THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :

Chimie Organométallique et de Coordination

Présentée et soutenue par :

M. JAMAL EL KARROUMI

le samedi 10 mai 2014

Titre :

REACTIONS DE CARBONYLATION DE SUBSTRATS NATURELS DE PLANTES

Ecole doctorale :

Sciences de la Matière (SM)

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie de Coordination (L.C.C.)

Directeur(s) de Thèse :

MME MARTINE URRUTIGOITY

M. AHMED BENHARREF

Rapporteurs :

M. MATHIEU SAUTHIER, ECOLE NATIONALE SUP DE CHIMIE DE LILLE

M. MOHAMED AKSSIRA, UNIVERSITE HASSAN II CASABLANCA MAROC

Membre(s) du jury :

M. HASSAN BIHI LAZREK, UNIV. DE CADI AYYAD MARRAKECH MAROC, Président

M. AHMED BENHARREF, UNIV. DE CADI AYYAD MARRAKECH MAROC, Membre

Mme MARTINE URRUTIGOITY, INP TOULOUSE, Membre

Mme MARYSE GOUYGOU, UNIVERSITE TOULOUSE 3, Membre

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse dans l'équipe «Catalyse et Chimie Fine », et au Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité de Marrakech.

Je tiens à remercier en premier lieu, Monsieur le Professeur Philippe Serp pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe.

J'adresse mes remerciements à Madame le Professeur Martine Urrutigoïty pour son encadrement et son soutien durant ces trois années de thèse. Vos explications, vos précieux conseils et vos connaissances bibliographiques m'ont beaucoup apporté. Je vous remercie énormément pour votre aide, votre grande patience, votre disponibilité et aussi pour votre gentillesse.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Ahmed Benharref. J'ai beaucoup appris en vous côtoyant. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée pour mener à bien ce projet de thèse. J'espère que nos souhaits en ce qui concerne la recherche au Maroc se réaliseront.

Je souhaite ensuite remercier le Docteur Madame Maryse Gouygou qui m'a aussi aidé à réaliser ce travail. Je vous adresse toute ma gratitude et je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils, votre sympathie et pour avoir été présente chaque fois que j'en avais besoin.

Je remercie Monsieur le Professeur Hassan Bihi Lazrek de l'Université Cadi Ayyad de Marrakech d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse. Ainsi que mes rapporteurs Messieurs les Professeur Mathieu Sauthier et Mohamed Akssira pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture de cette thèse et à l' élaboration de leur rapport. L'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux ainsi que leurs critiques ont permis d'améliorer ce mémoire.

Je souhaite remercier aussi tous les services analytiques de l'ENSIACET, du LCC, et de l'UPS qui m'ont aidé à avancer ce travail.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe pour leur soutien quotidien: Philippe K., Odile, Rosa, Carole, Jérôme D., Jérôme V., Marc, Christelle, Lucie, Idaline, Nora, Laurent, Jasmine, Sakhayna, Sylvie, Liping, Trang, Mustapha, Bruno, Revathi, Anas, Xiaojiang, Delphine, Jenny, Hanh, Romain, Pierre, Abedrrahim, Florence, Sandrine. Enfin une pensée spéciale pour Nabila, Abdelouahd, Hassan, Kevin, Ganna, Stéphane, Mohamed et Valentin.

Je souhaite aussi remercier Monsieur le Professeur Eduardo Dos Santos de m'avoir accueilli dans son laboratoire pendant mon séjour au Brésil. Merci aussi à tous les autres membres du laboratoire notamment Kelly, Matheus, Evelisy, Roberta, Rochel.

Je n'oublie pas de remercier ma famille et tous mes amis qui m'ont accompagné et soutenu pendant tout le long de mon parcours d'études.

Abréviations

dppm	1,2-bis(diphénylphosphino)méthane
dppe	1,3-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp	1,4-bis(diphénylphosphino)propane
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dcpb	1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane
dppf	1,1'-(diphénylphosphino)ferrocène
TPP	triphénylphosphole
DBP	dibenzphosphole
TMP	tétraméthylphosphole
DMP	diméthylphosphole
PPP	pentaphénylphosphole
PCy_3	tricyclohexylphosphine
$PMes_3$	trimésithylphosphine
^{t}Bu	ter-butyl
nBu	n-butyl
p-^{i}Bu	para-isobutyl
Me	méthyl
Et	éthyl
Ar	aryl
COD	cycloctadiène
APTS	acide para-Toluène sulfonique
T.C	taux de convérsion
Rdt	rendement
S/C	rapport substrat sur catalyseur
P/Pd	rapport phosphore sur palladium
P/Rh	rapport phosphore sur rhodium
t	temps de travail
mL	millitre
GC	chromatographie en phase gazeuse
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
IR	infra rouge
RMN	resonance magnetique nucléaire
J	constante de couplage
SM	spectrometrie de masse
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
P_{CO}	pression de CO
DCM	dichlorométhane
DCE	dichloroétghane
DMF	diméthylformamide
THF	tétrahydrofurane
e.d	excès diastéréoimérique
Isom.	isomérisation
TOF	turn over frequency
TON	turn over number
PM	poids moléculaire

Résumé:

La fonctionnalisation par voie catalytique de substrats naturels a été menée dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle de départ ou de découvrir de nouvelles activités. Des réactions catalytiques telles que l'hydroformylation et l'alcoxycarbonylation mettant en jeu le monoxyde de carbone et catalysées par des complexes du rhodium et du palladium ou encore la réaction de cycloisomérisation catalysée par des complexes d'or ou du platine ont déjà permis d'accéder sélectivement à de nouvelles molécules intéressantes.

Dans une première partie nous nous sommes intéressés à l'huile essentielle du cèdre de l'atlas (*cedrus atlantica*) qui est constituée d'une partie hydrocarbure et d'une partie oxygénée. Notre étude s'est focalisée sur la partie oxygénée de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas qui est composée de deux cétones isomères, les Z- et E-α- atlantones. La réaction de cyclocarbonylation des alcools allyliques dérivés des α-atlantones a été étudiée. Cette réaction catalysée par des complexes du palladium permet d'obtenir des lactones à 5 et à 6 chainons. Plusieurs systèmes catalytiques de type $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ ont été testés, lors de cette étude et nous avons montré que la regiosélectivité de la réaction peut être contrôlée par la nature du ligand utilisé. Ainsi, les ligands monophosphines favorisent la formation des lactones à 6 chainons obtenues sous forme de deux diastéréoisomères et les ligands diphosphines favorisent la formation de celles à 5 chainons obtenues sous forme de quatre diastéréoisomères. Ces lactones sont complètement caractérisées par RMN 1D et 2D et la spectrométrie de masse. Des monocristaux ont été obtenus et analysés par diffraction des rayons X.

Dans une deuxième partie, la synthèse d'aldéhydes par réaction d'hydroformylation à partir de l'estragol, un allylbenzène extrait de l'huile essentielle de l'estragon, a été étudiée en présence du système catalytique $[Rh(cod)(OMe)]_2$/ligand phosphole. Ainsi, nous avons évalué l'activité de plusieurs ligands phospholes dans cette réaction d'hydroformylation. Tous les ligands phospholes testés se sont révélés actifs et chimiosélectifs dans la réaction d'hydroformylation d'estragol pour donner majoritairement l'aldéhyde linéaire correspondant.

Dans une étude préliminaire, nous avons étudié la réaction de cycloisomérisation d'énynes oxygénés dérivés d'α-atlantones catalysée par des complexes d'or ou du platine.

Summary

The catalytic functionnalisation of the natural substrates have been developped to increase their own biological activity or to give them new biological properties. The reactions such as hydroformylation, alkoxycarbonylation and cyclocarbonylation in presence of carbon monoxide catalyzed by rhodium or palladium complexes or cycloisomerisation catalyzed by gold or platinium complexes give an access to new interesting molecules with high selectivity.

In first part we have been interested in study of the essential oil of the Atlas Cedar (*Cedrus Atlantica*). We focused in this study on the oxygenated fraction, which contains the two sesquiterpenic ketone,isomers Z- and E-α-atlantone. Starting from allylic alcohols derived from α-atlantone, the cyclocarbonylation reaction catalyzed by palladium complexes have been investigated. This reaction provide a mixture of five and six membered ring lactones with excellent conversion and excellent chemioselectivity. Different catalytic systems $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ or $[Pd(OAc)_2]/L$ have been studied. The regiochemical control depends on the nature of the ligand L. The monophosphine ligands favor the formation of the six-membered ring lactones obtained as two diastereomers, while the diphosphine ligands allow the formation of the five- membered ring lactone obtained as four diastereomers. These new lactones were fully characterized by 1D and 2D NMR and mass spectrometry. Monocrystals of the six- and five-membered ring lactones suitable for X-ray diffraction analysis have been obtained.

In a second part the hydroformylation reaction of estragol, a natural allylbenzene extracted from the essential oil of estragon, have been studied with the catalytic system $[Rh(cod)(OMe)]_2$/phospholes. All the phosphole ligands show good activities and chemoselectivities in the hydroformylation of estragol and affords the linear aldehyde corresponding as a major product.

In a preliminary study, we have investigated the cycloisomerisation reaction of o-tethered enynes derived from α-atlantones catalyzed by gold or platinum complexes.

Sommaire

Introduction générale: 10

Chapitre I: Rappels bibliographiques sur la fonctionnalisation des monoterpènes et des allylbenzènes.
I-Introduction 15
II-Réaction d'alcoxycarbonylation et de cyclocarbonylation..... 15
II-1-Réaction d'alcoxycarbonylation des monoterpènes et des dérivés d'allylbenzènes**……..16**
II-2-Réaction de cyclocarbonylation**.....23**
II-3-Mécanisme de la réaction**.....29**
III-Réaction d'hydroformylation de terpènes et de dérivés naturels d'allybenzène..... 31
III-1-Hydroformylation des monoterpènes avec une double liaison exocyclique**.....** 32
III-2-Hydroformylation des monoterpènes avec une double liaison endocyclique**..... 36**
III-3-Hydroformylation des monoterpènes avec un groupement hydroxy**.....40**
III-4-Hydroformylation des dérivés naturels de type allybenzène**.....42**
III-5-Mécanisme de la réaction d'hydroformylation**..... 46**
IV-Réaction d'hydroaminométhylation..... 48
IV-1-Hydroaminométhylation des monoterpènes et des allylbenzènes**.....49**
IV-2-Mécanisme de la réaction d'hydroaminométhylation**.....53**
V-Réaction de cycloisomérisation d'énynes dérivés de monoterpènes…….. 54
V-1- Cycloisomérisation d'énynes issus de monoterpènes**..... 55**
IV-2-Mécanisme de la réaction de cycloisomérisation.....59
VI-Conclusion…….....……..... 59
Chapitre II: Cyclocarbonylation d'alcools homoallyliques dérivés d'α-atlantones catalysée par le système catalytique [$PdCl_2L_2$/$SnCl_2$].2H_2O.
I-Introduction..... 63
II-Transformation chimique des α-atlantones (Z et E)..... 67
II-1-Synthèse du 6-méthyl-2-(4 méthylphényl)heptan-4-one, **II-15**.....**67**
II-2-Synthèse du 4-isobutyl-6-*para*-tolylhept-1-ène-4-ol **II-17**.....**68**
II-3- Synthèse du 4-isobutyl-2-méthyl-6-para-tolylhept-1-ène-4-ol **II-18**.....**68**
III-Réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques II-17 et II-18.....**69**
III-1-Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17 ……..……..….. 69**
III-1-1-Etude du système [$PdCl_2(PPh_3)_2$]/$SnCl_2$.2H_2O**.....**72
III-1-2-Synthèse des complexes de palladium (II)**..... 75**
III-1-3-Etude du système [$PdCl_2(L)_2$]/$SnCl_2$.2H_2O, L= monophosphine**..... 77**
III-1-4-Etude du système [$PdCl_2L_2$] /$SnCl_2$.2H_2O, L= diphosphine**..... 80**
III-1-5-Caractérisation des lactones II-19 et II-20**..... 83**
III-1-6-Mécanisme de la réaction**..... 85**
III-2-Cyclocarbonylation de l'alcool **II-18**..... **86**
III-2-1-Etude du système [$PdCl_2(L)_2$]/$SnCl_2$.2H_2O, L= monophosphine**.....**.....**86**
III-2-2-Etude du système [$PdCl_2L_2$] /$SnCl_2$.2H_2O, L= diphosphine **..... 87**
IV-Conclusion…….. 88

Chapitre III: Hydroformylation du styrène et de l'estragol catalysée par des complexes du rhodium comportant des ligands phospholes.
I-Introduction..... .91
II-Rappels bibliographiques..... .91

III-Synthèse des ligands phospholes et phospholyl(phosphino)méthane……....98
III-1-Stratégie de synthèse**..... 98**
III-2-Synthèse des 1-phénylphospholes**..... 99**
III-3-Synthèse des ligands phospholyl(phosphino)méthane**.....101**
IV. Hydroformylation du styrène..... 102
IV.1-La réaction**..... 102**
IV.2-Précurseurs du rhodium utilisés**.....103**
IV.3-Evaluation des ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10**..... **103**
IV.4-Evaluation des ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane **III-11**..... **107**
IV.4-Evaluation des ligands phospholes**…… 110**
IV-5-Conclusion**.....111**
V-Hydroformylation de l'estragol..... 111
V.1. La réaction**…**…..112
V-1-Etude de l'effet du ligand**..... 112**
V-2-Effet du rapport P/Rh**..... 113**
V-3-Effet de la température**..... 114**
V-4-Influence de l'utilisation d'un mélange de deux ligands sur l'hydroformylation de l'estragol**..... 115**
VI-5-Conclusion**……..…….. 117**

Chapitre IV: Projets en cours et perspectives
I-Cyclocarbonylation d'alcools homoallyliques dérivés d'α-atlantones catalysée par le système catalytique [Pd(OAc)$_2$]/L/APTS..... 121
I-1-Cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** avec le système catalytique [Pd(OAc)$_2$]/L$_2$/ATPS (L$_2$=diphosphine)**..... 122**
II-2-Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** avec le système catalytique [Pd(OAc)$_2$]/L/ATPS (L= monophosphine, diphosphine)..... **124**
II-Cycloisomérisation d' 1,6-énynes oxygénés dérivés d'α-atlantones catalysée par des complexes d'or et de platine..... 126
II-1-Synthèse des 1,6-énynes oxygénés..... **126**
II-1-1-Synthèse du 5-(para-tolyl)-3-allyloxy-3-isobutyl-1-phénylhexyne **IV-1**..... 126
II-1-2-Synthèse de 6-paratolyl-4-(propyl-3-oxy)-2-méthyl-hept-2ène **IV-2**..... **127**
II-2-Réaction de cycloisomérisation de l'ényne oxygéné IV-1.....128
II-2-1-Etude de complexes d'or(I)..... **129**
II-2-2-Etude de complexes complexes de platine(II)..... **130**
III-Conclusion et perspectives…… 131

Conclusion générale.....133

Chapitre V: Partie Expérimentale.....137
I-Considérations générales.....139
II-Synthèses des dérivés des Z- et E-α-atlantones.....142
III-Synthèses des ligands phospholes.....153
IV-Synthèses des complexes.....161
V-Réactions catalytiques.....166
Annexes.....177

Introduction générale:

Depuis plusieurs années l'utilisation des matières premières renouvelables, notamment celles issues de l'agriculture, a pris une place prépondérante dans l'industrie chimique[1] du fait de la nécessité d'évoluer vers un développement durable associé à l'émergence des principes de la chimie verte[2] pour une production plus respectueuse de l'environnement. Plusieurs recherches sont consacrées à l'utilisation des ressources renouvelables pour la production de biocarburants[3] et de produits de base pour l'industrie chimique.[4] Parmi les ressources renouvelables qui sont largement étudiées nous trouvons les acides gras d'huiles végétales, et leurs esters méthyliques, ainsi que les terpènes.

La carbonylation des oléfines est une transformation attractive et efficace qui permet d'introduire une molécule de CO pour accéder à des esters, aldéhydes, cétones ou encore des lactones en une seule étape économe en atomes. En effet, la carbonylation des acides et esters gras insaturés [5,6,7]donne accès à des composés fonctionnalisés d'intérêt en chimie fine. Les monoterpènes sont aussi largement étudiés en carbonylation. Certains terpènes sont extraits par rectification des essences végétales dont ils sont les constituants odorants et d'autres sont obtenus par hémisynthèse à partir des précédents. En effet, la fonctionnalisation des terpènes par voie catalytique en présence des métaux de transitions a attiré l'atention dans ces dernières années[8,9,10] car elles permettent à partir de produits moins couteux de produire des synthons à haute valeur ajoutée.

Nous nous sommes intéressés tout au long de ce travail à la fonctionnalisation d'un sesquiterpène extrait de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas, l'α-atlantone et d'un dérivé naturel de l'allylbenzène, l'estragole extrait de l'estragon, afin d'accéder à de nouvelles molécules qui peuvent présenter une activité biologique potentielle.

---

[1] U. Biermann, U. Bornscheur, M.A.R. Meir, J. O.Metzger, H. J. Schäfer, Angew. Chem.Int. Ed. **2012**,50, 3854-3871.
[2] P. T. Anastas, M. M. Kirchhof, Acc. Chem. Res. **2002**,35, 686-694.
[3] a) D. Casanave, J-L. Duplan, E. Freund, Pur Appl. Chem. **2007**, 79, 2071-2081. b)D. Martin Alonso, J. Q. Bond, J. A. Dumesic, Green Chem., **2010**, 12,1493-1513.
[4] a) A. Corna, S. Iborra, A. Velty, Chem. Rev. **2007**, 107, 2411-2502; b) R.Diercks, J.-D. Arndt, S. Freyer, R. Geier, O. Machhammer, J. Schawartze, M. Volland, Chem. Eng. Technol. **2008**, 31, 631-637.
[5] EnFrankel, S. Meltin S, W.K. Rohwedder, I. Wender, J. Am. oil Chem. Soc. **1969**, 46, 133-138.
[6] Kandanarachchi P, Guo A, Petrovic Z J. Mol. Catal A. Chem. **2002**, 184, 65-71.
[7] C. Jimenez-Rodriguez , Eastham GR, D.J. Cole-Hamilton, Inorg. Chem. Commun. **2005**, 8, 878-881.
[8] P. J. Teisseire "Chimie des substances odorantes", **1991**, Lavoisier (Paris).
[9] K. A. D. Swift Topics in Catalysis, **2004**, 27, 143-155.
[10] E. Paruch, Z. Ciunik, C. Wawrazenczyk Eu. J. Org. Chem., **1998**, 11, 2677-2682.

Dans le premier chapitre, nous décrivons les principaux résultats de la littérature sur les réactions de carbonylation de monoterpènes et d'allybenzènes naturels telles que l'alcoxycarbonylation, la cyclocarbonylation et l'hydroformylation qui donnent accès à des esters, des lactones ou des aldéhydes. La réaction d'hydroaminomethylation qui est une réaction tandem de carbonylation-hydrogénation, y est également présentée. La réaction de cycloisomérisation a été également étudiée sur les monoterpènes transformés en énynes et montre qu'elle permet d'accéder à des molécules cycliques complexes en une seule étape répondant ainsi au souci d'économie d'atomes.

Les travaux de thèse sont présentés ensuite dans les chapitres suivants. Dans un deuxième chapitre nous exposons les résultats obtenus dans la réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques dérivés d'α-atlantones et catalysée par le système catalytique de palladium(II) [$PdCl_2L_2/SnCl_2.2H_2O$] comportant des ligands phosphine.

Le troisième chapitre est consacré à la réaction d'hydroformylation catalysée par des complexes de rhodium coordonné à des ligands phospholes. Dans un premier temps, nous présentons la synthèse des ligands phospholes y compris les ligands phosphole-phosphine utilisés pour cette étude. Ensuite, nous discutons les résultats catalytiques obtenus dans la réaction d'hydroformylation tout d'abord sur le styrène, choisi comme substrat modèle et par la suite sur l'estragol.

Enfin, le quatrième chapitre traite des projets en cours de réalisation. La première partie est consacrée à la réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques catalysée par un autre système catalytique de palladium(II) de type [$Pd(OAc)_2$]/L/APTS. La deuxième partie de ce chapitre concerne une étude préliminaire de la réaction de cycloisomérisation d' 1,6-énynes dérivés de l'α-atlantones catalysée par des complexes d'or(I) et de platine(II). Nous abordons quelques perspectives dans la suite de ce travail.

La partie expérimentale de ce travail fait l'objet du dernier chapitre de ce mémoire.

Chapitre I:

Rappels bibliographiques sur la fonctionnalisation des monoterpènes et des allylbenzènes.

I-Introduction :

Les monoterpènes sont une famille de produits naturels qui présentent un intérêt chimique considérable. Connus depuis un peu plus d'un siècle, les monoterpènes constituent les composants d'un très grand nombre d'huiles essentielles tirées de fleurs, de feuilles ou de fruits. Ils comportent dix atomes de carbone et correspondent à deux unités isoprèniques et sont classés en trois groupes, acycliques, monocycliques et bicycliques. Ces substrats ont fait l'objet d'études variées sur leur transformation chimique dû à la présence de groupements fonctionnels dans leur squelette qui peuvent être impliqués dans des réactions chimiques.

Dans cette partie bibliographique, nous nous sommes attachés à présenter les résultats les plus pertinents obtenus dans les réactions de carbonylation telles que l'alcoxycarbonylation, l'hydroformylation ainsi que l'hydroaminométhylation qui est une réaction tandem de carbonylation et d'hydrogénation.

Nous présentons aussi les résultats de la littérature concernant les dérivés naturels d'allylbenzène qui sont des substrats intéressants à fonctionnaliser dans les réactions de carbonylation.

Enfin une dernière partie est consacrée à la réaction de cycloisomérisation d'énynes dérivées de monoterpènes. Cette réaction est une réaction intéressante au point de vue économie d'atomes et qui permet d'accéder à des molécules complexes bicycliques et tricycliques contenant des motifs diéniques ou des cyclopropanes.

II-Réaction d'alcoxycarbonylation et de cyclocarbonylation:

L'alcoxycarbonylation est une réaction entre une oléfine et un alcool en présence de monoxyde de carbone (schéma 1). Elle permet de préparer des esters linéaires ou ramifiés qui présentent de nombreuses applications industrielles dans la synthèse de plastifiants et de détergents[1]. Les esters ramifiés ont une large application en industrie pharmaceutique[2],

[1] Ph. Kalck, M. Urrutigoïty, O. Dechy-Cabaret In: **"***Catalytic Carbonylation Reactions***"** Top. Organomet. Chem**.** Matthias Beller Ed., Springer-Verlag, **2006**, 18, 97-123.
[2] G. Kiss, Chem. Rev. **2001**, 101, 3435-3456.

puisqu'ils peuvent représenter des précurseurs importants pour la synthèse de différents agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme le naproxène, et l'ibuprofène.[3,4]

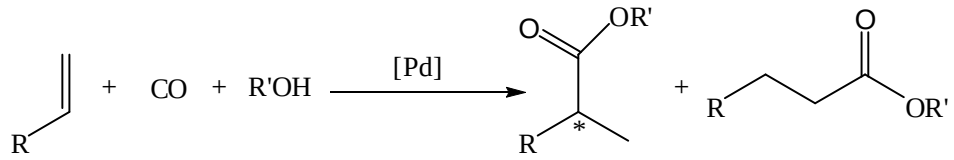


Schéma 1: Réaction d'alcoxycarbonylation.

Cette réaction est catalysée par des complexes du palladium dans des conditions douces. De nombreux catalyseurs tels que le cobalt, le nickel ont aussi été utilisés pour cette réaction[5,6]mais dans des conditions de pressions et températures très sévères. L'enjeu était de contrôler la chimiosélectivité de la réaction afin de favoriser la regioséléctivité. Plusieurs études ont montré que les complexes du palladium sont très actifs dans ce type de réaction et permettent de travailler en conditions plus accessibles.[7,8,9]

II-1-Réaction d'alcoxycarbonylation des monoterpènes et des dérivés d'allylbenzènes:

Cette réaction d'alcoxycarbonylation a été largement étudiée au sein de notre laboratoire sur différents monoterpènes et allylbenzènes naturels en utilisant le complexe de palladium (II) de type $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ en présence de 2.5 équivalent de $SnCl_2$, dans des conditions relativement douces de température, 97°C, et sous 40 bars de pression de CO pendant 16h (schéma 2).[10,11] Les différents résultats obtenus ont montré que ce système catalytique est très actif et donne de bonnes conversions (84 à 95%) avec une chimio- et une regioséléctivité importantes avec certains monoterpènes. En effet dans le cas du limonène **I-1**, la réaction permet d'accéder à l'ester correspondant **I-4** avec un rendement de 74%. Lors de cette réaction, la formation du produit d'isomérisation **I-2** et du produit **I-3** issu de l'addition du méthanol sur l'oléfine, 3% et 8% respectivement, a été observée. Dans les conditions utilisées l'ester linéaire est sélectivement formé. Pour la (-)- carvone **I-5**, la sélectivité en ester **I-6**

[3] a) H. Sonawane, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. G. Kulkarni Tetrahedron: asymmetry **1992**, 3, 163-192; b) J. P. Rieu, A. Bouchrele, H. Cousse, G. Mouzin Tetrahedron **1986**, 42, 4095-4131.
[4] W. Gerhazt (Ed) Ullman's Encyclopedia Of Industrial Chemistry, Vol. 3, VCH Weinhein, **1985**, p. 41.
[5] R. F. Heck, J. Am. Chem. Soc., **1969**, 91, 6707-6714.
[6] H.M. Colquoun, D.J. Thompson, M.V. Twigg, *Carbonylation*, **1991**, Plenum Press, New York
[7] G.P. Chiusoli, C. Venturello, S. Merzoni, Chem.Ind. **1968**, 29, 977.
[8] C. Botteghi, G. Consiglio, P. Pino, Chimia **1973**, 27, 477-478.
[9] J. F. Knifton, J. Org. Chem, **1976**, 41, 2885-2890.
[10] a) R. Naigre, T. Chenal, T. Ciprès, Ph. Kalck, J.C. Daran, J. Vaisserman, J. Organomet. Chem. **1994**, 480, 91-102. b) T. Chenal, T. Ciprès, I. Jenck, Ph. Kalck, Y. Perez, J. Mol. Catal. **1993**, 78, 351-366
[11] a) T. Chenal, thèse de l' INP de Toulouse, **1992**. b) G. Lenoble, R. Naigre, T. Chenal, M. Urrutigoïty, J.C. Daran, Ph. Kalck, Tetrahedron : Asymmetry **1999**, 10, 929-936.

augmente à 90% et le sous produit **I-7** est obtenu avec 5% de rendement. Par contre, dans le cas de la dihydrocarvone **I-8** seulement 60% de sélectivité en ester est obtenue, les produits secondaires **I-10** et **I-11** sont formés avec des rendements de 14% et 10% respectivement. Il est dommage que les auteurs n'expliquent pas les résultats différents obtenus entre la carvone et la dihydrocarvone qui ne diffèrent que par la présence d'une double liaison endocyclique pour **I-5**.

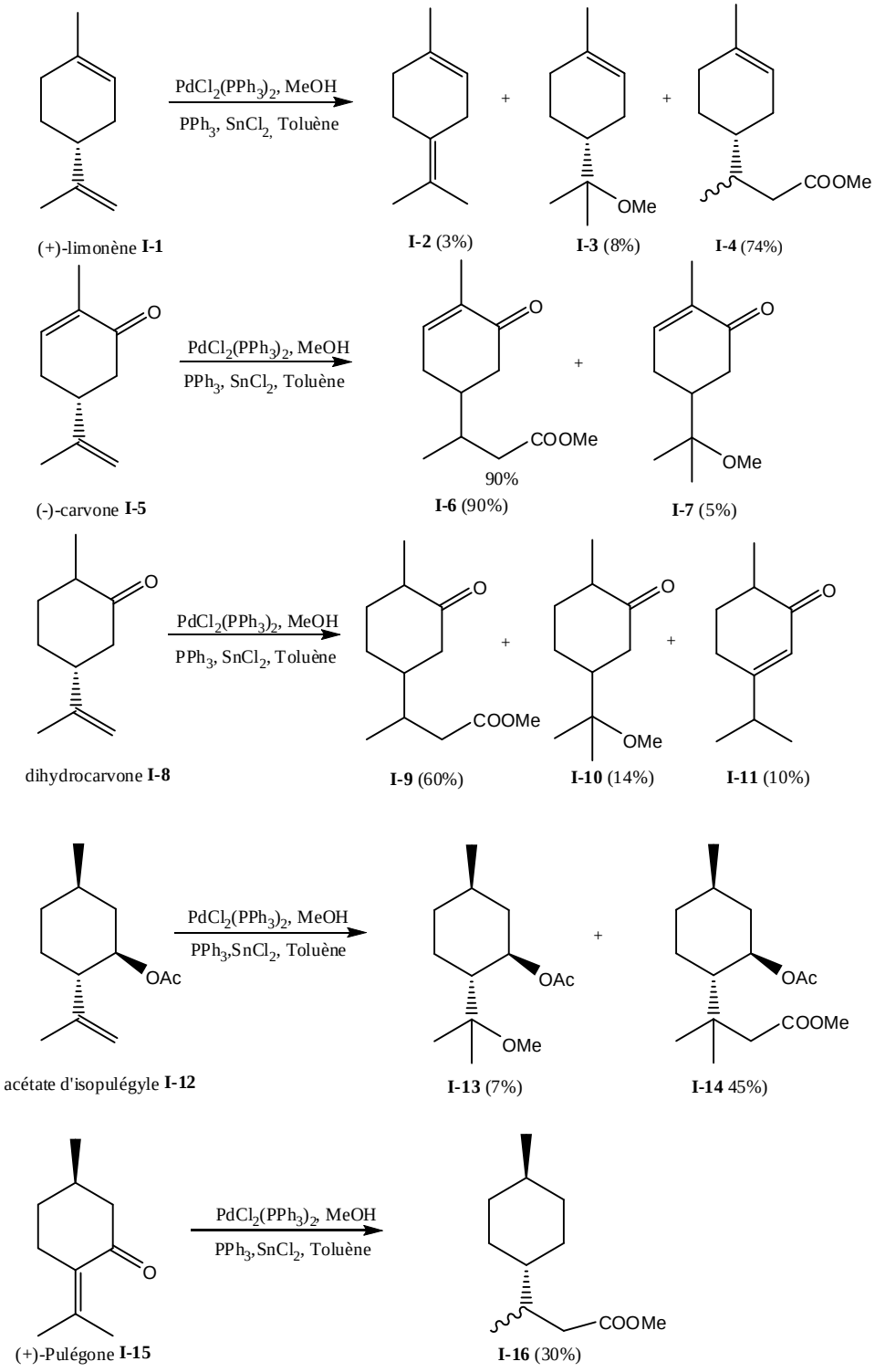


Schéma 2: Alcoxycarbonylation de quelques monoterpènes.

Avec le même système catalytique, les auteurs ont élargi cette réaction à des oléfines plus complexes, telles que la (+)-pulégone **I-15** et l'acétate d'isopulégyle **I-12** (schema 2). Dans le cas de la (+)-pulégone, le rendement en esters n'est que de 30% du à l'encombrement stérique de la double liaison tétrasubstituée. Dans le cas de l'acétate d'isopulégyle le rendement en

ester est meilleur, 45%, mais reste encore faible. Les auteurs expliquent ce résultat par l'encombrement stérique du groupement acétate qui gêne la coordination du substrat au palladium.

L'alcoxycarbonylation de monoterpènes bicycliques comme le (-)-β-pinène et le (-)-camphène[12] a été reportée dans la littérature avec le même système catalytique et dans des conditions opératoires similaires à celles décrites précédemment. Les conversions obtenues pour le β-pinène sont faibles, de l'ordre de 8 à 16%. Le β-pinène **I-20** n'est pas transformé en ester mais la réaction produit un mélange de produits issus de réactions de réarrangement donnant d'autres terpènes comme le limonène **I-1**, l'α-terpinolène **I-2**, l'α-terpinène **I-21** et réactions d'additions nucléophiles avec le chlore **I-22** et un groupement méthoxy **I-3** (Schéma 3). Les auteurs ont remarqué qu'en absence de complexe du palladium, la présence de $SnCl_2$ comme acide de Lewis suffisait pour obtenir les sous-produits de transformation du β-pinène. Par contre, le camphène **I-17** est transformé à 61% de conversion avec une chimiosélectivité de 90% en faveur de l'ester avec une régiosélectivité en linéaire (**I-18)** de 100% (Schéma 3). Ce dernier est obtenu sous forme de deux isomères avec un rapport 55/45 en faveur de l'isomère endo. L'utilisation des diphosphines comme la dppe (1,2-bis-diphényl-phosphinoéthane), la dppp (1,3-bis-diphénylphosphinopropane), ne donne aucune activité catalytique. Seule la dppb (1,4-bis-diphénylphosphinobutane) donne une conversion de 14% avec une sélectivité de 45% en faveur de l'ester **I-18**.

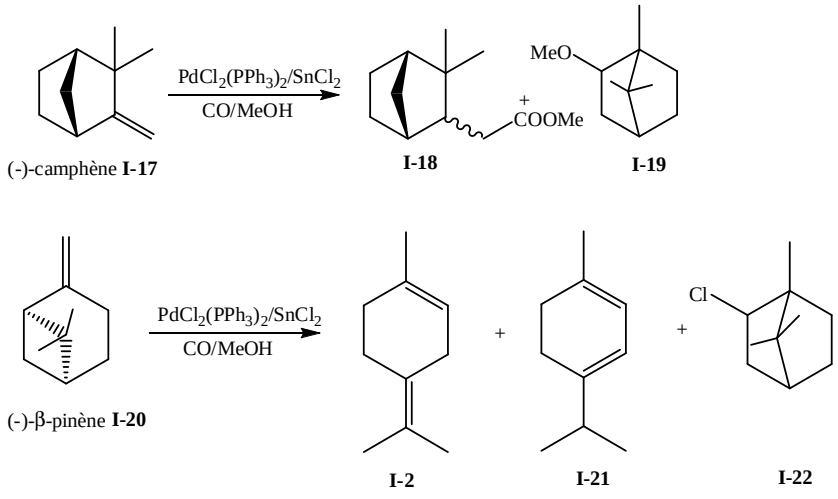


Schéma 3: Alcoxycarbonylation du camphène et du pinène.

[12]L. L. da Rocha, A. O. Dias, E. N. dos Santos, R.i Augusti, E. Gusevskaya J. Mol. Catal A: Chemical **1998**, 132, 213–221.

Plus récemment, Kalck et al.[13] ont décrit l'alcoxycarbonytion du dihydromyrcénol **I-23** (schéma 4), un monoterpène contenant à la fois une double liaison et une fonction alcool, avec le même système catalytique [$PdCl_2(PPh_3)_2/SnCl_2$]. Lors de cette réaction, trois esters linéaires sont formés. En effet, la déshydratation du dihydromyrcénol conduit à la formation du dihydromyrcène **I-25**, ce dernier subit à la fois une réaction d'alcoxycarbontlation suivi de la réaction d'addition du méthanol donnant lieu à la formation des deux esters **I-26** et **I-28**. L'ester **I-27** est obtenu par alcoxycarbonylaltion du dihydromyrcénol. La sélectivité en esters peut atteindre 75% selon les conditions opératoires utilisées. La présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel entraine la réaction d'hydroxycarbonylation du dihydromycène **I-25** pour donner l'acide **I-29**. L'isomérisation du dihydromyrcènol ne dépasse pas les 20% (composé **I-24**) mais la déshydratation du substrat en dihydromyrcène, produit **I-25**, est par contre très présente et peut atteindre les 40%. Enfin, il est intéressant de noter que la réaction donne la lactone à neuf chainons **I-30** avec un rendement qui peut atteindre 14%. Afin d'obtenir cette lactone avec un meilleur rendement, les auteurs ont joué sur plusieurs paramètres expérimentaux que nous développerons dans la partie cyclocarbonylation.

Lorsque la réaction est effectuée en absence de méthanol, la formation d'ester ou d'éther n'est pas observée, la déshydratation reste toujours importante. L'eau formée dans le milieu réactionnel réagit rapidement pour conduire à l'acide avec de bons rendements variant entre 60% et 90%. La formation rapide de l'acide qui suppose la formation initiale d'une espèce palladium-alkyle explique le faible pourcentage observé d'isomérisation qui résulte d'une β-élimination de cette espèce intermédiaire.

[13] G. Lenoble, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, J.Organomet. Chem **2002**, 643-644, 12-18.

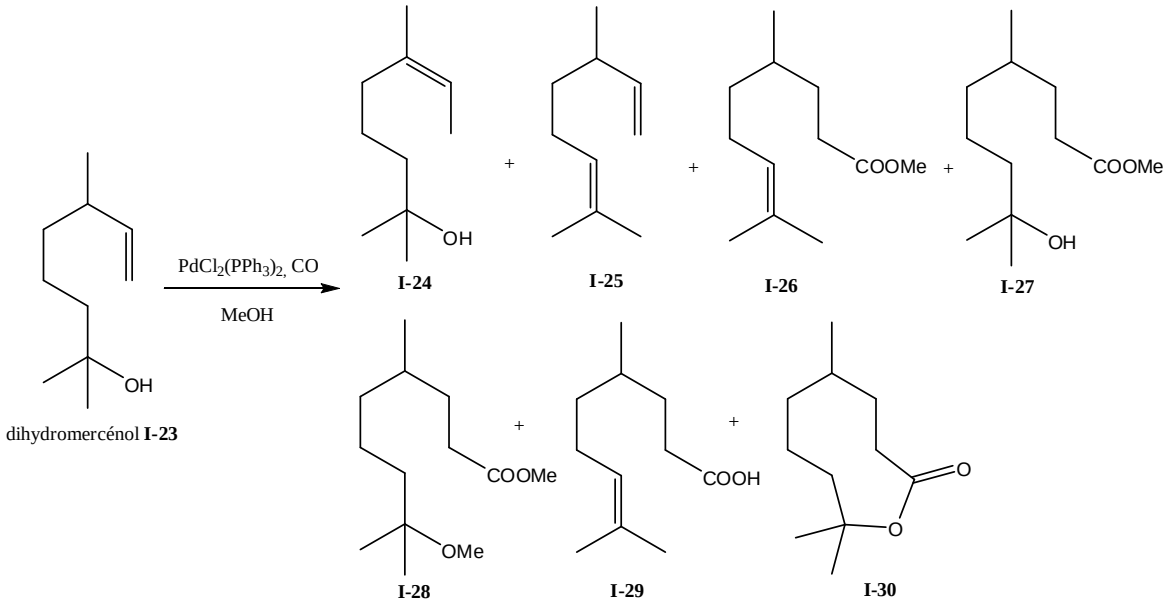


Schéma 4: Alcoxycarbonylation du dihydromyrcénol

Les mêmes auteurs ont étudié l'alcoxycarbonylation sur deux terpènes bicycliques présentant une double liaison interne, le (+)-Δ-3-carène **I-31** et le (-)-nopol **I-37** avec ce système catalytique $PdCl_2(PPh_3)_2/SnCl_2$ (schéma 5)[14]. Pour le (+)-Δ-3-carène, les taux de conversion obtenus se situent entre 30 et 44%. L'isomérisation du substrat en (+)-Δ-2-carène **I-32** est importante et ne facilite pas la sélectivité en esters **I-34, I-35 et I-36** qui n'est que de 16%. L'augmentation de la pression de CO à 100 bar ou de la température à 100°C n'améliore pas les résultats. L'utilisation du mélange de gaz CO/H_2 (79/21) permet d'augmenter légèrement la conversion à 50% mais l'isomérisation reste importante. La présence de H_2 dans le mélange de gaz devait favoriser la formation de l'espèce hydrure de palladium qui semble être l'espèce active dans cette réaction[15].

Pour le (-)-nopol **I-37**, les résultats montrent surtout la formation de plusieurs isomères **I-39**, **I-40** dû à la migration de la double liaison et d'un éther **I-41** par addition nucléophile de l'alcool. Aucun ester n'est formé lors de cette réaction malgré les modifications des paramètres de la réaction qui ne permettent que d'améliorer les taux de conversion et d'isomérisation.

[14] G. Lenoble Thèse de l'Université Paul Sabatier, Toulouse, **2000**
[15] H. Brunner, H. Alper, J. Org. Chem. **1997**, 62, 7565-7568.

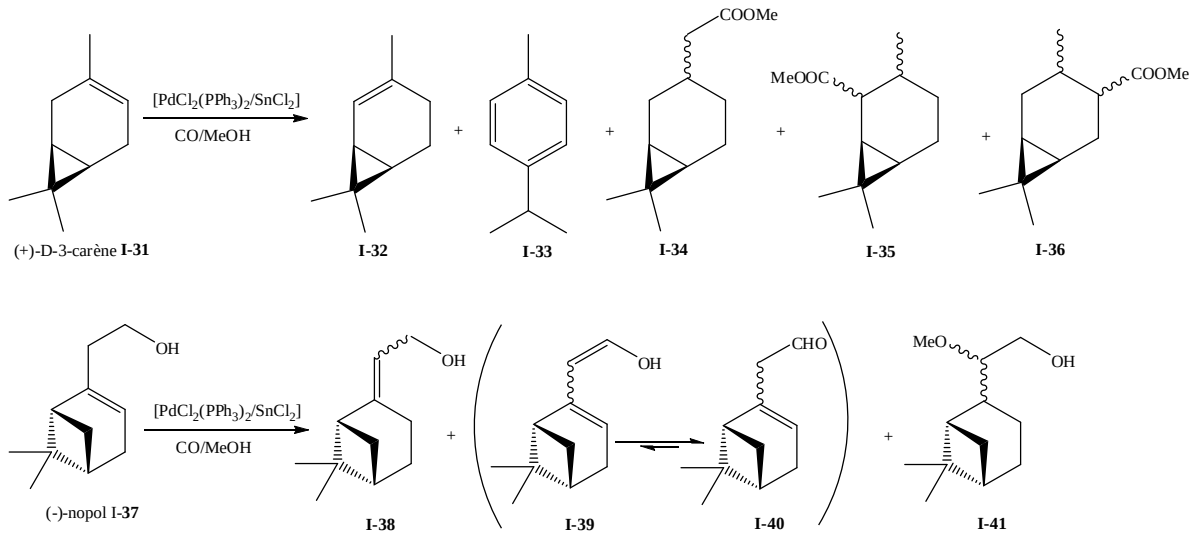


Schéma 5: alcoxycarbonylation du (+)-Δ-3-carène et du (-)-nopol.

D'autres alcènes d'origine naturelle tels que les allylbenzènes ont été impliqués dans l'étude de la réaction d'alcoxycarbonylation mais nous trouvons peu de références bibliographiques. Les principaux travaux sur l'estragol **I-42a**, l'eugénol **I-42b** ou le safrole **I-42c** sont décrits par l'équipe de Kalck et al[16]. En utilisant le même système catalytique $[PdCl_2(PPh_3)_2]/SnCl_2$ sous 40 bar de CO à une température de 97°C, les allybenzènes sont complètement transformés au bout de 6h et les esters **I-43a-c**, **I-44a-c** et **I-45a-c** sont obtenus avec des rendements de 75-82% avec une sélectivité en ester linéaire d'environ 70-75% (schéma 6). Une réaction d'isomérisation de l'alcène terminal en alcène interne qui varie de 15 à 23% diminue la chimiosélectivité de la réaction. L'étude n'a été focalisée que sur la régiosélectivité de la réaction et non sur la stéréosélectivité de l'ester en β.

[16] a) I. Ciprès, J. Jenck, Ph; Kalck J. Mol. Catal **1990**, 58, 387-392; b) T. Chenal, I. Ciprès, J. Jenck, Ph; Kalck J. Mol. Catal **1993**, 78, 351-366.

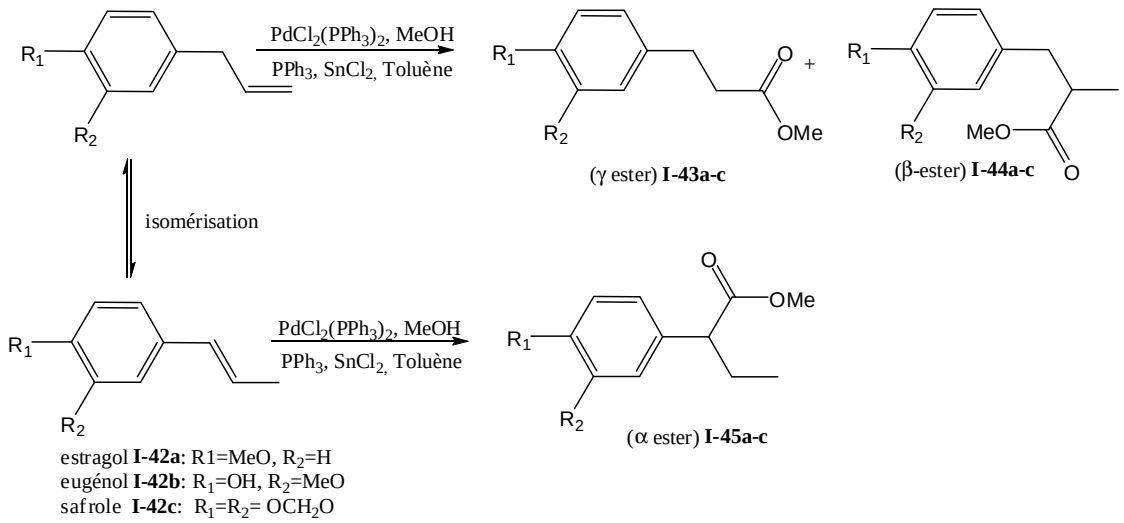


Schéma 6: alcoxycarbonyaltion des allylbenzènes.

Dans cette partie, nous avons montré que la réaction d'alcoxycarbonylation de monoterpènes et d'allylbenzènes est intéressante pour obtenir directement de nouveaux esters mais elle demeure difficile à réaliser avec certains monoterpènes encombrés et la réaction d'isomérisation qui intervient au niveau des allybenzènes empêche une transformation totale en esters. Néanmoins le système catalytique $[PdCl_2L_2]/SnCl_2$ se montre efficace tant en termes de chimiosélectivité qu'en regiosélectivité et permet de travailler dans des conditions relativement douces de pression et de température.

II-2-Réaction de cyclocarbonylation:

La réaction de cyclocarbonylation se déroule en deux étapes, la carbonylation puis la cyclisation qui en fait une réaction tandem. Elle peut être considérée comme une réaction d'alcoxycarbonylation d'un substrat contenant à la fois une oléfine et une fonction -ZH (Z= O, N) qui réagira avec l'intermédiaire acyle formé pendant le cycle catalytique. (schéma 7)

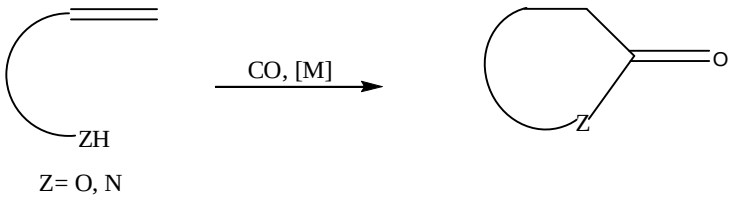


Schéma 7: Réaction de cyclocarbonylation

Cette réaction représente une stratégie intéressante pour produire des molécules relativement sophistiquées qui peuvent présenter des activités biologiques. Certaines de ces

molécules ont trouvé une large application dans les industries chimique, pharmacologique, et agrochimique comme, par exemple, les lactones qui sont des composés très utilisés dans les aliments et les boissons.[17] Ainsi, il est possible de combiner ces deux étapes successives pour transformer des monoterpènes relativement complexes en produits fonctionnalisés intégrant un motif lactone ou un motif cyclopentanone.

L'utilisation du système catalytique $[PdCl_2(L)_2]/SnCl_2.H_2O$ (L monophosphine ou diphosphine) décrit précédemment s'est avérée très utile pour la réaction de cyclocarbonylation de différents monoterpènes comme le (+)-isolimonène, la (+)-isopulégol, le dihydromyrcénol, le géraniol, et l'alcool périllyque. La cyclocarbonylation du (+)-isolimonène **I-1** et du (+)-isopulégol **I-49** effectuée à 80°C sous 40 bar de CO dans le toluène donne respectivement une cyclopentanone et une lactone à six chainons avec des taux de conversion proche de 100% après 16h de réaction[18,19] (schéma 8).

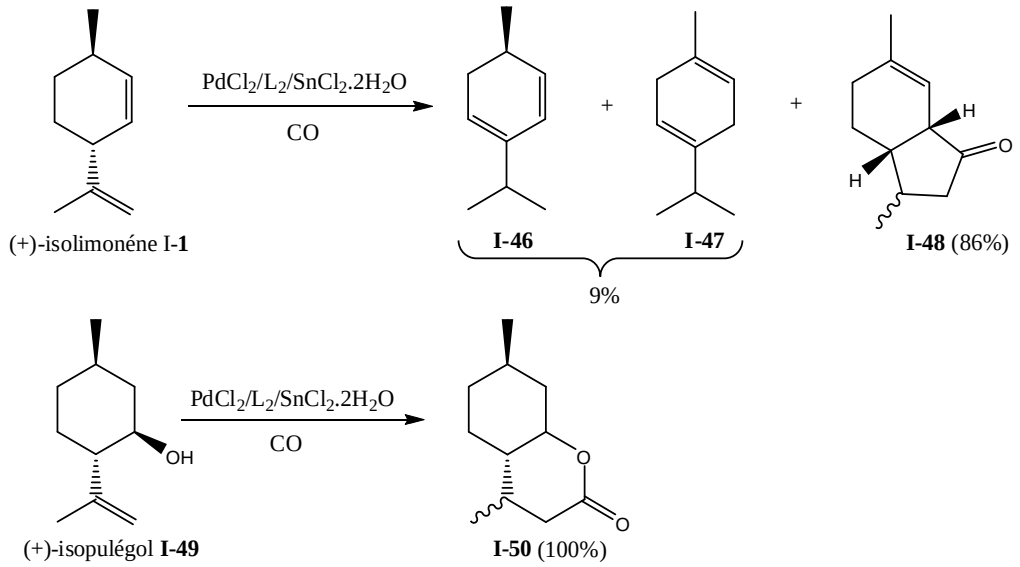


Schéma 8: cyclocarbonylation de l'isolimonéne et de l'isopulégol.

Dans le cas du (+)-isolimonène **I-1**, le rendement en cyclopentanone **I-48** est de 86% et une faible isomérisation qui ne dépasse pas 9% est observée. Pour la (+)-isopulégol **I-49**, la lactone **I-50** a été obtenue avec un rendement de 100%. Tous les produits ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles. Les auteurs ont confirmé que les mêmes résultats sont obtenus que ce soit en présence ou en absence du méthanol.

[17] L. Dufosse, A. Latrasse, H. E. Spinnler, Sci. Aliments **1994**, 14, 17-50.
[18] G. Lenoble, R. Naigre, T. Chenal, J.C. Daran, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Tetrahedron Asymmetry **1999,** 10, 929-936.
[19] G. Lenoble, C. Lacaze-Dufaure, M. Urrutigoïty, C. Mijoule, Ph. Kalck, Eur. J. Inorg. Chem **2004**, 791-797.

La formation de la cyclopentanone à partir du (+)-isolimonène entraine la création de deux carbones asymétriques avec la perte de chiralité de l'un des carbones de départ (C4). Seuls deux diastéréoisomères ont été obtenus (schéma 8). Au niveau de la formation de la lactone **I-50**, un carbone asymétrique supplémentaire est créé donnant deux diastéréoisomères (schéma 8). La présence de carbones asymétriques sur les substrats de départ permet en absence de ligand chiral d'obtenir des excès diastéréoisomériques de l'ordre de 12 à 24% avec PPh_3 comme ligand. Cet excès peut être augmenté jusqu'à 64-69% pour la cyclopentanone et 60% pour la lactone en utilisant les ligands diphosphines comme dppb et dppf (1,1'bis-diphénylphosphinoferrocène). Les auteurs proposent que le contrôle de cette diastéréoséléctivité ne peut provenir que du substrat lui même. Afin de valider cette hypothèse ils ont étudié l'influence d'une diphosphine chirale, la DIOP.

Le tableau 1 reporte les principaux résultats obtenus dans cette étude.

Tableau 1: cyclocarbonylation du (*1R,4R*)-(+)-isolimonène et *1R,2S,5R*)-(-)-isopulégol.

substrat	catalyseur	T.C (%)	Sélectivité (%)	Isom. (%)	e.d (%)
(*1R,4R*)-(+)-isolimonène	$[PdCl_2PPh_3]$	95	86	9	12
	$[PdCl_2(dppb)]$	75	49	26	64
	$[PdCl_2(dppf)]$	71	48	23	69
	$[PdCl_2$(-)-DIOP]	77	43	34	64
	$[PdCl_2$(+)-DIOP]	77	43	34	64
1R,2S,5R)-(-)-isopulégol	$[PdCl_2PPh_3]$	100	100	-	24
	$[PdCl_2(dppb)]$	83	99	-	60
	$[PdCl_2(dppf)]$	95	90	-	44
	$[PdCl_2$(-)-DIOP]	97	96	-	62
	$[PdCl_2$(+)-DIOP]	97	96		62

e.d: excès diastéréoisomérique

D'après le tableau, les conversions baissent légèrement dans le cas de l'isopulégol et fortement dans le cas de l'isolimonène en présence des diphosphines (de 95 à 77%). Comme pour les diphosphines achirales utilisées précédemment, l'utilisation des deux stéréoisomères du ligand DIOP permet une augmentation de l'excès diastéréoisomérique avec un résultat

identique. Les auteurs en concluent que le caractère chiral de la DIOP ne rentre pas en jeu lors de la réaction de cyclocarbonylation et l'excès diastéréoisomérique est amené par l'effet stérique de la diphosphine qui favorise l'un ou l'autre isomère lors de l'attaque du substrat sur le complexe du palladium.

Récemment, les travaux de thèse de Lisa Diab[20,21] sur la cyclocarbonylation de l'isolimonéne et l'isopulégol ont montré que cette réaction de cyclocarbonylation dépend de plusieurs paramètres comme l'effet de $SnCl_2$ et du solvant. $SnCl_2$ joue un rôle important dans cette réaction car il rentre dans la sphère de coordination du catalyseur pour obtenir une bonne activité. L'utilisation de solvants peu coordonnants comme le CH_2Cl_2 et du 1,2-dichloroéthane améliore les performances du catalyseur en termes d'activité et de diastéréosélectivité car l'excès diastéréoisomérique est augmenté jusqu'à 70% pour l'isopulégol.

Une étude approfondie de la réaction de cyclocarbonylation du dihydromyrcénol, du géraniol, et de l'alcool périllyque a également été menée[22,23]. Nous avions vu dans la partie II-1 que la réaction d'alcoxycarbonylation du dihydromyrcénol produit majoritairement l'ester **I-26** et l'acide **I-29** (Cf Schéma 4). Dans le but d'améliorer la sélectivité en lactone **I-30** tout en conservant le même système catalytique $PdCl_2(PPh_3)_2/SnCl_2.H_2O$, les auteurs ont utilisé du tamis moléculaire pour piéger l'eau qui se forme dans le milieu réactionnel et éviter ainsi la réaction parasite d'hydroxycarbonylation (Schéma 9).

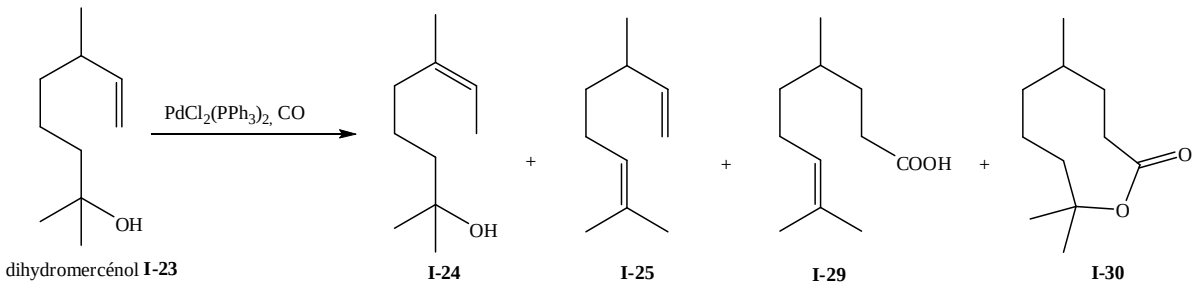


Schéma 9: Cyclocarbonylation du dihydromyrcénol.

La présence de 3g de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel améliore considérablement le rendement et la sélectivité en lactone **I-30** de l'ordre de 79% et diminue

[20] L. Diab, Thèse de l'Université Paul Pabatier, **2007**.
[21] L. Diab, M. Gouygou, E. Manoury, Ph. Kalck, M.Urrutigoïty, J. Mol. Catal. A: Chemical**, 2007**, 278, 102–106
[22]G. Lenoble, M. Urrutigoïty, P. Kalck, Tetrahedron. Lett., **2001**, 42, 3697-3700.
[23] D. H. Nguyen, F. Hebrard , J. Duran, A. Polo, M. Urrutigoïty, P. Kalck, Appl. Organometal. Chem. **2005** ,19, 30–34.

les produits de déshydratation. En absence de tamis moléculaire, 80% d'acide sont obtenus comme produit majoritaire. L'augmentation de la quantité de tamis moléculaire permet d'augmenter encore la sélectivité en lactone (92%) mais au détriment de la conversion qui baisse (60%). Les auteurs ont aussi réalisé cette réaction en présence de formiate de méthyle qui devait donner un résultat comparable à celui obtenu avec le tamis moléculaire. Mais, expérimentalement la réaction ne donne que le produit d'isomérisation **I-24** avec un taux de conversion faible de 21%.[24] Les auteurs supposent que le tamis moléculaire joue non seulement le rôle d'agent absorbant, mais il est capable aussi de piéger l'acide chlorhydrique libéré lors de la génération de l'espèce catalytique active.

La cyclocarbonylation du géraniol **I-51**, qui est un alcool allylique disubstitué en position γ, est réalisée avec le même système catalytique. La lactone à six chainons **I-53**, l'ester **I-54**, et l'acide **I-52** constituent les principaux produits obtenus lors de cette transformation (Schéma 10).

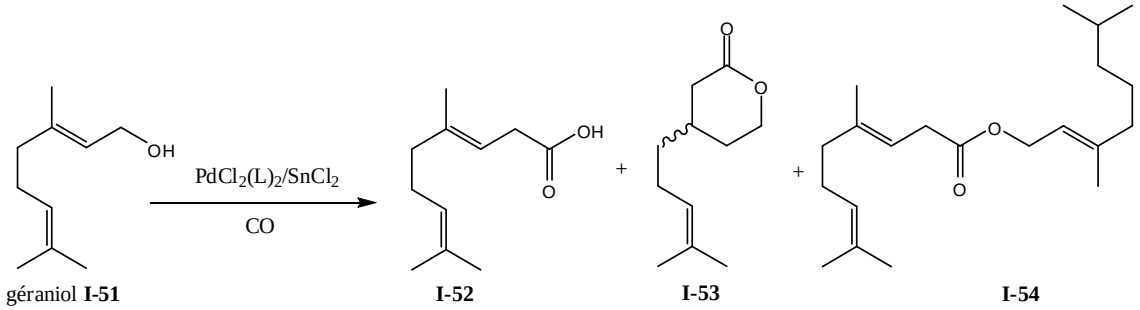


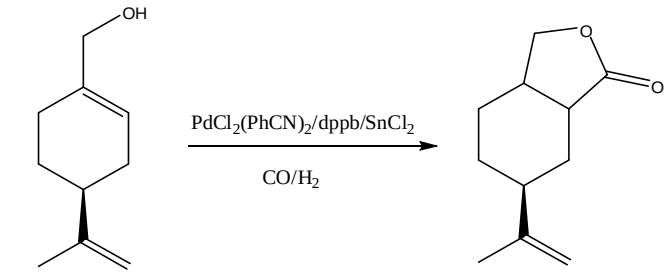
Schéma 10: cyclocarbonylation du géraniol.

Dans le cas du géraniol, une pression de CO de l'ordre de 80 à 100 bar est nécessaire pour obtenir les trois produits carbonylés. En effet, à 80°C, sous 100 bar pression de CO et pendant 16h un taux de conversion de 72% est observé avec des sélectivités en ester **I-54** de 65%, en acide **I-52** de 13% et en lactone **I-53** de 2%. La formation de la lactone implique une isomérisation de la double liaison dans cette réaction tandem de cyclocarbonylation[23]. D'autres sous-produits non carbonylés issus de réactions parasites comme l'isomérisation en position interne de la double liaison C=C, la déshydratation de la fonction allylique ou l'étherification du substrat ont également été identifiés avec une contribution de 20%. L'augmentation du temps de la réaction de 16h à 40h ne permet pas d'améliorer le taux de conversion (74,2 %), seule la sélectivité en ester **I-54** est améliorée (75,5%). Ce système

[24] G. Lenoble, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, J. Organomet. Chem. **2002**, 643, 12-18.

catalytique s'avère néanmoins décevant puisqu'il ne favorise pas la formation de la lactone mais plutôt l'ester **I-54**. L'utilisation de ligands diphosphines tels que le dppf et le dppb n'améliore pas les taux de conversion mais réoriente la sélectivité de la réaction. Ainsi, avec dppf à 100°C et sous 80 bar de pression de CO seule la formation de l'acide **I-52** est favorisée avec une sélectivité de 20%. Dans les mêmes conditions mais avec un temps de réaction plus long (24h), le ligand dppb permet la formation de la lactone **I-53** avec une sélectivité de 25%. L'utilisation du système catalytique [$Pd(OAc)_2$/dppb] décrit par Alper[15] pour la carbonylation des alcools allyliques à 100°C et sous 80 bar de pression d'un mélange CO/H_2 (1/1) ne provoque que la formation de l'acide **I-52** avec un rendement de 90%.

L'alcool périllyque **I-55** est un alcool allylique cyclique di-substitué en position β et γ-possédant une double liaison endocyclique. La réaction de cyclocarbonylation est représentée dans le schéma 11.



Alcool périllyque **I-55** **I-56**

Schéma 11: cyclocarbonylation de l'alcool périllyque.

Ce substrat s'est avéré plus difficile à carbonyler dans les conditions de catalyse décrites précédemment puisque l'utilisation du système [$PdCl_2(PPh_3)_2$]/$SnCl_2.2H_2O$ ou [$PdCl_2$(dppb)]/$SnCl_2.2H_2O$ ne donne aucune conversion. Les auteurs ont utilisé un autre système catalytique [$PdCl_2(PhCN)_2$]/dppb/$SnCl_2.2H_2O$ sous un mélange de CO et H_2, dans le dichlorométhane, et d'une façon surprenante, 80% de conversion sont obtenus après 20h avec une sélectivité de 40% en faveur de la lactone **I-56**[25]. L'utilisation du ligand dppf au lieu de dppb entraine une diminution de la conversion ainsi que la sélectivité (50% et 20% respectivement).

L'alcool périllyque a été étudié en cyclocarbonylation par Alper et son groupe[15] en utilisant le système catalytique de type [$Pd(OAc)_2$]/dppb sous 55 bar d'un mélange de pression

[25] D.H. Nguyen, Thèse de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, **2004**

CO/H_2 (1/1) à 110°C dans le dichlorométhane. Ils obtiennent la lactone **I-56** avec un rendement de 56%.

Nous retiendrons de cette partie bibliographique que cette réaction de cyclocarbonylation catalysée par des complexes du palladium est une voie intéressante pour la synthèse directe de lactones à partir de monoterpènes porteurs d'une fonction alcène et hydroxyle.

Ainsi, l'alcoxycarbonylation et la cyclocarbonylation des terpènes ouvrent des perspectives séduisantes pour la synthèse de nouvelles molécules à partir de produits naturels. Il est intéressant de regarder le mécanisme de formation de ces produits et les espèces impliquées dans le cycle catalytique.

II-3-Mécanisme de la réaction:

Le mécanisme de la réaction d'alcoxycarbonylation a été largement étudié et les premières études sur le mécanisme au palladium remontent au début des années 70.[6,26,27]Deux mécanismes sont généralement proposés.

Le premier met en jeu l'hydrure de palladium **B1** comme espèce active de départ dans la première étape du cycle catalytique puis l'insertion de l'oléfine dans la liaison Pd-H pour former l'espèce palladium alkyl **B2** suivie de la coordination et l'insertion de CO pour donner l'acylpalladium **B3**. L'alcoolyse de ce dernier permet de régénérer l'hydrure de palladium et engendrer l'ester.

Le deuxième mécanisme fait intervenir l'espèce alcoxycarbonylpalladium **A1** puis l'insertion de l'oléfine dans cette espèce suivie de la protonolyse de **A2** pour former le produit. L'étape finale permet de régénérer l'espèce active **A1** par coordination de CO sur l'espèce alcoxypalladium [(Pd(OR')(X)(L_n)] **A3** suivi d'une insertion dans la liaison Pd-OR'. (Schéma 12).

[26] J. Tsuji, Palladium Reagent and catalyst, **1999**, John Willey& Sons.
[27] I. del Rio, C. Claver, P. W. N. M.van Leeuwen, Eur. J. Inorg. Chem. **2001**, 11, 2719-2737.

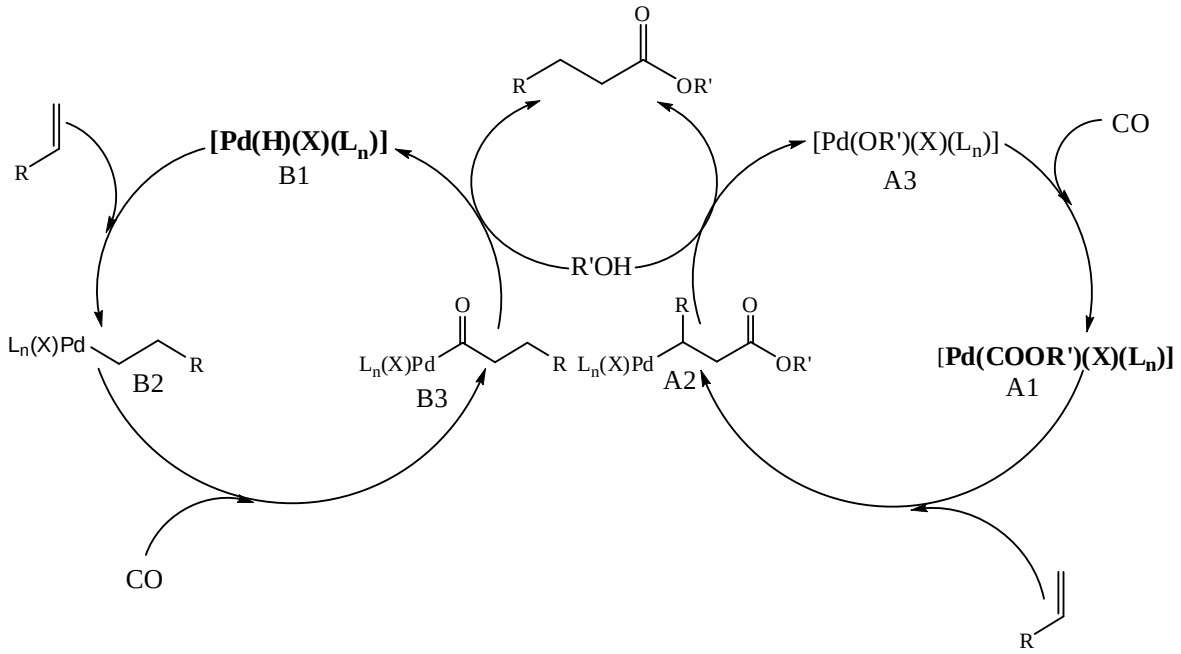


Schéma 12: Les deux cycles proposés pour la réaction d'alcoxycarbonylation

Des études approfondies menées par Toniolo et ses collaborateurs ont proposé la coexistence des deux mécanismes sans vraiment privilégier l'un par rapport à l'autre.[28,29] Il a fallu attendre le début des années 1990 pour que plusieurs auteurs tranchent finalement dans le sens d'un mécanisme impliquant un complexe hydruropalladium.[30] En effet, cette proposition repose sur l'observation expérimentale en infra rouge de deux bandes caractéristiques ν(Pd-H) à 2040 cm^{-1} et ν(Sn-Cl) à 315 cm^{-1} du complexe $[Pd(H)(SnCl_3)(PPh_3)_2]$ synthétisé à partir de l'addition de $SnCl_2$ à $[PdCl_2PPh_3]$ sous 100 bar de CO.[31]

Récemment, au sein du laboratoire[32], des travaux menés sur la synthèse de complexes hydrures du palladium du type $[Pd(H)(X)L_2]$ ont permis la caractérisation pour la première fois par RMN multinoyaux à basse température du complexe pentacoordoné $[Pd(H)(SnCl_3)(PCy_3)_2]$. Les auteurs ont réussi à effectuer la synthèse de complexes hydrures du palladium $[Pd(H)(X)L_2]$ ou $[Pd(H)(X)L_2(L')]^+$. Le rôle du co-catalyseur $SnCl_2$ a été précisé : il forme l'espèce $[Pd(H)(SnCl_3)(L)_2]$ capable de coordonner l'alcène et d'enclencher le cycle catalytique. La mise en œuvre directe de ce complexe dans l'autoclave de

[28] G. Cavinato, L. Toniolo, J. Organomet. Chem. **1993**, 444, C65-C66.
[29] G. Cavinato, L. Toniolo, J. Organomet. Chem. **1990**, 398, 187-195.
[30] A. Seayad, A. A. Kelkar, L. Toniolo, J. Mol. Catal. **2000**, 151, 47-59.
[31] J.F. Knifton, J. Org. Chem. **1976**, 41, 2885-2890
[32] a) D. H.Nguyen, G. Laurenczy, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Eur. J. Inorg. Chem. **2005**, 4215–4225; b) D. H.Nguyen, Y. Coppel, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Journal of Organomet Chem **2005**, 690, 2947–2951.

carbonylation, à la place des précurseurs qui le forme in situ, permet d'effectuer une catalyse sous conditions beaucoup plus douces (60°C, 10 bar de CO).[32b]

III-Réaction d'hydroformylation de terpènes et de dérivés naturels d'allybenzène:

La réaction d'hydroformylation, également appelée synthèse oxo, consiste en l'addition d'hydrogène et de monoxyde de carbone (CO) sur une double liaison C=C pour créer une fonction aldéhyde CHO (schéma 12). Les aldéhydes représentent des synthons particulièrement intéressants du fait de leurs réactivités ou de leurs activités biologiques et olfactives intéressantes. Une application majeure des aldéhydes obtenus industriellement par hydroformylation reste la préparation d'alcools qui trouvent de multiples débouchés selon la longueur de la chaine[33]. De même, cette réaction revêt aussi une importance dans la production d'arômes[34]. En effet de nombreuses substances naturelles contiennent un groupe aldéhyde dont la présence est importante pour la perception olfactive de la molécule. Les monoterpènes qui possèdent une double liaison dans leur squelette constituent un réservoir de produits importants pour l'industrie des parfums et des arômes. Les aldéhydes issus de l'hydroformylation des monoterpènes peuvent être utilisés directement ou après transformation pour leurs propriétés odoriférantes comme composants de parfums.[34]

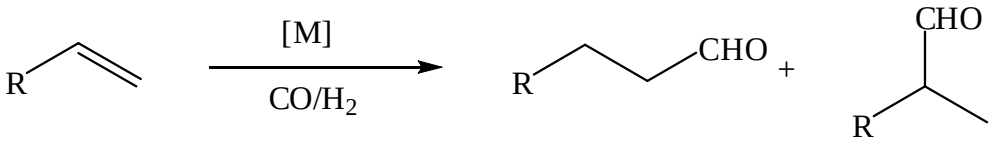


Schéma 12: Réaction d'hydroformylation

Cette réaction peut être catalysée par plusieurs métaux de transition tels que le cobalt, le platine ou le rhodium.[35] Le cobalt et le platine sont peu utilisés dans cette transformation à

[33] a) Rhodium catalyzed Hydroformylation, (C. Claver, P.W.N.M. van Leeuwen Eds), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht , **2000**, b) C.D. Frohning, C. W. Kolpaintner in Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic compounds, 2nd Edition, (B. Cornils, W.A. Herrman, Eds), Wiley-VCH,Weiheim, **2002**, pp 31-83.

[34] E. Gusevskaya, J. Jimenèz-Pinto, A. Borner, ChemCatChem **2013**, 5, 1-31

[35] a) K.D Wiese, D. Obst In: **"***Catalytic Carbonylation Reactions***"** Top. Organomet. Chem**.** Matthias Beller Ed., Springer-Verlag, **2006**, 18, 1-35.; b) R. Franke, D. Selent, A. Börner, Chem. Rev. **2012**, 112, 5675−5732.

cause d'une réaction d'hydrogénation compétitive qui fait baisser la chimiosélectivité de la réaction. Le rhodium est le métal qui permet le meilleur compromis activité/sélectivité dans des conditions de réactions douces.

L'hydroformylation de terpènes et de dérivés d'allylbenzène a été très étudiée ces dernières années et nous allons présenter dans la partie ci-dessous les principaux résultats obtenus dans cette réaction catalysée essentiellement par des complexes du rhodium et du platine.

III-1-Hydroformylation des monoterpènes avec une double liaison exocyclique:

Les premiers résultats d'hydroformylation des monoterpènes remontent aux années 80 et concerne principalement le limonène **I-1** et le β-pinène **I-20**. Les brevets publiés[36] montrent que la double liaison exocyclique est préférentiellement carbonylée dans des conditions de catalyse variant entre 100 et 400 bar de pression à 70-180°C. Les systèmes catalytiques utilisés sont constitués de complexes de rhodium(I) comme $[Rh(\mu\text{-}Cl)(cod)]_2$, $[Rh(acac)(CO)_2]_2$ ou $[RhCl(CO)(PPh_3)_2]$. L'isomérisation de la double liaison du limonène (**I-1**) donne l'α-terpinolene (**I-2**) et le γ–terpinolène (**I-47**) considérés comme sous-produits, comme l'α-pinène (**I-60**) pour le β-pinène (**I-20**) (Schéma 13 et 14). Les travaux de van Leeuwen et son équipe[37] relatent qu'il est possible de réaliser l'hydroformylation du limonène dans des conditions beaucoup plus douces avec de bonnes vitesses de réaction et une sélectivité totale en aldéhyde. La réaction se déroule entre 3 et 14 bars à 80°C en présence du complexe $[Rh(OAc)(cod)]_2$. L'aldéhyde linéaire est obtenu sélectivement du fait que l'insertion du CO se fait exclusivement sur le carbone non substitué de la double liaison du substrat. La nature du ligand phosphoré ajouté modifie la vitesse de réaction : elle est beaucoup plus grande avec le ligand phosphite $P(O\text{-}o^tBuPh)_3$ (tris(*o*-terbutylphényl)phosphite) qu'avec PPh_3. Une autre équipe reporte que l'utilisation du complexe $[RhCl(CO)(PPh_3)_2]$ en présence de dix équivalents de $P(O\text{-}o^tButPh)_3$ entre 70 et 110°C sous 20 à 90 bar d'un mélange CO/H_2 (1.25/1) donne des rendements 10 fois plus élevés que lorsque le complexe est utilisé avec un excès de triphénylphosphine (PPh_3/Rh=12) et l'isomérisation de la double liaison reste faible. Les auteurs proposent une action concertée

[36] a) J. Hagen, K. Bruns (Henkel KGaA), DE 2849742, **1980**.; b) J. Hagen, R. Lehmann, K. Bansemir (Henkel KGaA), DE 2914090, **1980**, EP 0018504, **1980**.

[37] Van Leeuwen, P. W. N. M., Roobeek, C. F. J. Organomet. Chem. **1983**, 258, 343-350.

de la phosphine et du phosphite sur le rhodium pour expliquer l'activité et la sélectivité particulière du système catalytique[38].

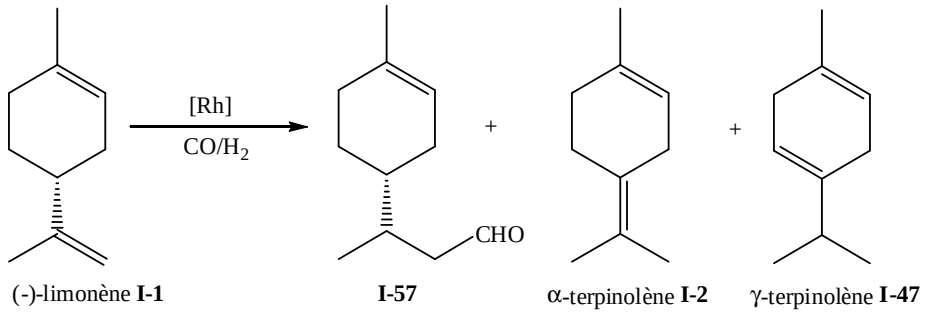


Schéma 13: hydroformylation du limonène

L'hydroformylation du (-)-limonène a été réalisée avec le complexe $[HRh(CO)(PPh_3)_3]$[39], et une conversion totale est obtenue en 24h à 65°C sous 40 bar de CO/H_2, avec un rendement de 64% en aldéhyde linéaire. De même l'hydroformylation du β-pinène **I-20** en 10-formylpinane **I-59a-b** a été menée avec le même complexe à 110°C sous 34 bar de CO/H_2. 78% de conversion sont obtenus avec un rendement de 75% en aldéhyde linéaire et seulement 3% de produit secondaire en α-pinène ont été observés.[40] (schéma 14).

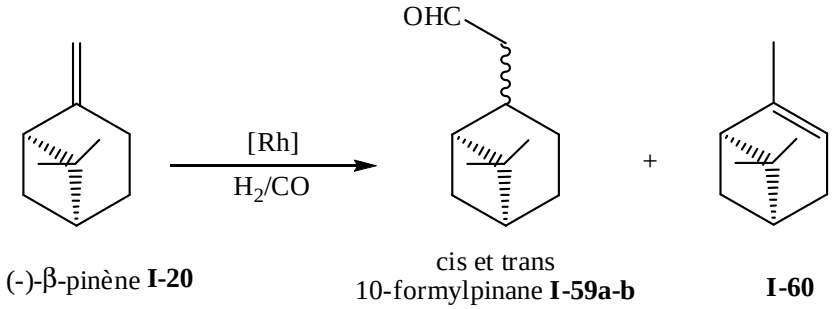


Schéma 14: hydroformylation du β-pinène.

[38] V. M. Tormyshev, G. A. Skripko, V.D. Shteingarts, VI Russian Conference on Organometallic Chemistry, **1995**, Rhodium Express, p26

[39] J. C. Chalchat, R. Ph. Garry, E. Lecomte, A. Michet, Flavour and Fragrance J. **1991**, 6, 179-182.

[40] a) A. J. Chalk, in "Flavors and Fragrances : A world perspective" , Ed. B. M. Lawrence, B. D. Mookherjee, B. J. Willis Elsevier, Amsterdam, **1988**, ou Dev. Food Sci., 18 (Flavors Fragrances), **1988**,867. b)A. J. Chalk, in P. N. Rylander, H. Greenfield, R. L. Augustine (eds), Calatlysis of Organic reaction, M. Dekker, New York, **1988**, P. 43

D'autre études ont montré que cette transformation peut se faire d'une manière diastéréoséléctivité.[41] En effet, en partant du (1*S*,5*S*)-(-)-β-pinène ou du (1*R*,5*R*)-(+)-β-pinène, le *trans*-(1*S*,2R,5*S*)-(-)- ou le *trans*-(1*R*,*2*S,5*R*)-(-)-10-formylpinane est obtenu avec une diastéréosélectivité de 93% en impliquant le système catalytique $[Rh_4(CO)_{12}]$/dppe mais les conversions sont faibles, de l'ordre de 30%, suite à la forte réaction d'isomérisation du β- en α-pinène. Les auteurs expliquent cette diastéréosélectivité par l'approche du centre métallique par la face énantiotopique la plus encombrée du-(-)-β-pinène. L'isomère cis du 10-formylpinane **I-59** est généralement majoritaire. Sa formation est favorisée par des températures plus basses et des pressions plus élevées[42]. Cette diastéréoséléctivité s'explique par les contraintes stérique lors de la coordination du catalyseur à la double liaison du substrat.

De la même façon, l'hydroformylation du (-)-β-pinène a été effectuée en présence de système $[Rh(cod)(OAc)]_2$/L avec L= PPh_3 ou L= $P(Bn)_3$.[43] Les meilleurs résultats en terme de selectivité et diastéréosélectivité, 87% et rapport cis/trans de 6,3/1 respectivement, sont obtenus en présence de la tribenzylphosphine ($P(Bn)_3$. La nature du ligand joue un rôle important dans ces résultats puisque les auteurs montrent que l'utilisation du ligand tripentafluorophénylphosphine ($P(C_6F_5)_3$) entraine une sélectivité de 46% et une diastérosélectivité fortement en faveur de l'isomère *trans* (cis/trans=1/10,5)

Des travaux antérieurs[44] au sein du laboratoire ont permis de carbonyler la double liaison exocyclique d'autres monoterpènes, dans des conditions plus douces de pression (5 à 13 bar) et de température (84°C) en utilisant le catalyseur de type $[Rh(\mu\text{-}S^tBu)(CO)(P(OPh)_3)]_2$ en présence d'un excès de PPh_3. Les complexes dinucléaires du rhodium(I) à ponts thiolato $[Rh(\mu\text{-}S^tBu)(CO)PR_3)]_2$, ($PR_3$ étant une phosphine ou un phosphite) sont très actifs pour l'hydroformylation d'alcènes terminaux[45].

Les différents substrats étudiés et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 2.

[41] F. Azzaroni, P. Biscarini, S. Bordoni, G.Longoni , E. Venturini, J. Organomet. Chem. ,**1996**, 508, 59-67.
[42] a) W. Himmele, H. Siegel, Tetrahedron Lett., **1976**, 12, 907-910; b) W. Himmele, H. Siegel, Tetrahedron Lett., **1976**, 12, 911-911.
[43] H.J.V. Barros, M. L. Ospina, E. Arguello, W. R. Rocha, E. Gusevskaya, E. N. dos Santos, J. Organometal. Chem. **2003**, 671, 150-157
[44] S. Sirol,Ph. Kalck, New J. Chem. **1997**, 21, 1129-1137.
[45] a) J.M. Frances, A. Thorez, Ph. Kalck, New J. Chem. **1984**, 8, 213-216. b) Ph. Kalck, D.C. Park, F. Serein, A. Thorez, J. Mol. Cat. **1986**, 36, 349-357.

Tableau 2: Hydroformylation de quelques monoterpènes naturels.

Substrat	S/C	P/Rh	$P_{CO/H2}$	T.C (%)	Sélectivité en aldéhyde %
(+)-limonène[a]	600	6	5	88	98
(-)-alcool périllique[b]	300	2,5	12	100	100
(+)-carvone[b]	300	2	13	89	98
acétate d'isopulégol[b]	600	2	13	70	100

[a]Substrat: 48 mmol, [b]Substrat: 60 mmol, CO/H_2 (1/1), T(bain)= 84°C, Toluène 40mL, T.C= taux de conversion, S/C= Substrat/Catalyseur, P/Rh= Phosphore/Rhodium, t(h)=18.

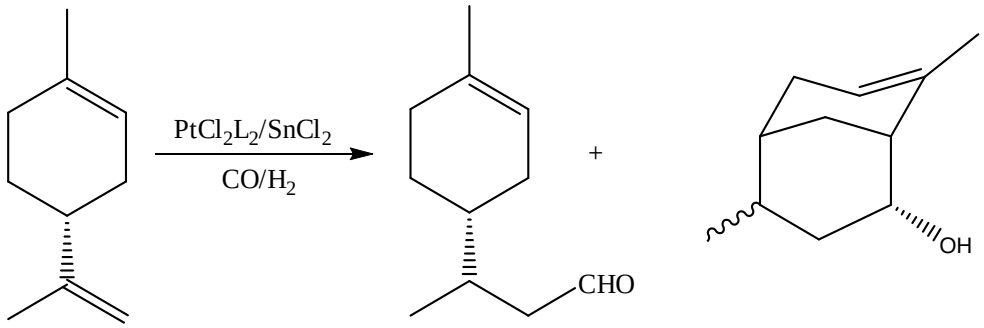
Comme il est décrit dans le tableau, les conversions obtenues varient entre 70 et 100%, avec des sélectivités quasi totales en aldéhydes. La regioséléctivité en faveur de l'aldéhyde linéaire est totale. Les réactions d'isomérisation ou d'hydrogénation n'ont presque pas été observées.

Des essais d'hydroformylation asymétrique du (+)-limonène ont été menés en présence de complexes dinucléaires $[Rh_2(\mu\text{-}S^tBu)_2(CO)_2(diphos)]$ et de diphosphines achirales et chirales mais les excès diastéréoisomériques obtenus sont du même ordre voire plus faible que celui obtenu avec le complexe $[Rh(\mu\text{-}S^tBu)(CO)(P(OPh)_3)]_2$.

L'utilisation de systèmes bimétalliques à base de Pt/Sn dans la réaction d'hydroformylation du limonène et du β-pinène a été également étudiée[46]. Les systèmes catalytiques $[Pt(Cl)_2(PPh_3)_2/SnCl_2/PPh_3]$ et $[Pt(Cl)_2(diphosphine)/SnCl_2/PPh_3]$ avec les diphosphines dppe, dppp, dppb transforment à 100°C sous 90 bar de CO/H_2(1/1) chimioselectivement le -(+)-limonène en aldéhyde linéaire dans un mélange des deux diastéréoisomères (90%) mais les conversions sont faibles, de l'ordre de 10-20%. Des résultats similaires avaient été déjà reportés dans la littérature.[47] Si la réaction est faite à température plus élevée (130°C) et un temps de réaction plus long (>4h) les conversions augmentent fortement (85-95%) mais l'adéhyde se transforme en un dérivé bicyclique, le 4,8-diméthyl-bicyclo{3.3.1]non-7-en-2-ol **I-61** suite à une cyclisation intramoléculaire

[46] E.V. Gusevskaya, E.N. dos Santos, R. Augusti, A. de O. dias, C.M. Foca, J. Mol. Catal.A. **2000**, 152, 15-24.
[47] L. Kollar, J. Bakos, B. Heil, P. Sandor, G. Szalontai, J. Organomet. Chem. **1990**, 385, 147-152.

diastéréosélective catalysée par l'espèce $Pt/SnCl_2$ (Schéma 15). La formation des produits d'hydroformylation et de cyclisation dépend fortement du rapport Sn/Pt. De plus un rapport supérieur à 1 favorise l'isomérisation de la double liaison qui devient non réactive en hydroformylation.



(-)-limonène **I-1** **I-58** **I-61**

Schéma 15: hydroformylation du limonène en présence du $[PtCl_2L_2]/SnCl_2$.

Le (-)-β-pinène , quant a lui, est transformé majoritairement en trans-10-formylpinane avec un excès diastéréoisomérique de 94%. Le meilleur résultat en terme de conversion (70%) et de sélectivité (84%), est obtenu en présence du ligand diphosphine dppb.

III-2-Hydroformylation des monoterpènes avec une double liaison endocyclique.

D'autre études décrivent l'hydroformylation de quelques monoterpènes cycliques avec une double liaison interne tels que l'α-pinène, le Δ-2-et Δ-3-carène et le camphene.[48,49,50,51]

Le (+)-α-pinène est transformé majoritairement en (+)-2-formyl-bornane **I-63**, suite à un réarrangement de Wagner-Meerwein, en présence de $[Co_2(CO)_8]$ comme catalyseur[48] et en (+)-3-formyl-pinane **I-64** et 10-formyl-pinane **I-59a**, **I-59b** dans un rapport cis/trans de 8/1 en présence de $[Rh(cod)(Cl)]_2$[49,50,51] (schéma 16). Le 10-formyl-pinane est obtenu sous sa forme de deux diastéréoisomères résultant de l'isomérisation de l'α-pinène en β-pinène. L'utilisation des catalyseurs $[Co_2(CO)_8]$ et $[Rh(cod)Cl]_2$ nécessite une température de 110°C et une haute pression de CO/H_2 (1/1) entre 200-650 bar. Par contre, l'utilisation du précurseur $[Rh(cod)(OMe)]_2$ en présence du ligand tris(*o*-terbutyl)phosphite permet de travailler dans des conditions de température et de pression plus basses (100°C et 80 bar) ; le trans 3-formyl-

[48] W. Himmele, H. Siegel, Tetrahedron Lett **1976**, 17, 907–910.
[49] M. C. de Freitas, C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, ChemCatChem **2013**, 5, 1884 –1890.
[50] a) S. Pfohl, J. Paust, H. Siegel, W. Himmele, W. Hoffmann, K. v. Fraunberg(BASF AG), DE 2404305, **1975**.
b) W. Hoffmann, W. Himmele, J.Paust, K. v. Fraunberg, H. Siegel, S. Pfohl (BASF AG), DE 2453283, **1976**.
[51] E. N. dos Santos, C. U. Pittman Jr., H. Toghiani, J. Mol. Catal., **1993**, 83, 51– 65.

pinane **I-63** est obtenu avec un rendement de 60% et les deux diastéréoisomères du 10-formyl-pinane avec un rendement de 30%

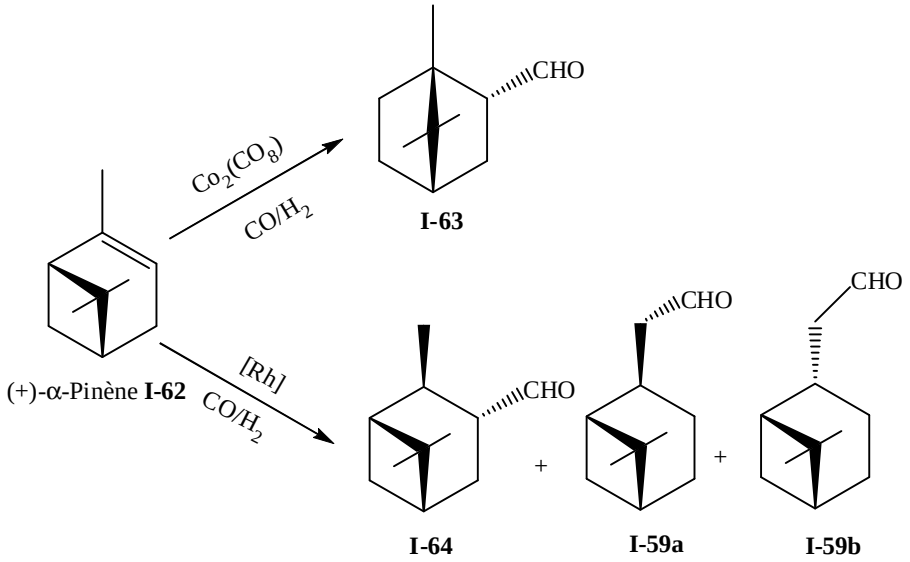
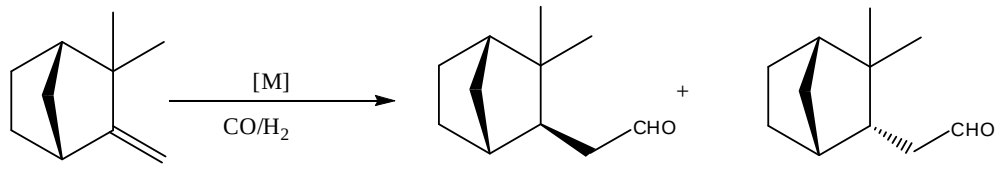


Schéma 16: Hydroformylation du (+)-α-Pinène.

L'hydroformylation du camphène **I-17** a été reportée en présence de différents catalyseurs métalliques. Les premières études reportent que le catalyseur $[Co_2(CO)_8]$ sous 207 bar à 120-150°C transforme le camphène en aldéhyde linéaire avec un rendement de 65% (schéma 18).[52] Les systèmes catalytiques $PtCl_2(L)/PPh_3/SnCl_2$ avec L=PPh3, dppe, dppp, dppb se montrent, dans les mêmes conditions utilisées précédemment pour le limonène et le β-pinène, efficaces et produisent exclusivement l'aldéhyde linéaire exo **I-65** et endo **I-66** dans les mêmes proportions (70% de conversion, 96% de sélectivité, exo/endo= 42/58) (schéma 18). Les auteurs précisent que la régiosélectivité est due à l'encombrement stérique du produit de départ et à celui du complexe du platine mais cela ne joue pas sur la diastéréosélectivité.[46] L'absence de $SnCl_2$ entraine une inactivité du système catalytique mais un excès de $SnCl_2$ provoque la formation de sous produits d'isomérisation et d'hydrogénation à hauteur de 50%.

[52] J.C. Locicero, R.T. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 2094-2097.



(-)-Camphène **I-17** Exo **I-65** endo **I-66**

Schéma 18: hydroformylation du camphène.

Néanmoins ce système reste moins actif que ceux avec le rhodium. En effet, l'hydroformylation menée avec $[Rh(cod)(OAc)]_2$/L en présence de ligands phosphines ou phosphites donne des rendements de 100% en aldéhydes sous une pression de 90 bar de CO/H_2 et à 100°C au bout de 4h de réaction[43]. La regioséléctivité est maintenue en faveur de l'aldéhyde linéaire et conduit aux deux isomères endo et exo. Le rapport des deux isomères ne varie que très peu quelque soit le ligand utilisé. Une légère sélectivité est toutefois observée en faveur de l'isomère endo en présence du ligand phosphite $P(O\text{-}o\text{-}^tBut)_3$ (exo/endo= 38/62).

L'implication du complexe dinucléaire $[Rh(\mu\text{-}S^tBu)(CO)(P(OPh)_3)]_2$ permet d'obtenir sous des conditions encore plus douces, 80°C et 20 bar de CO/H_2 (1/1), une conversion de 56% avec une sélectivité totale en aldéhyde **I-65** et **I-66** après 18h de réaction. La même valeur de la diastèréosélectivité observée précédemment est dans ce cas en faveur de l'isomère exo (exo/endo= 62/38).[44]

Peu de résultats ont été reportés dans la littérature sur l'hydroformylation du Δ-2-et Δ-3-carène **I-31** et **I-32** ainsi que sur des para terpènes menthénique tels que l'α-terpinène **I-21**, γ-terpènene **I-47** et l'α-terpinolène **I-2**. L'utilisation des systèmes catalytiques $[Rh(cod)(OMe)]_2/P(O\text{-}o\text{-}^tBut)_3$ permet de transformer le Δ-2-et Δ-3-carène sous des conditions relativement douces (100°C, 80 bar) en 2-formyl- et 4-formyl-carane **I-67** et **I-68** respectivement avec de très bonne chimio- et régioselectivités ainsi qu'une stéréosélectivité de 100% pour l'isomère trans (schéma 19). De même, avec le même ligand et le précurseur catalytique $[Rh(cod)(OAc)]_2$ les dérivés **I-21**, **I-2** et **I-47** sont transformés en différents aldéhydes avec de bons rendements sont obtenus en aldéhydes[53] (schéma 19).

[53] J.G. da Silva, C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, Appl. Catal. A: General, **2009**, 365, 231- 236.

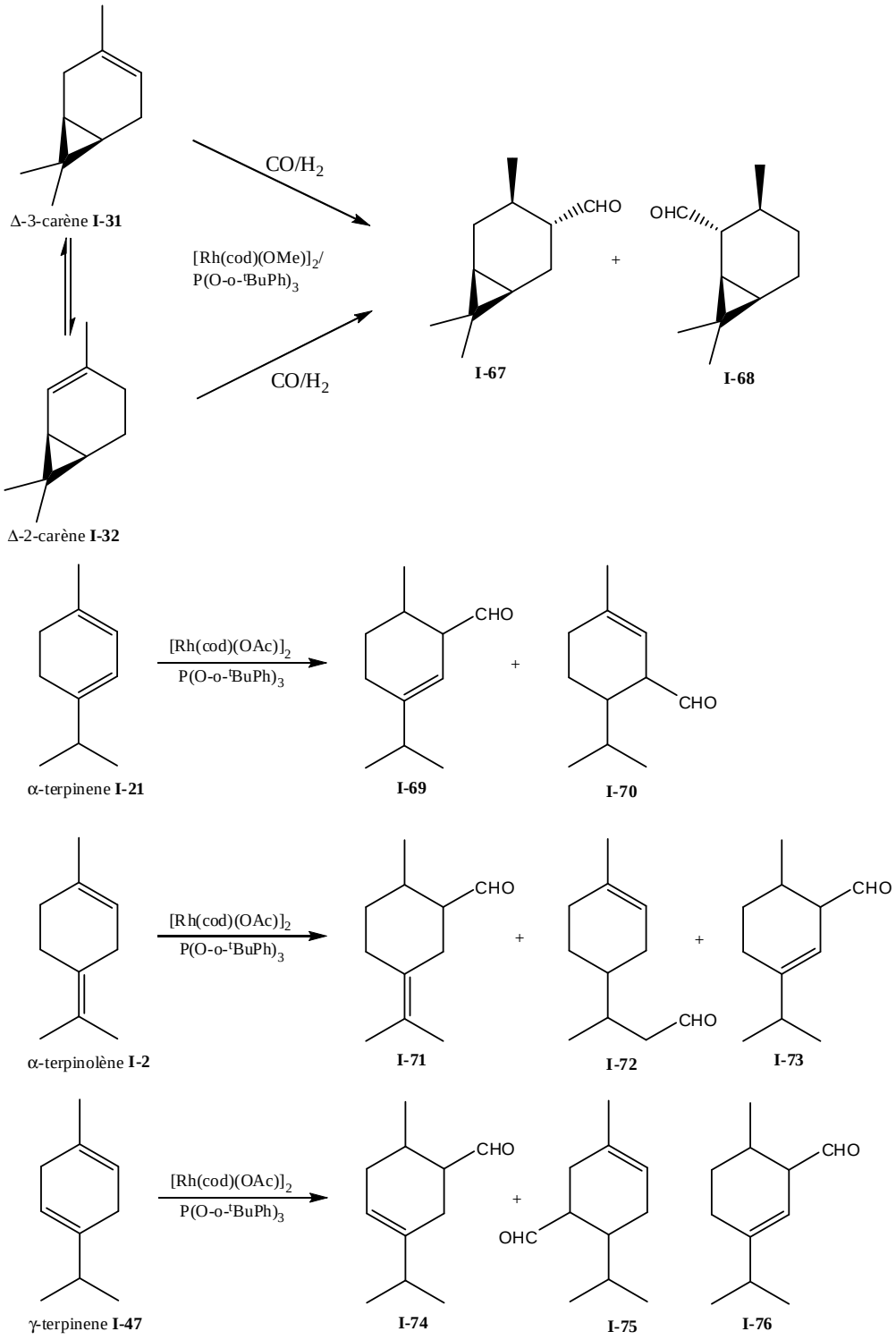


Schéma 19: Hydroformylation du Δ-2-carène, Δ-3-carène et des dérivés para-menthéniques.

III-3-Hydroformylation des monoterpènes avec un groupement hydroxy.

Les hydroxyaldéhydes peuvent être synthétisés par la réaction d'hydroformylation à partir des alcools insaturés correspondants[34]. La réaction a été appliquée sur les terpènes possédant une fonction alcool allylique tels que le linalool, l'isopulégol, l'alcool perillique ou le myrténol. Elle permet de produire, à partir des hydroxy aldéhydes formés qui se cyclisent spontanément en hemiacétals, des dérivés de tetrahydrofuranes ou des tetrahydropyranes ainsi que des γ-butyrolactones qui sont des précurseurs utilisés dans la synthèse de produits à activités biologiques.[34]

Gusevskaya et al.[54,] ont étudié l'hydroformylation du linalool **I-78** en utilisant le système $[Rh(cod)(OAc)]_2$/L (L=PPh_3 ou P(O-o-^{t}BuPPh)$_3$).

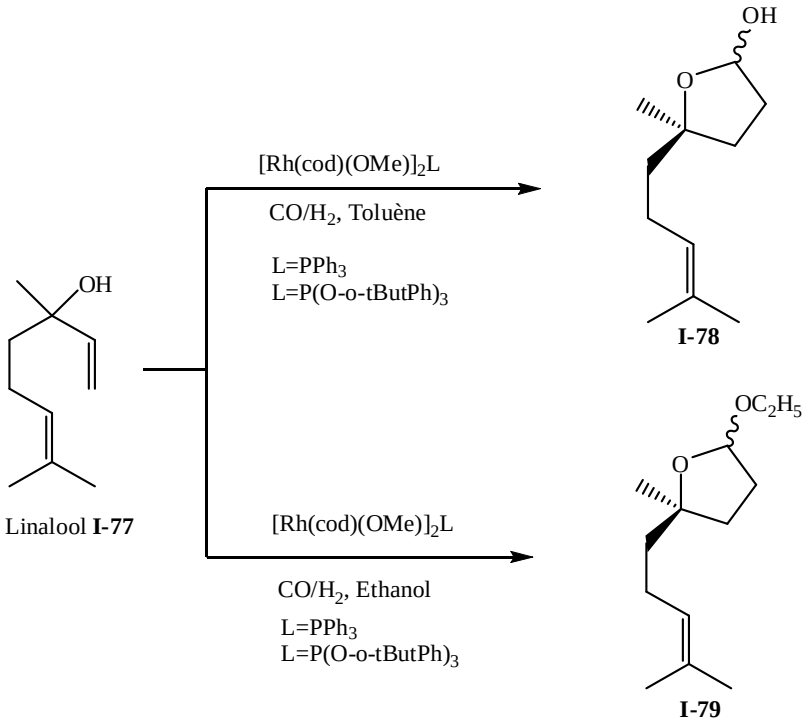


Schéma 20: Hydroformylation du linalool.

Le linalool conduit quantitativement à un dérivé hemiacétal cyclique, le 2-hydroxytétrahydrofurane substitué **I-78**, dans le toluène, et à un acétal correspondant **I-79** dans l'éthanol dans des conditions de température de 40-50°C et sous une pression de 20 bars de CO/H_2 (Schéma 20). La réaction est deux fois plus rapide dans l'éthanol que le toluène et 10 fois plus rapide en présence du ligand phosphite P(O-o-tBuPPh)$_3$ que de PPh_3. En effet, 81% de rendement en hémiacétal sont obtenus au bout de 21h avec PPh_3 alors que 99% le

[54] C. G. Vieira, E. N. dos Santos, E. V. Gussevskaya, Appl. Catal. A: General **2013**, 466, 208-215.

sont au bout de 2h seulement en présence de $P(O\text{-}o\text{-}^tBuPPh)_3$. Les auteurs ont étudié l'effet du rapport P/Rh sur l'activité de ce système catalytique. Le rapport optimal est de 10. L'équipe de Chalk et al.[55] avait reporté des résultats similaires pour la transformation du linalool avec le complexe $[HRh(CO)(PPh_3)]$ mais dans des conditions plus sévères, 34 bar et 100°C au bout de 15h.

L'hydroformylation du (+)-isopulégol **I-49** et du (-)-myrtenol **I-80** a été menée avec les complexes dinucléaires du rhodium $[Rh(\mu\text{-}S^tBu)(CO)(P(OPh)_3)]_2$. Le (-)-myrtenol est transformé en dérivé hydroxy aldéhyde correspondant **I-81** qui est ensuite converti en dérivé cyclique 2-hydroxytétrahydrofurane **I-83** par une hémiacétalisation cyclique lors de l'élution sur colonne chromatographique de silice[56] (schéma 21). Sous 100 bar de CO/H_2 et à 85°C, la conversion est de 40% en 16h et de 60% en 40h. Le substrat restant est un mélange de myrténol **I-80** et de myrtenal **I-82** dans un rapport 85/15 après 16h de réaction, rapport qui augmente à 45/55 après 40h de réaction. Cette réaction d'isomérisation s'avère être une réaction compétitive et bloque par conséquent le rendement en produit **I-81**. Il est difficile de diminuer cette réaction secondaire même en modifiant les conditions opératoires[57].

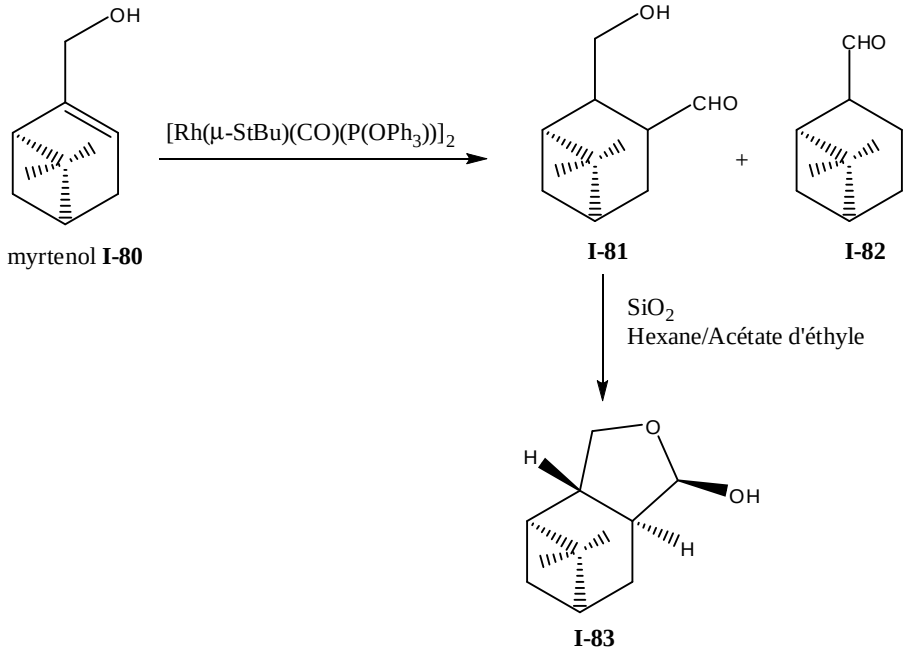
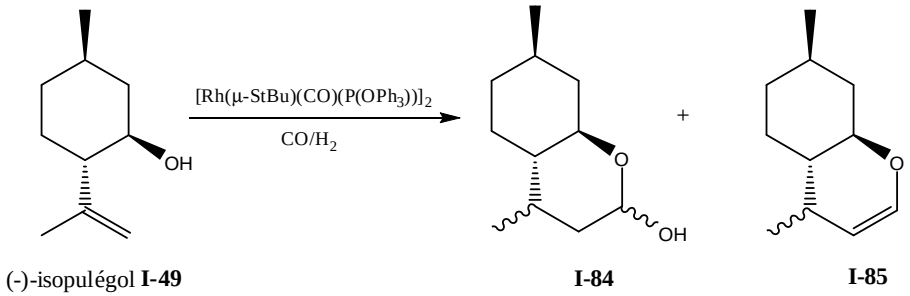


Schéma 21: hydroformylation du myrténol.

[55] A.J. Chalk In Catalysis of Organic Reactions, P.N. Rylander, H. Greenfield, R.L. Augustine, Eds, Marcel Dekker, New york, **1998**, pp 43-63
[56] S. Sirol, J.P. Gorrichon, Ph. Kalck, P.M. Nieto, G. Commenges, Magnetic Resonance In Chemistry **1999**, 37, 127-132
[57] S. Sirol, Thèse de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, **1996**

La formation d'un dérivé de lactol **I-84** est observée dans le cas du (-)-isopulégol après la cyclisation intramoléculaire spontanée de l'hydroxyaldéhyde formé avec une sélectivité de 93% pour une conversion de 75%. Le sous-produit formé est la forme déshydratée benzopyranne **I-85** (schéma 22). Suite à la formation de deux nouveaux centres asymétriques, dans le lactol **I-84** quatre diastéréoisomères sont observés, en RMN ^{1}H et ^{13}C, mais seuls deux sont isolés avec un excès diastéréoisomérique allant jusqu'à 64%.[57]

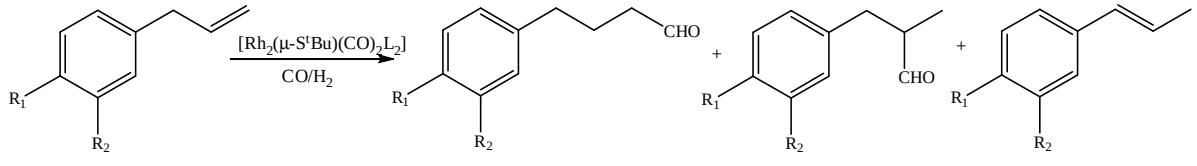


(-)-isopulégol **I-49** **I-84** **I-85**

Schéma 22: Hydroformylation de l'isopulégol.

III-4-Hydroformylation des dérivés naturels de type allybenzène:

L'hydroformylation des allylbenzènes tels que l'eugénol, safrole et éstragol, et leurs isomères propénylbenzènes, isoeugènol, isosafrole et *trans*-anéthol, est intéressante d'un point de vue industrielle puisqu'elle permet de préparer des dérivés d'aldéhyde d'une grande importance pour l'industrie des arômes.[40] L'hydroformylation de l'estragol **I-42a**, l'eugenol **I-42b**, le safrol **I-42c**, a été faite en utilisant le complexe dinucléaire $[Rh_2(\mu\text{-}S^tBu)_2(CO)_2L_2]$ décrit précédemment, sous 5 bar de pression de CO/H_2 à 80°C pendant 90 min.[58] Différents ligands et solvants ont été testés (schéma 23).



estragol **I-42a** : R_1=CH_3O-, R_2=H
eugenol **I-42b** : R_1=OH, R_2=CH_3O-
safrol **I-42c** : R_1=R_2= -OCH_2O-

I-86a-c **I-87a-c** **I-88a-c**

Schéma 23: hydroformylation des allylbenzènes.

[58] Ph. Kalck, , D. C. Park, F. Serein , A. Thorez, J. Mol. Catal. **1986**,36, 349-357.

Les essais expérimentaux montrent que dans tous les cas plus de 75% du substrat sont convertis en aldéhyde correspondant avec une bonne chimiosélectivité. Aucun produit d'hydrogénation (alcane, alcool) n'est obtenu, l'unique réaction secondaire observée est la réaction d'isomérisation de la double liaison C=C pour former le propènylbenzène correspondant. Toutefois, la regioséléctivité en faveur de l'aldéhyde linéaire dépend de la nature du ligand et du solvant utilisé ainsi que celle du substrat. Les pourcentages en aldéhyde linéaire obtenu pour chaque substrat sont regroupés dans le tableau 3.

Le tableau 3 montre que la basicité du ligand influence la regiosélectivité de la réaction. En effet, dans le dichloroéthane, le ligand le plus basique PPh_3, donne des pourcentages de l'ordre de 68-73% en fonction du substrat. Ces pourcentages sont égaux ou inférieurs à ceux obtenus avec les phosphites $P(OPh)_3$ et $P(OMe)_3$. Le tableau montre aussi que dans la majorité des cas le ligand $P(OPh)_3$ donne plus d'aldéhyde linéaire que le ligand $P(OMe)_3$ quelle que soit la polarité du solvant, excepté dans le cas de l'eugènol dans le dichloroéthane. les auteurs n'expliquent pas cette valeur de 96% trouvée. La nature du substrat influe également sur cette regioséléctivité puisque les meilleurs résultats sont obtenus avec l'eugénol.

Tableau 3: Effets de la nature du ligand et du solvant sur la sélectivité en aldéhyde linéaire obtenu lors de l'hydroformylation de l'estragol, de l'eugénol et du safrol.

Ligand	Solvant	Estragol **I-42a**	Eugénol **I-42b**	Safrol **I-42c**
PPh_3	1,2-dichloroéthane	68	74	73
$P(OMe)_3$	1,2-dichloroéthane	73	96	67
$P(OPh)_3$	1,2-dichloroéthane	77	78	73
$P(OMe)_3$	DMF	71	81	69
$P(OPh)_3$	DMF	80	79	88
$P(OPh)_3$	toluène	78	86	80
$P(OMe)_3$	toluène	71	80	75
$P(OPh)_3$	NEt_3	nd	86	nd
$P(OMe)_3$	NEt_3	nd	85	nd

L'hydroformylation de l'estragol **I-42a** et son isomère anéthol **I-88a** a été étudiée avec les complexes [$PtCl_2$(bdpp)/$SnCl_2$] {bdpp= (2S,4S)-2,4-bis(diphenylphosphino)pentane} et [Rh(nbd)Cl]$_2$/PPh_3 à 100°C sous 40 bar de CO/H_2 (1:1)(schéma 24).[59] L'activité catalytique du système à base de rhodium est plus élevée dans la réaction avec l'estragol que pour le trans-anéthol, contrairement au platine où des faibles taux de conversion sont obtenus dans le cas de l'estragol. Cependant, en présence du platine les trois aldéhydes isomères **I-86a**, **I-87a** et **I-89a** sont formés avec une bonne chimiosélectivité. De faibles quantités du produit **I-91** issu de l'hydrogénation de l'estragol et de l'anéthol sont observées. Contrairement au platine, l'utilisation du précurseur [Rh(nbd)Cl]$_2$ permet de réduire la réaction d'isomérisation de la double liaison dans le cas de l'anéthol et par conséquent seuls les deux aldéhydes isomères **I-87a** et **I-89** sont formés.

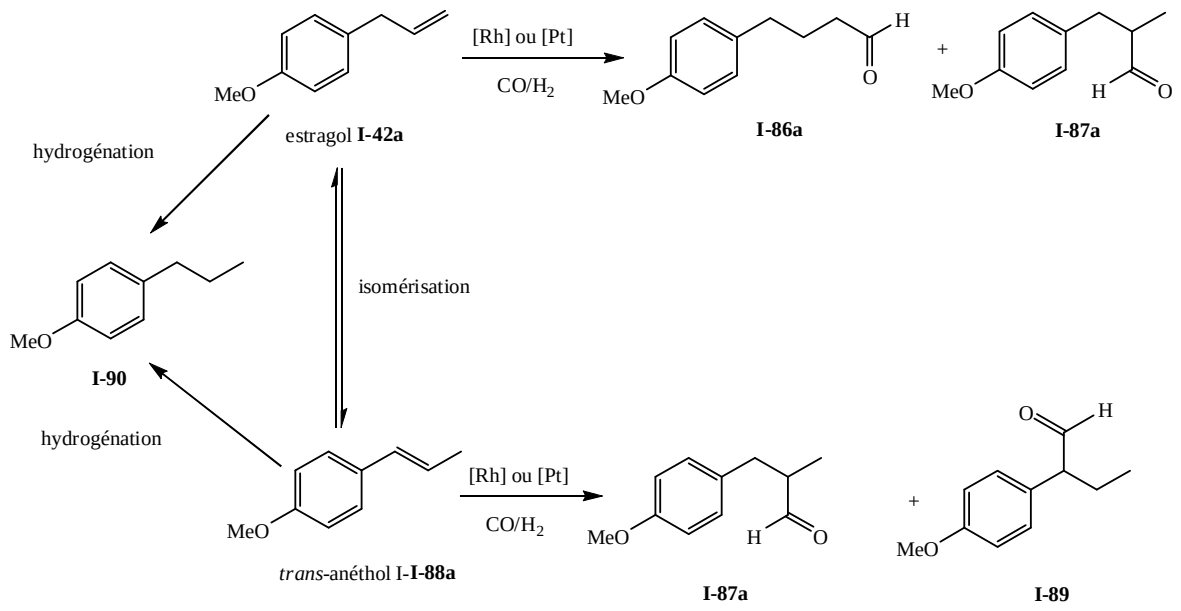
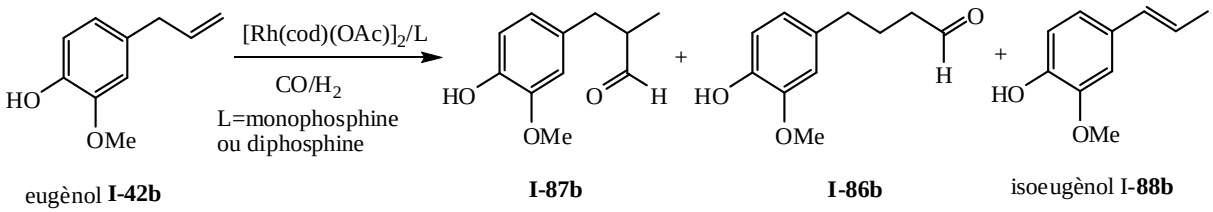


schéma 24: hydroformylation de l'estragol et l'anéthol.

Plus récemment, l'hydroformylation de l'eugénol **I-42a** a été aussi reporté dans la littérature[60] en utilisant le précurseur [Rh(COD)(OAc)]$_2$ en présence d'une monophosphine ou

[59] L. Kollár, E. Farkas, J. Bâtiu, J. Mol. Catal. A: Chemical, **1997**, 115, 283-288.
[60] A. C. da Silva, K. C.B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya,E. N. dos Santos, J. Mol. Catal. **2002**, 179, 133–141

d'une diphosphine (schéma 25). La réaction conduit à la formation des deux aldéhydes **I-87b** et **I-86b**, en plus du produit d'isomérisation **I-88b**.



eugènol **I-42b** **I-87b** **I-86b** isoeugènol I-**88b**

Schéma 25: Hydroformylation de l'eugénol

La réaction est effectuée sous 20 bar de pression de CO/H_2 (1/1) et sous une température de 60°C. Tous les ligands testés sont actifs: une conversion totale est obtenue dans tous les essais, mais la chimiosélectivité et la regioséléctivité de la réaction dépendent fortement de la nature du ligand. En effet, quand la réaction est effectuée en absence de ligand la conversion est totale, mais la sélectivité en aldéhydes n'est que de 69% et 31% de produit d'isomérisation sont observés. L'introduction du ligand PPh_3 dans un rapport PPh_3/Rh=10 améliore la sélectivité de la réaction à 100% et donne une regioséléctivité de 72% en faveur de l'aldéhyde linéaire **I-86b**. L'implication d'un ligand moins basique que PPh_3 tel que $P(OPh_3)$ donne un résultat similaire à celui observé en absence de ligand. D'autre ligands comme $P(CH_2Ph)_3$, P(n-but)$_3$ et $P(Cy)_3$ ont été testés. Le ligand $P(CH_2Ph)_3$ montre une activité similaire à celle du ligand PPh_3. Les deux ligands P(n-but)$_3$ et $P(Cy)_3$ favorisent plutôt la formation de l'aldéhyde ramifié **I-87b**, le rapport des deux aldéhydes **I-87b**/**I-86b** est respectivement de 48/52 et 45/55. Dans le cas des diphosphines tel que dppe, dppp et dppb, l'activité est moins bonne que dans le cas des monophosphines. Le meilleur résultat est obtenu dans le cas de la dppb avec une conversion de 99% et une sélectivité totale en aldéhydes après 24h de réaction et une regioséléctivité de 66% en faveur de l'aldéhyde linéaire **I-86b**.

L'hydroformylation de l'eugénol, du safrol, de l'estragol et de l'anéthole a été réalisée pour la première fois avec des catalyseurs de rhodium $[Rh(CO)(Pz)(L)]_2$ et du ruthenium $[HRu(CO)(CH_3CN)(L)_3][BF_4]$ (L = TPPMS (*m*-sulfonatophenyl- diphenylphosphine et TPPTS (tris-m-sulfonato-phenylphosphine) en milieu biphasique[61], ce qui représente une nouvelle alternative intéressante pour obtenir les aldéhydes correspondant dans des conditions

[61] L. G. Melean, M. Rodriguez, M.Romero, M. L. Alvarado, M. Rosales, P. J. Baricelli, Appl. Catal A: General **2011**, 394, 117–123.

de pression et de température relativement douces (20 bar de pression de CO/H_2 et 80°C). Des conversions quasi totales sont obtenues avec des sélectivité variant entre 80-94%.

L'hydroformylation asymétrique de l'estragol et son isomères *trans*-anéthol a aussi été étudié avec le précurseur $[Rh(acac)(CO)_2]$ en présence d'une diphosphine chirale (schéma 26).[62] Un faible excès enantiomèrique de l'ordre de 15% est obtenu dans le cas du trans-anéthol malgré la bonne regioséléctivité obtenue en faveur de l'aldéhyde ramifié. Alors que dans le cas de l'estragol une regioséléctivité modeste est obtenue et aucune induction asymétrique n'est observée.

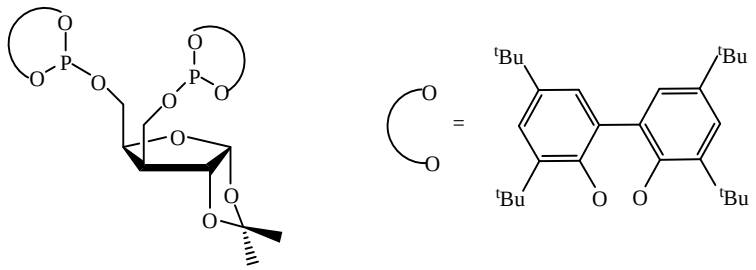


Schéma 26: Ligand diphosphite chiral utilisé dans l'hydroformylation de l'estragol et le trans-anéthol.

Pour conclure cette partie, nous retiendrons que la réaction d'hydroformylation des monoterpènes et des allylbenzènes continue de susciter l'intérêt des équipes scientifiques. La réactivité de ces différents substrats naturels en fonction de leur squelette offre une voie de synthèse d'aldéhydes, d'acétals et donne accès ainsi à des produits originaux. La réaction s'effectue dans des conditions de température et de pression de syngas CO/H_2 relativement douces. L'effet apporté par la nature des ligands et des précurseurs de rhodium permet d'améliorer la chimio- et la régiosélectivité de la réaction.

III-5-Mécanisme de la réaction d'hydroformylation:

Après avoir vu quelques applications de cette réaction d'hydroformylation de monoterpènes, il est intéressant de comprendre le mécanisme de cette réaction. Ce sont Heck et Breslow en 1961 qui ont proposé le premier mécanisme de la réaction d''hydroformylation catalysée au cobalt.[63] Ce mécanisme proposé est généralement admis par la communauté

[62] M. R. Axet, S. Castillon, C. Claver, Inorganica Chimica Acta, **2006**, 359, 2973–2979.
[63] a) R. F. Heck, D. S. Breslow, J. Am. Chem. Soc., **1961**, 83, 4023-4027; b) D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, J Chem. Soc. **1968**, 3133-3142.

scientifique pour l'hydroformylation des oléfines terminales avec le cobalt et le rhodium (schéma 27).

Le mécanisme débute par la formation de l'espèce à 18e$^-$ **A**, la dissociation d'un ligand CO permet la coordination de l'oléfine. Puis, l'insertion de l'oléfine dans la liaison Rh-H qui est l'étape clé de la regiosélectivité donne deux intermédiaire soit le rhodium alkyl ramifié $\mathbf{I_1}$ ou le rhodium alkyl linéaire $\mathbf{I_2}$. Il s'en suit une coordination de CO pour formé les complexes **B**, suivi de l'insertion du CO dans la liaison métal-alkyle pour formé l'acyle. L'addition oxydante de l'hydrogène sur ce dernier permet d'aboutir au produit désiré et de régénérer l'espèce active de départ.

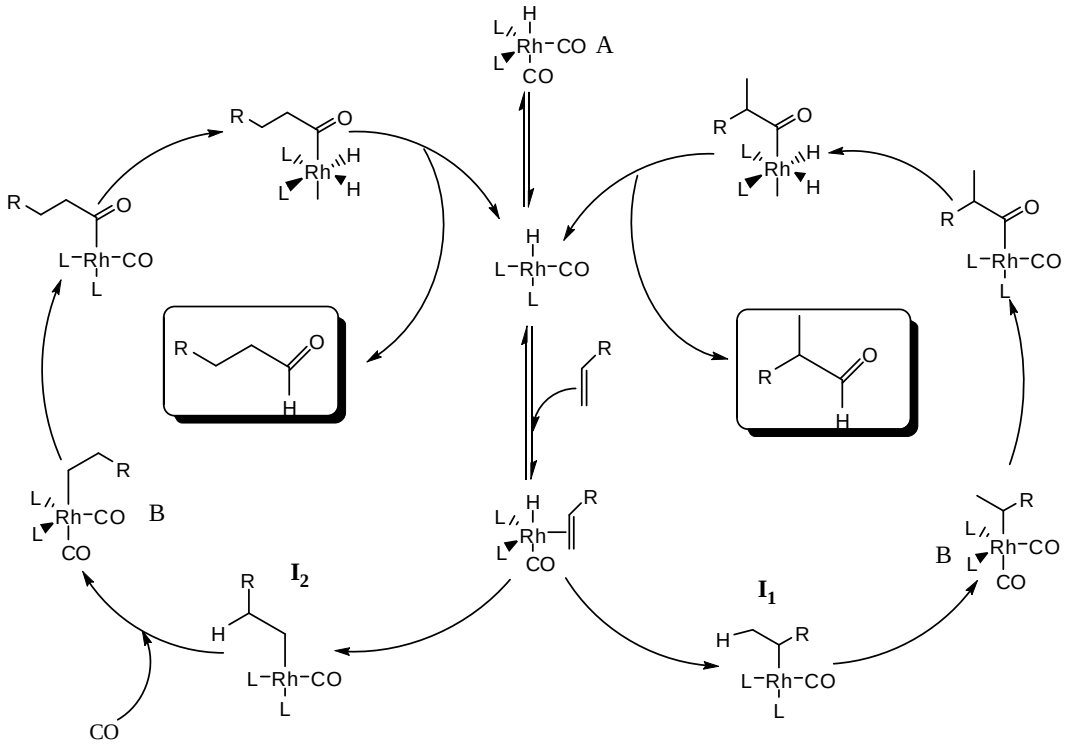


Schéma 27: mécanisme de la réaction d'hydroformylation

IV-Réaction d'hydroaminométhylation:

La réaction d'hydroaminomethylation est une réaction tandem de carbonylation qui fait intervenir une étape d'hydroformylation suivie d'une étape d'hydrogénation. Cette réaction à économie d'atomes permet d'effectuer la synthèse d'amines à partir d'alcènes et d'amines sous pression de CO/H_2. Elle combine trois étapes de synthèse en une seule, dont deux sont catalysées par des complexes des métaux de transition (Schéma 28). La première étape est l'hydroformylation de l'alcène, permettant de générer les aldéhydes linéaire et ramifié. Ceux –ci se condensent ensuite avec l'amine secondaire ou primaire initialement présente dans le milieu pour former respectivement des énamines ou des imines avec perte d'une molécule d'eau. L'hydrogénation des intermédiaires imines ou énamines permet d'accéder aux amines finales.

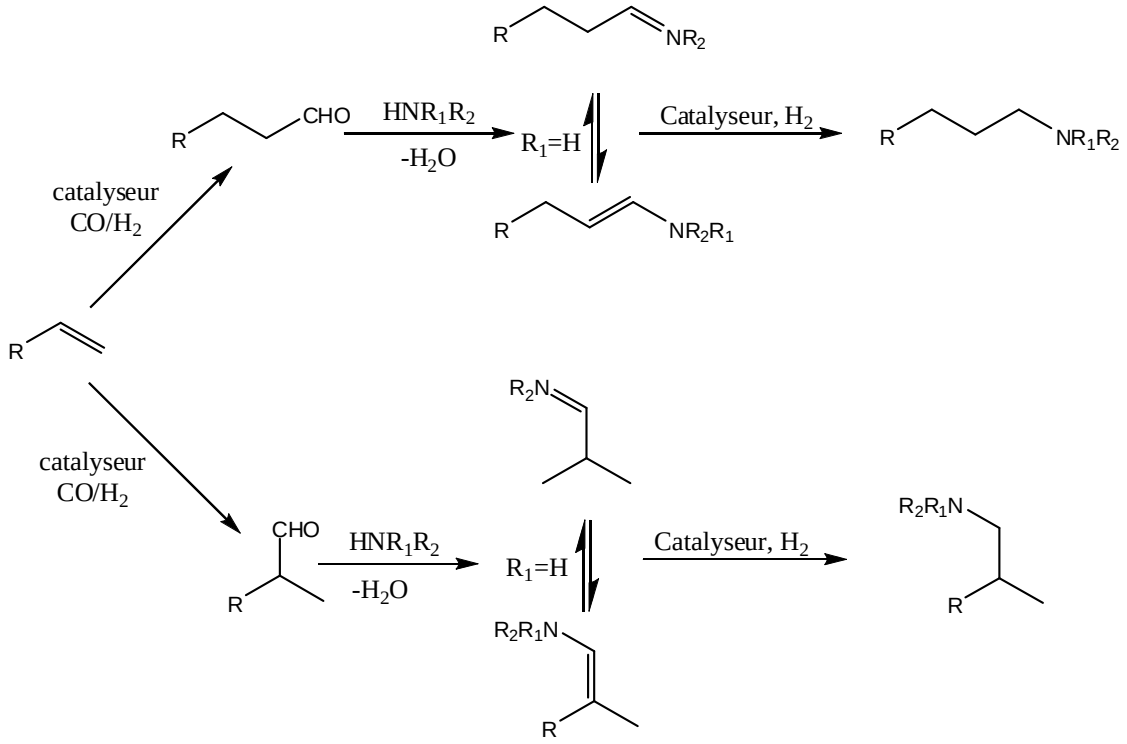


Schéma 28: Réaction d'hydroaminométhylation d'u alcène terminal.

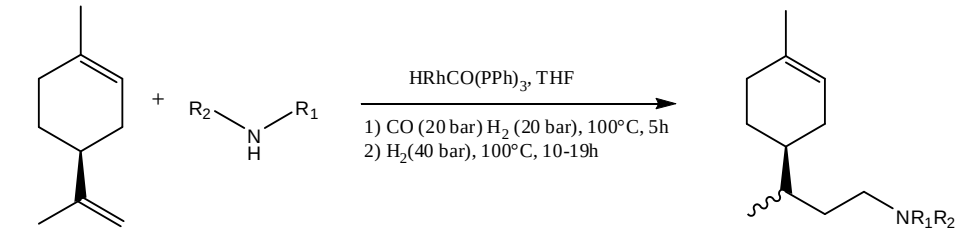
Les amines sont des composés importants dans l'industrie chimique, ainsi que dans l'industrie pharmaceutique[64]. La possibilité de les synthétiser à partir de matières premières renouvelables à faible coût par hydroaminométhylation rend cette réaction intéressante pour obtenir des molécules complexes à potentialités biologiques. Des produits naturels ont déjà

[64] A) P. Eilbracht, A.M. Schmidtin Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1, 2nd edition (M. Belle, C. Bolm, Eds), Wiley-VCH, Weiheim, **2004**, 57-85 ; b) P. Eilbracht, A.M. Schmidt, Top Organomet. Chem., **2006**,18, 65-95 ; c) C. Crozet, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, ChemCatChem **2011**, 3, 1102-1118

été impliqués dans cette réaction comme les acides gras insaturés pour donner des dérivés aminés correspondants pour leur utilisation comme tensio-actifs[65]. Récemment l'hydroaminométhylation de monoterpènes et de dérivés allylbenzènes a été étudiée. Les principaux résultats sont décrits dans le paragraphe suivant.

IV-1-Hydroaminomethylation des monoterpènes et des allylbenzènes:

L'hydroaminométhylation du (+)-limonéne a été effectuée en présence du catalyseur [$HRhCO(PPh)_3$] et d'une variété d'amines primaires et secondaires.[66] (schéma 29)



R (+)-limonène **I-1**

I-91

R_1= n-propyl, R_2= H Rdt=85%
R_1= i-propyl, R_2= H, Rdt = 50%
R_1= benzyl, R_2=H, Rdt= 44%
R_1=R_2= pipéridine, Rdt= 80%
R_1=R_2= morpholine, Rdt=79%
R_1=R_2=pipérazine, Rdt=89%
R_1= phényl, R_2=H, Rdt=50%
Rdt=rendement isolé

Schéma 29: Hydroaminométhylation du R (+)-limonène.

La réaction effectuée dans les conditions de la réaction d'hydroformylation nécessite 48 h pour obtenir une conversion totale du substrat. Ce temps peut être réduit si la réaction est menée en deux étapes distinctes : une étape d'hydroformylation et ensuite une étape d'hydrogénation (Schéma 29). Les auteurs obtiennent des rendements variant entre 44 à 89% en amines finales **I-91.** Seule l'amine linéaire a été obtenue avec une regioséléctivité totale, comme nous l'avions vu précédemment dans la réaction d'hydroformylation où seul l'aldéhyde linéaire était obtenu. Avec les amines primaires comme la n-propylamine et l'isopropylamine de bonnes conversions (95% et 84%) sont obtenues sauf dans le cas de la benzylamine où la conversion n'est que de 68%. Cette valeur est expliquée par la formation d'un complexe stable π-allyl rhodium avec les dérivés benzyliques connus pour être inactifs en catalyse.[67] L'utilsation des amines secondaires comme la pipéridine, la morpholine ou la

[65] A. Behr, M. Fiene, C. Buss, P. Eilbracht, Eur. J. Lipid Sci. Technol. **2000** 102 467–471.
[66] C. S. Graebin, V. L. Eifler-Lima, R. G. da Rosa, Catalysis Communications ,**2008**, 9, 1066–1070.
[67] P.W.N.M. Van Leeuwen, C.F. Roobeek, J. Mol. Catal. **1985**, 31, 345.

pipérazine permet d'obtenir de très bonnes sélectivités en amines finales de l'ordre de 79 à 89%.

Une autre étude[68] plus récente sur l'hydroaminométhylation du limonène, du camphène et du β-pinène a été menée en présence de la n-butylamine, la (di-n-buty)lamine, la morpholine et du système catalytique [Rh(cod)(μ-OMe]$_2$ en présence ou non de la triphénylphosphine ou de la tribenzylphosphine, à 100°C et sous 60 bar de CO/H_2. (schéma 30).

Dans le cas du limonène et en absence de PPh_3 90% de conversion sont obtenus avec 72% de sélectivité en amine **I-91** correspondante, l'isomérisation du limonène et d'autres produits secondaires non identifiés complète la réaction. L'utilisation d'un rapport de PPh_3/Rh de 2,5 permet de réduire le pourcentage en produits secondaires à 17% et la sélectivité en amine **I-91** augmente à 79%. Un rapport plus important ne permet pas d'améliorer la sélectivité car les deux intermédiaires aldéhyde **I-57** et énamine **I-92** s'accumulent dans le milieu en raison du faible taux d'hydrogénation de l'énamine même après 22h de réaction. Dans le cas du camphène, la réaction est effectuée sur la base des résultats déjà obtenus dans l'hydroformylation de ce substrat[46]. La réaction nécessite la présence d'une quantité plus élevée de catalyseur en raison de l'encombrement stérique du substrat. De bonnes conversions entre 75-100% sont obtenues, et les rendement en amine finale **I-96** sont élevés (82-84%) après un temps de réaction de 22h, que ce soit en présence de la n-butylamine ou de la morpholine. L'hydroaminométhylation du β-pinène s'avère plus difficile dans ces conditions à cause de la forte isomérisation en α-pinène **I-62,** substrat plus stable thermodynamiquement. Ainsi, en présence du PPh_3 avec un rapport PPh_3/Rh=2,5, une conversion de 66% est atteinte mais la réaction d'isomérisation reste prédominante (59%). L'utilisation de la tribenzylphosphine, qui est plus encombrée et plus basique[69] que la triphénylphosphine, et en faisant varier le rapport PBn_3/Rh entre 2,5 et 20, permet de réduire les pourcentages en isomérisation. Ainsi, le meilleur rendement en produit, 77%, est obtenu avec un rapport PBn_3/Rh=15 mais un rapport plus élevé entraine des vitesses de réaction d'hydroformylation et d'hydrogénation fortement ralenties et les produits aldéhyde, et énamine, s'accumulent dans le milieu comme cela a été constaté lors de l'étude ave le limonène.

[68] D. S. Meloa, S. S. Pereira-Júniora, E. N. dos Santos, Appl. Catal. A. , **2012**, 411- 412, 70–76
[69] C.A. Tolman, Chem. Rev. **1977**, 77, 313–348.

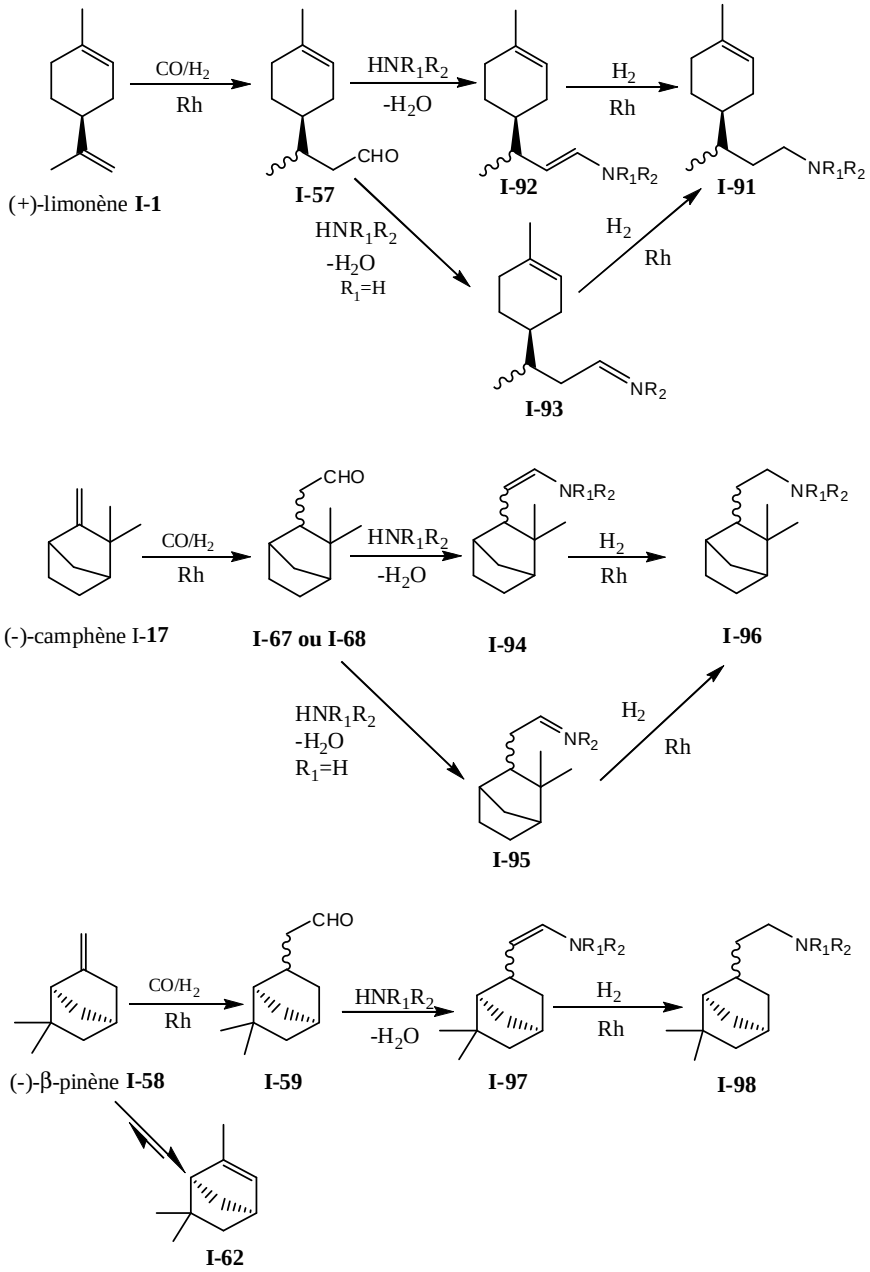


Schéma 30: hydroaminométhylation du limonène, camphène, et le β-pinène.

Les auteurs montrent ainsi que le rapport ligand/rhodium doit être finement ajusté pour favoriser sélectivement la formation des amines finales à partir de ces monoterpènes étudiés. Ils soulignent également que certains produits d'hydroaminométhylation de l'isolimonène présentent des activités biologiques et que les amines obtenues à partir du camphène et de β-pinène sont de nouveaux produits.[68]

Plus récemment l'hydroaminométhylation de l'eugénol a été décrite dans la littérature dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 31).[70]

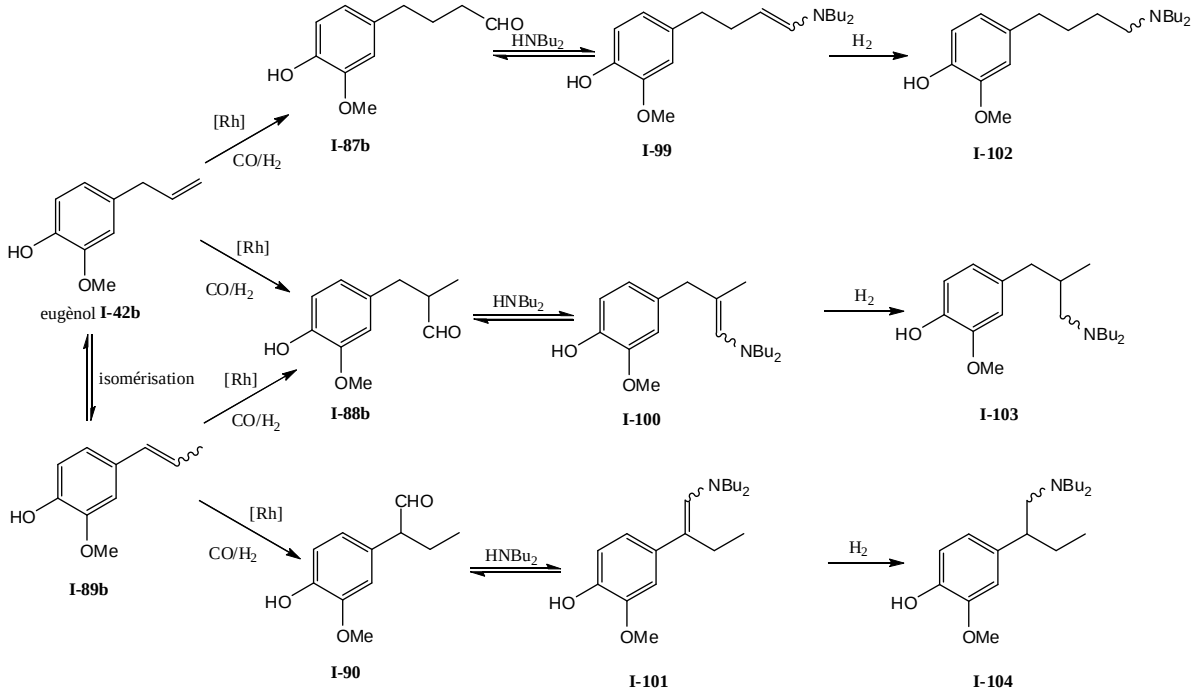


Schéma 31: Hydroaminométhylation de l'eugénol.

La réaction conduit à la formation de trois amines isomères **I-102**, **I-103** et **I-104**. En fonction des conditions de la réaction, les aldéhydes intermédiaires **I-95**, **I-96** et **I-121** et les énamines **I-99**, **I-100** et **I-101** ont été également observés. Différents systèmes catalytiques ont été testés. En absence de ligand le précurseur seul donne une conversion totale après 2h de réaction. Néanmoins, la chimiosélectivité est faible 5% de produit d'hydrogénation sont observés et 20% de produit d'isomérisation **I-89b** ont été formés. Ce dernier est converti en amine **I-127** après 24h de réaction dans les mêmes conditions. Afin d'avoir un meilleur contrôle de la sélectivité, deux équivalents de PPh_3 ont été ajoutés au système catalytique la chimiosélectivité augmente, et les réactions secondaires d'isomérisation et d'hydrogénation sont réduites. Ainsi, après 2h de réaction 50 % de l'amine linéaire **I-102** ont été formés , mais des quantités significatives, à la fois, des aldéhydes **I-87b** et **I-88b** (24%) et de l'énamine **I-99** (3%) ont été observés. Il est à noter que dans ce cas là 20% de l'aldéhyde ramifié **I-88b** sont observé mais aucune trace de l'amine ramifié **I-103** n'est détectée. L'augmentation du rapport PPh_3/Rh à 10 ne permet pas d'améliorer la régioséctivité en amine linéaire **I-102**, seul le

[70] K.C.B. Oliveira, A.G. Santos, E.N. dos Santos, Appl. Catal. A: General **2012**, 445– 446, 204– 208.

pourcentage de l'énamine **I-99** augmente de 3% à 10%. Afin d'améliorer la regioséléctivité en faveur de l'amine linéaire, les auteurs ont utilisé le ligand diphosphine 2,2'-bis-(diphénylphosphinométhyl)-1,1'-binaphtyle (NAPHOS). Dans les mêmes conditions que précédent en présence d'un rapport P/Rh=2 et à 100°C, après 24h de réaction seulement 34 % du substrat ont été convertis et 7% d'amines formées. L'augmentation de la température à 120°C conduit à une conversion totale et une sélectivité de 64% en amine est obtenue avec une régiosélectivité de 97% en faveur de l'amine linéaire. Les auteurs ont également étudié l'effet de l'addition d'un acide de Brönsted dans le milieu réactionnel sur l'activité du catalyseur. Des travaux antérieurs publiés reportent que la présence d'acides est bénéfique pour la réaction d'hydroaminométhylation par la protonation de l'intemédiaire énamine ou imine qui favorise son hydrogénation.[71]. Ainsi, en présence de $[Rh(COD)(OMe)]_2$, deux équivalents de PPh_3 et 0,1 équivalent d'acide sulfurique par rapport au substrat, à 120°C, la conversion diminue de façon surprenante à 86% et seulement 2% d'amines est obtenues après 24h. L'utilisation d'un acide plus fort, l'acide trifluorométhanesulfonique (HOTf), dans les mêmes conditions conduit à une conversion totale avec une sélectivité de 88% en faveur des amines, l'amine ramifié **I-103** est formé à 14%. l'amine linéaire **I-102** est obtenue avec 84%. Dans ces conditions le meilleur résultat en terme de conversion 100% et regioséléctivité 99% en faveur de l'amine linéaire **I-125** est obtenu en présence du ligand diphosphine (NAPHOS) et de l'acide HOTf.

IV-2-Mécanisme de la réaction d'hydroaminométhylation:

Comme nous l'avons déjà vu, la réaction d'hydroaminométhylation est une réaction tandem de carbonylation qui fait intervenir une étape d'hydroformylation suive d'une étape d'hydrogénation. Plusieurs études ont été menées afin de comprendre le mécanisme de cette réaction. Des systèmes catalytiques ont été développés avec soit des précurseurs neutres soit des précurseurs cationiques, la plupart du temps $[Rh(acac)(CO)_2]$ et $[Rh(cod)_2]BF_4$ combinés avec des ligands diphosphines. En effet, les précurseurs neutres sont souvent utilisés pour la réaction d'hydroformylation. D'un autre coté, les précurseurs cationiques du rhodium sont reconnus pour leurs capacité à générer des bons catalyseur pour d'hydrogénation. Le schéma représenté ci-dessous montre le mécanisme admis pour cette réaction

[71] a) L. Routaboul, C. Buch, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 7401-7405 ; b) A. Behr, M. Becker, S. Reyer,. Tetrahedron Lett. **2010**, 51, 2438-2441 ; c) B. Hammers, E. Kosciusko-Morizet, C. Muller, D. Vogt, ChemCatChem **2009**, 1, 103-106.

d'hydroaminométhylation qui fait intervenir les deux cycles catalytiques d'hydroformylation (présenté dans le partie III-5) et celui d'hydrogénation d'une énamine (schéma 32).

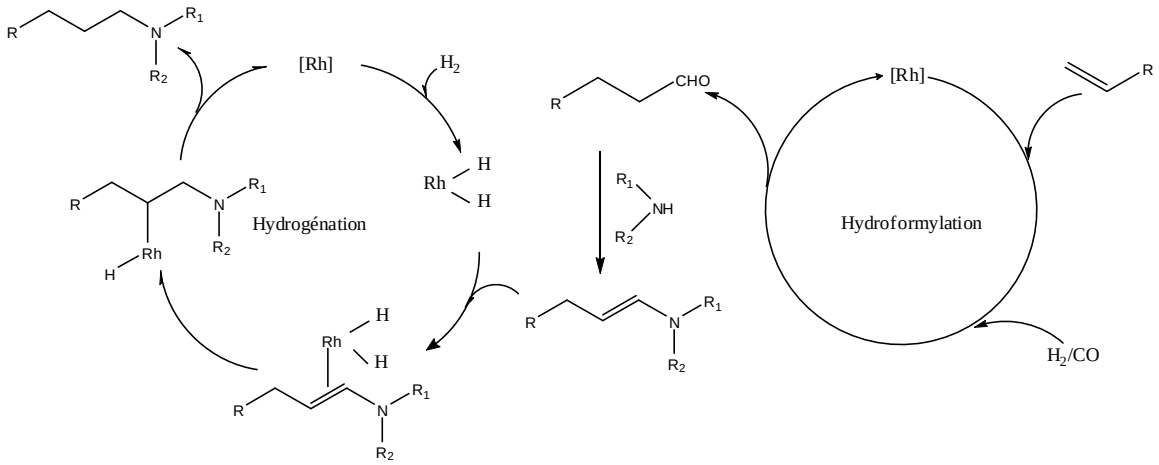


Schéma 32: Mécanisme proposé de la réaction d'hydroaminométhylation

V-Réaction de cycloisomérisation d'énynes dérivés de monoterpènes:

Les énynes sont des composés comportant à la fois une triple liaison et une double liaison, qui peuvent être séparés par un carbone ou un hétéroatome (Z=N ou O). La structure générale des énynes est illustrée dans le schéma 33.

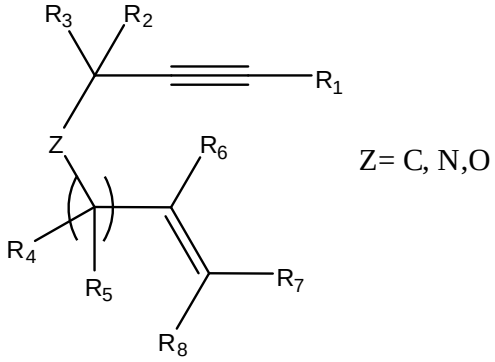


Schéma 33: Structure générale d'un ényne.

Au cours de ces 20 dernières années, l'activation des triples liaison des énynes par des métaux de transition à fait l'objet de plusieurs études[72]. Ainsi, à partir de ces substrats il est possible de mener la réaction de cycloisomérisation qui est une réaction intéressante en synthèse organique. Elle permet d'accéder en une seule étape à une variété de molécules de structures différentes, mono ou bicycliques comportant des motifs 1,4-diène, 1,3-diène,

[72] V. Michelet, P.Y. Toullec, J.-P. Genet, Angew. Chem. Int. Ed. , **2008**, 47, 4268-4315

cyclopropane, ou encore le cyclobutène. Elle est aussi utilisée dans des synthèses totales de produits à potentiel thérapeutique.[73] Plusieurs métaux de transition comme Rh, Pd, Pt, Or, et Ir sont utilisés pour catalyser cette réaction. L'or et le platine restent les plus étudiés au cours de ces dernières années.[74] Dans notre laboratoire cette réaction a été étudié sur des substrats 1,6-énynes ou 1,7-énynes obtenus par modification chimique de monoterpènes naturels. Nous allons présenter les principaux résultats obtenus dans ce sujet.

V-1-Cycloisomérisation d'énynes issus de monoterpènes:

Plusieurs énynes à pont éther dérivés de monoterpènes ont été synthétisés et sont représentés dans le schéma 34 ci-dessous.

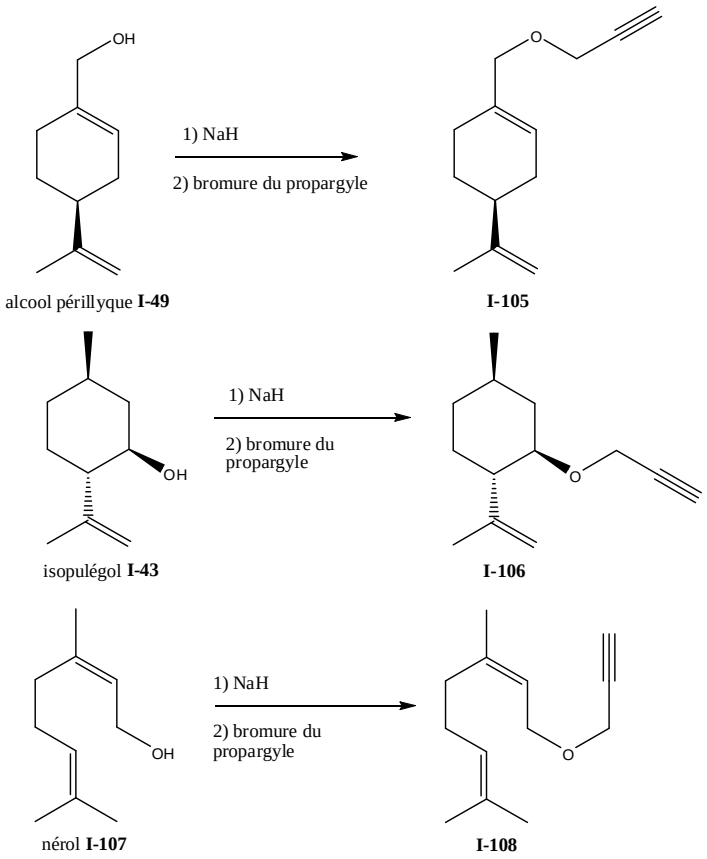
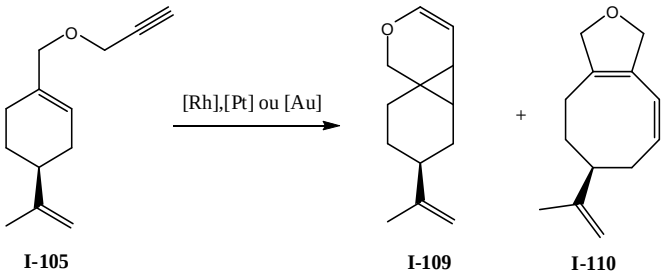


Schéma 34: synthèse d'énynes dérivés des monoterpènes.

Ces énynes ont été ensuite impliqués dans la réaction de cycloisomérisation catalysée par des précurseurs à base de rhodium, de platine et d'or. Ainsi, le produit 1,6-ényne dérivé de

[73] H. Teller, A. Fürstner, Chem. Eur. J. **2011**,17, 7764-7767.
[74] E. Jiménez-Nunez, A. M. Echavarren, Chem. Rev. **2008**, 108,3326-3350.

l'alcool périllique conduit à la formation de deux produits, un produit tricyclique **I-109** issu de la réaction de cycloisomérisation et un autre bicyclique **I-110** issus d'un réarrangement de la molécule **I-109** (schéma 34)[75,76]



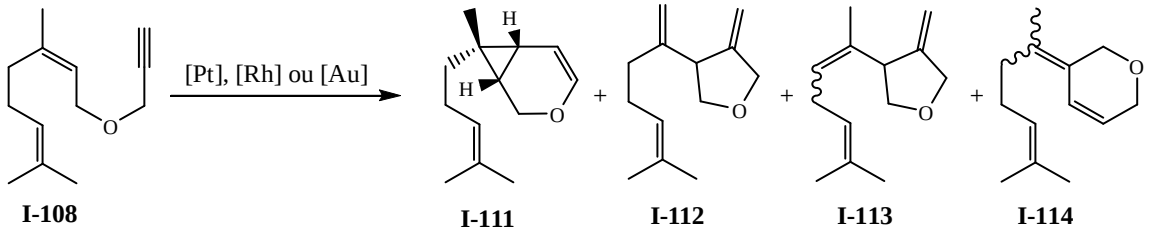
I-105 **I-109** **I-110**

Schéma 35: Cycloisomérisation d'ényne dérivé de l'alcool périllyque.

L'influence de plusieurs paramètres tels que le solvant, le temps de réaction, et la présence ou non du CO, sur l'activité et la sélectivité des précurseurs utilisés a été étudiée[77]. Ainsi, en présence du dimère $[RhCl(CO)_2]_2$ sous 1 atm de CO, pendant 2h dans le toluène, une conversion quasi totale avec une sélectivité de 87% en faveur du produit **I-109** est obtenue, alors que dans les mêmes conditions mais en absence de CO la sélectivité augmente à 96% mais la conversion n'est que de 70%. La présence de CO permet de stabiliser le complexe et de maintenir son activité. L'utilisation du THF au lieu du toluène donne de faibles conversions de l'ordre de 7 à 35%. L'utilisation du sel du platine $PtCl_2$ dans les mêmes conditions que précédemment, en présence ou en absence de CO, conduit à des conversions totales mais les sélectivités en produit **I-109** restent modestes (48-49%). Lorsque la réaction est effectuée avec $AuCl_3$ comme catalyseur en présence de CO (1 atm) seulement 37% du substrat sont convertis avec une sélectivité totale en faveur du produit **I-109**. En absence de CO, la conversion n'atteint que 10%.

Dans le cas de l'ényne 1,6 dérivé du nérol **I-108**, la réaction de cycloisomérisation est effectuée en présence des mêmes précurseurs à base du platine, rhodium ou de l'or.[78] La réaction conduit à la formation de quatre produit: le produit bicyclique **I-111**, les produits 1,4 diène **I-112** et **I-113** et le produit 1,3-diène **I-114**.(schéma 36)

[75] D. Olagnier, P. Costes, A. Berry, M.D. Linas, M. Urrutigoïty, O. Dechy-Cabaret , F. Benoit-Vical, Bioorg. Med. Chem. Lett. **2007**, 17, 6075-6078.
[76] P. Costes, Weckesser, O. Dechy-Cabaret, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Appl. Organometal. Chem. **2008**, 22, 211.-214.
[77] A. Fuente-Hernàndez, P. Costes, Ph. Kalck, U. Jauregui-Haza, O. Dechy-Cabaret, M. Urrutigoïty, Appl. Organometal. Chem. **2011**, 25, 815-819.
[78] A. Fuente-Hernàndez, P. Costes, P. Kalck, U. Jauregui-Haza, O. Dechy-Cabaret, M. Urrutigoïty, catalaysis communications, **2010**, 12, 142-146.

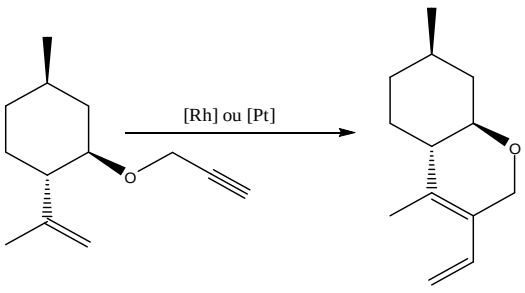


I-108 **I-111** **I-112** **I-113** **I-114**

Schéma 36: cycloisomérisation du 1,6-énynes dérivé du nérol.

En présence du catalyseur $[RhCl(CO)_2]_2$ sous une 1 atm de CO, une conversion totale est obtenue au bout de 2h dans le toluène à 80°C et le produit bicyclique **I-111** (16%) et le 1,4 diène I-**112** (68%) sont obtenus majoritairement. Des traces des produits 1,4 diène **I-113** (4%) et 1,3-diène **I-114** (3%) sont également observés. Dans les même conditions l'utilisation du sel de platine $PtCl_2$ montre une activité et une sélectivité similaire à celle du $[RhCl(CO)_2]_2$. Une conversion complète est obtenue après 2h de réaction, le produit **I-112** est formé majoritairement avec un rendement de 57% et les produits **I-111** et **I-114** sont obtenus respectivement avec un rendement de 13% et 14%. Contrairement à $PtCl_2$ l'utilisation de $AuCl_3$ donne un faible taux de conversion de 13% mais en présence de CO la conversion augmente à 73% avec une sélectivité en faveur du produit **I-111**. Enfin, l'implication du complexe cationique d'or généré in situ à partir du complexe neutre $[Au(PPh_3)Cl]$ par action du $AgPF_6$ donne une conversion quasi totale (93%) et comme dans le cas du platine et du rhodium le 1,4-diène **I-112** est le produit majoritaire de la réaction avec 40%. Par contre, dans ce cas là, le produit 1,4-diène **I-113** est obtenu avec un rendement de 31%.

Dans le cas du 1,7-ényne dérivé de l'isopulégol la réaction conduit à la formation du produit 1,3-diène **I-115** comme produit majoritaire. (schéma 37).



I-106 **I-115**

Schéma 37: Cycloisomérisation d'énynes dérivé de l'isopulégol.

Les trois précurseurs métalliques vus précédemment ont été aussi testés dans cette réaction. Le catalyseur [$RhCl(CO)_2$] conduit au produit diénique **I-115** avec un rendement de 68% à condition d'effectuer la réaction sous bullage de CO (1 atm) pendant 2h à reflux dans le toluène. En absence de CO la conversion est faible (15%). L'utilisation du sel de platine $PtCl_2$ révèle une activité supérieure au complexe dimère de rhodium. Ce catalyseur conduit au produit diénique avec un rendement de 72% qui augmente à 94% sous CO. Le catalyseur $AuCl_3$ montre une inactivité dans cette réaction, puisque de faibles taux de conversion sont obtenus (6 à 18%) en présence ou non du CO.

Ces exemples décrits montrent que la réaction de cycloisomérisation à partir d'énynes à pont éther dérivés de différents monoterpènes donnent accès à des produits de structures différentes. La réaction de cycloisomérisation dépend non seulement des conditions utilisées mais aussi de la nature du substrat lui même. En effet, les 1,6 énynes peuvent conduire à un dérivé cyclopropanique accompagné de dérivés diéniques alors le 1,7-ényne conduit uniquement à un dérivé diénique. L'efficacité jusqu' alors inexplorée des dimères de rhodium en cycloisomérisation d'énynes a été mise en évidence. Ces complexes de rhodium sont apparus à côté de $AuCl_3$ être de bons concurrents des sels de platine qui étaientt majoritairement utilisés pour ce type de réactivité. Nous avons vu que dans le cas d'énynes 1,6 dérivé de l'alcool périllyque le sel de platine $PtCl_2$ est le catalyseur le plus rapide mais il est aussi le moins sélectif. $AuCl_3$, quant à lui s'est révélé plus sélectif mais avec une cinétique plus lente. Les complexes au rhodium permettent un bon compromis entre activité et sélectivité et se révèlent donc particulièrement intéressant pour cette réaction de cycloisomérisation. La présence du CO n'a pas été sans conséquence sur la réaction de cycloisomérisation. En effet, selon le système catalytique employé, sa présence a pu améliorer sensiblement la conversion. Ceci est peut être dû au caractère π-accepteur du ligand qui augmente l'électrophilie de la triple liaison et doit jouer un rôle aussi sur le mécanisme réactionnel. Son effet est dépendant aussi de la structure de l'ényne.
Il est également intéressant de noter que les composés cyclopropaniques **I-109** et **I-111** sont obtenus pour le première fois par cycloisomérisation catalysée par des complexes au rhodium.

V-2-Mécanisme de la réaction de cycloisomérisation:

Nous avons vu que la réaction de cycloisomérisation donne accès à une grande variétés de cycle fonctionnalisés. Le schéma 38 représente le mécanisme général qui permet d'expliquer la formation de la plupart de ces produits. Après activation de la triple liaison carbone-carbone par le complexe métallique, l'alcène peut attaquer de manière intramoléculaire l'alcyne activé en *anti* selon deux voies : une voie 5-*exo* ou bien 6-*endo*. Les intermédiaires cyclopropylcarbènes **I-141** et **I-142** formés se réarrangent ensuite en l'absence d'un nucléophile externe pour conduire à différentes structures comme des diènes-1,3 et -1,4 ou bien des dérivés bicycliques, les bicycloheptènes.

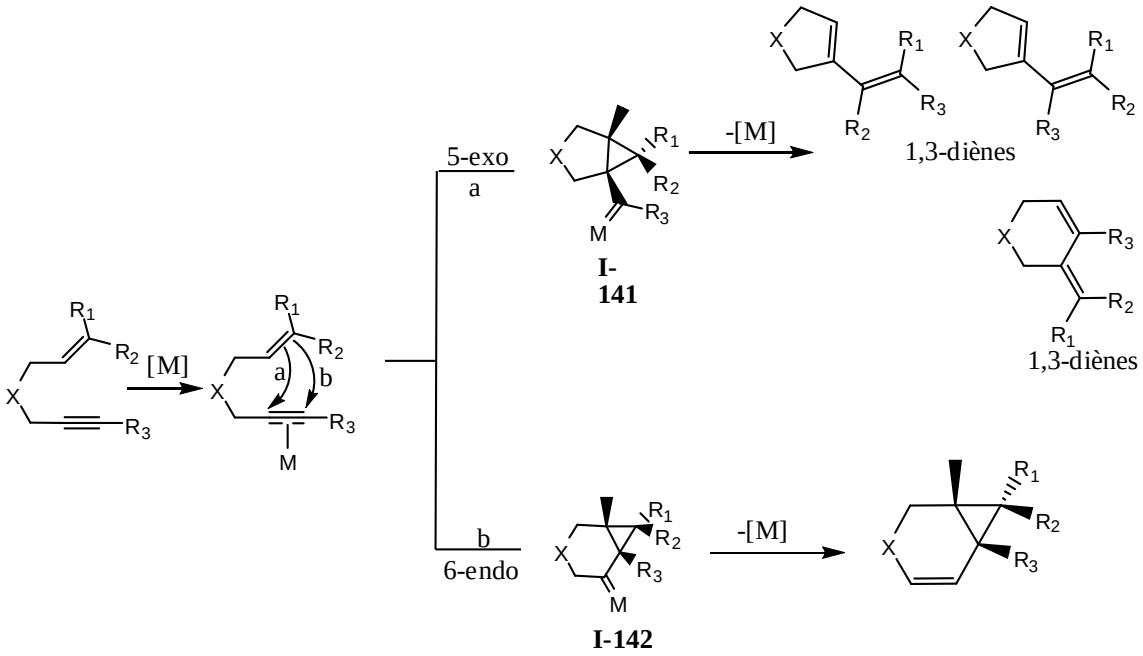


Schéma 38: Mécanisme général de la réaction de cycloisomérisation.

VI-Conclusion:

Nous avons décrit dans ce chapitre les principales réactions de carbonylation et de cycloisomérisation étudiées dans le cas des monoterpènes et des dérivés naturels d'allylbenzènes qui se montrent être des substrats intéressants à fonctionnaliser. De nouveaux produits oxygénés ou aminés ainsi que des produits cycliques plus complexes peuvent être obtenus avec des rendements satisfaisants. Ces réactions nécessitent généralement la présence de catalyseurs qui sont souvent des complexes de métaux de transitions coordonnés à des ligands phosphines. L'utilisation des ces ligands permet un meilleur contrôle de la chimio- et de la regioséléctivité de la réaction. En effet, les ligands monophophines ou diphosphines ont

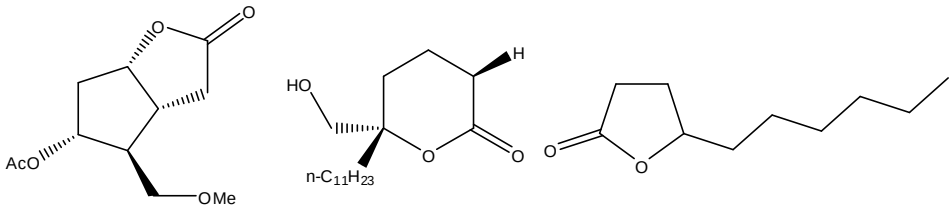
des effets électroniques et stériques différents qui peuvent influencer sur la sélectivité de la réaction en favorisant un produit par rapport à un autre et en minimisant la formation des produits isomères ou secondaires.

Chapitre II:

Cyclocarbonylation d'alcools homoallyliques dérivés d'α-atlantones catalysée par le système catalytique $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$.

I-Introduction:

Les lactones sont des composés que l'on rencontre souvent dans des produits naturels[1] (figure 1). Elles sont largement étudiées en raison de leurs propriétés biologiques cytotoxiques, antitumorales et bactéricides[2], comme par exemple la lactone de Corey[3].



Lactone de Corey **II-1** (R)-(+)-tanikolide **II-2** Gamma-décalactone **II-3**

Figure 1: Exemple de lactones naturelles et la lactone de Corey

En raison de leurs larges applications, de nombreuses études sur la synthèse des lactones ont été menées[4], et plus particulièrement sous forme énantiomériquement pure[5]. Par exemple, l'oxydation classique de Baeyer-Villiger des cétones[6,7] et la réaction de cyclocarbonylation

[1] a) H. Guth, Helv. Chim. Acta. **1996**, 79, 1559-1571. b) J.Giacco, D.L. Capone, A.E.Hakansson, H.E. Smyt, G.M. Rilsey, M.A. Sefton, D.K. Taylor, J. Agr. Food Chem. **2001**, 59, 660-664. c) E.N.Pitsinos E, N. Athinaios , V.P. Vidali, Org. Lett. **2012**, 14, 4666-4669. d) P. Polaskova, J. Herszage, S.E. Ebeler, Chem. Soc Rev. **2008**, 37, 2478-2489. e) F. L. Bjeldanes, I.-S. Kim, J. Org. Chem. **1977**, 42, 2333-2335, (f) Y. Kakigi, N. Mochizuki, T. Icho, T. Hakamatsuka, Y. Goda, Biosci. Biotechnol. Biochem. **2010**, 74, 590-594 (g) E. Sarrazin, E. Fréroy, A. Bagnoud, K. Aeberhardt, M. Rubin, J. Agric. Food Chem. **2011**, 59. 6657.

[2] For reviews, see: a) G. D. Pandey , K.P. Tiwari, Heterocycles **1981**, 16, 449-485, b) C. Schneider, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 744-746, c) G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, J. Organomet. Chem. **2002**, 661, 49-65. d) G. Schlewer, J.L. Stampf, C. Benezra, J. Med. Chem. **1980**, 23, 1031-1038.

[3] 3) G. Mehta, S. Lakshminath, Tetrahedron. Lett. **2006**, 47, 327-330.

[4] a) L. Wang, K. Thai, M. Gravel, Org. Lett. **2009**, 4, 801-893, b) W. Zhao, Z. Li, J. Sun, J. Am. Chem. Soc., **2013** 135, 4680-4683, c) H. Rudler, C. Alvarez, A. Parlier, E. Perez, B. Denise, Y. Xu, J. Vaissermann, Tetrahedron. Lett. **2004**, 45, 2409-2411.

[5] a) C. Zhang, N. Hosoda, M. Asami, Tetrahedron Asym. **2007**, 18, 2185-2189, b) Z. Shen, H. A. Khan, V. M. Dong, J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 2916-2917, c) N. Riache, A. Blond, B. Nay, Tetrahedron **2008**, 64, 10853-10859.

[6] Pour des revues récentes sur la réaction de Baeyer Villiger, voir: a) M. Uyanik, K. Ishihara, ACS Catalysis **2013**, 3, 513-520, b) K. Balke, M. Kadow, H. Mallin, S. Sab, U.T. Bornscheuer, Org. Biomol. Chem. **2012**, 10, 6249, c) Z. Zhang, L. P. Parra, M. T. Reetz, Chem. Eur. J. **2012**, 18, 10160 – 10172.

[7] a) Chrobok A. Tetrahedron **2010**, 66, 2940-2943, b) Xu S., Wang Z., Zhang X., Ding K. Eur. J. Org. Chem. **2011**, 110-116.

d'alcools allyliques[8] sont des moyens efficaces pour accéder à des lactones insaturées[9] ou saturées[10,11,12] (schéma 1).

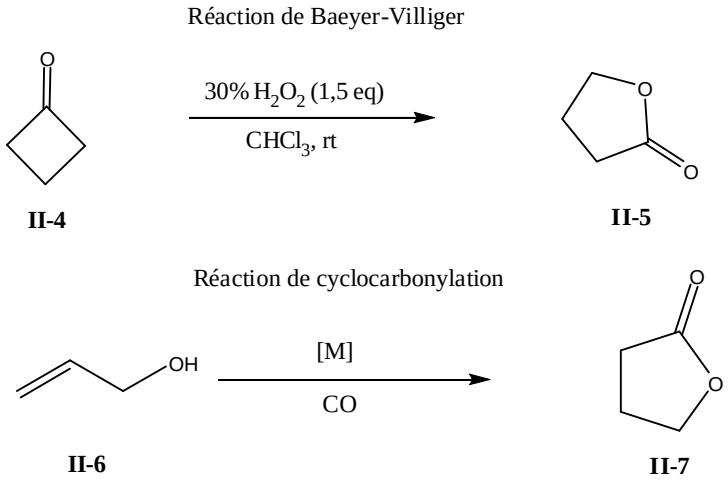


Schéma 1: La réaction de Baeyer-Villiger et la réaction de cyclocarbonylation

La réaction de cyclocarbonylation reste un moyen efficace pour la synthèse des lactones. En effet Alper[13] s'est particulièrement intéressé à cette réaction appliquée aux alcools allyliques, en utilisant au début le système catalytique suivant [$PdCl_2/CuCl_2/HCl/O_2$] en opérant à température ambiante et sous 1 bar de CO.

Ce même auteur[14] a développé ensuite un autre système catalytique de type $Pd(OAc)_2$ ou $Pd(dba)_2$ en présence d'un ligand diphosphine permettant d'obtenir des bons rendement en lactone (50%-92%). En effet, le système catalytique [$Pd(dba)_2$]/dppb permet de faire la cyclocarbonylation des alcools tertiaires et secondaires substitués en position α et β **II-8**. Par contre, ce catalyseur se montre inefficace dans la réaction de cyclocarbonylation des alcools

[8] Pour une revue, voir: B. El Ali, H. Alper, Synlett **2000**, 161-171.

[9] a) W.-Y. Yu, H. Alper, J. Org. Chem. **1997**, 62, 5684-5687, b) T. Joh, K. Doyama, K. Onitsuka, T. Shiohara, S. Takahashi, Organometallics **1991**, 10, 2493-2498, c) K. Matsuhita, T. Komori, S. Oi, Y. Inoue, Tetrahedron Lett., **1994**, 35, 5889-5890, d) J. Ferguson, F. Zeng, H. Alper, Org. Lett. **2012**, 14, 5602-5605.

[10] a) H. Alper, N. Hamel, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 135-136, b) W.-Y. Yu, C. Bensimon, H. Alper, Chem. Eur. J. **1997**, 3, 417-423, c) M. Brunner, H. Alper, J. Org. Chem. **1997**, 62, 7565-7568; d) P. Cao, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 7708-7709.

[11] a) H. Alper, D. L. Leonard, Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 135-136; b) B. El Ali, H. Alper, J. Org. Chem. **1997**, 62, 7565-7568.

[12] a) B. El Ali, K. Okuro, G. Vasapollo, H. Alper, J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 4264-4270; b) C. Dong, H. Alper, J. Org. Chem. **2004**, 69, 5011-5014; c) R. Chanthateyanonth, H. Alper, Adv. Synth. Catal. **2004**, 346, 1375-1384; d) F. Ye, H. Alper, Adv. Synth. Catal. **2006**, 348, 1855-1861.

[13] H. Alper, D. Leonard J. Chem. Soc., Chem Commun., **1985**, 8, 511-512.

[14] B. E. Ali, H. Alper J. Org. Chem., **1991**, 56, 5357-5360.

allyliques primaires **II-10**. Seuls les acides α,β-insaturés correspondants sont obtenus (Schéma 2).

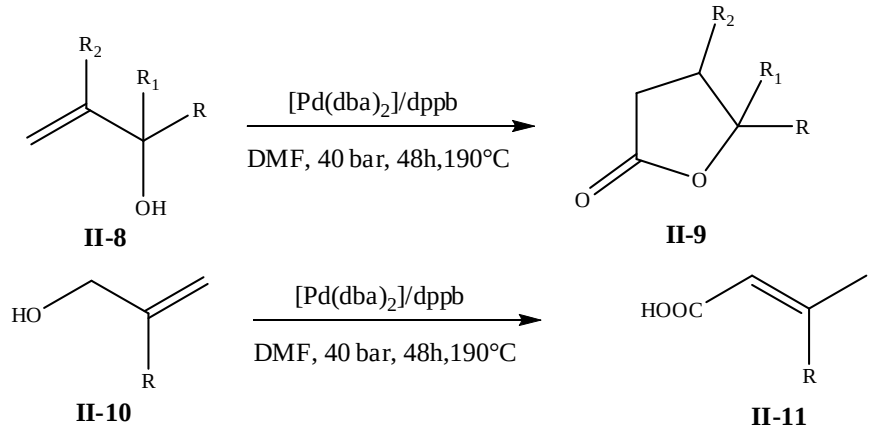


Schéma 2: Cyclocarbonylation des alcools allyliques en présence du système catalytique $[Pd(dba)_2]$/dppb

L'utilisation du système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/dppb en présence d'un mélange CO/H_2 (1/1) permet d'étendre cette réaction aux alcools allyliques **II-12** substitués en position β et γ[15] (Schéma 3).

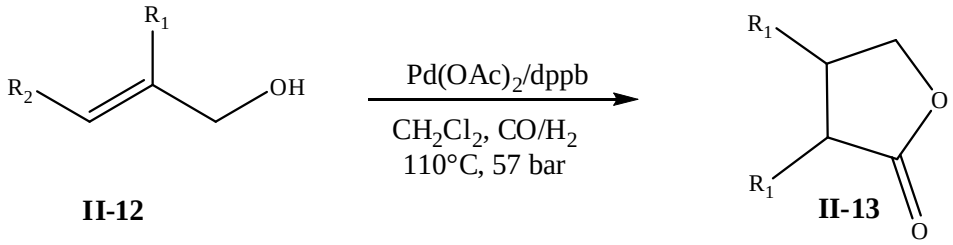


Schéma 3: Cyclocarbonylation des alcools allyliques en présence du système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/dppb

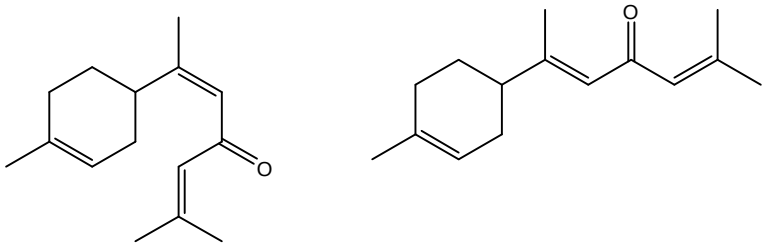
Cette réaction de cyclocarbonylation a été largement étudiée au sein de l'équipe sur des monoterpènes et permet d'accéder à différentes lactones avec des bons rendements (voir chapitre I).

[15] M. Brunner, H. Alper J. Org. Chem., **1997**, 62, 7565.

Dans le cadre de la valorisation des huiles essentielles extraites des plantes marocaines, nous nous sommes intéressés à l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas (*cedrus atlantica*), qui est constituée d'une partie hydrocarbure et d'une partie oxygénée[16] .

La fonctionnalisation catalytique de la partie hydrocarbure, composée majoritairement des isomères α-,β-,γ-himachalènes, a été étudiée précédemment au sein du laboratoire[17,18]

Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur la partie oxygénée de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas qui est composée de deux cétones isomères, les Z- et -E-α-atlantones **II-14a** et **II-14b**, non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 4).



Z-α-atlantone **II-14a** E-α-atlantone **II-14b**

Schéma 4: les isomères Z- et E-α-atlantones

Des études antérieures, effectuées au Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles à Marrakech, avaient montré qu'il est possible de transformer quantitativement le mélange Z et E-α-atlantones en N-[4-Acétyl-5-isobutyl-5-(2-p-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl] acétamide éthyl acétate hémisolvate, composé **II-16**,[19] ou en N-[4-Acétyl-5-(2-méthylprop-1-ényl)-5-(2-p-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acétamide, composé **II-16'**,[20] grâce à un traitement par du palladium sur charbon actif suivi d'une réaction de condensation avec des thiosemicarbazones (Schéma 5). Ces composés **II-16** et **II-16'** sont issus respectivement de la formation intermédiaire des cétones aromatiques **II-15** et **II-15'**. Par un simple traitement du mélange Z- et E-α-atlantones **II-14a-b** par du palladium sur charbon actif et en modulant les conditions de température, ces cétones ont pu être isolées sélectivement.

[16] M. Plattier, P. Teisseire, Recherches **1974**, 131-144.
[17] A. El Haib, A. Benharref, S. Parrès-Maynadié, E. Manoury, J.C. Daran, M. Urrutigoïty, M. Gouygou, Tetrahedron Asymm. **2010**, 21, 1272-1277.
[18] A. El Haib, A. Benharref, E. Manoury , J.-C. Daran, M. Urrutigoïty, M. Gouygou, Tetrahedron Asymm. **2011**, 22, 101-108.
[19] M. Loughzail, N. Mazoir, C. M. Maya, M. Berraho, A. Benharref, N. Bouhmida, Acta Cryst., **2009**. E65, 04.
[20] N. Mazoir, L. El Ammari, N. Bouhmida, A. Benharref, M. Berraho, Acta Cryst., **2009**. E65, o1269.

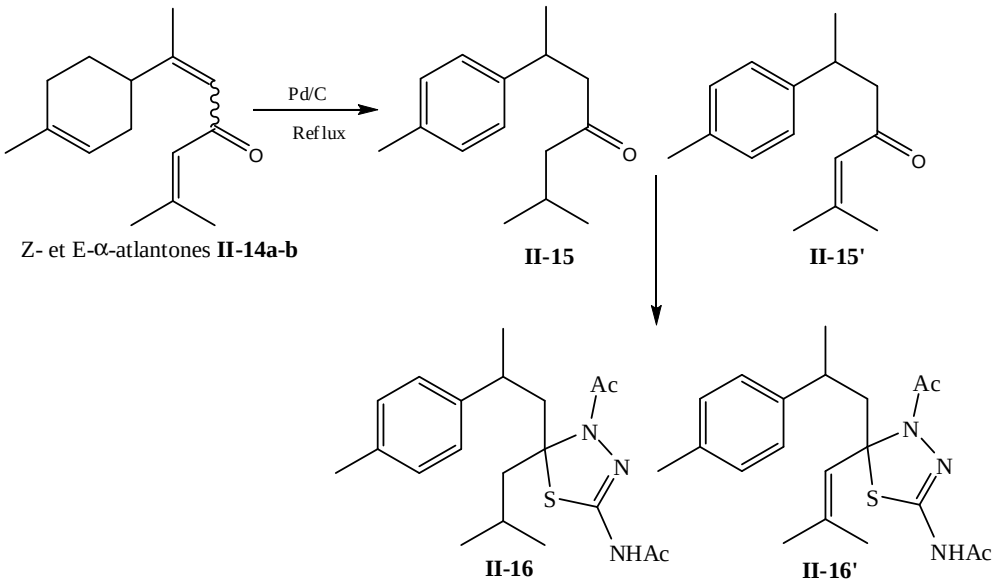


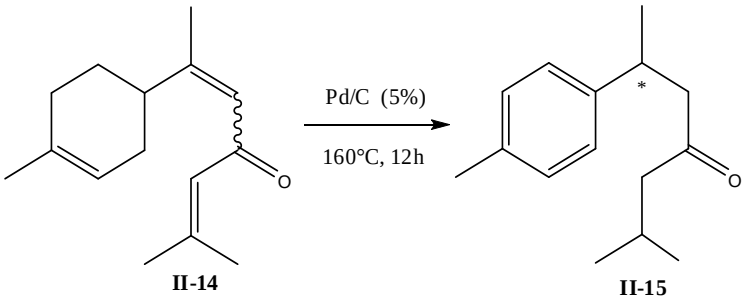
Schéma 5: Transformation chimique du Z et E-α-atlantones.

Ce chapitre porte sur la transformation par voie cyclocarbonylation de la cétone aromatique **II-15** en lactones chirales. Cette transformation implique donc la synthèse de précurseurs de type alcool allylique.

II- Transformation chimique des α-atlantones (Z et E):

II-1-Synthèse du 6- méthyl-2-(para-tolyl)heptan-4-one, II-15:

Le traitement du mélange des deux isomères Z- et E- α-atlantones par 5% de palladium sur charbon actif (Pd/C) à 160°C pendant 12h en absence de solvant conduit quantitativement à la cétone racémique **II-15** (schéma 6). Cette réaction induit l'aromatisation du cycle à six chainons et aussi l'hydrogénation des deux doubles liaisons de la partie acyclique. Le produit **II-15** est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'une huile jaune après purification sur colonne de gel de silice. Ce produit a été complètement caractérisé en infra rouge, spectrométrie de masse, et RMN.



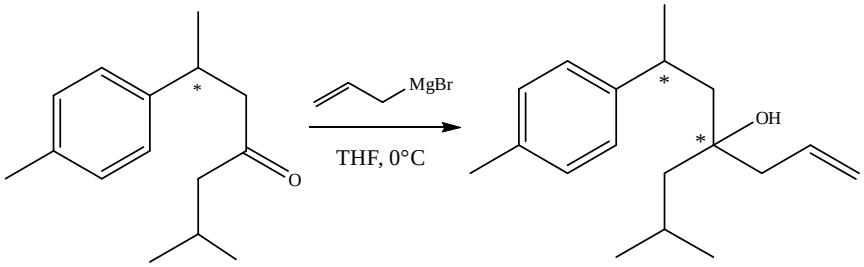
II-14 **II-15**

Schéma 6: Synthèse du composé **II-15**.

Pour obtenir des lactones par réaction de cyclocarbonylation, la cétone **II-15** doit être préalablement transformée en alcool homoallylique correspondant.

II-2-Synthèse du 4-isobutyle-6-*para*-tolylhept-1-ène-4-ol, II-17:

La cétone **II-15** réagit avec le bromure d'allylmagnésium dans le THF à 0°C pendant 2h pour conduire quantitativement après hydrolyse à l'alcool **II-17** (schéma 7).



II-15 **II-17a et II-17b**

Schéma 7: Synthèse du composé **II-17**.

L'alcool **II-17** est obtenu avec un rendement de 90%, sous la forme de deux diastéréoisomères **II-17a** et **II-17b** non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montre un ratio de 62/38. Ces deux diastéréoisomères ont été complètement caractérisés par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, infra rouge et RMN 1D et 2D.

II-3- Synthèse du 4-isobutyl-2-methyl-6-para-tolylhept-1-en-4-ol, II-18:

Suivant la même procédure que pour la synthèse de l'alcool **II-17**, le composé **II-18** a été synthétisé par traitement de la cétone **II-15** par le chlorure de 2-méthyl-allylmagnésium pour conduire quantitativement après hydrolyse à l'alcool **II-18** (schéma 8).

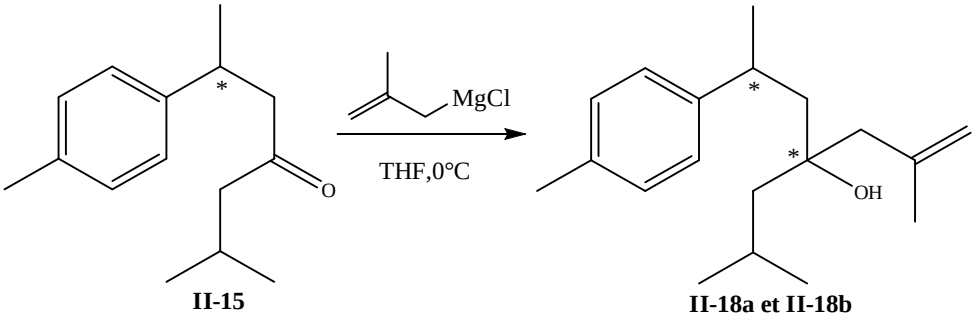


Schéma 8: Synthèse du composé **II-18**

Le produit **II-18** a été obtenu avec un rendement de 85% sous forme de deux diastéréoisomères non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montre un rapport de 60/40. Ce produit a été complètement caractérisé par les techniques usuelles : Infra rouge, spectrométrie de masse, et RMN 1D et 2D.

III-Réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques II-17 et II-18:

Les alcools homoallyliques synthétisés précédemment sont des substrats de choix pour étudier la réaction de cyclocarbonylation catalysée par des complexes du palladium. En effet, ils possèdent à la fois une double liaison terminale et une fonction alcool permettant d'enclencher la réaction tandem de cyclocarbonylation.

Des études au sein du laboratoire ont montré que le système catalytique $[PdCl_2(L)_2]$ /$SnCl_2.2H_2O$ était efficace en cyclocarbonylation des terpènes.[21] Ce système catalytique a été appliqué à l'alcool **II-17**.

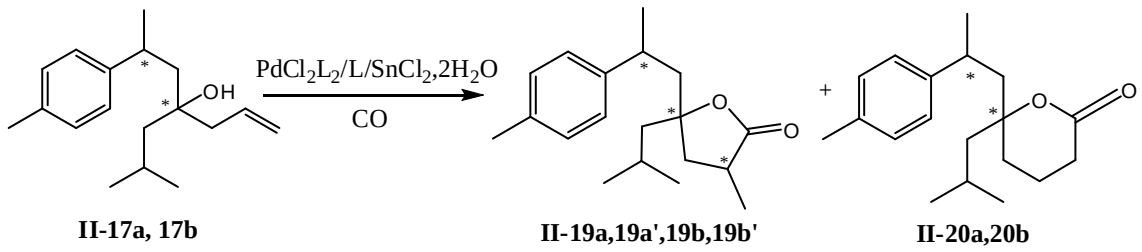
III-1- Cyclocarbonylation de l'alcool II-17.

III-1-1-Etude du système catalytique $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ /$SnCl_2.2H_2O$:

La réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** a été effectuée dans les conditions mises au point dans notre laboratoire, en utilisant le système catalytique $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ /$SnCl_2.2H_2O$.[22]

[21] a) G. Lenoble, M.Urrutigoïty, Ph. Kalck, Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 3697-3700; b) D.H. Nguyen, F. Hebrard, J.C. Duran, A. Polo, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Appl. Organomet. Chem. **2005**, *19*, 30-34.

Une étude préliminaire conduite à 80°C dans le toluène (tableau 1 E1, E2) montre que la réaction aboutit à la formation de deux lactones, une lactone à cinq chainons **II-19** et une lactone à six chainons **II-20** (Schéma 9). Il faut noter aussi que nous observons une réaction secondaire de déshydratation de l'alcool suivi d'une isomérisation lors de cette réaction qui conduisent à la formation de plusieurs produits non identifiés



II-17a, 17b **II-19a,19a',19b,19b'** **II-20a,20b**

Schéma 9: Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17**

La lactone **II-20** est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères **II-20a** et **II-20b** alors que celle à cinq chainons **II-19** se présente sous forme de quatre diastéréoisomères **II-19a**, **II-19a'**, **II-19b**, **II-19b'** dûs à la création d'un nouveau carbone asymétrique.

Tableau 1: Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** catalysé par le complexe $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ /$SnCl_2.2H_2O$.

Essais	Solvant	P_{CO}	P/Pd	t(h)	T.C %[a]	Sélectivité en lactones %[a]	Rapport[a] **II-19**/**II-20**
E1	Toluène	30	4	16h	100	78	38/62
E2		40	4	16h	92	82	35/65
E3		40	4	6h	39	78	35/65
E4		40	2	16h	92	79	35/65
E5	DCM	40	2	16h	-	-	-
E6	CH_3CN	40	2	16h	-	-	-
E7	DCE	40	2	16h	95	69	33/67
E8	Toluène/DCM (1 :1)	40	2	16h	95	80	33/67
E9[b]	Toluène/DCM (1 :1)	40	2	16h	92	86	34/66

Conditions : S/C =50, $SnCl_2$/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16, 1 mmol **II-17a**,**II-17b**, solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1)).[a] déterminé par GC, [b] catalyseur préformé in situ, T.C= Taux conversion

[22] L. Diab, M. Gouygou, E. Manoury,P. Kalck, M. Urrutigoïty, J. Mol. Catal. A: Chemical **2007**, 278 , 102–106.

Les résultats du tableau montrent de bonnes conversions (92-100%) et chimiosélectivités (78 à 82%) en lactones obtenues avec un rapport P/Pd=4 sous une pression de 30 ou 40 bar de CO avec une sélectivité en faveur de la lactone **II-20** (tableau 1 E1,E2).

Afin de déterminer les conditions optimales de cette réaction, nous avons fait varier plusieurs paramètres tel que le temps de réaction, le solvant, et le rapport phosphore/palladium (P/Pd) (tableau 1).

Après 6h la réaction n'est pas totale avec un taux de conversion de 39% mais la réaction est sélective pour les lactones 78% (E3).

La variation du rapport P/Pd (4 ou 2) n'a que peu d'effet sur l'activité et les sélectivités du catalyseur (E2-E4). Pour cela, nous avons choisi de garder le rapport P/Pd=2 pour les autres essais suivants.

Comme l'activité du catalyseur peut être affectée par le solvant, plusieurs solvants ont été testés. Aucune conversion n'est observée dans le dichlorométhane (DCM) et l'acétonitrile (CH_3CN) (E5-E6). L'utilisation du dichloroéthane (DCE) (E7) donne une bonne conversion 95%, mais la chimiosélectivité est inferieure produisant 69% de lactones, due essentiellement à la formation de produit de déshydratation.

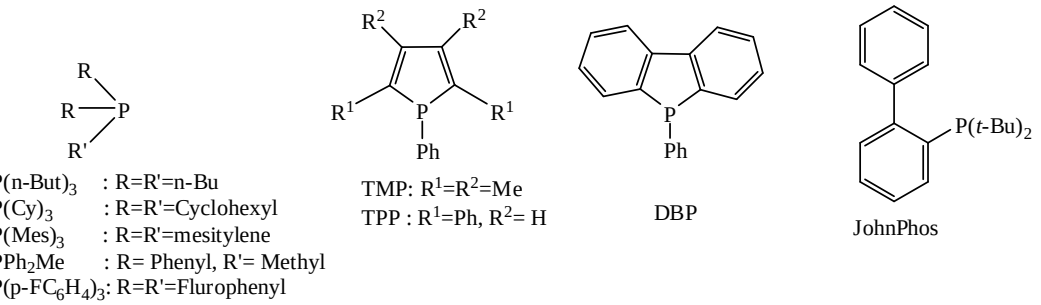
Finalement le meilleur résultat en terme de conversion (95%) et de chimiosélectivité (80%) a été obtenu en utilisant un mélange de solvant dichlorométhane et toluène (v/v = 1/1), à 80°C sous une pression de 40 bar de CO pendant 16h avec un rapport P/Pd=2 (E8). Les conditions de ce dernier résultat seront utilisées pour la suite de notre étude.

Dans ces conditions, nous avons effectué un essai avec le complexe de palladium formé *in situ* (E9) afin de voir si nous pouvions nous affranchir de la formation préliminaire du complexe [$PdCl_2(PPh_3)_2$]. La chimiosélectivité s'est révélée légèrement meilleure mais la conversion est plus faible.

Des études antérieures effectuées au sein du laboratoire avaient aussi montré que les propriétés stériques et électroniques des ligands phosphines peuvent influencer la sélectivité de cette réaction de cyclocarbonylation.[23] Nous avons donc étudié l'influence de différents ligands monophosphines ou diphosphines sur cette réaction de cyclocarbonylation. Le schéma 10 représente les différents ligands utilisés dans notre étude.

[23] G. Lenoble, R. Naigre, T. Chenal, M. Urrutigoïty, J.-C. Daran, P. Kalck, Tetrahedron Asymm. **1999**, 10, 929-936

a) monophosphines



b) diphosphines

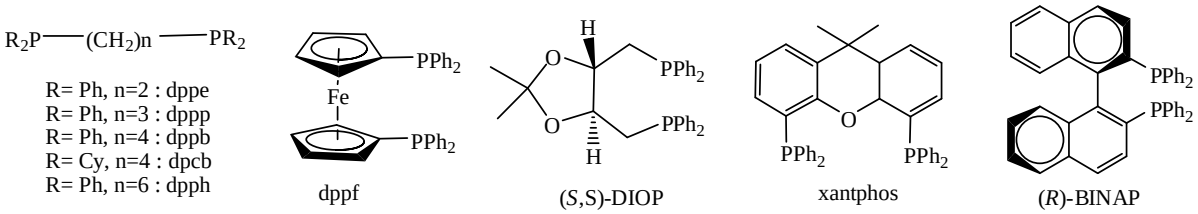


Schéma 10: Ligands phosphorés utilisés.

La réaction de cyclocarbonylation a été étudiée en utilisant des complexes isolés du palladium coordonné à ces différentes monophosphines et diphosphines. Quelques essais ont été aussi réalisés avec des complexes formés in situ.

III-1-2-Synthèse des complexes de palladium (II)

La synthèse des complexes de palladium (II) a été réalisée selon la méthode décrite dans la littérature à partir du complexe dichlorobis(benzonitrile) de palladium (II).[24]

Les complexes $[PdCl_2(L)_2]$ comportant les ligands monophosphines ont pu être obtenus par ajout de deux équivalents de ligand monophosphine sur le précurseur (schéma 9) .

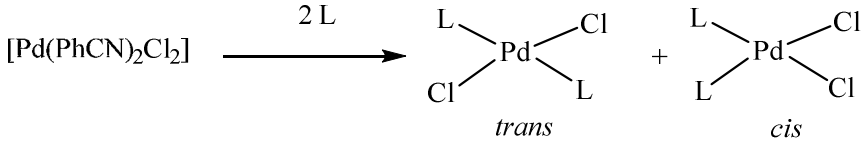


Schéma 11: Synthèse des complexes $PdCl_2L_2$ (L= monophosphine)

Tous les complexes ont été obtenus sous forme de poudres stables à l'air et ils ont été caractérisés par RMN ^{31}P. Dans le cas des monophosphines P(*n*-Bu)$_3$, PPh_2Me, PPh_3, P(*p*-FC_6H_4)$_3$, P(*p*-FC_6H_4)$_3$, P(Cy)$_3$, P(Mes)$_3$, et JohnPhos, la présence d'un singulet est

[24] J. M. Jenkins, J. C. Verkade, Inorg. Synth. **1968**, 11, 108-111.

caractéristique de la formation d'un seul isomère de configuration *trans* comme décrit dans la littérature.[25]

La synthèse de complexes de palladium impliquant des ligands phospholes a aussi été réalisée car ces ligands ont montré de bonnes performances dans des réactions de carbonylation catalysées par le palladium(II).[26]

Dans le cas des phospholes, DBP et TMP, la présence de deux singulets en RMN^{31}P indique la formation des deux isomères *cis* et *trans*. Par contre avec le phosphole TPP, un seul complexe est formé.

Les deux isomères du complexe [$PdCl_2(TMP)_2$] ont pu être partiellement séparés par cristallisation. C'est l'isomère minoritaire (20%) qui a cristallisé et sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X. La vue ORTEP représentée sur la figure 2 montre que le complexe minoritaire est de configuration *cis*.

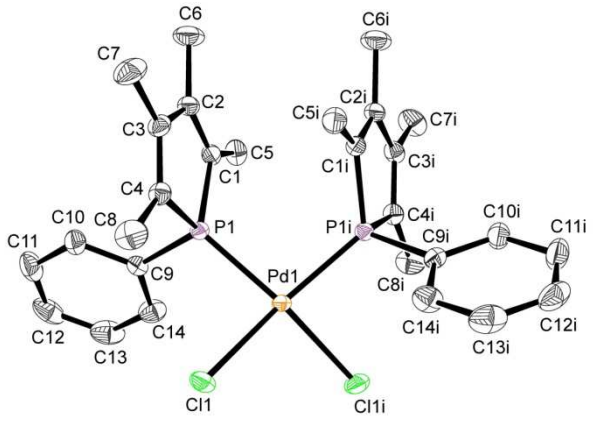


Figure 2: ORTEPdu complexe cis [$PdCl_2(TMP)_2$]

Cependant une isomérisation cis-trans de ce complexe se produit en solution. Les cristaux du *cis*-[$PdCl_2(TMP)_2$] redissouts dans le dichlorométhane redonnent un mélange d'isomères cis et trans comme nous avons pu l'observé par RMN ^{31}P.

Des monocristaux du complexe [$PdCl_2(TPP)_2$] ont aussi pu être obtenus. La vue ORTEP montre que le complexe est de configuration trans due à l'encombrement stérique du ligand TPP (167°) par rapport au ligand TMP (150°) (figure 3).

[25] a) V. Grushin, C. Bensimon, and H. Alper, Inorg. Chem. **1994**, 33, 4804-4806. b) P. I. Y. Guzman-Jimenez, K. H. Whitmire Acta Cryst. **1999**. C55, IUC9900028. c) V. Gomez-Benitez, S. Hernandez-Ortega, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, Inorganica Chimica Acta, **2007**, 360, 2128-2138. d) F. G. Mann, D. Purdie, J. Chem. Soc, **1935**, 1549- e)T.,Munakata, H., Imoto, H.From Inorg. Synth, **1977**, 17, 83-88.

[26] B.M. Choudary, N.P. Reddy, M. Z. Jamil, Polyhedron, **1986**, 5, 911-912.

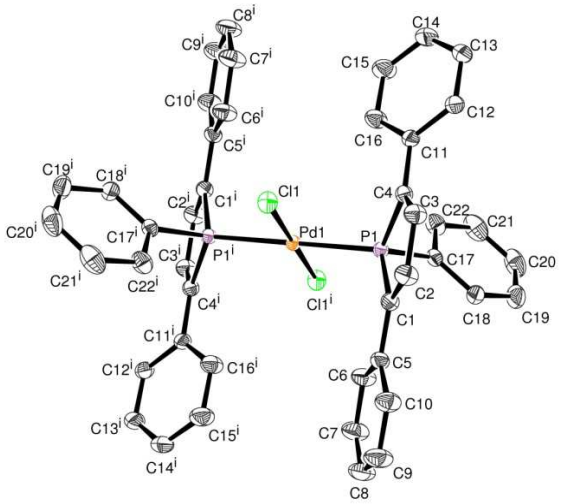


Figure 3: Vue ORTEP du complexe *trans* $[PdCl_2(TPP)_2]$

Les complexes $[PdCl_2(L_2)]$ comportant des ligands diphosphines ont été synthétisés selon la même procédure. Les caractéristiques RMN ^{31}P des composés obtenus sont en accord avec les données de la littérature[27] et indiquent la formation d'un seul isomère de configuration *cis* excepté dans le cas de la diphosphine dpph dont le complexe n'a pas été totalement identifié[28] et pour lequel on peut supposer éventuellement une coordination en *trans*.

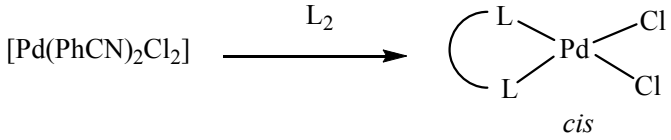


Schéma 12 : Synthèse des complexes $[PdCl_2L_2]$ (L=diphosphine)

[27] a) C. F. J. Barnard Organic Process Research & Development **2008**, 12, 566–574. b) M. Johns Adam, M. Utsunomiya, C. D. Incarvito, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc**. 2006**, 128, 1828-1839.
[28] Y. Sugi, K. I., Bando, Chemistry letters, **1976**, 727-730.

III-1-3-Etude du système $[PdCl_2(L)_2]/SnCl_2.2H_2O$, L= monophosphine

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** catalysée par $[PdCl_2(L)_2]/SnCl_2,2H_2O$.

Essais	Ligand L	Angle de Cône[29]	T.C[a] (%)	Sélectivité en lactones %[a]	Rapport[a] **II-19** / **II-20**	Rapport[a] **II-20a**/**II-20b**
E9	$P(n\text{-}Bu)_3$	130	0	/	/	/
E10	PPh_2Me	136	15	80	33/67	nd
E11	PPh_3	145	95	80	33/67	67/33
E13	$P(p\text{-}FC_6H_4)_3$	145	91	85	34/66	68/32
E14	DBP	147	60	80	32/68	68/32
E15	TMP	150	73	81	31/69	68/32
E16	$P(t\text{-}But)_2Me$	161	55	85	31/69	70/30
E17	TPP	167	61	82	34/66	67/33
E18	**$P(Cy)_3$**	**170**	**90**	**85**	**20/80**	**82/18**
E19[b]	$P(Cy)_3$	**170**	**0**	**/**	**/**	**/**
E20	**$P(Mes)_3$**	**212**	**85**	**82**	**20/80**	**75/25**
E21	JohnPhos	246	0	/	/	/

Conditions : S/C =50, $SnCl_2$/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t=16h, 1 mmol **II-17a**,**II-17b**, solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1)).[a] déterminé par GC. [b] catalyseur préformé in situ

D'après le tableau 2 , les conversions varient entre 0% et 95% selon le ligand utilisé, ce qui montre que la nature de la monophosphine joue un rôle important sur l'activité du système catalytique. En effet, l'activité du catalyseur peut être corrélée avec la valeur de l'angle de cône des ligands utilisés. Nous observons que les ligands ayant une valeur de l'angle de cône variant entre 145° et 212° (E11-E20) sont actifs et donnent des bonnes conversions. Par contre les ligands avec une valeur de l'angle de cône inferieure à 145° (E9,E10) ou supérieure à 212° (E21) sont moins actifs, voire inactifs. Toutefois, les propriétés électroniques des ligands ont aussi une influence sur l'activité du système catalytique. En effet, les ligands DBP et TMP qui ont presque le même angle de cône mais des pouvoirs σ-donneur différents [30] conduisent à des conversions différentes . 60% de conversion sont obtenues dans le cas du DBP (E14) alors que dans le cas de TMP celle-ci est de 73% (E15).

[29] K. Fourmy, Thèse Université Paul Sabatier **2013**.

[30] a) Le pouvoir □-donneur a été évalué à partir des constantes de couplage $^1J_{P\text{-}Se}$. TMP ($^1J_{P\text{-}Se\ =\ 708\ Hz}$) est plus σ-donneur que DBP ($^1J_{P\text{-}Se}$ = 748 Hz); b) K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechet-Cabaret, M. Gouygou , Organometallics **2013**, 32, 1571-1574.

Cela est aussi confirmé en comparant les deux ligands TPP (ligand π-accepteur) et PCy_3 (ligand σ-donneur) (E17-E18) qui ont des valeurs d'angle de cône proches mais des réactivités différentes. Avec PCy_3, nous avons essayé de préformer le catalyseur in situ mais malheureusement aucune conversion n'a été observée.

Tous les systèmes catalytiques avec les monophosphines (excepté avec $P(n\text{-but})_3$ et JohnPhos, E9-E21) sont chimiosélectifs produisant un mélange de lactones **II-19** et **II-20** avec une sélectivité de 80-85% et une régiosélectivité en faveur de la lactone **II-20**. Les meilleurs résultats en terme de régiosélectivité sont obtenus avec les ligands $P(Mes)_3$ et PCy_3. Il est intéressant de remarquer l'augmentation significative de la diastéréosélectivité dans la formation de la lactone **II-20** en présence de PCy_3 avec un rapport **II-20a**/**II-20b** égal 82/18 à partir du mélange des deux diastéréoisomères de l'alcool **II-17a** et **II-17b** égal 62/38.

Nous avons analysé en détail les résultats obtenus pour les essais (E18) et (E20) en déterminant la distribution des produits en fin de réaction.

Nous constatons que les alcools **II-17a**/**II-17b** non convertis sont présents dans un rapport de 30/70 pour E18 et dans un rapport de 33/67 pour E20 en partant d'un rapport de 62/38 d'alcools. Cela peut être du à une différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères **II-17a** et **II-17b**. Nous avons aussi pu déterminer les pourcentages en lactones **II-20a** et **II-20b** pour ces deux essais ce qui nous a permis de déduire les pourcentages en lactones **II-19a** et I**I-19b**.

Ces résultats nous permettent de faire l'hypothèse que le diastéréoisomère **II-17a** donne très majoritairement la lactone à 6 chainons **II-20a** alors que le diastéréoisomère **II-17b** donne un mélange pratiquement équivalent de lactones à cinq chainons (**II-19b**) que de lactones à 6 chainons (**II-20b**). De plus le diastéréoisomère **II-17a** s'avère plus réactif que le diastéréoisomère **II-17b**.

Tableau 4 : distribution des produits de la réaction calculée à partir du bilan de masse de **II-17a** ou **II-17b**.

		Composition du mélange réactionnel			
	Alcool de départ	Alcool restant	Lactones à 6 chainons	Lactones à 5 chainons	Autres[a]
E18 (PCy_3) Conversion 90% Lactones 85% **II-19** / **II-20 = 20/80)** **II-20a/II-20b= 82/18**	**II-17a** 62%	**II-17a** 3%	**II-20a** 55,8%	**II-19a** 0-3,2%	0-5%
	II-17b 38%	**II-17b** 7%	**II-20b** 12,2%	**II-19b** 13,8-18,8%	0-5%
	100%	10%	68%	17%	5%
E20 ($PMes_3$) Conversion 85% Lactones 82% **II-19** / **II-20 = 20/80** **II-20a/II-20b = 75/25**	**II-17a** 62%	**II-17a** 4,95	**II-20a** 49,2%	**II-19a** 4,85-7,85%	0-3%
	II-17b 38%	**II-17b** 10,05	**II-20b** 16,4%	**II-19b** 8,55-11,55%	0-3%
	100	15%	65,6%	16,4%	3%

[a]produits de déshydratation de **II-17a** ou **II-17b**.

III-1-4-Etude du système $[PdCl_2L_2]$ /$SnCl_2.2H_2O$, L= diphosphine

Le tableau 7 présente les différentes résultats obtenus avec des complexes isolés du palladium coordonné à des ligands diphosphines.

Tableau 7: Réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** catalysée par [$PdCl_2(L_2)$ / $SnCl_2$,$2H_2O$], L_2 =diphosphine

essais	Ligand L	Bite angle[31]	Conversion (%)	Selectivity in lactones (%)	**II-19** / **II-20** ratio[a]
E22	dppe	78	10	-	-
E23	dppp	86	15	-	-
E24	dppb	98	49	70	71/29
E25	dpph[b]	/	/	/	/
E26	dcpb[b]	/	100	82	68/32
E27	dppf	99	81	69	62/38
E28	**xantphos**	**110**	**100**	**82**	**>99/1**
E29	S,S-DIOP		95	82	93/07
E30	R-BINAP		65	81	66/34

Conditions: S/C =50, acide/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16 Solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1). [a] déterminé par GC. [b] bite angle non déterminé.

[31] I. del Rio, N, Ruiz, C. Claver, L. A. van der Veen, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Mol. Cat.A: Chem. **2000**, 161, 39-48.

Dans un premier temps, nous avons étudié une série de diphosphines, dppe, dppp, dppb, dpph, qui se différencient juste par le nombre de carbones entre les deux groupements PPh_2 (Schéma 10). Les résultats montrent que la conversion augmente avec la longueur de la chaine de 10% à 49% lorsque l'on passe de la dppe à la dppb (E22- E24), excepté dans le cas de la dpph (E25) ou la conversion est nulle.

Il faut noter aussi que les propriétés électroniques des diphosphines jouent un rôle sur l'activité du système catalytique. En effet si nous comparons les ligands dcpb et dpp qui différent par la présence des groupements cyclohexyles pour dcpb et phényles pour le dppb, nous remarquons que la conversion augmente de 49% à 100% et la chimiosélectivité de 70% à 82% (E24 et E26). Contrairement aux monophosphines utilisées précédemment, la régioséléctivité dans le cas des diphosphines est en faveur de la lactone à cinq chainons, le meilleur résultat pour cette première série étant obtenu avec dppb (70%).

Afin d'augmenter la régioséléctivité en lactones **II-19,** d'autres types de diphosphines ont été testées tels que les ligands dppf et Xantphos. Dans le cas de dppf (E27), la conversion atteint 81% mais la sélectivité en lactone reste comparable à celle obtenue avec dppb (E24). Par contre, une diminution de la régioséléctivité est observée. Enfin, il est important de noter aussi que le rapport des deux diastéréoisomères **II20a** et **II-20b** est de 65/35, similaire à celui de l'alcool de départ **II-17a** et **II-17b** (62/38).

Avec la Xantphos, la conversion totale de l'alcool **II-17** est obtenue (E28). La chimiosélectivité est élévée (82%) et la régiosélectivité en faveur de la lactone **II-19** est excellente (99%). La lactone **II-19** est obtenue sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères qui ne peuvent pas être totalement séparés ni en GC ni en HPLC. Trois diastéréoisomères uniquement sont observés en GC alors que les quatre apparaissent en HPLC mais le rapport des ces quatre isomères ne peut pas être déterminé avec précision. Cependant le chromatogramme fait apparaitre 2 diastéréoisomères majoritaires **II-19a** et **II-19a'** et un diastéréoisomère très minoritaire **II-19b** ou **II-19b'**.

Pour tenter d'améliorer la diastéréosélectivité lors de la formation de la lactone **II-19**, nous avons utilisé des ligands chiraux tel que la (*S*,*S*)-DIOP et la (*R*)-(+)-BINAP.

Le système catalytique avec la (*S*,*S*)-DIOP s'est révélé plus actif que celui comportant la (*R*)-(+)-BINAP. En effet, une conversion de l'ordre de 95% est obtenue dans le cas de la (*S*,*S*)-DIOP (E30), alors que celle-ci n'est que de 65% dans le cas de la R-(+)-BINAP (E31). Ces deux systèmes catalytiques présentent une chimiosélectivité en lactones similaires (81-82%). Nous remarquons aussi que le ligand (*S*,*S*)-DIOP conduit à une regiosélectivité de 93% en faveur de lactone II-19, alors qu'avec la (*R*)-(+)-BINAP elle n'est que de 66%.

Le chromatogramme du mélange réactionnel issu de la réaction avec (*S*,*S*)-DIOP (E30) présente le même profil que celui issu de la Xantphos (E28) ce qui semble indiquer qu'il n'y a pas d'induction asymétrique avec la (*S*,*S*)-DIOP.

D'autre part, les quatres diastéréoisomères de la lactone **II-19** n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne.

Afin de mieux comprendre la formation des lactones à 5 chaînons **II-19** ainsi que la stéréochimie des composés obtenus, nous avons envisagé la séparation des deux diastéréoisomères de l'alcool **II-17**. Par HPLC préparative, un échantillon pur du diastéréoisomère **II-17a** a pu être obtenu sous forme racémique alors que le diastéréoisomère **II-17b** a été isolé avec des quantités importantes de **II-17a** (> 10%).

La réaction de cyclocarbonylation a été reprise avec l'alcool **II-17a** diastéréoisomériquement pur avec nos deux meilleurs systèmes catalytiques impliquant PCy_3 et Xantphos comme ligands (tableaux 2 et 5, E18 et E28). Des essais ont aussi été réalisés sur l'alcool **II-17b**.

Avec le précurseur catalytique $[PdCl_2(PCy_3)_2]$, le diastéréoisomère **II-17a** est transformé en un mélange de trois lactones **II-19a** et **II-19a'** et **II-20a** (E31) alors qu'avec le mélange des deux diastéréoisomères **II-17a**/**II-17b** six lactones **II-19a**, **II-19a'**,**II-19b**, **II-19b'** et **II-20a**, **II-20b** avaient été obtenues précédemment (tableau 2, E18).

Par contre, avec le même précurseur catalytique aucune conversion n'est observée dans le cas du diastéréoisomère **II-17b (**E33). Ce résultat est surprenant et difficile à expliquer car lorsque la réaction est effectuée avec le mélange **II-17a**, **II-17b** les lactones **II-19b** et **II-20b** sont obtenues (tableau 2).

Avec le système catalytique impliquant $[PdCl_2$Xantphos], le diastéréoisomère **II-17a** est complètement converti en lactones **II-19a**, **II-19a' (**E32) alors que le diastéréoisomère **II-17b** conduit aux lactones **II-19b**, **II-19b'** quasi quantitativement aux lactones **(**E34).

Tableau 5 : Cyclocarbonylation du **II-17a** et **II-17b** catalysé par le système catalytique [$PdCl_2L_2$ / $SnCl_2,2H_2O$].

Essais	substrat	Ligand L	T.C[a] (%)	Séléctivité en lactones[a, b] (%)	**II-19** / **II-20** ratio[a]
E31	**II-17a**	PCy_3	92	85	19 (**II-19a+II-19a'**)/81(**II-20a**)
E32		xantphos	100	84	>99 (**II-19a+II-19a'**)/1(**II-20a**)
E33	**II-17b**	PCy_3	/	/	/
E34		xantphos	100	84	>99(**II-19b+II-19b'**)/1(**II-20b**)

Conditions : S/C =50, $SnCl_2$/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16 Solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1)).[a] déterminé par *GC*, [b] Rdt en lactones.

Ces résultats montrent que l'alcool racémique **II-17a** donne une seule lactone à six chainons, la lactone **II-20a**. Au cours de la formation de cette lactone à six chainons, aucun nouveau carbone asymétrique n'est crée. Ainsi, on peut donc supposer que les deux carbones asymétriques déjà présents dans l'alcool **II-17a** de départ sont préservés pendant la transformation catalytique conduisant seulement à la lactone **II-20a**.

De la même façon, on peut supposer que, lors de la formation de la lactone **II-19**, les deux carbones asymétriques présents dans **II-17a** sont aussi préservés et la création d'un nouveau carbone asymétrique conduit à la formation des deux lactones diastéréosiomères **II-19a** et **II-19a'**.

La lactone **II-20a** a pu être séparée du mélange obtenu dans E31, mais toutes les tentatives pour séparer les deux lactones **II-19a**, **II-19a'** obtenue dans E32 soit par GC soit par HPLC ont échoué.

Cependant, la stéréochimie des lactones **II-19a**, **II-19a'**, **II-20a**, a pu être déterminée grâce à des analyses par diffraction des rayons X.

III-1-5-Caractérisation des lactones II-19 et II-20:

La lactone **II-20** est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères **II-20a** et **II-20b**, qui ont pu être séparés par cristallisation dans l'hexane à -20°C. Après filtration à froid, des monocristaux blancs de **II-20a** ont été recueillis alors que **II-20b** reste en solution. Ces deux lactones ont ainsi pu être complètement caractérisées par les techniques usuelles de spectrométrie de masse, RMN (1D et 2D), Infra rouge. De plus, la structure de la lactone **II-20a** a pu être établie par diffraction des rayons X. Elle est représentée dans la figure 4.

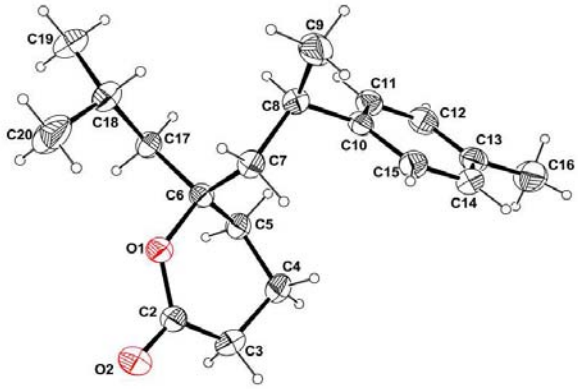


Figure 4: Structure moléculaire de **II-20a** (un seul énantiomère est représenté).

Le composé **II-20a** cristallise dans un groupe d'espace centrosymétrique $P2_1/n$, ce composé est donc racémique. La configuration des carbones asymétrique C_6 et C_8 peut être déterminée à partir de la structure cristalline. Le composé **II-20a** correspond au mélange racémique (*6S,8R*) et (*6R,8S*).

La lactone **II-19** est obtenue sous forme de quatre diastéréoisomères **II-19a**, **II-19a'**,**II-19b**, **II-19b'** qui ont pu être partiellement séparés par cristallisation dans l'hexane à température ambiante. Ce sont les lactones majoritaires **II-19a**, **II-19a'**qui cristallisent. Des monocristaux ont été obtenus, ils ont pu être analysés par diffraction des rayons X.

Les deux composés **II-19a**/**II-19a'** co-cristallisent dans un rapport 66/33 dans un groupe d'espace centrosymetrique $P2_1/n$, ce composé est donc racémique. L'analyse par diffraction des rayons X montre la présence de deux diastéréoisomères dans la maille liée au désordre observé au niveau du carbone C_3 du cycle à cinq chainons. Ce carbone asymétrique présente en effet, soit la configuration *R* soit la configuration *S*.

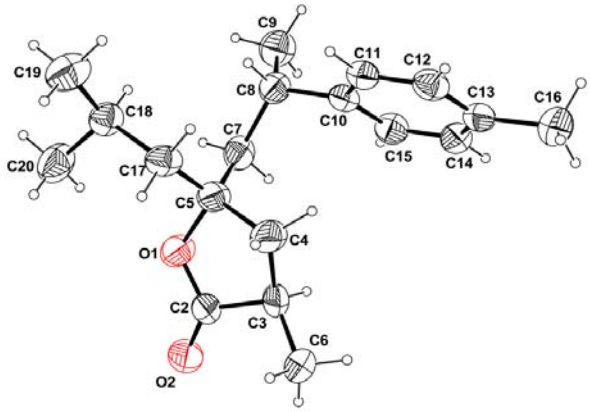


Figure 5: Structure moléculaire du **II-19a** (un seul énantiomère est représenté).

La figure 5 représente la structure cristalline du diastéréoisomère majoritaire **II-19a**. D'après cette figure, la configuration du carbone C_5 est *R*, celle du carbone C_8 est *S* et celle du carbone C_3 est *R*. Donc le diastéréoisomère majoritaire **II-19a** (66%) est donc (*3R, 5S,8R /3S, 5R, 8S*). On déduit alors que le diastéréoisomère **II-19a'** présent dans la maille est de configuration (*3R,5R,8S/3S,5S,8R*).

D'après les résultats catalytiques du tableau 5 et l'analyse des structures cristallines, la configuration des composés **II-17a**, **II-17b**, **II-20a**, **II-20b** a pu être déterminée et celle des lactones **II-19b** et **II-19b'** partiellement définie. La stéréochimie de l'ensemble de ces composés est donnée dans la figure 6.

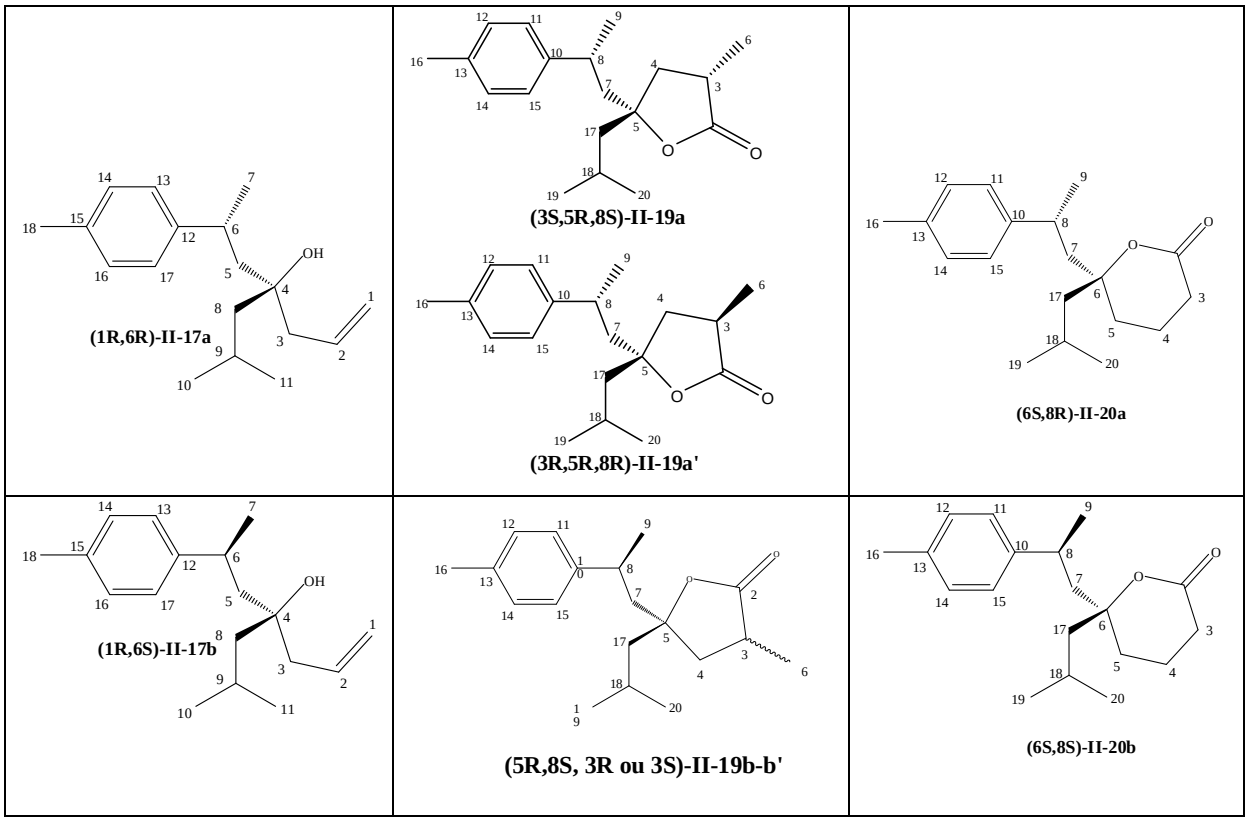


Figure 6: Stéréochimie des composés **II-17a**, **II-17b**, **II-19a,a'**, **II-19b,b'**, **II-20a**, **II-20b** (un énantiomère seul est représenté).

Le composé **II-20a** est obtenu à partir de l'alcool homoallylique **II-17a** et comme la configuration des carbones asymétrique de l'alcool de départ reste inchangé pendant la réaction de cyclocarbonylation, nous pouvons dire que le composé racémique **II-17a** correspond au mélange **(***1R*, *6R***)** et **(***1S*,*6S*). Ainsi nous pouvons aussi en déduire que le composé racémique **II-17b** est le mélange (*1R*,*6S*) et (*1S*,*6R*).

Par conséquent, la synthèse des lactones **II-19** se fait avec la création d'un nouveau carbone asymétrique, le C_3. A partir de **II-17a**, les lactones **II-19a** et **II-19a'** sont obtenues. La structure cristalline du composé **II-19a**/**II-19a'** confirme la configuration des carbones asymétriques C_5 et C_8 présents dans l'alcool de départ **II-17a**.
Les lactones **II-19b** et **II-19b'** sont obtenues à partir du composé **II-17b** ce qui veut dire que la configuration des carbones 5 et 8 est donc connue (*5R, 8S*) et (*5S, 8R*) mais malheureusement nous n'avons pas l'information sur la configuration du nouveau carbone asymétrique crée lors de cette transformation. Toutes les tentatives pour les faire cristalliser ou de les séparer sur colonne de gel de silice ou HPLC ont échoué.

Finalement, la question se pose sur le contrôle de la régioséctivité et la stéréosélectivité de la formation des lactones, qui suggère que différents intermédiaires sont impliqués dans le cycle catalytique de la réaction de cyclocarbonylation.

III-1-6-Mécanisme de la réaction:

Des travaux antérieurs menés au laboratoire sur l'étude du mécanisme de la réaction de cyclocarbonylation ont montré que l'étape clé de ce mécanisme est la formation de l'espèce hydrure du palladium $[Pd(H)(Cl)L_2]$[32]. Ces études ont précisé le rôle du co-catalyseur $SnCl_2$ qui ne provoque pas la formation d'un contre ion $SnCl_3^-$ mais il rentre dans la sphère de coordination du catalyseur pour former l'espèce $[Pd(H)(SnCl_3)L_2]$ capable de coordonner la double liaison du substrat et d'enclencher le cycle catalytique. Cette voie hydrure a été confirmé par des études RMN sous pression qui ont montré la formation de l'espèce pentacoordonnée $[Pd(H)(CO)(SnCl_3)L_2]$.

Pour notre part et en se basant sur ces résultats de la littérature nous avons supposé que la première étape du cycle catalytique de cyclocarbonylation de l'alcool homoallylique est la formation de l'espèce active [Pd-H] (figure 7). Cette espèce se coordonne à la double liaison du substrat pour conduire aux deux intermédiaires $\mathbf{I_1}$ et $\mathbf{I_2}$ après une insertion dans la liaison Pd-H. Ensuite la coordination et l'insertion de CO dans ces deux intermédiaires $\mathbf{I_1}$ et $\mathbf{I_2}$, conduit à la formation des deux espèces acypalladium $\mathbf{I_5}$ et $\mathbf{I_6}$. Finalement la dernière étape du mécanisme est l'alcoolyse des espèces acylpalladium formées pour engendrer le produit désiré et régénérer l'espèces active [Pd-H].

[32] a) D. H.Nguyen, G. Laurenczy, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, Eur. J. Inorg. Chem. **2005**, 4215–4225; b) D. H.Nguyen, Y. Coppel, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, J. Organomet. Chem **2005**, 690, 2947–2951.

La régiosélectivité est déterminée lors de l'étape B dans laquelle la double liaison C=C s'insère dans la liaison Pd-H pour former deux intermédiaires linéaire **I_1** et ramifié **I_2**. En effet, l'intermédiaire linéaire conduit à la formation des lactones **II-20** et l'intermédiaire ramifié conduit à la formation des lactones **II-19**. Cette régiosélectivité peut être contrôlée par le ligand comme elle peut être contrôlée par le substrat.

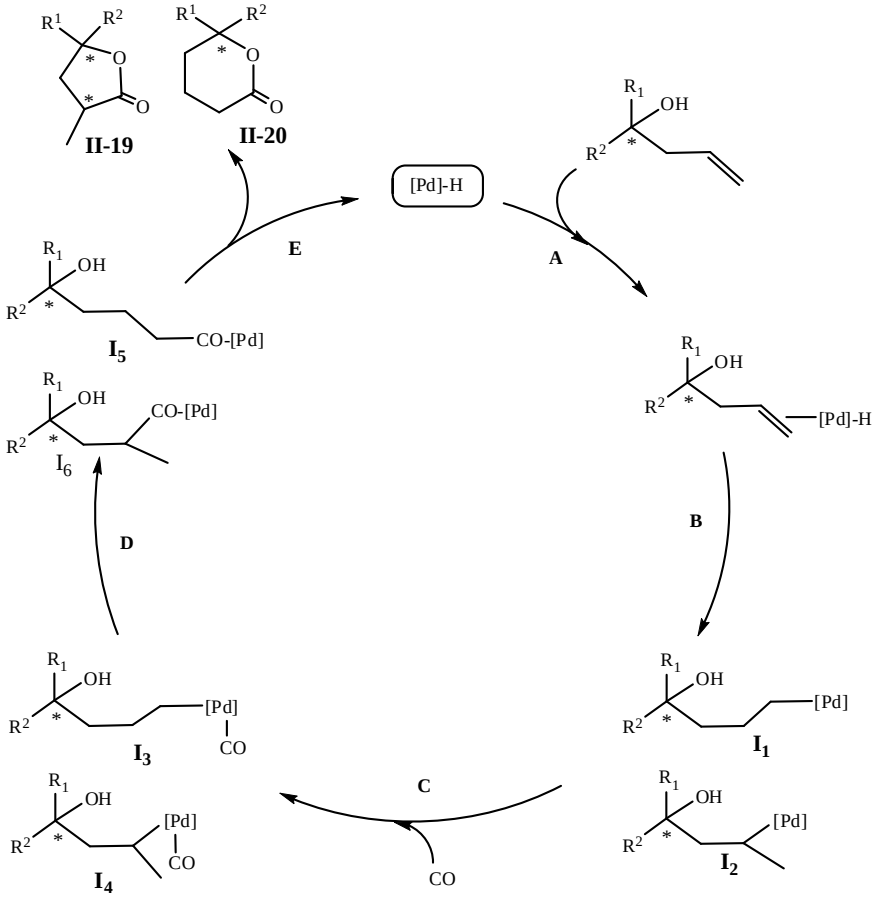


Figure 7: cycle catalytique proposé.

Notre étude a montré que les ligands diphosphines comme la xantphos favorisent les lactones **II-19** et les monophosphines comme la PCy_3 favorisent les lactones **II-20** un résultat surprenant par rapport à ce qui est observé dans la littérature. Où les diphosphines donnent généralement le produit linéaire.

De plus, il est intéressant de noter qu'un contrôle de la régiosélectivité par le substrat est observé. En effet, en faisant le bilan de masse des produits de la réaction, nous avons constaté que les lactones **II-20** sont obtenues majoritairement à partir de l'alcool **II-17a** tandis que les lactones **II-19** sont obtenues majoritairement à partir de l'alcool **II-17b** (voir tableau 3).

L'étape stéréodéterminante dans la synthèse des lactones à cinq chainons se produit lors de la dernière (étape E attaque nucléophile du groupement OH) du cycle catalytique conduisant à la

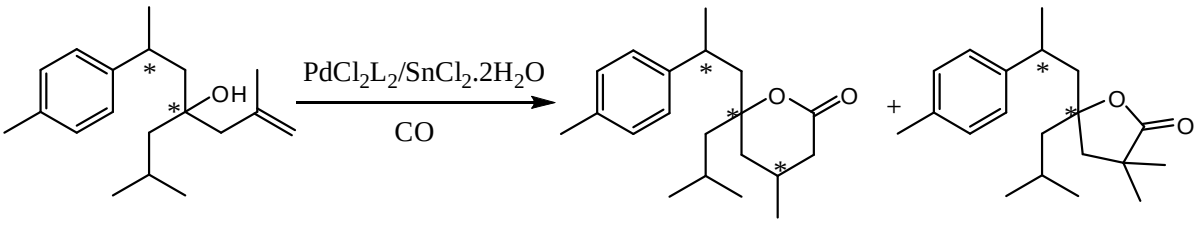
création d'un nouveau carbone asymétrique. Mais l'induction asymétrique du substrat ne peut pas être discuté, car le rapport des quartes diastéréoisomères ne peut pas être déterminer à cause de la difficulté rencontrée pour les séparer.

Lors de cette étude nous avons mis en évidence un système catalytique à base du palladium efficace en cyclocarbonylation de l'alcool **II-17**. Ce système catalytique est très actif et aussi chimioséléctif en faveur des lactones. La régiosélectivité entre la lactone **II-19** et la lactone **II-20** peut être contrôlée par le choix du ligand utilisé. En effet, l'utilisation d'une monophosphine comme PCy3 conduit majoritairement à la formation de la lactone **II-20** (81%) , alors que l'utilisation d'un ligand diphosphine tel que la Xanthos produit avec une regiosélectivité totale la lactone **II-19**.

III-2-Cyclocarbonylation de l'alcool II-18

Dans l'étude précédente, nous avons mis en évidence un système catalytique qui permet de synthétiser des lactones à partir de l'alcool homoallylique **II-17** dérivé de l'α-atlantone. Les travaux d'Alper[33] sur la réaction de cyclocarbonylation (voir chapitre bibliographique) avaient montré qu'on peut préparer des lactones à partir des alcools allyliques substitués en position β et γ.

Pour notre part, nous avons essayé de synthétiser des lactones à partir de l'alcool **II-18**, en utilisant les systèmes catalytiques identifiés comme étant les plus efficaces dans le cas de l'alcool **II-17**. La réaction de cyclocarbonylation de cet alcool devrait conduire à la formation de deux lactones, la lactone **II-21** à 6 chainons et la lactone **II-22** à 5 chainons, respectivement obtenues sous forme d'un mélange de 4 diastéréosiomères pour **II-21** et 2 diastéréoisomères pour **II-22**. (schéma 13).



II-18a,18b **II-21a,21a',21b,21b'** **II-22a,22b**

Schéma 13: Cyclocarbonylation de l'alcool II-18.

[33] M. Bruner, H. Alper, J. Org. Chem. **1997**,62,7565-7568

II-2-1-étude du système $[PdCl_2(L)_2]/SnCl_2.2H_2O$, L= monophosphines:

La cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** (schéma 13) a été effectuée dans le mélange de solvant toluène / dichloromethane (1/1) pendant 16h sous 40 bar de CO à 80°C avec les monophosphines PPh_3, PCy_3 et $PMes_3$.

Les résultats obtenus (tableau 9) montrent de faibles activités catalytiques puisque les conversions sont de l'ordre de 30 à 44% (E36-E39). De plus, les catalyseurs ne sont pas très chimiosélectifs car la sélectivité en lactones atteint une valeur maximale de 48 % dans le cas du ligand PPh_3 (E36).

Ces résultats peuvent être expliqués par la présence du groupement méthyle sur la double liaison de l'alcool **II-18** qui doit gêner l'insertion de la double liaison dans la liaison Pd-H.

Toutefois, ce groupement méthyle semble contrôler totalement la régiosélectivité de cette réaction de cyclocarbonylation puisque nous observons exclusivement la formation de la lactone à six chainons **II-21**. Comme la régioséléctivité est déterminée lors de l'étape B d'insertion de la double liaison C=C dans la liaison Pd-H (c.f. figure 7), la présence du groupement méthyle sur cette double liaison oriente donc l'insertion en favorisant la formation de l'intermédiaire linéaire.

Tableau 9: Réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** catalysé par $[PdCl_2(L)_2]$/ $SnCl_2,2H_2O$, (L =monophosphine)

essais	Ligand	T.C (%)[a]	sélectivité en lactones (%)[a,b]	II-21/II-22 (%)[a]
E36	PPh_3	41	48	99/traces
E37	PCy_3	40	30	99/traces
E38	$PMes_3$	44	35	99/traces
E39	$P(p\text{-}FC_6H_4)_3$	30	32	99/traces

Conditions : S/C =50, $SnCl_2$/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16 Solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1)).[a] déterminé par *GC*, [b] Rdt en Lactones.

L'analyse GC du produit issu de la réaction montre bien la formation de quatre diastéréoisomères mais le rapport de ces diastéréoisomères n'a pas pu être déterminé compte tenu de leurs temps de rétention très proches. Ces isomères n'ont pas pu être séparés non plus par chromatographie sur colonne de gel de silice. La lactone **II-21** a toutefois été identifiée par les techniques usuelles de spectrométrie de masse, infra rouge, et RMN.

II-2-2- Etude du système $[PdCl_2(L)_2]/SnCl_2.2H_2O$, L= diphosphine:

Notre étude a été poursuivie en utilisant les ligands diphosphines utilisées précédemment afin de comparer leur activité à celle des monophosphines.

Le tableau 10 regroupe les résultats obtenus. A la lecture de ces résultats, nous remarquons que l'utilisation des diphosphines ne permet pas d'améliorer les conversions puisque les ligands dppb, dcpb et dppf donnent des conversions variant entre 35% et 42% (E41-E43). Ces résultats sont toutefois légèrement améliorés avec le ligand Xantphos (E40) puisque la conversion atteint 56% et la chimiosélectivité 45%.

Comme dans le cas des monophosphines, la réaction est totalement régiosélective conduisant à la lactone **II-21**.

Tableau 10: Réaction de Cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** catalysé par $[PdCl_2(L)_2/ SnCl_2,2H_2O]$, L =diphosphine.

essais	Ligand	T.C (%)[a]	Sélectivité en lactones (%)[a,b]	Ratio II-21/II-22 (%)[a]
E40	Xantphos	56	45	99/traces
E41	dppb	35	32	99/traces
E42	dcpb	42	38	99/traces
E43	dppf	38	31	99/traces

Conditions : S/C =50, $SnCl_2$/C= 2.5, P_{CO}=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16 Solvant 10mL (Tol/DCM:(1/1)).[a] déterminé par *GC*, [b] Rdt en Lactones.

Ces résultats mettent en évidence l'influence du substrat sur cette réaction de cyclocarbonylation.

L'introduction d'un simple groupement méthyle a un effet négatif sur l'activité du système catalytique mais positif sur la régiosélectivité de la réaction de cyclocarbonylation.

IV-Conclusion:

Dans ce chapitre la réaction de cyclocarbonylation de deux alcools allyliques **II-17** et **II-18** dérivés de Z et E-α-atlantones, a été étudiée en présence du catalyseur $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ avec L représentant une monophosphine ou une diphosphine. Ces catalyseurs se sont montrés efficaces dans la cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** qui est transformé en lactone **II-19** et **II-20** avec de bons rendements (78-82%). Lors de cette réaction nous avons observé que la regiosélectivité dépend fortement de la nature du ligand utilisé. L'implication d'un ligand monophosphine favorise majoritairement la formation de la lactone à cinq chainons **II-19**, alors que dans le cas des diphosphines la regiosélectivité est inversée en faveur de la lactone à six chainons **II-20**. Nous retiendrons aussi qu'un contrôle de la régioséctivité par le substrat a été observée. En effet, l'alcool racémique **II-17a** donne majoritairement la lactone **II-20** alors que le **II-17b** donne un mélange des deux lactones **II-19** et **II-20**.
Ensuite, nous avons étudié la réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** dans les même conditions que l'alcool **II-17**. Nous retiendrons que l'introduction d'un groupement méthyle en position γ a un effet négatif sur la conversion mais positif sur la regioséléctivité puisque sa présence conduit exclusivement à la formation de la lactone à six chainons **II-21**. Ces résultats montrent que cette réaction de cyclocarbonylation ne dépend pas seulement de la nature du ligand utilisé mais aussi de la nature du substrat.

Enfin, cette réaction de cyclocarbonylation d'alcools homoallyliques dérivés de l'α-atlantones donne accès à des lactones originales à cinq ou six chainons dont les propriétés biologiques méritent maintenant d'être étudiées.

Chapitre III:

Hydroformylation du styrène et de l'estragol catalysée par des complexes du rhodium comportant des ligands phospholes

I-Introduction:

L'objet de ce chapitre concerne l'évaluation de ligands phospholes et phospholyl(phosphino)méthane dans les réactions d'hydroformylation.

Dans un premier temps, nous nous proposons d'effectuer quelques rappels bibliographiques concernant l'utilisation des ligands de type phosphole en hydroformylation. Nous exposerons ensuite leur évaluation en hydroformylation catalysée par du rhodium sur un substrat modèle, le styrène, avant de présenter les résultats obtenus sur l'estragol, un dérivé d'allylbenzène qui est le constituant principal de l'huile essentielle d'estragon (60 à 74%) et de l'huile essentielle de basilic (74%).

II-Rappels bibliographiques

Les ligands phospholes sont connus pour être des ligands performants pour les réactions d'hydroformylation. Dans cette introduction bibliographique, nous présentons l'essentiel des résultats obtenus avec des ligands phospholes. L'utilisation des ligands chiraux comportant un motif phosphole a été volontairement omise.

Le cobalt a été le premier métal utilisé en hydroformylation. En 1978, l'hydroformylation du 1-octène[1], **III-1c**, avec le complexe $[CoH(CO)_3(L)]$ (avec L= phosphole) a été étudiée dans des conditions particulières puisque la réaction est forcée jusqu'à la formation d'alcools (Schéma 1).

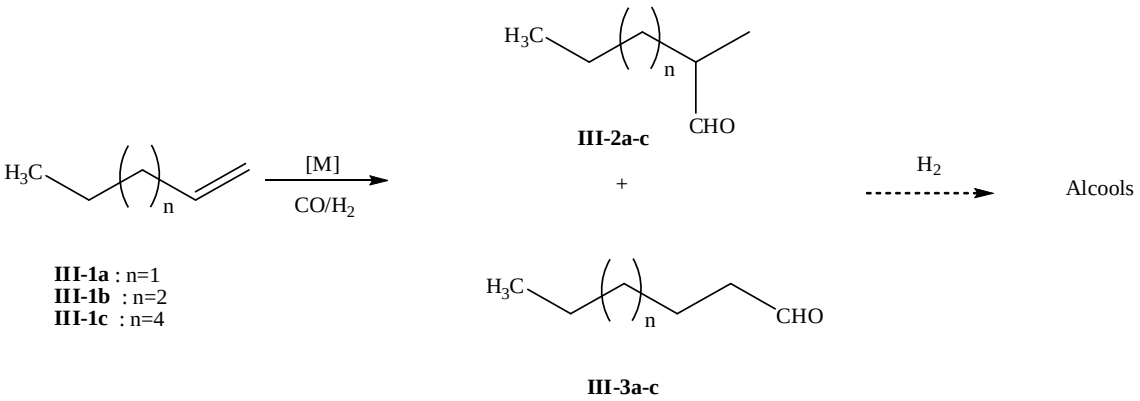
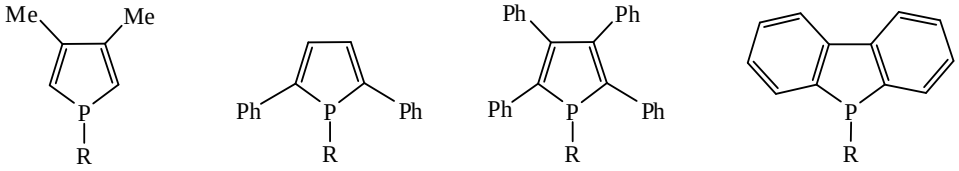


Schéma 1: Hydroformylation des oléfines terminales

[1] F. Mathey, G. Muller, C. Demay, H. Lemeke, Inf. Chem., **1978**, 179, 191-196

Avec les ligands phospholes nBuDMP, DMP, et PPP (figure 1) des résultats comparables au procèdé industriel Shell,[2] utilisant le phényl-9-phospha-9-bicyclononane, ont été obtenus.



DMP: R = Ph
***n*BuDMP** R= *n*-Bu
^{t}BuDMP: R= *t*-Bu

TPP: R= Ph
R= Mes
o-TDPP: R=o-Tol

PPP

DBP: R= Ph
DBP-Et: R= Et

Figure 1 : Ligands phospholes

Tanaka et coll.[3] ont reporté par la suite l'hydroformylation du 1-pentène, **III-1a**, avec des complexes du cobalt et celle du styrène, **III-4a** (schéma 2), avec des complexes du rhodium impliquant des ligands de type dibenzophospholes. L'activité des systèmes Rh/DBP et Rh/DBP-Et a été comparée à celle des systèmes analogues Rh/PPh_3 et Rh/PPh_2-Et. Dans les deux cas envisagés, le rendement est amélioré avec les ligands du type DBP.

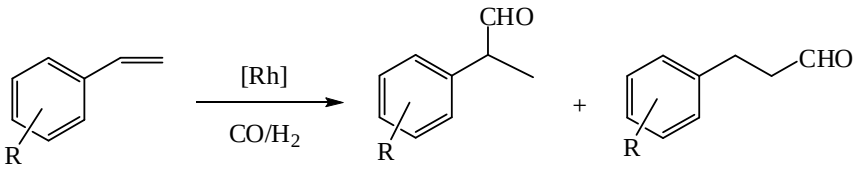
Tableau 1: Hydroformylation du 1-pentène et du styrène.

	1-pentène (catalyseur = $[Co_2(CO)_8]$)		Styrène (catalyseur = $[Rh_2Cl_2(CO)_4]$)	
Ligand	**Rendement relatifs**	**% linéaire**	**Rendement relatifs**	**% linéaire**
DBP	1,3	72	1,1	23
PPh_3	1	66	1	26
DBP-Et	0,9	77	0,9	14
PPh_2-Et	0,7	79	0,7	23
	Toluène, 140°C, P_{CO}=P_{H2}=50 atm		Toluène, 140°C, P_{CO}=P_{H2}=50 atm	

De plus, les catalyseurs cobalt/phosphole favorisent la formation de l'aldéhyde linéaire **III-3a** dans le cas du 1-pentène avec des régiosélectivités comparables, voire supérieures à celles obtenues avec le système impliquant PPh_3.

Par contre, les catalyseurs de type rhodium/phosphole montrent une bonne régiosélectivité en aldéhyde ramifié **III-5a** dans le cas du styrène avec des régiosélectivités supérieures à celles obtenues avec les sytèmes Rh/PPh_3 et Rh/PPh_2-Et.

[2] L.H Slaugh, R. D. Mullineaux (Schell), Brevet U.S. 3.239.569,**1966**
[3] T. Hayashi, M. Tanaka, L. Ogata, J. Mol. Catal., **1979**, 6, 1-9.



III-4a: R=H
III-4b: R= *p*-^{i}Bu
III-4c: R= *m*-PhO

III-5a-c **III-6a-c**

Schéma 2: Hydroformylation des vinylarènes.

L'utilisation de systèmes catalytiques au rhodium a été par la suite bien développée par Neibecker et coll.[4] Dans une étude effectuée en hydroformylation du 1-hexène **III-1b** avec le système $[RhCl(CO)_2]_2$/phosphole, l'activité et la sélectivité de différents ligands phospholes a été comparée (tableau 2).

Tableau 2: Hydroformylation du 1-hexène en présence des ligands phospholes.

Ligand	Rendement (%)	% en linéaire
TPP	95	80
PPh_3	91	71
PPP	50	73
^{t}BuDMP	25	68
DMP	13	67
nBuDMP	5	65

Toluène, Et_3N, 80°C, CO/H2 (1/1),=20 atm, Ligand/Rh=1, t(min)=30.

Les résultats du tableau 2 montrent que les meilleures activités et sélectivités sont obtenues avec le ligand TPP. Ce ligand permet de plus de multiplier l'activité des complexes de rhodium par 10 par rapport à PPh_3 avec un rapport ligand/Rh=10

Bien qu'il soit difficile de définir des règles strictes expliquant ces résultats d'un point de vue stéréoélectronique, il semble que deux éléments ressortent:

- La position des phényles en α du phosphore est un facteur favorable: TPP est plus efficace, PPP vient en seconde position.
- Le caractère plus sigma-donneur du ligand est un élément handicapant. En effet, les ligands du type 3,4-diméthylphosphole, DMP, nBuDMP, et ^{t}BuDMP n'avantagent pas le mécanisme dissociatif permettant la complexation du substrat.

[4] a) D. Neibecker, R. Réau, J. Mol. Catal. **1989**, *53*, 219-227. b) D. Neibecker, R. Réau, J. Mol. Catal. **1989**, 57, 153-163.

Compte tenu de ses bonnes performances, l'utilisation du système Rh/TPP a également été envisagée dans l'hydroformylation du styrène **III-4a** et de ses dérivés (schéma 2).[5] Le tableau 3 regroupe les résultats obtenus et montre les bonnes performances du système catalytique excepté pour le substrat **III-4c**. Cependant il s'est révèle moins régiosélectif que PPh_3 (tableau 3).

Tableau 3: Hydroformylation du styrène et de ses dérivés.

Substrat	**Phosphine**	**Conversion** (%)	**% ramifié**	**TOF** (h^{-1})
III-4a	PPh_3	10	95	24
	TPP	63	85	4
III-4b	PPh_3	29	94	27
	TPP	79	83	10
III-4c	PPh_3	95	93	35
	TPP	9	91	3.3

Toluène, Et_3N, 25°C, CO/H_2 (1/1)=20 atm, t(h)=6h.

L'efficacité du TPP dans la réaction d'hydroformylation n'est cependant pas générale. A titre d'exemple, son utilisation dans l'hydroformylation de l'acrylate de méthyle **III-7** (schéma 3) ne l'a pas classé parmi les meilleurs ligands (tableau 4).[6]

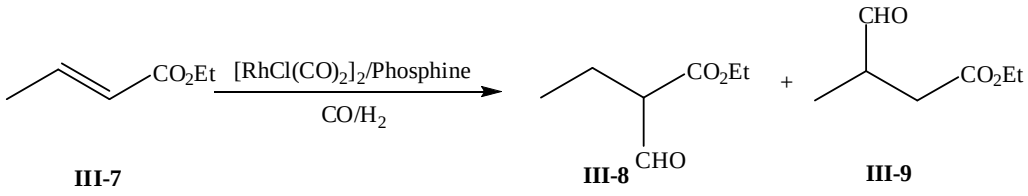


Schéma 3: hydroformylation de l'acrylate de méthyle **III-7**.

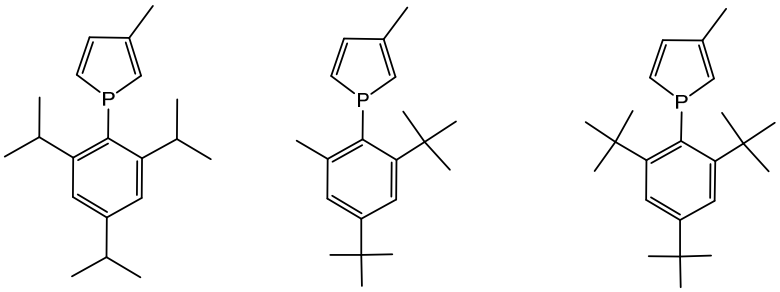
Tableau 4: Hydroformylation de l'acrylate de méthyle en présence des ligands phospholes.

[5] D. Neibecker, R. Réau, S. Lecolier, J. Org. Chem., **1989**, 54, 5208-5210
[6] D. Neibecker, R. Réau, New J. Chem., **1991**, 15, 279-281.

Ligands	Rendement (%)	Rendement en III8 (%)
o-TDPP	89	91
TPP	16	100
DMP	13	100
^{t}BuDMP	8	100

Pour cette réaction, nous pouvons remarquer le bon comportement du ligand o-TDPP qui reste cependant moins régiosélectif que les autres phospholes. Cependant, les faibles rendements obtenus avec ces derniers excluent leur utilisation dans ce type de réaction malgré la très haute regioséléctivité qu'ils procurent.

Les phospholes présentant un groupement encombrant de type 2,4,6-trialkylphényle sur l'atome du phosphore (figure 2) ont été étudiés dans la réaction d'hydroformylation[7,8,9] du styrène. Malgré l'encombrement stérique de ces phospholes, des complexes de platine et de rhodium peuvent être isolés et utilisés dans la réaction d'hydroformylation du styrène. Des résultats modestes en termes de chimiosélectivités (81%) et régiosélectivités en aldéhyde ramifié (63%) ont été obtenus sous 40 bars de CO/H_2 (1:1) à 100°C avec le système $[PtCl_2(PhCN)_2]/L_2/SnCl_2$, mais les conversions etaient très faible dans tous les cas.



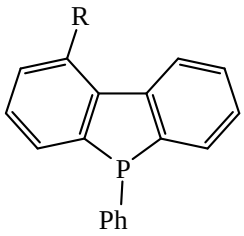
^{t}BuMP Me^{t}BuMP ^{i}PrMP

Figure 2: Ligands 2,4,6-trialkylphényl-phosphole

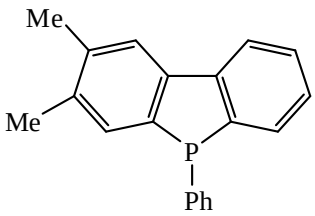
Les catalyseurs générés in situ à partir de $[Rh(nbd)Cl_2]$, $[Rh(acac)(CO)_2]$ ou préformés $[RhCp^*Cl_2L_2]$ se sont révélés plus actifs que les catalyseurs de platine donnant d'excellentes chimiosélectivités (> 99%) et des regioséléctivités intéressantes en faveur de l'aldéhyde ramifié (87%) sous 50 bars de CO/H_2 (1:1) à 90°C.

[7] Z. Csok, G. Keglevich, G. petocz, L. Kollar, J. Organomett. Chem., **1999**, 586, 79-84.
[8] G. Keglevich, T. Kégal, T. Chuluuntbaatar, B. dajka, P. Matyus, B. Balogh, L. Kollar, J. Mol. catal., **2003**, 200, 131-136.
[9] I. Odinets, T. Körtvélyesi, T. Kégl, L. Kollar, G. Keglevich, Transition Matal chemistry, **2007**, 32, 299-303.

Récemment différents ligands dibenzophospholes (figure 3) ont été étudiés pour l'hydroformylation du styrène, de l'α-méthylstyrène et de l'octène en utilisant [Rh(acac)$(CO)_2$] comme précurseur de rhodium.[10]



R= F, DBP-F
R= OMe, DBP-OMe
R= Cl, DBP-Cl
R= NMe_2, DBP-NMe_2



DBP-Me_2

Figure 3: structures des ligands dibenzophospholes substitués.

Dans le cas du styrène, tous les systèmes catalytiques dibenzophospholes-rhodium ont montré de bonnes activités avec des TONs de 1000 et des TOFs de 4.9 à 5.9 min^{-1}, ainsi qu'une bonne régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié (91-95%) (tableau 5). Cette étude a mis en évidence l'influence des propriétés électroniques des substituants du noyau dibenzophosphole sur l'activité catalytique et la régiosélectivité. L'activité augmente avec les groupements électrodonneurs alors que la régiosélectivité augmente avec les groupements electroattracteurs.

Tableau 5: Hydroformylation de styrène en présence des ligands DBP.

Ligand	Conv. (%)[b]	Aldehydes (%)[b]	b/l[b]	TOF (min^{-1})[c]
DBP	98	100	91/9	5.9
DPP-F	100	100	95/5	5.1
DBP-OMe	98	100	93/7	5.1
DBP-Cl	99	100	95/5	4.9
DBP-NMe_2	100	100	93/7	5.8
DBP-Me_2	100	100	92/8	6.6

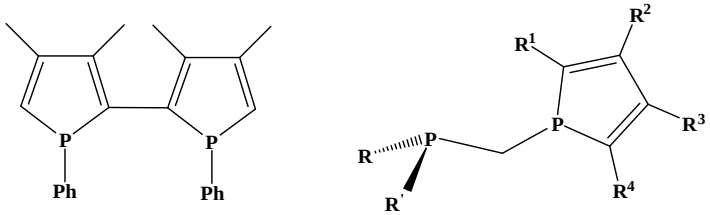
H_2/CO (1:1) = 30 bar; [$Rh(CO)_2$(acac)]/ligand (1:2); S/C = 1000, toluene (30 ml), 60°C, 6h. TOF determine après 1h de reaction

[10] A. Oukhrib, L. Bonnafoux, A. Panossian, S. Waifang, D. H. Nguyen, M. Urrutigoity, F. Colobert, M. Gouygou., F. R. Leroux, Tetrahedron, **2014**, 70,1431-1436

Les systèmes catalytiques dibenzophospholes-rhodium ne se sont pas révélés très actifs dans le cas de l'hydroformylation de l'α-méthylstyrène. Par contre dans le cas du 1-octène, ces systèmes sont beaucoup plus actifs que celui impliquant PPh_3 (TOF 6,3-7,2 versus 1,7 min^{-1}). L'influence des propriétés électroniques des ligands a été observée sur la chimiosélectivité et la régiosélectivité de la réaction.

En conclusion, les résultats obtenus en hydroformylation mettent en évidence l'intérêt des ligands phospholes associés à des complexes de rhodium pour les réactions d'hydroformylation. Les performances des ligands TPP et DBP ainsi que leur dérivés égalent voire surpassent celles d'une phosphine classique comme PPh_3.

Les ligands diphospholes ou biphospholes ont été moins impliqués en hydroformylation, surtout dans la version asymétrique.[11] Une famille de ligands diphospholes dérivés de la xantphos a montrée en terme d'activité et de sélectivité des performances intéressantes en hydroformylation de l'octène catalysée par le rhodium.[12]
Notre équipe a notamment montré que le complexe $[Rh(BIPHOS)(COD)]BF_4$ comportant le ligand BIPHOS racémique permettait d'atteindre une excellente régiosélectivité en isomère ramifié 98% associée à une conversion du styrène de 72% sous une pression de 150 bars dans l'acétonitrile à température ambiante.[13]



BIPHOS **III-10**

Figure 4 : Ligands 2,2'-biphosphole (BIPHOS) et ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10**

Par contre à l'heure actuelle, aucun ligand hybride impliquant un noyau phosphole été reporté en hydroformylation. L'équipe travaille sur la conception de ligands phospholes y compris chiraux, et leurs applications en catalyse et elle a récemment développé des ligands hybride

[11] D. Carmichael, Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis, P. C. J. Kramer and P. W. N. M. van Leewen Edition, John Wiley & Sons **2012**, 267-285.
[12] a) L. A. Van der Veen, P.C.J. Kamer, P.W. N. M Van Leeuwen, Organometallics **1999**, 18, 4765-4777; b) R. P. J. Bronger, P.C.J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, Organometallics **2003**, 22, 5358-5369.
[13] O. Tissot, M. Gouygou, F. Dallemar, J-C. Daran, G.C.A. Balavoine, Eur. J. Inorg. Chem. **2001**, 9, 2385-2389.

phosphole-phosphine de type phospholyl(phosphino)méthane **III-10** (figure 4).[14] Leurs complexes de rhodium ont pu être utilisés en hydrogénation et hydroboration. Nous avons donc souhaité évaluer leurs performances en hydroformylation.

Avant de présenter les résultats obtenus, nous allons décrire la synthèse des ligands dérivés du phosphole utilisés pour cette étude.

III-Synthèse des ligands phospholes et phospholyl(phosphino)méthane

III-1-Stratégie de synthèse

L'approche des ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10** repose sur la création d'une liaison P-C entre un dérivé diphénylphosphino et un groupement phospholyle selon l'approche rétrosynthétique présentée dans le schéma 4.

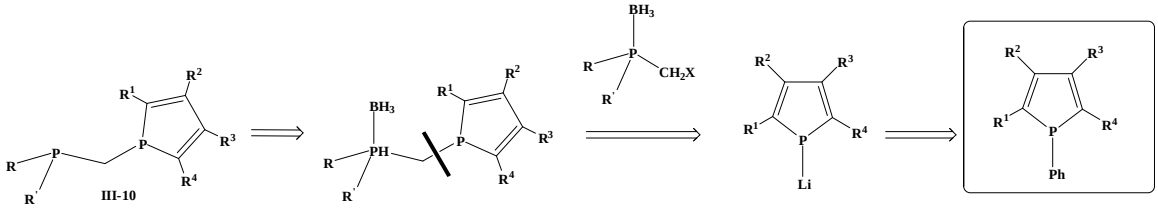


Schéma 4: Approche rétrosynthétique des ligands phospholyl(phosphino)méthane.

L'anion phospholyle, obtenu à partir de 1-phénylphosphole par coupure de la liaison P-C avec du lithium, sera couplé avec de la chlorométhyldiphénylphosphineborane qui est facilement accessible. L'obtention des ligands diphosphines implique ensuite la décomplexation du groupement borane.

Cette stratégie de synthèse nécessite la synthèse au préalable de différents 1-phénylphosphole précurseurs. Notre choix s'est porté sur les dérivés suivants car ils pourront apporter des effets stériques et électroniques différents (figure 5).

[14] a) D.H. Nguyen, H. Lauréano, S. Jugé, Ph. Kalck, J-C. Daran, Y. Coppel, M. Urrutigoïty, M. Gouygou, Organometallics **2009**, 28, 6288–6292. b) D.H. Nguyen, J. Bayardon, C. Salomon-Bertrand, S. Jugé, Ph. Kalck, J-C. Daran, Y. Coppel, M. Urrutigoïty, M. Gouygou, Organometallics **2012**, 31, 857−869

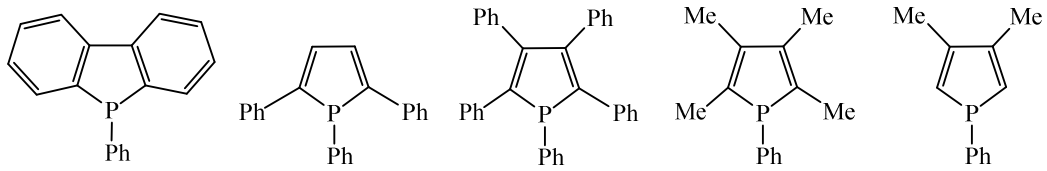


Figure 5: 1-Phénylphospholes précurseurs des ligands phospholyl(phosphino)méthane

III-2-Synthèse des 1-phénylphospholes

a) Synthèse du dibenzophosphole DPB:

Le **DBP** a été synthétisé par action du diéthylamidure de lithium, préformé in situ par réaction entre la diéthylamine et le n-butyllithium, sur le bromure de tétraphénylphosphonium selon la procédure décrite dans la littérature.[15] Le produit est obtenu avec un rendement de 87% (schéma 5).

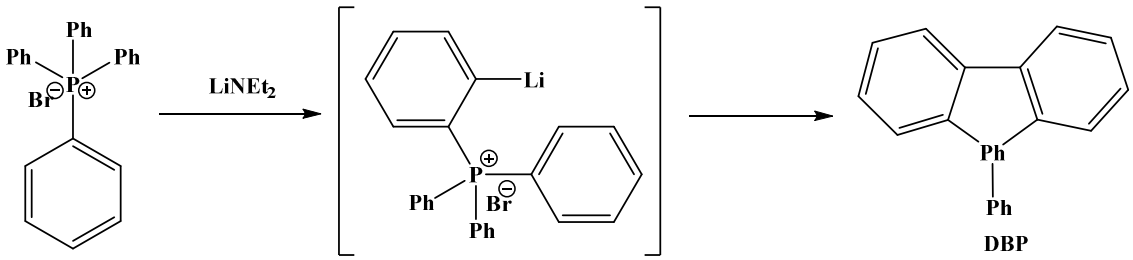


Schéma 5: Synthèse du DBP

b) Synthèse du triphénylphosphole TPP et du pentaphényphosphole PPP:

Le **TPP** et le **PPP** ont été préparés respectivement par réaction de cycloaddition entre le 1,4-diphénylbut-1,3-diène ou le 1,2,3,4-tétraphénylbut-1,3-diène et la dichlorophénylphosphine à 220°C (schéma 6) selon les méthodes décrites dans la littérature.[16]

[15] S. Affandi, R.L. Green, B. T. Hsieh, M.S. Holt, J.H Nelson, E.C Alyea, Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem. **1987**, 17, 307−318.
[16] a) I.G. M. Campbell, R. C. Cookson, M. B. Hocking, A. Hugues, N. J. Chem. Soc. **1965**, 2184−2193. b) I.G. M. Campbell, R. C. Cookson, M. B. Hocking, Chem. Ind. (London) **1962**, 359-360

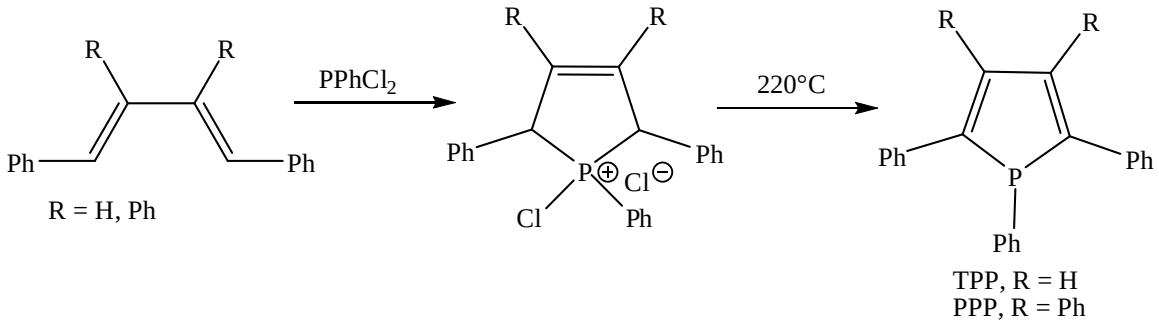


Schéma 6: Synthèse du TPP et du PPP

Le TPP et le PPP sont obtenus respectivement avec des rendement de 54% et 66%.

c) Synthèse du tétraméthylphosphole, TMP:

Le tétraméthylphosphole **TMP** a été préparé selon la méthode décrite par Fagan et al.[17] qui nécessite le passage par un métallacycle, le métal utilisé étant le zirconium. Ainsi, le métallacycle est formé par réaction entre le 2-butyne et le zirconocène Cp_2Zr formé in situ par addition de nBuLi sur Cp_2ZrCl_2. Le cycle phosphole est ensuite formé par échange zirconium-phosphore lors de l'ajout de la dichlorophénylphosphine (schéma 7).

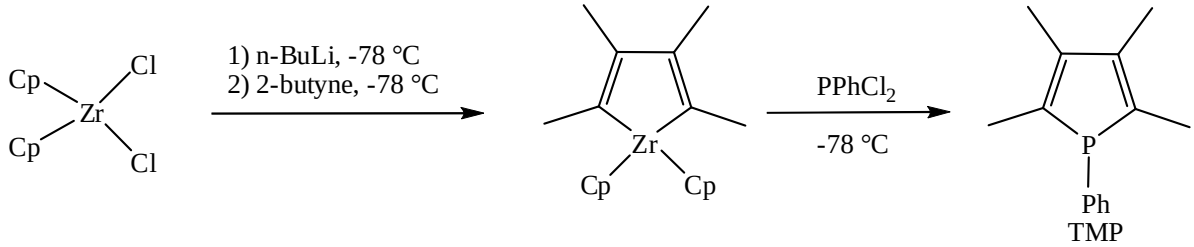


Schéma 7: Synthèse du TMP.

Le TMP est obtenu avec un rendement de 78%.

d) Synthèse du diméthylphosphole, DMP:

Le diméthylphosphole **DMP** a été synthétisé par réaction de cycloaddition entre le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène et la dichlorophénylphosphine pour former un sel de phospholénium intermédiaire qui est deshydrohalogéné par ajout d'une base organique, la 2-picoline (schéma 8).

[17] P-J. Fagan, W. A. Nugent Org. Synth., **1992**, 70, 272.

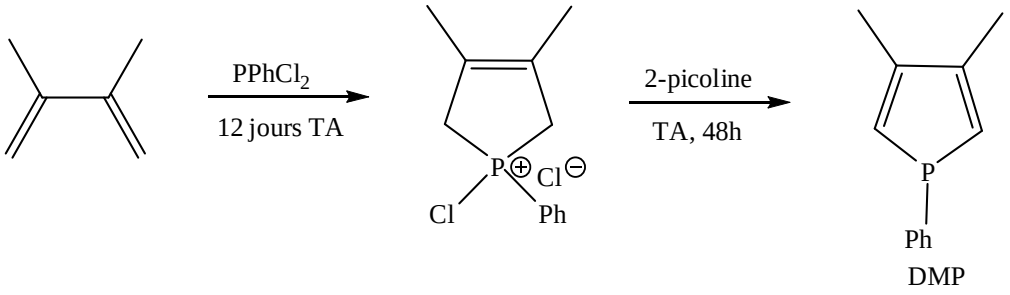


Schéma 8: Synthèse du **DMP**.

Ainsi, le DMP est obtenu avec un rendement de 76%.[18]

III-3-Synthèse des ligands phospholyl(phosphino)méthane:

La synthèse des ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10**[14] consiste dans un premier temps à la coupure de la liaison phényle-phosphore avec un excès de lithium métallique, suivie d'une neutralisation de PhLi formé à l'aide de $AlCl_3$ (1/3 équiv), pour conduire quantitativement à l'anion phospholyle.

La réaction de ce dernier avec la (chlorométhyl)diphénylphosphine-borane conduit au phospholyle(phosphinoborane)méthane **III-11** correspondant par substitution du chlore.

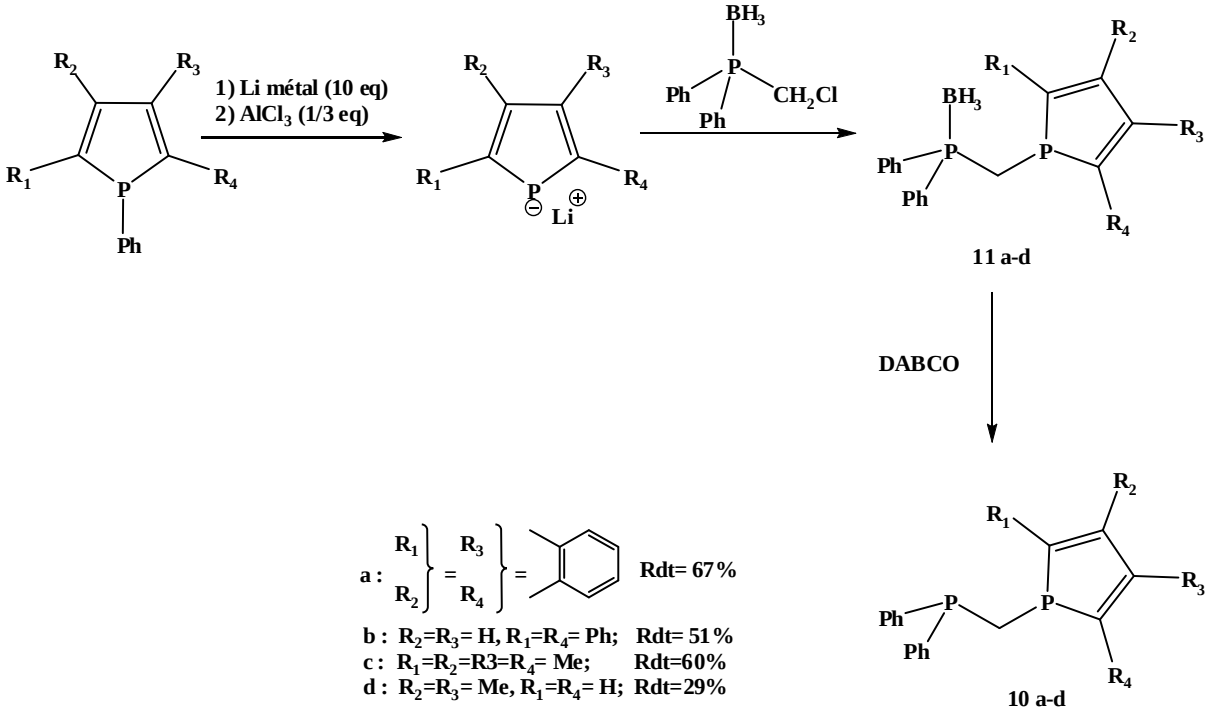


Schéma 9 : Synthèse des ligands phospholyl(phosphino)méthane

Une conversion complète et de bons rendements (29 à 67%) ont été obtenus par réaction de deux équivalents d'anion phospholyle avec un équivalent de la

[18] A. Breque, F. Mathey, P. Savignac, Synthesis **1981**, 983−985.

(chlorométhyl)diphénylphosphine-borane, dans du THF à température ambiante pendant 48 h, sauf dans le cas du phosphole TPP où l'utilisation d'une quantité catalytique du [$Pd(OAc)_2$(dppf)] est nécessaire pour observer la réaction entre l'anion phospholyle et la (chlorométhyl)diphénylphosphine-borane.

Dans une dernière étape, la décomplexation du groupement borane, réalisée en présence du DABCO à 50°C pendant 14h permet d'obtenir les ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10** (schéma 9).

Il est à noter que la synthèse du 1,2,3,4,5-pentaphénylphospholyle (phosphinoborane)méthane n'a pas pu être effectuée en raison de la très faible solubilité du phosphole précurseur PPP.

IV. Hydroformylation du styrène

IV.1. La réaction.

L'hydroformylation du styrène est une réaction modèle car elle permet d'évaluer les performances des ligands en termes d'activité, de chimiosélectivité, de régio- et d'énantiosélectivité pour les ligands chiraux (schéma 10).

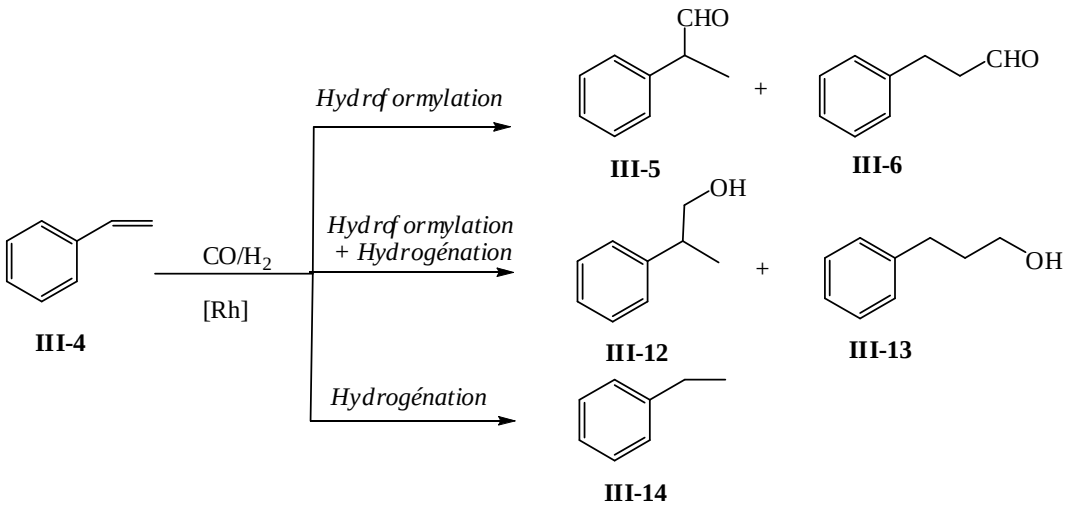


Schéma 10 : Hydroformylation du styrène

Un bon contrôle chimiosélectif permet de favoriser la formation des aldéhydes **III-5** et **III-6** par rapport aux produits résultants de réactions d'hydrogénation de ces aldéhydes qui conduit aux alcools III-**12** et **III-13**, ou bien de l'hydrogénation directe du styrène qui donne l'éthylbenzène, **III-14**.

Un bon contrôle régiosélectif permet de favoriser soit l'aldéhyde ramifié **III-5** soit l'aldéhyde linéaire **III-6**.

Un bon contrôle énantiosélectif avec un ligand chiral permet de favoriser l'un des énantiomères de l'adéhyde ramifié **III-5** qui est chiral.

De plus, le styrène constitue un substrat modèle pour la synthèse des acides α-arylpropioniques, une importante classe d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens (schéma 11).

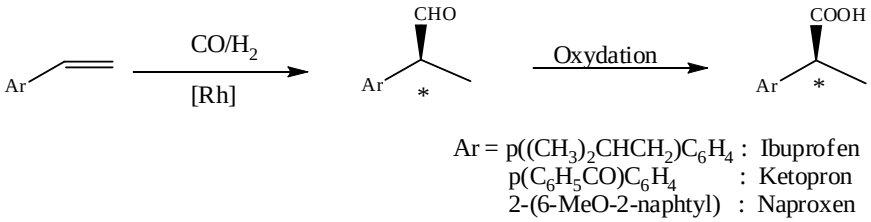


Schéma 11 : Obtention des acides α-arylpropioniques

IV.2 Précurseurs du rhodium utilisés.

Plusieurs précurseurs de rhodium (I) peuvent être utilisés pour réaliser la réaction d'hydroformylation comme par exemple les complexes représentés dans la figure 5.

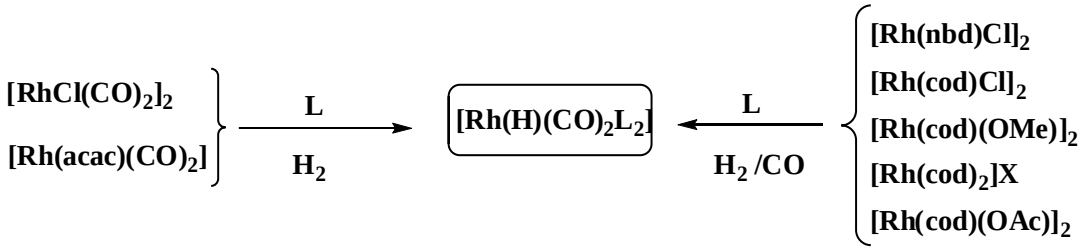


Figure 6: Précurseurs de rhodium pour l'hydroformylation

En effet, ces complexes sont capables de former in situ, par addition de ligand L sous pression de CO/H_2, le complexe $[Rh(H)(CO)_2L_2]$ qui par perte de CO générera l'espèce active.

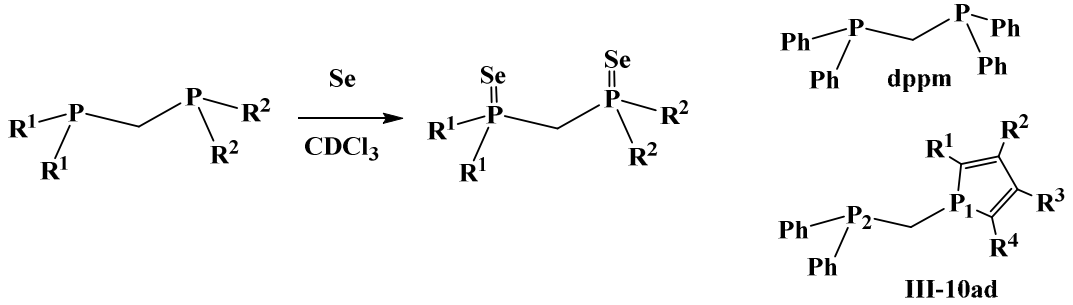
Pour réaliser notre étude, nous avons choisi d'employer les précurseurs $[Rh(acac)(CO]_2$, $[Rh(cod)(OMe)]_2$ et $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$.

IV.3. Evaluation des ligands phospholyl(phosphino)méthane (III-10)

Les ligands phospholyl(phosphino)méthane **III-10** présentent deux atomes de phosphore différents qui pourront amener une dissymétrie stérique et électronique dans la sphère de coordination du centre métallique au cours du cycle catalytique.

Afin de caractériser les propriétés électroniques de ces ligands hybrides phosphine-phosphole et de les comparer à un ligand analogue, la **dppm**, le pouvoir σ-donneur a été évalué à partir des mesures des constantes de couplage électroniques ^{1}J (^{31}P-^{77}Se)[19] (tableau 6).

Tableau 6 : δ ^{31}P (ppm) et ^{1}J (^{31}P-^{77}Se) (Hz) mesurés pour les dérivés séléniures[a]



Ligands	δ ^{31}P (ppm)	^{1}J (^{31}P-^{77}Se) (Hz)
III-10a	17.99 (P1) 20.79 (P2)	739 761
III-10b	23.43 (P1) 20.08 (P2)	719 767
III-10c	36.52 (P1) 19.08 (P2)	696 753
III-10d	20.51 (P1) 22.53 (P2)	716 757
DPPM	25.12	745

[a]Les dérivés séléniures sont préparés *in situ* dans des tubes RMN par réaction du ligand en présence d'un excès de sélénium dans $CDCl_3$ pendant 15h à température ambiante.

Les résultats montrent que la substitution d'un groupement phosphino par un groupement phospholyle entraine une diminution du caractère σ-donneur du groupement phosphino puisque les constantes $^{1}J_{P\text{-}Se}$ associées au phosphore P2 augmentent.

La comparaison des constantes $^{1}J_{P\text{-}Se}$ entre les deux atomes de phosphore montrent dans tous les cas que le phosphore P1 est plus σ-donneur que le phosphore P2. Enfin, l'augmentation du pouvoir σ-donneur se fait dans l'ordre suivant : **III-10c** > **III-10d** > **III-10b** > **III-10a**

Dans une première série d'essais catalytiques, nous avons évalué les systèmes catalytiques formés in situ en utilisant $[Rh(CO)_2(acac)]$ comme précurseur de rhodium et nous les avons comparés à ceux de la dppm qui est connue pour ces performances modestes en

[19] L'ampleur de la constante de couplage $^{31}P-^{77}Se$ fournit une mesure de la σ-basicité du ligand parent P à travers une relation inverse entre la σ-basicité et de la valeur de $^{1}J_{P-Se}$: (a) D. W. Allen, B. F. Taylor, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1982**, 51-54, (b) S. M. Socol, J. G. Verkade, Inorg. Chem. **1984**, 23, 3487-3493. (c) T.S. Barnard, M. R. Mason, Organometallics **2001**, 20, 206-214.

hydroformylation.[20] La réaction d'hydroformylation a été effectuée sous 30 bar d'un mélange $CO:H_2$ (1:1) à 60°C dans le toluène avec 0,1% de catalyseur.

Une étude préliminaire avec le ligand **dppm** a montré que l'utilisation d'un rapport [Rh]/dppm : 1:1 (tableau 7, E1, E2) permet d'atteindre une meilleure conversion qu'avec un rapport 1:2. Nous avons donc testé tous les ligands phospholyl(phosphino)méthane en utilisant un rapport [Rh]/ligand = 1. Les résultats sont donnés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Hydroformylation du styrène en présence du système catalytique $[Rh(CO)_2(acac)]$/phospholyl(phosphino)méthane[a]

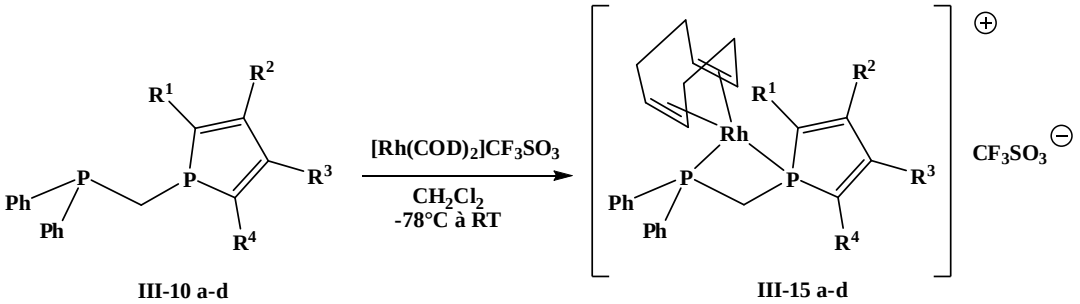
Essais	Ligand	Conversion(%)[b]	Aldéhydes (%)[b]	r/l(%)[b]
E1	dppm	40	100	80/20
E2	dppm[d]	24	100	85/15
E3	**III-10a**	7	100	91/9
E4	**III-10b**	4	100	93/7
E5	**III-10c**	2	/	/
E5	**III-10d**	0	/	/
E6	/	100	100	76/24

[a] Conditions de réaction: H_2/CO (1:1) = 30 bar; $[Rh(CO)_2(acac)]$/ligand (1:2); S/C = 1000, toluène (23 ml), 60 °C, 6 h. [b] les conversions, pourcentages en aldéhyde et rapports ramifié/linéaire ont été déterminés par analyse GC avec le décane comme étalon interne.[c] TOF= fréquence de rotation définie par le nombre de moles d'aldéhydes produit par moles de rhodium et par heure, et déterminé après 2h. [d] essai réalisé avec un rapport [Rh]/dppm (1:2).

Les résultats obtenus avec les ligands **III-10** montrent que les complexes formés in situ avec $[Rh(CO)_2(acac)]$ se révèlent moins performants, que la dppm voire inactifs en hydroformylation du styrène. Nous avons donc envisagé l'utilisation de complexes formés in situ avec le précurseur $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$.

Des travaux antérieurs menés dans l'équipe avaient permis d'isoler les complexes **III-15** par addition d'un équivalent de ligand **III-10** sur le précurseur $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$ à basse température (schéma 13).[14b]

[20] a) F. Lorenzini, E. Ohara, S. Qian, F. Marchetti, J. M. Birbeck, A. Haynes, A.J. Blake, G.C. Saunders, A.C. Marr, Inorg. Chem. Commun. **2009**, 12, 1071-1073; b) O. Saidi, S. Liv, J. Xiao, J. Mol. Catal. A: Chemical, **2009**,305, 130-134.



III-10 a-d III-15 a-d

Schéma 12 :

Nous avons donc préformé ces complexes dans ces conditions puis nous les avons engagés dans la réaction d'hydroformylation du styrène comme précédemment (30 bar d'un mélange $CO:H_2$ (1:1), 60°C, toluène, 0,1% de catalyseur).

Tous les complexes se sont révélés actifs puisque les conversions varient entre 17 et 96% en fonction de la nature du motif phospholyle (tableau 8).

Il est intéressant de remarquer que le ligand **III-10b** comportant le motif 2.5-diphénylphospholyle est le plus actif de tous les ligands **III-10**. Il permet d'atteindre un TOF supérieur à celui du système impliquant le dppm (TOF=222 / TOF=104, E8 versus E11). Un effet du ligand est bien observé puisque le TOF est inferieur à celui du précurseur cationique $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$ (E8 versus E12).

Tableau 8: Hydroformylation du styrène en présence du système catalytique $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$/phospholyl(phosphino)méthane[a]

Essais	Ligand	Conversion(%)[b]	Aldéhydes (%)[b]	r/l(%)[b]	TOF (h^{-1})[c]
E7	**III-10a**	91	100	77/23	Nd
E8	**III-10b**	96	100	77/23	222
E9	**III-10c**	46	100	76/24	Nd
E10	**III-10d**	17	100	76/24	Nd
E11	dppm	95	100	76/24	104
E12	/	100	100	77/23	389

[a] Conditions de réaction: H_2/CO (1:1) = 30 bar; $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$/ligand (1:1); S/C = 1000, toluène (23 ml), 60 °C, 6 h. [b] les conversions, pourcentages en aldéhyde et rapports ramifié/linéaire ont été déterminés par analyse GC avec le décane comme étalon interne.
[c] TOF déterminé après 2h.

Les résultats montrent aussi que tous les complexes sont chimiosélectifs puisque seule la présence d'aldéhyde a été détectée. Ils conduisent tous à une même régiosélectivité, de l'ordre de 76/24, en faveur de l'aldéhyde ramifié ce qui montre que la régiosélectivité n'est pas affectée par l'encombrement stérique différent du motif phospholyle des ligands **III-10a-d**.

Dans la suite de cette étude, nous avons souhaité évaluer les performances des ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane **III-11** étant donné que ces ligands associés au rhodium, s'étaient montrés actifs en hydrogénation et hydroboration.[14b]

IV.4. Evaluation des phospholyl(phosphino-borane)méthane III-11

Pour cette étude, les complexes de rhodium [Rh(cod){(η^2-BH_3-phosphine)-(κ^1-phosphole)}][CF_3SO_3] **III-16** ont été préformés dans le dichlorométhane selon la procédure préalablement mise au point[14b] (schéma 13) avant d'être impliqués dans la réaction d'hydroformylation.

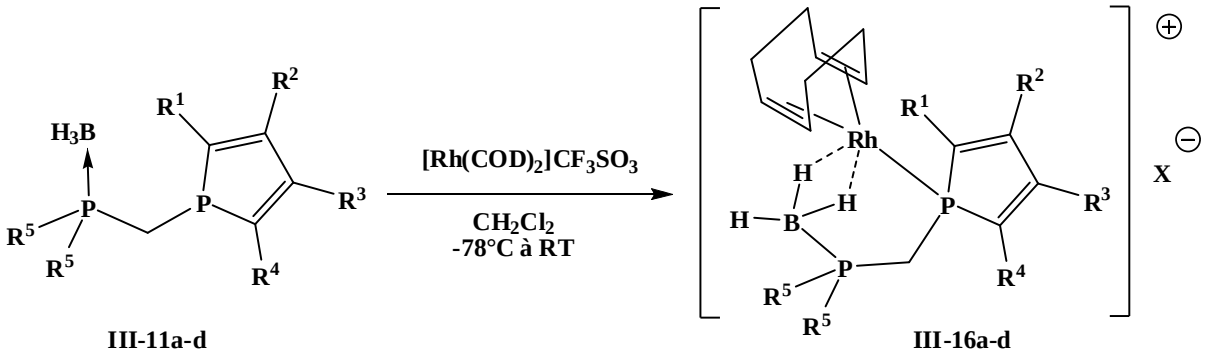


Schéma 13

Les données du tableau 7 montrent les résultats obtenus à 6h sous 30 bar de pression d'un mélange CO:H_2 (1:1) à 60°C dans le toluène, avec 0,1% de catalyseur.

Tableau 9 : Hydroformylation du styrène en présence du système catalytique [$Rh(COD)_2$]CF_3SO_3/phospholyl(phosphino-borane)méthane[a]

Essais	Ligand	Conversion(%)[b]	Aldéhydes (%)[b]	r/l(%)[b]	TOF(h-1)[c]
E13	**III-11a**	43	100	75/25	105
E14	**III-11b**	59	100	76/24	170
E15	**III-11c**	83	100	76/24	86
E16	**III-11d**	89	100	76/24	40
E12	/	100	100	77/23	389

[a] Conditions de réaction: H_2/CO (1:1) = 30 bar; [$Rh(COD)_2$]CF_3SO_3/ligand (1:1); S/C = 1000, toluène (23 ml), 60 °C, 6 h. [b] les conversions, pourcentages en aldéhyde et rapports ramifié/linéaire ont été déterminés par analyse avec le décane comme étalon interne. [c] TOF déterminé après 2h.

Tous les complexes catalysent la réaction d'hydroformylation avec des conversions variant entre 43 et 89% en fonction de la nature du motif phospholyle. Il est intéressant de remarquer

que ce sont les complexes impliquant les ligands **III-11c** et **III-11d** qui conduisent aux meilleures conversions en 6h. Mais, ce sont les **III-11a** et **III-11b** qui se sont révélés les plus actifs en début de réaction puisque les TOF mesurés à 2h sont plus élevés que ceux des **III-11c** et **III-11d**.

L'étude cinétique (figure 7) montre que pour les complexes **III-11a** et **III-11-b** l'activité catalytique fléchit fortement après 2h de réaction, ce qui semble indiquer que l'espèce catalytique initialement formée se modifie en cours de réaction pour donner lieu à une espèce moins active.

Pour les complexes **III-11c** et **III-11-d**, une évolution croissante de la conversion en fonction du temps semble indiquer que l'espèce catalytique formée en début de réaction travaille en continu.

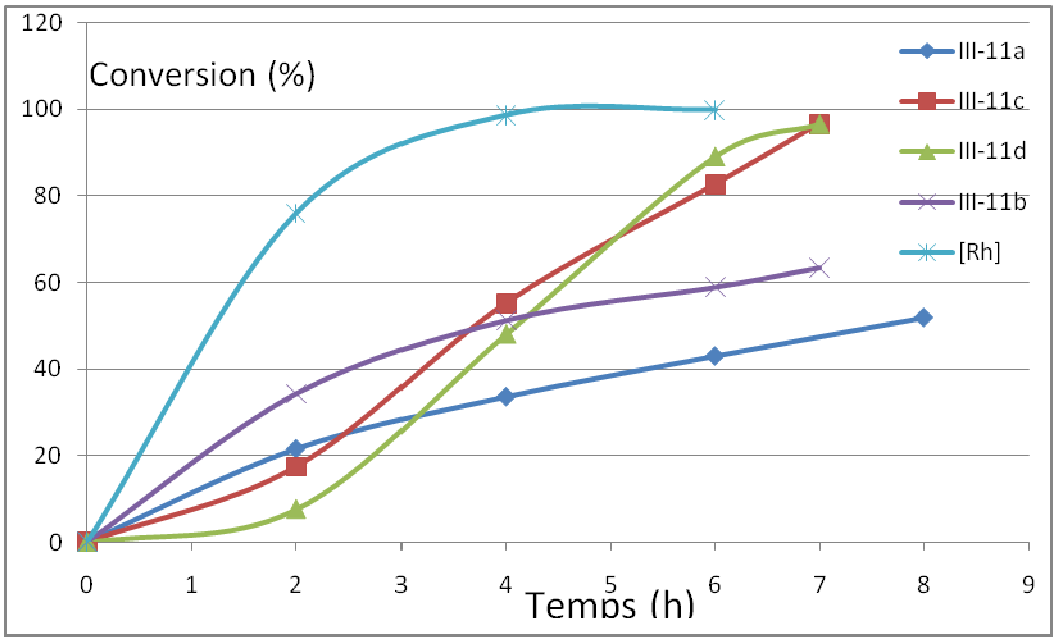


Figure 7 : Evolution de la conversion du styrène en fonction du temps.

Comme observé avec les complexes **III-15**, de bonnes chimiosélectivité et régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié (r/l : 76/24) sont obtenues avec les complexes **III-16**. La régiosélectivité n'est pas affectée par l'encombrement stérique différent du motif phospholyle. Il est à noter que le complexe [Rh(COD)(**III-10a**)]BF_4 isolé conduit à une meilleure conversion en 6 heures (62%) mais avec la même chimiosélectivité et régiosélectivité.

Les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane ont aussi été testés in situ avec le précurseur [Rh(acac)$(CO)_2$]. Ces ligands se comportent comme des ligands monodentes vis-à-vis du complexe [Rh(acac)$(CO)_2$].

Dans une étude préliminaire effectuée avec le ligand **III-11a**, nous avons montré que le meilleur compromis conversion/régiosélectivité était atteint en utilisant un rapport ligand/[Rh] = 2. Les ligands **III-11a-d** ont donc été testés en utilisant ce rapport.

Les résultats du tableau 10 montrent que ces systèmes catalytiques sont plus actifs que ceux obtenus avec le précurseur [Rh$(cod)_2$]CF_3SO_3 puisque les TOF varient entre 95 et 339h^{-1} en fonction de la nature du groupement phospholyle. Le système le plus actif est ici aussi celui comportant le motif 2,5-diphénylphospholyle.

Tableau 10: Hydroformylation du styrène en présence du système catalytique [Rh$(CO)_2$(acac)]/phospholyl(phosphino-borane)méthane[a]

Entrée	Ligand	Conversion(%)[b]	Aldéhydes (%)[b]	r/l(%)[b]	TOF (h^{-1})[c]
E17	**III-11a**	93	100	76/24	147
E18	**III-11b**	100	100	76/24	339
E19	**III-11c**	97	100	77/23	95
E20	**III-11d**	71	100	83/17	122
E6	/	100	100	76/24	417

[a] Conditions de réaction: H_2/CO (1:1) = 30 bar; [Rh$(CO)_2$(acac)]/ligand (1:2); S/C = 1000, toluène (23 ml), 60 °C, 6 h. [b] les conversions, pourcentages en aldéhyde et rapports ramifié/linéaire ont été déterminés par analyse avec le décane comme étalon interne. [c] TOF déterminé après 2h.

Les systèmes catalytiques sont chimiosélectifs avec une régiosélectivité qui semble dans ce cas influencée par l'encombrement stérique du motif phospholyle. En effet, avec le motif diméthylphospholyle **(III-11d)**, la régiosélectivité est meilleure, elle atteint 83/17.

Pour vérifier que les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane ne se comportaient pas comme de simples ligands monophospholes, nous avons évalué les ligands monophospholes associés au précurseur [Rh$(CO)_2$(acac)] dans les même conditions opératoires.

IV-4-Evaluation des ligands phospholes

Tableau 11: Hydroformylation du styrène en présence du système catalytique $[Rh(CO)_2(acac)]$/L (L= monophosphole)[a]

Entrée	Ligand	Conversion(%)[b]	Aldéhydes (%)[b]	b/l(%)[b]	TOF (h^{-1})[c]
E21	DBP	100	100	82/18	387
E22	TPP[d]	100	100	83/17	>453
E23	TMP	100	100	93/7	422
E24	DMP	59	100	95/5	259
E6	/	100	100	76/24	417

[a] Conditions de réaction: H_2/CO (1:1) = 30 bar; $[Rh(CO)_2(acac)]$/ligand (1:2); S/C = 1000, toluène (23 ml), 60 °C, 6 h. [b] les conversions, pourcentages en aldéhyde et rapports ramifié/linéaire ont été déterminés par analyse GC avec le décane comme étalon interne. [c] TOF déterminé après 2h.[d]la conversion est totale au bout de 2h.

Tous les systèmes catalytiques se sont révélés plus actifs que ceux obtenus avec les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane **III-11a-b** puisque les TOF varient entre 259 et 453 h^{-1} en fonction de la nature du ligand phosphole. Ceci peut être lié aux propriétés éléctroniques différentes observées entre les ligands phospholes et les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane.

Comme le montre le tableau 12, les ligands phospholes sont tous plus π-accepteurs que les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane correspondants.

Tableau 12 : $\delta\ ^{31}P$ (ppm) et $^{1}J\ (^{31}P\text{-}^{77}Se)$ (Hz) mesurés pour les dérivés séléniures[a]

.

	Phospholes		Ligands **III-11**	
	$\delta\ ^{31}P$ (ppm)	$^{1}J\ (^{31}P\text{-}^{77}Se)$ (Hz)	$\delta\ ^{31}P$ (ppm)	$^{1}J\ (^{31}P\text{-}^{77}Se)$ (Hz)
DBP	27.64	748	18.12 12.84 (bs)	738
TPP	35.05	742	23.40 12.70 (bs)	720
DMP	31.18	713	21.27 13.19	711
TMP	45.73	708	36.36 11.30(bs)	698

Tous ces systèmes sont chimiosélectifs en aldéhyde avec une régiosélectivité plus importante en aldéhyde ramifié. Les rapports r/l varient de 82/18 à 95/5 et nous remarquons encore que ce sont les ligands les moins encombrés qui conduisent à la meilleure régiosélectivité.

IV-5-Conclusion

Les résultats obtenus en hydroformylation du styrène mettent en évidence que les ligands phospholyl(phosphino)méthane forment des catalyseurs peu performants lorsqu'ils sont générés in situ avec $[Rh(CO)_2(acac)]$ alors que les complexes préformés avec $[Rh(cod)_2]CF_3SO_3$ montrent de meilleures activités.

Il est intéressant de souligner que les ligands phospholyl(phosphino-borane)méthane associés au rhodium ont montré une activité catalytique en hydroformylation.

De cette première évaluation des ligands phospholyl(phosphino)méthane et phospholyl(phosphino-borane)méthane, nous retiendrons la supériorité des ligands hybrides comportant le motif 2,5-diphénylphospholyle.

Des études complémentaires sont nécessaires pour analyser le comportement des ligands phospholyl(phosphino)méthane vis-à-vis du complexe $[Rh(acac)(CO]_2$ dans les conditions catalytiques à partir d'étude in situ par RMN.

Compte tenu de ces résultats, nous avons sélectionné les ligands monophospholes puisqu'ils se sont montrés plus actifs et plus sélectifs pour l'étude suivante qui concerne l'hydroformylation de l'estragol.

V-Hydroformylation de l'estragol

L'estragol est un allylbenzene substitué par un groupement methoxy qui est extrait par hydrodistillation des feuilles de l'estragon ou du basilic. Il est utilisé en parfumerie et rentre dans la composition d'arômes alimentaires.

L'hydroformylation de l'estragol permet d'obtenir l'aldéhyde ramifié qui est important pour l'industrie des parfums.[21] L'oxydation de cet aldéhyde permet aussi d'accéder à l'acide correspondant qui est un précurseur pour la préparation d'agent inflammatoire.[22]

L'hydroformylation de l'estragol a été réalisé à l'Université Fédérale du Minas Gerais de Belo-Horizonte au Brésil au cours d'un stage d'un mois dans le cadre d'une collaboration soutenue par le programme du CAPES/COFECUB.

[21] M.J. Bermejo Oses, M. Arderiu Girame, H. Abe, From Eur. Pat. Appl., **2007**, EP 1857436 A1 20071121.
[22] C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schionato, M. Marchetti, Chirality, **1991**, 3, 355-369.

V-1-La réaction

La réaction peut conduire à la formation de plusieurs produits, les deux aldéhydes **III-18** et **III-19** issus de l'hydroformylation de l'estragol, le produit d'isomérisation, *trans*-anéthol **III-20**, et l'aldéhyde **III-21** issu de l'hydroformylation de l'anéthol. La réaction d'hydroformylation de l'estragol (schéma 13) a été étudiée sous 20 bar d'un mélange CO/H_2: 1/1 dans le toluène à 70°C pendant 2h, avec le système catalytique $[Rh(COD)(OMe)]_2/L$ (L= monophosphine). Ce précurseur de rhodium a été décrit dans la littérature comme étant efficace dans la réaction d'hydroformylation des allylbenzènes.[23]

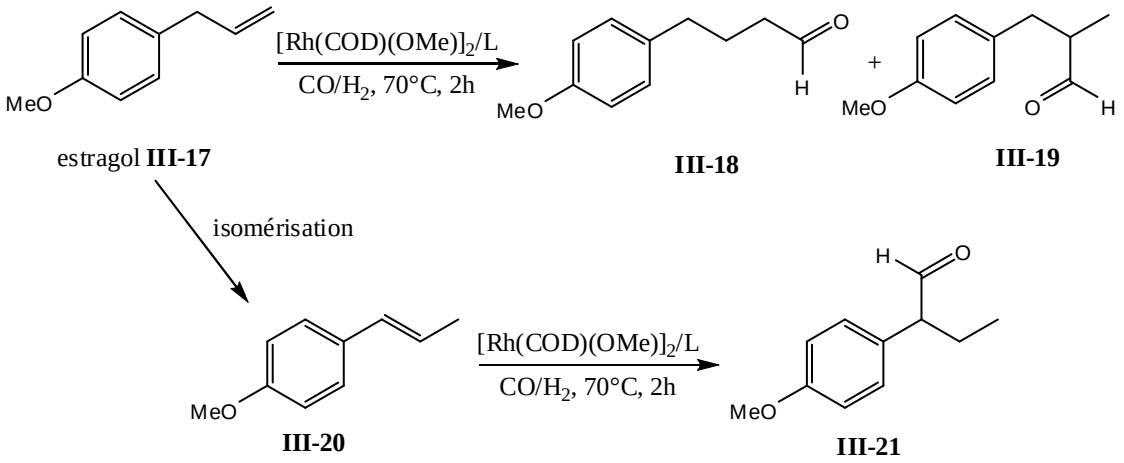


Schéma 14: hydroformylation du l'estragol

Pour cette étude, nous avons étudié l'influence du ligand utilisé et les conditions opératoires telles que la température et le rapport P/Rh sur l'activité et la sélectivité du système catalytique.

V-2-Etude de l'effet du ligand:

L'effet de la nature du ligand monophosphine sur le rendement, la chimio- et la regio-séléctivité de la réaction a été étudié dans un premier temps avec un rapport P/Rh = 10. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 13.

[23] A. C. da Silva, K. C.B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya,E. N. dos Santos, J. Mol. Catal., **2002**, 179, 133–141.

Tableau 13: hydroformylation de l'estragol en présence du système catalytique $[Rh(COD)(OMe)]_2$/L (L= monophosphine)[a]

Essai	Ligand	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres [b]	III-19/III-18 (%)[b]
E25	-	99	51	38	9	2	43/57
E26	PPh_3	100	70	29	-	1	30/70
E27	$P(OPh)_3$	100	54	43	1	2	44/57
E28	$P(n\text{-}But)_3$	19	68	29	-	3	30/70
E29	$P(Cy)_3$	100	53	29	16	2	36/64
E30	DBP	80	65	31	2	2	32/68
E31	TPP	100	75	21	2	2	22/78
E32	PPP	100	70	27	2	1	29/71

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,072 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène, 70°C.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Avec le précurseur catalytique $[Rh(cod)(OMe)]_2$ en absence de ligand la conversion est de 99%, la sélectivité en aldéhyde de 89% et la régiosélectivité de 51% en faveur de l'aldéhyde linéaire **III-18** (E25). 9% de produit d'isomérisation **III-20** sont obtenus dans ces conditions.
En présence des systèmes catalytiques $[Rh(cod)(OMe)]_2$/L (E26-E32), les conversions sont totales, excepté dans le cas des ligands $P(n\text{-}Bu)_3$ (E28) et DBP (E30), Il est toutefois difficile de corréler ces résultats aux caractères électroniques et stériques des ligands.
Les résultats montrent que l'utilisation de ligands phosphines permet de réduire la réaction d'isomérisation sauf dans le cas du ligand $P(Cy)_3$ (E29) et d'améliorer la régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire sauf dans le cas de $P(OPh)_3$ (E27). On peut remarquer que la régiosélectivité est insensible au caractère électronique du ligand puisque le rapport des deux aldéhydes est sensiblement le même avec des ligands σ-donneurs comme $P(n\text{-}Bu)_3$ (E28) et π-accepteurs comme PPh_3 (E26).
Il est important de noter qu'aucune trace de l'aldéhyde **III-21** n'est observée dans les conditions de réaction.

V-3-Effet du rapport P/Rh

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'effet du rapport phosphore/rhodium sur l'activité et la sélectivité du catalyseur. Cette étude a été effectuée avec un rapport P/Rh=5 avec les trois ligands phospholes TPP, DBP, PPP dans les mêmes conditions que celles décrites dans le tableau 13.

Le tableau 14 représente les résultats comparés avec des rapports de 5 et 10.

Tableau 14: Effet du rapport P/Rh dans l'hydroformylation de l'estragol.[a]

Essai	Ligand	P/Rh	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres[b]	III-19/III-18 (%)[b]
E33	DBP	5	100	66	31	1	2	32/68
E30	DBP	10	80	67	32	1	-	32/68
E34	TPP	5	100	73	24	2	1	25/75
E31	TPP	10	100	75	21	2	2	22/78
E35	PPP	5	100	67	29	3	1	30/70
E32	PPP	10	100	70	27	2	1	28/72

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,072 mmol ou 0,036 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène, 70°C.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

A la lecture de ces résultats, nous observons que le rapport P/Rh n'a aucune influence ni sur la conversion ni sur la chimio- et ni sur la regioséléctivité de la réaction excepté dans le cas du ligand DBP (E33 versus E30). Avec un rapport P/Rh=5, la conversion est totale, la chimiosélectivité et la régiosélectivité sont légèrement modifiées.

Comme la présence d'un rapport P/Rh=5 est suffisante pour avoir une conversion totale, les essais suivants seront réalisés avec ce rapport.

V-4-Effet de la température

Nous avons décidé alors d'effectuer les essais catalytiques avec les ligands phospholes à une température inférieure. Le tableau 15 montre les résultats comparés à 50°C et à 70°C.

Tableau 15: hydroformylation de l'estragol en présence du précurseur $[Rh(COD)(OMe)]_2$/L (L=phosphole) à 50°C.[a]

Essai	Ligand	T (°C)	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres[b]	III-19/III-18 (%)[b]
E36	DBP	50	60	66	31	1	2	32/68
E33	DBP	70	100	66	31	1	2	32/68
E37	TPP	50	100	76	23	-	1	24/76
E34	TPP	70	100	73	24	2	1	25/75
E38	PPP	50	83	73	25	1	1	30/70
E35	PPP	70	100	67	29	3	1	30/70

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,036 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

D'après le tableau 15, nous remarquons que l'abaissement de température à 50°C a un effet sur la conversion et sur la chimiosélectivité mais que cet effet est différent selon les ligands.

La diminution de température entraine une baisse de l'activité catalytique comme attendue puisque la conversion du substrat diminue sauf dans le cas du système comportant le ligand TPP (E37).

La chimiosélectivité est quasiment conservée à 50°C avec tous les ligands ainsi que la régiosélectivité sauf dans le cas du ligand TPP pour lequel on observe une légère augmentation vis à vis de l'aldéhyde linéaire du rapport **III-19**/**III-18** (E37).

V-5-Influence de l'utilisation d'un mélange de deux ligands sur l'hydroformylation de l'estragol:

Dans cette dernière étude, nous avons essayé d'évaluer l'influence de l'implication de deux ligands différents dans le but d'améliorer la chimio- et la régioséctivité de la réaction.

La réaction a été effectuée avec le même précurseur du rhodium $[Rh(COD)(OMe)]_2$, en présence de 2,5 équivalent de chaque ligand sous 20 bar de pression de CO/H_2 à 70°C. Le tableau 16 donne les résultats avec les mélanges fait avec le ligand DBP.

Tableau 16: effet de l'ajout du ligand DBP sur l'hydroformylation de l'estragol.

Essai	Ligand	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres [b]	III-19/III-18 (%)[b]
E33	DBP	100	66	31	1	2	32/68
E39	DBP-PPh_3	100	66	32	1	1	33/67
E40	DBP-PPP	100	67	31	1	1	32/68
E41	DBP-TPP	100	66	28	2	4	33/67

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,018 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène, 70°C.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Nous remarquons que tous les systèmes catalytiques (E39-E41) donnent une conversion complète et une bonne chimiosélectivité sauf dans le cas du DBP-TPP (E41) où la formation de sous produits est plus élevée. Nous retiendrons aussi que l'utilisation des systèmes DBP-PPh_3 (E39), DBP-PPP (E40) et DBP-TPP (E41) donnent une régiosélectivité similaire à celle observée dans le cas du système impliquant le ligand DBP seul (E33). Cela peut être expliqué par la forte coordination de ce ligand sur le rhodium.

Le tableau 17 présente les résultats de l'addition du ligand TPP sur l'activité du système catalytique.

Tableau 17: effet de l'ajout du ligand TPP sur l'hydroformylation de l'estragol.

Essai	Ligand	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres (%)[b]	III-19/III-18 (%)[b]
E34	TPP	100	73	24	2	1	25/75
E42	TPP-PPh_3	100	68	28	3	1	30/70
E41	TPP-DBP	100	66	28	2	4	33/67
E43	TPP-PPP	100	70	26	3	1	27/73

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,018 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène, 70°C.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

A la lecture de ces résultats, comme dans le cas précédant, des conversions totales sont obtenues mais la régioséctivité dépend du système catalytique utilisé. Par exemple, si nous comparons l'essai E34 avec TPP seul comme ligand et l'essai E42 impliquant les deux ligands TPP-PPh_3, la régiosélectivité obtenue dans l'essai E34 est de 25/75 et celle obtenue dans l'essai E42 est de 30/70 si nous comparons le pourcentage de produits secondaires observés nous pouvons dire que les deux ligands influent sur l'activité du système catalytique. Dans l'essai E43 les deux ligands TPP et PPP ont un effet sur l'activité du système catalytique. En effet, la régiosélectivité obtenue dans l'essai E43 est de 27/73, cette valeur est située entre les deux valeurs obtenues avec TPP seul (25/75) et PPP seul (30/70).

Finalement, nous avons évalué l'influence de l'ajout du ligand PPP sur l'activité du système catalytique dans cette réaction d'hydroformylation. Le tableau 19 montre les résultats obtenus.

Tableau 19: effet de l'ajout du ligand PPP sur l'hydroformylation de l'estragol.

Essai	Ligand	T.C (%)[b]	III-18 (%)[b]	III-19 (%)[b]	III-20 (%)[b]	Autres [b]	III-19/III-18 (%)[b]
E35	PPP	100	67	29	3	1	30/70
E44	PPP-PPh_3	100	60	28	9	3	32/68
E40	PPP-DBP	100	67	31	1	1	32/68
E43	PPP-TPP	100	70	26	3	1	27/73

[a] Conditions opératoires: substrat: 1,3 mmol; $[Rh(COD)(OMe)]_2$ (0,0072 mmol); ligand (0,018 mmol); 20 bar (CO/H_2: 1/1); toluène, 70°C.
[b] déterminé par GC, en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Comme précédemment des conversions complètes sont obtenues avec des chimiosélectivités quasi-totale en faveur des aldéhyde **III-18** et **III-19** sauf dans l'essai E44 impliquant les deux ligand PPP-PPh_3 ou une quantité significative de produit d'isomérisation **III-20** est formé

(9%). Dans ce cas, nous avons observé aussi une baisse de la régioséléctivité par rapport à celle obtenue en utilisant chaque ligand seul 30/70. Il semble difficile de corrélé ces résultats obtenus avec les propriétés électroniques des ces deux ligands.

V-6-Conclusion:

Dans cette étude, nous avons montré que la chimio- et la regioséléctivité de la réaction d'hydroformylation de l'estragol en présence du précurseur $[Rh(cod)(OMe)]_2$ peut être contrôlée par l'addition d'un ligand monophosphine. Les ligands phospholes utilisés dans cette étude se sont montrés très efficaces pour cette réaction et ont conduit à des conversions totales et des sélectivités en aldéhyde quasi-totale mais ces ligands favorisent la formation de l'aldéhyde linéaire **III-18**, le meilleur résultat qui est de 75% est obtenu avec le ligand TPP.
L'utilisation d'un mélange de ligand phospholes ne permet pas d'améliorer la régioséléctivité.

Chapitre IV: Projets en cours et perspectives.

Dans ce chapitre, nous allons présenter des travaux en cours sur des dérivés des α-atlantones. Nous avons souhaité poursuivre l'étude de la réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques avec un nouveau système catalytique. Nous avons aussi initié une étude sur la réaction de cycloisomérisation d'énynes oxygénés dérivés des α-atlantones catalysée par l'or et le platine.

I-Cyclocarbonylation d'alcools homoallyliques dérivés de l'α-atlantones catalysée par système catalytique $Pd(OAc)_2$/L/APTS

Vu la faible activité observée du système catalytique $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ dans la cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** (chapitre II), nous avons envisagé l'utilisation d'un autre système catalytique. En effet, Alper et son groupe[1] ont développé un système catalytique constitué d'un autre précurseur de palladium(II), $[Pd(OAc)_2]$, d'une diphosphine, la 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb) et d'un acide de Brönsted (ATPS) en présence d'un mélange de gaz CO/H_2. Ce système catalytique permet d'obtenir des lactones avec des bons rendements à partir des alcools allyliques tertiaires par réaction de cyclocarbonylation. Il s'est aussi montré efficace dans le cas des substrats allyliques contenant des doubles liaisons β,γ-disubstituées comme le montre l'exemple du schéma 1.

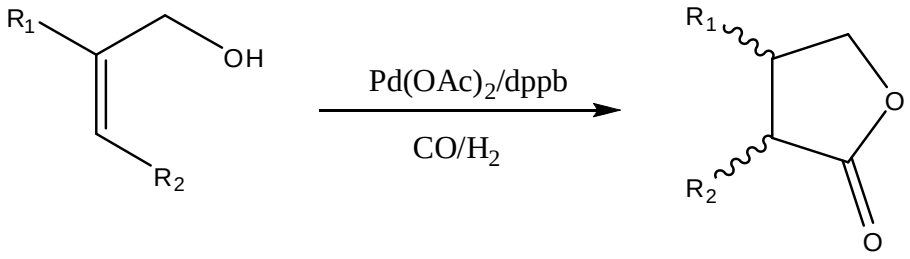


Schéma 1: Cyclocarbonylation des alcools allyliques

Récemment, B. El Ali et Al. ont étendu le système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/L/APTS pour effectuer l'alcoxycarbonylation et l'aminocarbonylation d'alcynes.
Ils proposent, pour l'étape clé de cette réaction, la formation de l'espèce cationique à 16 électrons de type $[Pd(P_2)(H)]^+$ comme celle mise en évidence avec le système $[PdCl_2P_2]/SnCl_2$.[2] Cette étude a été supportée par des calculs théoriques.

[1] C. Dong, H. Alper, J. Org. Chem. **2004**, 69, 5011-5014
[2] R. Suleiman, A. Ibdah, B. El Ali, J. Organomet. Chem **2011**, 696, 2355-2363.

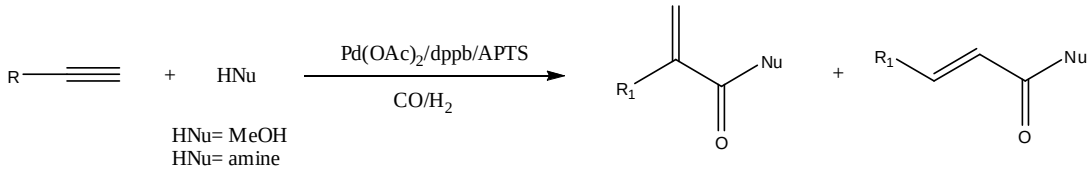
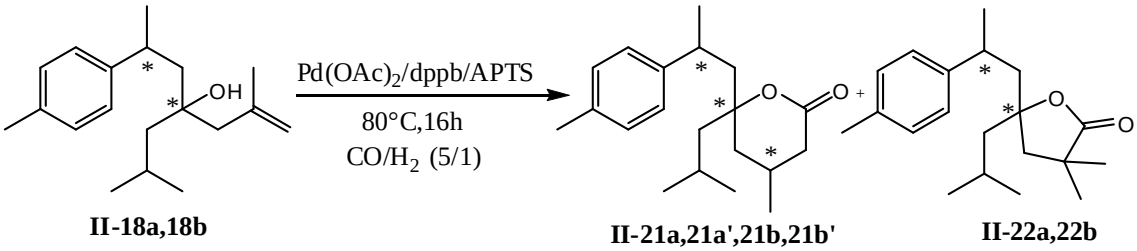


Schéma 2: Réaction d'alcoxycarbonylation et d'aminocarbonylation

Nous avons donc repris l'étude de la réaction de cyclocarbonylation des l'alcools **II-18** et **II-17** avec ce système catalytique [$Pd(OAc)_2$]/L/ATPS.

I-1-Cyclocarbonylation de l'alcool II-18 avec le système catalytique [$Pd(OAc)_2$]/L_2/ATPS (L_2=diphosphine).

La cyclocarbonylation de l'alcool homoallylique **II-18** sous sa forme de deux diastéoisomères (Schéma 2) a été réalisée avec le système catalytique [$Pd(OAc)_2$]/dppb/APTS dans les conditions de réaction décrites par Alper sous une pression de 40 bar d'un mélange CO/H_2 (5 :1) à 80°C pendant 16h.[1]



II-18a,18b **II-21a,21a',21b,21b'** **II-22a,22b**

Schéma 3: Cyclocarbonylation du composé **II-18:**

Dans une étude préliminaire, nous avons fait varier la nature du solvant (tableau 1). L'utilisation des solvants tels que le toluène, le dichlorométhane, le mélange toluène/dichlorométhane ou le dichloroéthane ne donne aucune conversion (E1,E2, E3, E4). Cela peut être expliqué par le fait que la réaction nécessite l'utilisation d'un solvant coordonnant.

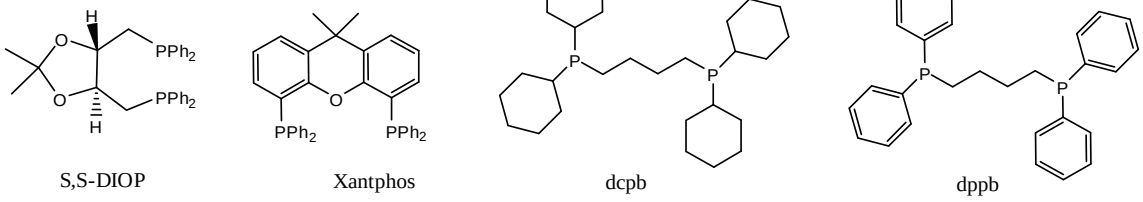
L'utilisation du THF conduit à une conversion de 70% et une chimiosélectivité de 65% en faveur des lactones (E5). Avec l'acétonitrile qui est un solvant plus coordonnant que le THF, de meilleurs résultats sont obtenus puisque la conversion est de 89% et la sélectivité en faveur des lactones de 78%. La régioséléctivité de la réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** est excellente en faveur de la lactone à six chainons **II-21**, comme dans le cas du système

catalytique $[PdCl_2L_2]/SnCl_2$, ce qui veut dire que seul l'intermédiaire linéaire est formé lors de l'étape d'insertion de l'oléfine dans la liaison Pd-H. La lactone est obtenue sous la forme des quatre diastéréoisomères.

Tableau 1: Cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** catalysé par le système catalytique $Pd(OAc)_2/L_2$/APTS (L_2=diphosphine).

Essais	**Ligand**	**solvant**	**T.C (%)[a]**	**Selectivité en lactones (%)[a,b]**	**Ratio II-21/II-22 (%)[a]**
E1	dppb	Toluène	/	/	/
E2	dppb	DCM	/	/	/
E3	dppb	Toluène/DCM	/	/	/
E4	dppb	DCE	/	/	/
E5	dppb	THF	70	65	99/traces
E6	dppb	CH_3CN	89	78	99/traces
E7	dcpb	CH_3CN	76	78	99/traces
E8	Xantphos	CH_3CN	82	79	99/traces
E10	(*S*,*S*)-DIOP	CH_3CN	79	76	99/traces

Conditions : S/C =50, acide/C= 2.5, $P_{CO/H2}$=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16, Solvant 10mL [a] déterminé par *GC*, [b] Rdt en Lactones.



S,S-DIOP Xantphos dcpb dppb

Figure 1: Ligands diphosphines utilisés dans cette étude.

Ces résultats encourageants nous ont conduits à poursuivre notre étude en faisant varier la nature de la diphosphine (figure 1) avec l'acétonitrile comme solvant de réaction.

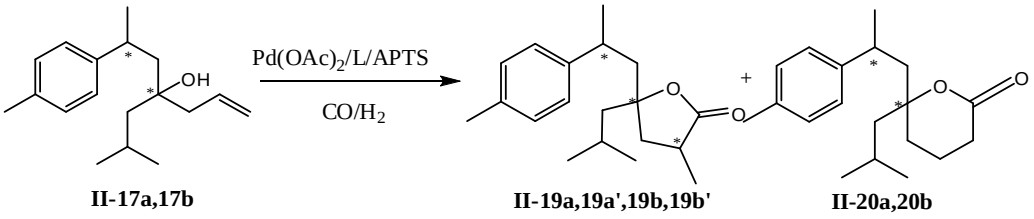
Avec la dcpb (E7), la sélectivité en lactone est comparable à celle obtenue avec la dppb (78%) mais la conversion est légèrement inférieure (76%). La Xantphos (E8) est aussi comparable à la dppb en terme de sélectivité en lactones (79%) mais légèrement moins efficace en terme de conversion (82%).

Enfin, une diphosphine chirale, la (*S,S*)-DIOP, a été utilisée afin de privilégier la formation d'un diastéréoisomère lors de la formation de la lactone **II-21** De bonnes conversion (79%) et sélectivité en lactone (76%) ont été observées (E10). Cependant, le rapport des 4 diastéréoisomères ne semble pas affecté puisque le chromatogramme présente la même allure que ceux obtenus avec les autres diphosphines.

Ces résultats montrent que le système $[Pd(OAc)_2]/L_2$/ATPS est plus performant que le système $[PdCl_2(dppb)]/SnCl_2.2H_2O$ pour la cyclocarbonylation de l'alcool homoallylique **II-18** puisque les conversions ont été améliorées avec les diphosphines dppb, dcpb et Xantphos (c.f.chapitre II).

I-2-Cyclocarbonylation de l'alcool homoallylique II-17 avec le système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/L/ATPS (L= monophosphine, diphosphine).

Au vu des bons résultats obtenus avec les systèmes catalytiques $[Pd(OAc)_2]/L_2$/APTS dans la cyclocarbonylation de l'alcool **II-18** en particulier avec les ligands dppb et Xanphos, nous les avons appliqués dans la cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** déjà étudiée dans le chapitre II.



II-17a,17b **II-19a,19a',19b,19b'** **II-20a,20b**

Schéma 4: Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17:**

Tableau 2: Cyclocarbonylation de l'alcool **II-17** catalysé par le système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/L/APTS.

Essais	Ligands	T.C(%)[a]	Selectivité en lactones[a,b]	Ratio II-19/II-20[a]
E11	dppb	100	81	99/traces
E12	Xantphos	100	81	90/10
E13	PPh_3	60	80	60/40
E14	PCy_3	/	/	/

Conditions : S/C =50, acide/C= 2.5, $P_{CO/H2}$=40 bar, T(°C)=80, t(h)=16, Solvant CH_3CN (10mL).[a] déterminé par *GC*, [b] Rdt en Lactones

Comme le montre le tableau 2, les diphosphines dppb et Xantphos (E11, E12) conduisent à la conversion totale de l'alcool **II-17** avec de bonnes chimiosélectivités et régiosélectivités en lactone **II-19**. Il faut noter la forte activité du catalyseur [$Pd(OAc)_2$]/dppb/APTS comparativement à celle du système [$PdCl_2$(dppb)]/$SnCl_2.2H_2O$. En effet, la conversion est augmentée de 49% à 100% ainsi que la sélectivité en lactones de 70 à 81% et la regioséléctivité en produits **II-19** de 71 à 99%.

Avec le système impliquant la Xantphos, des résultats similaires en termes d'activité et de chimiosélectivité sont obtenus. La régiosélectivité est toutefois neanmoins bonne (99 versus 90%).

Dans le cas de l'alcool **II-17**, les ligands monophosphines impliqués dans le système [$PdCl_2(L)_2$]/$SnCl_2.2H_2O$ permettaient d'accéder sélectivement à la lactone **II-20**. Nous avons donc remplacé la diphosphine par 2 ligands monophosphines dans le système catalytique.

Avec le système catalytique $Pd(OAc)_2/(PPh_3)_2$/APTS, la réaction conduit à la formation des deux lactones **II-19** et **II-20** déjà caractérisées lors de l'étude précédente dans un rapport 60/40. La chimiosélectivité est comparable (80% de sélectivité en lactone) mais l'activité catalytique est moins bonne, seulement 60% de conversion sont obtenus (E13). Avec le système impliquant PCy_3, aucune conversion n'est observée (E14). Ces résultats peuvent être expliqués par la protonation partielle, ou totale dans le cas de PCy_3, des monophosphines par l'APTS à cause de leur basicité plus importante que celles des diphosphines.

Finalement, nous avons montré dans cette étude que le système catalytique [$Pd(OAc)_2$]/diphosphine/APTS permet de réaliser la cyclocarbonylation d'alcools allyliques α-substitués ou α, γ-disubstitués et d'accéder aux lactones correspondantes avec de bons rendements.

Dans les perspectives de ce travail, il sera intéressant de travailler séparément avec chaque diastéréoisomère de l'alcool allylique afin de mieux comprendre la formation des lactones ainsi que la stéréochimie des composés obtenus. De plus les résultats mettront peut être en évidence une différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères de l'alcool allylique **II-17** comme nous l'avons observée dans le chapitre II.

Une étude mécanistique pourra être envisagée pour identifier l'espèce active mise en jeu dans ce système catalytiques ([$Pd(OAc)_2$]/L/APTS) performant pour cette réaction de cyclocarbonylation de dérivés d'alcools allyliques.

II-Réaction de cycloisomérisation d'énynes dérivés d'α-atlantones catalysée par des complexes d'or et du platine

La cycloisomérisation catalysée par des métaux de transition est d'une importance capitale en chimie organique. Elle permet la synthèse de diverses structures cycliques ou polycycliques complexes à partir de composés insaturés simples[3]. Les réactions de cycloisomérisation respectent le principe d'économie d'atomes puisque le squelette du substrat se réarrange sans engendrer de coproduits[4]. L'utilisation de complexes de métaux de transition permet souvent d'effectuer ces transformations dans des conditions plus douces[5]. De ce fait, cette méthodologie présente un grand intérêt synthétique. Comme nous l'avons vu dans le chapitre bibliographique la réaction de cycloisomérisation d'énynes dérivés de monoterpènes tels que le géraniol, le nérol, l'isopulégol et l'alcool périllique donne des structures intéressantes comportant des motifs cyclopropane ou 1,3-diène.[6]

Dans ce projet, nous avons développé la synthèse des énynes oxygénés dérivés des α-atlantones afin de les engager dans des réactions de cycloisomérisation catalysée par des complexes d'or et du platine.

La fonction cétone des composés **II-15** et **II-15'** est notre point de départ pour la synthèse des énynes.

II-1- Synthèse des 1,6-énynes oxygénés:

II-1-1-Synthèse du 5-(para-tolyl)-3-allyloxy-3-isobutyl-1-phénylhexyne IV-1:

L'1,6-ényne **IV-1** a été préparé à partir de la cétone **II-15** (schéma 5) selon la procédure décrite dans la littérature.[7] La stratégie repose sur l'introduction d'un bras alcynique par addition d'un acétylénure sur la fonction cétone qui est alors transformée en alcool, puis le greffage du groupement allyle sur l'alcool obtenu par une réaction de subtitution nucléophile.

L'addition de l'acétylénure, formé par action du n-butyllithium sur le phénylacetylène sur la cétone **II-15** à -78°C et sous atmosphère inerte, conduit à l'alcool **IV-1'** au bout de 2h. La réaction de ce dernier, avec le bromure d'allyle en présence de NaH et d'iodure de sodium (NaI) a permis l'obtention de l'ényne **IV-1**. La réaction, réalisée en 18 heures en présence de

[3] V. Michelet., P.Y. Toullec, J.P. Genêt. Angew. Chem. Int. Ed., **2008**, 47, 4268.
[4] G.C. Lloyd-Jones, Organic & Biomolecular Chemistry **2003**, 1, (2), 215-236.
[5] M. P Munoz, J. Adrio, C. Carretero, A. M. Echavarren Organometallics **2005**, 24, 1293-1300.
[6] A. Fuente-Hernàndez, P. Costes, Ph. Kalck, U. Jauregui-Haza, O. Dechy-Cabaret, M. Urrutigoïty, Appl. Organometal. Chem. **2011**, 25, 815-819.
[7] A. Simonneau, Y. Harrak, L. Jeanne-Julien, G. Lemière, V. Mouriès-Mansuy, J.P. Goddard, M. Malacria, L. Fensterbank, ChemCatChem , **2013**, 5, 1096-1099.

2 équivalents de NaH, 0.1 équivalent de NaI et 2 équivalents de C_3H_4Br dans le DMF, permet de transformer l'alcool **IV-1'** en 1,6-ényne **IV-1** avec une conversion de 84%.

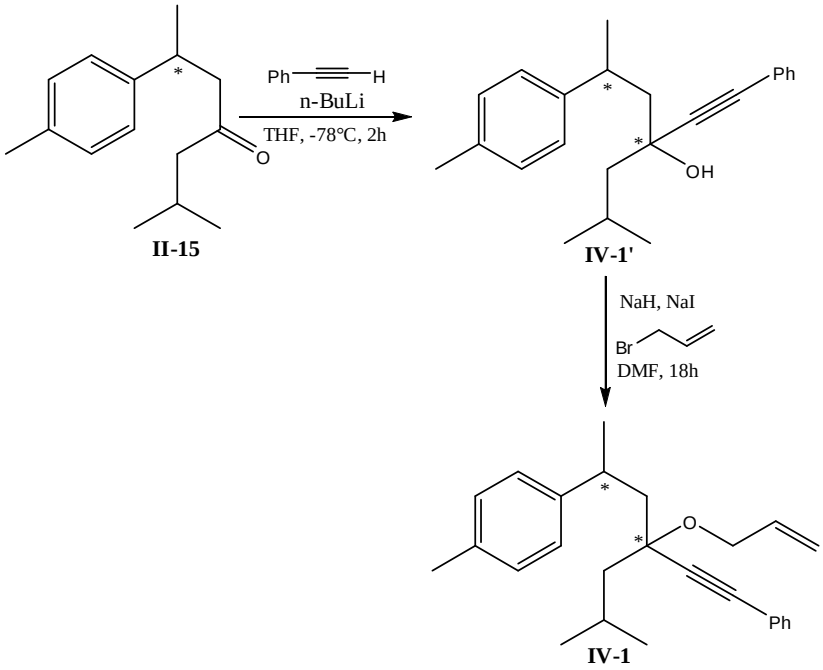


Schéma 5: Synthèse du composé **IV-1**

Le produit **IV-1** est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant pentane/acétate d'éthyle (98:8) pour donner une huile jaune avec un rendement de 70% . Il a été caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et infrarouge.

II-1-2-Synthèse de 6-paratolyl-4-(propyl-3-oxy)-2-méthyl-hept-2ène IV-2:

Nous avons envisagé aussi de préparer l'1,6-ényne oxygéné **IV-2** à partir de la cétone insaturée **II-15' (**schéma 6). La cétone **II-15'** est préalablement réduite en alcool par action du $NaBH_4$. La réaction, réalisée dans le méthanol à 70°C pendant 18 heures, conduit à l'alcool **IV-2'**. Ce dernier est converti en 1,6-ényne en présence de NaH, NaI, et du bromure de propargyle. Après déprotonation de l'alcool **IV-2'** par l'hydrure de sodium en présence de NaI, l'alcoolate formé attaque le bromure de propargyle et conduit ainsi au greffage de l'alcyne. Le produit **IV-2** est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 60%, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant pentane/acétate d'éthyle (98:8). Il a été ensuite caractérisé par les techniques usuelles, RMN, spectrométrie de masse, et infrarouge.

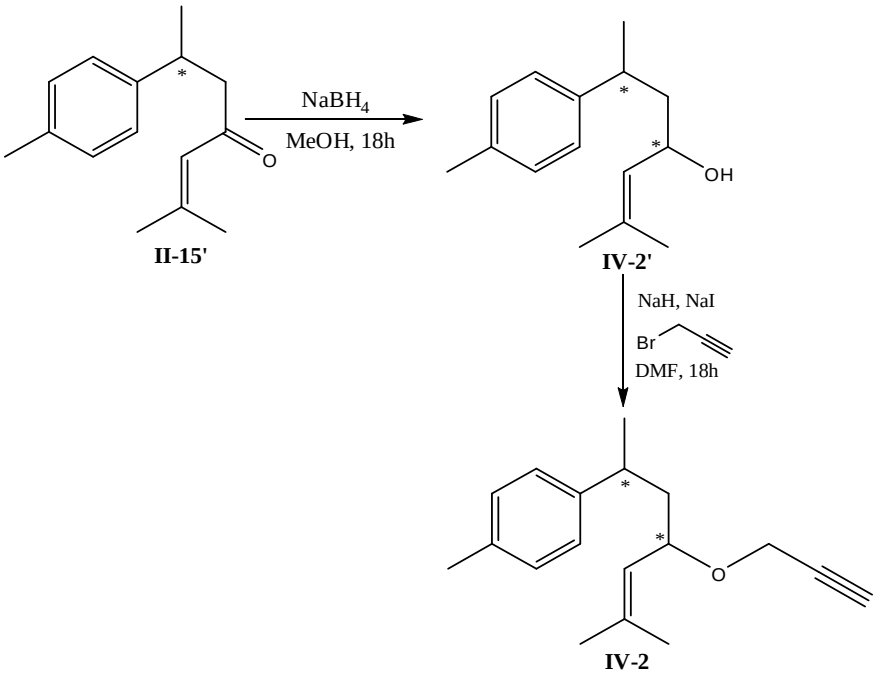


Schéma 6: Synthèse du composé **IV-2**

II-2-Réaction de cycloisomérisation de l'ényne oxygéné IV-1

La réaction de cycloisomérisation de l'ényne oxygéné **IV-1** peut conduire à différents produits. Le schéma 7 représente les structures possibles des produits attendus.

Comme nous l'avons décrit dans la partie bibliographique, la cycloisomérisation d'1,6-énynes via une activation électrophile de l'alcyne, permet de passer d'un substrat linéaire à des structures complexes bicycliques ou dièniques (schéma 7).

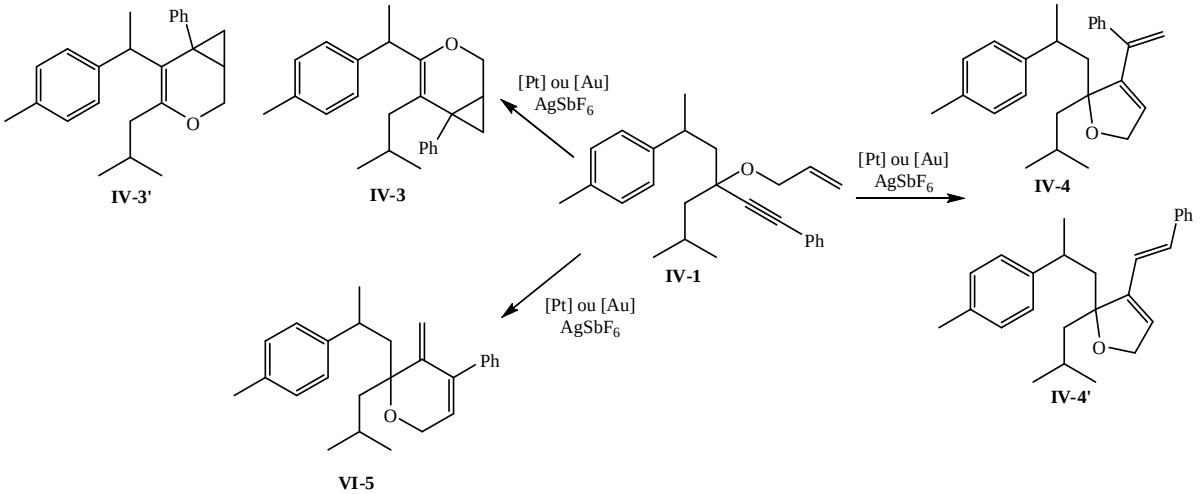


Schéma 7: Réaction de cycloisomérisation d'ényne envisagés de l'ényne **IV-1**.

II-2-1-Etude de complexes d'or(I)

La réaction de cycloisomérisation du composé **IV-1** est étudiée avec des complexes cationiques $[Au(L)]^+$ généré in situ par addition d'un équivalent de sel d'argent ($AgSbF_6$ ou $AgNTf_2$) sur le précurseur [Au(L)Cl].

Deux complexes d'or(I) ont été utilisés : le complexe $[Au(PPh_3)Cl]$ couramment employé pour la cycloisomérisation et [Au(TMP)Cl] qui s'est révélé très réactif en cycloisomérisation d'énynes azotés.[8] Les réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane et le toluène. Les résultats obtenus sont regroupé dans le tableau 3.

Tableau 3: Réaction de cycloisomérisation du produit **IV-1** en présence des complexes d'or(I).

Essai	Catalyseur	solvant	T(°C)	T.C(%)	Rdt(%) en IV-6 et IV-6'
E15	$[Au(PPh_3)Cl]/AgSbF_6$	DCM	TA	60	60
E16	$[Au(PPh_3)Cl]/AgSbF_6$	Toluène	80	100	100
E17	$[Au(TMP)Cl]/AgSbF_6$	Toluène	80	100	100
E18	$[Au(TMP)Cl]/AgNTf_2$	Toluène	80	100	100

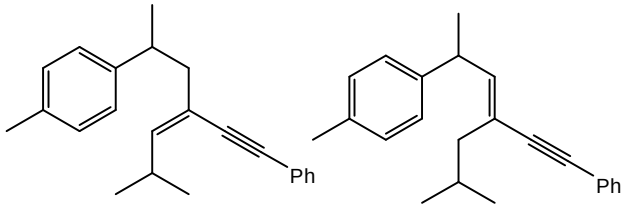
Conditions: substrat 1 mmol, Au: 0,05 mmol, Ag: 0,05mmol, t(h)=15h

Comme le montre le tableau 1, des bonnes conversions du substrat ont été obtenues. En effet, le système $[Au(PPh_3)Cl]/AgSbF_6$ conduit à une conversion de 60% à température ambiante dans le dichlorométhane. Le même système catalytique donne une conversion complète à 80°C dans le toluène.

Dans ces dernières conditions, les systèmes catalytiques $[Au(TMP)Cl]/AgSbF_6$ ou $[Au(TMP)Cl]/AgNTf_2$ ont aussi conduit à une conversion totale.

Malheureusement dans tous les cas, aucun produit de cycloisomérisation n'a été observé. La réaction conduit quantitativement aux produits **IV-6** et **IV-6'** figure 2.

[8] K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechy-Cabaret, M. Gouygou, Organometallics **2013**, 32, 1571-1574



VI-6' **IV-6**

Figure 2

Ces deux produits isomères sont issus d'une réaction d'élimination du bras allyloxy. Ils ont été identifiés par les techniques usuelles, spectrométrie de masse, infrarouge et RMN ^{1}H et ^{13}C.

II-2-2-Etude de complexes de platine(II)

Les complexes de platine sont aussi décrits dans la littérature comme étant efficaces pour les réactions de cycloisomérisation des énynes.

Pour notre part, nous avons envisagé tester l'activité catalytique des complexes de platine(II) tel que $PtCl_2$, $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ et $[PtCl_2(TMP)_2]$[9] dans la réaction de cycloisomérisation du 1,6-ényne **IV-1**.

Les essais catalytiques sont effectués en présence de deux équivalents de sel d'argent $AgSbF_6$.

Le tableau 4 regroupe les principaux résultats obtenus.

Tableau 4: Réaction de cycloisomérisation du produit **IV-1** en présence des complexes de platine(II).

Essai	**Catalyseur**	**solvant**	**T(°C)**	**T.C(%)**	**Rdt(%) en produit IV-6 et IV-6'**
E19	$PtCl_2$	DCM	TA	-	-
E20	$PtCl_2$	Toluène	80	-	-
E21	$PtCl_2(TMP)_2/AgSbF_6$	DCM	TA	50	50
E22	$PtCl_2(TMP)_2/AgSbF_6$	Toluène	TA	45	45
E23	$PtCl_2(TMP)_2/AgSbF_6$	Toluène	80	95	95
E24	$PtCl_2(PPh_3)_2/AgSbF_6$	Toluène	80	100	100

Conditions: substrat 1 mmol, Au: 0,05 mmol, Ag: 0,1mmol, t(h)=15h.

[9] K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechy-Cabaret, M. Gouygou, Dalton transactions **2014**, 43, 6728-6734.

D'après le tableau 4, nous remarquons que quand la réaction est effectuée en présence de $PtCl_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante ou dans le toluène à 80°C pendant 15h aucune conversion n'est observée (E19, E20).
L'utilisation du complexe $[PtCl_2(TMP)_2]$ en présence de $AgSbF_6$ dans le dichlorométhane ou dans le toluène à température ambiante donne des conversions similaires de l'ordre de 45 à 50% (E21, E22). La réaction effectuée dans le toluène à 80°C, permet d'atteindre une conversion de 95% (E23). L'utilisation du complexe $PtCl_2(PPh_3)_2$ conduit à une conversion de 100% (E24). Mais dans tous les cas et comme avec les complexes d'or(I), la réaction conduit à la formation des deux produits **IV-4** et **IV-4'** avec un rendement de 100%.
Des essais de cycloisomérisation ont été effectués sur l'1,6-énynes **IV-2** avec les complexes $[PtCl_2(TMP)_2]/AgSbF_6$ et $[Au(TMP)Cl]/AgSbF_6$ dans le toluène à 80°C mais aucune conversion n'a été observée.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons réalisé la synthèse des énynes oxygénés à partir des α-atlantones avec des bons rendements. Ces énynes oxygénés n'ont pas pu être valorisés par des réactions de cycloisomérisation, le résultat se traduit soit par une non réactivité de l'ényne **IV-2** soit par une élimination du motif allyloxy. Cette dernière réaction a déjà été observée lors de la cycloisomérisation d'énynes oxygénés décrite dans la littérature avec le sel métallique $AuCl_3$.[7]

II-3-Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons étudié dans un premier temps la réaction de cyclocarbonylation d'alcool homoallylique **II-18** en présence du système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/L/APTS. Ainsi, ce système catalytique a montré une grande activité dans la réaction de cyclocarbonylation pour la transformation de l'alcool **II-18** en lactone **II-21** en comparaison avec le système catalytique $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$. Nous avons montré aussi que cette réaction est très sensible à l'effet de ligand ainsi que celui du solvant. De meilleures conversions (79-89%) et sélectivités (76-78%) sont obtenues en utilisant un ligand diphosphine dans l'acétonitrile comme solvant. Nous retiendrons la forte regioséléctivité de ce système comme dans le cas du système $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ conduisant à une régiosélectivité exclusive en faveur des lactones à six chainons **II-21** obtenue sous forme de quatre diastéréoisomères.

En perspective nous envisageons d'étudier de plus près la diastéréoséléctivité de la réaction afin de pouvoir déterminer le pourcentage de chaque diastéréoisomère formé. Pour cela la séparation des deux diastéréoisomères de l'alcool **II-18** doit être réalisée.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la réaction de cycloisomérisation d'énynes oxygénés **IV-1** et **IV-2** dérivés d'α-atlantones. Pour cette étude, nous avons préparé les énynes **IV-1** et **IV-2** à partir des produits **II-15** et **II-15'** avec de bons rendements.
L'implication des l'ényne **IV-1** et **IV-2** dans des réactions cycloisomérisation catalysées par des complexes d'or(I) ou du platine(II), ne conduit pas aux produits attendus.

En perspective, nous envisageons l'étude d'autres réactions catalysées par l'or et le platine dans des conditions plus douces comme les réactions de cycloisomérisation d'1,6-énynes effectuées en présence de nucléophiles. Ces 1,6-énynes oxygénés constituent aussi des substrats intéressants pour l'étude des réactions de Pauson-Khand.

Conclusion générale

Au cours de ce travail nous avons travaillé sur la valorisation de substrats naturels issus d'huiles végétales par des réactions de carbonylation et de cycloisomérisation.

Dans un premier, temps nous avons utilisé la partie oxygéné de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas constituée majoritairement par les deux cétones isomères Z- et E-α-atlantones. Ces deux isomères sont transformés quantitativement en présence du palladium sur charbon actif en cétones **II-15** et **II-15'** selon les conditions de température utilisées. Ensuite, ces deux cétones sont transformées soit en alcools homoallyliques **II-17** et **II-18** qui sont des substrats de choix pour l'étude de la réaction de cyclocarbonylation, soit en 1,6-énynes **IV-1** et **IV-2** qui représentent des produits intéressants pour l'étude des réactions de cycloisomérisation. Tous ces composés ont été obtenus avec des bons rendements et ont été complètement caractérisés.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la réaction de cyclocarbonylation des alcools homoallyliques **II-17** et **II-18** catalysée par des complexes de palladium de type $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$ avec L représentant une monophosphine ou une diphosphine. Plusieurs paramètres entrent en jeu : le solvant, l'effet du ligand, la nature du substrat. En effet, le système catalytique $PdCl_2L_2/SnCl_2.2H_2O$ a montré une grande activité pour la réaction de cyclocarbonylation du composé **II-17** et conduit à la formation de nouvelles lactones à cinq chainons **II-19** et à six chainons **II-20** avec une bonne sélectivité. Lors de cette étude nous avons montré qu'il est possible de contrôler la regiosélectivité de la réaction en faisant varier la nature du ligand L utilisé. Ainsi, la présence des ligands monophosphine favorise majoritairement la formation des lactones à six chainons avec le meilleur résultat obtenu avec le ligand PCy_3 (80%). Contrairement aux monophosphines, l'utilisation des ligands diphosphines favorisent plutôt la formation des lactones à cinq chainons avec un excellent résultat en présence de la diphosphine Xantphos (99%). L'implication de ce système catalytique $PdCl_2L_2/SnCl_2.2H_2O$ dans la réaction de cyclocarbonylation de l'alcool homoallylique **II-18** n'a pas donné de bons résultats en terme de conversion malgré l'excellente regioséléctivité obtenue en faveur de la lactone à six chainons **II-21**. Par contre l'utilisation du système catalytique $[Pd(OAc)_2]$/diphosphine/APTS a permis d'améliorer les taux de conversion (89%) de cette réaction en gardant la même regioséléctivité que celle obtenue avec $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.2H_2O$.

Nous avons ainsi mis en évidence deux systèmes catalytiques performants pour la cyclocarbonylation des deux alcools homoallyliques obtenus à partir de l'α-atlantones, et obtenir des nouvelles lactones à cinq et six chainons dont les propriétés biologiques restent à étudier.

Dans une seconde partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'hydroformylation de l'estragol, un dérivé de l'allylbenzène issu de l'huile essentielle d'estragon et de basilic. L'hydroformylation de l'estragol a été réalisée avec le précurseur $[Rh(cod)(OMe)]_2$ en présence des ligands phospholes. Nous avons étudié l'influence de quelques paramètres tels que la température, le rapport phosphore/rhodium sur l'activité du système catalytique. Ainsi, tous les ligands phospholes testés dans cette réaction d'hydroformylation se sont révélés actifs et chimiosélectifs. Cependant, ces ligands favorisent la formation de l'aldéhyde linéaire. Le meilleur résultat en terme de régioséctivité de 75% est obtenu en utilisant le ligand triphénylphosphole TPP.

Enfin dans une dernière partie, une étude préliminaire sur la réaction de cycloisomérisation d'1,6 énynes **IV-1** et **IV-2** oxygénés dérivés de l'α-atlantone catalysée par des complexes d'or de type [AuCl(L)] ou des complexes de platine de type $[PtCl_2L_2]$ a été abordée. Seul l'ényne IV-1 a été transformé mais nous avons montré que cette réaction ne conduit pas aux produits de cycloisomérisation attendus malgré les bons taux de conversion atteints. Seuls des produits secondaires sont obtenus issus d'une réaction d'élimination qu'il faudra essayer de comprendre afin de s'en affranchir. Néanmoins, la synthèse de ces nouveaux énynes oxygénés ouvrent d'autres perspectives de réactivité comme la réaction de cycloisomérisation de nucléophiles ou la réaction de cyclocarbonylation de Pauson-Khand.

Chapitre V

Partie Expérimentale

I-Considérations générales

Réactifs : Tous les réactifs commerciaux ont été utilisés après réception sans purification supplémentaire.

Solvants : Le toluène, le THF, le DCM, le pentane, ont été purifié à l'aide d'un purificateur SPS M. Braun. L'acetonitrile et le DCE ont été distillés sur CaH_2 sous argon.

Réactions sous atmosphère inerte : Les réactions ont été effectuées sous azote, en utilisant les techniques usuelles de travail sous atmosphère inerte (rampe à vide, tube de Schlenk).

Réactions sous pression : Les réactions sous pression sont réalisées soit :

- dans un autoclave de 100mL en acier inoxydable TOP-industries équipé d'une vanne d'introduction et d'évacuation des gaz et d'une vanne pour le prélèvement du milieu réactionnel. L'agitation est magnétique. Le chauffage est réalisé avec un bain d'huile.
- dans un réacteur multipuits (7 puits de 5mL) équipé d'une vanne pour l'introduction et l'évacuation des gaz, l'agitation est magnétique et le chauffage est effectué sur un support adapté au réacteur.

Méthodes de séparation :

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaque de gel de silice TLC sur feuille d'aluminium.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées avec de la silice chromagel 60 A.C.C 35-70 μm et des solvants distillés.

Les chromatographies en phase gazeuses (GC) ont été faites sur un chromatographe Perkin-Elmer muni d'un détecteur à ionisation de flamme. Les conditions d'analyse ont été les suivantes :

Température du détecteur : 200°C

Injection « on column » : 0,2μL

Colonne : StabilwaxR-0,25 mm-0,25 μm

Gaz vecteur : Hydrogène

Pression du gaz vecteur : 1 bar

Pression de l'air : 0,5 bar

Différents programmes de température ont été mis en œuvre.

Programme de température mise en œuvre en chromatographie:

Numéro de la méthode	Programme de température
Méthode 1	**Clarus 500:** 80°C pendant 1min, rampe 10°C/min, jusqu'à 200°C puis 2min à 200°C.
Méthode 2	**Clarus 500:** 120°C pendant 5min, rampe 10°C/min, jusqu'à 170°C puis 10min à 170°C, rampe 5°C/min jusqu'à 220°C puis 30min à 220°C.
Méthode 3	**Clarus 500:** 50°C pendant 2min, rampe 10°C/min, jusqu'à 200°C puis 20min à 200°C
Méthode 4	**Shimadzu 14B:** 50°C pendant 5min, rampe 10°C/min, jusqu'à 200°C puis 20min à 200°C

Les analyses HPLC ont été réalisées au service de l'Institut de Chimie de Toulouse en utilisant différents matériels et colonnes.

Pour la séparation des deux diastéréoisomères de l'alcool allylique **3**, les conditions sont les suivantes :

Matériel analytique: Chaine Alliance avec détecteur UV à barrette de diode (Waters), Colonne analytique : Sunfire Si 4.6x150mm (Waters), éluant 98%, Ether de pétrole, 2% éther diéthylique, débit 1.2mL/mn.

Matériel Préparatif : Chaine préparative 4000 avec détecteur UV et collecteur de fractions (Waters). colonne péparative Sunfire Silica30x150mm (Waters), éluant : 98% Ether de pétrole, 2% éther diéthylique, débit 50mL/mn.

Résonance Magnétique Nucléaire : Les spectres RMN ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P ont été enregistrés sur des appareils Brucker AVANCE 300, Avance 500, 400 Ultrashield, DPX300 et Fourier 300 Ultrashied. Les spectres proton et carbone sont référencés par rapport au signal du solvant. Les spectres phosphore sont référencés par rapport à un standard externe (85% de H_3PO_4 aqueux). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (multiplicité des signaux : s =singulet, d= doublet, t= triplet, q= quadruplet, v =virtuel, m = multiplet, br= broad). L'attribution complète des protons et des carbones a pu être faite grâce à des expériences de RMN ^{1}H-2D-COSY 45 et ^{1}H ^{13}C (HMBC et HSQC).

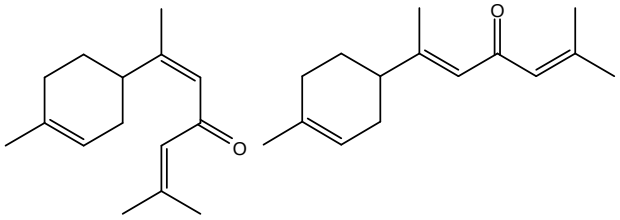
Spectrométrie de masse : Les analyses de masse ont été effectuées avec un appareil **DSQ Thermo Fisher Scientific** en ionisation chimique (DCI) par désorption à l'ammoniac et les analyse de masse haute résolution (HRMS) avec un appareil GC/TOF en ionisation chimique par désorption au méthane.

Infra-rouge : Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum one.

Diffraction des rayons X : Les analyses par diffraction des rayons X ont été effectuées sur des diffractomètres Gemini et Xcalibur au service de cristallographie du LCC.

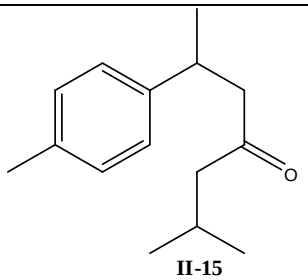
II-Synthèse des dérivés des Z- et E-α-atlantones:

- **Extraction des Z- et E-α-atlantones de l'huile essentielle de cèdre de l'atlas sur colonne:**

 Z- Atlantone **II-14a** E-atlantone **II-14b**	2-Méthyl-6-(4-methylcyclohex-3-ényl)hepta-2,5-diènone,**II-14a-b** $C_{15}H_{22}O$ PM= 218g/mol Huileux Jaune

40g de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas sont chromatographiés sur colonne de gel de silice. L'élution avec de l'hexane permet de séparer la partie hydrocarbure constituée majoritairement par les trois isomères α-β- et γ-himachalène (75%). En augmentant la polarité de l'éluant avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (99/01), les deux isomères de l'α-atlantone (Z et E) sont obtenus avec un rendement de 24% sous forme d'un mélange avec les proportions 23/77. Ces deux isomères n'ont pas pu être séparés.
Les données RMN des ces deux isomères sont identiques à celle décrites dans la littérature.[1]

- **Synthèse du 6-méthyl-2-(para-tolyl)heptan-4-one, II-15**

 **II-15**	6-méthyl-2-(para-tolyl)heptan-4-one, **II-15** $C_{15}H_{22}O$ PM= 218g/mol Huileux Jaune

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 5g (2,3 10^{-2} mol) du mélange des deux isomères de l'α-atlantone (Z et E) issus de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas, puis on ajoute 250 mg du palladium sur charbon actif à 10%. Le mélange est porté à 160°C pendant douze heures. La réaction est refroidie puis on ajoute 20 mL de dichlorométhane et on filtre sur papier filtre afin d'éliminer le palladium sur

[1] M. Loughzail, N. Mazoir, C. M. Maya, M. Berraho, A. Benharref, N. Bouhmida, Acta Cryst., **2009**. E65, o4.

charbon actif. Après évaporation du dichlorométhane à l'évaporateur rotatif, le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acetate d'ethyle (99/01). Le produit est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'une huile jaune.

GC : le temps de rétention est de 10.76 min sur colonne Stabilwax^{R}-AD, 220 °C (méthode 1).

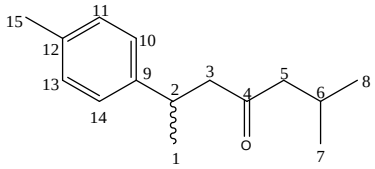
IR : une bande très intense vers 1710 cm^{-1} correspondante au groupement C=O.

MS(DCI, NH_3) (m/z) = 236 (100%)[(M+ NH_4^+].

HRMS (DCI-CH_4) m/z : $[M+H]^+$calculé pour $[C_{15}H_{22}O +H]^+$ 219.1749 trouvé 219.1745

RMN: les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans le tableau 1.

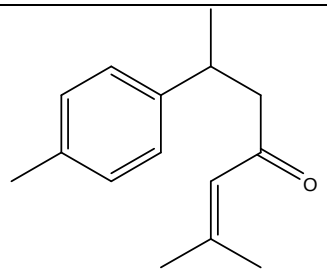
Tableau 1 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-15**:



II-15

$\delta^{13}C$	groupe	Position	$\delta^{1}H$	COSY	HMBC
209,8	C	C4	-	-	C4/H-3, C4/H-5, C4/H-6,
143,3	C	C9	-	-	C9/H-2, C9/H-10, C9/H-14, C9/H-3
135,4	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-11, C12/H-15
129,0	CH	C11,C13	s, 7,12	-	C11/H-10, C13/H-14, C11/H-15, C13/H-15
126,9	CH	C10,C14	s, 7,12	-	C10/H-11, C14/H-13, C10/H-1, C14/H-1
52,70	CH_2	C3	dd, 2,71-2,61 J=5Hz, J=11Hz	Ha-3/Hb-3 Ha-3/H-2 Hb-3/H-2	C3/H-2, C3/H-5, C3/H-1
51,40	CH_2	C5	d, 2,22 J=5Hz	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7,C3/H-8, C5/H-6
35,50	CH	C2	m, 3,32	H-2/Ha-3 H-2/Hb-3 H-2/H-1	C2/H-1, C2/H-10, C2/Ha-3, C2/Hb-3, C2/H-11
25,60	CH_3	C15	s, 2,33	-	C15/H-11, C15/H-13
22,80	CH_3	C1	d, 1,27, J=5Hz	H-1/H-2	C1/H-2, C1/Ha-3, C1/Hb-3
23,40	CH	C6	m, 2,11	H-6/H-5 H-6/H-7 H-6/H-8	C6/H-8, C6/H-7, C6/H-5
24,50	CH_3	C7	d, 0,88, J=5Hz	H-7/H-6	C7/H-6, C7/H-5
24,10	CH_3	C8	d, 0,89, J=5Hz	H-8/H-6	C8/H-6, C8/H-5, C11/H-7

➢ **Synthèse du 2-méthyl-6-(para-tolyl)hept-2-èn-4-one, II-15'.**

 **II-15'**	6-méthyl-2-(para-tolyl)hept-2-én-4-one, **II-15'** $C_{15}H_{22}O$ PM= 218g/mol Huileux Jaune

Le composé **II-15'** est obtenu à partir du mélange des deux isomères Z et E de l'α-atlantone en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé **II-15** mais en chauffant à 145°C. **II-15'** a été obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 80% après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (99/1) comme éluant.

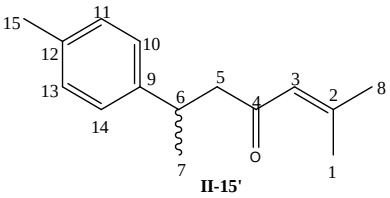
GC: le temps de rétention est de 13.23 min sur colonne StabilwaxR-AD, 220 °C (méthode 1).

IR: une bande très intense vers 1715 cm^{-1} correspondante au groupement C=O.

MS (DCI, NH_3) (m/z) = 234 (100%**)** $[(M+ NH4^+)^.$

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^1H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-15'**:

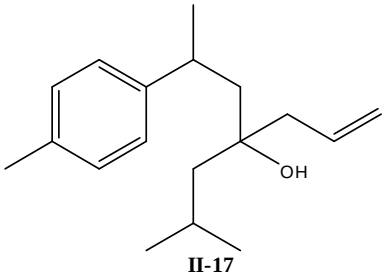


II-15'

$\delta^{13}C$	groupe	Position	δ^1H	COSY	HMBC
199,8	C	C4	-	-	C4/H-3, C4/H-5, C4/H-6,
155,0	C	C2	-	-	C2/H-8, C2/H-1, C2/H-3
143,7	C	C9			C9/H-10, C9/H-6
135,7	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-11, C12/H-15
129,2	CH	C11, C13	s, 7,12	-	C13/H-15, C13/H-14, C11/H-15
126,6	CH	C10, C14	s, 7,12	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-6, C14/H-6, C14/H-13
124,1	CH	C3	s, 6,1	H-3/H-1 H-3/H-8	C3/H-1, C3/H-8, C3/ H-5
52,6	CH_2	C5	m, 2,16	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
36,6	CH	C6	m, 2,85	H-6/H-5 H-6/H-7	C6/H-5, C6/H-7, C6/H-10,
27,5	CH_3	C8	s, 2,16	H-8/H-3	C8/H-1, C8/H-3

22,8	CH_3	C15	s, 2,38	-	C15/H-11, C15/H-13
20,7	CH_3	C7	d, 1,2, J=4Hz	H-1/H-2	C7/H-5, C7/H-6,C7/H-10
20,2	CH_3	C1	s, 1,38	H-1/H-3	C1/H-8, C1/H-3

- **Synthèse du 4-isobutyl-6-para-tolylhept-1-ène-4-ol II-17:**

 **II-17**	4-isobutyl-6-(para-tolyl)hept-1-ène-4-ol **II-17** $C_{18}H_{28}O$ PM= 260g/mol Huileux Jaune

1g (4.5 mmoles) du composé **II-15** et 10 mL du THF sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote. On purge le montage à l'azote trois fois. Puis on additionne doucement 5,5 mL d'une solution de bromure d'allylmagnésium C_3H_5MgBr dans l'éther diéthylique 1M (1,1éq, 5,5 mmole) pendant 10 min à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de NH_4Cl (10mL) est ajoutée ensuite au milieu réactionnel, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Une extraction à l'éther diéthylique (3x10mL) est faite, puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. Après élimination du solvant à l'évaporateur, le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 90%.

GC : Le temps de rétention de **II-17a** est de 13,33 min, et celui de **II-17b** de est 13.46 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C (méthode 1).

IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 3571 cm^{-1} attribuée à la fonction OH, la disparition de fonction C=O, et l'apparition d'une bande à 1640 cm^{-1} correspondant à la double liaison C=C terminale.

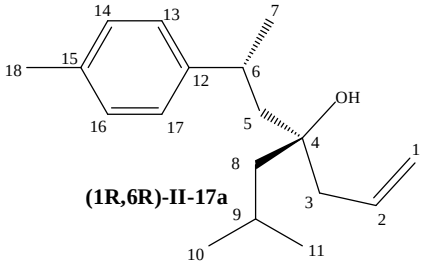
MS (DCI, NH_3) m/z = 260 (100%) $[M+H]^+$ correspondant à la formule brute $C_{18}H_{28}O$ du produit **II-17**.

Séparation des deux diastéréoisomères du composé II-17 par HPLC :

Ces deux diastéréoisomères ont été séparés en HPLC préparative en utilisant une colonne de type colonne prep Sunfire Silica 30x150mm (Waters), 98% Ether de pétrole, 2% éther éthylique comme éluant, débit 50mL/mn

L'analyse des spectres de RMN ^{1}H-2D-COSY 45 et ^{1}H ^{13}C (HMBC et HSQC) a été effectuée sur le composé **II-17a** pur. Elle a permis une attribution complète des protons et des carbones de la molécule. Les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-17a**:

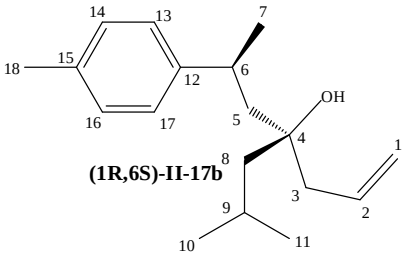


(1R,6R)-II-17a

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
144,85	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-17, C12/H-6, C12/H-7; C12/H-5
135,70	C	C15	-	-	C15/H-18, C15/H-14, C-15/H-16
134,38	CH	C2	s, 5,76	H-2/H-1 H-2/H-3	C2/H-1, C2/H-3
129,43	CH	C14,C16	s, 7,12	-	C14/H-13, C14/H-18; C16/H-17
127,09	CH	C13,C17	s, 7,16	-	C13/H-14; C13/H-6; C17/H-16
118,42	CH_2	C1	dd, 5,16, *J* = 5Hz, *J* = 11Hz	H-1/H-2	C-1/H-2, C1/H-3
75,10	C	C4	-	-	C4/H-6, C4/H-5,C4/H-8, C4/H-3
48,24	CH_2	C8	m, 1,37	H-8/H-9	C8/H9; C8/H10; C8/H11
47,47	CH_2	C5	dd, 1,80-1,85, J=5Hz, J=11Hz	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
44,82	CH_2	C3	m, 2,23	H-3/H-2	C3/H-1, C3/H-2
35,80	CH	C6	m, 2,99	H-6/H-5, H-6/H-7	C6/H-7, C6/H-5, C6/H-12, C6/H-14
25,19	CH_3	C7	d, 1,29, J=5Hz	H-7/H-6	C7/H-6; C7/H-5
24,77	CH	C9	m, 1,97	H-9/H-8, H-9/H-10, H-9/H-11	C9/H-10, C9/H-11, C9/H-8
24,70	CH_3	C11	d, 0,94, J=5Hz	H-11/H-9	C11/H-9, C11/H-8
23,83	CH_3	C11	d, 0,97, J=5Hz	H-11/H-9	C11/H-9, C18/H-8
20,99	CH_3	C18	s, 2,34	-	C18/H-14, C18/H-16

L'attribution complète des protons et des carbones du composé **II-17b** a pu être effectuée sur un composé pur à 90% grâce aux différentes expériences ^{1}H-2D-COSY 45 et 1H ^{13}C (HMBC et HSQC) les déplacements chimiques connus du composé **II-17a** (tableau 4).

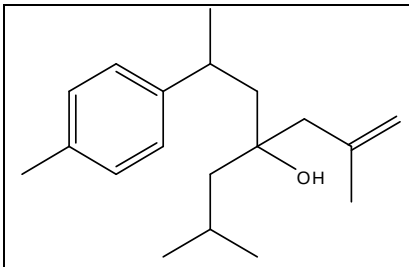
Tableau 4 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-17b**:



(1R,6S)-II-17b

^{13}C	groupe	position	^{1}H	COSY	HMBC
145,05	C	C12	-	-	C12/H-13; C12/H-17; C12/H-6; C12/H-7; C12/H-5
135,61	C	C15	-	-	C15/H-18; C15/H-14; C15/H-16
134,38	CH	C2	s,5,76	H-2/H-1 H-2/H-3	C2/H-1; C2/H-3
129,43	CH	C14,C16	s,7,12	-	C14/H-13; C14/H-18; C16/H-17
127,03	CH	C13,C17	s,7,16	-	C13/H-14; C13/H-6; C17/H-16
118,43	CH_2	C1	dd; 5,16; *J* = 5Hz; *J* = 11Hz	H-1/H-2	C1/H-2; C1/H-3
75,10	C	C4	-	-	C4/H-6, C4/H-5,C4/H-8, C4/H-3
48,31	CH_2	C8	m, 1,37	H-8/H-9	C8/H-9; C8/H-10; C8/H-11
47,68	CH_2	C5	dd, 1,80-1,85, J=5Hz, J=11Hz	H-5/H-6	C5/H-6; C5/H-7
44,82	CH_2	C3	m,2,23	H-3/H-2	C3/H-1; C3/H-2
35,43	CH	C6	m, 2,99	H-6/H-5, H-6/H-7	C6/H-7, C6/H-5,C6/H-12; C6/H-14
25,18	CH_3	C7	d, 1,29, J=5Hz	H-7/H-6	C7/H-6; C7/H-5
24,80	CH	C9	m, 1,97	H-9/H-8; H-9/H-10; H-9/H-11	C9/H-10; C9/H-11; C9/H-8
24,71	CH_3	C10	d, 0,94; J=5Hz	H-11/H-9	C11/H-9; C11/H-8
23,93	CH_3	C11	d, 0,97, J=5Hz)	H-10/H-9	C10/H-9; C10/H-8
20,99	CH_3	C18	s, 2,34	-	C18/H-14; C18/H-16

- **Synthèse du 4-isobutyl-2-méthyl-6-para-tolylhèpt-1-en-4-ol II-18.**

 **II-18**	4-isobutyl-2-méthyl-6-(para-tolyl)hèpt-1-èn-4-ol **II-18** $C_{19}H_{30}O$ PM= 274g/mol Huileux Jaune

1g (4,5 mmoles) de composé **II-15** et 10 mL du THF sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote. On purge le montage à l'azote trois fois. Puis on additionne doucement 11mL d'une solution de chlorure de 2-méthylallylmagnésium dans le THF 0,5M (1,1éq, 5.5 mmol) pendant 10 min à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de NH_4Cl (10mL) est ajoutée ensuite au milieu réactionnel, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Il est ensuite extrait trois fois avec 10mL de l'éther diéthylique, puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. Après élimination du solvant à l'évaporateur. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 80%.

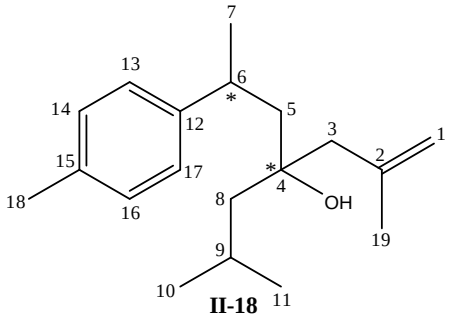
GC: Le temps de rétention des deux diasteréoisomères du produit 4 sont 12,99min et 13,10min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C (méthode 1).

IR : présence d'une bande à 3520 cm^{-1}, qui confirme la présence de la fonction -OH, et une bande à 1652cm^{-1} attribué à la double liaison C=C.

MS (DCI, NH_3) m/z= 274 (100%) $[M+NH_4]^+$ ($M-H_2O$) correspondant à la formule brute $C_{19}H_{30}O$.

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans le tableau 5.

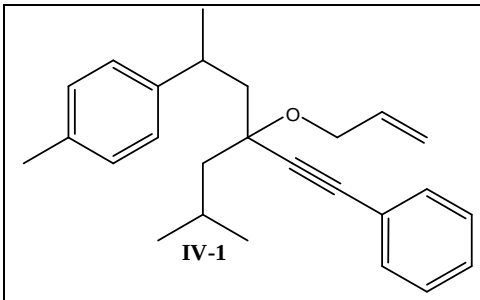
Tableau 5 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-18**:



II-18

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
145,00	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-17, C12/H-6, C12/H-7, C12/H-5
143,18	C	C2	-	-	C2/H-1, C2/H-3, C2/H-19
135,61	C	C15	-	-	C15/H-18, C15/H-14, C15/H-16
128,96	CH	C14,C16	s,7,05	-	C14/H-13, C14/H-18, C14/H-13
127,03	CH	C13,C17	s,7,08	-	C13/H-14; C13/H-6; C17/H-16
114,85	CH_2	C1	d, 4.62-4.80, *J* = 5Hz	-	C1/H-19, C1/H-3
75,58	C	C4	-	-	C4/H-6, C4/H-5,C4/H-15, C4/H-3
51,05	CH_2	C8	m, 1,38	H-8/H-9	C8/H-9, C8/H-10, C8/H-11
48,67	CH_2	C5	d, 1,78-1,80, J=5Hz, 11Hz	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
47,33	CH_2	C3	m,2,24	-	C3/H-1, C3/H-19
35,83	CH	C6	m, 2,86	H-6/H-5, H-6/H-7	C6/H-7, C6/H-5,C6/H-13
25,18	CH_3	C7	d, 1,29, J=5Hz	H-7/H-6	C7/H-6; C7/H-5
24,80	CH	C9	m, 1,95	H-9/H-8, H-9/H-11, H-9/H-10	C9/H-10, C16/H-11, C9/H-8
24,71	CH_3	C10	d, 0,94, J=5Hz	H-10/H-9	C10/H-10, C10/H-8
24,08	CH_3	C11	d, 0,97, J=5Hz)	H-11/H-9	C11/H-9, C11/H-8
20,69	CH_3	C18	s, 2,34	-	C18/H-14, C18/H-16
18.72	CH_3	C19	S, 2.10	-	C19/H-1, C19/H-3

➢ **Synthèse de 5-(para-tolyl)-3-allyloxy-3-isobutyl-1-phénylhexyne IV-1:**

 **IV-1**	5-(para-tolyl)-3-allyloxy-3-isobutyl-1-phénylhexyne **IV-1** $C_{26}H_{32}O$ PM= 260g/mol Huileux Jaune

Ce composé a été préparé en deux étapes à partir de la cétone **II-15** selon la procédure décrite dans la littérature.[2]

Etape 1: A une solution du phénylacètyléne (0,6mL, 5,5mmol, 1,2 eq) dans le THF, on ajoute goutte à goutte à -78°C une solution de n-butylithium dans l'hexane 2,5M (2mL, 1,1 eq). On laisse revenir doucement à température ambiante et on agite pendant une heure. La solution est de nouveau refroidie à -78°C et le composé **II-15** (1eq, 4,5 mmol) est additionné goutte à goutte, on laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 2h. Puis, on procède à une hydrolyse avec une solution de NH_4Cl saturée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther diéthylique. La phases organiques sont récupérées, lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est alors évaporé, l'alcool propargylique **IV-1'** correspondant est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Etape 2: A une suspension de NaH (207 mg , 9 mmol , 2 éq) préalablement lavé avec 3 x 10 mL d'hexane) dans 10 ml de THF, sont additionnés 68 mg de NaI (0,1eq). Puis, une solution d'alcool **IV-1'** (préparé dans la première étape) dans 5mL de THF est ajoutée goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C, puis le bromure d'allyle (2eq, 0,8mL) est additionné. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit. Puis, on procède à une hydrolyse avec une solution de NH_4Cl saturée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont regroupés, lavées avec une solution de NaCl saturée et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant est alors évaporé pour fournir le produit sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 70%.

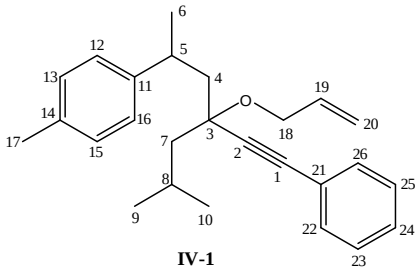
IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 2154 cm^{-1} attribuée à la triple liaison carbone-carbone et une autre bande à 1655 cm^{-1} correspondant à la double liaison C=C.

[2] A. Simonneau, Y. Harrak, L. Jeanne-Julien, G. Lemière, V. Mouriès-Mansuy, J.P. Goddard, M. Malacria, L. Fensterbank, ChemCatChem , **2013**, 5, 1096-1099.

MS (DCI, NH_3) m/z = 378 (100%) $[M+NH_4]^+$ correspondant à la formule brute $C_{26}H_{32}O$ du produit **IV-1**.

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit son regroupés dans le tableau 6.

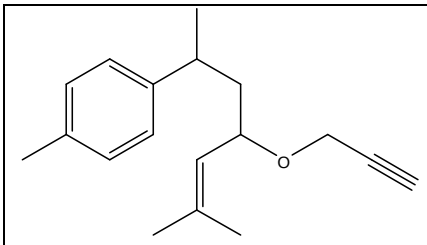
Tableau 6 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **IV-1**:



IV-1

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
144,8	C	C11	-	-	C11/H-12, C11/H-16, C11/H-6, C11/H-5
135,6	C	C14	-	-	C14/H-13, C14/H-15, C14/H-17
129,4	CH	C12,C16	s, 7,12	-	C12/H-13, C12/H-16, C12/H17
127,1	CH	C13,C15	s, 7,12	-	C13/H-12, C13/H-15, C13/H-17
134,1	CH	C19	m, 5,6	H-19/H-18 H-19/H20	C19/H-20, C19/H-18
122,7	C	C21	-	-	C21/H-22, C21/H-26
128,4	CH	C22,C26	m, 7,25	H-22/H-23 H-22/H-24	C22/H-25, C22/H-23, C22/H-26
128,3	CH	C23,C25	m, 7,18	H-23/H-22 H-23/H-24	C23/H-22, C23/H-26, C22/H24
128,4	CH	C24	m, 7,20	H-24/H23 H-24/H-22	C24/H-23, C24/H-22
117,6	CH_2	C20	dd, 5,52 J=5Hz,J=11Hz	H-20/H-19	C20/H-19, C10/H-18
89,1	C	C2	-	-	C2/H-7, C2/H-4
87,2	C	C1	-	-	C1/H22, C1/H-26
60,3	C	C4	-	-	C4/H-3, C4/H-5, C4/H-2, C4/H6
69,2	CH_2	C18	m, 4,2	H-18/H-19	C18/H-19; C8/H20
48,50	CH_2	C7	d, 2,22 J=5Hz	H-7/H-8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-10
47,72	CH_2	C4	dd, 1,70-1,78, J=5Hz,J=11Hz	H-4/H-5	C4/H-5, C4/H-6
35,30	CH	C5	m, 3,32	H-5/H-4 H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-4,C5/H-12, C5/H-16
25,02	CH_3	C6	d, 1,27, J=5Hz	H-6/H-5	C6/H-5, C6/H-4
24,60	CH	C8	m, 2,11	H-8/H-9, H-8/H-7, H-8/H-10	C8/H-9, C8/H-7, C8/H-10
24,42	CH_3	C9	d, 0,88, J=5Hz	H-9/H-8	C9/H-8, C9/H-7, C9/H-10
23,93	CH_3	C10	d, 0,89, J=5Hz)	H-10/H-8	C10/H-9, C10/H-7, C10/H-8
20,99	CH_3	C17	s, 2,33	-	C17/H-13, C17/H-15

➢ **Synthèse de 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-(prop-2-ynyloxy)hept-5-èn-2-yl)benzène IV-2:**

 **IV-2**	1-méthyl-4-(6-méthyl-4-(prop-2-ynyloxy)hept-5-èn-2-yl)benzène **IV-2**: $C_{18}H_{24}O$ PM= 256g/mol Huileux Jaune

Ce composé a été préparé en deux étapes à partir de la cétone **II-15'** selon la procédure suivante.

Etape 1: dans un ballon bicol, on introduit 1g (4,6 mmol) du produit **II-15'** et 3 équivalents de $NaBH_4$ dans 10mL de méthanol le mélange est porté à 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement, une hydrolyse est faite par 30mL d'eau et on extrait la phase aqueuse à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 10mL de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. L'alcool correspondant **IV-2'** est obtenu sous forme d'une huile jaune.

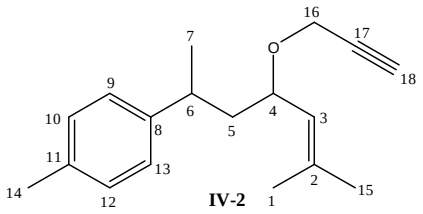
Etape 2: A une suspension de NaH (220 mg , 9,2 mmol , 2 éq.) dans 10 ml de THF, est lavée avec de l'hexane (3 x 10 mL), puis NaI (0,1eq, 69mg) est additionné. Ensuite une solution de l'alcool **IV-2'** préparé dans la première étape, dans 5mL de THF est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C, puis le bromure de propargyle (2eq, 0,82mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, puis on procède à une hydrolyse avec une solution de NH_4Cl saturée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de l'éther diéthylique, les phases organiques sont regroupées, puis lavées avec une solution de NaCl saturée et séchées sur sulfate de magnesium. Le solvant est alors évaporé pour fournir le produit sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 60%.

IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 2090 cm^{-1} attribuée à la triple liaison carbone-carbone et une autre bande à 1655 cm^{-1} correspondant à la double liaison C=C trisubstitué.

MS (DCI, NH_3) m/z = 274 (100%) $[M+NH_4]^+$ correspondant à la formule brute $C_{18}H_{24}O$ du produit **IV-2**.

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans tableau 7.

Tableau 7 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **IV-2**:

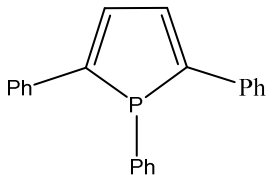


IV-2

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
71,85	CH	C4	m, 3,90	H-4/H-3	C4/H-3, C4/H-5, C4/H-6,
155,0	C	C2	-	-	C2/H-8, C2/H-1
144,7	C	C9	-	-	C9/H-10, C9/H-6
135,4	C	C12	-	-	C12/H-13, C9/H-11, C12/H-15
129,2	CH	C11,C13	s,7,12	-	C13/H-15, C13/H-14, C11/H-15
126,6	CH	C10,C14	s,7,12	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-6, C14/H-6, C14/H-13
124,1	CH	C3	d, 6,1 J=5Hz	H-3/H-4	C3/H-1, C3/H-8, C3/H-4,C3/ H-5
51,6	CH_2	C5	m, 2,16	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
42,5	CH	C6	m,2,90	H-6/H-5 H-6/H-7	C6/H-5, C6/H-7,C6/H-10,
27,5	CH_3	C8	s, 2,20	H-8/H-3	C8/H-1, C8/H-3
22,8	CH_3	C15	s, 2,38	-	C15/H-11, C15/H-13
20,7	CH_3	C7	d, 1,2, J=4Hz	H-1/H-2	C7/H-5, C7/H-6,C7/H-10
20,2	CH_3	C1	s, 1,40	H-1/H-3	C1/H-8, C1/H-3
76,4	CH	C18	s,3,32	-	C18/H-16
78,7	C	C17	-	-	C17/H-18, C17/H-16
58,2	CH_2	C16	d,4,15	-	C19/H-18

III-Synthèse des ligands phospholes:

- **Synthèse du 1,2,5-triphénylphosphole:**

	1,2,5-triphénylphosphole
	$C_{22}H_{17}P$ PM= 312g/mol Solide Jaune

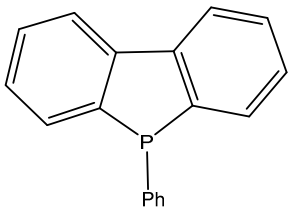
Dans un bicol de 500 mL contenant le 1,4-diphényl-1,3-butadiène (45,065g; 0,218 mol), on ajoute la dichlorophénylphosphine (50mL, 0,396 mol) sous courant d'argon. Le mélange est

chauffé dans un bain d'huile à 200°C sous agitation pendant 22h, puis 5h supplémentaire à 225°C. Après refroidissement à 60-70°C, 180 mL d'hexane dégazé sont additionnés et le mélange réactionnel est agité pendant 3h pour fournir une suspension jaune. Après filtration et séchage sous pression réduite, le solide jaune récupéré est recristallisé dans du chloroforme (25 mL). On recueille le TPP sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 54%. Ce produit présente des données RMN ^{31}P et ^{1}H conformes à celles reportées dans la littérature.[3]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 2,72.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) (δ ppm): 7,55 (d, 2H, J_{HP}=10Hz); 7,10-7,45 (m, 15H).

- **Synthèse du dibenzophosphole:**

	**Dibenzophosphole** $C_{18}H_{13}P$ PM= 260g/mol Solide Blanc

Dans un bicol de 250mL sous azote équipé d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 10 mL de diéthylamine fraichement distillé et 10mL de pentane distillé. On additionne une solution de n-butyllithium dans l'hexane 2,5M (34 mL, 54,4 mmol) goutte à goutte par l'ampoule à brome sur la solution à 0°C. Un précipite blanc se forme indiquant la formation de $LiNEt_2$. Après évaporation du solvant, l'amidure de lithium est dissout dans 100 mL de diéthylether distillé. A la solution brune obtenue, on ajoute sous azote par le biais d'un coude le bromure de tétraphénylphosphonium (8 g, 19 mmol) contenu dans un Schlenk. Le mélange réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation à température ambiante. Puis, la solution brune foncée est refroidit à 0°C et on additionne goutte à goutte à l'aide d'une seringue une solution aqueuse de HCl 3M jusqu'à pH compris entre 4 et 6. La solution est alors extraite sous azote avec du diéthyléther (3 × 50mL). Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé. On obtient un solide de couleur jaune pâle qui est recristallisé à -18°C avec 5mL du méthanol froid. Les cristaux blanc obtenus sont filtrés

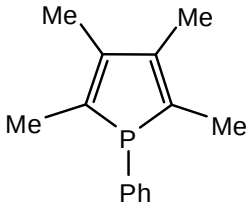
[3] I. G. M. Campbell, R. C. Cookson, M. B. Hocking, A. N. Hugues, J. Chem. Soc. 1**965**, 2184−2193.

sous azote et lavés avec du méthanol froid. Le produit est obtenu avec un rendement de 82%. Les données RMN ^{31}P et ^{1}H sont en accord avec celles de la littérature.[4]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): -10.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,45 (t, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,44-8,25 (m, 4H)

- **Synthèse du 2,3,4,5-tetraméthylphosphole:**

	**2,3,4,5-tetraméthylphosphole:** $C_{14}H_{17}P$ PM= 216g/mol Huile Incolore

Dans un bicol de 250 mL sous argon équipé d'une ampoule à brome, on introduit le complexe de zirconium $ZrCp_2Cl_2$ (14,14g, 48,4 mmol) et 100 mL de THF. Après dissolution complète, on ajoute rapidement le 2-butyne (5g, 7,23ml, 92,4 mmol) à la solution refroidie à 0°C. Le mélange est alors refroidit à -78°C et une solution de n-butyllithium 2,5M dans l'hexane (36,5 mL, 91,2 mmol) est additionné goutte à goutte par l'ampoule à brome. On laisse sous agitation 10 minutes à -78°C puis à température ambiante pendant 2h30 min. Le mélange de couleur rouge est de nouveau refroidi à -78°C et 17,5 mL (129 mmol) de dichlorophénylphosphine sont ajoutés lentement à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel se décolore progressivement. Il est laissé toute la nuit sous agitation sous azote à température ambiante. Après évaporation des solvants, on obtient un solide jaune pâle qui est extrait trois fois avec 60 mL de pentane distillé. Le filtrat est filtré sous argon sur un fritté contenant environ 3 cm de la silice (préalablement séché à l'étuve) puis évaporé sous pression réduite. On récupère le produit sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 58%. Les données RMN ^{31}P et ^{1}H sont en accord avec celles de la littérature.[5]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): -15,6.

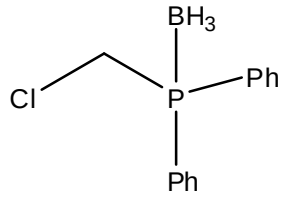
RMN^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,89 (d, 6H, J=10,6Hz); 1,93 (s, 6H); 7,24 (m; 5H).

[4] S. Affandi, R. L. Green, B. T. Hsieh, M. S. Holt, J. H. Nelson, E. C. Alyea, Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem. **1987**, 17, 307−318.

[5] P. J. Fagan, W. A. Nugent, Org. Synth. **1992**, 70, 272-273.

Le diméthylphosphole (DMP) et le pentaphénylphosphole (PPP) étaient disponibles au laboratoire. Ils avaient été préparés respectivement selon les procédures décrites dans littérature.[6,7]

- **Synthèse de la chlorométhyldiphénylphosphine borane:**

	**Chlorométhyldiphénylphosphine borane** $C_{13}H_{15}BClP$ PM= 248g/mol Huile Blanc

Une solution de KOH (53,5mmol, 3g, 5 eq) dans 2,5mL d'eau est introduite dans un schlenk sous azote, puis une solution de n-Bu_4NCl (1,8mmol, 500mg, 0,17 eq) est additionnée dans 30mL de dichlorométhane et 5mL de toluène. La diphénylphosphine (10,7 mmol, 2g, 1 eq) dissoute dans 5mL du dichlorométhane est additionnée sous atmosphère d'azote et sous forte agitation pendant 2h. Le mélange réactionnel est agité pendant 14h à température ambiante. Ensuite 20mL d'eau distillée sont ajoutées et la phase organique extraite est transférée dans un autre schlenk. Une solution de $BH_3.Me_2S$ (16mmol, 8mL, 1,5 eq) dans le THF 2M est rajoutée au mélange réactionnel qui est agité pendant 1h à température ambiante. Le solvant est éliminé sous pression réduite, le résidu obtenu est dilué dans 5mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 5mL de l'eau. La phase organique est extraite, ensuite séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice avec EtOAc/hexane (10/90) comme éluant. Le produit est obtenu avec un rendement de 80% sous forme d'une huile blanche.

RMN $^{31}P\ \{^1H\}$ δ (ppm): 24,6 (d, J_{BP}=60Hz).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,40-7,70(m, 10H); 4,09 (d, 2H, J=7Hz); 0,7 (br s, 3H).

[6] a) A. Breque, F. Mathey, P. Savignac, Synthesis **1981**, 983−985.

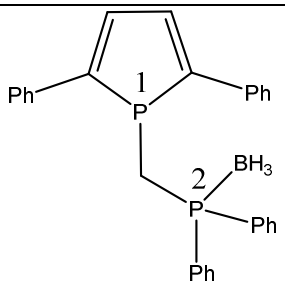
[7] I.G. M. Campbell, R. C. Cookson, M. B. Hocking, A. Hugues, N. J. Chem. Soc. **1965**, 2184−2193.

Procédure générale pour la synthèse des ligands phospholyl(diphénylphosphinoborane)méthane:

Dans un schlenk sous argon contenant le ligand phosphole (4,8 mmol) dans 40 mL de THF, on ajoute du lithium métallique en excès (10 eq). Le mélange réactionnel est fortement agité pendant 1h à 0°C puis 3h à température ambiante. La solution rouge noir obtenue est canulée dans un autre schlenk refroidi à -20°C, puis $AlCl_3$ anhydre (0,33 eq) est additionné et le mélange réactionnel est agité pendant 30min à température ambiante. La solution est de nouveau refroidie à -78°C, et la chlorométhyldiphénylphosphine borane (2,4 mmol) en solution dans 10mL de THF est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 48h, puis concentré par évaporation sous vide jusqu'à 5mL. Après addition de 20mL d'eau dégazée, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 30 mL du dichlorométhane et les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate du magnésium, et évaporées à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange CH_2Cl_2/Hexane: 50/50 comme éluant.

Dans le cas du phosphole TPP, l'utilisation d'une quantité catalytique du $[Pd(OAc)_2(dppf)]$ est nécessaire pour observer la réaction entre l'anion phospholyle et la (chlorométhyl)diphénylphosphine-borane.

- **2,5-diphénylphospholyl(diphénylphosphino-borane)méthane:**

	2,5-diphénylphospholyl(diphénylphosphino-borane)méthane $C_{29}H_{27}BP_2$ PM= 448g/mol Solide jaune

Rendement 51%.

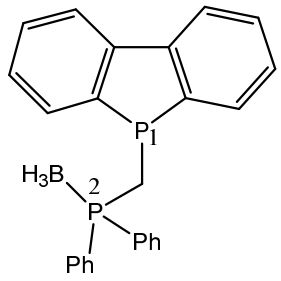
Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature[8]

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 16,79 (brs, P2); -19,33 (d, P1).

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,49 (m, 4H); 7,6 (tt, 6H, J=1,5Hz, J=6,3Hz); 7,18-7,28 (m, 10H); 7,11 (dd, 1H, J=9,9Hz); 2,68 (dd,2H, J_{H-P1}=3Hz, J_{H-P2}=11,1Hz); 1,17(br s, 3H, BH_3).

[8] D. H. Nguyen, J. Bayardon, C. Salomon-Bertrand, S. Jugé, P. Kalck, J. C. Daran, M. Urrutigoity, M. Gouygou, Organometallics, **2012**, 31, 857−869.

- **Dibenzophospholyl(diphénylphosphino-borane)méthane:**

	DibenzoPhospholyl(diphénylphosphino-borane)méthane: $C_{25}H_{23}BP_2$ PM= 396g/mol Solide blanc

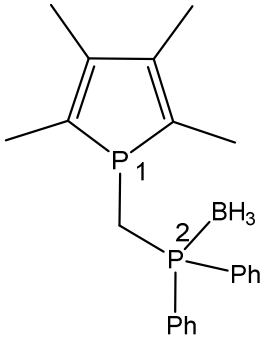
Rendement 67%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.8

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 15,58 (brs, P2); -29,70 (d, P1).

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,88 (dd, 2H, J=7,5Hz); 7,75 (m, 4H,); 7,40-7,58 (m, J=10H); 7,25 (t, 1H, J=7,2Hz); 7,24 (t, 1H, J=7,2Hz); 2,63 (dd,2H, J_{H-P1}=2,1Hz, J_{H-P2}=10,8Hz); 1,34(br s, 3H, BH_3).

- **2,3,4,5-tétraméthyl(phospholyldiphénylphosphino-borane)méthane:**

	2,3,4,5-tetraméthyl(phospholyldiphénylphosphino-borane)méthane $C_{21}H_{27}BP_2$ PM= 352g/mol Solide blanc

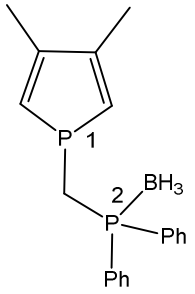
Rendement 60%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.[8]

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 16,10 (brs, P2); -8,25 (d, P1).

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,75 (m, 4H); 7,49 (m, 4H); 1,85 (d, 6H, J=2,1Hz); 1,79 (d, 6H,J 10,2Hz); 2,53 (dd,2H, J_{H-P1}=2,4Hz, J_{H-P2}=10,2Hz); 1,13(br s, 3H, BH_3).

- **3,4-diméthyl(phospholyldiphénylphosphino-borane)méthane:**

	3,4-diméthyl(phospholyldiphénylphosphino-borane)méthane $C_{19}H_{23}BP_2$ PM= 324g/mol Solide blanc

Rendement 29%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.[8]

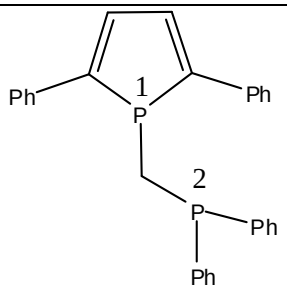
RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 15,82 (br s, P2); -23,51 (d, P1).

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,73 (m, 4H); 7,51 (m, 2H); 7,46 (td,4H, J=7,6Hz, J=2,0Hz); 6,16(d, 2H, J=39,2Hz); 2,53 (dd,2H, J_{H-P2}=10,4Hz); 2,00 (d, 6H, J=2,8Hz); 1,12(br s, 3H, BH_3).

Procédure générale pour la synthèse des ligands phospholyl(diphénylphosphin)méthane:

1 équivalent de phospholyl(diphenylphosphino-borane) méthane (1 mmol) et 5 équiv du DABCO sont introduites dans un Schlenk. On rajoute 5mL de toluène, puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C sous une atmosphère d'azote pendant 14 h. La solution résultante est filtrée sur une colonne d'alumine neutre en utilisant AcOEt / toluène (1/9) comme éluant. Le produit est obtenu après évaporation du solvant.

- **2,5-diphénylphospholyl(diphénylphosphino)méthane:**

	2,5-diphénylphospholyl(diphénylphosphino)méthane $C_{29}H_{24}P_2$ PM= 434g/mol Solide jaune

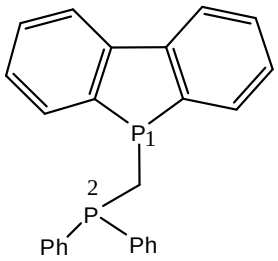
Rendement 87%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature[8]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): -22,03 (br s, P2); -8,17 (dt, P1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,46 (m, 4H); 7,34 (t, 4H, J=5,4H); 7,28-7,22 (m, 4H); 7,17 (m, 10H); 2,62 (brd,2H, J_{H-P}=1,5Hz).

- **Dibenzophospholyl(diphénylphosphino)méthane:**

	DibenzoPhospholyl(diphénylphosphino)méthane: $C_{25}H_{20}P_2$ PM= 382g/mol Solide Blanc

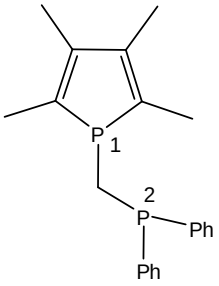
Rendement 84%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.[8]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): -22,45 (d, P2); -21,2 (d, P1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,92 (d, 2H, J=8Hz); 7,66 (dd, 2H,J_{HH}=7,4Hz, J_{HP}=3,6Hz); 7,40-7,50 (m,6H); 7,25-7,38 (m, 8H); 2,54 (t,2H, J_{H-P}=1,2Hz).

- **2,3,4,5-tetraméthyl(phospholyldiphénylphosphino)méthane:**

	2,3,4,5- tetraméthyl(phospholyldiphénylphosphino)méthane $C_{21}H_{24}P_2$ PM= 338g/mol Huile incolore

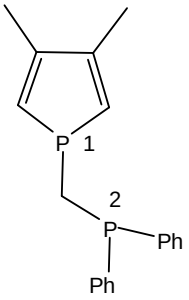
Rendement 92%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.[8]

RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): -22,32 (2, P2); 1,97 (d, P1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,32-7,41 (m, 10H); 2,52 (dd, 2H); 1,89 (d, 6H, J=7,8Hz); 1,87 (d, 6H,J 10,2Hz).

- **3,4-diméthyl(phospholyldiphénylphosphino)méthane:**

	3,4-diméthyl(phospholyldiphénylphosphino)méthane $C_{19}H_{20}P_2$ PM= 310g/mol Solide blanc

Rendement 29%.

Les analyses RMN sont identiques à celle décrites dans la littérature.[8]

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 15,82 (d, P2); -23,51 (d, P1).

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,73 (m, 4H); 7,51 (m, 2H); 7,46 (td,4H, J=7,6Hz, J=2,0Hz); 6,16(d, 2H, J=39,2Hz); 2,53 (dd,2H, J_{H-P2}=10,4Hz); 2,00 (d, 6H, J=2,8Hz).

IV-Synthèse des complexes

Tous les complexes $[PdCl_2L_2]$ ont été synthétisés, par utilisation du dichlorobis(benzonitrile)palladium(II) et d'un ligand phosphoré (monophosphine ou diphosphine) suivant le protocole décrit ci-dessous:

$$PdCl_2(PhCN)_2 + 2L \xrightarrow{\text{Solvant}} PdCl_2L_2 + 2PhCN$$

A 1 mmol de $[PdCl_2(PhCN)_2]$ dissoute dans 10mL de toluène, est ajoutée 1 mmol de diphosphine ou (2mmol de monophosphine) à température ambiante. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 2h, le complexe formé précipite. Le solvant est alors prélevé à la canule et le solide est lavé au toluène puis séché sous vide.

Tous les complexes ont été identifiés par RMN ^{31}P et leur pureté a été contrôlée par RMN ^1H.

Dans le tableau ci-dessous sont regroupés les rendements obtenus et les déplacements chimiques ^{31}P des complexes déjà décrits dans la littérature.

Tableau 7: RMN ^{31}P et rendement des complexes $[PdCl_2L_2]$

Complexes	Rendement (%)	RMN $\{^1H\}$ ($CDCl_3$) $\delta^{31}P$ (ppm)
$[PdCl_2(PPh_3)_2]$	92	23,88
$[PdCl_2(PCy_3)_2]$	80	25,08
$[PdCl_2(Johnphos)_2]$	56	26,21
$[PdCl_2(PMes_3)_2]$	90	27,71
$[PdCl_2(P(FPh_3)_2]$	85	20,92
$[PdCl_2(PPh_2Me)_2]$	85	30,29
$[PdCl_2(Pn\text{-}but_3)_2]$	79	9,86
$[PdCl_2(dppf)]$	85	33,90
$[PdCl_2(dppp)]$	80	11,16
$[PdCl_2(dppe)]$	82	10.90
$[PdCl_2(dppb)]$	84	32,24
$[PdCl_2(Xantphos)]$	90	20,06
$[PdCl_2(dcpb)]$	90	23,32
$[PdCl_2(R\text{-DIOP})]$	85	16,19
$[PdCl_2(R\text{-BINAP})]$	80	28,57

Les complexes $[PdCl_2(TMP)_2]$, $[PdCl_2(TPP)_2]$, $[PdCl_2(DBP)_2]$ ont été préparés selon procédure décrite ci-dessous.

A 1 mmol de $[PdCl_2(PhCN)_2]$ dissoute dans 10mL de dichlorométhane, sont ajoutées 2mmol du ligand phosphole à température ambiante. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 2h, puis concentration de la solution jusqu'à 2mL le complexe précipite par addition de 5mL du pentane, le solvant est prélevé à l'aide d'une canule et le solide obtenu est lavé 3 fois avec du pentane et ensuite séché sous pression réduite.

Ces nouveaux complexes ont été complètement caractérisés par RMN, ^1H, ^{13}C, ^{31}P, et RX.

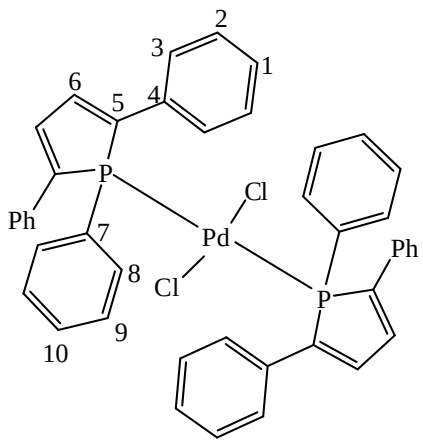
- ***trans*-dichlorobis(1,2,5-diphénylphosphole)palladium(II)**

trans-dichlorobis(1,2,5-diphénylphosphole)palladium(II)
$PdCl_2C_{44}H_{34}P_2$
PM=800,4g/mol
Solide jaune

Le complexe $[PdCl_2(TPP)_2]$ est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'un seul isomère trans.

Des monocristaux du complexe $[Pd(TPP)_2Cl_2]$ ont été obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution d'éther diéthylique. La structure de ce complexe a été déterminée par diffraction des rayons X.

trans-$[PdCl_2(TPP)_2]$:



RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 26,14.
RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,99 (d, 4H,5Hz); 7,68 (m, 2H); ; 7,30-7,42 (m, 4H,); 7,20 (t, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm): 127,65 (C3); 128,29(C2); 128,51 (C1);128,93 (C9); 130,96 (C10); 133,35 (C6); 133,74 (C8); 135,22 (C7); 143,54 (C5).

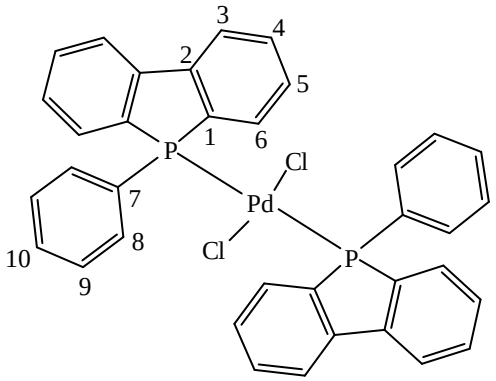
- **dichlorobis(dibenzophosphole)palladium(II) $PdCl_2C_{36}H_{26}P_2$**

dichlorobis(dibenzophosphole)palladium(II)
$PdCl_2C_{36}H_{26}P_2$
PM=696,4g/mol
Solide jaune

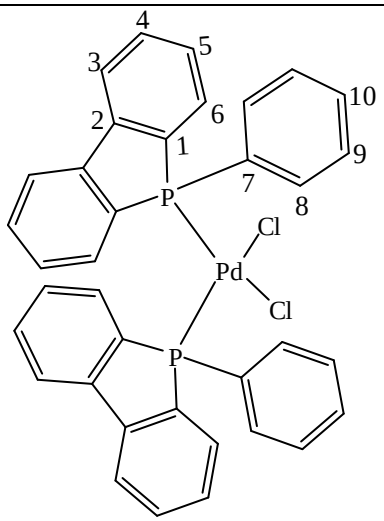
Le complexe $[PdCl_2(DBP)_2]$ est obtenu avec un rendement de 92% sous forme d'un mélange des deux isomères cis/trans dans un rapport 20/80. Ces deux isomères n'ont pas pu être

séparés. Mais les caractéristiques RMN ont pu être extraite pour chaque composé à partir des spectres ^{31}P et ^{13}C.

a)*trans*-[$PdCl_2(DBP)_2$]:

	RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 11,90.
	RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,45 (t, 1H,C10-H,5Hz); 7,78 (m, 1H, C8-H); 7,38 (m, 1H, C9-H); 7,44-8,25 (m, 4H, H aromatique).
	RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm): 142,85 (C1); 132,93 (C2); 121,82 (C6); 121,66 (C3); 128,15 (C4); 131,62 (C5); 131,96 (C7); 133,13 (C8); 128,68 (C9); 131,06 (C10).

b)*cis*-[$PdCl_2(DBP)_2$]:

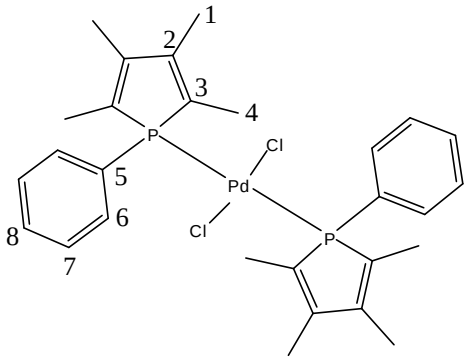
	RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 22,10.
	RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 7,31 (t, 1H,C10-H,5Hz); 7,38 (m, 1H, C8-H); 7,22 (m, 1H, C9-H); 7,23-7,66 (m, 4H, H aromatique).
	RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm): 142,48 (C1); 132,71 (C2); 121,82 (C6); 131,38 (C3); 129,26 (C4); 131,96 (C5); 132,71(C7); 131,18 (C8); 128,15 (C9); 130,28 (C10).

- **dichlorobis(tétraméthylphosphole)palladium(II)**

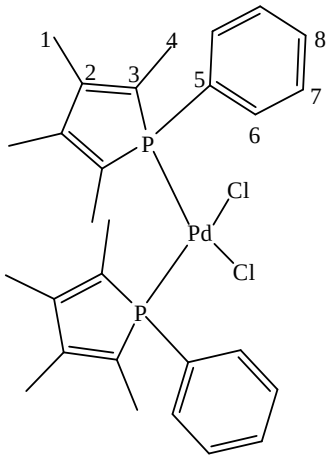
trans-dichlorobis(tétraméthylphosphole)palladium(II)
$PdCl_2C_{28}H_{34}P_2$
PM=608,4g/mol
Solide jaune

Le complexe $[PdCl_2(TMP)_2]$ est obtenu avec un rendement de 95% sous forme d'un mélange des deux isomères cis/trans dans un rapport 20/80. Les deux isomères du complexe $[Pd(TMP)_2Cl_2]$ ont pu être partiellement séparés par cristallisation. Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution de dichlorométhane, c'est l'isomère minoritaire (20%) qui a cristallisé et sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X.

a)*trans*-$[PdCl_2(TMP)_2]$:

	RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 42,16.
	RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 2,94 (s, 6H,C1-H); 1,96 (d, 6H, C4-H, 10Hz); 7,37-7,36 (m, 5H, H aromatique).
	RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm): 13,87 (C1); 12,52 (C4); 128,30 (C2); 147,77 (C3); 131,32 (C5); 128,29 (C6); 130,28 (C7); 130,28 (C8)

b)*cis*-$[PdCl_2(TMP)_2]$:

	RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) :δ (ppm): 37,31.
	RMN ^1H ($CDCl_3$): δ (ppm): 2,02 (s, 6H,C1-H); 2,10 (d, 6H, C4-H, 10Hz); 7,43-7,66 (m, 5H, H aromatique).
	RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm): 13,68 (C1); 12,96 (C4); 130,01 (C2); 146,86 (C3); 128,46 (C5); 133,31 (C6); 128,46 (C7); 130,52 (C8).

Les complexes [AuCl(TMP)], $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ et $[PtCl_2(TMP)_2]$ ont été préparés au laboratoire par Kevin Fourmy.[9] Et le complexe $[AuClPPh_3]$ est commercial.

[9] K. Fourmy, Thèse de l'Université Paul Sabatier, **2013**.

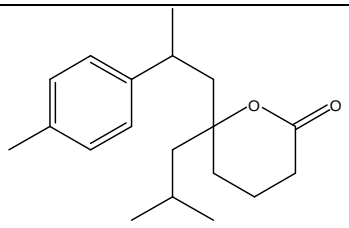
V-Réactions catalytiques:

Procédure générale pour la réaction de cyclocarbonylation catalysée par des les systèmes $[PdCl_2L_2]/SnCl_2$:

Le complexe $[PdCl_2L_2]$ (0,02 mmol) et le chlorure d'étain (0,05 mmol) sont introduits dans un tube de Schlenk de 30ml. Ce dernier est ensuite purgé lentement trois fois de façon à chasser l'air. Le substrat (1 mmol) et le solvant (10 mL) sont additionnés puis le mélange est transvasé dans l'autoclave et ce dernier est purgé trois fois avec du monoxyde de carbone. La pression en monoxyde de carbone est alors ajustée à 5 bars et le chauffage et l'agitation sont mis en route. Quand la température atteint 80°C, la pression de gaz est ajustée à la pression de travail. Après 16h, l'agitation et le chauffage sont arrêtés, l'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est alors récupéré, filtré sur célite afin d'éliminer le catalyseur. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse puis purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de pentane/acétate d'éthyle (90/10).

La lactone **II-20** a été obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **II-20a** et **II-20b** qui ont pu être séparés par cristallisation dans l'hexane à -20°C. Après filtration à froid, des moncristaux blancs de **II-20a** ont été recueillis alors que **II-20b** reste en solution.

- **6-isobutyl-6-(2-p-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one**

 **II-20a**	6-isobutyl-6-(2-para-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one **II-20a** $C_{19}H_{28}O_2$ PM=288g/mol Solide blanc

IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-20a** met en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

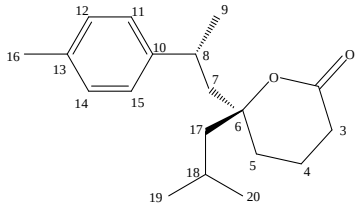
MS (DCI, NH_3): Le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z= 306 (100% $[M+NH_4]^+$) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH_4) m/z : $[M+H]^+$calculé pour $[C_{19}H_{28}O_2 + H]^+$ 289.2168 trouvé 289.2158.

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit son regroupés dans le tableau 8.

L'attribution des déplacements chimiques des différents protons et carbones a été réalisée par l'analyse des spectres RMN 1D et 2D.

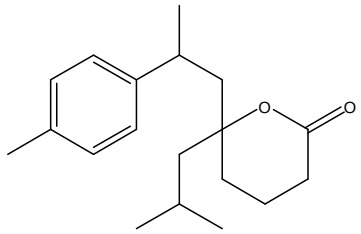
Tableau 7 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-20a**:



(6S,8R)-II-20a

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
171,12	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-5
144,46	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8,C10/H-9 C10/H
135,72	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-14
129,31	CH	C12,C14	s,7,11		C12/H-19, C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
126,80	CH	C11,C15	s,7,11		C11/H-10, C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
87,26	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H-12, C6/H7, C6/H-5, C6/H-4
47,11	CH_2	C17	d,1,65	H-17/H-18	C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20, C17/H
46,96	CH_2	C7	d,2,06 J=5,19Hz	H-7/H-8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
35,65	CH	C8	m, 2,85	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H-7, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-9
30,96	CH_2	C5	dt,1,55-1,45	H-5/H-4 H-5/H-3	C5/H-4, C5/H-3, C5/H-17, C5/Ha-7, C5/Hb-7
29,85	CH	C18	m, 1,80	H-18/H-19 H-18/H-20	C18/H-17, C18/H-19,C18/H-20
29,28	CH_2	C3	m, 2,41	H-3/H-4 H-3/H-5	C3/H-4, C3/Ha-5, C3/Hb-5
25,11	CH_3	C9	d, 1,35, J=5Hz	H-9/H-8 H-9/H-20	C9/H-8, C9/H-7
24,60	CH_3	C20	d, 0,96, J=5Hz	H-20/H-18	C20/H-18, C20/H-19, C20/H-17
23,90	CH_3	C19	d, 0,98 J=5Hz	H-19/H-18	C19/H-20, C19/H-8, C19/H-17
21,01	CH_3	C16	s, 2,34 J=5Hz	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12, C16/H-14
16,34	CH_2	C4	m, 1,67	H-4/H-3 H-4/Ha-5 H-4/Hb-5	C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-3

➢ **6-isobutyl-6-(2-para-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one**

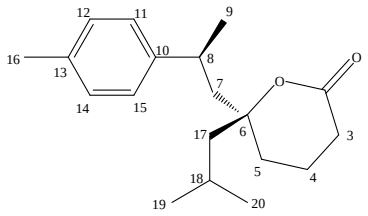
 **II-20b**	6-isobutyl-6-(2-para-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one **II-20b** $C_{19}H_{28}O_2$ PM=288g/mol Huile Jaune

IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-20b** mis en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH_3) Le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z= 306 (100% $[M+NH_4]^+$) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH_4) m/z : $[M+H]^+$calculé pour $[C_{19}H_{28}O_2 + H]^+$ 289.2168 trouvé 289.2158.

Tableau 8 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^1H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-20b**:



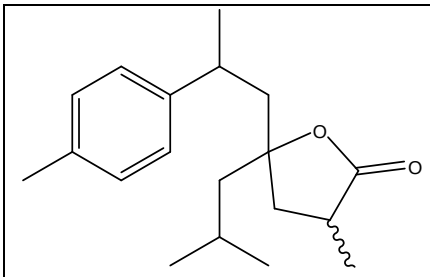
(6S,8S)-II-20b

^{13}C	groupe	Position	^1H	COSY	HMBC
171,35	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-5
144,83	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8,C10/H-9 C10/H
135,61	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-14
129,26	CH	C12,C14	s,7,11		C12/H-19, C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
129,87	CH	C11,C15	s,7,11		C11/H-10, C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
87,01	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H-12, C6/H7, C6/H-5, C6/H-4
47,60	CH_2	C17	d,1,65		C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20, C17/H
46,90	CH_2	C7	d,2,06 J=5,19Hz	H7/H8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
35,20	CH	C8	m, 2.85	H8/H7 H8/H9	C8/Ha, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-9
30,91	CH_2	C5	dt,1,55-1,45	H5/H4 H5/H3	C5/H4, C5/H3, C5/H17, C5/Ha7, C5/Hb7
29,70	CH	C18	m, 1,80	H18/H19	C18/H17, C18/H19,C18/H20

				H18/H20	
29,32	CH_2	C3	m, 2,41	H3/H4 H3/H5	C3/H4, C3/Ha5, C3/Hb5
25,25	CH	C9	d, 1,35, J=5Hz	H9/H8 H9/H20	C9/H8, C9/H7
25,09	CH_3	C20	d, 0,96, J=5Hz	H20/H18	C20/H18, C20/H19, C20/H17
24,43	CH_3	C19	d, 0,98 J=5Hz	H19/H18	C19/H20, C19/H8, C19/H17
20,99	CH_3	C16	s, 2,34 J=5Hz	H16/H12 H16/H14	C16/H12, C16/H14
16,48	CH_3	C4	m, 1,67	H4/H3 H4/Ha5 H4/Hb5	C4/Ha5, C4/Hb5, C4/H3

Les lactones **II-19** sont obtenues sous forme de quatre diastéréoisomères, **II-19a**, **II-19a'**, **II-19b**, **II-19b'** qui ont pu être partiellement séparées par cristallisation dans l'hexane à température ambiante. Ce sont les lactones majoritaires **II-19a**, **II-19a'**qui cristallisent. Des monocristaux ont été obtenus, ils ont pu être analysés par diffraction des rayons X. Les lactones **II-19b** et **II-19b'** sont isolées sous forme d'huile.

- **5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-para-tolylpropyl)dihydrofuran-2(3H)-one**



II-19a/II-19a'

5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-para-tolylpropyl)dihydrofuran-2(3H)-one **II-19a/II-19a'**

$C_{19}H_{28}O_2$

PM=288g/mol

Solide blanc

IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-19a/II-19a'** a mis en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH_3): La formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à *m/z*: (%) = 306 (100%) $[M + NH_4]^+$

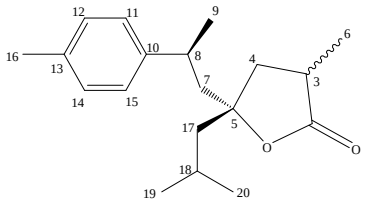
HRMS (DCI-CH_4) m/z : $[M+H]^+$calculé pour $[C_{19}H_{28}O_2 + H]^+$ 289.2168 trouvé 289.2171.

Des analyses RMN ont été réalisées à la fois sur la partie cristallisée contenant les diastéréoisomères **II-19a**, **II-19a'** et sur la partie non cristallisée des diastéréoisomères **II-19b**,

II-19b'. L'analyse des spectre RMN 1D et 2D permet une assignation complète des protons et des carbones des différents diastéréoisomères (tableaux 12 ci-dessous) .

L'analyse combinée des spectres RMN ^{1}H, ^{13}C, COSY et HMBC a permis d'attribuer la plupart des déplacements chimiques protons et carbones pour chaque diastéréoisomère

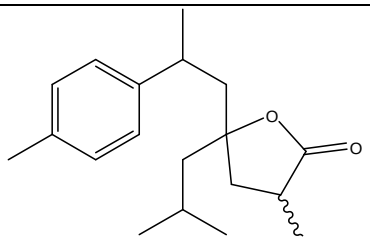
Tableau 9 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-19a/II-19a'**:



(5R,8S)-II-19aa'

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
179,34 179,19	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-4,C2/H-6
143,80 143,81	C	C10	-	-	C10/H-14,C10/H-15,C10/H-9, C10/H-8,C10/H-7
135,87 135,87	C	C13	-	-	C13/H-16,C13/H-14,C13/H-12
129,38 129,24	CH	C12,C14	s,7,09		C12/H-11,C14/H-15, C12/H-16,C14/H-16
126,80 126,59	CH	C11,C15	s,7,10		C11/H-12,C15/H-14,C11/H-8, C15/H-8
86,98 86,90	C	C5	-	-	C5/H-17,C5/H-4,C5/H-7
47,59 47,28	CH_2	C17	d,1,44 J=5Hz	H-17/H-8	C17/H-18,C17/H-20,C6/H-7,C6/H-4
45,91 45,49	CH_2	C7	d,1,55 J=5Hz	H-7/H-8 H-7/H-9	C7/H-9,C7/H-4,C7/H-17, C7/H-8
42,13 41,06	CH_2	C4	dd, 1,95- 2,01 J=6.5Hz	H-4/H-3	C4/H-17,C4/H-7,C4/H-6
35,95 35,75	CH	C8	m, 2,96	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H-7,C8/H-11,C8/H-9,C8/H-15
34,96 34,96	CH	C3	m, 2,73	H-3/H-4 H-3/H-6	C3/H-4,C3/H-6
29,70 29,66	CH	C18	m, 2,25	H-18/H-17 H-18/H-20 H-18/H-19	C18/H-17,C18/H-20,C18/H-19
24,70 24,66	CH_3	C9	d, 1,29, J=5Hz	H-9/H-8 H9/H7	C9/H-7,C9/H-8
24,24 24,24	CH_3	C20	d, 0,92 J=5Hz	H-20/H-19 H-20/H-18	C20/H-18,C20/H-19,C20/H-17
24,12 24,05	CH_3	C19	d, 0,93 J=5Hz	H-19/H-20 H-19/H-18	C19/H-17,C19/H-20,C19/H-17
21,01 20,99	CH_3	C16	s, 2,35	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12,C16/H-14
15,78 15,57	CH_3	C6	d, 1,15	H-6/H-3 H-6/H-4	C6/H-4,C6/H-3

- **5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-p-tolylpropyl)dihydrofuran-2(3H)-one**

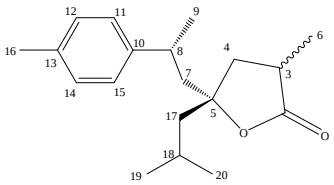
 **II-19b/II-19b'**	5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-p-tolylpropyl)dihydrofuran-2(3H)-one **II-19b**/**II-19b'** $C_{19}H_{28}O_2$ PM=288g/mol Huile jaune

IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-19b**/**II-19b'** met en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH_3): La formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à *m/z*: (%) = 306 (100%) $[M + NH_4]^+$

HRMS (DCI-CH_4) m/z : $[M+H]^+$calculé pour $[C_{19}H_{28}O_2 + H]^+$ 289.2168 trouvé 289.2171.

Tableau 10 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-19b/II-19b'**:



(5R,8R)-II-19bb'

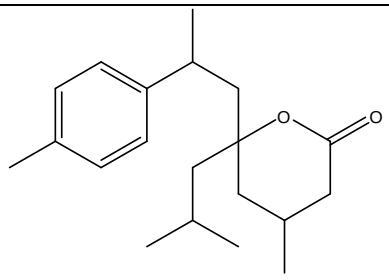
^{13}C	groupe	position	^{1}H	COSY	HMBC
179,46 179,26	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4,C2/H-6
144,49 144,28	C	C10	-	-	C10/H-14,C10/H-15,C10/H-9, C10/H-8,C10/H-7
135,87 135,78	C	C13	-	-	C13/H-16,C13/H-14,C13/H-12
129,36 129,24	CH	C12,C14	s,7,09		C12/H-11,C14/H-15, C12/H-16,C14/H-16
126,89 126,59	CH	C11,C15	s,7,10		C11/H-12,C15/H-14,C11/H-8,C15/H-8
86,89 86,56	C	C5	-	-	C5/H-17,C5/H-4,C5/H-7
47,84 47,59	CH_2	C17	d,1,44 J=5Hz	H-17/H-18	C17/H-18,C17/H-20,C6/H-7,C6/H-4
46,05 45,96	CH_2	C7	d,1,55 J=5Hz	H-7/H-8 H-7/H-9	C7/H-9,C7/H-4,C7/H-17, C7/H-8
40,23 40,10	CH_2	C4	dd, 1,95-2,01 J=6.5Hz	H-4/H-3	C4/H-17,C4/H-7,C4/H-6
35,48	CH	C8	m, 2,96	H-8/H-7	C8/H-7,C8/H-11,C8/H-9,C8/H-15

35,28				H-8/H-9	
34,96 34,59	CH	C3	m, 2,73	H-3/H-4 H-3/H-6	C3/H-4,C3/H-6
29,70 29,70	CH	C18	m, 2,25	H-18/H-17 H-18/H-20 H-18/H-19	C18/H-17,C18/H-20,C18/H-19
25,23 24,80	CH_3	C9	d, 1,29, J=5Hz	H-9/H-8 H-9/H-7	C9/H-7,C9/H-8
24,66 24,54	CH_3	C20	d, 0,92 J=5Hz	H-20/H-19 H-20/H-18	C20/H-18,C20/H-19,C20/H-17
24,12 24,05	CH_3	C19	d, 0,93 J=5Hz	H-19/H-20 H-19/H-18	C19/H-17,C19/H-20,C19/H-17
21,01 20,97	CH_3	C16	s, 2,35	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12,C16/H-14
15,57 15,37	CH_3	C6	d, 1,15	H-6/H-3 H-6/H-4	C6/H-4,C6/H-3

Procédure générale pour la réaction de cyclocarbonylation catalysée par le système $[Pd(OAc)_2]$/L/APTS:

Dans un schlenk sous azote, on ajoute $[Pd(OAc)_2]$ (4,5mg, 0,02mmol), l'APTS (8,60mg, 0,05mmol), le ligand (0,04mmol) monophosphine ou diphosphine (0,02mmol), le substrat (1mmol) puis le solvant (10mL). Le mélange est transvasé dans l'autoclave, ce dernier est purgé trois fois avec du CO/H_2 (5/1). La pression en CO/H_2 est alors ajustée à 5 bars et le chauffage et l'agitation sont mis en route. Quand la température atteinte 80°C, la pression de gaz est ajustée à 40 bars. Après 16h, l'agitation et le chauffage sont arrêtés, l'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est alors récupéré et filtré sur célite afin d'éliminer le catalyseur. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse puis purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de pentane/acétate d'éthyle (90/10).

- **6-isobutyl-4-méthyl-6-(2-p-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one**

	6-isobutyl-4-méthyl-6-(2-p-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one **II-21** $C_{20}H_{30}O_2$ PM=302g/mol Huile jaune

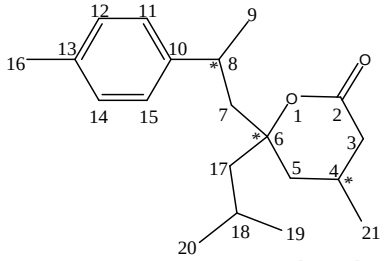
La lactone **II-21** a été obtenue sous forme de 4 diastéréoisomères qui n'ont pas pu être séparés.

IR : Une bande à 1775 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction carbonyle.

MS (DCI, NH_3) Le spectre de masse montre un pic moléculaire à m/z= 320 (100%) $[M+NH_4]^+$ qui confirme le formule brute $C_{20}H_{30}O_2$ du composé **II-21**.

RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit son regroupés dans tableau 11.

Tableau 11 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C, ^{1}H, COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-21**:



II-21a,II-21a',II-21b,II-21b'

^{13}C	groupe	Position	^{1}H	COSY	HMBC
175,30	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4
144,70	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8,C10/H-9 C10/H-7
135,63	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-11
129,31	CH	C12,C14	s,7,15		C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
126,80	CH	C11,C15	s,7,15		C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
86,53	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H-7, C6/H-5, C6/H-4
46,68	CH_2	C17	d,1,65	H-17/H-18	C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20
45,12	CH_2	C7	d,2,06 J=5,19Hz	H-7/H-8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
36,75	CH	C8	m, 2.85	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H7, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-21
32,23	CH_2	C5	dd,1,55-1,45	H-5/H-4 H-5/H-3	C5/H-4, C5/H-3, C5/H-17, C5/H-7
36,80	CH	C18	m, 1,80	H-18/H-19 H-18/H-20 H-18/H-17	C18/H-17, C18/H-19,C18/H-20
35.20	CH_2	C3	dd, 2,40, 2,20	H-3/H-4 H-3/H-21	C3/H-4, C3/Ha-5, C3/Hb-5, C3/H-21
25,11	CH_3	C9	d, 1,35, J=5Hz	H-9/H-8	C9/H-8, C9/H-7
24,52	CH_3	C20	d, 0,96, J=5Hz	H-20/H-18	C20/H-18, C20/H1-9, C20/H-17
23,60	CH_3	C19	d, 0,98 J=5Hz	H-19/H-18	C19/H-20, C19/H-18, C19/H-17
22,51	CH_3	C16	s, 2,34 J=5Hz	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12, C16/H-14

16,34	CH	C4	m, 2,06	H-4/H-3 H-4/Ha-5 H-4/Hb-5	C4/Ha5, C4/Hb5, C4/H3
21,75	CH_3	C21	d,0,99 J=5Hz	H-21/H-3 H-21/H-4	C21/H-3,C21/H-4,C21/H-5

Procédure générale d'hydroformylation du styrène:

Avec les systèmes formés in situ

Dans un Schlenk sous azote, le précurseur [Rh(acac)$(CO)_2$] (0,0096mmol, 2,5mg) est introduit, puis le ligand, le styrène (1g, 9,6mmol) et le toluène (23mL). Le mélange réactionnel est transféré dans l'autoclave, ce dernier est purgé trois fois avec un mélange de gaz CO/H_2 (1/1), puis l'autoclave est soumis à une pression de 10 bar. Le chauffage et l'agitation sont mis en route et quand la température atteint 60°C la pression est réglée à 30 bars. Après 6 h, le mélange réactionnel est récupéré pour être analysé par chromatographie en phase gazeuse en utilisant le décane comme étalon interne.

Avec les complexes préformés

Dans un tube de Schlenk sous azote, le ligand III-10 ou III-11 (0.0095mmol) est solubilisé dans 2 mL de dcichlorométhane. Cette solution est canulée sur une solution de [Rh(cod)^2]CF_3SO_3 (0,0045g, 0,0095mmol) dans 2 mL contenu dans le Schlenk refroidit à -78°C. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, agité pendant 1h30 min puis concentré jusqu'à 1 mL. Le toluène (23mL) et le styrène sont ajoutés et le mélange réactionnel est transféré dans l'autoclave. L'hydroformylation est effectuée selon le même mode opératoire que celui décrit pour les système formés in situ.

GC: 16,19min pour l'aldéhyde linéaire **III-6** et 14,31min pour l'aldéhyde ramifié **III-5** sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C. (méthode 3)

8,67 min pour le styrène **III-4**.

Procédure générale d'hydroformylation de l'estragol:

La préparation de l'essai catalytique est effectuée en boite à gants. Le réacteur multipuits, le substrat, le catalyseur, le ligand, ainsi que le toluène sont introduits dans la boite à gants.

Dans chaque puit, 0,0072 mmol du précurseur [Rh(COD)(OMe)]$_2$ sont introduits puis sont ajoutés 0,036mmol du ligand, 1,3 mmol d'estragol et 3mL du toluène. Le réacteur est alors sorti de la boite à gants puis purgé trois fois avec du CO/H_2 (1/1). Il est ensuite pressurisé à 20 bars de CO/H_2 (1/1). L'agitation est mise en route et le réacteur est chauffé à 70°C pendant 2h.

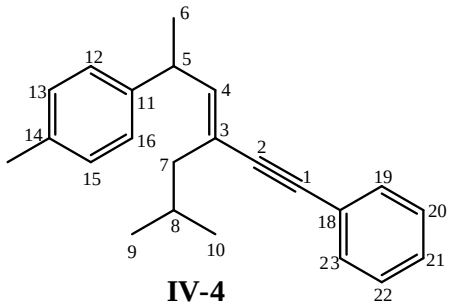
L'agitation et le chauffage sont ensuite arrêtés et le réacteur est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel de chaque puits est alors récupéré, pour être analysé en chromatographie en phase gazeuse en utilisant le dodécane comme étalon interne.
GC: 10,09min pour l'aldéhyde **III-18** et 10,45min pour l'aldéhyde **III-19** sur colonne capillaire carbowax 20M, 8,01min pour l'estargol **III-17** (méthode 4).

Procédure générale pour la réaction de cycloisomérisation d'énynes catalysée par des complexes de type [AuCl(L)] ou [$PtCl_2L_2$]:

Dans un Schlenk sous azote, on met 0.05 équivalents du précurseur [Au(L)Cl] ou [$PtCl_2L_2$] dans 2 mL de dichlorométhane puis on ajoute 0.05 équivalents de sel $AgSbF_6$ (ou 0,1 équivalent dans le cas du précurseur [$PtCl_2L_2$]). La solution est agitée à l'abri de la lumière pendant 10 min à température ambiante, on observe la formation d'AgCl. Après filtration du précipité, le mélange réactionnel est cannulé dans un autre schlenk contenant l'ényne en solution dans 2 mL de CH_2Cl_2. Le mélange réactionnel est agité à 80°C pendant 15h puis il est concentré à 2 ml sous vide et filtré à travers un tampon de silice pour éliminer le catalyseur.
Analyses de produits :

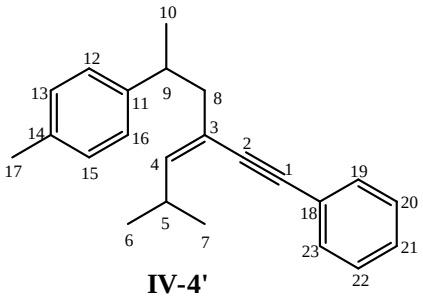
MS (DCI, NH_3) Le spectre de masse montre un pic moléculaire à m/z= 320 (100%) $[M+NH_4]^+$ qui confirme le formule brute $C_{23}H_{26}$

.

 **IV-4**	**5-(para-tolyl)-3-isobutyl-1phénylhex3-ène-1yne** **IV-4** **$C_{23}H_{26}$** **PM = 302g/mol** **Huile blanche**

RMN ^{1}H: 7,12 (s, 2H, C12-H,C16-H); 7,12 (s, 2H, C13-H, C15-H); 7,25 (m, 2H, C19-H,C23-H); 7,30 (m, 2H, C20-H, C22-H); 7,20 (m, 1H, C21-H); 3,32 (m, 1H, C5-H,m); 5,61 (d, 1H, C4-H); 2,33 (3H,C17-H, s); 2,22 (2H, C7-H,d, *J*=5Hz); 2,11 (1H, C8-H,m); 1,27 (3H, C6-H,d, *J*=5Hz); 0,89 (3H,C9-H,s); 0,88 (3H,C10-H,s).

RMN $^{13}C\{^1H\}$:130,2(C-3); 143,3(C-11); 135,4(C-14); 129,0(C-13, C-15); 126,9(C-12,C-16); 134,7 (C-4); 51,4(C-7); 35.5(C-5); 25,6(C-8); 22,8(C- 17); 23,4(C-6); 24,5 (C-9), 24,1 (C-10); 130,2 (C19, C23); 128,3 (C20,C22); 128,4 (C21); 89,1 (C1); 87,2 (C2); 128,5 (C18).



IV-4'

3-(2-para-tolyl propyl)-3-1phényl-5-méthyl)hex3-ène-1yne IV-4

$C_{23}H_{26}$

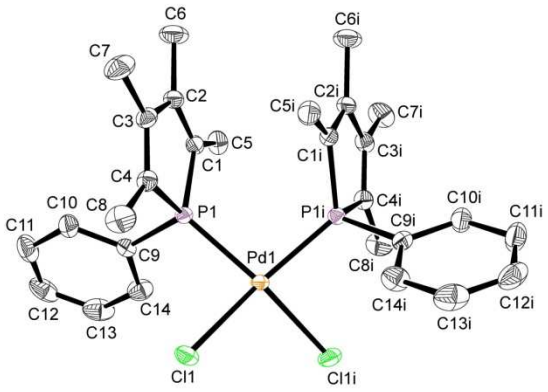
PM = 302g/mol

Huile blanche

RMN ^1H: 7,12 (s, 2H, C12-H,C16-H); 7,12 (s, 2H, C13-H, C15-H); 7,25 (m, 2H, C19-H,C23-H); 7,30 (m, 2H, C20-H, C22-H); 7,20 (m, 1H, C21-H); 3,32 (m, 1H, C9-H,m); 5,61 (d, 1H, C4-H); 2,33 (3H,C17-H, s); 2,22 (2H, C8-H,d, *J*=5Hz); 2,11 (1H, C5-H,m); 1,27 (3H, C10-H,d, *J*=5Hz); 0,89 (3H,C6-H,s); 0,88 (3H,C7-H,s).

RMN $^{13}C\{^1H\}$:130,2(C-3); 143,3(C-11); 135,4(C-14); 129,0(C-13, C-15); 126,9(C-12,C-16); 134,7 (C-4); 51,4(C-8); 35.5(C-9); 25,6(C-5); 22,8(C- 17); 23,4(C-10); 24,5 (C-6), 24,1 (C-7); 130,2 (C19, C23); 128,3 (C20,C22); 128,4 (C21); 89,1 (C1); 87,2 (C2); 128,5 (C18).

ANNEXES



Symmetry code (i) : 1-x, y, 0.5-z

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Formule	$C_{28}\ H_{34}\ Cl_2\ P_2\ Pd,\ 2(CH_2Cl_2)$
Masse Molaire	779.64
Température	180(2) K
Longuer d'onde	0.71073 A
Système Cristalin	Orthorembic
space groupe d'éspace	Pb_{cn}
Unit cell dimensions	a = 18.4758(6) A alpha = 90 deg. b = 12.8950(5) A beta = 90 deg. c = 14.3501(5) A gamma = 90 deg.
Volume	3418.9(2) A^3
Z, Calculated density	4, 1.515 Mg/m^3
Absorption coefficient	1.125 mm^-1
F(000)	1584
Crystal size	0.24 x 0.22 x 0.20 mm
Theta range for data collection	2.84 to 30.51 deg.

Limiting indices	-26<=h<=26, -18<=k<=15, -20<=l<=17
Reflections collected / unique	94074 / 5229 [R(int) = 0.0204]
Completeness to theta = 30.51	99.9 %
Max. and min. transmission	0.7993 and 0.7630
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5229 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F^2	1.062
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0209, wR2 = 0.0525
R indices (all data)	R1 = 0.0234, wR2 = 0.0550
Largest diff. peak and hole	0.648 and -0.653 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jamal1m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5275(1)	5728(1)	1435(1)	19(1)
C(2)	5813(1)	5059(1)	1625(1)	22(1)
C(3)	6503(1)	5551(1)	1929(1)	22(1)
C(4)	6496(1)	6598(1)	1948(1)	20(1)
C(5)	4533(1)	5517(1)	1055(1)	26(1)
C(6)	5754(1)	3899(1)	1542(1)	36(1)
C(7)	7141(1)	4894(1)	2186(1)	36(1)
C(8)	7098(1)	7320(1)	2198(1)	34(1)
C(9)	5659(1)	7521(1)	431(1)	20(1)
C(10)	6202(1)	7155(1)	-160(1)	27(1)
C(11)	6231(1)	7499(1)	-1079(1)	36(1)
C(12)	5723(1)	8189(1)	-1411(1)	40(1)
C(13)	5179(1)	8540(1)	-835(1)	40(1)
C(14)	5145(1)	8210(1)	90(1)	30(1)
C(15)	6759(1)	10094(2)	9697(2)	62(1)
P(1)	5608(1)	7026(1)	1617(1)	16(1)
Cl(1)	5844(1)	9429(1)	1992(1)	28(1)
Cl(2)	7607(1)	9465(1)	9644(1)	65(1)
Cl(3)	6859(1)	11420(1)	9928(1)	82(1)

Pd(1)	5000	8174(1)	2500	16(1)

Table 3. Bond lengths [A] and angles [deg] for jamal1m.

C(1)-C(2)	1.3439(17)
C(1)-C(5)	1.5010(17)
C(1)-P(1)	1.8025(12)
C(2)-C(3)	1.4894(18)
C(2)-C(6)	1.5040(18)
C(3)-C(4)	1.3512(17)
C(3)-C(7)	1.4975(17)
C(4)-C(8)	1.4925(18)
C(4)-P(1)	1.7952(12)
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-C(14)	1.3899(17)
C(9)-C(10)	1.3941(17)
C(9)-P(1)	1.8206(12)
C(10)-C(11)	1.3919(19)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.379(3)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.377(3)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.395(2)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-Cl(3)	1.752(3)
C(15)-Cl(2)	1.766(2)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
P(1)-Pd(1)	2.2487(3)
Cl(1)-Pd(1)	2.3620(3)
Pd(1)-P(1)#1	2.2487(3)
Pd(1)-Cl(1)#1	2.3620(3)
C(2)-C(1)-C(5)	129.23(11)
C(2)-C(1)-P(1)	108.38(9)

C(5)-C(1)-P(1)	122.19(9)
C(1)-C(2)-C(3)	114.71(10)
C(1)-C(2)-C(6)	124.70(13)
C(3)-C(2)-C(6)	120.59(12)
C(4)-C(3)-C(2)	115.11(11)
C(4)-C(3)-C(7)	124.57(13)
C(2)-C(3)-C(7)	120.33(11)
C(3)-C(4)-C(8)	128.39(12)
C(3)-C(4)-P(1)	108.08(9)
C(8)-C(4)-P(1)	123.53(9)
C(1)-C(5)-H(5A)	109.5
C(1)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(1)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(2)-C(6)-H(6A)	109.5
C(2)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(2)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(3)-C(7)-H(7A)	109.5
C(3)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(3)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(4)-C(8)-H(8A)	109.5
C(4)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(4)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(14)-C(9)-C(10)	119.62(12)
C(14)-C(9)-P(1)	121.12(10)
C(10)-C(9)-P(1)	119.16(9)
C(11)-C(10)-C(9)	119.73(13)
C(11)-C(10)-H(10)	120.1
C(9)-C(10)-H(10)	120.1
C(12)-C(11)-C(10)	120.43(15)
C(12)-C(11)-H(11)	119.8
C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(13)-C(12)-C(11)	120.04(14)
C(13)-C(12)-H(12)	120.0
C(11)-C(12)-H(12)	120.0
C(12)-C(13)-C(14)	120.29(15)
C(12)-C(13)-H(13)	119.9
C(14)-C(13)-H(13)	119.9
C(9)-C(14)-C(13)	119.87(15)

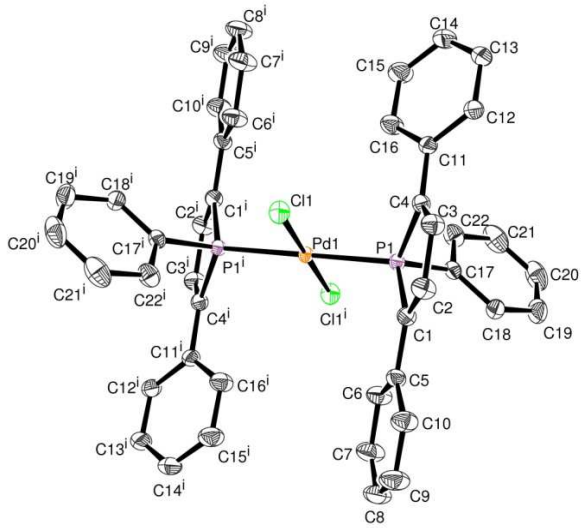
C(9)-C(14)-H(14)	120.1
C(13)-C(14)-H(14)	120.1
Cl(3)-C(15)-Cl(2)	111.31(11)
Cl(3)-C(15)-H(15A)	109.4
Cl(2)-C(15)-H(15A)	109.4
Cl(3)-C(15)-H(15B)	109.4
Cl(2)-C(15)-H(15B)	109.4
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.0
C(4)-P(1)-C(1)	93.70(6)
C(4)-P(1)-C(9)	107.91(6)
C(1)-P(1)-C(9)	102.00(5)
C(4)-P(1)-Pd(1)	120.65(4)
C(1)-P(1)-Pd(1)	121.47(4)
C(9)-P(1)-Pd(1)	108.82(4)
P(1)-Pd(1)-P(1)#1	97.726(15)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)#1	162.613(12)
P(1)#1-Pd(1)-Cl(1)#1	86.970(11)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)	86.971(11)
P(1)#1-Pd(1)-Cl(1)	162.612(12)
Cl(1)#1-Pd(1)-Cl(1)	93.507(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,y,-z+1/2

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jamal1m.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	22(1)	18(1)	17(1)	-2(1)	2(1)	-3(1)
C(2)	31(1)	16(1)	19(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(3)	24(1)	22(1)	20(1)	1(1)	0(1)	7(1)
C(4)	17(1)	22(1)	21(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(5)	25(1)	31(1)	23(1)	-5(1)	0(1)	-8(1)
C(6)	54(1)	16(1)	36(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(7)	36(1)	33(1)	38(1)	2(1)	-5(1)	17(1)
C(8)	21(1)	32(1)	48(1)	-5(1)	-7(1)	-2(1)
C(9)	21(1)	18(1)	20(1)	2(1)	0(1)	-1(1)
C(10)	28(1)	29(1)	24(1)	2(1)	5(1)	0(1)
C(11)	43(1)	42(1)	23(1)	1(1)	8(1)	-11(1)
C(12)	63(1)	34(1)	22(1)	7(1)	-7(1)	-17(1)
C(13)	57(1)	30(1)	32(1)	8(1)	-17(1)	2(1)
C(14)	34(1)	27(1)	29(1)	2(1)	-7(1)	7(1)
C(15)	43(1)	76(2)	68(1)	-13(1)	10(1)	-27(1)
P(1)	15(1)	15(1)	18(1)	0(1)	1(1)	1(1)

Cl(1)	27(1)	18(1)	38(1)	3(1)	6(1)	-5(1)
Cl(2)	63(1)	80(1)	53(1)	-4(1)	5(1)	-4(1)
Cl(3)	44(1)	78(1)	124(1)	-23(1)	-10(1)	-11(1)
Pd(1)	17(1)	12(1)	20(1)	0	2(1)	0



Symmetry code : (i) 1-x, 1-y, 1-z

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Identification code	Jamal2
Empirical formula	C44 H34 Cl2 P2 Pd
Formula weight	801.95
Temperature	180(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 19.2728(6) A alpha = 90 deg. b = 9.5722(3) A beta = 96.0700(10) deg. c = 20.0896(6) A gamma = 90 deg.
Volume	3685.4(2) A^3
Z, Calculated density	4, 1.445 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.767 mm^-1
F(000)	1632

Crystal size	0.20 x 0.18 x 0.14 mm
Theta range for data collection	1.06 to 35.62 deg.
Limiting indices	-31<=h<=31, -15<=k<=15, -30<=l<=32
Reflections collected / unique	110187 / 16938 [R(int) = 0.0287]
Completeness to theta = 35.62	99.6 %
Max. and min. transmission	0.9003 and 0.8618
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	16938 / 0 / 445
Goodness-of-fit on F^2	1.025
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0248, wR2 = 0.0573
R indices (all data)	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0648
Largest diff. peak and hole	0.524 and -0.474 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jamal2m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6388(1)	5235(1)	6235(1)	20(1)
C(2)	7003(1)	5745(1)	6072(1)	26(1)
C(3)	7233(1)	5249(1)	5446(1)	25(1)
C(4)	6790(1)	4363(1)	5092(1)	19(1)
C(5)	6036(1)	5504(1)	6836(1)	21(1)
C(6)	5392(1)	4885(1)	6910(1)	29(1)
C(7)	5059(1)	5113(2)	7481(1)	36(1)
C(8)	5358(1)	5967(2)	7986(1)	37(1)
C(9)	5997(1)	6584(2)	7920(1)	38(1)
C(10)	6336(1)	6352(2)	7356(1)	31(1)
C(11)	6879(1)	3641(1)	4463(1)	21(1)
C(12)	7539(1)	3189(2)	4331(1)	28(1)
C(13)	7621(1)	2447(2)	3751(1)	38(1)
C(14)	7052(1)	2150(2)	3296(1)	38(1)

C(15)	6396(1)	2605(2)	3414(1)	36(1)
C(16)	6309(1)	3344(2)	3994(1)	30(1)
C(17)	6086(1)	2346(1)	5821(1)	19(1)
C(18)	6395(1)	1986(1)	6456(1)	26(1)
C(19)	6465(1)	584(2)	6639(1)	37(1)
C(20)	6230(1)	-447(2)	6191(1)	43(1)
C(21)	5921(1)	-97(1)	5562(1)	40(1)
C(22)	5843(1)	1292(1)	5373(1)	28(1)
C(23)	8467(1)	10185(1)	5776(1)	21(1)
C(24)	7826(1)	10427(1)	5456(1)	27(1)
C(25)	7670(1)	9737(1)	4813(1)	27(1)
C(26)	8196(1)	8995(1)	4599(1)	20(1)
C(27)	8767(1)	10735(1)	6424(1)	24(1)
C(28)	9413(1)	10255(2)	6718(1)	32(1)
C(29)	9692(1)	10750(2)	7339(1)	48(1)
C(30)	9341(1)	11741(2)	7672(1)	56(1)
C(31)	8705(1)	12240(2)	7384(1)	49(1)
C(32)	8415(1)	11741(1)	6769(1)	35(1)
C(33)	8177(1)	8110(1)	4002(1)	23(1)
C(34)	7619(1)	7190(1)	3848(1)	28(1)
C(35)	7609(1)	6307(2)	3300(1)	36(1)
C(36)	8149(1)	6329(2)	2901(1)	41(1)
C(37)	8702(1)	7234(2)	3048(1)	42(1)
C(38)	8721(1)	8121(2)	3595(1)	34(1)
C(39)	8964(1)	7332(1)	5567(1)	20(1)
C(40)	8775(1)	7002(1)	6201(1)	25(1)
C(41)	8820(1)	5624(2)	6421(1)	35(1)
C(42)	9047(1)	4587(2)	6017(1)	41(1)
C(43)	9221(1)	4902(1)	5384(1)	36(1)
C(44)	9186(1)	6274(1)	5160(1)	27(1)
P(1)	6032(1)	4149(1)	5544(1)	16(1)
P(2)	8936(1)	9093(1)	5237(1)	16(1)
Cl(1)	5641(1)	6748(1)	4573(1)	24(1)
Cl(2)	9373(1)	11656(1)	4373(1)	26(1)
Pd(1)	5000	5000	5000	15(1)
Pd(2)	10000	10000	5000	14(1)

Table 3. Bond lengths [A] and angles [deg] for jamal2m.

C(1)-C(2)	1.3541(16)
C(1)-C(5)	1.4688(15)
C(1)-P(1)	1.8107(11)
C(2)-C(3)	1.4569(17)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.3504(16)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(11)	1.4658(15)
C(4)-P(1)	1.8098(11)

C(5)-C(6)	1.3973(17)
C(5)-C(10)	1.3987(16)
C(6)-C(7)	1.3900(18)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.381(2)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.385(2)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.3849(18)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.3968(16)
C(11)-C(16)	1.3981(16)
C(12)-C(13)	1.3873(18)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.380(2)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.382(2)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.3892(18)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.3929(16)
C(17)-C(22)	1.3988(16)
C(17)-P(1)	1.8131(11)
C(18)-C(19)	1.3945(18)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.379(2)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.379(3)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.3856(19)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-C(24)	1.3524(17)
C(23)-C(27)	1.4645(16)
C(23)-P(2)	1.8127(11)
C(24)-C(25)	1.4533(18)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.3461(16)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(33)	1.4665(16)
C(26)-P(2)	1.8154(11)
C(27)-C(28)	1.398(2)
C(27)-C(32)	1.4029(17)
C(28)-C(29)	1.3881(19)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-C(30)	1.379(3)
C(29)-H(29)	0.9500
C(30)-C(31)	1.383(3)

C(30)-H(30)	0.9500
C(31)-C(32)	1.386(2)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-C(38)	1.3954(17)
C(33)-C(34)	1.3983(17)
C(34)-C(35)	1.3870(19)
C(34)-H(34)	0.9500
C(35)-C(36)	1.381(2)
C(35)-H(35)	0.9500
C(36)-C(37)	1.381(2)
C(36)-H(36)	0.9500
C(37)-C(38)	1.3863(19)
C(37)-H(37)	0.9500
C(38)-H(38)	0.9500
C(39)-C(40)	1.3969(16)
C(39)-C(44)	1.3974(16)
C(39)-P(2)	1.8105(11)
C(40)-C(41)	1.3912(18)
C(40)-H(40)	0.9500
C(41)-C(42)	1.383(2)
C(41)-H(41)	0.9500
C(42)-C(43)	1.383(2)
C(42)-H(42)	0.9500
C(43)-C(44)	1.3876(17)
C(43)-H(43)	0.9500
C(44)-H(44)	0.9500
P(1)-Pd(1)	2.3139(3)
P(2)-Pd(2)	2.3230(3)
Cl(1)-Pd(1)	2.2982(3)
Cl(2)-Pd(2)	2.2885(3)
Pd(1)-Cl(1)#1	2.2983(3)
Pd(1)-P(1)#1	2.3139(3)
Pd(2)-Cl(2)#2	2.2885(3)
Pd(2)-P(2)#2	2.3230(3)

C(2)-C(1)-C(5)	128.91(10)
C(2)-C(1)-P(1)	106.94(8)
C(5)-C(1)-P(1)	124.12(8)
C(1)-C(2)-C(3)	116.45(10)
C(1)-C(2)-H(2)	121.8
C(3)-C(2)-H(2)	121.8
C(4)-C(3)-C(2)	115.19(10)
C(4)-C(3)-H(3)	122.4
C(2)-C(3)-H(3)	122.4
C(3)-C(4)-C(11)	128.63(10)
C(3)-C(4)-P(1)	107.85(8)
C(11)-C(4)-P(1)	123.51(8)
C(6)-C(5)-C(10)	117.98(11)
C(6)-C(5)-C(1)	120.41(10)

C(10)-C(5)-C(1)	121.60(10)
C(7)-C(6)-C(5)	120.94(12)
C(7)-C(6)-H(6)	119.5
C(5)-C(6)-H(6)	119.5
C(8)-C(7)-C(6)	120.37(13)
C(8)-C(7)-H(7)	119.8
C(6)-C(7)-H(7)	119.8
C(7)-C(8)-C(9)	119.27(12)
C(7)-C(8)-H(8)	120.4
C(9)-C(8)-H(8)	120.4
C(8)-C(9)-C(10)	120.78(13)
C(8)-C(9)-H(9)	119.6
C(10)-C(9)-H(9)	119.6
C(9)-C(10)-C(5)	120.65(12)
C(9)-C(10)-H(10)	119.7
C(5)-C(10)-H(10)	119.7
C(12)-C(11)-C(16)	118.38(11)
C(12)-C(11)-C(4)	120.12(10)
C(16)-C(11)-C(4)	121.46(10)
C(13)-C(12)-C(11)	120.34(12)
C(13)-C(12)-H(12)	119.8
C(11)-C(12)-H(12)	119.8
C(14)-C(13)-C(12)	120.58(12)
C(14)-C(13)-H(13)	119.7
C(12)-C(13)-H(13)	119.7
C(13)-C(14)-C(15)	119.93(12)
C(13)-C(14)-H(14)	120.0
C(15)-C(14)-H(14)	120.0
C(14)-C(15)-C(16)	119.89(13)
C(14)-C(15)-H(15)	120.1
C(16)-C(15)-H(15)	120.1
C(15)-C(16)-C(11)	120.87(11)
C(15)-C(16)-H(16)	119.6
C(11)-C(16)-H(16)	119.6
C(18)-C(17)-C(22)	119.47(11)
C(18)-C(17)-P(1)	121.44(9)
C(22)-C(17)-P(1)	119.00(9)
C(17)-C(18)-C(19)	119.95(13)
C(17)-C(18)-H(18)	120.0
C(19)-C(18)-H(18)	120.0
C(20)-C(19)-C(18)	120.05(14)
C(20)-C(19)-H(19)	120.0
C(18)-C(19)-H(19)	120.0
C(19)-C(20)-C(21)	120.23(13)
C(19)-C(20)-H(20)	119.9
C(21)-C(20)-H(20)	119.9
C(20)-C(21)-C(22)	120.51(14)
C(20)-C(21)-H(21)	119.7
C(22)-C(21)-H(21)	119.7
C(21)-C(22)-C(17)	119.78(13)

C(21)-C(22)-H(22)	120.1
C(17)-C(22)-H(22)	120.1
C(24)-C(23)-C(27)	128.11(11)
C(24)-C(23)-P(2)	107.58(9)
C(27)-C(23)-P(2)	124.25(9)
C(23)-C(24)-C(25)	116.01(10)
C(23)-C(24)-H(24)	122.0
C(25)-C(24)-H(24)	122.0
C(26)-C(25)-C(24)	115.51(11)
C(26)-C(25)-H(25)	122.2
C(24)-C(25)-H(25)	122.2
C(25)-C(26)-C(33)	127.62(10)
C(25)-C(26)-P(2)	108.04(9)
C(33)-C(26)-P(2)	123.97(8)
C(28)-C(27)-C(32)	118.20(12)
C(28)-C(27)-C(23)	120.53(11)
C(32)-C(27)-C(23)	121.27(12)
C(29)-C(28)-C(27)	120.69(14)
C(29)-C(28)-H(28)	119.7
C(27)-C(28)-H(28)	119.7
C(30)-C(29)-C(28)	120.48(17)
C(30)-C(29)-H(29)	119.8
C(28)-C(29)-H(29)	119.8
C(29)-C(30)-C(31)	119.55(14)
C(29)-C(30)-H(30)	120.2
C(31)-C(30)-H(30)	120.2
C(30)-C(31)-C(32)	120.66(15)
C(30)-C(31)-H(31)	119.7
C(32)-C(31)-H(31)	119.7
C(31)-C(32)-C(27)	120.40(16)
C(31)-C(32)-H(32)	119.8
C(27)-C(32)-H(32)	119.8
C(38)-C(33)-C(34)	118.91(11)
C(38)-C(33)-C(26)	121.26(11)
C(34)-C(33)-C(26)	119.77(11)
C(35)-C(34)-C(33)	120.30(12)
C(35)-C(34)-H(34)	119.8
C(33)-C(34)-H(34)	119.8
C(36)-C(35)-C(34)	120.27(13)
C(36)-C(35)-H(35)	119.9
C(34)-C(35)-H(35)	119.9
C(35)-C(36)-C(37)	119.84(13)
C(35)-C(36)-H(36)	120.1
C(37)-C(36)-H(36)	120.1
C(36)-C(37)-C(38)	120.57(14)
C(36)-C(37)-H(37)	119.7
C(38)-C(37)-H(37)	119.7
C(37)-C(38)-C(33)	120.11(13)
C(37)-C(38)-H(38)	119.9
C(33)-C(38)-H(38)	119.9

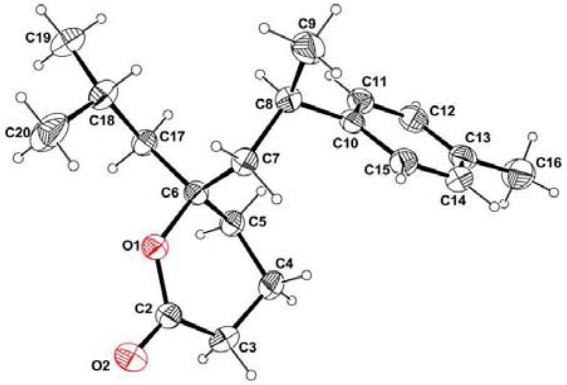
C(40)-C(39)-C(44)	119.72(11)
C(40)-C(39)-P(2)	122.90(9)
C(44)-C(39)-P(2)	117.39(9)
C(41)-C(40)-C(39)	119.43(12)
C(41)-C(40)-H(40)	120.3
C(39)-C(40)-H(40)	120.3
C(42)-C(41)-C(40)	120.42(13)
C(42)-C(41)-H(41)	119.8
C(40)-C(41)-H(41)	119.8
C(41)-C(42)-C(43)	120.41(13)
C(41)-C(42)-H(42)	119.8
C(43)-C(42)-H(42)	119.8
C(42)-C(43)-C(44)	119.82(13)
C(42)-C(43)-H(43)	120.1
C(44)-C(43)-H(43)	120.1
C(43)-C(44)-C(39)	120.18(13)
C(43)-C(44)-H(44)	119.9
C(39)-C(44)-H(44)	119.9
C(4)-P(1)-C(1)	93.40(5)
C(4)-P(1)-C(17)	103.84(5)
C(1)-P(1)-C(17)	107.82(5)
C(4)-P(1)-Pd(1)	115.01(4)
C(1)-P(1)-Pd(1)	113.36(4)
C(17)-P(1)-Pd(1)	119.88(4)
C(39)-P(2)-C(23)	108.45(5)
C(39)-P(2)-C(26)	101.60(5)
C(23)-P(2)-C(26)	92.78(5)
C(39)-P(2)-Pd(2)	115.45(3)
C(23)-P(2)-Pd(2)	114.42(4)
C(26)-P(2)-Pd(2)	121.24(4)
Cl(1)-Pd(1)-Cl(1)#1	180.000(11)
Cl(1)-Pd(1)-P(1)#1	92.092(10)
Cl(1)#1-Pd(1)-P(1)#1	87.908(10)
Cl(1)-Pd(1)-P(1)	87.906(10)
Cl(1)#1-Pd(1)-P(1)	92.094(10)
P(1)#1-Pd(1)-P(1)	180.0
Cl(2)#2-Pd(2)-Cl(2)	179.998(12)
Cl(2)#2-Pd(2)-P(2)#2	86.881(10)
Cl(2)-Pd(2)-P(2)#2	93.120(10)
Cl(2)#2-Pd(2)-P(2)	93.120(10)
Cl(2)-Pd(2)-P(2)	86.879(10)
P(2)#2-Pd(2)-P(2)	179.999(1)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 -x+2,-y+2,-z+1

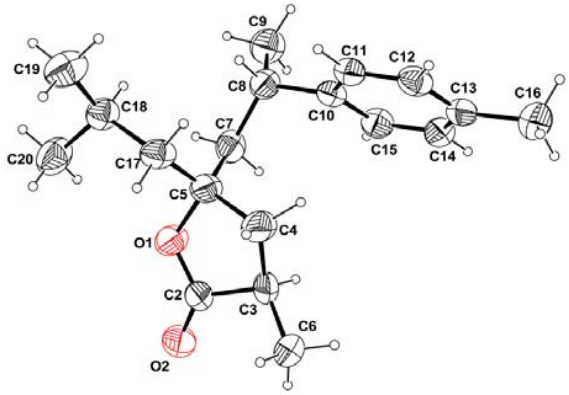
Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jamal2m.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	17(1)	22(1)	20(1)	-3(1)	-1(1)	0(1)
C(2)	20(1)	31(1)	27(1)	-8(1)	1(1)	-6(1)
C(3)	17(1)	33(1)	26(1)	-3(1)	4(1)	-5(1)
C(4)	14(1)	24(1)	19(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(5)	20(1)	24(1)	20(1)	-5(1)	1(1)	2(1)
C(6)	23(1)	40(1)	25(1)	-11(1)	5(1)	-4(1)
C(7)	27(1)	53(1)	31(1)	-12(1)	10(1)	-4(1)
C(8)	35(1)	50(1)	26(1)	-12(1)	9(1)	3(1)
C(9)	38(1)	48(1)	27(1)	-17(1)	4(1)	-3(1)
C(10)	29(1)	36(1)	27(1)	-11(1)	2(1)	-5(1)
C(11)	18(1)	26(1)	18(1)	1(1)	3(1)	2(1)
C(12)	21(1)	44(1)	20(1)	1(1)	2(1)	7(1)
C(13)	32(1)	59(1)	23(1)	-1(1)	5(1)	20(1)
C(14)	41(1)	52(1)	21(1)	-8(1)	4(1)	14(1)
C(15)	32(1)	51(1)	24(1)	-11(1)	-1(1)	3(1)
C(16)	20(1)	44(1)	25(1)	-8(1)	2(1)	2(1)
C(17)	16(1)	19(1)	23(1)	0(1)	4(1)	2(1)
C(18)	25(1)	30(1)	24(1)	5(1)	4(1)	5(1)
C(19)	37(1)	36(1)	39(1)	17(1)	11(1)	11(1)
C(20)	40(1)	24(1)	67(1)	13(1)	18(1)	7(1)
C(21)	37(1)	22(1)	62(1)	-9(1)	11(1)	-2(1)
C(22)	27(1)	24(1)	35(1)	-6(1)	2(1)	0(1)
C(23)	20(1)	22(1)	21(1)	-2(1)	8(1)	-1(1)
C(24)	22(1)	32(1)	28(1)	-3(1)	7(1)	7(1)
C(25)	18(1)	36(1)	27(1)	-1(1)	0(1)	4(1)
C(26)	18(1)	25(1)	18(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(27)	29(1)	25(1)	21(1)	-5(1)	11(1)	-8(1)
C(28)	29(1)	45(1)	23(1)	-8(1)	4(1)	-9(1)
C(29)	43(1)	75(1)	26(1)	-12(1)	1(1)	-22(1)
C(30)	71(1)	72(1)	26(1)	-22(1)	16(1)	-37(1)
C(31)	73(1)	43(1)	35(1)	-19(1)	31(1)	-21(1)
C(32)	46(1)	29(1)	32(1)	-9(1)	21(1)	-7(1)
C(33)	23(1)	27(1)	19(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C(34)	26(1)	32(1)	25(1)	0(1)	-2(1)	-4(1)
C(35)	42(1)	32(1)	31(1)	-5(1)	-6(1)	-8(1)
C(36)	56(1)	37(1)	28(1)	-12(1)	1(1)	-2(1)
C(37)	48(1)	51(1)	30(1)	-14(1)	14(1)	-6(1)
C(38)	33(1)	42(1)	27(1)	-9(1)	9(1)	-9(1)
C(39)	16(1)	20(1)	24(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(40)	23(1)	29(1)	24(1)	6(1)	1(1)	-5(1)
C(41)	32(1)	36(1)	37(1)	18(1)	-1(1)	-7(1)

C(42)	32(1)	25(1)	65(1)	18(1)	1(1)	-2(1)
C(43)	27(1)	21(1)	60(1)	0(1)	7(1)	1(1)
C(44)	24(1)	21(1)	37(1)	-1(1)	8(1)	0(1)
P(1)	13(1)	18(1)	16(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
P(2)	14(1)	17(1)	15(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
Cl(1)	20(1)	22(1)	30(1)	4(1)	3(1)	-3(1)
Cl(2)	20(1)	24(1)	32(1)	9(1)	-1(1)	2(1)
Pd(1)	12(1)	17(1)	16(1)	0(1)	1(1)	0(1)
Pd(2)	13(1)	15(1)	14(1)	1(1)	2(1)	0(1)



II-20a



II-19a

Table 5, Crystal data and structure refinement for **II-19a** and **II-20a**

Identification code	**II-20a**	**II-19a/II-19a'**
Empirical formula	C_{19} H_{28} O_2	C_{19} H_{28} O_2
Formula weight	288.41	288.41

Temperature, K	293(2)	180(2)
Wavelength, Å	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 2_1/n	P 2_1/n
a, Å	11.7454(5)	11.2090(5)
b, Å	8.8379(3)	9.0588(4)
c, Å	16.6278(8)	16.5564(7)
α, °	90.0	90.0
β, °	98.885(4)	97.222(4)
γ, °	90.0	90.0
Volume, $Å^3$	1705.33(13)	1667.80(13)
Z	4	4
Density (calc), Mg/m^3	1.123	1.149
Abs. coefficient, mm^{-1}	0.071	0.072
F(000)	632	632
Crystal size, mm^3	0.28 x 0.24 x 0.18	0.35, 0.35, 0.3
Theta range, °	2.897 to 26.371	2.90 to 26.37
Reflections collected	12811	17610
Indpt reflections (R_{int})	3483 (0.0271)	3402 (0.029)
Completeness, %	99.6	99.9
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
Max. / min. transmission	1.0 and 0.899	0.823/1.0
Refinement method	F^2	F^2
Data /restraints/parameters	3483 / 10 / 205	3402 / 194
Goodness-of-fit on F^2	1.061	1.088
R1, wR2 [I>2σ(I)]	0.0532, 0.1322	0.0405, 0.1075
R1, wR2 (all data)	0.0756, 0.1436	0.0524, 0.1122
Residual density, $e.Å^{-3}$	0.374 / -0.297	0.375 / -0.315

Table 6.Bond lengths [Å] and angles [°] for **II-19a** and **II-20a**.

II-19a		**II-20a**	
O(1)-C(2)	1.301(2)	O(1)-C(2)	1.3341(15)
O(1)-C(5)	1.484(2)	O(1)-C(6)	1.4802(14)
O(2)-C(2)	1.198(2)	O(2)-C(2)	1.2049(16)
C(2)-C(3)	1.535(3)	C(2)-C(3)	1.495(2)
C(3)-C(4)	1.450(4)	C(3)-C(4)	1.513(2)
C(3)-C(6)	1.496(4)	C(4)-C(5)	1.5114(18)
C(4)-C(5)	1.523(3)	C(5)-C(6)	1.5158(16)
C(5)-C(7)	1.515(3)	C(6)-C(7)	1.5266(17)
C(5)-C(17)	1.509(3)	C(6)-C(17)	1.5272(16)
C(7)-C(8)	1.544(3)	C(7)-C(8)	1.5376(17)
C(8)-C(10)	1.508(2)	C(8)-C(10)	1.5163(18)
C(8)-C(9)	1.522(3)	C(8)-C(9)	1.527(2)
C(10)-C(15)	1.383(3)	C(10)-C(11)	1.3832(18)
C(10)-C(11)	1.385(2)	C(10)-C(15)	1.3863(18)
C(11)-C(12)	1.374(2)	C(11)-C(12)	1.3805(19)
C(12)-C(13)	1.379(3)	C(12)-C(13)	1.384(2)
C(13)-C(14)	1.381(3)	C(13)-C(14)	1.384(2)
C(13)-C(16)	1.503(3)	C(13)-C(16)	1.505(2)
C(14)-C(15)	1.377(3)	C(14)-C(15)	1.3831(19)
C(17)-C(18)	1.522(2)	C(17)-C(18)	1.5285(17)
C(18)-C(20)	1.512(3)	C(18)-C(20)	1.500(2)
C(18)-C(19)	1.515(3)	C(18)-C(19)	1.5162(19)

C(2)-O(1)-C(5)	112.49(14)	C(2)-O(1)-C(6)	124.67(10)
O(2)-C(2)-O(1)	122.35(18)	O(2)-C(2)-O(1)	117.40(12)
O(2)-C(2)-C(3)	127.6(2)	O(2)-C(2)-C(3)	122.09(12)
O(1)-C(2)-C(3)	109.08(18)	O(1)-C(2)-C(3)	120.43(12)
C(4)-C(3)-C(6)	120.4(3)	C(2)-C(3)-C(4)	115.81(11)
C(4)-C(3)-C(2)	102.5(2)	C(5)-C(4)-C(3)	108.86(11)
C(6)-C(3)-C(2)	112.1(2)		
C(3)-C(4)-C(5)	106.53(19)	C(4)-C(5)-C(6)	112.16(11)
O(1)-C(5)-C(17)	108.35(15)	O(1)-C(6)-C(17)	105.13(9)

O(1)-C(5)-C(7)	104.70(15)	O(1)-C(6)-C(7)	104.88(10)
C(17)-C(5)-C(7)	113.93(16)	C(5)-C(6)-C(7)	114.22(10)
O(1)-C(5)-C(4)	102.26(14)	O(1)-C(6)-C(5)	109.90(10)
C(17)-C(5)-C(4)	111.14(17)	C(5)-C(6)-C(17)	109.14(10)
C(7)-C(5)-C(4)	115.32(17)	C(7)-C(6)-C(17)	113.07(10)
C(5)-C(7)-C(8)	117.66(15)	C(6)-C(7)-C(8)	116.46(10)
C(10)-C(8)-C(9)	111.16(16)	C(10)-C(8)-C(9)	110.02(11)
C(10)-C(8)-C(7)	112.84(15)	C(10)-C(8)-C(7)	113.76(10)
C(9)-C(8)-C(7)	109.00(16)	C(9)-C(8)-C(7)	109.81(11)
C(15)-C(10)-C(11)	117.25(16)	C(11)-C(10)-C(15)	117.47(12)
C(15)-C(10)-C(8)	121.82(16)	C(11)-C(10)-C(8)	120.57(12)
C(11)-C(10)-C(8)	120.93(16)	C(15)-C(10)-C(8)	121.94(12)
C(12)-C(11)-C(10)	121.04(17)	C(12)-C(11)-C(10)	121.29(12)
C(11)-C(12)-C(13)	121.89(17)	C(11)-C(12)-C(13)	121.41(13)
C(12)-C(13)-C(14)	116.99(17)	C(14)-C(13)-C(12)	117.31(13)
C(12)-C(13)-C(16)	121.19(18)	C(14)-C(13)-C(16)	121.76(14)
C(14)-C(13)-C(16)	121.80(19)	C(12)-C(13)-C(16)	120.91(14)
C(15)-C(14)-C(13)	121.54(18)	C(15)-C(14)-C(13)	121.40(13)
C(14)-C(15)-C(10)	121.27(17)	C(14)-C(15)-C(10)	121.11(13)
C(5)-C(17)-C(18)	119.07(15)	C(6)-C(17)-C(18)	119.72(11)
C(20)-C(18)-C(19)	110.14(18)	C(20)-C(18)-C(19)	110.08(12)
C(20)-C(18)-C(17)	113.00(16)	C(20)-C(18)-C(17)	113.76(12)
C(19)-C(18)-C(17)	109.94(16)	C(19)-C(18)-C(17)	109.69(11)

Analyses HPLC:

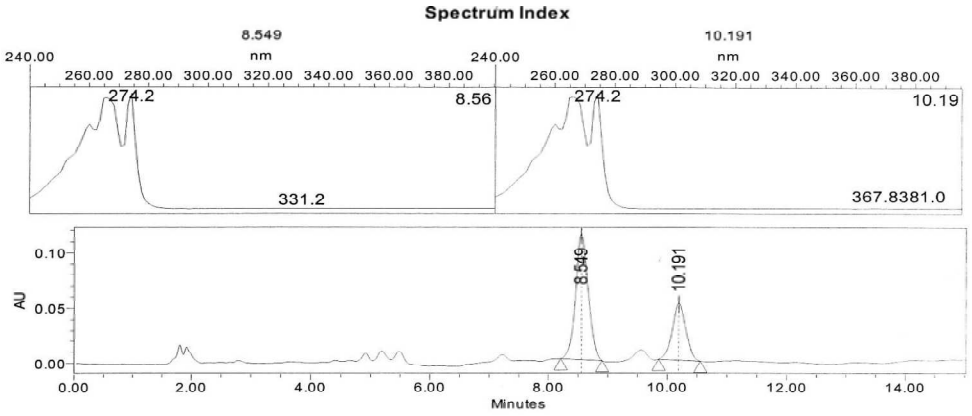


Figure 1: Chromatograme des deux diastérèoisomères **4a**/**4b**

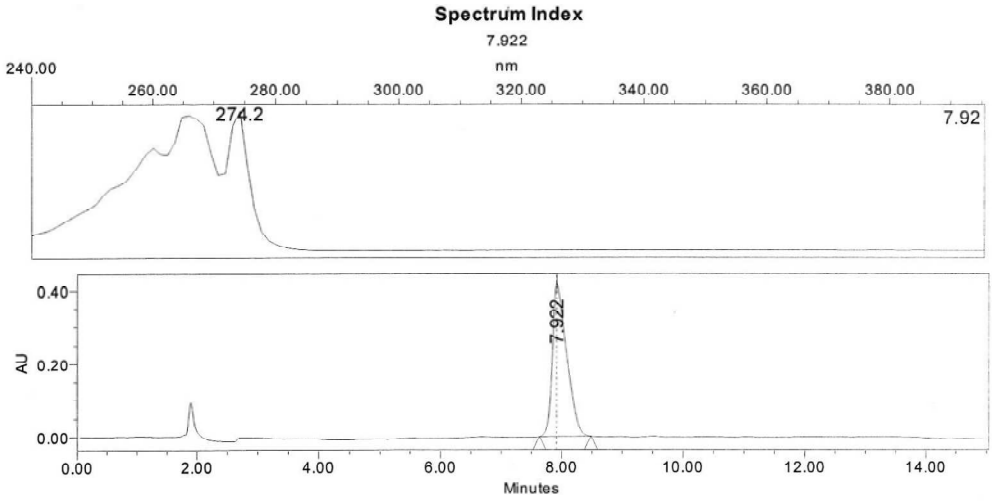


Figure 2: Chromatograme du mélange racémique **4a**.

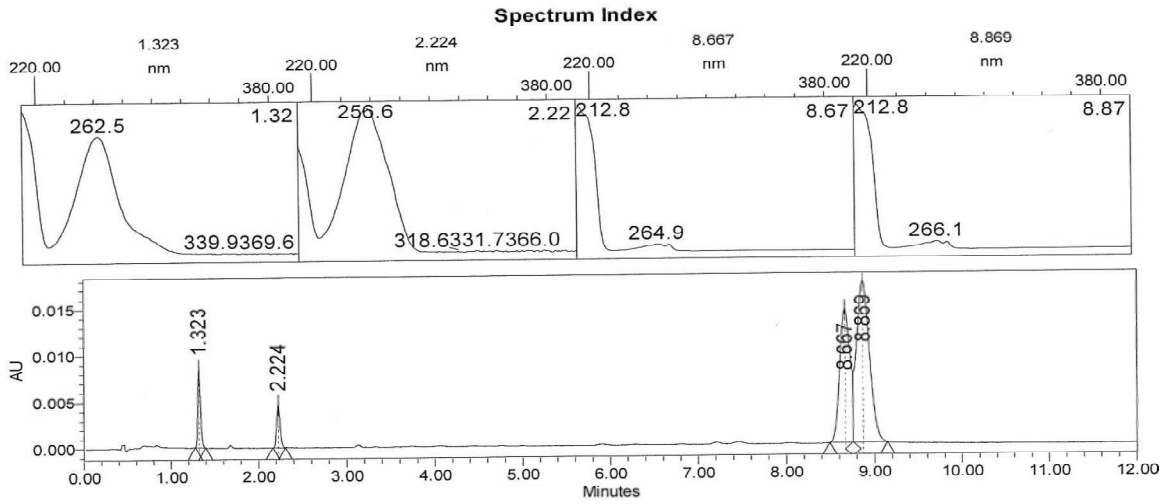


Figure 3: Chromatograme des deux diastérèoisomères **6a**/**6b**