



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

En cotutelle internationale avec
L'UNIVERSITE DE CARTHAGE
Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie
Département de Génie Biologique et Chimique

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la Matière

présentée par

Hallouma Bilel

Préparée à l'unité de recherche UMR 6226 : Institut des Sciences Chimiques de Rennes
Laboratoire Organométalliques : Matériaux et Catalyse
UFR SPM Sciences et propriétés de la matière
et à l'Institut Supérieur des Sciences et Technologies de l'Environnement de Borj-Cédria

**Catalyse et
métathèse :
valorisation de
produits naturels par
catalyse
organométallique**

Thèse soutenue à Rennes le 23 janvier 2015

devant le jury composé de :

Ridha BEN SALEM

Professeur, Université de Sfax / rapporteur

Virginie VIDAL

Directrice de recherche CNRS, ENSC Paris / rapporteur

Mathieu SAUTHIER

Professeur, Université de Lille / examinateur

Christophe DARCEL

Professeur, Université de Rennes1, examinateur

Mohamed Lotfi EFRIT

Professeur, Université de Tunis El Manar 2, examinateur

Fethi ZAGROUBA

Professeur, Institut supérieur des sciences et technologies de l'environnement, Tunis / co-directeur de thèse

Christian BRUNEAU

Ingénieur de recherche CNRS, Université de Rennes1, Rennes / co-directeur de thèse

Naceur HAMDJ

Maître de conférences, Institut supérieur des sciences et technologies de l'environnement, Tunis / co-directeur des travaux

Remerciements

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique à l'Institut Supérieur des Sciences et Technologies de l'Environnement de Borj Cédria, dirigé par le Professeur **Féthi Zagrouba** que je tiens à remercier pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa disponibilité et ses conseils fort utiles.*

Ces travaux s'inscrivent dans le cadre de l'accord de cotutelle signé entre l'Université de Carthage et l'Université de Rennes 1 en France.

*Mes vifs remerciements s'adressent au Docteur **Naceur Hamdi**, Maître de conférences à l'Isste de Borj Cédria qui a initié, suivi et dirigé ce travail. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail. Merci aussi à lui d'avoir trouvé le financement de toute la partie pratique du sujet de ma thèse, ce qui m'a permis de séjourner au laboratoire Organométalliques : Matériaux et Catalyse à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR - UMR 6226) de l'Université de Rennes 1 en France, et de pouvoir y préparer ma thèse dans de bonnes conditions dans le cadre d'un projet Utique (09G1203) géré par le CMCU entre l'ISSTE de Borj Cédria et l'Université de Rennes 1 en France.*

*Je remercie chaleureusement le Docteur **Christian Bruneau** pour m'avoir confié ce sujet de thèse, m'avoir encadré durant ces années avec beaucoup de patience, de disponibilité et de professionnalisme, ce fut très sincèrement un réel plaisir de travailler à ses côtés pendant ces années.*

*J'ai eu la chance d'être encadrée à Rennes par Monsieur **Cédric Fischmeister**, Ingénieur de recherche au CNRS, lors de la réalisation de ce travail. Je le remercie pour m'avoir communiqué sa grande rigueur, pour son encadrement, et pour les discussions intéressantes que l'on a eues quand j'étais confronté à des difficultés de synthèse.*

*Je veux exprimer ma gratitude à Madame **Virginie Vidal**, Directeur de recherche au CNRS à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris et à Monsieur **Ridha Ben Salem**, Professeur*

à l'Université de Sfax, pour avoir accepté de participer au jury de thèse en tant que rapporteurs.

Je remercie Monsieur **Mathieu Sauthier**, Professeur à L'Université de Lille et Monsieur **Mohamed Lotfi Efrit**, Professeur à la Faculté des sciences mathématiques physiques et naturelles de Tunis, qui m'ont fait l'honneur d'être examinateurs de cette thèse.

J'exprime également mes profonds remerciements au Professeur **Christophe Darcel**, Professeur à l'Université de Rennes 1 qui a accepté de juger mon travail et de présider mon jury de thèse.

J'exprime ma gratitude au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de Tunisie, EGIDE en France et l'Ecole Doctorale de l'Université de Rennes 1 pour avoir participé au financement de ce travail.

Je remercie très sincèrement Monsieur **Pierre Dixneuf**, Professeur à l'Université de Rennes 1 pour ses encouragements et son enthousiasme en recherche.

Mes remerciements s'adressent également à tous les chercheurs et personnels de l'ISSTÉ de Borj Cédria et de l'Université de Rennes 1 que j'ai côtoyés pour l'ensemble des services rendus.

Je voudrais terminer en remerciant profondément mes proches, en premier lieu ma mère **Hédia** pour ses sacrifices éternels sans laquelle rien n'aurait été possible, merci à mon frère **Hamza** et à mon mari **Nizar** pour leurs soutiens, et merci aussi à toute ma famille ainsi qu'à tous ceux qui m'ont accompagnée jusqu'à ma soutenance.

Liste des abréviations et symboles

AM : acrylate de méthyle

Acétone- d_6 : acétone deutéré

bs : singulet large

Cata. : catalyseur

CPG : chromatographie en phase gazeuse

d : doublet

DEC : carbonate de diéthyle

DCM : dichlorométhane

DMC : carbonate de diméthyle

DMSO- d_6 : diméthyle sulfoxide deutéré

dppm : diphenylphosphinomethane

dppb : 1,4-diphenylphosphinobutane

équiv. : équivalent

Grubbs II : catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération

HovII : catalyseur de Hoveyda 2^{ème} génération

HRMS : spectrométrie de masse de haute résolution

3J : constante de couplage (RMN)

M : métal

m : multiplet

MAM : méthacrylate de méthyle

M51 : catalyseur Umicore M51

M52 : catalyseur Umicore M52

NHC : carbène N-hétérocyclique

Nu : nucléophile

p-BQ : *para*-benzoquinone

q : quadruplet

RMN : résonance magnétique nucléaire

RMN 2D : résonance magnétique nucléaire bi-dimensionnelle

Rdt. : rendement

s : singulet

t : triplet

tq : triplet de quadruplet

T (°C) : température

t (h) : temps

t.a : température ambiante

Généralités expérimentales

RMN

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à la température ambiante sur un spectromètre Bruker 300 MHz WB proton Avance I, Bruker Ascend 400 MHz et Bruker 500 MHz proton Avance I.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane et les constantes de couplage (J) sont calculées en Hertz. Les solvants utilisés sont le CDCl_3 (7.26 ppm pour ^1H et 77.2 ppm pour ^{13}C), l'acétone- d_6 (2.05 ppm pour ^1H et 29.84, 206.26 ppm pour ^{13}C), le DMSO (2.50 ppm pour ^1H et 39.52 ppm pour ^{13}C) et le méthanol- d_4 (3.31 ppm pour ^1H et 49.00 ppm pour ^{13}C). Les abréviations employées sont les suivantes : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (tq) triplet de quadruplet, (bs) large singulet et (m) multiplet.

Chromatographie sur couche mince

Les contrôles chromatographiques ont été réalisés sur des plaques aluminium recouvertes de silice, révélées par fluorescence UV ou par application d'un révélateur tel que le KMnO_4 puis séchées à l'aide d'un décapeur thermique.

Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse de haute résolution a été réalisée sur Waters Q-Tof 2.

Solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés sont distillés préalablement et conservés sur tamis moléculaire 3Å pré-activé et sous atmosphère inerte d'argon. Les réactifs commerciaux n'ont subi aucune purification supplémentaire.

Le DCM et le toluène sont fraîchement distillés et déshydratés respectivement avec l'hydrure de calcium et l'hydrure de sodium. Le carbonate de diméthyle et de diéthyle sont distillés sous pression réduite et sont conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

L'acrylate et le méthacrylate de méthyle sont commandés chez Acros Organics et sont conservés sur tamis moléculaire 3Å pré-activé et sous atmosphère inerte d'argon.

L'acrylonitrile est distillé sous pression atmosphérique et il est conservé sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

Le méthanol est distillé sous pression atmosphérique et conservé sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

Les monoterpènes sont commandés chez Acros Organics et n'ont subi aucune purification supplémentaire : citronellal (93%), citronellol (95%), citral (95%, mélange *cis* et *trans*), géraniol (99%).

L'eugénol est fourni par Alpha Aesar et n'a subi aucune purification supplémentaire (99%), l'*O*-eugénol provient de la société Sigma Aldrich et n'a subi aucune purification supplémentaire (98%).

L'acrylamide est commandé chez Alpha Aesar et n'a subi aucune purification supplémentaire (99.9%), l'*iso*-propylacrylamide est commandé chez Acros Organics et n'a subi aucune purification supplémentaire (99%).

Le chlorure d'allyle et le 3-chloro-2-méthylpropène sont distillés sous pression atmosphérique et conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon. Le 10-undécénoate de méthyle et le 10-undécénitrile sont distillés sous pression réduite et conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

Le 1-décène est fourni par Acros Organics (95%) et n'a subi aucune purification supplémentaire. Le carbonate de césium est acheté chez Sigma Aldrich et n'a subi aucune purification supplémentaire (99%), le tamis moléculaire 4 Å sous forme de poudre < 50 µm est commandé chez Acros Organics et a été activé à 150 °C sous vide pendant 16 h.

Liste des schémas

<i>Schéma 1: Synthèse du 4-O-méthylhonokiol</i>	11
<i>Schéma 2: Préparation des réactifs de départ pour la synthèse du 4-O-méthylhonokiol</i>	11
<i>Schéma 3: Synthèse du 4-O-méthylhonokiol par couplage croisé de Suzuki-Miyaura</i>	12
<i>Schéma 4: Préparation des réactifs de départ pour la synthèse du 4-O-méthylhonokiol impliquant un couplage croisé de Suzuki-Miyaura</i>	12
<i>Schéma 5: Synthèse du 4-O-méthylhonokiol par couplage croisé de Suzuki-Miyaura</i>	13
<i>Schéma 6: Synthèse du honokiol par voie enzymatique</i>	13
<i>Schéma 7: Synthèse du caryolanemagnolol et du clovanmagnolol</i>	14
<i>Schéma 8: Isomérisation de l'estragol en trans-anéthol</i>	15
<i>Schéma 9: Isomérisation de l'estragol en trans-anéthol en utilisant un catalyseur bis(allyl)ruthenium(IV)</i>	16
<i>Schéma 10: Isomérisation de l'estragol en trans-anéthol dans l'eau et le méthanol en utilisant un catalyseur hydrophile (η^6-arène)ruthenium(II)</i>	16
<i>Schéma 11: Isomérisation de l'estragol en trans-anéthol en présence de base en utilisant le bromure de didécyltriméthylammonium comme agent de transfert</i>	17
<i>Schéma 12: Isomérisation de l'estragol en trans-anéthol en utilisant le catalyseur Ru-Mg-Al</i>	17
<i>Schéma 13: Hydrodéoxygénation du 4-allyl-2,6-diméthoxyphénol avec le catalyseur hétérogène RANEY®Ni associé au Nafion/SiO₂</i>	18
<i>Schéma 14: Synthèse de la polysphorine</i>	18
<i>Schéma 15: Isomérisation de l'eugénol en iso-eugénol</i>	19
<i>Schéma 16: Hydroformylation de l'eugénol</i>	20
<i>Schéma 17: Hydrodéoxygénation de l'eugénol</i>	20
<i>Schéma 18: Hydrofluoration de l'eugénol</i>	21
<i>Schéma 19: Hydroaminométhylation de l'eugénol</i>	21
<i>Schéma 20: Hydrochloration de l'eugénol</i>	22
<i>Schéma 21: Synthèse des motifs eugénol-siloxanes</i>	23
<i>Schéma 22: Estérification catalytique de l'eugénol avec le benzaldéhyde</i>	24
<i>Schéma 23: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acroléine</i>	24
<i>Schéma 24: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'ester pinacolvinylboronique</i>	25
<i>Schéma 25: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'α-méthylène-δ-butyrolactone</i>	25
<i>Schéma 26: Homométathèse de l'eugénol</i>	25
<i>Schéma 27: Métathèse croisée de l'eugénol avec le cis-1,4-butènediol</i>	26
<i>Schéma 28: Acylation de l'eugénol avec le chlorure de propionyle</i>	26
<i>Schéma 29: Acétylation de l'eugénol avec l'anhydride acétique</i>	27
<i>Schéma 30: Acétalisation de l'eugénol</i>	27
<i>Schéma 31: Synthèse de di-eugénol</i>	28
<i>Schéma 32: Synthèse de 1-(4-allyl-2-méthoxy-phénoxyméthyl)-1H-imidazole</i>	28
<i>Schéma 33: Synthèse de 4-méthoxy-6-allylindole</i>	29
<i>Schéma 34: Réduction de l'eugénol</i>	29
<i>Schéma 35: Synthèse de méthacrylate d'eugényle et d'éthoxyeugényle</i>	30
<i>Schéma 36: Schéma général de synthèse de glycoside</i>	30
<i>Schéma 37: Époxydation asymétrique de l'eugénol</i>	31
<i>Schéma 38: Synthèse de cinnamylphénols à partir de l'eugénol</i>	31
<i>Schéma 39: Hydrosilylation de l'eugénol</i>	32
<i>Schéma 40: Oxydation de l'eugénol</i>	32

Schéma 41: Époxydation de l'eugénol	33
Schéma 42: Oxydation de l'eugénol	33
Schéma 43: Synthèse de (-)-viroline à partir de l'eugénol	34
Schéma 44: Synthèse de la vanilline à partir de l'eugénol	34
Schéma 45: Synthèse du gingérol	35
Schéma 46: Synthèse de l'impéranène	35
Schéma 47: Synthèse de l'acide plicatique	36
Schéma 48: Synthèse de cimircémate	36
Schéma 49: Principe de la réaction de métathèse croisée bimoléculaire	42
Schéma 50: Les principales réactions de métathèse d'oléfines	43
Schéma 51: Mécanisme de Chauvin pour la métathèse des oléfines terminales	44
Schéma 52: Synthèse de la (R)-(-)-Muscone	43
Schéma 53: Synthèse d'une lactone	46
Schéma 54: Synthèse de dérivés hétérocycliques avec un système diénique conjugué	46
Schéma 55: Synthèse de terpénoïdes modifiés non naturels	47
Schéma 56: Synthèse du motif bicyclique du taxane	46
Schéma 57: Synthèse d'un germacrène monocyclique	49
Schéma 58: Synthèse du dimère de l'Artemisinine	49
Schéma 59: Synthèse du dimère de méthylcyclopentadiène	50
Schéma 60: Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle	52
Schéma 61: Métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle	55
Schéma 62: Métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle	58
Schéma 63: Métathèse croisée du citronellol avec le méthacrylate de méthyle	61
Schéma 64: Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile	62
Schéma 65: Métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle	65
Schéma 66: Métathèse croisée du géraniol avec l'acrylate de méthyle	66
Schéma 67: Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle	67
Schéma 68: Métathèse croisée du géraniol avec le méthacrylate de méthyle	67
Schéma 69: Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle	68
Schéma 70: Synthèse du produit 2 par voie organique à partir d'une lactone commerciale	69
Schéma 71: Synthèse du produit 4 par voie organique à partir du citronellol en 2 ou en 3 étapes	69
Schéma 72: Synthèse du produit 8 par voie organique à partir de l'acétate de géranyle	70
Schéma 73: La synthèse de la vanilline à partir de l'eugénol	75
Schéma 74: L'homométathèse de l'eugénol	76
Schéma 75: La métathèse croisée de l'eugénol avec l' α -méthylène- δ -butyrolactone	76
Schéma 76: La métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate d'éthyle	77
Schéma 77: La métathèse croisée de l'eugénol avec le (Z)-1,4-diacétoxy-but-2-ène	78
Schéma 78: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	80
Schéma 79: Structures des produits susceptibles de se former lors de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	82
Schéma 80: Identification du sous-produit A	83
Schéma 81: Tentative d'isomérisation du produit de métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	84
Schéma 82: Identification du sous-produit C	84
Schéma 83: Mécanisme d'addition-élimination	86
Schéma 84: Homométathèse de l'eugénol en absence de p-benzoquinone	88
Schéma 85: Homométathèse de l'eugénol en présence de p-benzoquinone	88
Schéma 86: Métathèse croisée de l'eugénol avec le méthacrylate de méthyle	89
Schéma 87: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile	90
Schéma 88: Exemple de métathèse croisée d'une oléfine terminale avec les acrylamides ^{11a}	92

Schéma 89: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide	92
Schéma 90: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide.....	94
Schéma 91: Métathèse croisée du 4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxybenzène (16).....	96
Schéma 92: Métathèse croisée de l'acétate d'eugényle 22	98
Schéma 93: Métathèse croisée de l'ortho-eugénol.....	100
Schéma 94: Métathèse croisée du dérivé 32.....	101
Schéma 95: Polymérisation du diène 32	103
Schéma 96: Réaction tandem métathèse croisée avec l'acrylonitrile – hydratation catalytique	105
Schéma 97: Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec l'acrylonitrile	110
Schéma 98: Métathèse croisée de 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle.	110
Schéma 99: Synthèse des diènes par élimination thermique	112
Schéma 100: Synthèse des diènes par oléfination des aldéhydes	112
Schéma 101: Schéma général de la synthèse des diènes conjugués terminaux par cascade catalytique métathèse croisée – réaction d'élimination	113
Schéma 102: Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle	114
Schéma 103: Schéma général de la métathèse croisée des substrats naturels avec le chlorure de méthallyle..	116
Schéma 104: Schéma général de la synthèse des diènes conjugués terminaux par réaction d'élimination du HCl	117
Schéma 105: Voies d'obtention des produits d'allylation et d'élimination.....	118
Schéma 106: Synthèse du catalyseur $[RuCp^*(MeCN)_3]PF_6$	118
Schéma 107: Conditions optimales pour la synthèse des diènes conjugués terminaux par réaction d'élimination d'HCl	121
Schéma 108: Métathèse croisée du diène avec le chlorure d'allyle.....	123

Liste des figures

Figure 1: Exemples de catalyseurs à base de ruthénium et de produits naturels utilisés.....	3
Figure 2: Squelette du phénylpropane.....	7
Figure 3: Exemples de phénylpropènes.....	9
Figure 4 : Structures des néolignanes isolés des espèces « Magnolia ».....	10
Figure 5: Exemple d'un dendrimère carboxilane cationique.....	37
Figure 6: Unité isoprène C ₅ H ₈ : 2-méthyl-1,3-butadiène.....	41
Figure 7: Les premiers catalyseurs moléculaires.....	43
Figure 8: Les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium.....	44
Figure 9: Structures de citronellal et de citronellol.....	51
Figure 10: Structures du citral et du géraniol.....	64
Figure 11: Structure chimique de l'eugénol (4-allyl-2-méthoxyphénol).....	75
Figure 12: Nouveaux catalyseurs à base de ruthénium.....	77
Figure 13: Structure du catalyseur Ru(indénylidène).....	78
Figure 14: Exemples de dérivés diènes de l'eugénol.....	78
Figure 15: Chromatogramme d'un brut réactionnel.....	80
Figure 16: Chromatogramme d'un brut réactionnel dans le cas de la métathèse croisée avec le catalyseur Umicore M51.....	82
Figure 17: Chromatogramme du produit obtenu par métathèse croisée de l'iso-eugénol avec l'acrylate de méthyle.....	83
Figure 18: Chromatogramme obtenu après hydrogénation d'un brut réactionnel.....	85
Figure 19: Complexe ruthénium-hydrure.....	86
Figure 20: Structure proposée de l'interaction de l'o-eugénol avec le centre métallique lors des réactions de métathèse.....	101
Figure 21: Structure chimique de l'huile de ricin.....	110
Figure 22: Exemples de produits naturels diéniques.....	111
Figure 23: Exemples de transformations des diènes.....	113
Figure 24: Produits allyliques 36-39 obtenus par métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure d'allyle.....	116
Figure 25: Produits allyliques 40-43 obtenus par métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure de méthallyle.....	117
Figure 26: Diènes 45-48 obtenus par élimination à partir des dérivés du chlorure d'allyle.....	122
Figure 27: Diènes 49-52 obtenus à partir des dérivés du chlorure de méthallyle.....	122
Figure 28: Valorisation des produits naturels par métathèse croisée.....	128

Liste des tableaux

Tableau 1: Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle.....	53
Tableau 2: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle (AM)	53
Tableau 3: Choix du catalyseur pour la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle.....	55
Tableau 4: Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle.....	56
Tableau 5: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle.....	56
Tableau 6: Choix du catalyseur pour la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle.....	57
Tableau 7: Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle (MAM)	58
Tableau 8: Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellol avec le méthacrylate de méthyle.....	61
Tableau 9: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile.....	63
Tableau 10: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle.....	65
Tableau 11: Optimisation de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	81
Tableau 12: Choix du catalyseur pour la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	81
Tableau 13: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate le méthyle.....	87
Tableau 14: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile	91
Tableau 15: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide.. ..	93
Tableau 16: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide.....	95
Tableau 17: Métathèse croisée du dérivé 16 avec différentes oléfines.....	97
Tableau 18: Métathèse croisée du dérivé 22 avec différentes oléfines.....	99
Tableau 19: Métathèse croisée du dérivé 28 avec différentes oléfines.....	100
Tableau 20: Métathèse croisée du diène 32 avec l'acrylate de méthyle.....	102
Tableau 21: Optimisation de la polymérisation du diène bis-(allylbenzène) de l'eugénol par réaction d'ADMET	103
Tableau 22: Optimisation de la métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle... ..	115
Tableau 23: Optimisation de la température et de la durée de la réaction	119
Tableau 24: Optimisation de la quantité de catalyseur et de la nature du solvant	120
Tableau 25: Choix de la base et de la nature du catalyseur.....	120

Liste des spectres

<i>Spectre 1 : Spectre RMN 2D NOESY du produit 3</i>	60
<i>Spectre 2 : Spectre RMN 2D NOESY du produit 12</i>	89
<i>Spectre 3 : Spectre RMN ¹H du produit 13</i>	91

Sommaire

Introduction Générale	1
Chapitre I :	7
Origine, extraction, utilisation et transformations catalytiques d'allylbenzènes naturels	7
1. Introduction	8
2. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas du chavicol.....	10
2.1. Synthèse des néolignanes	10
2.1.1. Définition	10
2.1.2. Synthèse	11
2.2. Synthèse des sesquiterpènes-néolignanes	13
2.2.1. Définition	13
2.2.2. Synthèse	14
3. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas de l'estragol	15
4. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas du 4-allyl-2,6-diméthoxyphénol	17
5. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas de l'eugénol	19
5.1. Réaction d'isomérisation.....	19
5.2. Réaction d'hydroformylation	19
5.3. Réaction d'hydrodéoxygénation.....	20
5.4. Réaction d'hydrofluoration de l'eugénol	21
5.5. Réaction d'hydroaminométhylation de l'eugénol	21
5.6. Réaction d'halogénéation de l'eugénol	22
5.7. Réaction de synthèse de l'adduit eugénol-siloxane.....	23
5.8. Réaction d'estérification de l'eugénol.....	23
5.9. Réaction de métathèse croisée de l'eugénol.....	24
5.10. Réaction d'acylation de l'eugénol	26
5.11. Réaction d'acétylation de l'eugénol	26
5.12. Réaction d'acétalisation de l'eugénol	27
5.13. Synthèse du di-eugénol	27
5.14. Synthèse de 1-(4-allyl-2-méthoxy-phénoxy-méthyl)-1H-imidazole	28
5.15. Synthèse d'indole 4,6-disubstitué	28

5.16. Réduction de l'eugénol.....	29
5.17. Synthèse de nouveaux monomères	29
5.18. Synthèse d'un eugényl glycoside	30
5.19. Époxydation asymétrique de l'eugénol	31
5.20. Synthèse de dérivés de la famille des cinnamylphénols.....	31
5.21. Hydrosilylation de l'eugénol	32
5.22. Oxydation de l'eugénol	32
5.23. Synthèse de 8,4'-oxynéolignanes	33
5.24. Synthèse de la vanilline.....	34
5.25. Synthèse de gingérol	35
5.26. Synthèse de l'impéranène.....	35
5.27. Synthèse de l'acide plicatique	36
5.28. Synthèse du cimircémate	36
5.29. Réaction de synthèse de dendrimères d'eugénol.....	37
6. Conclusion.....	38
Chapitre II :	39
Transformations catalytiques de monoterpènes par métathèse croisée.....	39
1. Introduction	41
2. Transformations des terpènes par métathèse.....	45
3. Objectifs	51
4. Métathèse croisée de monoterpènes mono-insaturés	51
4.1. Métathèse croisée de monoterpènes avec l'acrylate de méthyle.....	52
4.1.1. Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle.....	52
4.1.2. Métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle.....	55
4.2.1. Métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle	58
4.2.2. Métathèse croisée du citronellol avec le méthacrylate de méthyle	61
4.3. Métathèse croisée des monoterpènes avec l'acrylonitrile	62
5. Métathèse croisée des monoterpènes di-insaturés.....	64
5.1. Métathèse croisée des monoterpènes avec l'acrylate de méthyle	64
5.1.1. Métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle.....	65
5.1.2. Métathèse croisée du géraniol avec l'acrylate de méthyle.....	66
5.2. Métathèse croisée des monoterpènes avec le méthacrylate de méthyle.....	66
5.2.1. Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle	67

5.2.2. Métathèse croisée du géraniol avec le méthacrylate de méthyle.....	67
6. Apports de la métathèse croisée des monoterpènes	67
6.1. Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle.....	68
6.2. Métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle.....	68
6.3. Métathèse croisée du citronellol avec le méthacrylate de méthyle	69
6.4. Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle	70
7. Conclusion.....	71
Chapitre III :	73
Transformations catalytiques de l'eugénol et de ses dérivés par métathèse croisée	73
1. Introduction	75
2. Transformations de l'eugénol par métathèse	75
3. Objectifs	79
4. Métathèse croisée de l'eugénol	79
4.1. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle	79
4.2. Métathèse croisée de l'eugénol avec le méthacrylate de méthyle.....	88
4.3. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile.....	90
4.4. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide.....	92
4.5. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide	94
5. Métathèse croisée avec l'isopropoxyeugénol.....	96
6. Métathèse croisée de l'acétate d'eugényle	98
7. Métathèse croisée de l' <i>ortho</i> -eugénol	100
8. Métathèse croisée d'un dérivé diénique de l'eugénol	101
9. Polymérisation du diène 32	102
10. Conclusion.....	104
Chapitre IV :	107
Transformations catalytiques de produits naturels par métathèse croisée suivie d'une élimination d'HCl.....	107
1. Introduction sur le 10-undécénoate de méthyle	109
2. Synthèse des diènes	111
3. Transformations des diènes	112
4. Objectifs	113
5. Métathèse croisée des produits naturels	114
5. 1. Métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure d'allyle	114
5. 1.1. Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle	114

5. 1.2. Métathèse croisée d'autres produits naturels avec le chlorure d'allyle.....	115
5. 2. Métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure de 2-méthylprop-2-ényle.....	116
6. Réaction d'élimination	117
6.1. Optimisation de la réaction d'élimination d'HCl.....	118
6.2. Généralisation de la réaction d'élimination	121
7. Synthèse des triènes	123
8. Conclusion.....	123
Conclusion Générale	125
Chapitre V :	129
Partie Expérimentale	129

Introduction Générale

Au 20^{ème} siècle, le développement industriel et économique s'est fait sur la base de ressources fossiles non renouvelables qui ont contribué aux besoins en énergie et en matières premières pour l'industrie chimique. Ces ressources s'amenuisent au cours du temps et il est aujourd'hui impératif de proposer un nouveau mode de développement de l'industrie chimique. Au 21^{ème} siècle, un aspect crucial du développement durable concerne l'utilisation de ressources renouvelables pour la production de produits utiles, jusqu'à maintenant issus des produits pétroliers, et la chimie à partir des végétaux est une alternative réaliste. Il s'agit d'une chimie des nouvelles énergies, des nouveaux produits et des nouveaux matériaux issus de la biomasse qui est une source abondante, peu chère et surtout renouvelable. Plusieurs domaines sont concernés par ces développements tels que le secteur de l'énergie, l'industrie des polymères et de la chimie fine.

En 1998, les deux chercheurs américains Paul Anastas et John C. Warner ont défini les douze principes de la chimie verte.¹ Elle a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Parmi ces principes figurent l'économie d'atomes et d'étapes, les alternatives aux solvants polluants, l'utilisation des ressources renouvelables à la place des produits fossiles. La catalyse est un pilier de la chimie verte car elle joue un rôle central et grandissant dans la chimie moderne ; elle permet de réduire la consommation d'énergie, ce qui présente un intérêt économique et environnemental, de diminuer les efforts de séparation puisqu'elle augmente la sélectivité des réactions et de diminuer les quantités de réactifs utilisés. Elle prend une place de plus en plus importante dans le monde de la chimie fine de synthèse, des polymères, des matériaux moléculaires fonctionnels,... Ce sont les aspects catalyse et économie d'atomes, ressources renouvelables et solvants verts qui ont motivé les axes de recherche de ce travail.

La métathèse est une réaction catalytique qui permet de diminuer le nombre d'étapes de synthèse organique d'où une grande économie dans les procédés, et c'est en cela qu'elle s'inscrit dans le contexte de la chimie verte. La métathèse des oléfines est considérée comme un outil potentiel de choix pour la transformation de composés naturels insaturés à l'aide de catalyseurs de métathèse opérant en phase homogène.² L'importance de cette réaction a conduit le comité Nobel en 2005 à récompenser les professeurs Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock, le premier pour le mécanisme et les suivants pour la création

¹ P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice* Oxford, University Press: New-York, 1998

² Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 3740

de catalyseurs et leurs nombreuses applications. Ainsi, à côté des catalyseurs au molybdène et au tungstène, de nombreux catalyseurs à base de ruthénium ont été développés et commercialisés afin de réaliser les réactions de métathèse d'oléfines en phase homogène.³

Lors de notre travail nous nous sommes intéressés aux transformations de produits naturels insaturés par métathèse croisée en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium, en faisant appel à des solvants verts qui sont biodégradables et moins toxiques que les solvants classiques de cette réaction, et en opérant autant que possible dans des conditions opératoires douces. La présence de doubles liaisons carbone-carbone dans les structures des monoterpènes, de l'eugénol et du 10-undécénoate de méthyle fait de ces derniers des produits valorisables par métathèse croisée (**Figure 1**).

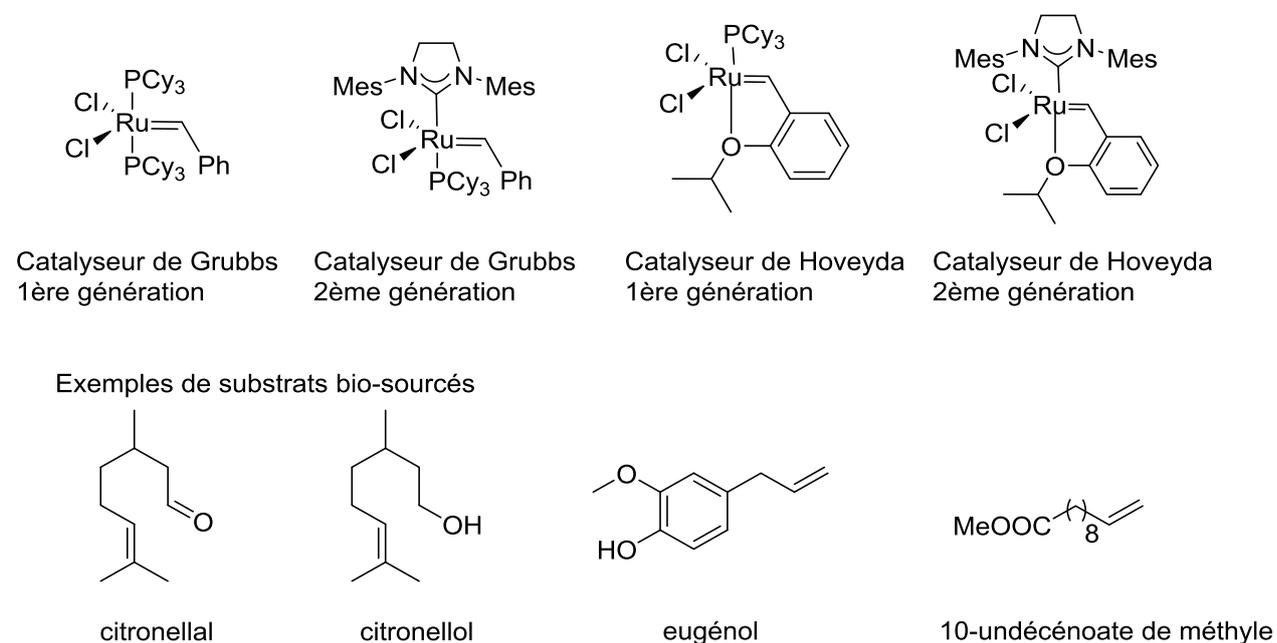


Figure 1: Exemples de catalyseurs à base de ruthénium et de produits naturels utilisés

Le travail réalisé dans cette thèse est rapporté en quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, une étude bibliographique est détaillée. Elle concerne les transformations catalytiques des allylbenzènes naturels.

Dans le deuxième chapitre, qui est consacré aux transformations catalytiques des monoterpènes par métathèse croisée avec des oléfines fonctionnelles, seront exposés d'abord les données bibliographiques les plus pertinentes, puis les catalyseurs de métathèse utilisés et

³ G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1746

les transformations de terpènes par métathèse. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront exposés et commentés.

Le troisième chapitre rassemble les résultats concernant la métathèse croisée de l'eugénol et de dérivés de la même famille par métathèse croisée avec des oléfines fonctionnelles telles que des acrylates et méthacrylates, acrylonitrile et acrylamides. L'influence de la nature de ces oléfines fonctionnelles sur la réactivité sera mise en évidence et des systèmes catalytiques performants seront recherchés.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude d'une séquence réactionnelle mettant en jeu deux réactions catalysées par des complexes différents du ruthénium. La transformation catalytique du 10-undécénoate de méthyle par métathèse croisée avec des chlorures allyliques suivie d'une réaction d'élimination pour former des diènes conjugués terminaux sera développée et généralisée.

Enfin, une conclusion permettra de présenter les perspectives engendrées par ce travail.

Cette thèse a fait l'objet de cinq publications dont quatre sont parues et une publication est soumise :

1. Catalysis Communications (I. Factor = 3.5)

Shilin Huang, **Hallouma Bilel**, Féthi Zagrouba, Naceur Hamdi, Christian Bruneau, Cédric Fischmeister, *Catal. Commun.*, **2015**, 63, 31-34.

Olefin Metathesis Transformations in Thermomorphic Multicomponent Solvent Systems.

2. Catalysis Science & Technology (I. Factor = 3.75)

Hallouma Bilel, Naceur Hamdi, Féthi Zagrouba, Cédric Fischmeister, Christian Bruneau, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 2064-2071.

Terminal conjugated dienes via a ruthenium-catalyzed cross-metathesis/elimination sequence: application to renewable resources.

3. RSC Advances (I. Factor = 3.77)

Hallouma Bilel, Naceur Hamdi, Féthi Zagrouba, Cédric Fischmeister, Christian Bruneau, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 9584–9589.

Eugenol as a renewable feedstock for the production of polyfunctional alkenes via olefin cross-metathesis.

4. Green Chemistry (I. Factor = 7.09)

Hallouma Bilel, Naceur Hamdi, Féthi Zagrouba, Cédric Fischmeister, Christian Bruneau, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1448-1452.

Cross-metathesis transformations of terpenoids in dialkyl carbonate solvents.

5. Journal of oleoscience (I. Factor = 1.5)

H. Bilel, A.S Al-Ayed, N. Hamdi, F. Zagrouba, *J. Oleo. Sci.*, **2014**, soumise.

Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils from flowers of *Salvia Sharifii*

Chapitre I :

Origine, extraction, utilisation et transformations catalytiques d'allylbenzènes naturels

1. Introduction

Les phénylpropanoïdes comme les alcaloïdes et les terpénoïdes sont des produits organiques synthétisés dans les plantes.⁴

Le phénylpropane, ayant un noyau aromatique et une chaîne latérale à trois carbones C1'-C3', dérive du squelette carboné de la phénylalanine qui est à l'origine des phénylpropanoïdes simples (Figure 1).

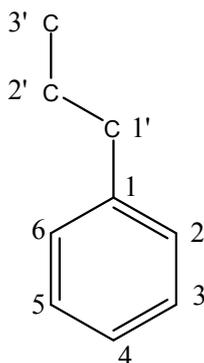


Figure 2 :Squelette du phénylpropane

Les phénylpropènes appartiennent à une sous-classe des phénylpropanoïdes dont le squelette de base est un noyau aromatique substitué par un fragment propényle⁵.

L'eugénol, l'*iso*-eugénol, le chavicol, le safrole, l'estragol, l'anétole, le chavibétol, l'élémicine, l'*iso*-safrole, le méthyleugénol et la myristicine font partie de cette sous-classe (Figure 2). Ils sont parmi les principaux constituants des huiles essentielles⁶.

L'eugénol est le constituant majeur de l'huile essentielle des clous de girofle et d'autres huiles essentielles. Il est utilisé pour la synthèse de la vanilline, dans l'industrie pharmaceutique et en dentisterie en raison de ses propriétés antiseptiques et analgésiques.⁷

L'*iso*-eugénol est un isomère de l'eugénol, naturellement présent dans plusieurs huiles essentielles comme l'huile essentielle d'ylang-ylang par exemple. La forme *trans* est responsable de l'odeur caractéristique. L'*iso*-eugénol rentre dans la synthèse de la vanilline.⁸

Le chavicol est présent dans l'huile essentielle de feuilles de bétel. Il est utilisé en parfumerie.

⁴ A.B. Landolino, D.R. Cook, *Plant Phenolics and Human Health*, **2010**, 489

⁵ M. Petersen, J. Hans, U. Matern, *Annual Plant Reviews*, **2010**, 182

⁶ K. Baser, C. Husnu, F. Demirci, *Flavours and Fragrances*, **2007**, 43

⁷ R. Juergen, P. Schnitzler, *Herbal Medicines*, **2012**, 317

⁸ D. Han, J-Y. Ryu, H. Lee, H-G. Hur, *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.*, **2013**, 56(2), 125

Le safrole est présent en faible quantité, il est le constituant principal de l'huile de sassafras et d'autres huiles essentielles. Son utilisation en parfumerie et en industrie alimentaire est très limité vu ses propriétés cancérigènes.

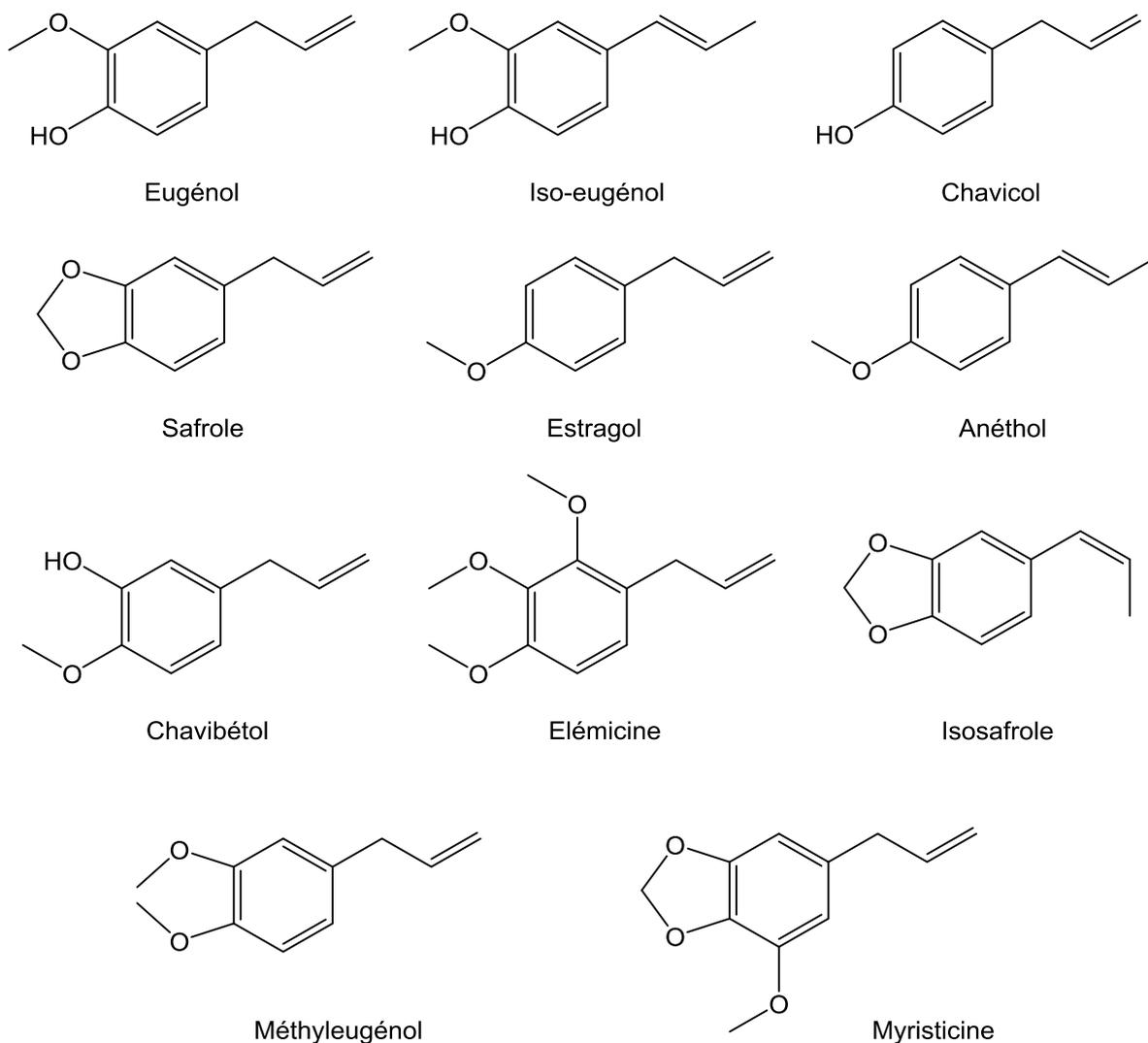


Figure 3: Exemples de phénylpropènes

L'estragol se trouve principalement dans l'huile essentielle de l'estragon et dans la composition d'autres huiles essentielles telles que le basilic, la noix de muscade, le fenouil... En raison de son odeur caractéristique qui est celle de l'anis, l'estragol est employé comme arôme alimentaire et en parfumerie.

L'anéthol est un isomère de l'estragol, qui se trouve naturellement dans l'huile essentielle de l'anis vert et étoilé. Il est légèrement toxique ce qui limite son utilisation.⁹

Le chavibétol est un isomère de l'eugénol dont les positions des deux groupements méthoxy et phénol sont inversés. Le chavibétol est présent dans l'huile essentielle de feuille de bétel.

⁹ S.K. Malhotra, *Whoodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition*, 2012, 348

L'élémicine est présente dans l'huile essentielle de l'élémi et de la noix de muscade. Elle a des effets psychotropes et des effets anticholinergiques.

L'*iso*-safrole existe en faible quantité dans la nature, son odeur est celle de l'anis. Il est utilisé en médecine pour ses propriétés psychotropes.

Le méthyleugénol a une odeur agréable, il est présent dans l'huile essentielle de fenouil, d'anis, de rose, de noix de muscade...

La myristicine est présente dans l'huile essentielle de la noix de muscade, du persil, d'aneth et des carottes. Elle a aussi des effets psychotropes.

2. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas du chavicol

Le chavicol (4-(prop-2-enyl)phénol) est un produit naturel appartenant à la famille des allylbenzènes ; il intervient lors de la synthèse des néolignanes et des sesquiterpènes-néolignanes.

2.1. Synthèse des néolignanes

2.1.1. Définition

Les néolignanes sont des composés bioactifs qui sont isolés à partir de l'écorce de la plante *Magnoliae Officinalis*¹⁰ ou des feuilles de *Magnolia Virginiana*¹¹. Ces plantes ont été utilisées en médecine traditionnelle chinoise pour leurs activités biologiques intéressantes.

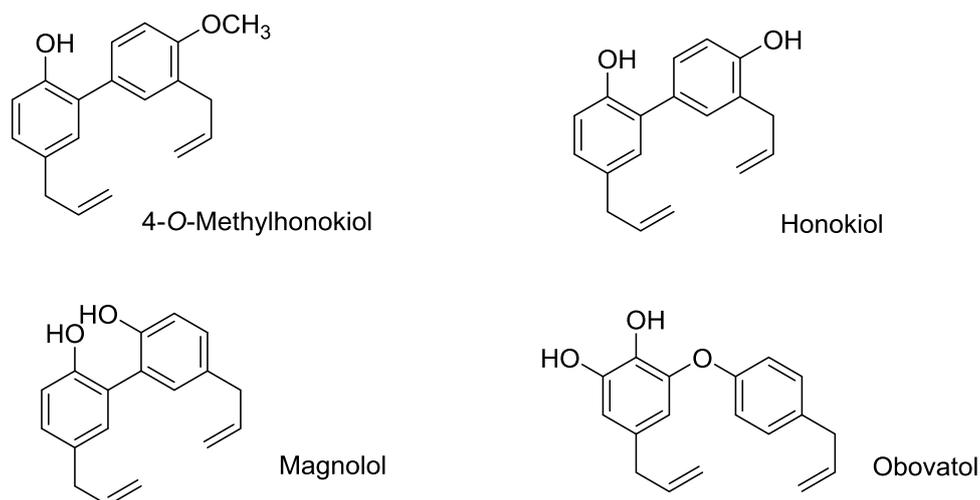


Figure 4 : Structures des néolignanes isolés des espèces « Magnolia »

¹⁰ U.J. Youn, Q.C. Chen, W.Y. Jin, L.S. Lee, H.J. Kim, J.P. Lee, M.J. Min, B.S. Min, K.H. Bae, *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70, 1687

¹¹ J.K. Nitao, M.G. Nair, D.L. Thorngood, K.S. Johnson, J.M. Scriber, *Phytochem.*, **1991**, 30, 2193

Les néolignanes présentent des activités biologiques intéressantes, ce sont des composés anti-inflammatoires, antifongiques, anticancéreux et antibactériens. En raison de ces propriétés, plusieurs voies pour leurs synthèses ont été rapidement entreprises.

2.1.2. Synthèse

La structure chimique des néolignanes se présente sous forme de deux noyaux phénoliques avec des fonctions phénoliques et des fragments allyliques (Figure 4).

Le 4-*O*-méthylhonokiol est le composé qui a les propriétés anti-inflammatoires les plus marquées. Sa synthèse a été décrite pour la première fois par l'équipe de Fukuyama en 2004¹² en 15 étapes et il a été isolé avec un rendement global de 3%. Ce produit peut être préparé par une voie plus courte et avec un rendement global de 11% comme il est présenté dans le schéma suivant (**Schéma 1**).¹³

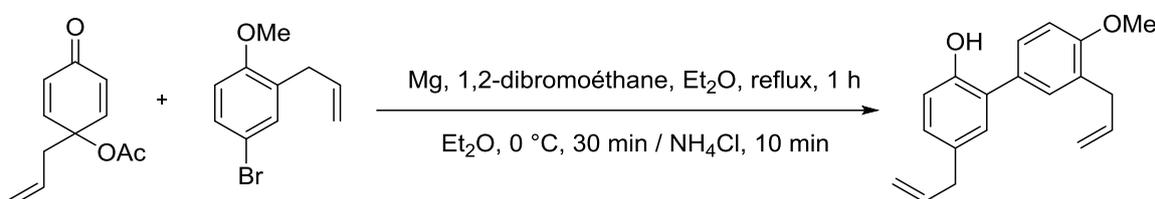


Schéma 1 : Synthèse du 4-*O*-méthylhonokiol

Les deux réactifs de départ sont préparés séparément, le premier par une dé-aromatation oxydante du chavicol et le second par une bromation du 4-bromo-2-hydroxyméthylanisole suivie par une substitution nucléophile (**Schéma 2**).

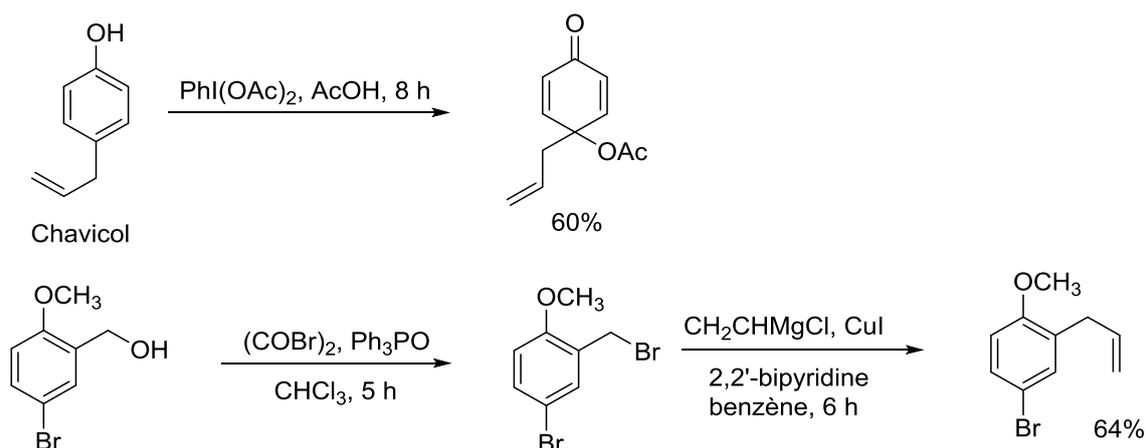


Schéma 2 : Préparation des réactifs de départ pour la synthèse du 4-*O*-méthylhonokiol

¹² T. Esumi, G. Makado, H. Zhai, Y. Shimizu, Y. Mitsumoto, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 2621

¹³ R.M. Denton, J.T. Scragg, J. Saska, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2554

La réaction entre la diénone avec le produit allylique bromé formé par action du réactif de Grignard permet de synthétiser le produit désiré.

Une autre alternative pour la synthèse du 4-*O*-méthylhonokiol est le couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre le 4-allyl-2-bromophénol et l'aryltrifluoroborate de potassium selon le schéma suivant (**Schéma 3**).¹⁴

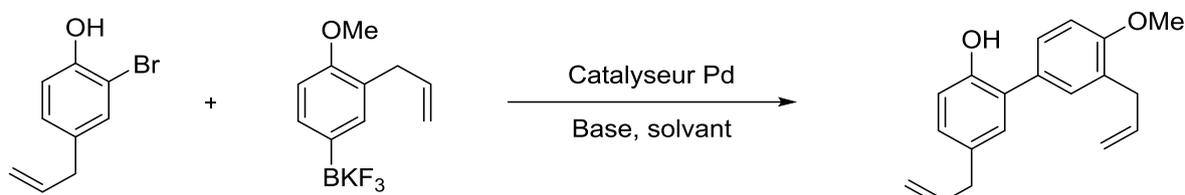


Schéma 3: Synthèse du 4-*O*-méthylhonokiol par couplage croisé de Suzuki-Miyaura

Le couplage des deux composés a été optimisé et le produit a été isolé avec un rendement de 72% en utilisant Pd(OAc)₂ comme catalyseur et RuPhos comme ligand en présence de K₂CO₃ comme base dans un mélange DME/H₂O à 130 °C (micro-onde, 10 min).

Le 2-bromo-4-allylphénol est préparé à partir du chavicol et il est obtenu avec un rendement de 54%. L'aryltrifluoroborate est préparé à partir du 2-allyl-4-bromoanisole commercial et il est isolé avec un rendement de 61% (**Schéma 4**).

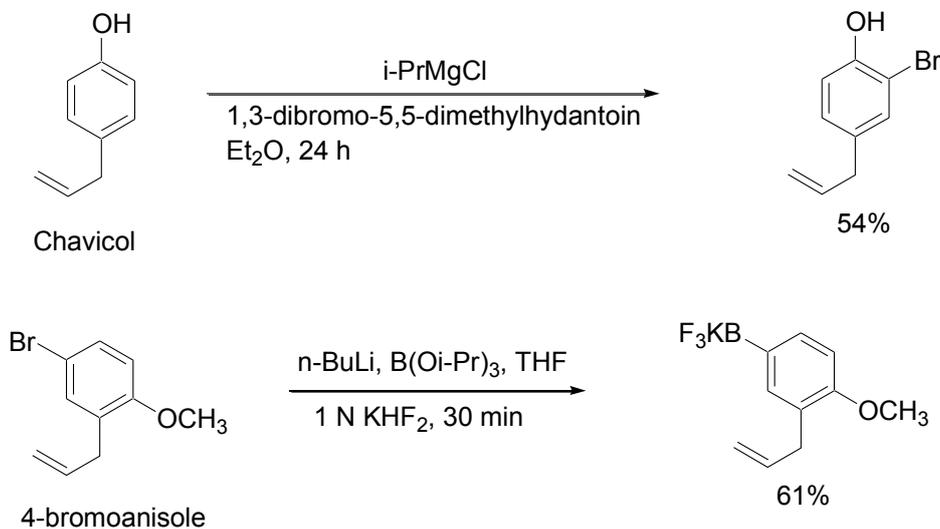


Schéma 4 : Préparation des réactifs de départ pour la synthèse du 4-*O*-méthylhonokiol impliquant un couplage croisé de Suzuki-Miyaura

¹⁴J.H. Kwak, Y.A. Cho, J-Y. Jang, S-Y.Seo, H. Lee, J.T. Hong, S-B. Han, K. Lee, Y-S. Kwak, J-K. Jung, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9401

Une série d'honokiols ont été synthétisés par le couplage croisé de Suzuki-Miyaura, avec des rendements satisfaisants.¹⁵ Ci-dessous un autre exemple illustrant l'utilisation du couplage de Suzuki-Miyaura réalisé à partir d'un acide boronique (**Schéma 5**).

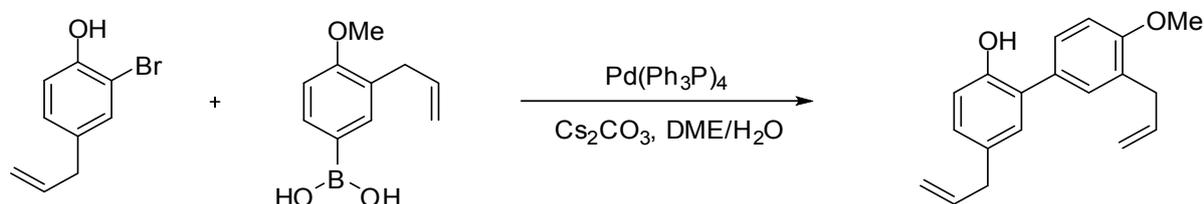


Schéma 5 : Synthèse du 4-O-méthylhonokiol par couplage croisé de Suzuki-Miyaura

Une autre alternative pour la synthèse des néolignanes est le couplage oxydant du chavicol sous l'action d'une enzyme peroxydase, en présence de H₂O₂ à température ambiante (**Schéma 6**).¹⁶

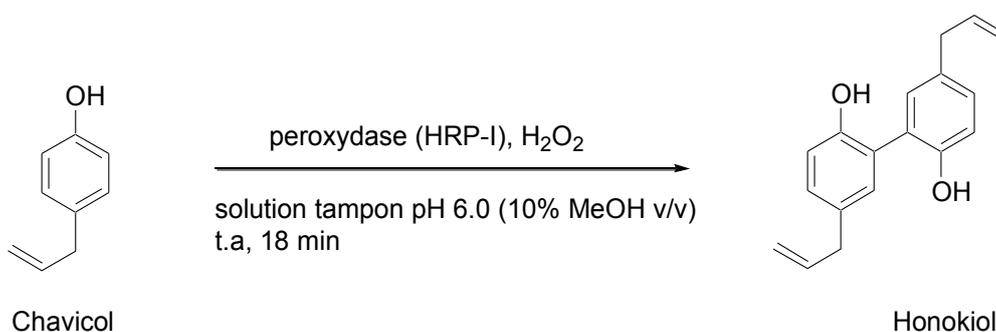


Schéma 6 : Synthèse du honokiol par voie enzymatique

2.2. Synthèse des sesquiterpènes-néolignanes

2.2.1. Définition

Les sesquiterpènes-néolignanes contiennent dans leurs structures un motif sesquiterpène associé à un motif néolignane. Le caryolanemagnolol et le clovanmagnolol sont isolés des écorces de *Magnolia Obovata* et ils sont connus par leurs propriétés neuro-régénératives.¹⁷

¹⁵ J.M. Lin, A.S.P. Gowda, A.K. Sharma, S. Amin, *Bioorg. Med.Chem.*, **2012**, 20, 3202

¹⁶ a) Z-L. Kong, S-C. Tzeng, Y-C. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 163; b) S-C. Tzeng, Y-C Liu, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2004**, 32, 7

¹⁷ H. Heymann, Y. Tezuka, T. Kikuchi, S. Supriyatna, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 138

2.2.2. Synthèse

Leurs synthèses se font à partir du sesquiterpène (-)-caryophyllène. L'oxydation de ce dernier permet de former les oxydes α - et β -caryophyllènes. L'action d'un acide de Bronsted génère deux carbocations. La réaction entre le carbocation formé et le magnolol donne naissance aux caryolanemagnolol et clovanemagnolol (**Schéma 7**).¹⁸

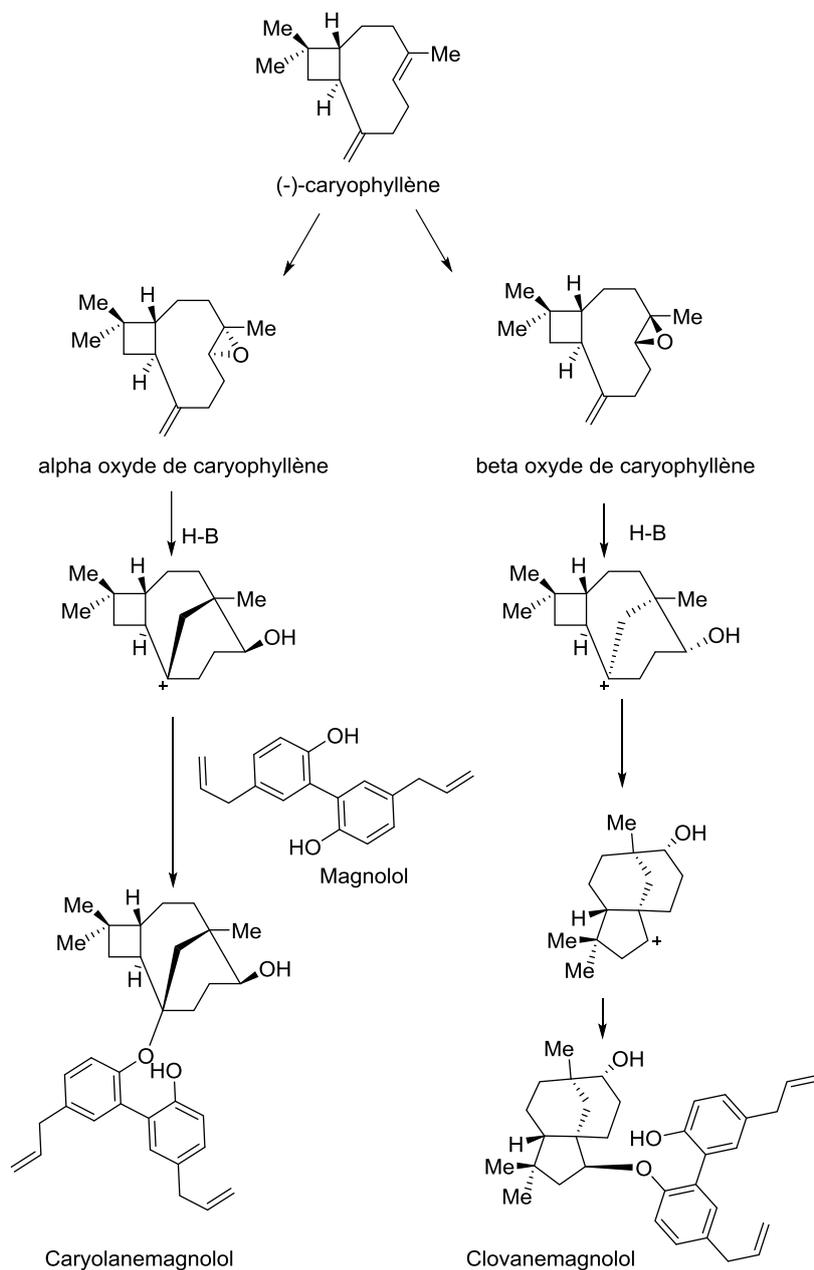


Schéma 7 : Synthèse du caryolanemagnolol et du clovanemagnolol

¹⁸a) X. Cheng, N-L. Harzdorf, T. Shaw, D. Siegel, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1304, b) Z. Khaing, D. Kang, A-M. Camelio, C-E. Schmidt, D. Siegel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4808, c) X. Cheng, N. Harzdorf, Z. Khaing, D. Kang, A-M. Camelio, T. Shaw, C-E. Schmidt, D. Siegel, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 383

3. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas de l'estragol

L'estragol est un produit naturel appartenant à la famille des allylbenzènes avec une substitution par un groupement méthoxy en position *para* sur le noyau aromatique. Le *trans*-anéthol (*trans*-4-prop-1-enyl)anisole) est obtenu par extraction de l'huile essentielle de l'anis ou du fenouil¹⁹ ou par réaction d'isomérisation de l'estragol (**Schéma 8**).

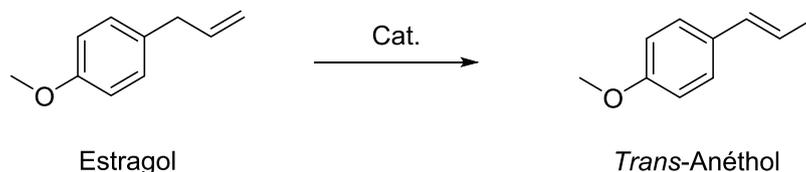


Schéma 8 : Isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol

Le *trans*-anéthol est largement utilisé dans l'industrie des arômes et des parfums²⁰ et dans la formulation des produits d'hygiène orale²¹. Vu le nombre important d'applications du *trans*-anéthol, son extraction à partir de l'huile essentielle ne peut pas suffire à la demande du marché, pour cette raison sa synthèse est nécessaire.

La voie d'isomérisation industrielle de l'estragol la plus connue est celle par traitement avec un excès d'une base comme KOH. Or cette méthode présente plusieurs inconvénients tels que l'utilisation d'une température élevée (200 °C) avec génération d'une grande quantité de déchets basiques, et elle ne conduit qu'à des rendements moyens (60%). De plus, l'isomérisation n'est pas stéréosélective et le produit est obtenu sous forme d'un mélange *trans/cis* (82/18), ce qui nécessite une étape de distillation supplémentaire afin d'isoler l'isomère *trans*.

Une isomérisation catalytique permet de résoudre une grande partie des problèmes cités ci-dessus. Pour cela des catalyseurs à base de ruthénium sous forme de dimères et de monomères ont été testés afin de réaliser l'isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol dans des solvants verts.²² Les meilleurs résultats d'un point de vue activité et sélectivité ont été obtenus avec l'espèce monomère [$\{RuCl_2(\eta^3:\eta^3C_{10}H_{16})(P(OEt)_3)\}$] avec une charge catalytique de 1 mol% ce qui a permis d'obtenir le *trans*-anéthol avec un rapport *trans/cis* de 99:1 et un rendement de réaction quantitatif dans l'eau à 80 °C et pendant 6 h (**Schéma 9**).

¹⁹ P.M.G. Soares, R.F. Lima, A. de Freitas Pires, E.P. Souza, A.M.S. Assreuy, D.N. Criddle, *Life Sci.*, **2007**, 81, 1085

²⁰ G. Reineccius, in *Flavor Chemistry and Technology*, CRC Press, Boca Raton, 2ndedn, **2006**

²¹ U. Glenert, *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sect.*, **1992**, 226, 43

²² B. Lastra-Barreira, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2011**, 13, 307

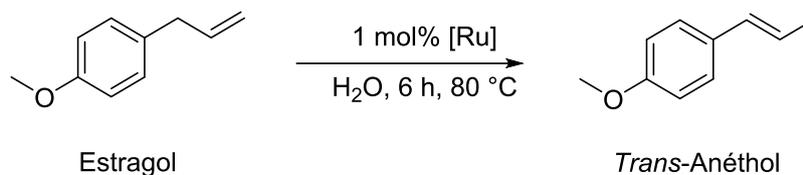


Schéma 9 : Isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol en utilisant un catalyseur bis(allyl)ruthenium(IV)

Cette réaction a également été réalisée en utilisant 1 mol% d'un catalyseur hydrophile (η^6 -arène)Ru(II) dans l'eau ou dans le méthanol sous irradiation par micro-ondes à une puissance de 100 W (**Schéma 10**).²³

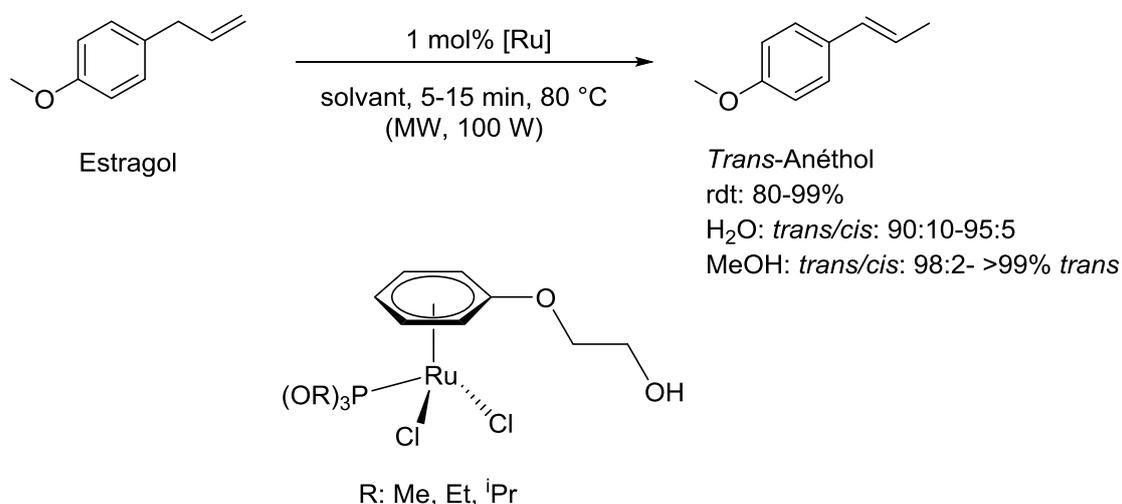


Schéma 10 : Isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol dans l'eau et le méthanol en utilisant un catalyseur hydrophile (η^6 -arène)ruthenium(II)

Une autre alternative pour réaliser cette réaction d'isomérisation est l'utilisation d'agent de transfert de phase. Le bromure de didécyldiméthylammonium (DDAB) a permis de jouer ce rôle.²⁴ Il s'agit d'un sel d'ammonium quaternaire qui est stable à hautes températures et à des pH élevés. La réaction d'isomérisation a été réalisée sous reflux à 90 °C, pendant 24 h, en utilisant 8 mol% de DDAB dans une solution aqueuse de soude à 50%. Le produit de la réaction a été obtenu avec un rendement de 80% (**Schéma 11**).

²³a) B. Lastra-Barreira, J. Diez, P. Crochet, *Green Chem.*, **2009**, 11, 1681; b) B. Lastra-Barreira, P. Crochet, *Green Chem.*, **2010**, 12, 1311

²⁴ M. Chidambaram, S.U. Sonavane, J. de la Zerda, Y. Sasson, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7696

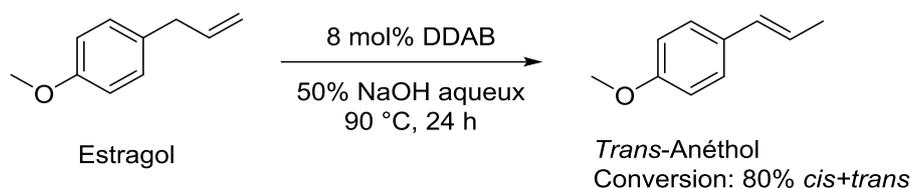


Schéma 11: Isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol en présence de base en utilisant le bromure de didécyldiméthylammonium comme agent de transfert

Le catalyseur de ruthénium contenant un groupement hydrotalcite, sous sa forme basique, peut être utilisé pour réaliser cette réaction d'isomérisation. La partie hydrotalcite est sous la forme $[M(II)_{1-x}M(III)_x(H_2O)]^{x+}(CO_3^{2-})_{x/n}.m H_2O$ dont M(II) : Mg ou un autre cation divalent et M(III) : Al ou un autre cation trivalent.²⁵ Le catalyseur Ru-Mg-Al est un catalyseur réutilisable pour l'isomérisation de l'estragol. La réaction a été réalisée à 210 °C, pendant 2 h et avec 0.1 g de catalyseur. La conversion et la sélectivité en *trans*-anéthol sont maintenues constantes lors des quatre premiers cycles catalytiques (conversion : 98% et sélectivité : 88%) (Schéma 12).

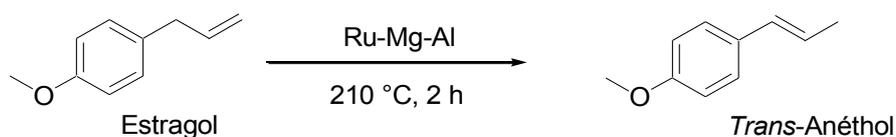


Schéma 12 : Isomérisation de l'estragol en *trans*-anéthol en utilisant le catalyseur Ru-Mg-Al

D'autres catalyseurs hétérogènes ont été testés tels que Ru-MgO, Ru-CaO, Ru-SiO₂, et Ru-Al₂O₃, mais c'est seulement avec le catalyseur Ru-Mg-Al qu'il n'y a pas eu de perte significative de l'activité catalytique lors du quatrième cycle.

4. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas du 4-allyl-2,6-diméthoxyphénol

Une autre transformation catalytique des allylbenzènes est la réaction d'hydrodéoxygénation en utilisant le catalyseur hétérogène à base de nickel de RANEY® comme catalyseur d'hydrogénation et le Nafion/SiO₂ comme acide de Bronsted sous forme solide qui est responsable de la réaction d'hydrolyse et d'hydrogénation.²⁶ Cette réaction est réalisée avec

²⁵ S.K. Sharma, P.A. Parikh, R.V. Jasra, *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2010**, 317, 27

²⁶ C. Zhao, Y. Kou, A.A. Lemonidou, X. Li, J.A. Lercher, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 412

0.01 mol de nickel de Raney fraîchement préparé, 13% en masse de Nafion/SiO₂ dans l'eau, en exerçant une pression de 4MPa d'hydrogène pendant 2 h. Dans ces conditions, la conversion est de 89% et la sélectivité en produit désiré est de 62% (**Schéma 13**).

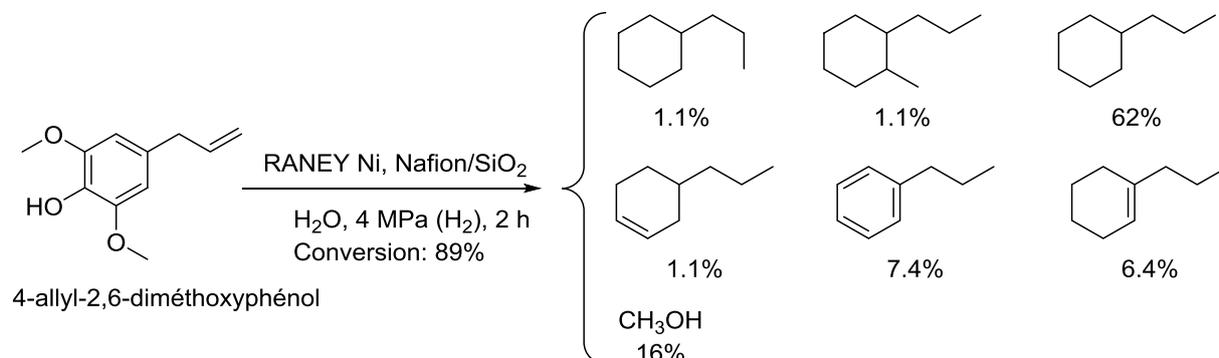


Schéma 13 :Hydrodéoxygénation du 4-allyl-2,6-diméthoxyphénol avec le catalyseur hétérogène RANEY®Ni associé au Nafion/SiO₂

La polysphorine est un produit naturel isolé à partir des feuilles du *Rhaphidopora de Cursiva* au Vietnam ayant des propriétés anti-malariales. Ce produit peut être préparé à partir du 4-allyl-2,6-diméthoxyphénol en 8 étapes (**Schéma 14**).

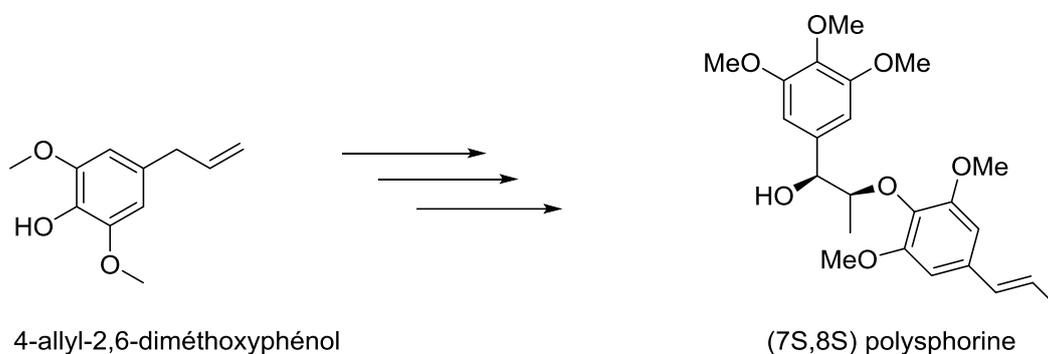


Schéma 14 : Synthèse de la polysphorine

La (7S,8S)-polysphorine a été isolée avec un rendement de 90% et un rapport diastéromérique de 32:1.²⁷

²⁷A-L. Lee, S.V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3957

5. Transformations catalytiques des allylbenzènes: cas de l'eugéno

5.1. Réaction d'isomérisation

L'isomérisation de l'eugéno permet d'accéder à l'*iso*-eugéno qui est aussi un produit naturel. Plusieurs voies sont possibles pour réaliser cette réaction d'isomérisation de double liaison (Schéma 15).

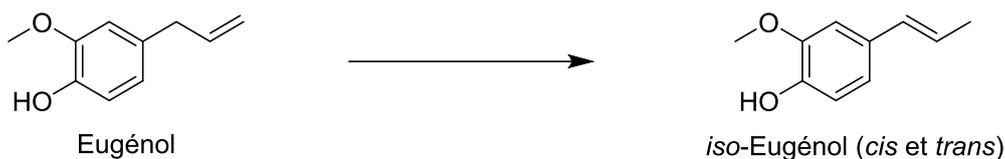


Schéma 15: Isomérisation de l'eugéno en *iso*-eugéno

Cette réaction peut se faire sous l'action d'une base telle que le carbonate de potassium K_2CO_3 supporté sur alumine²⁸ ou l'hydroxyde de potassium KOH ²⁹. Elle peut aussi être réalisée en présence de métaux tels que le niobium,³⁰ le platine,³¹ le palladium,³² le nickel(0),³³ le ruthénium³⁴ ou des métaux hydrotalcites³⁵ dans différentes conditions opératoires. Les produits d'isomérisation ont été obtenus avec des rapports de stéréoisomères variables.

5.2. Réaction d'hydroformylation

Le fragment allyle de l'eugéno peut être transformé par une réaction d'hydroformylation afin de synthétiser de nouveaux intermédiaires (Schéma 16).

²⁸ I. Al-Maskery, K. Girting, S. D. Jackson, L. Pugh, R.R. Spence, *Top. Catal.*, **2010**, 53, 1163

²⁹ F. Tiemann, *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 2870

³⁰ V. Calvino-Casilda, E. Pérez-Mayoral, R.M. Martín-Aranda, Z. Zienkiewicz, I. Sobczak, M. Ziolek, *Top. Catal.*, **2010**, 53, 179

³¹ A. Scarso, M. Colladon, P. Sgarbossa, C. Snato, R.A. Michelin, G. Strukul, *Organometallics*, **2010**, 29, 1487

³² a) P. Mamone, M.F. Grünberg, A. Fromm, B.A. Khan, L.J. Gooßen, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3716; b) D. Gauthier, A.T. Lindhardt, E.P.K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 7998

³³ a) E.G. Kuntz, G. Godard, J.M. Basset, O.M. Vittori, *Oil & Gas Sci. Technol.-Rev. IFP*, **2007**, 62, 781;

³⁴ a) S.K. Sharma, V.K. Srivastava, R.V. Jasra, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 254, 200; b) M.B. Runge, M.T. Mwangi, N.B. Bowden, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 5278

³⁵ a) C.M. Jinesh, C.A. Antonyraj, S. Kannan, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 141, 176; b) D. Kishore, S. Kannan, *Green Chem.*, **2002**, 4, 607

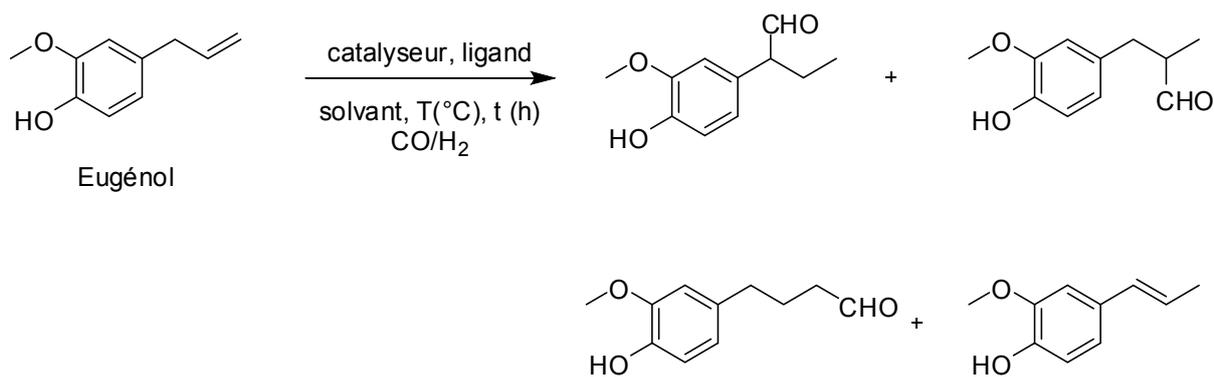


Schéma 16 : Hydroformylation de l'eugénol

Cette réaction est catalysée avec des catalyseurs homogènes de ruthénium ou de rhodium, en milieu homogène, $[\text{Rh}(\text{CO})(\text{Pz})(\text{L})]_2$ et $[\text{HRu}(\text{CO})(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})_3][\text{BF}_4]$ (L: TPPMS et TPPTS).³⁶ D'autres catalyseurs peuvent être utilisés afin de réaliser cette réaction tel que le catalyseur $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ associé à des ligands comme PPh_3 , dppp, dppb, et en présence d'acide phosphorique H_3PO_4 , sulfurique H_2SO_4 ou d'acide acétique CH_3COOH .³⁷

Le meilleur système catalytique est le $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{ultranox626}/\text{H}_3\text{PO}_4/\text{CO}/\text{H}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ car il permet de favoriser la formation de l'aldéhyde terminale.

5.3. Réaction d'hydrodéoxygénation

La réaction d'hydrodéoxygénation de l'eugénol permet de former le cycloalcane correspondant (**Schéma 17**).

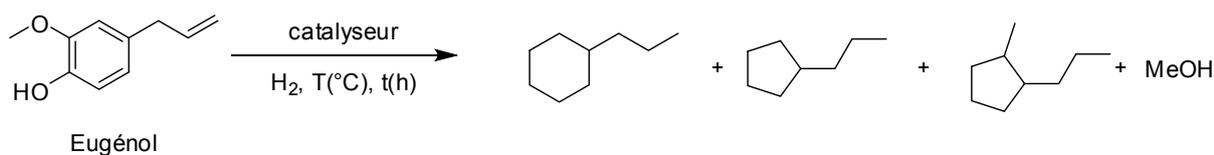


Schéma 17 : Hydrodéoxygénation de l'eugénol

La meilleure sélectivité vers le propylcyclohexane a été obtenue en utilisant un catalyseur au palladium supporté sur charbon, en présence du $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ et en exerçant une pression de 5 MPa d'hydrogène à température ambiante pendant 30 min.³⁸ Cette réaction peut aussi être

³⁶a) L.G. Melean, M. Rodriguez, M. Romero, M.L. Alvarado, M. Rosales, P.J. Baricelli, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2011**, 394, 117, b) A.C. da Silva, K.C.B. de Oliveira, E.V. Gusevskaya, E.N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, 179, 133

³⁷ a) M. Alhaffar, R. Suleiman, B. El Ali, *Catal. Commun.*, **2010**, 11, 778; b) M. Alhaffar, R. Suleiman, S.M. Shakil, B. El Ali, *React. Kinet. Mech. Catal.*, **2011**, 104, 323

³⁸a) C. Zhao, J. He, A.A. Lemonidou, X. Li, J.A. Lercher, *J. Catal.*, **2011**, 280, 8; b) C. Zhao, Y. Kou, A.A. Lemonidou, X. Li, J.A. Lercher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3987

réalisée en utilisant un système catalytique à base de nickel de Raney avec le système (Nafion/SiO₂)³⁹. Le palladium porté sur charbon actif peut être remplacé par le platine supporté sur charbon actif sans l'ajout d'un acide, dans l'eau, en exerçant une pression d'hydrogène de 4 MPa, à 280 °C, pendant 6 h et dans ce cas le cycloalcane a été obtenu avec un rendement de 66%.⁴⁰

5.4. Réaction d'hydrofluoration de l'eugénol

La combinaison Fe(III)/NaBH₄ avec une source de fluor permet d'obtenir le produit d'hydrofluoration des alcènes. Dans le cas de l'eugénol, 2 équivalents d'oxalate de fer(III) ont été utilisés avec 6.4 équivalents de NaBH₄ et 2 équivalents de Sélectfluor qui est la source du fluor dans un mélange acétonitrile/eau à 0 °C pendant 30 min. Le produit de la réaction a été obtenu avec un rendement de 54% (**Schéma 18**).⁴¹

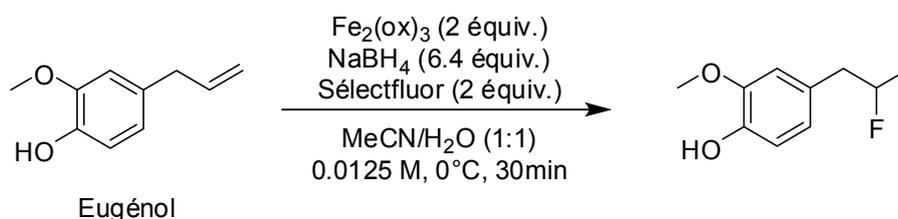


Schéma 18 : Hydrofluoration de l'eugénol

5.5. Réaction d'hydroaminométhylation de l'eugénol

Cette réaction se fait en trois étapes : tout d'abord une hydroformylation, ensuite l'aldéhyde formé est condensé avec une amine primaire ou secondaire, puis une étape d'hydrogénation de l'imine ou de l'énamine permet de former l'amine correspondante (**Schéma 19**).

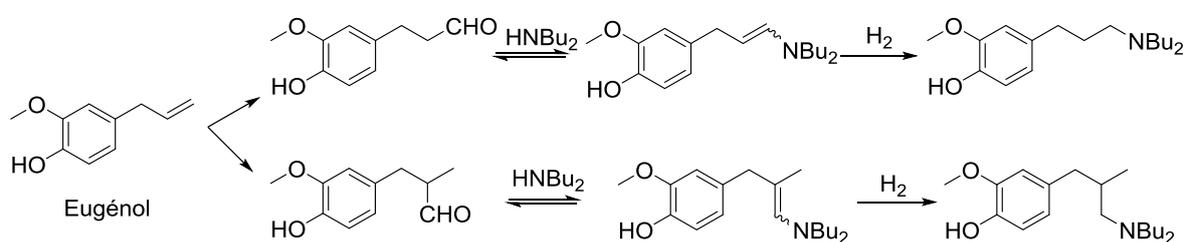


Schéma 19 : Hydroaminométhylation de l'eugénol

³⁹ C. Zhao, Y. Kou, A.A. Lemonidou, X. Li, J.A. Lercher, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 412

⁴⁰ H. Ohta, H. Kobayashi, K. Hara, A. Fukuoka, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 12209

⁴¹ T.J. Barker, D.L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 13588

Une optimisation de la nature du ligand et de l'acide employés a été réalisée afin de favoriser la formation de l'amine linéaire. Le système catalytique adéquat est le suivant : 1 équivalent de di-*n*-butyle amine, 5% molaire de [Rh(cod)(μ-OAc)]₂, 2 équivalents du ligand NAPHOS, 4 MPa (CO/H₂ : 1:3), dans le toluène à 120 °C, pendant 24 h, et dans ce cas l'amine a été obtenue avec un rendement de 64% dont 97% d'amine primaire. L'ajout de l'acide trifluorométhane sulfonique (CF₃SO₃H) a permis d'obtenir 95% d'amine dont 98% d'amine primaire.⁴²

5.6. Réaction d'halogénéation de l'eugénol

Les dérivés chlorés des phénols sont très utilisés pour la synthèse des insecticides et des herbicides. Une chloration régiosélective de l'eugénol a été réalisée en utilisant le catalyseur oxyde de Cu-Mn sous sa forme spinelle et le *N*-chlorosuccinimide comme source de chlore dans l'acétonitrile (**Schéma 20**).

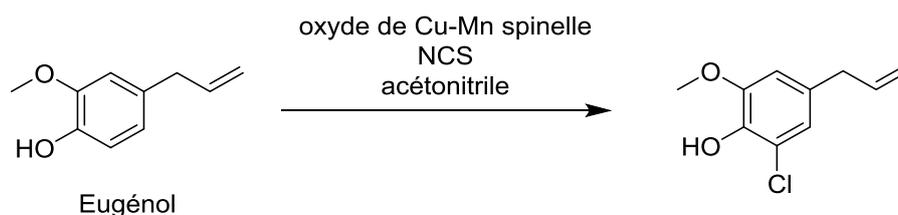


Schéma 20: Hydrochloration de l'eugénol

La chloration s'est réalisée de façon régiosélective en position *ortho* du phénol et le produit de la réaction a été obtenu avec un bon rendement.⁴³ Il est possible de réaliser cette réaction de monochloration de l'eugénol en présence du catalyseur CuCl₂ dans l'acide acétique à 80 °C et en utilisant LiCl comme source de chlore, dans ce cas le produit est isolé avec un rendement de 82%⁴⁴.

Les bromophénols sont des composés très recherchés dans l'industrie des arômes et ils sont connus par leurs activités fongiques. La bromation de l'eugénol se fait avec le catalyseur Cu(OAc)₂ et LiBr comme source de brome à 80 °C. Le produit est obtenu dans ce cas avec 90% de conversion et 99% de sélectivité en isomère *ortho*⁴⁵.

⁴² K.C.B. Oliveira, A.G. Santos, E.N. dos Santos, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2012**, 445, 204

⁴³ P.P. Singh, T. Thatikonda, K.A. A. Kumar, S.D. Sawant, B. Singh, A.K. Sharma, D. Singh, R.A. Vishwakarma, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5823

⁴⁴ L. Menini, E.V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2006**, 309, 122

⁴⁵ L. Menini, L.A. Parreira, E.V. Gusevskaya, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6401

5.7. Réaction de synthèse de l'adduit eugénol-siloxane

L'eugénol peut être condensé avec un motif siloxane en présence d'un catalyseur à base de platine pour former le monomère eugénol-siloxane. Ce dernier va subir des réactions de polymérisation pour conduire à de nouveaux polycarbonates contenant des polydiméthylsiloxanes ayant des nouvelles propriétés.⁴⁶

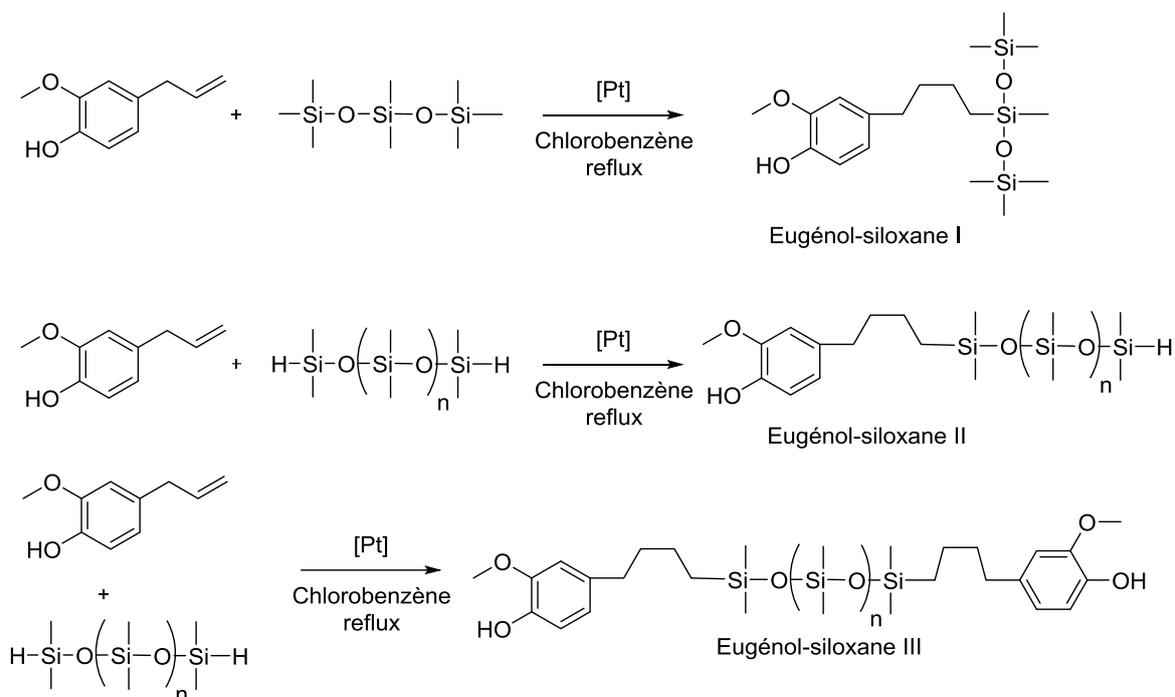


Schéma 21 : Synthèse des motifs eugénol-siloxanes

5.8. Réaction d'estérification de l'eugénol

La fonction OH présente dans la structure de l'eugénol peut être protégée par réaction d'estérification. L'estérification de l'eugénol avec le benzaldéhyde a été optimisée en utilisant le catalyseur Pd(OAc)₂, un ligand NHC, en présence d'une base Na₂CO₃, dans le xylène et en présence d'air. La réaction a été menée à 100 °C pendant 24 h et le produit de la réaction a été obtenu avec un rendement isolé de 43%. La première étape de cette réaction est une oxydation du benzaldéhyde en acide benzoïque et ensuite l'estérification a lieu (Schéma 22).⁴⁷

⁴⁶ M.S.I. Mollah, Y.D. Kwon, M.M. Islam, D.W. Seo, H.H. Jang, Y.D. Lim, D.K. Lee, W.G. Kim, *Polym. Bull.*, **2012**, 68, 1551

⁴⁷ M. Zhang, S. Zhang, G. Zhang, F. Chen, J. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2480

$E/Z = 4/1$. Cette réaction a été réalisée dans le toluène à 60 °C et avec 0.5 équivalent de *p*-benzoquinone (BQ) afin d'éviter la migration de la double liaison (**Schéma 24**).⁵⁰

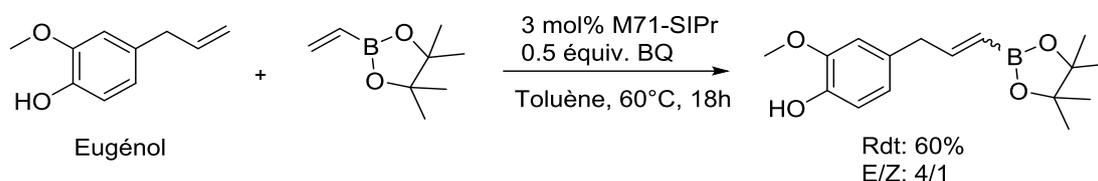


Schéma 24 : Métathèse croisée de l'eugénol avec l'ester pinacolvinylboronique

La métathèse croisée entre l' α -méthylène- δ -butyrolactone et l'eugénol a été réalisée en utilisant 2.5% molaire du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération dans le DCM à 40 °C pendant 14 h. Afin d'éviter la migration de la double liaison de l'eugénol, 5 mol% de chlorocatécholborane ont été ajoutés. Dans ce cas le produit a été isolé avec un rendement de 86% et un rapport $E/Z > 20:1$ ⁵¹.

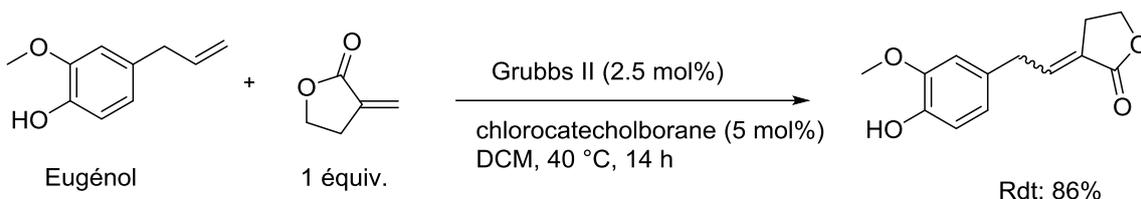


Schéma 25 : Métathèse croisée de l'eugénol avec l' α -méthylène- δ -butyrolactone

L'homométathèse de l'eugénol a été étudiée par l'équipe de R.H. Grubbs, en utilisant 5% molaire du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération à 45 °C sous pression réduite. Le produit a été isolé avec 71% de rendement sous forme des 2 stéréoisomères *E* et *Z* avec un rapport E/Z : 5.9/1 (**Schéma 26**).⁵²

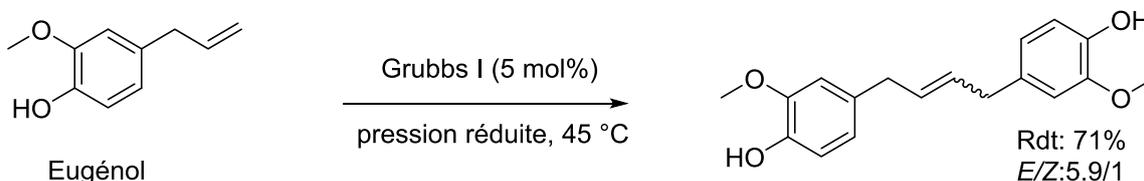


Schéma 26 : Homométathèse de l'eugénol

⁵⁰ R. Hemelaere, F. Carreaux, B. Carboni, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6786

⁵¹ J. Moïse, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1695

⁵² H.E. Blackwell, D.J. O'Leary, A.K. Chatterjee, R.A. Washenfelder, D.A. Bussmann, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 58

Une autre possibilité de métathèse croisée est celle avec le *cis*-1,4-butènediol afin de synthétiser le dérivé de l'eugénol avec un alcool allylique, qui est aussi un produit naturel possédant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

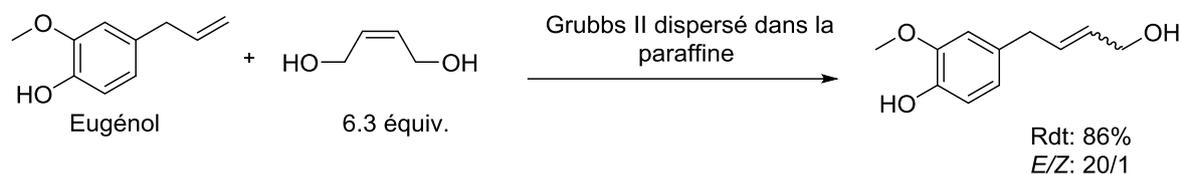


Schéma 27 : Métathèse croisée de l'eugénol avec le *cis*-1,4-butènediol

Cette réaction a été réalisée avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération dispersé dans la paraffine (11% en masse). Le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 86% et présente une stéréochimie *E/Z* : 20/1 (**Schéma 27**).⁵³

5.10. Réaction d'acylation de l'eugénol

La réaction d'acylation de l'eugénol par le chlorure d'acide permet d'obtenir l'ester correspondant selon le schéma ci-dessous (**Schéma 28**).

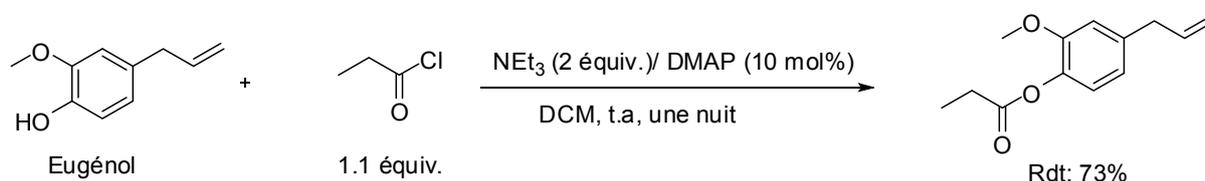


Schéma 28 : Acylation de l'eugénol avec le chlorure de propionyle

La réaction a été réalisée en utilisant 1.1 équivalent de chlorure d'acide, 2 équivalents de NEt₃, 10% molaire de DMAP, dans le dichlorométhane, à température ambiante et pendant une nuit. L'ester correspondant a été obtenu avec un rendement de 73%.⁵⁴

5.11. Réaction d'acétylation de l'eugénol

Une autre alternative de protection de la fonction alcool de l'eugénol est la réaction d'acétylation avec l'anhydride acétique en présence d'un catalyseur ferrocénique portant un ligand pyridine (**Schéma 29**).

⁵³ D.F. Taber, K.J. Frankowski, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6047

⁵⁴ A.E. Diaz-Alvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2611

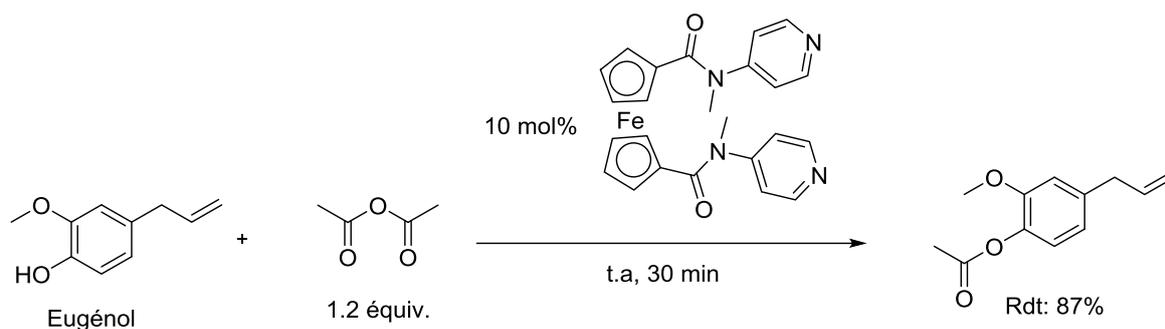


Schéma 29 : Acétylation de l'eugénol avec l'anhydride acétique

Cette réaction se fait avec 10% molaire de catalyseur et 1.2 équivalent d'anhydride acétique, pendant 30 min et le produit est isolé avec un rendement de 87%.⁵⁵

De même, cette réaction peut se faire avec 0.1% molaire de chlorure d'indium(III) InCl_3 comme catalyseur et 1 équivalent d'anhydride acétique à température ambiante. Dans ce cas le produit de la réaction est isolé avec un rendement de 95%.⁵⁶

5.12. Réaction d'acétalisation de l'eugénol

L'acétalisation du fragment allylique de l'eugénol est possible avec le catalyseur à base de fer $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /dipic (dipic= acide pyridine-2,6-dicarboxylique) et $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ dans le méthanol.

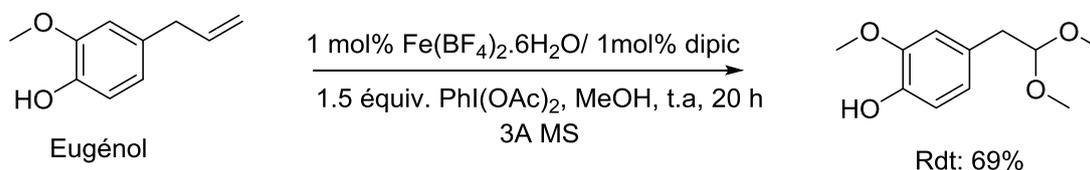


Schéma 30 : Acétalisation de l'eugénol

Les conditions opératoires ont été optimisées et le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 69% (**Schéma 30**).⁵⁷

5.13. Synthèse du di-eugénol

Afin d'accéder à des nouvelles molécules ayant des propriétés antibactériennes, le di-eugénol a été synthétisé et son activité a été évaluée.

⁵⁵ B. Kashyap, P. Phukan, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 15327

⁵⁶ A.K. Chakraborti, R. Gulhane, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6749

⁵⁷ A.D. Chowdhury, G.K. Lahiri, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3448

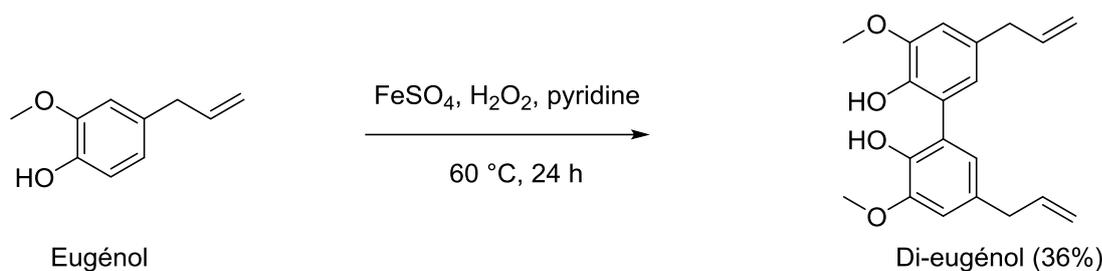


Schéma 31: Synthèse de di-eugénol

L'eugénol dissous dans la pyridine a été ajouté au sulfate de fer FeSO_4 et à l'eau oxygénée à $60\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 24 h. Après extraction et recristallisation, le produit résultant d'un couplage régiosélectif liant les deux atomes de carbone en position *ortho* du phénol, a été isolé avec un rendement de 36% sous forme d'un solide blanc (Schéma 31).⁵⁸

5.14. Synthèse de 1-(4-allyl-2-méthoxy-phénoxy-méthyl)-1H-imidazole

Il est possible de synthétiser un intermédiaire possédant un motif imidazole à partir de l'eugénol selon le schéma ci-dessous (Schéma 32).

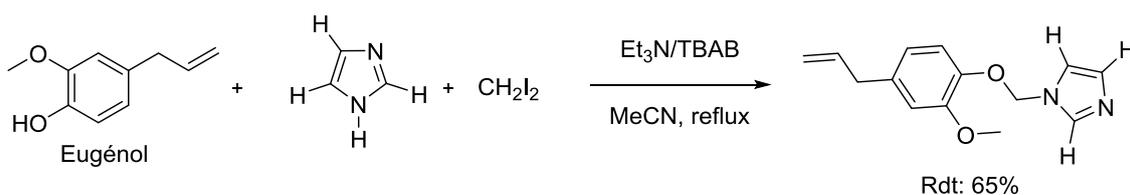


Schéma 32 : Synthèse de 1-(4-allyl-2-méthoxy-phénoxy-méthyl)-1H-imidazole

Dans ces conditions, le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 65%. La présence d'un noyau aromatique lié à un fragment imidazole rend cette molécule biologiquement intéressante car elle constitue un type de nucléoside dans lequel l'entité glucosique est remplacée par une chaîne latérale aromatique.⁵⁹

5.15. Synthèse d'indole 4,6-disubstitué

Une méthode de synthèse régiosélective du dérivé 4-méthoxy-6-allylindole a été proposée à partir de l'eugénol.

⁵⁸ M. Ogata, K.T. Sato, T. Kunikane, K. Oka, M. Seki, S. Urano, K. Hiramatsu, T. Endo, *Biol. Pharm. Bull.*, **2005**, 28, 1120

⁵⁹ A. Khallafi-Nezhad, M.N. Soltani Rad, G.H. Hakimelahi, B. Mokhtari, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 10341

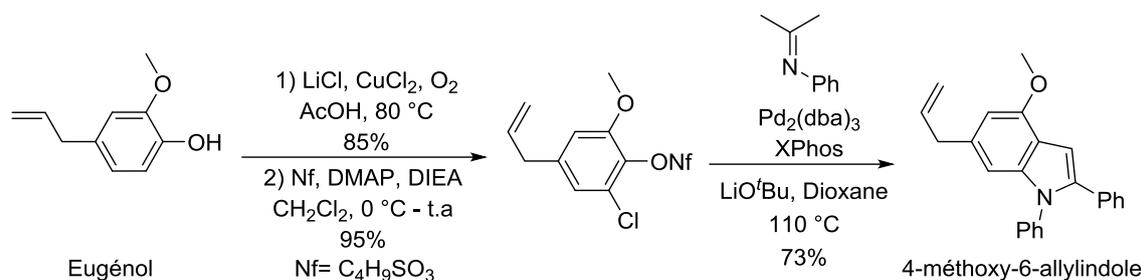


Schéma 33 : Synthèse de 4-méthoxy-6-allylindole

Il s'agit d'une succession d'étapes commençant tout d'abord par une *ortho*-chloration suivie par la formation du nonaflate. Ensuite Pd₂(dba)₃ (dba: dibenzylidèneacétone) et le ligand XPhos sont ajoutés avec le *tert*-butoxyde de lithium dans le dioxane. L'ensemble est chauffé à 110 °C et le produit attendu est isolé avec un rendement de 73% (**Schéma 33**).⁶⁰

5.16. Réduction de l'eugénol

Une réduction sélective du fragment allylique de l'eugénol est possible par transfert d'hydrogène catalysé par des nanoparticules de Nickel (NiNPs). Le produit a été isolé avec un rendement supérieur à 99% (**Schéma 34**).⁶¹

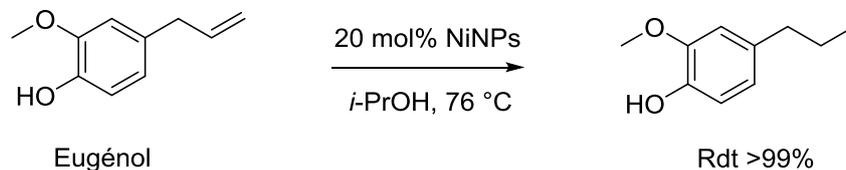


Schéma 34 : Réduction de l'eugénol

L'utilisation de 5-éthylriboflavin comme catalyseur permet de synthétiser le même produit avec un rendement isolé de 78%.⁶²

5.17. Synthèse de nouveaux monomères

L'eugénol est très employé en médecine dentaire pour ses propriétés anti-bactérienne, analgésique et anti-inflammatoire. Des dérivés de l'eugénol peuvent être synthétisés afin de préparer des nouveaux matériaux dentaires. Le méthacrylate d'eugényle et le méthacrylate d'éthoxyeugényle sont deux monomères préparés à partir de l'eugénol. Leur polymérisation

⁶⁰ J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 4031

⁶¹ F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10637

⁶² C. Smit, M.W. Fraaije, A.J. Minaard, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9482

permet de synthétiser de nouvelles résines préservant les propriétés intéressantes de l'eugénol pour des applications dans les domaines dentaire et orthopédique (**Schéma 35**).⁶³

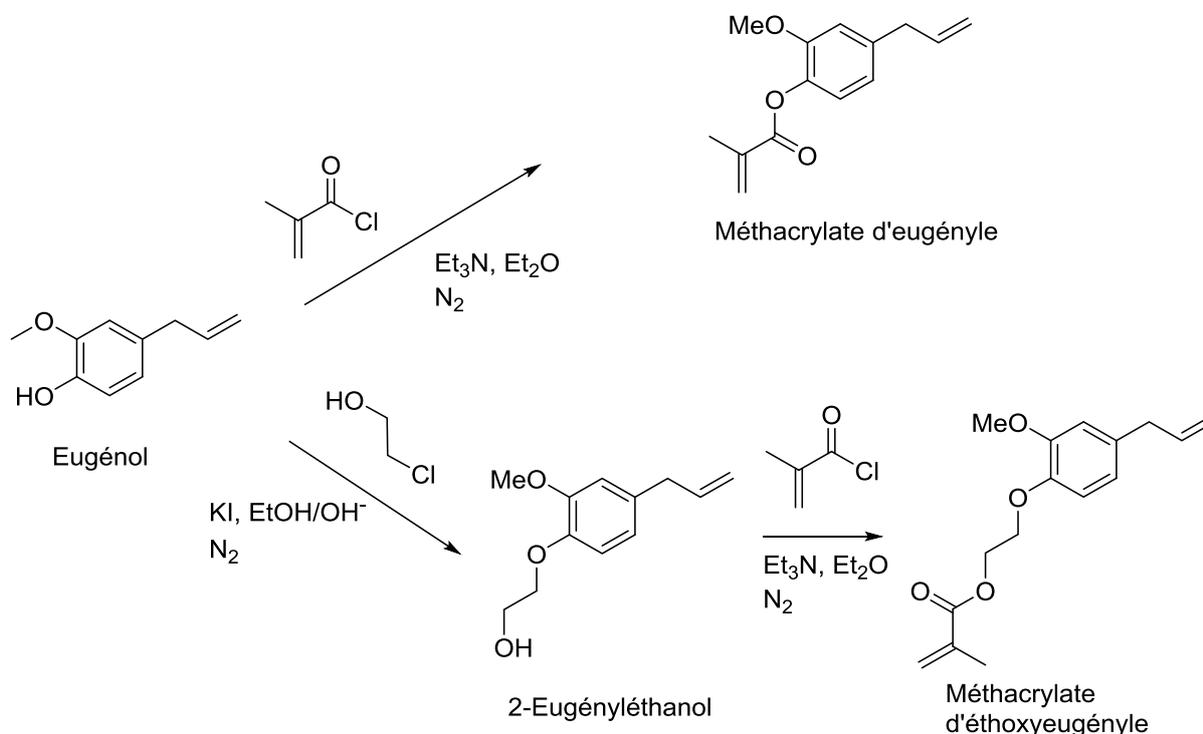


Schéma 35 : Synthèse de méthacrylate d'eugényle et d'éthoxyeugényle

5.18. Synthèse d'un eugényl glycoside

L'eugénol peut être associé à un fragment glycosique afin d'améliorer son hydrophobicité. La glycosylation de l'eugénol se fait d'une manière enzymatique en présence de deux enzymes l'amyloglucosidase et la β -glucosidase avec le D-glucose, D-mannose, maltose, sucrose et D-mannitol dans l'éther di-isopropylique. Après 72 h, les produits ont été obtenus avec des rendements compris entre 7 et 52% (**Schéma 36**).⁶⁴

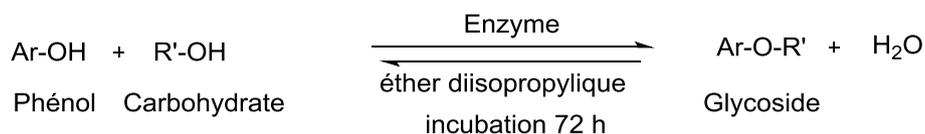


Schéma 36 : Schéma général de synthèse de glycoside

⁶³ L. Rojo, B. Vazquez, J. Parra, A.L. Bravo, S. Deb, J.S. Roman, *Biomacromol.*, **2006**, 7, 2751

⁶⁴ G.R. Vijayakumar, S. Divakar, *Biotechnol. Lett.*, **2007**, 29, 575

Certains produits obtenus présentent des propriétés inhibitrices de l'enzyme angiotensine⁶⁵.

5.19. Époxydation asymétrique de l'eugénol

Il s'agit de l'époxydation asymétrique du fragment allylique de l'eugénol avec le peroxyde d'hydrogène dans le dichloroéthane à -10 °C pendant 48 h en utilisant un catalyseur (pentafluorophényl)Pt^{II} ayant une formule de type [(P-P)Pt(C₆F₅)(H₂O)]OTf où P-P est un ligand diphosphine chiral.

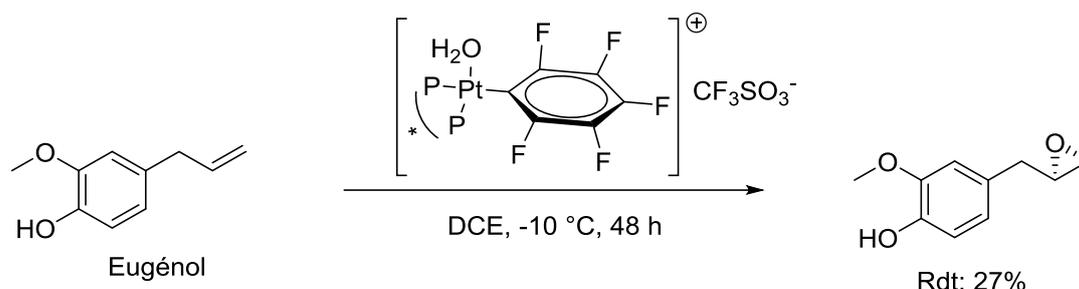


Schéma 37 : Époxydation asymétrique de l'eugénol

Le produit a été obtenu avec un rendement de 27% et un excès énantiomérique de 84% présentant une configuration absolue *R* majoritaire.⁶⁶

5.20. Synthèse de dérivés de la famille des cinnamylphénols

Les cinnamylphénols sont des promoteurs anticancéreux. Plusieurs dérivés peuvent être synthétisés à partir de l'eugénol. La première étape consiste à préparer une vinylmethylidène quinone par action d'Ag₂O sur l'eugénol dans le CHCl₃. L'intermédiaire obtenu, réagit avec le 3-méthoxycatéchol en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsOH). Cette réaction génère deux dérivés dépendant de la position de la nouvelle liaison carbone-carbone (**Schéma 38**).

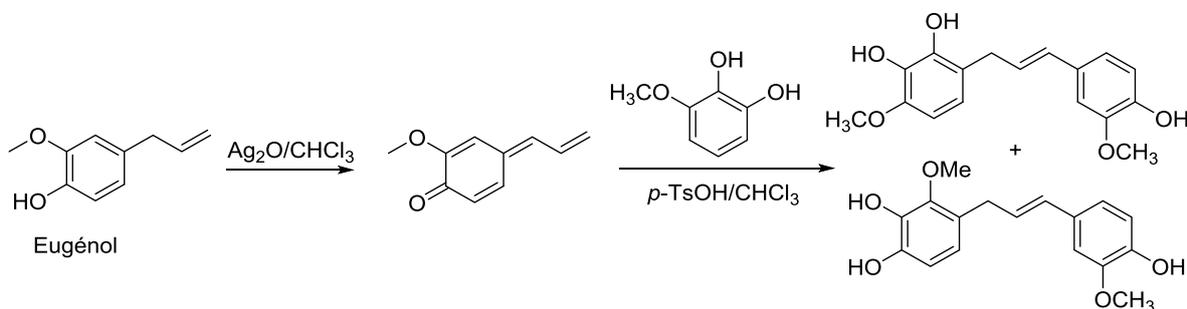


Schéma 38 : Synthèse de cinnamylphénols à partir de l'eugénol

⁶⁵ K. Lohith, G.R. Vijayakumar, B.R. Somashekar, R. Sivakumar, S. Divakar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 1059

⁶⁶ M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R.A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14006

Afin de préparer d'autres dérivés de cinnamylphénols, il est possible de faire réagir le produit obtenu avec le bromure de prényle en présence du carbonate de potassium K_2CO_3 anhydre dans l'acétone à 80 °C et pendant 1 h.⁶⁷

5.21. Hydrosilylation de l'eugénol

Les alcoxysilanes organiques sont utilisés comme des agents de couplage, ou des adhésifs ou des agents de couplage croisé dans plusieurs domaines telles que la polymérisation organique, l'industrie thermoplastique, la synthèse des fibres optiques...

L'hydrosilylation de l'eugénol se fait avec le méthyldiéthoxysilane en présence d'acide chloroplatinique comme catalyseur. Cette réaction génère le produit d'hydrosilylation attendu avec d'autres sous-produits (**Schéma 39**).⁶⁸

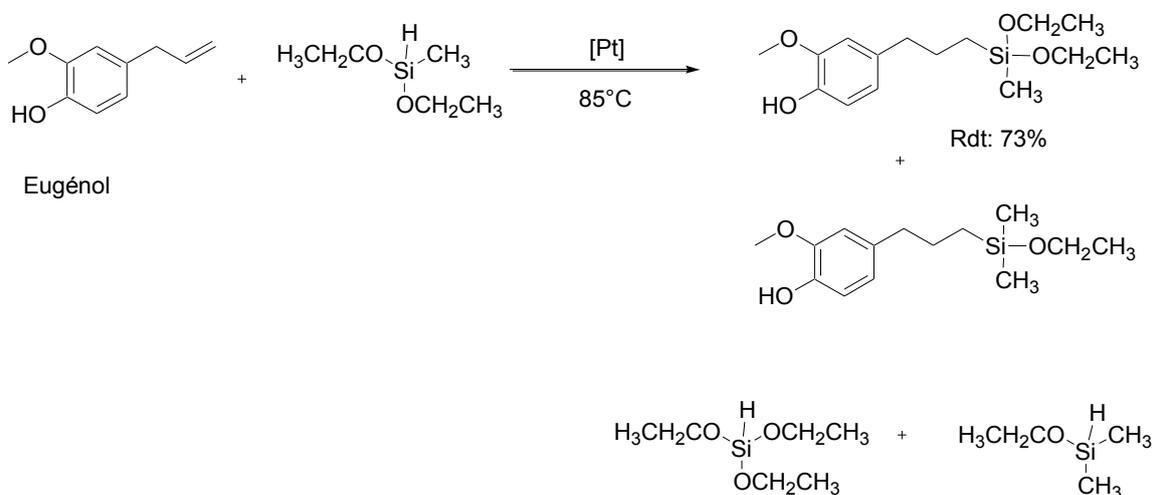


Schéma 39 : Hydrosilylation de l'eugénol

5.22. Oxydation de l'eugénol

La conversion de l'eugénol en son dérivé oxydé, le 2-méthoxy-4-(prop-2-én-1-yl)phénylhydroperoxyde se fait par oxydation avec le peroxyde d'hydrogène sous irradiation (**Schéma 40**).

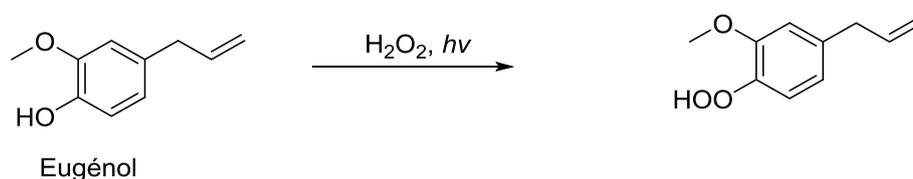


Schéma 40 : Oxydation de l'eugénol

⁶⁷ C. Ito, M. Itoigawa, T. Kanematsu, Y. Imamura, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 902

⁶⁸ M.A. Filipkowski, H.E. Petty, M.D. Westmeyer, C.L. Schilling, *Org. Process. Res. Dev.*, **2002**, 6, 15

Une époxydation de la double liaison terminale de l'eugénole se fait avec l'acide 3-chloroperoxybenzoïque à température ambiante dans le chloroforme. Le 2-méthoxy-4-(oxiran-2-yl)méthylphénol a été obtenu avec un rendement quantitatif (**Schéma 41**).

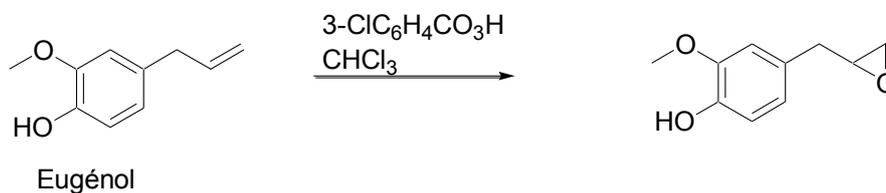


Schéma 41 : Époxydation de l'eugénole

Une oxydation photochimique de l'eugénole se fait en présence du Rose Bengal (RB) ou de la chlorophylle, sous irradiation. La 4-hydroperoxy-2-méthoxy-4-(prop-2-én-1-yl)cyclohexa-2,5-diène-1-one a été obtenue avec un rendement modeste (**Schéma 42**).⁶⁹

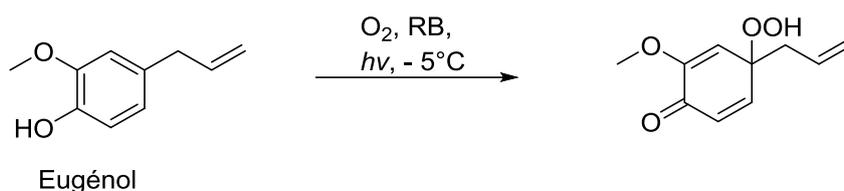


Schéma 42 : Oxydation de l'eugénole

5.23. Synthèse de 8,4'-oxynéolignanes

Les lignanes et les néolignanes sont des produits naturels obtenus par couplage oxydant de deux unités de phénylpropanoïdes. Les oxynéolignanes contiennent dans leur structure une liaison C-O-C. La (-)-violine est un 8,4'-oxynéolignane naturel qui peut être synthétisé au laboratoire à partir de l'eugénole par substitution nucléophile à l'aide d'une activation par micro-onde à 120 °C (**Schéma 43**).⁷⁰

⁶⁹ E.M. Elgandy, S.A. Khayyat, *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, 44, 834

⁷⁰ C. Curti, F. Zanardi, L. Battistini, A. Sartori, G. Rassu, L. Pinna, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8552

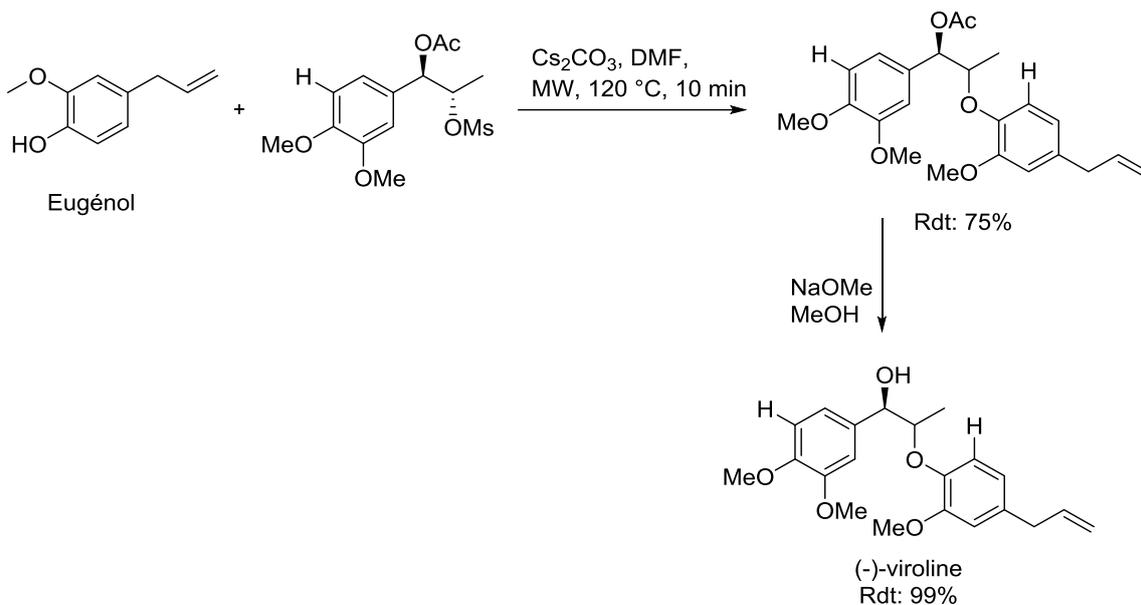


Schéma 43 : Synthèse de (-)-violine à partir de l'eugénol

5.24. Synthèse de la vanilline

Une application industrielle importante de l'eugénol au début du 20^{ème} siècle a été dédiée à la synthèse de la vanilline. Cette réaction peut se faire en absence totale de solvant selon le mécanisme ci-dessous (**Schéma 44**).

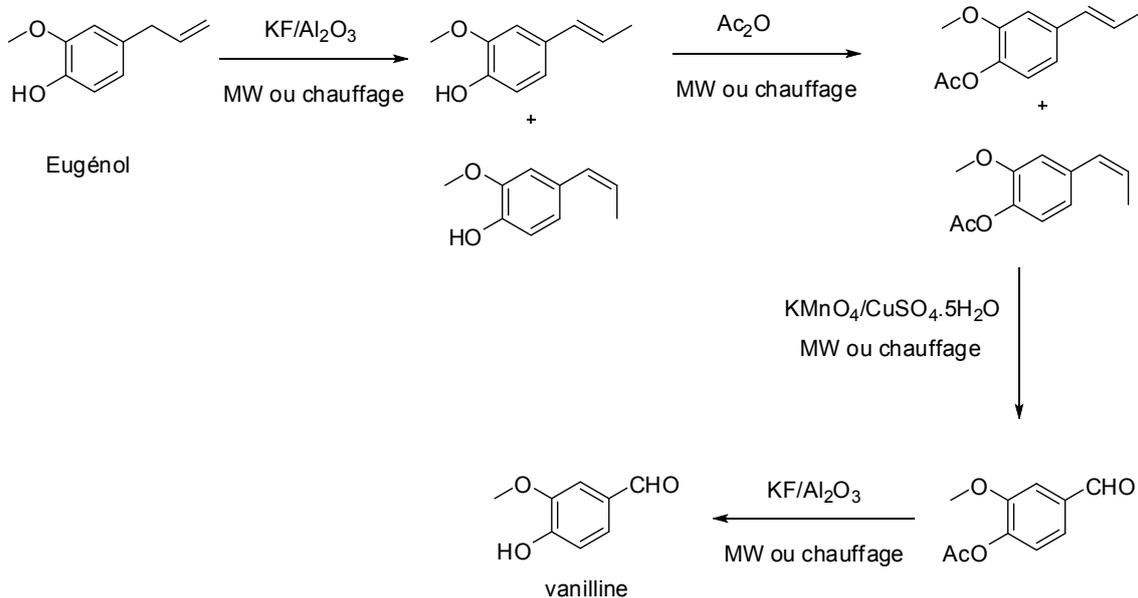


Schéma 44 : Synthèse de la vanilline à partir de l'eugénol

Il s'agit tout d'abord de former l'*iso*-eugénol sous l'action de KF/Al₂O₃ sous irradiation micro-ondes ou par chauffage. L'*iso*-eugénol obtenu est ensuite acétylé. Les produits obtenus

sont transformés en benzaldéhyde correspondant par oxydation avec $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ et finalement une hydrolyse permet d'accéder à la vanilline avec un rendement de 94%.⁷¹

5.25. Synthèse de gingérol

Le gingérol est un produit naturel qui peut être préparé à partir de l'eugénole comme indiqué dans le **Schéma 45**.

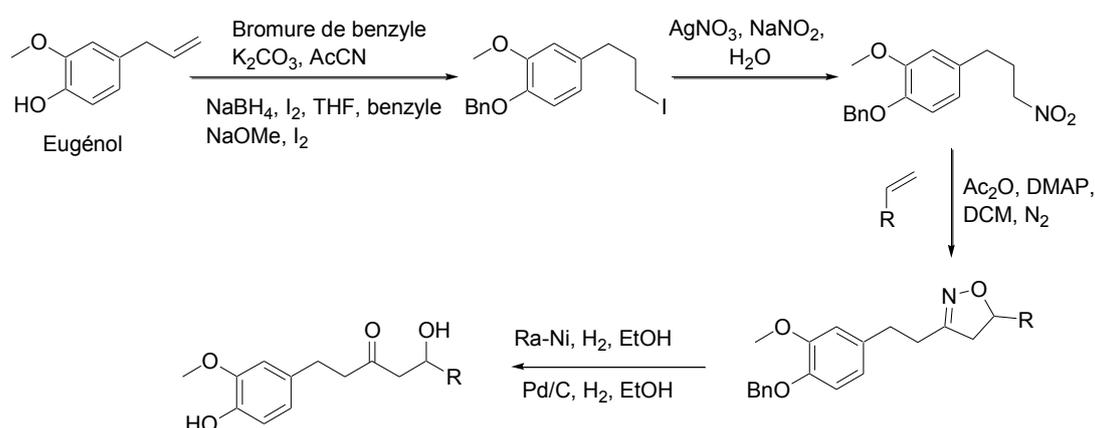


Schéma 45 : Synthèse du gingérol

Les étapes clés de cette suite réactionnelle comportent tout d'abord la formation du nitro-eugénole, qui réagit ensuite avec un alcène terminal pour donner un intermédiaire isoxazoline. La dernière étape est une hydrogénation catalytique avec le catalyseur nickel de RANEY afin d'accéder au gingérol attendu avec un bon rendement.⁷²

5.26. Synthèse de l'impéranène

L'impéranène est un composé naturel qui est extrait des rhizomes de la plante *Imeperata Cylindrica*. Cette plante est utilisée en médecine chinoise comme agent anti-inflammatoire et diurétique. L'impéranène est synthétisée à partir de l'eugénole en 8 étapes.

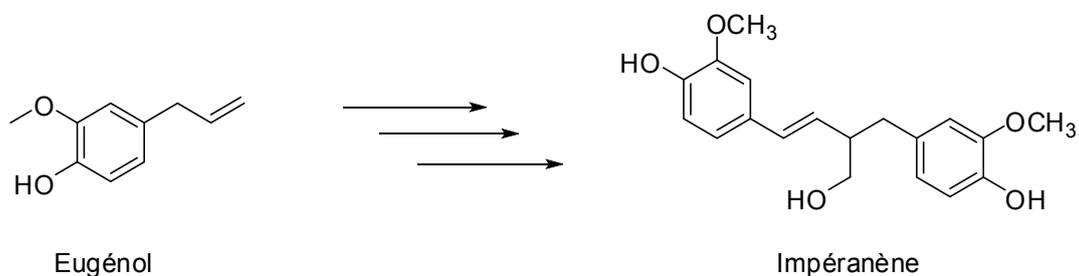


Schéma 46 : Synthèse de l'impéranène

⁷¹ T.X.T. luu, T.T. Lam, T. Ngoc, F. Duus, *Molecules*, **2009**, 14, 3411

⁷² N.V. Kumar, P. Srinivas, B.K. Bettadaiah, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2993

Le produit final est obtenu sous forme de deux énantiomères avec un rendement de 82% et 75% et un excès énantiomérique de 82-90% (**Schéma 46**).⁷³ L'obtention de l'énantiomère *R* ou *S* dépend de l'auxiliaire chirale employé lors de l'étape d'alkylation de l'aldéhyde, formé à partir de l'eugénol, avec le benzaldéhyde. Les deux auxiliaires chiraux utilisés sont le (*S*)-1-amino-2-méthoxy-méthylpyrrolidine (*SAMP*) et son (*R*)-énantiomère (*RAMP*).

5.27. Synthèse de l'acide plicatique

L'acide plicatique est un produit naturel que l'on trouve dans le cèdre de l'ouest. Il possède des propriétés biologiques intéressantes. Sa synthèse totale est possible à partir de l'eugénol en 12 étapes non détaillées ici, et il est obtenu avec un rendement global de 14% (**Schéma 47**)⁷⁴

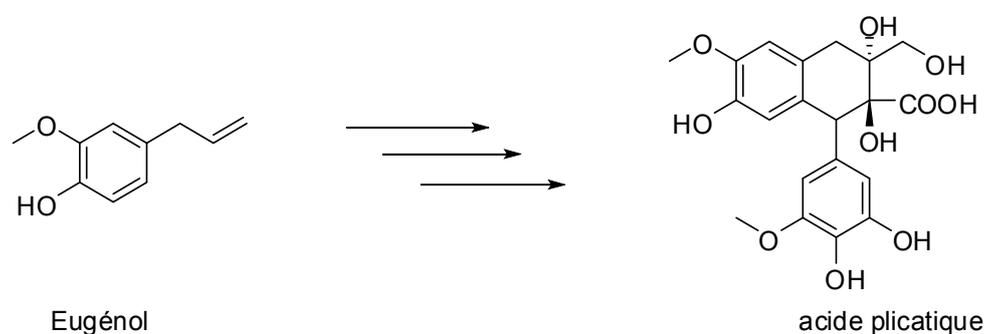


Schéma 47 : Synthèse de l'acide plicatique

5.28. Synthèse du cimircémate

Une autre application de l'eugénol est la synthèse du cimircémate qui est une molécule biologiquement active. L'étape clé de cette synthèse est un couplage entre une bromocétone et un dérivé d'acide cinnamique (**Schéma 48**).

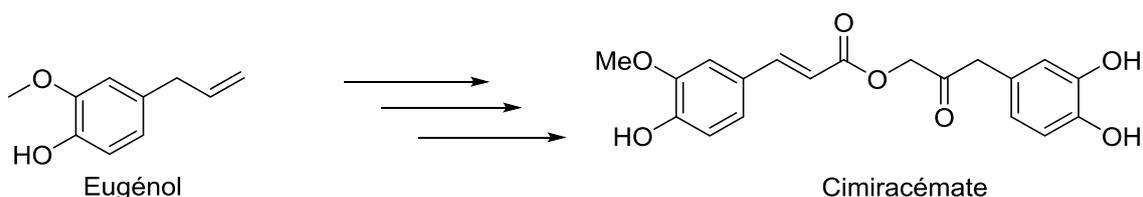


Schéma 48 : Synthèse de cimircémate

Le cimircémate et certains de ses dérivés ont été préparés et isolés avec des rendements globaux compris entre 10 et 45%.⁷⁵

⁷³ J.C. Shattuck, C.M. Shreve, S.E. Solomon, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3021

⁷⁴ B-F. Sun, R. Hong, Y-B. Kang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10384

⁷⁵ F. Fache, N. Suzan, O. Piva, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5261

5.29. Réaction de synthèse de dendrimères d'eugénol

L'eugénol peut intervenir dans la synthèse des dendrimères carbosilanes cationiques de formule $G_n-[Si(CH_2)_3C_6H_3(OMe)\{O(CH_2)_2NMe_3^+I^-\}]_m$ ayant des propriétés fluorescentes et des applications dans le domaine biomédical. L'eugénol permet de lier le motif dendritique carbosilane et le groupement ammonium par réaction d'hydrosilylation. Cette étape est suivie par une quaternisation avec MeI pour générer le dendrimère ammonium correspondant.⁷⁶

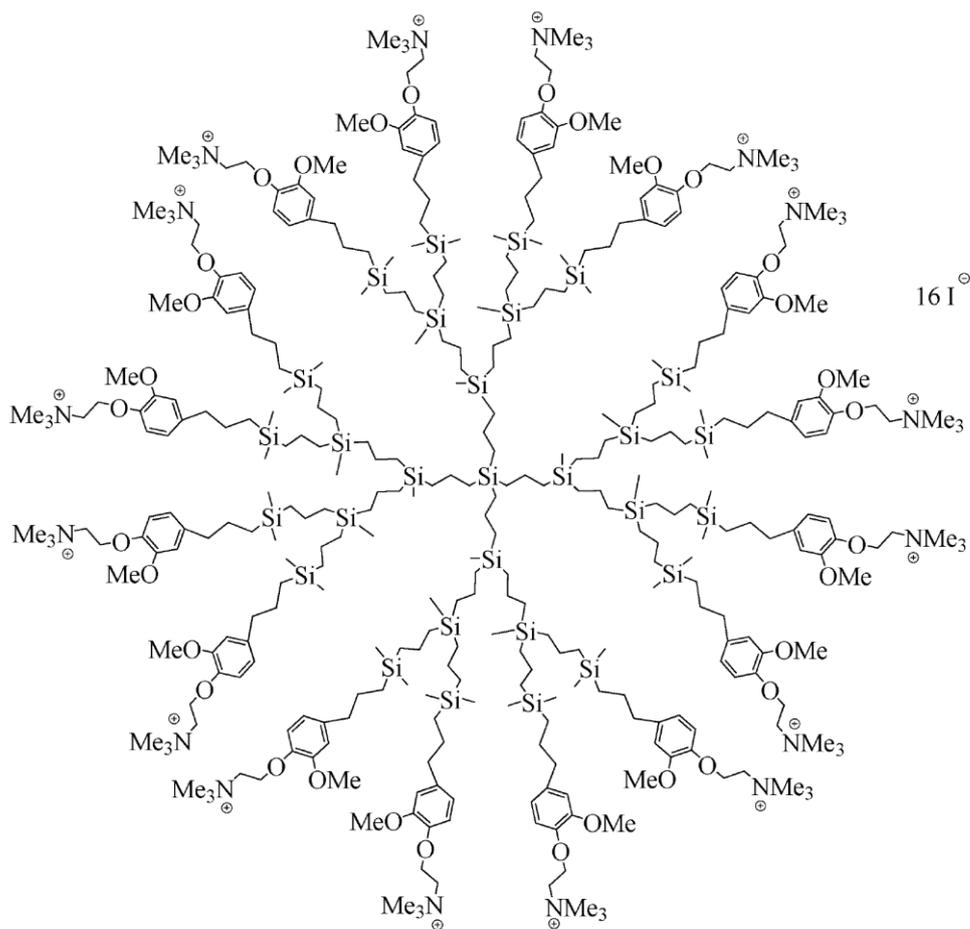


Figure 5 : Exemple de dendrimère carboxilane cationique

⁷⁶ B. Rasines, J. Sanchez-Nieves, I.T. Molina, M. Guzman, M.A. Munoz-Fernandez, R. Gomez, F. Javier de la Mata, *New. J. Chem.*, **2012**, 36, 360

6. Conclusion

Lors de la dernière décennie, plusieurs réactions ont été envisagées afin de transformer les allylbenzènes naturels en produits à haute valeur ajoutée. La plupart des produits obtenus présentent de nouvelles propriétés et de nouvelles applications. Ces transformations ont pour but d'accéder en plusieurs étapes réactionnelles à des produits chimiques originaux à partir des produits naturels.

L'eugénol a été largement utilisé comme produit de départ pour accéder à une variété de produits à propriétés biologiques potentielles. Les propriétés visées pour ces nouveaux produits sont orientées vers des applications dans le domaine des parfums et arômes, de la pharmacie et des polymères.

Chapitre II :

Transformations catalytiques de monoterpènes par métathèse croisée

1. Introduction

Les terpènes sont des produits naturels très abondants qui ont été connus depuis longtemps pour leurs propriétés olfactives.⁷⁷ Ces derniers sont employés majoritairement comme des arômes et des parfums et ils peuvent aussi servir comme d'excellents solvants dans les peintures. Ils sont présents dans les huiles essentielles extraites des feuilles, des fruits ou des fleurs des plantes.⁷⁸ Le terme de « terpènes » dérive de la turpentine (*balsamum terebinthinae*) qui est une résine visqueuse agréablement odorante et qui coule de l'écorce de certains arbres appartenant à la famille des pinacées.⁷⁹

Afin de classer les terpènes, un squelette de base a été identifié qui est l'unité isoprène contenant cinq atomes de carbones.

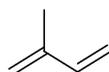


Figure 6 : Unité isoprène C₅H₈ : 2-méthyl-1,3-butadiène

Les terpènes peuvent être classés selon le nombre d'unités d'isoprènes présent dans leurs structures et pour cela on distingue les monoterpènes (C₁₀), les sesquiterpènes (C₁₅), les diterpènes (C₂₀), les sesterpènes (C₂₅), les triterpènes (C₃₀), les tetraterpènes (C₄₀) et les polyterpènes (C₅)_n. Ils sont dénommés terpénoïdes dans le cas où ils portent dans leurs structures une fonction alcool, aldéhyde, cétone ou éther. Les monoterpènes résultent de l'union de deux unités isoprènes et peuvent être acycliques, cycliques ou bicycliques.

Les terpènes et les terpénoïdes représentent une importante source de produits naturels qui peuvent être transformés afin d'accéder à de nouveaux motifs de haute valeur ajoutée.⁸⁰ Ces nouveaux dérivés peuvent être utilisés directement par l'industrie pharmaceutique et du parfum ou ils peuvent servir aussi d'intermédiaires pour l'industrie chimique.

⁷⁷ a) A. A. Newma, *The chemistry of terpenes and terpenoids*, Academic press, London, **1972**; b) A. Behr, L. Johnen, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 1972; c) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2411

⁷⁸ a) P. J. Teisseire, *Chimie des substances odorantes*, Technique et Documentation-Lavoisier, **1991** ; b) J. P. Willem, *Les huiles essentielles*, Editions du Dauphin, **2002** ; c) M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9580

⁷⁹ E. Breitmaier, *Terpenes*, Wiley-VCH, **2006**

⁸⁰ a) Karl. A.D. Swift, *Top. Catal.*, **2004**, 27, 143, b) I. V. Il'ina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, 44, 1

La réaction de métathèse est un outil très performant pour la transformation des produits naturels insaturés tels que les huiles végétales et ceci a permis d'accéder à une large gamme de produits ayant différentes applications.⁸¹ De même, en raison de la présence des insaturations dans la structure des terpènes, leur valorisation par métathèse est une voie pour synthétiser des nouveaux dérivés.

La réaction de métathèse permet de diminuer le nombre d'étapes de synthèses organiques d'où une grande économie de matière dans ces processus ; c'est en cela que cette réaction s'inscrit dans le contexte de la chimie verte.⁸²

La métathèse des oléfines permet la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone car les doubles liaisons entre les atomes constituant les insaturations se rompent et se reforment avec un réarrangement différent de ces mêmes atomes.⁸³ Cette réaction se fait en une seule étape. Le principe de base de cette réaction est illustré dans le schéma ci-dessous.

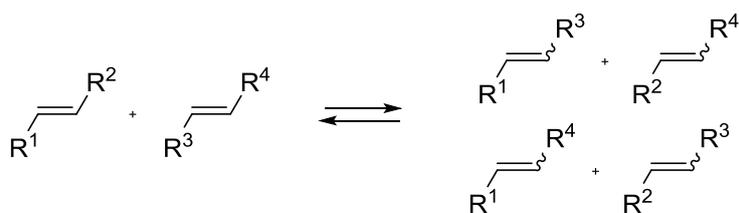


Schéma 49 : Principe de la réaction de métathèse croisée bimoléculaire

Dans le cas où les deux insaturations sont terminales, le seul sous-produit de la réaction est une molécule d'éthylène qui est facilement séparable du milieu réactionnel.

De ce principe de base, dérivent plusieurs réactions ayant des abréviations appropriées : la métathèse croisée CM «Cross metathesis» qui permet de coupler deux oléfines différentes, la fermeture de cycle par métathèse RCM «Ring Closing Metathesis» dans le cas des molécules diéniques, la polymérisation par ouverture de cycle ROMP «Ring Opening Metathesis

⁸¹ Revues : a) A. Rybak, P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2008**, 110, 797; b) B. B. Marvey, *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, 9, 1393; c) J. C. Mol, *Top. Catal.*, **2004**, 27, 97; d) M. A. R. Meier, *Macromol. Chem. Phys.*, **2009**, 210, 1073; e) C. Bruneau, C. Fischmeister, X. Miao, R. Malacea, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Lipid. Technol.*, **2010**, 112, 3
Publications: a) C. Thurier, C. Fischmeister, C. Bruneau, H. Olivier-Bourbigou, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2008**, 1, 118; b) R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, J.-L. Dubois, J.-L. Couturier, P. H. Dixneuf, *Green Chem.*, **2009**, 11, 152; c) V. Le Ravalec, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1115; d) V. Le Ravalec, A. Dupé, C. Fischmeister, C. Bruneau, *ChemSusChem*, **2010**, 3, 1291; e) P. B. van Dam, M. C. Mittelmeijer, C. J. Boelhouwer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 22, 1221; f) E. Verkuijlen, F. Kapteijn, J. C. Mol, C. Boelhouwer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 198; g) H. L. Ngo, T. H. Foglia, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2007**, 84, 777

⁸² P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and practice*, Oxford, University Press: New-York, **1998**

⁸³ K. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press: London, **1997**

Polymerization», RCEYM «Ring Closing En-Yne Metathesis», ADMET «Acyclic diene metathesis».⁸⁴

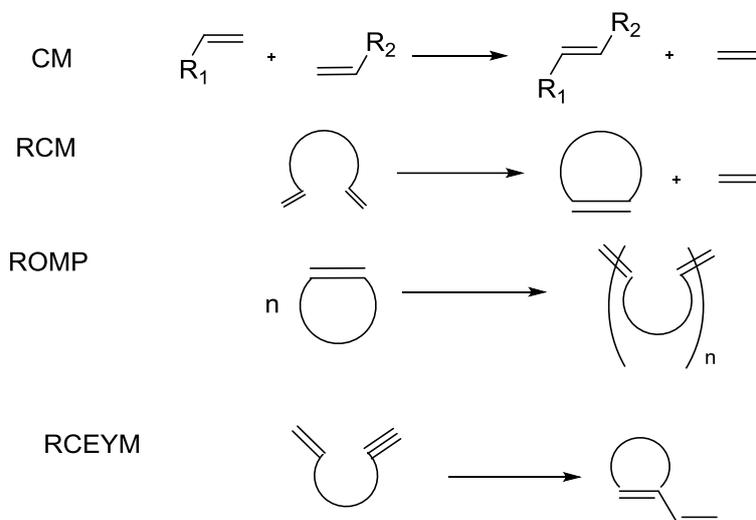


Schéma 50 : Les principales réactions de métathèse d'oléfines

Ces réactions s'effectuent dans des conditions très douces de température et de pression mais elles nécessitent la présence d'un catalyseur approprié dans le milieu réactionnel.

Parmi les premiers précurseurs moléculaires on peut citer ceux développés par Basset⁸⁵ à base de tungstène en 1985 et par Schrock⁸⁶ à base de molybdène en 1990.

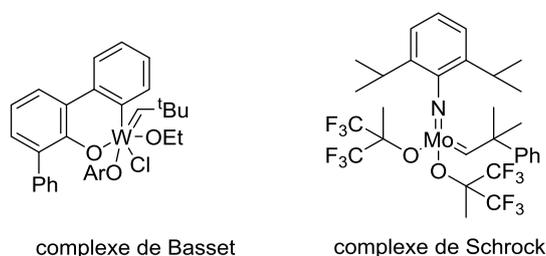


Figure 7 : Les premiers catalyseurs moléculaires

A partir du début des années 1990, des catalyseurs à base de ruthénium ont été développés. La majorité de ces catalyseurs sont tolérants à la plupart des fonctions chimiques, ce qui permet une utilisation plus générale.⁸⁷

⁸⁴ R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, vol.1-3, Wiley-VCH: Weinheim, **2003**

⁸⁵ J. L. Couturier, C. Paillet, M. Leconte, J.-M. Basset, K. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, 31, 62

⁸⁶ R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875

⁸⁷ G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1746; b) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2039; c) J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3153; d) J. S.

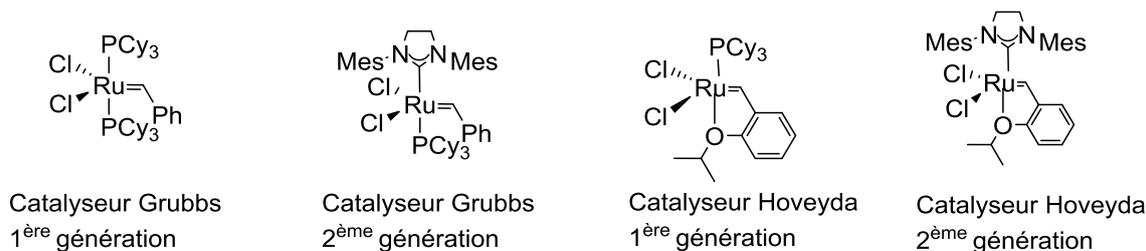


Figure 8 : Exemples de catalyseurs de métathèse à base de ruthénium

La substitution d'un ligand PCy₃ par un ligand NHC, permet de passer d'un catalyseur de première génération à un catalyseur de deuxième génération plus robuste et plus efficace. Afin de comprendre le déroulement de la réaction de métathèse, plusieurs mécanismes ont été proposés mais ils se sont ultérieurement avérés erronés.^{88,89,90,91}

C'est seulement en 1970 que Chauvin et Hérisson ont proposé un mécanisme pour la réaction de métathèse faisant appel à une espèce active qui est un complexe métal-carbène et qui rentre dans un cycle catalytique formant un intermédiaire métallacyclobutane (**Schéma 51**).⁹²

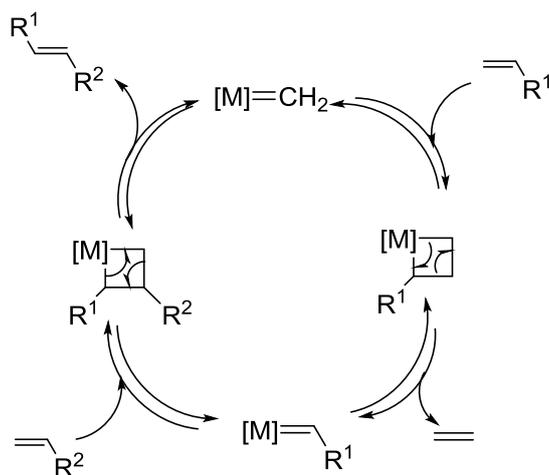


Schéma 51 : Mécanisme de Chauvin pour la métathèse des oléfines terminales

La réaction de métathèse a été appliquée pour la transformation des terpènes et plusieurs exemples ont été décrits dont la plupart sont des modifications par métathèse cyclisante RCM, ou par métathèse d'ényne.

Kingsbury, J. P. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 791; e) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8168

⁸⁸ N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. Allen Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4133

⁸⁹ G. S. Lewandos, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 7087

⁹⁰ R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 2538

⁹¹ C. G. Biefeld, H. A. Eick, R. H. Grubbs, *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 2166

⁹² J. L. Hérisson; Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1970**, 141, 161

2. Transformations des terpènes par métathèse

C'est à partir du début des années 2000 que la métathèse des terpènes a connu un grand essor et depuis cette date plusieurs travaux sont en progrès afin de toucher plusieurs domaines d'applications.

✓ En **2000 et 2001** : Préparation de la (R)-(-)-muscone à partir de (+)-Citronellal.⁹³

La (R)-(-)-Muscone est le principe responsable de l'odeur de musc qui est secrété par les cerfs porte-musc. Afin de synthétiser cette molécule d'odeur exotique, plusieurs approches ont été développées. La métathèse cyclisante est l'une des approches qui permet d'accéder à la Muscone (**Schéma 52**).

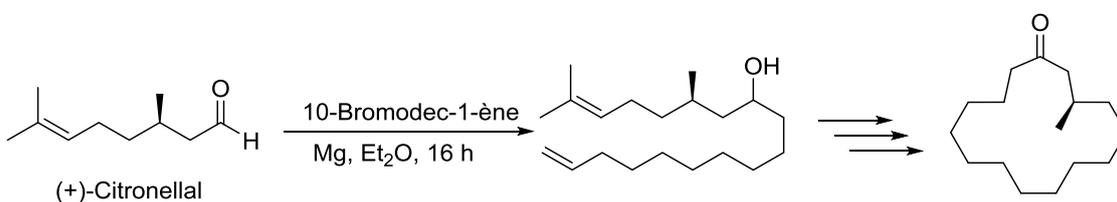


Schéma 52 : Synthèse de la (R)-(-)-Muscone

Le citronellal peut être transformé pour préparer un intermédiaire acyclique di-oléfiniques qui va subir une RCM en présence du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération.

L'hydrogénation catalytique du produit cyclique obtenu permet de former l'énantiomère pur (R)-(-)-Muscone.

✓ En **2001** : Préparation des lactones à partir des terpénoïdes.⁹⁴

Le traitement des terpénoïdes portant un groupement aldéhyde, avec le bromure d'allyle ou de vinyle magnésium suivi par une réaction avec le chlorure acryloyle permet d'accéder à une série d'acrylates. La métathèse cyclisante régiosélective de ces derniers, en présence du catalyseur de Grubbs de première génération, est une voie pour la synthèse des lactones α,β -insaturées.

Par exemple, la transformation du (R)-(+)-citronellal qui est le monoterpène portant une fonction aldéhyde le plus simple, donne le produit désiré avec un rendement de 86% et un rapport des diastérisomères 1.1 : 1 dans l'étape de cyclisation (**Schéma 53**).

⁹³ a) V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Katsumi, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4397; b) J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11312

⁹⁴ Y. Du, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6069

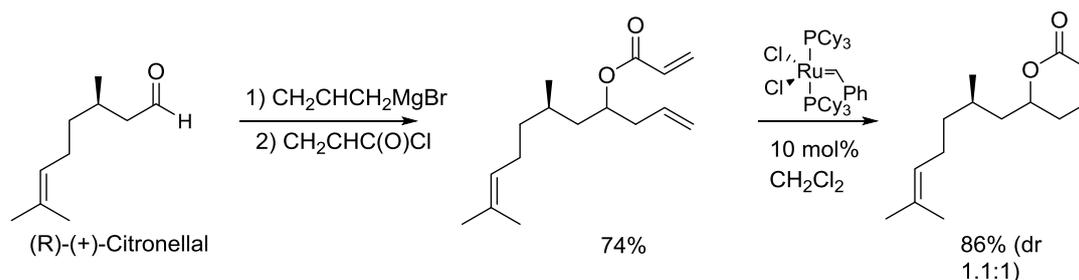


Schéma 53 : Synthèse d'une lactone

De même, la condensation d'un terpénoïde portant un groupement aldéhyde tel que le farnésal avec une amine primaire, suivie par une suite de réactions permet de synthétiser le lactame correspondant.

✓ En **2002 et 2003** : Transformations de la menthone par un catalyseur à base de ruthénium généré *in situ*.⁹⁵

La métathèse cyclisante de dérivés de terpénoïdes diéniques est bien connue dans la littérature. En 2002, notre groupe a été le premier à décrire la transformation de terpénoïdes par cycloisomérisation intramoléculaire d'ényne.

Le réarrangement de dérivés ényne silylés préparés à partir de terpénoïdes permet de synthétiser de nouvelles molécules ayant des propriétés organoleptiques. En particulier, la transformation en énynes de terpénoïdes portant un groupement carbonyle permet de synthétiser des dérivés hétérocycliques à 5 atomes de carbone possédant un système diénique conjugué. Le **schéma 54** ci-dessous décrit la transformation de la menthone.

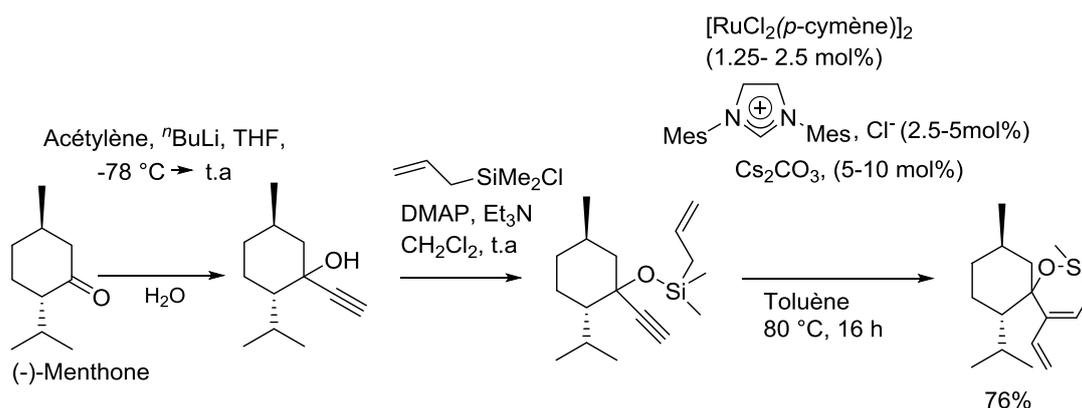


Schéma 54 : Synthèse de dérivés hétérocycliques avec un système diénique conjugué

⁹⁵ a) J. Le Nôtre, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3816; b) J. Le Nôtre, A. A. Martinez, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9425

Partant de la menthone, l'ényne correspondant peut être préparé en deux étapes. Ensuite un réarrangement de cet ényne donne naissance au cycle correspondant en présence d'un système catalytique généré *in situ* à partir du dimère $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$, de chlorure de 1,3-bis(mesityl)imidazolium et de carbonate de césium.

Cette série de transformation peut être suivie par un clivage sélectif de la liaison Si-O ou Si-C qui permet de synthétiser des dérivés de terpénoïdes non naturels (**Schéma 55**).

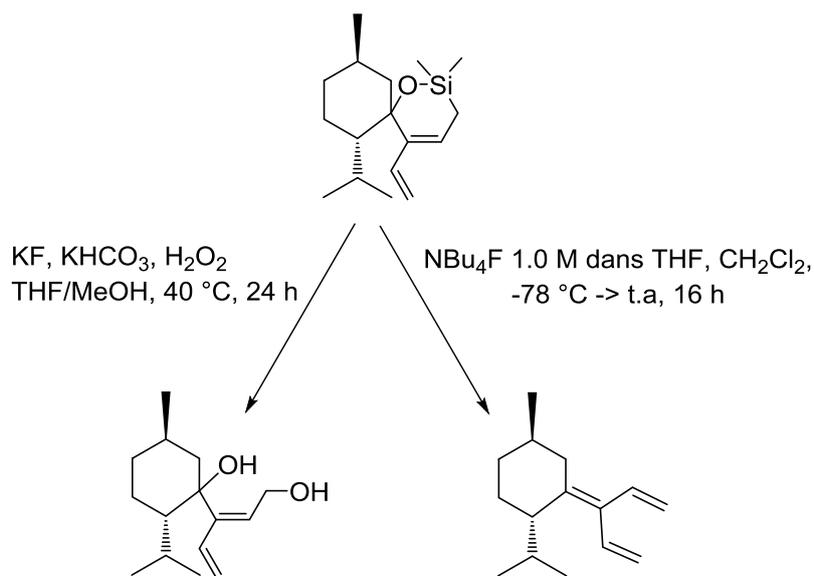


Schéma 55 : Synthèse de terpénoïdes modifiés non naturels

✓ En **2004** : Préparation de taxanes à partir de la (R)-Carvone.⁹⁶

L'étape la plus délicate pour la synthèse des taxanes, connus pour leurs propriétés thérapeutiques, est la formation du cycle **B** à 8 atomes de carbone. Ce cycle peut être obtenu par métathèse cyclisante comme étape clé du processus de synthèse des taxanes. Partant de la (R)-Carvone, contenant naturellement le cycle **C** du taxane, une série de modifications permet de synthétiser les deux cycles **B** et **C** des taxanes (**Schéma 56**).

⁹⁶ A. Srikrishna, D. H. Dethé, P. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2939

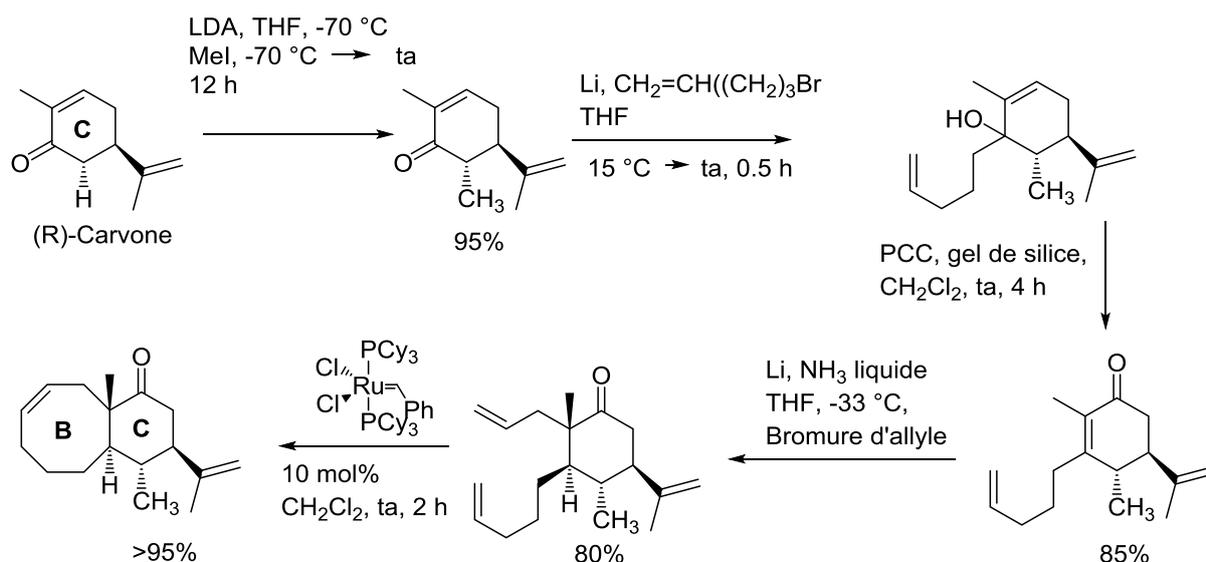


Schéma 56 : Synthèse du motif bicyclique du taxane

La métathèse cyclisante a été optimisée en utilisant 10% molaire du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 2 h. Le motif formé ayant les deux cycles **B** et **C**, peut être développé pour synthétiser les trois cycles **A**, **B** et **C** des taxanes en incorporant les groupements correspondants.

✓ En 2005 : Préparation des germacrènes à partir de la (R)-(-)-Carvone.⁹⁷

C'est une nouvelle approche pour la synthèse d'un sesquiterpène avec un monocycle à 10 atomes de carbone. Elle est basée sur une métathèse cyclisante suivie par une fragmentation à partir d'un monoterpène : la (-)-Carvone. Il s'agit d'une voie pour synthétiser un germacrène monocyclique (**Schéma 57**).

⁹⁷ G. Mehta, R. S. Kumaran, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46,8831

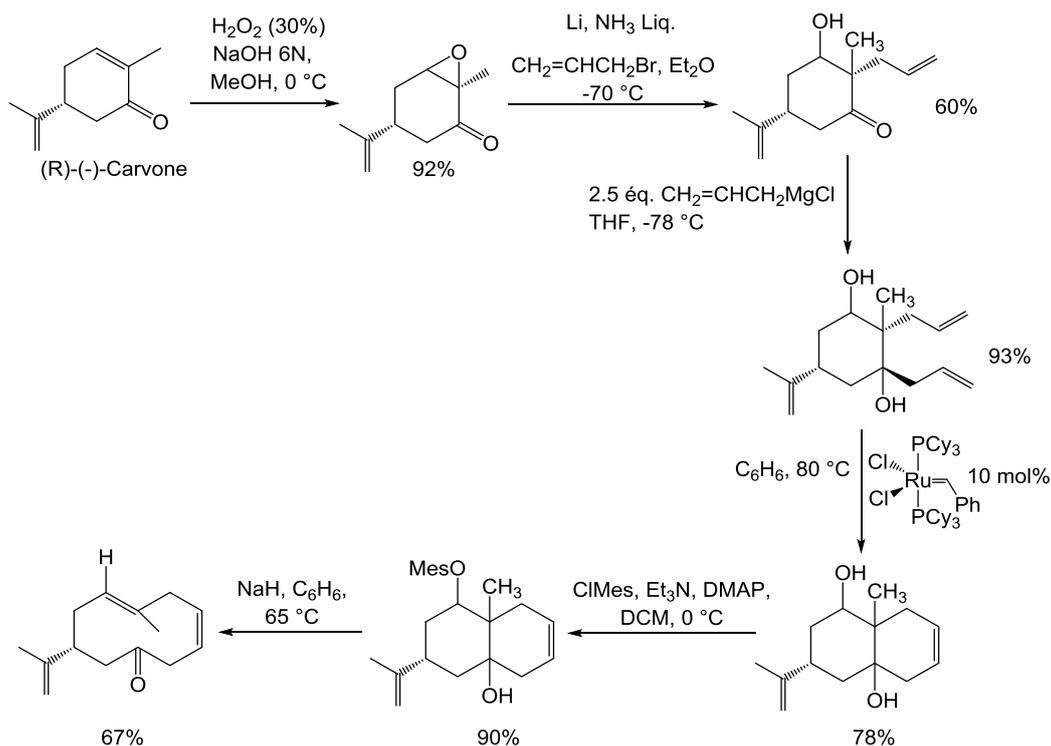


Schéma 57 : Synthèse d'un germacrène monocyclique

✓ En **2005** : Préparation du dimère d'Artemisinine par homodimérisation.⁹⁸

L'Artemisinine est un sesquiterpène naturel qui peut être isolé à partir de plantes chinoises, c'est un anticancéreux et aussi un excellent antipaludique. La synthèse d'un dimère de l'Artemisinine permet d'accentuer cette activité (**Schéma 58**).

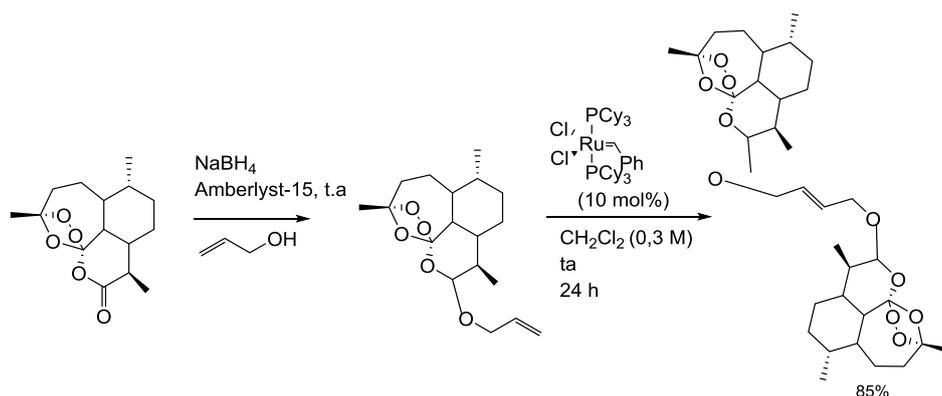


Schéma 58 : Synthèse du dimère de l'Artemisinine

La réaction de métathèse a été étudiée à partir du dérivé de l'éther allylique de l'Artemisinine en présence de 10% molaire du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération dans le dichlorométhane.

⁹⁸ F. Grellepois, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J. P. Bégué, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5219

Le produit a été obtenu avec un rendement de 83% sous forme d'un mélange de deux isomères *Z* et *E*.

✓ En 2011 : Préparation du dimère du méthylcyclopentadiène à partir du linalol.⁹⁹

La synthèse de dérivés du cyclopentadiène, qui sont des produits généralement issus de l'industrie pétrochimique, peut se faire à partir de monoterpènes, avec comme première étape une cyclisation du linalol par RCM.¹⁰⁰

Cette réaction génère deux produits intéressants qui sont le 1-méthylcyclopent-2-énol et l'isobutène. La valorisation de l'isobutène, qui est un sous-produit de cette réaction, génère une essence avec un indice d'octane élevée.¹⁰¹ Quant au produit principal de la réaction de la métathèse cyclisante du linalol, il s'agit d'un précurseur pour la synthèse du dimère du méthylcyclopentadiène. L'hydrogénation et l'isomérisation de ce dernier permet d'accéder à un carburant de haute densité RJ-4 (Schéma 59).

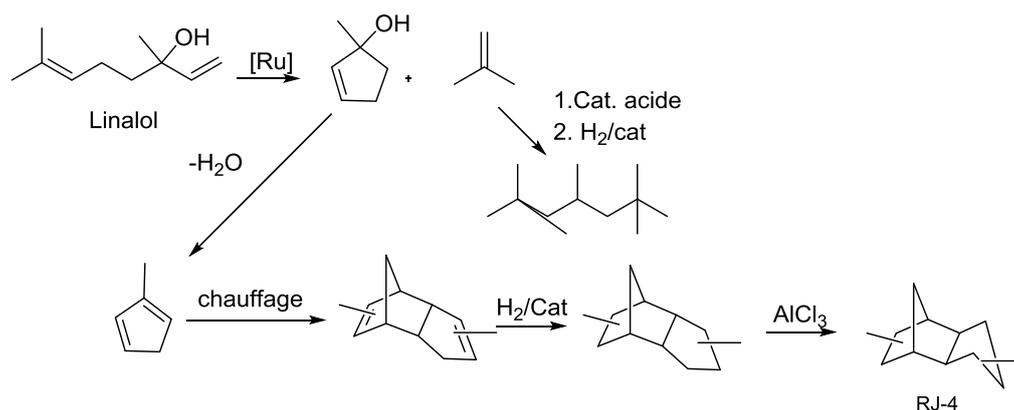


Schéma 59 : Synthèse du dimère de méthylcyclopentadiène

Une conversion totale a été obtenue en présence du 0.1% molaire du catalyseur de Hoveyda 2^{ème} génération, à température ambiante et en absence totale du solvant.

⁹⁹ H. A. Meylmans, R. L. Quintana, B. R. Goldsmith, B. G. Harvey, *ChemSusChem.*, **2011**, 4, 465

¹⁰⁰a) J. C. Conrad, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11882; b) T. R. Hoyer, H. Zhao, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1123; c) B. De Clercq, F. Verpoort, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8959; d) D. C. Bradock, A. Matsuno, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3305; L. Vieille-Petit, H. Clavier, A. Linden, S. S. Blumentritt, S. P. Nolan, R. Dorta, *Organometallics*, **2010**, 29, 775

¹⁰¹J. W. Yoon, S. H. Jung, T.-J. Kim, H.-D. Lee, N. H. Jang, J. S. Chang, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2007**, 28, 2075

3. Objectifs

La transformation des terpènes par métathèse croisée a été moins étudiée bien qu'il s'agisse d'une importante voie pour la synthèse des nouveaux dérivés.¹⁰²

Le premier objectif de cette partie a été d'étudier la métathèse croisée de quatre monoterpènes (citronellol, citronellal, géraniol et citral) avec l'acrylate de méthyle, le méthacrylate de méthyle et l'acrylonitrile afin d'accéder à de nouveaux motifs. Des conditions opératoires optimales répondant à plusieurs critères de la chimie verte ont été recherchées: diminuer la charge du catalyseur, étudier l'effet de la température, utiliser des solvants «verts» qui sont compatibles avec les réactions de métathèse et biodégradables (DMC, DEC)¹⁰³ ou mener ces réactions, si c'est possible, en absence totale du solvant.

4. Métathèse croisée de monoterpènes mono-insaturés

Pour cette partie deux monoterpènes ont été étudiés, le premier est le citronellal qui porte un groupement aldéhyde et le deuxième est le citronellol qui est analogue au premier mais où la fonction aldéhyde est remplacée par une fonction alcool. Le citronellal, de formule brute $C_{10}H_{18}O$, est présent majoritairement dans l'huile essentielle du citron et le citronellol, $C_{10}H_{20}O$ et il est extrait de l'huile essentielle de la citronnelle. Tous les deux présentent dans leurs structures une seule insaturation trisubstituée transformable par métathèse croisée. Nous avons commencé notre étude par la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle.

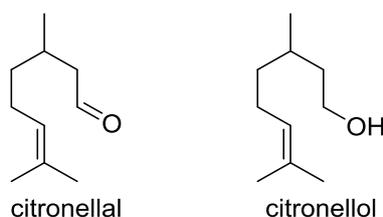


Figure 9 : Structures du citronellal et du citronellol

¹⁰²a) K. Yoshikai, T. Hayama, K. Nishimura, K-I. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 681; S. Guti rrez, M. A. Tlenkopatvhev, *Polym. Bull.*, **2011**, 66, 1029; c) E. Borr , T. H. Dinh, F. Caijo, C. Cr visy, M. Mauduit, *Synthesis*, **2011**, 13, 2125

¹⁰³a) P. Arockiam, V. Poirier, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green. Chem.*, **2009**, 11, 1871, b) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2008**, 1, 813; c) V. Le Ravalec, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1115, d) V. Le Ravalec, A. Dup , C. Fischmeister, C. Bruneau, *ChemSusChem.*, **2010**, 3, 1291, e) A. Dup , M. Achard, C. Fischmeister, C. Bruneau, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 2249

4.1. Métathèse croisée de monoterpènes avec l'acrylate de méthyle

La métathèse croisée de produits naturels tels que des huiles végétales avec l'acrylate de méthyle a été bien optimisée au sein de notre groupe et plusieurs résultats ont été obtenus.¹⁰⁴ Des études similaires ont été menées par l'équipe de M. A. R. Meier, notamment en absence de solvant.¹⁰⁵

4.1.1. Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle

Cette réaction a été réalisée, tout d'abord, avec un excès du réactif le moins onéreux qui est l'acrylate de méthyle. Le catalyseur de Hoveyda 2^{ème} génération a été utilisé dès le début de cette étude, vu les résultats encourageants qui avaient été obtenus lors de la métathèse croisée des huiles végétales avec l'acrylate de méthyle.

La métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle a permis d'obtenir le produit **1** selon le schéma réactionnel ci-dessous (**schéma 60**).

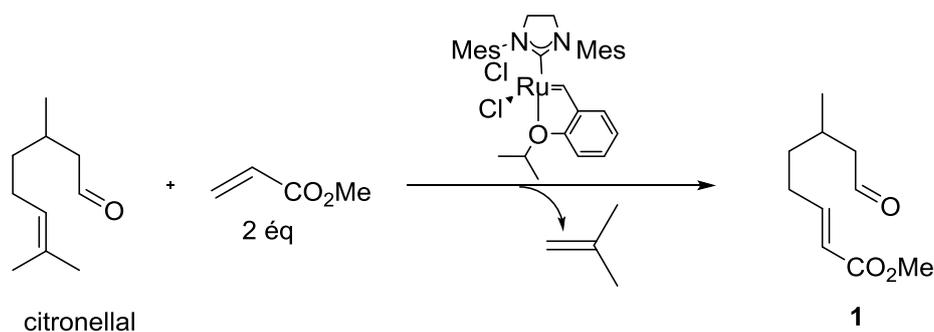


Schéma 60: Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle

Le produit de la réaction a été isolé sur colonne de gel de silice et sa structure a été déterminée par RMN. L'analyse de la RMN ¹H du produit isolé montre qu'il présente une stéréochimie 100% *E* (³J_{HH} = 16.0 Hz). On peut noter que c'est la configuration majoritairement habituellement observée dans les métathèses croisées avec les acrylates.

Les résultats obtenus lors de cette réaction sont regroupés dans le tableau suivant (**tableau 1**).

¹⁰⁴a) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 542; b) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, J. L. Dubois, J. L. Couturier, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1410; c) X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, P. H. Dixneuf, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2911

¹⁰⁵ a) M. A. R. Meier, *Lipid Technol.*, **2008**, 20, 84 ; A. Rybak, M. A. R. Meier, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1356, c) U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 3854

Tableau 1 : Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Solvant	T (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	CH ₂ Cl ₂	35	92	-	54
2	toluène	40	100	80	70
3	DMC	40	100	76	74

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 mol% du catalyseur Hoveyda II et pendant 15 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Les premiers tests (entrée 1 et 2, tableau 1) ont été menés dans les solvants usuels de la métathèse que sont le DCM et le toluène, en utilisant 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération à 40 °C et pendant 15 h. Une conversion totale du citronellal a été obtenue dans le toluène et ce résultat a été conservé lorsque la réaction a été reprise, dans les mêmes conditions opératoires en remplaçant le toluène par le solvant vert qu'est le carbonate de diméthyle (DMC) (entrées 2 et 3, tableau 1). Le DMC est le solvant de choix pour la suite de l'étude étant donné sa compatibilité avec cette réaction et ses propriétés environnementales satisfaisantes. La charge du catalyseur, la quantité d'acrylate de méthyle, la température et le temps de la réaction ont été optimisés et l'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau suivant (**tableau 2**).

Tableau 2 : Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle (AM)

Entrée	Equiv. AM	Cata. (mol%)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	2	2	60	15	100	-	68
2	2	0.5	80	3	97	83	70
3	4	0.5	60	15	100	-	70
4	10	0.5	80	3	82	53	45

Les réactions ont été réalisées dans le DMC. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Il a été noté qu'une augmentation de la température jusqu'à 60 °C (tableau 2, entrée 1), n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction. Au contraire, une diminution de la charge du catalyseur jusqu'à 0.5 mol% accompagnée par une augmentation de la température jusqu'à

80 °C et une diminution de la durée de la réaction à 3 h, a permis de garder un rendement isolé constant en produit de la réaction (tableau 2, entrée 2).

Lors de cette réaction de métathèse, on peut remarquer que le rendement CPG et le rendement isolé sont légèrement inférieurs à la conversion du citronellal. Ceci peut être expliqué par le déroulement de la réaction concurrente qui est l'homométathèse du substrat de départ pouvant conduire à la formation du dimère du citronellal. Pour cela, nous avons réalisé cette réaction dans les conditions opératoires décrites dans le tableau 2, entrée 1, mais en absence de l'acrylate de méthyle. Dans ce cas nous avons obtenu une conversion égale à 17% du monoterpène et le produit de la réaction n'a pas pu être identifié par CPG.

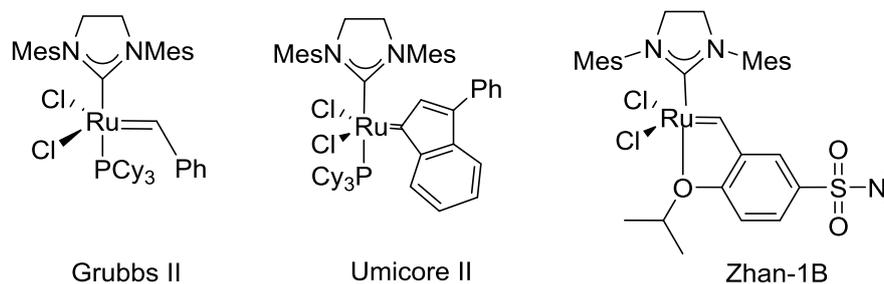
Afin de minimiser ou d'éviter cette réaction concurrente, nous avons augmenté la quantité de l'acrylate de méthyle à 4 et à 10 équivalents (entrées 3 et 4, tableau 2). Il a été constaté qu'avec 4 équivalents d'acrylate de méthyle, la conversion est totale et le rendement est maintenu constant à la valeur de 70%. Par contre avec 10 équivalents, la conversion a diminué et elle est passée à 82%, ce qui montre une inhibition de la métathèse due à l'excès d'acrylate de méthyle.

Un dernier test a été réalisé en remplaçant le DMC par l'acrylate de méthyle comme solvant, et dans ce cas il y a eu une forte pression à l'intérieur du milieu réactionnel due à une importante formation du fumarate de diméthyle et de l'éthylène correspondant à l'homométathèse de l'acrylate de méthyle. Ces observations nous ont permis de conclure que cette réaction ne tolère pas un large excès d'acrylate de méthyle.

Pour cette réaction d'autres catalyseurs ont été testés (Grubbs 2^{ème} génération, Umicore 2^{ème} génération et Zhan-1B et les résultats sont représentés dans le **tableau 3** suivant :

Avec les catalyseurs de Grubbs II et Umicore II, nous avons obtenu de faibles valeurs de conversion (tableau 3, entrées 1 et 2). Avec le catalyseur Zhan-1B la conversion est proche de celle obtenue avec le catalyseur Hoveyda II (tableau 3, entrée 3). C'est avec le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération que nous avons obtenu la meilleure conversion.

Tableau 3 : Choix du catalyseur pour la métathèse croisée du citronnellal avec l'acrylate de méthyle



Entrée	Cata. (mol%)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]
1	Grubbs II (0.5)	30	20
2	Umicore II (0.5)	19	10
3	Zhan-1B (0.5)	86	80

Les réactions ont été réalisées dans le DMC, à 80 °C pendant 3 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

4.1.2. Métathèse croisée du citronnellol avec l'acrylate de méthyle

Le deuxième monoterpène étudié est le citronnellol. Sa métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle permet d'obtenir le produit **2** selon le schéma 61 suivant.

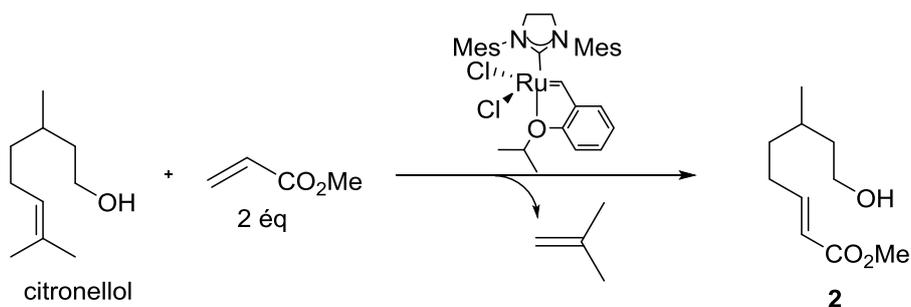


Schéma 61: Métathèse croisée du citronnellol avec l'acrylate de méthyle

Le produit **2** a été purifié sur colonne de gel de silice et sa structure a été confirmée par RMN.

L'optimisation de la réaction de métathèse croisée du citronnellol, permet de confirmer la tolérance des catalyseurs à base de ruthénium envers la fonction alcool.

Afin de choisir le solvant adéquat pour cette réaction, trois tests ont été réalisés. Le premier dans le toluène, le deuxième dans le dichlorométhane et le troisième dans le carbonate de diméthyle, les résultats sont regroupés dans le **tableau 4** suivant.

Tableau 4 : Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Solvant	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]
1	Toluène	40	15	23
2	DCM	35	15	42
3	DMC	40	15	54

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 équiv. d'acrylate de méthyle et 2 mol% du catalyseur Hov II. ^[a]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Ces premiers tests ont été réalisés à 40 °C et ont montré que dans le carbonate de diméthyle la conversion est la meilleure (tableau 4, entrée 3). Suite aux résultats obtenus, le DMC a été privilégié par rapport aux autres solvants usuels pour la suite de l'étude.

Afin d'améliorer la conversion de la réaction, la température, la quantité de catalyseur et le temps de la réaction ont été optimisés et les résultats sont regroupés dans le **tableau 5** ci-dessous.

Tableau 5 : Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Solvant	Cata. (mol%)	T (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	DMC	HovII (2)	60	100	73	68
2	Toluène	HovII (2)	60	98	50	50
3	DMC	HovII (2)	80	100	67	60
4	DMC	HovII (0.5)	80	90	71	53

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 équiv. d'acrylate de méthyle et pendant 15 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Même à 60 °C, le DMC est plus adapté que le toluène (tableau 5, entrées 1 et 2). Il faut noter que dans le toluène le rendement de la réaction est inférieur à celui obtenu dans le DMC malgré une conversion quasi-totale dans les deux milieux. Ceci peut être expliqué par l'effet du solvant vis-à-vis des réactions concurrentes car il apparaît que les réactions parasites sont favorisées dans le toluène. Dans le DMC, le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 68% et sa caractérisation par RMN ¹H a montré qu'il présente également une stéréochimie 100% *E*.

Une augmentation de la température jusqu'à 80 °C a permis de maintenir une conversion totale mais le rendement a diminué (tableau 5, entrée 3), de même une diminution de la charge du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération n'a pas permis d'améliorer le résultat (tableau 5, entrée 4).

Dans le but d'optimiser ces résultats, le catalyseur Grubbs 2^{ème} génération, le catalyseur Umicore 2^{ème} génération et le catalyseur Zhan-1B ont été testés (**tableau 6**).

Tableau 6 : Choix du catalyseur pour la métathèse croisée du citronellol avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Cata. (mol%)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]
1	Grubbs II (0.5)	0	-
2	Umicore II (0.5)	32	20
3	Zhan-1B (0.5)	70	50

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 équiv. d'acrylate de méthyle, dans le DMC à 60 °C et pendant 15 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Le catalyseur Grubbs 2^{ème} génération est inactif (tableau 6, entrée 1) et c'est avec le catalyseur Zhan-1B que la meilleure conversion a été obtenue (tableau 6, entrée 3), mais elle reste toujours inférieure au résultat obtenu avec le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (tableau 5, entrée 1).

4.2. Métathèse croisée des monoterpènes avec le méthacrylate de méthyle

Dans le but de réaliser une transformation permettant de conserver la structure isoprénique et d'aboutir à de nouveaux terpénoïdes fonctionnels, nous avons étudié la métathèse croisée du citronellal et du citronellol avec le méthacrylate de méthyle.

4.2.1. Métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle

La métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle, conduit au produit **3** toujours avec élimination d'isobutène selon le **schéma 62** suivant.

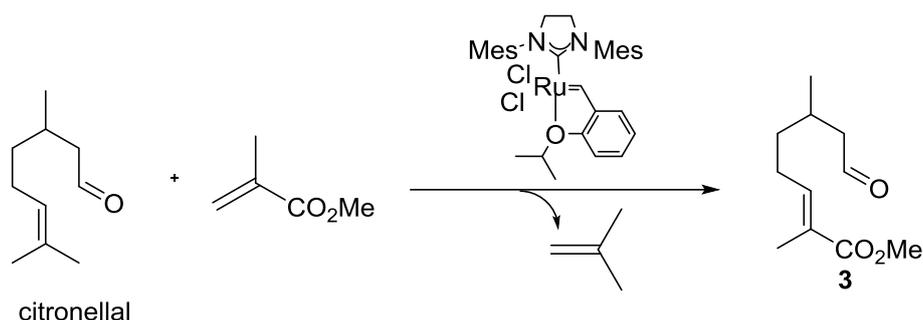


Schéma 62 : Métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle

Afin de trouver le système catalytique adéquat pour cette réaction, plusieurs tests ont été réalisés avec un excès du méthacrylate de méthyle et en présence du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (**tableau 7**).

Tableau 7 : Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronellal avec le méthacrylate de méthyle (MAM)

Entrée	Solvant	Equiv. MAM	Cata. (mol%)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	Toluène	2	2	80	8	78	68	54
2	DMC	2	2	80	8	75	62	55
3	Toluène	2	2	100	15	90	70	57
4	DEC	2	2	100	15	88	60	45
5	-	29	2	90	8	100	100	75
6	-	29	1	90	8	Gel		
7*	-	29	1	90	8	26		

^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne. * 3 mol % d'inhibiteur radicalaire : 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol

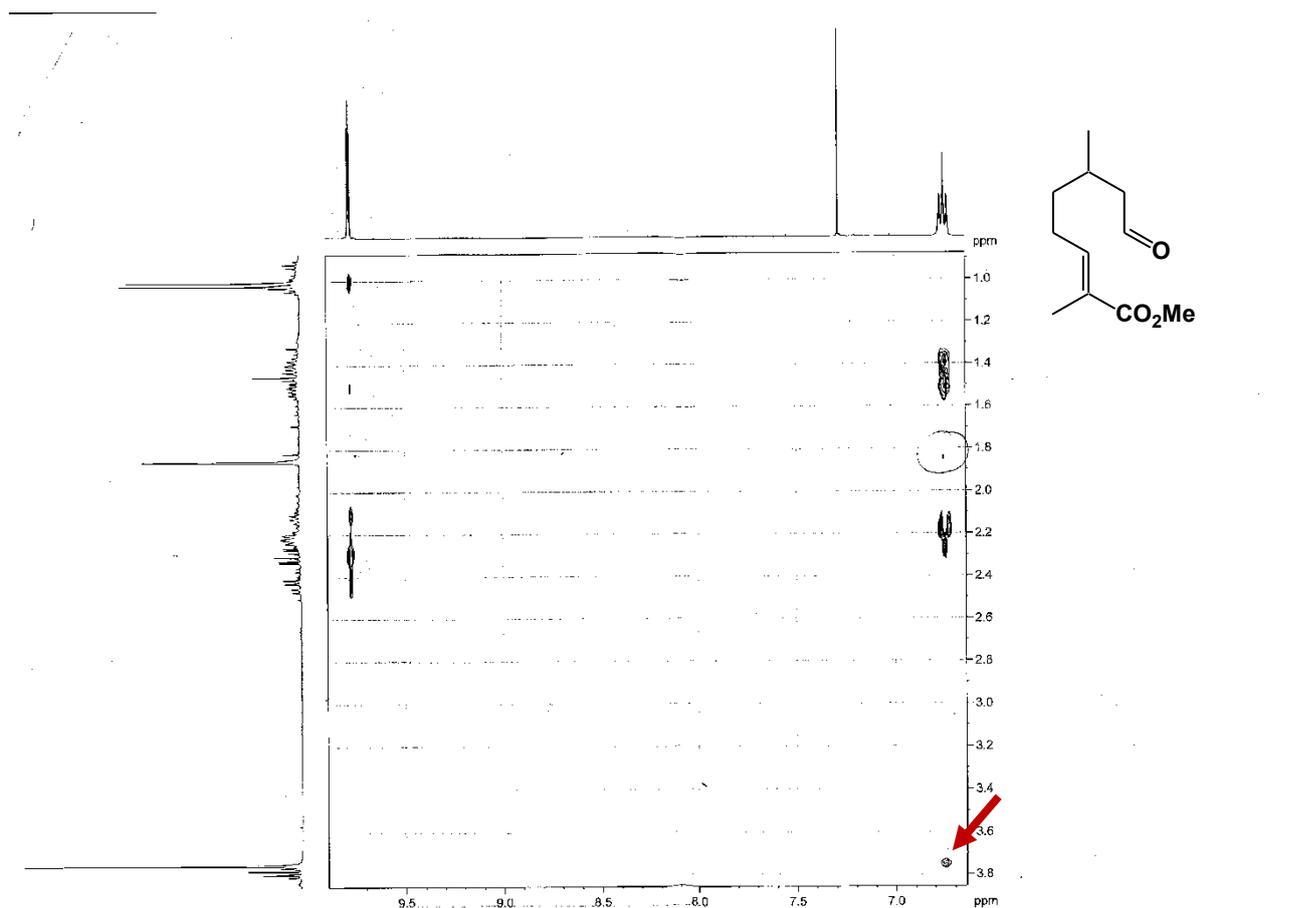
Les deux premiers tests ont été réalisés à 80 °C dans le toluène et dans le carbonate de diméthyle. Dans les deux cas, des résultats voisins ont été obtenus et les conversions n'ont pas été totales (tableau 7, entrées 1 et 2).

Il est notable que cette réaction nécessite une température plus élevée que dans le cas de l'acrylate de méthyle. Pour cette raison, le carbonate de diméthyle (DMC) de température d'ébullition égale à 90 °C a été remplacé par le carbonate de diéthyle (DEC) ayant une température d'ébullition de 126 °C afin de mener cette réaction à 100 °C en toute sécurité. Deux tests ont été faits à 100 °C dans le toluène et dans le DEC, le résultat global a été amélioré mais en aucun cas une conversion totale n'a été obtenue (tableau 7, entrée 3 et 4).

Comme pour la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, il y a une différence entre les conversions et les rendements et ceci est explicable par le déroulement de réactions parasites telles que la réaction d'homométathèse du terpène. Pour cela, nous avons effectué cette réaction dans le méthacrylate de méthyle comme solvant à 90 °C et dans ce cas la conversion et le rendement CPG sont quantitatifs (tableau 7, entrée 5). Dans ces conditions, aucune réaction parasite ne se déroule et seul le produit de métathèse croisée **3** est formé. Ce dernier, a été isolé avec un bon rendement de l'ordre de 75% et a été analysé par RMN 2D NOESY pour confirmer sa stéréochimie 100% *E* (**spectre 1**).

La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (500 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH_3 à 1.83 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.72 ppm.
- Une corrélation a été détectée entre les protons du CH_3 à 3.72 ppm (CO_2CH_3) et le proton éthylénique *H* à 6.72 ppm.
- Une deuxième interaction a été détectée entre les protons du CH_3 à 1.83 ppm et les protons CH_2 à 2.05-2.45 ppm.



Spectre 1 : Spectre RMN 2D NOESY du produit 3

De même, il y a une différence entre le rendement isolé et le rendement CPG qui peut être expliqué par la perte de produit lors du traitement de la réaction car après 15 h le milieu réactionnel devient visqueux suite à la polymérisation du méthacrylate de méthyle en polyméthacrylate de méthyle, ce qui induit un plus grand nombre d'étapes pour l'isolement et la purification du produit (tableau 7, entrée 5).

Afin de diminuer la quantité de catalyseur utilisé, les conditions optimales ont été conservées en utilisant 1 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (tableau 7, entrée 6) et dans ce cas à la fin de la réaction nous avons obtenu un gel qui a été difficilement manipulable. Pour éviter la formation du gel, le test a été repris en ajoutant 3 mol% de l'inhibiteur radicalaire 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol, et dans ce cas la conversion obtenue n'est que de 26% (tableau 7, entrée7).

En conclusion, la réaction de métathèse du citronnellal avec le méthacrylate de méthyle est plus efficace en absence totale de solvant à 90 °C et en présence de 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération. Dans les conditions optimales les catalyseurs Grubbs 2^{ème} génération, Umicore 2^{ème} génération et Zhan-1B ont été testés, des conversions totales ont été enregistrées et des rendements CPG de 98%, 92% et 90% ont été obtenus respectivement. Contrairement à la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, les quatre catalyseurs de deuxième génération testés sont efficaces pour la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle dans les conditions optimales avec un excès de méthacrylate de méthyle servant de solvant (tableau 3, tableau 7).

4.2.2. Métathèse croisée du citronnellol avec le méthacrylate de méthyle

La métathèse croisée du citronnellol avec le méthacrylate de méthyle est illustrée dans le schéma 63 suivant.

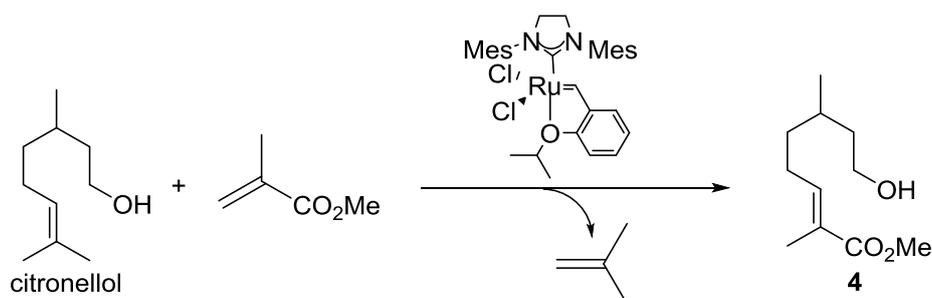


Schéma 63 : Métathèse croisée du citronnellol avec le méthacrylate de méthyle

Comme pour la métathèse croisée du citronnellal avec le méthacrylate de méthyle les premiers tests ont été réalisés avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération. Les résultats sont représentés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Choix du solvant pour la métathèse croisée du citronnellol avec le méthacrylate de méthyle

Entrée	Solvant	Equiv. MAM	Cata. (mol%)	T (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	Toluène	2	2	80	89	47	35
2	DMC	2	2	80	95	55	36
3	-	29	2	90	100	100	70
4	-	29	1	90	21	-	-

Les réactions ont été réalisées pendant 15 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Il a été montré que la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle nécessite une température élevée car à 80 °C, dans le toluène et dans le DMC, nous n'avons pas obtenu une conversion totale (tableau 8, entrées 1 et 2). Cette réaction a été réalisée en absence de solvant à 90 °C et dans ce cas, un rendement CPG égal à 100% a été obtenu (tableau 8, entrée 3). Le produit a été isolé avec un rendement de 70% et présente une stéréochimie 100% *E* qui a été déterminée par RMN 2D NOESY. La diminution de la quantité de catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération jusqu'à 1 mol% favorise la polymérisation du méthacrylate de méthyle, ce qui a rendu le milieu réactionnel visqueux, et défavorise la réaction de métathèse croisée (tableau 8, entrée 4).

La comparaison des performances des catalyseurs a montré qu'avec le catalyseur Grubbs 2^{ème} génération un gel a été formé, qu'avec le catalyseur Umicore 2^{ème} génération une conversion égale à 17% a été obtenue et que 85% du citronellol a été transformé avec le catalyseur Zhan-1B.

C'est encore avec le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération que les meilleurs résultats ont été obtenus.

4.3. Métathèse croisée des monoterpènes avec l'acrylonitrile

La métathèse croisée avec l'acrylonitrile permet d'accéder à des dérivés nitriles qui sont des précurseurs d'amines. Cette voie de transformation a été bien développée au sein de notre équipe, et elle a été appliquée pour la valorisation des huiles végétales.¹⁰⁶

Pour cette partie, seul le citronellal a été étudié (schéma 64).

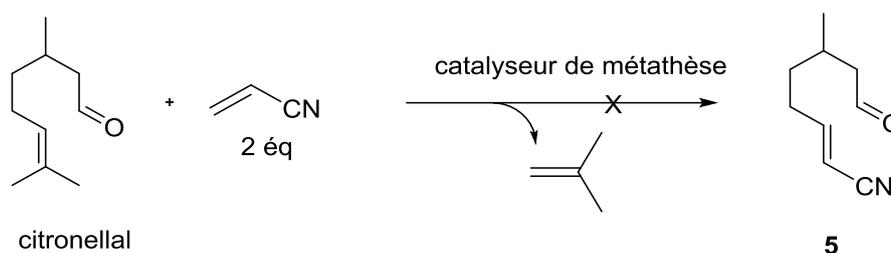


Schéma 64 : Métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile

Les différents paramètres de cette réaction ont été étudiés et les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

¹⁰⁶a) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 542; b) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, J.-L. Dubois, J.-L. Couturier, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1410; c) X. Miao, P. H. Dixneuf, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green, Chem.*, **2011**, 13, 2258; d) C. Bruneau, C. Fischmeister, X. Miao, R. Malacea, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2010**, 112, 3; e) R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, J.-L. Dubois, J.-L. Couturier, P. H. Dixneuf, *Green. Chem.*, 11, **2009**, 152

Tableau 9 : Conditions opératoires de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile

Entrée	Cata. (mol%)	Solvant	T (°C)	Conversion (%) ^[a]
1	HovII (2)	toluène	80	0
2	HovII (2)	DMC	80	0
3	HovII (2)	toluène	100	0
4	HovII (2)	DEC	100	0
5	Zhan-1B (4)	DEC	100	0
6	M51 (2)	toluène	80	0
7	M51 (2)	DMC	80	0
8	M52 (2)	toluène	80	0
9	M52 (2)	DMC	80	0

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 équiv. d'acrylonitrile et pendant 15 h. ^[a]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

A la lecture du tableau 9, il apparaît que cette réaction n'a jamais conduit au produit attendu. Le changement de la nature et de la quantité du catalyseur, de la nature de solvant et de la température de la réaction n'ont pas abouti à la formation du produit de la réaction. Ceci peut s'expliquer par l'empoisonnement du catalyseur lors du cycle catalytique car l'acrylonitrile se chélate avec le ruthénium. Lors de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile, ce phénomène bloque totalement le cycle catalytique et aucune conversion du monoterpène n'a été observée.

Afin d'avoir dans le milieu réactionnel deux oléfines terminales, nous avons tenté d'effectuer une éthénolyse du citronellal sous atmosphère d'éthylène et deux tests ont été réalisés, le premier à une pression de 1 bar et le deuxième à une pression de 5 bar. Dans les deux cas le produit de l'éthénolyse n'a pas été obtenu et aucune conversion du citronellal n'a été observée.

Une autre alternative qui a été envisagée, reposait sur la métathèse croisée du citronellal avec le styrène comme première étape suivie par une métathèse croisée avec l'acrylonitrile. La première étape a été réalisée avec deux équivalents de styrène, en présence de 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, dans le toluène à 80 °C et pendant 15 h. Le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 23%. Il a été engagé dans une deuxième étape de métathèse croisée avec deux équivalents d'acrylonitrile en présence de 2 mol% du catalyseur

Hoveyda 2^{ème} génération, dans le toluène à 80 °C pendant 15 h. Cette procédure n'a pas abouti au produit de métathèse croisée avec l'acrylonitrile.

Nous avons également réalisé la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylate de méthyle dans les conditions optimales et après purification du produit, nous avons eu recours à une addition lente de 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération pendant 2 h, dans le DEC, en présence de deux équivalents d'acrylonitrile, à 100 °C et pendant 15 h. A la fin de la deuxième étape, aucun nouveau produit n'a été obtenu.

Lors de la métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile, le cycle catalytique est perturbé, ce qui explique la difficulté de la formation du produit attendu. Il faut noter que la bibliographie n'indique aucun exemple de métathèse croisée entre l'acrylonitrile et une oléfine trisubstituée^{33d} alors que des oléfines *Z*-disubstituées sont réactives.^{33c}

5. Métathèse croisée des monoterpènes di-insaturés

Dans cette partie, deux monoterpènes isostructuraux aux premiers mais possédant une deuxième insaturation ont été étudiés.

Le citral, de formule brute C₁₀H₁₆O, est un mélange de deux isomères. L'isomère *Z* est connu sous le nom de néral et l'isomère *E* qui est le géraniol, sont présents majoritairement dans l'huile essentielle de citronnelle. Le géraniol, C₁₀H₁₈O, est extrait de l'huile essentielle de géranium. Ces deux monoterpènes présentent dans leurs structures deux insaturations non conjuguées.

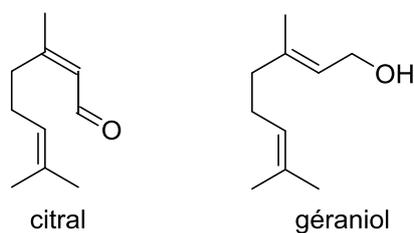


Figure 10 : Structures du citral et du géraniol

5.1. Métathèse croisée des monoterpènes avec l'acrylate de méthyle

La métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle a été optimisée avec les monoterpènes mono-insaturés. Pour cela, quelques paramètres ont été fixés initialement à partir des résultats obtenus lors de l'étude avec les terpènes monoinsaturés, qui sont : i) la nature du catalyseur

qui est le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, ii) la température de la réaction à 80 °C et iii) la durée de la réaction à 15 h. Une étude comparative de l'effet de solvant a été réalisée.

5.1.1. Métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle

Cette réaction a été effectuée dans le toluène et dans le carbonate de diméthyle selon le schéma 65 décrit ci-dessous.

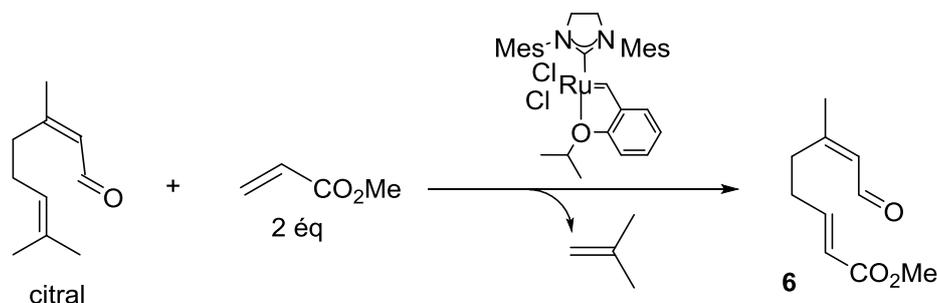


Schéma 65 : Métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle

Cette réaction a été optimisée et l'ensemble des résultats sont présentés dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée du citral avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Solvant	Equiv. AM	T (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement CPG (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	toluène	2	80	100	58	40
2	DMC	2	80	100	60	42
3	toluène	4	80	100	61	44
4	DMC	10	80	100	65	43
5	DMC	2	60	74	50	35

Les réactions ont été réalisées en présence de 2 mol% du catalyseur HovII et pendant 15 h. ^[a]La conversion et le rendement CPG ont été déterminés en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Les premiers tests ont été réalisés respectivement dans le toluène et dans le DMC avec deux équivalents d'acrylate de méthyle (tableau 10, entrée 1 et 2). Dans les deux cas, une conversion totale et un rendement isolé de l'ordre de 40% ont été obtenus. L'influence du solvant sur le déroulement de la réaction est faible.

Afin d'améliorer le rendement, la réaction a été conduite avec quatre et dix équivalents d'acrylate de méthyle (tableau 10, entrée 3 et 4) mais l'augmentation de la quantité d'acrylate n'a pas permis d'améliorer les résultats. Le produit de la réaction a été isolé avec un rendement modeste probablement en raison de réactions concurrentes d'homométathèse du substrat ou des réactions de métathèse intermoléculaires impliquant les deux doubles liaisons du substrat.

Comme pour la métathèse du citronellal, le produit de la réaction présente une stéréochimie 100% *E*.

5.1.2. Métathèse croisée du géraniol avec l'acrylate de méthyle

Cette réaction a été réalisée avec deux équivalents de géraniol, avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, dans le DMC à 80 °C et pendant 15 h (schéma 66).

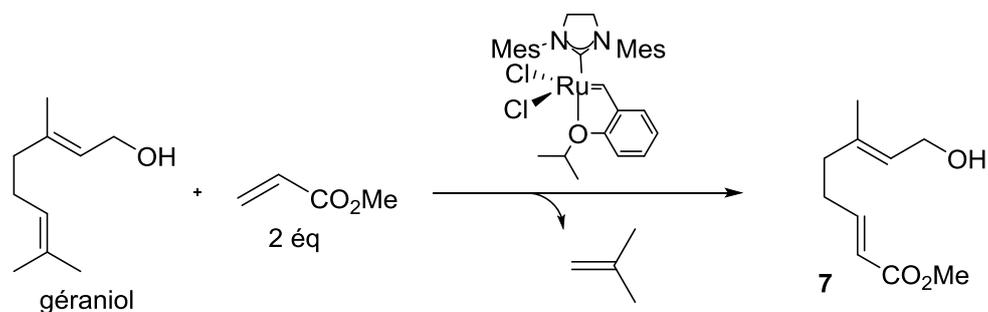


Schéma 66: Métathèse croisée du géraniol avec l'acrylate de méthyle

Dans ces conditions opératoires, le géraniol a été converti à hauteur de 65% et le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 10%. Il présente une stéréochimie 100% *E*. La complexité des réactions parasites explique le faible rendement obtenu.

En absence d'acrylate de méthyle et dans les conditions décrites ci-dessus, le géraniol est transformé à 43% en produit d'homométathèse ou en produit de cyclisation du dimère mais aucun de ces produits n'a été isolé ou identifié dans les conditions de la métathèse croisée.

La métathèse croisée des monoterpènes di-insaturés a donné des rendements modestes en raison de réactions concurrentes non clairement identifiées.

5.2. Métathèse croisée des monoterpènes avec le méthacrylate de méthyle

Toujours dans le but de garder la structure terpénique pour les produits formés, la métathèse croisée des monoterpènes di-insaturés avec le méthacrylate de méthyle a été réalisée en absence de solvant avec le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération à 90 °C.

5.2.1. Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle

Pour cette réaction, nous avons utilisé 4 mol% du catalyseur et un temps de réaction de 8 h.

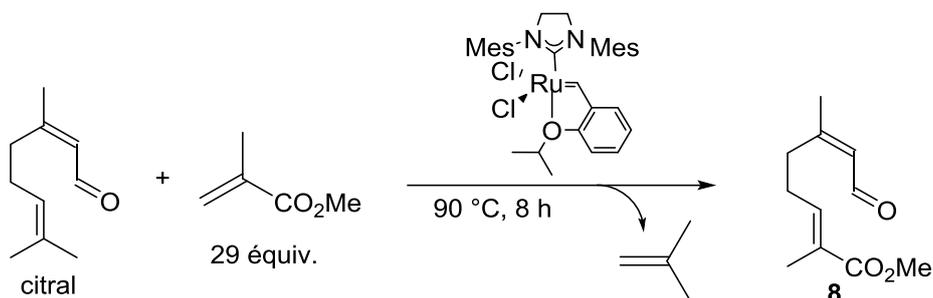


Schéma 67: Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle

Dans ces conditions, la conversion a été totale et le produit a été isolé avec un rendement de 40%. Le déroulement des réactions concurrentes diminue la sélectivité de la réaction envers le produit désiré.

5.2.2. Métathèse croisée du géraniol avec le méthacrylate de méthyle

Cette réaction a été tentée dans les conditions optimales préalablement observées pour la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle, mais aucune conversion du géraniol n'a été obtenue.

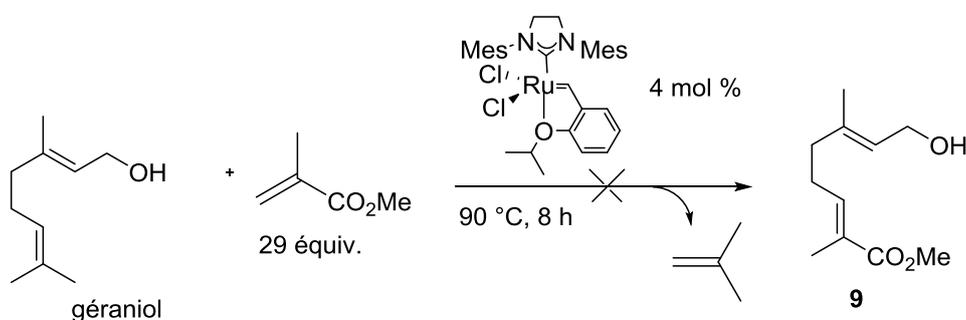


Schéma 68: Métathèse croisée du géraniol avec le méthacrylate de méthyle

6. Apports de la métathèse croisée des monoterpènes

Certains de nos produits qui ont été synthétisés par métathèse croisée étaient décrits dans la littérature scientifique et la plupart ont été préparés par voie organique nécessitant plusieurs étapes et des conditions opératoires plus ou moins sévères. Dans cette section, nous allons montrer que la réaction de métathèse permet de synthétiser les produits désirés en économisant les étapes et en respectant l'environnement.

6.1. Métathèse croisée du citronnellal avec l'acrylate de méthyle

En 2005, l'équipe de K. Yoshikai *et al*¹⁰⁷ a montré que le produit **1** peut être obtenu par métathèse croisée en faisant réagir le citronnellal avec 10 équivalents d'acrylate de méthyle et 2 mol% du catalyseur Grubbs 2^{ème} génération dans le DCM au reflux et pendant 1 h. Le produit a été isolé avec un rendement de 40% (**schéma 69**).

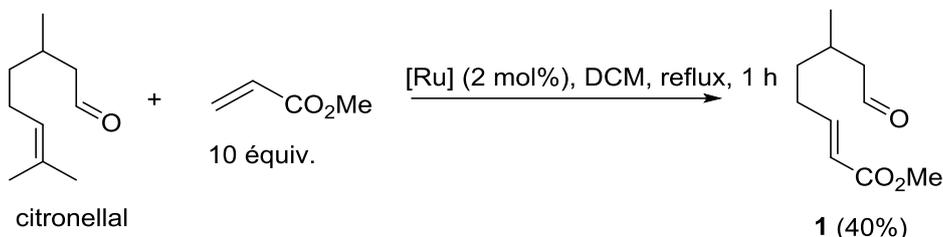


Schéma69: Métathèse croisée du citronnellal avec l'acrylate de méthyle

Lors de notre étude, nous avons utilisé 2 équivalents d'acrylate de méthyle et une faible quantité du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération égale à 0.5 mol%. De même, le solvant chloré a été remplacé par un solvant vert qui est le carbonate de diméthyle ayant moins d'impact sur l'environnement. Le produit **1** a été isolé avec un rendement élevé de 70%.

Dans les deux cas, le seul sous-produit de la réaction est l'isobutène, un gaz léger qui est facilement éliminé du milieu réactionnel.

6.2. Métathèse croisée du citronnelol avec l'acrylate de méthyle

C'est en 1986 que le produit **2** a été synthétisé pour la première fois par l'équipe de Hanessian¹⁰⁸.

La stratégie de synthèse était de partir d'une lactone commerciale afin d'arriver au produit désiré en deux étapes. La première étape est une réduction de lactone par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH), dans le toluène à -78 °C et la deuxième étape est une réaction de Wittig qui a été optimisée au reflux de l'acétonitrile. Le produit de la réaction a été obtenu avec un rendement global de 60% (**schéma 70**).

Cette voie de synthèse génère lors de la première étape le sel d'aluminium et lors de la deuxième étape l'oxyde de triphénylphosphine, qui sont deux sous-produits néfastes pour l'environnement.

¹⁰⁷ K. Yoshikai, T. Hayama, K. Nishimura, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 681

¹⁰⁸ S. Hanessian, D. S. Dhoanoa, P. L. Beaulieu, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 1859

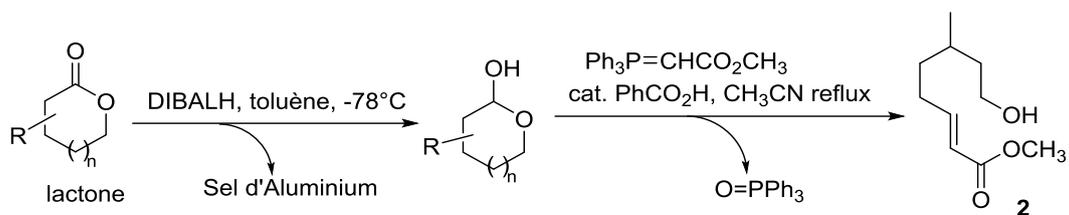


Schéma 70: Synthèse du produit **2** par voie organique à partir d'une lactone commerciale

Nous avons montré que le produit **2** peut être obtenu en une seule étape par réaction de métathèse croisée du citronellol avec 2 équivalents d'acrylate de méthyle. Cette réaction a été optimisée dans le carbonate de diméthyle à 60 °C pendant 15 h. Il s'agit d'une réaction verte qui a permis de synthétiser le produit désiré avec un rendement de 68% et qui engendre l'isobutène comme seul sous-produit (**schéma 61**). En comparant les deux procédures, il est notable que la réaction de métathèse se déroule dans des conditions opératoires beaucoup plus douces par rapport à ce qui a été décrit antérieurement. La réaction de métathèse a permis de gagner du point de vue coût, durée, productivité et environnement.

6.3. Métathèse croisée du citronellol avec le méthacrylate de méthyle

Avant que les réactions de métathèse des oléfines ne soient bien établies, les équipes de J. Watts¹⁰⁹ et T. Tsuji¹¹⁰ ont utilisé le citronellol comme produit de départ pour synthétiser le produit **4**. Ils ont choisi des synthèses multi-étapes pour arriver au produit désiré comme illustré dans le **schéma 71** ci-dessous.

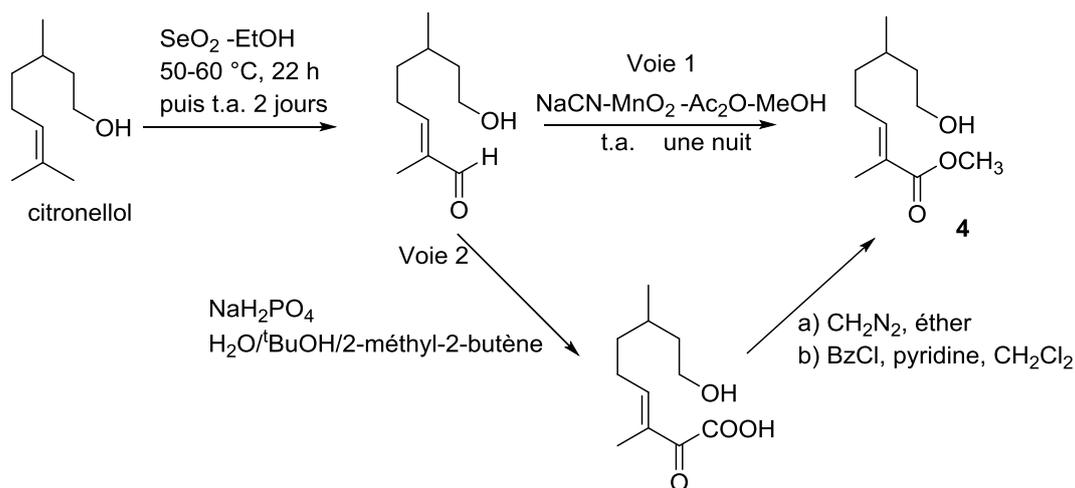


Schéma 71: Synthèse du produit **4** par voie organique à partir du citronellol en 2 ou en 3 étapes

¹⁰⁹ T. Brown, S. P. Mayalarp, J. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1997**, 1, 1633

¹¹⁰ K. Yamagushi, C. Shinohara, S. Kojima, M. Sodeoka, T. Tsuji, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1999**, 63, 731

La première méthode décrite en 1997 se faisait en deux étapes et le produit a été isolé avec un faible rendement de 15%, tandis que la deuxième méthode nécessite une étape supplémentaire et la réaction avait conduit à un rendement global de 60%.

Les deux méthodes font appel à des produits organiques néfastes pour l'environnement tels que le dioxyde de sélénium, le cyanure de sodium, le chlorure de benzyle, le méthanol, la pyridine. Nous avons montré que ce produit a pu être obtenu, en une seule étape, par métathèse croisée, en absence de solvant à 90 °C, pendant 15 h avec un rendement de 70%. Le seul sous-produit éliminé par cette réaction est l'isobutène. Il s'agit bien d'une nouvelle approche qui est plus directe et plus respectueuse de l'environnement (**schéma 63**).

6.4. Métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle

Un dernier exemple comparatif est celui de l'obtention du produit de la métathèse croisée du citral avec le méthacrylate de méthyle. La recherche bibliographique¹¹¹ a montré que ce produit a été synthétisé à partir de l'acétate de géranyle en cinq étapes avec un rendement global de 30%.

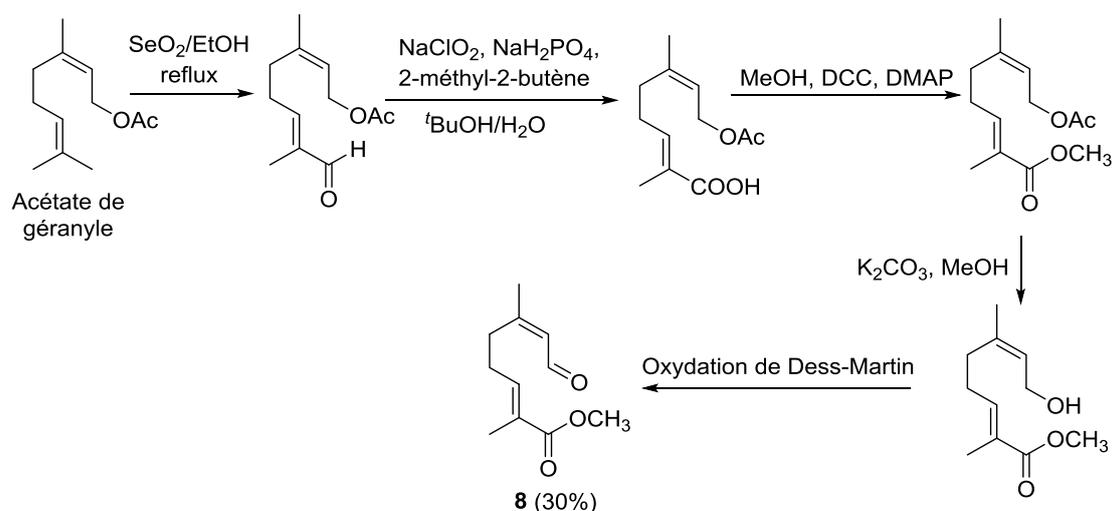


Schéma 72: Synthèse du produit **8** par voie organique à partir de l'acétate de géranyle

Cet exemple illustre, encore, l'intérêt de la métathèse croisée car elle a permis de substituer des méthodes de synthèse longues et dangereuses par une méthode verte et plus efficace qui permet d'accéder en une seule étape au produit **8** avec un rendement de 40% (**schéma 67**).

¹¹¹ a) Y-J. Zhao, T-P. Loh, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4972 ; b) Z. Zhang, J. Chen, Z. Yang, Y. Tang, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5554

7. Conclusion

La réaction de métathèse croisée a été employée pour la valorisation des monoterpénoïdes à l'aide de catalyseurs de deuxième génération à base de ruthénium, préférentiellement ceux de type Hoveyda. Les résultats obtenus ont montré que la double liaison trisubstituée portée par les monoterpènes est réactive en métathèse croisée d'oléfines. Cette réaction qui a été réalisée avec l'acrylate et le méthacrylate de méthyle a permis de fonctionnaliser les terpènes de départ pour synthétiser des produits potentiellement intéressants pour l'industrie des parfums et des intermédiaires pour l'industrie chimique.

Il a été confirmé que le carbonate de diméthyle, connu par ses bonnes propriétés environnementales est compatible avec les réactions de métathèse et pour cela, il a été privilégié pour la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle. L'absence de solvant a permis, d'une part, d'améliorer la sélectivité de la réaction de métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle et d'autre part, de travailler dans des conditions respectueuses de l'environnement.

La stéréochimie des doubles liaisons formées est en accord avec les données bibliographiques relatives aux métathèses croisées impliquant les acrylates et méthacrylates, à savoir la formation majoritaire des isomères *E*.

Une comparaison avec ce qui a été décrit dans la bibliographie a montré que la réaction de métathèse permet de minimiser le nombre d'étapes de synthèse, car nous avons réussi à obtenir les mêmes produits en une seule étape et avec des rendements améliorés. Le seul sous-produit des réactions de métathèse est l'isobutène qui peut être valorisé à l'échelle industrielle.

La métathèse croisée des monoterpènes di-insaturés a été optimisée et des faibles rendements ont été obtenus en raison de la sélectivité modérée de la réaction de métathèse croisée.

Le recours à l'utilisation des terpènes bio-sourcés, du carbonate de diméthyle à la place des solvants organiques classiques, de la catalyse de métathèse dans des conditions opératoires douces, ont permis d'inscrire ce travail dans le contexte de la chimie verte.

Chapitre III :

Transformations catalytiques de l'eugénol et de ses dérivés par métathèse croisée

1. Introduction

Les huiles essentielles représentent une importante classe de composés en chimie fine et comme pour les terpènes, leur valorisation permet d'accéder à des produits à haute valeur ajoutée. L'huile essentielle extraite des clous de girofle est connue et contient principalement de l'eugénole (75 à 85%), de l'acétate d'eugénole (4 à 10%), et de faibles quantités d'autres produits.

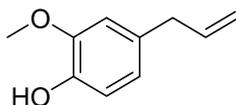


Figure 11: Structure chimique de l'eugénole (4-allyl-2-méthoxyphénol)

Cet allylbenzène est très utilisé en chirurgie dentaire et médicale car il est à la fois, un antibactérien, un analgésique et un antiseptique.¹¹² De plus, son odeur caractéristique lui confère un usage de choix en cosmétologie afin d'apporter une note orientale. Une autre application majeure de l'eugénole est la synthèse de la vanilline qui est le constituant principal de l'arôme de la vanille (voir référence 71).

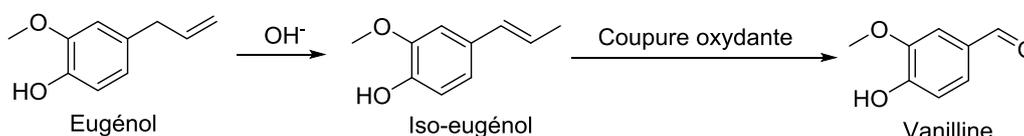


Schéma 73: La synthèse de la vanilline à partir de l'eugénole

La valorisation de l'eugénole par métathèse croisée est possible en raison de la présence d'une double liaison C=C dans sa structure. De ce fait, la transformation de l'eugénole permet de synthétiser de nouveaux produits aromatiques ayant des nouvelles propriétés.¹¹³

2. Transformations de l'eugénole par métathèse

Peu de travaux ont décrit la transformation de l'eugénole par métathèse croisée ou par homométathèse en présence de catalyseurs du ruthénium. D'autre part, la polymérisation par métathèse de diènes acycliques (ADMET) du dérivé diène bis-allyl-benzène de l'eugénole a été reportée.

¹¹²R. A. Mishra, S.K. Garg, *J. Lipid. Sci. Tech.*, **2010**, 42, 108

¹¹³J. A. M. Lumiss, K. C. Oliveira, A. M. T. Pranckevicius, A. G. Santos, E. N. Dos Santos, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 18889

✓ En **2000** : Homométathèse de l'eugénol.¹¹⁴

L'homométathèse de l'eugénol a été réalisée avec 0.3 mol% du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération à température ambiante, sous pression réduite, pendant 24 h en absence de solvant.

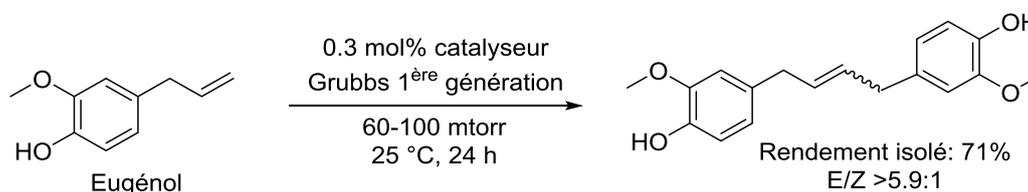


Schéma 74: L'homométathèse de l'eugénol

Le produit a été obtenu avec un rendement de 71%, sous forme de deux isomères *E* et *Z* puis il a été engagé dans une deuxième étape de métathèse croisée avec une oléfine terminale.

✓ En **2007** : Métathèse croisée de l'eugénol avec la α -méthylène- δ -butyrolactone.¹¹⁵

La métathèse croisée du α -méthylène- δ -butyrolactone avec des oléfines terminales permet de synthétiser des produits intermédiaires pour l'industrie chimique. La métathèse croisée de l' α -méthylène- δ -butyrolactone avec l'eugénol (1.5 équivalent) a été étudiée dans le dichlorométhane sous reflux, avec 2.5 mol% du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération et 5 mol% du chlorocatecholborane comme additif. Ce dernier a été ajouté afin d'éviter l'isomérisation de la α -méthylène- δ -butyrolactone par migration de la double liaison.

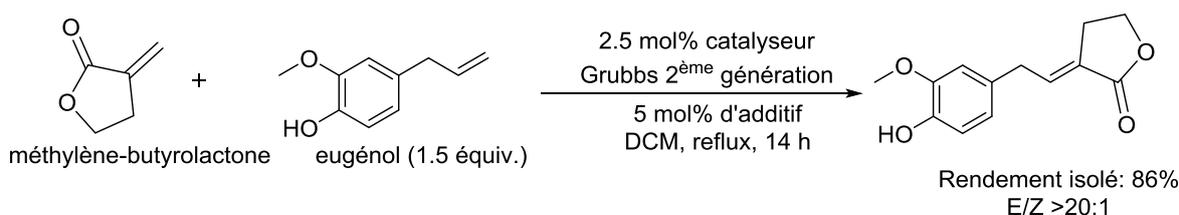


Schéma 75 : La métathèse croisée de l'eugénol avec l' α -méthylène- δ -butyrolactone

Le produit de la réaction a été obtenu avec un excellent rendement et majoritairement sous la forme de l'isomère *E*.

✓ En **2010** : Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate d'éthyle.¹¹⁶

¹¹⁴ H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 58

¹¹⁵ J. Moïse, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1695

¹¹⁶ L. Vieille-Petit, H. Clavier, A. Linden, S. Blumentritt, S. P. Nolan, R. Dorta, *Organometallics*, **2010**, 29, 775

Une étude du comportement de nouveaux catalyseurs a été réalisée sur une série de substrats mis en œuvre dans des réactions de fermeture de cycle et dans des réactions de métathèse croisée. Les catalyseurs **A**, **B** et **C** possèdent des nouveaux substituants greffés au niveau du ligand NHC.

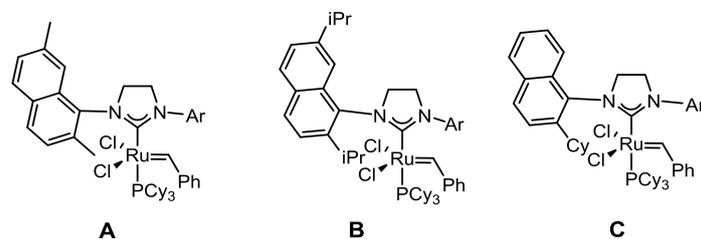


Figure 12: Nouveaux catalyseurs à base de ruthénium

La métathèse croisée de l'eugénol avec deux équivalents d'acrylate d'éthyle a été menée dans le dichlorométhane à la température ambiante pendant 5 h et en présence de 1 mol% du catalyseur.

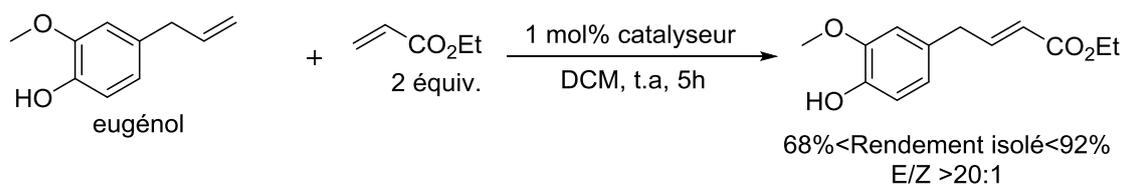


Schéma 76: La métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate d'éthyle

Les trois catalyseurs ont été testés lors de cette réaction et il a été montré que les catalyseurs **B** et **C** sont plus performants que le catalyseur **A**. Dans les trois cas, le produit d'homométathèse a été détecté sous forme de trace.

✓ En **2010** : Métathèse croisée de l'eugénol avec le (*Z*)-1,4-diacétoxy-but-2-ène.¹¹⁷

Une série de catalyseurs ruthénium-indénylidène ayant différents ligands PR₃ a été préparée. Ces catalyseurs ont été testés dans des réactions de métathèse cyclisante, dans des réactions de polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle et de métathèse croisée. Ils sont tolérants à la plupart des fonctions chimiques et des bons rendements ont été obtenus.

¹¹⁷ J. Broggi, C. A. Urbina-Blanco, H. Clavier, A. Leitgeb, C. Slugovc, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur.J.*, **2010**, 16, 9215

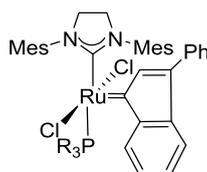


Figure 13: Structure des catalyseurs Ru(indénylidène)

La métathèse croisée de l'eugénol avec un équivalent de (*Z*)-1,4-diacétoxy-but-2-ène a été réalisée dans le dichlorométhane à la température ambiante pendant 1 h et avec 1 mol% des catalyseurs indénylidène.

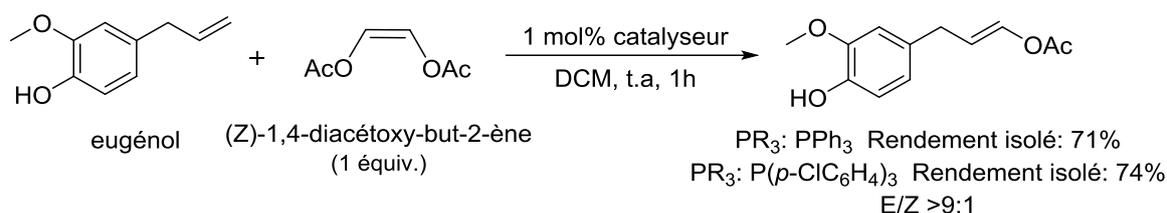


Schéma 77: La métathèse croisée de l'eugénol avec le (*Z*)-1,4-diacétoxy-but-2-ène

Un rendement similaire a été obtenu avec les deux catalyseurs et dans les deux cas il y a eu formation du produit d'homométathèse avec un rendement de 20%. Le produit a été obtenu sous forme d'un mélange de deux isomères *Z* et *E*.

✓ En 2010 : La polymérisation de dérivés diéniques de l'eugénol par métathèse acyclique de diènes.¹¹⁸ L'eugénol et l'*iso*-eugénol ont été transformés en diènes par une simple liaison entre deux molécules avec des chaînes alkyles ou avec des carbonates ou avec de l'éthylène glycol. Cette étape permet d'obtenir des monomères pour des réactions de polymérisation par métathèse acyclique de diènes.

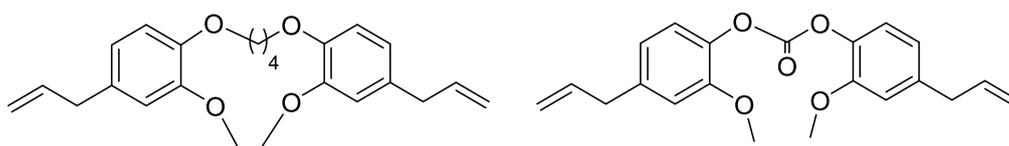


Figure 14: Exemples de dérivés diéniques de l'eugénol

¹¹⁸ S. Günther, P. Lamprecht, G. A. Luinstra, *Macromol. Symp.*, **2010**, 293, 15

L'étape de polymérisation a été réalisée avec le catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération soit au reflux du DCM ou du chloroforme soit en absence de solvant et sous pression réduite afin d'éliminer l'éthylène généré dans le milieu. Dans tous les cas une conversion supérieure à 96% a été obtenue et les polymères formés possédaient une masse molaire moyenne (Mn) allant de 4200 g/mol jusqu'à 32100 g/mol et un indice de polydispersité (PDI) compris entre 1.6 et 3.5.

Lors de cette réaction, des sous-produits ont été détectés résultant de la migration de la double liaison du fragment allylique de l'eugénol avant et après la polymérisation.

3. Objectifs

Le premier objectif de cette étude a été de réaliser la métathèse croisée de l'eugénol et de l'*ortho*-eugénol avec l'acrylate de méthyle, le méthacrylate de méthyle et l'acrylonitrile. D'autres dérivés d'eugénol ayant un groupement électro-attracteur (acétate d'eugénol) ou un groupement électrodonneur (*iso*-propoxyeugénol) ont été synthétisés et mis en œuvre dans les mêmes réactions de métathèse croisée. Le deuxième objectif a été d'étudier la métathèse croisée avec l'acrylamide et l'*iso*-propylacrylamide, qui sont des nouveaux partenaires, peu étudiés et qui permettent d'accéder à des amides α,β -insaturés. Enfin, un troisième objectif a consisté à synthétiser un diène bis-(allylbenzène) de l'eugénol afin de le polymériser par métathèse acyclique des diènes.

Toutes les réactions de métathèse ont été menées dans des conditions optimales de température, de durée, de nature et de charge de catalyseur, de solvant ainsi que du mode d'addition du catalyseur.

4. Métathèse croisée de l'eugénol

Lors de cette section la métathèse croisée de l'eugénol a été réalisée avec l'acrylate de méthyle, le méthacrylate de méthyle, l'acrylonitrile, l'acrylamide et l'isopropylacrylamide.

4.1. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle

La métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle ayant été optimisée lors du chapitre précédent à partir des terpènes, certains paramètres ont été repris pour cette étude. Un solvant

vert, le carbonate de diméthyle (DMC) a été utilisé et le catalyseur de choix est le catalyseur d'Hoveyda de 2^{ème} génération.

Cette réaction a été réalisée, tout d'abord, avec deux équivalents d'acrylate de méthyle, à 80 °C et pendant 3 h (**schéma 78**).

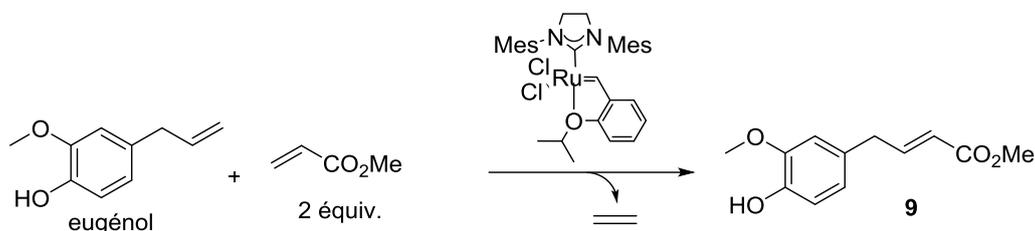


Schéma 78: Méthathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle

L'analyse du brut réactionnel par chromatographie en phase gazeuse et par RMN ¹H montre que cette réaction n'est pas sélective: le produit **9** attendu est bien formé mais il y a formation de deux autres sous-produits **A** et **C**.

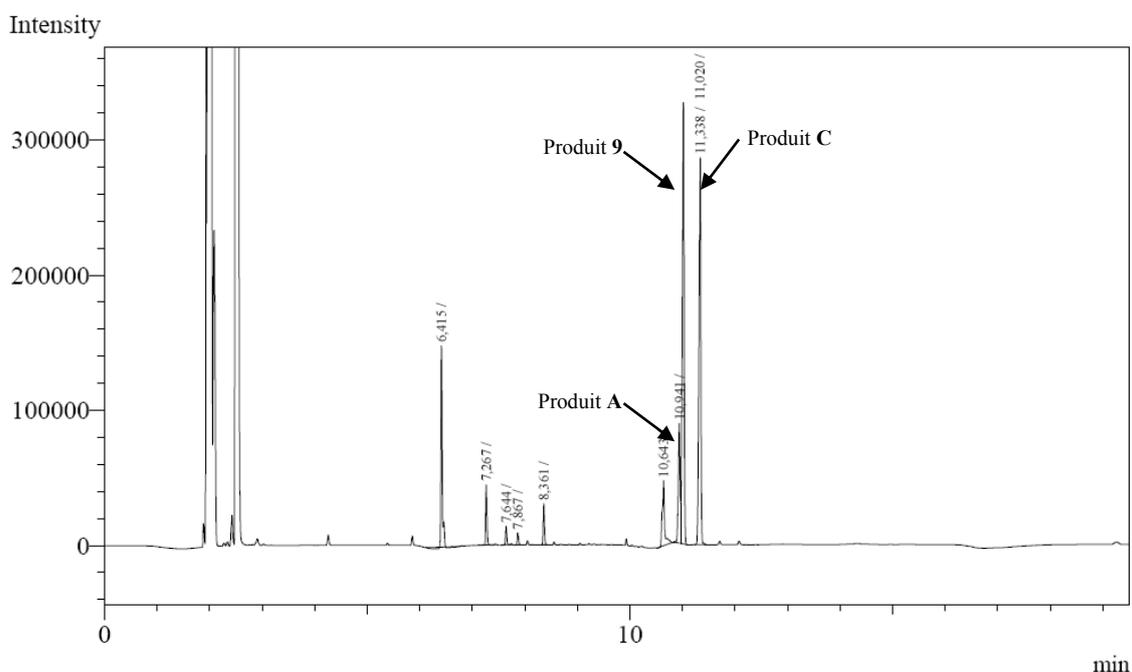


Figure 15: Chromatogramme d'un brut réactionnel

Afin de favoriser la formation du produit de métathèse croisée, une étude comparative de plusieurs paramètres expérimentaux ainsi que de la nature du catalyseur a été réalisée et les résultats sont regroupés dans les **tableaux 11** et **12**.

Tableau 11: Optimisation de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Cata. (%)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	A/9/C ^[b] (%)	Rendement Isolé (%) ^[c]
1	2	80	3	100	22/36/42	65
2	0.5	60	3	100	n.d/50/50	54
3	0.5	40	3	100	n.d/60/40	61
4	0.5	t.a	3	100	n.d/57/43	n.d
5	2	80	24	100	67/27/6	62

Les réactions ont été réalisées dans le DMC. ^[a]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne. ^[b]A/9/C : rapport des aires des produits en CPG. ^[c]Le rendement isolé est le rendement du mélange des produits **A**, **9** et **C**.

Cette réaction a été optimisée dans le carbonate de diméthyle à différentes températures allant de 80 °C jusqu'à la température ambiante, et dans tous les cas l'eugénol a été transformé totalement. Une faible quantité du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération de l'ordre de 0.5 mol% et une durée de trois heures permettent de garder une conversion totale de l'eugénol (tableau 11, entrée 2, 3, 4).

Tableau 12: Choix du catalyseur pour la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate le méthyle

Entrée	Cata. (mol%)	Conversion (%) ^[a]	A/9/C (%) ^[b]	Rendement isolé (%) ^[c]
1	Zhann-1B : 2	100	14/44/42	n.d
2	Umicore M51 :2	100	15/65/20	80
3	Grubbs II : 2	100	6/34/60	n.d

Les réactions ont été réalisées dans le DMC à 80 °C pendant 3 h. ^[a]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, ^[b]A/9/C : rapport des aires des produits en CPG, ^[c]le rendement isolé est le rendement du mélange des produits **A**, **9** et **C**.

La métathèse croisée avec le catalyseur Zhann-1B, donne une proportion identique et majoritaire des produits **9** et **C** (tableau 12, entrée 1). Par contre le catalyseur Umicore M51 favorise la formation du produit **9** et le catalyseur Grubbs 2^{ème} génération favorise à son tour

l'apparition du produit **C** (tableau 12, entrée 2 et 3). C'est avec le catalyseur Umicore M51 que le produit de métathèse croisée a été obtenu majoritairement et le rendement du mélange des trois produits est de 80%.

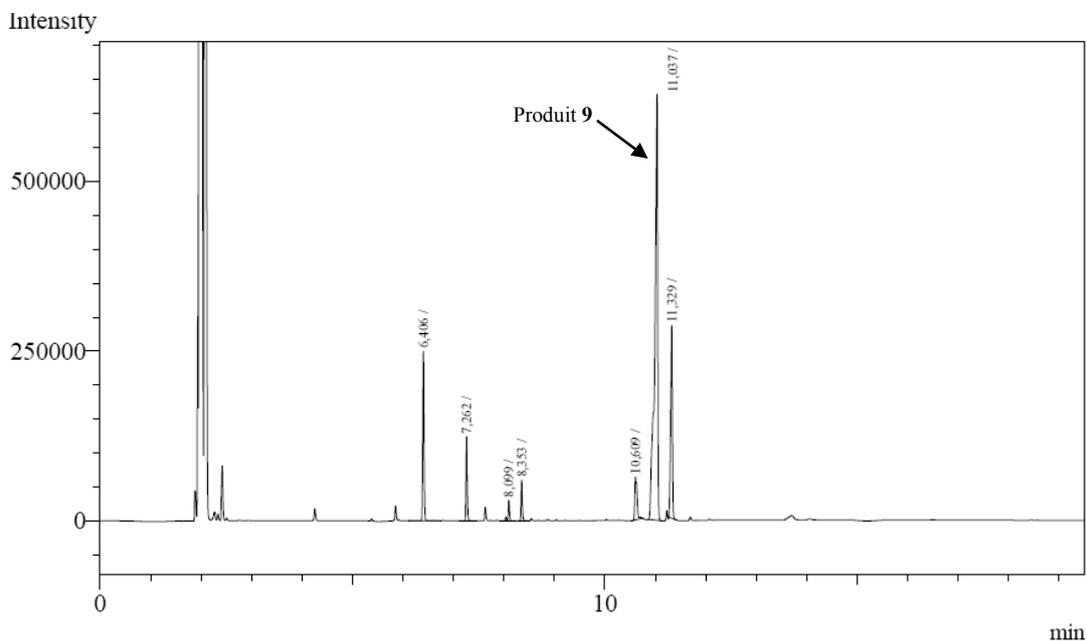


Figure 16: Chromatogramme d'un brut réactionnel dans le cas de la métathèse croisée avec le catalyseur Umicore M51

L'analyse des spectres RMN ^1H des bruts réactionnel est compliquée et n'a pas permis d'avoir une idée claire de la structure des deux autres sous-produits. Dans certains cas, il a été remarqué qu'il y avait formation d'un produit de métathèse croisée avec disparition d'un CH_2 ce qui est possible si une migration de la double liaison du fragment allylique se produit avant la métathèse croisée. De même, la migration de la double liaison est possible après la métathèse croisée pour générer un deuxième sous-produit (**schéma 79**).

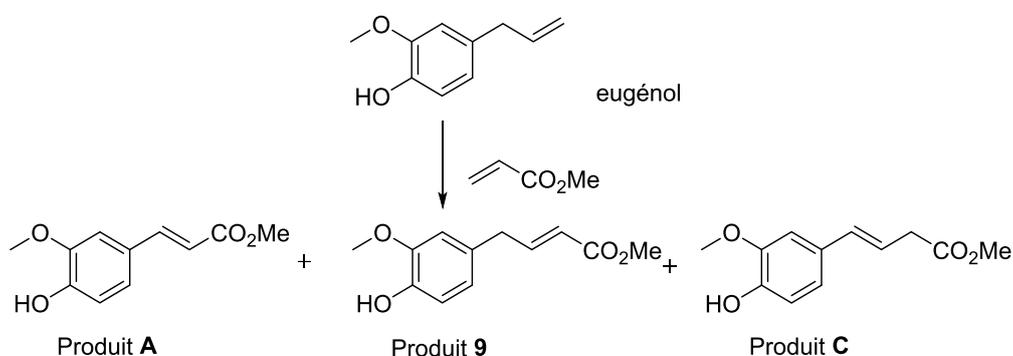


Schéma 79: Structures des produits susceptibles de se former lors de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle

Pour mettre en évidence la formation du sous-produit **A** nous avons tout d'abord préparé l'isoeugénol et nous l'avons engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle (**schéma 80**).

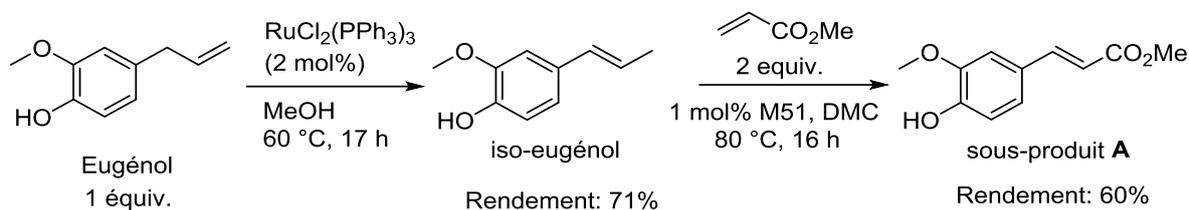


Schéma 80: Identification du sous-produit A

L'(*E*)-isoeugénol a été préparé à partir de l'eugénol (1 équiv.) en présence de 2 mol% du catalyseur $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, dans le méthanol à 60 °C pendant 17 h. Après purification et identification, le *E*-isoeugénol a subi une réaction de métathèse croisée avec 2 équivalents d'acrylate de méthyle, 1 mol% du catalyseur Umicore M51, dans le DMC, à 80 °C pendant 16 h. Le produit de métathèse a été isolé et son analyse par RMN ^1H montre qu'il présente une stéréochimie 100% *E* ($^3J_{HH} = 15.6 \text{ Hz}$).

L'analyse par CPG confirme que le produit obtenu est bien le produit **A** présent dans le chromatogramme du brut réactionnel (**figure 15 et 17**).

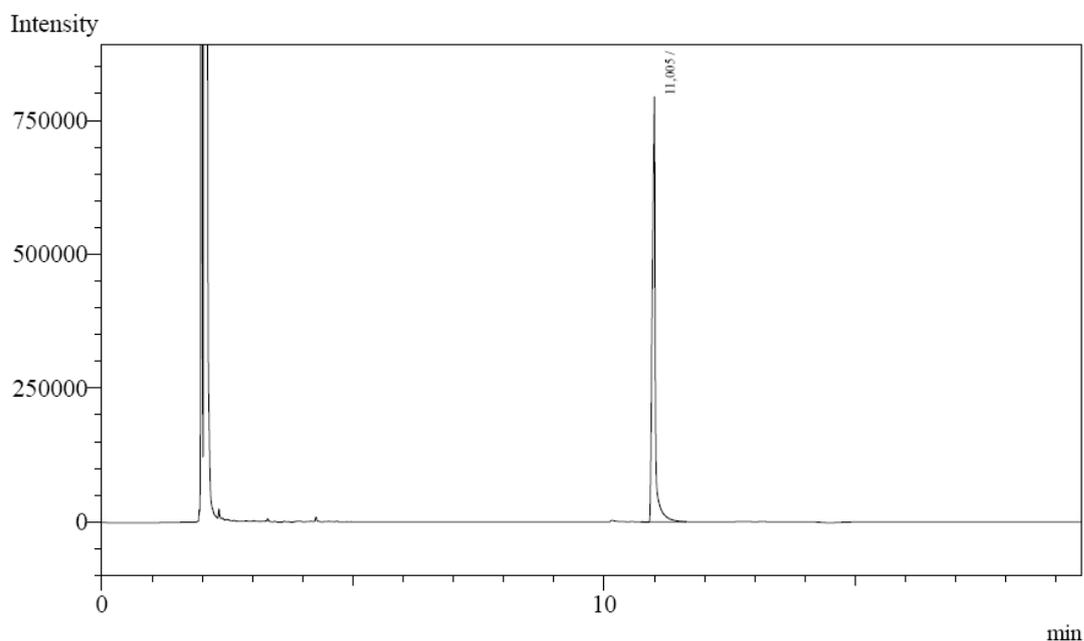


Figure 17: Chromatogramme du produit obtenu par métathèse croisée de l'*iso*-eugénol avec l'acrylate de méthyle

Afin d'identifier le sous-produit **C**, nous avons essayé de faire migrer la double liaison du produit **9** en présence du catalyseur d'isomérisation précédemment utilisé mais cette réaction n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité (**schéma 81**).

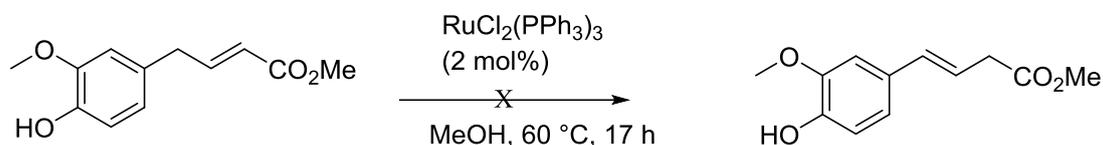


Schéma 81: Tentative d'isomérisation du produit de métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle

Une deuxième méthode pour confirmer la nature du sous-produit **C** a été mise en œuvre. L'hydrogénation catalytique d'un brut réactionnel contenant un mélange des trois produits **A**, **9** et **C** a été réalisée en sachant que l'hydrogénation des deux produits **9** et du produit supposé **C** conduiraient au même produit hydrogéné.

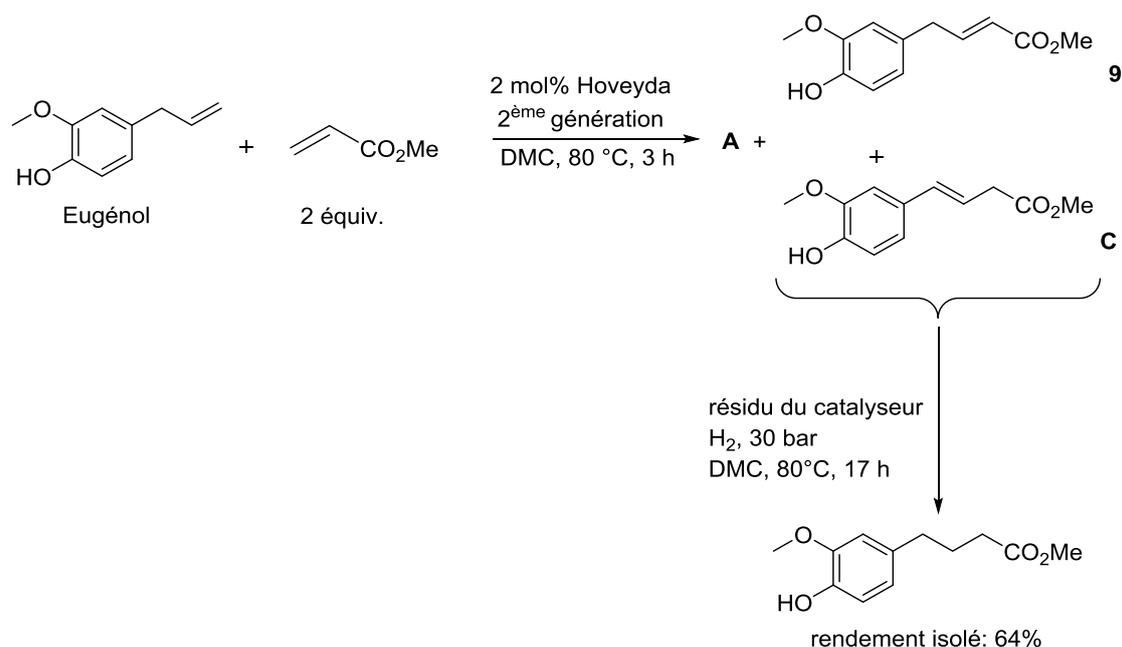


Schéma 82: Identification du sous-produit **C**

L'hydrogénation catalytique a été réalisée sous 30 bar d'hydrogène et a bien conduit à un seul produit majoritaire (**figure 18**) dont les analyses par RMN ^1H et par GC-MS ont confirmé qu'il s'agit bien du produit saturé attendu.

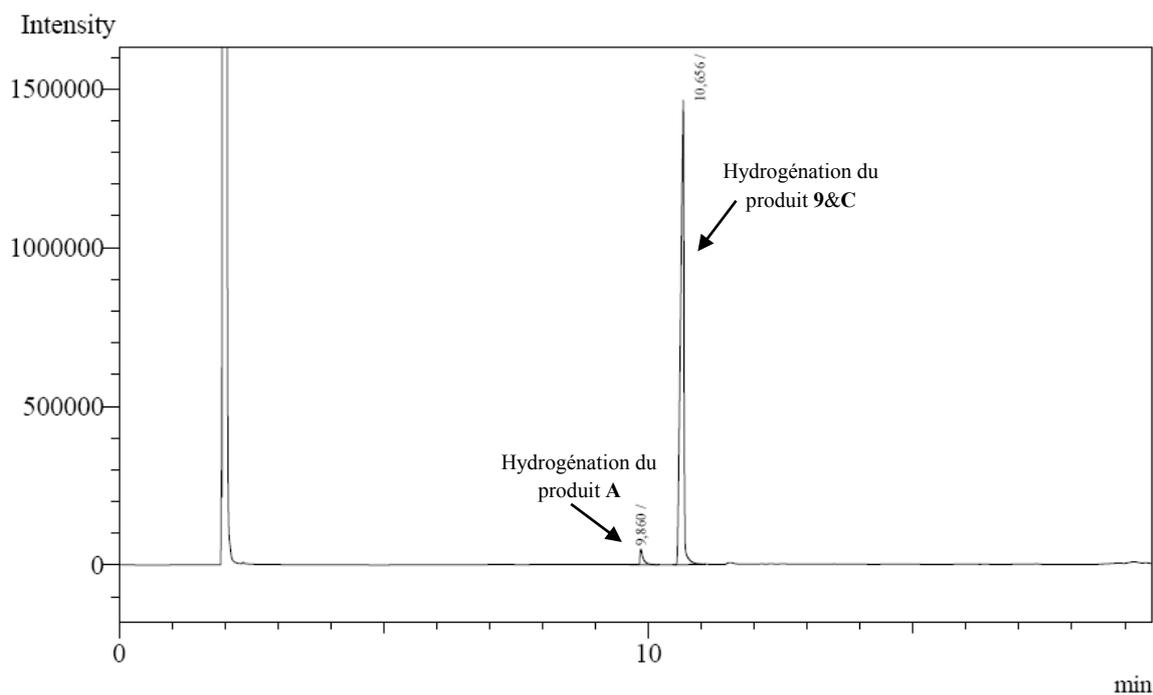


Figure 18: Chromatogramme obtenu après hydrogénation d'un brut réactionnel

Les tests réalisés ont donc confirmé que le problème majeur rencontré lors de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle est la migration de la double liaison avant et après la métathèse.

Ceci peut être également mis en évidence lorsque la réaction de métathèse croisée est laissée sous agitation pendant 24 h (tableau 11, entrée 5). Dans ce cas, le produit majoritaire obtenu est le produit A. Ceci démontre qu'il y a migration de la double liaison du fragment allylique de **9** pour conduire au produit C, qui a son tour va subir une métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle pour conduire au produit A.

L'ajout de certains additifs permet de résoudre ce problème et des travaux antérieurs ont été décrits dans la littérature. Il a été démontré que la 1,4-benzoquinone était un excellent inhibiteur du phénomène de migration de double liaison¹¹⁹ et elle a été employée dans plusieurs réactions de transformations des produits naturels par métathèse.¹²⁰

Les réactions parasites de migration de double-liaisons ont fait l'objet de quelques études. Deux mécanismes sont généralement proposés pour expliquer ce type de réaction à

¹¹⁹ a) S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17160; b) I. O'Doherty, J. J. Yim, E. A. Schmalz, F. C. Schroeder, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5900

¹²⁰ a) G. B. Djigoué, M. A. R. Meier, *Appl. Catal., A*, **2009**, 368, 158 ; b) P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.*, **2010**, 31, 368 ; c) H. Multlu, L. Montero de Espinosa, O. Tütüncü, M. A. R. Meier, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 1149 ; d) O. Kreye, T. Toth, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2011**, 113, 31

savoir une activation π -allylique de l'oléfine ou le passage par un intermédiaire métal-hydrure. Des études réalisées à l'aide d'oléfines marquées au deutérium ont mis en évidence que les phénomènes d'isomérisation procèdent par un mécanisme d'insertion-élimination de l'oléfine faisant intervenir une espèce métal hydrure (**Schéma 83**).¹²¹

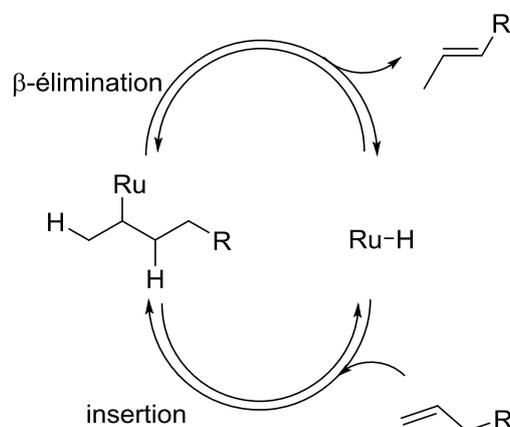


Schéma 83: Mécanisme d'insertion-élimination

Parmi les espèces ruthénium-hydrure susceptibles de catalyser ces réactions d'isomérisation, les complexes représentés dans la **figure 19** sont très souvent proposés. Toutefois une étude récente a montré que ces deux complexes n'étaient pas les principaux responsables de ces réactions de migration.¹²² La nature de la ou des espèces ruthénium-hydrure responsables des migrations de double liaison est pour le moment toujours inconnue.

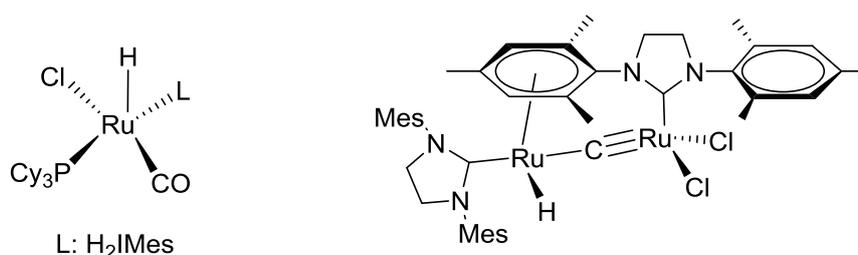


Figure 19: Complexes ruthénium-hydrure

La suite de l'optimisation de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle a été réalisée en ajoutant la *p*-benzoquinone au milieu réactionnel et les résultats sont présentés dans le **tableau 13** ci-dessous.

¹²¹F.C. Courchay, J.C. Sworen, I. Ghiviriga, K.A. Abboud, K.B. Wagener, *Organometallics*, **2006**, 25, 6074

¹²²S.C. Higman, L. Plais, D.E. Fogg, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 3548

Tableau 13: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate le méthyle

Entrée	Cata. (mol%)	BQ (mol%)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	A/9/C (%) ^[b]	Rendement (%) ^[c]
1	Hoveyda II (2)	20	3	100	0/91/9	77
2	Umicore M51 (1)	5	8	100	0/91/9	73
3	Umicore M51 (1)	5	16	100	0/91/9	78
4	Umicore M51 (0.5)	5	3	74	0/94/6	n.d

Les réactions ont été réalisées dans le DMC et à 80 °C. ^[a]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, ^[b]A/9/C : rapport des aires des produits en CPG, ^[c]le rendement isolé est le rendement en produit **9**.

La diminution de la quantité de *p*-benzoquinone jusqu'à 5 mol% a permis d'inhiber la formation du produit **A** et le produit **C** a été détecté dans une faible proportion. Un bon rendement a été obtenu lors du premier test qui a été réalisé avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération et 20 mol% de l'additif (tableau 13, entrée 1). Le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération a été ensuite remplacé par le catalyseur Umicore M51 car ce dernier favorise la formation du produit de la métathèse (cf. tableau 12).

Une diminution de la charge du catalyseur jusqu'à 1 mol% et de la quantité de *p*-benzoquinone a permis d'obtenir un bon rendement (tableau 13, entrée 2 et 3). Par contre, l'utilisation de 0.5 mol% de catalyseur Umicore M51 ne permet pas d'atteindre une conversion totale de l'eugénol (tableau 13, entrée 4).

Suite à l'addition de *p*-benzoquinone, la purification du produit **9** sur colonne de gel de silice est devenue possible et un rendement de 78% a été atteint en présence de 1 mol% du catalyseur Umicore M51, 5 mol% de BQ, dans le carbonate de diméthyle à 80 °C pendant 16 h.

Afin de s'assurer de l'absence de produit d'homométathèse dans ces réactions, l'homométathèse de l'eugénol a été étudiée. Ce test a été réalisé en absence et en présence de *p*-benzoquinone, dans les mêmes conditions opératoires. L'homométathèse de l'eugénol a été

réalisée tout d'abord, avec 2 mol% du catalyseur Umicore M51, dans le DMC à 80 °C pendant 3 h. Dans ce cas, l'eugénol est totalement transformé en iso-eugénol, suite à la migration de la double liaison, qui va subir une homométathèse et le produit **10** de la réaction est un (*E*)-stilbène fonctionnel (**schéma 84**).

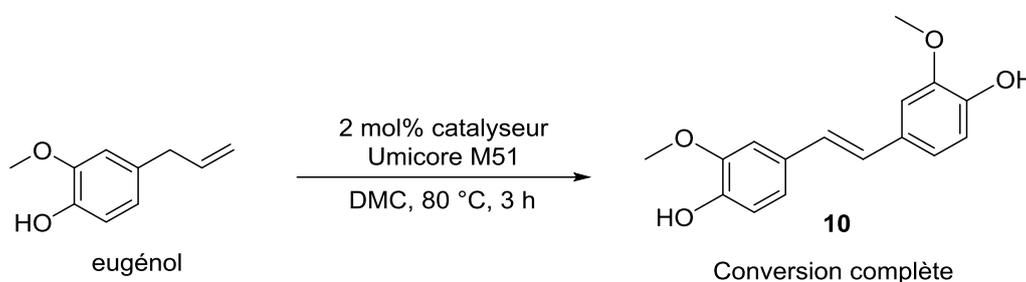


Schéma 84: Homométathèse de l'eugénol en absence de *p*-benzoquinone

Le test précédant a été repris en ajoutant 5 mol% de benzoquinone. Le produit d'homométathèse **11** est formé sans qu'aucun autre produit ne soit observé (**schéma 85**).

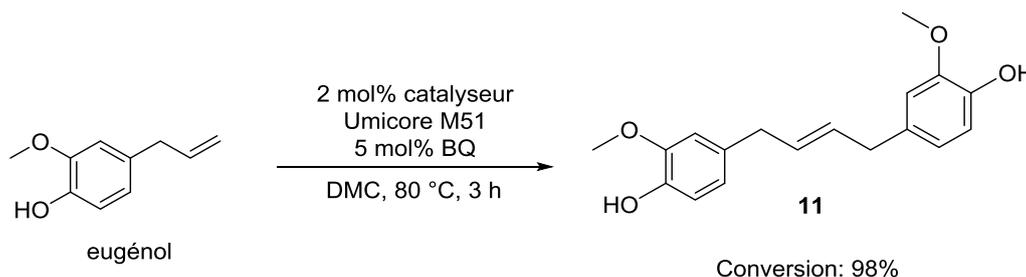


Schéma 85 : Homométathèse de l'eugénol en présence de *p*-benzoquinone

4.2. Métathèse croisée de l'eugénol avec le méthacrylate de méthyle

Le deuxième partenaire de métathèse croisée testé est le méthacrylate de méthyle. Les conditions opératoires adoptées lors de cette section sont celles optimisées lors de la métathèse croisée des monoterpènes avec le méthacrylate de méthyle.¹²³ Cette réaction a été réalisée avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, 5 mol% de *p*-benzoquinone, en absence du solvant, à 90 °C et pendant 16 h (**schéma 86**).

L'étude comparative des chromatogrammes des bruts réactionnels des réactions d'homométathèse et de métathèse croisée a permis de mettre en évidence qu'aucun produit d'homométathèse ne se forme lors des réactions de métathèses croisée.

¹²³ H. Bilel, N. Hamdi, F. Zagrouba, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1448

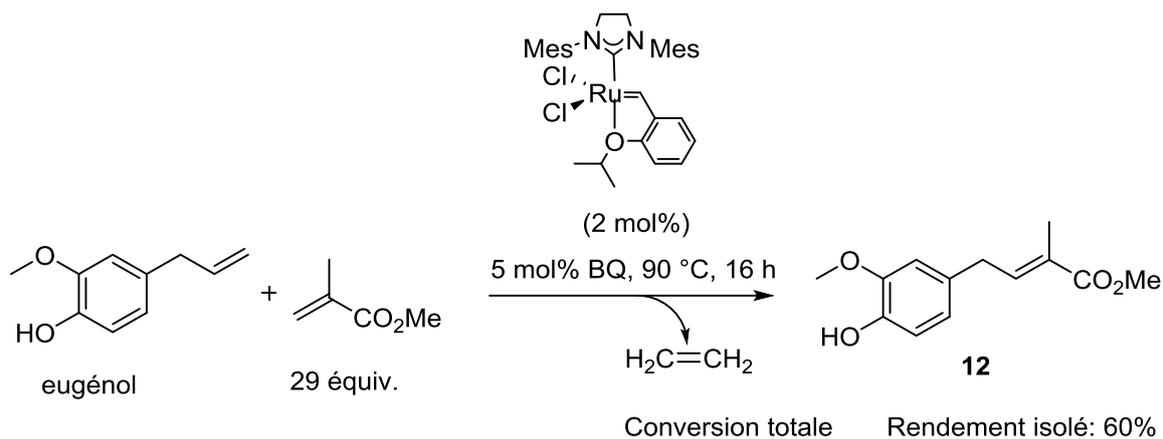
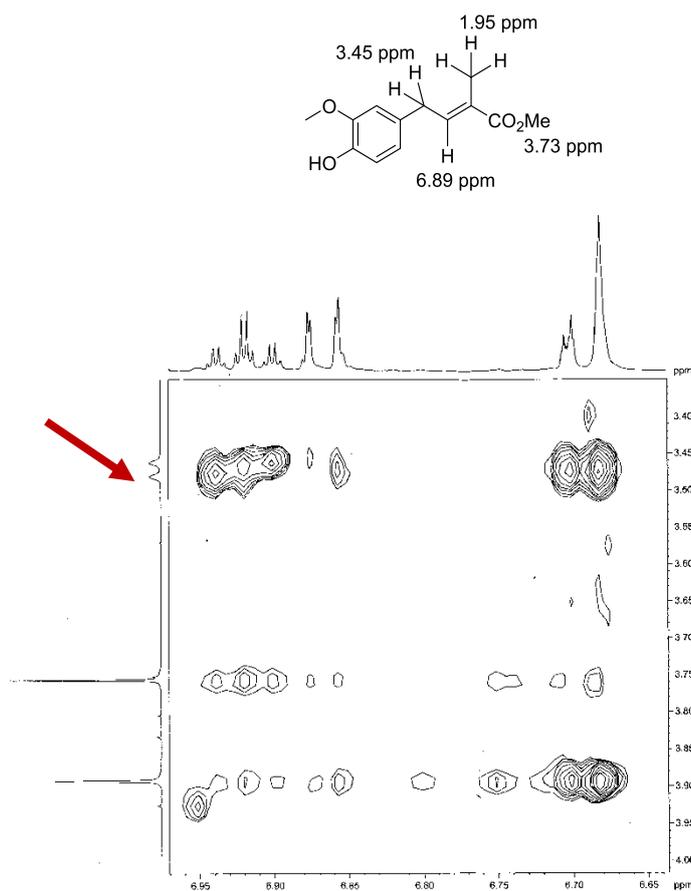


Schéma 86 : Métathèse croisée de l'eugénol avec le méthacrylate de méthyle

L'eugénol a été converti totalement et le produit de la réaction a été isolé avec un rendement de 60%. Il présente une stéréochimie 100% *E* qui a été déterminée par RMN 2D NOESY.



Spectre 2 : Spectre RMN 2D NOESY du produit **12**

La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (400 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH_3 à 1.95 ppm et le proton éthylénique H à 6.89 ppm.
- Une corrélation a été détectée entre les protons du CH_3 à 3.73 ppm (CO_2CH_3) et le proton éthylénique H à 6.89 ppm.
- Une corrélation a été détectée entre les protons du CH_3 à 1.95 ppm et les protons CH_2 à 3.45 ppm.

4.3. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile

La métathèse croisée avec l'acrylonitrile nécessite une addition lente du catalyseur, à l'aide d'un pousse-seringue, afin d'éviter l'empoisonnement du catalyseur dans les conditions opératoires de la métathèse croisée. Cette technique permet d'améliorer les conversions et d'atteindre des rendements importants.¹²⁴

La métathèse croisée de l'eugénol a été réalisée avec 2 équivalents d'acrylonitrile et 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (**schéma 87**).

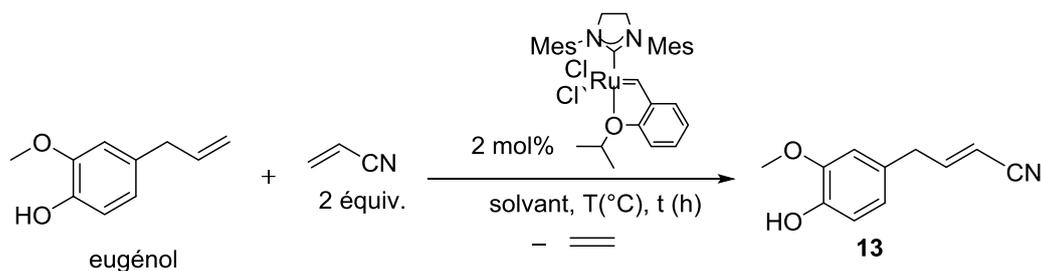


Schéma 87: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile

La synthèse du produit **13** a été optimisée et l'ensemble des résultats est présenté dans le **tableau 14**. Le produit a été isolé sur colonne de gel de silice.

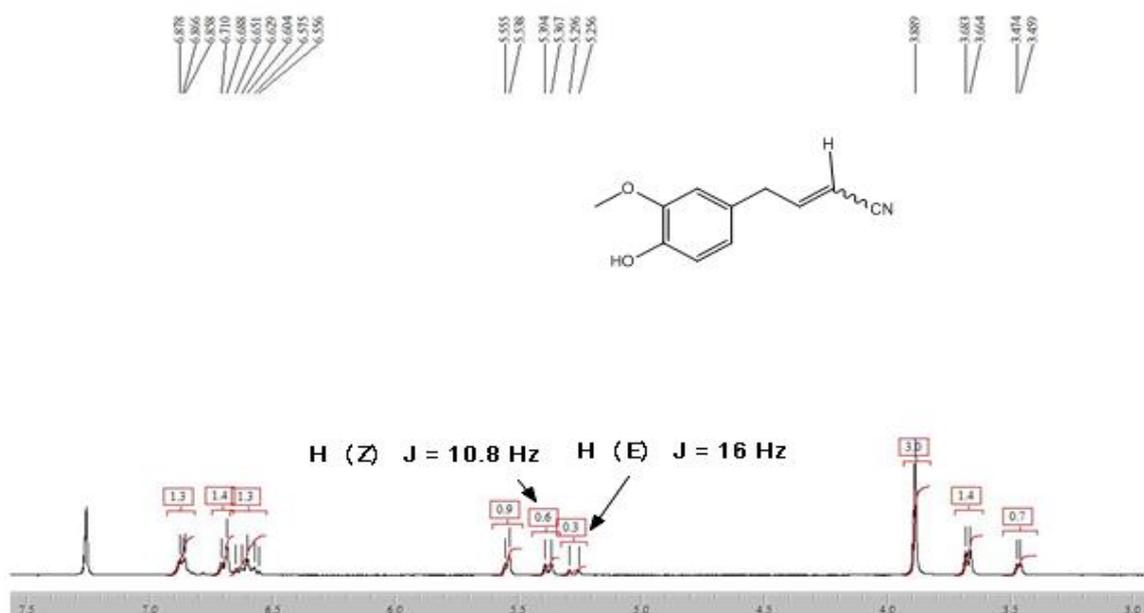
¹²⁴ a) U. Biermann, M. A. R. Meier, W. Butte, J. O. Metzger, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2011**, 113, 39; b) X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2258

Tableau 14: Optimisation de la durée de réaction de métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylonitrile

Entrée	Solvant	Cata. (mol%)	Addition ^[a]	BQ (mol%)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[b]	Rendement (%)
1	DEC	Hoveyda II (2)	Lente	5	100	17	98	78
2	DEC	Hoveyda II (2)	Lente	5	100	5	97	82

^[a]L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit de 0.5 ml/h, ^[b]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Suite à l'addition du catalyseur pendant 2 h avec un débit de 0.5 mL/h, des conversions totales ont été obtenues et de bons rendements ont été isolés (tableau 14, entrée 1 et 2). Cette réaction a été optimisée dans un solvant plus acceptable que le toluène qui est de carbonate de diéthyle. Un temps global de réaction de 5 h est suffisant pour convertir totalement l'eugénol et synthétiser le produit de la réaction avec un rendement isolé de 82%. Aucun autre sous-produit n'a été détecté, il n'y a pas formation du produit d'homométathèse de l'eugénol et pas de produits d'isomérisation suite à l'ajout de 5 mol% de *p*-benzoquinone. L'analyse par RMN ¹H du produit isolé montre qu'il s'agit d'un mélange de deux isomères *Z* et *E* avec un rapport *Z/E* : 2/1.



Spectre 3: Spectre RMN¹H du produit 13

4.4. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide

Une nouvelle classe de partenaires de métathèse croisée, autres que les acrylates et l'acrylonitrile, est la famille des acrylamides. La métathèse croisée avec les acrylamides est une nouvelle voie pour synthétiser des amides α,β -insaturés. Dans la littérature, cette réaction a été peu étudiée et elle n'a pas connu un grand progrès malgré qu'elle permette de synthétiser une nouvelle classe de produits.¹²⁵ De façon générale, il apparaît que la métathèse croisée avec les acrylamides a été menée dans un solvant chloré qui est le dichlorométhane et en employant une importante quantité de catalyseur pouvant aller jusqu'à 10 mol% (**schéma 88**).

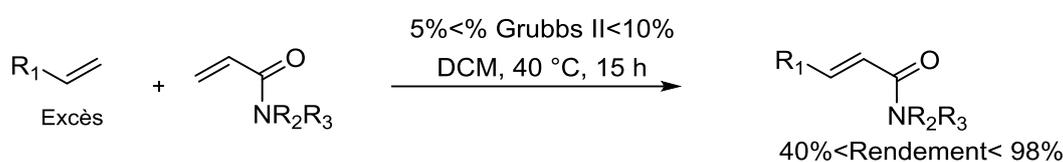


Schéma 88: Exemple de métathèse croisée d'une oléfine terminale avec les acrylamides ^{11a}

Le but a été de réaliser la métathèse croisée avec les acrylamides, tout en remplaçant le solvant chloré par un solvant vert et en réduisant la charge du catalyseur. Il a été important aussi, de trouver le système catalytique adéquat afin d'atteindre des conversions totales et des bons rendements en produits formés. Pour cela, nous avons commencé par la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide selon le schéma réactionnel suivant.

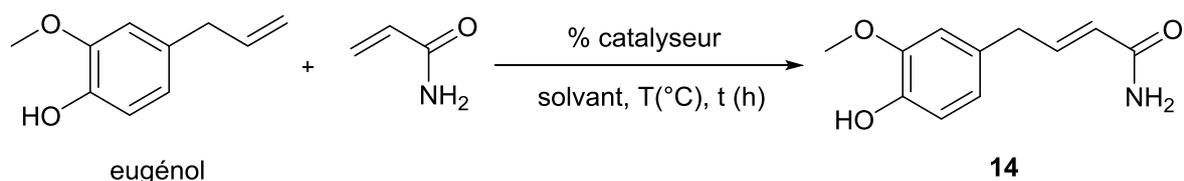


Schéma 89: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide

Le produit **14** a été isolé sur colonne de gel d'alumine basique et sa structure a été confirmée par RMN.

Cette réaction a été optimisée et les résultats sont regroupés dans le **tableau 15** suivant.

¹²⁵a) T.L. Choi, A.K. Chatterjee, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40,1277; b) J. Streuff, K. Muniz, *J. Org. Chem.*, **2005**, 690, 5973; c) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9973

Tableau 15: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide

	Catalyseur (%)	Addition ^[a]	Eugénol équiv.	Amide équiv.	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[b]	Rdt (%)
1	Umicore M51 (1)	Totale à t0	1	2	80	17	20	n.d
2	Hoveyda II (2)	Totale à t0	1	2	80	17	66	n.d
3	Hoveyda II (2)	Lente	1	2	80	4	93	n.d
4	Hoveyda II (2)	Lente	1	1	80	4	93	40
5	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	80	4	97	60
6 ^[c]	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	110	4	95	n.d
7	Hoveyda II (2)	Lente	1.5	1	80	4	91	n.d

Les réactions ont été réalisées dans le DMC en présence de 5 mol% du BQ. ^[a]L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne. ^[c] solvant : DEC

Les deux premiers tests ont été réalisés dans le carbonate de diméthyle à 80 °C pendant 17 h. L'acrylamide a été employé en excès et 5 mol% de *p*-benzoquinone ont été ajoutés au milieu réactionnel. Comme méthode la plus simple, le catalyseur a été additionné en une seule fois. Une faible conversion a été obtenue en employant 1 mol% du catalyseur Umicore M51 et une amélioration a été possible en utilisant 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération pour atteindre une valeur de 66% (tableau 15, entrée 1 et 2).

Comme pour l'acrylonitrile, la métathèse croisée avec l'acrylamide nécessite une addition lente du catalyseur. Cette addition lente du catalyseur pendant 2 h a permis d'augmenter la conversion de l'eugénol de 66% jusqu'à 93% (tableau 15, entrée 2 et 3). Un temps global de réaction de 4 h est suffisant pour obtenir une conversion maximale de l'eugénol.

En raison des polarités similaires de l'acrylamide de départ et du produit de la réaction, il est difficile de les séparer sur colonne de gel de silice ou sur colonne d'alumine basique. Afin de consommer la totalité d'acrylamide de départ, la réaction a été faite tout d'abord dans des conditions équimolaires. Dans ce cas, la conversion a été maintenue et le produit a été isolé avec un rendement de 40% contenant 7 % d'acrylamide qui n'a pas réagi (tableau 15, entrée 4). Un léger excès d'eugénol de 1.25 équivalent a permis d'augmenter légèrement la conversion et d'améliorer le rendement en produit isolé. Le produit de la réaction a été isolé sur colonne de gel d'alumine basique avec un rendement de 60% contenant 3% d'acrylamide (tableau 15, entrée 5). L'analyse de RMN ^1H du produit montre qu'il présente une stéréochimie 100% *E*. L'augmentation de la température de la réaction et du nombre d'équivalents d'eugénol, n'a pas permis d'atteindre une conversion totale de l'acrylamide (tableau 15, entrée 6 et 7).

La métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide a donc été optimisée dans le DMC, à 80 °C, en utilisant 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération. Cette réaction nécessite un léger excès d'eugénol et une addition lente du catalyseur pour atteindre un bon rendement.

4.5. Métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide

L'isopropylacrylamide est un deuxième partenaire étudié qui fait partie de la famille des acrylamides. La réaction de métathèse a été réalisée selon le schéma ci-dessous.

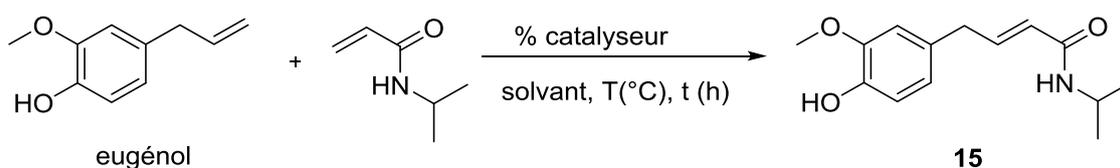


Schéma 90: Métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide

Une étude similaire à celle réalisée avec l'acrylamide a été entreprise avec l'isopropylacrylamide et les résultats sont regroupés dans le **tableau 16** suivant.

Tableau 16: Optimisation des conditions opératoires de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'isopropyl-acrylamide

	Catalyseur (%)	Addition ^[a]	Eugénol équiv.	Acrylamide équiv.	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[b]	Rdt (%)
1	Hoveyda II (2)	Totale à t0	1	2	80	17	90	n.d
2	Hoveyda II (2)	Lente	1	2	80	4	82	50
3	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	80	4	91	n.d
4	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	80	6	94	n.d
5	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	80	17	98	70
6 ^[c]	Hoveyda II (2)	Lente	1.25	1	110	17	94	n.d
7	Hoveyda II (2)	Lente	1.5	1	80	17	91	n.d

Les réactions ont été réalisées dans le DMC en présence de 5 mol% du BQ. ^[a] L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne. ^[c] solvant : DEC

Lors de cette série de tests, nous avons fait les mêmes constatations que lors de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide. Le premier test a été réalisé en utilisant le DMC comme solvant et en ajoutant le catalyseur au milieu réactionnel en une seule fois. L'isopropylacrylamide a été mis en excès et la réaction a été portée à 80 °C pendant 17 h et dans ce cas une conversion de 90% a été obtenue (tableau 16, entrée 1). Afin d'améliorer la conversion, la réaction a été faite avec 1.25 équivalents d'eugénol et en additionnant le catalyseur lentement pendant 2 h. La durée de la réaction a été optimisée (tableau 16, entrée 3, 4, 5) et il s'est avéré que cette réaction nécessite un temps réactionnel plus long que celui de la métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylamide. Le meilleur résultat a été obtenu pour une durée de réaction globale de 17 h (tableau 16, entrée 5). Le produit a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique et il a été isolé avec un bon rendement de 70% contenant 2% d'isopropylacrylamide. Le produit obtenu présente une stéréochimie 100% *E* qui a été déterminée par RMN ¹H (³J_{HH} = 15.2 Hz).

Comme il a été montré lors de la section précédente, ni l'augmentation de la température, ni l'augmentation de l'excès d'eugénol n'ont permis d'atteindre une conversion totale de l'isopropylacrylamide (tableau 16, entrée 6, 7).

La métathèse croisée de l'eugénol avec différents partenaires a été développée et a permis d'accéder à une large variété de produits avec des bons rendements. Il a été montré que le DMC est compatible avec la plupart des réactions de métathèse. Toutes les réactions ont été optimisées en respectant les principes de la chimie verte que nous nous étions fixés. D'autres dérivés d'eugénol ont été préparés au laboratoire afin d'élargir la gamme des produits obtenus par métathèse croisée.

5. Métathèse croisée avec l'isopropoxyeugénol

L'isopropoxyeugénol (4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxybenzène), un dérivé de l'eugénol, a été obtenu par réaction entre l'eugénol, le 2-bromopropane en milieu basique dans le DMF à 80 °C pendant 72 h. Le nouveau produit obtenu a été mis en œuvre dans des réactions de métathèse avec l'acrylate et le méthacrylate de méthyle, avec l'acrylonitrile, avec l'acrylamide et l'isopropylacrylamide (**schéma 91**).

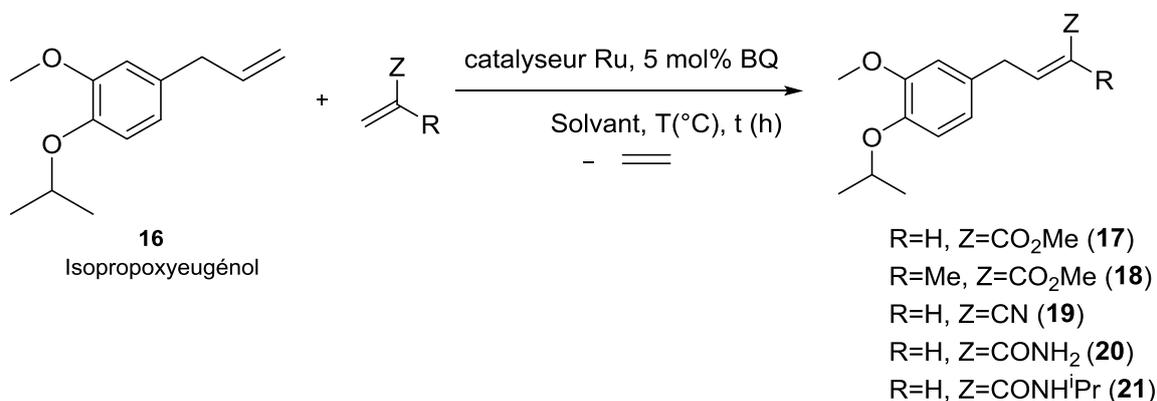


Schéma 91: Métathèse croisée du 4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxybenzène (**16**)

Toutes les réactions ont été réalisées dans les conditions optimisées lors de la métathèse croisée de l'eugénol (**tableau 17**).

Tableau 17: Métathèse croisée de **16** avec différentes oléfines

	Oléfine	Solvant	Catalyseur (%)	Addition ^[a]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	Acrylate de méthyle	DMC	M51 (1)	Totale à t0	80	8	100	(17) 85
2	Méthacrylate de méthyle	-	Hoveyda II (2)	Totale à t0	90	16	100	(18) 78
3	Acrylonitrile	DEC	Hoveyda II (2)	Lente	100	(2+3)	98	(19) 80
4	Acrylamide	DMC	Hoveyda II (2)	Lente	80	(2+15)	98	(20) 57
5	ⁱ Pr-acrylamide	DMC	Hoveyda II (2)	Lente	80	(2+15)	96	(21) 52

^[a] L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b]La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, ^[c] la métathèse croisée avec les acrylamides a été faite avec un 1.25 équiv. de 4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxybenzène et le rendement a été calculé par rapport aux acrylamides.

La métathèse croisée du 4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxybenzène a été réalisée avec cinq partenaires différents et les produits des réactions ont été obtenus avec des bons rendements allant de 52% jusqu'à 85%.

La métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle a été réalisé dans le carbonate de diméthyle en présence de 1 mol% du catalyseur Umicore M51 pendant 8 h. Le produit (*E*) de la réaction a été isolé avec un rendement de 85% (tableau 17, entrée 1). Quant à la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle, cette réaction a été favorisée en absence totale de solvant et avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération. L'excès de méthacrylate de méthyle permet d'éviter la réaction d'homométathèse. Le produit de cette réaction présente toujours une stéréochimie 100% *E* (tableau 17, entrée 2).

Une addition lente du catalyseur lors de la métathèse croisée avec l'acrylonitrile, l'acrylamide et l'isopropylacrylamide permet d'améliorer les conversions. La métathèse croisée avec l'acrylonitrile a été faite avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, dans le carbonate de diéthyle (DEC) à 100 °C et pendant 5 h. Une conversion quasi-totale de l'isopropoxyeugénol a été obtenue et le produit a été isolé avec 80% de rendement sous forme de deux isomères *Z* et *E* dans un rapport 2/1 (tableau 17, entrée 3). Pour la métathèse croisée

avec les acrylamides, les réactions ont été optimisées dans le carbonate de diméthyle (DMC) à 80 °C avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération ajouté lentement. Les réactions ont nécessité un léger excès d'isopropoxyeugénol afin de consommer les acrylamides totalement. Les produits de ces réactions ont été isolés sur colonne d'alumine basique avec des rendements moyens et ils présentent une stéréochimie 100% *E* (tableau 17, entrée 4, 5).

Toutes les réactions de métathèse ont été optimisés en présence de 5 mol% de *p*-benzoquinone afin d'améliorer les rendements des réactions.

6. Métathèse croisée de l'acétate d'eugényle

L'acétate d'eugényle (acétate de 4-allyl-2-méthoxyphényle) est un produit naturel qui est présent dans l'huile essentielle des clous de girofle. Il peut être synthétisé par réaction d'*O*-acylation de l'eugénol avec l'anhydride acétique. Ce deuxième dérivé d'eugénol a été impliqué dans des réactions de métathèse croisée avec l'acrylate et le méthacrylate de méthyle, avec l'acrylonitrile, avec l'acrylamide et avec l'isopropylacrylamide selon le schéma 92.

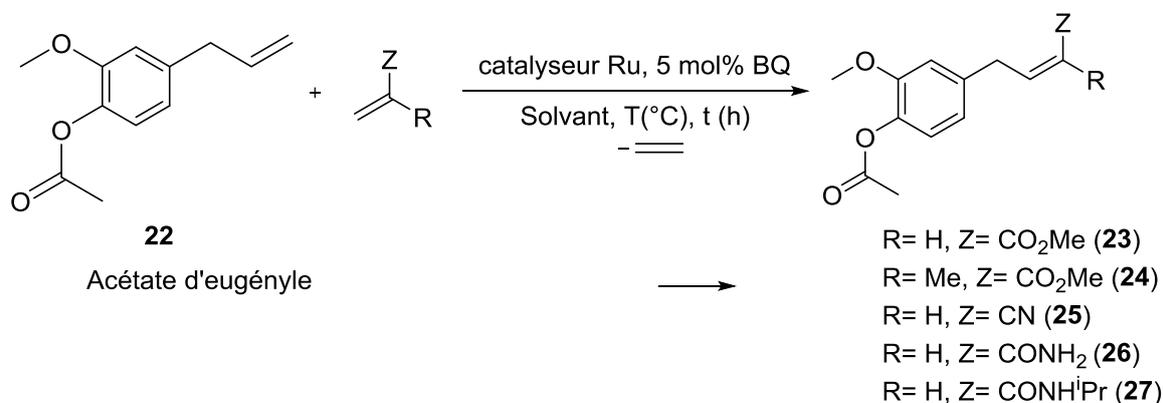


Schéma 92: Métathèse croisée de l'acétate d'eugényle **22**

Toutes ces réactions ont été réalisées dans les conditions optimisées lors de la métathèse croisée de l'eugénol et les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18: Métathèse croisée de **22** avec différentes oléfines

	Oléfine	Solvant	Cata. (%)	Addition ^[a]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	Acrylate de méthyle	DMC	M51 (1)	Totale à t0	80	8	100	(23) 81
2	Méthacrylate de méthyle	-	Hoveyda II (2)	Totale à t0	90	16	99	(24) 72
3	Acrylonitrile	DEC	Hoveyda II (2)	Lente	100	(2+3)	96	(25) 79
4	Acrylamide	DMC	Hoveyda II (2)	Lente	80	(2+15)	92	(26) 65
5	ⁱ Pr-acrylamide	DMC	Hoveyda II (2)	Lente	80	(2+15)	98	(27) 53

^[a] L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, ^[c] La métathèse croisée avec les acrylamides a été faite avec un 1.25 équiv. d'acétate de 4-allyl-2-methoxyphenyle et le rendement a été calculé par rapport aux acrylamides.

La métathèse croisée de l'acétate d'eugényle a été réalisée dans les conditions décrites ci-dessus et les produits ont été isolés avec des bons rendements allant de 53% jusqu'à 81%.

Lors de la métathèse croisée avec l'acrylate et le méthacrylate de méthyle, des conversions quasi-totale et de bons rendements ont été obtenus. Les produits se présentaient uniquement sous la forme de l'isomère *E* (tableau 18, entrée 1, 2).

Comme dans le cas de l'eugénol et de **16**, la métathèse croisée avec l'acrylonitrile et avec les acrylamides nécessite une addition lente du catalyseur. Le produit de la métathèse croisée avec l'acrylonitrile a été isolé avec un rendement de 79% sous forme des deux isomères *Z/E* : 3/1 (tableau 18, entrée 3). Lors de la métathèse croisée avec les acrylamides, des conversions supérieures à 90% ont été obtenues et les produits isolés avec des rendements moyens présentent une stéréochimie 100% *E* ; $^3J_{HH} = 15.2$ Hz (tableau 18, entrée 4, 5). L'ajout de 5 mol% de *p*-benzoquinone est nécessaire pour éviter les problèmes de migration de double liaison.

7. Métathèse croisée de l'*ortho*-eugénol

L'*o*-eugénol est un isomère de l'eugénol dont la fonction OH se trouve en position *ortho* du fragment allylique. La métathèse croisée de l'*o*-eugénol a été réalisée avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile et avec l'acrylamide (**schéma 93**).

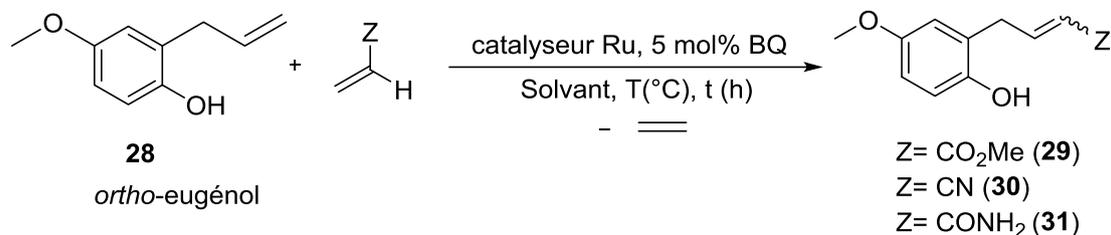


Schéma 93: Métathèse croisée de l'*ortho*-eugénol

Les produits **29**, **30** et **31** ont été obtenus dans les conditions optimisées lors de la métathèse croisée de l'eugénol et les résultats sont regroupés dans le **tableau 19**.

Tableau 19: Métathèse croisée de 28 avec différentes oléfines

	Oléfine	Solvant	Catalyseur (%)	Addition ^[a]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	Acrylate de méthyle	DMC	Hoveyda II (2)	Totale t0	80	24	97	(29) 60
2	Acrylonitrile	DEC	Hoveyda II (2)	Lente	100	(2+3)	95	(30) 65
3	Acrylamide	DMC	Hoveyda II (2)	Lente	80	(2+2)	75	(31) 56

^[a] L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, ^[c] La métathèse croisée avec l'acrylamide a été faite avec un 1.25 équiv. d'*o*-eugénol et le rendement a été calculé par rapport à l'acrylamide.

La métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle a tout d'abord été réalisée avec 1 mol% du catalyseur Umicore M51, dans le DMC à 80 °C, pendant 8 h et 16 h. Des conversions de 67% et 82% ont été obtenues respectivement. Le catalyseur a été ensuite remplacé par le catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération et la réaction a été faite avec 1 mol% de ce catalyseur dans le DMC à 80 °C pendant 24 h. Dans ce cas une conversion de 92% de l'*o*-eugénol a été atteinte. Le dernier test a été réalisé avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération dans le DMC à 80 °C, pendant 24 h et ceci a permis de convertir 97% de l'*o*-eugénol. Le produit de la

réaction a été isolé avec un rendement de 60% présentant une stéréochimie 100% *E* (tableau 19, entrée 1).

La métathèse croisée de l'*o*-eugénol avec l'acrylonitrile a été réalisée dans le DEC à 100 °C pendant 5 h, en ajoutant le catalyseur lentement pendant les deux premières heures. Une conversion de 95% et un rendement isolé de 65% ont été obtenus. Le produit de la réaction est obtenu sous forme de deux isomères *Z/E* : 2/1 (tableau 19, entrée 2).

Un suivi de la métathèse croisée de l'*o*-eugénol avec l'acrylamide a montré que la conversion après 4 h est de 75% et reste constante après 6 h et 24 h. Cette réaction a été faite avec un léger excès d'acrylamide et en ajoutant 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération lentement au bout de 2 h. Le produit de la réaction a été isolé sur colonne d'alumine basique avec un rendement de 56% et une stéréochimie 100% *E* (tableau 19, entrée 3).

Il est à noter que la métathèse croisée de l'*ortho*-eugénol nécessite des conditions opératoires plus sévères que celles de la métathèse croisée de l'eugénol qui peut être due à la position du groupement OH. Des rendements moyens ont été obtenus car il est possible que lors du cycle catalytique de la métathèse croisée, le groupement OH en position *ortho* vienne chélater l'espèce catalytique et ainsi inhiber son activité (**figure 20**).

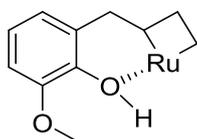


Figure 20: Structure proposée de l'interaction de l'*o*-eugénol avec le centre métallique lors des réactions de métathèse

8. Métathèse croisée d'un dérivé diénique de l'eugénol

Le diène **32** (4-allyl-1-allyloxy-2-méthoxybenzène), est un dérivé de l'eugénol qui a été synthétisé par une réaction d'O-allylation. La métathèse croisée de ce dérivé permet de synthétiser des produits di-fonctionnels (**schéma 94**).

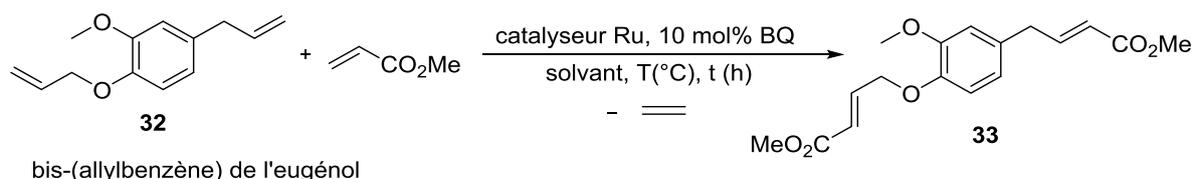


Schéma 94: Métathèse croisée du dérivé **32**

La métathèse croisée du diène bis-allylbenzène de l'eugénol **32** a été étudiée avec l'acrylate de méthyle et les résultats sont représentés dans le **tableau 20**.

Tableau 20: Métathèse croisée du diène **32** avec l'acrylate de méthyle

Entrée	Solvant	Catalyseur (%)	AM (équiv.)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement isolé (%)
1	DMC	Hoveyda II (2)	4	80	17	100	42
2	DMC	Hoveyda II (2)	10	80	17	100	72
3	DEC	Hoveyda II (2)	10	100	17	100	68
4	DMC	Hoveyda II (2)	10	80	24	100	75

^[a] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

La réaction a d'abord été faite avec 2 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération dans le DMC à 80°C et avec 4 équivalents d'acrylate de méthyle. Après 17 h, une conversion totale et un rendement de 42% du produit attendu ont été obtenus. Le déroulement des réactions de métathèse croisée sélective de l'un des fragments allylique peut expliquer le rendement moyen trouvé (tableau 20, entrée 1). Afin de résoudre ce problème, la réaction a été refaite avec 10 équivalents d'acrylate de méthyle et dans ce cas le produit a été isolé avec un bon rendement de l'ordre de 72% (tableau 20, entrée 2). Ni l'augmentation de la température jusqu'à 100 °C dans le DEC et ni la prolongation de la durée de la réaction jusqu'à 24 h n'ont permis d'améliorer le rendement de la réaction (tableau 20, entrée 3 et 4). Le produit de la réaction a été identifié et il présente une stéréochimie 100% *E*. La migration de la double liaison du fragment allylique a été évitée par l'ajout de 10 mol% du *p*-benzoquinone au milieu réactionnel.

9. Polymérisation du diène **32**

La polymérisation du diène **32** (bis-(allylbenzène) de l'eugénol) a été possible par réaction de métathèse acyclique des diènes (ADMET) et ceci a permis de synthétiser un polymère à partir d'un substrat naturel (**schéma 95**).

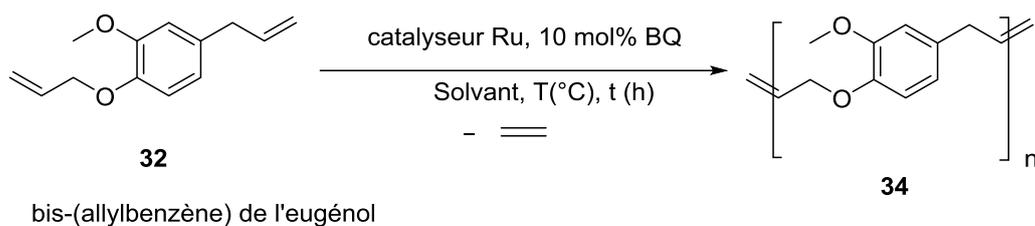


Schéma 95: Polymérisation du diène **32**

L'optimisation de cette réaction a été étudiée et les résultats sont regroupés dans le **tableau 21** ci-dessous.

Tableau 21: Optimisation de la polymérisation du diène bis-(allylbenzène) de l'eugénol par réaction d'ADMET

Entrée	Solvant	Cata. (%)	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	Masse du polymère (mg)
1	DMC	Hoveyda II (3)	80	72	100	Pas de polymère
2	DCM	Hoveyda II (1)	40	17	100	187 mg
3	DMC	Hoveyda II (1)	40	17	89	Pas de polymère
4	toluène	Hoveyda II (1)	80	17	96	Pas de polymère

^[a] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne, la masse du diène bis-(allylbenzène) de l'eugénol au départ: 300 mg.

Comme premier test, cette réaction a été faite avec 3 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, dans le carbonate de diméthyle, à 80 °C pendant 72 h. Une conversion totale a été obtenue dans ces conditions mais aucun polymère n'a été obtenu après précipitation dans le méthanol (tableau 21, entrée 1). Partant de 300 mg du diène bis-(allylbenzène) de l'eugénol, avec 1 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération, dans le DCM à 40 °C après 17 h, un polymère de masse 187 mg a été obtenu après précipitation dans le méthanol (tableau 21, entrée 2). Dans le but de réaliser cette réaction dans un solvant vert, le solvant chloré a été remplacé par le carbonate de diméthyle mais aucun polymère n'a été obtenu malgré une conversion de 89% du substrat de départ (tableau 21, entrée 3). Une augmentation de la température jusqu'à 80 °C n'a pas permis d'obtenir le polymère (tableau 21, entrée 4). Toutes

les réactions de polymérisation ont été réalisées en présence de 10 mol% de *p*-benzoquinone comme additif.

Il est notable que des conversions quasi-totales ont été obtenues lors de la plupart des tests réalisés, mais en un seul cas le polymère a été obtenu, et ceci peut être expliqué par la formation d'oligomères de faible masse qui ne précipitent pas dans le méthanol dans les autres cas.

Le polymère obtenu (entrée 2) a été analysé et il présente une masse molaire moyenne en nombre M_n : 2959 (g/mol) qui est inférieur à la masse molaire moyenne en nombre théorique M_n : 18000 (g/mol), une masse molaire moyenne en masse M_w : 8145 et un indice de polydispersité PDI: 2.75. Tous ces paramètres ont été déterminés par chromatographie sur gel perméable GPC (calibré par rapport au polystyrène dans le chloroforme).

10. Conclusion

La métathèse croisée de l'eugénol a été réalisée avec différents partenaires et en présence de catalyseurs à base de ruthénium. La migration de la double liaison du fragment allylique de l'eugénol avant et après la métathèse croisée est une réaction concurrente parasite qui peut être évitée par l'ajout de 5 mol% de 1,4-benzoquinone.

La métathèse croisée de l'eugénol avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile et les acrylamides a été optimisée dans les solvants verts tandis que la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle s'effectue en absence totale de solvant. Toutes ces réactions ont été menées dans des conditions respectueuses de l'environnement. L'addition lente du catalyseur a permis d'obtenir de bons rendements lors de la métathèse croisée avec l'acrylonitrile et des rendements satisfaisants lors de la métathèse croisée avec les acrylamides. Un nouveau système catalytique a été développé afin de réaliser la métathèse croisée avec les acrylamides qui constitue une voie pour accéder à des amides α,β -insaturés. La synthèse de nouveaux dérivés de l'eugénol mono ou di-fonctionnels a permis d'élargir la nature des produits qui peuvent être obtenus par métathèse croisée.

Un essai de polymérisation d'un monomère dérivé de l'eugénol a été effectué et a conduit à la formation d'un polymère. Des études plus approfondies seront toutefois nécessaires pour évaluer l'intérêt des polymères obtenus.

Les produits de métathèse croisée de l'eugénol et de ses dérivés avec les acrylamides ont été difficiles à purifier en raison des polarités similaires de l'acrylamide de départ et des produits obtenus. Par conséquent, une voie alternative pour la synthèse de ces composés serait intéressante. Par exemple, une réaction tandem métathèse croisée avec l'acrylonitrile suivie par une hydratation catalytique conduirait aux produits de cross-métathèse avec l'acrylamide.

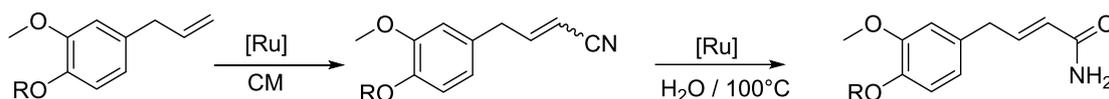


Schéma 96: Réaction tandem métathèse croisée avec l'acrylonitrile – hydratation catalytique

La première étape est une réaction qui a été déjà optimisée et des bons rendements ont été obtenus et il resterait à optimiser l'étape d'hydratation. Il serait intéressant de réaliser la deuxième étape avec le résidu du catalyseur de métathèse pour que le processus soit rentable. Certains travaux ont décrit la réaction d'hydratation du groupement nitrile en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium possédant un ligand phosphine hydrosoluble tels que $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})\text{PTA}]$ (PTA= 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane), $[\text{RuCl}_2(\text{PTA})_4]$, $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})\text{PTA-Bn}]$ (PTA-Bn= 1-benzyl-1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane), $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})\text{DAPTA}]$ (DAPTA= 3,7-diacetyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo[3,3,1]-nonane). Ces catalyseurs sont tolérants à la plupart des fonctions chimiques.¹²⁶

¹²⁶ a) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6601; b) W-C. Lee, B-J. Frost, *Green Chem.*, 2012, 14, 62; c) R. Garcia-Álvarez, J. Diez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2011**, 30, 5442; d) V. Cadierno, J. Diez, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9808

Chapitre IV :

Transformations catalytiques de produits naturels par métathèse croisée suivie d'une élimination d'HCl

1. Introduction sur le 10-undécénoate de méthyle

La plante qui produit l'huile de ricin (*Ricinus Communis*) appartient à la famille des euphorbiacées et elle pousse dans les pays tropicaux. La production d'huile de ricin est répartie entre la Thaïlande, le Brésil, la Chine et l'Inde qui assurent 70% de la totalité de l'export mondial. Il s'agit d'une huile non alimentaire qui a toujours été connue pour ses propriétés médicinales.¹²⁷

Industriellement, cette huile est largement employée dans l'industrie chimique comme huile de base pour la formulation des huiles de lubrification, dans la fabrication de peintures, dans l'industrie oléo-chimique et dans la préparation des polymères.¹²⁸ Par exemple, la société BASF a synthétisé un polyol « Lupranol Balance » contenant 31% en masse d'huile de ricin et la société Arkema, basée en France, a mis sur le marché un polyamide 11 Rilsan (PA11) à base d'huile de ricin.¹²⁹

L'huile de ricin contient majoritairement un triglycéride dont l'hydrolyse produit essentiellement l'acide ricinoléique, dont la teneur peut atteindre 90%, et d'autres acides gras saturés et insaturés en faibles quantités (acide palmitique, acide stéarique, acide oléique, acide linoléique et linoléique).¹³⁰

L'huile de ricin (**figure 21**) peut être transformée en plusieurs dérivés en faisant réagir les différents groupes fonctionnels présents dans sa structure. Elle peut subir des réactions de transformations du groupement ester (hydrolyse, estérification, réduction...) ou des transformations de la double liaison interne (oxydation, époxydation, hydrogénation, métathèse...) ainsi que des transformations de la fonction hydroxyle (déshydratation, estérification, halogénéation...).¹³¹

¹²⁷ a) A. Scarpa, A. Guerci, *J. Ethnopharmacol*, **1982**, 5, 117 ; b) C. Brickell, *The RHS Gardener's Encyclopedia of Plants and Flowers*, Dorling Kindersley Publishers, Penguin (UK), **2008**; c) D. Astman, *Castror. In: Oil Crops of the World*, Eds. G. Robbe-len, R. K. Downey, A. Ashri, Mc Graw-Hill, New York, NY (USA), **1989**, 438-447

¹²⁸ a) M. N. Belgacem, A. Gandini: *Materials from vegetable oil: Major sources, properties and applications. In: Monomers, polymers and composites from renewable resources*, Eds. M. N. Belgacem, A. Gandini, Elsevier, Amsterdam (The Nether-lands), **2008**, 39-66; b) M. C. Dwivedi, S. Sapre, *J. Syn. Lubrication*, **2002**, 19, 229

¹²⁹ a) BASF : <http://www.basf.com>, 2009 ; b) Arkema : <http://www.arkema.com>, 2009

¹³⁰ R. G. Binder, T. H. Applewhite, G. O. Kohler, L. A. Goldblatt, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **1962**, 39, 513

¹³¹ H. Matlu, M. A. R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2010**, 112, 10

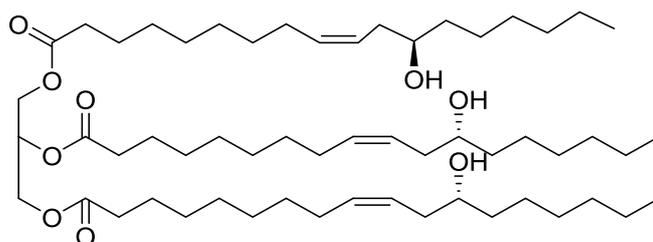


Figure 21 : Structure chimique de l'huile de ricin

Le ricinoléate de méthyle est obtenu par une réaction de transestérification de l'huile de ricin avec le méthanol. La pyrolyse à haute température du ricinoléate de méthyle libère l'heptanal et le 10-undécénoate de méthyle qui sont deux produits intéressants pour l'industrie pharmaceutique, cosmétique et des polymères.¹³²

Le dérivé 10-undécénoate de méthyle peut être valorisé par des réactions de métathèse grâce à la présence d'une double liaison terminale dans sa structure. Notre équipe a publié de nombreux travaux concernant la valorisation du 10-undécénoate de méthyle par métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile (**schéma 97**) et l'acroléine.¹³³

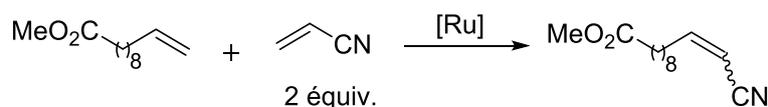


Schéma 97: Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec l'acrylonitrile

Dans la même optique, l'équipe de M.A.R. Meier a décrit la transformation du 10-undécénoate de méthyle par métathèse croisée comme il est illustré dans le schéma ci-dessous.¹³⁴

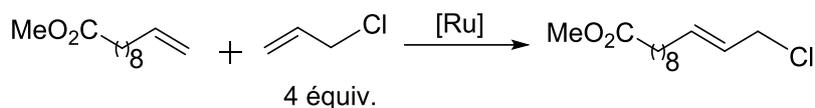


Schéma 98: Métathèse croisée de 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle.

¹³² M. Van der Steen, C.V. Stevens, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 692

¹³³ a) X. Miao, C. Fischmeister, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, J. L. Dubois, J. L. Couturier, *Green Chem.*, **2012**, 14, 2179; b) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 542; c) X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2911; d) V. Le Ravalec, A. Dupé, C. Fischmeister, C. Bruneau, *ChemSusChem*, **2010**, 3, 1291

¹³⁴ a) U. Biermann, U. Bornscheuer, M.A.R. Meier, J.O. Metzger, H.J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 3854; b) M.V. Czapiewski, O. Kreye, H. Mutlu, M.A.R. Meier, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2013**, 115, 76; c) T. Jacobs, A. Rybak, M.A.R. Meier, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2009**, 353, 32; d) A. Rybak, M.A.R. Meier, *Green Chem.*, **2008**, 10, 1099; e) A. Rybak, M.A.R. Meier, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1356

Les réactions de métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec différents partenaires permettent de générer des produits linéaires α,ω -bifonctionnels.

2. Synthèse des diènes

Les produits naturels qui possèdent dans leurs structures un motif diénique sont rares. Ce motif n'est pas linéaire dans le myrcène¹³⁵, et dans d'autres cas, tels que le carotène et le rétinol¹³⁶, il est interne et conjugué. Certains dérivés d'acide gras insaturés C18:3¹³⁷, d'acide linoléique conjugué¹³⁸ et d'autres produits naturels fonctionnels insaturés existent.¹³⁹

Seul le 1,2-bis(11,13-tétradécadiénoyl)-sn-glycéro-3-phosphorylcholine qui est un lipide présent dans les membranes lipidiques contient le motif 1,3-diénique linéaire et terminal (**figure 22**).¹⁴⁰

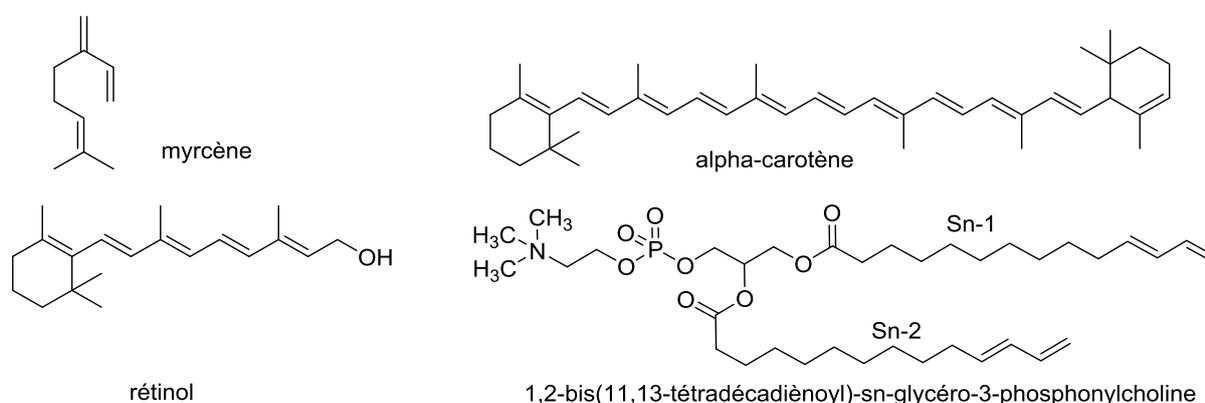


Figure 22: Exemples de produits naturels diéniques

Plusieurs méthodes existent pour la synthèse des diènes. Les diènes 1,3 terminaux sont notamment obtenus par réactions d'élimination (**schéma 99**)¹⁴¹ ou par oléfination des aldéhydes (**schéma 100**)¹⁴² ou par couplage croisé de deux oléfines¹⁴³ ou par métathèse croisée.¹⁴⁴

¹³⁵A. Behr, L. Jochen, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 1072

¹³⁶ N. Fontan, M. Dominguez, R. Alvarez, A.R. de Lera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6704

¹³⁷ J. Wu, T. Zhang, G. Ma, P. Li, L. Ling, B. Wang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2013**, 130, 4201

¹³⁸ A. Behr, H. Witte, Z. Bayrek, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2013**, 115, 721

¹³⁹ a) S. Zhu, Y. Wu, *Synlett*, **2014**, 261 ; b) Y. Kobayashi, S. Yoshida, Y. Nakayama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1873

¹⁴⁰ H. Binder, T. Gutberlet, A. Anikin, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 510, 113

¹⁴¹ H. Ishibashi, H. Komatsu, K. Maruyama, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5791

¹⁴² a) Y. Wang, F.G. West, *Synthesis*, **2002**, 1, 99; b) T. Borg, P. Tuzina, P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8070; c) F. Billard, R. Robiette, J. Pospisil, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 6358

¹⁴³ a) M. Lemhadri, A. Battace, F. Berthiol, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis*, **2008**, 1142; b) G. Molander, L. A. Felix, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3950; c) C. Zheng, D. Wang, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16496; d) L. J. Perez, H. L. Shimp, G. C. Micalizio, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7211

¹⁴⁴ a) V. Le Ravalec, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1115 ; b) C. Fischmeister, C. Bruneau, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 156 ; c) M. Mori, *Materials*, **2010**, 3, 2087 ; d) S.T. Diver, A.J. Giessert, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1317

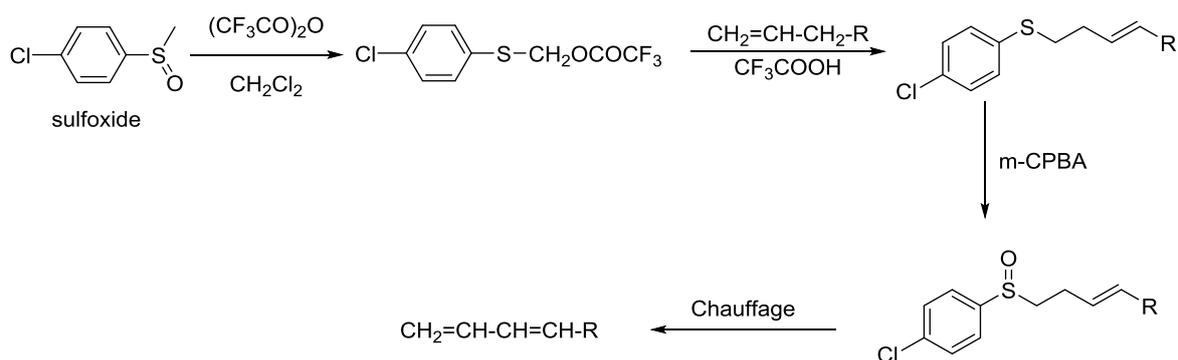


Schéma 99: Synthèse des diènes par élimination thermique

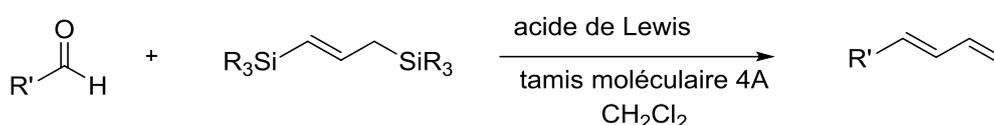


Schéma 100: Synthèse des diènes par oléfination des aldéhydes

3. Transformations des diènes

Outre les réactions classiques de cycloaddition, les diènes conjugués sont employés dans des réactions de cycloaddition [4+2] énantiosélectives catalysées par le rhodium,¹⁴⁵ dans des réactions de cycloaddition [4+3] avec des vinylcarbénoides,¹⁴⁶ dans des réactions d'hydrovinylation catalysée par le cobalt¹⁴⁷, dans des réactions d'hydroarylation régiosélective catalysées par le palladium,¹⁴⁸ dans des réactions d'addition à des aldéhydes¹⁴⁹ et dans des réactions d'isomérisation des diènes catalysées par des complexes ruthénium-hydrure¹⁵⁰(**figure 23**).

¹⁴⁵ T. Shibata, D. Fujiwara, K. Endo, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 464

¹⁴⁶ B.D. Schwartz, J.R. Denton, Y. Lian, H.M.L. Davies, C.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8329

¹⁴⁷ R.K. Sharma, T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 3295

¹⁴⁸ L. Liao, M.S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10209

¹⁴⁹ S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14094

¹⁵⁰ J.R. Clark, J.R. Griffiths, S.T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 3327

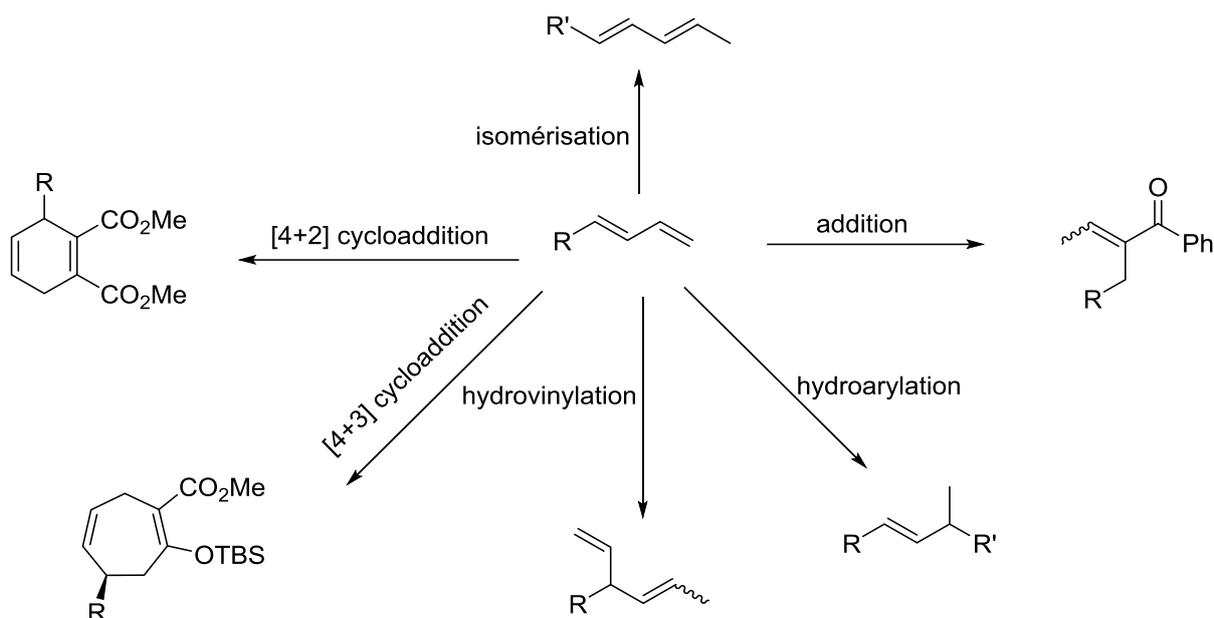


Figure 23: Exemples de transformations des diènes

4. Objectifs

L'objectif de l'étude présentée dans ce chapitre est de synthétiser des diènes terminaux par cascade catalytique métathèse croisée-élimination, catalysée par des complexes de ruthénium, à partir de produits renouvelables et naturels (**schéma 101**).

La première étape est une réaction de métathèse croisée de produits naturels avec le chlorure d'allyle qui génère des dérivés allyliques chlorés en présence de catalyseur de métathèse. Ensuite, le produit de métathèse obtenu va subir une réaction d'élimination catalysée par un autre complexe du ruthénium. Une étude détaillée des deux étapes permet de déterminer les conditions opératoires optimales qui permettent d'obtenir les diènes désirés avec des bons rendements.

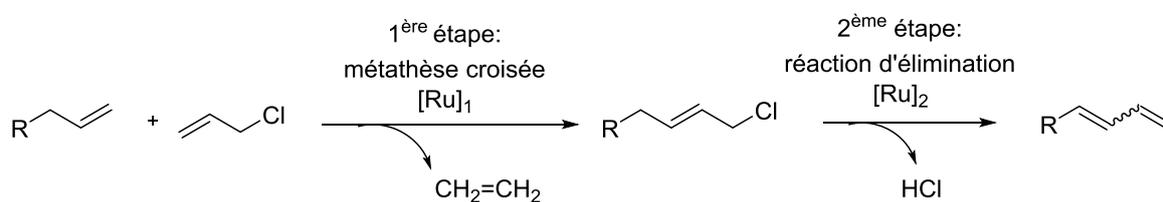


Schéma 101: Schéma général de la synthèse des diènes conjugués terminaux par cascade catalytique métathèse croisée – réaction d'élimination

5. Métathèse croisée des produits naturels

La première étape qui est la métathèse croisée des produits naturels a été optimisée à partir du 10-undécénoate de méthyle et du chlorure d'allyle. Ensuite elle a été appliquée à d'autres produits naturels tels que l'acétate d'eugénol, le citronellal, le 1-décène et le 10-undécénitrile. Afin d'accéder à des produits ramifiés, nous avons réalisés la métathèse croisée des mêmes produits naturels avec le chlorure de méthallyle.

5. 1. Métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure d'allyle

Le chlorure d'allyle est le premier partenaire de métathèse croisée qui a été étudié. La métathèse croisée a été optimisée avec le 10-undécénoate de méthyle et généralisée à d'autres produits naturels.

5. 1.1. Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle

La métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle a été étudiée par l'équipe de M.A.R. Meier. Nous avons repris cette réaction en utilisant le catalyseur Umicore M51, au reflux du dichlorométhane et en utilisant un large excès du chlorure d'allyle.

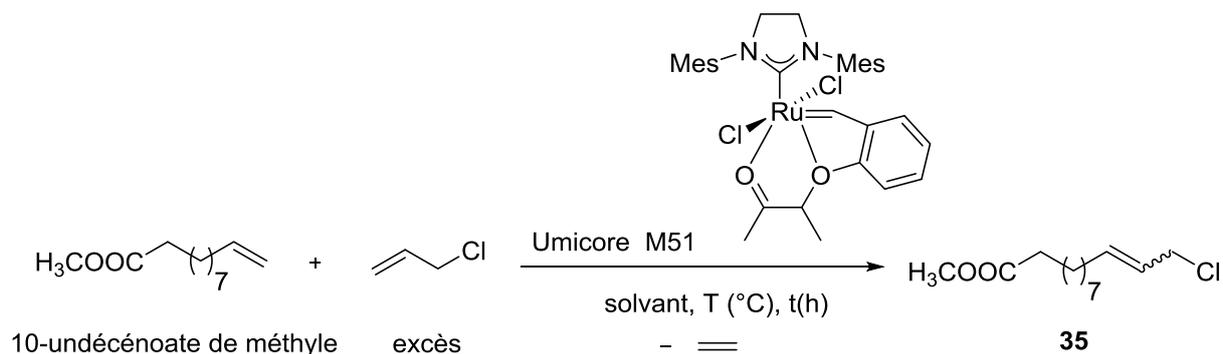


Schéma 102: Métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle

Une optimisation de la quantité de catalyseur, du nombre d'équivalents de chlorure d'allyle et du temps de réaction a été réalisée (**tableau 22**).

Les premiers tests ont été réalisés en utilisant le catalyseur Umicore M51, 6 équivalents de chlorure d'allyle, au reflux du dichlorométhane pendant 5 h. La charge en catalyseur a été ajoutée lentement au milieu réactionnel pendant 2 h à l'aide d'un pousse-seringue (tableau 22, entrées 1 et 2). Une diminution de la quantité du catalyseur de 4 mol% jusqu'à 2 mol% a permis de garder une conversion quasi-totale et un bon rendement de l'ordre de 79%.

Tableau 22: Optimisation de la métathèse croisée du 10-undécénoate de méthyle avec le chlorure d'allyle

	Catalyseur M51 (mol%)	Type d'addition ^[a]	Solvant	Chlorure d'allyle (équiv.)	BQ (mol%)	T (°C)	T (h)	C (%) ^[b]	Rdt (%)
1	4	Lente	DCM	6	5	50	5	98	77
2	2	Lente	DCM	6	---	50	5	98	79
3	2	Totale à t0	DCM	6	---	50	5	98	80
4	2	Totale à t0	DCM	4	---	50	5	98	69
5	2	Totale à t0	DCM	2	---	50	5	98	65
6	2	Totale à t0	-----	50	---	40	5	46	n.d
7	2	Totale à t0	DMC	6	---	50	5	68	n.d
8	2	Totale à t0	DMC	6	---	50	17	78	n.d

^[a] L'addition lente du catalyseur a été faite avec un pousse-seringue pendant 2 h avec un débit 0.5 ml/h, ^[b] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

L'ajout de la *p*-benzoquinone (BQ) n'est pas nécessaire car en absence de cette dernière la migration de la double liaison tout au long de la chaîne linéaire avant et après la métathèse croisée n'a pas été détectée. Lorsque la même quantité du catalyseur a été ajoutée au départ de la réaction (Tableau 22, entrées 2 et 3), la conversion du 10-undécénoate de méthyle et le rendement du produit de réaction isolé ont été conservés. Lors de la diminution de la quantité de chlorure d'allyle en allant de 6 équivalents jusqu'à 2 équivalents (tableau 22, entrée 3, 4 et 5), la conversion a été maintenue constante, par contre le rendement isolé a diminué et ceci peut être expliqué par le déroulement de la réaction d'homométathèse du 10-undécénoate de méthyle. Afin de changer la nature du solvant employé, nous avons réalisé cette réaction sans solvant et dans le carbonate de diméthyle (tableau 22, entrées 6, 7 et 8) mais en aucun cas nous avons obtenu une conversion totale.

Dans les conditions optimales de métathèse croisée le produit de la réaction a été obtenu avec un rendement isolé de 80% et son analyse par RMN ¹H a montré qu'il se présente sous forme des deux isomères *E* et *Z* avec un rapport *E/Z* : 8.5/1.

5. 1.2. Métathèse croisée d'autres produits naturels avec le chlorure d'allyle

Les substrats naturels étudiés sont le 1-décène qui peut être obtenu par éthénolyse de l'oléate de méthyle, le 10-undécénitrile dérivant de l'huile du ricin, l'acétate d'eugényle obtenu à partir de l'eugénol et le citronellal. Pour cela nous avons réalisé la métathèse croisée avec 6 équivalents de chlorure d'allyle, 2 mol% du catalyseur Umicore M51, au reflux du

dichlorométhane pendant 5 h et en absence de *p*-benzoquinone. Dans ces conditions, des conversions élevées ont été atteintes et les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements isolés allant de 43% jusqu'au 79% sous la forme des deux stéréoisomères avec un rapport *E/Z* : 8.0-8.5/1.

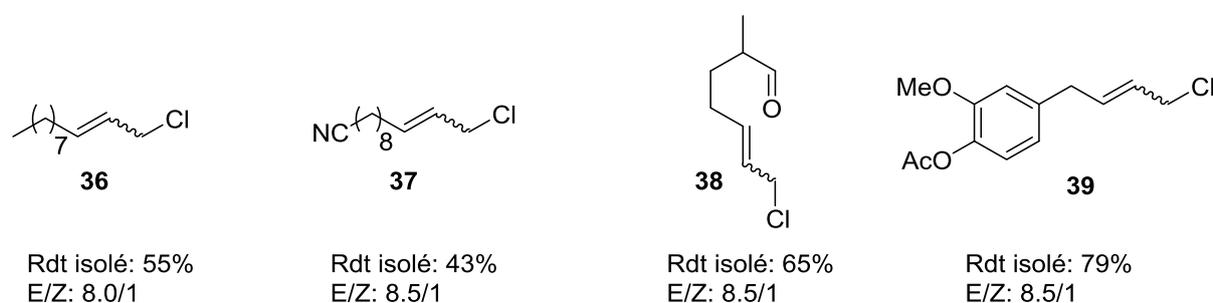


Figure 24: Produits allyliques **36-39** obtenus par métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure d'allyle

5. 2. Métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure de 2-méthylprop-2-ényle

La métathèse croisée avec le chlorure de méthallyle a pour objectif de synthétiser des nouveaux dérivés allyliques ramifiés. Cette réaction a été réalisée avec les mêmes substrats et dans les mêmes conditions opératoires que celles optimisées lors de la métathèse croisée avec le chlorure d'allyle (**schéma 103**).

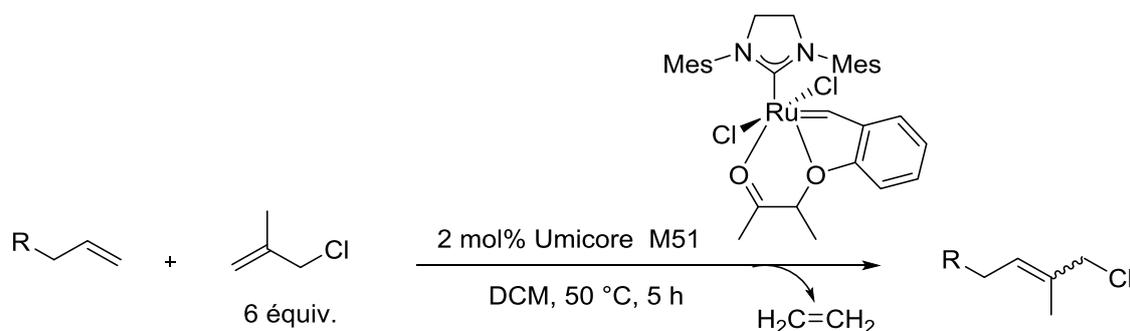


Schéma 103: Schéma général de la métathèse croisée des substrats naturels avec le chlorure de méthallyle

Avec le 10-undécénoate de méthyle, le 1-décène, le 10-undécénitrile et l'acétate d'eugényle, des conversions totales ont été obtenues et les produits ont été isolés avec de bons rendements allant de 67% jusqu'au 79% sous forme des deux isomères avec un rapport *E/Z* : 3/1.

substitution allylique, pour cela la base ajoutée au milieu doit être non nucléophile (**schéma 105**).¹⁵¹

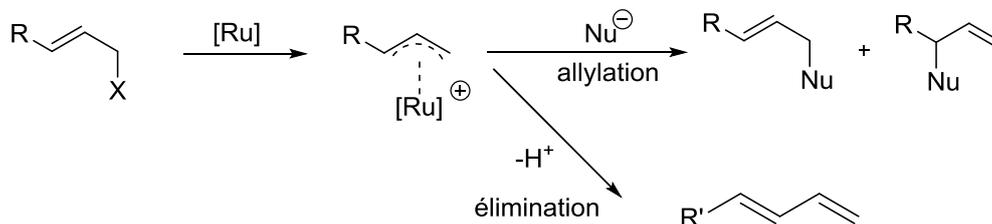


Schéma 105: Voies d'obtention des produits d'allylation et d'élimination

6.1. Optimisation de la réaction d'élimination d'HCl

Le catalyseur d'élimination utilisé lors de cette optimisation est le $[\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$, il a été préparé selon le schéma suivant.

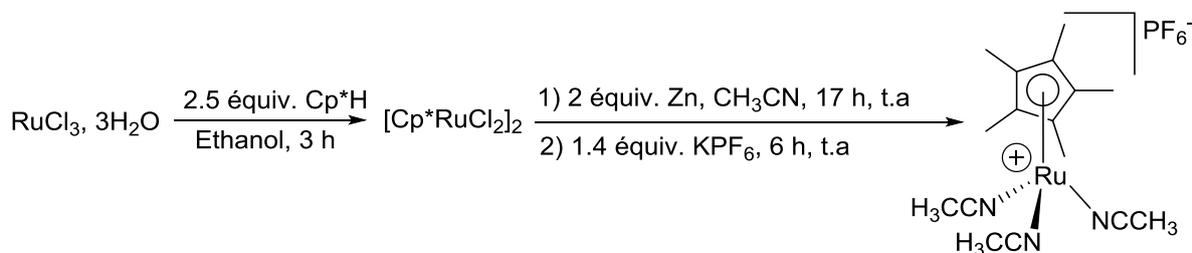


Schéma 106: Synthèse du catalyseur $[\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$

Lors de l'optimisation de la réaction d'élimination, tous les paramètres opératoires ont été étudiés. Nous avons commencé tout d'abord par l'optimisation de la température et de la durée de la réaction et la détermination du rôle des additifs.

¹⁵¹ a) K. Beydoun, H-J. Zhang, B. Sundararaju, B. Demerseman, M. Achard, Z. Xi, C ; Bruneau, *Chem. Commun.*, **2009**, 6580 ; b) E. Keinan, S. Kumar, V. Dangur, J. Vaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11151; c) J.M. Takacs, E.C. Lawson, F. Clement, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5956; d) C. Bruneau, M. Achard, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256, 525

Tableau 23: Optimisation de la température et de la durée de la réaction

E	Base	Tamis moléculaire	T°C	t (h)	Conversion% ^[a]	Rdt isolé %
1	Cs ₂ CO ₃	Poudre	90	17	100	68
2	-----	Poudre	90	17	60	n.d
3	Cs ₂ CO ₃	Poudre	50	17	100	71
4	Cs ₂ CO ₃	Poudre	25	17	100	73
5	Cs ₂ CO ₃	-----	25	17	100	71
6	Cs ₂ CO ₃	-----	25	5	100	75

^[a] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Le premier test a été réalisé avec 5 mol% du catalyseur [RuCp*(MeCN)₃]PF₆, 1.2 équivalent de Cs₂CO₃ dans l'acétonitrile à 90 °C pendant 17 h, en présence de tamis moléculaire (500 mg/mmol de substrat). Dans ces conditions nous avons obtenu une conversion totale et le produit a été isolé avec un rendement de 68%. Cette même réaction a été réalisée en absence de base ce qui s'est traduit par une diminution importante de la conversion (Tableau 23, entrées 1 et 2). Ceci démontre que pour obtenir des bonnes conversions, la présence d'une base est nécessaire.

La diminution de la température de 90 °C à la température ambiante permet toujours de garder une conversion totale du substrat de départ et de conserver des rendements isolés élevés (Tableau 23, entrées 1, 3 et 4). En absence de tamis moléculaire, la conversion et le rendement ont été maintenus constants (Tableau 23, entrées 4 et 5).

Enfin, nous avons montré qu'il est possible de réaliser cette réaction en 5 h, tout en conservant une conversion totale et un bon rendement (Tableau 23, entrées 5 et 6).

Lors de cette série de tests, nous avons montré que la réaction d'élimination à partir des dérivés allyliques peut s'effectuer à température ambiante en absence de tamis moléculaire. Nous avons montré qu'à température ambiante, en présence d'une base et au bout du 5 h, une conversion totale et un rendement de l'ordre de 75% ont été obtenus.

Tableau 24: Optimisation de la quantité de catalyseur et de la nature du solvant

E	RuCp [*] (MeCN) ₃ PF ₆ (mol%)	Solvant	t (h)	Conversion % ^[a]
1	3	Acétonitrile	5	40
2	1	Acétonitrile	5	30
3	5	DCM	17	15

Les réactions ont été réalisées en présence de Cs₂CO₃ et à 25°C.
^[a] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Afin d'économiser la quantité du catalyseur, nous avons réalisé la réaction d'élimination avec 3 et 1 mol% du catalyseur, dans les deux cas nous avons obtenus des faibles conversions (tableau 24, entrées 1 et 2). Dans le but de réaliser cette étape dans le même solvant que celui de l'étape de métathèse croisée, nous avons remplacé l'acétonitrile par le dichlorométhane et dans ce cas nous avons obtenu une conversion de 15% (tableau 24, entrée 3). Il n'est donc pas possible d'effectuer la réaction dans le même solvant que celui de l'étape précédente de métathèse.

Tableau 25: Choix de la base et de la nature du catalyseur

E	Catalyseur (5 mol%)	Base	T (°C)	t (h)	Conversion (%) ^[a]	Rdt (%)
1	[RuCp [*] (MeCN) ₃]PF ₆	K ₂ CO ₃	25	17	86	n.d
2	[RuCp [*] (MeCN) ₃]PF ₆	Et ₃ N	25	17	80	n.d
3	Pd(OAc) ₂ , 10 mol% PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	90	17	100	75
4	Pd(OAc) ₂ , 10 mol% PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	25	5	10	n.d
5	RuCl ₂ (<i>p</i> -cymene)(PCy ₃)	Cs ₂ CO ₃	25	5	2	n.d
6	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymene) ₂] ₂	Cs ₂ CO ₃	90	17	0	n.d

Les réactions ont été réalisées dans l'acétonitrile. ^[a] La conversion a été déterminée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Nous avons remplacé le carbonate de césium par le carbonate de potassium et par une base organique, et dans les deux cas nous n'avons pas obtenu une conversion totale (Tableau 25,

entrées 1 et 2). Ceci confirme que le carbonate de césium est la base adéquate pour réaliser la réaction d'élimination à partir des dérivés allyliques. Un autre système catalytique à base de palladium qui est actif dans certaines réactions d'éliminations¹⁵² des substrats allyliques a été testé, et il a été montré qu'une conversion totale a été obtenue à 90 °C par contre une diminution importante de son activité a été remarquée à température ambiante (Tableau 25, entrées 3 et 4). D'autres catalyseurs à base de ruthénium ont été testés, mais ils ont montré une inactivité totale envers cette réaction (Tableau 25, entrées 5 et 6).

Afin de confirmer le rôle du catalyseur nous avons réalisé un dernier test en absence de catalyseur, en présence de Cs₂CO₃, dans l'acétonitrile à 50 °C pendant 17 h et dans ce cas aucune conversion n'a été observée.

En conclusion, le meilleur système catalytique obtenu suite à cette optimisation est illustré dans le schéma ci-dessous.

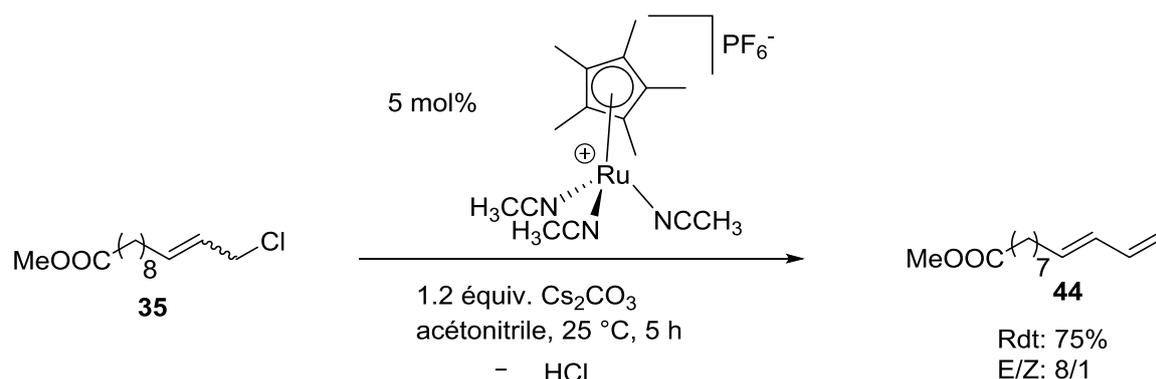


Schéma 107: Conditions optimales pour la synthèse des diènes conjugués terminaux par réaction d'élimination d'HCl

L'analyse du spectre RMN ¹H, montre que le produit a été synthétisé sous la forme de deux stéréoisomères avec un rapport *E/Z* : 8/1.

6.2. Généralisation de la réaction d'élimination

Les dérivés allyliques qui ont été synthétisés précédemment par métathèse croisée des produits naturels avec le chlorure d'allyle ont été soumis aux conditions optimales d'élimination. L'acétate d'eugényle, le citronellal et le 1-décène ont été totalement converti en produits désirés et une conversion de 85% a été obtenue dans le cas du 10-undécènitriple. Les produits ont été obtenus avec des rendements isolés compris entre 62% et 72%. L'analyse des

¹⁵² I.T. Crouch, T. Dreier, D.E. Frantz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6128

spectres RMN ^1H des produits obtenus a montré que les produits sont obtenus sous la forme des deux isomères *Z* et *E* sauf dans le cas du diène synthétisé à partir de l'acétate d'eugényle pour lequel il se présente sous la forme 100% *E* (**figure 26**).

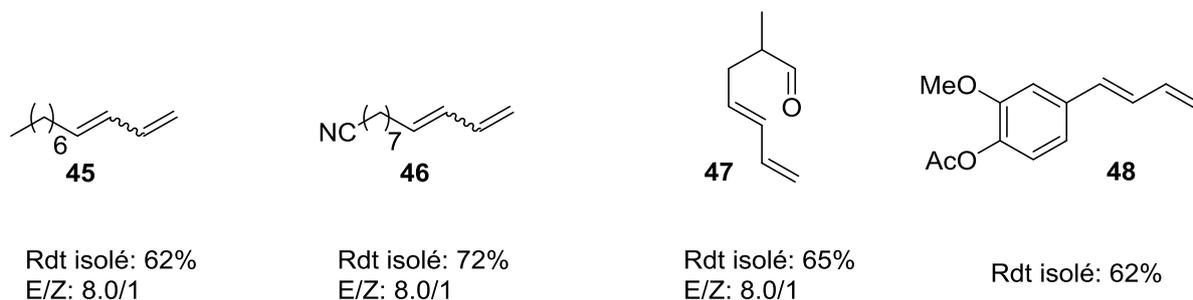


Figure 26: Diènes **45-48** obtenus par élimination à partir des dérivés du chlorure d'allyle

Dans le cas de la réaction d'élimination des dérivés allyliques ramifiés, nous avons réalisé le premier test avec le dérivé chlorométhallylique du 10-undécénoate de méthyle. Dans les conditions optimales, citées ci-dessus, nous avons obtenu une conversion de 60%, une prolongation de la durée de la réaction jusqu'à 17 h a permis d'améliorer légèrement la conversion afin d'atteindre une valeur de 75%. Afin d'atteindre une conversion totale, nous avons réalisé cette réaction à 50 °C pendant 17 h, et dans ce cas nous avons obtenu une conversion totale du substrat du départ. La réaction d'élimination à partir des dérivés méthallyliques est donc plus difficile et nécessite un léger chauffage ainsi qu'une durée de réaction plus longue afin d'atteindre des conversions totales.

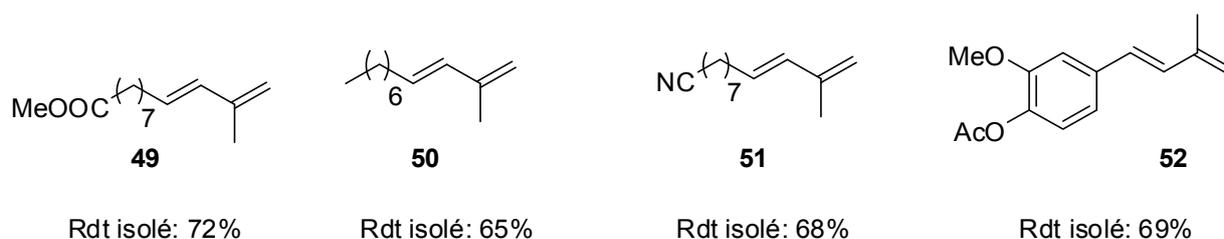


Figure 27: Diènes **49- 52** obtenus à partir des dérivés du chlorure de méthallyle

L'analyse des spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C , a montré que les produits obtenus sont sous la forme du seul isomère *E*.

7. Synthèse des triènes

Afin d'accéder à des triènes terminaux, nous avons proposé une séquence catalytique : métathèse croisée-élimination-métathèse croisée-élimination. Les deux premières étapes ont été déjà optimisées et nous avons obtenu le diène correspondant, par contre la deuxième métathèse croisée avec le chlorure d'allyle n'a pas abouti au produit désiré et deux nouveaux produits ont été formés dans le milieu. Ces produits résultent de la métathèse croisée du chlorure d'allyle avec la double liaison interne du diène et correspondent aux deux régiosélectivités possibles (**schéma 108**).

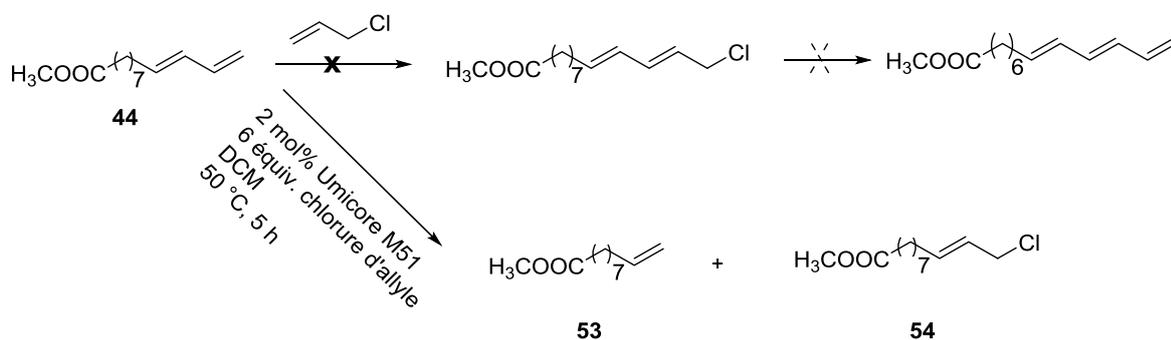


Schéma 108: Métathèse croisée du diène avec le chlorure d'allyle

La métathèse croisée des 1,3-diènes avec le méthylvinylcétone (MVK) est décrite dans la littérature et elle a été réalisée en utilisant 5 mol% du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération sous reflux du DCM. Cette réaction a abouti à des rendements inférieurs à 40% et ceci est dû au clivage de la double liaison interne du diène. Afin d'éviter cette réaction secondaire, la métathèse croisée a été testée avec des 1,3-diènes ayant la double liaison interne substituée avec un groupement méthyle en position C3 et dans ce cas la sélectivité de la réaction a été améliorée et des bons rendements ont été obtenus.¹⁵³

8. Conclusion

Une série de produits naturels, appartenant à différentes familles, a été valorisée par métathèse croisée avec le chlorure d'allyle et de méthallyle afin de synthétiser des intermédiaires allyliques qui peuvent être engagés dans des réactions d'élimination. Cette première étape de métathèse a été optimisée avec le catalyseur Umicore M51 à base de ruthénium. Les produits

¹⁵³ P. Dewi, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 577

de la métathèse croisée ont été obtenus avec des bons rendements avec formation préférentielle de l'isomère *E*.

Quant à la réaction d'élimination, cette étape a été réalisée avec le catalyseur $[\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ qui a montré une bonne spécificité pour cette réaction. L'acétonitrile est le solvant de choix de cette étape et l'ajout d'une base au milieu réactionnel, préférentiellement le carbonate de césium, a permis d'atteindre des conversions totales. Cette étape ne nécessite pas un grand apport énergétique, car elle se déroule soit à température ambiante soit avec un léger chauffage jusqu'à 50 °C.

Les deux réactions ont montré une tolérance vis-à-vis de certains groupements chimiques tels que les nitriles, les aldéhydes, les esters, et les éthers, ce qui rend cette réaction généralisable à d'autres produits chimiques afin de synthétiser des diènes conjugués terminaux.

Conclusion Générale

L'objectif poursuivi à travers ce travail a été d'utiliser la catalyse organométallique pour valoriser les produits naturels.

Trois parties ont été développées dans le cadre de cette thèse, la première a traité de la transformation catalytique des monoterpènes par métathèse croisée avec des oléfines fonctionnelles, la deuxième partie a été réservée à la métathèse croisée de l'eugénol et de ses dérivés par métathèse croisée tandis que la troisième a été consacrée à la transformation catalytique de produits naturels par métathèse croisée suivie par une réaction d'élimination d'HCl.

Il a été montré que la transformation des monoterpènes est possible à l'aide des catalyseurs à base de ruthénium. Lors de la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, le carbonate de diméthyle est un solvant de choix, il a une importante influence sur le rendement de la réaction notamment dans le cas du citronellol. Lors de la métathèse croisée du citronellal et du citronellol avec le méthacrylate de méthyle, un excès de ce dernier est recommandé. La métathèse croisée du citral et du géraniol avec l'acrylate de méthyle a permis de synthétiser les produits avec un faible rendement, ceci étant dû à la faible sélectivité de ces réactions. La métathèse croisée du citronellal avec l'acrylonitrile n'a pas permis d'accéder au produit attendu. Les réactions de métathèse réalisées ont été optimisées dans des solvants verts tels que le carbonate de diméthyle (DMC) et le carbonate de diéthyle (DEC) ou en absence totale du solvant. La fonctionnalisation avec le méthacrylate de méthyle a permis d'accéder simplement à de nouveaux terpènes conservant la structure isoprénique.

Toutes les réactions de métathèse croisée de l'eugénol et de ses dérivés ont été faites en présence de 5 mol% de *para*-benzoquinone afin d'éviter la migration de la double liaison de l'eugénol donnant naissance à un isomère qui peut réagir en métathèse croisée. De nombreux dérivés polyfonctionnels de l'allylbenzène ont ainsi pu être préparés avec de bons rendements.

La métathèse croisée des produits naturels a permis d'accéder à des nouveaux produits de haute valeur ajoutée possédant des groupements fonctionnels acrylate, nitrile ou amide.

La fonctionnalisation par métathèse croisée se fait en une seule étape et la plupart des produits ont été obtenus avec des bons rendements. Le seul sous-produit généré est l'isobutène ou l'éthylène. Les réactions ont été menées dans des solvants verts ou en absence totale du solvant.

Chapitre V :
Partie Expérimentale

Partie expérimentale (chapitre II)

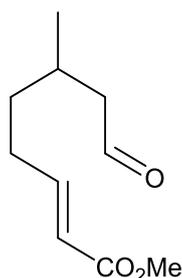
Procédure générale pour la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg (~0.65 mmol) du monoterpène ont été ajoutés avec 8.0-8.3 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (~13.10⁻³ mmol, 2 mol%), 115-118 µL d'acrylate de méthyle (~1.3 mmol, 2 équivalents) et 2 mL du solvant. La réaction est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg (~0.65 mmol) du monoterpène ont été ajoutés avec 8.0-8.3 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (~13.10⁻³ mmol, 2 mol%) et 2 mL de méthacrylate de méthyle (19 mmol, 29 équivalents). La réaction est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, si c'est nécessaire, le mélange réactionnel est dilué avec 10 mL du chloroforme et ensuite est transvasé dans 50 mL du méthanol afin de précipiter le poly-méthacrylate de méthyle. Après filtration, le solvant est évaporé et le produit est purifié sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Synthèse de méthyl 8-oxo-6-méthyl-2-(E)-octénoate (1)

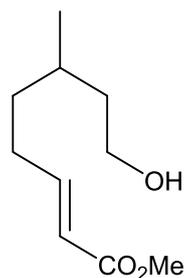


Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (90:10 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 70% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.00 (d, $^3J= 6.0$ Hz, 3H, CH_3) 1.2-1.6 (m, 2H, CH_2), 2.0-2.5 (m, 5H, CH_2 , CH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.85 (d, $^3J= 16.0$ Hz, 1H, CH), 6.97 (m, 1H, CH), 9.77 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 20.0 (CH_3), 27.9 (CH), 30.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 51.2 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 121.7 (CH), 149.2 (CH), 167.4 (CO_2CH_3), 202.7 (CHO).

Synthèse de méthyl 8-hydroxy-6-méthyl-2-(E)-octénoate (2)

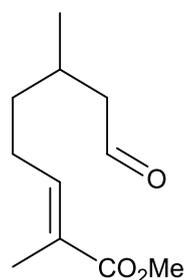


Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 68% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ^1H .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 0.93 (d, $^3J= 6.0$ Hz, 3H, CH_3) 1.20-1.80 (m, 6H, CH_2 , CH, OH), 2.25-2.40 (m, 2H, CH_2), 3.67-3.70 (m, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.84 (d, $^3J= 16.0$ Hz, 1H, CH), 6.97 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 19.7 (CH_3), 29.4 (CH), 30.1 (CH_2), 35.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 61.2 (CH_2), 121.2 (CH), 150.1 (CH), 167.6 (CO_2CH_3).

Synthèse de méthyl 8-oxo-2,6-diméthyl-2-(E)-octénoate (3)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé

avec un rendement de 75% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 2D NOESY.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 0.98 (d, $^3J= 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.05-2.45 (m, 5H, CH_2 , CH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 6.72 (m, 1H, CH), 9.75 (t, $^3J= 2.4$ Hz, 1H, CHO).

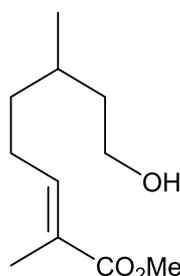
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 11.4 (CH_3), 18.8 (CH_3), 25.1 (CH_2), 26.8 (CH), 34.5 (CH_2), 49.9 (CH_2), 50.7(OCH_3), 126.8 (C), 140.5 (CH), 167.5 (CO_2CH_3), 201.4 (CHO).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$) = 221.1153. Mesurée: 221.1152.

La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (500 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH_3 à 1.83 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.72 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 3.72 ppm (CO_2CH_3) et le proton éthylénique *H* à 6.72 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 1.83 ppm et les protons CH_2 à 2.05-2.45 ppm.

Synthèse de méthyl 8-hydroxy-2,6-diméthyl-2-(*E*)-octénoate (4)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70:30 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 70% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 2D NOESY.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): 0.95 (d, $^3J= 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.23-1.31 (m, 1H, CH), 1.35-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.82 (s, 3H, CH_3), 1.90 (bs, 1H, OH), 2.15-2.25 (m, 2H, CH_2), 3.62-3.70 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 6.74 (tq, $^3J= 7.5$ Hz, $^3J= 1.5$ Hz, 1H, CH).

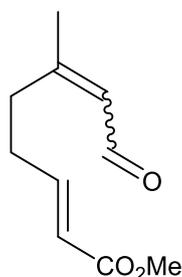
RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): 12.7 (CH₃), 19.7 (CH₃), 26.5 (CH₂), 29.7 (CH), 36.2(CH₂), 40.0 (CH₂), 52.1 (OCH₃), 61.2(CH₂), 127.7 (C), 143.1 (CH), 169.2 (CO₂CH₃).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₁H₂₀O₃Na) = 223.1300. Mesurée: 223.1308.

La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (500 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH₃ à 1.82 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.74 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 3.72 ppm (CO₂CH₃) et le proton éthylénique *H* à 6.74 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 1.82 ppm et les protons CH₂ à 1.35-1.49 et à 1.57-1.64 ppm.

Synthèse de méthyl 8-oxo-6-(*Z,E*)-ène-6-méthyl-2-(*E*)-octénoate (6)

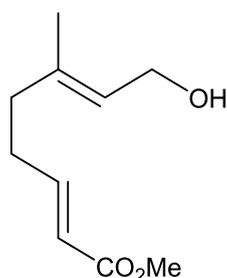


Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (90:10 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 40% et présentant une stéréochimie 100% *E*.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.97, 2.16 (2s, 3H, CH₃, cis+trans), 2.33-2.50 et 2.68-2.72(m, 4H, CH₂ cis+ trans), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 5.80-5.89 (m, 2H, CH), 6.86 (m, 1H, CH), 9.91, 9.98 (2d, ³J= 8Hz, 1H, CHO cis + trans).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): 18.0, 25.1 (CH₃, cis + trans), 29.8, 31.4 (CH₂, cis + trans), 38.9 (CH₂), 51.9(OCH₃), 122.4, 122.7 (CH, cis + trans), 128.0, 129.3 (CH, cis + trans), 147.0, 147.3 (CH, cis + trans), 162.0,162.2 (CO₂CH₃, cis + trans), 166.9, 167.0 (C, cis + trans), 190.6, 191.4 (CHO, cis + trans).

Synthèse de méthyl 8-hydroxy-6-(*E*)-ène-6-méthyl-2-(*E*)octénoate (7)

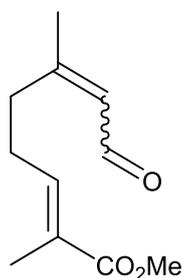


Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 10% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm): 1.63 (s, 3H, CH₃), 2.09-2.16 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.31 (m, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (d, ³J= 6.4 Hz, 2H, CH₂), 5.36-5.41 (m, 1H, CH), 5.80 (d, ³J= 15.4 Hz, 1H, CH), 6.83-6.98 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): 15.8 (CH₃), 29.9 (CH₂), 37.3 (CH₂), 51.1 (OCH₃), 58.8 (CH₂), 120.7 (CH), 124.1 (CH), 137.3 (C), 148.4 (CH), 166.7 (C=O).

Synthèse de méthyl 8-oxo-6-(*Z,E*)-ène-2,6-diméthyl-2-octénoate (8)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70:30 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 40% sous forme de mélange *Z* et *E* de la double liaison en position 6.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.86 (s, 3H, CH₃), 2.01, 2.20 (2s, 3H, CH₃, cis+trans), 2.30-2.50 et 2.68-2.75 (m, 4H, CH₂, cis + trans), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.89-5.94 (m, 1H, CH), 6.68-6.76 (m, 1H, CH), 9.91, 9.98 (2d, 8.0 Hz, 1H, CHO cis + trans).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): 12.8 (CH₃), 18.0, 25.3 (CH₃, cis + trans), 26.5 (CH₂), 28.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 39.4 (CH₂), 52.2 (OCH₃), 127.9, 129.2 (CH, cis + trans), 129.3 (C), 139.8, 140.2 (CH, cis + trans), 162.5, 162.7 (C, cis + trans), 168.7 (C=O), 190.7, 191.5 (CHO, cis +trans).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculée pour $(C_{11}H_{16}O_3Na) = 219.0997$. Mesurée: 219.0995.

L'analyse par RMN 2D NOESY (500 MHz) a montré que la nouvelle double liaison C=C en position 2 présente une stéréochimie 100% *E* :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH_3 à 1.86 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.68-6.76 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 3.75 ppm (CO_2CH_3) et le proton éthylénique *H* à 6.68-6.76 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 1.86 ppm et les protons CH_2 à 2.30-2.50 et 2.68-2.75 ppm.

Partie expérimentale (chapitre III)

Toutes les réactions ont été réalisées dans des tubes de Schlenk bien secs et sous atmosphère inerte d'argon.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de l'eugénol ou de ses dérivés (~ 0.48 - 0.61 mmol) ont été ajoutés avec 3.0-4.0 mg du catalyseur Umicore M51 (~ 5 - $6 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol%) ou avec 6.2-7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (~ 10 - $12 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 80-106 μ L d'acrylate de méthyle (~ 0.97 - 1.2 mmol, 2 équivalents) ou 443 μ L d'acrylate de méthyle (4.89 mmol, 10 équivalents), 2.5 -3.3 mg de *para*-benzoquinone (~ 22 - $30 \cdot 10^{-3}$ mmol, 5 mol%) ou 5.2 mg de *para*-benzoquinone ($\sim 49 \cdot 10^{-3}$ mmol, 10 mol%) et 2 mL du solvant. La réaction est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec le méthacrylate de méthyle

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de l'eugénol ou de ses dérivés (~ 0.48 - 0.61 mmol) ont été ajoutés avec 6.0-7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (~ 9 - $12 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 2.5 -3.3 mg de *para*-benzoquinone (~ 22 - $30 \cdot 10^{-3}$ mmol, 5 mol%) et 2 mL de méthacrylate de méthyle (19 mmol, 29 équivalents). La réaction est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, si c'est nécessaire, le mélange réactionnel

est dilué avec 10 mL du chloroforme et ensuite est transvasé dans 50 mL du pentane afin de précipiter le poly-méthacrylate de méthyle. Après filtration, le solvant est évaporé et le produit est purifié sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec l'acrylonitrile

Dans un premier tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de l'eugénol ou de ses dérivés (~0.48-0.61 mmol) ont été ajoutés avec 2.5 -3.3 mg de *para*-benzoquinone (~22-30.10⁻³ mmol, 5 mol%), 64-80 µl d'acrylonitrile (~ 0.97-1.2 mmol, 2 équiv.) et 1.5 mL du solvant. L'ensemble a été fermé avec un septum en plastique. Un deuxième tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon a été chargé avec 6.0-7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (~9-12.10⁻³ mmol, 2 mol%) et 0.5 mL du solvant. La solution du catalyseur a été remplie dans une seringue et ensuite elle a été ajoutée lentement au premier tube Schlenk à travers le septum en plastique, pendant 2 h, moyennant un pousse seringue. La solution est portée sous agitation à 100 °C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec l'acrylamide

Dans un premier tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 125-157 mg de l'eugénol ou de ses dérivés (0.76 mmol, 1.25 équiv.) ont été ajoutés avec 2.5 - 3.3 mg du *para*-benzoquinone (~22-30.10⁻³ mmol, 5 mol%), 43 mg d'acrylamide (0.6 mmol, 1 équiv.) et 1.5 mL du solvant. L'ensemble a été fermé avec un septum en plastique. Un deuxième tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon a été chargé avec 7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (12.10⁻³ mmol, 2 mol%) et 0.5 mL du solvant. La solution du catalyseur a été remplie dans une seringue et ensuite elle a été ajoutée lentement au premier tube Schlenk à travers le septum en plastique, pendant 2 h, moyennant un pousse seringue. La solution est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

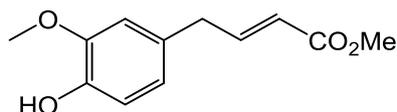
Procédure générale pour la métathèse croisée avec l'isopropylacrylamide

Dans un premier tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 125-157 mg de l'eugénol ou de ses dérivés (0.76 mmol, 1.25 équiv.) ont été ajoutés avec 2.5 - 3.3 mg de *para*-benzoquinone ($\sim 22\text{-}30 \cdot 10^{-3}$ mmol, 5 mol%), 69 mg d'isopropyl-acrylamide (0.6 mmol, 1 équiv.) et 1.5 mL du solvant. L'ensemble a été fermé avec un septum en plastique. Un deuxième tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon a été chargé avec 7.7 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération ($12 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%) et 0.5 mL du solvant. La solution du catalyseur a été remplie dans une seringue et ensuite elle a été ajoutée lentement au premier tube Schlenk à travers le septum en plastique, pendant 2 h, moyennant un pousse seringue. La solution est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est séché sous vide.

Procédure générale pour la métathèse acyclique des diènes ADMET

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 300 mg d'allyl-eugénol (1.47 mmol) ont été ajoutés avec 16 mg de *para*-benzoquinone (0.147 mmol, 10 mol%), 9.2 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération ($14.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol%) et 2 ml of DCM. La réaction est portée sous reflux pendant 17 h et à la fin de la réaction, 1 mL d'éthyle vinyle éther est ajouté au mélange réactionnel pour arrêter la réaction. L'ensemble est dilué avec 5 mL du chloroforme et il est porté sous agitation, à la température ambiante, pendant 30 minutes. Le polymère est obtenu suite à la précipitation du mélange réactionnel dans le méthanol froid. Après filtration et lavage avec le MeOH, le produit obtenu est séché sous vide.

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énoate (9)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 73% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

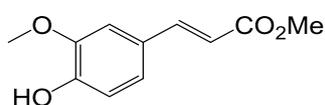
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.44 (d, 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 5.53 (s, 1H, OH), 5.81 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.64-6.67 (m, 2Har, CH), 6.85 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH), 7.04-7.12 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 38.0 (CH_2), 51.3 (CH_3), 55.8 (CH_3), 111.2 (CH), 114.5 (CH), 121.4 (CH), 121.5 (CH), 129.3 (C), 144.3 (C), 146.6 (C), 147.9 (CH), 166.9 (C).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$) = 245.0789. Mesurée: 245.0791.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$: Théorique C 64.85, H 6.35. Expérimentale C 64.52, H 6.39.

Synthèse de (*E*)-méthyl 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylate (A)



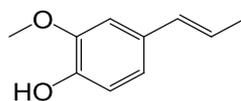
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70:30 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 60% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ^1H .

Les résultats du RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁴

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.93 (s, 3H, CH_3), 5.83 (s, 1H, OH), 6.29 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.92 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH), 7.02-7.08 (m, 2Har, CH), 7.62 (d, 15.6 Hz, 1H, CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 51.5 (CH_3), 55.8 (CH_3), 109.3 (CH), 114.7 (CH), 115.0 (CH), 122.9 (CH), 126.8 (C), 144.9 (CH), 146.7 (C), 147.9 (C), 167.7 (C).

Synthèse de (*E*)-isoeugénol



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 300 mg d'eugénol (1.83 mmol) ont été ajoutés avec 53 mg du catalyseur $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ($36.6 \cdot 10^{-3}$

¹⁵⁴ F. Saliu, E. L. Tolppa, L. Zoia, M. Orlandi, *Tet. Lett.*, **2011**, 52, 3860

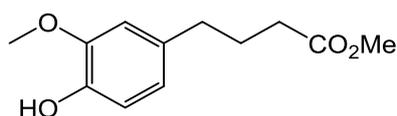
mmol, 2 mol%) et 2 mL du méthanol. La réaction a été placée sous agitation à 60 °C pendant 17 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (95:5 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 71% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec les données de Sigma Aldrich

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.85 (d, 6.0 Hz, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃), 5.52 (s, 1H, OH), 6.03- 6.11 (m, 1H, CH), 6.32 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.83-6.85 (m, 3Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 18.2 (CH₃), 55.7 (CH₃), 107.8 (CH), 114.3 (CH), 119.2 (CH), 123.2 (CH), 130.5 (C), 130.6 (CH), 144.6 (C), 146.5 (C).

Synthèse de méthyl 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)butanoate (C)



Un brut réactionnel de la métathèse croisée de 100 mg d'eugénol (0.61 mmol), 9.4 mg du catalyseur Grubbs 2^{ème} génération (12.10⁻³ mmol, 2 mol%), 105 µl d'acrylate de méthyle (12 mmol, 2 equiv.), 2 ml du DMC à 80 °C pendant 3 h, est transféré dans un autoclave et ensuite est chargé avec 30 bar de H₂. L'ensemble est porté sous agitation à 80 °C et pendant 17 h. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Le produit a été isolé avec un rendement de 64%

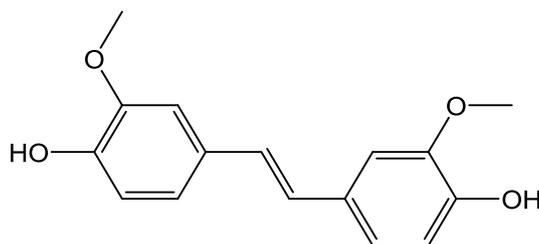
Les résultats du RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁵

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.86-1.97 (m, 2H, CH₂), 2.32 (t, 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.58 (t, 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.66 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃), 5.46 (s, 1H, OH), 6.65-6.67 (m, 2Har, CH), 6.82 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 26.7 (CH₂), 33.2 (CH₂), 34.7 (CH₂), 51.4 (CH₃), 55.7 (CH₃), 110.9 (CH), 114.1 (CH), 120.9 (CH), 133.2 (C), 143.7 (C), 146.3 (C), 173.9 (C).

¹⁵⁵ T. Chenal, I. Cipres, J. Jenck, P. Kalck, Y. Peres, R. H. Grubbs, *J. Mol. Catal. Chem.*, **1993**, 78, 351

Synthèse de (*E*)-4,4'-(éthène-1,2-diyl)bis(2-méthoxyphénol) (10)



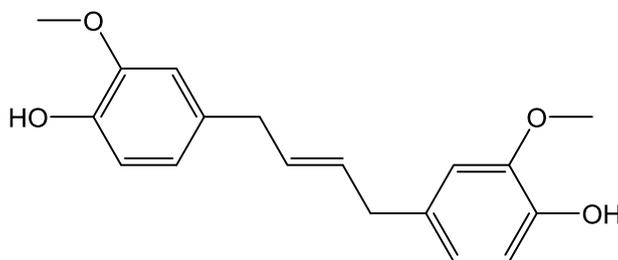
Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg d'eugénol (0.61 mmol) ont été ajoutés avec 7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération (12.10⁻³ mmol, 2 mol%) et 2 mL de DMC. La réaction a été placée sous agitation à 80 °C et pendant 3 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (50:50 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 60% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁶

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-*d*₆, ppm): 3.89 (s, 6H, CH₃), 6.80 (d, 8.4 Hz, 2H, CH), 6.98 (d, 7.2 Hz, 4 Har, CH), 7.19 (s, 2Har, CH), 7.61 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, Acétone-*d*₆, ppm): 57.2 (CH₃), 110.8 (CH), 116.9 (CH), 121.6 (CH), 127.9 (CH), 131.9 (C), 148.1 (C), 149.5 (C).

Synthèse de (*E*)-4,4'-(but-2-ène-1,4-diyl)bis(2-méthoxyphénol) (11)



¹⁵⁶ Z. Hajdu', E. Varga, J. Hohmann, A. Kálmán, G. Argay, G. Günther, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1298

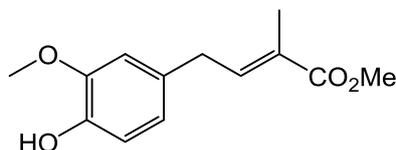
Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg d'eugénol (0.61 mmol) ont été ajoutés avec 7.6 mg du catalyseur Hoveyda 2^{ème} génération ($12 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 3.3 mg de *para*-benzoquinone ($30 \cdot 10^{-3}$ mmol, 5 mol%) et 2 mL de DMC. La réaction a été placée sous agitation à 80°C et pendant 3 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (50:50 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 44% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁷

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 3.30 (d, 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.83-3.88 (m, 6H, CH₃), 5.57 (s, 1H, CH), 5.64-5.71 (m, 1H, CH), 6.69-6.76 (m, 3Har, CH), 6.83-6.89 (m, 3Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 38.5 (CH₂), 55.7 (CH₃), 111.0 (CH), 114.1 (CH), 120.9 (CH), 130.5 (CH), 132.6 (C), 143.7 (C), 146.3 (C).

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-méthylbut-2-énoate (**12**)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 60% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 2D.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.95 (s, 3H, CH₃), 3.45 (d, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃), 5.49 (s, 1H, OH), 6.65-6.68 (m, 2Har, CH), 6.84 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH), 6.87-6.91 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 12.4 (CH₃), 34.4 (CH₂), 51.7 (CH₃), 55.8 (CH₃), 110.9 (CH), 114.4 (CH), 121.0 (CH), 127.7 (C), 130.6 (C), 140.8 (CH), 144.1 (C), 146.5 (C), 168.5 (C).

¹⁵⁷ H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 58

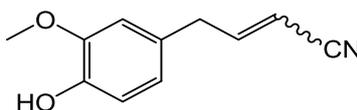
La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (400 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH_3 à 1.95 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.89 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 3.73 ppm (CO_2CH_3) et le proton éthylénique *H* à 6.89 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH_3 à 1.95 ppm et les protons CH_2 à 3.45 ppm.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculée pour $(C_{13}H_{16}O_4Na) = 259.0946$. Mesurée: 259.0945.

$C_{13}H_{16}O_4$: Théorique **C** 66.09, **H** 6.83. Expérimentale **C** 66.31, **H** 6.83.

Synthèse de 4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énitrile (*Z/E*: 2/1) (13)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70:30 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 82% sous forme de mélange des isomères *Z* et *E* avec un rapport 2/1 déterminé par RMN 1H .

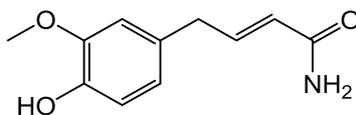
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): 3.46, 3.67 (2d, 6.0 Hz, 7.6 Hz, 2H, CH_2 , cis+trans), 3.88 (s, 3H, CH_3), 5.27, 5.38 (2d, 16.0 Hz, 10.8 Hz, 1H, CH, cis+trans), 5.54 (d, 6.8 Hz, 1H, OH), 6.55-6.65 (m, 1H, CH), 6.68-6.71 (m, 2Har, CH), 6.85-6.87 (m, 1Har, CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 37.5, 38.9 (CH_2 , cis+trans), 55.8 (CH_3), 99.3, 100.3(CH, cis+trans), 110.9, 111.1 (CH, cis+trans), 114.5, 114.6 (CH, cis+trans), 115.9, 117.2 (C, cis+trans), 121.0, 121.5 (CH, cis+trans), 127.6, 128.5 (C, cis+trans), 144.5, 144.6 (C, cis+trans), 146.6 (C), 153.2, 154.4 (CH, cis+trans).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculée pour $(C_{11}H_{11}NO_2Na) = 212.0687$. Mesurée: 212.0689.

$C_{11}H_{11}NO_2$: Théorique **C** 69.83, **H** 5.86, **N** 7.40. Expérimentale **C** 69.03, **H** 5.76, **N** 7.04.

Synthèse de (E)-4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énamide (14)



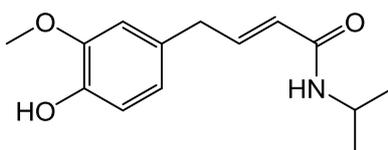
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique en éluant avec 100% d'acétate d'éthyle. Il a été isolé avec un rendement de 62%, contenant une teneur <5% d'acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, Acétone-*d*₆, ppm): 3.39 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 5.90 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 6.63 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH), 6.75 (d, 8 Hz, 1Har, CH), 6.80 (bs, 1Har, CH), 6.82-6.90 (m, 2H, CHar, NH), 7.48 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, Acétone-*d*₆, ppm): 39.2 (CH₂), 57.2 (CH₃), 114.1 (CH), 116.7 (CH), 123.0 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (C), 131.8 (C), 144.8 (CH), 146.9 (C), 149.3 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₁H₁₃NO₃Na) = 230.0793. Mesurée: 230.0794.

Synthèse de (E)-4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-N-isopropylbut-2-énamide (15)



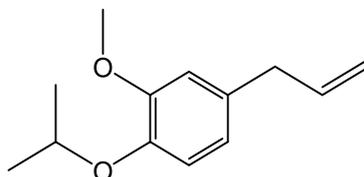
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (40:60 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 70%, contenant une teneur <5% d'isopropyl-acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 1.12-1.19 (m, 6H, CH₃), 3.40 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.97-4.09 (m, 1H, CH), 5.83 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 6.60 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH), 6.72-6.73 (m, 2Har, CH), 6.79 (d, 8.0 Hz, 1H, NH), 6.83-6.92 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 22.4 (CH₃), 38.5 (CH₂), 42.1 (CH₃), 56.1 (CH), 113.2 (CH), 116.1 (CH), 122.1 (CH), 125.1 (CH), 130.9 (C), 144.4 (CH), 146.0 (C), 148.8 (C), 167.4 (C).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculée pour $(C_{14}H_{19}NO_3Na) = 272.1262$. Mesurée: 272.1262.

Synthèse de l'iso-propoxy d'eugénil (4-allyl-1-isopropoxy-2-méthoxy-benzène) (16)



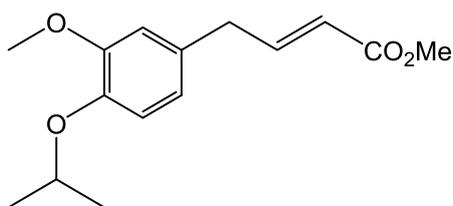
Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 1g d'eugénil (6.1 mmol) ont été ajoutés avec 0.8 ml du 2-bromopropane (8.54 mmol, 1.4 équiv.), 2.52 g K_2CO_3 (18.3 mmol, 3 équiv.) et 20 ml du DMF. La réaction a été placée sous agitation à 80 °C et pendant 72 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le produit est extrait avec EtOAc, ensuite il est lavé avec de l'eau distillé et après il est séché sur $MgSO_4$. A la fin, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (98:2 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 77%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) : 1.35 (d, 6.0 Hz, 6H, CH_3 , CH_3), 3.33 (d, 6.4 Hz, CH_2), 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.44-4.50 (m, 1H, CH), 5.04-5.10 (m, 2H, CH_2), 5.91-6.01 (m, 1H, CH), 6.68-6.71 (m, 2Har, CH), 6.83 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 22.1 (CH_3), 39.8 (CH_2), 55.8 (CH_3), 71.5 (CH), 112.5 (CH), 115.5 (CH_2), 116.2 (CH), 120.4 (CH), 133.1 (C), 137.6 (CH), 145.5 (C), 150.4 (C).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculée pour $(C_{13}H_{18}O_2Na) = 229.1204$. Mesurée: 229.1205. $C_{13}H_{18}O_2$: Théorique C 75.69, H 8.80. Expérimentale C 75.43, H 8.48.

Synthèse de (E)-méthyl 4-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)but-2-énoate (17)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (90:10 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 84% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 1H .

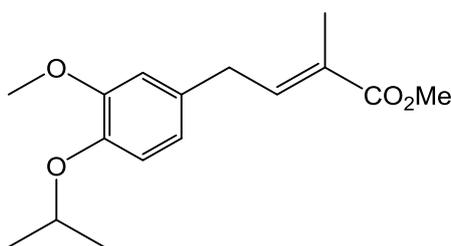
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) : 1.35 (d, 6.0 Hz, 6H, CH₃, CH₃), 3.45 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.48- 4.50 (m, 1H, CH), 5.82 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.66 (bs, 2Har, CH), 6.83 (d, 8.4 Hz, 1Har, CH), 7.05-7.12 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 22.0 (CH₃), 38.0 (CH₂), 51.3 (CH₃), 55.8 (CH₃), 71.5 (CH), 112.7 (CH), 116.3 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 130.5 (C), 146.0 (C), 147.7 (CH), 150.5 (C), 166.8 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₅H₂₀O₄Na) = 287.1259. Mesurée: 287.1258.

C₁₅H₂₀O₄: Théorique C 68.16, H 7.63. Expérimentale C 67.96, H 7.55.

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-2-méthylbut-2-énoate (**18**)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (90:10 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 78% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 2D.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.35 (d, 6 Hz, 6H, CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 3.46 (d, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.43-4.49 (m, 1H, CH), 6.67-6.68 (m, 2Har, CH), 6.82 (d, 8.4 Hz, 1Har, CH), 6.89-6.92 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 12.5 (CH₃), 22.0 (CH₃), 34.4 (CH₂), 51.7 (CH₃), 55.9 (CH₃), 71.5 (CH), 112.4 (CH), 116.3 (CH), 120.3 (CH), 127.8 (C), 131.9 (C), 140.6 (CH), 145.8 (C), 150.5 (C), 168.5 (C).

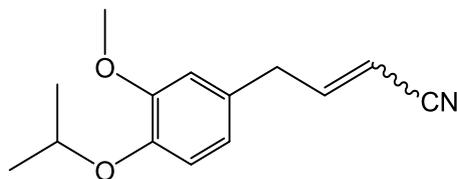
La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (400 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH₃ à 1.95 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.91 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 3.73 ppm (CO₂CH₃) et le proton éthylénique *H* à 6.91 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 1.95 ppm et les protons CH₂ à 3.46 ppm.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₆H₂₂O₄Na) = 301.1415. Mesurée: 301.1415.

C₁₆H₂₂O₄: Théorique C 69.04, H 7.97. Expérimentale C 69.04, H 7.91.

Synthèse de 4-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)but-2-énénitrile (*Z/E*: 2/1) (19)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 80% sous forme de mélange des isomères *Z* et *E* avec un rapport 2/1 déterminé par RMN ¹H.

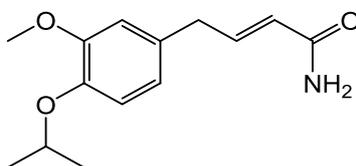
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.35 (d, 3.6 Hz, 6H, CH₃), 3.47, 3.68 (2d, 6.0 Hz, 7.6 Hz, 2H, CH₂, cis+trans), 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.44-4.55 (m, 1H, CH), 5.28, 5.38 (2d, 16.4 Hz, 10.0 Hz, 1H, CH, cis+trans), 6.57-6.65 (m, 1H, CH), 6.70 (bs, 2Har, CH), 6.83-6.90 (m, 1Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 21.9 (CH₃), 37.4, 38.8 (CH₂, cis+trans), 55.8 (CH₃), 71.4 (CH), 99.4, 100.4 (CH, cis+trans), 112.3, 112.5 (CH, cis+trans), 116.1, 116.2 (CH, cis+trans), 120.4, 120.8 (CH, cis+trans), 128.7 (C), 129.6 (C), 146.2, 146.3 (C, cis+trans), 150.5 (C), 153.0, 154.2 (CH, cis+trans).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₄H₁₇NO₂Na) = 254.1157. Mesurée: 254.1155.

C₁₄H₁₇NO₂: Théorique C 72.70, H 7.41, N 6.06. Expérimentale C 72.39, H 7.34, N 6.01.

Synthèse de (*E*)-4-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)but-2-énamide (20)



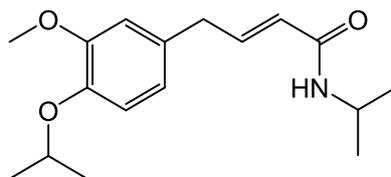
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 57%, contenant une teneur <5% d'acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 1.22 (d, 6.0 Hz, 6H, CH₃), 3.38 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 4.42-4.48 (m, 1H, CH), 5.82 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.65-6.74 (m, 2Har, CH), 6.79 (s, 1Har, CH), 6.87 (d, 7.6 Hz, 2H, CH, NH), 7.36 (bs, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 21.8 (CH₃), 36.8 (CH₂), 55.3 (CH₃), 70.3 (CH), 112.9 (CH), 116.0 (CH), 120.4 (CH), 124.8 (CH), 131.4 (C), 141.9 (CH), 145.0 (C), 149.9 (C), 166.4 (C).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour (C₁₄H₁₉NO₃Na) = 272.1262. Mesurée: 272.1259.

Synthèse de (*E*)-4-(4-isopropoxy-3-méthoxyphényl)-N-isopropylbut-2-énamide (21)



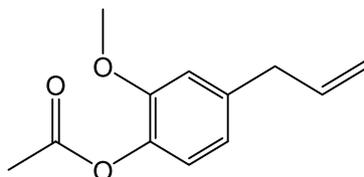
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (50:50 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 52%, contenant une teneur <5% d'isopropyl-acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ^1H .

RMN ^1H (400 MHz, Méthanol- d_4 , ppm): 1.13 (d, 6.4 Hz, 6H, CH₃), 1.27 (d, 6.0 Hz, 6H, CH₃), 3.43 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 3.97-4.04 (m, 1H, CH), 4.43-4.49 (m, 1H, CH), 5.86 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 6.69 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH), 6.79 (bs, 1Har, CH), 6.86-6.95 (m, 2H, CHar, CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, Méthanol- d_4 , ppm): 22.2 (CH₃), 22.4 (CH₃), 38.4 (CH₂), 42.0 (CH₃), 56.1 (CH), 72.8 (CH), 114.0 (CH), 118.0 (CH), 121.8 (CH), 125.3 (CH), 133.1 (C), 143.8 (CH), 146.6 (C), 151.7 (C), 167.2 (C).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour (C₁₇H₂₅NO₃Na) = 314.1732. Mesurée: 314.1733.

Synthèse de l'acétate d'eugénol (4-allyl-2-méthoxy-phényl acétate) (22)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 1g d'eugénol (6.1 mmol) ont été ajoutés avec 10 ml d'anhydride acétique. La réaction a été placée sous reflux à 140 °C et pendant 17 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de

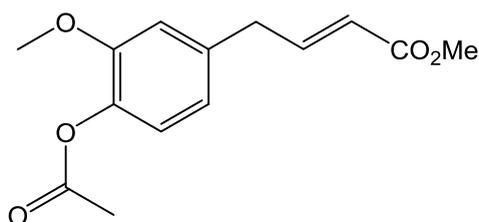
la réaction, le produit est extrait avec EtOAc, ensuite il est lavé avec de l'eau distillé et après il est séché sur MgSO₄. A la fin, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (95:5 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 80%.

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁸

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.38 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 5.08-5.13 (m, 2H, CH₂), 5.91-6.01 (m, 1H, CH), 6.75-6.79 (m, 2Har, CH), 6.94 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 20.6 (CH₃), 40.0 (CH₂), 55.7 (CH₃), 112.7 (CH), 116.1 (CH₂), 120.6 (CH), 122.4 (CH), 136.9 (CH), 137.9 (C), 138.9 (C), 150.8 (C), 169.1 (C).

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)but-2-énoate (**23**)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (90:10 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 81% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.50 (d, 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 5.85 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.74-6.75 (m, 2Har, CH), 6.96 (d, 8.4 Hz, 1Har, CH), 7.04-7.12 (m, 1H, CH).

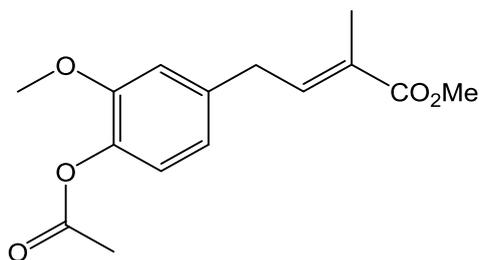
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 20.5 (CH₃), 38.2 (CH₂), 51.4 (CH₃), 55.7 (CH₃), 112.7 (CH), 120.8 (CH), 122.0 (CH), 122.8 (CH), 136.5 (C), 138.4 (C), 146.9 (CH), 151.0 (C), 166.7 (C), 169.0 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₄H₁₆O₅Na) = 287.0895. Mesurée: 287.0892.

C₁₄H₁₆O₅: Théorique **C** 63.63, **H** 6.10. Expérimentale **C** 63.72, **H** 5.80.

¹⁵⁸A. L. Dos Santos, G. O. Chierice, K. Alexander, A. Riga, *J. Chem. Cryst.*, **2009**, 39, 655

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)-2-méthylbut-2-énoate (**24**)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 72% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN 2D.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.50 (d, 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 6.74-6.76 (m, 2Har, CH), 6.88-6.92 (m, 1H, CH), 6.95 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 12.4 (CH₃), 20.4 (CH₃), 34.5 (CH₂), 51.6 (CH₃), 55.6 (CH₃), 112.4 (CH), 120.4 (CH), 122.6 (CH), 128.2 (C), 137.7 (C), 138.1 (C), 139.8 (CH), 150.9 (C), 168.2 (C), 169.0 (C).

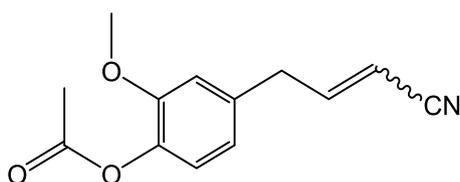
La configuration *E* a été déterminée par RMN 2D NOESY (400 MHz) :

- Aucune corrélation n'a été observée entre les protons du CH₃ à 1.95 ppm et le proton éthylénique *H* à 6.90 ppm.
- Un couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 3.74 ppm (CO₂CH₃) et le proton éthylénique *H* à 6.90 ppm.
- Un deuxième couplage a été détecté entre les protons du CH₃ à 1.95 ppm et les protons CH₂ à 3.50 ppm.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₅H₁₈O₅Na) = 301.1051. Mesurée: 301.1049.

C₁₅H₁₈O₅: Théorique C 64.74, H 6.52 Expérimentale C 64.55, H 6.55.

Synthèse de 4-(3-cyanoallyl)-2-méthoxyphényl acétate (*Z/E*: 3/1) (**25**)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (70:30 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 79% sous forme de mélange des isomères *Z* et *E* avec un rapport 3/1 déterminé par RMN ¹H.

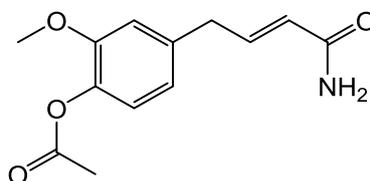
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.52, 3.73 (2d, 6.4 Hz, 7.6 Hz, 2H, CH₂,cis+trans), 3.82 (s, 3H, CH₃), 5.33, 5.42 (2d, 16.0 Hz, 10.4 Hz, 1H, CH, cis+trans), 6.57-6.73 (m, 1H, CH), 6.77-6.79 (m, 2Har, CH), 6.96-7.00 (m, 1Har, CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 20.5 (CH₃), 37.6, 39.0 (CH₂, cis+trans), 55.7 (CH₃), 100.0, 100.9 (CH, cis+trans), 112.5, 112.6 (CH, cis+trans), 115.7, 117.0 (C, cis+trans), 120.4, 120.8 (CH, cis+trans), 122.9 (CH), 135.6 (C), 138.5 (C), 151.1 (C), 152.3, 153.4 (CH, cis+trans), 168.9 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₃H₁₃NO₃Na) = 254.0793. Mesurée: 254.0793.

C₁₃H₁₃NO₃: Théorique C 67.52, H 5.67, N 6.06 Expérimentale C 67.19, H 5.70, N 5.55.

Synthèse de (*E*)-4-(4-amino-4-oxobut-2-ényl)-2-méthoxyphényl acétate (**26**)



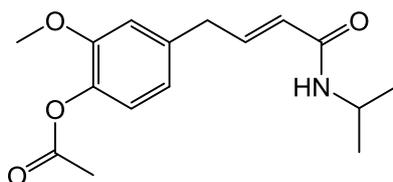
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (10:90 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 65%, contenant une teneur <10% d'acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 2.24 (s, 3H, CH₃), 3.51 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃), 5.93 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 6.77 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH), 6.91-6.96 (m, 3H, 2Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 20.5 (CH₃), 38.8 (CH₂), 56.3 (CH₃), 114.2 (CH), 121.9 (CH), 123.7 (CH), 125.3 (CH), 138.8 (C), 139.8 (C), 145.0 (CH), 152.6 (C), 170.8 (C), 170.9 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₃H₁₅NO₄Na) = 272.0898. Mesurée: 272.0901.

Synthèse de (*E*)-4-(4-(isopropylamino)-4-oxobut-2-ényl)-2-méthoxyphényl acétate (27)



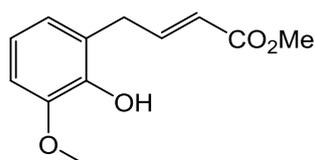
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (40:60 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 53%, contenant une teneur <5% d'isopropyl-acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 1.09 (d, 6.8 Hz, 6H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.47 (d, 8.8 Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.92-4.06 (m, 1H, CH), 5.82 (d, 15.2 Hz, 1H, CH), 6.73 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH), 6.87 (s, 2Har, CH), 6.91 (d, 8.0 Hz, 1H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, Méthanol-*d*₄, ppm): 20.0 (CH₃), 22.2 (CH₃), 38.4 (CH₂), 42.0 (CH₃), 55.9 (CH), 113.7 (CH), 121.5 (CH), 123.3 (CH), 125.5 (CH), 138.5 (C), 139.4 (C), 143.2 (CH), 152.2 (C), 167.0 (C), 170.5 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₆H₂₁NO₄Na) = 314.1368. Mesurée: 314.1368.

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énoate (29)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 60% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

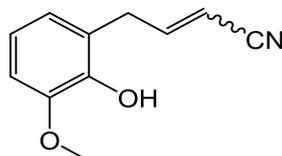
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 3.54 (d, 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 5.70 (s, 1H, OH), 5.81 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.70 (d, 6.8 Hz, 1Har, CH), 6.76-6.79 (m, 2Har, CH), 7.09-7.16 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 32.3 (CH₂), 51.3 (CH₃), 55.9 (CH₃), 109.1 (CH), 119.5 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 123.4 (C), 143.5 (C), 146.4 (C), 147.1 (CH), 167.0 (C).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₂H₁₄O₄Na) = 245.0789. Mesurée: 245.0787.

C₁₂H₁₄O₄: Théorique C 64.85, H 6.35 Expérimentale C 64.84, H 6.37.

Synthèse de 4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énitrile (*Z/E*: 2/1) (30)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 65% sous forme de mélange des isomères *Z* et *E* avec un rapport 2/1 déterminé par RMN ¹H.

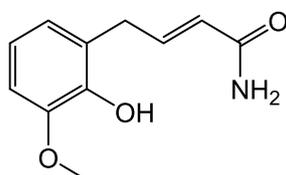
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 3.54, 3.76 (2d, 6.0 Hz, 7.2 Hz, 2H, CH₂, cis+trans), 3.89 (s, 3H, CH₃), 5.29, 5.36 (2d, 16.0 Hz, 10.8 Hz, 1H, CH, cis+trans), 5.78, 5.80 (2s, 1H, OH, cis+trans), 6.64-6.70 (m, 1H, CH), 6.78-6.80 (m, 3Har, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 32.3, 33.4 (CH₂, cis+trans), 55.9 (CH₃), 99.3, 100.1 (CH, cis+trans), 109.4, 109.5 (CH, cis+trans), 116.0, 117.5 (C, cis+trans), 119.7 (CH), 122.0, 122.2 (CH, cis+trans), 122.6 (C), 143.5 (C), 146.4 (C), 152.4, 153.4 (CH, cis+trans).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calculée pour (C₁₁H₁₁NO₂Na) = 212.0687. Mesurée: 212.0688.

C₁₁H₁₁NO₂: Théorique C 69.83, H 5.86, N 7.4 Expérimentale C 69.29, H 5.76, N 7.03.

Synthèse de (*E*)-4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)but-2-énamide (31)



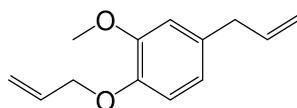
Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel d'alumine basique avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (20:80 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 56%, contenant une teneur <10% d'acrylamide et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ¹H.

RMN ^1H (400 MHz, Méthanol- d_4 , ppm): 3.49 (d, 6.4 Hz, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 5.88 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.24-6.26 (m, 1H, OH), 6.66 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH), 6.73 (t, 8.0 Hz, 1Har, CH), 6.80 (d, 7.6 Hz, 1Har, CH), 6.91-6.98 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, Méthanol- d_4 , ppm): 33.1 (CH_2), 56.2 (CH_3), 110.7 (CH), 120.1 (CH), 123.0 (CH), 124.2 (CH), 125.6 (C), 144.9 (CH), 145.2 (C), 148.6 (C), 171.0 (C).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$) = 230.0793. Mesurée: 230.0796.

Synthèse du diène bis-allylbenzène de l'eugénol (4-allyl-1-allyloxy-2-méthoxy-benzène) (32)



Un tube Schlenk préalablement séché, placé sous atmosphère inerte d'argon et chargé avec 10 ml du THF et 107 mg du NaH (60% dispersion dans une huile minérale, 2.68 mmol, 2.2 équiv.), placé dans un bain à 0 °C, après 200 mg d'eugénol (1.22 mmol, 1 équiv.) ont été ajoutés goutte à goutte. La suspension a été portée sous agitation pendant 1 h à 0-5 °C et ensuite 472 μl du bromure d'allyle (5.49 mmol, 4.5 équiv.) ont été ajoutés goutte à goutte.

Le mélange obtenu a été mis sous agitation pendant 1 h à 0-5 °C et après pendant 72 h à la température ambiante. La réaction a été arrêtée par l'ajout de 2 mL du méthanol, le THF et l'excès du bromure d'allyle ont été éliminés par évaporation. A la fin de la réaction, le produit est extrait avec EtOAc, ensuite il est lavé avec de l'eau distillé et après il est séché sur MgSO_4 . A la fin, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (98:2 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 59%.

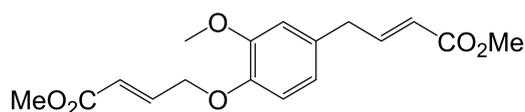
Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁵⁹

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.33 (d, 6.4 Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.59 (d, 5.2 Hz, 2H, CH_2), 5.05-5.10 (m, 2H, CH_2), 5.25-5.29 (m, 1H, CH), 5.37-5.41 (m, 1H, CH), 5.92-5.99 (m, 1H, CH), 6.01- 6.13 (m, 1H, CH), 6.69-6.72 (m, 2Har, CH), 6.82 (d, 8.0 Hz, 1Har, CH).

¹⁵⁹N. Thota, M. V. Reddy, A. Kummar, I. A. Khan, P. L. Sangwan, N. P. Kalia, J. L. Koul, S. Koul, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3607

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 39.7 (CH_2), 55.7 (CH_3), 69.9 (CH_2), 112.2 (CH), 113.5 (CH), 115.5 (CH_2), 117.6 (CH_2), 120.2 (CH), 133.0 (C), 133.5 (CH), 137.5 (CH), 146.2 (C), 149.3 (C).

Synthèse de (*E*)-méthyl 4-(2-méthoxy-4-((*E*)-4-méthoxy-4-oxobut-2-ényl)phénoxy)but-2-énoate (33)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (80:20 v/v). Il a été isolé avec un rendement de 72% et présentant une stéréochimie 100% *E* déterminée par RMN ^1H .

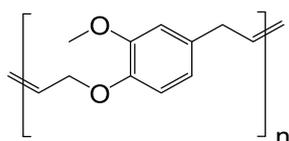
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.46 (d, 6.0 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.74-4.75 (m, 2H, CH_2), 5.81 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.18 (d, 15.6 Hz, 1H, CH), 6.66-6.68 (m, 2Har, CH), 6.77 (d, 8.4 Hz, 1Har, CH), 7.05-7.11 (m, 2H, CH , CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 38.0 (CH_2), 51.4 (CH_3), 51.5 (CH_3), 55.8 (CH_3), 67.7 (CH_2), 112.5 (CH), 114.0 (CH), 120.7 (CH), 121.7 (CH), 121.7 (CH), 131.3 (C), 142.8 (CH), 146.2 (C), 147.5 (CH), 149.6 (C), 166.3 (C), 166.8 (C).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$) = 343.1157. Mesurée: 343.1160.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$: Théorique **C** 63.74, **H** 6.29 Expérimentale **C** 64.01, **H** 6.26

Synthèse du poly diène bis-allyl-benzène de l'eugénol (34)



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et il a été obtenu après décantation dans le méthanol à froid afin d'obtenir 187 g du polymère présentant les caractéristiques suivantes :

M_n : 2959 (g/mol)

M_w : 8145

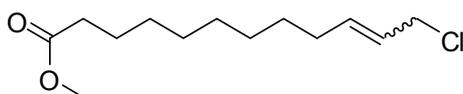
PDI: 2.7526 déterminé par chromatographie sur gel perméable GPC (calibré par rapport au polystyrène dans le chloroforme).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.32 (bd, 13.2 Hz, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 4.57 (bd, 2H, CH_2), 5.65-6.08 (m, 2H, CH), 6.65-6.70 (m, 2Har, CH), 6.78 (d, 6.4 Hz, 1Har, CH).

Partie expérimentale (chapitre IV)

Procédure générale pour la métathèse croisée avec le chlorure d'allyle

Synthèse de méthyl 12-chlorododéc-10-énoate E/Z :8.5/1 (35)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de 10-undécénoate de méthyle (~0.51 mmol) ont été ajoutés à 6.6 mg du catalyseur Umicore M51 (~ $10 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 244 μL de chlorure d'allyle (3 mmol, 6 équivalents) et 2 mL de dichlorométhane. La réaction est agitée dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange pentane/ Et_2O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide et isolé avec un rendement de 80% sous forme de mélange des isomères E et Z avec un rapport 8.5/1 déterminé par RMN ^1H .

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶⁰

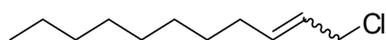
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.20-1.32 (br s, 8 H, CH_2), 1.32-1.42 (br s, 2 H, CH_2), 1.60 (m, 2 H, CH_2), 2.04 (m, 2 H, CH_2), 2.29 (t, 7.6 Hz, 2 H, CH_2), 3.66 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.02 (d, 7.2 Hz, $\text{CH}_2\text{Cl-}E$), 4.08 (d, 6.0 Hz, $\text{CH}_2\text{Cl-}Z$), 5.55-5.65 (m, 1 H, =CH), 5.70-5.90 (m, 1 H, =CH).

¹⁶⁰ T. Jacobs, A. Rybak, M.A.R. Meier, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2009**, 353, 32

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 24.8 (*E*), 26.9 (*Z*), 28.6 (*E*), 28.9 (*E*), 29.0 (*E*), 29.05 (*E*), 29.1 (*E*), 31.9 (*E*), 34.0 (*E*), 39.4 (*Z*), 45.4 (*E*), 51.3, 125.1 (*Z*), 125.8 (*E*), 135.3 (*Z*), 136.1 (*E*), 174.1.

LRMS: $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ m/z: 210.

Synthèse de 1-chloroundéc-2-ène *E/Z* :8.0/1 (36)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de 1-décène (0.72 mmol) ont été ajoutés avec 9.5 mg du catalyseur Umicore M51 (14.10^{-3} mmol, 2 mol%), 351 μL de chlorure d'allyle (4.32 mmol, 6 équivalents) et 2 mL de dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50 °C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/ Et_2O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 55% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8.0/1 déterminé par RMN ^1H .

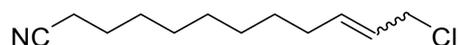
Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶¹

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 0.88 (t, 6.0 Hz, 3 H, CH_3), 1.20-1.32 (br s, 10 H, CH_2), 1.32-1.42 (br s, 2 H, CH_2), 2.05 (m, CH_2 -*E*), 2.11 (m, CH_2 -*Z*), 4.03 (d, 7.2 Hz, CH_2Cl -*E*), 4.09 (d, 5.2 Hz, CH_2Cl -*Z*), 5.55-5.65 (m, 1H, CH), 5.71-5.85 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 14.1, 22.6 (*E*), 27.1 (*Z*), 28.8 (*E*), 29.1 (*E*), 29.2 (*E*), 29.4 (*E*), 31.8 (*E*), 32.0 (*E*), 39.5 (*Z*), 45.5 (*E*), 125.1 (*Z*), 125.8 (*E*), 135.6 (*Z*), 136.3 (*E*).

LRMS: $[\text{M}]^+$ m/z: 188.

Synthèse de 12-chlorododéc-10-énitrile *E/Z* :8.5/1 (37)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg du nitrileundécylénique (0.61 mmol) ont été ajoutés avec 8 mg du catalyseur Umicore M51 (12.10^{-3} mmol, 2 mol%), 298 μL de chlorure d'allyle (3.66 mmol, 6 équivalents) et 2 mL de

¹⁶¹ Y. Kobayashi, S. Yoshida, Y. Nakayama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1873

dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50°C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 43% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8.5/1 déterminé par RMN ¹H.

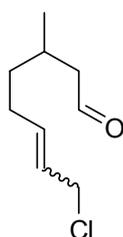
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.28-1.33 (m, 6 H, CH₂), 1.35-1.50 (m, 4 H, CH₂), 1.60-1.70 (p, J= 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.05 (dt, 7.0 Hz, 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 2.33 (t, 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 4.03 (d, 7.2 Hz, CH₂Cl-*E*), 4.09 (d, 6.4 Hz, CH₂Cl-*Z*), 5.55-5.66 (m, 1 H, CH), 5.72-5.82 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 17.0 (*E*), 25.3 (*E*), 26.9 (*Z*), 28.5 (*E*), 28.6 (*E*), 28.6 (*E*), 28.8 (*E*), 29.0 (*E*), 31.9 (*E*), 39.4 (*Z*), 45.4 (*E*), 119.7, 125.1 (*Z*), 125.9 (*E*), 135.3 (*Z*), 136.0 (*E*).

LRMS: [M-Cl]⁺m/z: 178.

C₁₂H₂₀ClN: Théorique: **C** 67.43, **H** 9.43, **N** 6.55. Expérimentale: **C** 67.44, **H** 9.41, **N** 6.57.

Synthèse de 8-chloro-3-méthyl-oct-6-éнал *E/Z* :8.5/1 (38)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de citronellal (0.65 mmol) ont été ajoutés avec 8.5 mg du catalyseur Umicore M51 (13.10⁻³ mmol, 2 mol%), 316 µL de chlorure d'allyle (3.9 mmol, 6 équivalents) et 2 mL de dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50 °C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 65% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8.5/1 déterminé par RMN ¹H.

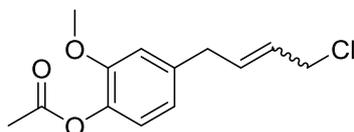
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 0.96 (d, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.27-1.40 (m, 1 H, CH₂), 1.40-1.50 (m, 1 H, CH₂), 2.02-2.20 (m, 3 H, CH, CH₂), 2.21- 2.30 (m, 1 H, CH₂), 2.35-2.44 (m, 1 H, CH₂), 4.01 (d, 6.8 Hz, CH₂Cl-*E*), 4.08 (d, 7.2 Hz, CH₂Cl-*Z*), 5.56-5.67 (m, 1 H, CH), 5.70-5.80 (m, 1 H, CH), 9.75 (s, 1 H, CHO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 19.7, 24.5 (*Z*), 27.5 (*E*), 29.4 (*E*), 35.8 (*E*), 36.2 (*Z*), 39.2 (*Z*), 45.2 (*E*), 50.9 (*E*), 125.5 (*Z*), 126.3 (*E*), 134.8 (*Z*), 135.3 (*E*), 202.5.

LRMS: [M-Cl]⁺m/z: 141.

C₉H₁₅ClO: Théorique :C 61.89, H 8.66. Expérimentale: C 61.94, H 8.71.

Synthèse de 4-(4-chlorobut-2-ényl)-2-méthoxyphényl acétate *E/Z* : 8.5/1 (39)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg d'acétate d'eugényle (0.49 mmol) ont été ajoutés avec 6.4 mg du catalyseur Umicore M51 (10.10⁻³mmol, 2 mol%), 236 μL de chlorure d'allyle (2.94 mmol, 6 équivalents) et 2 mL de dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50 °C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 79% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8.5/1 déterminé par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.38 (d, 6.4 Hz, CH₂-*E*), 3.46 (d, 4.8 Hz, CH₂-*Z*), 3.81 (s, 3 H, CH₃), 4.06 (d, 6.8 Hz, CH₂Cl-*E*), 4.19 (d, 5.6 Hz, CH₂Cl- *Z*), 5.65-5.75 (m, 1 H, CH-*E*), 5.78-5.83 (m, CH-*Z*), 5.86-5.96 (m, CH-*E*), 6.72-6.81 (m, 2 H, CH_{ar}), 6.95 (d, 8.0 Hz, 1 H, CH_{ar}).

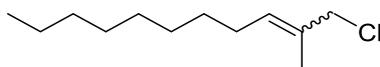
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 20.6 (*E*), 33.1 (*Z*), 38.2 (*E*), 39.0 (*Z*), 44.8 (*E*), 55.8 (*E*), 112.7 (*E*), 120.4 (*Z*), 120.6 (CH_{ar}-*E*), 122.6 (CH_{ar}-*E*), 126.1 (CH-*Z*), 127.5 (CH-*E*), 133.0 (CH-*Z*), 133.9 (*E*), 138.1 (*E*), 138.2 (*E*), 150.9, 169.1.

LRMS: [M]⁺ m/z: 254.

C₁₃H₁₅ClO₃: Théorique :C 61.30, H 5.94. Expérimentale: C61.34, H 5.91.

Procédure générale pour la métathèse croisée avec le 3-chloro-2-méthylpropène

Synthèse de 1-chloro-2-méthylododéc-2-ène *E/Z*: 3/1 (40)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de 1-décène (0.72 mmol) ont été ajoutés avec 9.5 mg du catalyseur Umicore M51 ($14 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 422 μ L de 3-chloro-2-méthylpropène (4.32 mmol, 6 équivalents) et 2 mL du dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50°C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 79% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 3/1 déterminé par RMN ¹H.

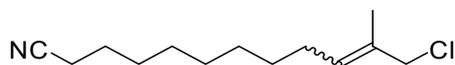
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 0.88 (t, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.25-1.38 (br s, 12 H, CH₂), 1.73 (s, CH₃-*E*), 1.81 (s, CH₃-*Z*), 1.98-2.09 (m, 2 H, CH₂), 4.02 (s, CH₂Cl-*E*), 4.06 (s, CH₂Cl-*Z*), 5.38 (t, 7.0 Hz, CH-*Z*), 5.53 (t, 7.2 Hz, CH-*E*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 14.0 (*E*), 14.0 (*E*), 21.4 (*Z*), 22.6 (*E*), 27.8 (*Z*), 28.0 (*E*), 29.1 (*E*), 29.2 (*E*), 29.2 (*E*), 29.4 (*E*), 31.8 (*E*), 43.7 (*Z*), 52.6 (*E*), 131.0 (*Z*), 131.3 (*E*), 131.4 (*E*), 131.6 (*Z*).

LRMS: [M]⁺ m/z: 202.

C₁₂H₂₃Cl: Théorique: C 71.08, H 11.43. Expérimentale: C 71.12, H 11.37.

Synthèse de 12-chloro-11-méthylododéc-10-énitrile *E/Z*: 3/1 (41)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg du nitrileundécylénique (0.61 mmol) ont été ajoutés avec 8 mg du catalyseur Umicore M51 ($12 \cdot 10^{-3}$ mmol, 2 mol%), 358 μ L de 3-chloro-2-méthylpropène (3.66 mmol, 6 équivalents) et 2 mL du dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50 °C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est

récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 67% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 3/1 déterminé par RMN ¹H.

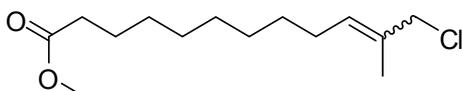
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25-1.40 (m, 8 H, CH₂), 1.41-1.49 (m, 2 H, CH₂), 1.61-1.69 (m, 2 H, CH₂), 1.73 (s, CH₃-*E*), 1.82 (s, CH₃-*Z*), 2.00-2.10 (m, 2 H, CH₂), 2.33 (t, 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 4.02 (s, CH₂Cl-*E*), 4.06 (s, CH₂Cl-*Z*), 5.38 (t, 7.6 Hz, CH-*Z*), 5.52 (t, 7.2 Hz, CH-*E*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 14.0 (*E*), 17.0 (*E*), 21.5 (*Z*), 25.3 (*E*), 27.7 (*Z*), 27.9 (*E*), 28.5 (*E*), 28.6 (*E*), 29.0 (*E*), 29.0(*E*), 29.0(*E*), 29.4 (*Z*), 43.7 (*Z*), 52.5 (*E*), 119.7, 131.0 (*E*), 131.2 (*Z*), 131.4 (*Z*), 131.6 (*E*).

LRMS: [M-Cl]⁺m/z: 191.

C₁₃H₂₂ClN: Théorique: **C** 68.55, **H** 9.74, **N** 6.15. Expérimentale: **C** 68.60, **H** 9.76, **N** 6.17.

Synthèse de 12-chloro-11-méthylododéc-10-énoate *E/Z* :3/1 (42)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg de 10-undécénoate de méthyle (~0.51 mmol) ont été ajoutés avec 6.6 mg du catalyseur Umicore M51 (~10.10⁻³mmol, 2 mol%), 294 µL de 3-chloro-2-méthylpropène (3 mmol, 6 équivalents) et 2 mL du dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50°C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 72% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 3/1 déterminé par RMN ¹H.

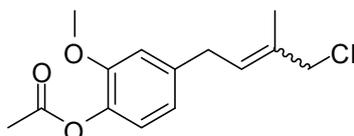
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25-1.40 (m, 10 H, CH₂), 1.57-1.65 (m, 2 H, CH₂), 1.72 (s, CH₃-*E*), 1.82 (s, CH₃-*Z*), 1.97-2.07 (m, 2 H, CH₂), 2.29 (t, 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 3.66 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.01 (s, CH₂Cl-*E*), 4.06 (s, CH₂Cl-*Z*), 5.37 (t, 7.4 Hz, CH-*Z*), 5.52 (t, 7.2 Hz, CH-*E*).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 14.0 (*E*), 21.4 (*Z*), 24.8 (*E*), 27.9 (*E*), 29.0 (*E*), 29.0 (*E*), 29.1 (*E*), 29.1 (*E*), 29.2 (*E*), 34.0 (*E*), 43.6 (*Z*), 51.3 (*E*), 52.5 (*E*), 131.07 (*Z*), 131.11 (*E*), 131.43 (*Z*), 131.47 (*E*), 174.2.

LRMS: $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ m/z: 224.

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClO}_2$: Théorique: C 64.47, H 9.66. Expérimentale: C 64.84, H 9.68

Synthèse de 4-(4-chloro-3-méthylbut-2-ényl)-2-méthoxyphényl acétate *E/Z* :3/1 (43)



Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 100 mg du d'acétate d'eugényle (0.49 mmol) ont été ajoutés avec 6.4 mg du catalyseur Umicore M51 (10.10 $^{-3}$ mmol, 2 mol%), 287 μL de 3-chloro-2-méthylpropène (2.94 mmol, 6 équivalents) et 2 mL du dichlorométhane. La réaction est portée sous agitation à 50°C pendant 5 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/ Et_2O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Le produit est isolé avec un rendement de 70% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 3/1 déterminé par RMN ^1H .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.85 (s, CH_3 -*E*), 1.89 (s, CH_3 -*Z*), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 3.38 (d, 7.6 Hz, CH_2 - *E*), 3.20-3.42 (m, CH_2 - *Z*), 3.81 (s, 3 H, CH_3), 4.06 (s, CH_2Cl -*E*), 4.16 (s, CH_2Cl -*Z*), 5.55 (t, 7.0 Hz, CH -*Z*), 5.73 (t, 7.2 Hz, CH -*E*), 6.71-6.78 (m, 2 H, CH_{ar}), 6.94 (d, 8.0 Hz, 1 H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 14.2 (*E*), 20.6 (*E*), 21.6 (*Z*), 34.0 (*E*), 43.4 (*Z*), 52.0 (*E*), 55.7 (*E*), 112.4 (*E*), 112.6 (*Z*), 120.4 (*E*), 122.6 (*E*), 128.8 (*E*), 129.1 (*Z*), 132.4 (*Z*), 133.1 (*E*), 138.0, 139.0, 150.9, 169.2.

LRMS: $[\text{M}]^+$ m/z: 268.

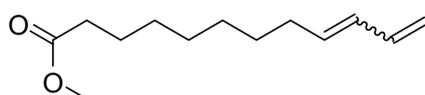
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$: Théorique: C 62.57, H 6.38. Expérimentale: C 62.86, H 6.30.

Procédure générale pour la réaction d'élimination d'HCl à partir des dérivés chloro-allyliques

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 0.5 mmol du dérivé chloro-allylique sont ajoutés à 5 mol% du catalyseur $\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ et 1.2

équivalent de césium carbonate dans 3 ml d'acétonitrile. La réaction est portée sous agitation dans les conditions désirées et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Synthèse de méthyl dodéca-9,11-diénoate *E/Z*:8/1 (44)



Le produit est isolé avec un rendement de 75% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8/1 déterminé par RMN ¹H.

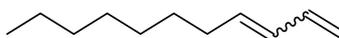
Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶²

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25-1.39 (m, 8 H, CH₂), 1.57-1.63 (m, 2 H, CH₂), 2.06 (dt, J= 7.0 Hz, J= 7 Hz, CH₂-*E*), 2.17 (dt, J= 7.0 Hz, J= 7.0 Hz, CH₂-*Z*), 2.29 (t, 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 3.66 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.94 (d, 10.0 Hz, CH-*E*), 5.08 (d, 16.8 Hz, CH-*E*), 5.17 (d, 16.0 Hz, CH-*Z*), 5.40-5.48 (m, CH-*Z*), 5.70 (dt, J= 15.2 Hz, J= 7.2 Hz, CH-*E*), 6.04 (dd, J= 15.2 Hz, J= 7.8 Hz, CH-*E*), 6.30 (ddd, J= 17.2 Hz, J= 10.0, J= 10.0 Hz, CH-*E*), 6.650- 6.69 (m, CH-*Z*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 24.9 (*E*), 27.7 (*Z*), 28.9 (*E*), 29.0 (*E*), 29.0 (*E*), 32.5 (*E*), 34.1 (*E*), 51.4 (*E*), 114.6 (*E*), 116.7 (*Z*), 129.2 (*Z*), 130.9 (*E*), 132.3 (*Z*), 132.9 (*Z*), 135.4 (*E*), 137.3 (*E*), 174.3.

LRMS: [M]⁺ m/z: 210.

Synthèse de undéca-1,3-diéne *E/Z*:8/1 (45)



Le produit est isolé avec un rendement de 62% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8/1 déterminé par RMN ¹H.

Les résultats de RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶³

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 0.88 (t, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.21-1.33 (m, 8 H, CH₂), 1.37-1.45 (m, 2 H, CH₂), 2.07 (dt, J= 7.1 Hz, J= 7.1 Hz, CH₂-*E*), 2.18 (dt, J= 7.0 Hz, J= 7.0 Hz,

¹⁶² H. Ishibashi, H. Komatsu, K. Maruyama, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (47), 5791

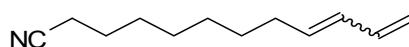
¹⁶³ K.L. Yeh, B. Liu, Y.T. Lai, C.W. Li, R.S. Liu, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4692

CH₂-Z), 4.95 (d, 10.4 Hz, CH-E), 5.09 (d, 16.4 Hz, CH-E), 5.17 (d, 16.4 Hz, CH-Z), 5.42-5.49 (m, CH-Z), 5.71 (dt, J= 15.2 Hz, J= 7.0 Hz, CH-E), 6.18 (dd, J= 15.2 Hz, J= 10.4 Hz, CH-E), 6.26-6.35 (ddd, J= 17.2 Hz, J= 10.4 Hz, J= 10.4 Hz, CH-E), 6.59-6.69 (m, CH-Z).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 14.1 (E), 22.6 (E), 27.7 (Z), 29.1 (E), 29.2 (E), 29.6 (Z), 31.8 (E), 32.5 (E), 114.5 (E), 116.6 (Z), 129.1 (Z), 130.8 (E), 132.3 (Z), 133.1 (Z), 135.6 (E), 137.3 (E).

LRMS: [M]⁺m/z: 152.

Synthèse de dodéca-9,11-diénonitrile E/Z :8/1 (46)



Le produit est isolé avec un rendement de 72% sous forme de mélange des isomères E et Z avec un rapport 8/1 déterminé par RMN ¹H.

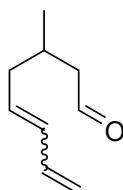
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25-1.50 (m, 8 H, CH₂), 1.60-1.70 (m, 2 H, CH₂), 2.04-2.12 (m, CH₂-E), 2.18-2.25 (m, CH₂-Z), 2.32 (t, 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 4.95 (d, 10.0 Hz, CHH-Z), 5.08 (d, 16.4 Hz, CHH-E), 5.18 (d, 15.6 Hz, CHH-Z), 5.40-5.48 (m, CH-Z), 5.69 (dt, J= 15.2 Hz, J= 7.4 Hz, CH-E), 6.04 (dd, J= 15.2 Hz, J= 10.4 Hz, CH-E), 6.32 (dt, J= 17.2 Hz, J= 10.4 Hz, 1H, CH-E), 6.60-6.67 (m, 1 H, CH-Z).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 17.1 (E), 25.3 (E), 27.5 (Z), 28.5 (E), 28.8 (E), 28.9 (E), 29.3 (Z), 32.4 (E), 114.7 (E), 116.8 (Z), 119.8, 129.3 (Z), 131.0 (E), 132.2 (Z), 132.6 (Z), 135.2 (E), 137.2 (E).

LRMS: [M]⁺m/z: 177.

C₁₂H₁₉N: Théorique: C 81.30, H 10.80, N 7.90. Expérimentale: C 81.05, H 10.70, N 7.81.

Synthèse de 3-méthyl-octa-5,7-diéнал E/Z :8/1 (47)



Le produit est isolé avec un rendement de 65% sous forme de mélange des isomères *E* et *Z* avec un rapport 8/1 déterminé par RMN ¹H.

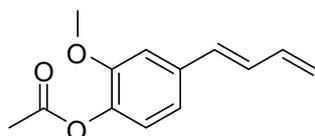
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 0.98 (d, 6.4 Hz, 3 H, CH₃), 2.08-2.10 (br s, 2 H, CH₂), 2.13-2.30 (m, 2 H, CH₂), 2.40-2.47 (m, 1 H, CH), 4.99 (d, 10.0 Hz, CH-*E*), 5.12 (d, 16.8 Hz, CH-*E*), 5.21 (d, 15.6 Hz, CH-*Z*), 5.39-5.46 (m, CH-*Z*), 5.58-5.70 (m, 1 H, CH-*E*), 6.00-6.10 (m, 1 H, CH-*E*), 6.20-6.38 (m, 1 H, CH-*E*), 6.54-6.65 (m, 1 H, CH-*Z*), 9.76 (s, 1 H, CHO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 19.9, 28.3 (*E*), 29.7 (*Z*), 34.6 (*Z*), 39.8 (*E*), 50.3 (*E*), 115.6 (*E*), 117.7 (*Z*), 129.7 (*Z*), 131.1 (*Z*), 131.9 (*Z*), 132.1 (*E*), 133.2 (*E*), 136.8 (*E*), 202.6.

LRMS: [M]⁺ m/z: 138.

C₉H₁₄O: Théorique: C 78.21, H 10.21. Expérimentale: C 78.52, H 10.09.

Synthèse de (*E*)-4-(buta-1,3-diényl)-2-méthoxyphényl acétate (**48**)



Le produit est isolé avec un rendement de 62% sous forme d'un seul isomère *E* déterminé par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.86 (s, 3 H, CH₃), 5.18 (d, 10.4 Hz, 1 H, CH), 5.34 (d, 17.2 Hz, 1 H, CH), 6.44-6.60 (m, 2 H, CH₂), 6.72 (dd, J= 15.6 Hz, J= 10.4 Hz, 1 H, CH), 6.90-7.10 (m, 3 H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 20.6, 55.8, 109.9, 117.8, 119.1, 122.8, 129.8, 132.1, 136.2, 136.9, 139.2, 151.1 (C), 169.0.

LRMS: [M]⁺ m/z: 218.

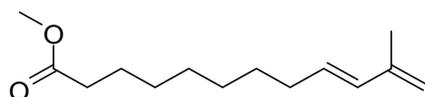
C₁₃H₁₄O₃: Théorique: C 71.54, H 6.47. Expérimentale: C 71.70, H 6.43.

Procédure générale pour la réaction d'élimination du HCl à partir des dérivés chloro-allyliques ramifiés

Dans un tube Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 0.5 mmol du dérivé de 3-chloro-2-méthylpropène sont ajoutés à 5 mol% du catalyseur RuCp^{*}(MeCN)₃PF₆ et 1.2 équivalent de césium carbonate dans 3 ml d'acétonitrile. La

réaction est portée sous agitation à 50 °C pendant 17 h et elle est contrôlée par CCM et CPG. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/Et₂O comme éluant. Le produit obtenu est séché sous vide.

Synthèse de (*E*)-méthyl 11-méthyl dodeca-9,11-diénoate (**49**)



Le produit est isolé avec un rendement de 72% sous forme d'un seul isomère *E* déterminé par RMN ¹H.

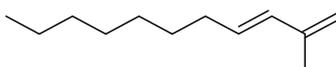
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25-1.45 (br s, 8 H, CH₂), 1.55-1.67 (m, 2 H, CH₂), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.09 (q, 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 2.30 (t, 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 3.66 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.85 (s, 2 H, CH₂), 5.60-5.70 (m, 1 H, CH), 6.12 (d, 15.6 Hz, 1 H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 18.7, 24.9, 29.0, 29.1, 29.3, 32.7, 34.1, 51.4, 114.1, 130.9, 132.7, 142.2, 174.3.

LRMS: [M]⁺·m/z: 224.

C₁₄H₂₄O₂: Théorique: C 74.95, H 10.78. Expérimentale: C 74.85, H 10.86.

Synthèse de (*E*)-2-méthylundéca-1,3-diéne (**50**)



Le produit est isolé avec un rendement de 65% sous forme d'un seul isomère *E* déterminé par RMN ¹H.

Les résultats du RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶⁴

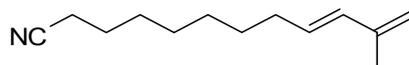
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 0.89 (t, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.22-1.35 (br s, 8 H, CH₂), 1.36-1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.84 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (q, 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 4.86 (s, 2 H, CH₂), 5.60-5.80 (m, 1 H, CH), 6.14 (d, 15.2 Hz, 1 H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 14.1, 18.7, 22.6, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 32.7, 114.0, 131.1, 132.7, 142.2.

LRMS: [M]⁺·m/z: 166.

¹⁶⁴Y. Yu, O.G. Kulinkovich, *Synlett*, **2004**, 344

Synthèse de (*E*)-11-méthyl dodéca-9,11-diénone nitrile (**51**)



Le produit est isolé avec un rendement de 68% sous forme d'un seul isomère *E* déterminé par RMN ¹H.

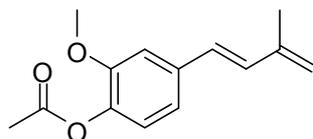
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.28-1.33 (m, 4 H, CH₂), 1.37-1.50 (m, 4 H, CH₂), 1.60-1.70 (m, 2 H, CH₂), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (dt, J= 6.8 Hz, J= 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.33 (t, 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 4.85 (s, 2 H, CH₂), 5.60-5.67 (m, 1 H, CH), 6.13 (d, 15.6 Hz, 1 H, CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 17.1, 18.6, 25.3, 28.5 (CH₂), 28.6, 28.8, 29.2, 32.6, 114.2, 119.8, 130.7, 132.9, 142.1.

LRMS: [M]⁺ m/z: 191.

C₁₃H₂₁N: Théorique: C 81.61, H 11.06, N 7.32. Expérimentale: C 81.49, H 11.12, N 7.26.

Synthèse de (*E*)-2-méthoxy-4-(3-méthylbuta-1,3-diényl)phényl acétate (**52**)



Le produit est isolé avec un rendement de 69% sous forme d'un seul isomère *E* déterminé par RMN ¹H.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.97 (s, 3 H, CH₃), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.86 (s, 3 H, CH₃), 5.09 (s, 1 H, CHH), 5.12 (s, 1 H, CHH) 6.49 (d, 16.0 Hz, 1 H, CH), 6.81 (d, 16.0 Hz, 1 H, CH), 6.99-7.02 (m, 3 H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 18.5, 20.6, 55.8, 110.0, 117.5, 119.1, 122.8, 128.0, 131.9, 136.4, 139.1, 141.8, 151.0, 169.0.

LRMS: [M]⁺ m/z: 232.

C₁₄H₁₆O₃: Théorique: C 72.39, H 6.94. Expérimentale: C 72.70, H 6.80.

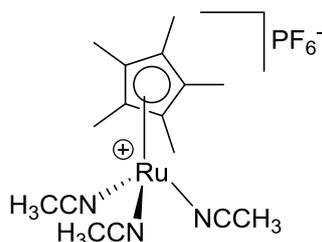
Procédure générale pour la synthèse de RuCp^{*}(MeCN)₃PF₆

Un ballon contenant un mélange de 4 g de RuCl₃.3H₂O (15.3 mmol), 6 mL Cp^{*}H (~ 38.2 mmol, 2.5 équivalents) et 100 mL de méthanol est agité à température ambiante sous reflux d'argon. Après 3 h, la solution change de couleur noir au rouge très foncé indiquant la

formation du dimère $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{Cl})_2]_2$. Un précipité apparaît au fond du ballon après refroidissement dans le congélateur pendant une nuit. Le dimère est filtré, lavé avec de l'éthanol et de l'éther diéthylique ensuite séché sous vide et placé sous atmosphère inerte d'argon.

Dans un tube de Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, 2 g de $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{Cl})_2]_2$ (~ 6.51 mmol) ont été ajoutés à 0.85 g de zinc en poudre (~13.02 mmol, 2 équivalents) dans 30 mL d'acétonitrile. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante. Après 17 h, 1.67 g de KPF_6 (~ 9.11 mmol, 1.4 équivalents) a été ajouté à la solution et l'agitation maintenue pendant 6 h à température ambiante.

Le mélange réactionnel est alors chauffé jusqu'à un léger reflux puis une filtration à chaud est effectuée à l'aide d'une canule filtrante. Le filtrat de couleur orange est placé dans un congélateur pendant une nuit. Les cristaux obtenus de coloration orange sont lavés avec du méthanol et de l'éther diéthylique ensuite séchés sous vide et placés sous atmosphère inerte d'argon.



Le produit a été préparé selon la procédure décrite ci-dessus et les résultats du RMN obtenus sont en accord avec ce qui a été reporté.¹⁶⁵

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂, ppm): 1.67 (s, 15 H, C₅(CH₃)₅), 2.48 (s, 9 H, NCCH₃).

¹⁶⁵ B. Steinmetz, W. A. Schenk, *Organometallics*, **1999**, *18*, 943

Résumé

L'utilisation de matières premières renouvelables issues de la biomasse a récemment trouvé un regain d'intérêt pour des raisons économiques et écologiques. Les triglycérides issus d'oléagineux, les terpènes extraits de plantes, et les dérivés phénoliques contenus dans la lignine représentent des grandes familles de molécules naturelles qui offrent un potentiel important pour l'accès à des produits à haute valeur ajoutée.

Dans ce contexte, des transformations par catalyse homogène offrent des perspectives intéressantes dans le cadre d'une chimie verte et durable. La métathèse des oléfines en présence de catalyseurs commerciaux du ruthénium a permis d'accéder à de nouveaux terpènes fonctionnalisés par métathèse croisée avec des oléfines fonctionnelles pauvres en électron. L'application de la même réaction de métathèse à des dérivés de l'eugénol en contrôlant en même temps la position de la double liaison terminale dans ces substrats a permis l'accès à de nouveaux dérivés allyliques du phénol par métathèse croisée avec des acrylates, l'acrylonitrile et les acrylamides.

Enfin une cascade réactionnelle mettant en jeu la métathèse croisée de dérivés d'esters gras, de terpènes et de l'eugénol insaturés avec des chlorures allyliques suivie d'une réaction d'élimination a conduit à une méthode générale de formation de diènes conjugués terminaux. Ces réactions séquentielles en un seul pot permettent de diminuer les quantités de déchets générés pendant les traitements intermédiaires.

Ces transformations catalytiques de ressources renouvelables ont été réalisées dans des solvants «verts» tels que des carbonates de dialcyle ou en absence de solvant, leur permettant ainsi de répondre à plusieurs critères de la chimie verte.

Mots-clés

Terpènes

Eugénol

Esters gras

Diènes conjugués

Métathèse croisée

Élimination

Chimie verte

Catalyse au ruthénium

Abstract

The utilization of renewable feedstocks arising from biomass has recently found a renewed interest for economic and ecological reasons. Triglycerides arising from oil seeds, terpenes extracted from plants, and phenolic derivatives found in lignin represent important families of natural molecules with important potential for the access to high added value products.

In this context, homogeneous catalytic transformations offer interesting perspectives towards green and sustainable chemistry. Olefin metathesis in the presence of commercially available ruthenium catalysts has given access to new functionalized terpenes using cross metathesis with electron deficient alkenes. The same type of reaction applied to eugenol derivatives controlling at the same time the position of their terminal double bond has provided access to new allylic derivatives of phenol by using acrylates, acrylonitrile and acrylamides as cross metathesis partners.

Finally a cascade reaction involving cross metathesis of fatty ester, terpene and eugenol derivatives with allylic chlorides followed by an elimination reaction has led to a general method for the synthesis of terminal conjugated dienes. These sequential reactions in one pot allow decreasing the amount of wastes, which are usually generated during intermediate treatments.

The reported catalytic transformations of renewable resources have been carried out in green solvents such as dialkyl carbonates or without solvent under neat conditions, and thus fulfill several criteria of green chemistry.

Keywords

Terpenes

Eugenol

Fatty Esters

Conjugated dienes

Cross metathesis

Elimination

Green chemistry

Ruthenium catalysis