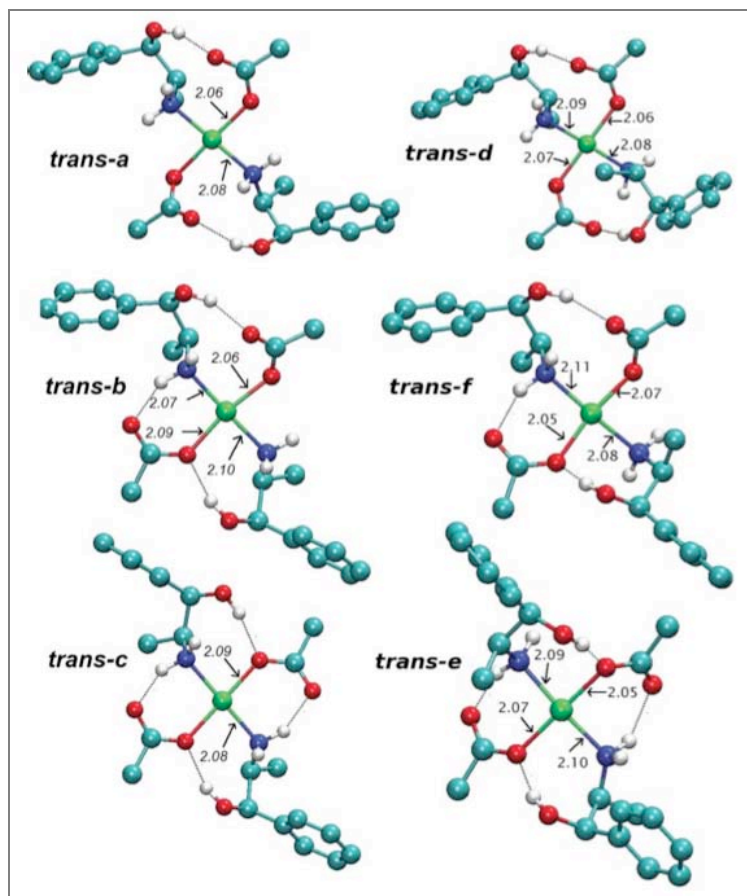


Figure II-21 : Structure des 6 géométries stables du complexe (II.36)

Sur la figure ci-dessus, les structures sont rangées sur trois lignes et deux colonnes. Pour passer d'une ligne à l'autre, il suffit de faire tourner un des acétates autour de la liaison Pd-O et pour passer d'une colonne à l'autre, il suffit de faire tourner un des ligands noréphédrine autour de la liaison Pd-N. Les structures présentes sur les deux colonnes se distinguent par l'orientation des NH_2 . La colonne de gauche contient donc des complexes que l'on nomme "*trans-syn*" (même orientation du NH_2 sur les deux ligands) et la colonne de droite des complexes que l'on nomme "*trans-anti*" (orientations différentes du NH_2 sur les deux ligands).

On remarque que dans tous les cas, les complexes sont stabilisés par des liaisons hydrogène :

- *trans*-a et *trans*-d : deux liaisons O=C=O...H-O
- *trans*-b et *trans*-f : une liaison O=C=O...H-O, une liaison O=C-O...H-O et une liaison O-C=O...H-N
- *trans*-c et *trans*-e : deux liaisons O=C-O...H-O et deux liaisons O-C=O...H-N

Même s'il n'est pas communément admis d'avoir des complexes de palladium de configuration *cis* (sauf si cela est volontaire et forcé avec des ligands bidentates par exemple), nous avons tout de même effectué deux optimisations de géométrie pour le complexe de configuration *cis* (syn et anti) (Figure II-22) :

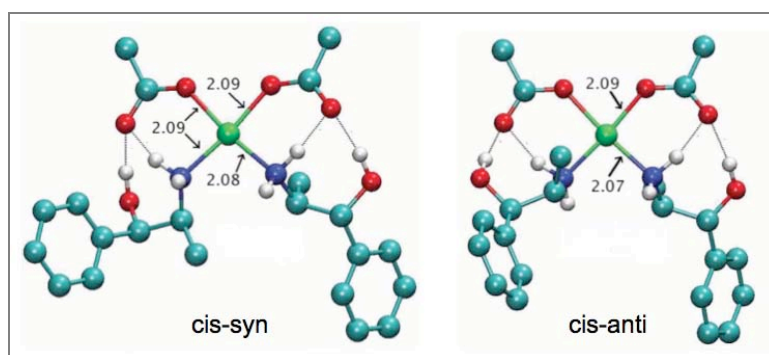


Figure II-22 : Géométries optimisées pour le complexe *cis* de Pd(OAc)₂(noréphédrine)₂

Les calculs d'énergie sur ces structures ont montré que ces complexes de configuration *cis* ont une énergie supérieure d'environ 5 kcal.mol⁻¹ aux complexes de configuration *trans*. Etant thermodynamiquement moins stables, nous avons écarté l'hypothèse d'être en présence de complexes *cis*.

L'ensemble de ces géométries a été optimisé grâce au logiciel Gaussian 09.⁸⁰ Nous avons utilisé la méthode HF-DFT avec une fonctionnelle hybride B3LYP.^{81,82,83,84} Nous

⁸⁰ Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski,

nous sommes servis d'une base d'orbitales atomiques LANL2DZ^{85,86,87} couplée à un potentiel de cœur relativiste pour l'atome de palladium et une base D95V⁸⁸ pour les autres atomes. L'ensemble des paramètres précédents (modèle 1) a permis d'optimiser les différentes structures dans le vide. Cela ne tient donc pas compte des effets de solvant qui sont parfois importants.

On peut donc alors définir un nouveau modèle :

$$(\text{modèle 2}) = (\text{modèle 1}) + f(\text{PCM})$$

où le modèle PCM (Polarizable Continuum Model)^{89,90,91} permet de modéliser les effets de solvant implicites, en tenant compte de leur constante diélectrique (dans notre cas : $\epsilon=46,8$ pour le DMSO). Cela permet d'atteindre de hauts niveaux de calcul sans avoir à modéliser réellement un millier de molécules explicites de DMSO autour de la molécule. L'utilisation de ce modèle 2, dans notre cas, a une grande importance car les différences d'énergies entre les calculs réalisés avec le modèle 1 et le modèle 2, pour un même conformère, sont comprises entre 5 et 8 kcal.mol⁻¹.

Enfin, un troisième modèle, plus élaboré, a été envisagé en incluant des orbitales atomiques diffuses et des orbitales atomiques de polarisation.

$$(\text{modèle 3}) = (\text{modèle 2}) + f(\text{polarisation}) + f(\text{diffuse})$$

G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

⁸¹ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, 37, 785-789.

⁸² B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200-206.

⁸³ S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.

⁸⁴ D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.

⁸⁵ P. J. Hay, W. R. Wadt *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 270-283.

⁸⁶ W. R. Wadt, P. J. Hay *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 284-298.

⁸⁷ P. J. Hay, W. R. Wadt *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299-310.

⁸⁸ T. H. Dunning, P. J. Hay, in *Modern Theoretical Chemistry*, H. F., III Schaefer, Ed.; Plenum: New York, **1976**, 1-28.

⁸⁹ F. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129.

⁹⁰ M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone *J. Chem. Phys.* **2002**, 117, 43-54.

⁹¹ R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 5631-5637.

L'impact de ce nouveau système est en revanche faible comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau II-6) :

	$H_{0\text{ K}}$	$G_{298\text{ K}}$	$H_{0\text{ K}}$	$G_{298\text{ K}}$
	Modèle 2		Modèle 3	
Cis-syn	8,0	9,0	7,7	8,1
Cis-anti	5,8	6,2	5,2	4,7
Trans-a	1,0	0,0	0,4	0,4
Trans-b	1,4	1,2	1,6	1,8
Trans-c	0,7	1,3	1,8	2,4
Trans-d	2,5	2,1	2,2	2,2
Trans-f	1,2	0,9	0,7	0,0
Trans-e	0,0	0,5	0,0	0,6

Tableau II-6 : Impact de l'utilisation des fonctions de polarisation et diffuses sur les énergies relatives

H correspond ici à l'enthalpie (qui représente l'énergie du complexe). G en revanche correspond à l'enthalpie libre qui tient donc compte de l'entropie du système. Si on analyse les données du tableau précédent, on peut voir que sur chaque ligne, la différence d'énergie entre le modèle 2 et le modèle 3 est minime et ne change pas vraiment les énergies relatives entre chaque conformère.

Les énergies des complexes *cis* et *trans* peuvent être visualisées sur le graphique ci-dessous (Figure II-23) :

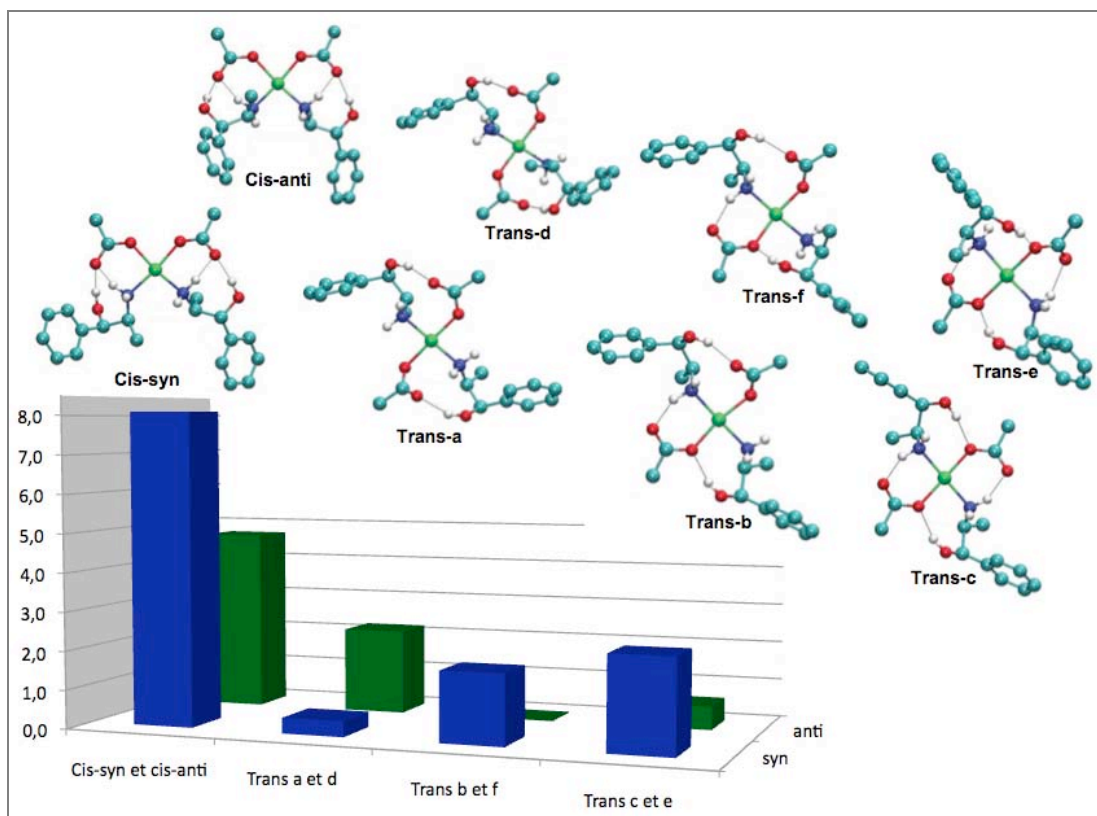


Figure II-23 : Enthalpie libres relatives des différentes formes stables *cis* et *trans* du complexe (II.36) optimisées grâce au modèle 3

Il faut savoir que, si deux espèces sont en équilibre avec une différence d'1 kcal.mol⁻¹, la plus stable d'entre elles est 5 fois plus peuplée que l'autre à 298 K. Lorsque l'on dépasse les 2 kcal.mol⁻¹, alors seule l'espèce la plus stable est peuplée. Notons également qu'une liaison hydrogène peut stabiliser une molécule d'environ 4 kcal.mol⁻¹.

Avec les énergies calculées, on peut donc conclure que : les formes en *cis* sont tellement hautes en énergie que si elles étaient en équilibre avec les formes *trans*, alors leur population serait quasiment nulle (car $\gg 2$ kcal.mol⁻¹). Au regard des énergies relatives et des liaisons hydrogène, on constate que la présence de 4 liaisons hydrogène ne stabilise pas forcément suffisamment une géométrie (cas de *trans-c*). Enfin, si l'on ne regarde que les niveaux d'énergie alors trois espèces pourraient coexister (*trans-a*, *trans-e* et *trans-f*), voire une quatrième (*trans-b*).

Pourtant une question se pose : Puisque l'on observe des espèces en équilibre en RMN, il faut que les barrières énergétiques (relatives aux passages d'une espèce à

l'autre) soient assez grandes pour une détection en RMN, mais pas trop importantes pour que les échanges puissent se faire. Donc, dans notre cas, même si différentes espèces coexistent, quelle est la valeur de la barrière énergétique d'interconversion entre ces formes ?

Les outils actuels de chimie théorique permettent également d'atteindre les états de transition en trouvant le "point selle" d'ordre 1 et de calculer son énergie relative aux réactifs et produits. Le point selle correspond au point le plus haut en énergie le long du chemin de réaction d'énergie minimum (Figure II-24) :

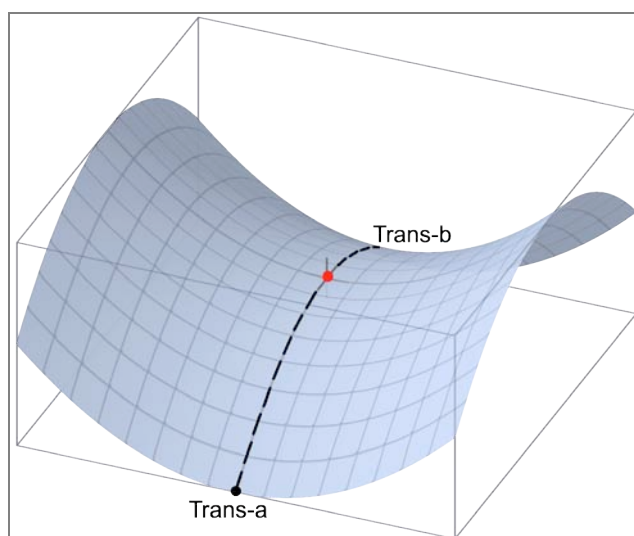


Figure II-24 : Point selle

La figure simplifiée ci-dessus ne reflète pas tout à fait la réalité car ne sont représentées que deux coordonnées (la troisième étant l'énergie) alors que généralement le système a n dimensions (distances et angles). Pour déterminer la géométrie de ce point selle, on étudie comment passer physiquement d'une forme à l'autre. Dans notre cas, si l'on veut passer de la forme *trans-a* à la forme *trans-b* (Figure II-21), il suffit de faire une rotation de 180° de l'un des acétates autour de la liaison Pd-O. Une série d'optimisation a donc été réalisée en bloquant cet angle à 0° , 20° , 40° , ..., 180° et en relaxant le reste. On va donc obtenir "le profil le moins énergétique" du passage d'une forme à l'autre.

On obtient alors ce type de profil d'énergie potentielle (Figure II-25) :

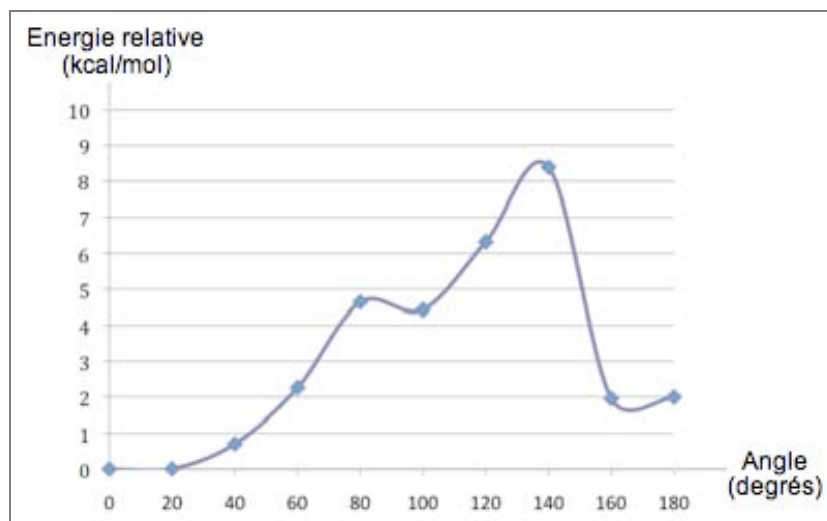


Figure II-25 : Détermination du point selle d'ordre 1 pour le passage de la géométrie *trans-a* à la géométrie *trans-b* (On représente la différence d'énergie par rapport à *trans-a* en fonction de l'angle de l'acétate par rapport au plan du complexe)

Une fois que l'on a le point le plus haut en énergie, on sait que la conformation correspondante est proche de la conformation de l'état de transition. Un dernier calcul sans contrainte (en relâchant l'angle fixé) permet alors d'atteindre le point selle d'ordre 1. Les résultats pour les différentes formes *trans* sont les suivants :

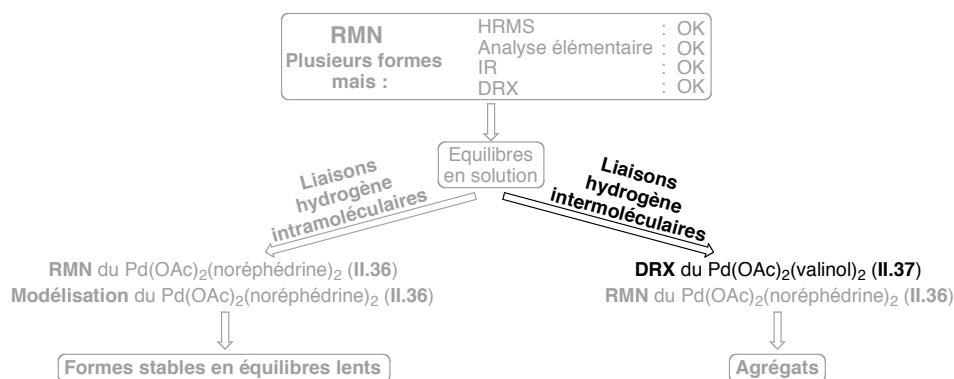
- Les passages au sein d'une même famille (syn ou anti) peuvent être effectués par une opération élémentaire (rotation d'un des acétate autour de la liaison Pd-O) dont l'énergie nécessaire est de l'ordre de 4 à 5 kcal.mol⁻¹
- Le passage d'une famille à l'autre (syn à anti ou inversement) ne peut être effectué par une opération élémentaire, mais l'opération la plus coûteuse en énergie (rotation d'un des ligands autour de la liaison Pd-N) est également de l'ordre de 4 à 5 kcal.

Un autre problème se pose alors : les barrières d'interconversion sont trop faibles pour pouvoir expliquer la séparation des signaux en RMN ¹H à 298 K (pour information on n'observe qu'une forme pour les deux chaises du cyclohexane à cette température alors que la barrière d'interconversion est pourtant de 11 kcal/mol).

Une première explication pourrait être que les calculs de détermination de ces barrières ne tiennent pas compte des molécules réelles de solvants autour du complexe (molécules de solvant explicites). Le passage d'une forme à l'autre peut alors être "gêné" par les molécules environnantes. L'effet explicite de la cage de solvation n'est pas traduit par notre modèle du solvant implicite. Ainsi, les barrières d'interconversion déterminées précédemment ont pu être sous évaluées.

Cependant, un **autre phénomène** peut avoir lieu : puisque la molécule est capable de créer des liaisons intramoléculaires, pourquoi ne serait-elle pas aussi capable de créer des **liaisons intermoléculaires** ? C'est ce que nous avons cherché à démontrer dans le paragraphe suivant.

II.C.3.c. Etude par diffraction des rayons X (liaisons intermoléculaires)



Pour mener à bien cette étude, il aurait été souhaitable d'avoir une structure RX du complexe de noréphédrine (**II.36**) afin d'évaluer les liaisons intermoléculaires potentielles. Cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir de cristaux du complexe (**II.36**) de qualité satisfaisante pour une telle détermination. En revanche, nous disposons de deux autres structures correspondant aux complexes de valinol et d'isoleucinol.

Il est donc important de remarquer que l'étude qui suit a été réalisée sur le complexe de valinol (II.37).

On peut observer ci-dessous l'ORTEP du complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{L-valinol})_2$ (**II.37**) :

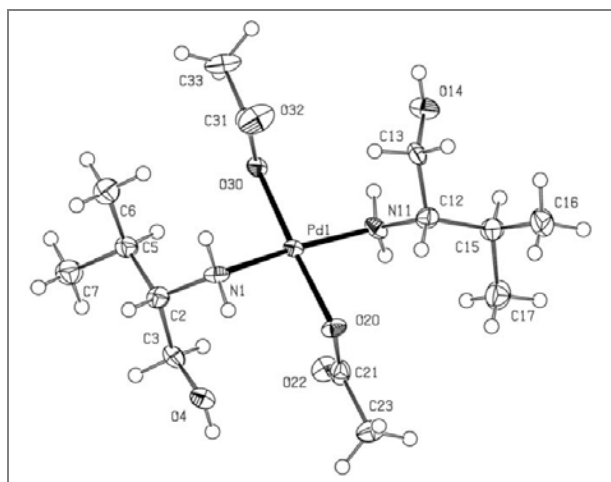


Figure II-26 : ORTEP du complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{L-valinol})_2$ (**II.37**) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %.

Sur cet ORTEP, la structure du complexe montre bien évidemment une géométrie plan-carré et une configuration *trans* autour du métal. Mais, le plus intéressant est que les groupements acétates sont orientés perpendiculairement au plan du complexe ce qui confirme la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires responsables du packing (Figure II-27) :

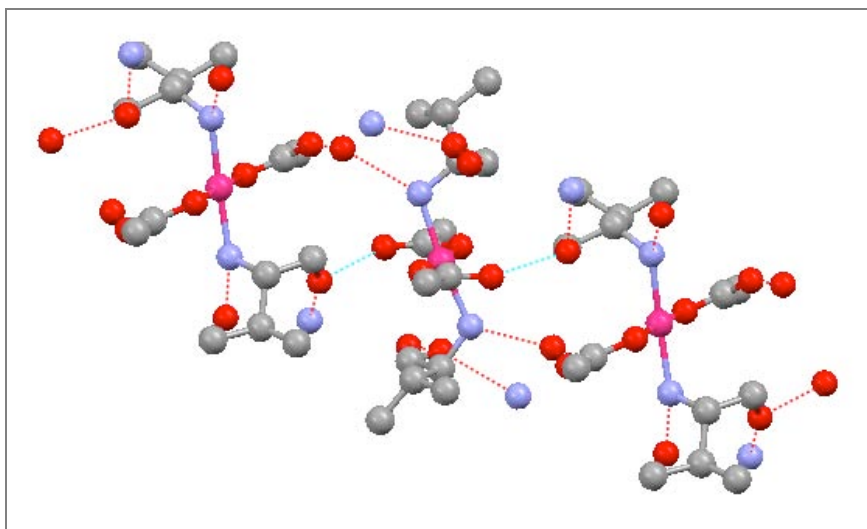


Figure II-27 : Mise en évidence des liaisons hydrogène intermoléculaires dans un cristal du complexe (II.37)

Il en est de même pour le complexe d'isoleucinol **II.38** comme cela peut être observé sur l'ORTEP ci-dessous (Figure II-28) :

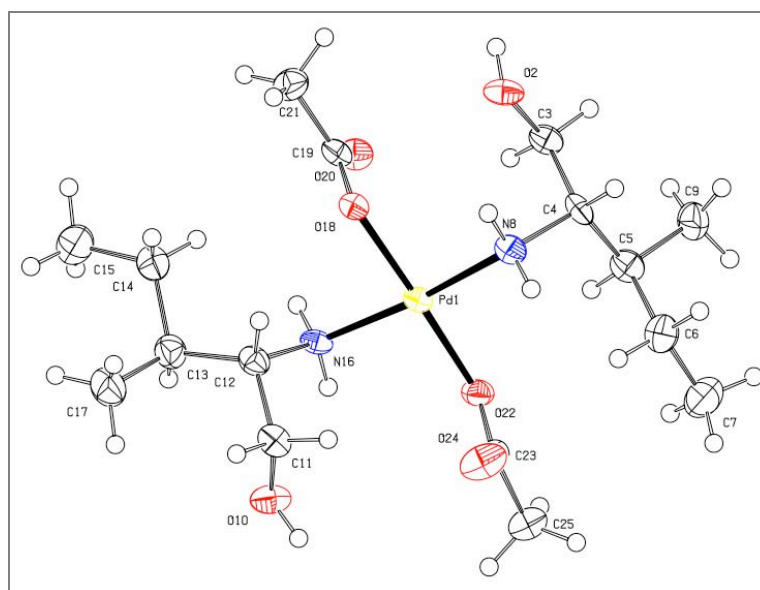


Figure II-28 : ORTEP du complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (II.38) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %.

On observe là également une géométrie plan-carré et une configuration trans autour du métal, les groupements acétates étant positionnés de manière perpendiculaire au plan du complexe. Ceci est là encore dû au fait que ces acétates sont impliqués dans des liaisons hydrogène intermoléculaires. Celles-ci peuvent être observées sur la figure ci-dessous (Figure II-29) :

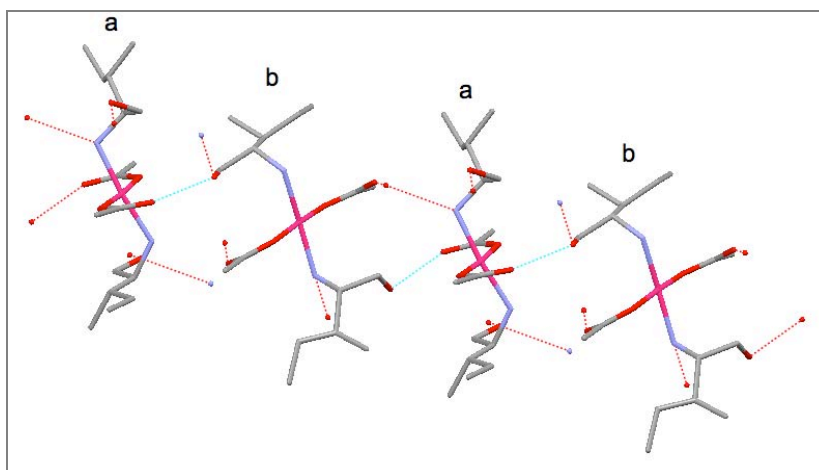


Figure II-29 : Mise en évidence des liaisons hydrogène intermoléculaires dans un cristal du complexe (II.38)

On voit que la maille élémentaire possède deux complexes qui diffèrent par leur orientation dans l'espace. Ceux-ci sont nommés (a) et (b) sur la figure ci-dessus. On constate alors que les acétates des complexes (a) forment des liaisons hydrogène avec les alcools des complexes voisins. Les acétates des complexes (b) eux forment des liaisons hydrogène avec les alcools des complexes d'un autre plan. Ces deux types de liaisons assurent ainsi une rigidité tridimensionnelle au cristal.

Afin de vérifier que ces comportements (liaisons hydrogène intramoléculaires pour le complexe **II.36** en modélisation et liaisons hydrogène intermoléculaires pour le complexe **II.37** par DRX) ne sont pas propres à chaque complexe, nous avons réalisé l'optimisation de trois états stables du complexe **II.37** équivalents aux structures *trans*-a, *trans*-b et *trans*-c du complexe **II.36**. Ces trois états sont représentés ci-dessous (Figure II-30) :

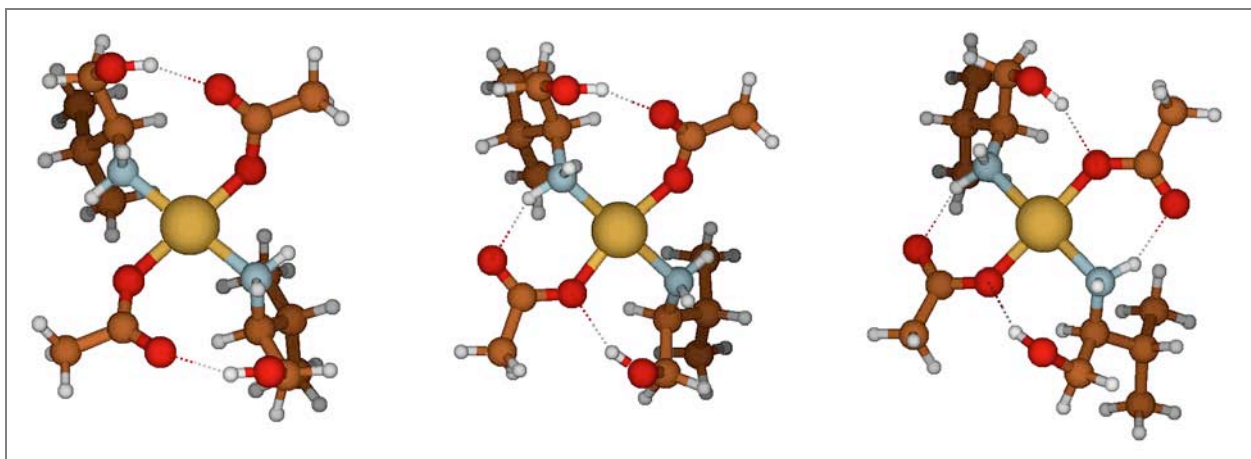
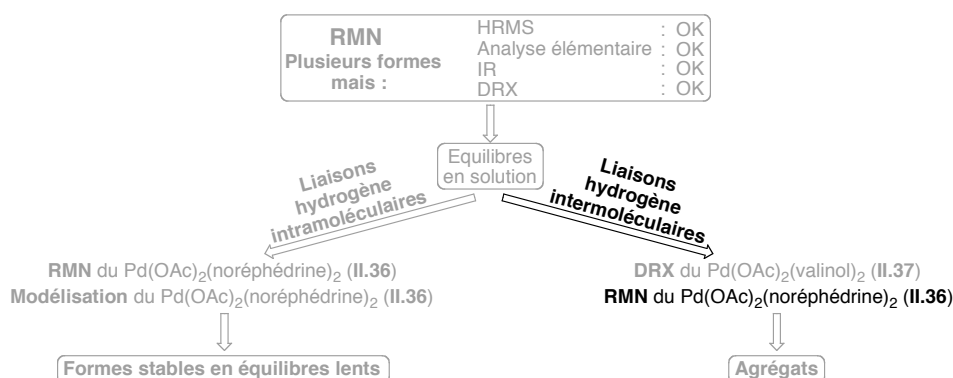


Figure II-30 : Analogie en modélisation entre le complexe de noréphédrine (II.36) et de valinol (II.37)
(représenté ici)

On constate donc que les états stables “*trans-syn*” sont similaires d’un complexe à l’autre en modélisation puisque l’on observe les mêmes types de conformères avec les mêmes liaisons hydrogène intramoléculaires (voir colonne de gauche sur la Figure II-21 page 91).

II.C.3.d. Etude spectroscopique (liaisons intermoléculaires)



Pour mettre en évidence le phénomène de liaisons intermoléculaires en RMN, il a suffi de réaliser des spectres à différentes concentrations. (Figure II-31) :

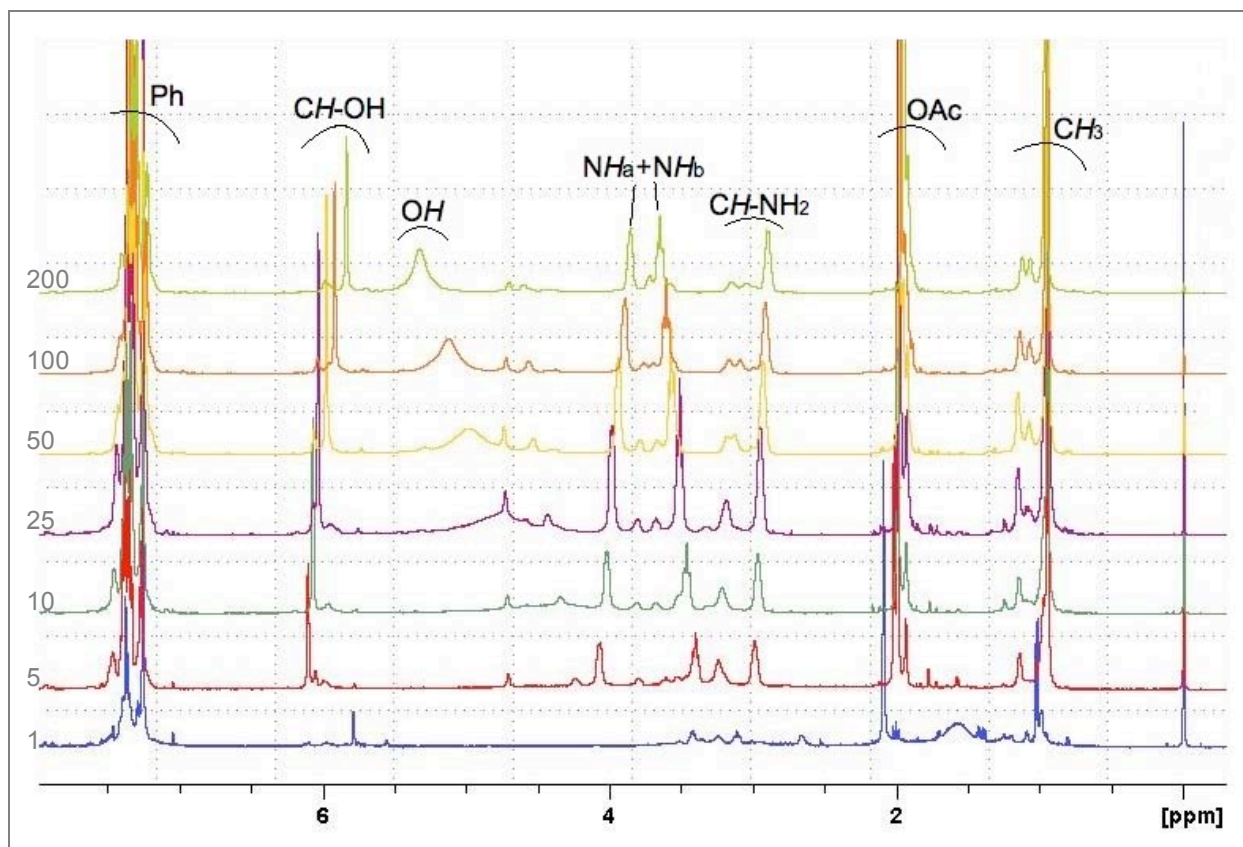
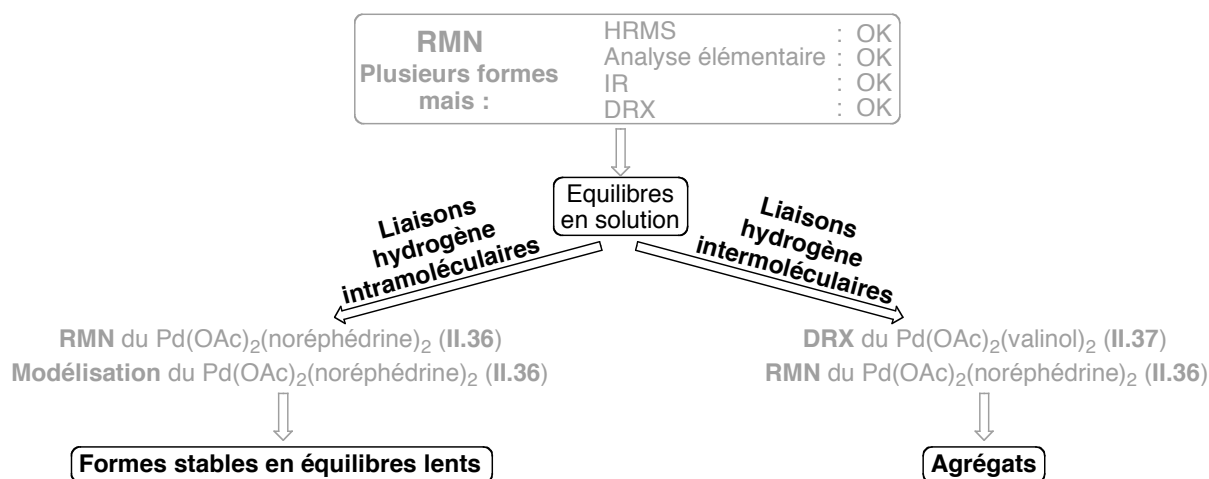


Figure II-31 : Spectres RMN ^1H à différentes concentrations (de bas en haut : 1, 5, 10, 25, 50, 100 et 200 g.L^{-1}) dans CDCl_3 du complexe de noréphédrine (II.36)

On voit clairement sur ces spectres que la concentration a une influence sur l'aspect des spectres (déplacement, forme, intensité). Le comportement de l'hydroxyle est typique de la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires : plus on augmente la concentration, plus l'hydrogène se déblindé et plus le signal s'affine.

À une concentration de 100 g.L^{-1} de complexe dans CDCl_3 , soit une fraction molaire de $1/65$, il nous semblait possible d'avoir des interactions soluté-soluté. Pour montrer la réelle proximité des molécules de complexe en solution, nous avons réalisé des calculs de chimie théorique. Pour estimer la taille approximative de la première sphère de solvation autour du complexe, nous avons modélisé une enveloppe de 65 molécules de chloroforme autour du complexe. Les résultats ont montré que cette première sphère reste incomplète. Après calculs, il s'avère que 130 molécules de chloroforme (50 g.L^{-1}) sont nécessaires pour avoir une couche de 2 à 3 molécules de solvant autour du complexe. Enfin, à des concentrations plus faibles, la présence d'agglomérats ne peut être exclue.

En conclusion, les différents complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ peuvent donc se présenter sous **différentes formes stables**, et de plus des **agglomérats** peuvent être obtenus en solution ; tout cela grâce à des **liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires**.



II.C.4. Synthèse des complexes $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$ et aspect des spectres RMN

Ce paragraphe a pour but de montrer les conséquences en RMN de ces différentes formes en solution, quelque soit le ligand utilisé. Par souci de clarté, les différentes formes de chaque complexe n'ont pas été identifiées sur ces spectres. Tous les signaux ont malgré tout été attribués (voir partie expérimentale) en notant arbitrairement chaque forme par une lettre X,Y..., à l'aide de spectres de RMN à deux dimensions (COSY, HSQC et HMBC).

II.C.4.a. (*SP-4-1*)-bis[(1*R*,2*S*)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol- κ M]-diacétato-palladium(II) (II.36)

Le complexe (II.36) est synthétisé comme décrit dans le paragraphe (II.C.1 page 83) de manière quantitative. Les spectres ci-dessous illustrent les différentes formes en présence à 20°C, pour une concentration de complexe de 100 g.L⁻¹ dans CDCl_3 (Figure II-32 et Figure II-33) :

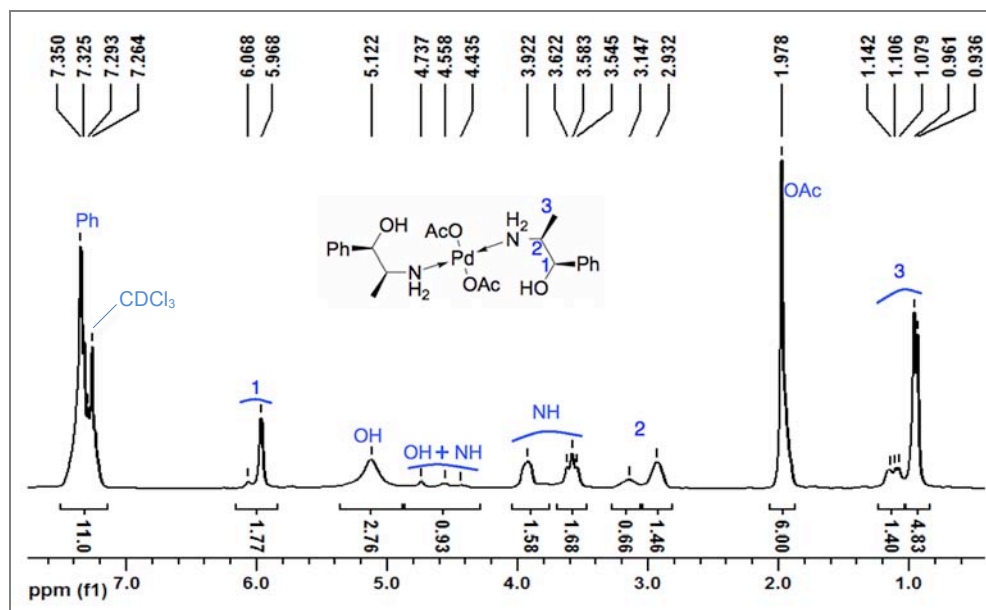


Figure II-32 : Spectre RMN ¹H du complexe (II.36)

Les différents signaux sont plutôt larges en raison des équilibres en solution et de la concentration assez importante du complexe.

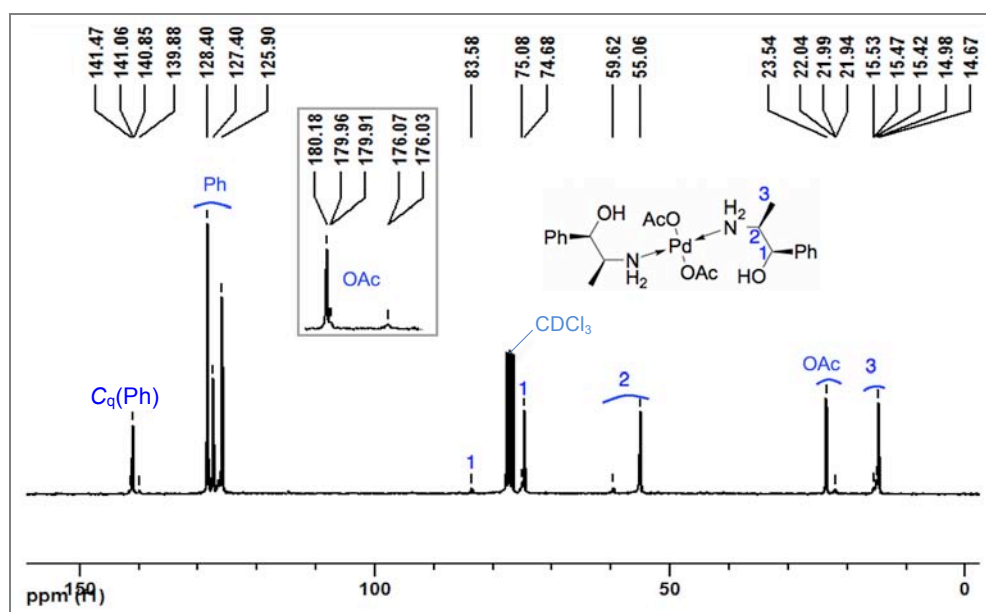


Figure II-33 : Spectre RMN ¹³C du complexe (II.36)

Avec en plus les données du spectre ¹³C{¹H} du complexe (II.36), il convient de constater qu'une forme prédomine vraiment et qu'au moins deux autres formes peuvent être identifiées. Une analyse complète du spectre ¹H nous a permis de déterminer un rapport de 10/1/1 entre les trois formes principales à cette concentration et à cette température.

II.C.4.b. (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol-κM]-diacétato-palladium(II) (II.37)

Le complexe (II.37) est synthétisé comme décrit dans le paragraphe (II.C.1 page 83) avec un rendement de 91 %. Les spectres ci-dessous illustrent les différentes formes en présence à 20°C, pour une concentration de complexe de 50 g.L⁻¹ dans CDCl₃ (Figure II-34 et Figure II-35) :

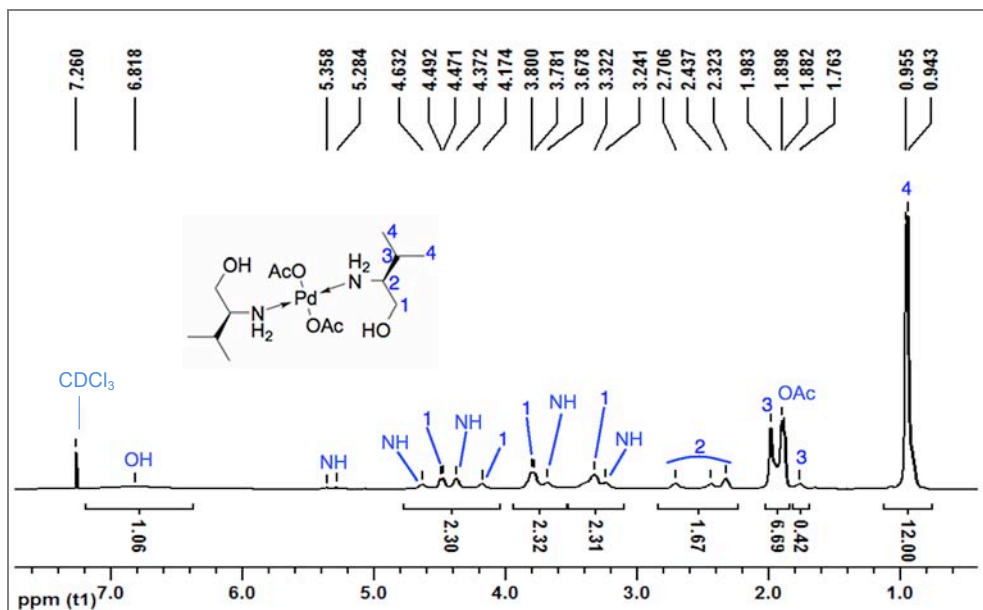


Figure II-34 : Spectre RMN ¹H du complexe (II.37)

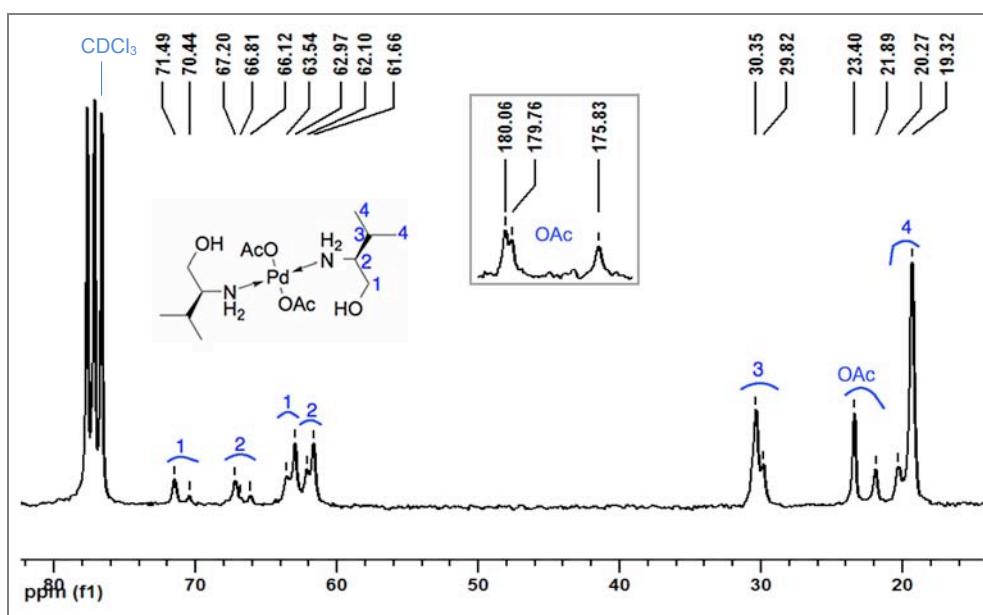


Figure II-35 : Spectre RMN ¹³C du complexe (II.37)

Pour le complexe (II.37), nous pouvons également distinguer plusieurs formes dont trois principales dans les proportions suivantes 10/7/7. On peut remarquer la largeur des signaux en RMN ^1H et en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ due à la forte concentration en complexe.

II.C.4.c. (SP-4-1)-bis[(2S)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol- κ N]-diacétato-palladium(II) (II.38)

Le complexe (II.38) est synthétisé comme décrit dans le paragraphe (II.C.1 page 83) avec un rendement de 98 %. Les spectres ci-dessous illustrent les différentes formes en présence à 20°C, pour une concentration de complexe de 50 g.L $^{-1}$ dans CDCl_3 (Figure II-36 et Figure II-37) :

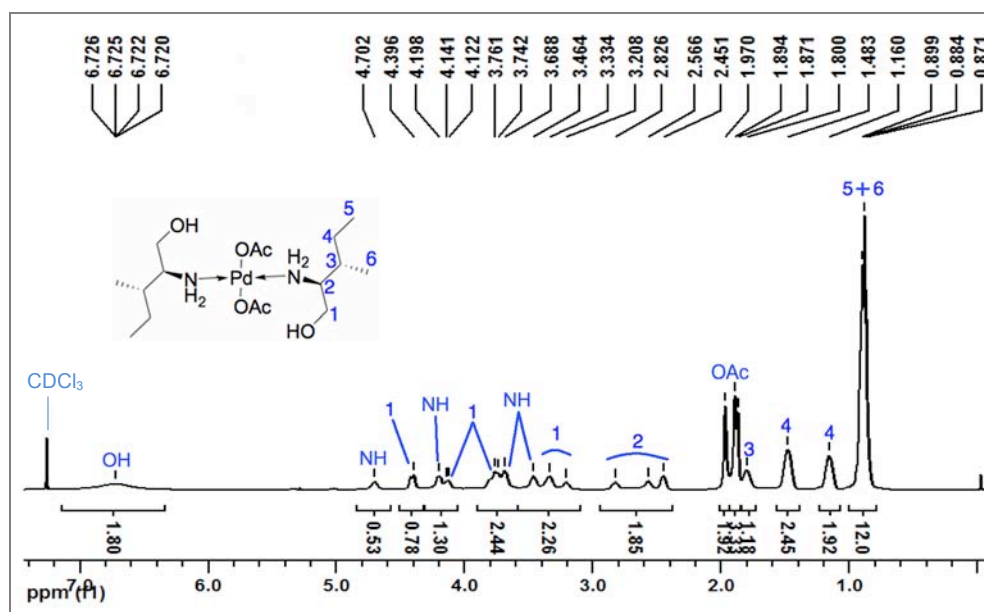


Figure II-36 : Spectre RMN ^1H du complexe (II.38)

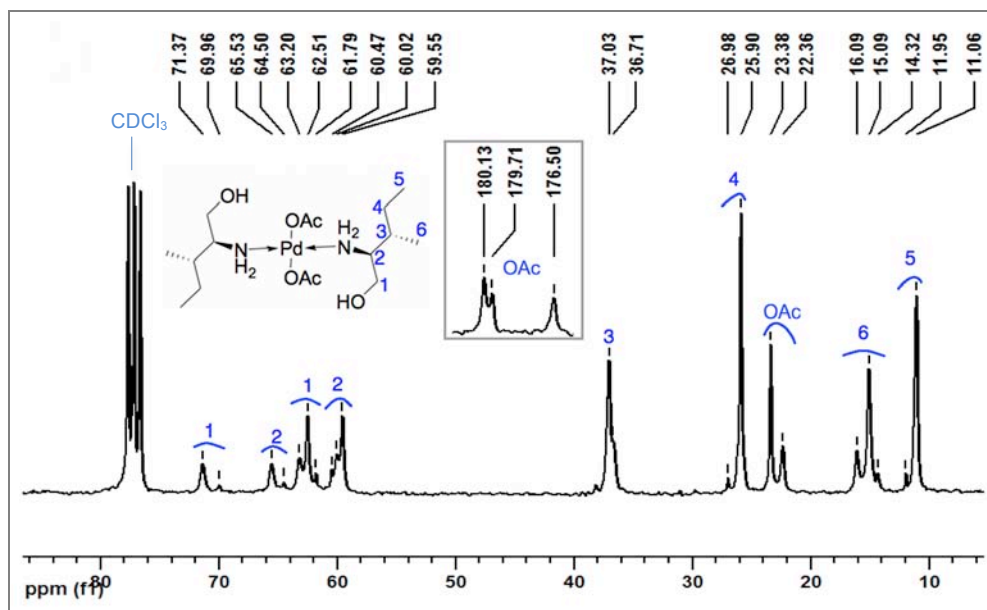


Figure II-37 : Spectre RMN ^{13}C du complexe (II.38)

Le comportement en solution du complexe (II.38) est similaire à celui du complexe (II.37) avec trois formes identifiables en proportions 10/8/7.

II.C.4.d. (SP-4-1)-bis[L-prolinol- κ N]-diacétato-palladium(II) (II.39)

Le complexe (II.39) est synthétisé comme décrit dans le paragraphe (II.C.1 page 83) de manière quantitative. Les spectres ci-dessous illustrent les différentes formes en présence à 20°C, pour une concentration de complexe de 100 g.L $^{-1}$ dans CDCl $_3$ (Figure II-38 et Figure II-39) :

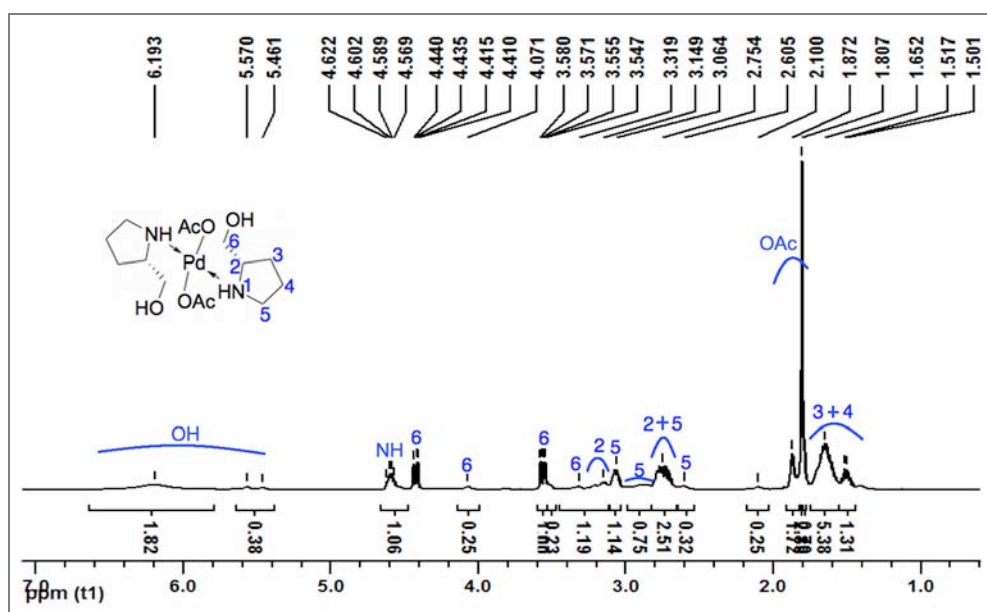


Figure II-38 : Spectre RMN ^1H du complexe (II.39)

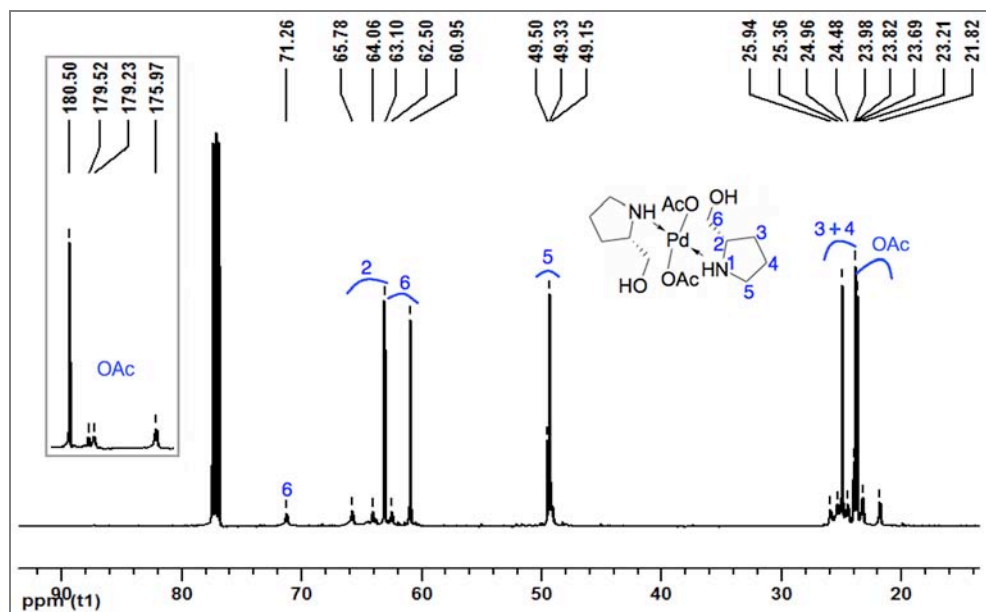


Figure II-39 : Spectre RMN ^{13}C du complexe (II.39)

En ce qui concerne le complexe (II.39), il s'avère qu'une forme est largement prédominante, les deux autres étant présentes à raison d'un facteur 1/5.

Il est à ce stade de nos recherches, impossible d'attribuer une géométrie à chaque signal observé en RMN. Cependant, nous pouvons tout de même émettre des hypothèses sur la présence potentielle de certaines géométries pour les formes principales qui sont au nombre de trois à chaque fois. On peut donc être en présence de trois formes différentes ou seulement deux formes dont une asymétrique où chaque ligand aurait ses propres signaux en RMN.

En effet, si l'on observe les différents ratios des principales formes de chaque complexe, on a :

- 10/1/1 pour le complexe de noréphédrine
- 10/7/7 pour le complexe de valinol
- 10/8/7 pour le complexe d'isoleucinol
- 5/1/1 pour le complexe de prolinol

On a donc dans chaque cas une "forme" + deux "formes" ayant la même intensité en RMN et qui pourraient être en fait la même molécule asymétrique.

Si l'on observe trois des formes du complexe (II.37) en équilibre entre elles, on a :

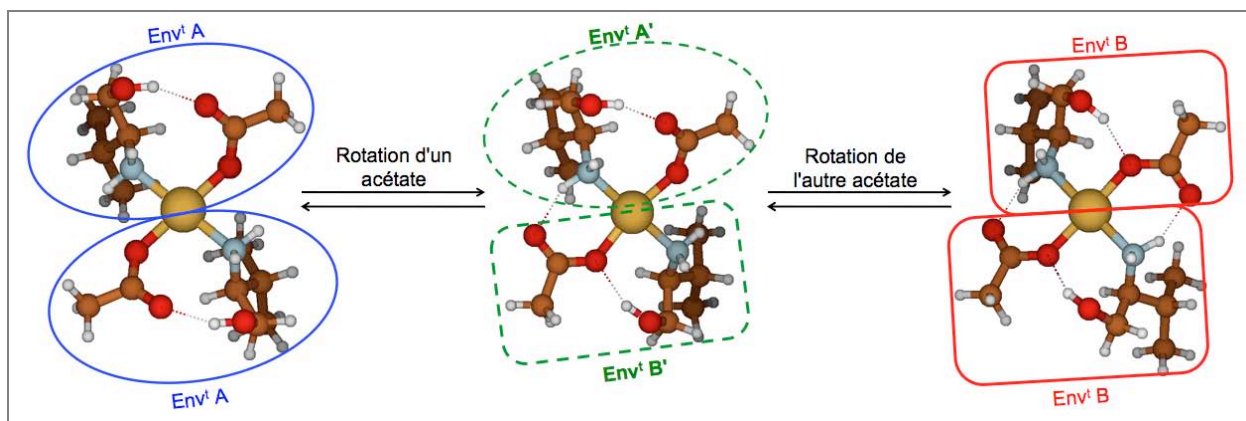


Schéma II-37 : Mise en évidence de la similarité des environnements des ligands sur les différents complexes (II.37)

On peut voir que la forme du milieu possède bien deux environnements différents (A' et B') qui malgré tout ressemblent à chaque environnement A et B. En élargissant la zone du spectre ^{13}C correspondant aux atomes de carbone 1 et 2 du complexe II.37 (Figure II-40),

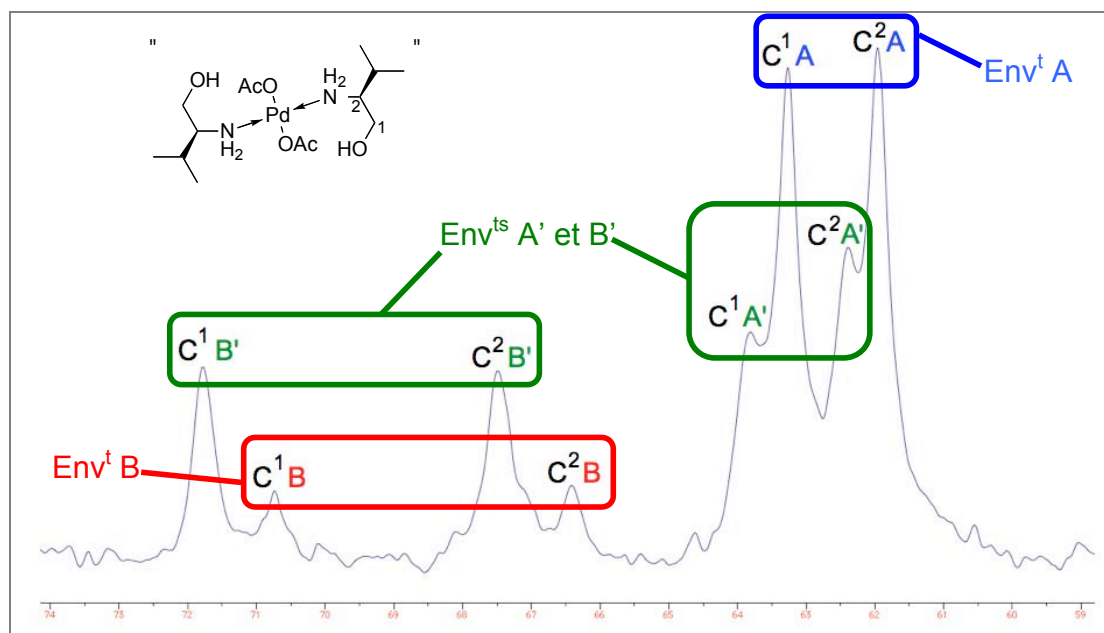


Figure II-40 : Signaux des carbones 1 et 2 des principales formes du complexe (II.37)

On constate sur cette figure que :

- Les signaux des atomes de carbone **A'1** et **A'2** ont presque le même déplacement que les signaux des atomes de carbone **A1** et **A2** donc, l'environnement des atomes de carbone **A'** est peu différent de l'environnement des atomes de carbone **A**.
- Les signaux des atomes de carbone **B'1** et **B'2** ont presque le même déplacement que les signaux des atomes de carbone **B1** et **B2** donc, l'environnement des atomes de carbone **B'** est peu différent de l'environnement des atomes de carbone **B**.
- Les intégrations des signaux des atomes de carbone **A'1** et **A'2** semblent identiques à ceux des atomes de carbone **B'1** et **B'2** donc, les atomes de carbone **A'** et **B'** peuvent potentiellement être portés par la même molécule.

En conclusion : ce qui se passe réellement en solution ne peut être déterminé avec certitude mais les phénomènes concernés (liaisons hydrogène intra et inter-moléculaires) ont tout de même pu être identifiés et mis en évidence.

II.D. Complexes Pd(aminoalcoolate)₂

II.D.1. Synthèse générale

Le schéma réactionnel général est représenté ci-dessous (Schéma II-38) :

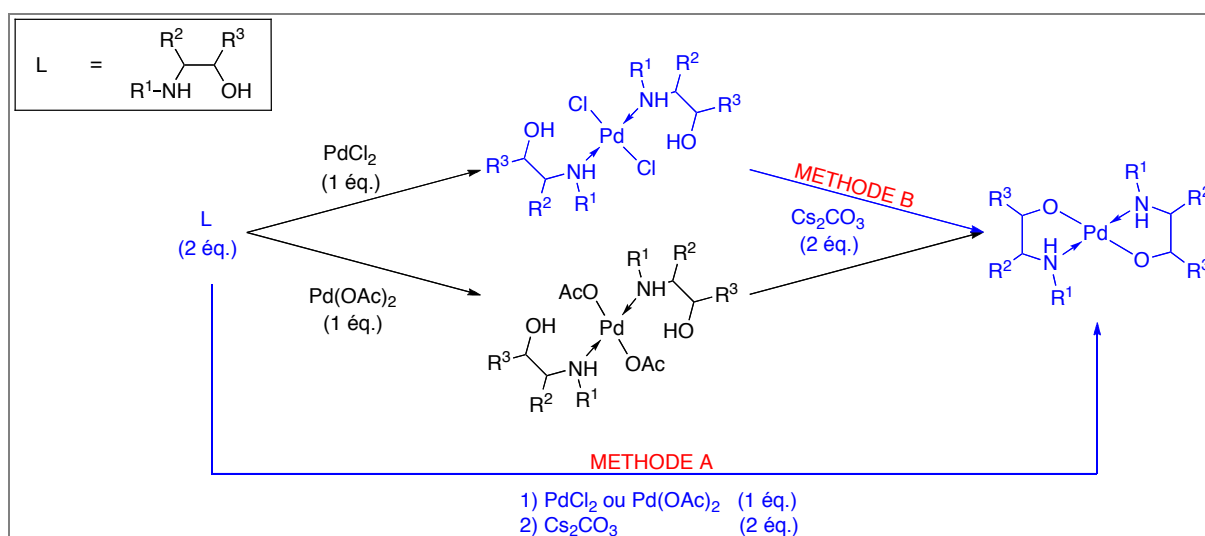


Schéma II-38 : Synthèse des complexes de palladium avec mise en évidence des deux voies d'accès aux complexes d'aminoalcoolate

Nous avons donc choisi de synthétiser ces complexes, dont les ligands sont coordonnés par l'azote et l'oxygène, de deux façons différentes.

- Méthode A (Schéma II-39) : En deux étapes à partir de deux équivalents de ligand et d'un équivalent de sel métallique dans un premier temps puis de deux équivalents de base dans un deuxième temps.

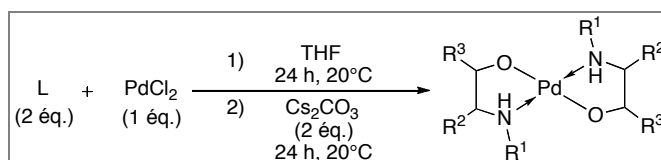


Schéma II-39 : Synthèse des complexes bichélatés par la méthode A

- Méthode B (Schéma II-40) : Directement à partir du complexe chloré en une étape en présence de deux équivalents de base.

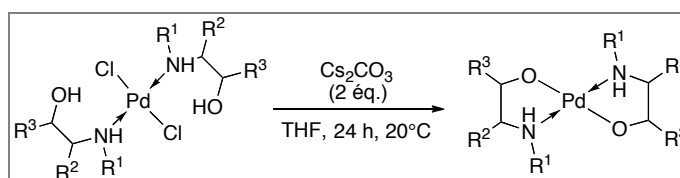


Schéma II-40 : Synthèse des complexes bichélatés par la méthode B

Nous avons donc, par l'une ou l'autre de ces méthodes (ou les deux), réalisé la synthèse des complexes suivants : Pd(valinolate)₂ (**II.41**), Pd(isoleucinolate)₂ (**II.42**), Pd(prolinolate)₂ (**II.43**).

II.D.2. Techniques de caractérisation

Les techniques de caractérisation sont les mêmes que pour les autres types de complexes (aspect physique, point de fusion, polarimétrie, techniques de spectroscopie (IR, RMN ¹H et ¹³C, HRMS, DRX) et analyse élémentaire). Cependant la spectroscopie de masse ne donne pas forcément d'information sur la cyclisation réelle des complexes puisque le plus souvent seul le composé cyclisé Pd(aminoalcolate)₂ est détecté lors de l'analyse des complexes PdCl₂(aminoalcool)₂ et Pd(OAc)₂(aminoalcool)₂ (voir page 57).

La structure d'un seul complexe cyclisé a pu être déterminée et peut être observée page 114 (Figure II-42).

II.D.3. Synthèse des complexes $\text{Pd}(\text{aminoalcoolate})_2$

II.D.3.a. Problème de synthèse initial

La synthèse des complexes bichélatés du type $\text{Pd}(\text{aminoalcoolate})_2$ s'est avérée plus difficile que ce qui était attendu et notamment au niveau de la purification des complexes. Deux méthodes ont été utilisées pour la purification des complexes cyclisés :

- la chromatographie sur gel de silice
- élimination des impuretés par filtration du mélange repris dans le CHCl_3

Ces deux méthodes ont conduit à deux produits différents mais pouvant tous les deux être identifiés comme le produit attendu. Après de longues recherches, nous avons démontré que la chromatographie sur gel de silice ne donne pas le complexe attendu mais le produit hydroxylé $\text{Pd}(\text{OH})_2(\text{aminoalcool})_2$ (Schéma II-41) :

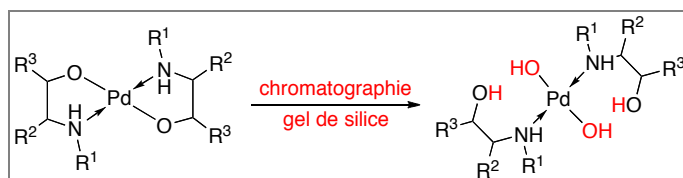


Schéma II-41 : Formation de $\text{Pd}(\text{OH})_2(\text{aminoalcool})_2$

Pour comprendre pourquoi les complexes du type $\text{Pd}(\text{OH})_2(\text{aminoalcool})_2$ pouvaient être “confondus” avec les complexes attendus $\text{Pd}(\text{aminoalcoolate})_2$ nous avons réalisé une étude complète sur la synthèse du complexe de L-isoleucinol en comparant les trois complexes $\text{PdCl}_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (II.11), $\text{Pd}(\text{OH})_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (II.44) et $\text{Pd}(\text{L-isoleucinolate})_2$ (II.42). Les résultats des différentes analyses des produits sont présentés sur le Tableau II-7.

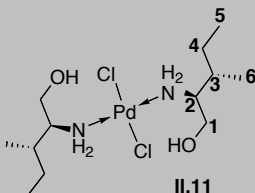
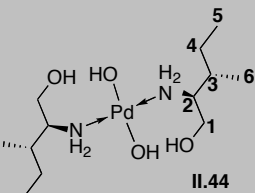
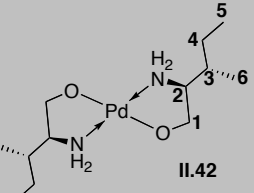
						
Méthode de purification	CHCl ₃ , filtration	Extraction H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ Chromatographie	CHCl ₃ , filtration			
Rendement	82 %	30 %	78 %			
Déplacements en RMN ¹³ C { ¹ H} (en ppm)	δC ₁	62,1	60,0	72,7		
	δC ₂	60,2	58,8	67,3		
	δC ₃	36,3	34,7	36,4		
	δC ₄	25,8	24,1	25,1		
	δC ₅	10,6	12,6	10,8		
	δC ₆	15,5	13,7	17,8		
Analyse élémentaire pour Pd(valinolate) ₂	-	OK avec 3 H ₂ O	OK			
HRMS	OK	Perte de 2 H ₂ O	OK			

Tableau II-7 : Différences entre les complexes II.11, II.42 et II.44

L'un des premiers indices trompeurs était que les signaux des groupements acétates disparaissaient en RMN ¹H et ¹³C{¹H} lors de la synthèse du complexe à partir de Pd(OAc)₂. Comme pour les complexes obtenus à partir de PdCl₂, les déplacements chimiques des carbones étaient différents de ceux du ligand libre. En analyse élémentaire, nous pensions avoir le composé bichélaté trihydraté. Quant à l'analyse HRMS, le produit cyclisé était bien évidemment observé avec perte des ligands X comme précédemment décrit (II.B.3.d page 56).

Enfin, les atomes de carbone 1 et 2, qui sont ceux dont l'environnement varient le plus lors de la complexation du palladium et de la cyclisation, présentaient des déplacements chimiques assez similaires entre le complexe chloré (II.11) et le complexe hydroxylé (II.44) alors que ceux du complexe bichélaté (II.42) sont assez différents.

Afin de prouver réellement la formation du complexe hydroxylé (II.44) nous avons dans un premier temps étudié avec attention les données de spectroscopie de masse basse résolution afin de pouvoir mettre en évidence la perte d'une ou de deux molécules d'eau. Nous avons effectivement pu observer un pic moléculaire à M+36 soit M+2H₂O. De plus une analyse sur un spectromètre 500 MHz a permis de mettre en évidence dans le CDCl₃ un ddd (doublet de doublet de doublet) pour chaque proton diastéréotopique porté par le

carbone 1. Cela implique des couplages avec trois hydrogènes différents, l'un porté par le carbone 2, l'autre porté par le carbone 1, et le dernier par l'oxygène. Cela démontre bien que l'on a un alcool et non un alcoolate.

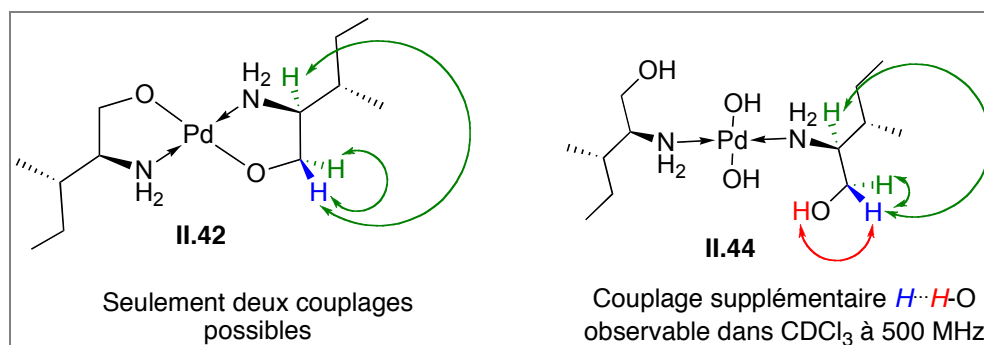


Figure II-41 : Mise en évidence des couplages des protons portés par le carbone 1 des complexes II.42 et II.43

Les complexes cyclisés de valinol et d'isoleucinol (respectivement (*SP*-4-1)-bis[(*S*)-2-amino-3-méthylbutanolato- κ^2N,O]-palladium(II) (II.41) et (*SP*-4-1)-bis[(*S*)-2-amino-3-méthylpentanolato- κ^2N,O]-palladium(II) (II.42)) ont été obtenus dans les conditions décrites au paragraphe (II.D.1) par la méthode A avec des rendements respectifs de 90 et 78 %.

Le complexe cyclisé du prolinol (*SP*-4-1)-bis[L-prolinolato- κ^2N,O]-palladium(II) (II.43) a été obtenu selon les deux méthodes avec des rendements de 95 % (méthode A) et 86 % (méthode B). L'analyse par diffraction des rayons X d'un cristal de ce complexe a permis une détermination de structure. Celle-ci est représentée ci-dessous (Figure II-42) :

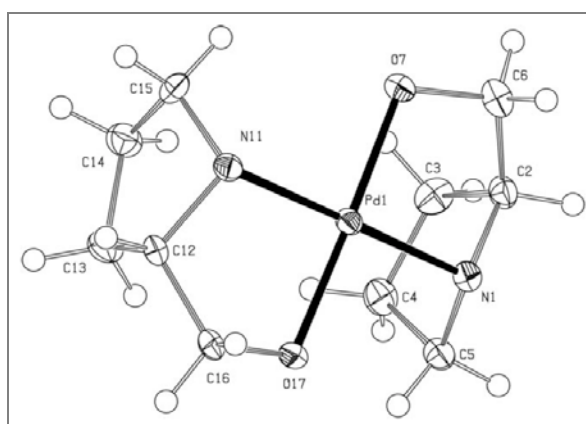


Figure II-42 : ORTEP du complexe Pd(L-prolinolate)₂ (II.43) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %.

On observe comme pour les autres, un complexe carré-plan de configuration *trans* autour du métal. En raison du caractère chiral et rigide des ligands, ceux-ci sont du même côté du plan du complexe. Cela a une influence sur les empilements dans le cristal, les complexes se groupant 3 par 3 de manière à créer des liaisons hydrogène sur la face non encombrée (Figure II-43) :

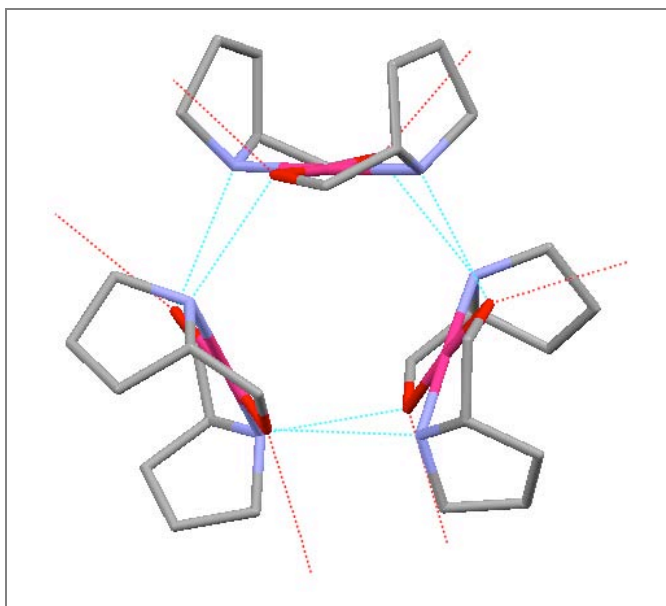


Figure II-43 : Mise en évidence des liaisons hydrogène dans un cristal du complexe (II.43)

Les atomes d'hydrogène et les molécules de dichlorométhane (présents dans la structure) n'ont pas été représentés par souci de clarté. On constate que chaque NH forme une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène d'un complexe en vis-à-vis (pointillés bleus) et que ces atomes d'oxygène forment également des liaisons hydrogène avec les molécules de dichlorométhane afin de relier entre eux ces motifs à trois complexes.

Enfin, avec la (-)-noréphédrine, le complexe (*SP*-4-1)-bis[(1*R*,2*S*)-2-amino-1-phénylpropanolato- κ^2N,O]-diacétato-palladium(II) (**II.45**) n'a jamais pu être isolé de façon pure à ce jour quelque soit la base et sa quantité utilisée pour la cyclisation (K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Ag_2CO_3 , Ag_2O , $NaOH$, KOH , NaH , NaO^tBu , Et_3N , $(nBu)_3N$, $AcONa$).

II.E. Complexes Pd(iminosucres)₂

A ce jour, seul un complexe cyclique d'iminosucre a pu être synthétisé. Il s'agit du complexe (**II.46**) préparé à partir de l'iminosucre (**II.7**), de PdCl₂(PhCN)₂ et de carbonate de césium (Schéma II-42) :

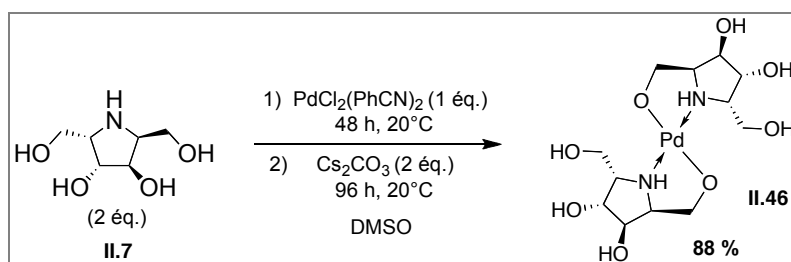


Schéma II-42 : Synthèse du composé (**II.46**)

Tout comme pour son homologue chloré (**II.19**), ce complexe n'a pas pu être synthétisé dans les conditions décrites avec les aminoalcools classiques notamment en raison de leur solubilité vraiment différente. Nous avons donc utilisé le DMSO et une source de chlorure de palladium soluble, PdCl₂(PhCN)₂. Malgré cela, la réaction reste très lente et nécessite au total 6 jours (2 jours pour coordonner les atomes d'azote et 4 jours pour former les alcoolates et les coordonner au palladium) avec heureusement un rendement de 88 %. (La réaction peut être suivie par RMN ¹H)

Le complexe **II.46** a pu être caractérisé par RMN dans le DMSO mais malheureusement, ce composé se révèle très instable à l'air à l'état solide et forme instantanément un liquide noir. Contrairement à son analogue chloré (**II.19**), le complexe (**II.46**) n'a pu être identifié en HRMS, seule technique (hors RMN) de caractérisation en solution. Ce complexe peut être conservé quelques semaines en solution dans le DMSO à température ambiante, plusieurs mois dans le DMSO à -18°C ou sous forme solide dans un récipient sous argon.

II.F. Etude cytotoxique

Les premières activités cytotoxiques ont été réalisées avec les complexes **II.9**, **II.47** et **II.35** sur des cellules L1210 (leucémie murine) et HT29 (cancer de colon humain) et comparées à celles du cisplatine (Tableau II-8 ci-dessous) :

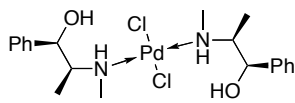
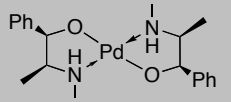
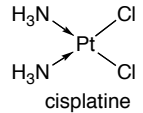
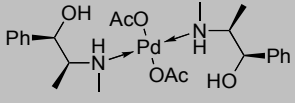
Composé	IC50 (μM) - L1210	IC50 (μM) - HT29
 II.9	47	100
 II.47	34	29
 II.48 cisplatine	2	21
 II.35	Non-réalisé	7

Tableau II-8 : Activités cytostatique des complexes PdCl₂((-)-éphédrine)₂, Pd(OAc)₂((-)-éphédrine)₂ et Pd((-)-éphédrinate)₂ sur les cellules L1210 et HT29

Si les IC₅₀ concernant les cellules L1210 sont moins bons que celui obtenu avec le cisplatine, les résultats concernant les cellules HT29 sont comparables à ceux du cisplatine (**II.48**) voire meilleurs dans le cas du complexe **II.35**.

Par la suite, d'autres complexes décrit dans ce chapitre ont été testés uniquement sur HT29 (pour son rôle de "modèle") et les résultats de cette étude figurent dans le tableau suivant :

Complexe	Conc.	L			
		L-Prolinol	L-Valinol	L-Isoleucinol	(-)-Noréphédrine
PdCl ₂ L ₂	10 ⁻⁵ M	0 ± 2	16 ± 2	29 ± 10	28 ± 17
	10 ⁻⁶ M	0 ± 3	10 ± 6	27 ± 6	20 ± 8
Pd(OAc) ₂ L ₂	10 ⁻⁵ M	4 ± 7	3 ± 4	5 ± 12	10 ± 3
	10 ⁻⁶ M	5 ± 9	0 ± 2	6 ± 7	9 ± 7
Pd(L-H) ₂	10 ⁻⁵ M	4 ± 7	4 ± 8	0 ± 5	Produit non obtenu pur
	10 ⁻⁶ M	2 ± 6	0 ± 4	0 ± 6	

Tableau II-9 : Pourcentage d'inhibition de la croissance de la cellule cancéreuse HT29 en présence des différents complexes à deux concentrations

Pour conclure sur l'efficacité de ces complexes, il faut se référer à l'arbre
 onnel décrit ci-dessous (Figure II-44) :

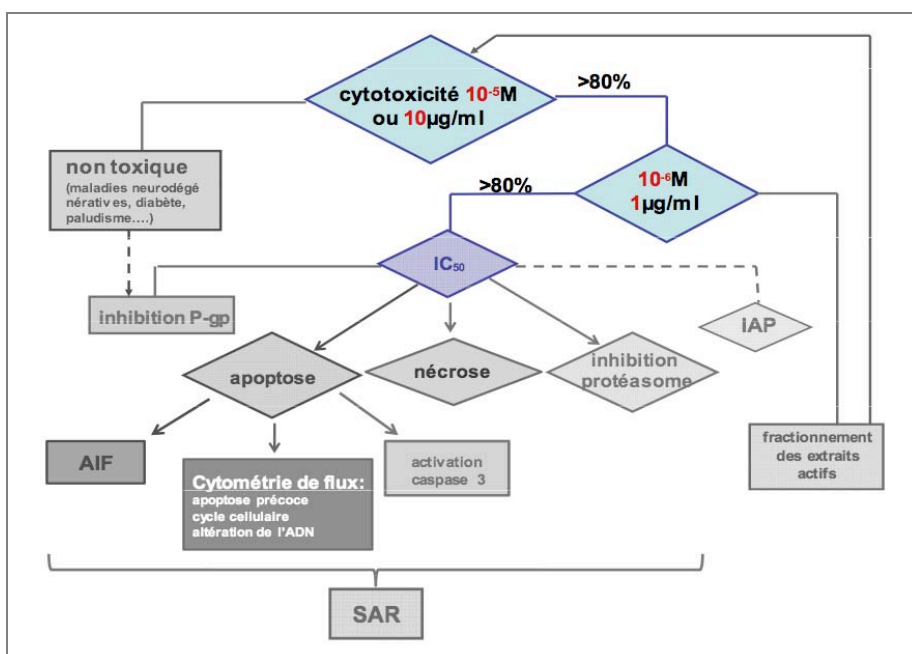


Figure II-44 : Arbre décisionnel utilisé pour la détermination des activités biologiques

Si l'on regarde rapidement les données du tableau précédent (Tableau II-9), aucun complexe ne présente une activité suffisante pour déterminer un IC50. Cependant, on peut quand même dégager des tendances et des pistes pour de futures approches :

- Il semble qu'il y ait une très légère supériorité des complexes chlorés par rapport aux complexes acétylés (sauf pour l'éphédrine (Tableau II-8)).
- Si on tient compte des incertitudes, les complexes avec le prolinol et le valinol n'ont pratiquement aucune activité, voire aucune.
- Pour les complexes chlorés avec l'isoleucinol et la noréphédrine, les activités à ces deux concentrations sont de l'ordre de 20 à 30 %, mais l'IC50 pour ces complexes est donc forcément supérieur à 10 µM et les tests ont donc été abandonnés.
- Les résultats les plus intéressants sont donc ceux obtenus avec les complexes de l'éphédrine et notamment Pd(OAc)₂(éphédrine)₂ (**II.35**) dont l'IC50 est inférieure à celle du cisplatine sur HT29. Néanmoins, le pourcentage d'inhibition de celui-ci à 1 µM chute à 8 % ce qui reste toujours insuffisant pour un développement futur.

La présence d'un groupement sur le carbone qui porte la fonction alcool, semble jouer peut-être un rôle positif sur l'activité (un alcool secondaire ou tertiaire serait donc potentiellement plus favorable). L'activité de l'éphédrine pourrait aussi être due à la présence du groupe phényle insaturé capable de jouer son rôle d'intercalant.

II.G. Conclusion

Nous avons donc réalisé la synthèse de 12 complexes du palladium avec différents aminoalcools à partir de différentes sources métalliques. Nous avons décrit et expliqué les phénomènes d'équilibres en solution pour les complexes dérivés du diacétate de palladium dus aux liaisons hydrogène notamment avec les acétates. Les propriétés cytostatiques des différents complexes ont été analysées, ce qui ne nous a pas permis d'envisager l'utilisation de l'un d'eux comme médicament potentiel en raison de leur activité moyenne ou faible. Cependant, des tendances ont pu être dégagées comme le fait que les complexes chlorés sont d'une manière générale les plus actifs et que la présence d'un groupe phényle favorise l'activité cytotoxique des complexes. Concernant les iminosucres et leurs complexes palladiés, ceux-ci n'ont tous pu être isolés et aucun test de cytotoxicité n'a pu être réalisé.

Chapitre III : Complexation du platine avec des aminoalcools

III.A. Généralités sur les complexes de platine

44 101,07 Ru Ruthénium	45 102,91 Rh Rhodium	46 106,42 Pd Palladium
76 190,23 Os Osmium	77 192,22 Ir Iridium	78 195,08 Pt Platine

Figure III-1 : Place du platine dans les métaux du groupe du platine

Le platine se situe dans le groupe 10 et en période 6 de la classification périodique des éléments. Sa configuration électronique est : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 6s^1 4f^{14} 5d^9$ et fait donc exception à la règle de Klechkowski. Il a été découvert par l'italien Julius Caesar Scaliger en 1557. Il existe cinq isotopes naturels stables : ^{192}Pt , ^{194}Pt , ^{195}Pt , ^{196}Pt et ^{198}Pt . Il est présent à 0,001 ppm dans la croûte terrestre. On l'isole généralement des minerais de nickel et de cuivre mais il est aussi présent à l'état natif. C'est un métal plus cher que l'or ($\approx 35\,000$ euros le kg) de couleur gris-blanc, malléable et ductile dont les degrés usuels d'oxydation sont 0, +2 et +4. Le platine est utilisé en joaillerie, dans les hauts-fourneaux, dans les piles à combustible et, tout comme le palladium, en chimie.

Malgré le coût élevé du platine et de ses sels, les complexes de platine se sont beaucoup développés durant les dernières années suite à la découverte de l'activité du cisplatine par Rosenberg, comme cela a été dit dans le premier chapitre (page 27). Pour notre part, nous avons réalisé la synthèse de complexes de platine analogues aux complexes de palladium afin de pouvoir comparer leurs activités cytotoxiques respectives. La particularité de la chimie du platine (en comparaison avec celle du palladium) provient du fait que des complexes du platine peuvent se présenter sous deux configurations possibles, *cis* et *trans*.

Il est intéressant de noter que, lors des synthèses de complexes du platine, la configuration désirée est obtenue grâce à l'effet *trans*.⁹² Ainsi l'ordre d'ajout des réactifs peut favoriser l'une ou l'autre des configurations comme dans le cas des synthèses du cisplatine et du transplatine.⁹³

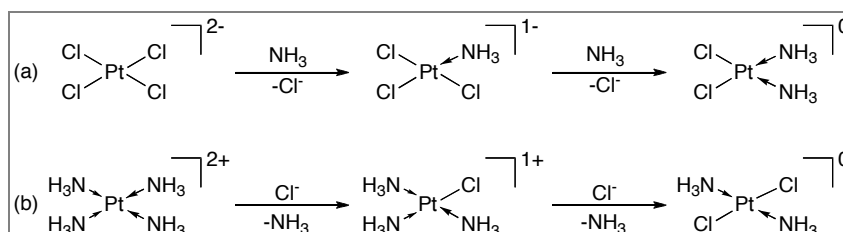


Schéma III-1 : Utilisation de l'effet *trans* lors d'une synthèse de complexes de géométrie plan-carré

Lors de la première étape de formation du cisplatine, NH₃ substitue un ligand Cl⁻ puis la deuxième substitution se fait en *trans* du ou des groupements Cl⁻, dont l'effet *trans* est supérieur à celui de NH₃ (Schéma III-1-a). Lors de la première étape de formation du transplatine, Cl⁻ substitue un ligand NH₃ puis la deuxième substitution se fait en *trans* du seul groupement Cl⁻. Ci-après, une liste simplifiée de ligands classés par effet *trans* croissant : H₂O, OH⁻, NH₃ < Cl⁻, Br⁻ < SCN⁻, I⁻, NO₂⁻, C₆H₅⁻ < SC(NH₂)₂, CH₃⁻ < H⁻, PR₃ < C₂H₄, CN⁻, CO.

De plus, les complexes *cis* ou *trans* peuvent parfois s'isomériser pour donner exclusivement l'une ou l'autre des configurations possibles.⁹⁴

III.B. Synthèse des complexes de type PtI₂(aminoalcool)₂

III.B.1. Synthèse générale et mise au point des conditions opératoires

La synthèse des complexes PtI₂(aminoalcool)₂ s'est inspirée des travaux de l'équipe de Bernhard K. Keppler^{95,96} concernant des complexes du platine de configuration *cis* avec des ligands de type aminoalcool. Pour ce type de synthèse, B. K. Keppler et coll.

⁹² Z. Chval, M. Sip, J. V. Burda *J. Comput. Chem.* **2008**, 29(14), 2370-2381.

⁹³ G. M. Arvanitis, K. L. Wilk *Chem. Educator* **1997**, 2(6), 1-10.

⁹⁴ P. C. Kong, F. D. Rochon *Inorganica Chimica Acta* **1982**, 61, 269-271.

⁹⁵ M. Galanski, C. Baumgartner, V. Arion, B. K. Keppler *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2619-2625.

⁹⁶ K. Meelich, M. Galanski, V. B. Arion, B. K. Keppler *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2476-2483.

utilisent 2,3 équivalents de ligand par platine ce qui leur permet d'isoler par précipitation les différents complexes de configuration *cis* non hydrosolubles, avec des rendements de réactions compris entre 40 à 70 % (Schéma III-2) :

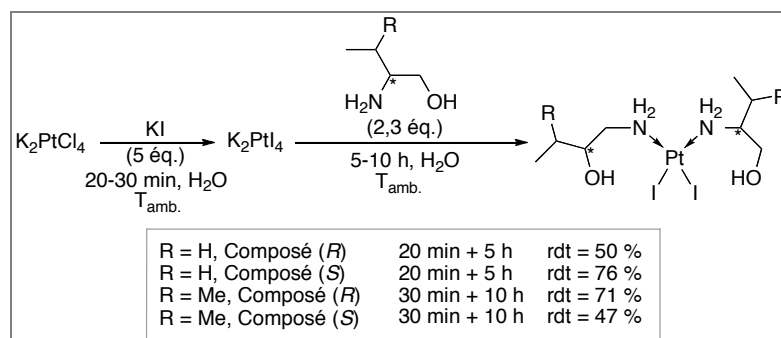


Schéma III-2 : Schéma général de l'obtention des complexes de platine par B. K. Keppler

Les rendements plutôt moyens obtenus par l'équipe de B. K. Keppler s'expliquent par le fait que dans les conditions utilisées, les complexes de configuration *cis* ont été obtenus avec d'autres espèces non identifiées à ce jour (peut-être des complexes polynucléaires, des complexes hydroxylés, des complexes dont le platine aurait été oxydé ou réduit...).

Nous avons repris ces conditions en utilisant les aminoalcools, (-)-éphédrine, (-)-noréphédrine, L-valinol, L-isoleucinol et L-prolinol (Schéma III-3) afin de synthétiser les complexes correspondant *cis*-PtI₂(éphédrine)₂ (**III.1-*cis***), *cis*-PtI₂(noréphédrine)₂ (**III.2-*cis***), *cis*-PtI₂(valinol)₂ (**III.3-*cis***), *cis*-PtI₂(isoleucinol)₂ (**III.4-*cis***) et *cis*-PtI₂(prolinol)₂ (**III.5-*cis***).

En analysant le contenu de la phase aqueuse par RMN ¹H et ¹³C{¹H}, nous avons montré que celle-ci contenait, en plus du ligand en excès et des sels (KI et KCl), un mélange de nombreuses espèces complexées assez difficile à analyser et à séparer. Nous avons alors choisi d'engager 4 équivalents de ligand par platine et les spectres RMN ont révélé la présence du ligand en excès et d'**une seule** autre espèce.

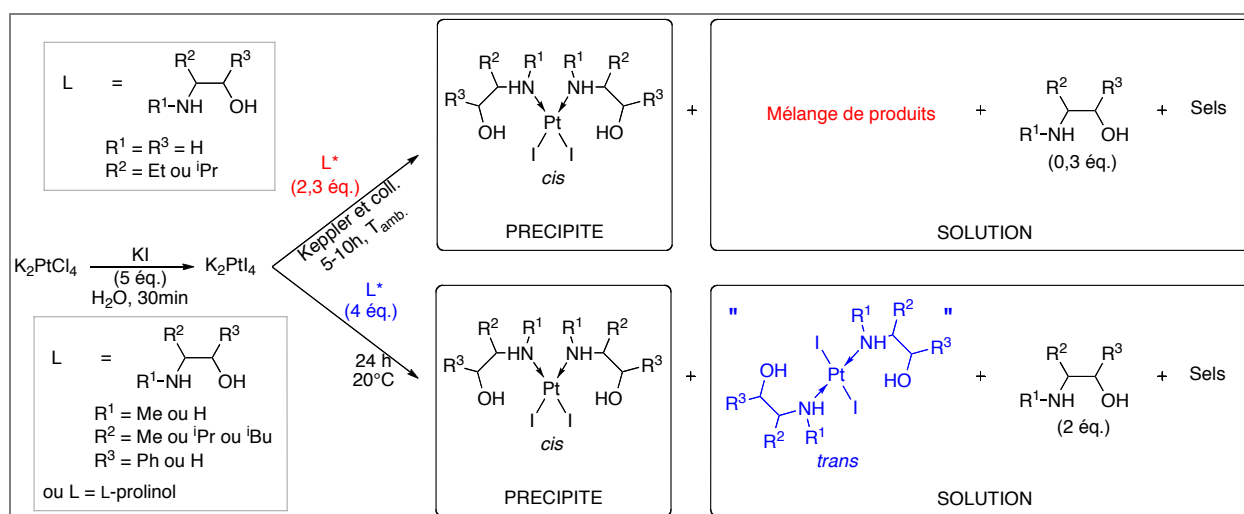


Schéma III-3 : Influence du nombre d'équivalents de ligand sur la synthèse des complexes de type $PtI_2(aminoalcool)_2$

Sur le schéma ci-dessus, nous avons schématisé les complexes qui précipitent avec une configuration *cis* en nous référant aux travaux de B. K. Keppler. Nous avons par ailleurs confirmé cette configuration par une analyse par DRX de l'un de ces complexes avec le L-prolinol comme ligand (Figure III-2 page 127) et par RMN ^{195}Pt (paragraphe III.E page 134). Les complexes de configuration *cis* sont donc obtenus par filtration et lavage à l'eau glacée avec des rendements variables selon l'hydrophilie des ligands (Tableau III-1 page 126).

Pour isoler les complexes de configuration *trans*, nous avons utilisé plusieurs méthodes de séparation sur une synthèse « modèle » avec le L-isoleucinol comme ligand.

Nous avons utilisé dans un premier temps, le principe de la dialyse avec un seuil de coupure de 100-500 Da en espérant que seul le complexe attendu resterait dans la membrane. Pour ce faire, nous avons donc réalisé la synthèse suivante :

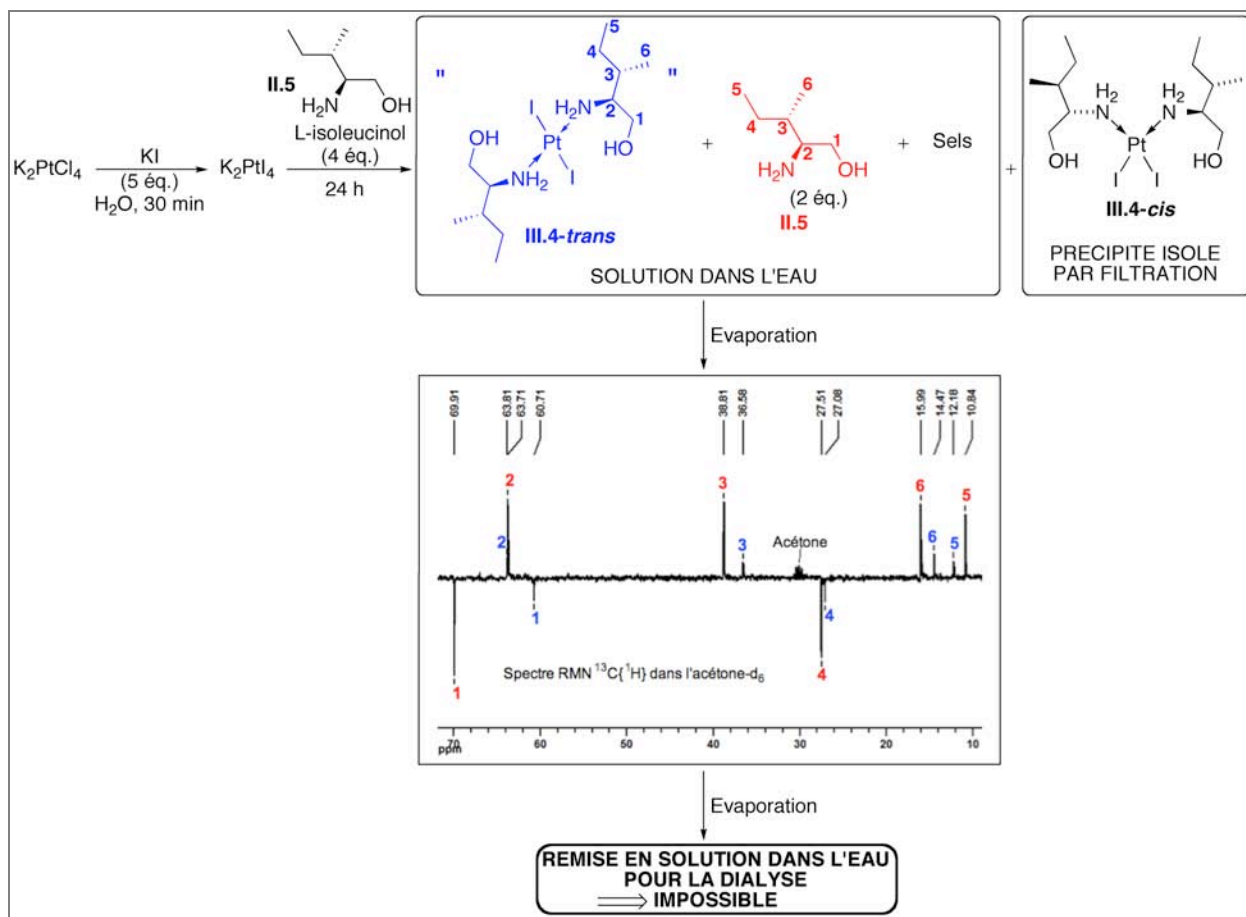


Schéma III-4 : Séparation des complexes *cis* et *trans* de $PtI_2(L\text{-isoleucinol})_2$ (III.4)

Le fait marquant du traitement réalisé (évaporation puis remise en solution aqueuse) est que nous étions incapables de redissoudre dans l'eau l'espèce préalablement présente en phase aqueuse. Cette espèce a pu être identifiée comme étant le complexe de configuration *trans* par l'analyse DRX du complexe *trans*- $PtI_2(L\text{-prolinol})_2$ (Figure III-4 page 128).

Par conséquent, le produit obtenu **en fin de réaction (avant évaporation de l'eau)** n'est donc pas le complexe de configuration *trans* mais une forme soluble ou un précurseur soluble de celui-ci (d'où les guillemets autour du complexe de configuration *trans* sur les schémas précédents). On peut alors résumer sur le schéma suivant les conditions opératoires optimales pour la synthèse de nos complexes *cis* et *trans* du platine :

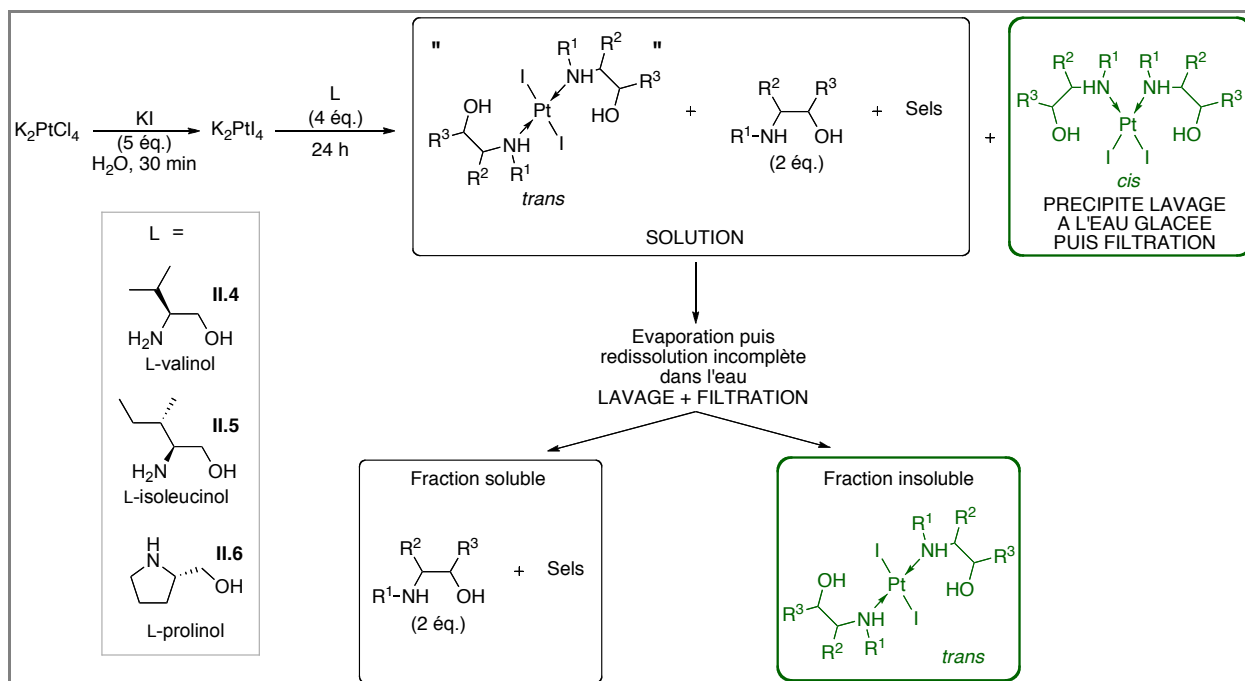


Schéma III-5 : Mise au point des conditions opératoires pour la préparation des complexes $\text{PtI}_2(\text{aminoalcool})_2$ *cis* et *trans*

III.B.2. Techniques de caractérisation

Comme pour les complexes du palladium, les complexes du platine ont été caractérisés par les techniques classiques (aspect physique, point de fusion, polarimétrie, techniques de spectroscopie (IR, RMN ^1H et ^{13}C , HRMS, DRX) et analyse élémentaire) mais également par RMN ^{195}Pt .

III.B.3. Synthèses des complexes

III.B.3.a. Avec des ligands hydrosolubles (L-isoleucinol, L-prolinol et L-valinol)

Les complexes PtI_2L_2 avec les ligands L-isoleucinol, L-prolinol et L-valinol ont été obtenus en suivant le schéma opératoire décrit sur le Schéma III-5 avec des rendements compris entre 60 et 71% (Tableau III-1) :

Complexe	Rendement (%)	<i>Cis</i> (%)	<i>Trans</i> (%)
$\text{PtI}_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (III.4)	89	73	16
$\text{PtI}_2(\text{L-prolinol})_2$ (III.5)	60	22	38
$\text{PtI}_2(\text{L-valinol})_2$ (III.3)	71	40	31

Tableau III-1 : Rendements de synthèse des complexes PtI_2L_2 avec des ligands hydrosolubles

Comme cela a été mentionné dans le paragraphe III.B.1, avec le prolinol, le complexe *cis*-PtI₂(L-prolinol)₂ (**III.5-*cis***) a pu être analysé par DRX. Son ORTEP est présenté ci-dessous :

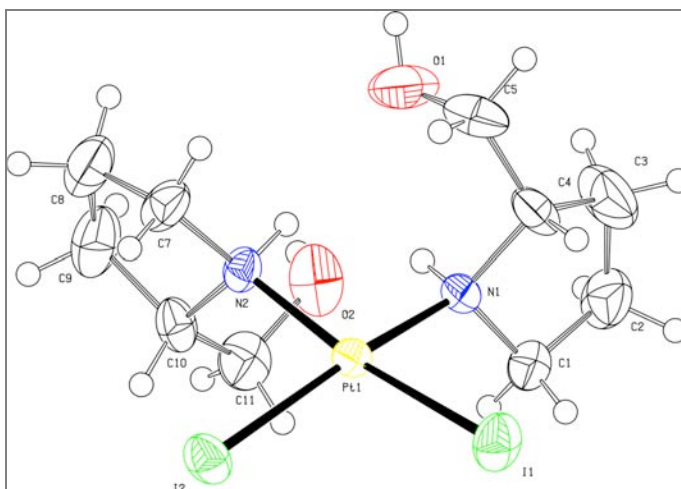


Figure III-2 : ORTEP du complexe *cis*-PtI₂(L-prolinol)₂ (**III.5-*cis***) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %

On remarque donc bien la présence d'un complexe de configuration *cis*. On voit également que le plan-carré est légèrement déformé. En effet si on forme un plan grâce aux atomes d'iode et de platine alors, l'un des atomes d'azote se trouve à 0,26 Å au dessus de ce plan et l'autre à 0,28 Å en dessous de ce plan. L'empilement des différents complexes dans le cristal est principalement dû aux liaisons de Van der Waals. Néanmoins des liaisons hydrogène intramoléculaires (bleu-ciel) sont présentes entre les NH donneurs et les OH accepteurs (voir Figure III-3) :

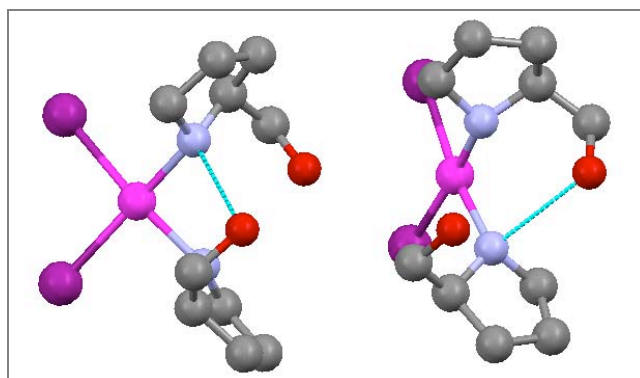


Figure III-3 : Mise en évidence des liaisons hydrogène au sein de l'unité de base du cristal de PtI₂(prolinol)₂ (**III.5-*cis***)

Le complexe *trans*-PtI₂(L-prolinol)₂ (**III.5-*trans***) a pu également être analysé par DRX comme on peut le voir sur l'ORTEP ci-dessous.

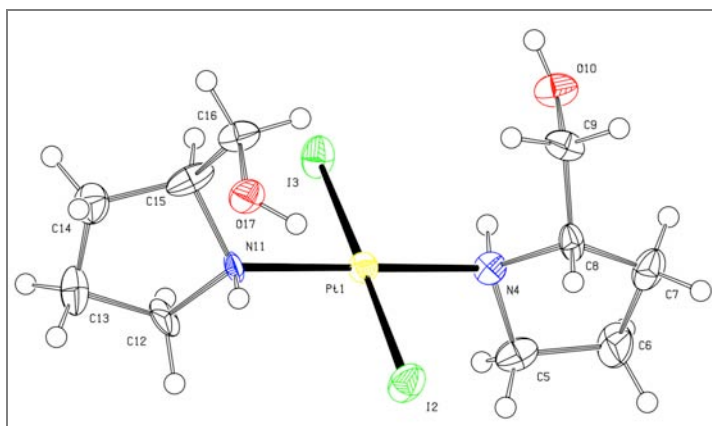


Figure III-4 : ORTEP du complexe *trans*-PtI₂(L-prolinol)₂ (III.5-*trans***) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %**

Nous avons donc bien un complexe plan-carré mais avec cette fois-ci une configuration *trans* autour du métal.

Une structure par DRX du complexe *cis*-PtI₂(L-isoleucinol)₂ (**III.4-*cis***) a aussi été obtenue. L'ORTEP de ce complexe est présentée ci-dessous (Figure III-5) :

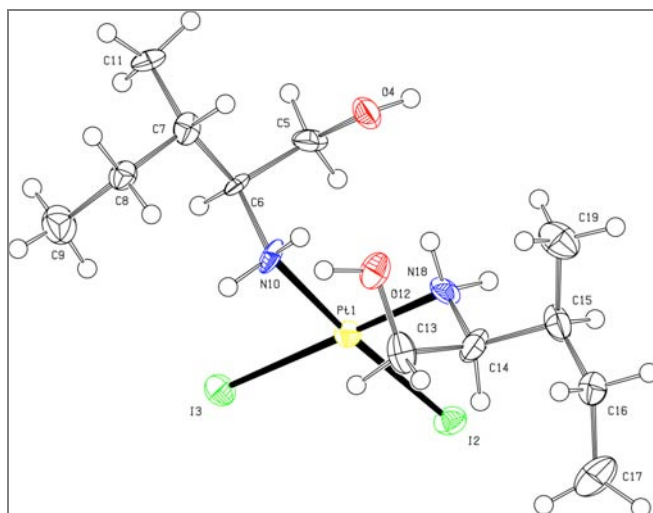


Figure III-5 : ORTEP du complexe *cis*-PtI₂(L-isoleucinol)₂ (III.4-*cis***) avec numérotation des atomes. Les ellipsoïdes sont représentés avec une probabilité de 50 %**

Dans le cas de ce complexe, on voit très bien que celui-ci est de configuration *cis* mais contrairement au complexe de prolinol (**III.5-*cis***), l'écart à la planarité est très faible. Une

autre différence est que cette fois, les liaisons hydrogène sont présentes de façon intramoléculaire mais aussi intermoléculaire et sont donc responsables du packing.

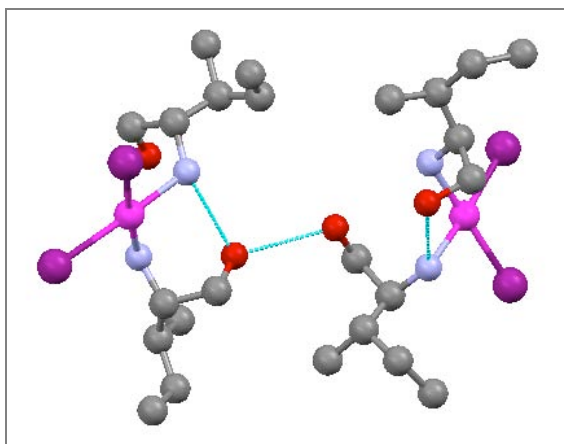


Figure III-6 : Mise en évidence des liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires dans le cristal de $\text{PtI}_2(\text{isoleucinol})_2$ (III.4-*cis*)

On constate sur la figure précédente (Figure III-6) qu'il existe une liaison hydrogène intramoléculaire faible entre un NH donneur et un OH accepteur. Mais on observe également que chaque atome d'oxygène est impliqué dans une liaison hydrogène intermoléculaire ($\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$).

III.B.3.b. Avec les ligands non hydrosolubles

Les conditions réactionnelles mises au point avec les ligands hydrosolubles (Schéma III-5 page 126) ne sont malheureusement pas transposables à la coordination de ligands de type (-)-éphédrine et (-)-noréphédrine non hydrosolubles, les complexes formés étant beaucoup moins faciles à isoler. Un seul complexe a pu néanmoins être isolé en suivant le mode opératoire précédent certes modifié ; il s'agit du *cis*- $\text{PtI}_2((-)\text{-éphédrine})_2$ (III.1-*cis*) purifié comme décrit sur le Schéma III-6 :

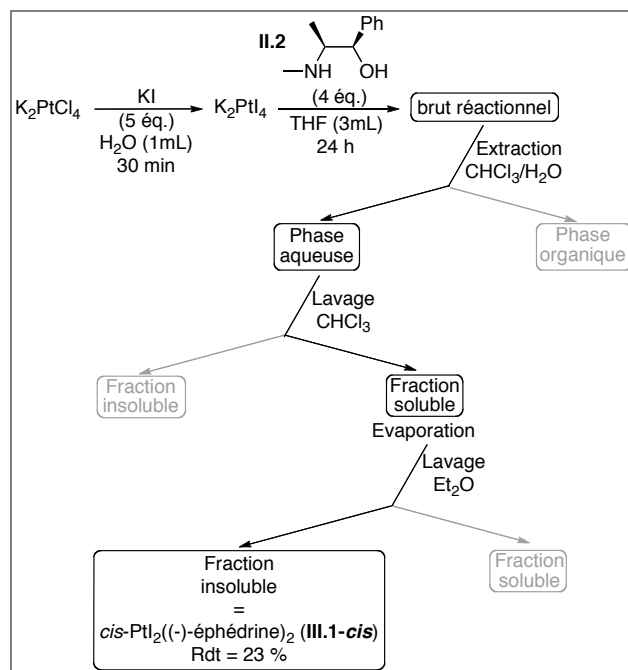


Schéma III-6 : Synthèse et purification du complexe *cis*-PtI₂((-)-éphédrine)₂ (III.1-*cis*)

Le complexe *cis*-PtI₂((-)-éphédrine)₂ (III.1-*cis*) a donc été obtenu avec un rendement de 23% après une extraction CHCl₃/H₂O et deux lavages successifs avec du chloroforme et du diéther. L'autre complexe de configuration *trans* n'a quant à lui pas pu être isolé de façon pure.

III.C. Complexes Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)(aminoalcool)₂

Comme décrit au chapitre I page 20 pour le carboplatine, l'accès à des complexes de type Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂ peut être intéressant pour obtenir des composés de moindre toxicité. Nous avons donc envisagé la préparation de complexes correspondants avec les ligands, L- prolinol, L-valinol, L-isoleucinol, (-)-éphédrine et (-)-noréphédrine. Pour ce faire, là aussi, nous nous sommes inspirés des travaux de Keppler concernant la préparation de complexes de type Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂.⁹⁶

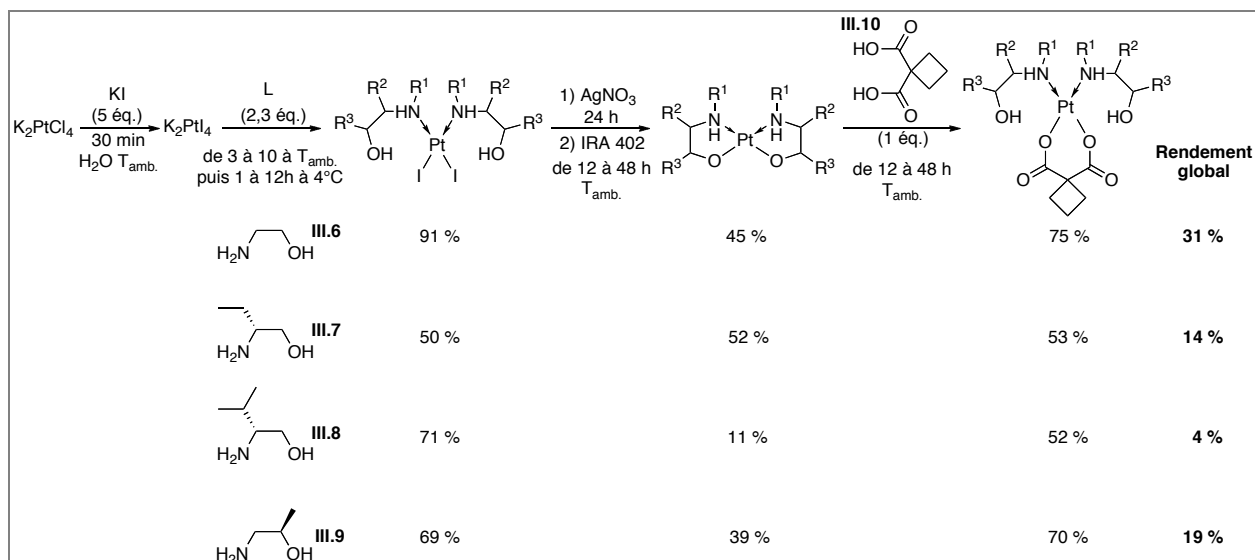


Schéma III-7 : Synthèse des complexes Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂

Pour réaliser cette synthèse, il faut dans un premier temps obtenir le complexe de configuration *cis*, puis former le complexe cyclisé, et enfin ajouter l'acide dicarboxylique (III.10). Cela nécessite donc plusieurs étapes de synthèse et de purification. La synthèse de tels complexes est donc longue et pas forcément très efficace (rdts de 4 à 31 %).

Pour notre part, nous avons essayé de former les complexes Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂ en utilisant une autre voie. Nous avons donc limité le nombre d'étapes et nous avons souhaité imposer directement la configuration *cis* des complexes. Nous avons donc envisagé la synthèse suivante (Schéma III-8) :

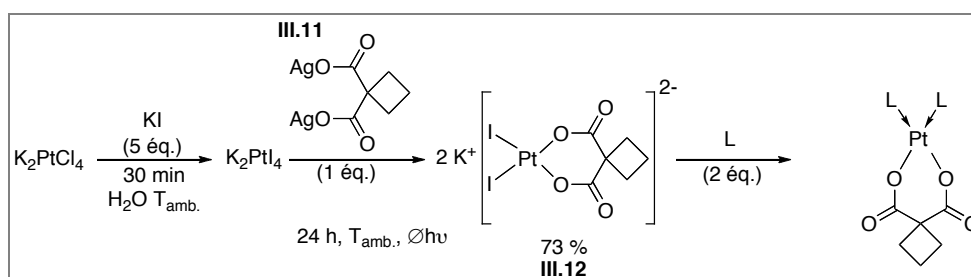


Schéma III-8 : Synthèse envisagée pour les complexes Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂

Nous avons donc réalisé dans un premier temps la synthèse du composé III.12 (avec un rendement de 73 %) qui peut être considéré comme un complexe “plateforme” pour générer ensuite les complexes Pt(cyclobutane-1,1-dicarboxylate)L₂, **en une seule étape**.

Cette étude étant assez récente, seul le complexe **III.13** avec le ligand L-prolinol a pu être obtenu de façon propre en 24 heures dans l'eau, avec un rendement de 91 % de la manière suivante (Schéma III-9) :

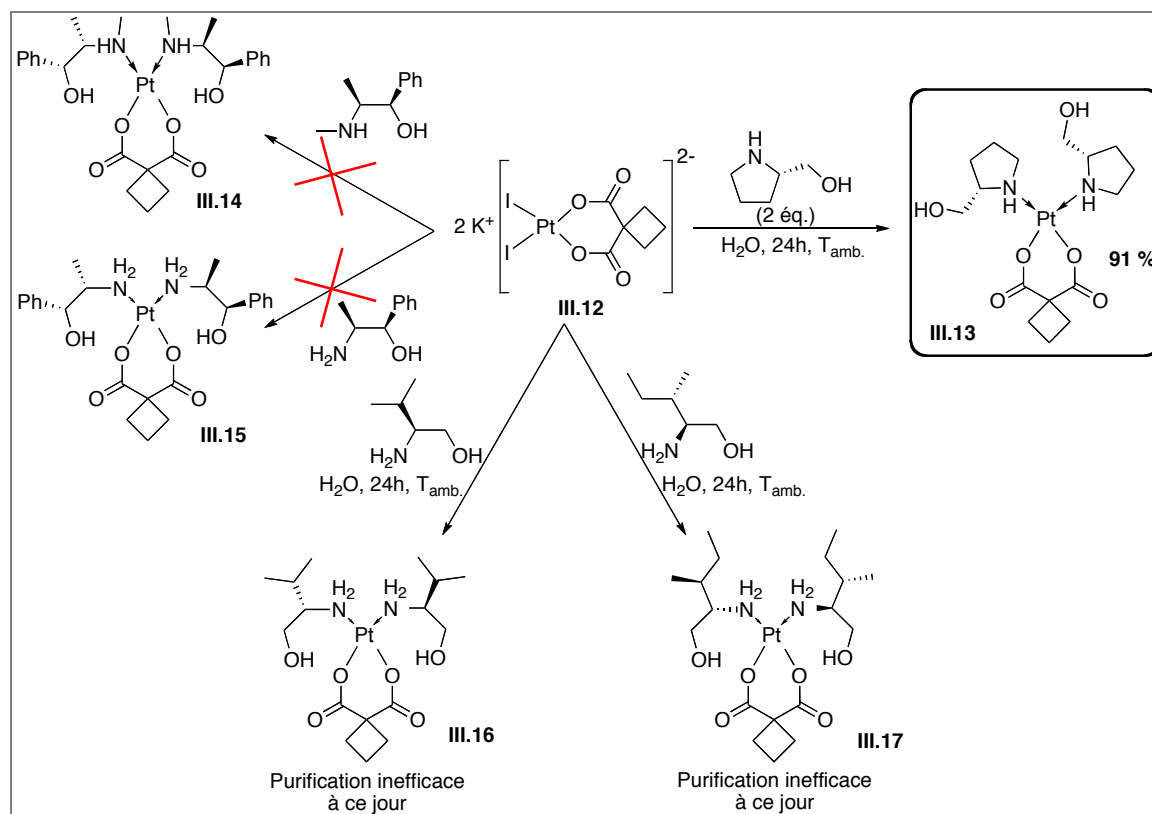


Schéma III-9 : Synthèse des complexes $\text{Pt}(\text{cyclobutane-1,1-dicarboxylate})(\text{aminoalcool})_2$

On constate sur ce schéma que pour les ligands (-)-éphédrine et (-)-noréphédrine, la réaction n'a pas lieu quelque soient les conditions utilisées. Pour les ligands L-valinol et L-isoleucinol, la réaction semble avoir lieu mais les différents lavages en vue de purifier les complexes n'ont jusqu'alors pas permis de les isoler.

III.D. Etude des complexes de type PtI_2L_2 en RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Comme évoqué précédemment, les RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ont pu nous renseigner sur la géométrie des complexes, en particulier en effectuant ces analyses sur les complexes *cis* et *trans* du $\text{PtI}_2(\text{L-prolinol})_2$ dont nous disposons des structures X.

Sur la figure ci-dessous sont reportés les spectres de RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ des complexes *cis* et *trans* du $\text{PtI}_2(\text{L-prolinol})_2$ et du $\text{PtI}_2(\text{L-valinol})_2$.

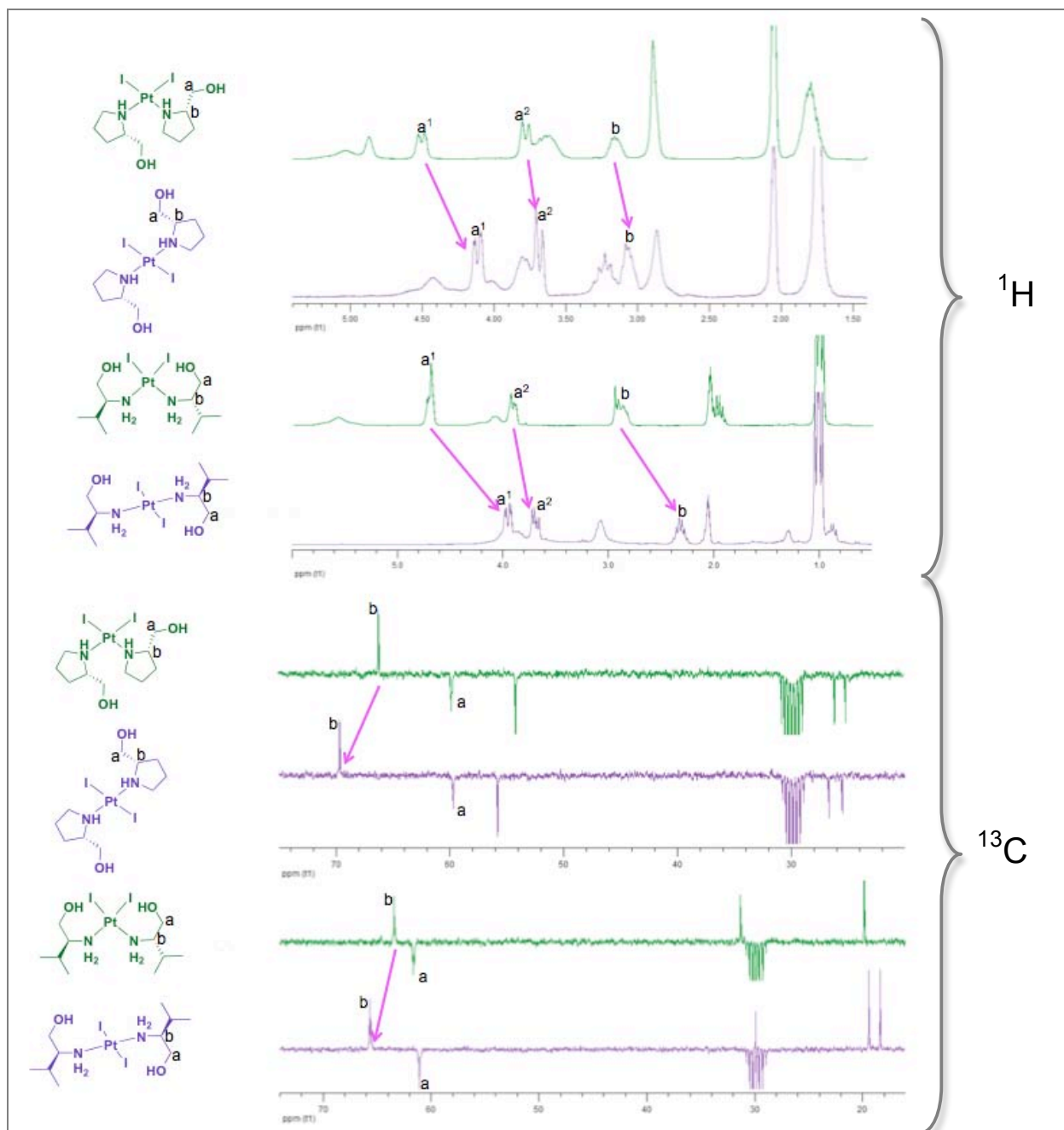


Figure III-7 : RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ des complexes *cis* et *trans* du $\text{PtI}_2(\text{L-prolinol})_2$ et du $\text{PtI}_2(\text{L-valinol})_2$

En RMN ^1H , on constate que les protons “a” (portés par l’atome de carbone voisin de l’atome d’oxygène) et le proton “b” (porté par l’atome de carbone voisin de l’atome d’azote), sont toujours plus blindés pour les complexes de configuration *trans* que pour les complexes de configuration *cis*.

En RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, le signal du carbone “b” (voisin de l’atome d’azote) est en revanche déplacé vers les champs faibles pour les complexes de configuration *trans*.

Notons que les mêmes caractéristiques ont été également observées avec les complexes $\text{PtI}_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (III.4) et du $\text{PtI}_2((-)\text{-éphédrine})_2$, (III.1).

III.E. Etude des complexes de type PtI_2L_2 en RMN ^{195}Pt

Il est aujourd'hui assez facile d'effectuer des analyses par résonance magnétique des noyaux des atomes de platine. En raison de l'abondance de l'isotope 195 (33,8 %), bien évidemment de son spin $\frac{1}{2}$, et de son rapport gyromagnétique élevé, la réceptivité de ces noyaux est inférieure à l'hydrogène (environ $3,4 \cdot 10^{-3}$ fois moins) mais 19 fois supérieure à celle du carbone ^{13}C .⁹⁷

La zone de résonance est plutôt large (15000 ppm) alors que la zone de mesure par les spectromètres est d'environ 1500 ppm. Il faut donc connaître la nature des composés attendus afin d'effectuer une analyse dans la bonne fenêtre de mesure.

Le composé utilisé comme référence est le complexe $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$ dans D_2O à 0 ppm. Une référence secondaire peut aussi être utilisée : $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ dans D_2O à -1628 ppm.

L'intérêt de cette technique pour nos travaux tient au fait que chaque type de complexe possède sa propre plage de résonance. Ces plages dépendent des quatre atomes directement liés au métal. Ainsi les atomes de platine des complexes de types " PtN_2I_2 ", " PtN_2O_2 " et " $[\text{PtI}_4]^{2-}$ " vont respectivement résonner entre -3000 et -3500 ppm, -1300 et -1900 ppm et à environ -4800 ppm. On peut donc ainsi vérifier que l'on a bien obtenu le complexe attendu. L'autre intérêt de cette technique est de pouvoir nous informer sur la configuration du complexe. En effet, les atomes de platine des complexes de type " PtN_2I_2 " vont résonner entre -3000 et -3500 ppm, mais les *trans*- PtN_2I_2 vont résonner à des champs plus faibles que les complexes de *cis*- PtN_2I_2 donc à des déplacements plus grands. Ces différences sont schématisées ci-dessous :

⁹⁷ G. H. Fuller, Nuclear spins and moments. *J. Phys. Chem. Ref. Data*. **1976**, 5, 835-1092.

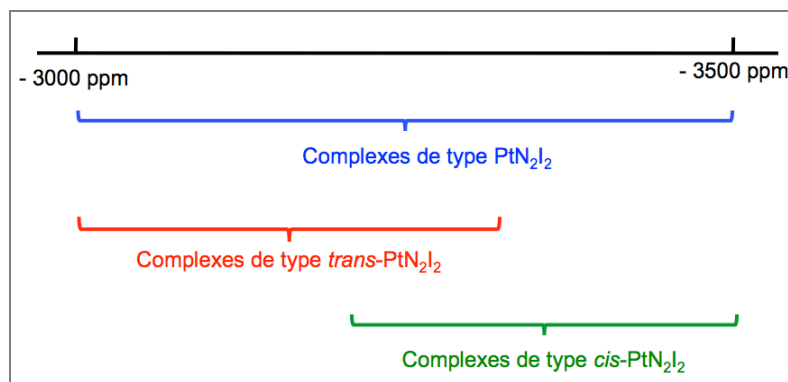


Schéma III-10 : Représentation schématique des déplacements chimiques des complexes de type PtN_2I_2 *cis* et *trans*

Attention, cette représentation est très schématique puisque dans la réalité, les différences de déplacement d'un complexe de configuration *cis* par rapport à son homologue *trans* ne dépassent pas les 50 ppm.

En ce qui nous concerne, nous avons réalisé la RMN ^{195}Pt sur les complexes **III.3**, **III.4** et **III.5**. Ces mesures ont été réalisées dans l'acétone- d_6 avec comme référence Na_2PtCl_6 dans D_2O .

	$\text{PtI}_2(\text{L-prolinol})_2$ (III.5)	$\text{PtI}_2(\text{L-valinol})_2$ (III.3)	$\text{PtI}_2(\text{L-isoleucinol})_2$ (III.4)
Complexes <i>cis</i>	- 3274	- 3384	- 3390
Complexe <i>trans</i>	- 3279	- 3344	- 3347

Tableau III-2 : RMN ^{195}Pt des complexes PtI_2L_2 *cis* et *trans*

On constate sur le Tableau III-2 que pour les complexes **III.3** et **III.4**, l'atome de platine est effectivement plus blindé dans le cas des complexes de configuration *cis* (environ 40 ppm). En revanche, les déplacements des atomes de platine dans le cas des complexes de prolinol (**III.5**) sont similaires (-5 ppm pour le complexe *trans*).

III.F. Etude cytotoxique

Parmi les complexes du platine cités précédemment, certains d'entre eux (de configuration *cis*) ont été choisis pour évaluer leur cytotoxicité vis-à-vis de diverses cellules cancéreuses d'origine humaine (HT 29, MCF7, A549 et Mia-Paca). Les

pourcentages d'inhibition en présence de 10µM et 1µM de complexe sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau III-3) :

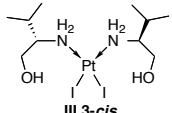
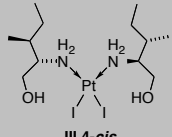
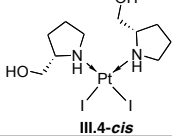
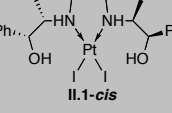
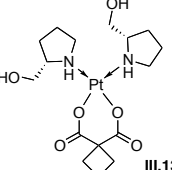
Lignée cellulaire Complexe	HT29 Cancer du colon (10 ⁻⁵ M / 10 ⁻⁶ M)	MCF7 Cancer du sein (10 ⁻⁵ M / 10 ⁻⁶ M)	A549 Cancer des poumons (10 ⁻⁵ M / 10 ⁻⁶ M)	Mia-Paca Cancer du pancréas (10 ⁻⁵ M / 10 ⁻⁶ M)
 III.3-cis	0±5 / 4±5	5±2 / 7±9	25±6 / 18±6	21±17 / 22±13
 III.4-cis	4±2 / 13±2	13±20 / 10±11	27±8 / 13±8	14±3 / 25±8
 III.4-cis	8±9 / 0±20	0±4 / 0±12	0±9 / 6±18	13±12 / 3±20
 II.1-cis	10±7 / 7±9	4±7 / 8±5	18±5 / 6±25	11±8 / 5±12
 III.13	0±3 / 4±1	3±4 / 14±5	20±3 / 27±12	13±4 / 5±1

Tableau III-3 : Pourcentages d'inhibition de complexes du platine sur diverses cellules cancéreuses d'origine humaine à deux concentrations (10µM et 1µM)

On peut malheureusement constater que les activités des différents complexes choisis sur les cellules HT29, MCF7, A549 et Mia-Paca sont quasiment nulles même à 10µM. Les concentrations inhibitrices à 50 % n'ont donc pas été déterminées car forcément supérieures à 10µM donc bien au delà des "normes" décrites sur l'arbre décisionnel présenté précédemment (Figure II-44 page 118).

Remarque : ces complexes sont tous très peu solubles voire insolubles dans l'eau. Cela ne pose pas forcément de problème pour la réalisation des tests car ils ont été solubilisés dans un premier temps dans le DMSO. Néanmoins on peut imaginer que le fait d'avoir des complexes hydrophobes ne doit pas faciliter leur métabolisation.

III.G. Conclusion

Au regard de ces résultats, la chimie du platine semble plus « capricieuse » que celle du palladium. En effet, si un schéma général de synthèse se dégage aisément avec le palladium et les différents ligands étudiés, avec le platine, la possibilité d'avoir deux formes *cis* et *trans* et l'influence de l'hydrophilie des ligands conduisent à la mise au point de modes opératoires au cas par cas.

Nous avons certes obtenu des complexes *cis* du platine avec de meilleurs rendements par rapport à ceux affichés dans la littérature avec des ligands également de type aminoalcools. Nous avons aussi isolé des complexes PtL_2L_2 de forme *trans* où L est un ligand aminoalcool hydrosoluble, ce qui n'est pas commun. Dans le cas d'aminoalcools non hydrosolubles, nous avons tout de même obtenu un complexe et il serait donc intéressant par la suite de faire varier les conditions opératoires (notamment le solvant) afin d'optimiser et de généraliser cette réaction.

L'obtention du complexe de type $\text{Pt}(\text{cyclobutane-1,1-dicarboxylate})(\text{L-prolinol})_2$ démontre une voie plus courte de synthèse de ce type de composé à partir de $\text{K}_2\text{PtL}_2(\text{cyclobutane-1,1-dicarboxylate})$; cette méthode peut maintenant être étendue à d'autres ligands de type aminoalcool ou autre.

Enfin, les résultats d'activités cytotoxiques de nos complexes sont plutôt décevants. Le caractère hydrophobe de nos composés est peut-être le facteur déterminant dans ce manque d'activité puisque aucune tendance n'a pu être dégagée en fonction du ligand. Pour pallier ce problème, nous pensons maintenant encapsuler nos complexes dans des entités hydrophiles capables de les vectoriser. Les complexes du platine de configuration *trans* feront aussi prochainement l'objet de tests cytotoxiques.

Chapitre IV : Catalyse

Parallèlement à l'étude cytotoxique de nos complexes, nous avons évalué leur contribution dans le domaine de la catalyse énantiosélective. Ainsi, certains complexes ou ligands associés à des sels métalliques ont été utilisés pour la réduction énantiosélective de cétones dans l'eau, la réduction énantiosélective d'étones, la réaction de Reformatsky en version asymétrique ou encore l'addition asymétrique de dialkylzinc sur des imines.

IV.A. Réduction énantiosélective de l'acétophénone

Pour tester l'activité de nos ligands, nous nous sommes inspirés des travaux de M. A. Pericàs décrivant un procédé d'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales dans l'eau.⁵⁴ L'originalité de ce procédé repose sur le fait que l'acétophénone (réactif) est utilisé comme solvant organique. Ceci est illustré sur la Figure IV-1 :

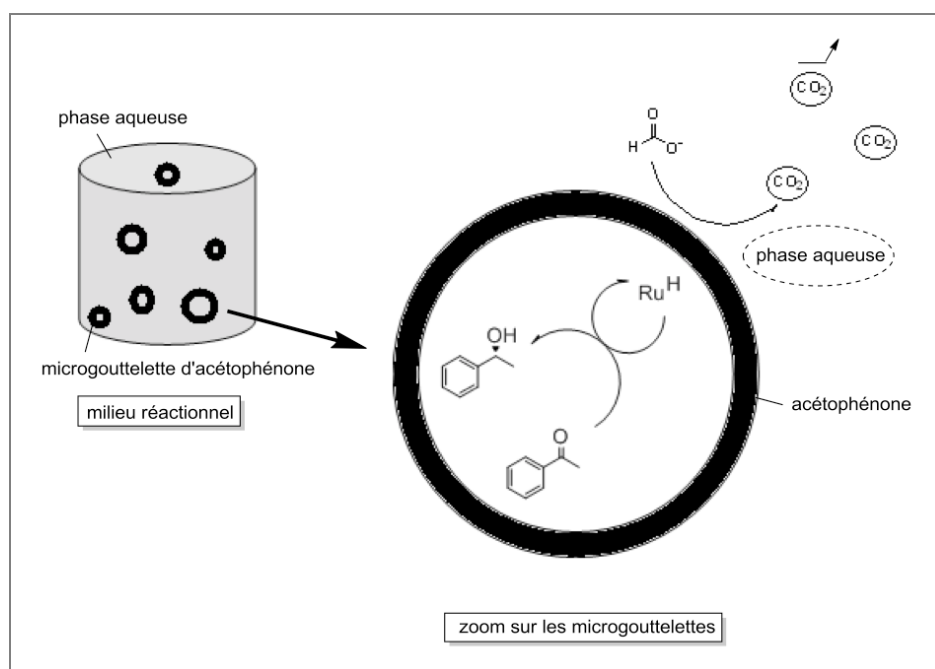


Figure IV-1 : Utilisation d'un catalyseur hydrophobe en milieu aqueux.

Comme illustré sur le schéma ci-dessus, la réaction se produit au sein même de l'acétophénone (faiblement soluble dans l'eau). Il faut donc une agitation vive pour former une émulsion afin que tous les partenaires de la réaction puissent se rencontrer.

Nous avons donc étudié la réduction de l'acétophénone (**IV.1**) en phényléthanol (**IV.2**) avec un catalyseur au ruthénium (**IV.3**) (Schéma IV-1) :

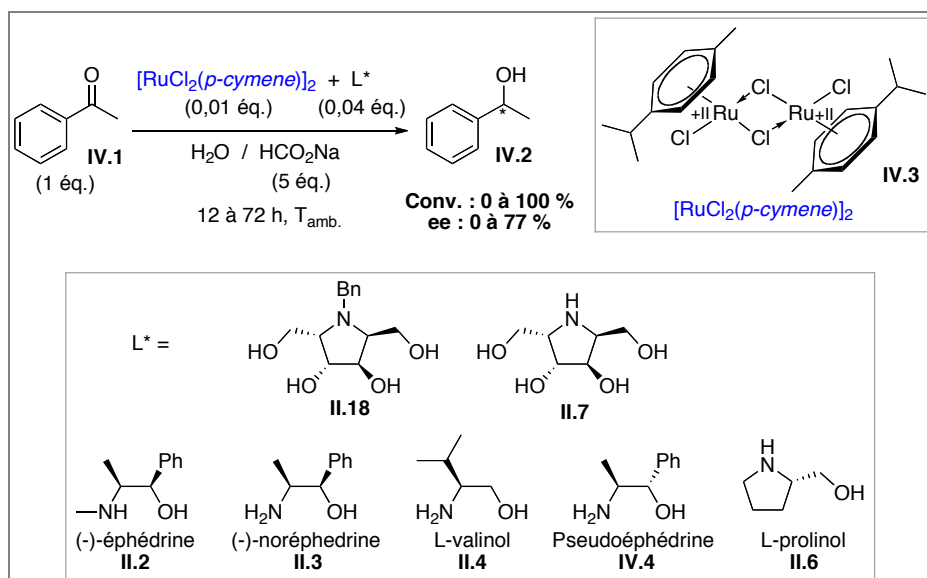


Schéma IV-1 : Réduction asymétrique de l'acétophénone dans l'eau en présence de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$

Les résultats obtenus sont rassemblés ci-dessous (Tableau IV-1) :

Entrée	Ligand	t (h)	conv. (%)	ee (%)	Enantiomère Majoritaire
1	-	24	0	-	-
2	-	72	0	-	-
3	II.6	72	0	-	-
4	II.18	24	0	-	-
5	II.7	24	0	-	-
6	II.18 + Aliquat 336 ^a	24	0	-	-
7	II.7 + Aliquat 336 ^a	24	0	-	-
8	II.4	72	100	25	<i>R</i>
9	IV.4	12	100	50	<i>R</i>
10	II.3	12	79	68	<i>S</i>
11	II.2	24	88	77	<i>S</i>

^aAgent de transfert de phase : $\text{N}^+\text{CH}_3(\text{C}_8 \text{ à } \text{C}_{10})_3\text{Cl}^-$

Tableau IV-1 : Réduction de l'acétophénone dans l'eau en présence de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$

On peut remarquer que sans ligand (Tableau IV-1, entrées 1 et 2) ou avec des ligands possédant une certaine rigidité comme le prolinol (Tableau IV-1, entrée 3) et les iminosucres (Tableau IV-1, entrée 4 et 5), la réaction n'a pas lieu. Même en utilisant un

catalyseur de transfert de phase pour améliorer la solubilité des iminosucres (**II.18**) et (**II.7**) dans l'acétophénone, siège de la réaction, aucune conversion n'est observée (Tableau IV-1, entrées 6 et 7). En revanche avec des aminoalcools « classiques », les taux de conversion sont bons voire excellents avec des excès énantiomériques assez bons (Tableau IV-1, entrées 8 à 11) en comparaison avec ceux obtenus dans la littérature⁵⁴. En ce qui concerne les excès énantiomériques, une substitution de la fonction amine semble améliorer les valeurs (Tableau IV-1, entrées 10 et 11 vs entrées 8 et 9). Les configurations obtenues semblent également être influencées par l'orientation du substituant en position α de la fonction alcool ; en effet, un substituant situé à l'arrière (configuration *S* pour la pseudoéphédrine) permet l'accès au phényléthanol de configuration *R* (Tableau IV-1, entrées 8 et 9) alors qu'un substituant situé vers l'avant (configuration *R* pour l'éphédrine et la noréphédrine) permet l'accès au phényléthanol de configuration *S* (Tableau IV-1, entrées 10 et 11).

Le mécanisme que nous proposons pour cette réaction s'inspire des travaux de Noyori en 2006⁹⁸ et d'une équipe mexicaine en 2005⁹⁹ ; la première étape consiste en un échange de ligands pour former le complexe intermédiaire (**IV.6**) (Schéma IV-2) :

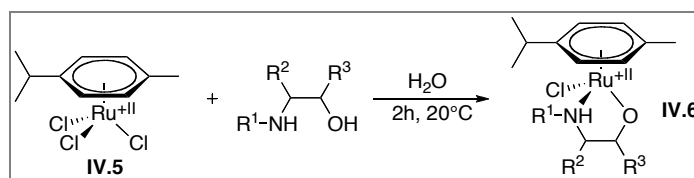


Schéma IV-2 : Echange de ligands sur le ruthénium

L'espèce active (**IV.7**) est ensuite générée en présence de formiate de sodium (Schéma IV-3) et la réduction de la cétone peut alors se produire :

⁹⁸ C. A. Sandoval, T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi, K. Murata, R. Noyori *Chem. Asian. J.* **2006**, 1-2, 102-110.

⁹⁹ N. A. Cortez, C. Z. Flores-López, R. Rodríguez-Apodaca, L. Z. Flores-López, M. Parra-Hake, R. Somanathan *Arkivoc* **2005**, vi, 162-171.

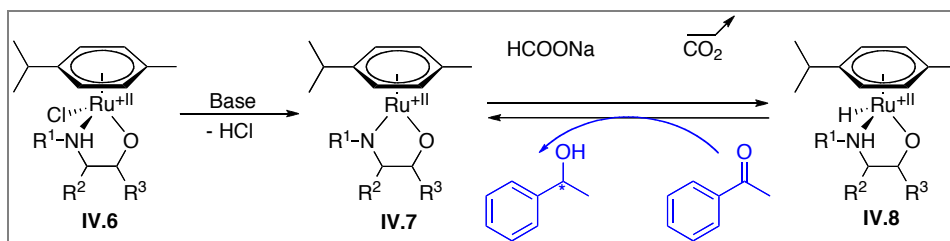


Schéma IV-3 : Réduction asymétrique de l'acétophénone en phényléthanol

Comme la réaction ne fonctionne pas avec le prolinol ou les iminosucres, nous pouvons avancer deux raisons possibles : soit ceux-ci sont probablement trop rigides ou encombrés, donc l'acétophénone (**IV.1**) ne peut pas se placer correctement afin d'être protonée, soit tout simplement, le complexe intermédiaire (**IV.6**) ne se forme pas.

Il serait peut-être intéressant de suivre la formation des complexes intermédiaires par spectroscopie de masse afin de comprendre le phénomène et privilégier l'une ou l'autre des hypothèses.

IV.B. Réduction énantiosélective de la (*E*)-2-benzylidène-1-tétralone

Au laboratoire, il y a quelques années, a été étudiée l'hydrogénation asymétrique pallado-catalysée d'énones en présence d'aminoalcools chiraux conduisant aux cétones correspondantes optiquement actives.¹⁰⁰ Les travaux ont consisté notamment à élucider le mode d'interaction de ces aminoalcools chiraux. Deux voies mécanistiques (Schéma IV-4) pouvaient être envisagées : une addition-1,4 de H₂ sur l'énone conduisant à une espèce énolique (voie a) ou une hydrogénation diastéréosélective d'un intermédiaire formé de façon réversible (de type imine en équilibre avec la forme oxazolidine) par réaction de l'aminoalcool avec l'énone (voie b).

¹⁰⁰ C. Thorey, F. Hénin, J. Muzart *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 975-976 et références citées.

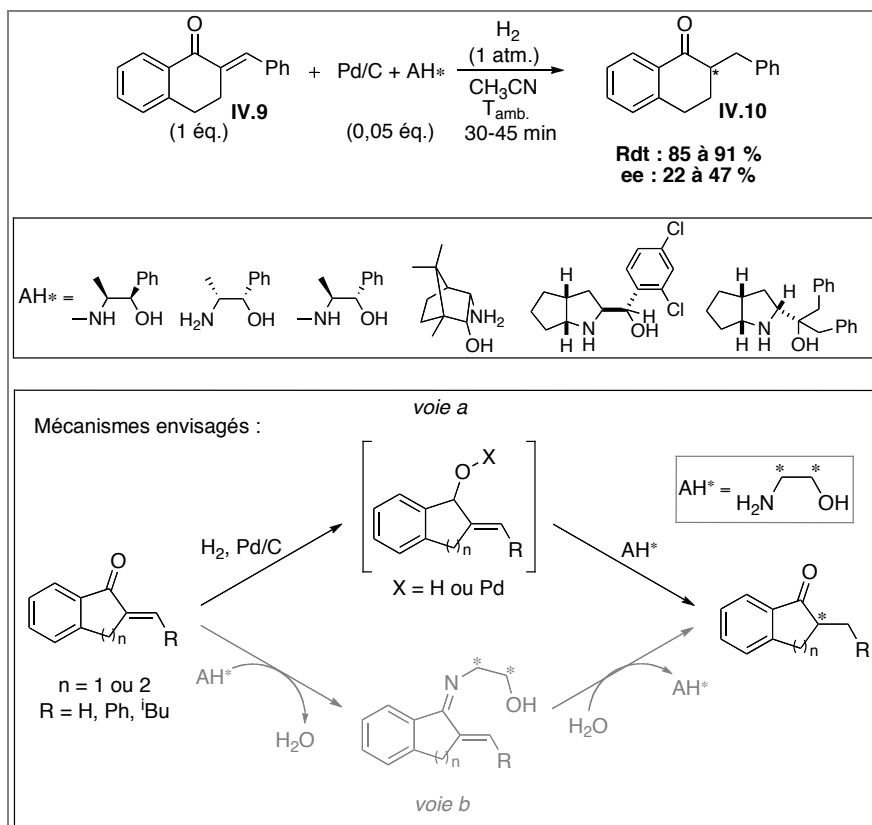


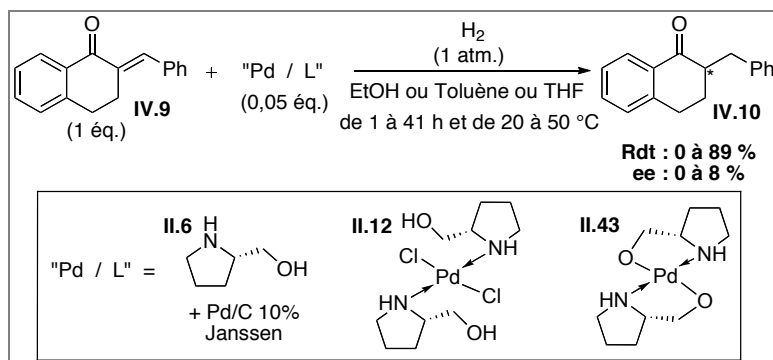
Schéma IV-4 : Réduction pallado-catalysée d'énones en présence d'aminoalcools chiraux

Pour trancher entre ces deux hypothèses, le laboratoire a mis au point une méthode de synthèse des énimes originales¹⁰¹ et étudié leur hydrogénation. C'est la liaison C=N qui est hydrogénée avant la C=C conjuguée. La voie b peut alors être écartée. Le mécanisme proposé serait alors l'hydrogénation-1,4 de l'énone de départ conduisant à une espèce énoïque (voie a) qui se tautomériserait de façon asymétrique en présence de l'aminoalcool chiral.¹⁰²

Pour une première étude avec nos complexes, nous avons choisi d'étudier la réduction de la (*E*)-2-benzylidène-1-tétralone (Schéma IV-5) :

¹⁰¹ S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart *Synth. Commun.* **2001**, 31, 39-45.

¹⁰² C. Thorey, S. Bouquillon, A. Hélimi, F. Hénin, J. Muzart *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2151-2159.



Nous avons donc réalisé cette réaction en présence de différents solvants et à différentes températures. Les résultats de l'étude sont rassemblés dans le Tableau IV-2.

Entrée	Système "Pd / L"	Solvant	T (°C)	t	Rendement (%)	ee (%)	Enantiomère Majoritaire
1	Pd/C 10% + II.6	EtOH	20	1h	86	6	S
2	II.12	EtOH	20	2h30	26	5	S
3	II.12	EtOH	20	6h	48	8	S
4	II.12	Toluène	20	22h	0	-	-
5	II.12	THF	20	23h	0	-	-
6	II.12	EtOH	50	1h	84	4	S
7	II.12	Toluène	50	41h	24	< 1	S
8	II.12	THF	50	22h	16	< 1	S
9	II.43	EtOH	20	2h15	89	4	S

Tableau IV-2 : Réduction de la (*E*)-2-benzylidène-1-tétralone

Si l'on compare avec les résultats optimaux obtenus lors de la précédente étude (Schéma IV-4), nos résultats sont ici assez décevants. En effet, nous attendions une amélioration par rapport aux résultats précédemment obtenus en catalyse "hétérogène"⁵⁷, car les espèces dans le cas présent sont toutes solubles dans le milieu (Tableau IV-2, entrées 2 à 9). Il est à remarquer que les rendements et les excès énantiomériques obtenus en présence de palladium sur charbon et de prolinol sont comparables à ceux obtenus lors des travaux antérieurs réalisés au laboratoire. Ensuite avec le complexe du palladium(II) (PdCl₂(L-prolinol)₂), à température ambiante, il semble que l'utilisation de l'éthanol pendant un temps de réaction de 6 heures soit "optimale" (Tableau IV-2, entrée 3 vs entrées 2, 4 et 5). L'augmentation de la température accélère la réaction (Tableau IV-2, entrée 6 vs entrée 3) mais l'excès énantiomérique s'en trouve diminué. Enfin, nous

pouvons aussi remarquer que le complexe $\text{Pd}(\text{L-proline})_2$ se comporte comme le complexe $\text{Pd}(\text{éphédrinate})_2$ ⁵⁷ en activant la réaction à température ambiante mais sans excès énantiomérique notable (Tableau IV-2, entrée 9).

Ces tests ont été réalisés avec le prolinol mais des tests catalytiques sont envisagés avec d'autres ligands pour augmenter les excès énantiomériques et également obtenir l'autre isomère.

IV.C. Réaction de Reformatsky

La réaction de Reformatsky permet la formation d'une liaison C-C par réaction entre un composé carbonylé α -halogéné avec un aldéhyde ou une cétone en présence de dialkylzinc. Pour ces réactions catalytiques, nous avons fait appel à une collaboration avec l'équipe du Pr. Cozzi qui a développé une version asymétrique de la réaction de Reformatsky en présence d'aminoalcools chiraux.¹⁰³ Nos iminosucres ont donc été testés en catalyse énantiosélective sur le modèle suivant (Schéma IV-6) :

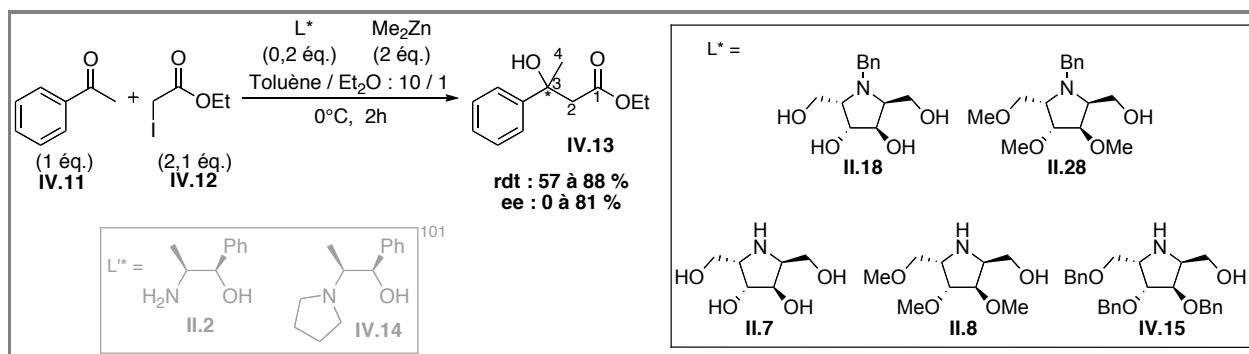


Schéma IV-6 : Réaction asymétrique de Reformatsky

¹⁰³ P.G. Cozzi, F. Benfatti, M.G. Capdevila, A. Mignogna *The Royal Society of Chemistry, Chem. Commun.* **2008**, 3317-3318.

Les résultats de cette étude sont résumés ci-dessous (Tableau IV-3) :

Entrée	Ligand	Rdt. (%)	ee (%)	Enantiomère majoritaire
1	II.2 ¹⁰³	70	40	<i>R</i>
2	IV.14 ¹⁰³	57	81	<i>R</i>
3	II.18	80	0	-
4	II.28	71	0	-
5	II.7	70	0	-
6	II.8	76	0	-
7	IV.15	88	0	-

Tableau IV-3 : Réaction de Reformatsky en présence d'iminosucres

Les rendements sont certes assez satisfaisants mais malheureusement les iminosucres n'ont aucune influence sur la sélectivité de la réaction. Compte tenu des résultats précédemment obtenus par l'équipe du Pr. Cozzi (Tableau IV-3, entrées 1 et 2), la protection de l'azote ne joue pas de rôle significatif (Tableau IV-3, entrées 3 et 4 vs entrées 5, 6 et 7).

IV.D. Addition de dialkylzinc sur des imines

Une autre collaboration avec l'équipe espagnole du Pr. Yus nous a permis de tester nos iminosucres pour l'addition de dialkylzinc sur des imines.⁴⁸ La réaction d'un dialkyl zinc sur une imine permet la formation de liaison C-C de façon énantiosélective en présence d'un ligand chiral. La réaction générale étudiée par l'équipe du Pr. Yus est la suivante (Schéma IV-7) :

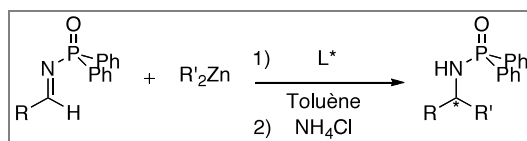


Schéma IV-7 : Réaction générale d'addition d'un dialkylzinc sur une imine

Une des réactions modèles utilisées par le Pr. Yus est l'addition du diéthylzinc (**IV.17**) sur la N-(diphénylphosphinoyl)benzaldimine (**IV.16**) (Schéma IV-8). C'est cette réaction que nous avons choisi pour une étude préliminaire avec nos iminosucres. Lors de travaux précédents, le Pr. Yus et ses collaborateurs avaient montré que les aminoalcools

présentant une amine tertiaire, sont de meilleurs inducteurs de chiralité, pour cette réaction.⁴⁸ Nous avons donc testés deux iminosucres N-protégés sur cette réaction :

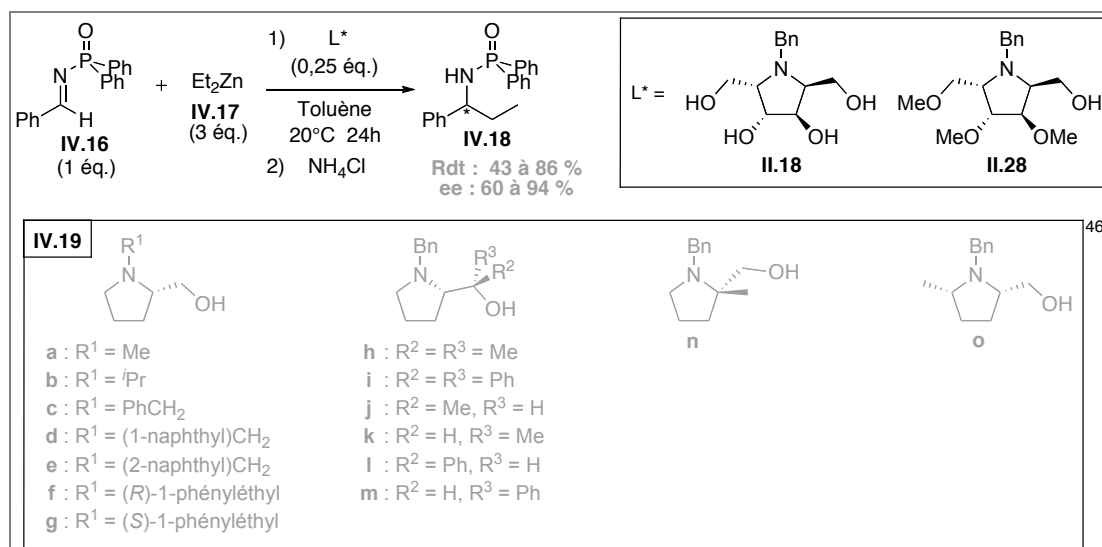


Schéma IV-8 : Réaction d'addition du diéthylzinc sur la N-(diphénylphosphinoyl)benzaldimine

Les résultats obtenus avec nos ligands sont assez décevants par rapport aux résultats obtenus avec divers aminoalcools de structure cyclique (Tableau IV-4, entrées 1 et 2 vs entrée 3-17) :

Entrée	Ligand	T (h)	Rdt. (%)	ee (%)	Enantiomère majoritaire
1	II.18	70	30	0	-
2	II.28	70	60	22	<i>R</i>
3	IV.19-a ⁴⁸	18	43	62	<i>R</i>
4	IV.19-b ⁴⁸	4	80	84	<i>R</i>
5	IV.19-c ⁴⁸	4	79	92	<i>R</i>
6	IV.19-d ⁴⁸	4	70	80	<i>R</i>
7	IV.19-e ⁴⁸	4	85	90	<i>R</i>
8	IV.19-f ⁴⁸	6	66	60	<i>R</i>
9	IV.19-g ⁴⁸	4	80	94	<i>R</i>
10	IV.19-h ⁴⁸	24	45	60	<i>R</i>
11	IV.19-i ⁴⁸	48	30	20	<i>R</i>
12	IV.19-j ⁴⁸	4	73	94	<i>R</i>
13	IV.19-k ⁴⁸	24	35	66	<i>R</i>
14	IV.19-l ⁴⁸	7	76	88	<i>R</i>
15	IV.19-m ⁴⁸	24	54	12	<i>R</i>
16	IV.19-n ⁴⁸	4	86	90	<i>R</i>
17	IV.19-o ⁴⁸	6	62	60	<i>R</i>

Tableau IV-4 : Addition d'un dialkylzinc sur la N-(diphénylphosphinoyl)benzaldimine en présence de ligands chiraux

Avec nos iminosucres, les excès énantiomériques sont faibles voire nuls (Tableau IV-4, entrées 1 et 2), les réactions sont lentes et les faibles rendements sont en partie dus à la formation d'un produit résultant de la réduction de l'imine (Figure IV-2) :

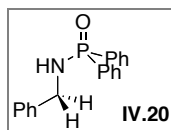


Figure IV-2 : Produit secondaire issu de la réduction de l'imine

Les données du tableau précédent montre l'importance de l'orientation des substituants comme c'est le cas pour les entrées 8 et 9, 12 et 13 ou bien encore 14 et 15. Ainsi, il est possible que le manque de sélectivité de nos ligands soit dû à l'orientation du bras CH_2OH en alpha de l'atome d'azote.

Néanmoins deux choses sont encore à étudier :

- un ligand iminosucre, dont seulement deux OH secondaires seraient protégés, doit être prochainement synthétisé ce qui permettra peut-être d'atteindre de meilleurs rendements et excès énantiomériques.
- Nous allons valoriser la réaction secondaire de réduction de l'imine. Cela pourrait être fait en utilisant une imine prochirale qui conduirait après réduction à une amine chirale possédant un groupement $\text{PO}(\text{Ph})_2$ fonctionnalisable (Schéma IV-9) :

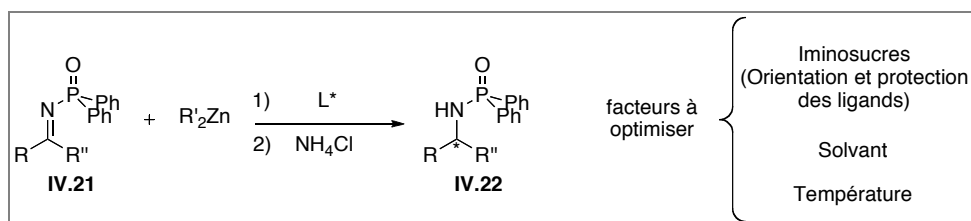


Schéma IV-9 : Valorisation potentielle de la réduction de l'imine en amine chirale

IV.E. Conclusion

Les résultats de catalyse avec nos iminosucres C-glycosides à symétrie C_2 ne sont pas à la hauteur de nos attentes. Cependant, les travaux réalisés méritent d'être finalisés notamment en ce qui concerne d'une part, la réduction de cétones dans l'eau et d'autre part, la réduction d'imines prochirales.

Conclusion générale

En conclusion générale, nous pouvons dire que les thèmes abordés lors de ce travail de thèse sont assez variés. En effet, comme nous l'avons vu dans le second chapitre consacré à la complexation du palladium, de nombreux complexes du palladium (II) ont été préparés de façon relativement simple ; leur analyse minutieuse a permis d'aborder de multiples facettes de la chimie analytique avec notamment une part importante consacrée à la modélisation moléculaire pour les complexes dérivés du diacétate de palladium. Si les résultats biologiques ne sont pas à la hauteur de nos espérances, il se dégage pourtant une caractéristique importante pour la structure des ligands, à savoir la présence de noyau(x) aromatique(s). Ceci est tout à fait en relation avec l'activité cytotoxique avérée d'acridines que nous avons déjà fonctionnalisées par des entités aminoalcools, la complexation de ce nouveau type de ligands est actuellement en cours.

Pour les complexes du platine, nous avons réussi à démontrer lors de nos travaux qu'il était possible d'isoler à la fois les complexes de géométrie cis et trans, les procédures de synthèse étant toujours à actualiser selon la nature des ligands utilisés. Leurs déterminations structurales ont également fait l'objet d'études nombreuses et variées. Si les complexes « cis » n'ont pour l'instant pas révélé d'activité cytotoxique notoire, les complexes « trans » peuvent peut-être démontrer un intérêt particulier dans ce domaine ainsi que le complexe comportant l'entité cyclobutane dicarboxylate. Ces tests de cytotoxicité sont également attendus à ce jour.

Enfin, mise à part la valorisation de ces ligands ou complexes dans le domaine de la biologie cellulaire, nous avons abordé leur utilisation potentielle en catalyse. En ce qui concerne l'utilisation de ligands de type aminoalcool et notamment d'iminosucres C-glycosides à symétrie C₂, les études préliminaires ont révélé des résultats décevants compte tenu également de la difficulté de synthèse de ces iminosucres. Certes, quelques résultats sont encourageants, notamment l'hydrogénation énantiosélective de cétones prochirales en présence d'aminoalcools plus classiques renfermant des noyaux aromatiques ainsi que l'addition de dialkyl zinc sur des imines substituées prochirales. Ces deux études sont en cours de finalisation au laboratoire.

Enfin, d'un point de vue plus personnel, je pense avoir acquis des connaissances et des compétences dans des domaines variés. J'ai mené à bien ce projet en ne m'attardant pas sur certains aspects assez classiques pour me concentrer sur de réelles innovations ou sur la compréhension de certains phénomènes, ce qui était à mes yeux bien plus important.

Partie expérimentale

Généralités et appareillages

- **Produits et réactifs commerciaux** : avant utilisation, les solvants ont été séchés et distillés sous argon : CH_2Cl_2 sur CaH_2 , THF sur sodium/benzophénone. Les autres solvants ont été utilisés tels quels après une nuit sur tamis moléculaire 4 Å. Les autres réactifs utilisés sont des produits commerciaux employés sans purification préalable.

- **Méthodes chromatographiques** : les réactions ont été suivies par chromatographies sur couches minces (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60, F_{254}) révélées par « trempage » dans une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (ou de KMnO_4) suivi du brûlage de la plaque.

Les chromatographies sur gel de silice ont été effectuées sur silice Merck (Art 9835), Silice 60 (0,040-0,063 mm). Les chromatographies automatisées ont été réalisées sur une machine spot flash ARMEN sur laquelle est adaptée une colonne sur gel de silice Merck (Art 9385), Silice Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm).

L'appareil de chromatographie liquide haute pression est un chromatographe SPD-10A Shimadzu muni d'un détecteur UV et de deux pompes à injection SPD-10AS. L'appareil de chromatographie en phase gazeuse est un chromatographe HP 5890 muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un intégrateur HP 3394A.

- **Analyses** : les spectres RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER de type AC 250 (^1H 250,13 MHz, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 62,89 MHz) ou de type DRX 500 (^1H 500,13 MHz, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 125,76 MHz, ^{195}Pt 107,49 MHz). Les solvants utilisés sont CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MeOD, D_2O , DMSO deutéré ou acétone deutéré. Les déplacements chimiques sont notés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres dans CDCl_3 ; les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est explicitée en utilisant les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), t (triplet), ta (triplet apparent), m (multiplet), C_q (carbone quaternaire).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 341.

Les points de fusion sur un Stuart SMP3.

Les spectres infra-rouge, dont les données ont été traitées par le logiciel EZ Omnic E.S.P 5.2a ont été effectués sur un appareil Nicolet Avata 320 FT-IR ; les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de masse haute et basse résolutions ont été enregistrés sur un appareil Q-TOF micro (Micromass) : - source : électrospray - injection par infusion : $5\mu\text{L}/\text{min}$ - solvant utilisé : $\text{MeOH} + 0,2\%$ (en volume) d'acide formique - température de la source : 80°C - gaz de séchage : azote à 100°C Le traitement des spectres est effectué à l'aide du logiciel Masslynx.

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil THERMO electron corporation, FLASHEA 1112 series.

- **Centrifugeuse** : de type BECKMAN CH-J2MC avec une vitesse de rotation de 10000 rpm, à -10°C .

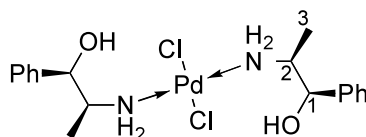
- **Réactions** : sauf si cela est précisé, les différentes réactions ont été réalisées sous atmosphère d'argon.

Procédure générale de synthèse des complexes $\text{PdCl}_2(\text{aminoalcool})_2$ et $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$

PdCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 éq.) et l'aminoalcool (2 éq.) sont placés dans un schlenk puis séchés sous vide. Sous argon est ensuite additionné le CH_2Cl_2 . Le mélange réactionnel est alors agité pendant 24 heures. On évapore ensuite le solvant. Au résidu obtenu est ajouté un minimum de CHCl_3 . Le mélange est alors filtré sur coton. Le filtrat est alors évaporé sous pression réduite pour libérer les complexes $\text{PdCl}_2(\text{aminoalcool})_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{aminoalcool})_2$ correspondants.

Synthèse du (*SP-4-1*)-bis[(*1R,2S*)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol- κ M]-dichloro-palladium(II) (II.10)

La procédure générale est appliquée avec la (-)-noréphédrine (85 mg, 0,56 mmol), PdCl_2 (50 mg, 0,28 mmol) dans 3 mL de CH_2Cl_2 . On obtient alors une poudre jaune (131 mg).



$C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2Pd$, 479,74 g.mol⁻¹

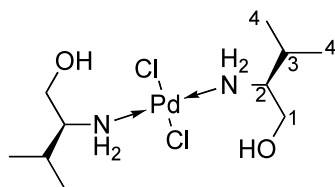
Poudre jaune

- Rdt = 97 %
- F = Décomposition au delà de 159°C
- $[\alpha]_D^{20} = -40,1$ (c 1,13 CHCl₃)
- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 3406, 3279, 3264, 3228, 3194, 3122, 2967, 1561, 1450, 1059, 991, 746, 695.
- SMHR : Masse calculée $[M+Na]^+ = 501,0304$ g.mol⁻¹
Masse expérimentale $[M+Na]^+ = 501,0313$ g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,03 (d, 6H, ³J_{3/2} = 6,5 Hz, H₃), 3,01 (m, 2H, NH_{2a}), 3,09 (d, 2H, ³J_{OH/H1} = 4,3 Hz, OH), 3,28 (dd, 2H, ²J_{NH/NH} = 12,1 Hz, ³J_{NH/2} = 6,0 Hz, NH_{2b}), 3,43 (m, 2H, H₂), 5,78 (sl, 2H, H₁), 7,25-7,45 (10H, H_{Ph}).
- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 15,4 (C₃), 56,0 (C₂), 74,7 (C₁), 128,6 (C_{Ph}), 127,9 (C_{Ph}), 128,6 (C_{Ph}), 140,1 (C_{qPh}).
- Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2Pd$:

calculée	C : 45,06 % ; H : 5,46 % ; N : 5,84 %
expérimentale	C : 44,77 % ; H : 5,42 % ; N : 6,03 %
- DRX : Structure déposée CCDC (n° 767180). Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "II.10.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol-κN]-dichloro-palladium(II) (II.1)

La procédure générale est appliquée avec le L-valinol (50 mg, 0,48 mmol) et PdCl₂ (43 mg, 0,24 mmol) dans 3 mL de CH₂Cl₂. On obtient alors une poudre jaune (82 mg).



$C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2Pd$, 383,65 g.mol⁻¹

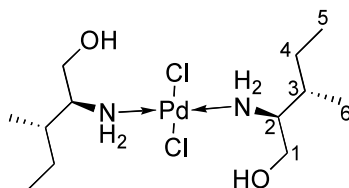
Poudre jaune

- Rdt = 89 %
- F = Décomposition au delà de 159°C
- $[\alpha]_D^{20} = -43,4$ (c 1,23 CHCl₃)
- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 3256, 3231, 3149, 2961, 2933, 2874, 1738, 1578, 1465, 1175, 1067.
- SMBR : Masse calculée [M+H-HCl]⁺ = 347,1 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H-HCl]⁺ = 347,0 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,92-1,13 (m, 12H, H₄), 1,94 (dt, 2H, ³J = 13,9 Hz, ³J = 6,9 Hz, H₃), 2,68 (m, 2H, H₂), 2,79 (m, 2H, OH), 2,98 (m, 2H, NH_{2a}), 3,23 (d, 2H, ²J_{NH/2} = 8,5 Hz, NH_{2b}), 3,87 (m, 2H, H_{1a}), 4,56 (d, 2H, ³J_{1b/2} = 11,7 Hz, H_{1b}).
- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 19,5 (C₄), 30,1 (C₃), 62,2 (C₁ et C₂).
- Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2Pd$:

calculée	C : 31,31 % ; H : 6,83 % ; N : 7,30 %
expérimentale	C : 31,52 % ; H : 7,24 % ; N : 7,40 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(2S)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol-κN]-dichloro-palladium(II) (II.11)

La procédure générale est appliquée avec le L-isoleucinol (100 mg, 0,85 mmol) et PdCl₂ (76 mg, 0,43 mmol) dans 3 mL de CH₂Cl₂. On obtient alors une poudre jaune (144 mg).



$C_{12}H_{30}Cl_2N_2O_2Pd$, 411,70 g.mol⁻¹

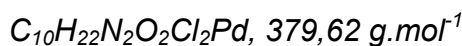
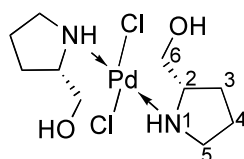
Poudre jaune

- Rdt = 82 %
- F = Décomposition au delà de 176°C
- $[\alpha]_D^{20} = -20,4$ (c 0,80 CHCl₃)
- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 3256, 3227, 3151, 2960, 2931, 2876, 1585, 1461, 1166, 1071, 1050.
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 411,0797 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 411,0799 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,92 (t, 6H, ³J_{5/4} = 7,4 Hz, H₅), 0,96 (d, 6H, ³J_{6/3} = 6,7 Hz, H₆), 1,26 (m, 2H, H_{4a}), 1,50 (m, 2H, H_{4b}), 1,83 (m, 2H, H₃), 2,81 (m, 2H, H₂), 3,00 (m, 6H, NH₂ et OH), 3,82 (d, 2H, ²J_{1a/1b} = 12,0 Hz, H_{1a}), 4,51 (d, 2H, ²J_{1b/1a} = 12,0 Hz, H_{1b}).
- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 10,6 (C₅), 15,5 (C₆), 25,8 (C₄), 36,3 (C₃), 60,2 (C₂), 62,1 (C₁).
- Analyse élémentaire pour C₁₂H₃₀Cl₂N₂O₂Pd :

calculée	C : 35,01 % ; H : 7,34 % ; N : 6,80 %
expérimentale	C : 34,96 % ; H : 7,36 % ; N : 6,91 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[L-prolinol-κN]-dichloro-palladium(II) (II.12)

La procédure générale est appliquée avec le L-prolinol (570 mg, 5,64 mmol) et PdCl₂ (500 mg, 2,82 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂. On obtient alors une poudre orange (1,059 g).



Poudre orange

- Rdt = 99 %
- F = Décomposition au delà de 140°C
- $[\alpha]_D^{20} = -38,4$ (c 1,02 CH₂Cl₂)
- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 3354, 3197, 2961, 2873, 1457, 1261, 1115, 1056, 988, 953, 804.
- SMHR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 400,9991 g.mol⁻¹

Masse expérimentale $[M+Na]^+ = 400,9997 \text{ g.mol}^{-1}$

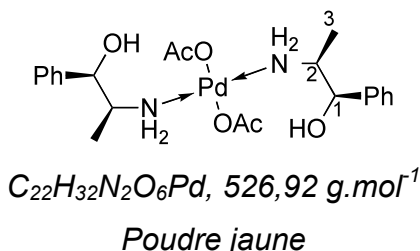
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,5-1,9 (8H, H_3 , H_4), 2,76 (sl, 2H, OH), 3,0-3,5 (8H, H_5 , H_2 , NH), 3,73 (d, 2H, $^2J_{6a/6b} = 11,8 \text{ Hz}$, H_{6a}), 4,61 (d, 2H, $^2J_{6b/6a} = 11,8 \text{ Hz}$, H_{6b}).
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 24,2 (C_3 ou C_4), 25,2 (C_3 ou C_4), 50,9 (C_5), 60,7 (C_6), 64,4 (C_2).
- Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{22}N_2O_2Cl_2Pd$:

calculée	C : 31,64 % ; H : 5,84 % ; N : 7,38 %
expérimentale	C : 31,65 % ; H : 5,85 % ; N : 7,38 %

- DRX : Structure déposée CCDC (n° 745867). Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "II.12.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(1R,2S)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol- κ N]-diacétato-palladium(II) (II.36)

La procédure générale est appliquée avec la (-)-noréphédrine (337 mg, 2,22 mmol) et $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (250 mg, 1,11 mmol) dans 10 mL de CH_2Cl_2 . On obtient alors une poudre jaune (587 mg).



- Rdt = quantitatif (mélange de plusieurs conformères dont 3 ont pu être identifiés par RMN (10/1/1 : X/Y/Z).
- F = 64 °C
- $[\alpha]_D^{20} = -52,2$ (c 1,04 CHCl_3)
- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3376, 3292, 3240, 2978, 2932, 1581, 1383, 1326, 701.
- SMBR : Masse calculée $[M+H-2\text{AcOH}]^+ = 407,1 \text{ g.mol}^{-1}$
Masse expérimentale $[M+H-2\text{AcOH}]^+ = 407,1 \text{ g.mol}^{-1}$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz ; 100 g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 0,95 (d, $^3J_{3-X/2-X} = 6,3 \text{ Hz}$, H_3-X), 1,11 (m, H_3-Y , H_3-Z), 1,98 (s, OAc), 2,93 (m, H_2-X), 3,14 (sl, H_2-Y , H_2-Z), 3,58 (t, $^2J_{\text{NH-X/NH-X}}$

= 9,4Hz, NH_a-X), 3,92 (m, NH_b-X), 4,3-4,8 ($OH-Y$, $OH-Z$, $NH-Y$, $NH-Z$), 5,12 (sl, $OH-X$), 5,97 (sl, H_1-X , H_1-Y ou H_1-Z), 6,06 (sl, H_1-Y ou H_1-Z), 7,1-7,5 (m, H_{Ph}).

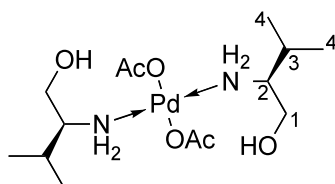
- RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 62,9 MHz ; 100 g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 14,7 (C_3-X), 15,0 (C_3-Y ou C_3-Z), 15,5 (C_3-Y ou C_3-Z), 22,0 ($OAc-Y$ ou $OAc-Z$), 23,5 ($OAc-X$, $OAc-Y$ ou $OAc-Z$), 55,1 (C_2-X , C_2-Y ou C_2-Z), 59,6 (C_2-Y ou C_2-Z), 74,7 (C_1-X), 75,1 (C_1-Y ou C_1-Z), 75,4 (C_1-Y ou C_1-Z), 125,9 (C_{Ph}), 126,5 (C_{Ph}), 127,4 (C_{Ph}), 128,4 (C_{Ph}), 139,9 (C_{qPh-Y} ou C_{qPh-Z}), 141,1 (C_{qPh-X}), 141,5 (C_{qPh-Y} ou C_{qPh-Z}), 176,0 ($OAc-Y$ ou $OAc-Z$), 180,2 ($OAc-X$, $OAc-Y$ ou $OAc-Z$).

- Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{32}N_2O_6Pd, 1H_2O$:

calculée	C : 48,49 % ; H : 6,29 % ; N : 5,14 %
expérimentale	C : 48,06 % ; H : 5,89 % ; N : 5,45 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol- κ M]-diacétato-palladium(II) (II.37)

La procédure générale est appliquée avec le L-valinol (100 mg, 0,97 mmol) et $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,48 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 . On obtient alors une poudre jaune (190 mg).



$C_{14}H_{32}N_2O_6Pd, 430,83\text{ g.mol}^{-1}$

Poudre jaune

- Rdt = 91 % (mélange de plusieurs conformères dont 3 ont pu être identifiés par RMN (10/7/7 : X/Y/Z).

- F = Décomposition au delà de 124°C

- $[\alpha]_D^{20} = -40,3$ (c 0,87 $CHCl_3$)

- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3320, 3235, 2933, 2871, 1600, 1567, 1390, 1372, 1332, 1069, 1051.

- SMBR : Masse calculée $[M+H-2AcOH]^+ = 311,1\text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[M+H-2AcOH]^+ = 311,1\text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz ; 50 g.L $^{-1}$; 20°C), δ (ppm) : 0,8-1,0 (H_4), 1,6-2,1 (H_3 , OAc), 2,32 (sl, $H_2\text{-X}$), 2,44 (sl, $H_2\text{-Y}$), 2,70 (sl, $H_2\text{-Z}$), 3,1-3,5 ($H_{1a}\text{-Z}$, $\text{NH}_b\text{-X}$), 3,68 (sl, $\text{NH}_b\text{-Y}$, $\text{NH}_b\text{-Z}$), 3,79 (m, $H_{1b}\text{-X}$, $H_{1b}\text{-Y}$, $H_{1b}\text{-Z}$), 4,17 (sl, $H_{1a}\text{-Y}$), 4,37 (sl, $\text{NH}_a\text{-X}$), 4,48 (d, $^3J_{1a\text{-X}/2\text{-X}} = 11,2$ Hz, $H_{1a}\text{-X}$), 4,63 (sl, $\text{NH}_a\text{-Z}$), 5,36 (sl, $\text{NH}_a\text{-Y}$), 6,81 (sl, OH).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz ; 50 g.L $^{-1}$; 20°C), δ (ppm) : 19,3 ($C_4\text{-X}$, $C_4\text{-Y}$), 20,2 ($C_4\text{-Z}$), 21,9 (OAc-Z), 23,4 (OAc-X, OAc-Y), 29,8 ($C_3\text{-Z}$), 30,3 ($C_3\text{-X}$, $C_3\text{-Y}$), 61,6 ($C_2\text{-X}$), 62,1 ($C_2\text{-Y}$), 63,0 ($C_1\text{-X}$), 63,5 ($C_1\text{-Y}$), 67,2 ($C_2\text{-Z}$), 71,5 ($C_1\text{-Z}$).

- Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{32}N_2O_6Pd$:

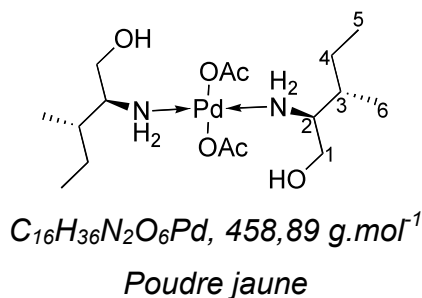
calculée C : 39,03 % ; H : 7,49 % ; N : 6,50 %

expérimentale C : 38,63 % ; H : 7,32 % ; N : 6,65 %

- DRX : Structure déposée CCDC (n° 745869). Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "II.37.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(2S)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol- κ N]-diacétato-palladium(II) (II.38)

La procédure générale est appliquée avec le L-isoleucinol (100 mg, 0,85 mmol) et $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (96 mg, 0,43 mmol) dans 3 mL de CH_2Cl_2 . On obtient alors une poudre jaune (384 mg).



- Rdt = 98 % (mélange de plusieurs conformères dont 3 ont pu être identifiés par RMN (10/8/7 : X/Y/Z).

- F = Décomposition au delà de 98°C

- $[\alpha]_D^{20} = -36,5$ (c 1,03 CHCl_3)

- IR (pastille KBr - film), cm $^{-1}$: 3373, 3319, 3287, 3232, 2961, 2931, 2877, 1600, 1564, 1461, 1438, 1386, 1373, 1333, 1070, 1051, 701.

- SMBR : Masse calculée $[M+H-2\text{ AcOH}]^+ = 339,1\text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[M+H-2\text{ AcOH}]^+ = 339,2\text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz ; 50 g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 0,88 (m, H_5 et H_6), 1,16 (m, H_{4a}), 1,48 (sl, H_{4b}), 1,7-2,0 (H_3 , OAc), 2,45 (sl, $H_2\text{-X}$), 2,57 (sl, $H_2\text{-Y}$), 2,82 (sl, $H_2\text{-Z}$), 3,21 (sl, $H_{1a}\text{-Z}$), 3,33 (sl, $H_{1b}\text{-Z}$), 3,46 (m, $\text{NH}_a\text{-X}$), 3,6-3,9 ($H_{1a}\text{-X}$, $H_{1a}\text{-Y}$, $\text{NH}_a\text{-Y}$), 4,13 (d, $^2J_{1b\text{-Y}/1a\text{-Y}} = 9,5\text{ Hz}$, $H_{1b}\text{-Y}$), 4,20 (sl, $\text{NH}_b\text{-X}$), 4,41 (d, $^2J_{1b\text{-X}/1a\text{-X}} = 11,5\text{ Hz}$, $H_{1b}\text{-X}$), 4,70 (sl, $\text{NH}_b\text{-Y}$), 5,02 (sl, $\text{NH}_a\text{-Z}$), 5,34 (sl, $\text{NH}_b\text{-Z}$), 6,72 (sl, OH).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz ; 50 g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 11,0 ($\text{C}_5\text{-X}$, $\text{C}_5\text{-Y}$ ou $\text{C}_5\text{-Z}$), 11,3 ($\text{C}_5\text{-Y}$ ou $\text{C}_5\text{-Z}$), 15,1 ($\text{C}_6\text{-X}$, $\text{C}_6\text{-Y}$ ou $\text{C}_6\text{-Z}$), 16,1 ($\text{C}_6\text{-Y}$ ou $\text{C}_6\text{-Z}$), 22,3 (OAc-Y ou OAc-Z), 23,4 (OAc-X, OAc-Y ou OAc-Z), 25,9 ($\text{C}_4\text{-X}$, $\text{C}_4\text{-Y}$ ou $\text{C}_4\text{-Z}$), 26,2 ($\text{C}_4\text{-Y}$ ou $\text{C}_4\text{-Z}$), 36,7 ($\text{C}_3\text{-Y}$ ou $\text{C}_3\text{-Z}$), 37,0 ($\text{C}_3\text{-X}$, $\text{C}_3\text{-Y}$ ou $\text{C}_3\text{-Z}$), 59,6 ($\text{C}_2\text{-X}$), 60,0 ($\text{C}_2\text{-Y}$), 62,5 ($\text{C}_1\text{-X}$), 63,2 ($\text{C}_1\text{-Y}$), 65,5 ($\text{C}_2\text{-Z}$), 71,4 ($\text{C}_1\text{-Z}$).

- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pd}$:

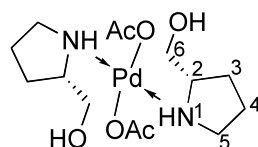
calculée C : 41,88 % ; H : 7,91 % ; N : 6,10 %

expérimentale C : 41,50 % ; H : 7,85 % ; N : 6,08 %

- DRX : Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "II.38.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[L-prolinol- κ N]-diacétato-palladium(II) (II.39)

La procédure générale est appliquée avec le L-prolinol (200 mg, 1,98 mmol) et $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (222 mg, 0,99 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 . On obtient alors une huile jaune foncée (422 mg).



$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pd}$, 426,80 g.mol^{-1}

Huile jaune foncée

- Rdt = quantitatif (mélange de plusieurs conformères dont 3 ont pu être identifiés par RMN (5/1/1 : X/Y/Z).
- F = Instable à T_{amb} .
- $[\alpha]_D^{20} = +9,4$ (c 1,05 CHCl_3)
- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3420, 1643, 1556, 1415, 1049, 426.
- SMBR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}-2\text{AcOH}]^+ = 307,1 \text{ g.mol}^{-1}$
Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}-2\text{AcOH}]^+ = 307,1 \text{ g.mol}^{-1}$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz ; 100g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 1,4-1,8 (H_3 , H_4), 1,81 (s, OAc), 1,87 (s, OAc), 2,60 (m, $H_{5b}\text{-Y}$), 2,7-2,8 ($H_2\text{-X}$, $H_{5b}\text{-X}$, $H_{5b}\text{-Z}$), 2,9-3,0 ($H_{5a}\text{-Y}$, $H_{5a}\text{-Z}$), 3,06 (m, $H_{5a}\text{-X}$), 3,15 (m, $H_2\text{-Y}$, $H_{6b}\text{-Z}$), 3,21 (m, $H_2\text{-Z}$), 3,32 (m, $H_{6a}\text{-Z}$), 3,52 (m, $H_{6b}\text{-Y}$), 3,56 (dd, $^2J_{6a/6b} = 12,4 \text{ Hz}$, $^3J_{6a/2} = 4,1 \text{ Hz}$, $H_{6a}\text{-X}$), 4,07 (m, $H_{6a}\text{-Y}$), 4,42 (dd, $^2J_{6b/6a} = 12,4 \text{ Hz}$, $^3J_{6b/2} = 2,8 \text{ Hz}$, $H_{6b}\text{-X}$), 4,60 (m, NH), 5,46 (sl, OH-Y ou OH-Z), 5,57 (ws, OH-Y ou OH-Z), 6,19 (sl, OH-X).
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz ; 100g.L^{-1} ; 20°C), δ (ppm) : 21,8 (OAc-Y ou OAc-Z), 23,2 (OAc-Y ou OAc-Z), 23,7 (OAc-X), 23,8 ($\text{C}_3\text{-X}$), 25,0 ($\text{C}_4\text{-X}$), 24,0, 24,5, 25,4, 25,9 ($\text{C}_3\text{-Y}$, $\text{C}_3\text{-Z}$, $\text{C}_4\text{-Y}$, $\text{C}_4\text{-Z}$), 49,1 ($\text{C}_5\text{-Z}$), 49,3 ($\text{C}_5\text{-X}$), 49,5 ($\text{C}_5\text{-Y}$), 61,0 ($\text{C}_6\text{-X}$), 62,5 ($\text{C}_6\text{-Y}$), 63,1 ($\text{C}_2\text{-X}$), 64,1 ($\text{C}_2\text{-Y}$), 65,8 ($\text{C}_2\text{-Z}$), 71,3 ($\text{C}_6\text{-Z}$), 176,0 (OAc-Z), 179,2 (OAc-Y), 180,5 (OAc-X).
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pd}, 0,7\text{H}_2\text{O}$:

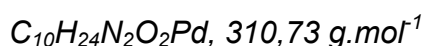
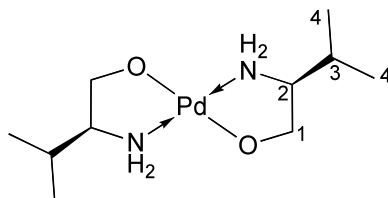
calculée	C : 34,59 % ; H : 5,67 % ; N : 5,49 %
expérimentale	C : 34,44 % ; H : 5,73 % ; N : 6,01 %

Procédure générale de synthèse des complexes Pd(aminoalcoolate)₂

PdCl_2 (1 éq.) et l'aminoalcool (2 éq.) sont placés dans un schlenk puis séchés sous vide. Sous argon est ensuite additionné le THF. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 24 heures. Le carbonate de césium (2 éq.) est alors ajouté et la suspension agitée 24 heures. On évapore ensuite le solvant et le résidu est repris avec un minimum de CHCl_3 . Le mélange est alors filtré sur coton pour éliminer l'excès de Cs_2CO_3 . Le filtrat obtenu est alors évaporé sous pression réduite pour donner le complexe $\text{Pd(aminoalcoolate)}_2$ correspondant.

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-methylbutanolato- κ^2N,O]-palladium(II) (II.41)

La procédure générale est appliquée avec le L-valinol (100 mg, 0,96 mmol), PdCl_2 (86 mg, 0,48 mmol) et Cs_2CO_3 (316 mg, 0,96 mmol) dans 5 mL de THF. On obtient alors une poudre jaune clair (136 mg).



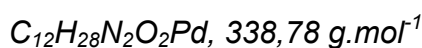
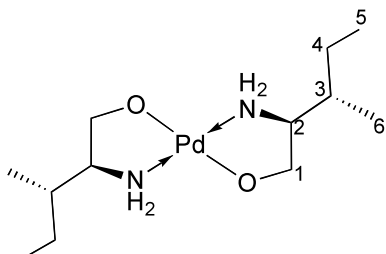
Poudre jaune clair

- Rdt = 90 %
- F = Décomposition au delà de 115°C
- $[\alpha]_D^{20} = -41,4$ (c 0,32 CHCl_3)
- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3481, 3256, 3214, 3118, 2960, 2927, 2875, 1564, 1465, 1384, 1259, 1137, 1067, 1045.
- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,0951 \text{ g.mol}^{-1}$
 Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,0954 \text{ g.mol}^{-1}$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,88 (m, 12H, H_4), 1,50 (m, 2H, H_3), 2,75 (sl, 4H, H_{1a} , H_2), 3,30 (sl, 2H, H_{1b}), 3,44 (ta, 2H, $^2J_{\text{NH/NH}}$ et $^3J_{\text{NH/2}} = 10,2 \text{ Hz}$, NH_a), 6,77 (sl, 2H, NH_b).
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 19,5 (C_4), 21,8 (C_4), 30,3 (C_3), 69,4 (C_2), 72,8 (C_1).
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}, 0,8\text{H}_2\text{O}$:

calculée	C : 36,94 % ; H : 7,94 % ; N : 8,62 %
expérimentale	C : 37,21 % ; H : 8,31 % ; N : 8,41 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-méthylpentanolato- $\kappa^2 N,O$]-palladium(II) (II.42)

La procédure générale est appliquée avec le L-isoleucinol (111 mg, 0,94 mmol), PdCl_2 (84 mg, 0,47 mmol) et Cs_2CO_3 (364 mg, 0,94 mmol) dans 5 mL de THF. On obtient alors une poudre jaune (124 mg).



Poudre jaune

- Rdt = 78 %
- F = 72 °C
- $[\alpha]_D^{20} = -93,8$ (c 0,84 CHCl_3)
- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3211, 2962, 2928, 2875, 1612, 1462, 1382, 1069, 534, 513, 490.
- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,1264 \text{ g.mol}^{-1}$
Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,1261 \text{ g.mol}^{-1}$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,6-0,9 (12H, H_5 et H_6), 1,03 (m, 2H, H_3), 1,25 (m, 2H, H_{4a}), 1,48 (m, 2H, H_{4b}), 2,82 (m, 4H, H_{1a} , H_2), 3,25 (sl, 2H, H_{1b}), 3,43 (ta, 2H, $^2J_{\text{NH/NH}}$ et $^3J_{\text{NH/2}} = 10,2 \text{ Hz}$, NH_a), 6,59 (ws, 2H, NH_b).
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 10,8 (C_5), 17,3 (C_6), 25,1 (C_4), 36,4 (C_3), 67,3 (C_2), 72,7 (C_1).
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$:

calculée	C : 42,54 % ; H : 8,33 % ; N : 8,27 %
expérimentale	C : 42,58 % ; H : 8,35 % ; N : 7,97 %

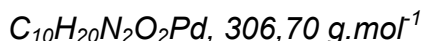
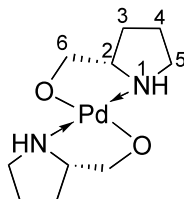
Synthèse du (SP-4-1)-bis[L-prolinolato- κ^2N,O]-palladium(II) (II.43)

« Méthode A »

La procédure générale est appliquée avec le L-prolinol (250 mg, 2,47 mmol), PdCl₂ (219 mg, 1,24 mmol) et Cs₂CO₃ (805 mg, 2,47 mmol) dans 10 mL de THF. On obtient alors une poudre jaune (359 mg).

« Méthode B »

A partir du complexe chloré : Le complexe chloré **II.12** (119 mg, 0,31 mmol, 1 éq.) est séché puis additionné de 4 mL de THF. Le Cs₂CO₃ est alors ajouté (205 mg, 0,63 mmol, 2 éq.) et le mélange agité pendant 24 heures à température ambiante. On évapore alors le solvant sous pression réduite et le résidu est repris avec un minimum de CHCl₃. L'excès de Cs₂CO₃ est éliminé par filtration sur coton. Le filtrat obtenu est alors évaporé pour libérer le complexe Pd(aminoalcoolate)₂ correspondant sous forme d'une poudre jaune (83 mg).



Poudre jaune

- Rdt (Méthode A) = 95 %
- Rdt (Méthode B) = 83 %
- F = Décomposition au delà de 145°C
- $[\alpha]_D^{20} = +44,3$ (c 1,15 CHCl₃)
- IR (pastille KBr), cm⁻¹ : 3413, 3009, 2968, 2845, 2828, 2680, 1086, 1038, 513.
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 307,0638 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 307,0641 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,7-2,0 (4H, *H*_{3a}, *H*_{4a}), 2,4-2,7 (6H, *H*_{3b}, *H*_{4b}, *H*_{5a}), 2,8-3,0 (4H, *H*₂, *H*_{5b}), 3,02 (d, 2H, ²J_{6a/6b} = 10,8 Hz, *H*_{6a}), 4,01 (dd, 2H, ²J_{6b/6a} = 10,8, ³J_{6b/2} = 3,4 Hz, *H*_{6b}), 7,86 (sl, 2H, NH).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 25,4 (C_3 ou C_4), 25,9 (C_3 ou C_4), 50,0 (C_5), 68,3 (C_2), 70,0 (C_6).

- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$:

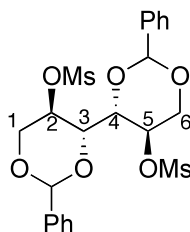
calculée C : 39,16 % ; H : 6,57 % ; N : 9,13 %

expérimentale C : 38,85 % ; H : 6,43 % ; N : 9,29 %

- DRX : Structure déposée CCDC (n° 745868). Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "II.43.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du 1,3:4,6-Di-O-benzylidène-2,5-di-O-mésyl-D-mannitol (II.14)

Le benzylidène-D-mannitol **II.13** (999,6 mg, 2,79 mmol, 1 éq.) est séché sous vide puis additionné de 20 mL de dichlorométhane. La température est abaissée alors à 0°C puis la triéthylamine (1,2 mL, 8,55 mmol, 3 éq.) est ajoutée. Après 15 minutes d'agitation, le chlorure de mésyle (0,55 mL, 7,11 mmol, 2,5 éq.) est additionné goutte à goutte. La réaction est stoppée après 15 minutes par ajout d'une solution de NaHCO_3 saturée (20 mL). Le mélange réactionnel est alors extrait trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Une poudre blanchâtre est obtenue. (1,434 g)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}_2$, 514,57 g.mol $^{-1}$

Poudre blanchâtre

- Rdt = quantitatif

- Rf (AE/EG : 1/1) = 0,55

- F = Décomposition au delà de 169°C

- $[\alpha]_D^{20} = -21,2$ (c 0,28 CHCl_3)

- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515,1046$ g.mol $^{-1}$

Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515,1047$ g.mol $^{-1}$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,04 (s, 6H, S- CH_3), 3,87 (ta, 2H, $^2\text{J}_{1a/1b}$ ou $6a/6b$ = 10,5 Hz et $^3\text{J}_{1a/2}$ ou $6a/5$ = 10,5 Hz, H_{1a} et H_{6a}), 4,16 (d, 2H, $^3\text{J}_{3/2}$ ou $4/5$ = 9,0 Hz, H_3 et H_4), 4,57 (dd, 2H, $^2\text{J}_{1b/1a}$ ou $6b/6a$ = 10,6 Hz et $^3\text{J}_{1b/2}$ ou $6b/5$ = 5,4 Hz, H_{1b} et H_{6b}), 4,98-5,12 (2H, H_2 et H_5), 5,54 (s, 2H, CH-Ph), 7,30-7,65 (10H, H_{Ph}).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 38,2 (S- CH_3), 66,4 (C_2 et C_5), 68,6 (C_1 et C_6), 75,2 (C_3 et C_4), 101,8 (CH-Ph), 126,4 (C_{Ph}), 128,5 (C_{Ph}), 129,5 (C_{Ph}), 136,5 (C_{qPh}).

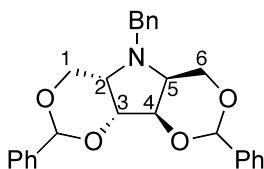
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}_2$:

calculée C : 51,35 % ; H : 5,09 % ; S : 12,46 %

expérimentale C : 51,14 % ; H : 5,13 % ; S : 12,21 %

Synthèse du N-benzyl-(1,3:4,6)-Di-O-benzylidène-2,5-didéoxy-2,5-imino-L-idoitol (II.15)

La benzylamine distillée (10mL), qui sert à la fois de solvant et de réactif, est ajoutée au composé **II.14** (1,435 g, 2,79 mmol, 1 éq.) ; la solution est portée à 130°C (reflux de la benzylamine) pendant 16 heures. La benzylamine est ensuite éliminée sous pression réduite puis une extraction (20 mL H_2O et 3x20 mL d' Et_2O) permet d'éliminer le MsOH formé. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 puis filtrées. Après évaporation du solvant, une chromatographie flash (EG/ Et_2O : 8/2) du résidu est effectuée. Une pâte blanchâtre est alors récupérée (1,137 g).



$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 429,51 g.mol^{-1}

Pâte blanchâtre

- Rdt = 95 %

- R_f (EG/ Et_2O : 8/2) = 0,23

- F = 102 °C (litt. : 110 °C)⁶³

- $[\alpha]_D^{20}$ = + 89,3 (c 1,02 CHCl_3) (litt. : + 90,6 (c 0,32 CHCl_3))⁶³

- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,5150 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,5149 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,53 (sl, 2H, H_2 et H_5), 3,98 (dd, 2H, $^2J_{1a/1b}$ ou $6a/6b$ = 13,0 Hz et $^3J_{1a/2}$ ou $6a/5$ = 2,1 Hz, H_{1a} et H_{6a}), 4,08 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2\text{-Ph/CH}_2\text{-Ph}}$, $\text{CH}_{2a}\text{-Ph}$), 4,27 (d, 2H, $^2J_{1b/1a}$ ou $6b/6a$ = 13,0 Hz, H_{1b} et H_{6b}), 4,43 (d, 2H, $^3J_{3/2}$ ou $4/5$ = 2,3 Hz, H_3 et H_4), 4,47 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2\text{-Ph/CH}_2\text{-Ph}}$, $\text{CH}_{2b}\text{-Ph}$), 5,53 (s, 2H, CH-Ph), 7,2-7,6 (15H, H_{Ph}).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 52,0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 57,8 (C_2 et C_5), 67,0 (C_1 et C_6), 79,6 (C_3 et C_4), 99,9 (CH-Ph), 126,4 (C_{Ph}), 126,8 (C_{Ph}), 127,5 (C_{Ph}), 128,5 (C_{Ph}), 128,6 (C_{Ph}), 129,3 (C_{Ph}), 138,5 (C_{qPh}), 141,9 (C_{qPh}).

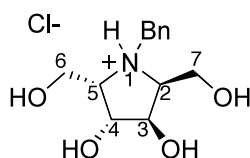
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$:

calculée C : 75,50 % ; H : 6,34 % ; N : 3,26 %

expérimentale C : 75,38 % ; H : 6,26 % ; N : 3,30 %

Synthèse du chlorure de (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidinium (II.16)

Le composé **II.15** (852,3 mg, 1,98 mmol, 1 éq.) est dissous dans un minimum de THF (1,25 mL), puis HCl 1M (6,75 mL, 6,75 mmol, 3,4 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à 60°C pendant 9 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et un solide beige est obtenu.

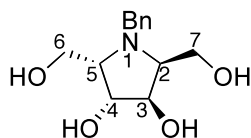


$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$, 289,76 g.mol $^{-1}$

Solide beige

Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine (II.18)

Le sel **II.16** (110 mg, 0,38 mmol) est mis en solution dans un minimum d'eau distillée puis neutralisé sur résine DOWEX50WX8 (passage du produit sur la résine, élution avec trois volumes de H_2O , élution avec NH_4OH). Après évaporation de la solution, le résidu est repris dans un minimum d'eau et lyophilisé. On obtient alors une poudre blanche (96,1 mg).



$C_{13}H_{19}NO_4$, 253,29 g.mol⁻¹

Poudre blanche

- Rdt = 97 % pour deux étapes

- SMHR : Masse calculée $[M+H]^+ = 254,1392$ g.mol⁻¹

Masse expérimentale $[M+H]^+ = 254,1392$ g.mol⁻¹

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,16 (m, 2H, *H*₂ et *H*₅), 3,69 (dd, 2H, ²J_{6a/6b} ou _{7a/7b} = 12,5 Hz et ³J_{6a/5} ou _{7a/2} = 2,5 Hz, *H*_{6a} et *H*_{7a}), 3,96 (dd, 2H, ²J_{6b/6a} ou _{7b/7a} = 12,5 Hz et ³J_{6b/5} ou _{7b/2} = 5,0 Hz, *H*_{6b} et *H*_{7b}), 3,90 (d, 1H, ²J_{CH2Ph/CH2Ph} = 15,0 Hz, *CH*_aPh), 4,03 (d, 1H, ²J_{CH2Ph/CH2Ph} = 15,0 Hz, *CH*_bPh), 4,26 (m, 2H, *H*₃ et *H*₄), 7,1-7,4 (m, 5H, *H*_{Ph}).

- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 54,3 (CH₂Ph), 60,2 (*C*₆ et *C*₇), 64,7 (*C*₂ et *C*₅), 78,6 (*C*₃ et *C*₄), 127,9 (*C*_{Ph}), 129,3 (*C*_{Ph}), 129,5 (*C*_{Ph}), 141,1 (*C*_{qPh}).

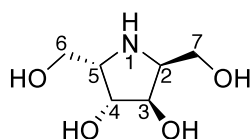
- Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{19}NO_4$:

calculée C : 61,64 % ; H : 7,56 % ; N : 5,53 %

expérimentale C : 61,61 % ; H : 7,72 % ; N : 5,41 %

Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine (II.7)

Le sel **II.16** (550,4 mg, 1,9 mmol, 1 éq.) ainsi que Pd/C 10% (50 mg, 0,05 mmol, 0,02 éq.) sont séchés sous vide puis additionnés de MeOH 99,9%. Après 20 heures d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis évaporé. Le sel obtenu est neutralisé sur résine DOWEX 50WX8 (passage du produit sur la résine, élution avec trois volumes de H₂O, élution avec NH₄OH). La solution obtenue est évaporée, le résidu repris dans un minimum d'eau et lyophilisé. On obtient alors une poudre blanche (306,7 mg).



$C_6H_{13}NO_4$, 163,17 g.mol⁻¹

Poudre blanche

- Rdt = 97 % pour deux étapes
- F = 157°C (litt. : 167 °C)⁶³ ou (litt. : 161-162 °C)¹⁰⁴
- $[\alpha]_D^{20} = +14,9$ (c 0,97 CHCl₃) (litt. : +16,2 (c 1,00 H₂O))⁶³ ou (litt. : +9,6 (c 0,57 H₂O))¹⁰⁴ ou (litt. : +14,3 (c 0,93 H₂O))¹⁰⁵
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 164,0923 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 164,0927 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (D₂O ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,39 (m, 2H, H₂ et H₅), 3,61 (dd, 2H, ²J_{6a/6b} ou ²J_{7a/7b} = 11,1 Hz et ³J_{6a/5} ou ³J_{7a/2} = 6,7 Hz, H_{6a} et H_{7a}), 3,72 (dd, 2H, ²J_{6b/6a} ou ²J_{7b/7a} = 11,1 Hz et ³J_{6b/5} ou ³J_{7b/2} = 6,9 Hz, H_{6b} et H_{7b}), 4,13 (d, 2H, ³J = 3,6 Hz, H₃ et H₄).
- RMN ¹³C{¹H} (D₂O ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 60,47 (C₂ et C₅), 60,53 (C₆ et C₇) 77,0 (C₃ et C₄)
- Analyse élémentaire pour C₆H₁₃NO₄ :

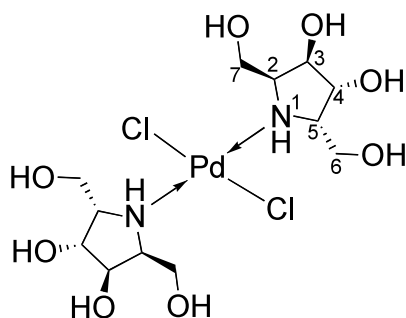
calculée	C : 44,16 % ; H : 8,03 % ; N : 8,58 %
expérimentale	C : 44,10 % ; H : 7,89 % ; N : 8,70 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(hydroxyméthyl)-3,4-bis(hydroxy)-pyrrolidine-κM]-dichloro-palladium(II) (II.19)

Dans un schlenk, l'iminosucre **II.7** (30 mg, 0,18 mmol, 2 éq.) et le PdCl₂(PhCN)₂ (35,3 mg, 0,09 mmol, 1 éq.) sont dissous dans 2 mL de CH₂Cl₂. La solution se colore alors en bordeaux (dissolution de PdCl₂(PhCN)₂). Après 48 h d'agitation à température ambiante, la solution est devenue incolore mais un précipité marron s'est formé. Le produit étant très sensible à l'air, on l'isole par centrifugation en prélevant le surnageant et en ajoutant de nouveau du CH₂Cl₂ pour laver le centrifugat et ce à deux reprises. Après séchage du précipité, une poudre beige très sensible à l'air (40,3 mg) est récoltée.

¹⁰⁴ W. Zou, W. A. Szarek *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 311-314.

¹⁰⁵ T. K. M. Shing *Tetrahedron* **1988**, 44, 23, 7261-7264.



$C_{12}H_{26}Cl_2N_2O_8Pd$, 503,67 g.mol⁻¹

Poudre beige

- Rdt = 87 %

- SMBR : Masse calculée $[M+H]^+ = 503,0$ g.mol⁻¹ $[M+H-HCl]^+ = 467,1$ g.mol⁻¹

Masse expérimentale $[M+H]^+ = 503,1$ g.mol⁻¹ $[M+H-HCl]^+ = 467,1$ g.mol⁻¹

et calculée : $[M+H-2HCl]^+ = 431,1$ g.mol⁻¹

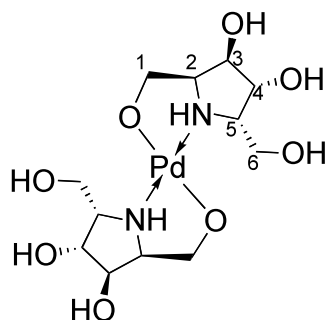
expérimentale : $[M+H-2HCl]^+ = 431,1$ g.mol⁻¹

- RMN ¹H (DMSO-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : Interprétation impossible : nombreux pics entre 3,5 et 5,5 ppm soit 26 H sur 2 ppm.

- RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 57,2 (C₂ et C₅), 62,8 (C₆ et C₇), 74,2 (C₃ et C₄).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[[(2S,3R,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanolato-κ²N,O]-palladium(II) (II.46)

Dans un schlenk, l'iminosucre **II.7** (30 mg, 0,18 mmol, 2 éq.) et le PdCl₂(PhCN)₂ (35,3 mg, 0,09 mmol, 1 éq.) sont dissous dans 2 mL de DMSO, la solution se colore alors en jaune foncé (dissolution de PdCl₂(PhCN)₂). Après 48 h d'agitation à température ambiante, la solution est devenue incolore et un précipité marron s'est formé. Le Cs₂CO₃ (65,9 mg, 0,20 mmol, 2,2 éq.) est alors ajouté et le mélange agité pendant 4 jours. On réalise alors une série de 5 lavages et centrifugations avec 20 mL de DMSO à 40°C en éliminant le surnageant à chaque fois. Au final, une poudre beige très sensible à l'air (35 mg) est obtenue.



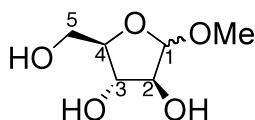
$C_{12}H_{24}N_2O_8Pd$, 430,75 g.mol⁻¹

Poudre beige

- Rdt = 88 %
- RMN ¹H (DMSO-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : Interprétation impossible : nombreux pics entre 3,0 et 4,0 ppm soit 24 H sur 1 ppm.
- RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 59,8 (C₅), 65,0 (C₆), 66,9 (C₁ ou C₂), 68,8 (C₁ ou C₂), 77,1 (C₃ ou C₄), 78,8 (C₃ ou C₄).

Synthèse du méthyl-D-arabinofuranoside (II.21)

Le D-arabinose **II.20** (6,6990 g, 44,6 mmol, 1 éq.) est additionné sous argon d'une solution de HCl 0,01N dans le méthanol (250 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h40. Après refroidissement de la solution est ajouté du Na₂CO₃ pour revenir à pH 7. Après filtration et évaporation sous pression réduite, une huile marron foncée est obtenue. Il s'agit d'un mélange des deux anomères (α/β : 3/2) (7,1049 g).



$C_6H_{12}O_5$, 164,16 g.mol⁻¹

Huile marron foncée

- Rdt = 97 %
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 165,0763 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 165,0763 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CD₃OD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,32 (s, OCH₃α), 3,37 (s, OCH₃β), 3,53 (m), 3,80 (m), 4,71 (m, H₁α + H₁β).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 55,2 ($\text{OCH}_3\alpha$), 55,5 ($\text{OCH}_3\beta$), 62,9 ($\text{C}_5\alpha$), 65,4 ($\text{C}_5\beta$), 76,7 ($\text{C}_3\beta$), 78,6 ($\text{C}_3\alpha$), 78,9 ($\text{C}_2\beta$), 83,2 ($\text{C}_2\alpha$), 84,3 ($\text{C}_4\beta$), 85,5 ($\text{C}_4\alpha$), 103,9 ($\text{C}_1\beta$), 110,5 ($\text{C}_1\alpha$).

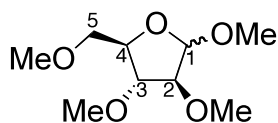
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$, 0,6 H_2O :

calculée C : 41,19 % ; H : 7,60 %

expérimentale C : 41,20 % ; H : 7,27 %

Synthèse du méthyl-2,3,5-tri-O-méthyl-D-arabinofuranoside (II.22)

Le composé **II.21** (3,500 g, 21,3 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans un mélange THF/DMF : 60/40. On lave alors le NaH (5,142 g à 60 % dans l'huile, 128,6 mmol, 6 éq.) avec de l'éther de pétrole et on le recouvre de THF puis à 0°C, on lui additionne goutte à goutte, la solution contenant le composé **II.21**. Après une nuit d'agitation, l'iodure de méthane est de nouveau ajouté goutte à goutte en contrôlant rigoureusement la température. On laisse ensuite remonter la température et après 45 minutes d'agitation, 50 mL de THF sont ajoutés afin de solubiliser le milieu réactionnel qui a pris en masse. Après 23 heures à température ambiante, on additionne prudemment du MeOH (4mL) puis de la glace et de l'eau. On réalise une extraction à l'acétate d'éthyle (4x300 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (AE/EG : 1/1). Une huile orangée renfermant les deux anomères (α/β : 3/2) (3,0352 g) est finalement obtenue.



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$, 206,24 g.mol $^{-1}$

Huile orangée

- Rdt = 69 % (α/β : 3/2)

- Rf (AE/EG : 1/1) = 0,65 (α) et 0,51 (β)

- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207,1232 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207,1237 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,28 (m, 12H, $\text{OCH}_3\alpha$), 3,43 (m, 14H, $\text{OCH}_3\beta$ et $H_5\beta$), 3,49 (m, 3H, $H_5\alpha$ et $H_3\alpha$), 3,61 (m, 1H, $H_2\alpha$), 3,76 (m, 2H, $H_3\beta$ et $H_2\beta$), 4,00 (dd, 1H, $^3J_{4\beta/5\beta} = 11,4$ Hz et $^3J_{4\beta/3\beta} = 6,5$ Hz, $H_4\beta$), 4,02 (td, 1H, $^3J_{4\alpha/5\alpha} = 5,9$ Hz et $^3J_{4\alpha/3\alpha} = 4,0$ Hz, $H_4\alpha$), 4,83 (s, 1H, $H_1\alpha$), 4,89 (d, 1H, $^3J_{1\beta/2\beta} = 4,21$ Hz, $H_1\beta$).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 54,1-57,2-57,3-58,4 ($\text{OCH}_3\beta$), 54,8-57,4-58,0-59,2 ($\text{OCH}_3\alpha$), 72,7 ($\text{C}_5\alpha$), 74,9 ($\text{C}_5\beta$), 79,9 ($\text{C}_3\beta$), 80,8 ($\text{C}_3\alpha$), 84,9 ($\text{C}_2\beta$), 85,8 ($\text{C}_2\alpha$), 85,9 ($\text{C}_4\beta$), 89,3 ($\text{C}_4\alpha$), 101,0 ($\text{C}_1\beta$), 106,6 ($\text{C}_1\alpha$).

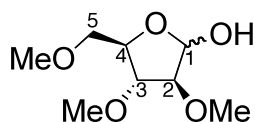
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$:

calculée C : 52,41 % ; H : 8,80 %

expérimentale C : 52,08 % ; H : 8,73 %

Synthèse du 2,3,5-tri-O-méthyl-D-arabinose (II.23)

Le composé **II.22** (916,6 mg, 4,4 mmol, 1 éq.) est mis en solution avec du HCl 0,5% et du dioxane (3 mL/10 mL). Après 72 heures de chauffage à reflux, la réaction est refroidie puis évaporée. Une chromatographie flash du résidu est réalisée sur gel de silice (AE/EG : 1/1). On sépare ainsi le produit attendu **II.23** de l'anomère α qui n'a pas réagi. On relance alors la réaction avec cet isomère à deux reprises (comme exposé sur le Schéma II-20 page 74). On réunit les différentes fractions de produit **II.23** (huile jaune clair, 719,6 mg).



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$, 192,21 g.mol $^{-1}$

Huile jaune clair

- Rdt = 84 %

- Rf (AE/EG : 1/1) = 0,32

- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,1076$ g.mol $^{-1}$

Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,1075$ g.mol $^{-1}$

- RMN ^1H (CD_3OD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,38 (m, 19H, $^{2-3-5}\text{OCH}_3\alpha + ^{2-3-5}\text{OCH}_3\beta + H_5\beta$), 3,50 (m, 2H, $H_5\alpha$, $H_3\alpha$), 3,64 (m, 1H, $H_2\alpha$), 3,74 (m, 2H, $H_2\beta$, $H_3\beta$), 3,85 (m, 1H, $H_4\beta$), 4,10 (dd, 1H, $^3J_{4\alpha/3\alpha} = 5,7$ Hz, $^3J_{4\alpha/5\alpha} = 10,2$ Hz, $H_4\alpha$), 5,25 (m, 2H, $H_1\alpha + H_1\beta$).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 57,8-58,2-59,4 ($^{2-3-5}\text{OCH}_3\alpha$), 58,2-58,3-59,4 ($^{2-3-5}\text{OCH}_3\beta$), 74,0 ($\text{C}_5\alpha$), 76,2 ($\text{C}_5\beta$), 81,0 ($\text{C}_4\beta$), 81,8 ($\text{C}_4\alpha$), 85,9 ($\text{C}_3\beta$), 86,8 ($\text{C}_3\alpha$), 87,1 ($\text{C}_2\beta$), 91,5 ($\text{C}_2\alpha$), 96,5 ($\text{C}_1\beta$), 101,6 ($\text{C}_1\alpha$).

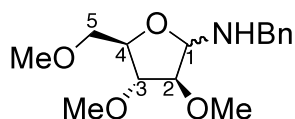
- Analyse élémentaire pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5, 0,1\text{H}_2\text{O}$:

calculée C : 49,53 % ; H : 8,42 %

expérimentale C : 49,44 % ; H : 8,24 %

Synthèse du *N*-benzyl-2,3,5-tri-*O*-méthyl-D-arabinofuranosylamine (II.24)

Le composé **II.23** (574,6 mg, 2,99 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans un mélange de dichlorométhane (2 mL) et de benzylamine (1,5 mL, 13,8 mmol, 4,6 éq.) avec du tamis moléculaire 4Å. La réaction est suivie par RMN ^1H (le produit s'hydrolysant sur silice, on ne peut pas faire de CCM). Après 60 heures d'agitation à température ambiante, on transfère le surnageant à l'aide d'une canule pour éliminer les particules de tamis partiellement broyées et on évapore la benzylamine sous pression réduite. Un liquide jaune-orangé est obtenu (436,2 mg). Il est engagé dans l'étape suivante sans purification préalable.



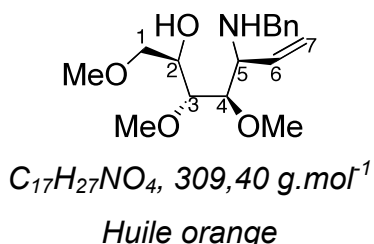
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 281,35 g.mol $^{-1}$

Liquide jaune-orangé

Synthèse du (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)- 5-(benzylamino)-1,3,4-triméthoxyhept-6-en-2-ol (II.25)

La glycosylamine **II.24** (333,5 mg, 1,19 mmol, 1 éq.) est dissoute dans du THF distillé (4 mL) puis à -25°C est lentement ajouté le bromure de vinyl magnésium à 1M dans le THF (4,74 mL, 4,74 mmol, 4 éq.). Cette solution est agitée pendant 24 heures. Après la remontée en température au dessus de 0°C, on ajoute 20 mL d'une solution saturée de NH_4Cl , on extrait 6 fois avec 25 mL de diéthyléther. Les phases organiques rassemblées

sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous vide. La purification est réalisée grâce à une chromatographie flash (AE), une huile orange est alors obtenue (142,8 mg).



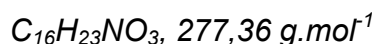
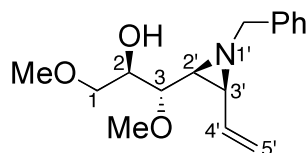
- Rdt = 39 % (pour deux étapes)
- Rf (AE) = 0,22
- $[\alpha]_D^{20} = -17,4$ (c 1,06 CHCl_3)
- IR (pastille KBr), cm^{-1} : 3416, 3065, 3028, 2928, 2830, 1644 , 1454, 1094, 752, 700.
- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,2018 \text{ g.mol}^{-1}$
Masse expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,2014 \text{ g.mol}^{-1}$
- RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,38 (s, 3H, OCH_3), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,3-3,75 (m, 6H, H_1 et H_3 et H_4 et H_5 et OH), 3,59 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2\text{Ph}/\text{CH}_2\text{Ph}} = 12,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{-Ph}$), 3,80 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2\text{Ph}/\text{CH}_2\text{Ph}} = 12,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_b\text{-Ph}$), 3,75-4,0 (m, 2H, NH et H_2), 5,27 (m, 2H, H_7), 5,83 (m, 1H, H_6), 7,32 (m, 5H, H_{Ph}).
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 50,8 (CH_2Ph), 58,8-59,0-60,0-60,1 ($^{1-3-4}\text{OCH}_3$ + C_5), 69,8 (C_2), 74,1 (C_1), 79,2 (C_3), 84,6 (C_4), 118,1 (C_7), 127,8 (5C, C_{Ph}), 138,1 (C_6), 139,9 (C_{qPh}).
- Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{27}NO_4$:

calculée	C : 65,99 % ; H : 8,80 % ; N : 4,53 %
expérimentale	C : 65,77 % ; H : 8,73 % ; N : 4,54 %

Synthèse du (1S,2R)-1-((2S,3S)-1-benzyl-3-vinylaziridin-2-yl)-1,3-diméthoxypropan-2-ol (II.33)

La glycosylamine **II.24** (6,158 g, 21,9 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans de 10 mL de THF distillé. A 0°C est lentement ajouté le bromure de vinyl magnésium 1M dans le THF (87,5 mL, 87,5 mmol, 4 éq.) puis on laisse revenir à température ambiante (12h). La solution est ensuite chauffée à reflux pendant 65h. La solution est de nouveau refroidie à 0°C pour l'ajout au goutte à goutte de 60 mL d'une solution saturée de NH_4Cl . L'agitation

est poursuivie pendant 10 minutes et une extraction avec 3x80 mL de diéthyléther est réalisée. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AE). On obtient alors une huile rouge-orangée (6,03 g).



Huile rouge-orangée

- Rdt = quantitatif

- Rf (AE) = 0,66

- SMHR : Masse calculée $[M+Na]^+ = 300,1576 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[M+Na]^+ = 300,1578 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 500 MHz), δ (ppm) : 1,97 (dd, 1H, ³J_{2'/3} = 8,0 Hz et ³J_{2'/3'} = 6,5 Hz, H_{2'}), 2,28 (ta, 1H, ³J_{3'/2'} = 6,5 Hz et ³J_{3'/4'} = 6,5 Hz, H_{3'}), 3,09 (dd, 1H, ³J_{3/2'} = 8,0 Hz et ³J_{3/2} = 5,2 Hz, H₃), 3,33 (s, 3H, ¹OCH₃), 3,36 (s, 3H, ³OCH₃), 3,45 (d, 2H, ³J_{1/2} = 5,2 Hz, H₁), 3,45 (d, 1H, ²J_{CH2Ph/CH2Ph} = 13,4 Hz, CH_aPh), 3,77 (d, 1H, ²J_{CH2Ph/CH2Ph} = 13,4 Hz, CH_bPh), 3,89 (qa, 1H, ²J_{2/1} = 5,2 Hz et ²J_{2/3} = 5,2 Hz et ²J_{2/OH} = 5,2 Hz, H₂), 5,28 (dd, 1H, ³J_{5'a/4'} = 10,6 Hz et ²J_{5'a/5'b} = 1,1 Hz, H_{5'a}), 5,40 (dd, 1H, ³J_{5'b/4'} = 17,3 Hz et ²J_{5'b/5'a} = 1,1 Hz, H_{5'b}), 5,79 (ddd, 1H, ³J_{4'/5'b} = 17,3 Hz et ³J_{4'/5'a} = 10,6 Hz et ³J_{4'/3'} = 6,5 Hz, H_{4'}), 7,3-7,6 (m, 5H, H_{Ph}).

- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 125 MHz), δ (ppm) : 44,9 (C_{3'}), 45,5 (C_{2'}), 57,7 (³OCH₃), 59,0 (¹OCH₃), 64,0 (CH₂Ph), 72,5 (C₂), 73,0 (C₁), 76,7 (C₃), 118,4 (C_{5'}), 127,3 (C_{Ph}), 128,2 (C_{Ph}), 128,4 (C_{Ph}), 134,1 (C_{4'}), 138,1 (C_{qPh}).

- Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₃NO₃ :

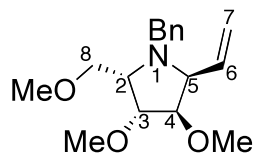
calculée C : 69,29 % ; H : 8,36 % ; N : 5,05 %

expérimentale C : 68,85 % ; H : 8,34 % ; N : 5,07 %

Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-2-(méthoxyméthyl)-5-vinylpyrrolidine (II.26)

L'alcène **II.25** (568,1 mg, 1,84 mmol, 1 éq.) est dissous dans un minimum de pyridine (2 mL). La solution est refroidie à 0°C pour l'ajout lent de MsCl (300 µL, 3,88

mmol, 2,1 éq.). Après 15 heures d'agitation à température ambiante, la solution est évaporée sous pression réduite et une extraction H₂O/Et₂O respectivement 20 mL et 3x25 mL est réalisée. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous vide. L'huile marron résultante est purifiée par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (EG/Et₂O : 8/2).



$C_{17}H_{25}NO_3$, 291,39 g.mol⁻¹

Huile marron

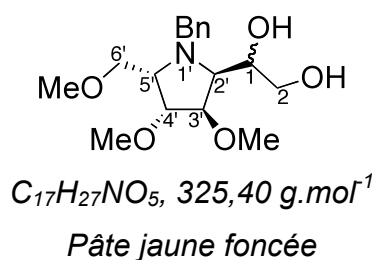
- Rdt = 64 %
- Rf (EG/Et₂O : 8/2) = 0,40
- IR (pastille KBr - film), cm⁻¹ : 3439, 2979, 2925, 2827, 1639, 1453, 1105, 738, 699.
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 292,1913 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 292,1924 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,19 (s, 6H, 2xOCH₃), 3,28 (s, 3H, OCH₃), 3,1-3,3 (m, 2H, H₈ et H₅), 3,4-3,6 (m, 3H, CH_aPh et H₂ et H_{8a}), 3,7-3,8 (H₃ et H₄ et CH_bPh), 4,96 (d, 1H, ³J_{7a/6} = 17,21 Hz, H_{7a}), 5,13 (d, 1H, ³J_{7b/6} = 17,21 Hz, H_{7b}), 5,66 (m, 1H, H₆), 7,0-7,25 (m, 5H, H_{Ph}).
- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 51,8 (CH₂Ph), 57,4 (C₅), 58,4-58,6-59,1 (³⁻⁴-⁸OCH₃), 65,2 (C₂), 84,9 (C₃ ou C₄), 85,9 (C₃ ou C₄), 118,8 (C₇), 126,4 (C_{Ph}), 127,9 (C_{Ph}), 128,2 (C_{Ph}), 135,1 (C₆), 139,5 (C_{qPh}).
- Analyse élémentaire pour C₁₇H₂₅NO₃ :

calculée	C : 70,07 % ; H : 8,65 % ; N : 4,81 %
expérimentale	C : 70,40 % ; H : 8,75 % ; N : 4,87 %

Synthèse du 1-((2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl) pyrrolidin-2-yl)éthane-1,2-diol (II.27)

Le composé **II.26** (340,8 mg, 1,17 mmol, 1 éq.) est repris avec 2,5 mL d'un mélange acétone/eau (3,5/1). A cette solution est ajouté le N-méthylmorpholine-N-oxyde (314,1 mg, 2,32 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est placé dans un bain-marie d'acétone refroidi à -

10°C par adjonction d'azote liquide. La solution de tétr oxyde d'osmium à 2,5 % dans ^tBuOH (9,8 mg, 0,0384 mmol, 0,03 éq.) est alors ajoutée goutte à goutte, puis le milieu est ramené lentement à température ambiante. La solution est laissée sous agitation pendant 23h. Après l'addition de 20 ml d'une solution saturée de sulfite de sodium, le milieu est agité pendant 15 min, extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) puis lavé avec 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le composé **II.27** est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AE) sous la forme d'une pâte jaune foncée (122,6 mg).



- Rdt = 34 %

- Rf (AE) = 0,38

- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 326,1967 g.mol⁻¹

Masse expérimentale [M+H]⁺ = 326,1960 g.mol⁻¹

- RMN ¹H (CD₃OD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,18 (m, 1H, H_{5'}), 3,2-3,3 (m, 1H, H_{6'a}), 3,27 (s, 3H, ^{6'}OCH₃), 3,33 (s, 3H, ^{4'}OCH₃), 3,3-3,4 (m, 1H, H_{2'}), 3,44 (s, 3H, ^{3'}OCH₃), 3,48 (dd, 1H, ²J_{6'b/6'a} = 9,8 Hz et ³J_{6'b/5'} = 3,7 Hz, H_{6'b}), 3,65-3,75 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 3,75-3,9 (m, 3H, H₁ et H_{4'} et CH_aPh), 4,0-4,2 (m, 2H, H_{3'} et CH_bPh), 7,1-7,4 (m, 5H, H_{Ph}).

- RMN ¹³C{¹H} (CD₃OD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 54,5 (CH₂Ph), 58,7-59,1-59,2 (4C, ^{3'-4'}-^{6'}OCH₃ et C_{5'}), 65,57 (C_{2'}), 65,65 (C₂), 69,4 (C_{6'}), 73,9 (C₁), 86,3 (C_{3'}), 87,3 (C_{4'}), 127,8 (C_{Ph}), 129,3 (4C, C_{Ph}), 141,0 (C_{qPh}).

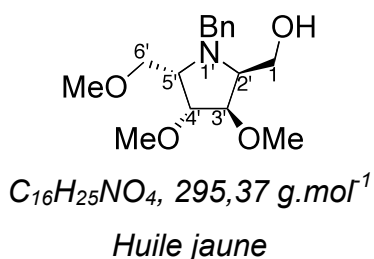
- Analyse élémentaire pour C₁₇H₂₇NO₅ :

calculée C : 62,75 % ; H : 8,36 % ; N : 4,30 %

expérimentale C : 62,85 % ; H : 8,25 % ; N : 4,73 %

Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-1-benzyl-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl)méthanol (II.28)

Dans un ballon protégé de la lumière, on introduit le diol **II.27** (115,8 mg, 0,36 mmol, 1 éq.) puis 11 mL d'éthanol et 2,8 mL d'eau. Sous agitation à 0°C est ajouté par petites portions le NaIO₄ (228,6 mg, 1,07 mmol, 3 éq.). La réaction est suivie par CCM avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Après 30 minutes, le mélange réactionnel est filtré sur coton (toujours à l'abri de la lumière), le filtrat étant récupéré dans un second ballon protégé lui aussi de la lumière. Le filtrat est refroidi à 0°C pour l'addition lente du NaBH₄ (26,9 mg, 0,71 mmol, 2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 25 mL d'acétate d'éthyle puis lentement 10 mL d'une solution saturée de NH₄Cl. L'extraction est effectuée avec 2x25mL d'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 10 mL d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé et le brut purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AE). On obtient alors une huile jaune (106,2 mg).

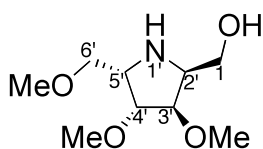


- Rdt = quantitatif
- Rf (AE) = 0,77
- SMHR : Masse calculée [M+H]⁺ = 296,1862 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+H]⁺ = 296,1860 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (CD₃OD ; 250 MHz), δ (ppm) : 3,2-3,35 (m, 3H, H_{5'} et H_{6'a} et H_{1a}), 3,30 (s, 3H, OCH₃), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,45-3,7 (m, 3H, H_{2'} et H_{6'b} et H_{1b}), 3,85-4,0 (m, 4H, CH_aPh et CH_bPh et H_{3'} et H_{4'}), 7,15-7,4 (m, 5H, H_{Ph}).
- RMN ¹³C{¹H} (CD₃OD ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 54,4 (CH₂Ph), 58,8-59,0-59,1 (^{3'-4'-6'}OCH₃), 60,2 (C₁), 61,1 (C_{5'}), 64,3 (C_{2'}), 70,5 (C_{6'}), 85,8 (C_{3'}), 86,4 (C_{4'}), 128,0 (C_{Ph}), 129,3 (2C, C_{Ph}), 129,6 (2C, C_{Ph}), 140,4 (C_{qPh}).
- Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₅NO₄ :

calculée	C : 65,06 % ; H : 8,53 % ; N : 4,74 %
expérimentale	C : 64,87 % ; H : 8,56 % ; N : 4,70 %

Synthèse du (2S,3R,4R,5S)-3,4-diméthoxy-5-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl) méthanol (II.8)

L'iminosucre protégé **II.28** (105,1 mg, 0,36 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans 4 mL d'EtOH 99,9% puis Pd/C (Janssen 10 % (7,7 mg, 0,0072 mmol, 0,02 éq.)) est ajouté. Après trois séquences vide/H₂, la suspension est agitée et maintenue sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). La réaction est suivie par CCM (éluant : acétate d'éthyle). Après 15 heures, le mélange réactionnel est filtré sur coton et le solvant évaporé. Le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AE). On obtient alors une huile jaune (61,5 mg).



$C_9H_{19}NO_4$, 205,25 g.mol⁻¹

Huile jaune

- Rdt = 84 %

- Rf (AE) = 0,30

- SMHR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 228,1212 g.mol⁻¹

Masse expérimentale [M+Na]⁺ = 228,1213 g.mol⁻¹

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 500 MHz), δ (ppm) : 3,33 (s, 3H, ^{6'}OCH₃), 3,35 (s, 3H, ^{3'ou4'}OCH₃), 3,36 (s, 3H, ^{3'ou4'}OCH₃), 3,40 (m, 1H, H_{6'b}), 3,44-3,5 (m, 2H, H_{6'b} et H_{2'}), 3,52 (m, 1H, H_{5'}), 3,64 (dd, 1H, ²J_{1a/1b} = 11,7 Hz et ³J_{1a/2'} = 4,7 Hz, H_{1a}), 3,73 (dd, 1H, ²J_{1b/1a} = 11,7 Hz et ³J_{1b/2'} = 5,5 Hz, H_{1b}), 3,74 (dd, 1H, ³J_{4'/5'} = 4,8 Hz et ³J_{4'/3'} = 2,5 Hz, H_{4'}), 3,78 (dd, 1H, ³J_{3'/2'} = 5,6 Hz et ³J_{3'/4'} = 2,5 Hz, H_{3'})

- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 57,9 (C_{5'}), 58,1 (2C, ^{3'-4'}OCH₃), 59,0 (^{6'}OCH₃), 59,5 (C_{2'}), 61,0 (C₁), 71,1 (C_{6'}), 84,1 (C_{4'}), 85,6 (C_{3'}).

- Analyse élémentaire pour C₉H₁₉NO₄ :

calculée C : 52,67 % ; H : 9,33 % ; N : 6,82 %

expérimentale C : 52,41 % ; H : 9,36 % ; N : 6,81 %

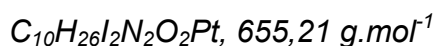
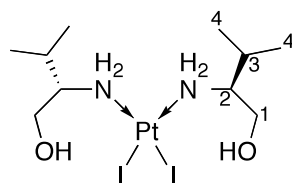
Procédure générale pour l'obtention des complexes $\text{PtI}_2(\text{aminoalcool})_2$ de configuration *cis* et *trans* à partir d'aminoalcools hydrosolubles

Le sel de platine K_2PtCl_4 (1mmol, 1 éq.) et le KI (5 éq.) sont dissous dans un minimum d'eau distillée (1 mL). Après 30 minutes d'agitation, la solution jaune-noir montre la formation du sel K_2PtI_4 . L'aminoalcool (4 éq.) préalablement dissous dans 2 mL de H_2O est alors ajouté. Le mélange est agité pendant 24h à 20°C. Ensuite, celui-ci est filtré à 0°C sur papier filtre :

- le résidu est lavé à l'eau glacée puis séché : il s'agit du complexe *cis* pur.
- le filtrat contient le complexe *trans* ainsi que les sels et l'excès de ligand. Après évaporation sous pression réduite, la pâte résultante est lavée plusieurs fois à l'eau glacée jusqu'à obtention d'un précipité « non collant ». La purification du complexe *trans* est réalisée par un dernier lavage à l'acétone. Après évaporation de l'acétone, le complexe *trans* est obtenu pur.

Synthèse du (SP-4-2)-bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol- κ N]-diiodo-platinum(II) (III.3-*cis*)

La procédure générale est appliquée avec le L-valinol (200 mg, 1,94 mmol, 4 éq.), K_2PtCl_4 (201,2 mg, 0,48 mmol, 1 éq.) et KI (402,3 mg, 2,42 mmol, 5 éq.) dans 3 mL d'eau distillée. Une poudre jaune (127 mg) est obtenue.



Poudre jaune

- Rdt = 40 %
- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 677,9629 \text{ g.mol}^{-1}$
Masse expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 677,9645 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ^1H (Acétone- d_6 ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,00 (d, 6H, $^3J_{4a/3} = 6,7$ Hz, H_{4a}), 1,03 (d, 6H, $^3J_{4b/3} = 6,7$ Hz, H_{4b}), 1,98 (m, 2H, H_3), 2,88 (m, 2H, H_2), 3,92 (m, 2H, H_{1a}), 4,09 (m, 1H, NH_a), 4,71 (m, 2H, H_{1b}), 5,58 (m, 1H, NH_b).

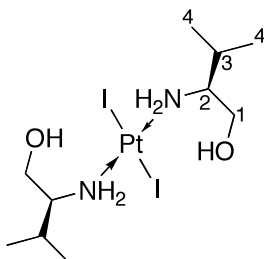
- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Acétone- d_6 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 19,8 (C_4), 19,9 (C_4), 31,3 (C_3), 61,6 (C_1), 63,4 (C_2).

- Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$:

calculée	C : 18,33 % ; H : 4,00 % ; N : 4,28 %
expérimentale	C : 18,33 % ; H : 3,97 % ; N : 4,46 %

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(S)-2-amino-3-méthylbutan-1-ol- κ N]-diiodo-platinum(II) **(III.3-trans)**

La procédure générale est appliquée avec le L-valinol (200 mg, 1,94 mmol, 4 équ.), K_2PtCl_4 (201,2 mg, 0,48 mmol, 1 équ.) et KI (402,3 mg, 2,42 mmol, 5 équ.) dans 3 mL d'eau distillée. Une poudre jaune (98 mg) est obtenue.



$\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$, 655,21 g.mol $^{-1}$

Poudre jaune

- Rdt = 31 %

- SMHR : Masse calculée $[\text{M}+\text{K}]^+ = 693,9369$ g.mol $^{-1}$

Masse expérimentale $[\text{M}+\text{K}]^+ = 693,9371$ g.mol $^{-1}$

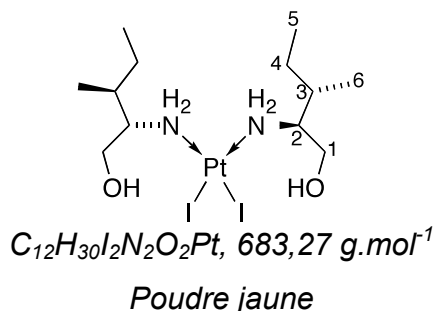
- RMN ^1H (Acétone- d_6 ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,99 (d, 6H, $^3J_{4a/3} = 7,0$ Hz, H_{4a}), 1,03 (d, 6H, $^3J_{4b/3} = 7$ Hz, H_{4b}), 2,32 (m, 2H, H_3), 3,07 (m, 2H, H_2), 3,69 (dd, 2H, $^2J_{1a/1b} = 11,5$ Hz et $^3J_{1a/2} = 5,5$ Hz, H_{1a}), 3,95 (dd, 2H, $^2J_{1b/1a} = 11,5$ Hz et $^3J_{1b/2} = 3,7$ Hz, H_{1b}).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Acétone- d_6 ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 18,4 (C_4), 19,4 (C_4), 29,9 (C_3), 61,1 (C_1), 65,7 (C_2).

Synthèse du (SP-4-2)-bis[(2S)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol-κN]-diiodo-platinum(II)

(III.4-cis)

La procédure générale est appliquée avec le L-isoleucinol (200 mg, 1,71 mmol, 4 éq.), K₂PtCl₄ (177,1 mg, 0,43 mmol, 1 éq.) et KI (354,1 mg, 2,13 mmol, 5 éq.) dans 3 mL d'eau distillée. On obtient alors une poudre jaune (213 mg).



- Rdt = 73 %

- SMHR : Masse calculée $[M+H]^+ = 684,0123 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse expérimentale $[M+H]^+ = 684,0134 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN ¹H (Acétone-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,91 (t, 6H, ³J_{5/4} = 7,2 Hz, H₅), 0,98 (d, 6H, ³J_{6/3} = 6,7 Hz, H₆), 1,33 (m, 2H, H_{4a}), 1,59 (m, 2H, H_{4b}), 1,80 (m, 2H, H₃), 3,01 (m, 2H, H₂), 3,90 (m, 2H, H_{1a}), 4,09 (m, 1H, NH_a), 4,72 (m, 2H, H_{1a}), 5,62 (m, 1H, NH_b).

- RMN ¹³C{¹H} (Acétone-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 11,0 (C₅), 15,8 (C₆), 26,4 (C₄), 37,8 (C₃), 61,4 (C₂), 61,5 (C₁).

- Analyse élémentaire pour $C_{12}H_{30}I_2N_2O_2Pt$:

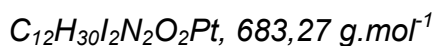
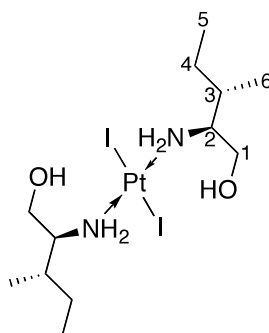
calculée C : 21,09 % ; H : 4,43 % ; N : 4,10 %

expérimentale C : 21,34 % ; H : 4,48 % ; N : 4,22 %

- DRX : Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "III.4-cis.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[(2S)-2-amino-3-méthylpentan-1-ol-κN]-diiodo-platinum(II)
(III.4-trans)

La procédure générale est appliquée avec le L-isoleucinol (200 mg, 1,71 mmol, 4 éq.), K₂PtCl₄ (177,1 mg, 0,43 mmol, 1 éq.) et KI (354,1 mg, 2,13 mmol, 5 éq.) dans 3 mL d'eau distillée. On obtient alors une poudre jaune (47 mg).



Poudre jaune

- Rdt = 16 %

- SMHR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 705,9942 g.mol⁻¹

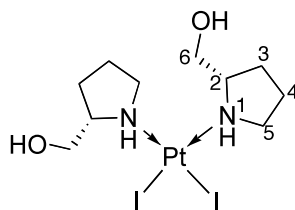
Masse expérimentale [M+Na]⁺ = 705,9948 g.mol⁻¹

- RMN ¹H (Acétone-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : 0,93 (d, 6H, ³J_{6/3} = 7,0 Hz, H₆), 0,96 (t, 6H, ³J_{5/4} = 7,2 Hz, H₅), 1,1-1,4 (m, 2H, H_{4a}), 1,53 (m, 2H, H_{4b}), 2,32 (m, 2H, H₃), 3,24 (m, 2H, H₂), 3,57 (dd, 2H, ²J_{1a/1b} = 11,1 Hz et ³J_{1a/2} = 6,7 Hz, H_{1a}), 3,82 (dd, 2H, ²J_{1b/1a} = 11,1 Hz et ³J_{1b/2} = 4,0 Hz, H_{1b}).

- RMN ¹³C{¹H} (Acétone-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 12,2 (C₅), 14,7 (C₆), 27,1 (C₄), 36,8 (C₃), 61,1 (C₂), 63,9 (C₁).

Synthèse du (SP-4-2)-bis[L-prolinol-κN]-diiodo-platinum(II) (III.5-cis)

La procédure générale est appliquée avec le L-prolinol (80,8 mg, 0,8 mmol, 4 éq.), K₂PtCl₄ (83,0 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) et KI (166 mg, 1 mmol, 5 éq.) dans 2 mL d'eau distillée. On obtient alors une poudre jaune (29 mg).



$C_{10}H_{22}I_2N_2O_2Pt$, 651,18 g.mol⁻¹

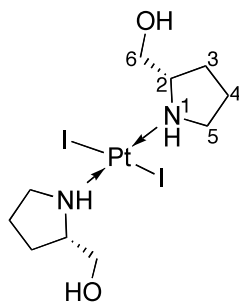
Poudre jaune

- Rdt = 22 %
- IR (pastille KBr - film), cm⁻¹ : 3463, 3194, 2962, 2927, 2873, 1459, 1406, 1261, 1081, 1048, 990.
- SMBR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 673,9 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+Na]⁺ = 674,0 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (Acétone-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,8 (m, 8 H, H₃ et H₄), 3,15 (m, 2H, H₂), 3,6 (m, 4H, H₅), 3,78 (d, 2H, ²J_{6a/6b} = 11,4 Hz, H_{6a}), 4,51 (dd, 2H, ²J_{6b/6a} = 11,4 Hz et ³J_{6b/2} = 3,2 Hz, H_{6b}), 4,8-5,2 (m, 2H, NH ou OH).
- RMN ¹³C{¹H} (Acétone-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 26,1 (C₃ ou C₄), 27,0 (C₃ ou C₄), 55,1 (C₅), 60,6 (C₆), 67,0 (C₂).
- Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{22}I_2N_2O_2Pt$:

calculée	C : 18,44 % ; H : 3,41 % ; N : 4,30 %
expérimentale	C : 19,01 % ; H : 3,45 % ; N : 4,07 %
- DRX : Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "III.5-cis.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-1)-bis[L-prolinol-κN]-diiodo-platinum(II) (III.5-trans)

La procédure générale est appliquée avec le L-prolinol (80,8 mg, 0,8 mmol, 4 éq.), K₂PtCl₄ (83,0 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) et KI (166 mg, 1 mmol, 5 éq.) dans 2 mL d'eau distillée. On obtient alors une poudre jaune (49 mg).



$C_{10}H_{22}I_2N_2O_2Pt$, 651,18 g.mol⁻¹

Poudre jaune

- Rdt = 38 %

- SMHR : Masse calculée $[M+Na]^+ = 673,9316$ g.mol⁻¹

Masse expérimentale $[M+Na]^+ = 673,9312$ g.mol⁻¹

- RMN ¹H (Acétone-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,6-1,85 (m, 8 H, *H*₃ et *H*₄), 3,04 (m, 2H, *H*₂), 3,23 (m, 2H, *H*_{5a}), 3,69 (d, 2H, ²*J*_{6a/6b} = 10,9 Hz, *H*_{6a}), 3,79 (m, 2H, *H*_{5b}), 4,01 (m, 1H, NH ou OH), 4,11 (dd, 2H, ²*J*_{6b/6a} = 10,9 Hz et ³*J*_{6b/2} = 3,0 Hz, *H*_{6b}), 4,39 (m, 1H, NH ou OH).

- RMN ¹³C{¹H} (Acétone-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 25,5 (*C*₃ ou *C*₄), 26,7 (*C*₃ ou *C*₄), 55,8 (*C*₅), 59,7 (*C*₆), 69,7 (*C*₂).

- Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{22}I_2N_2O_2Pt$:

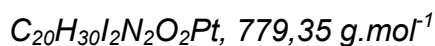
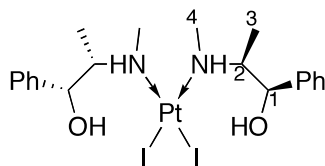
calculée	C : 18,44 % ; H : 3,41 % ; N : 4,30 %
expérimentale	C : 18,55 % ; H : 3,62 % ; N : 4,44 %

- DRX : Les données issues de la détermination de structure par diffraction des rayons X sont disponibles sur le CD joint à ce manuscrit. Fichier "III.5-trans.cif" à ouvrir en mode texte (avec WordPad ou équivalent) ou en mode visualisation 3D (avec le logiciel Mercury également disponible sur le CD).

Synthèse du (SP-4-2)-bis[(1R,2S)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol-κN]-diiodo-platinum(II) (III.1-cis)

K₂PtCl₄ (125,6 mg, 0,30 mmol, 1 éq.) et KI (251,2 mg, 1,51 mmol, 5 éq.) sont mis en solution dans 1 mL d'eau distillé. Après 30 minutes d'agitation, la (-)-éphédrine (200 mg, 1,21 mmol, 4 éq.) dissoute dans 3 mL de THF est ajoutée. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, 8 mL de CHCl₃ sont additionnés et une extraction avec 3x2mL de H₂O est réalisée. La phase aqueuse est évaporée et le résidu est repris avec du CHCl₃. Après filtration et évaporation du solvant, la pâte résultante est lavée avec

Et₂O jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est alors récupéré par filtration puis séché. On obtient alors une poudre beige (55 mg).

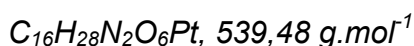
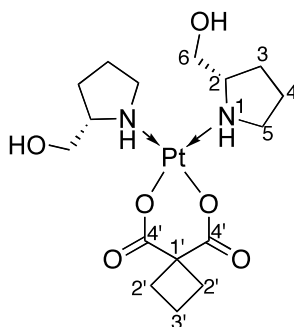


Poudre beige

- Rdt = 23 %
- SMHR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 801,9942 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+Na]⁺ = 801,9953 g.mol⁻¹
- RMN ¹H (Acétone-d₆ ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,18 (d, 6H, ³J_{3/2} = 6,7 Hz, H₃), 2,87 (s, 3H, H₄), 3,64 (qd, 2H, ³J_{2/3} = 6,75 Hz et ³J_{2/1} = 2 Hz, H₂), 5,66 (d, 2H, ³J_{1/2} = 2,0 Hz, H₁), 7,2-7,6 (H_{Ph}).
- RMN ¹³C{¹H} (Acétone-d₆ ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 9,6 (C₃), 31,8 (C₄), 61,2 (C₂), 70,2 (C₁), 126,6 (C_{Ph}), 128,1 (C_{Ph}), 128,9 (C_{Ph}), 141,4 (C_{qPh}).

Synthèse du (SP-4-2)-bis[L-prolinol-κN]-cyclobutane-1,1-dicarboxylato-platinum(II) **(III.13)**

Le L-prolinol (23,2 mg, 0,23 mmol mmol, 2 équ.) et le composé **III.12** (76,8 mg, 0,11 mmol, 1 équ.) sont dissous dans 1 mL d'eau distillée. Après 24 h d'agitation, l'eau est évaporée sous vide et le résidu est alors repris avec du CHCl₃ (3 mL). Après filtration sur coton, le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide jaune foncé est alors obtenu (56 mg).



Solide jaune foncé

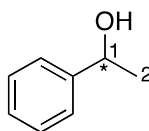
- Rdt = 91 %

- RMN ^1H (D_2O ; 250 MHz), δ (ppm) : 1,49 (m, 2H, H_{4a}), 1,7-2,1 (m, 8H, H_{4b} et H_3 et $H_{3'}$), 2,37 (t, 4H, $^3J_{2'/3'} = 8,0$ Hz, $H_{2'}$), 2,97 (m, 4H, H_5), 3,32 (m, 2H, H_2), 3,65 (m, 4H, H_6).

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O ; 62,9 MHz), δ (ppm) : 15,9 ($C_{3'}$), 24,9 (C_4), 27,7 (C_3), 30,8 ($C_{2'}$), 46,0 (C_5), 59,9 (C_2), 64,4 (C_6), 183,3 ($C_{4'}$) (le déplacement chimique du $C_{1'}$ n'a pas pu être déterminé).

Réduction de l'acétophénone

Le complexe de ruthénium *p*-cymène (7,6 mg, 0,0125 mmol, 0,01 éq.) est mis en solution avec le ligand chiral (0,05 mmol, 0,04 éq.), sous agitation dans 2 mL d'eau distillée pendant 2 heures à température ambiante. Le formiate de sodium (425 mg, 6,25 mmol, 5 éq.) et l'acétophénone (150,2 mg, 1,25 mmol, 1 éq.) sont additionnés à cette solution et le milieu réactionnel est mis sous vive agitation de manière à former une fine émulsion pendant 12, 24 ou 72h. On réalise alors une série d'extractions à l'éther diéthylique (3 x 5 mL). Les phases étherées sont regroupées et séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec. Le mélange huileux obtenu est repris par 20 mL d'un mélange hexane/isopropanol (solvants HPLC 90/10), filtré sur filtre millipore afin d'être injecté en HPLC (colonne Chiralcel OD-H – longueur : 25 cm, diamètre : 0,46 cm – longueur d'onde de détection : 254 nm – débit 0,8 mL/min). Dans ces conditions, les temps de rétention sont de 7,5 pour l'acétophénone, 10,9 minutes pour l'isomère **(IV.2)** de configuration *S* et 12,9 minutes pour l'isomère **(IV.2)** de configuration *S*.

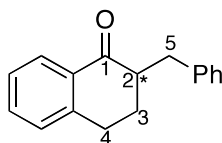


$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$, 122,16 g.mol $^{-1}$

Réduction de la 2-benzylidène-1-tétralone

Dans un schlenk, le 2-benzylidène-1-tétralone (117,1 mg, 0,5 mmol, 1 éq.) et le système catalytique $[\text{Pd}/\text{C}$ (0,03 éq.) + aminoalcool (0,5 éq.) ou $\text{PdCl}_2(\text{aminoalcool})_2$ (0,05

éq.) ou Pd(aminoalcoolate)₂ (0,05 éq.]) sont dissous dans 5 mL de solvant. Le mélange réactionnel est agité et la réaction suivie par CCM (AE/EG : 1/9). En fin de réaction, après évaporation sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AE/EG : 1/9). L'excès énantiomérique est alors déterminé par HPLC chirale : colonne Chiralcel OD-H (longueur : 25 cm, diamètre : 0,46 cm, débit 0,6 mL.min⁻¹) - solvants : hexane/isopropanol (95/5) longueur d'onde de détection : 254 nm. Dans ces conditions, les temps de rétention sont de 22,7 minutes pour l'isomère **(IV.10)** de configuration *R* et 25,3 minutes pour l'isomère **(IV.10)** de configuration *S*.¹⁰⁶



$C_{17}H_{16}O$, 236,31 g.mol⁻¹

Cristaux incolores

- F = 54°C¹⁰⁶

- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz), δ (ppm) : 1,78-1,61 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 1H), 2,71-2,50 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H, J = 3,6 Hz, J = 13,3 Hz), 7,27-7,09 (m, 7H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,98 (m, 1H).¹⁰⁶

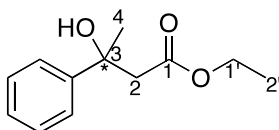
- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 75 MHz), δ (ppm) : 27,7, 28,6, 35,7, 49,4, 126,1, 126,6, 127,5, 128,4, 128,7, 129,2, 132,5, 133,2, 140,0, 144,0, 199,3.¹⁰⁶

Synthèse du 3-hydroxy-3-phenyl-butanoate d'éthyle (IV.13)

A une solution de ligand (0,037 mmol, 0,2 éq.) dans Et₂O (2mL) est ajoutée lentement une solution de Me₂Zn à 2 mol.L⁻¹ dans le toluène (0,2 mL 0,4 mmol, 2 éq.). La solution obtenue est agitée sous diazote pendant 5 minutes à température ambiante puis refroidie à 0°C. Après 5 minutes d'agitation à 0°C, l'acétophénone (0,023 mL, 0,20 mmol, 1 éq.) et le iodoacétate d'éthyle (0,05 mL, 0,42 mmol, 2,1 éq.) sont ajoutés à la seringue. Le schlenk est alors connecté à l'air avec une garde à CaCl₂. La solution est agitée pendant 2 heures puis la réaction stoppée par addition d'eau. La phase organique est alors isolée et la phase aqueuse est extraite avec du diéther (2 x 4 mL). Les

¹⁰⁶ C.-D. Graf, C. Malan, K. Harms, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 15, 5581-5588.

différentes phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄ puis filtrées et évaporées pour libérer une huile qui est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et₂O/cyclohexane : 8/2). Le taux de conversion est déterminé par RMN du brut. L'excès énantiomérique est déterminé par GC chirale sur une machine Hewlett-Packard HP 6890 avec un détecteur à ionisation de flamme et une colonne Megadex5 chiral (25 m) (température initiale = 105°C, pente à 0,5°C/min). Par cette méthode, les temps de rétention sont de 28,6 minutes pour le composé (**IV.13**) de configuration *S* et de 29 minutes pour l'isomère (**IV.13**) de configuration *R*.



- IR (film), cm⁻¹ : 3495 (m); 3090 (w); 3059 (w); 3028 (w); 2978 (m); 2931 (m); 1716 (s); 1492 (w); 1446(w); 1373 (m); 1335 (m) 1277 (m); 1192 (m); 1026 (m); 957 (w); 768 (w); 736 (w); 702 (m)

- SMBR : Masse calculée [M+Na]⁺ = 231,1 g.mol⁻¹ / [2M+Na]⁺ = 439,2 g.mol⁻¹
Masse expérimentale [M+Na]⁺ = 231,1 g.mol⁻¹ / [2M+Na]⁺ = 439,4 g.mol⁻¹

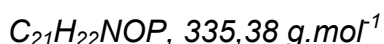
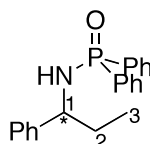
- RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz), δ (ppm) : 1,17 (t, 3H, J_{2'/1'} = 6,9 Hz, H_{2'}), 1,58 (s, 3H, H₄), 2,83 (d, 1H, J_{2a/2b} = 15,6 Hz, H_{2a}), 3,02 (d, 1H, J_{2b/2a} = 15,6 Hz, H_{2b}), 4,10 (q, 2H, J_{1'/2'} = 6,9 Hz, H_{1'}), 4,43 (s, 1H, OH), 7,24-7,30 (m, 1H, H_{Ph}), 7,34-7,40 (m, 2H, H_{Ph}), 7,47-7,51 (m, 2H, H_{Ph}).

- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃ ; 75 MHz), δ (ppm) : 14,0 (C_{2'}), 30,6 (C₄), 46,4 (C₂), 60,7 (C_{1'}), 72,7 (C₃), 124,5 (C_{Ph}), 126,8 (C_{Ph}), 128,2 (C_{Ph}), 146,8 (C), 172,7 (C₁).

Synthèse du *P,P*-diphényl-*N*-(1-phénylpropyl)phosphinic amide (IV.18**)**

Cette réaction de catalyse est réalisée comme suit : le diéthylzinc (0,75 mmol, 3 éq.) est mis en solution dans le toluène (pour se placer à une concentration de 1,1 mol/L). Cette solution est ajoutée lentement (10 min) sous agitation à une solution de *N*-benzylidène-*P,P*-diphénylphosphinic amide (0,25 mmol, 1 éq.) et de ligand (0,125 mmol, 0,5 éq.) dans le toluène (1,5 mL) sous argon à température ambiante. Après 70 heures d'agitation, la réaction est hydrolysée avec une solution saturée aqueuse de NH₄Cl (5 mL).

On extrait alors avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec 5 mL d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄, filtration et évaporation du solvant, on obtient un mélange dont la RMN ¹H montre la présence du produit d'addition mais également de l'imine qui n'a pas réagi. Le brut est donc purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/acétone) pour donner le produit attendu (**IV.18**). Ce composé a ensuite été analysé par HPLC sur une colonne Chiralcel OD-H et un détecteur UV à 254 nm. Il est élué avec un mélange Isopropanol/Hexane : 1/9 avec un débit de 0,5 mL.min⁻¹. Les temps de rétention sont respectivement de 13,4 pour l'isomère *R* et de 18,0 pour l'isomère *S*. La configuration de l'énantiomère majoritaire a été déterminée par hydrolyse de celui-ci¹⁰⁷ et comparaison du signe de rotation spécifique de l'amine obtenue avec la littérature.¹⁰⁷



Ce produit est caractérisé par comparaison des données physiques et spectroscopiques du produit avec ses analogues décrits dans la littérature.⁴⁸

Analyse RX :

Les expériences de cristallographie ont été réalisées à 100 K pour le complexe **II.10** sur un diffractomètre de type KAPPA X8 APPEX II Bruker et à 120 K pour les complexes **II.37**, **II.38**, **II.43**, **III.4-*cis*** et **III.5-*trans*** sur un diffractomètre de type MAR345. Pour le complexe **II.12**, les mesures ont été réalisées à température ambiante sur un diffractomètre de type Xcalibur et sur un diffractomètre de type Ruby CCD pour le complexe **III.5-*cis***. Toutes ces structures ont été affinées grâce au logiciel SHELXS97.

¹⁰⁷ P.G. Anderson, D. Guijarro, D. Tanner *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7364-7375.

Evaluation biologique :

Les données concernant les évaluations biologiques sont disponibles sur la publication disponible en annexe.

Modélisation moléculaire :

Les données concernant la modélisation moléculaire sont disponibles sur la publication disponible en annexe.

Références bibliographiques

- ¹ Y. G. Assaraf *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 153-181.
- ² N. Krynetskaia, H. Xie, S. Vucetic, Z. Obradovic, E. Krynetskiy *Mol Pharmacol* **2008**, 73, 260-269.
- ³ R.F. Struck, R.L. Davis Jr., M.D. Berardini, E.L. Loechler *Cancer Chemother Pharmacol.* **2000**, 45, 59-62.
- ⁴ G. B. Bauer, L. F. Povirk *Nucleic Acids Research* **1997**, 25(6), 1211-1218.
- ⁵ W. H. Ang, M. Myint, S. J. Lippard *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7429-7435.
- ⁶ K.-H. Lee *J. Biomed. Sci.* **1999**, 6, 236-250.
- ⁷ B. Sundman-Engberg, U. Tidefelt, C. Paul *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, 42, 17-23.
- ⁸ H. Ishikawa, D. A. Colby, S. Seto, P. Va, A. Tam, H. Kakei, T. J. Rayl, I. Hwang, D. L. Boger *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4904-4916.
- ⁹ R. S. Kirby, J. M. Fitzpatrick, N. Clarke *BJU International* **2009**, 104, 1580-1584.
- ¹⁰ J.R. Gralow *Breast Cancer Res. Treat.* **2005**, 89, S9-S15.
- ¹¹ D. Gillatt *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2006**, 132, S17-S26.
- ¹² D. Mauri, N. Pavlidis, N. P. Polyzos, J. P. A. Ioannidis *J. Natl. Cancer Inst.* **2006**, 98(18), 1285-1291.
- ¹³ C. K. Zacharis, P. D. Tzanavaras *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, 48, 483-496.
- ¹⁴ R. Sharma *J. Clin. Diag. Res.* **2008**, 2, 1126-1132.
- ¹⁵ G. S. Orphanos, G. N. Ioannidis, A. G. Ardavanis *Acta Oncol.* **2009**, 48, 964-970.
- ¹⁶ J. E. Dancey *Cancer Biol Ther* **2006**, 5(9), 1065-1073.
- ¹⁷ F. Elice, F. Rodeghiero, A. Falanga, F. R. Rickles *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2009**, 22, 115-128.
- ¹⁸ W. Zou, P. Yue, N. Lin, M. He, Z. Zhou, S. Lonial, F. R. Khuri, B. Wang, S.-Y. Sun *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12(1), 273-280.
- ¹⁹ B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- ²⁰ I. Ott, R. Gust *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, 340, 117-126.
- ²¹ P. J. Sadler, Z. Guo *Pure&Appl.Chem.* **1998**, 70(4), 863-871.
- ²² P. C. McGowan *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. A* **2005**, 101, 631-648.
- ²³ B. L. Griggs, G. A. Lawrance, M. Maeder, M. J. Robertson, P. Turner *Inorg. Chim. Acta* **2007**, 360(7), 2403-2410.
- ²⁴ P. F. Liguori, A. Valentini, M. Palma, A. Bellusci, S. Bernardini, M. Ghedini, M. L. Panno, C. Pettinari, F. Marchetti, A. Crispini, D. Pucci *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4205-4212.
- ²⁵ M. Gras, B. Therrien, G. Süss-Fink, A. Casini, F. Edeaf, P. J. Dyson *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1119-1125.
- ²⁶ N. Katsaros, A. Anagnostopoulou *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2002**, 42, 297-308.
- ²⁷ N. P. E. Barry, F. Edeaf, P. J. Dyson, B. Therrien *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2816-2820.
- ²⁸ Cours des métaux au 28.10.2010 (<http://www.platinor.fr/cours-or-platine.php>).
- ²⁹ N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127.
- ³⁰ M. J. Cleare, P. C. Hyde *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel Ed., Marcel Dekker New York, **1980**, 11, 1-62.

- ³¹ D. S. Gill *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, M. P. Hacker, E. B. Double, I. H. Krakff Eds, Nijhoff Boston, **1984**, p. 267.
- ³² a) L. Hui-Xiang, L. Zhi-Ling, D. Gui-Lin, B. Quiong-Si, Y. Ru-Qin *Sci. China Sect (B)* **1993**, 36(10), 1216-1223.
- b) E. E. Kriss, I. I. Volchenskova, L. I. Suarin *Koord. Khim.* **1990**, 16, 11.
- c) N. Farrell *Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents*, B. R. James, R. Ugo, Eds *Catalysis by Metal Complexes*, Vol 11, Reidel/Kluwer Dordrecht **1989**, 46.
- d) C. Chamy, I. Cernetti, I. EP N°69659, 12 Jan. **1983**.
- e) S. Kirschner, A. Maurer, C. Dragulescu *J. Clin. Hematol. Oncol.* **1977**, 7, 190.
- f) N. M. Moussa, A. Laham, M. S. El-Ezaby, N. A. Al-Salem, M. E. Abu-Zeid, G. S. Mahmond, A. Kabiraty, S. Mazrooei *J. Inorg. Biochem.* **1982**, 17(3), 185-203.
- g) R. Navarro, J. Garcia, E. P. Urriolabeitia, C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas *J. Organomet. Chem.* **1995**, 490, 35-43.
- h) A. M. Nijasure, V. N. Joshi, A. D. Sawant *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 73, 109-115.
- i) M. Garnett, US Patent N° 5 463 093, 31 Oct. **1995**.
- j) M. Garnett, US Patent N° 5 679 697, 21 Oct. **1997**.
- k) K. H. Puthraya, T. S. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1985**, 25(3), 207-215.
- l) K. H. Puthraya, T. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1986**, 26(1), 45-54.
- m) R. Mital, T. S. Srivastava, H. K. Parekh, M. P. Chitnis *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 41(2), 93-103.
- ³³ Y. Nishimura *Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications* P. Compain, O. R. Martin, Eds. Wiley-VCH : Weinheim, **2007**, 269-294.
- ³⁴ a) C. I. Diakos, R. R. Fenton, T. W. Hambley *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 1965-1973.
- b) S. Favre, H. Fiaux, C. Schütz, P. Vogel, L. Juillerat-Jeanneret, S. Gerber-Lemaire *Heterocycles* **2006**, 69, 179-192.
- c) H. Fiaux, C. Schütz, P. Vogel, L. Juillerat-Jeanneret, S. Gerber-Lemaire *Chimia* **2006**, 60, 185-189.
- d) H. Fiaux, F. Popowycs, S. Favre, C. Schütz, P. Vogel *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4237-4246.
- e) F. Popowycz, S. Gerber-Lemaire, E. Rodriguez-García, C. Schütz, P. Vogel *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1914-1922.
- f) D.-K. Kim, Y.-W. Kim, H.-T. Kim, K. H. Kim *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 6, 643-646.
- ³⁵ O. Riant *L'actualité chimique* **2003**, 263-264, 39-44.
- ³⁶ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2001 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/press-fr.html.
- ³⁷ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2010 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010.
- ³⁸ Communiqué de presse : Le Prix Nobel de Chimie 2001 : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press-fr.html
- ³⁹ a) S. C. Bergmeier *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.

- b) M. Zaidlewicz, M. Sokol, A. Wolan, J. Cytarska, A. Tafelska-Kaczmarek, A. Zielendziak, A. Prewysz-Kwinto *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1349-1355.
- c) M. Periasamy *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 663-666.
- d) C. R. Noe, M. Knollmueller, P. Gärtner, W. Fleischhacker, E. Katikarides *Monatshefte für Chemie* **1995**, 126(5), 557-564.
- ⁴⁰ a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159-2231.
- b) C. H. Senanayake *Aldrichimica Acta* **1998**, 31(1), p 3.
- c) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.
- d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151-4202.
- e) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9(1), 1-45.
- f) G. Helmchen, A. Pfaltz *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345.
- g) D. Rechavi, M. Lemaire *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3467-3494.
- h) J. S. Johnson, D. A. Evans *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335.
- ⁴¹ P. Suresh, S. Srimurugan, B. Babu, P. Balaji, H. N. Pati *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18(23), 2820-2827.
- ⁴² K. P. Bryliakov, E. P. Talsi *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 264(1-2), 280-287.
- ⁴³ W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(19), 3805-3808.
- ⁴⁴ a) F. K. Cheung, A. M. Hayes, D. J. Morris, M. Wills *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(7), 1093-1103.
- b) K. Aboulaala, C. Goux-Henry, D. Sinou, M. Safi, M. Soufiaoui *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 237(1-2), 259-266.
- ⁴⁵ K. Tanaka, J. Matsui, J. Suzuki *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 18, 1311-1312.
- ⁴⁶ D. J. Cross, I. Houson, A. M. Kawamoto, M. Wills *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(4), 843-846.
- ⁴⁷ a) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1211.
- b) R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325-9374.
- c) P. G. Cozzi *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 2568-2571.
- ⁴⁸ a) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19(11), 1376-1380.
- b) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18(23), 2828-2840.
- c) K. Soai, M. Okudo, M. Okamoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(1), 95-96.
- ⁴⁹ A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa *Tetrahedron* **1994**, 50(15), 4479-4491.
- ⁵⁰ a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562-7563
- b) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, A. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori *Chem. Commun.* **1996**, 233-234
- c) A. Fujii, S. Inoue, S. Hashiguchi, N. Uemastu, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521-2522
- d) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917.
- ⁵¹ a) X. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2005**, 4447-4449
- b) X. Wu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2007**, 24, 2449-2466.
- ⁵² D. S. Matharu, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills *Chem. Commun.* **2006**, 3232-3234.
- ⁵³ a) J. Mao, B. Wan, F. Wu, S. Lu *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7341-7344
- b) X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 247, 153-158.
- ⁵⁴ E. Alza, A. Bastero, S. Jansat, M. A. Pericàs *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 374-378.

- ⁵⁵ a) E. Keinan, N. Greenspoon, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, 8, 523-578.
b) R. L. Augustine, *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*, M. Dekker, New York, **1996**, 345-386.
- ⁵⁶ C. J. Scheuermann née Taylora, C. Jaekel *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2708-2714.
- ⁵⁷ C. Thorey, S. Bouquillon, A. Helimi, F. Henin, J. Muzart *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2151-2159.
- ⁵⁸ a) F. Benfatti, P. G. Cozzi *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1503-1506.
b) D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 213-221.
- ⁵⁹ M. A. Fernández-Ibánñez, B. Marci, A. J. Minnaard, B. L. Feringa *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1317-1319.
- ⁶⁰ a) K. Soai, T. Hatanaka, T. Miyazawa *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097-1098.
b) T. Suzuki, N. Narisada, T. Shibata, K. Soai *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2519-2522
c) D. Guijarro, P. Pinho, P. G. Andersson *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2530-2535.
d) C. Jimeno, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 777-780.
e) P. Brandt, C. Hedberg, K. Lawonn, P. Pinho, P. G. Andersson *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1692-1699
f) C. Jimeno, K. S. Reddy, L. Solà, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera *Org. Lett.* **2000**, 2, 3157-3159.
g) P. Pinho, P. G. Andersson *Tetrahedron* **2001**, 57, 1615-1618.
h) H.-L. Zhang, X.-M. Zhang, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan *Org. Lett.* **2002**, 4, 1399-1402.
i) K. J. M. Beresford *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7175-7177.
j) H.-L. Zhang, F. Jiang, X.-M. Zhang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1481-1492.
k) K. J. M. Beresford *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6041-6044.
- ⁶¹ a) X. Zhang, W. Lin, L. Gong, A. Mi, X. Cui, Y. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1535-1537.
b) X.-M. Zhang, H.-L. Zhang, W. Q. Lin, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, K.-B. Yu *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4322-4329.
- ⁶² S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay *Chem. Rev.* **2007**, 107, 767-796.
- ⁶³ Y. Masaki, H. Oda, K. Kazuta, A. Usui, A. Itoh, F. Xu *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(35), 5089-5092.
- ⁶⁴ P. J. Chua, B. Tan, X. Zeng, G. Zhong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3915-3918.
- ⁶⁵ M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu *Tetrahedron* **2003**, 59, 9563-9570.
- ⁶⁶ J. M. Brunel, M. Maffei, G. Buono *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4(10), 2255-2260.
- ⁶⁷ a) S. Bouquillon, A. du Moulinet d'Hardemare, M. T. Averbuch-Pouchot, F. Hénin, J. Muzart, A. Durif *Acta. Cryst.* **1999**, C55, 2028-2030.
b) S. Bouquillon, S. Humbel, U. Létinois-Halbes, F. Hénin, J. Muzart *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 687, 377-383.
- ⁶⁸ F. Accadbled, B. Tinant, E. Hénon, D. Carrez, A. Croisy, S. Bouquillon *Dalton Trans.* **2010**, 39(38), 8982-8993.
- ⁶⁹ P. Compain, V. Chagnault, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 672-711.
- ⁷⁰ a) J.-B. Behr, A. Erard, G. Guillerme, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1256-1262.

- b) I. Gautier-Lefebvre, J.-B. Behr, G. Guillermin, M. Muzard *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1255-1261.
- ⁷¹ C. Cheng, J. Sun, L. Xing, J. Xu, X. Wang, Y. Hu *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5671-5674.
- ⁷² R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis: Best Synthetic Methods*. Academic Press, New York, **1985**.
- ⁷³ E. Szłyk, M. Barwiołek *Thermochimica Acta* **2009**, *495*, 85-89.
- ⁷⁴ U. M. Lindström, P. Somfai *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 7173-7176.
- ⁷⁵ K. S. A. Kumar, V. D. Chaudhari, D. D. Dhavale *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 703-711.
- ⁷⁶ R. G. Bryant *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*(11), 933-935.
- ⁷⁷ <http://www.espci.fr/enseignement/ressources.php?e=ico> (04 - Echange chimique)
- ⁷⁸ <http://www.romeo2.fr/>
- ⁷⁹ <http://www.crihan.fr/>
- ⁸⁰ Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ⁸¹ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785-789.
- ⁸² B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
- ⁸³ S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211.
- ⁸⁴ D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- ⁸⁵ P. J. Hay, W. R. Wadt *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283.
- ⁸⁶ W. R. Wadt, P. J. Hay *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298.
- ⁸⁷ P. J. Hay, W. R. Wadt *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.
- ⁸⁸ T. H. Dunning, P. J. Hay, in *Modern Theoretical Chemistry*, H. F., III Schaefer, Ed.; Plenum: New York, **1976**, 1-28.
- ⁸⁹ F. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117-129.
- ⁹⁰ M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43-54.
- ⁹¹ R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5631-5637.
- ⁹² Z. Chval, M. Sip, J. V. Burda *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*(14), 2370-2381.
- ⁹³ G. M. Arvanitis, K. L. Wilk *Chem. Educator* **1997**, *2*(6), 1-10.
- ⁹⁴ P. C. Kong, F. D. Rochon *Inorganica Chimica Acta* **1982**, *61*, 269-271.
- ⁹⁵ M. Galanski, C. Baumgartner, V. Arion, B. K. Keppler *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2619-2625.
- ⁹⁶ K. Meelich, M. Galanski, V. B. Arion, B. K. Keppler *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2476-2483.
- ⁹⁷ G. H. Fuller, Nuclear spins and moments. *J. Phys. Chem. Ref. Data.* **1976**, *5*, 835-1092.

- ⁹⁸ C. A. Sandoval, T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi, K. Murata, R. Noyori *Chem. Asian. J.* **2006**, 1-2, 102-110.
- ⁹⁹ N. A. Cortez, C. Z. Flores-López, R. Rodríguez-Apodaca, L. Z. Flores-López, M. Parra-Hake, R. Somanathan *Arkivoc* **2005**, vi, 162-171.
- ¹⁰⁰ C. Thorey, F. Hénin, J. Muzart *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 975-976 et références citées.
- ¹⁰¹ S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart *Synth. Commun.* **2001**, 31, 39-45.
- ¹⁰² C. Thorey, S. Bouquillon, A. Hélimi, F. Hénin, J. Muzart *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2151-2159.
- ¹⁰³ P.G. Cozzi, F. Benfatti, M.G. Capdevila, A. Mignogna *The Royal Society of Chemistry, Chem. Commun.* **2008**, 3317-3318.
- ¹⁰⁴ W. Zou, W. A. Szarek *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 311-314.
- ¹⁰⁵ T. K. M. Shing *Tetrahedron* **1988**, 44, 23, 7261-7264.
- ¹⁰⁶ C.-D. Graf, C. Malan, K. Harms, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 15, 5581-5588.
- ¹⁰⁷ P.G. Anderson, D. Guijarro, D. Tanner *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7364-7375.

Remerciements

Pour réaliser ce travail de thèse, j'ai été aidé, conseillé et soutenu par de nombreuses personnes que j'aimerais remercier. Je suis du genre à penser que chaque expérience de la vie bonne ou mauvaise nous apporte quelque chose de bon et si je devais remercier chaque personne, la liste serait assez longue et j'oublierais probablement quelques collègues ou amis. Je ne vais donc pas m'éterniser à décrire ce que chacun a fait pour moi, car parfois un simple regard nous montre que l'on est soutenu et nous aide à avancer. Néanmoins, j'aimerais remercier Sandrine qui a su comprendre mon mode de fonctionnement (ce qui n'est pas simple) et ainsi m'accompagner pendant ces trois années. D'autres collègues m'ont également aidé, chacun à leur manière et j'aimerais donc également remercier : Caroline pour ce début de thèse riche en échanges scientifiques mais aussi humains, puis Sylvain et Sébastien que je dois remercier pour une multitude de choses mais surtout de ne pas avoir craqué en face de quelqu'un d'ordonné (voir maniaque) comme moi mais également l'ensemble des doctorants de ma promo avec qui j'ai évolué depuis 2007. Enfin, j'espère que cela ne sera pas mal vu de faire des groupes (et certains se reconnaîtrons peut-être) mais je remercie les membres de l'ICMR, qu'ils soient techniciens, profs ou ingénieurs, pour tout : soutien, conseils, bonne humeur... Mes remerciements vont aussi à tous les fous (ou pas) de la course-à-pieds qui m'ont permis de faire autre chose que travailler et ainsi décompresser et me faire plaisir entre deux manips. J'aimerais également remercier les gens qui ont préparé avec moi le Glucidoc 2009 qui a été une belle réussite. Enfin, je remercie la famille qui n'a pas toujours compris ce que je faisais mais qui a très bien compris que c'était important et qui m'a aidé dans ce sens, et je remercie plus que tout, Clotilde qui m'a soutenu tous les jours de cette aventure qui a parfois été plus dure pour elle que pour moi et qui malgré cela, est restée à mes côtés !!

Annexes

Synthesis of chiral β -aminoalcohol palladium complexes exhibiting cytotoxic properties†

Fabien Accadbled,^a Bernard Tinant,^b Eric Hénon,^a Danièle Carrez,^{c,d} Alain Croisy^{c,d} and Sandrine Bouquillon^{*a}

Received 19th April 2010, Accepted 12th July 2010

DOI: 10.1039/c0dt00328j

Original palladium complexes involving (–)-ephedrine, (–)-norephedrine, L-prolinol, L-valinol and L-isoleucinol have been rapidly prepared in neutral or basic medium and simply purified. They have been fully characterized by classical analytical methods and four of them were characterized by X-Ray analysis. In parallel with the experimental work, HF-DFT(B3LYP/PCM) computations were performed to obtain additional structural information. Their antiproliferative properties have been evaluated and some complexes showed small activities especially towards HT29 human cancer cells.

Introduction

Chiral aminoalcohols play an important role in modern chemistry, in medicinal chemistry or as chiral ligands and auxiliaries in organic chemistry. Syntheses¹ of 1,2 aminoalcohols and their derivatives^{2,3} as chiral moieties have already been largely reported. In medicinal chemistry, they revealed particular interests in cardiovascular diseases,⁴ in intracellular mechanisms⁵ and also as antidepressive agents.⁶

Most applications in catalysis focused particularly on asymmetric transfer hydrogenation of ketones associated to Zn,⁷ Ni,⁸ Ru or Ir,⁹ B,¹⁰ and Rh¹¹ salts or complexes. Some V¹² or Ti¹³ complexes were also used for asymmetric sulfoxidation or Strecker reactions. Recently, the implication of 1,3-aminoalcohols and their derivatives associated to transition metals (Pd, Rh, Ti and Cu) in asymmetric organic synthesis was also reviewed.¹⁴

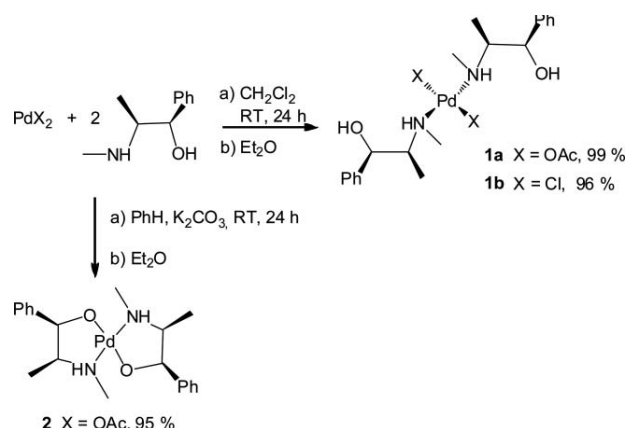
In the field of materials, aminoalcoholates are good ligands for metals such as Cd or Ta in LPCVD or MOCVD processes.¹⁵ As many complexes of transition metals have been reported,¹⁶ a large contribution of Cu, Sn or Pt ones is noticed in the field of biology as DNA cleavers or cytotoxic agents.¹⁷

In fact, since three decades, a considerable amount of interest has been also devoted to the chemistry of Pd and Pt complexes, mostly focusing on their structural diversities and activities. Concerning antitumor agents, Pt chemistry has been largely developed¹⁸ since the discovery of the cytotoxic activity of cisplatin by Rosenberg in 1969.¹⁹ Most of the time, ligands associated to Pt are amines, diamines or N-containing heterocycles²⁰ and di- or poly-nuclear complexes which revealed to be generally more active.²¹ Other ligands such as thiosemicarbazones,^{22a–c} thiourea,^{22d} aminoalcohols¹⁷ or aminosugars²³ are also employed.

In this field of application, palladium complexes have been also developed but received less attention. Until the 1980s,

the Pd-complexes similar to the Pt ones showed low cytotoxic activity.²⁴ In 1984, Gill *et al.* described some amine containing Pd-complexes which showed similar activity compared to the activity of cisplatin.²⁵ Since then, many Pd-complexes containing amines or amino acids revealed some interesting antitumor and antiviral properties.²⁶ In the course of our studies in Pd-catalyzed enantioselective hydrogenation of enones,²⁷ we described the formation of palladium complexes involving (–)-ephedrine as chiral aminoalcohol (Scheme 1).²⁸ Since preliminary biological evaluation of complexes **1b** and **2** (see Table 3 later) was promising, we decided to extend this study to other aminoalcohol ligands. Herein, we report:

- (a) the synthesis of new palladium complexes (PdCl₂L₂, Pd(OAc)₂L₂ and PdL₂),
- (b) the unusual behaviour in solution of Pd(OAc)₂L₂ complexes, that exhibit different conformations in solution,
- (c) the evaluation of the cytotoxicity of these new palladium complexes.



Scheme 1 Synthesis of Pd complexes with (–)-ephedrine.

Results and discussion

Aminoalcohols with primary amine function were used to see the influence of the substitution of the nitrogen atom on complexation or biological properties.

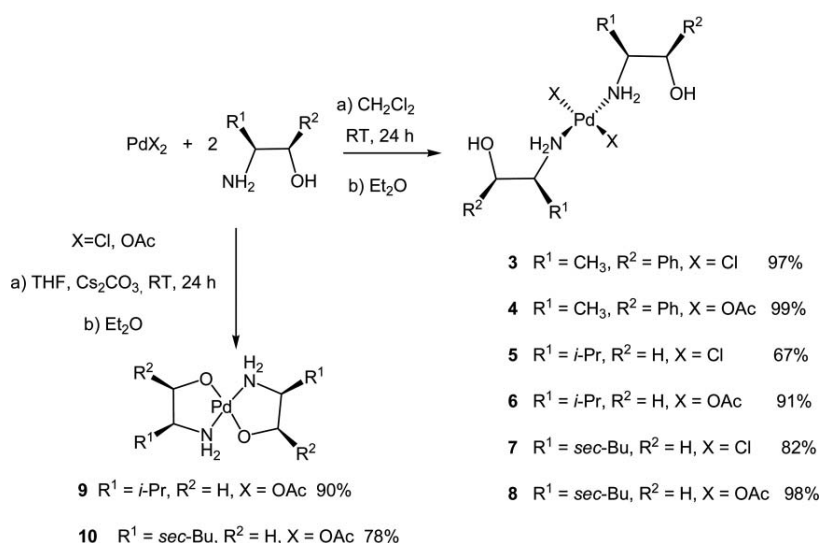
^aInstitut de Chimie Moléculaire de Reims, CNRS UMR 6229, Université de Reims Champagne-Ardenne, BP 1039, 51687, Reims Cedex, France

^bCSTR 1, Place Louis Pasteur, 1348, Louvain-la-Neuve, Belgique

^cINSERM U759, Bâtiment 112, Centre Universitaire, 91405, Orsay, France

^dCentre de Recherche de l'Institut Curie, 91405, Orsay, France

† CCDC reference numbers CCDC 767180 (**3**, PdCl₂(norephedrine)₂), 745869 (**6**, Pd(OAc)₂(valinol)₂), 745867 (**11**, PdCl₂(prolinol)₂), 745868 (**13**, Pd(prolinato)₂). For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c0dt00328j



Scheme 2 Synthesis of Pd complexes with (–)-norephedrine (**3**, **4**), L-valinol (**5**, **6**, **9**) and L-isoleucinol (**7**, **8**, **10**).

So, for the first time, the coordination of (–)-norephedrine to palladium was performed in dichloromethane (Scheme 2) to yield complexes **3** and **4**. These complexes were isolated by precipitation with diethylether with respectively a yield of 97% and 99%. Slightly better yields were obtained from $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ precursor compared to PdCl_2 one that was already described with the coordination of (–)-ephedrine to the palladium. The reason we could give is the better solubility in the reaction medium of the palladium diacetate compared to the palladium chloride.

Next, in relation with the work of Srivastava²⁶ on Pd complexes involving amino acids, we chose some aminoalcohols derived from natural amino acids such as the L-valinol and the L-isoleucinol. Using similar complexation conditions, four PdX_2L_2 complexes **5–8** were obtained with good to high yields and here again, reactivity with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ seems to be a little more proper (Scheme 2).

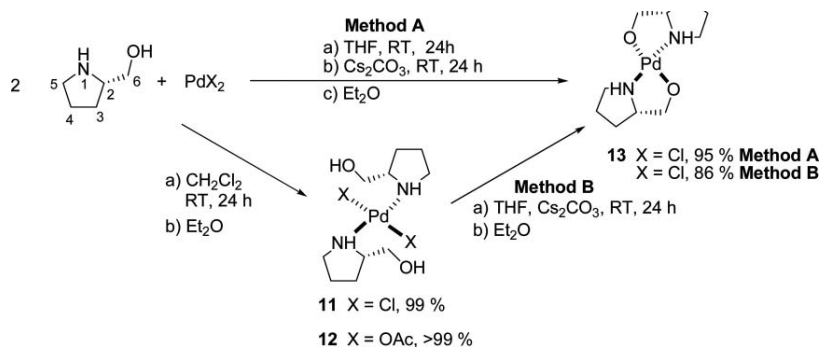
In order to have in hand bichelated complexes, we explored the complexation reaction in basic medium (Scheme 2). Complexes **9** and **10** were obtained with good yields using caesium carbonate as the base in THF. However, with (–)-norephedrine as ligand, we could not isolate a pure bichelate complex using the same conditions. Purification of this complex was attempted by chromatography over silica but the acidic and polar properties of this support led us to use MeOH associated to Et_3N as

eluting mixture that decomposed the chelate structure. Other bases (NaOH , Ag_2CO_3 , Et_3N , $t\text{-BuOK}$...) instead of Cs_2CO_3 and other reactions conditions (CH_2Cl_2 , 40 °C) were employed referring to previous reported work^{28a} but did not proceed in a clean cyclization of the norephedrine.

Next, referring to the antitumor properties of aminosugars, we explored the coordination of the L-prolinol to palladium. In fact, the L-prolinol was considered as a model for the aminosugars we want to prepare in the future. As previously described, the complexation of palladium with L-prolinol or L-prolinolate ligands was conducted using similar conditions (Scheme 3).

General characteristics from IR or NMR spectroscopies help us to propose such structures for all complexes (**3–13**) before having X-Ray analyses of some suitable crystals of four of them (**3**, **6**, **11** and **13**).

In IR spectroscopy, concerning the complexation of Pd salts as PdCl_2 or $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, we always observed a band between 1100 cm^{-1} and 1120 cm^{-1} . More precisely, a strong band appeared between 1109 cm^{-1} and 1115 cm^{-1} for PdCl_2L_2 complexes (**3**, **5**, **7** and **11**) and a weaker one between 1115 cm^{-1} and 1121 cm^{-1} for analogous $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ complexes (**4**, **6**, **8** and **12**). These bands correspond to the deformation of the C–O bond of the aminoalcohol. The differences observed between the two classes of complexes in term



Scheme 3 Synthesis of Pd complexes with L-prolinol and L-prolinolate ligands.

of absorption value and intensity are probably due to the nature of the salt, the acetate group having a greater influence on the C–O–H moiety through hydrogen bond than the chloride atom. For PdCl_2L_2 complexes, two strong intensive bands are also observed around 2930 and 2874 cm^{-1} . A large band around 3300–3400 is also observed relative to the OH bond and masks the band relative to the N–H stretching. In contrary, this one is generally clearly observed for Pd-aminoalcoholate complexes around 3200–3300 cm^{-1} and another characteristic band at 1460 cm^{-1} appeared and constitutes the principal differences for bichelate complexes in IR spectroscopy.

We could also follow the complexation reaction through NMR spectroscopy. If we consider a general formula for the aminoalcohols employed in our reaction (Fig. 1), the coordination of the ligand can be established by chemical shifts of the protons or carbons in position (a) and (b) in ^1H NMR and ^{13}C NMR.

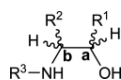


Fig. 1 General formula of aminoalcohols.

For PdCl_2L_2 or $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ complexes, the chemical shifts of the proton(s) in position (a) are strongly modified to higher values. Furthermore, when $\text{R}^3 = \text{H}$, the two protons on the nitrogen atom became unequivalent. In ^{13}C NMR, we observed shifts, respectively to lower field for Ca (around 10 ppm) and higher field for Cb (between 4 and 7 ppm).

For Pd-aminoalcoholate complexes, no difference is observed compared to the free ligand. In ^{13}C NMR, no general conclusions can be made because, according to the aminoalcohol, carbons shifts are randomly modified.

But what is more interesting to observe is that NMR spectra of $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ with L as prolinol, valinol, isoleucinol and norephedrine obtained at room temperature, revealed the presence of a mixture of various products or forms corresponding to the same MS and elemental analyses. So we first supposed the formation in solution of several stable conformers differing only by hindered internal rotation around the Pd–N or/and Pd–O bonds (because the complex having a *cis* configuration could not be envisaged); this assumption was addressed by means of quantum calculations (see below). To our knowledge, *cis* Pd-complexes could be formed only with bidentate chelating ligands.

To confirm this hypothesis, we carried out NMR experiments on complex **4** at different temperatures (27, 45 and 60 °C). As no differences were observed using CDCl_3 or CD_2Cl_2 , we chose $\text{DMSO}-d_6$ as solvent. The spectra shown in Fig. 2 revealed a coalescence phenomena but no coalescence temperature could be evaluated because of the formation of black palladium beyond 60 °C revealing the instability of the complex at this temperature.

Furthermore, spectra at different concentrations were performed and revealed also an influence of the concentration on the chemical shift (Fig. 3). With increasing molar fraction of the complex up to 1/65 (100 g L^{-1} in chloroform), solute–solute intermolecular interactions are expected in solution and can be responsible for such an effect. To estimate the averaged size of the solvation shell around the complex, a pre-equilibrated simulated cap of 65 chloroform molecules was created around complex **4**. As a result, it appears that the first solvation shell is still incomplete.

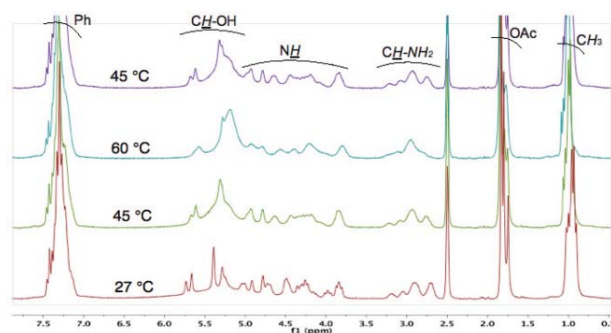


Fig. 2 ^1H NMR Spectra of **4n** at different temperatures (successively 27, 45, 60 and 45 °C in $\text{DMSO}-d_6$).

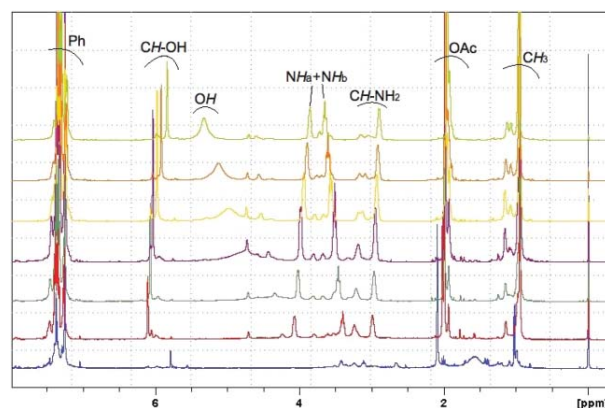


Fig. 3 ^1H NMR Spectra of **4** at different concentration (1, 5, 10, 25, 50, 100 and 200 g L^{-1} in CDCl_3 from bottom to top).

At least a cap of 130 molecules (50 g L^{-1} in chloroform) is needed to obtain a solvent layer of about two or three molecules around the solute. This unambiguously shows that self-association driven by strong electrostatic and hydrogen bonding forces and leading to solute–solute interactions is very likely to occur at such high concentrations. For a higher dilution (25 g L^{-1} , 5–6 shells of chloroform solvent), solute–solute clustering cannot be excluded.

Molecular calculations were then attempted especially on complex **4** to determine the most stable conformers.

Molecular calculations

Collaterally with the experimental work, a computational approach helped us to examine the structure of complex **4**. Calculations were performed using the Gaussian 09 package.²⁹ The structure of similar palladium complexes has suitably been obtained in a previous study^{28b} using the methodology HF-DFT with the B3LYP^{30–33} hybrid functional. The same methodology was applied in the present study to the real system. The combination of a relativistic effective core potential (ECP) with the appropriate double-zeta valence basis, referred to as LANL2DZ,^{34–36} was employed for the Pd atom, while the all-electron valence double zeta basis sets developed by Dunning (D95V³⁷) were used for the other atoms (basis set I). For the nitrogen and oxygen atoms, a set of diffuse and polarization functions (D95V+(d)) was also added (basis set II). Actually, the extension of the basis set with diffuse functions is recommended, especially for the

negatively charged species. The restricted approach was used. As the molecule investigated is relatively large, it was not possible to carry out *ab initio* methods such as MP2 for comparison. Full PCM^{38–40} geometry optimization calculations were performed to account for the solvent effects on structures. Minima and first-order saddle points were fully optimized in the field of dimethyl sulfoxide (DMSO) using the standard dielectric constant of DMSO implemented in the Gaussian 2009 program ($\epsilon = 46.826$). Vibrational frequencies were determined within the harmonic approximation, at the same level of theory (PCM). All transition states were characterized by one imaginary frequency associated with the desired reaction pathway.

Starting from a square-planar environment as commonly considered for Pd-complexes, the *cis* arrangement was first considered. Two conformers were found differing in the orientation of the amine substituent as depicted in Fig. 4.

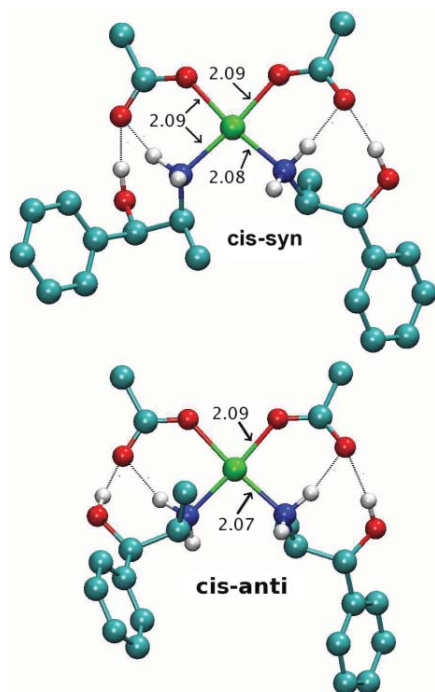


Fig. 4 *cis* structures obtained at the B3LYP/basis set II/PCM level of theory; selected distances in Å; non-polar hydrogen atoms are removed for clarity.

The Pd–O distances are larger (2.09 Å) than the corresponding ones previously predicted in the Bis-[(-)ephedrinat]–palladium(II) complex (2.00 Å).^{28b} Instead, Pd–N distances are predicted to be smaller in the present norephedrine *cis*-complex (2.07–2.08 Å) than in the N,O-chelate *cis*-complex^{28b} with ring constraints (2.15 Å). Only small deviations from planarity are predicted (3° at the most) while the geometry around the metal centre is slightly distorted square with O–Pd–O angles differing from 90° by 7–9°. Several structures were found for the *trans* isomer. Starting from the geometry *trans-a* shown on Fig. 5, five supplementary conformers were found by rotation either about the single Pd–O (structures *trans-a,b,c*) or about the Pd–N (structures *trans-c,d,e*) bonds.

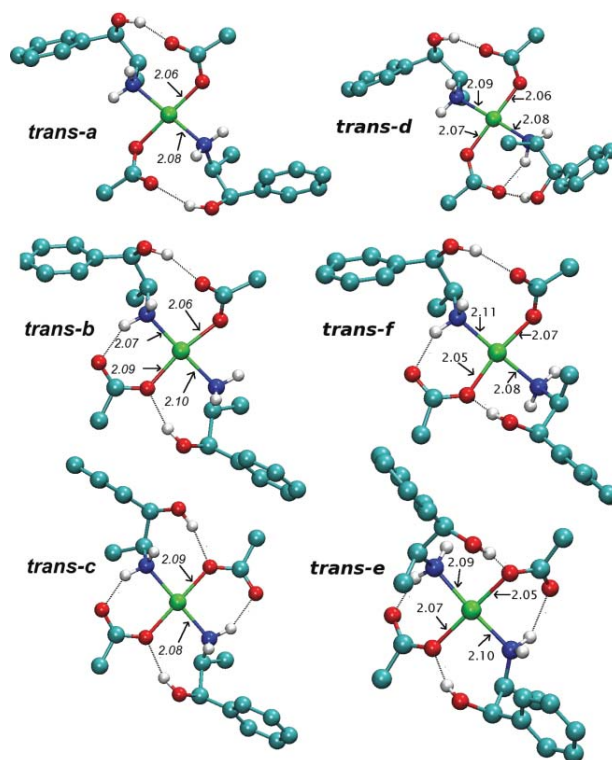


Fig. 5 *trans* structures obtained at the B3LYP/basis set II/PCM level of theory; selected distances in Å; non-polar hydrogen atoms are removed for clarity.

Compared with the *cis*-structures, very similar deviations from square-planar geometry are predicted for these *trans*-complexes. Due to the presence of the acetate groups acting as hydrogen-bond acceptors and of the amine and alcohol groups, all the complexes feature intramolecular hydrogen bonding, the role of which is discussed below. The *trans* structures have been found to be energetically more stable than the *cis* isomers, which agrees favourably with what was previously found for the Bis-[(-)ephedrinat]–palladium(II) complex ($\Delta H_{0K} = 11 \text{ kcal mol}^{-1}$ ^{28b}). However, the *cis/trans* energy difference is predicted to be considerably smaller here within the PCM model ($\Delta H_{0K} = 5\text{--}8 \text{ kcal mol}^{-1}$) than in our previous gas-phase study^{28b} of bidentate ligands. From a methodological point of view, comparison with the gas-phase results indicates that the non-specific interaction of the solvent exerts a substantial effect lowering the *cis/trans* isomerisation energy by 6 kcal mol^{–1}. The addition of a set of polarization and diffuse functions to nitrogen and oxygen atoms leads to only minor changes in the structures and relative energies of all complexes.

As further described, the NMR spectra of **4** have provided evidence for the existence of several stable isomers (at least three) even at high temperature (up to 60 °C in DMSO-*d*₆). Our *cis* and *trans* structures generate chemical distinct environments for the a and b positions (Fig. 1), what could explain the separated signals observed experimentally. Two questions must however be addressed. Are the predicted relative energies in line with the observed intensity ratio? Is the interconversion (between these structures) slow enough to see separate peaks rather than an averaged peak on the NMR time scale? According to the energetic

Table 1 Isomers and conformers ZPE corrected relative energies and free energies (given in kcal mol⁻¹); results obtained at the B3LYP/PCM level of theory; basis set II is deduced from basis set I (LANL2DZ) with one polarization function and one diffuse function added on N and O atoms

	$H_{0\text{ K}}$	$G_{298\text{ K}}$	$H_{0\text{ K}}$	$G_{298\text{ K}}$
	basis set I		basis set II	
<i>cis-syn</i>	8.0	9.0	7.7	8.1
<i>cis-anti</i>	5.8	6.2	5.2	4.7
<i>trans-a</i>	1.0	0.0	0.4	0.4
<i>trans-b</i>	1.4	1.2	1.6	1.8
<i>trans-c</i>	0.7	1.3	1.8	2.4
<i>trans-d</i>	2.5	2.1	2.2	2.2
<i>trans-e</i>	0.0	0.5	0.0	0.6
<i>trans-f</i>	1.2	0.9	0.7	0.0

values in Table 1, the resulting Boltzmann distribution is such that only *trans* structures are expected to have populations. Actually, the *trans* isomers are predicted to be more stable than the *cis* counterpart by at least 5 kcal mol⁻¹. Hence, only the energetically lower *trans* complexes have been considered. Then, a critical element in assessing the rate of *trans/trans* conversion is the barrier height between each species. Relaxed rotational energy profiles for internal rotation around Pd–O and Pd–N were performed and the resulting *trans/trans* transitions states display small barrier heights, in the range 4–5 kcal mol⁻¹. Thus, although these rotations involve breaking intramolecular hydrogen bonds the *trans/trans* exchange process is expected to be fast in the NMR time scale (500 MHz NMR). As a result, proton signals of all *trans* complexes are likely averaged.

However the question remains whether hydrogen bonding might cause the observed signal separation since analogue complexes with chloride and without acetate ligands exhibit only one peak. An explicit solvent effect induced by intermolecular hydrogen bonding or (and) interaction between metal and solvent molecule might contribute to increase the barrier to ligand rotation. The result of a preliminary calculation achieved at the B3LYP/Basis set II level of theory (vacuum) is shown Fig. 6 and emphasizes such explicit hydrogen bond interactions. Thus, a slow *trans/trans* exchange process cannot be rigorously excluded. The inclusion of micro-solvation in our PCM model system would be needed to get better estimations of the activation energy properties, but is computationally prohibitive.

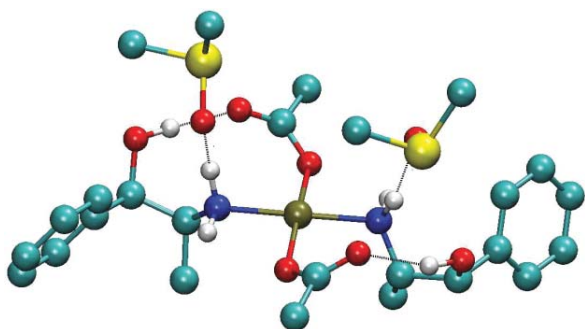


Fig. 6 B3LYP/basis set II (vacuum) *trans* structures microsolvated with two DMSO molecules; non-polar hydrogen atoms are removed for clarity.

X-Ray analysis

As shown on Fig. 7–10, in each complex, the Pd is coordinated in a *trans* square planar configuration which is commonly observed for similar complexes.⁴¹ The coordinated atoms are the N terminal of the aminoalcohol in all the four complexes but with the CH₃COO⁻ in **6**, Cl⁻ in **3** and **11** and CH₂O⁻ in **13**. The values of the coordinating bond lengths are as expected and they are similar in the four complexes. For compounds **3**, **6**, **11** and **13** respectively, the mean values for Pd–N are 2.046(2) Å, 2.068(6) Å, 2.051(3) Å and 2.049(4) Å, for Pd–O 2.019(5) Å in **6**, 2.020(3) Å in **11**, for Pd–Cl 2.300(1) Å in both **3** and **11**.

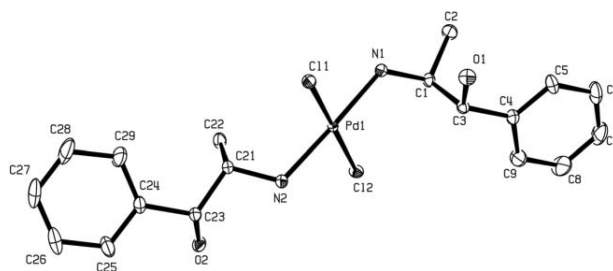


Fig. 7 ORTEP view and atom labelling of **3**.⁴³ Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Hydrogen were omitted.

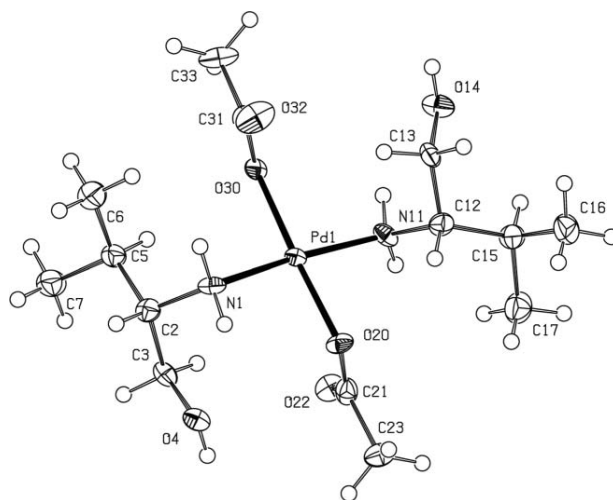


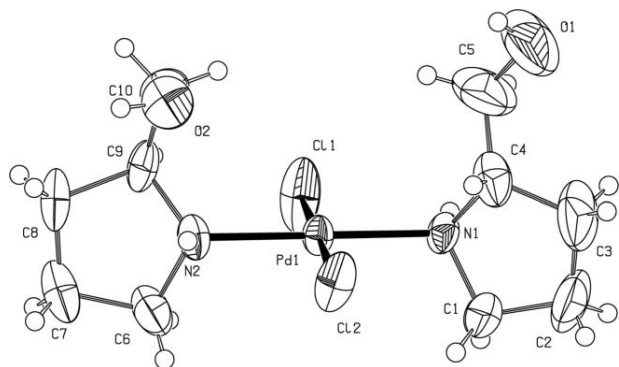
Fig. 8 ORTEP view and atom labelling of **6**.⁴³ Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

The absolute configuration of the asymmetric C of the aminoalcohol in **3** and **6** is confirmed by the structure determinations. In compound **3**, only one Pd(Cl)₂(norephedrine)₂ complex in the asymmetric part of the unit cell can be observed. The two OH, two Cl and one of the two N are involved in a H-bonding network parallel to the (*a*,*b*) plan explaining the high value of the *c* parameter.

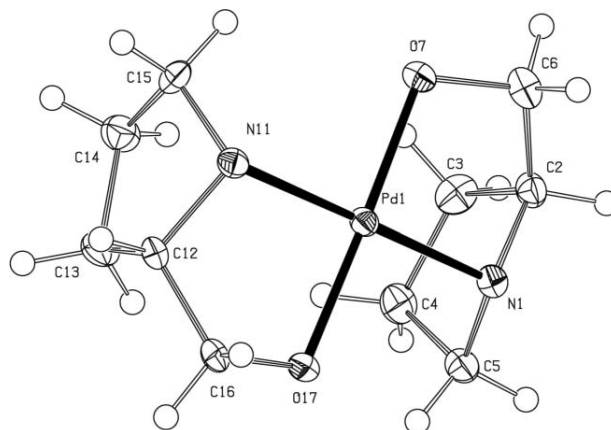
In compound **6**, only one Pd(OAc)₂(valinol)₂ complex in the asymmetric part of the unit cell can be observed. One intramolecular H bond N1–H...O4 is present. Five intermolecular H bonds involving the hydroxyl, amino and carbonyl groups contribute to the packing of the structure.

Table 2 Data collection and refinement parameters of compounds **3**, **6**, **11** and **13**

	3	6	11	13
Formula	C ₁₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pd	C ₁₄ H ₃₂ N ₂ O ₆ Pd	C ₁₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pd	C ₁₇ H ₃₇ N ₃ O _{4.5} Pd _{1.5} Cl ₄
<i>M_r</i>	479.71	430.82	379.60	656.90
System	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>C</i> 222 ₁
<i>a</i> /Å	6.3630(2)	7.873(3)	9.5874(2)	15.444(5)
<i>b</i> /Å	9.0651(2)	10.736(4)	20.0334(3)	16.302(5)
<i>c</i> /Å	34.8315(9)	11.073(4)	23.3478(4)	20.352(7)
β (°)	90	95.92(2)	90	90
<i>V</i> /Å ³	2009.12(9)	930.9(6)	4484.4(1)	5124(3)
<i>D_x</i> /g cm ⁻³	1.586	1.537	1.687	1.703
<i>Z</i>	4	2	12	8
λ /Å	0.71073	0.71069	0.71073	0.71069
<i>T</i> /K	100(2)	120(2)	293(2)	120(2)
<i>F</i> (000)	976	448	2304	2664
μ /mm ⁻¹	1.203	1.026	1.592	1.511
Crystal size/mm	0.40 × 0.10 × 0.40	0.40 × 0.18 × 0.04	0.40 × 0.12 × 0.10	0.50 × 0.50 × 0.45
θ max (°) for data collection	37.02	24.7	27.9	26.4
Range of <i>hkl</i>	−10 ≤ <i>h</i> ≤ 5 −15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 −58 ≤ <i>l</i> ≤ 58	−9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 −12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 −13 ≤ <i>l</i> ≤ 12	−12 ≤ <i>h</i> ≤ 10 −25 ≤ <i>k</i> ≤ 26 −30 ≤ <i>l</i> ≤ 30	−19 ≤ <i>h</i> ≤ 19 −20 ≤ <i>k</i> ≤ 20 −25 ≤ <i>l</i> ≤ 25
No. of measured refl.	57870	13971	34505	89627
No. of independent refl. (<i>R</i> int)	9723 (0.0227)	3163 (0.10)	9622 (0.024)	5219 (0.051)
No. of observed refl. [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	9637	3078	5785	5207
Completeness (%)	99.7	99.8	92.9	99.0
No. of parameters	230	221	471	292
Flack parameter	0.03(2)	0.01(6)	0.00(3)	0.01(3)
<i>R</i>	0.0317	0.0637	0.0321	0.0288
<i>R</i> (all data)	0.0320	0.0646	0.0697	0.0288
ωR	0.0825	0.169	0.0658	0.0812
<i>S</i>	1.310	1.203	1.047	1.159
$\Delta\rho$ (max, min) (e Å ⁻³)	1.916–2.717	3.41–1.12	0.36–0.40	0.53–1.00

**Fig. 9** ORTEP view and atom labelling of **11**.⁴³ Only one complex entity is represented. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

The asymmetric part of the unit cell of **11** is more complicated. It contained three independent complex entities but no co-crystallized solvent molecule. These three entities differ by the orientation of the aminoalcohol lateral arm as shown by the torsion angles N–C–C–O: they are 177 and −49° in the first entity (labelled N1 to C10), −64 and 73° in the second (labelled N3 to C20) and finally 64 and 180° in the third one (labelled N5 to C30). Also the conformations of the 5-membered heterocycles are quite different: from a nearly perfect envelope with N6 at the flap for one ring in entity 2 to a deformed half-chair with C7 on the twofold axis observed in entity 1. All the six OH and six Cl are involved in the H-bonding network.

**Fig. 10** ORTEP view and atom labelling of **13**.⁴³ Only one complex entity is represented. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

The structure of complex **13** is rather complicated: the asymmetric part of the unit cell contained one and half Pd(prolinato)₂ complexes with one in general position, the other one with the Pd atom on a twofold axis. Also solvent molecules are observed: one CH₂Cl₂ and one H₂O in general positions, one other H₂O and two other CH₂Cl₂, with one which is disordered, on a twofold axis. The O and NH groups are involved in three H bonds contributing to the packing of the structure. Because of the twofold symmetry of the second entity, there are only three independent prolinol rings. The side arm CH₂–O[−] has a similar orientation as one observed

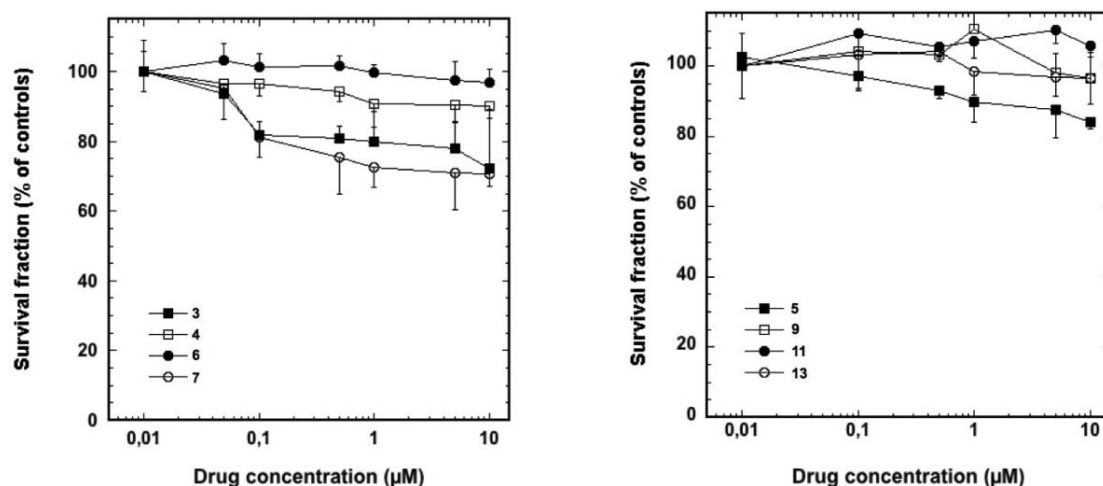


Fig. 11 Biological evaluation of compounds 3–7, 9, 11 and 13.

Table 3 Cytostatic activities of complexes **1b**, **2** and cisplatin on L1210 and HT29 cells

Compounds	IC ₅₀ (μM) - L1210	IC ₅₀ (μM) - HT29
1b	47	100
2	34	29
Cisplatin	2	21

N–C–C–O torsion angles values of -52° , -50° and -43° . However, the conformations of the 5-membered ring are different: a regular half-chair $\Delta C_2(C3) = 1.1^\circ$ is observed for the one labelled from N1 to C4, a deformed envelope for the two others heterocycles: $\Delta C_s(N11) = 6.4^\circ$ and $\Delta C_s(N21) = 2.3^\circ$.⁴²

Biological evaluation

Preliminary cytotoxic evaluations of compounds **1b** and **2**, towards L1210 and HT29 (human colon cancer) cells gave promising results if we compared to the activity of the cisplatin⁴⁴ (Table 3). Evaluation are realized after solubilization of the complexes in DMSO and NMR studies confirm their stability in such medium.

After this preliminary study, several other representative complexes were tested on the HT29 cells. However, as shown on Fig. 11, these compounds displayed only marginal activities. Actually, we can propose that the presence of an unsaturated core increases the activity of the complexes. On the other hand, it is noteworthy that the dichloride derivatives (**3** and **5**) appear more active than the

diacetate ones (**4** and **6**), and that complexes with aminoalcoholate ligands are also more active than the ones with aminoalcohol ligands. These observations deserve further study on a wider panel of complexes to establish a possible structure–activity relationship within this class of compounds.

Considering the very marginal activity of these compounds, nothing can justify a more detailed study with these compounds on other tumoral lines. However, we can discuss the fact that the antitumoral platinum-based compounds are all in a *cis* configuration and that our products here described are on the contrary in the *trans* configuration. The weak activity of our palladium-based complexes could be explained by the fact the *trans* configuration does not allow suitable interactions with the DNA, while the cisplatin acts by building adducts on two neighboring purines 1,2 (Fig. 12a) or two purines separated by the third base (1,3) (Fig. 12b), or finally, more marginally, by the decking between two guanines belonging to two strands (Fig. 12c).

In conclusion we have prepared new palladium complexes involving aminoalcohols or aminoalcoholates features. Four of them have been also characterized by X-Ray analysis. The results of the computational investigation give theoretical support to the existence of structures featuring strong intramolecular hydrogen bonding in the complexes involving acetate ligands. The predicted relative energies emphasize a net preference for the *trans* structure. From a methodological point of view, the inclusion of the non-specific solvent effect has a large influence on the difference in energy between *cis* and *trans* isomers. Two complexes revealed an

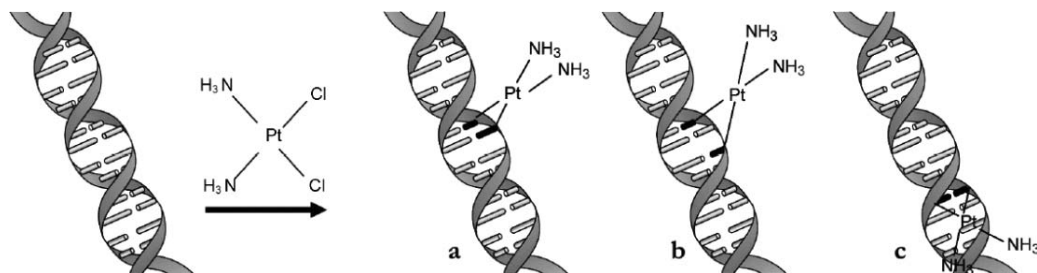


Fig. 12 Interaction between cisplatin and DNA.

interesting behavior as cytostatic agents for HT29 cells so consecutive work on the preparation of more biological active complexes is already underway by associating the different characteristics required for the ligand and the nature of the metal.

Experimental

Unless specified otherwise, all experiments are handled under an argon atmosphere using standard Schlenk line technique. Diethylether, ethyl acetate and chloroform are used as received. Dichloromethane was distilled on CaH₂ and tetrahydrofuran on sodium/benzophenone. L-prolinol, L-valinol, L-isoleucinol and (–)-norephedrine are commercial and used as received.

TLC were performed on silica 60 F₂₅₄ Fluka and chromatographies on SDS silica 60 Å (0.060–0.200 mm). NMR spectra were recorded on an AC 250 Bruker (¹H NMR, 250.13 MHz; ¹³C-NMR, 62.89 MHz) and on a DRX 500 Bruker (¹H NMR, 500.13 MHz; ¹³C-NMR, 125.76 MHz) spectrometers. For ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra, the residual solvent peak was used as an internal reference. IR spectra were recorded on an AVATAR 320 FT-IR apparatus (KBr pellets or films). Elemental analysis (C, H, N) were obtained using Flash EA-1112 Series.

General procedure for the preparation of the PdCl₂ or Pd(OAc)₂-aminoalcohol complexes PdCl₂ or Pd(OAc)₂

(1 eq.) was treated with aminoalcohol (2 eq.) in CH₂Cl₂ at 20 °C for 24 h under argon. The resultant mixture was evaporated to dryness, dissolved in a minimum of CHCl₃ and filtered through cotton. The filtrate was evaporated to dryness to give the corresponding PdCl₂(aminoalcohol)₂ or Pd(OAc)₂(aminoalcohol)₂ complex.

(SP-4-1)-Bis[(1R,2S)-2-amino-1-phenyl-1-propanol-κN]-dichloropalladium(II) 3

General procedure with respectively the (–)-norephedrine (85 mg, 0.56 mmol), PdCl₂ (50 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). Yellow powder. Yield: 97% (131 mg). mp: dec. > 159 °C. [α]_D²⁰ = –40.1 (1.13 CHCl₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (d, 6H, ³J = 6.5 Hz, CH₃), 3.01 (m, 2H, NH_{2a}), 3.09 (d, 2H, ³J = 4.3 Hz, OH), 3.28 (dd, 2H, ²J = 12.1 Hz, ³J = 6.0 Hz, NH_{2b}), 3.43 (m, 2H, CH–NH₂), 5.78 (ws, 2H, CH–OH), 7.25–7.45 (10H, Ph–H). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 15.4 (CH₃), 56.0 (CH–NH₂), 74.7 (CH–OH), 128.6 (Ph–C), 127.9 (Ph–C), 128.6 (Ph–C), 140.1 (Ph–C_q). FT-IR KBr (cm^{–1}): 3406, 3279, 3264, 3228, 3194, 3122, 2967, 1561, 1450, 1059, 991, 746, 695. Anal. Calc. for C₁₈H₂₆Cl₂N₂O₂Pd: C 45.06; H 5.46; N 5.84. Found: C 44.77; H 5.42; N 6.03. HRMS *m/z* [M+Na]⁺ calc. 501.0304. Found 501.0313.

(SP-4-1)-Bis[(1R,2S)-2-amino-1-phenyl-1-propanol-κN]-diacetato-palladium(II) 4

General procedure with respectively the (–)-norephedrine (337 mg, 2.22 mmol), Pd(OAc)₂ (250 mg, 1.11 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Yellow powder. Yield: quantitative (587 mg), 3 conformers (10/1/1 : X/Y/Z). mp: 64 °C. [α]_D²⁰ = –52.2 (1.04 CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 100 g L^{–1}, 20 °C): δ 0.95 (d, ³J = 6.3 Hz, CH₃–X), 1.11 (m, CH₃–Y, CH₃–Z), 1.98 (s, OAc), 2.93 (m, CH–NH₂–X), 3.14 (ws, CH–NH₂–Y, CH–NH₂–Z), 3.58 (t, ²J = 9.4 Hz, NH_{2a}–X), 3.92 (m, NH_{2b}–X), 4.3–4.8 (OH–Y, OH–Z, NH₂–Y, NH₂–Z), 5.12

(ws, OH–X), 5.97 (ws, CH–OH–X, CH–OH–Y or CH–OH–Z), 6.06 (ws, CH–OH–Y or CH–OH–Z), 7.1–7.5 (m, Ph–H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃, 100 g L^{–1}, 20 °C): δ 14.7 (CH₃–X), 15.0 (CH₃–Y or CH₃–Z), 15.5 (CH₃–Y or CH₃–Z), 22.0 (OAc–Y or OAc–Z), 23.5 (OAc–X, OAc–Y or OAc–Z), 55.1 (CH–NH₂–X, CH–NH₂–Y or CH–NH₂–Z), 59.6 (CH–NH₂–Y or CH–NH₂–Z), 74.7 (CH–OH–X), 75.1 (CH–OH–Y or CH–OH–Z), 75.4 (CH–OH–Y or CH–OH–Z), 125.9 (Ph–C), 126.5 (Ph–C), 127.4 (Ph–C), 128.4 (Ph–C), 139.9 (Ph–C_q–Y or Ph–C_q–Z), 141.1 (Ph–C_q–X), 141.5 (Ph–C_q–Y or Ph–C_q–Z), 176.0 (OAc–Y or OAc–Z), 180.2 (OAc–X, OAc–Y or OAc–Z). FT-IR KBr (cm^{–1}): 3376, 3292, 3240, 2978, 2932, 1581, 1383, 1326, 701. Anal. Calc. for C₂₂H₃₂N₂O₆Pd, 1H₂O: C 48.49; H 6.29; N 5.14. Found: C 48.06; H 5.89; N 5.45. MS (*m/z*) [M+H – 2AcOH]⁺: Calc. 407.1. Found 407.1.

(SP-4-1)-Bis[(S)-2-amino-3-methyl-1-butanol-κN]-dichloropalladium(II) 5

General procedure with respectively the L-valinol (50 mg, 0.48 mmol), PdCl₂ (43 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). Orange crystals. Yield: 67% (62 mg). mp: dec. > 159 °C. [α]_D²⁰ = –43.4 (1.23 CHCl₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.92–1.13 (m, 12H, CH₃), 1.94 (dt, 2H, ³J = 13.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, CH–CH₃), 2.68 (m, 2H, CH–NH₂), 2.79 (m, 2H, OH), 2.98 (m, 2H, NH_{2a}), 3.23 (d, 2H, ²J = 8.5 Hz, NH_{2b}), 3.87 (m, 2H, CH_{2a}–OH), 4.56 (d, 2H, ³J = 11.7 Hz, CH_{2b}–OH). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 19.5 (CH₃), 30.1 (CH–CH₃), 62.2 (CH₂–OH, CH–NH₂). FT-IR KBr (cm^{–1}): 3256, 3231, 3149, 2961, 2933, 2874, 1738, 1578, 1465, 1175, 1067. Anal. Calc. for C₁₀H₂₆Cl₂N₂O₂Pd: C 31.31; H 6.83; N 7.30. Found: C 31.52; H 7.24; N 7.40. MS (*m/z*) [M+H – HCl]⁺: Calc. 347.1. Found 347.0.

(SP-4-1)-Bis[(S)-2-amino-3-methyl-1-butanol-κN]-diacetato-palladium(II) 6

General procedure with respectively the L-valinol (100 mg, 0.97 mmol), Pd(OAc)₂ (109 mg, 0.48 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Yellow powder. Yield: 91% (190 mg), 3 conformers (10/7/7 : X/Y/Z). mp: dec. > 124 °C. [α]_D²⁰ = –40.3 (0.87 CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 50 g L^{–1}, 20 °C): δ 0.8–1.0 (CH₃), 1.6–2.1 (CH–CH₃, OAc), 2.32 (ws, CH–NH₂–X), 2.44 (ws, CH–NH₂–Y), 2.70 (ws, CH–NH₂–Z), 3.1–3.5 (CH_{2a}–OH–Z, NH_{2b}–X), 3.68 (ws, NH_{2b}–Y, NH_{2b}–Z), 3.79 (m, CH_{2b}–OH), 4.17 (ws, CH_{2a}–OH–Y), 4.37 (ws, NH_{2a}–X), 4.48 (d, ³J = 11.2 Hz, CH_{2a}–OH–X), 4.63 (ws, NH_{2a}–Z), 5.36 (ws, NH_{2a}–Y), 6.81 (ws, OH). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃, 50 g L^{–1}, 20 °C): δ 19.3 (CH₃–X, CH₃–Y), 20.2 (CH₃–Z), 21.9 (OAc–Z), 23.4 (OAc–X, OAc–Y), 29.8 (CH–CH₃–Z), 30.3 (CH–CH₃–X, CH–CH₃–Y), 61.6 (CH–NH₂–X), 62.1 (CH–NH₂–Y), 63.0 (CH₂–OH–X), 63.5 (CH₂–OH–Y), 67.2 (CH–NH₂–Z), 71.5 (CH₂–OH–Z). FT-IR KBr (cm^{–1}): 3320, 3235, 2933, 2871, 1600, 1567, 1390, 1372, 1332, 1069, 1051. Anal. Calc. for C₁₄H₃₂N₂O₆Pd: C 39.03; H 7.49; N 6.50. Found: C 38.63; H 7.32; N 6.65. MS (*m/z*) [M+H – 2AcOH]⁺: Calc. 311.1. Found 311.1.

(SP-4-1)-Bis[(2S)-2-amino-3-methyl-1-pentanol-κN]-dichloropalladium(II) 7

General procedure with respectively the L-isoleucinol (100 mg, 0.85 mmol), PdCl₂ (76 mg, 0.43 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). Yellow

powder. Yield: 82% (144 mg), mp: dec. >176 °C. $[\alpha]_D^{20} = -20.4$ (0.80 CHCl₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz, CH₂-CH₃), 0.96 (d, 6H, ³J = 6.7 Hz, CH-CH₃), 1.26 (m, 2H, CH_{2a}-CH₃), 1.50 (m, 2H, CH_{2b}-CH₃), 1.83 (m, 2H, CH-CH₃), 2.81 (m, 2H, CH-NH₂), 3.00 (m, 6H, NH₂, OH), 3.82 (d, 2H, ²J = 12.0 Hz, CH_{2a}-OH), 4.51 (d, 2H, ²J = 12.0 Hz, CH_{2b}-OH). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 10.6 (CH₂-CH₃), 15.5 (CH-CH₃), 25.8 (CH₂-CH₃), 36.3 (CH-CH₃), 60.2 (CH-NH₂), 62.1 (CH₂-OH). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3256, 3227, 3151, 2960, 2931, 2876, 1585, 1461, 1166, 1071, 1050. Anal. Calc. for C₁₂H₃₀Cl₂N₂O₂Pd: C 35.01; H 7.34; N 6.80. Found: C 34.96; H 7.36; N 6.91. HRMS *m/z* [M+H]⁺ calc. 411.0797. Found 411.0799.

(SP-4-1)-Bis[(2S)-2-amino-3-methyl-1-pentan-1-ol-κN]-diacetato-palladium(II) 8

General procedure with respectively the L-isoleucinol (100 mg, 0.85 mmol), Pd(OAc)₂ (96 mg, 0.43 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). Yellow powder. Yield: 98% (384 mg), 3 conformers (10/8/7 : X/Y/Z). mp: dec. >98 °C. $[\alpha]_D^{20} = -36.5$ (1.03 CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 50 g L⁻¹, 20 °C): δ 0.88 (m, CH₃), 1.16 (m, CH_{2a}-CH₃), 1.48 (ws, CH_{2b}-CH₃), 1.7–2.0 (CH-CH₃, OAc), 2.45 (ws, CH-NH₂-X), 2.57 (ws, CH-NH₂-Y), 2.82 (ws, CH-NH₂-Z), 3.21 (ws, CH_{2a}-OH-Z), 3.33 (ws, CH_{2b}-OH-Z), 3.46 (m, NH_{2a}-X), 3.6–3.9 (CH_{2a}-OH-X, CH_{2a}-OH-Y, NH_{2a}-Y), 4.13 (d, ²J = 9.5 Hz, CH_{2b}-OH-Y), 4.20 (ws, NH_{2b}-X), 4.41 (d, ²J = 11.5 Hz, CH_{2b}-OH-X), 4.70 (ws, NH_{2b}-Y), 5.02 (ws, NH_{2a}-Z), 5.34 (ws, NH_{2b}-Z), 6.72 (ws, OH). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃, 50 g L⁻¹, 20 °C): δ 11.0 (CH₂-CH₃-X and Y or Z), 11.3 (CH₂-CH₃-Y or Z), 15.1 (CH-CH₃-X and Y or Z), 16.1 (CH-CH₃-Y or Z), 22.3 (OAc-Y or Z), 23.4 (OAc-X and Y or Z), 25.9 (CH₂-CH₃-X and Y or Z), 26.2 (CH₂-CH₃-Y or Z), 36.7 (CH-CH₃-Y or Z), 37.0 (CH-CH₃-X and Y or Z), 59.6 (CH-NH₂-X), 60.0 (CH-NH₂-Y), 62.5 (CH₂-OH-X), 63.2 (CH₂-OH-Y), 65.5 (CH-NH₂-Z), 71.4 (CH₂-OH-Z). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3373, 3319, 3287, 3232, 2961, 2931, 2877, 1600, 1564, 1461, 1438, 1386, 1373, 1333, 1070, 1051, 701. Anal. Calc. for C₁₆H₃₆N₂O₆Pd: C 41.88; H 7.91; N 6.10. Found: C 41.50; H 7.85; N 6.08. MS (*m/z*) [M+H - 2AcOH]⁺: Calc. 339.1. Found 339.2.

(SP-4-1)-Bis(L-prolinol-κN)-dichloro-palladium(II) 11

General procedure with respectively the L-prolinol (570 mg, 5.64 mmol), PdCl₂ (500 mg, 2.82 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Orange powder. Yield: 99% (1.059 g), mp: dec. >140 °C. $[\alpha]_D^{20} = -38.4$ (1.02 CH₂Cl₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.5–1.9 (8H, H₃, H₄), 2.76 (ws, 2H, OH), 3.0–3.5 (8H, H₅, H₂, NH), 3.73 (d, 2H, ²J = 11.8 Hz, H_{6a}), 4.61 (d, 2H, ²J = 11.8 Hz, H_{6b}). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 24.2 (C₃ or C₄), 25.2 (C₃ or C₄), 50.9 (C₅), 60.7 (C₆), 64.4 (C₂). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3354, 3197, 2961, 2873, 1457, 1261, 1115, 1056, 988, 953, 804. Anal. Calc. for C₁₀H₂₂Cl₂N₂O₂Pd: C 31.64; H 5.84; N 7.38. Found: C 31.65; H 5.85; N 7.57. HRMS (*m/z*) [M+Na]⁺: Calc. 400.9991. Found 400.9997.

(SP-4-1)-Bis(L-prolinol-κN)-diacetato-palladium(II) 12

General procedure with respectively the L-prolinol (200 mg, 1.98 mmol), Pd(OAc)₂ (222 mg, 0.99 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Dark yellow oil unstable at r.t. (Pd-black). Yield: quantitative (422 mg), 3 conformers (10/2/2 : X/Y/Z). $[\alpha]_D^{20} = +9.4$

(1.05 CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 100 g L⁻¹, 20 °C): δ 1.4–1.8 (H₃, H₄), 1.81 (s, OAc), 1.87 (s, OAc), 2.60 (m, H_{5b}-Y), 2.7–2.8 (H₂-X, H_{5b}-X, H_{5b}-Z), 2.9–3.0 (H_{5a}-Y, H_{5a}-Z), 3.06 (m, H_{5a}-X), 3.15 (m, H₂-Y, H_{6b}-Z), 3.21 (m, H₂-Z), 3.32 (m, H_{6a}-Z), 3.52 (m, H_{6b}-Y), 3.56 (dd, ³J = 12.4 Hz, ³J = 4.1 Hz, H_{6a}-X), 4.07 (m, H_{6a}-Y), 4.42 (dd, ³J = 12.4 Hz, ³J = 2.8 Hz, H_{6b}-X), 4.60 (m, NH), 5.46 (ws, OH-Y or OH-Z), 5.57 (ws, OH-Y or OH-Z), 6.19 (ws, OH-X). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃, 100 g L⁻¹, 20 °C): δ 21.8 (OAc-Y ou OAc-Z), 23.2 (OAc-Y ou OAc-Z), 23.7 (OAc-X), 23.8 (C₃-X), 25.0 (C₄-X), 24.0, 24.5, 25.4, 25.9 (C₃-Y, C₃-Z, C₄-Y, C₄-Z), 49.1 (C₅-Z), 49.3 (C₅-X), 49.5 (C₅-Y), 61.0 (C₆-X), 62.5 (C₆-Y), 63.1 (C₂-X), 64.1 (C₂-Y), 65.8 (C₂-Z), 71.3 (C₆-Z), 176.0 (OAc-Z), 179.2 (OAc-Y), 180.5 (OAc-X). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3420, 1643, 1556, 1415, 1049, 426. Anal. Calc. for C₁₄H₂₈N₂O₆Pd, 0.7 H₂O: C 34.59; H 5.67; N 5.49. Found: C 34.44; H 5.73; N 6.01. MS (*m/z*) [M+H - 2AcOH]⁺: Calc. 307.1. Found 307.1.

General procedure for the preparation of the bis-aminoalcoholato-Pd complexes

PdCl₂ (1 eq) was treated with aminoalcohol (2 eq.) in THF for 24 h at r.t.. Then, caesium carbonate (2 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 24 h at r.t.. The resulting mixture was evaporated to dryness, dissolved in CHCl₃ and filtered to remove the excess of Cs₂CO₃. The filtrate was evaporated to dryness to give the corresponding Pd(alcoholate)₂ complex.

(SP-4-1)-Bis[(S)-2-amino-3-methylbutanolato-κ²N,O]-palladium(II) 9

General procedure with respectively the L-valinol (100 mg, 0.96 mmol), PdCl₂ (86 mg, 0.48 mmol) in THF (5 mL) and Cs₂CO₃ (316 mg, 0.96 mmol). Bright yellow powder. Yield: 90% (136 mg), mp: dec. >115 °C. $[\alpha]_D^{20} = -41.4$ (0.32 CHCl₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (m, 12H, CH₃), 1.50 (m, 2H, CH-CH₃), 2.75 (ws, 4H, CH_{2a}-O, CH-NH₂), 3.30 (ws, 2H, CH_{2b}-O), 3.44 (t, 2H, ²J = 10.2 Hz, NH_{2a}), 6.77 (ws, 2H, NH_{2b}). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 19.5 (CH₃), 21.8 (CH₃), 30.3 (CH-CH₃), 69.4 (CH-NH₂), 72.8 (CH₂-O). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3481, 3256, 3214, 3118, 2960, 2927, 2875, 1564, 1465, 1384, 1259, 1137, 1067, 1045. Anal. Calc. for C₁₀H₂₄N₂O₂Pd, 0.8 H₂O: C 36.94; H 7.94; N 8.62. Found: C 37.21; H 8.31; N 8.41. HRMS (*m/z*) [M+H]⁺: Calc. 311.0951. Found 311.0954.

(SP-4-1)-Bis[(S)-2-amino-3-methylpentanolato-κ²N,O]-palladium(II) 10

General procedure with respectively the L-isoleucinol (111 mg, 0.94 mmol), PdCl₂ (84 mg, 0.47 mmol) in THF (5 mL) and Cs₂CO₃ (364 mg, 0.94 mmol). Yellow powder. Yield: 78% (124 mg), mp: 72 °C. $[\alpha]_D^{20} = -93.8$ (0.84 CHCl₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.6–0.9 (12H, CH₃), 1.03 (m, 2H, CH-CH₃), 1.25 (m, 2H, CH_{2a}-CH₃), 1.48 (m, 2H, CH_{2b}-CH₃), 2.82 (m, 4H, CH_{2a}-O, CH-NH₂), 3.25 (ws, 2H, CH_{2b}-O), 3.43 (t, 2H, ²J = 10.2 Hz, NH_{2a}), 6.59 (ws, 2H, NH_{2b}). ¹³C{¹H} NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 10.8 (CH₂-CH₃), 17.3 (CH-CH₃), 25.1 (CH₂-CH₃), 36.4 (CH-CH₃), 67.3 (CH-NH₂), 72.7 (CH₂-O). FT-IR KBr (cm⁻¹): 3211, 2962, 2928, 2875, 1612, 1462, 1382, 1069, 534, 513, 490. Anal. Calc. for

$C_{12}H_{28}N_2O_2Pd$: C 42.54; H 8.33; N 8.27. Found: C 42.58; H 8.35; N 7.97. HRMS (m/z) [$M+H$] $^+$: Calc. 339.1264 Found 339.1261.

(*SP-4-1*)-Bis(L-prolinolato- κ^2N,O)-palladium(II) **13**

Method A (from L-prolinol): General procedure with respectively the L-prolinol (250 mg, 2.47 mmol), $PdCl_2$ (219 mg, 1.24 mmol) in THF (10 mL) and Cs_2CO_3 (805 mg, 2.47 mmol). Yellow powder. Yield: 95% (359 mg).

Method B (from **11**): Complex **11** (119 mg, 0.31 mmol) was dissolved in THF (4 mL). Caesium carbonate (205 mg, 0.63 mmol, 2 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature. The resulting mixture was evaporated to dryness, dissolved in $CHCl_3$ and filtered to remove the excess of Cs_2CO_3 . The filtrate was evaporated to dryness to give a yellow powder. Yield: 86% (83 mg).

mp: dec. >145 °C. $[\alpha]_D^{20} = +44.3$ (1.15 $CHCl_3$). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1.7–2.0 (4H, H_{3a} , H_{4a}), 2.4–2.7 (6H, H_{3b} , H_{4b} , H_{5a}), 2.8–3.0 (4H, H_2 , H_{5b}), 3.02 (d, 2H, $^2J = 10.8$ Hz, H_{6a}), 4.01 (dd, 2H, $^2J = 10.8$, $^3J = 3.4$ Hz, H_{6b}), 7.86 (ws, 2H, NH). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ 25.4 (C_3 or C_4), 25.9 (C_3 or C_4), 50.0 (C_5), 68.3 (C_2), 70.0 (C_6). FT-IR KBr (cm^{-1}): 3413, 3009, 2968, 2845, 2828, 2680, 1086, 1038, 513. Anal. Calc. for $C_{10}H_{20}N_2O_2Pd$: C 39.16; H 6.57; N 9.13. Found: C 38.85; H 6.43; N 9.29. HRMS (m/z) [$M+H$] $^+$: Calc. 307.0638 Found 307.0641.

X-Ray analysis

The X-ray intensity data were collected at 100 K for **3** with a KAPPA X8 APPEX II Bruker diffractometer with a graphite monochromated Mo-K α ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation. The crystal was chosen, mounted in a cryo-protectant and transferred quickly to the cold gas stream for flash cooling.

The X-ray intensity data were at 120 K for compounds **6** and **13** with a MAR345 image plate using Mo-K α ($\lambda = 0.71069$ Å) radiation. The crystal was chosen, mounted in inert oil and transferred quickly to the cold gas stream for flash cooling. For **11**, the data were collected at room temperature with a Xcalibur CCD diffractometer (Gemini ultra Mo) using Mo-K α ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation. The unit cell parameters were refined using all the collected spots after the integration process. Except for **11** and **3**, the data were not corrected for absorption, but the data collection mode partially takes the absorption phenomena into account. (See the total number of collected reflections vs. the independent number of reflections in Table 2). The crystal data and the data collection parameters for the **13** structures are summarized in Table 2. The structures of the four complexes were solved by direct methods with SHELXS97.⁴⁵ All the structures were refined by full-matrix least-squares on F^2 using SHELXL97.⁴⁵ All the non-hydrogen atoms were refined with anisotropic temperature factors. All the hydrogen were calculated with AFIX except those of the NH_2 groups in **6** and NH in **13** which were localized by Fourier-difference synthesis. The H atoms of some solvent molecules in **13** were not localized. The H atoms were included in the refinement with a common isotropic temperature factor. In structure **13**, there is a disorder for one dichloromethane molecule and two positions were refined for the C atom.

The details of the refinement and the final R indices are presented in Table 2.

CCDC 767180 (**3**, $PdCl_2(norephedrine)_2$), 745869 (**6**, $Pd(OAc)_2(valinol)_2$), 745867 (**11**, $PdCl_2(prolinol)_2$), 745868 (**13**, $Pd(prolinato)_2$) contain the supplementary crystallographic data for this paper.[†]

Biological evaluation

HT29 colorectal adenocarcinoma cells (ATCC HTB 38) were cultivated in Dulbecco's MEM supplemented with 10% FCS. Cells from log-phase culture were seeded in 24-microwell plates (1 ml – 5×10^{-4} cells/well) and incubated for two days. Tested compounds, in dimethyl sulfoxide solution, were added under the minimum volume (5 μ l) in increasing concentration. Control cells received 5 μ l of dimethyl sulfoxide alone. Plates were incubated 24 h, then medium was removed and cells washed twice with phosphate buffered saline before addition of fresh medium free of drug. Plates were reincubated for three days before evaluation of the cell survival using the MTT assay using 30 min incubation with 100 μ g/well of 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT, Sigma).⁴⁶ After removal of the medium, formazan crystals were taken up with 100 μ l of dimethyl sulfoxide and absorbance at 540 nm was measured with a microplate reader (Model 450 Bio-Rad), survival was expressed as % of dimethyl sulfoxide treated controls. All incubations were carried out at 37 °C in a water-jacketed CO_2 incubator (5% CO_2 , 100% relative humidity).

Acknowledgements

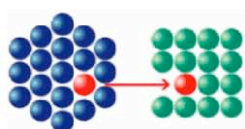
We are grateful to the Public Authorities of Champagne-Ardenne (Conseil Régional) for material funds and fellowship to F. A., and to C. Hammaeher for preliminary studies. Authors thank J. Wouters and B. Norberg FUNDP Namur (FNRS grant 2.4517.07) for the X-ray data collection of **13**, R. Guillot and F. Lachaud, ICMO, Orsay for the X-ray data collection of **3**. The C.R.I.H.A.N computing center and the computational center of the University of Reims Champagne Ardenne (<http://www.romeo2.fr>) are acknowledged for the CPU time donated.

Notes and references

- (a) S. C. Bergmeier, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 2561; (b) M. Zaidlewicz, M. Sokol, A. Wolan, J. Cytarska, A. Tafelska-Kaczmarek, A. Dziełdziak and A. Prewysz-Kwinto, *Pure Appl. Chem.*, 2003, **75**, 1349; (c) M. Periasamy, *Pure Appl. Chem.*, 1996, **68**, 663; (d) C. R. Noe, M. Knollmueller, P. Gärtner, W. Fleischhacker and E. Katikarides, *Monatsh. Chem.*, 1995, **126**(5), 557.
- (a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino and M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2159; (b) C. H. Senanayake, *Adrichimica Acta*, 1998, **31**, 3; (c) D. J. Ager, I. Prakash and D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 835.
- (a) H. A. McManus and P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 4151; (b) A. K. Ghosh, P. Mathivanan and J. Capiello, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 1; (c) G. Helmchen and A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 336; (d) D. Rechavi and M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3467; (e) J. S. Johnson and D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 325.
- (a) E. J. Corey and J. O. Link, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 442; (b) S. Miyano, L. D. L. Lu, S. M. Viti and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3608.
- (a) T. Murakami, H. Minamikawa and M. Hato, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 745; (b) A. P. Kozikowski, Q. Ding and S. Spiegel, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 3279; (c) T. Laib, J. Chastanet and J. Zhu, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 1709.

- 6 (a) J. F. Bagli, D. Klüpfel and M. St. Jacques, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1253; (b) L. Banfi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari and C. Scolastico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1983, **1**, 1614; (c) T. Fujita, M. Yoneta, R. Hirose, S. Sasaki, K. Inoue, M. Kiuchi, S. Hirase, K. Adachi, M. Arita and K. Chiba, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 847; (d) R. Hirose, N. Hamamichi, Y. Kitao, T. Matsuzaki, K. Chiba and T. Fujita, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2647.
- 7 (a) R. Almansa, D. Guijarro and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**(11), 1376; (b) R. Almansa, D. Guijarro and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**(23), 2828; (c) K. Soai, M. Okudo and M. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**(1), 95.
- 8 A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen and B. L. Feringa, *Tetrahedron*, 1994, **50**(15), 4479.
- 9 (a) F. K. Cheung, A. M. Hayes, D. J. Morris and M. Wills, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**(7), 1093; (b) K. Aboulaala, C. Goux-Henry, D. Sinou, M. Safi and M. Soufiaoui, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2005, **237**(1–2), 259.
- 10 K. Tanaka, J. Matsui and J. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1991, **18**, 311.
- 11 D. J. Cross, I. Houson, A. M. Kawamoto and M. Wills, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**(4), 843.
- 12 P. Suresh, S. Srimurugan, B. Babu, P. Balaji and H. N. Pati, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**(23), 2820.
- 13 (a) K. P. Bryliakov and E. P. Talsi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2007, **264**(1–2), 280; (b) W. Mansawat, W. Bhanthumnavin and T. Vilaivan, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**(19), 3805.
- 14 S. M. Lait, D. A. Rankic and B. A. Keay, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 767.
- 15 (a) A. L. Johnson, N. Hollingsworth, G. Kociok-Kohn and K. C. Molloy, *Inorg. Chem.*, 2008, **47**(20), 9706; (b) A. L. Johnson, N. Hollingsworth, G. Kociok-Kohn and K. C. Molloy, *Inorg. Chem.*, 2008, **47**(24), 12040; (c) H. O. Davies, T. J. Leedham, A. C. Anthony, P. O'Brien, A. J. P. White and D. J. Williams, *Polyhedron*, 1999, **18**(24), 3165.
- 16 (a) Fe-complexes: P. Stepnicka, M. Zabransky, I. Cisarova and M. Lamac, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**(26), 3831 Cu-complexes: I. Viera, L. Dominguez, J. Ellena and M. H. Z. Torre, *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.*, 2008, **63**(5), 543; (b) S. Wang, *J. Cluster Sci.*, 1995, **6**(4), 463; (c) K. Smolander and K. Leistro, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **169**(2), 151; (d) K. Smolander, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **133**(2), 317; (e) Z. Foldi, T. Foldi and A. Foldi, *Chem. Ind.*, 1955, 1297 Ni and Co-complexes: G. Vargas-Diaz, H. Lopez-Sandoval, A. B. Vazquez-Palma, M. Flores-Alamo, A. Pena-Hueso, S. A. Sanchez-Ruiz, A. Flores-Parra, R. Contreras and N. Barba-Behrens, *Dalton Trans.*, 2007, (37), 4185 V-complexes: W. Plass, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, 799 Al and Gd complexes: A. Willner, A. Hepp and N. W. Mitzel, *Dalton Trans.*, 2008, 6832.
- 17 (a) Cu-complexes: B. L. Griggs, G. A. Lawrance, M. Maeder, M. J. Robertson and P. Turner, *Inorg. Chim. Acta*, 2007, **360**(7), 2403 Sn-complexes: E. Gomez, G. Contreras-Ordóñez and T. Ramirez-Apan, *Chem. Pharm. Bull.*, 2006, **54**(1), 54 Pt-complexes: S. Zorbas-Siefried, C. G. Hartinger, K. Meelich, M. Galanski, B. K. Keppler and H. Zorbas, *Biochemistry*, 2006, **45**(49), 14817; (b) K. Meelich, M. Galanski, V. Arion, M. A. Jakupc, P. Schluga, C. G. Hartinger, N. Graf v. Keyserlingk and B. K. Keppler, *Met. Ions Biol. Med.*, 2006, **9**, 52; (c) M. Galanski, K. Meelich, A. R. Timerbaev and B. K. Keppler, *Analyst*, 2005, **130**(10), 1383; (d) C. G. Hartinger, P. Schluga, M. Galanski, C. Baumgarten, A. R. Timerbaev and B. K. Keppler, *Electrophoresis*, 2003, **24**(1213), 2038; (e) M. Galanski, C. Baumgartner, V. Arion and B. K. Keppler, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, 2619.
- 18 A. S. Abu-Surrah and M. Kettunen, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**(11), 1337.
- 19 B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko and V. H. Mansour, *Nature*, 1969, **222**, 385.
- 20 (a) L. Szuecova, Z. Travnické, I. Popa and J. Marek, *Polyhedron*, 2008, **27**(12), 2710; (b) J. Zhang, Y. Gong, X. Zheng, M. Yang and J. Cui, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**(2), 441; (c) M. R. C. Couri, M. Vieira de Almeida, A. P. S. Fontes, S. D'Arc, J. Chaves, T. Eloi, R. J. Alves, E. C. Pereira-Maia and A. Garnier-Suillerot, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006, 1868; (d) T. Sabo, V. M. Vesna, G. N. Kaluderovic, T. P. Stanojkovic, G. A. Bogdanovic and Z. D. Juranic, *Inorg. Chim. Acta*, 2005, **358**(7), 2239; (e) G. N. Kaluderovic, V. M. Dinovic, Z. D. Juranic, T. P. Stanojkovic and T. J. Sabo, *J. Inorg. Biochem.*, 2005, **99**(2), 488; (f) J. Kasparkova, O. Novakova, V. Marini, V. Najajreh, D. Gibson, D. J.-M. Perez and V. Brabec, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**(48), 47516; (g) M. S. Robillard, B. A. J. Jansen, M. Lochner, H. Geneste, Y. Li, J. Brouwer, M. Hesse and J. Reedijk, *Helv. Chim. Acta*, 2001, **84**(10), 3023; (h) T. Okada, I. M. El-Mehasseb, M. Kodaka, T. Tomohiro, K. Okamoto and H. Okuno, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**(26), 4661; (i) I. M. El-Mehasseb, M. Kodaka, T. Okada, T. Tomohiro, K.-I. Okamoto and H. Okuno, *J. Inorg. Biochem.*, 2001, **84**(1–2), 157; (j) G. Zhao, H. Lin, P. Yu, H. Sun, S. Zhu and Y. Chen, *Chem. Biol. Interact.*, 1998, **116**(1–2), 1929.
- 21 (a) S. A. De Pascali, D. Migoni, P. Papadia, A. Romano, S. Marsigliante, A. Pellissier, S. Chardon-Noblat, A. Ciccarese and F. P. Fanizzi, *Dalton Trans.*, 2008, 5911; (b) T. Kapp, M. Krueger, I. Ott, S. Steiner, P. Schumacher, D. Nachbaur, G. Gastl, R. Gust and B. Kircher, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**(4), 713; (c) R. Lindner, G. N. Kaluderovic, R. Paschke, C. Wagner and D. Steinborn, *Polyhedron*, 2008, **27**(3), 914; (d) S. Komeda and M. Chikuma, *Metal compounds in Cancer Chemotherapy*, J. M. Pérez, M. A. Fuertes, C. Alonso Eds, 2005, 219; (e) T. Kapp, A. Dullin and R. Gust, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**(3), 1182; (f) H.-L. Chan, D.-L. Ma, M. Yang and C.-M. Che, *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.*, 2003, **8**(7), 761; (g) N. Farrell, Y. Qu and J. Roberts, *Top. Biol. Inorg. Chem.*, 1999, **1**, 99; (h) Y. Dohta, C. S. Browning, M. Kodaka, T. Okada, K.-I. Okamoto, R. Natale, C. Yip, D. Farrar and H. Okuno, *Inorg. Chim. Acta*, 1997, **263**(1–2), 69; (i) Y. Qu, H. Rauter, A. P. Soares Fontes, R. Bandarage, L. R. Kelland and N. Farrell, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**(16), 3189.
- 22 (a) G. Quiroga and C. Navarro Ranninger, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**(1–2), 119; (b) A. I. Matesanz and P. Souza, *J. Inorg. Biochem.*, 2007, **101**(10), 1354; (c) U. Bierbach, T. W. Hambley and N. Farrell, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**(4), 708; (d) E. T. Martins, H. Baruah, J. Kramarczyk, G. Saluta, C. S. Day, G. L. Kucera and U. Bierbach, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 4492.
- 23 (a) S. Yano and Y. Mikata, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 2002, **75**, 2097 (review) and references cited; (b) M. V. De Almeida, E. T. Cesar, A. P. S. Fontes and E. Felicio, *J. Carbohydr. Chem.*, 2000, **19**, 323.
- 24 M. J. Cleare and P. C. Hyde, *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel Ed., Marcel Dekker New York, 1980, **Vol. 11**, 2.
- 25 D. S. Gill, *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, M. P. Hacker, E. B. Douple and I. H. Krakoff Eds, Nijhoff Boston, 1984, 267.
- 26 (a) L. Hui-Xiang, L. Zhi-Ling, D. Gui-Lin, B. Quiong-Si and Y. Ru-Qin, *China Sect. (B)*, 1993, 1216; (b) E. E. Kriss, I. I. Volchenskova and L. I. Suarin, *Koord. Khim.*, 1990, **16**, 11; (c) N. Farrell, *Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents*, B. R. James and R. Ugo, Eds *Catalysis by Metal Complexes*, Vol 11, Reidel/Kluwer Dordrecht 1989, 46; (d) C. Chamy and I. Cerneti, I. EP N° 69659, 12 Jan. 1983; (e) S. Kirschner, A. Maurer and C. Dragulescu, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1977, **7**, 190; (f) N. M. Moussa, A. Laham, M. S. El-Ezaby, N. A. Al-Salem, M. E. Abu-Zeid, G. S. Mahmond, A. Kabiraty and S. Mazrooei, *J. Inorg. Biochem.*, 1982, **17**, 185; (g) R. Navarro, J. Garcia, E. P. Urriolabeitia, C. Cativiela and M. D. Diaz-de-Villegas, *J. Organomet. Chem.*, 1995, **490**, 35; (h) A. M. Nijasure, V. N. Joshi and A. D. Sawant, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **73**, 109; (i) M. Garnett, US Patent N° 5 463 093, 31 Oct. 1995; (j) M. Garnett, US Patent N° 5 679 697, 21 Oct. 1997; (k) K. H. Puthraya, T. S. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar and M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.*, 1985, **25**(3), 207; (l) K. H. Puthraya, T. Srivastava, A. J. Amonkar, M. K. Adwankar and M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.*, 1986, **26**(1), 45; (m) R. Mital, T. S. Srivastava, H. K. Parekh and M. P. Chitnis, *J. Inorg. Biochem.*, 1991, **41**(2), 93.
- 27 C. Thorey, S. Bouquillon, A. Héliami, F. Hénin and J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, **13**, 2151.
- 28 (a) S. Bouquillon, A. du Moulinet d'Hardemare, M. T. Averbuch-Pouchot, F. Hénin, J. Muzart and A. Durif, *Acta. Cryst.*, 1999, **C55**, 2028; (b) S. Bouquillon, S. Humbel, U. Létinois-Halbes, F. Hénin and J. Muzart, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **687**, 377.
- 29 *Gaussian 09*, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J.

- Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 30 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785.
 - 31 B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll and H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.*, 1989, **157**, 200.
 - 32 S. H. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 1980, **58**, 1200.
 - 33 D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
 - 34 P. J. Hay and W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 270.
 - 35 W. R. Wadt and P. J. Hay, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 284.
 - 36 P. J. Hay and W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 299.
 - 37 T. H. Dunning and P. J. Hay, in *Modern Theoretical Chemistry*, H. F., III Schaefer, Ed.; Plenum: New York, 1976, 1-28.
 - 38 F. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117.
 - 39 M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 2002, **117**, 43.
 - 40 R. Cammi, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 5631.
 - 41 See reference 28 and references cited therein. G. M. Kapteijn, P. J. Baesjou, P. L. Alsters, D. M. Grove, W. J. J. Smeets, H. Kooijman, A. L. Spek and G. van Koten, *Chem. Ber.*, 1997, **35**, 130.
 - 42 W. L. Duax, C. M. Weeks and D. C. Rohrer, *Topics in stereochemistry*, 1976, **9**, 271.
 - 43 A. Spek, *PLATON*, Molecular Geometry Program University of Utrecht, The Netherlands 1998.
 - 44 (a) J. D. Roberts, J. Peroutka, G. Beggiolin, C. Manzotti, L. Piazzoni and N. Farrell, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **7**, 47; (b) L. Pendyala and P. J. Creaven, *Cancer Res.*, 1993, **53**, 5970.
 - 45 G. M. Sheldrick, *SHELXL-97*, Program for refinement of crystal structures, University of Göttingen, Germany, 1997; G. M. Sheldrick, *SHELXS-97*, Program for solution of crystal structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
 - 46 T. Mosmann, *J. Immunol. Meth.*, 1983, **65**, 55.



Association Bernard Gregory
www.abg.asso.fr



*Valorisation des compétences des docteurs
« un nouveau chapitre de thèse »[®]*

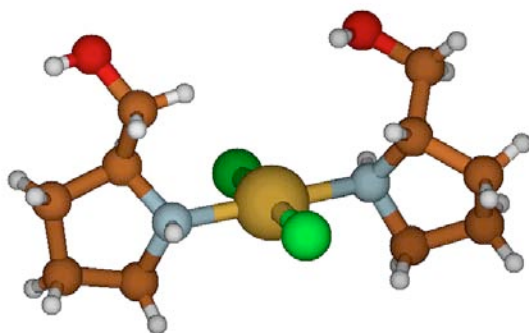
Fabien Accadbled

Ecole doctorale : Sciences, Technologies, Santé (ED 358)

Université de Reims Champagne-Ardenne

Nom du “mentor” : Viviane Reboud

Chimie de composés anticancéreux



Date de présentation orale du « NCT » : 21 juin 2010

Sujet académique de la thèse : Nouvelles approches en thérapie anticancéreuse via des complexes du palladium et du platine

Nom du directeur de thèse : Sandrine Bouquillon

Date probable de soutenance de la thèse : fin 2010

Sommaire :

Cadre général et enjeux de ma thèse	3
Déroulement, gestion et coût estimé de mon projet	4
Compétences, savoir-faire, qualités professionnelles et personnelles	6
Résultats, impact de ma thèse	9
Identification de pistes professionnelles	9

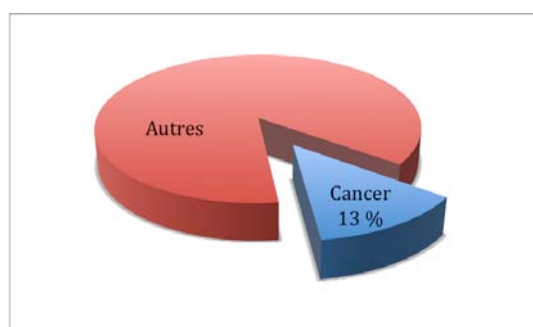
Le but de cet exercice, encadré par l'école doctorale et l'Association Bernard Grégory, était de faire un travail sur soi ainsi que sur les compétences et les qualités acquises ou renforcées pendant la thèse. Ainsi, grâce à ces réflexions, chaque doctorant peut se préparer à une rencontre avec un employeur extérieur. Le Nouveau Chapitre de Thèse a été mis en place en 2000 et devrait permettre, je l'espère, d'ici quelques années de faire évoluer les a priori de certains professionnels vis-à-vis du doctorat. En effet, même si cela change lentement, le doctorat n'est pas reconnu à sa juste valeur comme il l'est à l'étranger.

Pour qu'un employeur change d'avis sur le docteur, il faut qu'il en embauche ; pour qu'il embauche, il faut lui montrer dès l'entretien de recrutement qu'il ne sera pas déçu.

Nous en sommes capables, la rédaction de ce document est faite pour en prendre conscience et le prouver aux recruteurs.

Problématique actuelle

Le cancer est l'une des principales causes de mort dans le monde. En 2007, 7,9 millions de personnes sont décédées du cancer, soit 13 % du nombre total de morts. Si la progression continue, ce chiffre passera à 12 millions d'ici à 2030. L'ensemble de la planète mobilise donc des moyens financiers et humains considérables pour lutter contre cette maladie.

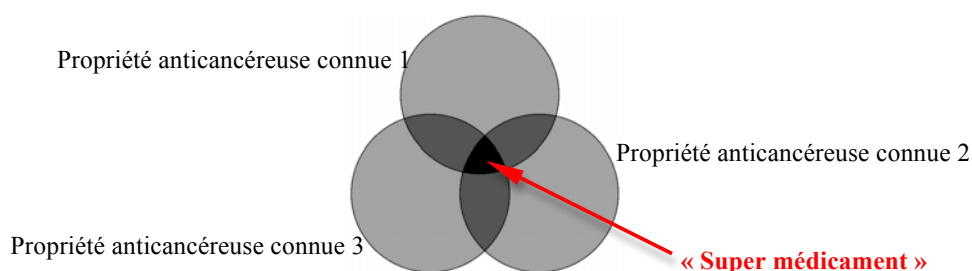


Pourquoi cette lutte est-elle si compliquée ?

Il existe aujourd'hui une multitude de cancers différents (cancer du foie, du colon, du sein, des poumons ou bien encore des leucémies). On n'essaie donc pas de traiter le cancer mais les cancers. C'est pour cette raison qu'il est si difficile de soigner cette maladie. De plus, les médicaments utilisés aujourd'hui ne ciblent pas que les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines. Ceci a donc pour effet d'entraîner des effets secondaires importants.

Mon projet face à cette problématique

Le but du projet est d'obtenir de nouveaux traitements anticancéreux, à partir de composés dérivés de produits naturels (dont des agro-ressources). Nous espérons obtenir des composés plus efficaces que les médicaments actuels et avec moins d'effets secondaires. Pour cela, nous essayons de regrouper sur une seule molécule plusieurs propriétés anticancéreuses potentielles. Cela devrait permettre une meilleure activité et une réduction des quantités administrées aux patients ainsi que des effets secondaires.



Six équipes (avec la nôtre) sont impliquées dans ce projet. Les tâches de chacune de ces équipes sont différentes et vont de la synthèse de précurseur ou de molécules finales, à l'analyse structurale ou biologique des produits obtenus.

Parmi les différentes approches de lutte contre le cancer, nous nous situons plus dans une méthode de screening raisonné : nous produisons une palette de composés afin de voir quels paramètres donnent la meilleure activité.

Grâce à ces résultats, il sera alors possible de créer une deuxième palette (plus efficace) dans le but d'obtenir finalement un ou plusieurs médicaments.

Ce projet et moi

J'ai obtenu mon Bac série S et j'ai intégré par la suite l'université. Je voulais, en choisissant ce parcours, ne pas me fermer de portes et acquérir davantage de connaissances notamment dans le domaine de la chimie. C'est à la faveur de deux stages en entreprise (en licence et en première année de Master) que j'ai pris conscience de mon vif intérêt pour la recherche et pour le monde du travail. Je me suis donc inscrit en Master 2 Recherche, après quoi j'ai intégré le laboratoire du Professeur Sandrine Bouquillon à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (ICMR) pour y effectuer mon doctorat.

J'ai choisi de candidater sur ce poste en raison du caractère pluridisciplinaire et original du sujet et de son importance dans la société actuelle.

Pendant ma thèse, j'ai tenté de synthétiser des médicaments anticancéreux potentiels. Le projet étant nouveau, nous avons envisagé la synthèse de plusieurs types de molécules, ce qui permettra, à l'issue de ma thèse, de donner aux futurs chercheurs concernés les « clés » de l'activité anticancéreuse de ce type de molécules.

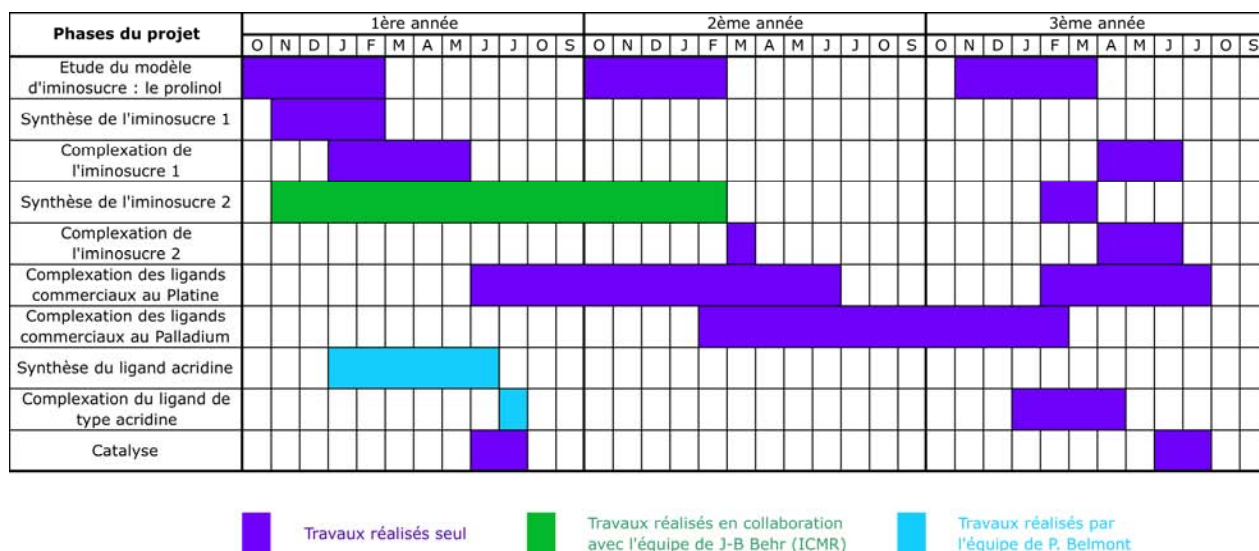
Déroulement, gestion et coût estimé de mon projet

Organisation et conduite du projet

Mon travail de recherche a été élaboré au départ de manière à effectuer dans le même temps un travail de recherche pure (mise au point) et un travail de production (synthèse). Après une courte période de recherche bibliographique afin de faire le point sur l'état des recherches sur mon sujet, nous avons très vite réalisé que tout était à faire. Mon objectif principal était donc d'effectuer un balayage large des complexes de palladium et de platine avec des aminoalcools afin d'orienter les futures recherches.

Les risques d'échecs étaient plutôt calculés puisqu'un résultat avait déjà été obtenu il y a quelques années au laboratoire. De plus, dans le cas d'un échec éventuel, les différents complexes synthétisés ont été testés en catalyse (seconde voie possible de valorisation de mes composés).

Mes recherches se sont déroulées comme décrit sur l'échéancier ci-dessous que j'ai fait en sorte d'adapter toutes les quatre semaines environ, fréquence de mes réunions avec mon encadrant.



Je travaillais souvent en collaboration avec d'autres équipes et nous avons également collaboré, ponctuellement, avec des équipes spécialisées dans des domaines bien précis comme les analyses biologiques à l'Institut Curie ou bien encore l'analyse structurale par DRX à l'Université de Louvain-la-Neuve en Belgique.

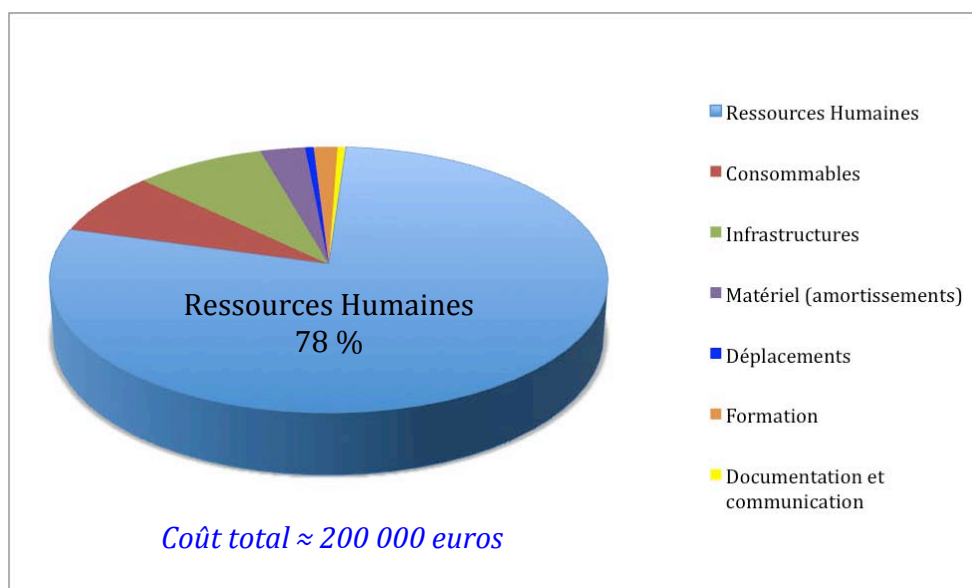
Durant toute cette étude, nous n'avons jamais eu à abandonner aucun axe du projet car les problèmes rencontrés pouvaient toujours être contournés ou résolus. Nous avons dû en revanche modifier notre façon de travailler par rapport à la chimie organique classique puisque, les techniques utilisées normalement pour décrire les produits (une fois synthétisés) sont devenues pour nous des techniques d'observation de nos réactions. C'était plutôt inhabituel pour moi mais très formateur. Concernant l'axe de recherche sur le platine, nous avons dû faire face successivement à trois problèmes de taille. En effet, nous voulions tout standardiser mais chaque réaction était différente des autres, ce qui nous a contraints à reprendre le problème à la base. Ensuite, nous voulions utiliser une voie classique puis travailler sur les méthodes de purification. Après de nombreux essais, nous avons aussi dû abandonner cette voie pour nous diriger vers une synthèse moins évidente mais permettant une purification beaucoup plus simple. Enfin nous avons caractérisé nos composés par Diffraction des Rayons X comme réel outil et non comme donnée supplémentaire.

Les réunions de travail toutes les 4 semaines environ permettaient de fixer des objectifs et de voir si ceux-ci étaient atteints. Nous pouvions alors réorienter ou insister sur une phase ou une autre du projet (en tenant compte également des collaborations).

Coût du projet

ESTIMATION DU COUT CONSOLIDE DE LA THESE							
	Montants en euros TTC						
	Nature de la dépense	Détails		Coûts totaux			
				Nombre d'unités	Coût unitaire moyen	Quote-part utilisation	Total
1	Ressources Humaines	Salaire brut	Charges				
1.1	Doctorant	1682	561	36	2243	1	80736
1.2	Encadrant 1	3550	1183	36	4733	0,25	42600
1.3	Prime Encadrement			3	5000	1	15000
1.4	Encadrant 2	2332	777	25	3109	0,15	11660
1.5	Personnel technique (1)	1600	533	36	2133	0,02	1536
1.6	Personnel technique (2)	1800	600	36	2400	0,01	864
1.7	Personnel technique (3)	2250	750	36	3000	0,04	4320
1.8	Sous-traitance (Tests bio et DRX)			1	4000	0,2	800
	Sous-total Ressources Humaines						157516
2	Consommables	Désignation					
2.1	Fournitures expérimentales	Produits chimiques		3	1750	1	5250
2.2		Petit matériel		3	2000	0,4	2400
2.3	Solvants			3	2500	0,4	3000
2.4	Gaz et RMN			3	38300	0,04	4596
2.5	Fournitures de bureau			3	12400	0,009	335
	Sous-total Consommables						15581
3	Infrastructures						
3.1	Secrétariat			3	130000	0,009	3510
3.2	Loyers, entretien, gardiennage, élec., eau, chauff.	132€/m ² /an (HT) avec 70m ²		3	11051	0,4	13261
3.3	Hygiène et Sécurité			3	8000	0,009	216
	Sous-total Infrastructures						16987
4	Matériel (amortissements)	Taux d'amort. (annuel)	Part d'utilisation				
4.1	RMN	0,05	0,08	36	300000	0,0003	3600
4.2	Polarimètre	0,10	0,08	36	12000	0,0007	288
4.3	Poste multisynthèse	0,20	0,25	36	4000	0,0042	600
4.4	Ordinateur de bureau et imprimante	0,33	0,30	36	1500	0,0083	446
4.5	Pompe évaporateur rotatif	0,20	0,40	36	4000	0,0067	960
	Sous-total Matériel						5894
5	Déplacements	Transport	Inscrip. + héberg.				
5.1	Missions en France (Anal. Bio. à l'Institut Curie)	300	0	1	300	1	300
5.2	Congrès en France 1 : Glucidoc 2008	125	44	1	169	1	169
5.3	Congrès en France 2 : JJC de la SCT 2008	25	60	1	85	1	85
5.4	Congrès en France 3 : JCC 2009	30	0	1	30	1	30
5.5	Congrès en France 4 : GECOM CONCOORD 2009	400	105	1	505	1	505
	Sous-total Déplacements						1089
6	Formation	Désignation					
6.1	Formations	NCT		1	750	1	750
6.2		Doctoriales		1	835	1	835
6.3		TOEIC		1	135	1	135
6.4		Management des Hommes		1	250	1	250
6.5	Autres frais	Inscription à l'Université		3	380	1	1140
	Sous-total Formation						3110
7	Documentation et communication						
7.1	Affranchissements, Internet, téléphone			3	500	0,2	300
7.2	Communication, impressions			3	150	1	450
7.3	Documentation (périodiques, livres, bases de données, bibliothèque)			3	5600	0,02	336
	Sous-total Documentation et communication						1086
8	Charges financières (intérêts et emprunts)						
	Sous-total Charges financières						0
9	Charges exceptionnelles						
	Sous-total Charges exceptionnelles						0
10	TOTAL						201263

La répartition des coûts de la thèse se fait donc de la manière suivante :



Compétences, savoir-faire, qualités professionnelles et personnelles

Compétences techniques

Pendant le déroulement de mon projet de thèse, j'ai découvert et acquis de nombreuses compétences techniques, tant au niveau appareillage qu'au niveau manipulation. Je maîtrise désormais :

- le travail sous **atmosphère inerte**
 - > manipulation d'une rampe à vide
 - > tubes de Schlenk
- les techniques de **purification**
 - > recristallisation
 - > extraction
 - > distillation
 - > chromatographie (gel de silice, plaques préparatives, résines échangeuses d'ions...)
- les techniques d'**analyse** et de **caractérisation**
 - > RMN
 - > IR
 - > Masse
 - > Microanalyse
 - > Polarimétrie
- les **logiciels spécifiques** (MestReC, Win-NMR, iNMR, ChemDraw, SciFinder Scholar, Mercury, Molden, Avogadro)

J'ai également renforcé des compétences techniques non spécialisées :

- Maîtrise de la **langue anglaise** (820 au TOEIC)
- Maîtrise des **outils informatiques**
 - > suite Office (Word, Excel et Power Point)
 - > création et gestion de sites internet
 - > travail sur différentes plateformes : Windows, Mac et Linux

Compétences méthodologiques

Lors de certaines réunions, les avis étaient parfois divergents entre mes encadrants et moi. En effet, eux avaient « l'expérience » et une vision théorique des choses. Je n'avais pour moi (avant d'acquérir à mon tour « l'expérience ») que la rigueur et l'exactitude de mes résultats. J'ai donc renforcé deux qualités complémentaires : l'**ouverture d'esprit** et la **force de caractère** afin d'entendre leurs opinions mais également parfois d'imposer mon point de vue.

Au sein même de mon projet de thèse, j'ai eu à travailler sur plusieurs axes. De plus, sur l'ensemble de ces axes, de nombreuses personnes étaient impliquées. J'ai donc appris à mener les différentes parties de mon projet en parallèle ou à la suite et cela, en fonction de l'emploi du temps des autres collaborateurs. Cela a donc renforcé mon **sens de l'organisation** et ma capacité en termes de **gestion du temps et des priorités**.

Il y a quelques années, quand je travaillais comme animateur en centre de vacances, on m'a proposé de devenir directeur adjoint. Cette décision à l'époque fut principalement motivée par ma faculté à **prendre du recul**. J'ai pu mettre à profit et renforcer cette capacité de manière à remettre en cause mon travail ainsi que les éléments extérieurs. J'ai pu, par exemple, réorienter les recherches suite à un problème de pureté de produit de départ, et ainsi gagner des semaines de travail inutile.

Enfin j'aimerais parler d'une expérience particulière : En cours de thèse, trois autres doctorants et moi avons pris l'initiative d'**organiser un congrès** sur les « sucres », le Glucidoc. Cela a représenté environ un an et demi de travail en parallèle de la thèse avec un budget d'environ 35000 euros. J'ai appris, dans ce projet « hors thèse », à **gérer un échéancier**, **manager une petite équipe** et **déléguer**. Ce dernier point a vraiment été le plus difficile pour moi car j'aurais tendance à vouloir tout contrôler.

Qualités personnelles

Je suis d'un naturel **curieux**, j'ai dû apprendre pendant ma thèse à utiliser cette curiosité à bon escient afin de garder cet esprit ouvert utile à tout chercheur sans se laisser disperser. La veille bibliographique a renforcé chez moi cette qualité puisqu'il fallait savoir en temps réel ce qui se faisait dans mon domaine de recherche et en chimie d'une manière générale.

Une grande **adaptabilité** de départ m'a bien servi tant pour mon travail de recherche qu'au niveau des relations humaines. En effet les personnes rencontrées avaient leur propre personnalité et leur méthode de travail. J'ai donc fait en sorte de m'adapter à chacun et à chaque situation pour que la confiance et le respect s'installent rapidement. J'ai également géré quelques conflits au sein de mon groupe de façon efficace grâce à mon **sens de l'équipe** et ma **sociabilité** qui m'ont permis de toujours bien m'entendre avec eux.

J'ai été amené à présenter mes travaux, à plusieurs reprises, à l'oral comme à l'écrit (réunions, bilans, rapports, échanges de mails, conférences, séminaires...). Grâce à quoi j'ai pu très largement renforcer ma **capacité à communiquer**. J'ai également appris à adapter mon discours aux personnes intéressées de manière à être compris de tous (initiés ou non). Ce côté **pédagogue** a été renforcé par l'encadrement d'un stagiaire lors de ma dernière année de thèse.

Résultats, impacts de ma thèse

Ce que la thèse a apporté au laboratoire

Nous avons développé la synthèse d'un nouveau type d'agent anticancéreux et émis des pistes pour l'obtention de composés encore plus actifs. Le laboratoire grâce aux publications s'est donc fait connaître et a montré qu'il avait toute sa place dans la recherche et la lutte contre le cancer.

L'équipe a également étendu ses connaissances dans le domaine de la chimie du palladium et du platine, et a contribué à la valorisation potentielle des agro-ressources.

Enfin, ce projet de recherche a permis au laboratoire de créer et renforcer des collaborations nationales et internationales avec par exemple l'Institut Curie ou bien des laboratoires belge, espagnol et italien. Cela pourrait permettre de faire des thèses en co-direction avec d'autres pays et ainsi d'offrir la possibilité aux futurs doctorants de passer un ou deux ans à l'étranger.

Ce que la thèse m'a apporté

Sur le plan personnel, la thèse m'a apporté une meilleure assurance ainsi qu'une envie d'en apprendre encore plus, de me surpasser, d'aller plus loin avec une nouvelle équipe.

D'un point de vue professionnel, j'ai bien évidemment acquis de grandes compétences techniques, mais j'ai aussi, et surtout, énormément appris sur la gestion de projet avec tout ce que cela sous-entend : investissement technique, humain et financier sur une durée bien définie. La thèse m'a également permis de développer un réseau de connaissances important (laboratoire, collègues, ABG, Glucidoc, Ecole Doctorale) dont certaines personnes m'épaulent déjà dans ma recherche d'emploi.

Identification de pistes professionnelles

Grâce au caractère pluridisciplinaire de ma thèse et à mon réseau professionnel, je me sens prêt à rejoindre une équipe dans le secteur **recherche et développement** de produits réellement innovants. Mon regard « jeune » contribuera à une réelle originalité et créativité dans la conception de nouvelles molécules ainsi que dans la manière d'accéder à ces molécules.

Je me suis formé au management de projet et humain lors de ma thèse et lors de la préparation et du déroulement du Glucidoc 2009. Ainsi, je pense être capable d'intégrer des **postes de responsabilité**, par exemple à la tête d'une équipe de recherche en chimie organique pour mener à bien des projets de synthèse ou de valorisation.

Enfin, j'étudie également la possibilité de rejoindre de très petites entreprises spécialisées dans la chimie organique. En effet, dans ces structures, on se doit d'être polyvalent et réactifs. On doit autant "savoir faire" que "donner à faire". Je suis donc quelqu'un en qui on peut avoir confiance pour ce type de mission de part mes compétences techniques, ma motivation et ma capacité d'adaptation.

Je dois prochainement contacter plusieurs entreprises qui entrent dans ces profils, comme :

- Le CVG à Dury (80) qui innove à partir du végétal et sont au service d'autres entreprises.
- ARD à Pomacle (51) qui valorise les agro-ressources et crée de nouveaux produits.
- Innov'Orga à Reims (51) qui développe des produits originaux pour l'industrie.
- Distram à Troyes (10) spécialisée dans les mesures techniques dans de nombreux domaines.



Fabien ACCADBLED

28 ans (06.06.1982 à Reims)
Nationalité française
Célibataire
Véhicule personnel

6 rue Dorigny
51100 Reims
Tel : 06 77 81 58 71
@ : fabien_accadbled@hotmail.com

Doctorant en chimie organique

Organisation ; mise en place ; management ; défis ; planification

FORMATION

Depuis **Doctorat de chimie organique (3^{ème} année)**
2007 *Titre : Nouvelles approches en thérapie anticancéreuse via des complexes du palladium et du platine, ICMR - UMR 6229 - Reims*

2007 **Master de Chimie Organique**, spécialité : BCS (Biologie-Chimie-Santé).
UMR 6519 - Reims

2005 **Licence de Chimie**, Spécialité chimie organique
UMR 6519 - Reims

Formateur BAFA (Brevet d'Aptitude aux Fonctions d'Animateur)
AFPS (Attestation de Formations aux Premiers Secours)

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

Depuis **Doctorat en chimie organique** à l'Université de Reims Champagne-Ardenne
2007 *Mission : Nouvelles approches en thérapie anticancéreuse via des complexes du palladium et du platine*

2006 **Stage de 6 mois en Master 1** chez « Rohm et Haas » à Chauny (02).
Mission : Mise au point d'une méthode de dosage des ions mercure dans les résines échangeuses d'ions de l'entreprise

2005 **Stage de 2 mois en Licence** chez ERPI (Etudes et Recherches en Protection Incendie) à Reims
Mission : Etude de la possibilité de mesurer le foisonnement d'une mousse à partir de sa conductivité

Organisation d'un congrès à caractère scientifique en octobre 2009 (<http://glucidoc.2009.free.fr>)

Emplois saisonniers pendant 8 ans en tant qu'animateur puis **directeur adjoint** de colonies de vacances

COMPETENCES

Synthèse Synthèse organique et inorganique, **manipulation sous atmosphère inerte** (rampe à vide, tube de Schlenk)

Analyse RMN, MS, GC, GC-MS, IR, UV-visible

Informatique Maîtrise de **logiciels techniques** (MestReC, Win-NMR, iNMR, ChemDraw, SciFinder Scholar, Mercury, Molden, Avogadro) et **bureautiques**
Utilisation des plateformes **Windows, Mac et Linux**
Conception et création de **sites internet**

Langue Français : langue maternelle
Anglais : TOEIC à 820

Management Président de l'association « Glucidoc » qui organise des congrès pluridisciplinaires orientés vers la chimie des glucides. Organisation de l'édition 2009

ACTIVITES DIVERSES

Photographie noir et blanc
Dix ans de compétitions en canoë-kayak
Marathonien