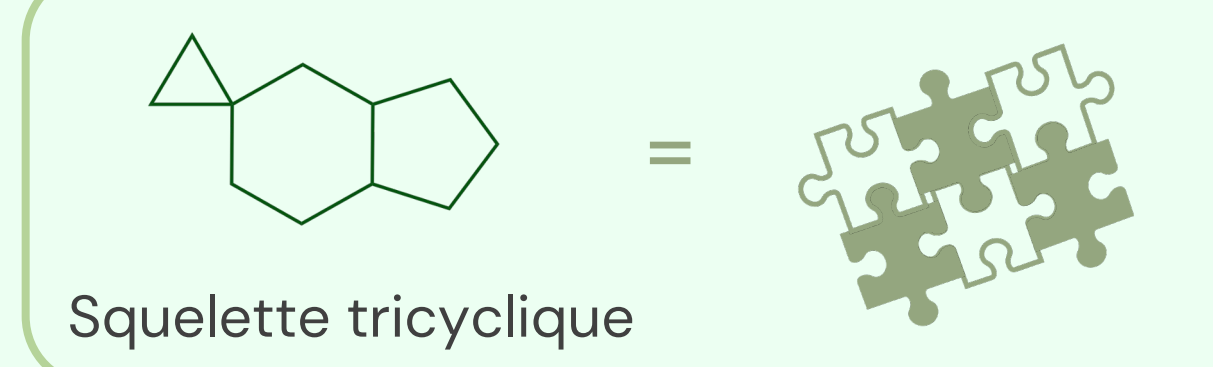
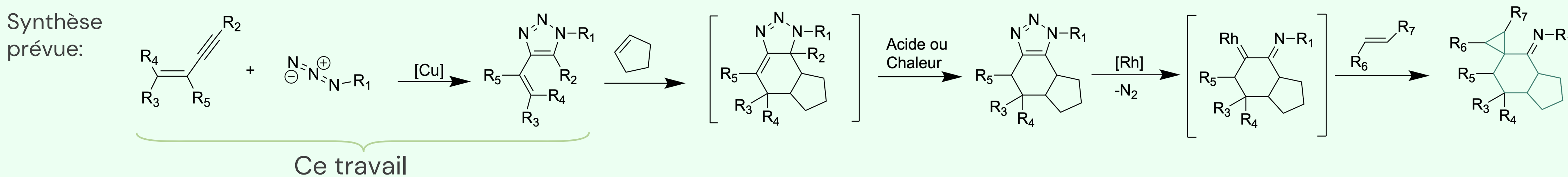
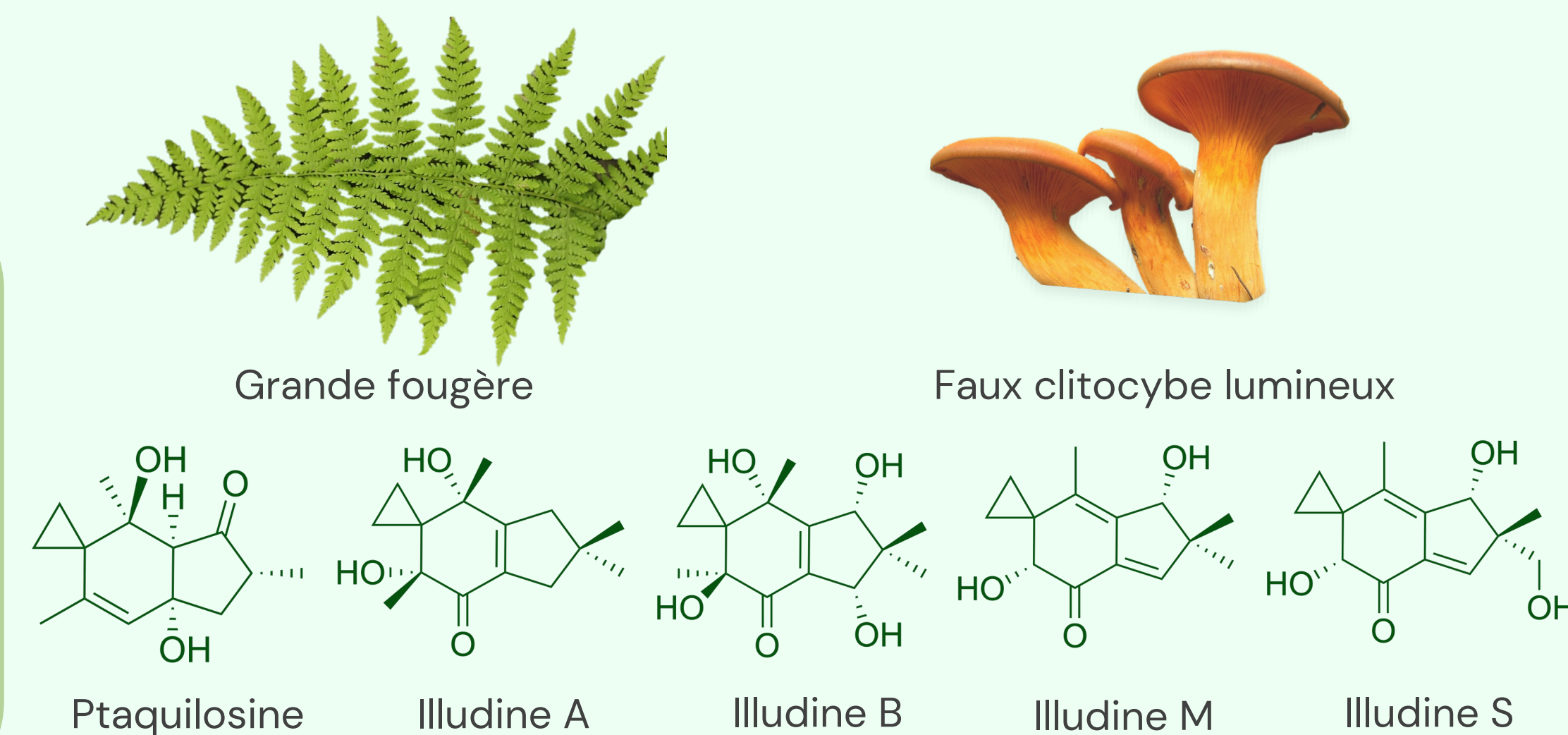


## 1 INTRODUCTION

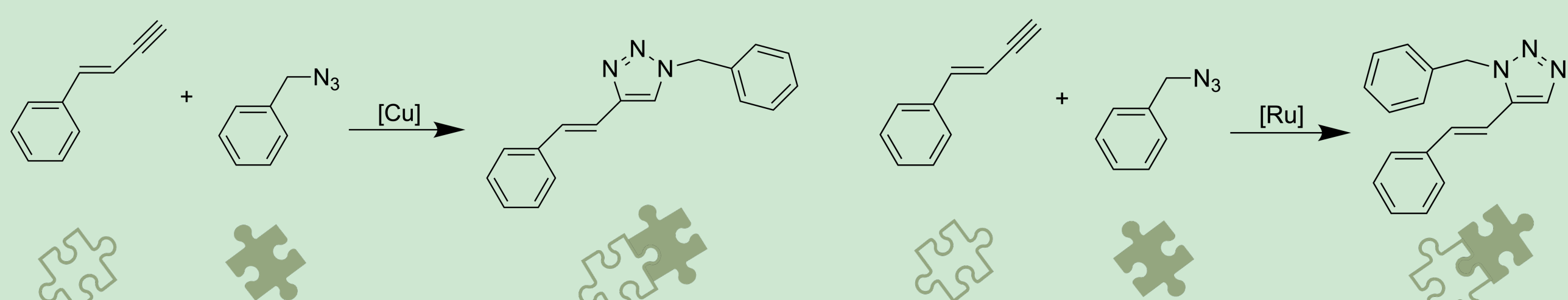
La **ptaquiloside** et les **illudines** font partie de la famille des **illudanes**. Cette famille est naturellement présente dans certaines plantes et certains champignons comme la **grande fougère** et le **faux clitocybe lumineux**<sup>1,2</sup>. Ces composés sont **toxiques** pour les humains et les animaux<sup>1,3</sup>. Les humains peuvent y être exposés par une consommation directe (par une mauvaise préparation de têtes de violon ou par ingestion involontaire du champignon) ou indirecte en consommant du lait de bétail ayant ingéré des fougères<sup>3</sup>. Certains illudanes montrent aussi des activités **antibactériennes** et **antitumorales**<sup>4</sup>. Cependant, la recherche sur les propriétés toxicologiques et thérapeutiques est restreinte par leur accès limité<sup>5</sup> en raison de l'extraction difficile et des voies de synthèse existantes inefficaces<sup>4</sup>.

Par conséquent, il est nécessaire de développer une voie de synthèse efficace du **squelette tricyclique** commun des illudanes. Cette recherche se concentre sur la première de trois grandes étapes vers la construction du squelette. Cette étape initiale implique une cycloaddition **azoture-alcyne** (un type de chimie Click) utilisant un **vinyl-alcyne**, une réaction ayant reçu beaucoup moins d'attention dans la littérature par rapport aux réactions impliquant des aryl-alcyne. Une fois la synthèse chimique des illudanes complétée, il sera possible d'accéder plus facilement aux molécules afin de mener toutes les recherches nécessaires.



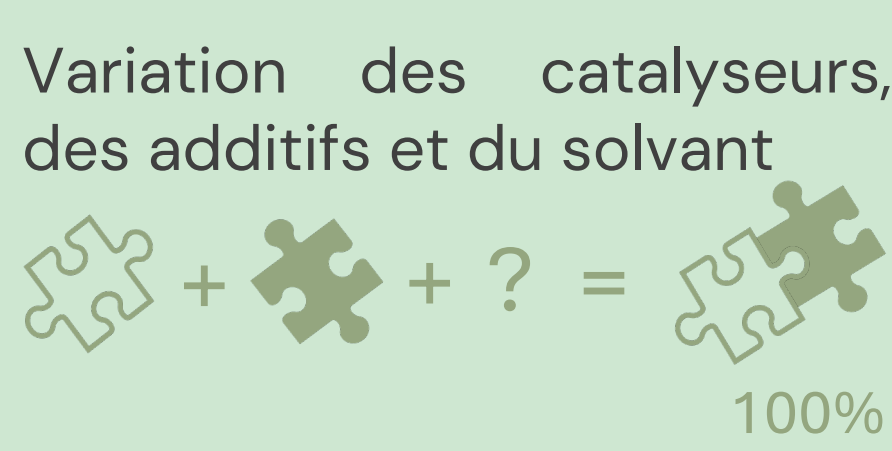
## 2 MÉTHODOLOGIE

(1) Tester la réaction avec les deux catalyseurs (Cu et Ru)



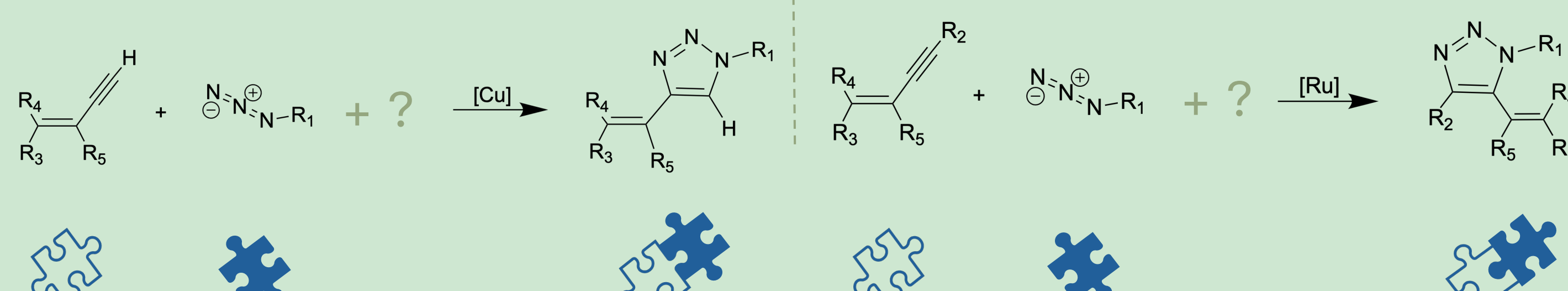
Objectif: Vérifier si la réaction fonctionne et caractériser les produits pour les reconnaître par la suite

(2) Optimiser les conditions de réaction sur les modèles



Objectif: Obtenir le meilleur rendement possible avec les molécules modèles

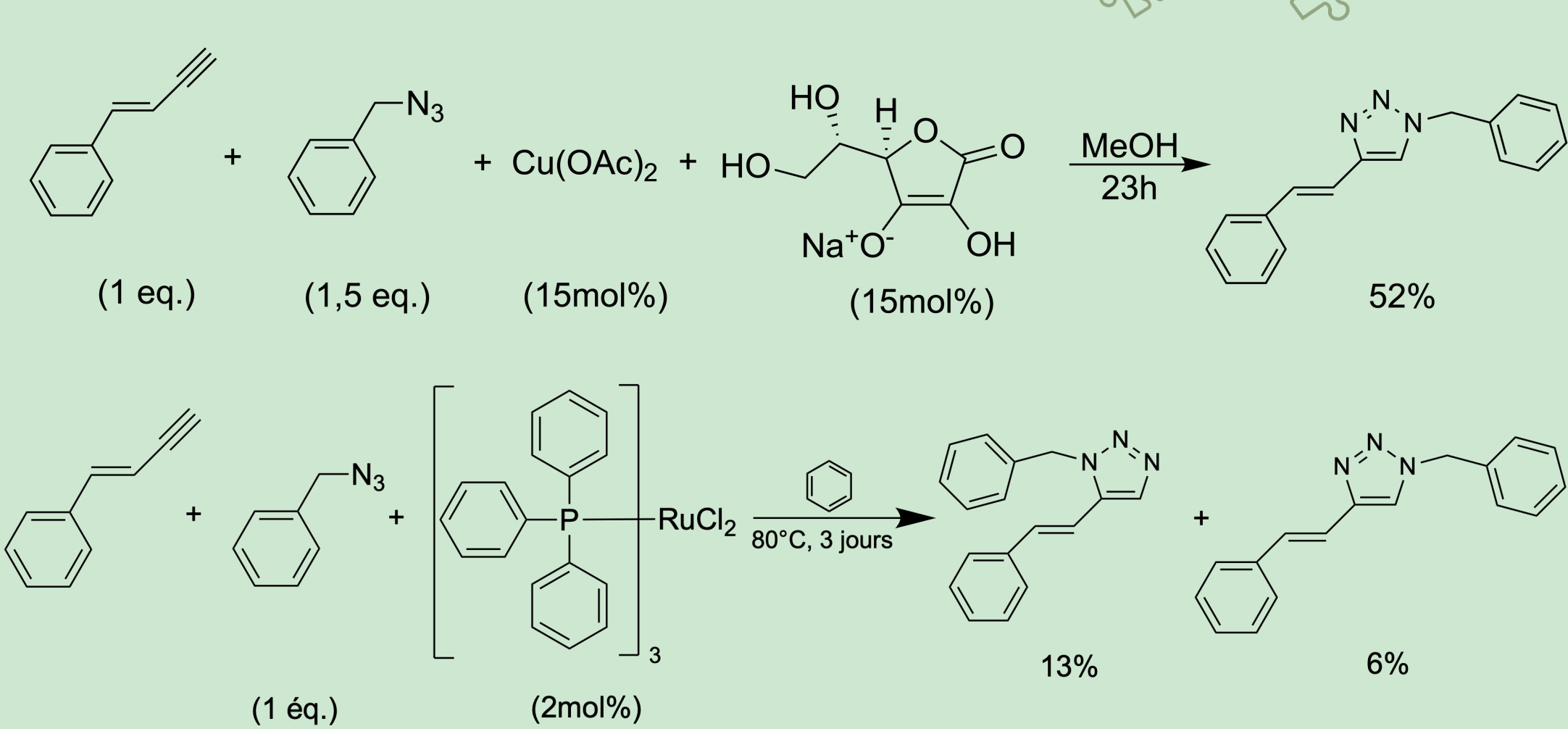
(3) Évaluer l'étendue de la méthode à l'aide d'autres molécules modèles



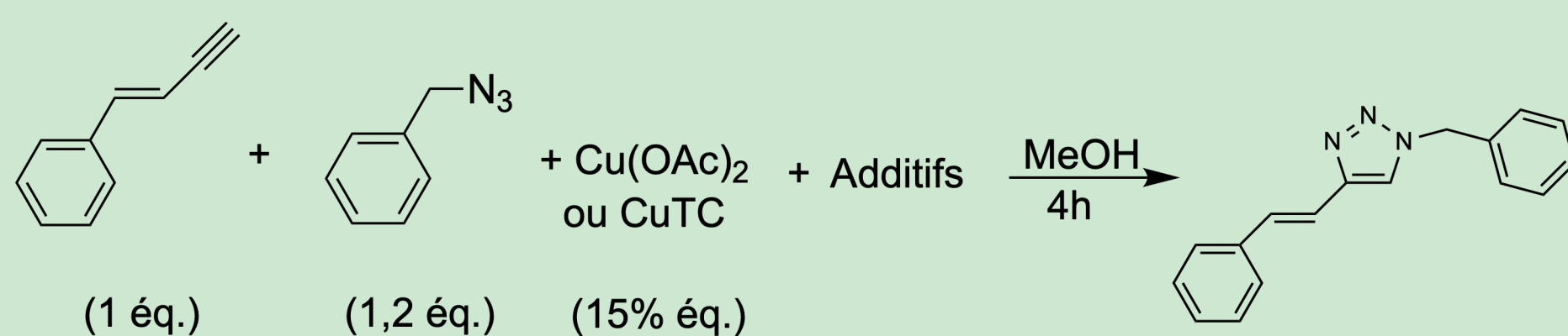
Objectif: Utiliser la méthode trouvée en (2) sur d'autres vinyl-alcyne pour évaluer son efficacité globale

## 3 RÉSULTATS

(1) Premières cycloadditions

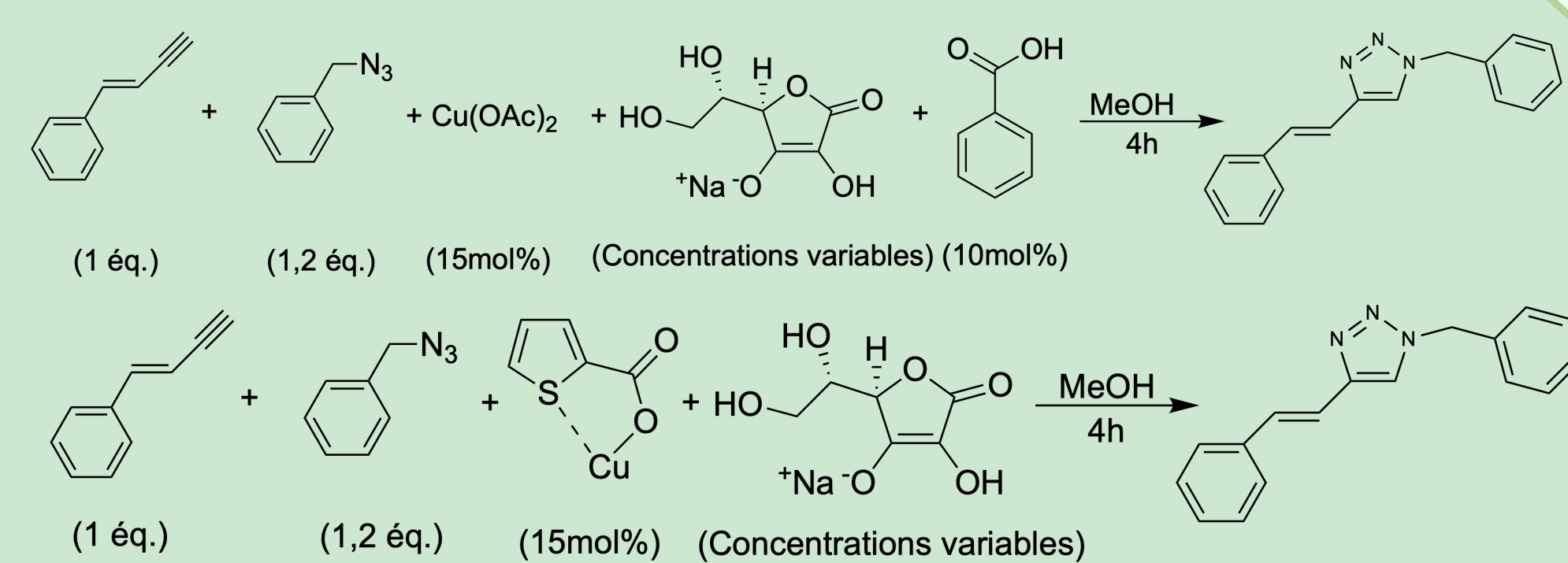


Optimisation des additifs + ?



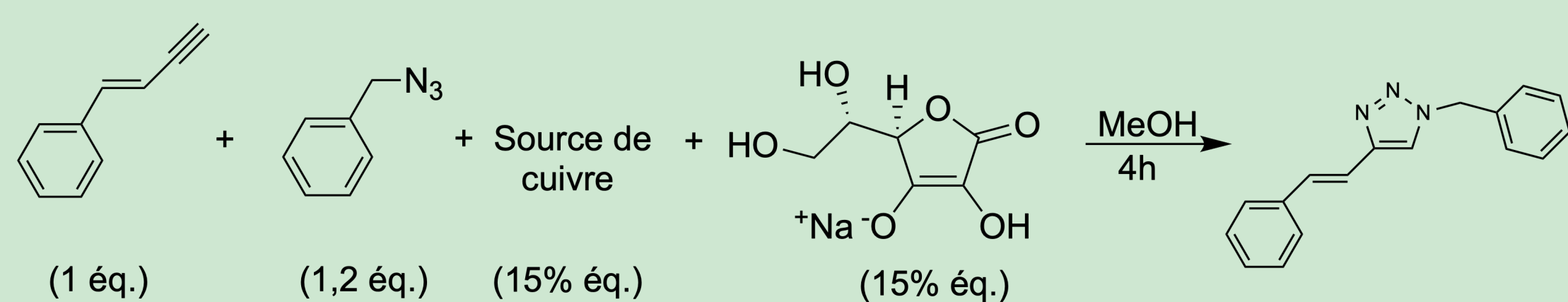
| Entrée | Additifs                                                             | Rendement RMN* (%)<br>Cu(OAc) <sub>2</sub> | Rendement RMN* (%)<br>CuTC |
|--------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| 1      | Ascorbate de sodium (15mol%)                                         | 68                                         | 83                         |
| 2      | Ascorbate de sodium (15mol%)<br>Acide benzoïque (10mol%)             | 81                                         | 74                         |
| 3      | Ascorbate de sodium (15mol%)<br>Diisopropylethylamine (1 éq.)        | 77                                         | 79                         |
| 4      | Ascorbate de sodium (15mol%)<br>1,2-Diméthyléthylènediamine (30mol%) | 5                                          | 3                          |
| 5      | Sans additif                                                         | 58                                         | 59                         |

Optimisation des concentrations + ?



| Entrée | Quantité<br>Ascorbate de sodium (éq.) | Rendement RMN* (%)<br>Cu(OAc) <sub>2</sub> | Rendement RMN* (%)<br>CuTC |
|--------|---------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| 1      | 0,15                                  | 81                                         | 83                         |
| 2      | 1,5                                   | 96                                         | 66                         |

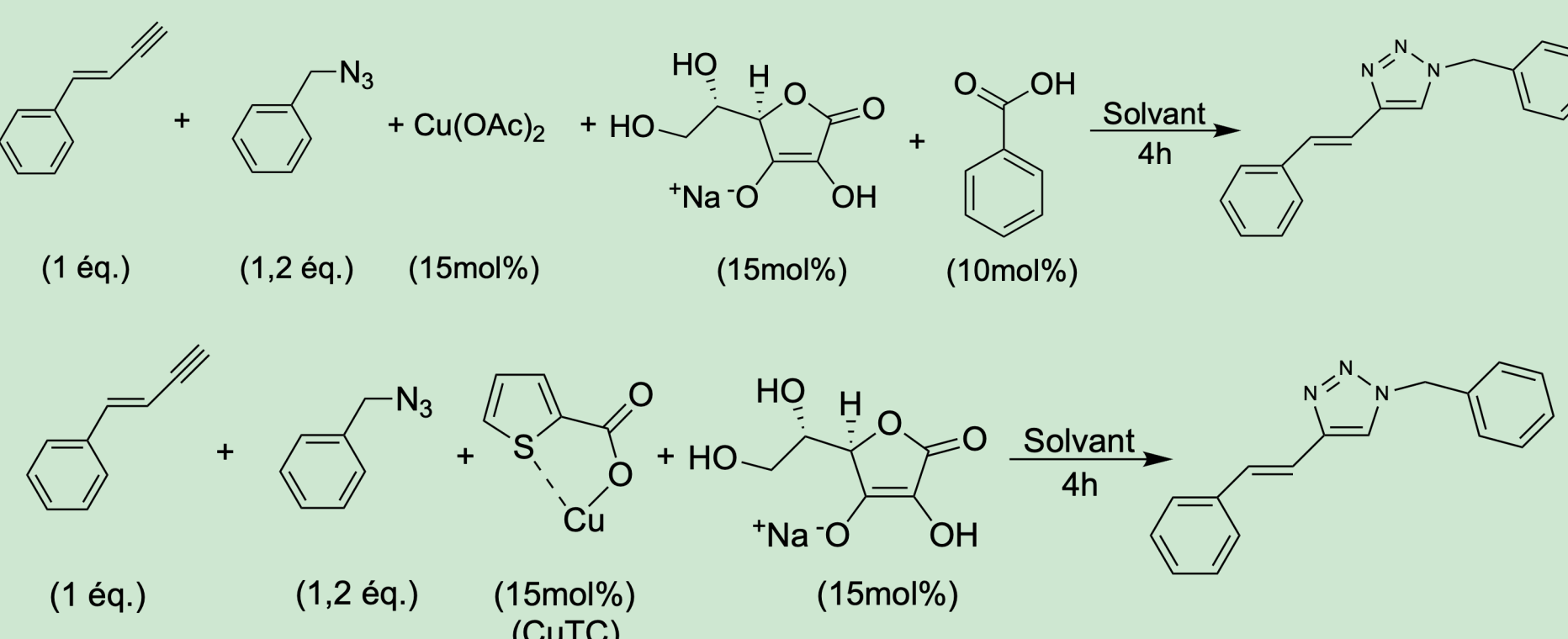
(2) Optimisation du cuivre + ?



| Entrée | État d'oxydation du cuivre | Source de cuivre                                   | Rendement RMN* (%) |
|--------|----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
| 1      |                            | CuI                                                | 54                 |
| 2      | Cuivre(I)                  | CuTC                                               | 83                 |
| 3      |                            | Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>              | 75                 |
| 4      |                            | CuSO <sub>4</sub>                                  | 67                 |
| 5      |                            | (CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cu | 61                 |
| 6      | Cuivre(II)                 | CuBr <sub>2</sub>                                  | 67                 |
| 7      |                            | Cu(OAc) <sub>2</sub>                               | 68                 |
| 8      | --                         | Sans cuivre                                        | 5                  |

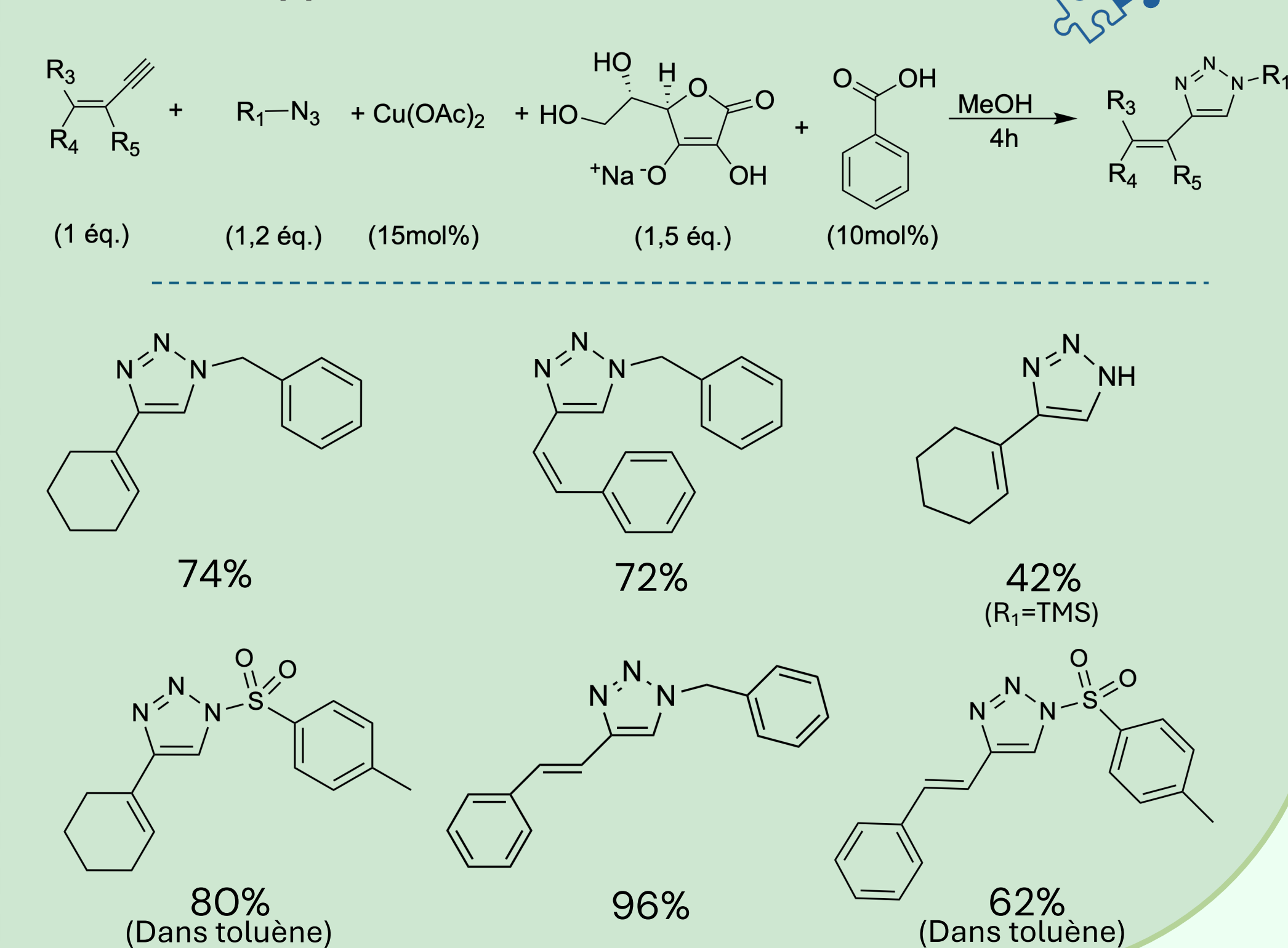
\*Le diphenylméthane a été utilisé comme standard interne pour calculer les rendements RMN

Optimisation du solvant + ?



| Entrée | Solvant                              | Rendement RMN* (%)<br>Cu(OAc) <sub>2</sub> | Rendement RMN* (%)<br>CuTC |
|--------|--------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| 1      | Méthanol                             | 81                                         | 83                         |
| 2      | Tétrahydrofurane                     | 45                                         | 49                         |
| 3      | tert-Butanol:H <sub>2</sub> O<br>1:1 | 74                                         | 82                         |
| 4      | DMSO                                 | 58                                         | 77                         |
| 5      | Toluène                              | 62                                         | 61                         |

(3) Application des conditions de réaction



## 4 CONCLUSION

- La réaction Click a été testée en présence de cuivre et de ruthénium
- L'optimisation des conditions de réaction a été réalisée permettant d'atteindre 96% de rendement avec les modèles
- Les tests avec les conditions optimisées sur d'autres vinyl-alcyne ont débuté
- Dans le futur, de nouveaux vinyl-alcyne doivent être synthétisés pour être testés dans les conditions optimisées

## 5 RÉFÉRENCES

- [1] O'Connor, P.J.; Alonso-Amelot, M.E.; Roberts, S.A.; Povey, A.C. *Mutation Research – Reviews in Mutation Research* **2019**, 782, 108276.
- [2] Vetter, J. *Molecules* **2022**, 27, 6662.
- [3] Malik, M.; Mika, O.J.; Navrátilová, Z.; Killi, U.K.; Tlustoš, P.; Patočka, J. *Plants*, **2024**, 13, 18.
- [4] Schobert, R.; Knauer, S.; Seibt, S.; Biersack, B. *Current Medicinal Chemistry* **2011**, 18, 790.
- [5] Arnone, A.; Merlini, L.; Nasini, G.; Pava, O. V.; Zunino, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 6, 610.

<https://plants.ces.ncsu.edu/plants/pteridium-latiuscolum/>  
<https://www.inaturalist.org/taxa/126831-Omphalotus-illudens>

## 6 REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui m'ont aidé, de près ou de loin, dans mes travaux de maîtrise. Un merci particulier aux techniciens Jean-Philippe et Jocelyn, à ma collègue Marcia et à mon professeur Simon, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.