



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :

Chimie Organométallique et de Coordination

Présentée et soutenue par :

M. ABDELOUAHD OUKHRIB

le samedi 4 avril 2015

Titre :

VALORISATION DES TERPENES PAR FORMATION DES NOUVELLES
LIAISONS C-C ET C-X PAR VOIE CATALYTIQUE ET HEMISYNTHESE

Ecole doctorale :

Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :

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

Directeur(s) de Thèse :

MME MARTINE URRUTIGOITY

M. AHMED BENHARREF

Rapporteurs :

M. CHRISTOPHE DARCEL, UNIVERSITE RENNES 1

M. EL MOSTAPHA RAKIB, UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE

Membre(s) du jury :

M. ABDELHAKIM ALAGUI, FACULTE DES SCIENCES SEMLALIA MARRAKECH, Président

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

M. HASSAN BIHI LAZREK, FACULTE DES SCIENCES SEMLALIA MARRAKECH, Membre

Mme HAFIDA ILOUGHMANE-GASPARD, UNIVERSITE TOULOUSE 3, Membre

Mme MARTINE URRUTIGOITY, INP TOULOUSE, Membre

Mme MARYSE GOUYGOU, UNIVERSITE TOULOUSE 3, Membre

Remerciements

Un travail ne se réalise jamais seul et je voudrais faire ici l'apologie de tous ceux qui ont pu m'aider, de près ou de loin, de manière consciente ou inconsciente, à la réalisation de cette thèse.

Ce manuscrit présente les travaux de recherche effectués au Laboratoire de Chimie de Coordination, Equipe «*Catalyse et Chimie fine*» de l'École Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques de Toulouse, et le Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité de Marrakech, sous la codirection de madame le Professeur Martine URRUTIGOITY et Monsieur le Professeur Ahmed BENHARREF.

Tout d'abord, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à monsieur le Professeur. Philippe SERP pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe «*Catalyse et Chimie fine*».

Un immense merci à Martine URRUTIGOITY, Maryse GOUYGOU et Ahmed BENHARREF qui m'ont encadré pendant ces trois années. Je vous adresse toute ma gratitude et vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, tous vos conseils, et votre sympathie. Cela a été un grand plaisir et extrêmement agréable de travailler à vos côtés,

Je vous remercie messieurs les Professeurs Christophe DARCEL, El-Mostapha RAKIB et Hassan Bihi LAZREK pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse en qualité de rapporteurs. Je n'oublie pas les autres membres du jury, le Docteur Hafida GASPARD et le Professeur Abdelhakim ALAGUI. Merci à tous pour vos remarques et suggestions qui nous ont permis d'avoir une discussion intéressante et constructive.

J'adresse maintenant mes remerciements au Dr. Carmen ORTEGA et Dr. José LOPEZ CORTES pour m'avoir accueilli et encadré pendant mes deux séjours dans votre laboratoire à l'Université National Autonome du Mexique. Merci aussi à tous les membres de l'Institut de Chimie Inorgánica 4 pour votre gentillesse, et particulièrement le Pr. Cecilio Alvarez. Je remercie également le projet ECOS-Nord et le programme SMI-INPT pour le financement de ces deux séjours au Mexique.

Mes remerciements vont aussi au Docteur Jean-Claude DARAN pour les déterminations des structures des Rayon X. Je remercie aussi madame Sandrine VINCENDEAU pour les analyses en GC chirale. Je souhaite remercier aussi tous les services analytiques de l'ENSIACET, du LCC et de l'UPS qui m'ont aidé à avancer ce travail.

Je tiens à remercier plus particulièrement les responsables du LIA (Laboratoire International Associé) le Pr. J-J. BONNET et le Pr. ZIADI pour leur soutien financier par les mois de bourse obtenus pendant cette thèse.

Aussi, un grand merci à tous les membres actuels et passés de l'équipe «*Catalyse et Chimie fine*» : Philippe K., Christelle, Carole, Marc, Jérôme D, Odile, Rosa, Lucie, Idaline, Laurent, Jasmine, Liping, Trang, Anas, Jérôme V, Nora, Sakhayna, Florence, Romain, Hahn...Merci pour m'avoir accompagné de près ou de loin dans cette aventure, et merci pour vos encouragements dans les moments difficiles. Enfin, une pensée particulière à Jamal, Hassan, Adrien, Alfredo, Nabila, Toño, Kevin, Stéphane, Mohamed, Abdelhak, Ricardo, Alex, Abdelatif..... !

Enfin je remercie ma très chère femme Sanae, qui m'a accordé le support moral depuis que je l'ai connue, et je remercie également ma mère Zahra, mon père Boujmaa, mon oncle Brahim ma sœur et mes frères, qui m'ont supporté tout au long de mes études. Vous m'avez toujours encouragé dans les moments plus difficiles et vous avez toujours cru en moi.

Abréviations

dppe	1,3-bis(diphénylphosphino)éthane
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dcpb	1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane
dppf	1,1'-(diphénylphosphino)ferrocène
TPP	triphénylphosphole
DBP	dibenzphosphole
TMP	tétraméthylphosphole
DMP	diméthylphosphole
PPP	pentaphénylphosphole
DMA	diméthylaniline
PCy ₃	tricyclohexylphosphine
PMes ₃	trimésitylphosphine
^t Bu	ter-butyl
nBu	n-butyl
<i>p</i> - ⁱ Bu	para-isobutyl
Me	méthyl
Et	éthyl
Ar	aryl
acac	acétylacétone
APTS	acide para-Toluène sulfonique
CMD	métallation-déprotonation concertée
S _E Ar	substitution électrophile aromatique
T.C	taux de conversion
Rdt	rendement
S/C	rapport substrat sur catalyseur
P/Pd	rapport phosphore sur palladium
P/Rh	rapport phosphore sur rhodium
t	temps de travail
mL	millitre
GC	chromatographie en phase gazeuse
IR	infra rouge
RMN	résonance magnétique nucléaire
J	constante de couplage
SM	spectrométrie de masse
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
P _{CO}	pression de CO
DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
THF	tétrahydrofurane
DMSO	diméthylsulfoxyde
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidone
DMA	diméthylacétamide
e.d	excès diastéréoisomérique
TOF	turn over frequency
TON	turn over number
PM	poids moléculaire
MW	micro-onde

Résumé:

Transformer des produits naturels, les fonctionnaliser par héli-synthèse ou par voie catalytique est un outil intéressant pour élargir le spectre des structures accessibles et de développer ainsi de nouvelles molécules à potentialité biologique. Nous nous sommes intéressés à la valorisation de sesquiterpènes isolés de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas qui représentent une famille de molécules naturelles abondantes et de faible coût.

La première partie de ce travail porte sur des réactions d'hémisynthèse des himachalènes et des α -atlantones par des voies classiques d'époxydation, de dihalogénocyclopropanation, de Grignard et de Wittig, dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle ou de découvrir de nouvelles activités.

Les dérivés oléfiniques synthétisés ont été ensuite impliqués dans la réaction d'hydroformylation catalysée par des complexes au rhodium. Cette seconde partie décrit dans un premier temps la synthèse des ligands phospholes et biphospholes chiraux impliqués dans cette réaction. La performance des ligands a été évaluée dans la réaction d'hydroformylation de substrats modèles tels que le styrène, l'octène et l' α -méthylstyrène et celle des ligands biphospholes chiraux dans la version asymétrique de la réaction avec le styrène. Ensuite, la réaction a été étudiée sur les composés oléfiniques dérivés des α -atlantones. Les systèmes catalytiques $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{phospholes}$ se montrent actifs et donnent de bonnes chimio- et régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire. Nous avons également réalisé des réactions tandem d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation pour obtenir des aldéhydes à long chaînes aliphatiques ainsi que les réactions hydroformylation/acétalisation des alcools homo- et allyliques dérivés des α -atlantones afin d'accéder aux motifs lactones après oxydation des hémicétals correspondants.

La dernière partie est consacrée à la synthèse des nouveaux ligands pyrrol-phosphine (phosphole) (P-N) et leur évaluation dans la réaction d'arylation directe intramoléculaire catalysée des complexes du palladium sous micro-ondes. Cette réaction permet d'accéder à des lactones présentant un motif «dibenzo-pyranone». Les complexes associés avec les ligands pyrrol-phosphine montrent de bons résultats en termes de conversion et sélectivité. Un effet électronique remarquable des substituants des esters biaryles sur la chimiosélectivité de la réaction a été observé.

Abstract:

The functionalisation of natural products by hemisynthesis or catalytic reactions is a useful tool to access and develop new interesting molecules with biological properties. We have been interested in chemical transformation of the sesquiterpenes isolated from the essential oil of *Atlas Cedar*, which represent a family of abundant and inexpensive natural molecules

The first part of this work concerns the hemisynthesis reactions on the himachalènes and α -atlantones by classical epoxidation, dihalogénocyclopropanation, Grignard and Wittig reactions with the aim to increase the known biological activity or to investigate novel properties. Olefinic derivatives obtained were then involved in the hydroformylation reaction catalyzed by rhodium complexes. This second part describes first the synthesis of phosphole ligands and chiral biphospholes involved in this reaction. The performance of these ligands has been evaluated in the hydroformylation reaction of model substrates like styrene, octene and α -methylstyrene as well as that of the chiral biphospholes ligands in the asymmetric hydroformylation of styrene. Then the reaction has been studied with the olefin derived from α -atlantones using $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{L}$ (L= phosphine or phosphole) catalytic systems. These systems show active and give good chemio- and regioselectivity in favour of the linear aldehyde. We have also carried out the tandem reactions such as hydroformylation/Wittig/hydroformylation to obtain aldehydes with long-chain aliphatic and hydroformylation/acetalization reactions of homo- and allylic alcohols derived from α -atlantones to obtain new five- and six-membered lactones after oxidation of the corresponding hemiacetals.

The last part describes the synthesis of new ligands (P-N) pyrrol-phosphine (phosphole) and their evaluation in the direct intramolecular arylation reaction catalyzed by palladium complexes under microwaves. This reaction provides access to lactones with a «dibenzo-pyranone» backbone. The complexes containing pyrrol-phosphine ligands give interesting results in terms of conversion and selectivity from various biaryl esters.

SOMMAIRE:

INTRODUCTION GENERALE.....	8
PARTIE I: HEMISYNTHESE SUR LES SESQUITERPENES ISSUS DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ATLAS	18
I) -INTRODUCTION.....	20
II) -RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	21
II-1) -Constituants de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas	21
II-2) -Réactivité des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.....	23
II-2-1) - Réactivité des himachalènes.....	23
II-2-1-a) -Réaction d'aromatisation.....	23
II-2-1-b) -Réaction d'hydrochloration et de déshydrochloration	24
II-2-1-c) -Dihalogénocyclopropanation du β - himachalène	25
II-2-2) -Réactions d'oxydation.....	26
II-2-2-a) -Epoxydation.....	26
II-2-2-b) -Oxydation par le permanganate de potassium.....	29
II-2-2-c) -Réduction des époxy-cis-himachalènes:	30
II-2-2-d) -Réarrangement du diépoxy-cis-himachalène.....	30
II-2-2-e) -Réarrangement catalytique des époxy-cis -himachalènes I-P-14 et I-P-17	31
II-2-3) -Réactivité des α -atlantones.....	32
II-2-3-a) -Réaction d'aromatisation suivie de condensation avec thiosemicarbazone	32
II-2-3-b) -Réaction de Cyclocarbonylation catalysée par des complexes du palladium	33
III) -Résultats obtenus sur l'étude des réactions d'hémisynthèses des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.....	34
III-1) -Extraction de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas et isolement de ses constituants	34
III-2) -Transformation des himachalènes	36
III-2-1) -Dihalogéno et tetrahalogénocyclopropanation du β -himachalène.....	36
III-2-2) -Synthèse de (1S,3R,8R)-2,2-dihalogéno-3,7,7,10 tétraméthyltricyclo [6,4,0,0] dodéc- 9-ène	37
III-2-3) -Epoxydation des produits I-P-11a-b et I-P-34.....	38
III-2-4) -Oxydation allylique de I-P-11a-b.....	39
III-2-5) -Synthèse des dérivés aminés du β -himachalène	41
III-2-5-a) -Synthèse de l'amine-arylhimachalène I-P-43	41
III-2-5-b) -Synthèse d'un dérivé d'aziridine à partir du β -himachalène I-P-37a.....	41
III-3) -Modification chimique des α -atlantones	42
III-3-1) -Aromatisation-hydrogénation des α -atlantones	43
III-3-2) -Acylation du 2-méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-en-4-one I-P-29	43
III-3-3) -Réaction de méthylation.....	44
III-3-4) -Synthèse du 4-isobutyl-6-para-tolylhept-1-ène-4-ol et du 4-isobutyl-2-méthyl-6-para- tolylhept-1-en-4-ol.....	44
III-3-5) -Synthèse du 3-isobutyl-5-para-tolylhept-1-ène-3-ol	45
IV) -Conclusion:.....	45
V) -PARTIE I: EXPERIMENTALE	48
PARTIE II: HYDROFORMYLATION ET REACTIONS TANDEM IMPLIQUANT L'HYDROFORMYLATION DES SESQUITERPENES (ET DERIVES) ISOLEES DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ATLAS; IMPLICATION DES LIGANDS PHOSPHOLES	68
I) -INTRODUCTION : GENERALITES SUR LA REACTION D'HYDROFORMYLATION	70
I-1) -Catalyseurs et Mécanisme.....	71
I-1-1) -Les Catalyseurs.....	71
I-1-2) - Mécanisme.....	73
I-2) - Chimiosélectivité de la réaction	74
I-3) - Régiosélectivité de la réaction	75
I-3-1) -Influence du substrat.....	75
I-3-2) -Effets stériques et électroniques des ligands dans la réaction d'hydroformylation	76

I-4) -Enantioselectivité.....	80
II) - Application des ligands phospholes et biphospholes dans la reaction d'hydroformylation.....	84
II-1) -Généralités sur les ligands phospholes.....	84
II-1-1) -Les ligands monophospholes.....	86
II-1-2) -Les ligands hybrides phosphole-phosphine et phosphole-phosphite.....	91
II-1-3) -Les ligands diphospholes.....	93
II-1-4) -Les ligands 2,2'-biphospholes.....	98
II-2) Application des ligands dibenzophospholes dans la réaction d'hydroformylation du styrène, de l'oct-1-ène et de l' α -méthylstyrène.....	101
II-2-1) -Synthèse des ligands dibenzophospholes utilisés.....	101
II-2-1-a) -Synthèse du dibenzophosphole DPB (II-L-38a).....	101
II-2-1-b) -Synthèse des dibenzophospholes DPB-R.....	101
II-2-2) -Mesure des constantes de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$	102
II-2-3) -Hydroformylation du styrène.....	103
II-2-4) -Hydroformylation de l' α -méthylstyrène.....	105
II-2-5) -Hydroformylation de l'oct-1-ène.....	106
II-3) -Utilisation des ligands diphosphinites dérivés du 2,2'-biphosphole dans l'hydroformylation asymétrique du styrène.....	108
II-3-1) -Synthèse des ligands diphosphinites à motif 2,2'-biphosphole.....	108
II-3-2) -La réaction d'hydroformylation asymétrique du styrène.....	110
II-3-2-a) -Effet du rapport P/Rh.....	110
II-3-2-b) -Effet de la température et de la pression:.....	112
II-3-2-c) -Etude de l'effet de la nature du ligand.....	112
III) -HYDROFORMYLATION DES SESQUITERPENES ISSUS DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ALTAS.....	115
III-1) -Hydroformylation de terpenes.....	115
III-1-1) -Hydroformylation des monoterpènes.....	115
III-1-2) - Hydroformylation des sesquiterpènes.....	121
III-1-2-a) - Hydroformylation du (+)- β -cédrene, du (+)- α -cédrene et du (+)-cédrenol.....	121
III-1-2-b) - Hydroformylation du β -caryophyllène et du β -époxy-caryophyllène.....	123
III-1-3) - Hydroformylation des diterpènes.....	123
III-2) -Hydroformylation des sesquiterpenes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'atlas : Resultats et discussion ;.....	125
III-2-1) -Hydroformylation du 7-chlorohimachalène.....	125
III-2-2) -Hydroformylation du 1-(3-isobutyl-1-méthylbut-3-ényl)-4-méthylbenzène II-S-28.....	126
III-2-2-a) -Optimisation des paramètres réactionnels.....	126
III-2-3) - Caractérisation des produits.....	128
III-2-3-a) -Etude du système catalytique $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{monophosphine}$	129
III-2-3-b) -Etude du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{diphosphine}$	130
III-3) -Conclusion.....	132
IV) - REACTION DOMINO IMPLIQUANT L'HYDROFORMYLATION.....	133
IV-1) - Réaction domino hydroformylation/réaction de Wittig.....	133
IV-2) - Réaction d'hydroaminométhylation.....	135
IV-3) -Cyclohydrocarbonylation par hydroformylation/acétalisation.....	136
IV-4) - Réaction domino hydroformylation/allylboration/hydroformylation.....	137
IV-5) - Réaction domino hydroformylation/aldolisation.....	138
IV-6) - Réaction domino d'hydrogénation/hydroformylation/cyclisation.....	139
IV-7) -Réactions domino impliquant la réaction d'hydroformylation de dérivés de sesquiterpéniques issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.....	140
IV-7-1) - Réaction d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation du composé II-S-28.....	141
IV-7-2) - Réactions d'hydroformylation des alcools homo-et allyliques dérivés des sesquiterpéniques issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.....	144
IV-7-2-a) -Réaction d'hydroformylation des alcools homoallyliques II-S-44 et II-S-45:....	145
IV-7-2-b) -Réaction d'hydroformylation des alcools allyliques II-S-46a-b:.....	148

IV-8) -Conclusion.....	151
V) -PARTIE EXPERIMENTALE	154
PARTIE III: SYNTHÈSE DES LIGANDS PYRROL-PHOSPHOLES ET LEUR ÉVALUATION DANS LA RÉACTION D'ARYLATION DIRECTE INTRAMOLECULAIRE.....	178
I) -INTRODUCTION.....	180
II) -Rappels bibliographique: les différentes voies de synthèse des lactones biarylées	181
II-1) -Les voies de synthèse classiques	182
II-1-1) -Réaction de Diels Alder.....	182
II-1-2) -Réaction de Baeyer Villiger	184
II-1-3) -Réactions radicalaires	184
II-1-4) - Autres voies de synthèse	186
II-2) - Les voies catalytiques de synthèse.....	187
II-2-1) -Réaction de carbonylation/cyclisation de 2-arylphénol.....	187
II-2-2) -Le couplage de Suzuki-Miyaura/Lactonisation.....	189
II-2-3) -Réaction de couplage C-O	192
II-2-4) -Autres voies catalytiques.....	193
II-3) -Arylation intramoléculaire.....	194
II-3-1) -Conditions générales de la réaction	194
II-3-2) -Applications.....	195
II-3-3) -Mécanisme.....	198
II-3-4) -Application de la réaction d'arylation dans les synthèses totales des produits naturels	201
III) -Resultats et discussions sur la synthèse des ligands pyrrol-phospholes et leur évaluation dans la réaction d'arylation intramoléculaire	203
III-1) -Synthèse des ligands (P-N).....	204
III-1-1) -Synthèse des ligands DMAP-PR ₂	204
III-1-2) -Synthèse des ligands DMA-PPh ₂	205
III-2) -Synthèse des complexes	205
III-3) -Synthèse des substrats	206
III-3-1) -Synthèse des esters.....	206
III-3-2) -Synthèse des amides.....	207
III-4) -Réaction catalytique d'arylation intramoléculaire.....	208
III-4-1) -Etude de l'influence des conditions expérimentales et des ligands.....	208
III-4-1-a) -Optimisation des bases.....	209
III-4-1-b) -Effet du solvant.....	210
III-4-1-c) -Effet de la température et de la charge catalytique	210
III-4-1-d) -Cinétique de la réaction	211
III-4-1-e) -Choix du meilleur catalyseur	212
III-4-2) -Réaction d'arylation intramoléculaire des autres esters.....	213
III-4-3) -Arylation intramoléculaire des amides.....	216
IV) -Conclusion.....	217
V) PARTIE EXPERIMENTALE.....	220
CONCLUSION GENERALE.....	246
ANNEXES	250

INTRODUCTION GENERALE

Au cours des dernières années, la mise en œuvre de nouvelles approches de la chimie moderne basée sur les 12 principes de la «chimie verte»¹ et permettant d'accéder directement aux molécules biologiquement actives (par exemple les produits issus de l'hémisynthèse sur les terpènes) est un défi permanent, surtout si nous voulons atteindre l'efficacité synthétique non seulement en termes de la sélectivité (chimio-, régio-, diastéréo- et énantiosélectivité) mais aussi en termes d'économie d'atomes, tel qu'il est défini par Trost en 1991: «une synthèse est efficace si un maximum des atomes de chaque réactif de départ se retrouve dans le produit final»². Wender a renforcé cette idée par l'économie d'étapes de synthèse³. De plus, selon Tietze⁴, les réactions domino tiennent une place importante car elles permettent de générer une suite de réactions in situ sans purification des intermédiaires. Ceci illustre l'efficacité de la transformation nécessaire pour atteindre une réaction chimique idéale sans déchets et conduit à la philosophie de la chimie verte qui privilégie l'utilisation des matières premières renouvelables et des systèmes catalytiques plus attrayants.

Parmi les ressources renouvelables nous trouvons les produits issus de la biomasse tels que les acides gras d'huiles végétales, leurs esters méthyliques, ainsi que les terpènes. Ces derniers extraits des essences végétales possèdent des propriétés biologiques diverses telles que bactéricides ou herbicides. La valorisation de ces composés naturels par voie catalytique en présence des métaux de transitions a attiré l'attention de plusieurs unités de recherches dans le but d'accroître l'activité biologique de la molécule du départ ou de découvrir de nouvelles activités⁵.

L'utilisation des réactions catalysées demeure dans plusieurs cas un excellent outil pour réduire l'impact environnemental d'une synthèse en abaissant les barrières énergétiques et minimisées les produits secondaires, qui doivent être séparés des composés cibles, et ensuite retraités. De ce point de vue, les réactions conduisant à la formation de liaisons carbone-carbone permettent de répondre aux nouvelles exigences énumérées ci-dessus comme par exemple la réaction d'hydroformylation des oléfines qui permet d'introduire un groupement formyl CHO pour accéder à des aldéhydes, des hemiacétals ou encore des acétals⁶. De même

¹a) Anastas P. T., Zimmerman J. B., *Environ. Sci. Technol.*, **2003**, 37, 94A-101A. b) Anastas P. T., Kirchhoff M. M., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694.

²a) Trost B. M., *Science*, **1991**, 254, 1471. b) Trost B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.

³Wender P. M., Verma V. A., Paxton T. J., Pillow T. H., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 40.

⁴Tietze L. F., *Chem. Rev.*, 1996, 96, 115.

⁵a) Teisseire P. J., "Chimie des substances odorantes", **1991**, Lavoisier (Paris). b) Paruch E., Ciunik Z., Wawrazencyk C., *Eu. J. Org. Chem.*, **1998**, 2677. c) Swift K. A. D., *Topics in Catalysis*, **2004**, 27, 143.

⁶Topics in Organometallic chemistry, (Ed : M. Beller), vol 18, **2006**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

les réactions domino en hydroformylation entraînent la formation de plusieurs liaisons dans une procédure « one pot ». En effet, la réalisation de plusieurs étapes en une seule opération permet d'éviter la perte de rendement, de réduire le temps et la consommation de solvant.

Par ailleurs, les réactions de couplage croisé catalysées par un métal sont reconnues comme étant un outil puissant pour la synthèse d'un grand nombre de synthons tels que les lactones biarylés, ce motif structural se retrouve dans un très grand nombre de molécules d'intérêt (thérapeutique par exemple) ou est impliqué dans des rétro-synthèses en tant que fonction réactive.

Le travail décrit dans cette thèse concerne d'une part la fonctionnalisation des sesquiterpènes extraits de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas et d'autre part l'étude de la réaction d'arylation directe intramoléculaire afin d'accéder à de nouvelles molécules qui peuvent présenter une activité biologique potentielle ou encore des synthons qui rentrent dans la synthèse totale de produits naturels biologiquement actifs.

Le manuscrit qui résulte de ce travail de recherches est composé de trois parties. Dans la première partie, après une étude bibliographique sur les différents composés de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas et leur réactivité chimique, nous nous sommes intéressés à l'extraction et la purification des himachalènes et des α -atlantones qui en représentent les constituants principaux. Des réactions d'hémisynthèse sur ces sesquiterpènes par différentes voies classiques d'époxydation, de réarrangement, d'halogénocyclopropanation et d'amination permet de greffer d'autres fonctions réactives afin d'élargir le spectre des structures accessibles et de développer ainsi de nouvelles molécules.

La deuxième partie est consacrée à la réaction d'hydroformylation catalysée par des complexes du rhodium associés à des ligands phosphorés. Cette partie est divisée en trois sous-parties. Dans un premier temps nous présentons une bibliographie condensée sur l'hydroformylation et l'application des ligands phospholes dans cette réaction. Ensuite est décrite la synthèse des ligands dibenzophospholes et les ligands biphospholes chiraux ainsi que l'évaluation de leurs performances dans la réaction d'hydroformylation de substrats modèles tels que le styrène, l'octène et l' α -méthylstyrène. L'hydroformylation asymétrique du styrène est également abordée avec les ligands biphospholes chiraux. Dans un deuxième temps, nous avons étudié la réaction d'hydroformylation des composés oléfiniques dérivés des himachalènes et des α -atlantones en présence des systèmes catalytiques du type $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{ligands}$. Par la suite, nous avons réalisé des réactions domino d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation pour obtenir des aldéhydes à longue chaîne aliphatique ainsi que la réaction hydroformylation/acétalisation des alcools homo- et

allyliques dérivés des α -atlantones pour accéder aux lactones après l'oxydation des lactols correspondants.

La dernière partie est dédiée à la réaction d'arylation directe intramoléculaire catalysée par des complexes du palladium qui permet d'accéder à des lactones aromatiques. Nous présentons une étude bibliographique sur les différentes voies de synthèse permettant d'obtenir les motifs dibenzopyranone et leur application dans la synthèse de produits naturels. Nous avons ensuite synthétisé les ligands (P-N) pyrrol-phosphine (phosphole) et étudié leurs chimies de coordination avec le palladium. La performance des complexes du palladium ont été ensuite évaluée dans la réaction d'arylation menée sous micro-ondes de différents dérivés bi-aryles synthétisés ainsi que l'étude de l'effet électronique des substituants présents sur les aryles sur cette réaction.

***PARTIE I: HEMISYNTHESE SUR LES
SESQUITERPENES ISSUS DE L'HUILE
ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ATLAS***

D)-INTRODUCTION

Depuis des siècles, les matières naturelles ont été les seuls remèdes dont disposait l'être humain pour soigner ses maladies une thérapie basée sur le savoir empirique, ancestrale, sur l'usage traditionnel transmis oralement au cours des siècles. Les huiles essentielles ont été les plus étudiées et présentent une grande importance commerciale. Il s'agit de mélanges naturels généralement dominés par des composés mono- ou sesquiterpéniques, plus rarement diterpéniques, et parfois par des phénylpropanoïdes. Les huiles essentielles trouvent des emplois dans des secteurs assez divers, principalement en parfumerie, en cosmétique et font aussi l'objet d'une consommation importante de la part de l'industrie agroalimentaire où elles sont appréciées pour leurs propriétés organoleptiques. A ce jour, plus de 100 000 substances sont connues¹. Des recherches récentes ont montré que bon nombre d'entre elles ont un rôle défensif pour les plantes². Dans l'objectif de trouver de nouvelles applications pour les huiles essentielles du Cèdre de l'Atlas, nous nous sommes intéressés à élaborer de nouveaux produits oxygénés, azotés ou halogénés à base de sesquiterpènes issus de cette essence.

Après avoir exposé dans la première partie de ce chapitre une étude bibliographique concernant la composition et les principaux résultats de la littérature sur la réactivité des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas, nous aborderons dans la deuxième partie les modifications chimiques des himahalènes et des α -atlantones extraits de cette essence, dont l'objectif est d'introduire de nouvelles fonctions. Cette transformation nous permettra aussi de préparer des dérivés oléfiniques qui seront fonctionnalisés par voie catalytique dans le but d'obtenir des produits à haute valeur ajoutée utilisables dans l'industrie de la parfumerie, de la cosmétique ou de la pharmacologie.

¹ Malo N., 10^{ème} Journée Internationales, Digne-Les-Bains 5-6-7 Sept. 1991, p. 28.

² Anton R., Lobstein A., *Plantes aromatiques. Epices, aromates, condiments et huiles essentielles.*, 2005. Tec & Doc, Paris, 522.

II)-RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

II-1)-Constituants de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas

Les premiers travaux effectués sur l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas remontent en 1902, où la cétone **I-S-1** a été isolée pour la première fois par Grimal³. Dans le même contexte, Pfau et Plattier⁴ ont pu montrer l'existence de deux cétones sesquiterpéniques, l' α -atlantone **I-S-2** et le γ -atlantone **I-S-3**. D'autre part, Teisseire et Plattier⁵ ont identifié un époxyde et deux cétones sesquiterpéniques: il s'agit du 6α , 7α -époxyhimachal-2,3-ène **I-S-5**, du 12,13-déhydro-trans- α -atlantone **I-S-6** et du 6, 6, 9-triméthylbicyclo[5,4, 0]undéc-8-én-2-one **I-S-4**. En plus des produits cités, Dev et al⁵. ont isolé d'autres composés sesquiterpéniques naturels tels que l'alohimachalol **I-S-7** et le (+) longibornéol **I-S-8** (schéma I-1).

³ Grimal C. R., *AC. Sci.*, **1902**, 582.

⁴ Pfau A., Plattier M., *Helv. Chim. Acta.*, **1934**, 129.

⁵ Krishma G.S., Dev S., Guha P. C., *Indian J. Chem Soc.*, **1952**, 721.

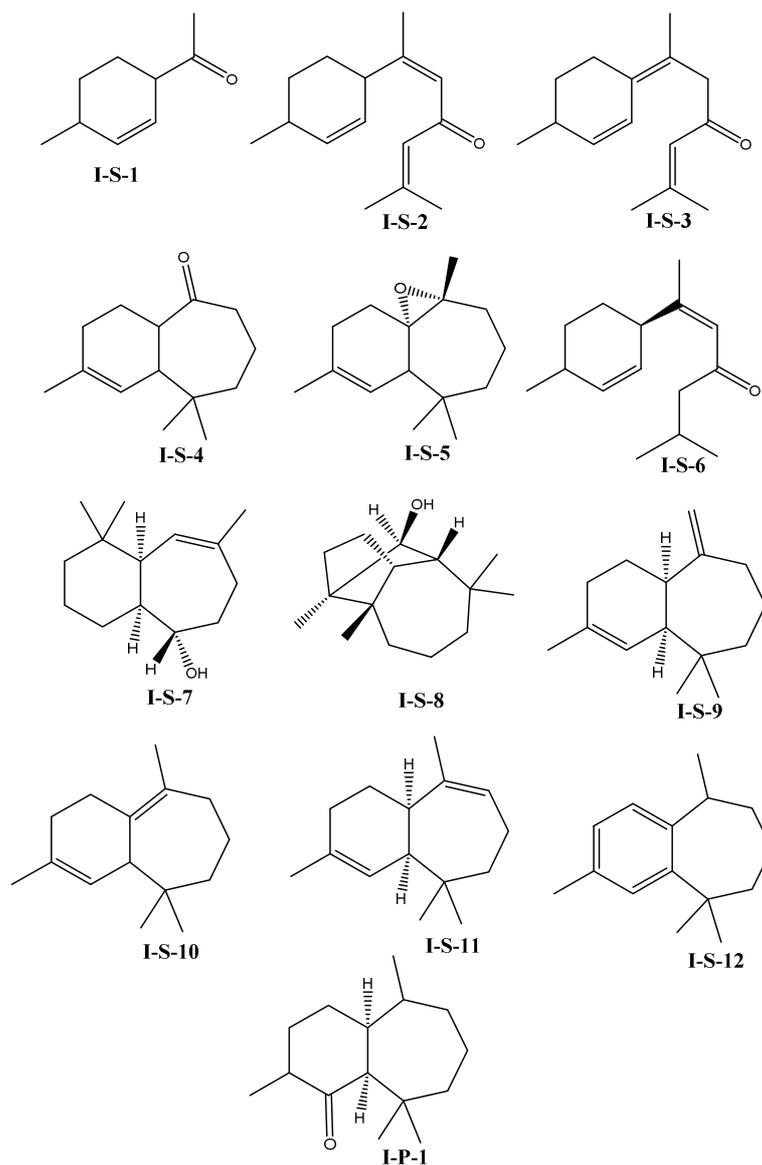


Schéma I-1: les composés sesquiterpéniques isolés de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas

Après plusieurs années de recherche, Ruzicka et Müller⁶ ont découvert l'existence d'un composé sesquiterpénique bicyclique optiquement inactif susceptible de conduire à un dihydrochlorure par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'acide acétique.

Dix ans plus tard, une étude approfondie a été menée par Rao et son équipe⁵ sur l'huile essentielle du Cèdre. Ils ont isolé deux hydrocarbures sesquiterpénique bicycliques optiquement actifs par la distillation fractionnée de cette essence. Il s'agit de l' α - et du β -himachalène **I-S-9** et **I-S-10** qui représentent 75 % de la composition de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.

⁶Schinz R, Müller, *Helv.Chim.Acta.*, **1942**, 27, 195.

En 1961, Bredenberg et Erdtmann⁷ ont isolé, après distillation fractionnée de l'huile essentielle, suivie d'une chromatographie sur alumine, les deux sesquiterpènes bicycliques, l' α -cis himachalène **II-S-9** et le β -himachalène **II-S-10** (schéma I-1).

Par ailleurs, Teisseire et Plattier⁸ ont isolé et identifié deux autres hydrocarbures sesquiterpéniques, il s'agit du γ -cis-himachalène **II-S-11** et de l'arylhimachalène **II-S-12** (schéma I-1).

II-2)-Réactivité des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas

II-2-1)- Réactivité des himachalènes

Les himachalènes (α -, β - et γ -*cis* himachalène) sont les trois constituants principaux de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas⁹. De nombreux travaux dans la littérature ont été réalisés, visant l'étude du comportement chimique de ces hydrocarbures bicycliques et la préparation de nouveaux produits à haute valeur ajoutée. Les réactions les plus étudiées sur ces himachalènes sont l'aromatisation, l'hydrochloration, la dihalogénocyclopropanation, l'époxydation, la réduction et le réarrangement des époxydes.

II-2-1-a)-Réaction d'aromatisation

De nombreux produits peuvent être obtenus par cette réaction. La sélectivité de cette transformation dépend du catalyseur utilisé et des conditions opératoires¹⁰. La réaction peut être réalisée soit sur le mélange des trois himachalènes soit sur chacun d'eux pris séparément.

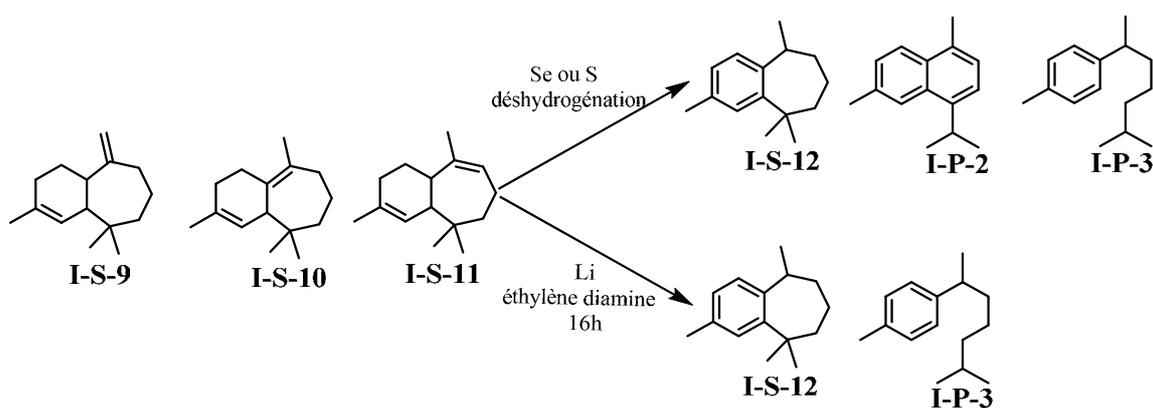


Schéma I-2: réaction d'aromatisation de l' α - et β -himachalènes

⁷berdenberg J. B., Erdtmann H., *Acta. Chem. Scand.*, **1961**, 685.

⁸ Teisseire P., Plattier M., *Recherches*, **1974**, 153.

⁹ Chekroun A., Jarid A., Benharref A., Boutalib A., *J. Org. Chem.*; **2000**, 65, 4431.

¹⁰ a) Teisseire P., Plattier M., *Recherche*, **1963**, 19, 153. b) Joshi B.N., Seshatri R., Chakravarti K., Bhatadraryya S., *Tetrahedron*, **1964**, 20, 2911. c) Daunis J., Jacquier R., Lopez H., Viallefont O., *J.Chem. Research*, **1989**, M, 639.

Les différents agents d'aromatisation utilisés pour cette réaction sont: le soufre, le sélénium, le chloranile, le nickel ou le palladium sur charbon actif, et les produits obtenus sont: l'aryl-himachalène **I-S-12**, le cadalène **I-P-2** et le 2-méthyl-6-(*p*-tolyl)-heptane **I-P-3**. Signalons enfin, que l'aryl-himachalène **I-S-12** a été synthétisé à partir du β -himachalène **I-S-10** par Krishnappa¹¹.

II-2-1-b)-Réaction d'hydrochloration et de déshydrochloration

La réaction d'hydrochloration est l'une des réactions les plus effectuées sur les himachalènes. Elle est d'une utilisation capitale car elle offre une voie pour préparer des *trans*-himachalènes. En effet, l'action de l'acide chlorhydrique gazeux sur le mélange des trois isomères sesquiterpéniques α -, β -, et γ *cis*-himachalène, donne le 3,7 dichlorohimachalane **I-P-4** à l'état solide, dont la recristallisation dans le méthanol conduit à la formation du 3-chloro-7-méthylène himachalène **I-P-5** par perte d'une molécule d'acide chlorhydrique. Lors de la formation du composé dichloré la jonction de deux cycles change de configuration et devient *trans*¹². Ceci a été confirmé par Teisseire et al.¹³ par une étude radiocristallographique du 3,7 dichlorohimachalane **I-P-4** (schéma I-3).

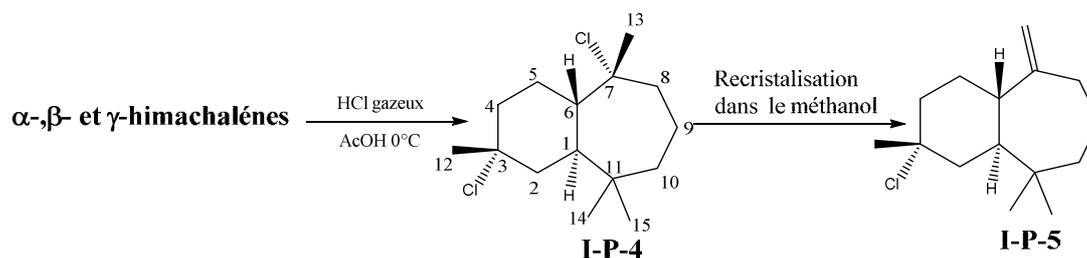


Schéma I-3: réaction d'hydrochloration et de déshydrochloration des himachalènes

Le changement de la stéréochimie de la jonction des deux cycles en C1 et C6 lors de la formation du produit dichloré à partir de l' α ou γ -himachalène, peut être expliqué par la stabilité thermodynamique *cis-trans*.

En 1981, Benharref et al¹⁴. ont réalisé la réaction de déshydrohalogénéation du 3-7-dichlorohimachalane **I-P-4** par différentes méthodes. En effet, par chauffage à reflux dans la pyridine ou par filtration sur l'alumine basique de ce composé, ils ont obtenu cinq nouveaux hydrocarbures, **I-P-6**, **I-P-7**, **I-P-8**, **I-P-9** et **I-P-10**, isomères de jonction *trans* (schéma I-4).

¹¹ Krishnappa S., *Ind. J. Chem.*, **1984**, 23, 639.

¹²a) Joseph T. C., Dev S., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 24, 3841. b) Nahbudiry H., Rao G. K., *Ind J. Chem.*, **1974**, 12, 389.

¹³a) Teisseire P.; Plattier M., *Recherche*, **1974**, 19, 131. b) Teisseire P., Plattier M., *Recherche*, **1974**, 19, 155.

¹⁴ Benharref A., Bernardini A., Viallefont P., *J. Chem. Res (M)*, **1981**, 4329.

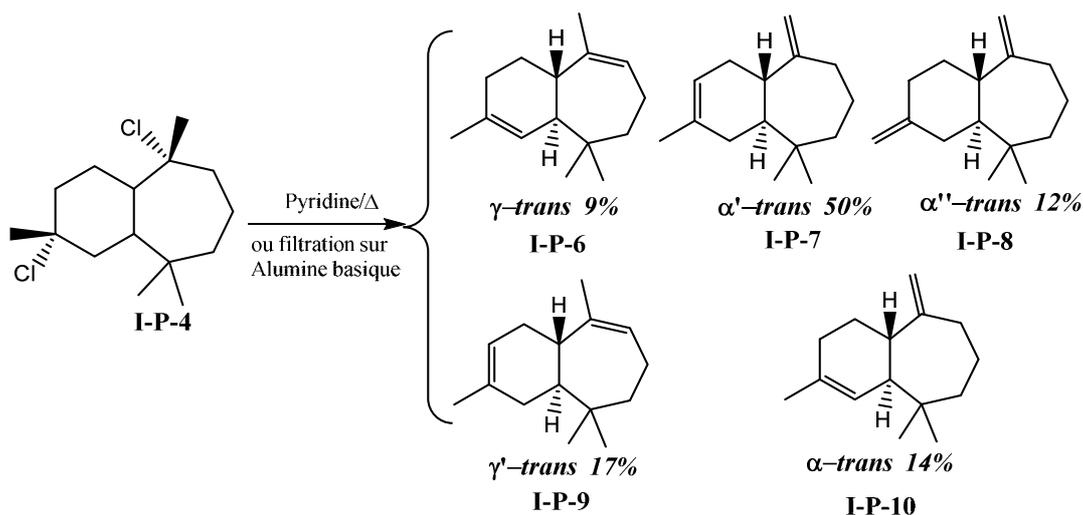


Schéma I-4: déshydrochloration de produit I-P-4

D'autres études ont montré que les produits, I-P-6, I-P-7, I-P-8, I-P-9 et I-P-10 peuvent être également obtenus à partir du composé I-P-5¹⁵ par une réaction de déshydrohalogénéation dans la pyridine (schéma I-5).

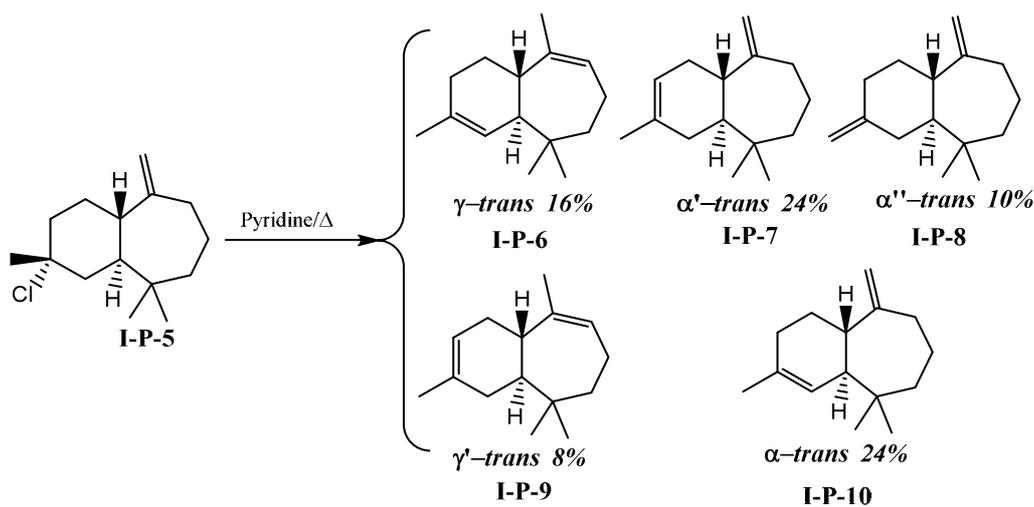


Schéma I-5: déshydrochloration du composé I-P-5

II-2-1-c)-Dihalogénocyclopropanation du β - himachalène

Le β -himachalène est le composé majoritaire (40%) de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas. C'est un hydrocarbure possédant deux doubles liaisons qui présentent des réactivités différentes^{16,17}. En effet, le traitement de ce composé par une quantité stœchiométrique du dichlorocarbène, généré in situ, dans les conditions de transfert de phase liquide-solide à partir du chloroforme et de la soude à 0°C en présence du chlorure de benzyltriéthylammonium

¹⁵ Joseph T. C., Dev S., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3853.

¹⁶ Khan N., Niheed S., *J. Chem. Soc. Perkins.*, **1990**, 12, 4.

¹⁷ Doering W., Von E., Hoffmann A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6162.

(TEBA-Cl) comme catalyseur, conduit à un seul produit dichlorogéné **I-P-11** avec un rendement de 50 % (schéma I-6).

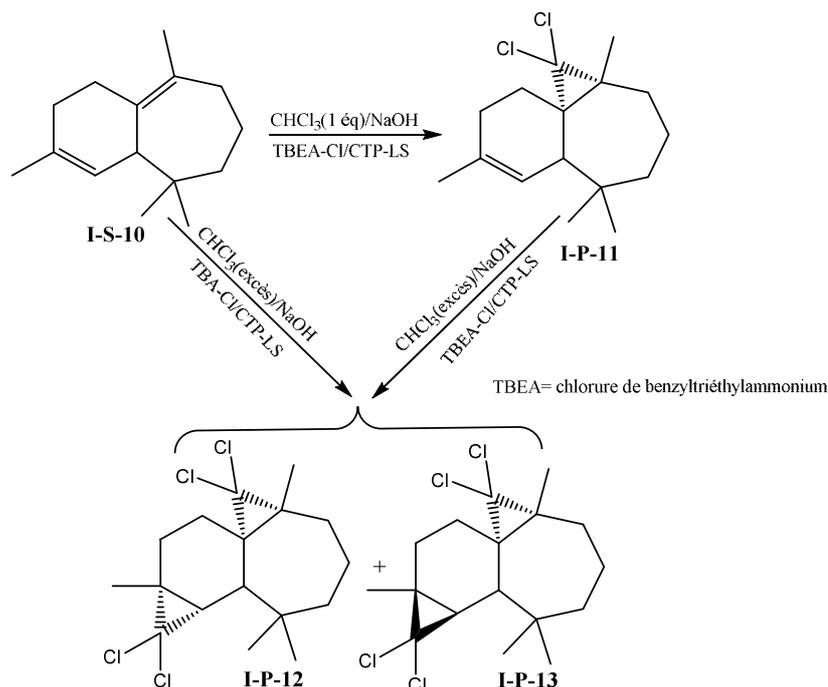


Schéma I-6: réaction de dichlorocyclopropanation du β -himachalène

Par contre, en présence d'un excès de dichlorocarbène et dans les mêmes conditions citées précédemment, la réaction conduit à la formation de deux diastéréoisomères tétrachlorés **I-P-12** et **I-P-13** avec un rendement global de 45 % et dans les proportions 85% et 15% respectivement.

II-2-2)-Réactions d'oxydation

Ces réactions permettent d'obtenir des composés oxygénés tels que les cétones, les aldéhydes, les époxydes ou des alcools qui sont connus par leurs pouvoirs olfactifs intéressants¹⁸. Dans ce contexte, plusieurs études ont été réalisées au sein de notre laboratoire¹⁹.

II-2-2-a)-Epoxydation

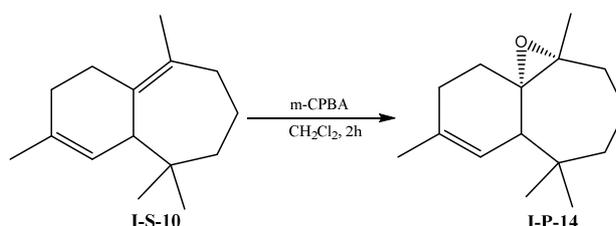
L'époxydation des himachalènes est l'une des réactions les plus étudiées puisqu'elle permet d'obtenir de nouveaux composés oxygénés énantiomériquement purs qui pourraient être utilisés dans l'industrie de la parfumerie, de l'agrochimie ou de la pharmacologie.

En 1977 l'équipe de Dev²⁰ a étudié pour la première fois l'époxydation du β -himachalène, qu'il a isolé par une colonne de gel de silice imprégnée de nitrate d'argent à partir de l'huile

¹⁸Gouygou M., Urrutigoity M., *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, **2014**, 3, 757.

¹⁹ a) Chiaroni A., Riche C., Benharref A., Lassaba E., *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 3240. b) Lassaba E., Chakroun A., Chiaroni A., Benharref A., Riche C., Lavergne J-P., *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **1997**, 106, 281.

essentielle du Cèdre de l'Hémalya. Par ailleurs, cette réaction a été largement étudiée au sein de notre laboratoire²⁰ sur les *cis* et les *trans* –himachalènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas. Ainsi, le β -himachalène traité par une quantité stœchiométrique d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) à température ambiante dans le dichlorométhane conduit régiospécifiquement et stéréosélectivement au β -époxyhimachalène **I-P-14** avec un rendement quantitatif (schéma I-7).



Schema I-7: monoépoxydation du β -himachalene **I-S-10**

Pour la détermination structurale du 6,7-époxy-himachal-2-ène **I-P-14**, plusieurs auteurs n'étaient pas d'accord sur une stéréochimie bien déterminée du pont oxiranique. En effet, en se basant sur l'examen du modèle moléculaire, Teisseire¹³ a proposé une configuration α du pont. Par contre, Dev et al²¹. ont donné une configuration β . Une étude menée par notre laboratoire²² a permis de déterminer avec certitude la stéréochimie du pont oxiranique en position 6-7 par une étude de radiocristallographie de la structure cristalline (schéma I-8) du produit **I-P-15**. Cette étude a abouti à la configuration proposée précédemment par Teisseire: le pont oxiranique est de configuration α .

Le traitement du 6,7-époxy-himachal-2-ène par un équivalent de *m*-CBPA conduit à la formation de deux diastéréoisomères avec un rendement total dans un rapport **I-P-15/I-P-16**= 70/30.

²⁰ a) Narula A. P. S., Dev S., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 913. b) Bhan P., Dev S., Bass L. S., Tagle B., Clardy J., *J. Chem. Res.*, **1983**, 344.

²¹ Narula A. P. S., Dev S., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 813.

²² a) Chiaroni A., Pais M., Riche C., Benharref A., Chkroun A., Lavergne J. P., *Acta Cryst.*, **1991**, C47, 1945. b) Lassaba E., Chkroun A., Benharref A., Pais C., Lavergne J. P., *Bull. Soc. Chim; Belg.*, **1997**, 106, 281.

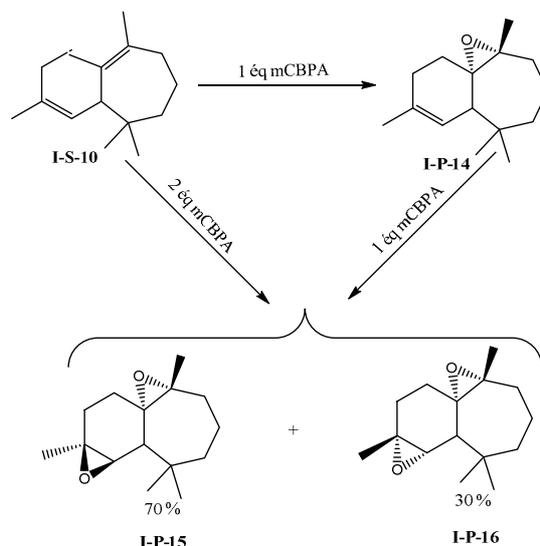


Schéma I-8: diépoxydation du β -himachalène **I-S-10**

Il est à signaler que les deux composés diépoxydiques **I-P-15** et **I-P-16** peuvent être obtenus dans les mêmes conditions à partir du β -himachalène **I-S-10** en utilisant deux équivalents de peracide.

De même, l'époxydation de l' α -*cis*-himachalène **I-S-9** a été réalisée dans des conditions similaires à celles décrites précédemment pour le β -himachalène et selon les quantités de peracide (*m*-CPBA) utilisées, les produits obtenus sont: soit l' α -époxyhimachalène **I-P-17** soit les diépoxydes **I-P-18** et **I-P-19** (schéma I-9).

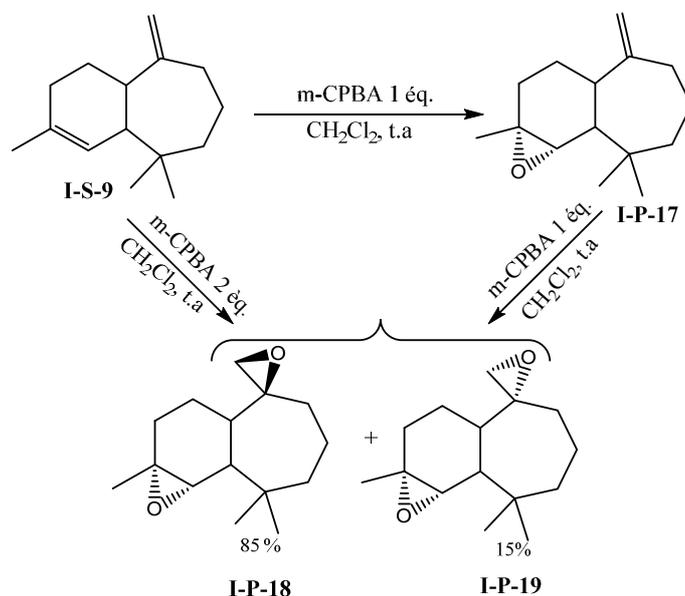


Schéma I-9 : époxydation de l' α -himachalène

Cette réaction montre aussi que l'époxydation de l' α -*cis*-himachalène est régio- et stéréosélective puisque seule la face α de la double liaison en position 2, 3 est attaquée. Les

données radiocristallographiques²³ de l'époxyde majoritaire **I-P-18** permettent de déduire la stéréochimie du mono-époxyde **I-P-17** ainsi que celle de son isomère **I-P-19**.

Récemment, des résultats similaires ont été obtenus par voie catalytique²⁴. En effet, l'époxydation catalytique des himachalènes a été étudiée avec un complexe à base de molybdène [MoO₂(SAP)]₂ en présence de l'hydroperoxyde de tertiobutyle (TBHP) en solution comme oxydant. La réaction a été réalisée sur le mélange des trois himachalènes, α -, β -, et γ -*cis*-himachalène et sur chacun d'eux. Une étude préliminaire sur le mélange des trois hydrocarbures montre que le β -himachalène réagit plus vite que l' α - et γ -himachalène en présence de 1% de catalyseur et 4 équivalents de TBHP. Les résultats obtenus en termes de conversions et de sélectivités sont comparables à ceux décrits dans la littérature avec le *m*-CPBA.

II-2-2-b)-Oxydation par le permanganate de potassium

Le traitement du β -himachalène par une quantité stœchiométrique de permanganate de potassium (KMnO₄) finement broyé à une température de -10°C conduit à un seul produit qui est le (*1R,6S,7R*)-himachal-2-ène-6,7-diol **I-P-20** avec un rendement quantitatif²⁵. Par contre, l'utilisation d'un excès du même oxydant dans un mélange de solvant acétone/eau (9/1) à -10°C conduit régiosélectivement avec un rendement de 30% au composé (*1S,2S,3R,6S,7R*)-3,6-époxyhimachalène-2,7-diol²⁶ **I-P-21** (schéma I-10).

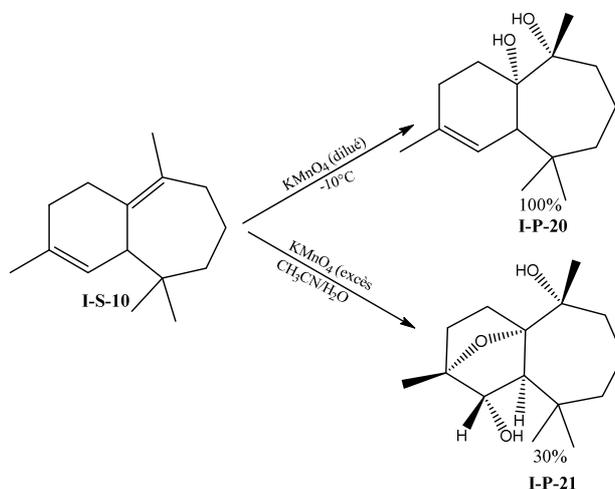


Schéma I-10: oxydation du β -himachalène par KMnO₄

²³Chiaroni A., Chekroun A., Benharref A., Pais C., Lavergne J. P., *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1720.

²⁴Loubidi M., Agustin D., Benharref A., Poli R., *C. R. Chimie*, **2014**, 17, 549.

²⁵Eljamili H., Auhmani A., Dakir M., Benharref A., Kossareva E., Pierrot M., *Acta Cryst.*, **2001**, E57, 904.

²⁶Eljamili H., Auhmani A., Dakir M., Benharref A., Kossareva E., Pierrot M., *Acta Cryst.*, **2001**, E57, o925.

II-2-2-c)-Réduction des époxy-*cis*-himachalènes:

Cette réaction a été largement étudiée par notre équipe de recherche²⁷. Toutes les tentatives effectuées pour réduire l' α -époxy-*cis*-himachalènes **I-P-17** et le β époxy-himachalène **I-P-14** par l'hydruire d'aluminium de lithuim (LiAlH_4) ont échoué malgré les modifications des conditions opératoires (température, solvant et le temps de la réaction).

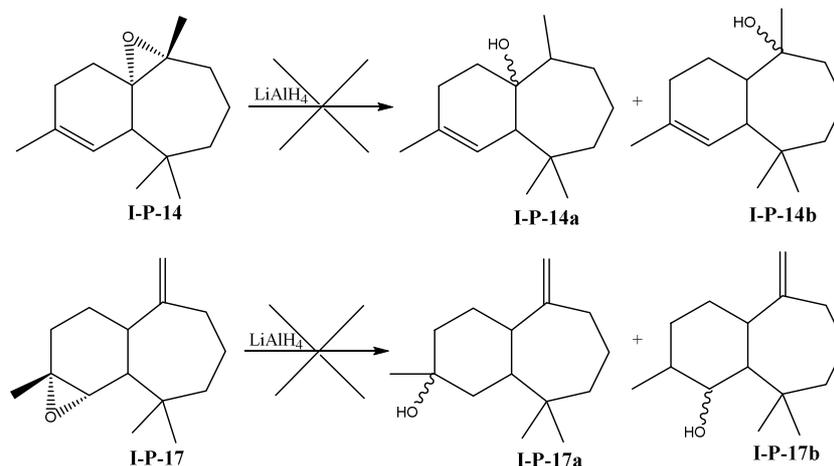


Schéma I-11: réduction des époxy-*cis*-himachalènes

Par contre, la réduction du diépoxy-himachalène **I-P-16** conduit quantitativement à un mélange de deux alcools **I-P-22** (95%) et **I-P-23** (5%) par action d'un équivalent de LiAlH_4 dans l'éther à température ambiante pendant 12 heures²⁸ (schéma I-11).

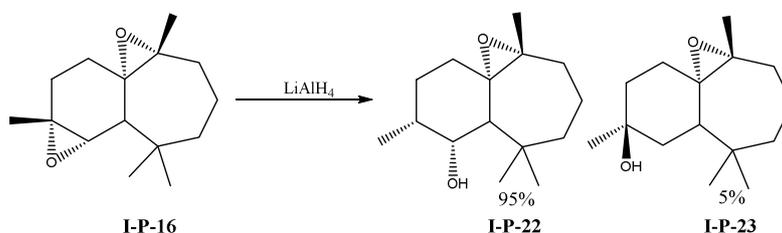


Schéma I-11: réduction des diépoxy-*cis*-himachalènes

II-2-2-d)-Réarrangement du diépoxy-*cis*-himachalène **I-P-15** en milieu acide chlorhydrique

Le réarrangement du diépoxy-himachalène **I-P-15** a été réalisé en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans le chloroforme. Après 12 heures d'agitation, la réaction conduit sélectivement à un seul produit le 3-chloro 2,7-oxyhimachal-6-ol, **I-P-24** (schéma I-12)²⁹.

²⁷ Chkroun A., Thèse de troisième cycle, Université de Marrakech-Maroc **1989**.

²⁸ Lassaba E., thèse de troisième cycle, Université de Marrakech-Maroc, **1998**.

²⁹ Benharref A., Chkroun A., Chiaroni A., Pais M., Riche C., Acta Cryst. **1991**. C47, 1945.

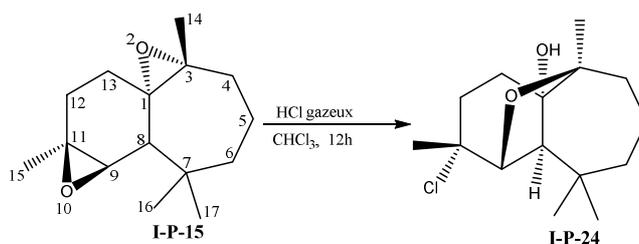


Schéma I-12: réarrangement de l' α , β -diépoxy-himachalène par HCl gazeux

Les auteurs ont expliqué la formation de ce composé époxy-alcool tricyclique par deux réactions de type SN2 : après protonation de l'oxygène de l'oxirane en position 6,7, l'attaque nucléophile en anti de Cl⁻ sur le carbone C3 provoque l'ouverture de l'époxyde en position 2,3 puis, par l'intermédiaire du doublet de l'oxygène, une deuxième substitution nucléophile intramoléculaire sur le carbone C7 permet la formation du cycle furanique.

II-2-2-e)-Réarrangement catalytique des époxy-*cis* –himachalènes I-P-14 et I-P-17

Le réarrangement de l' α et du β -époxy-himachalène **I-P-17** et **I-P-14** catalysé par un acide de Lewis ou de Bronsted dans le dichlorométhane à température ambiante conduit majoritairement à la formation des cétones énantiomériquement pures^{30,20}. L'action de BF₃-Et₂O sur **I-P-17** donne deux produits tricycliques, une cétone **I-P-25** et un alcool **I-P-26** (schéma I-13). Les deux produits ont été obtenus avec un rendement global de 89 % et une sélectivité de 71% en faveur de la cétone **I-P-25**. Des résultats similaires en terme de conversion ont été obtenus en utilisant le Bi(OTf)₃ comme catalyseur avec une sélectivité inversée en faveur de l'alcool **I-P-26** obtenu à 88%. Les acides de Bronsted tels que MSA (acide méthansulfonique) ou APTS (acide *p*-toulènesulfonique) montrent une excellente sélectivité en produit **I-P-25** avec des conversions totales. La sélectivité est fortement influencée par la nature du solvant puisque le changement du dichlorométhane par le méthanol conduit à la formation des deux produits **I-P-25** et **I-P-26**.

³⁰ El Haib A., Benharref A., Parrès-Maynadié S., Manoury E., Urrutigoity M., Gouygou M., *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, 22, 101.

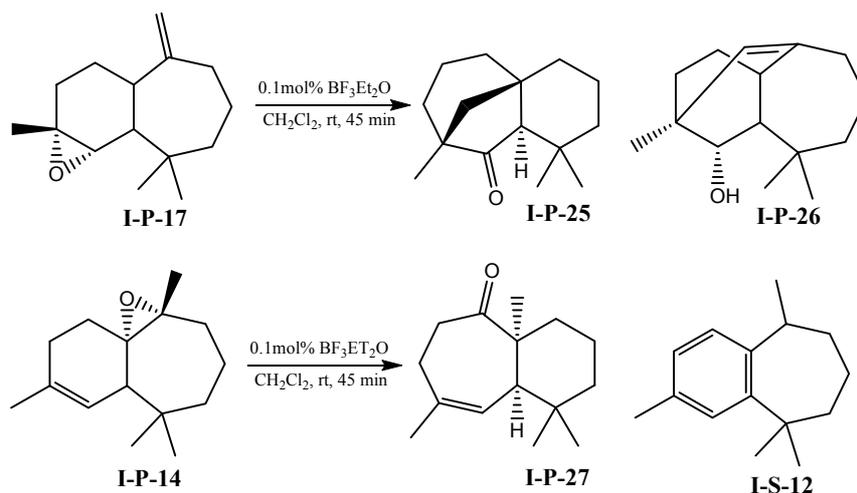


Schéma I-13: réarrangement des époxy-himachalènes par BF₃

Dans les mêmes conditions de réarrangement, le β -époxy-himachalène³¹ **I-P-14** donne un produit cétonique bicyclique **I-P-27** avec un rendement de 62% et 16% en aryl-himachalène **I-S-12** comme produit secondaire pour cette réaction (schéma I-13).

II-2-3)-Réactivité des α -atlantones

II-2-3-a)-Réaction d'aromatisation suivie de condensation avec thiosemicarbazone

L'hémisynthèse sur les composés oxygénés de l'huile essentielle du Cèdre de l'atlas, et plus particulièrement les α -atlantones, est très peu abordée dans la littérature.

Les deux isomères *Z*-et *E*- α -atlantones ont été convertis quantitativement en *N*-[4-Acétyle-5-isobutyl-5-(2-*p*-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl] acétamide **I-P-30**³² ou en *N*-[4-Acétyle-5-(2-méthylprop-1-ényle)-5-(2-*p*-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acétamide **I-P-31**³³ (schéma I-14).

³¹ El Haib A., Benharref A., Parrès-Maynadié S., Manoury E., Urrutigoity M., Gouygou M., *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, 21, 1272.

³² Mazoir N., Maya C. M., Berraho M., Benharref A., Bouhmida N., *Acta Cryst.*, **2009**. E65, o4.

³³ Mazoir N., El Ammari L., Bouhmida N., Benharref A., Berraho M., *Acta Cryst.*, **2009**. E65, o1269.

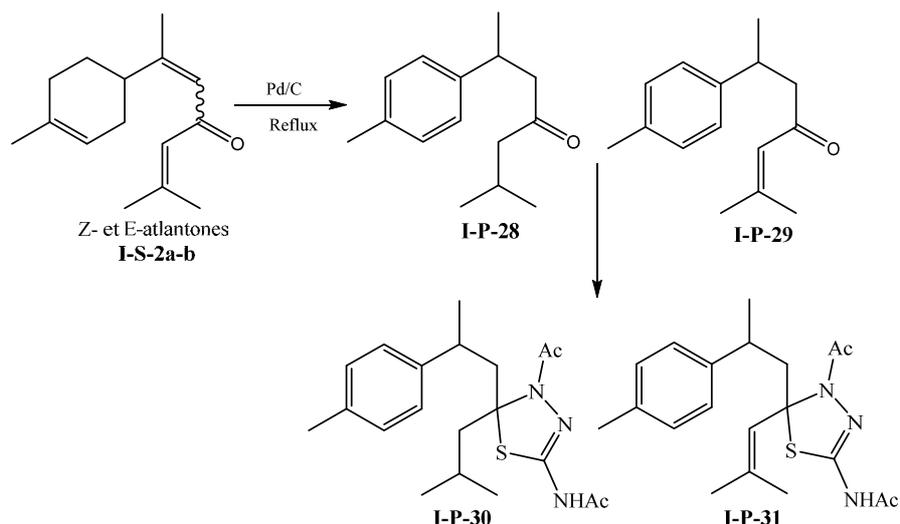


Schéma I-14: aromatisation suivie de condensation des *Z* et *E*- α - atlantones.

La réaction a été effectuée en deux étapes: dans un premier temps un traitement par du palladium sur charbon actif et en modulant les conditions de température, les intermédiaires cétoniques aromatiques **I-P-28** et **I-P-29** ont pu être obtenus sélectivement. L'action de thiosemicarbazone sur ces dernières conduit à la formation des produits désirés **I-P-30** et **I-P-31**.

II-2-3-b)-Réaction de Cyclocarbonylation catalysée par des complexes du palladium

La cyclocarbonylation est une réaction d'alcoycarbonylation d'un substrat contenant à la fois une oléfine et une fonction -ZH (Z= O, N) qui réagira avec l'intermédiaire acyle formé pendant le cycle catalytique.

La cyclocarbonylation des alcools allyliques **I-P-32** et **I-P-33** dérivés de *Z* et *E*- α -atlantones, a été étudiée en présence du catalyseur $[\text{PdCl}_2\text{L}_2/\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ avec L étant une monophosphine ou une diphosphine³⁴ (schéma I-15).

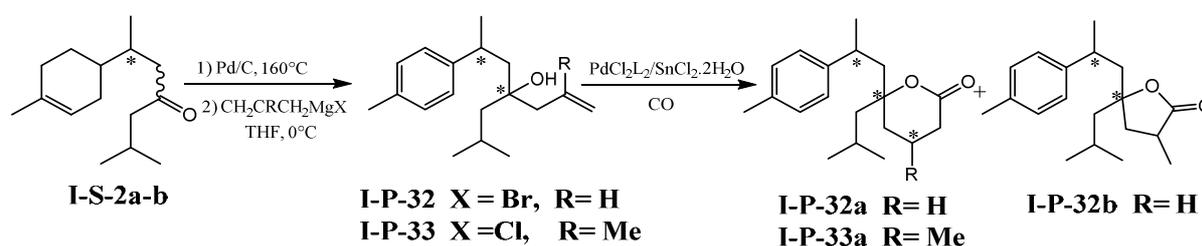


Schéma I-15 : réaction decyclocarbonylation des alcools homoallyliques dérivés des *Z* et *E*- α - atlantones

³⁴a) El Karroumi J., «Réaction de carbonylation de substrats naturels extraits de plantes» Thèse de l'université de Toulouse-France **2014**. b) El karroumi J., Daran J. C., Benharref A., Manoury E., Gouygou M., Urrutigoity M. *J. Mol. Catal.* DOI 10.1016/j.molcata.**2015**, 02.010.

L'alcool **I-P-32** est transformé en lactones **I-P-32a** et **I-P-32b** avec une sélectivité de 78 à 82%. Cette étude montre que la régiosélectivité dépend fortement de la nature du ligand utilisé. En effet, l'utilisation d'un ligand monophosphine favorise majoritairement la formation de la lactone à cinq chaînons **I-P-32b**, alors que dans le cas des diphosphines, la régiosélectivité est inversée en faveur de la lactone à six chaînons **I-P-32a**. De même, la réaction de cyclocarbonylation de l'alcool **I-P-33** a été réalisée dans les mêmes conditions pour l'alcool **I-P-32**. L'introduction d'un groupement méthyle en position γ entraîne une conversion plus faible mais la régiosélectivité est excellente puisque la lactone à six chaînons **I-P-33a** est exclusivement formée. Ce résultat montre que cette réaction ne dépend pas seulement de la nature du ligand utilisé mais aussi de la nature du substrat.

III)-Résultats obtenus sur l'étude des réactions d'hémisynthèse des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.

Dans ce travail, nous avons continué les réactions d'hémisynthèse sur ces sesquiterpènes.

III-1)-Extraction de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas et isolement de ses constituants

L'isolement et la purification des sesquiterpènes de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas a été réalisée selon une méthode bien connue au sein de notre laboratoire. Après broyage du bois du Cèdre de l'Atlas dans un broyeur, la matière végétale pulvérisée est extraite par hydrodistillation par Clevenger. Cette technique consiste à immerger la matière première végétale pulvérisée dans un ballon rempli d'eau placé sur une source de chaleur. Le tout est ensuite porté à l'ébullition. La chaleur permet l'éclatement des cellules végétales et la libération des molécules odorantes qui y sont contenues. Ces molécules forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotropique. Les vapeurs sont ensuite condensées dans un réfrigérant et les huiles essentielles se séparent de l'eau par décantation. Dans notre cas l'huile essentielle a été obtenue avec un rendement de 0.7%.



Schéma I-16: hydrodistillation par Clevenger

Par une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée uniquement avec l'hexane nous avons isolé la partie hydrocarbure qui représente 75% et constituée majoritairement par les trois isomères sesquiterpéniques: α -, β - et γ -himahalénes (schéma I-17). Il est à signaler que ces trois isomères n'ont pas pu être séparés sur une colonne de gel de silice.

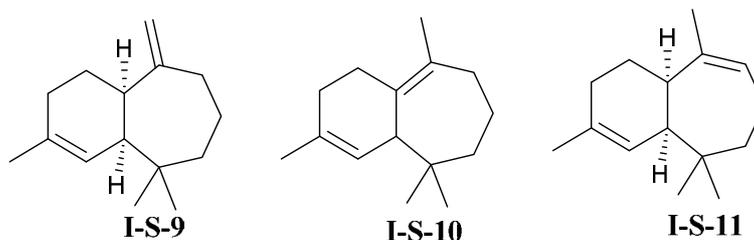


Schéma I-17 : α , β et γ -himahalénes

En augmentant la polarité de l'éluant (mélange hexane/acétate d'éthyle: 99/1) la partie oxygénée constituée de deux isomères (*Z* et *E* α -atlantones) dans les proportions 23/87 est obtenue avec un rendement de 24% (schéma I-18).

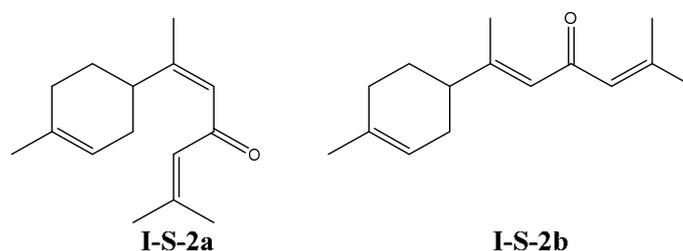


Schéma I-18: *Z* et *E* α -atlantones

III-2)-Transformation des himachalènes

III-2-1)-Dihalogéno et tetrahalogénocyclopropanation du β -himachalène

Le traitement du β -himachalène par une quantité stoechiométrique du dichlorocarbène, généré in situ à partir du chloroforme (ou bromoforme) et t-BuOK à 0°C en présence du chlorure de tetrabutylammonium (TBA-Cl) comme catalyseur, permet d'obtenir un seul produit dihalogéné **I-P-11a**¹⁷ (**I-P-11b**) (Schéma I-20) avec un rendement de 55% et 10% respectivement.

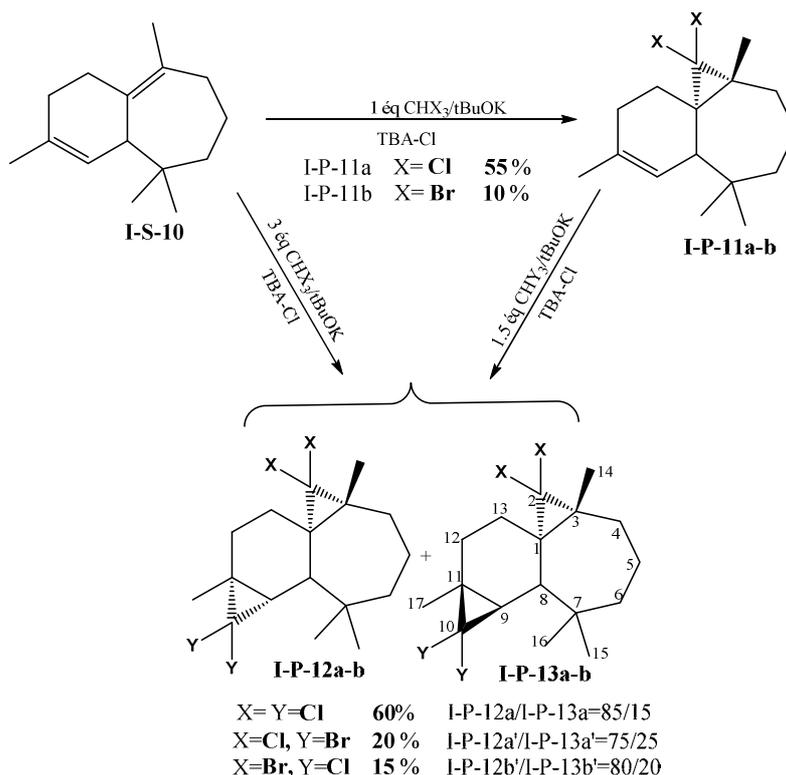


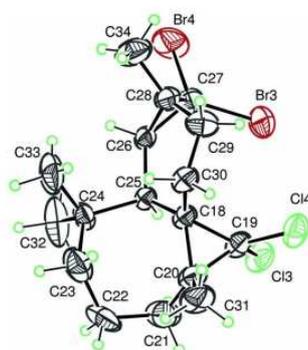
Schéma I-19 : dihalogéno et tetrahalogénocyclopropanation du β -himachalène

Dans les mêmes conditions citées précédemment et en présence d'un excès de chloroforme ou de bromoforme les dérivés tétrahalogénés peuvent être obtenus, le traitement de β -himachalène en présence de chloroforme conduit à la formation de deux composés tétrachlorés (X=Y) sous forme de deux diastéromères **I-P-12a** et **I-P-13a** avec des configurations (1*S*,3*R*,8*R*,9*S*,11*S*) et (1*S*,3*R*,8*R*,9*R*,11*R*) respectivement. Le composé tétrachloré a été obtenu avec un rendement globale de 60% dans un rapport **I-P-12a/I-P-13a** = 85/15 (schéma I-19). Il est à signaler que dans ces conditions l'action d'un excès de bromoforme conduit seulement à la formation de produit dibromé **I-P-11b**. Ce résultat peut être expliqué par le fait que le bromoforme est moins réactif que le chloroforme³⁵

³⁵ Makosza M., Fedorynski M., *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, **1971**, 19, 105.

Afin de préparer des composés tétrahalogénés mixtes (le cas où $X \neq Y$), nous avons traité le composé dichloré **I-P-11a** par 1.5 équivalent de bromoforme. Dans les mêmes conditions expérimentales, la réaction donne aussi un mélange de deux diastéréoisomères **I-P-12a'** et **I-P-13a'** avec un rendement de 20% dans rapport **I-P-12a'/I-P-13a'**=75/25. De la même façon, l'action de 1.5 équivalent de chloroforme sur le composé dibromé **I-P-11b** donne deux diastéréoisomères **I-P-12b'** et **I-P-13b'** avec un rendement de 20% et un rapport **I-P-12b'/I-P-13b'** de 75/25.

Tous les composés obtenus ont été caractérisés par les techniques usuelles de RMN ^1H , ^{13}C et l'analyse radiocristallographique (figure I-1).



I-P-13a

Figure I-1: la structure cristalline du composé **I-P-13a**

III-2-2)-Synthèse de (1*S*, 3*R*, 8*R*)-2,2-dihallogéno-3,7,7,10 tétraméthyltricyclo [6,4,0,0] dodéc-9-ène

Dans le but de préparer des produits avec le motif cyclopropane, le traitement du produit dichloré **I-P-11** par un excès de sodium dans le méthanol conduit après 24 heures d'agitation à un seul produit **I-P-34** avec un rendement de 95% sous forme d'une huile blanche (schéma I-20).

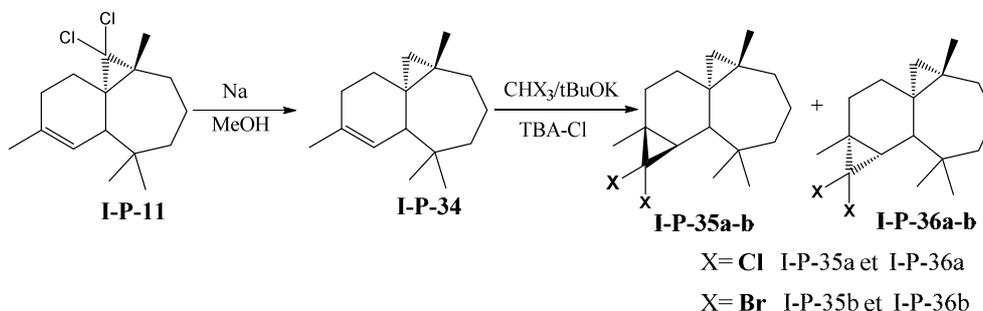


Schéma I-20: réduction du dichlorocyclopropanehimachalène et dichloro- ou bromocyclopropanation du produit obtenu

Nous avons ensuite réalisé la réaction de dihalogénocyclopropanation du produit **I-P-34**. Le traitement de ce produit par 1,5 équivalent de chlorocarbène conduit à un mélange de deux diastérisomères **I-P-35a** et **I-P-36a** avec un rendement de 40% dans un rapport **I-P-35b/I-P-36b** de 90/10. En présence du bromocarbène, les diastérisomères **I-P-35b** et **I-P-36b** sont obtenus de 25% avec un rapport de 88/12. Les diastérisomères majoritaires ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , et leurs structures cristallines ont été déterminées par diffraction aux rayons X (figure I-2).

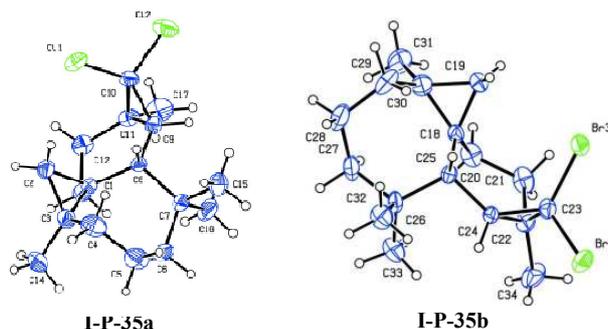


Figure I-2 : structures cristallines des composés **I-P-35a** et **I-P-35b**

III-2-3)-Époxydation des produits **I-P-11a-b** et **I-P-34**

L'époxydation de ces produits a été réalisée selon la méthode décrite dans la littérature¹⁰. Le traitement de chaque produit par 1,5 équivalent de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane pendant deux heures à température ambiante sous agitation conduit à la formation des époxydes **I-P-37a-b**, **I-P-38a-b** et **I-P-39a-b** avec de bons rendements de 85%, 63% et 80% respectivement (schéma I-21).

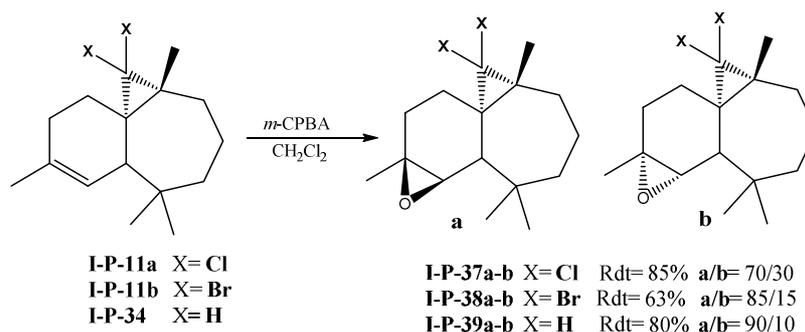


Schéma I-21: époxydation des dihalogénocyclopropanehimachalènes **I-P-11a-b**, **I-P-34**

Les époxydes obtenus ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange l'hexane/acétate d'éthyle (99/1) comme éluant. Les deux isomères majoritaires **I-P-**

37a et **I-P-38a** cristallisent dans le pentane et leurs structures cristallines sont données dans la figure I-3³⁶.

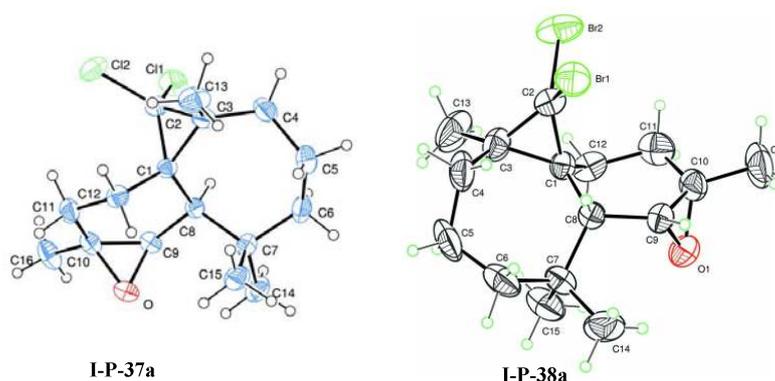


Figure I-3: la structure cristalline du composé **I-P-37a** et **I-P-38a**.

III-2-4)-Oxydation allylique de **I-P-11a-b**

L'oxydation allylique permet d'obtenir des cétones α , β -insaturées qui sont largement utilisées en chimie organique. A fin d'optimiser la synthèse des ces énones à partir des dérivés des himachalènes, nous avons étudié l'oxydation des deux produits **I-P-11a-b** avec le NBS. En présence de deux équivalents de NBS dans mélange de solvant THF/H₂O (4/1), un mélange complexe de produits a été obtenu (schéma I-22).

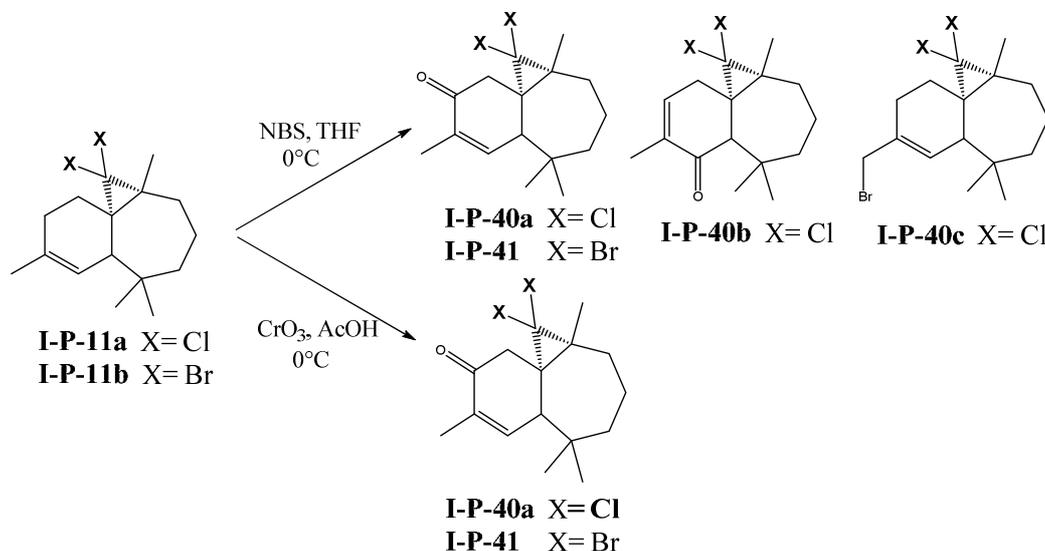


Schéma I-22: oxydation allylique des dihalogénocyclpropanehimachalènes **I-P-11a-b**

Lorsque la réaction est effectuée dans le THF/H₂O (1/1) dans les mêmes conditions (deux équivalents de NBS à 0°C pendant 2 heures d'agitation), nous avons obtenu une sélectivité de la réaction en faveur des énones **I-P-40a** et **I-P-41**. Cependant, l'utilisation du rapport

³⁶ a) Oukhrif A., Benharref A., Saadi M., Berraho M., El Ammari L., *Acta Cryst.*, **2013**, E69, o521. b) Benharref A., Berraho M., El Ammari L., Avignant D., Oudahmane A., Berraho M., *Acta Cryst.*, **2010**, E66, o3125.

THF/H₂O (1/1) au lieu de (4/1) entraîne la formation d'un nouveau produit cétonique **I-P-40b**.

Nous avons également réalisé cette oxydation en présence de trois équivalents d'anhydride chromique dans l'acide acétique à 0°C pendant 4 heures. La réaction conduit à la formation des énones **I-P-40a** et **I-P-41**. Les résultats obtenus avec les deux oxydants sont regroupés dans le tableau suivant (tableau I-1).

Tableau I-1: oxydation allylique des **I-P-11a-b**

Substrat	Produit	NBS Rdt %	CrO ₃ Rdt %
I-P-11a	I-P-40	65	70
	I-P-40b	18	/
	I-P-40c	16	/
I-P-11b	I-P-41	60	72

Avec les deux oxydants, les produits majoritairement formés sont les cétones α - β -insaturés **I-P-11a** (**I-P-11b**) avec des rendements qui varient entre 60 et 72%. Dans le cas de l'oxydation par le NBS la chromatographie sur couche mince du mélange réactionnel révèle la présence d'autres produits sous forme de traces difficile à séparer, seul le produit **I-P-40c** a pu être isolé et indentifié. Ce dernier correspond à la bromation allylique du composé **I-P-11a**. Par contre, l'oxydation par l'anhydride chromique montre une meilleure sélectivité en faveur des énones. Les énones **I-P-40a-b** et **I-P-41** ainsi que le composé bromé **I-P-40b** ont été isolés, purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et caractérisés par les techniques usuelles de résonance magnétique nucléaire (RMN ¹H, ¹³C) et l'analyse radiocristallographique (figure I-4)³⁷.

³⁷ a) Ourhriss N., Benharref A., Oukhrib A., Daran J.-C. Berraho M., *Acta Cryst.*, **2013**, E69, o830. b) Oukhrib A., Benharref A., Saadi M., Daran J.-C., Berraho M., *Acta Cryst.*, **2012**, E68, o3394. c) Oukhrib A., Benharref A., Saadi M., El Ammari L., Berraho M., *Acta Cryst.*, **2012**, E68, o3341.

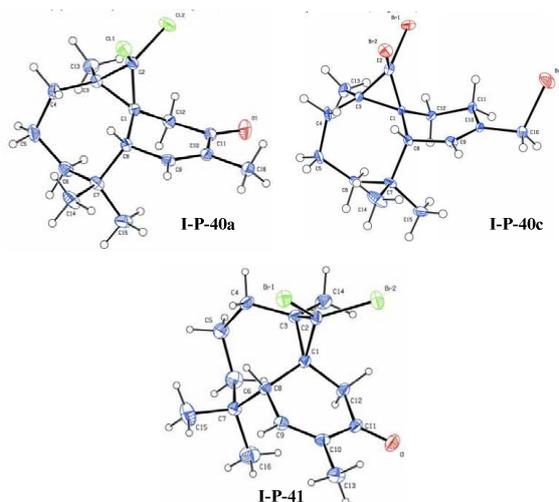


Figure I-4: les structures cristallines des composés **I-P-40a,c** et **I-P-41**

III-2-5)-Synthèse des dérivés aminés du β -himachalène

III-2-5-a)-Synthèse de l'amine-arylhimachalène **I-P-43**

La synthèse d'amine-arylhimachalène **I-P-43** s'effectue en trois étapes: la première étape consiste à la réaction d'aromatisation des himachalènes pour obtenir l'arylhimachalène **I-S-12**. La seconde étape est la nitration de l'arylhimachalène en présence d'acide nitrique et d'acide sulfurique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 4 heures pour obtenir le composé **I-P-42** avec un rendement de 70%. La troisième étape est l'hydrogénation du groupement *nitro* du composé **I-P-42** en présence de palladium activé sur charbon et sous une pression de 10 bar de dihydrogène H_2 dans l'éthanol pour donner le produit **I-P-43** avec un rendement quantitatif après 8 heures d'agitation à $100^\circ C$ (schéma I-24).

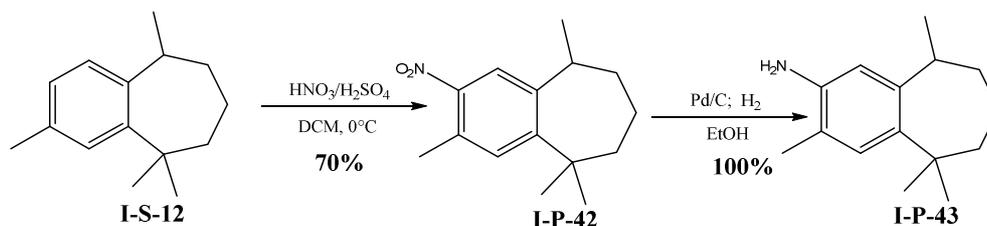


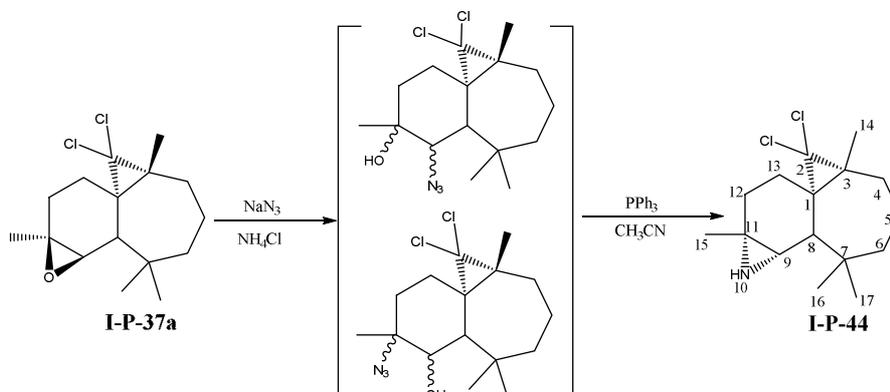
Schéma I-24: réaction de nitration de l'arylhimachalène **I-S-12**

Les deux produits **I-P-42** et **I-P-43** ont été purifiés sur une colonne chromatographie de gel de silice et caractérisés par les méthodes d'analyses RMN 1H , ^{13}C .

III-2-5-b)-Synthèse d'un dérivé d'aziridine à partir du β -himachalène **I-P-37a**

Le traitement de l'époxyde **I-P-37a** avec un excès de NaN_3 en présence de NH_4Cl dans un mélange de solvant méthanol/eau (15/1) à reflux pendant 2h conduit à la formation d'un mélange de dérivés azido-alcools. Ces derniers sont purifiés sur une colonne de silice et

ensuite traités par un excès de PPh₃ dans l'acétonitrile au reflux pendant 1,5h. Le produit **I-P-44** est obtenu avec un rendement de 66% après une purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant MeOH/CH₂Cl₂ (4/96) (schéma I-25).



7

Schéma I-25 : aziridination de l'époxyde **I-P-37a**

Le produit **I-P-44** a été caractérisé par RMN ¹H, ¹³C et la structure cristalline par diffraction aux rayons X permet de déterminer la stéréochimie Il s'agit du (1*S*,3*R*,8*R*,9*S*,11*R*)2,2-dichloro-3,7,7,11-tetraméthyl-10-azatetracyclo [6.5.0.01,3.09,11] tridecane³⁸ (figure I-5).

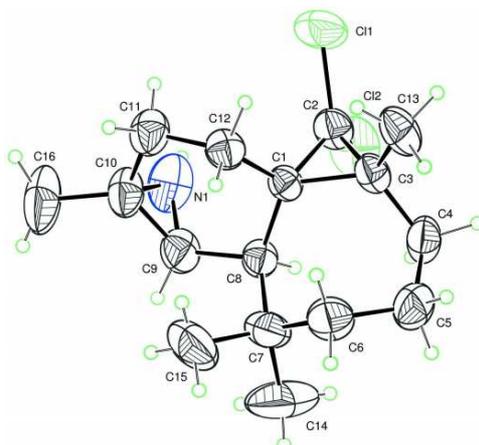


Figure I-5: structure cristalline du composé **I-P-44**

III-3)-Modification chimique des α -atlantones

Pour transformer le mélange des deux isomères d' α -atlantones en produits oléfiniques en vue d'une future fonctionnalisation par carbonylation, deux étapes ont été mises en œuvre. La première est une réaction d'aromatization-hydrogénation en présence de palladium activé sur charbon et la deuxième soit une réaction de méthylation du produit obtenu par la réaction de Wittig soit une réaction de Grignard pour accéder aux alcools homoallyliques ou aux alcools allyliques correspondants.

³⁸Oukhrib A., Benharref A., Saadi M., El Ammari L., Berraho M., *Acta Cryst.*, **2013**, E69, o589.

III-3-1)-Aromatisation-hydrogénation des α -atlantones

Vu la difficulté que représente la séparation des deux isomères *Z* et *E*- α -atlantones, nous avons traité le mélange par 5% de palladium sur charbon actif (Pd/C) à 160°C pendant douze heures, ce qui nous a permis d'obtenir les deux produits **I-P-28** et **I-P-29** avec un rendement global quantitatif (schéma I-26).

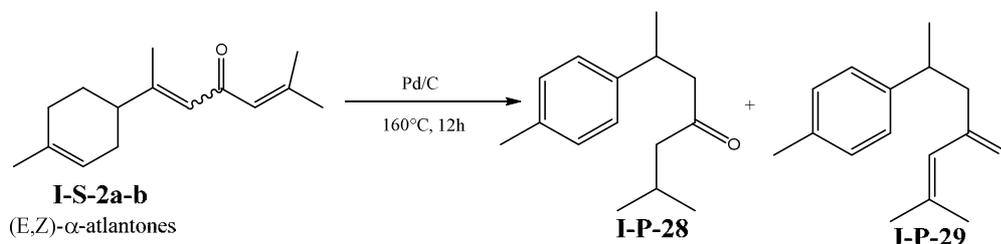


Schéma I-26: réaction d'aromatisation-hydrogénation de *Z* et *E*- α -atlantones

Une chromatographie sur colonne de gel de silice du mélange réactionnel avec l'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (99/1) permet de séparer les deux composés dans un rapport **I-P-28/ I-P-29** de 80/20. Il est à noter qu'une diminution de la température à 140 °C favorise la formation du produit **I-P-29** de 70%. Les structures de ces deux composés ont été déterminées par les analyses spectrales usuelles de RMN ^1H et ^{13}C .

III-3-2)-Acylation du 2-méthyl-6-(4-méthylphenyl)hept-2-én-4-one **I-P-29**

L'acylation du 2-méthyl-6-(4-méthylphenyl)hept-2-én-4-one **I-P-29** a été réalisée en présence d'un équivalent de chlorure d'acyle et de l'acide de Lewis AlCl_3 dans le dichlorométhane. La réaction conduit à la formation des deux composés acylés **I-P-45a** et **I-P-45b** avec un rendement globale de 90%, dans un rapport de **I-P-45a/I-P-45b** =55/35. La formation du produit **I-P-45b** peut être expliquée par l'activation de la double liaison en présence de AlCl_3 qui entraîne l'apparition d'une charge partielle positive sur le carbone C2, qui s'en suit d'une réaction de Friedel Craft intramoléculaire (schéma I-27).

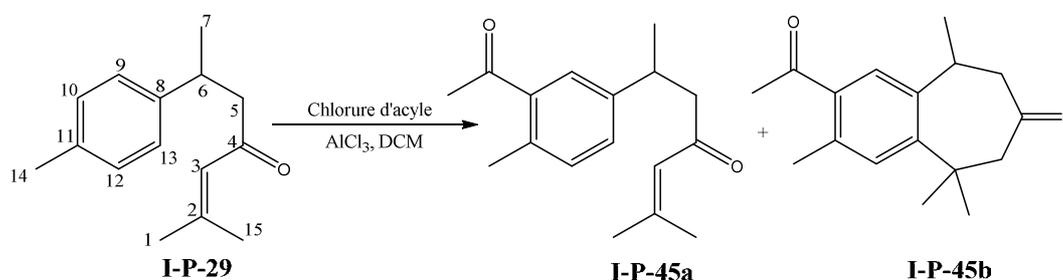


Schéma I-27: réaction d'acylation de **I-P-29**

Les deux produits **I-P-45a** et **I-P-45b** ont été séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice et caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C . Le composé **I-P-45b** cristallise dans le pentane et la structure cristalline est représentée dans la figure I-6.

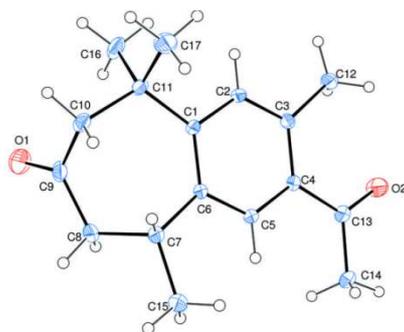


Figure I-6: structure cristalline du composé **I-P-45b**

III-3-3)-Réaction de méthylation

Notre objectif est de synthétiser des alcènes terminaux afin de les fonctionnaliser ensuite par la réaction d'hydroformylation. La méthode la plus couramment utilisée pour synthétiser des alcènes à partir des cétones est la réaction de Wittig³⁹. Nous avons utilisé les mêmes conditions opératoires que celles mises au point lors de travaux précédents au laboratoire⁴⁰ (schéma I-28).

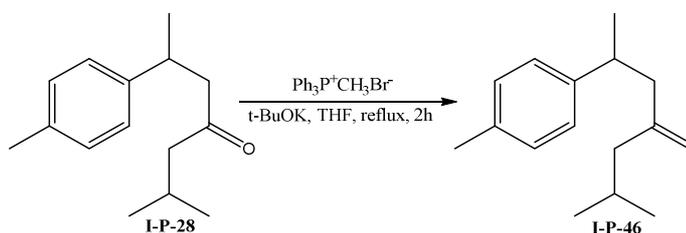


Schéma I-28: réaction de Wittig sur le composé **I-P-28**

Le 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène **I-P-46** est obtenu avec un rendement de 70% sous forme d'une huile incolore. Sa purification a été faite sur une colonne de gel de silice avec le cyclohexane comme éluant et sa structure a été confirmée par les méthodes d'analyse RMN ^1H et ^{13}C .

III-3-4)-Synthèse du 4-isobutyl-6-para-tolylhept-1-ène-4-ol et du 4-isobutyl-2-méthyl-6-para-tolylhept-1-en-4-ol.

Les alcools allyliques et homoallyliques ont été synthétisés selon la méthode mise au point au laboratoire³⁶ à partir de la cétone **I-P-28**. Cette dernière réagit avec le bromure

³⁹a) Wittig G. G., Herbert G., Liebigs. *Ann. Chem.* **1953**, 580, 57. b) Brown C., Wittig G. ont reçu le prix Nobel de chimie en **1979** "for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis". Voir : Wittig G., *Science*, **1980**, 210, 600.

⁴⁰El Haib A., thèse de l'Université Paul Sabatier Toulouse **2011**.

d'allylmagnésium ou avec le chlorure de 2-méthyl-allylmagnésium dans le THF à 0°C pendant 2h pour conduire après hydrolyse respectivement aux alcools **I-P-32** et **I-P-33** (schéma I-29).

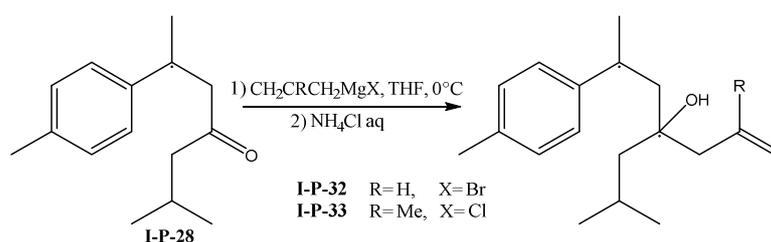


Schéma I-29: synthèse du composé **I-P-32** et **I-P-33**.

Les deux alcools **I-P-32** et **I-P-33** sont obtenus avec des rendements de 90% et 85% respectivement, sous forme de deux diastéréoisomères pour chaque alcool non séparable par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montre un ratio 62/38 pour l'alcool **I-P-32** et de 60/40 pour l'alcool **I-P-33**. Les deux diastéréoisomères de chaque alcool ont été complètement caractérisés.

III-3-5)-Synthèse du 3-isobutyl-5-*para*-tolylhept-1-ène-3-ol

La synthèse de l'alcool **I-P-46** a été menée dans les mêmes conditions précédentes avec le bromure de vinylmagnésium sur le composé **I-P-28** pour obtenir l'alcool allylique **I-P-46** (schéma I-30).

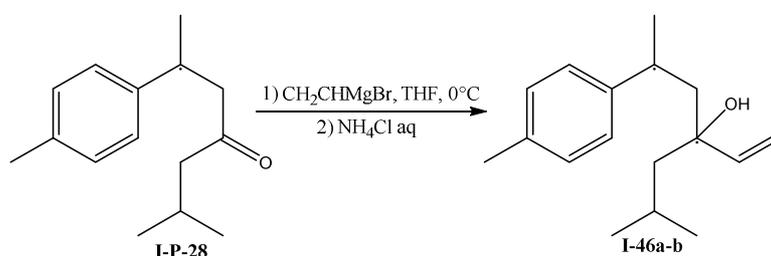


Schéma I-30 : synthèse de l'alcool allylique **I-P-46**.

Le composé **I-P-46** a été obtenu avec un rendement de 80% sous forme de deux diastéréoisomères **I-P-46a** et **I-P-46b** avec un ratio de de 49/51. Ces deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice avec l'éluant pentane/éther diéthylique (99/1). La caractérisation de ces deux composés a été réalisée par spectrométrie de masse (MS), spectroscopie infrarouge (IR) et résonance magnétique nucléaire (RMN).

IV)-Conclusion:

Dans cette partie nous avons effectué plusieurs réactions d'hémisynthèse sur les sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas qui ont donné accès à de

nouveaux composés. Ces derniers peuvent présenter de nouvelles propriétés biologiques potentielles ou être de nouveaux synthons chimiques. .

Dans un premier temps, nous avons décrit la synthèse d'une série de produits gem-dihalogénocyclopropanes et des tétrahalogénodicyclopropanes dérivés du β -himachalène par une réaction de cycloaddition [2+1] en présence d'un haloforme et d'une base. Les produits oléfiniques obtenus ont été impliqués dans des réactions d'oxydation allylique, d'époxydation et d'aziridination pour synthétiser des cétones α , β -insaturées, des époxydes et des aziridines.

Par la suite, nous avons transformé les deux isomères *Z* et *E* α -atlantones par une réaction d'aromatisation-hydrogénation sous l'action du palladium sur charbon actif. Cette réaction donne un mélange de deux produits **I-P-28** et **I-P-29**. Le composé **I-P-28** a été ensuite converti en dérivé oléfinique soit par réaction de Wittig soit par réaction de Grignard avec de bons rendements.

PARTIE I: EXPERIMENTALE

I-Généralités

-Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de silice CCM321354 SDS.

-La purification sur colonne a été réalisée avec de la silice chromagel 60 A.C.C 35-70 μm et des solvants distillés.

Résonance Magnétique Nucléaire : Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 300, Avance 500. Les spectres proton et carbone sont référencés par rapport au signal du solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (multiplicité des signaux: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet). L'attribution complète des protons et des carbones a pu être faite grâce à des expériences de RMN ^1H -2D-COSY 45 et ^1H ^{13}C .

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

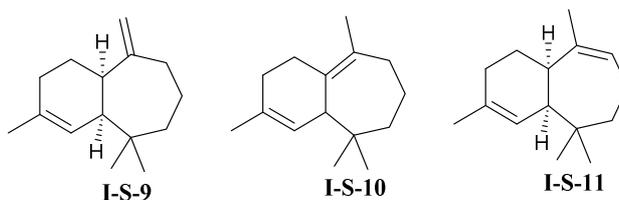
Infra-rouge: Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum.

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

II-Extraction et séparation des sesquiterpènes

Après broyage du bois de Cèdre de l'Atlas dans un broyeur, la matière végétale pulvérisée ainsi obtenue est introduite dans un ballon équipé d'un Clevenger contenant le dichlorométhane. L'ensemble est porté à reflux pendant 12 heures. L'huile essentielle obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution avec de l'hexane permet de séparer la partie hydrocarbure constituée majoritairement par les trois isomères, α , β et γ -himachalène (75%).

α , β et γ -himachalènes

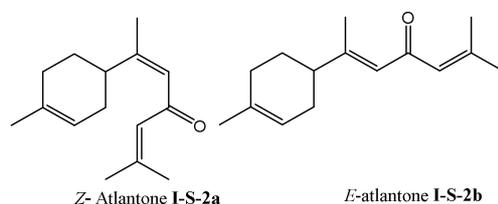


Rdt=75%

Les données spectrales sont identiques à celles décrites précédemment au laboratoire⁴¹.

En augmentant la polarité de l'éluant (mélange hexane/acétate d'éthyle: 99/1), les deux isomères de l' α -atlantones (*Z* et *E*) sont obtenus avec un rendement de 24% sous forme d'un mélange avec les proportions 23/77.

Z- et E- α -atlantones



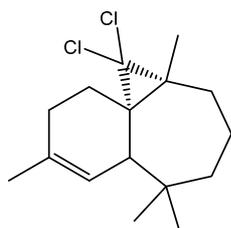
Rdt=24%

Les données RMN des ces deux isomères sont identiques à celle décrites dans la littérature.⁴²

III-Réaction de dihalogénocyclopropanation

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 10 g d'himachalène et 200 ml d'hexane. On ajoute 20 g de tertibutylate de potassium (t-BuOK) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min, puis un équivalent de chloroforme ou de bromoforme dans 50 mL d'hexane est ajouté goutte à goutte pendant 30 min. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 8 heures à 0°C. Après hydrolyse avec 100 mL d'eau la phase hexanique est séparée de la phase aqueuse. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis concentrées. Le produit est purifié par cristallisation dans l'hexane à basse température (-10 °C).

1-(*1S*, *3R*, *8R*)-2,2-dichloro-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo[6,4,0,0^{1,3}] dodec-9-ene I-P-11a



Rdt=55%, P.F= 84-85 °C.

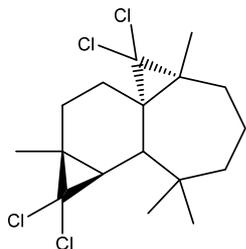
¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ : 5,38 (d, *J*=5.5 Hz, 1H); 2,1 (d, *J*=5,5 Hz, 1H); 1,92-1,79 (m, 2H); 1,72 (s, 3H); 1,69-1,24 (m, 8H); 1,2 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 0,84 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 135,50; 121,30; 78,36; 47,33; 36,83; 33,06; 31,10; 30,65; 30,41; 30,05; 29,41; 21,53; 21,11, 19,52; 16,62; 15,37.

⁴¹a) Benharref A., Bernardini A., Viallefont P., *J. Chem. Res(M)*, **1981**, 4329. b) Abouhamza B., Allaoud S, Karim A., *Molecules*, **2001**, 6, M. 236.

⁴² Mazoir N., Maya C. M., Berraho M., Benharref A., Bouhmida N., *Acta Cryst.*,**2009**. E65, 04.

2-(1*S*, 3*R*, 8*R*, 9*S*, 11*R*)-2,2,10,10-Tétrachloro-3,7,7,11-tétraméthyltetracyclo[6,5,0,0^{1,2}, 0^{9,11}] tridecane I-P-12a

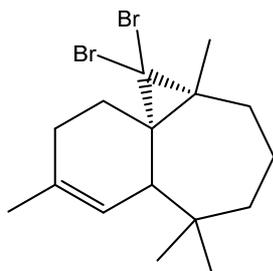


Rdt= 60%, solide; P.F= 117-118 °C.

¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ: 2,25 (d, *J*=6,6 Hz, 1H); 2,20 (d, *J*=6,6 Hz, 1H); 1,72 (s, 3H)
1,69-1,24 (m, 8H); 1,22 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 0,87 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 95,68; 94,36; 44,69; 39,12; 38,95; 37,48; 33,05; 30,92; 30,32;
25,78; 25,07; 21,51; 20,74.

4-(1*S*, 3*R*, 8*R*)-2,2-dibromo-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo[6,4,0,0^{1,3}] dodec-9-ene I-P-11b

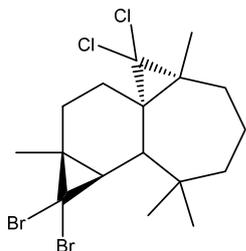


Rdt= 10%, Solide blanc, P.F= 90-92°C .

¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ: 5,86 (d, *J*=5 Hz, 1H); 2,5 (d, *J*=5 Hz, 1H); 2,22-1,99 (m, 2H);
1,72 (s, 3H); 1,89-1,54 (m, 8H); 1,52 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,04 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 134,32; 120,85; 60,04; 47,53; 38,8; 37,42; 35,02; 33,27;
33,2; 29,59; 29,01; 28,34; 27,85; 23,64; 21,42; 17,95.

5-(1*S*,3*R*,8*R*,9*R*,11*S*)-2,2-dichloro-10,10-dibromo-3,7,7,11-tétraméthyltetracyclo [6,5,0,0^{1,2}, 0^{9,11}] tridecane I-P-12a

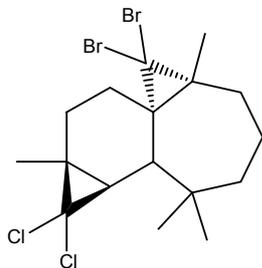


Rdt=20%, Solide blanc, P.F= 123-124°C (Hexane),

¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ: 2,20 (d, *J*=6,6 Hz, 1H); 2,15 (d, *J*=6,6 Hz, 1H); 1,70 (s, 3H)
1,64-1,26 (m, 8H); 1,18 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 78,5; 46,96; 46,95; 41,26; 40,02; 39,6; 37,9; 33,04; 30,71; 30,02; 28,68; 28,07; 26,85; 25,03; 21,89; 20,75; 15,5.

6-(1*S*,3*R*,8*R*,9*R*,11*S*)-2,2-dichloro-10,10-dibromo-3,7,7,11-tétraméthyltétracyclo [6,5,0,0^{1,2}, 0^{9,11}] tridecane I-P-12b



Rdt=15%, Solide blanc.

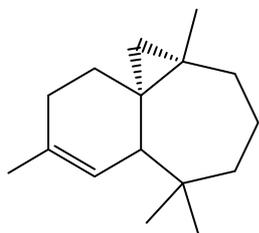
^1H RMN (300 Hz, CDCl_3) δ : 5,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,56 – 2,25 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,03 – 1,35 (m, 12H), 1,32 – 1,14 (m, 3H), 1,03 (m, 3H), 0,93 – 0,69 (m, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 134,27; 120,84; 60; 47,52; 44,16; 40,94; 37,39; 35,01; 33,22; 29,56; 27,83; 25,73; 25,66; 23,61; 21,40; 18,93; 17,94.

IV-Réduction des dérivés de dihalogénocyclopropanes himachalènes

Dans un ballon de 250 mL muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 2 g du dérivé dihalogéné dans 30 mL d'éther à 0°C. On ajoute simultanément et par petite portion pendant une heure 6 g de sodum et goutte à goutte 40 mL d'une solution de méthanol à 2.5% en eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant une nuit. Après, on ajoute de l'eau pour neutraliser le sodium restant puis on extrait avec l'éther. Les phase organiques sont séchées et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec hexane comme éluant.

1- (1*S*, 3*R*, 8*R*)-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo[6,4,0,0^{1,3}] dodec-9-ene I-P-34

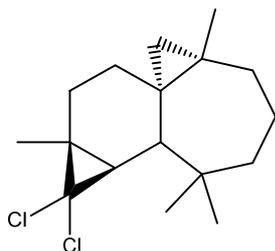


Rdt= 97%, huile incolore

^1H RMN (300 Hz, CDCl_3) δ : 5,4 (m, 1H); 1,67 (s, 3H); 1,94-1,81 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 1,71-1,26 (m, 8H); 1,4 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 133,8; 123,72; 50,31; 42,37; 38,23; 36,97; 30,02; 29,82; 28,49; 26,84; 26,22; 25,15; 24,08; 22; 19,38.

**2-(1*S*,3*R*,8*R*,9*S*,11*R*)-10,10-dichloro-3,7,7,11-tétraméthyltetracyclo[6,5,0,0^{1,2},0^{9,11}]
tridecane I-P-35a**

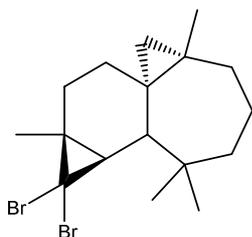


Rdt=40%, P.F= 83-85°C (hexane)

¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ: 2 (d, *J*=5,14 Hz, 2H); 1,92 (d, *J*=5,1 Hz, 2H); 1,70 (s, 3H); 1,64-1,26 (m, 8H); 1,1 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 73,02; 43,97; 38,7; 34,6; 34,41; 31,82 ; 29,53 ; 28,51 ; 27,34 ; 26,72; 24,9; 24,32; 21,02; 18,32.

**3-(1*S*,3*R*,8*R*,9*S*,11*R*)-10,10-dibromo-3,7,7,11-tétraméthyltetracyclo[6,5,0,0^{1,2},0^{9,11}]
tridecane I-P-35b**



Rdt=20%, P.F= 100-102°C (Hexane)

¹H RMN (300 Hz, CDCl₃) δ: 1,9 (d, *J*=5.14 Hz, 2H); 1,85 (d, *J*=5.1 Hz, 2H); 1,68 (s, 3H). 1,60-1,25 (m, 8H); 1,3 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ: 50,26; 45,45; 40,9; 40,80; 38,97; 31,82; 32,72; 28,51; 29,47; 28,58; 27,67; 26,22; 24,74; 24,74; 23,68; 21,13; 19,30; 18,14.

V-L'oxydation du produit I-P-11a

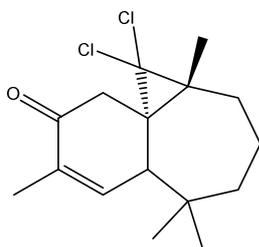
➤ **Oxydation par NBS**

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on place 1.41 g, (4.39 mmol) de produit **I-P-11a** dans 100 mL de mélange de solvant THF/H₂O (1/1), puis NBS (1.72 g/ 9.66 mmol) est ajouté par petite portion à l'abri de la lumière. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 0°C pendant 2 h, puis neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (99/1).

➤ **Oxydation par CrO₃**

A 1 g (4.95 mmol) de produit **I-P-11a** dans 50 mL d'acide acétique, on ajoute à température ambiante en petite portion 1.98 g (19.8 mmol) d'anhydride chromique. Après 2 heures d'agitation, 30 mL d'eau sont ajoutés puis on extrait par le dichlorométhane (3*30 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchées sur sulfate de sodium et ensuite concentrées à l'évaporateur. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (99/1).

a-(1S, 3R, 8R)-2,2-dichloro-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo [6.4.0.0.1,3]dodec-9-en-11-one

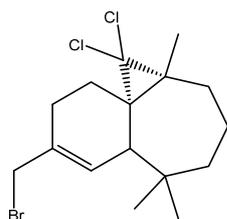


Rdt=65%, Solide blanc P.F= 84-85 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,72 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 2,75 (m, 1H); ,53 (m, 2H); 2,27 – 1,90 (m, 1H); 1,93 – 1,28 (m, 7H); 1,18 (s, 4H); 1,02 (s, 3H); 0,98 – 0,66 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 197,16; 146,08; 136,00; 67,56; 46,58; 45,28; 37,88; 35,35; 31,22; 30,68; 29,93; 27,01; 21,40; 21,16; 20,74; 16,16; 15,95.

b-(1S,3R,8R)-2,2-Dibromo-10-bromomethyl-3,7,7-triméthyltricyclo-[6.4.0.0.1,3]dodec-9-ene I-P-40c

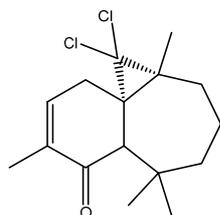


Rdt= 10 %, Solide blanc, P.F= 68-70°C

¹H (300 Hz, CDCl₃) δ: 5,22 (m, 1H); 2,4 (d, *J* = 9,80 Hz, 2H); 2,27 – 1,30 (m, 11H); 1,25 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 0,88 (s, 3H).

¹³C (75Hz, CDCl₃) δ: 135,12; 128,34; 78,02; 45,29; 38,81; 38,18; 38,02; 35,03; 33,45; 29,69; 24,74; 21,66; 21,23; 19,92; 15,84.

(1S, 3R, 8R)-2,2-dichloro-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo [6.4.0.0.1,3]dodec-10-en-9-one I-P-40b

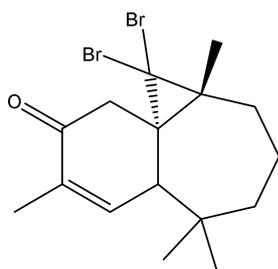


Rdt=18%, Solide blanc, P.F= 84-85 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,72 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,27 – 1,90 (m, 1H); 1,93 – 1,28 (m, 7H); 1,18 (s, 4H); 1,02 (s, 3H); 0,98 – 0,66 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 197,16; 146,08; 136,00; 67,56; 46,58; 45,28; 37,88; 35,35; 31,22; 30,68; 29,93; 27,01; 21,40; 21,16; 20,74; 16,16; 15,95.

d- (1S, 3R, 8R)-2,2-dibromo-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo [6.4.0.0.1,3]dodec-9-en-11-one I-P-41



Rdt= 60%, Solide blanc

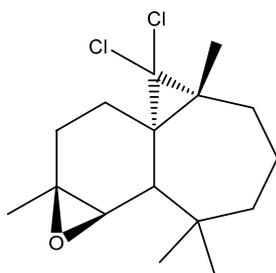
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,73 (m, 2H), 2,47 – 1,95 (m, 1H); 1,93 – 1,38 (m, 7H); 1,28 (s, 4H); 1,09 (s, 3H); 1,22 – 0,86 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 190,11; 148,06; 137,11; 70,86; 45,93; 45,88; 35,98, 34,95; 33,01; 31,68; 29,93; 27,01; 21,40; 21,16; 20,74; 16,16; 15,95.

➤ **Réaction d'époxydation**

Dans un ballon contenant 1 g du produit à époxyder et 30 mL de CH₂Cl₂, on ajoute un équivalent de *m*-CPBA à 75%. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis traité par une solution saturée de bicarbonate de sodium pour neutraliser l'acide formé, extrait trois fois avec 20 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées à l'évaporateur. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (99/1).

a- 6 α , 7 α –dichlorocarbène-2 β , 3 β -époxy-himachalène I-P-37a

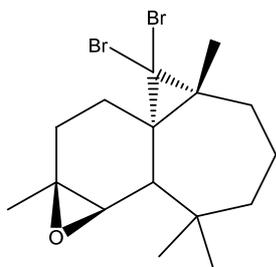


Rdt=85%, Solide blanc, P.F= 83-85°C (Hexane),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,10 (d, $J=1,1$ Hz, 1H); 2,32 (s, 1H); 2 (m, 10H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H); 1,1 (s, 3H); 1,00 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 61,88; 55; 43,45; 37,09; 35,49; 31,55; 31,08; 29,18; 28,97; 27,87; 25,84; 23,92; 20,78; 19,78; 15.

b- 6 α , 7 α –dibromocarbène-2 β , 3 β -époxy-himachalène I-P-38a



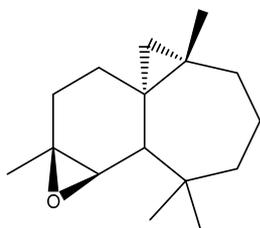
Rdt= 63%, Solide blanc

RMN ¹H (300 Hz, CDCl₃) δ : 3,21 (d, $J=1,1$ Hz, 1H); 2,43 (s, 1H); 2,12 (m, 10H); 1,46 (s,3H); 1,29 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 0,98 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 60,75; 56; 43,36; 37,1; 35,3; 31,66; 30,98; 29,08; 29,07; 27,71; 25,55; 23,83; 21,08; 19,88; 14,96.

c-(4*S*,5*S*,7*S*,8*R*)-1,1,4,7-tétraméthyldecahydro-2Hcyclopropa[2',3']cyclohepta

[1',2':3,4]benzo[1,2-b]oxirene I-P-39a

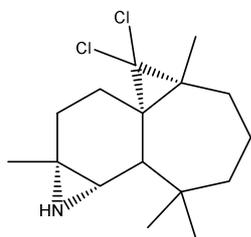


RMN ¹H (300 Hz, CDCl₃) δ : 3.21 (d, $J=1,1$ Hz, 1H); 2,15 (s, 1H); 2,12 (m, 10H); 1,39 (s,3H); 1,18 (s, 3H); 1 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,97 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 54;90; 42,96; 36,88; 35,65; 31,40; 31,15; 28,50; 28,35; 27,71; 25,62; 23,43; 21; 19,80; 14,88.

VI-Synthèse de 2,2-Dichloro-3,7,7,11-tétraméthyl-10-azatetracyclo [6.5.0.0.1,3.0.9,11] tridecane I-P-44

Dans un ballon contenant 1.5 g, (55 mmol) de l'époxyde **I-P-37a** dans 30 mL de MeOH, on ajoute 3.4 g NaN₃ (53.24 mmol), 0.57 g NH₄Cl (10.65 mmol) et 2.5 mL de l'eau. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures, puis dilué par 40 mL de l'eau et extrait trois fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (85/15). Ensuite, les azidoalcools obtenus sont traités par 0.95 g (3.6 mmol) de Ph₃P au reflux dans l'acétonitrile pendant 1.5 h. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, concentré et purifié sur une colonne de gel de silice avec éluant CH₂Cl₂/MeOH (96/4).



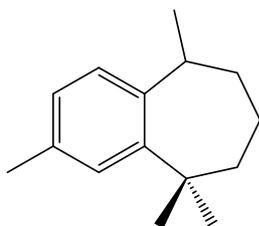
Solide blanc, P.F= 83-85°C (Hexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,36 (d, *J*=1,1 Hz, 1H); 1,75-1,25 (m, 12H); 1,14 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 0,89 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 75,35; 42,33; 42,15; 39,05; 34,85; 32,23; 31,56; 28,98; 28,77; 26,85; 24,94; 23,97; 20,87; 19,89; 19,76.

VII-Synthèse de l'arylhimachalènes I-S-12

Dans un ballon de 100 mL muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 5 g (2.4 10⁻² mol) du mélange des himachalène (α, β et γ) et 0.1% (0.05 g) du palladium sur charbon actif à 5%. Le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. La réaction est laissée refroidir puis filtrée sur papier filtre afin d'éliminer le palladium sur charbon actif.



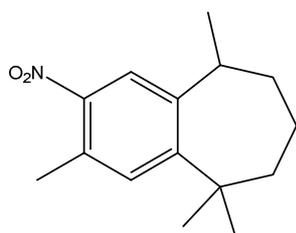
Huile incoloree.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, 7,9 Hz, 1H); 6,82 (d, *J*=7,9 Hz, 2H); 3,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H); 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,22 (s, 3H),

^{13}C RMN(75 MHz, CDCl_3) δ : 147.36; 140.70; 134.76; 127,50; 126,65; 41.24; 37,55,; 39,66; 33.36; 33.27; 30.03; 25.97; 22.14; 22.09.

VIII-Synthèse de nitro-arylhimachalène I-P-42.

Introduire, dans un ballon de 250 mL, 1,78 mL d'acide nitrique, 1 mL d'acide sulfurique concentré et 40 mL de CH_2Cl_2 . Le mélange est refroidi à 0 °C puis ajouter goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome 4 mL d'arylhimachalène dans 10 mL de CH_2Cl_2 . Après 4 heures d'agitation, 50 mL d'eau glacée sont ajoutées puis extrait trois fois avec le CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont rassemblées et lavées par l'eau (3*50 mL), ensuite séchées sur sulfate de sodium puis élimination du solvant à l'évaporateur. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice avec éluant hexane/acétate d'éthyle (99/1).



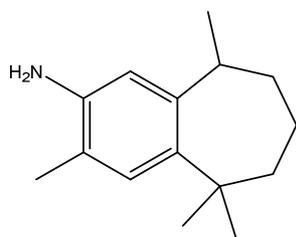
Huile jaune

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,28 – 3,08 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 1,90 – 1,42 (m, 6H); 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,26 (s, 3H); 0,98 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.71; 146.25; 130.55; 128,45; 126.90; 124.10; 40.01; 39.15; 38.88; 36.91; 31.25; 28.75; 28.53; 21.41; 19.88.

IX-Synthèse de composé amine-arylhimachalène I-P-43

2 g du composé nitro-arylhimachalène I-P-42 dans 20 mL de l'éthanol et 10% (200 mg) du palladium sur charbon actif à 5% sont introduits dans le réacteur (autoclave). La pression en dihydrogène H_2 est alors ajustée à 5 bar et le chauffage est mis en route. Quand la température est atteinte 100°C, la pression de gaz est ajustée à une pression de 10 bar. L'agitation magnétique alors mise en route pendant 8 h. En fin de réaction, l'agitation et le chauffage sont arrêtés. L'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est alors récupéré et concentré. Il est ensuite filtré sur une colonne de gel de silice avec hexane/acétate d'éthyle (95/5) comme éluant.



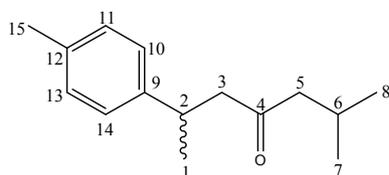
Huile rouge,

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,78 – 3,98 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10 – 1,62 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 141,90; 133,63;131,22; 127,68; 119,52;114,80; 40,95; 38,82; 37,63; 36,56; 32,41; 32,31; 21,87; 24,34; 19,88.

X-Synthèse des dérivés de *Z*- et *E*- α -atlantones:

1-Synthèse du 6- méthyl-2-(*par*-méthylphényl)heptan-4-one I-P-28



Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 5 g ($2,3 \cdot 10^{-2}$ mol) du mélange des deux isomères de l' α -atlantone (*Z* et *E*) issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas, puis on ajoute 250 mg du palladium sur charbon actif à 10%. Le mélange est porté à 160°C pendant douze heures. La réaction est refroidie puis on ajoute 20 mL de dichlorométhane et on filtre sur papier filtre afin d'éliminer le palladium sur charbon actif. Après évaporation du dichlorométhane à l'évaporateur rotatif, le résidu obtenu est chromatographie sur une colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acetate d'ethyle (99/1). Le produit est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'une huile jaune.

GC : le temps de rétention est de 10.76 min sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (méthode 1)

IR : une bande très intense vers 1710 cm⁻¹correspondante au groupement C=O.

MS (DCI, NH₃) (m/z) = 236 (100%)[(M+ NH₄⁺].

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₅H₂₂O +H]⁺ 219.1749 trouvé 219.1745

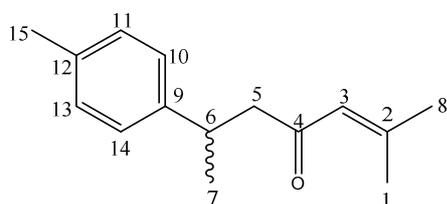
RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbonés du produit sont regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1 : déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

$\delta^{13}\text{C}$	groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
209,8	C	C4	-	-	C4/H-3, C4/H-5,
143,3	C	C9	-	-	C9/H-2, C9/H-10, C9/H-14, C9/H-3
135,4	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-11, C12/H-15

129,0	CH	C11,C13	s, 7,12	-	C11/H-10, C13/H-14, C11/H-15, C13/H-15
126,9	CH	C10,C14	s, 7,12	-	C10/H-11, C14/H-13, C10/H-1, C14/H-1
52,70	CH ₂	C3	dd, 2,71-2,61 <i>J</i> =5Hz, <i>J</i> =11Hz	Ha-3/Hb-3 Ha-3/H-2 Hb-3/H-2	C3/H-2, C3/H-5, C3/H-1
51,40	CH ₂	C5	d, 2,22 <i>J</i> =5Hz	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7, C3/H-8, C5/H-6
35,50	CH	C2	m, 3,32	H-2/Ha-3 H-2/Hb-3 H-2/H-1	C2/H-1, C2/H-10, C2/Ha-3, C2/Hb-3, C2/H-11
25,60	CH ₃	C15	s, 2,33	-	C15/H-11, C15/H-13
22,80	CH ₃	C1	d, 1,27, <i>J</i> =5Hz	H-1/H-2	C1/H-2, C1/Ha-3, C1/Hb-3
23,40	CH	C6	m, 2,11	H-6/H-5 H-6/H-7 H-6/H-8	C6/H-8, C6/H-7, C6/H-5
24,50	CH ₃	C7	d, 0,88, <i>J</i> =5Hz	H-7/H-6	C7/H-6, C7/H-5
24,10	CH ₃	C8	d, 0,89, <i>J</i> =5Hz	H-8/H-6	C8/H-6, C8/H-5, C11/H-7

2-Synthèse du 2-méthyl-6-(*para*-méthylphényl)hept-2-èn-4-one, I-P-29.



Le composé **I-P-29** est obtenu à partir du mélange des deux isomères *Z* et *E* de l' α -atlantone en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé **I-P-28** mais en chauffant à 145°C. **I-P-29** a été obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 80% après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (99/1) comme éluant.

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

IR: une bande très intense vers 1715 cm⁻¹ correspondante au groupement C=O.

MS (DCI, NH₃) (m/z) = 234 (100%) [(M+ NH₄⁺)]

Tableau 2 : déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

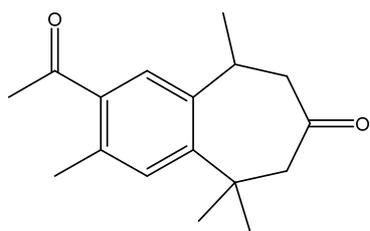
$\delta^{13}\text{C}$	groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
199,8	C	C4	-	-	C4/H-3, C4/H-5, C4/H-6,
155,0	C	C2	-	-	C2/H-8, C2/H-1, C2/H-3
143,7	C	C9			C9/H-10, C9/H-6
135,7	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-11, C12/H-15

129,2	CH	C11, C13	s, 7,12	-	C13/H-15, C13/H-14, C11/H-15
126,6	CH	C10, C14	s, 7,12	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-6, C14/H-6, C14/H-13
124,1	CH	C3	s, 6,1	H-3/H-1 H-3/H-8	C3/H-1, C3/H-8, C3/ H-5
52,6	CH ₂	C5	m, 2,16	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
36,6	CH	C6	m, 2,85	H-6/H-5 H-6/H-7	C6/H-5, C6/H-7, C6/H-10,
27,5	CH ₃	C8	s, 2,16	H-8/H-3	C8/H-1, C8/H-3
22,8	CH ₃	C15	s, 2,38	-	C15/H-11, C15/H-13
20,7	CH ₃	C7	d, 1,2, <i>J</i> =4Hz	H-1/H-2	C7/H-5, C7/H-6, C7/H-10
20,2	CH ₃	C1	s, 1,38	H-1/H-3	C1/H-8, C1/H-3

3-Réaction d'acylation par le chlorure d'acétyle

Dans un ballon bicol équipé d'une ampoule à brome, d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, introduire 2 g de composé **I-P-29**, 2,6 g de AlCl₃ et 40 mL de dichlorométhane. Par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, ajouter goutte à goutte tout en agitant 2,36 mL de chlorure d'acétyle. Après 4 heures d'agitation, 30 mL d'eau glacée et 4 mL d'acide chlorhydrique sont ajoutés puis extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, ensuite séchées sur sulfate de sodium puis élimination du solvant à l'évaporateur. Le résidu obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice avec éluant hexane/acétate d'éthyle (98/2).

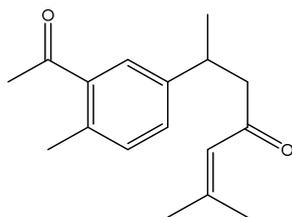
a- 2-Acétyle-3,5,5,9-tétraméthyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-benzo[7]annulén-7-one I-P-45b



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.40 (m, 1H), 7.26 – 6.89 (m, 1H), 3.41 – 3.12 (m, 1H), 2.69 – 2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 – 1.93 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 207.84, 200.40, 143.71, 137.73, 136.16, 132.12, 129.50, 127.95, 52.43, 51.45, 34.58, 29.30, 24.33, 22.57, 21.90, 21.19.

b- 6-(3-Acétyl-4-méthylphenyl)-2-méthylhept-2-én-4-one I-P-45a



Huile jaune

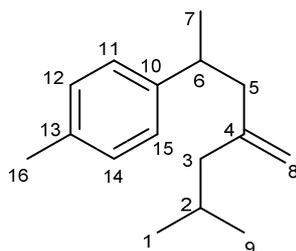
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (m, 1H), 7.20 (s, 1H) 7.22– 6.88 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 2.69 – 2.50 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 – 1.93 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 199.31; 196.93; 153.78; 142.90; 135.02; 130.99; 128.50; 126.91; 122.82; 51.31; 33.86; 28.62; 28.19; 26.57; 21.57; 20.84; 20.15; 19.64

4- La réaction de Wittig

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, introduire 2.47 g (6.88 mmol) du bromure de méthyltriphenylphosphonium et 0.84 g (6.88 mmol) de tert-butylate de potassium puis ajouter 1g (4.58 mmol) de produit cétonique **I-P-28**. Le mélange réactionnel est porté au reflux à 80 °C dans le THF pendant 4 heures. A la fin de la réaction, ajouter environ 20 mL de l'eau distillée et laisser la réaction sous agitation pendant 30 minutes. Après une extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée par MgSO_4 . Après élimination du solvant à l'évaporateur, une séparation et une purification sur colonne de gel de silice (éluant: cyclohexane), le produit est obtenu sous forme d'un huile incolore.

a- 1-Méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène, I-P-46



Huile incolore

HRMS (DCI- CH_4) m/z : $[\text{M}]$ calculé pour $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O} - \text{H}]^+$ 216.1878 trouvé 216,1868.

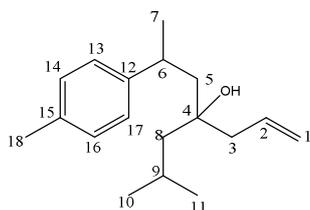
Tableau 3 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz)

^{13}C	groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
146.9	C	C4	-	-	C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-8, C4/H-3
144.9	C	C14	-	-	C14/H-6, C14/H-13,

					C14/H-15
135.3	C	C11	-	-	C11/H-10, C11/H-12, C11/H-16
129.0	CH	C12,C16	d, 7.12	-	C12/H-13, C12/H-10, C16/H-15
126.8	CH	C13,C15	d, 7.13	-	C13/H-15, C13/H-14, C11/H-15
112.2	CH ₂	C8	s, 4.77	H-8/Hb-5 H-8/Ha-5 H-8/H-3	C8/H-3, C8/Ha-5, C8/Hb-5
45.7	CH ₂	C3	m, 1.90	H-3/H-2	C3/H-2, C3/H-1, C3/H-9
44.8	CH ₂	C5	dd, J=5Hz, J=11Hz 2.21-2.46	Hb-5/H-6 Hb- 5/Ha-5	C5/H-6, C5/H-8, C5/H-6, C5/H-3
37.4	CH	C6	m, 2.85	H-6/Ha,b-5 H-6/H-7	C6/H-13, C6/H-15, C6/Ha,b-5, C6/H-7
26.0	CH	C2	m, 1.75	H-2/H-3 H-2/H-9 H-2/H-1	C-2/H-1, C2/H-3, C-2/H-9
22.8	CH ₃	C1	d, 0.91	H-1/H-2	C1/H-2, C1/H-9, C1/H-3
22.4	CH ₃	C9	d, 0.92	H-9/H-2 H-9/H-3	C9/H-2, C9/H-1, C9/H-3
21.9	CH ₃	C7	d, 1.29	H-7/H-6 H-7/ Ha,b-5	C7/H-6, C7/H-5
21.1	CH ₃	C10	s, 2.85	C10/H-12 H10/H-16	C10/H-12, C10/H-16

5- La réaction de Grignard

a- Synthèse du 4-isobutyl-6-*para*-tolylhept-1-èn-4-ol I-P-32:



1g (4.5 mmoles) du composé **I-P-28** et 10 mL du THF sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote. On purge le montage à l'azote trois fois. Puis on additionne doucement 5,5 mL d'une solution de bromure d'allylmagnésium C_3H_5MgBr dans l'éther diéthylique 1M (1,1 éq, 5,5 mmole) pendant 10 min à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de NH_4Cl (10 mL) est ajoutée ensuite au milieu réactionnel, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Une extraction à l'éther diéthylique (3x10 mL) est faite, puis la phase organique est

séchée sur MgSO₄. Après élimination du solvant à l'évaporateur, le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 90%.

GC: Le temps de rétention de **I-P-32a'** est de 13,33 min, et celui de **I-P-32b'** est 13.46 min sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C (méthode 1).

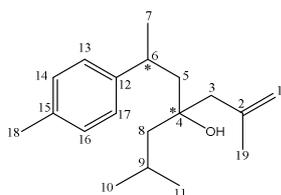
IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 3571 cm⁻¹ attribuée à la fonction OH, la disparition de fonction C=O, et l'apparition d'une bande à 1640 cm⁻¹ correspondant à la double liaison C=C terminale.

MS (DCI, NH₃) m/z = 260 (100%) [M+H]⁺ correspondant à la formule brute C₁₈H₂₈O du produit **I-P-32**.

Tableau 4 : déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

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

b-Synthèse de l' 4-isobutyl-2-méthyl-6-*para*-tolylhèpt-1-én-4-ol I-P-33



1 g (4,5 mmoles) de composé **I-P-28** et 10 mL du THF sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote. On purge le montage à l'azote trois fois. Puis on additionne doucement 11 mL d'une solution de chlorure de 2-méthylallylmagnésium dans le THF 0,5M (1,1 éq, 5.5 mmol) pendant 10 min à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée ensuite au milieu réactionnel, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Il est ensuite extrait trois fois avec 10 mL de l'éther diéthylique, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Après élimination du solvant à l'évaporateur. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 85%.

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

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

MS (DCI, NH₃) : m/z= 274 (100%) [M+NH₄]⁺ (M-H₂O) correspondant à la formule brute C₁₉H₃₀O.

Tableau 5 : déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

¹³ C	groupe	Position	¹ H	COSY	HMBC
145,00	C	C12	-	-	C12/H-13, C12/H-17, C12/H-6, C12/H-7, C12/H-5
143,18	C	C2	-	-	C2/H-1, C2/H-3, C2/H-19
135,61	C	C15	-	-	C15/H-18, C15/H-14, C15/H-16
128,96	CH	C14,C16	s,7,05	-	C14/H-13, C14/H-18, C14/H-13
127,03	CH	C13,C17	s,7,08	-	C13/H-14; C13/H-6; C17/H-16
114,85	CH ₂	C1	s; 4.62-4.80; J=5Hz;	-	C1/H-19, C1/H-3
75,58	C	C4	-	-	C4/H-6, C4/H-5, C4/H-15, C4/H-3
51,05	CH ₂	C8	m, 1,38	H-8/H-9	C8/H-9, C8/H-10, C8/H-11
48,67	CH ₂	C5	d, 1,78-1,80, J=5Hz	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
47,33	CH ₂	C3	m,2,24	-	C3/H-1, C3/H-19
35,83	CH	C6	m, 2,86	H-6/H-5, H-6/H-7	C6/H-7, C6/H-5, C6/H-13

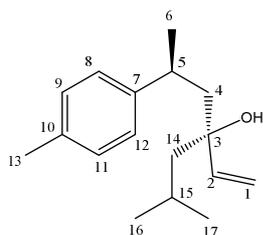
25,18	CH ₃	C7	d, 1,29, <i>J</i> =5Hz	H-7/H-6	C7/H-6; C7/H-5
24,80	CH	C9	m, 1,95	H-9/H-8, H-9/H-11, H-9/H-10	C9/H-10, C16/H-11, C9/H-8
24,71	CH ₃	C10	d, 0,94; <i>J</i> =5Hz	H-10/H-9	C10/H-10, C10/H-8
24,08	CH ₃	C11	d, 0,97 ; <i>J</i> =5Hz)	H-11/H-9	C11/H-9, C11/H-8
20,69	CH ₃	C18	s, 2,34	-	C18/H-14, C18/H-16
18.72	CH ₃	C19	s; 2.10	-	C19/H-1; C19/H-3

c-Synthèse du 3-isobutyl-5-*para*-tolylhept-1-ène-3-ol I-P-46

1 g (4,09 mmoles) de composé **I-P-28** et 10 mL du THF sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote. On purge le montage à l'azote trois fois. Puis on additionne doucement 11 mL d'une solution de bromure de 2-vinylmagnésium dans le THF 0,5M (1,5 éq, 6.13 mmol) pendant 10 min à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures. Une solution saturée de NH₄Cl (10 mL) est ajoutée ensuite au milieu réactionnel, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Il est ensuite extrait trois fois avec 10 mL de l'éther diéthylique, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Après élimination du solvant à l'évaporateur. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 80%.

GC: Le temps de rétention des deux diastéréoisomères sont 11,35 min et 12,91min sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (Méthode 1)

c-Synthèse du 3-isobutyl-5-*para*-tolylhept-1-én-3-ol-I-P-46a



IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 3570 cm⁻¹ attribuée à la fonction OH, la disparition de fonction C=O, et l'apparition d'une bande à 1510 cm⁻¹ correspondant à la double liaison C=C terminale.

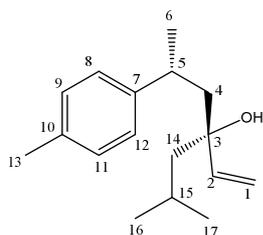
HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M-H]⁺ calculé pour [C₁₇H₂₃O - H]⁺ 245.1905 trouvé 245.1902.

Tableau 6 : déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	groupe	¹ H	COSY	HMBC
144.35	C2	CH	m, 5.71	H-2/H-1	C2/H-2,H-1
144.33	C7	C	-	-	-

135.95	C10	C	-	-	-
129.64	C9(11)	CH	s, 7.01		C9(11)/H-8(12),H-9(11)
127.24	C8(12)	CH	s, 7.01		C8(12)/H-8(12),H-9(11)
112.51	C1	CH ₂	m, 5.07	H-1/H-2	C1/H-2,H-1
77.13	C3	C	-	-	-
50.93	C14	CH ₂	m, 1.30	H-14/H-15	C14/H-14,H-15
49.66	C15	CH ₂	m, 1.67	H-1/H-14,H-16,H-17	C4/H-4,H-5
35.47	C5	CH	m, 2.78	H-5/H-4,H-6	C5/H-5
25.08	C4	CH	m, 1.92	H-4/H-5	C15/H-15,H-16,H-17
24.84	C6	CH ₃	1.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	H-6/H-5	C6/H-6
24.55	C16	CH ₃	0.79(d, <i>J</i> = 6.7 Hz)	H-16/H-15	C16/H-15,H-16,H-17
23.89	C17	CH ₃	0.76(d, <i>J</i> = 6.7 Hz)	H-17/H-15	C17/H-15,H-16,H-17
21.08	C13	CH ₃	s, 2.21	-	C13/H-13

d- 3-isobutyl-5-*para*-tolylhept-1-én-3-ol I-P-46b



IR : Le spectre IR montre la présence d'une bande vers 3575 cm⁻¹ attribuée à la fonction OH, la disparition de fonction C=O et l'apparition d'une bande à 1515.6 cm⁻¹ correspondant à la double liaison C=C terminale.

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M-H]⁺ calculé pour [C₁₇H₂₃O - H]⁺ 245.1905 trouvé 245.1902.

Tableau 7 : déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	groupe	¹ H	COSY	HMBC
144.67	C2	CH	5.63 (dd, <i>J</i> = 17.3, 10.8 Hz)	H-2/H-1	C2/H-2,H-1
144.60	C7	C	-	-	-
136.34	C10	C	-	-	-
130.00	C9(11)	CH	s, 7.01		C9(11)/H-8(12),H-9(11)
127.59	C8(12)	CH	s, 7.01		C8(12)/H-8(12),H-9(11)
112.85	C1	CH ₂	5.02 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 12.2, 1.4 Hz)	H-1/H-2	C1/H-2,H-1
77.47	C3	C	-	-	-

51.27	C14	CH ₂	m, 1.33	H-14/H-15	C14/H-14,H-15
49.98	C15	CH ₂	m, 1.65	H-1/H-14,H-16,H-17	C4/H-4,H-5
35.82	C5	CH	m, 2.80	H-5/H-4,H-6	C5/H-5
25.41	C4	CH	m, 1.79	H-4/H-5	C15/H-15,H-16,H-17
25.16	C6	CH ₃	1.18 (d, $J = 7.0$ Hz)	H-6/H-5	C6/H-6
24.87	C16	CH ₃	0.81 (d, $J = 6.7$ Hz)	H-16/H-15	C16/H-15,H-16,H-17
24.23	C17	CH ₃	0.81 (d, $J = 6.7$ Hz)	H-17/H-15	C17/H-15,H-16,H-17
21.41	C13	CH ₃	s, 2.22	-	C13/H-13

***PARTIE II : HYDROFORMYLATION ET
REACTIONS TANDEM IMPLIQUANT
L'HYDROFORMYLATION DES
SESQUITERPENES (ET DERIVES) ISOLES
DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE
L'ATLAS ; IMPLICATION DES LIGANDS
PHOSPHOLES***

Cette partie du travail faite pendant ma thèse est divisée en quatre chapitres. Le premier est dédié à la présentation générale de la réaction d'hydroformylation. Ensuite dans le deuxième chapitre nous décrivons l'application des ligands phospholes dans cette réaction. Après une partie bibliographique, nous présentons les résultats obtenus lors de notre étude sur l'implication de nouveaux ligands dibenzophospholes substitués dans l'hydroformylation de substrats modèles tels que le styrène, l' α -methylstyrène et l'oct-1-ène. Nous abordons également la version asymétrique de la réaction menée sur le styrène par les ligands diphosphinites à motif 2,2'-biphosphole.

Quant au troisième chapitre il concerne l'étude de la réaction d'hydroformylation sur les sesquiterpènes isolés de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas et de leurs dérivés oléfiniques obtenus par hémisynthèse. Nous décrivons une partie bibliographique où nous nous sommes attachés à présenter les résultats les plus pertinents publiés sur la fonctionnalisation de ces substrats naturels et nous détaillons ensuite les différents résultats obtenus lors de notre étude sur la chimio-et la régiosélectivité de la réaction sur les sesquiterpènes en présence des ligands phosphines et phospholes. Au vu des résultats intéressants obtenus nous avons poussé notre étude aux réactions tandem impliquant l'hydroformylation comme la réaction hydroformylation/Wittig/hydroformylation et hydroformylation/acétalisation. Ceci fait l'objet du quatrième chapitre.

D)-INTRODUCTION : GENERALITES SUR LA REACTION D'HYDROFORMYLATION

La réaction d'hydroformylation des alcènes (ou procédé oxo) a été découverte en 1938 par Otto Roelen¹. Cette réaction fait partie des procédés les plus étudiés industriellement en catalyse homogène et possède une grande importance économique puisque environ 8 millions de tonnes de produits oxo sont fabriqués chaque année dans le monde^{2,3}, par exemple en 2008 la production des produits oxo représente près de 10,4 millions de tonnes⁴. Cette réaction permet la formation d'une nouvelle liaison C-C en une seule étape ainsi que l'introduction d'une fonction aldéhyde par simple addition de H₂ et de CO sur un alcène en présence d'un catalyseur. De plus, l'intérêt de cette réaction repose sur l'utilisation de réactifs facilement accessibles et à un coût intéressant. Cette fonctionnalisation revêt une importance particulière en chimie car elle permet l'obtention de synthons particulièrement attractifs du fait de leur

¹Roelen O., (Chemische Verwertungsgesellschaft, mbH Oberhausen) German Patent DE 849 548 (1938/1952).Roelen O., U.S. Patent 2 327 066 (1943); *Chem. Abstr.*, **1944**, 38, 550.

²Roeper M., *Chem. Unserer Zeit.*, **2006**, 40, 126.

³Wiese K. D., Obst D., *Top. Organomet. Chem.*, **2006**, 18, 1.

⁴Franke R., Selent D., Borner A., *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 5675.

réactivité. En effet, les aldéhydes ramifiés ou linéaires peuvent être convertis en divers composés d'importance industrielle comme par exemple les alcools, les acides, les diols, les amines ou les esters (schéma II-1) dont les applications principales sont les solvants, les plastifiants, les lubrifiants ou les détergents.

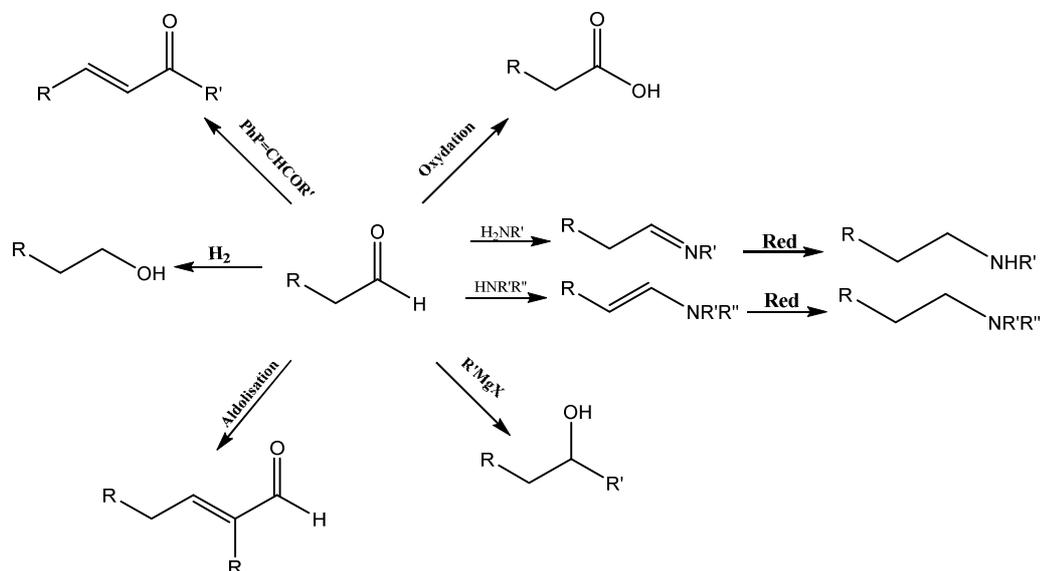


Schéma II.1 : produits pouvant être formés à partir des aldéhydes

L'hydroformylation est réalisée en présence d'un métal de transition (catalyseurs généralement basés sur le cobalt (I) ou sur le rhodium (I)), et du gaz de synthèse H_2/CO . Tous les atomes présents dans les réactifs de départ ainsi sont additionnés au substrat et se retrouvent dans le produit final, traduisant une réaction à économies d'atomes (schéma II-2).

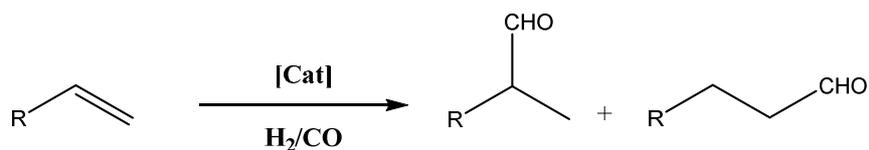


Schéma II.2 : réaction d'hydroformylation catalytique

I-1)-Catalyseurs et Mécanisme

I-1-1)-Les Catalyseurs

Les catalyseurs typiques pour l'hydroformylation d'oléfines sont les complexes de type $[HM(CO)_xL_y]$ où L peut être un ligand CO ou un ligand organique. Par conséquent, la plupart des métaux de transition des groupes 6 à 10 montrent une activité catalytique en hydroformylation en raison de leur capacité à former une espèce *métal-carbonyle-hydrure*. Une comparaison de l'activité des différents métaux non modifiée est la suivante⁵:

⁵Pruchnik F. P., *Organometallic Chemistry of Transition Elements*; Plenum Press: New York, 1990; 691.



Le cobalt, qui est à l'origine du procédé d'hydroformylation en 1938, transforme la plupart des alcènes en leurs aldéhydes correspondants avec des sélectivités certes modestes. Toutefois, ce catalyseur requiert des conditions élevées de la température et de la pression, ce qui rend les procédés existants grands consommateurs d'énergie. L'un des principaux avantages des catalyseurs à base du cobalt est leurs activités remarquables en hydrogénation de la fonction carbonyle. En effet, les aldéhydes obtenus peuvent être directement réduits en alcools correspondants. Mais le principal inconvénient des systèmes au Co sont les conditions de réaction sévères utilisées.

Les catalyseurs au rhodium non modifiés ou modifiés par des ligands phosphines sont majoritairement utilisés pour convertir efficacement et sélectivement les alcènes en aldéhydes, dans des conditions douces, et peuvent atteindre une activité 1000 fois supérieure à celle du cobalt. L'application principale concerne la transformation du propène en butanal qui représente plus des $\frac{3}{4}$ du marché des produits oxo. Une étape très importante a été franchie avec l'utilisation de ligands complexant le métal par le groupe de Wilkinson qui a étudié en détail les effets bénéfiques des triarylsphosphines pour modifier les catalyseurs à base de rhodium⁶. Ces catalyseurs modifiés permettent de réaliser des réactions dans des conditions de température et de pression beaucoup plus basses et d'améliorer le rapport linéaire/ramifié. Malgré ces bonnes performances, le prix du rhodium représente un coût élevé. Aussi d'autres catalyseurs métalliques ont été développés.

Dans les années 1970, les catalyseurs à base de platine modifiés par des ligands diphosphines chirales et en présence d'un acide de Lewis comme co-catalyseur, généralement SnCl_2 , sont largement exploités dans la version asymétrique de la réaction d'hydroformylation. Ils permettent de bonnes énantioselectivités par rapport aux complexes du rhodium chiraux⁷. Ces recherches se sont limitées à l'échelle du laboratoire jusqu'à ce jour.

Le groupe de Beller⁸ ainsi que celui de Drent⁹ ont montré que l'utilisation de catalyseurs au palladium avec des diphosphines en présence d'un acide de Brønsted comme co-catalyseur (TFA, HOTs, APTS) produisent d'excellentes régiosélectivités en aldéhydes linéaires de différentes oléfines aliphatiques et aromatiques. Il est démontré que la concentration en acide

⁶ Van Leeuwen P. W.N.M., Claver C. "RHODIUM CATALYZED HYDROFORMYLATION" **2002**.

⁷(a) Consiglio G., Neffkens S. C. A., Borer, A., *Organometallics*, **1991**, *10*, 2046. b) Kollár L., Farkas E., Batiu J., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1997**, 115.

⁸Jennerjahn, R., Piras I., Jackstell R., Franke R., Wiese K.-D., Beller M., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6383.

⁹a) Drent E., Budzelaar P. H. M., *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *593*, 211. b) Konya D., Almeida Lenero K., Drent E., *Organometallics*, **2006**, *25*, 3166.

est un facteur crucial pour l'obtention d'une haute sélectivité en aldéhyde linéaire^{8,10}. Des complexes de palladium modifiés ont également été utilisés avec succès dans l'hydroformylation d'alcynes internes; l'étude a montré ainsi que l'addition de $[\text{Co}_2\text{CO}_8]$ a un effet remarquable sur l'activité et la sélectivité puisque une conversion totale et une chimiosélectivité de 97% en aldéhyde ont été obtenues dans l'hydroformylation du 4-octyne¹¹. Des complexes hétérobimétalliques Pd/Pt pontés par des ligands thiolates ont été étudiés mais ces systèmes catalytiques ont montré de faibles activités comparées à celles des complexes à base de rhodium notamment dans l'hydroformylation de styrène¹².

D'autres études ont montré que des complexes à base de ruthénium ou d'iridium sont beaucoup moins actifs par rapport à ceux du rhodium dans l'hydroformylation d'une variété d'oléfines^{13,14}.

I-1-2)- Mécanisme

Le mécanisme de la réaction d'hydroformylation catalysée par un complexe du cobalt a été proposé la première fois par Heck et Breslow dans les années 1960¹⁵. Ce mécanisme est généralement admis par la communauté scientifique pour l'hydroformylation d'oléfines terminales et reste applicable avec quelques modifications à l'hydroformylation catalysée par des complexes du rhodium modifiés par des ligands phosphines. (schéma II-3).

¹⁰ Konya D., Almeida Lenero K.; Drent, E., *Organometallics*, **2006**, 25, 3166.

¹¹ Ishii Y., Miyashita, K., Kamita K., Hidai M., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6448.

¹² Forniés J., Masdeu-Bultó A. M., Claver C., Tejel C., Ciriano M. A., Cardin C. J., *Organometallics*, **2002**, 21, 2609.

¹³ (a) Süß-Fink G., Schmidt G. F., *J. Mol. Catal.*, **1987**, 42, 36. b) Mitsudo T., Suzuki N., Kondo T., Watanabe Y., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, 109, 219. c) Mitsudo T., Suzuki, N., Kobayashi T., Kondo T., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 127, 219.

¹⁴ Piras I., Jennerjahn R., Jackstell R., Spannenberg A., Franke R., Beller M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 280.

¹⁵ Heck R., Breslow D.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4023.

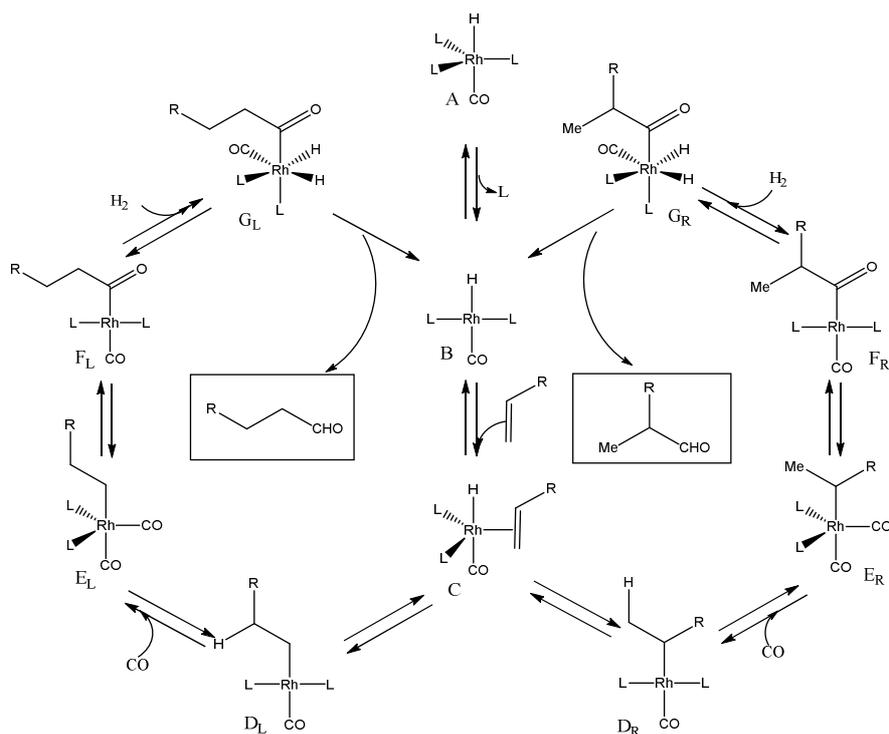


Schéma II-3 : cycle catalytique de la réaction d'hydroformylation d'une oléfine terminale catalysée par le rhodium.

La première étape est la formation du complexe (**A**) à 18 électrons à partir de rhodium(I) en présence des ligands phosphines (L) et sous pression du mélange de gaz CO/H₂. La réaction catalytique commence par la dissociation d'un ligand L pour régénérer un complexe insaturé à 16 électrons qui est l'espèce active (**B**); cette dernière permet la coordination d'une oléfine en position équatoriale pour conduire à nouveau à un complexe **C** (à 18 électrons). L'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H qui est l'étape clé de la régiosélectivité permet la formation de deux espèces alkyl-rhodium à 16 électrons **DL**, intermédiaire rhodium-alkyl linéaire, et **DR**, intermédiaire rhodium-alkyl ramifié. La coordination d'un ligand CO (**EL** et **ER**) suivie de l'insertion du CO dans la liaison métal-alkyle permet d'obtenir les deux intermédiaires acyles **FL** et **FR** à 16 électrons. Il s'en suit l'addition oxydante d'une molécule de H₂ pour former les complexes **GL** et **GR**. Finalement, l'élimination réductrice aboutit à la libération de deux aldéhydes, linéaire et ramifié, ainsi que la régénération de l'espèce active (**B**).

I-2)- Chimiosélectivité de la réaction

En accord avec le cycle catalytique décrivant l'hydroformylation, deux principales réactions secondaires peuvent survenir lors de la réaction : l'hydrogénation et l'isomérisation de la double liaison (schéma II-4). Alors que l'isomérisation des substrats est plutôt liée à la nature du catalyseur utilisé, l'hydrogénation provient de la pression de dihydrogène utilisée lors de la

réaction. En effet, la différence de ratio entre les quatre produits dépendra de nombreux paramètres comme la nature du catalyseur, du ligand, du solvant ou la pression ainsi que la composition du mélange CO/H₂.

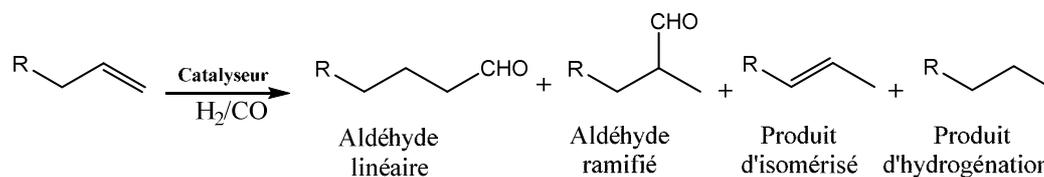


Schéma II-4: produits pouvant être formés lors de l'hydroformylation

L'hydroformylation est également tolérante vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Parmi eux, nous retrouvons des fonctions réactives comme les aldéhydes, les acétals, les cétones, les cétales, les nitriles, les acides carboxyliques, les esters, les alcools, les amines et imines, les dérivés halogénés, les dérivés soufrés, les groupements nitro. Cette grande tolérance fonctionnelle va permettre d'utiliser la réaction d'hydroformylation sur des composés polyfonctionnalisés et de l'impliquer dans des réactions tandem ou domino.

I-3)- Régiosélectivité de la réaction

La régiosélectivité de la réaction est communément représentée par le rapport de l'aldéhyde linéaire sur l'aldéhyde ramifié (l/r). Cependant, la régiosélectivité est fortement influencée par la nature de l'alcène et par la sphère de coordination du centre métallique impliqué. Le nombre de ligands coordonnés au centre métallique, leurs propriétés électroniques et stériques, jouent un rôle important tout comme les paramètres de réaction, notamment la température et les pressions partielles de CO et H₂.

I-3-1)-Influence du substrat

Dans la réaction d'hydroformylation la réactivité des alcènes dépend fortement de la substitution de ces derniers. Cependant l'oléfine la plus réactive est celle qui est la moins substituée. De manière générale, d'après les règles de Keulemans¹³, le groupement formyle est introduit sur le carbone le moins substitué de l'alcène. Il s'agit donc d'une addition anti-Markovnikov puisque l'hydrogène est introduit sur le carbone le plus substitué.

La nature de groupement R a un effet sur le rapport l/r des deux isomères et rend la liaison alkyle-rhodium (C-Rh, liaison σ) polarisée avec une charge partielle positive sur le métal et une autre négative sur le carbone. Quand le groupement R est électroattracteur la charge partielle négative du carbone est stabilisée par l'effet attracteur de R. Le rhodium se place en position ramifiée à proximité de ce groupe et conduit à la formation majoritaire de l'aldéhyde ramifié. Par contre dans le cas d'un groupement R donneur, une insertion anti-Markovnikov

de la double liaison dans la liaison rhodium-hydrure est favorisée et permet d'obtenir majoritairement l'aldéhyde linéaire (schéma II-5).

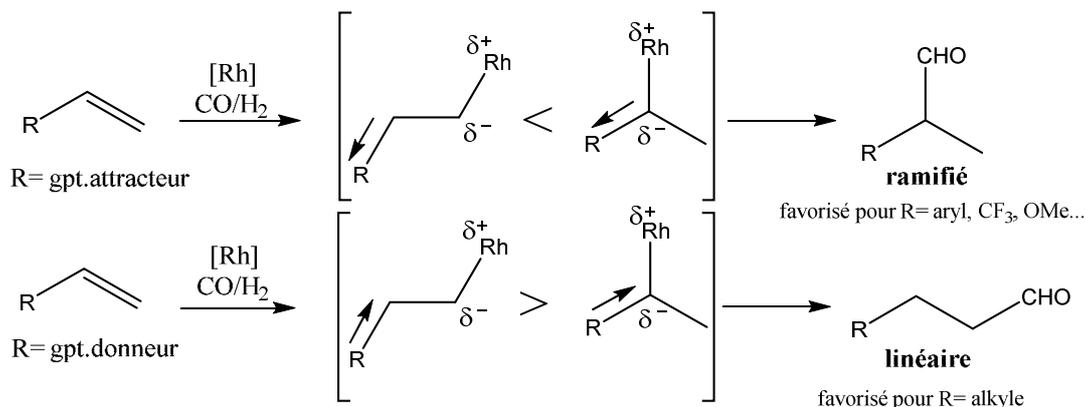


Schéma II-5: stabilisation de l'espèce alkyl-Rhodium et l'influence sur la régiosélectivité

Pour les alcènes 1,1-disubstitués, la régiosélectivité est très bonne en faveur de l'aldéhyde linéaire (schéma II-6).

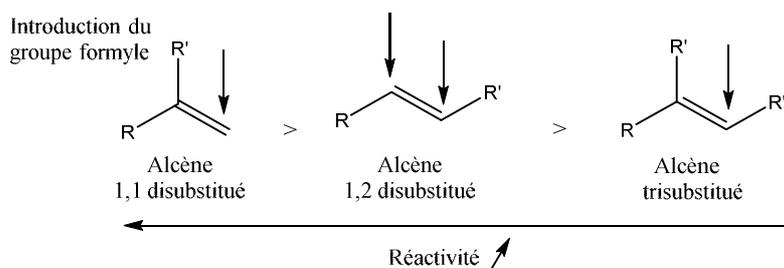


Schéma II-6 : réactivité et régiosélectivité en fonction de la substitution de l'alcène

Les alcènes 1,2-disubstitués dissymétriques représentent le cas le plus compliqué du point de vue régiosélectivité et il n'existe pas de solution générale à ce problème. Quant aux alcènes trisubstitués, la réaction conduit majoritairement à l'introduction du groupement formyle sur le carbone le moins substitué. Cependant, ces alcènes sont beaucoup moins réactifs en raison de leur encombrement et nécessitent des conditions réactionnelles plus dures, ce qui entraîne parfois des réactions secondaires d'isomérisation ou d'hydrogénation (schéma II-6).

I-3-2)-Effets stériques et électroniques des ligands dans la réaction d'hydroformylation

Les ligands phosphorés jouent un rôle au niveau stérique et au niveau électronique sur le métal. Ces effets ont été étudiés par Tolman¹⁶ qui a déterminé le paramètre électronique χ ainsi que le paramètre stérique pour l'angle de Tolman θ ou angle de morsure β (schéma II-7).

¹⁶a) Tolman C. A., *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313. b) Allman T., Goel R. G., *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 716.

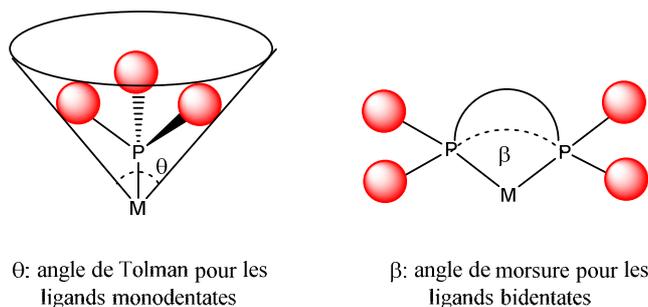


Schéma II-7: représentation des angles de Tolman et de morsure.

La nature du ligand utilisé pour réaliser une réaction d'hydroformylation a une importance cruciale et détermine de nombreux aspects tels que la vitesse de réaction, le rapport linéaire/ramifié ou encore la présence de réactions secondaires (hydrogénation, isomérisation). Selon le substrat utilisé, différents ligands ont été développés et permettent d'obtenir de très bonnes sélectivités.

Dans les années 1960 le groupe de Wilkinson¹⁷ a découvert que l'utilisation de la triphénylphosphine avec le rhodium permet de générer des espèces catalytiques très actives et d'obtenir de meilleurs rendements, une meilleure sélectivité et surtout des conditions de réaction beaucoup plus douces (80-110°C, 5-30 bar). Ce procédé a été appliqué dans l'industrie en 1974 par *Celanese*¹⁸ puis repris par *UnionCarbide/Davy Powergas/Johnson Matthey* en 1975¹⁹ pour transformer le propène en butanal avec une excellente sélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire. D'autres ligands monophosphines (PEt₃, PBu₃) ont également été signalés dans la littérature en présence des complexes du cobalt et du rhodium pour catalyser cette transformation avec un certain succès²⁰.

La recherche de nouveaux ligands a permis la mise en œuvre de nouveaux procédés industriels comme le procédé Ruhr Chemie-Rhone Poulenc qui utilise un ligand sulfoné soluble dans l'eau, la triphénylphosphine trisulfonée (TPPTS **II-L-1**) (schéma II-8). Ce procédé utilise un système biphasique, contenant le complexe rhodium-TPPTS dans la phase aqueuse et le substrat dans la phase organique, facilitant ainsi le recyclage du catalyseur par simple décantation des deux phases²¹.

¹⁷ a) Evans D., Osborn J. A., Wilkinson G., *J. Chem. Soc., A* **1968**, 3133. b) Evans D., Yagupsky G., Wilkinson G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2660. c) Brown C. K., Wilkinson G., *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753.

¹⁸ Cornils B., "Hydroformylation. Oxo Synthesis, Roelen Reaction" in *New Syntheses with Carbon Monoxide*, J. Falbe, Ed. Springer-Verlag, Berlin, **1980**, 1-225.

¹⁹ Smith F. J., *Platinum Metals Review*, **1975**, 19, 93.

²⁰ Slauch L. H.; Mullineaux, R. D., *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 13, 469.

²¹ Kuntz E. G., *CHEMTECH.*, **1987**, 17, 570.

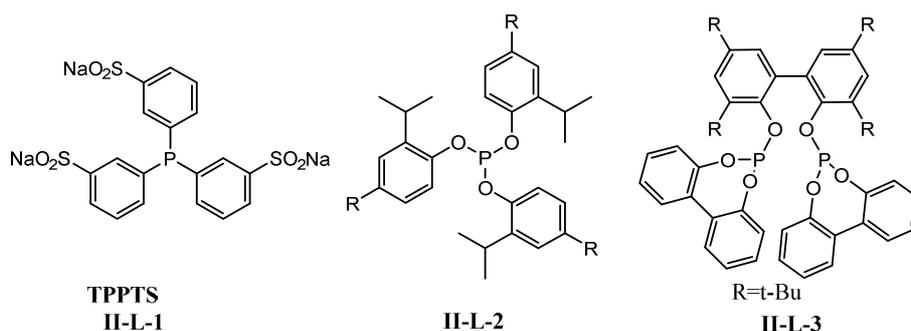


Schéma II-8: structure de quelques ligands phosphine et phosphites

Dans les années soixante, les phosphites ont également été considérés comme des ligands candidats pour la réaction d'hydroformylation catalysée par les complexes du rhodium. En 1980, le groupe de Van Leeuwen²² a découvert une performance intéressante des monophosphites très encombrés **II-L-2** (schéma II-8) sur l'activité de la réaction pour transformer des oléfines non activées telles que le cyclohexène, le limonène ou le cyclohexane méthylène. Cette découverte a stimulé un essor considérable de recherche sur les phosphites.

Bryant et al.²³ d'*Union Carbide* ont ensuite mis au point de nouveaux ligands de type diphosphite très encombrés **II-L-3** (schéma II-8). Ces ligands sont plus stables que les monophosphites et permettent d'obtenir de bonnes sélectivités avec un très bon TON (turnover number) pour former l'aldéhyde linéaire²⁴. De plus, les phosphites sont des ligands π -accepteurs plus forts que les phosphines et moins sensibles à l'oxydation que les phosphines.

Le groupe de Breit en coopération avec BASF a utilisé avec succès le pouvoir π -accepteur des phosphinines en hydroformylation catalysée par des complexes du rhodium²⁵ (schéma II-9).

²²(a) van Leeuwen P. W. N. M.; Roobeek, C. F., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 343. b) Brit. Pat. 2,068,377, U.S. Pat.4,467,116, **1983** (to Shell Oil); *Chem. Abstr.*, **1984**, 101, 191142.

²³Billig E., Abatjoglou A. G., Bryant D., R. U.S. Pat. 4,769,498, U.S. Pat.4,668,651; U.S. Pat. 4748261, **1987** (to Union Carbide Corp.); *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 7392.

²⁴(a) Cuny D. G., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2066. b) Billing E., Abatjoglou A. G., Bryant D. R., US 4,668,651, **1988**. c) Vogl C., Paetzold E., Fischer C., Kragl U., *J. Mol. Cat. A*, **2005**, 232, 41.

²⁵a) Paciello R., Zeller E., Breit B., Röper M., (to BASF AG) German Patent DE 19743197, **1997**; *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 237700. b) Paciello R., Mackewitz T., Röper M., Breit B., (to BASF AG) WO Patent 2000055164, **2000**, *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 238120. c) Breit B., Winde R., Mackewitz T., Paciello R., Harms K., *Chem.Eur. J.*, **2001**, 7, 3106. d) e) Breit B., Fuchs E., *Chem. Commun.*, **2004**, 694. b) Fuchs E., Keller M., Breit B., *Chem-Eur. J.*, **2006**, 12, 6930.

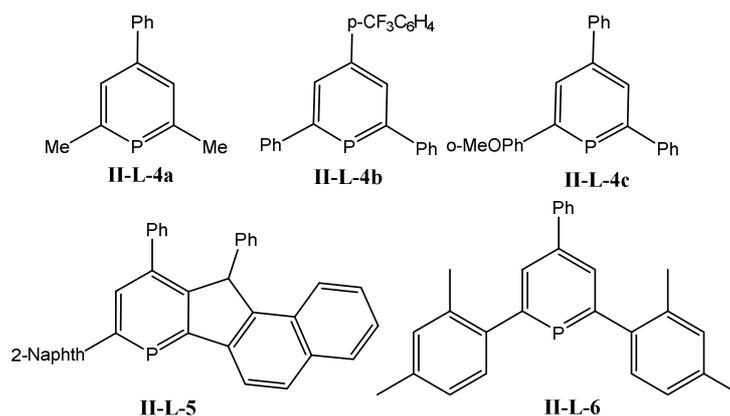


Schéma II-9 : ligands phosphinines

Ces ligands se sont révélés très actifs ($\text{TOF} > 45000 \text{ h}^{-1}$) dans l'hydroformylation de nombreuses oléfines disubstituées comme l'isobutène, trisubstituées comme l' α -pinène ou tétrasubstituées comme le tétraméthyléthylène.

Les ligands diphosphines sont également devenus des ligands très utilisés en hydroformylation. Des études ont établi un lien entre l'angle de chélation adopté par un ligand bidenté sur le rhodium et la régiosélectivité de la réaction d'hydroformylation. En effet, les ligands BISBI **II-L-8** et Xantphos **II-L-9**, diphosphines caractérisées par un angle de chélation de 113° et 110° , respectivement, permettent l'obtention d'excellentes régiosélectivités en faveur de l'isomère linéaire (BISBI : $l/r = 97/3$, Xantphos : $l/r = 98/2$ vs PPh_3 : $l/r = 73/27$)²⁶, alors que le ligand dppe **II-L-7** avec un angle de 85° ne permettait qu'une sélectivité de $l/r = 67/33$ (Schéma II-10).

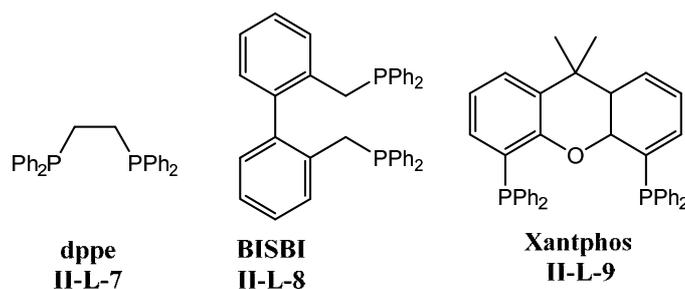


Schéma II-10 : les ligands phosphines

Avec les ligands thioxantphos **II-L-10** (schéma II-11) testés dans l'hydroformylation du styrène, les auteurs ont observé que les groupements (*R*) attracteurs sur les noyaux phényles

²⁶ a) Devon T. J., Phillips G. W., Puckette T. A., Stavinoha J. L., Vanderbilt J. J., (to Eastman Kodak Company) U.S. Patent 4694109, **1987**, Chem. Abstr., **1988**, 108, 7890. b) van der Veen L. A., Keeven P. H., Schoemaker G. C., Reek J. N. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M, Lutz M., Spek A. L., *Organometallics*, **2000**, *19*, 872.

favorisent la formation de l'aldéhyde linéaire et une augmentation de la fréquence de rotation (TOF) de la réaction²⁷.

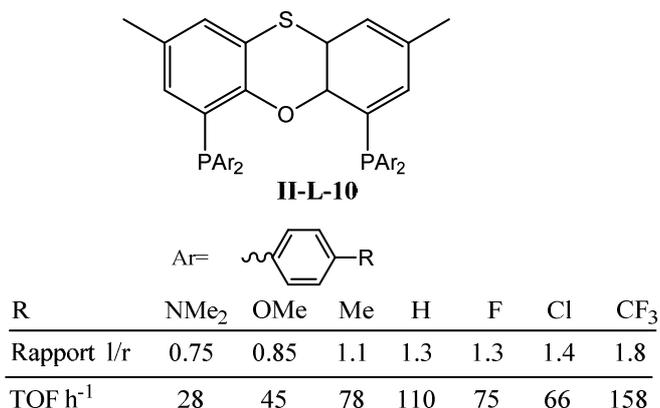


Schéma II-11: effet des substituants sur la régiosélectivité et le TOF

I-4)-Enantioselectivité

L'hydroformylation du styrène est sans contexte la réaction la plus étudiée en hydroformylation asymétrique. Elle permet d'évaluer les capacités catalytiques des ligands chiraux en termes d'activité, de chimio-, de régio- et d'énantiosélectivité. Le styrène constitue un substrat modèle pour la synthèse des acides α -arylpropioniques **II-P-3a-b**, une classe très importante d'anti-inflammatoires (schéma II-12).

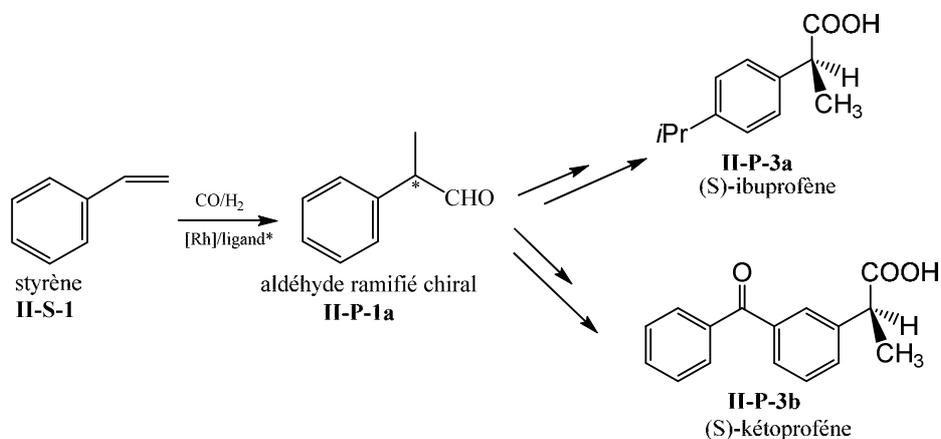


Schéma II-12 : synthèse des acides arylpropioniques à partir du styrène

Le mécanisme de transfert de chiralité a plus particulièrement été étudié par Consiglo et Pino²⁸. Les auteurs ont proposé un modèle qui permet d'expliquer simplement la formation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre, au cours du mécanisme d'induction asymétrique. Ce modèle repose sur plusieurs suppositions :

²⁷ van der Veen L. A., Boele M. D. K., Bregman F. R., Kamer P. C. J., van Leeuwen, P. W. N. M., Goubitz K., Fraanje J., Schenk H., Bo C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11616.

²⁸ Consiglo G., Pino P., *Top. Curr.Chem.*, **1982**, *105*, 77.

- L'induction asymétrique se produit durant l'insertion de l'oléfine complexée, dans la liaison métal-H, conduisant à un intermédiaire métal-alkyl.
- L'approche du substrat, dans l'état de transition, s'effectue sur un centre métallique chiral.
- La double liaison C=C et la liaison métal-H sont coplanaires durant l'état de transition. Ainsi une représentation simple de ces états de transition peut être obtenue. Dans cette représentation (schéma II-13), L représente un ligand plus gros que S et Z un troisième ligand plus volumineux que H. ils définissent ainsi quatre quadrant Qi

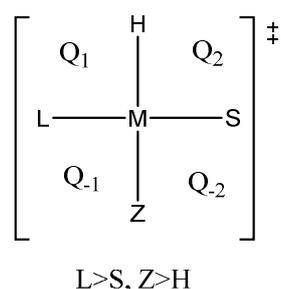


Schéma II-13 : représentation du complexe dans l'état de transition

Lorsque l'oléfine est superposée au modèle ainsi défini, 4 états de transition sont possible (schéma II-14). Ils sont gouvernés par des facteurs stériques. En pratique, l'état de transition le plus favorisé sera celui où le groupement le plus encombrant de l'oléfine prendra place dans le quadrant présentant le plus d'espace, Q2 correspondant au cas I. Sur le schéma II-14, c'est donc l'aldéhyde linéaire qui sera avantagé. Pour l'aldéhyde ramifié, il est également possible de prédire, suivant le même principe correspondant à l'état de transition II sera prédominant.

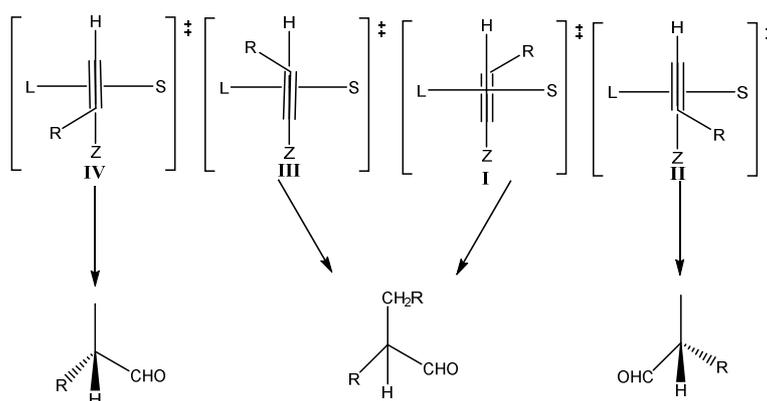


Schéma II-14: 4 états de transition possible après insertion de l'oléfine. Ordres de stabilité décroissants **I>II>III>IV**

Le modèle, bien qu'assez simple, s'est révélé particulièrement précis pour révéler les régiosélectivités et les énantiosélectivités dans de nombreux exemples.

Les premiers systèmes catalytiques appliqués dans la réaction d'hydroformylation asymétrique ont été des complexes à base de rhodium associés aux ligands phosphines monodentes. Cependant ces systèmes ont montré des faibles excès énantiomériques.

Par la suite, plusieurs types de ligands ont été développés tels que les diphosphines, les diphosphites, les phosphines-phosphites ou les amino-phosphine-phosphites.

Avec des systèmes catalytiques Pt-diphosphite/SnCl₂^{29,30,31}, des résultats intéressants en terme d'excès énantiomérique, de l'ordre de 90%, ont été publiés dans la littérature. Malgré ces résultats, les catalyseurs au platine présentent plusieurs inconvénients : la vitesse de la réaction est très lente, l'hydrogénation du substrat est favorisée et les régiosélectivités en aldéhyde ramifié est faible.

Par contre, les catalyseurs chiraux diphosphites/Rh et phosphines-phosphites/Rh se sont montrés plus performants permettant d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 90%. En effet, les travaux de Babin et Whitecker de Union Carbide en 1992 mettent en évidence l'intérêt des diphosphites **II-L-11** dérivant du (2*R*, 4*R*)-pentane-2,4-diol pour atteindre des ee de 90%³² (schéma II-15).

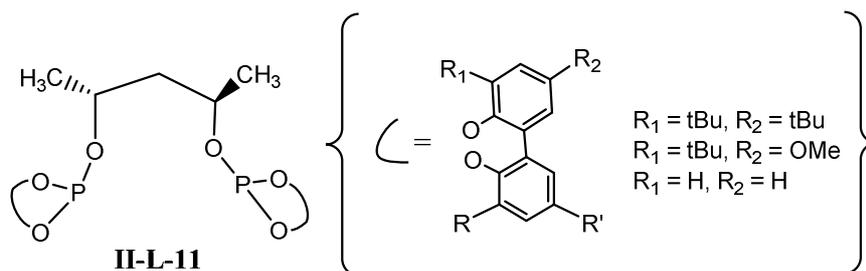


Schéma II-15: ligands diphosphites dérivant du (2*R*,4*R*)-pentane 2,4-diol

Suite à ces résultats, d'autres diphosphites sont apparus en jouant soit sur la longueur de la chaîne carbonée de ces ligands, soit sur la nature du groupement phosphite. Il a été montré qu'une chaîne de trois carbones³³ et des substituants électro-donneurs en position ortho ou para sur le squelette biphenyle³⁴ étaient essentiels pour atteindre des ee de 90%.

Une autre famille de ligands a été impliquée avec succès dans l'hydroformylation du styrène, les diphosphites dérivés de sucres furanosides (schéma II-16).

²⁹ Stille J. K., Su H., Brechot P., Paninello G., Hegedus L. S., *Organometallics*, **1991**, *10*, 1183.

³⁰ a) Consiglio G., Nefkens S. C. A., *Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, *1* 417. b) Consiglio G., Nefkens S. C. A., Borer A., *Organometallics*, **1991**, *10*, 2046.

³¹ Cserépi-Szücs S., Bakos J., *Chem. Commun.*, **1997**, 635.

³² Babin J.E., Whiteker G.T., (Union CarbideChem plastics Techn.Co) WO93/03839, 1993.

³³ Buisman G.J.H., Vos E.J., Kamer P.C.J, van Leuween P.W.N.M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1995**, 409.

³⁴ Cserépi-Szü S., Tóth L., Párkányi L., Bakos J., *Tetrahedron Asymetry*, **1998**, *9*, 3135.

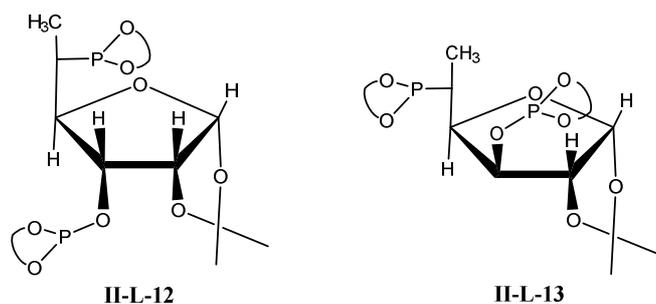


Schéma II-16: diphosphites dérivés de sucres furanosides

Une excellente régiosélectivité de 98,8% ainsi qu'une énantioselectivité de 93% sont atteintes dans des conditions douces de catalyse avec les ligands **II-L-12** et **II-L-13** du schéma II-16. En jouant sur la stéréosélectivité du squelette sucre, les deux énantiomères peuvent être obtenus. Le ligand phosphine-phosphite (*R,S*)-BINAPHOS **II-L-14** développé par Takaya et Nozaki³⁵ permet d'obtenir un *ee* de 94%. Les auteurs montrent que l'excès énantiomérique est gouverné par chiralité axiale des deux groupements binaphtyles. Il atteint son maximum lorsque les configurations des deux binaphtyls sont opposées (*R, S* ou *S, R*) (schéma II-17).

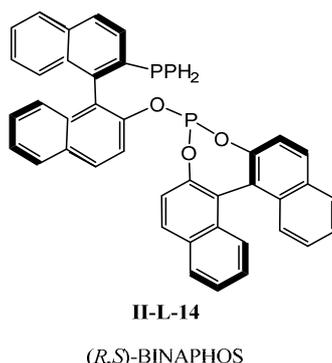


Schéma II-17: ligand (*R,S*)-BINAPHOS

Le greffage de ces ligands sur un support polymérique permet de récupérer et de recycler le catalyseur en maintenant un *ee* de l'ordre de 89%. De même la version perfluorée du ligand BINAPHOS utilisée dans le *scCO*₂ a permis d'obtenir un *ee* de 93,6%.

Plus récemment, les ligands de type Ph-BPE **II-L-15**, Binapine **II-L-16**³⁶, phosphoramidite ((*R,S*)-NEt-Yanphos) **II-L-17**³⁷ phosphoramidite **II-L-18**³⁷, et phosphine-phosphite **BOBPBOS II-L-19**³⁸ ont aussi permis d'atteindre de très bonnes énantiosélectivités (schéma II.18).

³⁵ Sukui N., Mano S., Nozaki K., Takaya K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7033

³⁶ Axtell A. T., Klosin J., Abboud K. A., *Organometallics.*, **2006**, *25*, 5003.

³⁷ Yongjun Y., Xumu Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7198.

³⁸ Noonan G.M., Cogley C.J., Mahoney T., Clarke M. *Chem Commun.*, **2014**, *50*, 147.

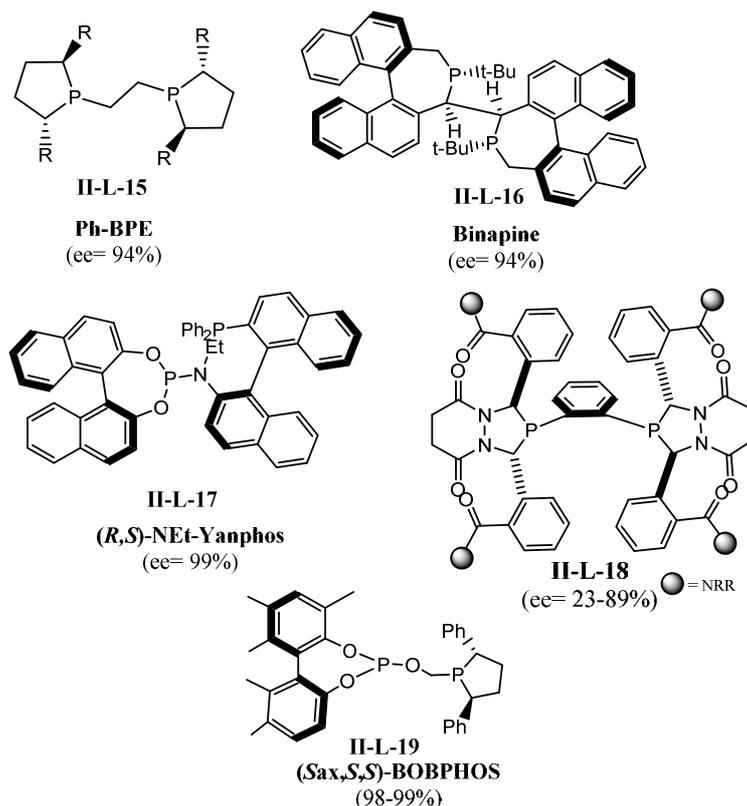


Schéma II-18 : différents ligands bidentes chiraux

Cette étude bibliographique montre que l'hydroformylation est donc un exemple de réaction économique en atomes comme le définit Trost³⁹: « Les méthodes efficaces de synthèse requièrent l'assemblage de molécules complexes par des réactions qui soient sélectives (chimio-, régio-, diastéréo- et énantio-) et économiques en atomes (un maximum d'atomes des réactifs de départ doivent être incorporés dans le produit). Les méthodes qui combinent deux synthons ou plus, avec tous les autres réactifs utilisés en quantités catalytiques constituent le plus haut degré d'économie d'atome ».

II)- Application des ligands phospholes et biphospholes dans la réaction d'hydroformylation

II-1)-Généralités sur les ligands phospholes.

Les phospholes sont des hétérocycles insaturés à cinq chaînons, les analogues phosphorés du pyrrole, furane ou thiophène. De nombreuses applications des phospholes sont connues dans des domaines tels que la catalyse, les matériaux moléculaires⁴⁰ et récemment en médecine⁴¹.

³⁹ Trost B. M., *Science*, **1991**, 254, 1471.

⁴⁰ a) Fadhel O., Gras M., Lemaitre N., Deborde V., Hissler M., Geffroy B., Réau R., *Adv. Mat.*, **2009**, 21, 1261.
 b) Joly D., Tondelier D., V Deborde V., Hissler M., Geffroy B., Réau R., *New. J. Chem.*, **2010**, 34, 1603.

⁴¹ a) Urig S., Friz-Wolf K., Réau R., Herold-Mende C., Toth K., Davioud-Charvet E., Becker K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1881. b) Viry E., Battaglia E., Deborde V., Muller T., Réau R., Davioud-Charvet E., Bagrel

Les phospholes sont connus pour être des hétéroatomes faiblement aromatiques en raison de deux propriétés intrinsèques du phosphole : 1) la géométrie pyramidale de l'atome de phosphore et le caractère s important de sa paire libre qui empêche une interaction entre la paire libre du phosphore et le système π endocyclique. En conséquence, la barrière d'inversion du phosphore dans les phospholes est anormalement basse (16 kcal.mol^{-1} vs 36 kcal.mol^{-1} pour les phospholanes, les analogues saturés) (schéma II-19).

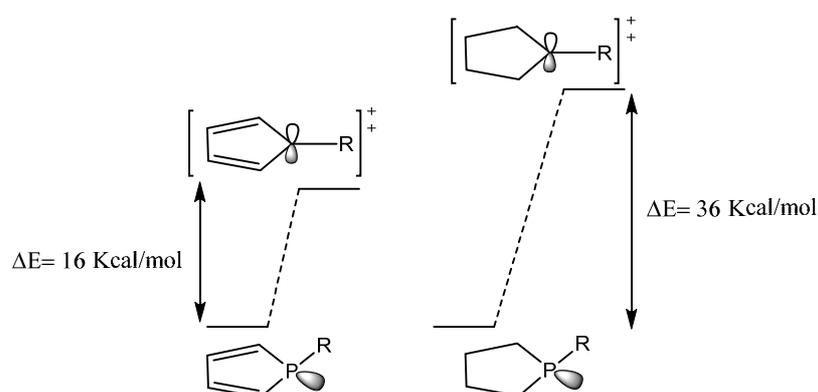


Schéma II-19 : comparaison de la barrière d'inversion d'un phosphole et d'un phospholane.

La nature du substituant sur le phosphore détermine l'amplitude du recouvrement entre le système diénique et la liaison P-R exocyclique (effet d'hyperconjugaison) et de ce fait tend à modifier l'aromaticité du phosphole. En effet, des études ont montré que l'aromaticité des phospholes augmente lorsque la pyramidalité du phosphore diminue⁴². Cet effet peut être obtenu lorsque l'atome de phosphore est substitué par des groupements π -accepteurs⁴³ ou bien par des substituants stériquement très encombrés⁴⁴.

De même, lorsque les carbones endocycliques substitués par des groupements comme par exemple des phényles ou des vinyles, une forte conjugaison avec le système diénique a été observée avec un abaissement de l'aromaticité du phosphole qui peut être expliquée par une diminution de la délocalisation des électrons vers le phosphore⁴⁵.

En chimie de coordination les phospholes ont montré une préférence pour le mode de coordination η^1 (ligand σ -donneur par la paire libre et π -accepteur par les orbitales P-R). Ces ligands ont montré un fort potentiel pour les réactions catalytiques d'hydroformylation. Les

D., *Chem. Med. Chem.*, **2008**, 3, 1667. c) Becker-Brandenburg K., Davioud-Charvet E., Deborde V., Réau R., Schirmer R. H., Herold-Mende C., in *Phosphole derivatives complexed with metals, and pharmaceutical uses*, France **2006**.

⁴²a) Dransfeld A., Nyulaszi L., Schleyer P. V., *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 4413. b) Nyulaszi L., *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 586.

⁴³Delaere D., Dransfeld A., Nguyen M. T., Vanquickenborne L. G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2631.

⁴⁴a) Nyulaszi L., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 79. b) Cloke F. G. N., Hitchcock P. B., Hunnab P., Nixon J. F., Nyulaszi L., Niecke E., Thelen V., *Angew. Chem.-Int. Ed.*, **1998**, 37, 1083.

⁴⁵Nyulaszi L., Holloczki O., Lescop C., Hissler M., Reau R., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 996.

phospholes ont aussi été utilisés pour construire des ligands bidentes ou polydentes y compris chiraux, comportant un ou plusieurs motifs phospholes.

Dans cette partie, nous présentons l'essentiel des résultats obtenus dans la littérature avec les ligands monophospholes et les ligands bidentes comportant un motif phosphole ou deux motifs phospholes pour la réaction d'hydroformylation.

II-1-1)-Les ligands monophospholes

Les premières études ont permis d'identifier des catalyseurs au cobalt modifiés par des phospholes comme étant très actifs pour l'hydroformylation des oléfines terminales. Les complexes $[\text{CoH}(\text{CO})_3\text{L}]$ avec le *n*BuDMP, DMP, et PPP donnent des résultats similaires dans l'hydroformylation du 1-octène que le processus industriel Shell qui utilise le 9-phényl-9-phospha-bicyclonane⁴⁶ (schéma II-20).

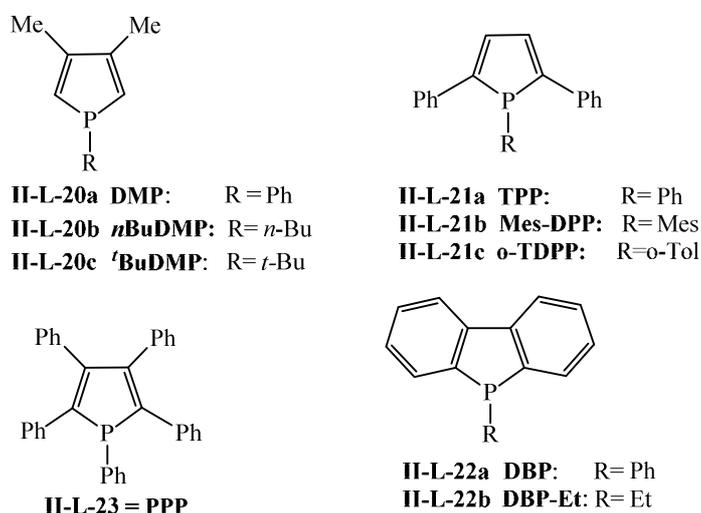


Schéma II-20 : ligands monophospholes

Par la suite Ogata et *al.*⁴⁷ ont étudié l'hydroformylation du pent-1-ène et du styrène (schéma II-21), en présence des complexes du cobalt et du rhodium associé avec différents ligands phospholes. Une comparaison de l'activité des systèmes Rh/phosphole et Co/phosphole a été faite avec celle des systèmes analogues Rh/PPh₃ et Co/PPh₃, PPh₃ étant utilisé comme phosphine standard pour l'hydroformylation d'oléfines terminales. Les résultats sont regroupés dans le tableau II-1.

⁴⁶ Mathey F., Muller G., Demay C., Lemke H., *Inf. Chim.*, **1978**, 179, 191.

⁴⁷ Hayashi T., Tanaka M., Ogata L., *J. Mol. Catal.*, **1979**, 6, 1.

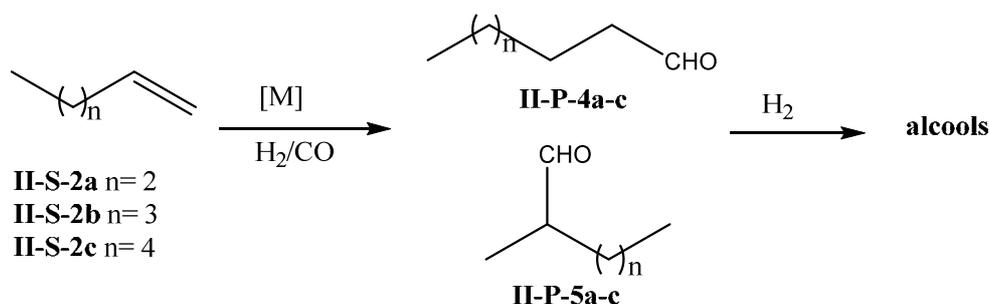


Schéma II-21 : hydroformylation des oléfines terminales

Tableau II-1: hydroformylation des oléfines terminales **II-S-2a** et **II-S-2b** en présence des ligands monophospholes.

substrat	précurseur	ligand	rendement relatif	conditions expérimentales	aldéhyde linéaire
pent-1-ène	[Co ₂ (CO) ₈]	PPh ₃	1	Toluène, 140°C, P _{CO} =P _{H₂} =50 atm	66
		DBP	1,3		72
		DBP-Et	0,9		77
styrène		PPh ₃	1		26
		DBP	1,1		23
		DBP-Et	0,9		14
hex-1-ène	[Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄]	PPh ₃	1	Toluène, Et ₃ N, 80°C, CO/H ₂ (1/1),=20 atm, Ligand/Rh=1, t(min)=30	71
		TPP	1,04		80
		PPP	0,54		73
		^t BuDMP	0,27		68
		DMP	0,14		67
		nBuDMP	0,05		65

Les résultats présentés dans le tableau II-1 montrent que les meilleures activités et sélectivités ont été obtenues par l'introduction d'un ligand phosphore quels que soient le précurseur catalytique et le substrat. Pour l'hydroformylation du pent-1-ène et du styrène catalysée par [Co₂(CO)₈] et [Rh₂Cl₂(CO)₄] respectivement, les systèmes catalytiques formés avec le DBP sont plus actifs et plus sélectifs par rapport à ceux formés avec PPh₃. Par contre, le ligand DBP-Et est moins actif que PPh₃. Les complexes phosphores améliorent la régiosélectivité. En effet, les systèmes Co/phosphore favorisent la formation de l'aldéhyde linéaire dans le cas du pent-1-ène et les complexes Rh/phosphore montrent une bonne régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié dans le cas du styrène avec des régiosélectivités supérieures à celles obtenues avec les systèmes Rh/PPh₃.

Dix ans plus tard, Neibecker et *al.*⁴⁸ ont développé des catalyseurs au rhodium modifiés par des phospholes dans l'hydroformylation de différentes oléfines, en utilisant des systèmes catalytiques générés *in situ* à partir de $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ et les ligands phospholes sous 20 bar de CO/H_2 (1 :1) à 80 °C en présence de Et_3N qui facilite la formation de l'espèce active $[\text{H-Rh}]$ et l'élimination de l'acide chlorhydrique qui est un inhibiteur de la réaction d'hydroformylation.

Pour l'hydroformylation de l'hex-1-ène (schéma II-21), une série de phospholes, TPP, PPP, *o*-TDPP, Mes-DPP, *t*-BuDMP, nBuDMP, DMPP, avec des propriétés stériques et électroniques différentes a été évaluée et comparée avec PPh_3 (tableau II-1).

Parmi ces phospholes, deux d'entre eux, le TPP et *o*-TDPP, ont été trouvés supérieurs à PPh_3 . Comme aucune corrélation n'a pu être établie entre les propriétés stéréoelectroniques des phospholes, l'activité catalytique et la sélectivité de leurs systèmes catalytiques au rhodium, les performances de TPP et *o*-TDPP, ont été attribuées à leurs degrés de conjugaison très élevés⁴⁹ qui induisent une plus grande élasticité électronique⁵⁰. En effet, ces caractères permettent de réduire l'énergie d'activation des espèces actives dans le cycle catalytique conduisant à des systèmes très actifs. TPP est le meilleur ligand, supérieur à *o*-TDPP, fournissant un système catalytique plus actif et plus sélectif en aldéhyde linéaire que le système Rh-PPh_3 (10% plus sélectif et 18 fois plus actif). De plus l'activité et la sélectivité sont indépendantes de la concentration de ligand et optimale pour un rapport P/Rh = 2, contrairement à PPh_3 dont la valeur optimale est de cinq.

Pour l'hydroformylation du styrène⁵¹, le système catalytique $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2/\text{TPP}$ permet d'obtenir une excellente chimiosélectivité en aldéhyde (100%) et une bonne régiosélectivité en faveur de l'isomère ramifié (b/l: 84:16) dans des conditions douces de réaction (20 bar, 25 °C, 6 h). Il est à noter que ce catalyseur est deux fois plus actif que le système Rh/PPh_3 avec seulement deux ligands TPP.

Ces résultats sont également confirmés, par des études effectuées au sein de l'équipe *Catalyse et Chimie Fine*, portant sur l'évaluation de la performance de ligands phospholes dans la transformation du styrène en utilisant $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ comme précurseur catalytique⁵². Tous

⁴⁸ Neibecker D., Réau R., *J. Mol. Catal.*, **1989**, 57, 153.

⁴⁹ Mathey F., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 429.

⁵⁰ Hjortkjaer J., Dueholm H., De Mello P. C., *J. Mol. Catal.*, **1987**, 39, 79.

⁵¹ a) Neibecker D., Réau R., Lecolier S., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5208. b) Bergounhou C., Neibecker D., Réau R., *J. Chem. Soc., Chem Comm.*, **1988**, 1370.

⁵² Elkarroumi J., « Réaction de carbonylation de substrats naturels extraits de plants » Thèse Paule Sabatier **2014**.

les systèmes catalytiques formés in situ se sont révélés actifs avec des TOF variant entre 259 et 453 h⁻¹, le TPP présentant la meilleure activité (tableau II-2).

Tableau II-2 : hydroformylation du styrène en présence des phospholes

Ligand	T.C(%)	Aldéhyde (%)	r/l(%)	TOF (h ⁻¹)
DBP	100	100	82/18	387
TPP	100	100	83/17	453
TMP	100	100	93/7	422
DMP	59	100	95/5	259

Conditions de réaction : [Rh(CO)₂(acac)]/ligand = 1/2, toluène, 60 °C, 30 bar, 6 h. TOF déterminé après 2 h.

Pour mieux comprendre la performance du ligand TPP, Neibecker et al⁵³ ont particulièrement étudié le système Rh-TPP dans la réaction d'hydroformylation du styrène et ses dérivés dans des conditions douces de pression (20 bar CO/ H₂) et température (25°C) (schéma II-22).

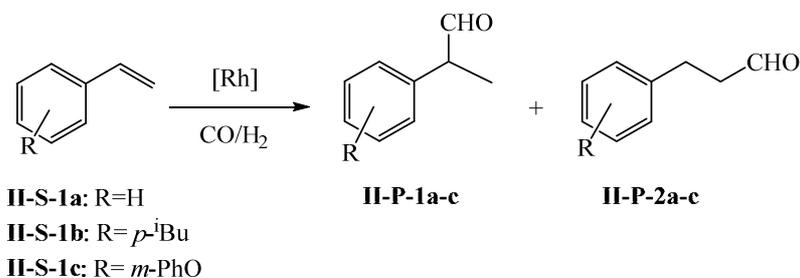


Schéma II-22: hydroformylation des vinylarènes

Lors de cette étude, TPP s'avère plus performant que PPh₃ en terme de conversion, cependant il est moins régiosélectif que PPh₃ (tableau II-3). Les TOFs calculés au bout de 6 h de réaction montrent une activité deux fois plus élevée que PPh₃ dans le cas du styrène, **II-S-1a** et **II-S-1b** et encore mieux dans le cas de **II-S-1c** où il est 10 fois plus actif.

Tableau II-3 : hydroformylation du styrène et ses dérivés.

Substrat	Ligand	Conversion (%)	% aldéhyde ramifié	TOF (h ⁻¹)
III-S-1a	PPh ₃	10	95	4
	TPP	63	85	24
III-S-1b	PPh ₃	29	94	10
	TPP	79	83	27
III-S-1c	PPh ₃	9	93	3.3
	TPP	95	91	35

Conditions de réaction : toluène, Et₃N, 25°C, CO/H₂ (1/1)=20 atm, t(h)=6 h.

⁵³ Neibecker D., Réau R., Lecolier S., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5208.

Par contre l'implication de TPP dans la réaction d'hydroformylation d'une oléfine interne comme l'acrylate de méthyle **II-S-3**⁵⁴ ne l'a pas classé parmi les meilleurs ligands (schéma II-23). C'est le ligand o-TDPP qui montre une activité remarquable par rapport à celle des autres phospholes (tableau II-4). Cependant, les faibles rendements obtenus avec ces derniers excluent leurs utilisations dans ce type de réaction malgré la très haute régiosélectivité qu'ils procurent.

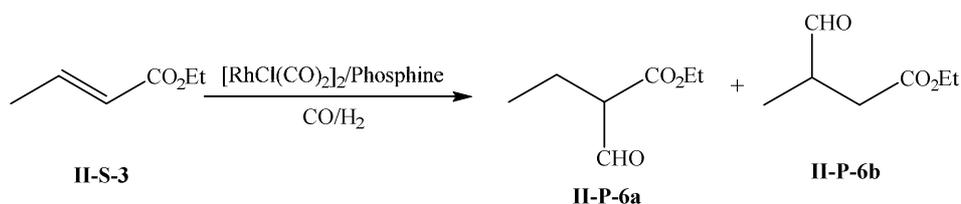


Schéma II-23 : hydroformylation de l'acrylate d'éthyle.

Tableau II-4 : hydroformylation de l'acrylate de méthyle en présence des ligands phospholes.

Ligands	Rdt (%)	Rdt en II-P-6b (%)
o-TDPP	89	91
TPP	16	100
DMP	13	100
^t BuDMP	8	100

Les ligands arylphospholes stériquement encombrés, comportant différents substituants en position 2, 4, 6 sur le noyau aromatique lié au phosphore, ont été également étudiés en hydroformylation du styrène catalysée par le rhodium et le platine (schéma II-24).

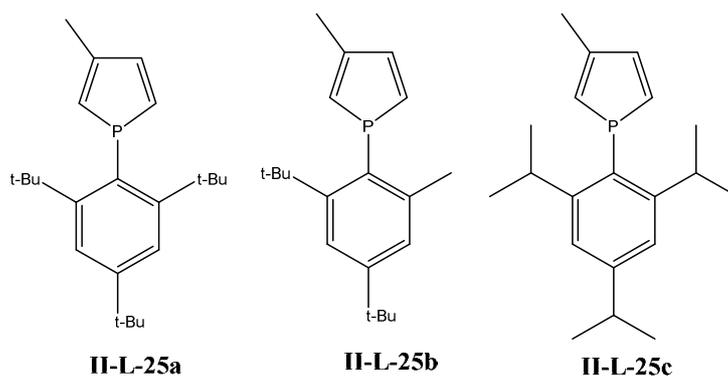


Schéma II-24 : les ligands arylphospholes.

Les catalyseurs formés in situ à partir de $[\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2]/2\text{L}/\text{SnCl}_2$ donnent des faibles conversions (jusqu'à 21%) avec des chimiosélectivités modestes et des régiosélectivités en aldéhyde ramifié jusqu'à 63% sous 40 bar de CO/H₂ (1:1) à 100 °C⁵⁵.

⁵⁴ Neibecker D., Réau R., *New J. Chem.*, **1991**, 15, 279.

⁵⁵ Csok Z., Keglevich G., Petocz G., Kollar L., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 79.

Les catalyseurs formés in situ à partir de $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et les phospholes s'avèrent plus actifs que le platine. Des conversions pratiquement complètes ont été obtenues dans tous les cas à 100°C après 14 h de temps de réaction, ainsi qu'une chimiosélectivité supérieure à 97%. Une diminution de la température à 40 °C permet de réaliser la réaction avec une régiosélectivité supérieure à 95 % dans la plupart des cas⁵⁶.

Le complexe préformé du rhodium (III) $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2\text{L}_2]$,⁵⁷ obtenu uniquement avec le phosphole le moins encombré **II-L-25c**, s'avère efficace en présence de Et_3N à 90 °C et sous 50 bar de CO/H_2 (1:1). Une conversion totale et une excellente chimiosélectivité (99%) ont été obtenues. Par contre, une régiosélectivité modérée (74%) en faveur de l'isomère ramifié a été observée. L'addition de la triéthylamine permet de réduire le Rh(III) en Rh(I) par élimination du HCl formé in situ lors de la formation de l'intermédiaire hydruro-chloro-rhodium.

II-1-2)-Les ligands hybrides phosphole-phosphine et phosphole-phosphite

Comme les phospholes sont révélés être des ligands efficaces dans la catalyse homogène, ils ont été largement utilisés comme blocs de construction pour la conception de nouveaux ligands.

Des ligands hybrides phosphole-phosphine et phosphole-phosphite chiraux ont ainsi été développés essentiellement sur la base d'un squelette chiral.

Le ligand chiral BPPM-DBP a été obtenu par remplacement des groupes diphénylphosphino du BPPM par des résidus dibenzophosphole. L'utilisation du complexe $[\text{Pt}(\text{SnCl})_3(\text{BPPM}(\text{phosphine})_2)]$ ⁵⁸ **II-L-26a,b** dans l'hydroformylation du styrène en présence d'orthoformiate d'éthyle permet d'obtenir des ee supérieurs à 96 %. Cette réaction d'hydroformylation/acétalisation en présence d'orthoformiate d'éthyle permet de transformer les aldéhydes aux acétals correspondants (schéma II-25) et d'éviter la racémisation provoquée aussi bien par le catalyseur que par SnCl_2 .

⁵⁶ Keglevic G., Kegl T., Chuluubaatar T., Dajka B., Matyus P., Balogh B., Kollar L., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, *200*, 131.

⁵⁷ Odinets I., Kortvelyesi T., Kegl T., Kollar L., Keglevich G., *Transition Metal Chemistry*, **2007**, *32*, 299.

⁵⁸ Stille, J.K. ; Su, M., Brechot, P., Parrinello, G., Hegedus L.G., *Organometallics*, **1991**, *10*, 1183.

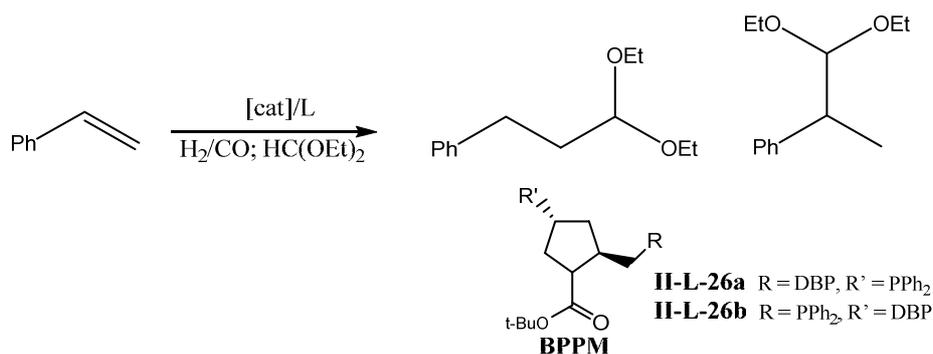


Schéma II-25 : hydroformylation du styrène en présence d'orthoformiate d'éthyle

Le changement de groupement PPh₂ par DBP dans **Chiraphos** a montré un effet favorable sur les performances catalytiques du ligand **II-L-27b** dans l'hydroformylation asymétrique du styrène⁵⁹ (schéma II-26).

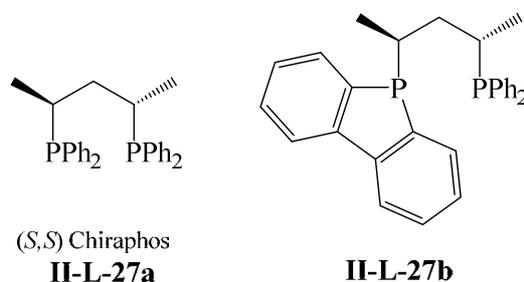


Schéma II-26 : les ligands de type **Chiraphos**

Le catalyseur au platine généré in situ à partir du mélange [PtCl₂(PhCN)₂], 1,1 éq. de ligand et 1 éq. de SnCl₂, a montré des performances catalytiques élevées, en particulier en termes de régio-et énantioselectivité (r/l 56/44 vs 36/74, 43% ee vs 43% ee) dans des conditions standard (1:1) H₂/CO, 70 bar, toluène, 70 °C, 8 h, substrat / Pt=400). Une augmentation remarquable de la chimio-, régio- et énantioselectivité ont été observées à température ambiante (94-97% d'aldéhyde 79-89% ramifié, 86-89% ee). Le meilleur résultat a été obtenu sous 195 bar de H₂/CO (2:1) (70% de conversion en 45 h, 94% d'aldéhyde, r/l: 85/15, 89% ee). Dans le cas du rhodium, d'excellentes chimio- et régiosélectivités (100% d'aldéhyde, de 92/8 r/l) ont été obtenues, mais l'énantioselectivité est légèrement inférieure à celle obtenue avec le ligand analogue **Chirophos II-L-27a** (47% par rapport à 54%).

Le ligand chiral dibenzophosphole-phosphite **II-L-28b** a été étudié en hydroformylation asymétrique de l'acétate de vinyle et de dérivés du styrène en présence de [Rh(CO)₂acac] comme précurseur⁶⁰ (schéma II-27).

⁵⁹ Hegedüs C., Madarasz J., Gulyas H., Szollosy A., Bakos J., *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 2867.

⁶⁰ Doro F., Reek J. N. H., van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **2010**, 29, 4440.

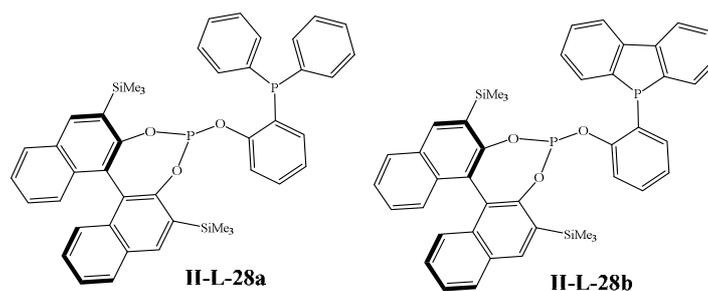


Schéma II-27 : ligands phosphine-phosphite et phosphole-phosphite

Dans des conditions standard ($[\text{substrat}]/[\text{Rh}]=1000$, $[\text{L}]/[\text{Rh}]=5$, 20 bar de H_2/CO (1:1), $T=60$ °C dans le toluène), une conversion totale a été obtenue avec une excellente régiosélectivité en faveur de l'isomère ramifié ($> 94\%$) mais les énantioselectivités sont modestes (3% pour l'acétate de vinyle et 15-20% pour les dérivés de styrène). Ces résultats sont toutefois comparables à ceux obtenus avec les ligands arylophosphine-phosphites **II-L-28a**.

II-1-3)-Les ligands diphospholes

Les premiers diphospholes ont été synthétisés par greffage de motif dibenzophospholylyle (**DBP**) sur différents squelette carbonés chiraux. Différents ligands chiraux diphospholes^{61,62} ont été engagés dans l'hydroformylation du styrène, du but-1-ène et du *cis*-but-2-ène.

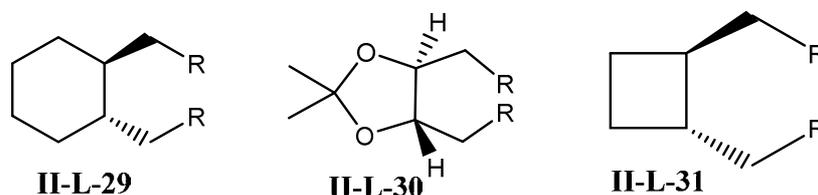


Schéma II-28 : ligands diphospholes

Le tableau II-6 fournit une sélection des résultats obtenus dans des conditions de réaction quasiment identiques où seule la température varie. D'après les résultats obtenus, la substitution de **PPh₂** par le **DBP** sur les diphosphines utilisées montre une grande activité avec les trois substrats. En effet, les rendements, les régiosélectivités (excepté dans le cas du *cis*-2-butène) et les puretés optiques sont améliorées. La meilleure pureté optique de 40 % a été obtenue dans le cas du styrène en présence du ligand phosphole **II-L-31**.

⁶¹T.Hayashi, M.Tanaka, I.Ogato, *J.Mol.Catal.*, **1979**, 6, 1

⁶²T.Hayashi, M.Tanaka, Y.Ikeda, I.Ogato, *Bull. Chem. Soc. Jpn. J.Mol.Catal.*, **1979**, 55, 2605

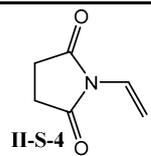
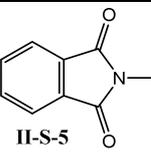
Tableau II.5 : hydroformylation de différentes oléfines

Ligand	R	Styrène 80°C*			But-1-ène 90°C**			Cis-but-2-ène 120°C**		
		R,R	r	P,O %	R,R	r	P,O %	R,R	r	P,O %
II-L-29	PPh ₂	0,16	83	12(S)	0,31	28	12(S)	0,21	100	3(R)
	DBP	0,7	91	0,6(R)	0,9	40	5(S)	0,5	99	11(R)
II-L-30	PPh ₂	0,47	65	18(R)	2,8	11	7(R)	0,65	98	10(S)
	DBP	1,9	90	37(S)	3,5	32	16(S)	0,77	95	17(R)
II-L-31 ***	PPh ₂	8,2	71	4(R)	6,4	10	2(R)	0,76	98	8(S)
	DBP	14	86	40(S)	12	28	16(S)	3,9	94	17(R)

Conditions : [RhCl(CO)₂]₂ ; P(CO/H₂=1/1)=50 atm ; 1 heure ; r : ramifié ; P.O : pureté optique ; R,R : rendement relatif (calculé par rapport à PPh₃) : configuration absolue du produit ; * P/Rh=8 ; ** P/Rh=4 ; *** [Rh(CO)₃]

En 1980 l'équipe de Stille⁶³ a étudiée l'hydroformylation du *N*-viny succinimide **II-S-4** et *N*-vinylphthalimide **II-S-5** avec le système catalytique [HRh(CO)(PPh₃)₃]/L (L= DIOP ou DIOP-DBP). Généralement, l'hydroformylation de ce type du substrat donne de meilleurs résultats que celle des alcènes classiques, en raison de la rigidité du complexe intermédiaire qui se forme entre le rhodium, le groupement amide et la double liaison du substrat⁶⁴. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-6.

Tableau II-6 : résultats d'hydroformylation des *N*-vinyimides

Substrat	Système catalytique	Aldéhyde ramifié %	ee %
 II-S-4	(+)-DIOP/[Rh]	66	20 (<i>R</i>)
	(-)-DIOP-DBP/[Rh]	32	41 (<i>R</i>)
 II-S-5	(-)-DIOP-DBP/[Rh]	69	34 (<i>R</i>)
	(-)-DIOP-DBP/[Rh]*	35	38 (<i>R</i>)

Conditions: Benzène; P(CO/H₂=1/1)=34 atm; * benzène/EtOH =9/1.

Dans l'ensemble, les excès énantiomériques du système (-)-DIOP-DBP sont supérieurs à ceux de la (+)-DIOP, mais les régiosélectivités en faveur de l'aldéhyde ramifié fluctuent beaucoup.

⁶³Becker Y., Einsenstadt A., Stille J.K., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2145.

⁶⁴Brown J.M., Chaloner P.A., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 1877.

De la même façon, l'hydroformylation asymétrique de l'acétate de vinyle **II-S-6a** et du propionate de vinyle **II-S-6b**⁶⁵ (schéma II-29) en utilisant le complexe [Rh(COD)acac] en présence de (-)-DIOP-DBP permet d'obtenir une énantiosélective de 51% pour l'acétate de vinyle et 12 % pour le propionate de vinyle. Ces résultats étaient les meilleurs obtenus dans ce type de réaction.

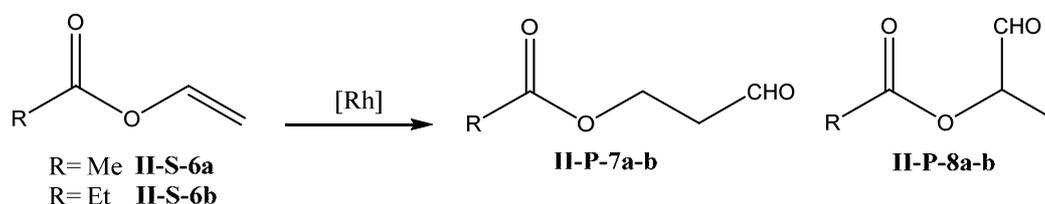


Schéma II-29 : hydroformylation de l'acétate et du propionate de vinyle

Les premiers diphospholes chiraux ont aussi été impliqués dans des réactions d'hydroformylation catalysées au platine.

Le complexe [PtCl₂(DIOP-DBP)] a été le premier catalyseur utilisé en hydroformylation du styrène et des dérivés du butène⁶⁶. Malheureusement, les excès énantiomériques ne dépassaient pas 22% dans tous les cas.

La même réaction a été réalisée avec le même catalyseur, en présence de chlorure d'étain, sous une pression de 307 bar et une température de 36°C⁶⁷. La réaction conduit à une régiosélectivité de 82% en aldéhyde ramifié avec une énantiosélectivité de 80%

La même équipe^{68,69} a étendu cette réaction à d'autres substrats, en utilisant des systèmes catalytiques [PtCl₂(diphosphine)]/SnCl₂(tableau II-7).

Tableau II-7 : hydroformylation du styrène et des dérivés du butène

Substrat	(-)-DIOP		(-)-DIOP-DBP		(-)-BCO-PPh ₂		(-)-BCO-DBP	
	l/r	p.o %	l/r	p.o %	l/r	p.o %	l/r	p.o %
But-1-ène	95/05	36 (R)	85/15	39 (S)	60/40	8 (S)	86/14	67 (S)
Cis But-2-ène	23/77	24 (S)	13/87	4 (R)	25/75	2 (S)	13/87	29 (S)
Styrène	69/31	29 (S)	30/70	56 (R)	58/42	23 (S)	23/77	68 (S)

Conditions: [PtCl₂(diphosphine)]/SnCl₂; Benzène ; 80°C ; P(CO/H₂=1/1)=217atm. p.o : pureté optique

Le diphosphole **BCO-DBP II-L-32b** (schéma II-30) montre une supériorité en terme de régiosélectivité et d'énantiométrie pour tous les substrats. Une diminution de la

⁶⁵Hobbs C.F., Knowles W.S., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4422.

⁶⁶Kawabata Y., Suzuki, T.M., Ogata I., *Chem Lett*, **1978**, 361.

⁶⁷Consiglio G., Pino P., Flowers L., Pittman I., C.U. *Chem. Commun.*, **1983**, 612.

⁶⁸Consiglio G., Nefkens, S.C.A.; Borer, A. *Organometallics*, **1991**, *10*, 2046.

⁶⁹Consiglio G., Nefkens S.C.A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 417.

température à 40°C permet d'améliorer l'excès énantiomérique à 86 % et la régiosélectivité à 80 % en faveur de l'aldéhyde ramifié dans le cas du styrène.

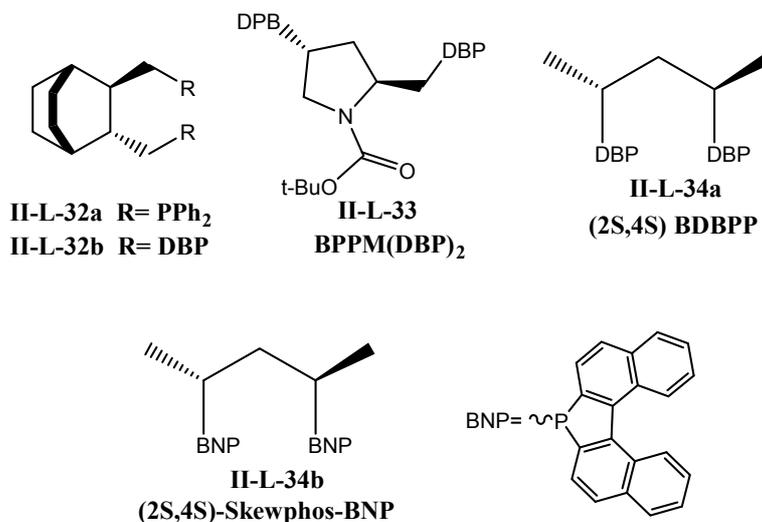


Schéma II-30 : différents ligands diphospholes

L'utilisation du complexe [Pt(SnCl₃)₃(BPPM-(DBP)₂ II-L-33]⁷⁰ a été mise en œuvre dans l'hydroformylation de plusieurs oléfines. Ce système s'avère inefficace avec les dérivés allyliques, un certain succès est obtenu dans le cas des vinyliques aromatiques avec des stéréosélectivités supérieures, ici aussi, à 96%.

D'autres études concernant l'emploi des systèmes catalytiques Pt/diphospholes ont été menées par l'équipe de Spek⁷¹ sur le styrène avec le complexe [PtCl(SnCl₃)(BDBPP II-L-34a)] (schéma II-30). La régiosélectivité en aldéhyde ramifié peut atteindre 86% avec cependant une faible énantiosélectivité de 19%. Les résultats les plus marquants concernant l'hydroformylation du styrène en utilisant des diphospholes chiraux sont résumés dans le tableau II-8.

Tableau II-8 : hydroformylation énantiosélective du styrène par des complexes de platine

Ligand	P _{CO/H₂}	T(°C)	T.C %	Aldéhydes %	r/l	ee %
(2S,4S)-Skewphos-BNP	20/100	32	95	55	85/15	20
(R,R)-DIOP-DBP	79/230	36	>90	65	82/18	80
(R,R)-BCO-DBP	69/148	50	95	75	80/20	86
(2S,4S)-BPPM-BNP	85/5	60	56	6	77/23	>96

⁷⁰Stille J.K., Su M., Brechot P., Parrinello G., Hegedus L.G., *Organometallics*, **1991**, 10, 1183.

⁷¹Toth I., Elsevier C.J., De Vries J.G., Bakos J., Smeets W.J.J., Spek A.L., *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 540, 15.

Signalons le cas du ligand DIOP-DBP greffé sur un support polymérique par copolymérisation du styrène et du divinylbenzène (schéma II-31). La chaîne ainsi obtenue compte environ 10% de sites actifs⁷².

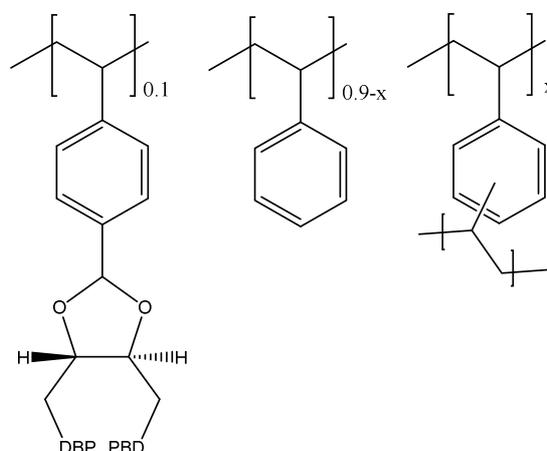


Schéma II-31 : ligand DIOP-DBP greffé sur support polymérique

La réaction d'hydroformylation a été étudiée en utilisant ce ligand supporté associé au platine⁷³. L'hydroformylation du styrène, de l'acétate de vinyle, du *N*-vinylphthalamide et du norbornène conduit à des résultats modestes en termes de régiosélectivité et d'énantiosélectivités, les *ee* étant inférieurs à ceux obtenus dans le cas du ligand libre. L'utilisation des complexes du rhodium donne une meilleure régiosélectivité en isomère ramifié que celle obtenue sans greffage dans le cas de la réaction avec le styrène et du pent-1-ène. Par contre, l'*ee* reste très faible (*ee*= 6%). Dans tous les cas, l'activité du ligand greffé est inférieure à celle observée avec le ligand libre car il y a perte du nombre de sites catalytiques par unité de surface, le volume brassé par le copolymère reste ainsi plus faible par rapport à celui du ligand libre⁷⁴.

Des ligands diphospholes achiraux **II-L-35b** et **II-L-35c**^{75,76}, développés sur la base du squelette du xanthène, ont été mis au point pour la réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène (schéma II-32).

⁷²Fritschel S.J., Ackerman J.J.H., Keyser T., Stille J.K., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3152.

⁷³Parrinello G., Deschenaux R., Stille J.K., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4189.

⁷⁴Stille J.K., Su M., Brechot P., Parrinello G., Hegedus L.G., *Organometallics*, **1991**, *10*, 1183.

⁷⁵van der Veen L., Kamer A., van Leeuwen P., *Angew. Chem.-Int. Ed.*, **1999**, *38*, 336.

⁷⁶van der Veen L., Kamer A., van Leeuwen P., *Organometallics*, **1999**, *18*, 4765.

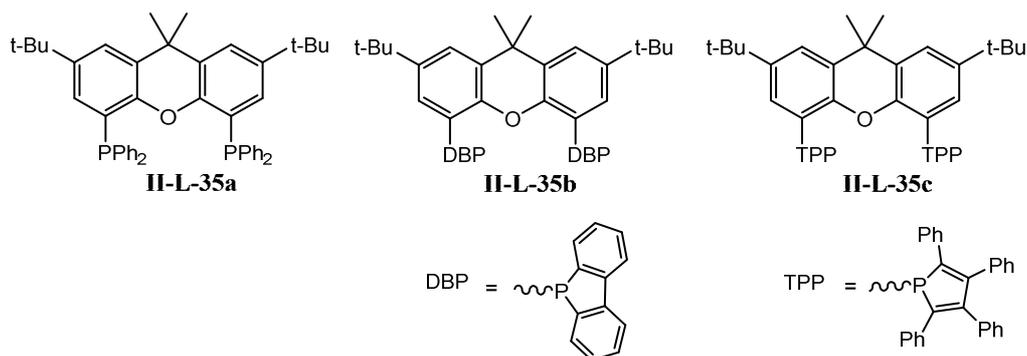


Schéma II-32 : ligands phospholes dérivés de la xantphos.

Les réactions d'hydroformylation ont été effectuées à 80 °C et 20 bar de CO/H₂ (1:1) en utilisant le [Rh(acac)(CO)₂] comme précurseur avec un rapport ligand/Rh= 5. Dans ces conditions, l'introduction de DBP-xantène **II-L-35b** ou TPP-xanthène **II-L-35c** montre une activité supérieure (TOF de 676 h⁻¹ et 1332 h⁻¹, respectivement) à celle obtenue avec la xantphos **II-L-35a** (TOF= 244 h⁻¹) prise comme ligand de référence. Par contre, ces ligands provoquent l'isomérisation de la double liaison pour former l'oct-2-ène (environ 10%). Une sélectivité intéressante en aldéhyde linéaire est obtenue avec le ligand DBP-xanthène **II-L-35b** avec un rapport l/r de 65/35.

Compte tenu de ses bonnes performances, l'utilisation du système Rh/DBP-Xantphos a également été envisagée dans la réaction d'isomérisation/hydroformylation d'oléfines internes en aldéhyde terminal. Ce système catalytique se montre à la fois actif et sélectif pour l'hydroformylation de l'oct-2-ène en 1-nonanal avec un rendement de 90% après l'isomérisation de l'alcène de départ (schéma II-33).

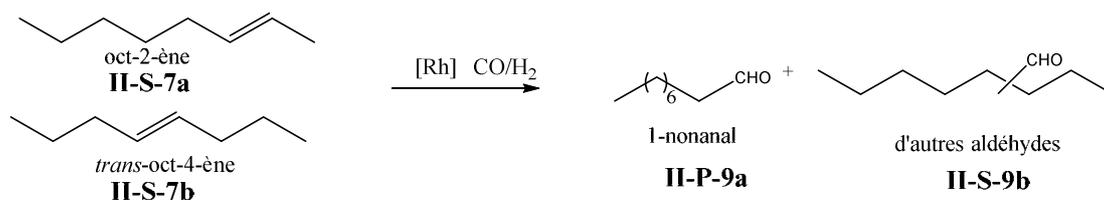


Schéma II-33 : hydroformylation de *trans*-oct-4-ène et de l'oct-2-ène.

De la même façon, l'hydroformylation du *trans*-oct-4-ène à 120 °C et sous une pression de 2 bar, conduit à la formation de l'aldéhyde linéaire avec une sélectivité de 86% et une conversion de 54% (schéma II-33). Ce ligand fournit un complexe très sélectif bien qu'ayant une fréquence de rotation modeste (TOF= 15 h⁻¹).

II-1-4)-Les ligands 2,2'-biphospholes

Les 2,2'-biphospholes **II-L-36** sont des ligands chiraux qui combinent une chiralité axiale due au motif 2,2'-biphosphole et deux chiralités centrales portées par les atomes de phosphore

(schéma II-34). Ces ligands sont stéréodynamiques compte tenu, en particulier, de l'instabilité des configurations centrales (inversion de configuration des atomes de phosphore).⁷⁷

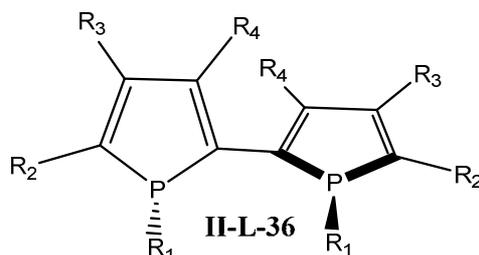


Schéma II-34: représentation générale des 2,2'-biphospholes

Le 1,1'-diphényl-3, 3', 4, 4'-tétraméthyl-2,2'-biphosphole (**BIPHOS**) est une molécule qui a été largement étudiée dans notre laboratoire soit comme ligand soit comme un précurseur pour synthétiser d'autres ligands 2,2'-biphosphole.

Des études antérieures montrent que le **BIPHOS** peut être complexé avec le précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ pour générer le complexe $[\text{Rh}(\text{BIPHOS})(\text{COD})]\text{BF}_4$ ⁷⁸. Ce dernier s'avère efficace en hydroformylation du styrène puisqu'une bonne conversion (88%) et une excellente régiosélectivité en aldéhyde ramifié (98%) sont obtenus à température ambiante sous une pression de 150 atmosphères dans l'acétonitrile.

Gouygou et al⁷⁹ ont par la suite synthétisé des nouveaux ligands diphosphines et diphosphinites dérivés du 2,2'-biphosphole en introduisant un lien chiral directement lié aux deux atomes de phosphore (schéma II-35).

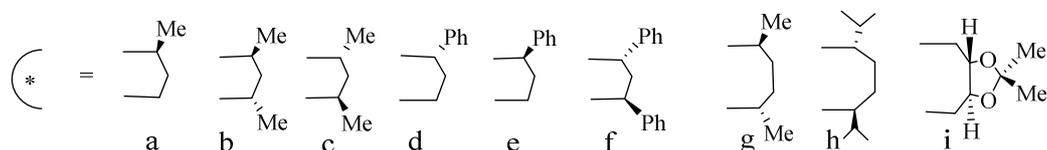
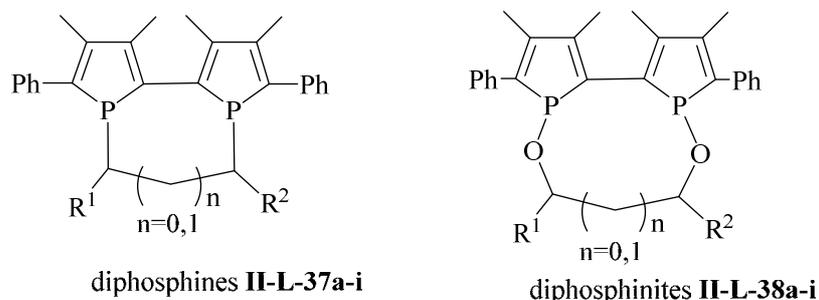


Schéma II-35 : ligands diphosphines et diphosphinites dérivés de 2,2'-biphosphole

⁷⁷Tissot O., Gouygou M., Dallemer F., Daran J-C., Balavoine G.G.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1076.

⁷⁸Tissot O., Gouygou M., Dallemer F., Daran J-C., Balavoine G.G.A., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2385.

⁷⁹a) Ortéga C., Gouygou M., Daran J-C., *Chem. Comm.*, **2003**, 1154. b) Robé E., Ortéga C., Mikina M., Mikolajczyk M., Daran J-C., Gouygou M., *Organometallics*, **2005**, *24*, 5549. c) Robé E., Hegedüs C., Bakos J., Daran J-C., Gouygou M., *Dalton Trans.*, **2009**, *28*, 6288.

L'introduction de ce lien chiral permet d'induire un contrôle partiel des chiralités axiales et centrales du 2,2'-biphosphole, le ligand conservant ainsi une certaine flexibilité qui lui permet d'adopter une forme préférentielle pour se coordonner au centre métallique et donner des complexes diastéréo- et énantiomériquement purs du palladium, rhodium et platine qui ont été étudiés en catalyse asymétrique. Ces ligands peuvent aussi être utilisés directement pour induire l'asymétrie en catalyse que grâce à un double contrôle *in situ* des chiralité axiale et centrales du motif 2,2'-biphosphole.

Les complexes [PtCl₂L₂] ont été évalués dans l'hydroformylation asymétrique du styrène en présence de SnCl₂ comme catalyseurs⁸⁰. De très bonnes chimiosélectivités et régiosélectivités ont été obtenues mais les conversions modérées, à la fois avec les diphosphines et les diphosphinites sous des conditions de 100 bar et 60°C pendant 24 heures. De plus, les excès énantiomériques obtenus sont systématiquement très faibles, le meilleur résultat en termes d'énantioselectivité est de 18% avec une conversion de 64% et une régiosélectivité de 91% en faveur de l'isomère ramifié.

Tableau II-9 : Hydroformylation asymétrique du styrène en présence des ligands diphosphines et diphosphinites

Ligand	Temps	T (°C)	T.C (%)	Aldéhydes (%)	r/l (%)	ee (%) (configuration)
II-L-37b	72	20	14	100	83/17	18 (<i>R</i>)
II-L-37i	94	20	64	97	91/9	12 (<i>R</i>)
	5	60	99	88	82/18	2
II-L-38g	24	60	14	100	81/19	3
II-L-38i	72	20	81	100	81/13	2
	24	60	68	100	86/14	3
II-L-38c	100	60	24	96	72/28	4
II-L-38h	24	60	58	92	68/32	15 (<i>S</i>)

⁸⁰ Robe E., Hegedus C., Bakos J., Coppel Y., Daran J. C., Gouygou M., *Inorg. Chim. Acta.*, **2008**, 361, 1861.

II-2) Application des ligands dibenzophospholes dans la réaction d'hydroformylation du styrène, de l'oct-1-ène et de l' α -méthylstyrène.

Cette partie est dédiée à l'évaluation de nouveaux ligands dibenzophospholes substitués dans la réaction d'hydroformylation de substrats modèles tels que le styrène, l'oct-1-ène et l' α -méthylstyrène. La version asymétrique de la réaction sur le styrène sera ensuite abordée en présence des ligands diphosphinites chiraux dérivés du 2,2'-biphospholes.

II-2-1)-Synthèse des ligands dibenzophospholes utilisés

Ce travail a été fait en collaboration avec l'équipe du Dr Frédéric Leroux du laboratoire CNRS UMR 7509 de l'Université de Strasbourg.

II-2-1-a)-Synthèse du dibenzophosphole DPB (II-L-38a)

Le DBP a été synthétisé selon une procédure décrite dans la littérature⁸¹. L'action du diéthylamidure de lithium, préformé in situ par réaction entre la diéthylamine et le n-butyllithium, sur le bromure de tétraphénylphosphonium permet d'obtenir le dibenzophosphole avec un rendement de 87% (schéma II-36).

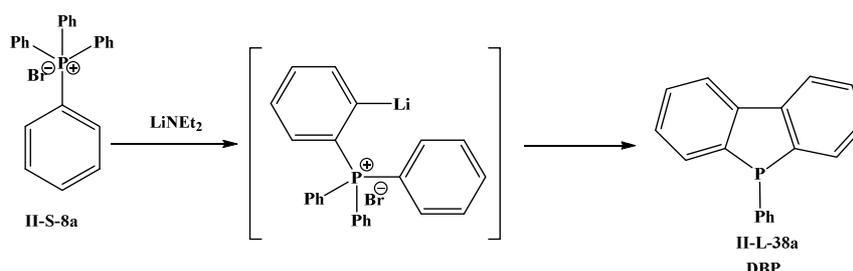


Schéma II-36: Synthèse du DBP

II-2-1-b)-Synthèse des dibenzophospholes DPB-R

Les ligands dibenzophospholes DPB-R ont été synthétisés par l'équipe de Frédéric Leroux selon la méthode classique de substitution nucléophile au niveau du phosphore par les 2,2'-dilithiobiaryles (réaction intermoléculaire)⁸². A partir des motifs 2,2' dihalobiaryls en présence de deux équivalents de n-BuLi dans le THF à -78°C conduit à la formation des intermédiaires de type biphenyle *o,o'*-dilithié, qui sont ensuite piégés par l'ajout d'un équivalent de dichlorophénylphosphine pour former les dibenzophospholes désirés (schéma II-37). Les rendements des différents ligands sont regroupés dans le tableau ci-dessous (tableau II-10).

⁸¹Cornforth J., Cornforth R. H., Gray R. T., *J. Chem. Soc. [Perkin 1]*, **1982**, 2289.

⁸²a) Agou T., Hossain M. D., Kawashima T., Kamada K., Ohta K., *Chem. Commun.*, **2009**, 6762. b) Widhalm M., Aichinger C., Mereiter K., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2425-2429. c) Yavari K., Retailleau P., Voituriez A.; Marinetti A., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 9939.

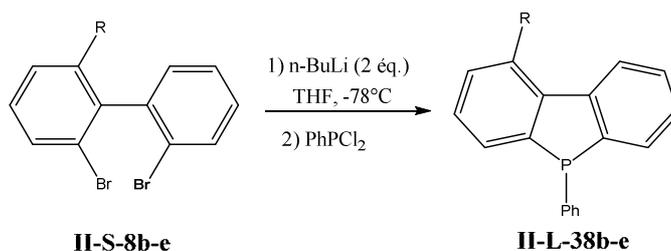


Schéma II-37: synthèse des ligands **DBP-R**

Tableau II-10 : Synthèse de ligands dibenzophosholes DBP-R.

Essai	Biaryl	R	Ligand	Rdt %
1	II-S-8a	H	II-L-39a	82
2	II-S-8b	F	II-L-39b	53
3	II-S-8c	OCH ₃	II-L-39c	49
4	II-S-8d	Cl	II-L-39d	56
5	II-S-8e	N(CH ₃) ₂	II-L-39e	39
6	II-S-8f	Me	II-L-39f	32

Le ligand DBP-(Me)₂ a été préparé par une réaction de couplage entre (ortholithiophenyl)-phosphinoborane et des arynes catalysé⁸³. L'intermédiaire dibenzophosphole-borane **II-P-10** est décomplexé du groupement borane, en présence du DABCO dans le toluène à 50°C pendant 14h, pour conduire au ligand DBP-(Me)₂ **II-L-39f** avec un rendement de 32% (schéma II-38).

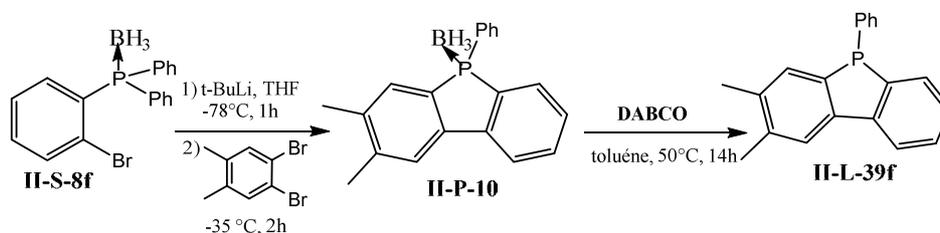


Schéma II-38: synthèse du DBP-(Me)₂

II-2-2)-Mesure des constantes de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$

Pour avoir une idée des propriétés électroniques de ces ligands nous avons déterminé leurs constantes de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ qui nous a permis par la suite d'avoir accès à leurs propriétés électroniques. La préparation des dérivés sélénieux de ligands phosphorés permet d'estimer qualitativement le pouvoir σ -donneur de l'atome de phosphore. En effet, le phosphore couple avec l'isotope naturel du sélénium ^{77}Se , stable et abondant à 6%. Les valeurs des constantes de couplages, apparemment négatives, varient dans les composés de

⁸³ Diemer V., Berthelot A., Bayardon J., Jugé S., Leroux F. R., Colobert F., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6117.

type P-Se entre (-) 500 Hz et (-) 1130 Hz⁸⁴. La variation de la constante de couplage est inversement proportionnelle au caractère σ -donneur du phosphore. Ainsi, la présence de groupements électrodonneurs, qui auront tendance à diminuer le caractère s de l'atome de phosphore, entraîneront un abaissement de la valeur $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$.

Les dérivés sélénieux des ligands monophospholes ont été préparés *in situ* dans des tubes RMN par réaction du ligand en présence d'un excès de sélénium pendant 15 h à température ambiante (schéma II-39)

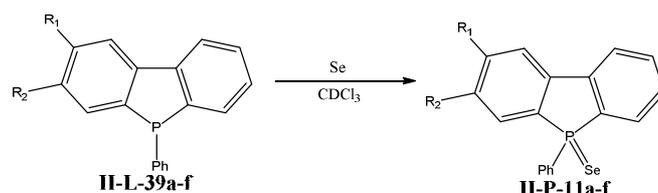


Schéma II-39 : réaction de complexation des ligands benzophospholes avec ^{77}Se

Les constantes de couplage rapportées dans le tableau II-11 montrent que les ligands **II-L-39e** et **II-L-39f** sont les meilleurs σ -donneurs dans la série des ligands dibenzophospholes sélectionnés avec les plus petites valeurs de $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$.

Le ligand **II-L-39c** présente un caractère donneur intermédiaire, semblable à **II-L-39a**. Les ligands **II-L-39b** et **II-L-39d** apparaissent comme ayant la plus faible capacité σ -donneur. Notons que le caractère σ -donneur de l'ensemble de ces ligands dibenzophospholes est inférieur à celui de PPh_3 .

Tableau II-11 : $\delta^{31}\text{P}$ (ppm) et $^1J(\text{P-Se})$ mesurés dans les dérivés sélénieux

Ligand	II-P-Se	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)	$^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ (Hz)
II-L-39a	II-P-11a	27,64	748
II-L-39b	II-P-11b	29.23	759
II-L-39c	II-P-11c	28.40	746
II-L-39d	II-P-11d	27.76	757
II-L-39e	II-P-11e	26.96	743
II-L-39f	II-P-11f	27.05	741
PPh₃	Ph₃P-Se	35.28	730

II-2-3)-Hydroformylation du styrène

Dans un premier temps, la performance catalytique des ligands dibenzophospholes a été explorée dans l'hydroformylation du styrène. La réaction a été étudiée avec des catalyseurs

⁸⁴ Verkade J. G., Quin L. D., *Phosphorus-31 NMR spectroscopy in stereochemical analysis*; VCH Publishers, 1987.

synthétisés *in situ* en présence [Rh(acac)(CO)₂], de ligand et de gaz de synthèse CO/H₂⁸⁵ pour produire instantanément et de manière sélective [Rh(H)(CO)₂L₂], conduisant par la suite à la formation de l'espèce active par dissociation d'un ligand CO. Les essais ont été réalisés dans des conditions douces, à une température de 60°C et sous une pression de 30 bar CO/H₂ (1:1) en utilisant un rapport rhodium/substrat de 1000. A titre de comparaison, nous avons également réalisé cette réaction avec PPh₃ en tant que phosphine standard. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-12.

Tableau II-12 : hydroformylation du styrène en présence des dibenzophospholes

Essai	Ligand	T.C (%) ^b	Aldéhydes (%) ^b	r/l ^b	TOF (min ⁻¹) ^c
E1	PPh₃	100	100	90/10	5.6
E2	PPh₃^d	98	100	94/6	n.d
E3	II-L-39a	98	100	91/9	5.9
E4	II-L-39a^d	100	100	92/8	n.d
E5	II-L-39b	100	100	95/5	5.1
E6	II-L-39c	98	100	93/7	5.1
E7	II-L-39d	99	100	95/5	4.9
E8	II-L-39e	100	100	93/7	5.8
E9	II-L-39f	100	100	92/8	6.6

Conditions de réaction: [Rh(acac)(CO)₂]/ligand (1:2); S/C=1000, toluène (30 mL), H₂/CO (1:1)=30 bar; 6h; 60 °C. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes et le rapport ramifié/linaire (r/l) ont été déterminés par GC avec le décane comme étalon interne. ^c TOF défini par le nombre de moles d'aldéhydes produit par moles de rhodium et par minutes, et déterminé apes 1 h. ^d essai réalisé avec un rapport Rh/Ligand= (1:4), n.d: non déterminé.

Les résultats montrent que tous les systèmes catalytiques sont chimiosélectifs puisque seule la présence d'aldéhyde a été détectée avec une régiosélectivité plus importante en isomère ramifié.

Les premiers essais E1-4 réalisés avec deux ligands différents et des rapports L/Rh de 2 ou 4 montrent que l'activité et la régiosélectivité des catalyseurs au rhodium contenant le ligand dibenzophosphole **II-L-39a** sont indépendantes des rapports ligand/Rh. En revanche, l'augmentation du rapport PPh₃/Rh de 2 à 4 (E1 et E2) entraîne une faible diminution de la conversion, et une légère augmentation de la régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié, une tendance généralement observée dans l'hydroformylation des alcènes terminaux⁸⁶.

⁸⁵ Van Leeuwen P. W. N. M., Claver C., *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*; Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands, **2000**.

⁸⁶ Neibecker D., Reau R., Lecollier S., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5208.

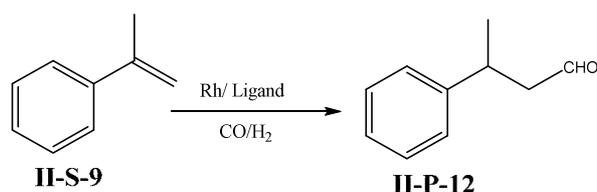
Les essais E5-9 avec les ligands **II-L-39b-f** ont été réalisés avec un rapport L/Rh =2, les complexes formés montrent une bonne activité en termes des TOFs calculés après une heure de la réaction (4.9-5.9 min⁻¹).

Les ligands **II-L-39a** et **II-P-38e-f** fournissent des catalyseurs plus actifs que celui formé avec PPh₃ (E1 vs E3, E8, E9) due à l'effet électronique des substituants dont l'activité des complexes dibenzophosphole-rhodium augmente avec les groupements donneurs comme dans le cas du méthyle (E9 TOF=6,6), alors qu'elle diminue avec les groupements attracteurs (fluoro, chloro ou méthoxy) (E3, E5-7). D'excellentes conversions et chimiosélectivités ont été atteintes avec les différents ligands, qui se comparent tout à fait bien à celles obtenues avec PPh₃. En effet, des conversions quasi-totales du styrène en aldéhydes ont été obtenues après 6 h, sans formation de produits hydrogénés (éthylbenzène, 2-phénylpropanol). De plus, de bonnes régiosélectivités en faveur des aldéhydes ramifiés ont été enregistrées dans chaque cas (91-95%). Fait intéressant, les ligands dibenzophospholes fournissent des catalyseurs plus sélectifs pour la formation de l'aldéhyde ramifié (E3-E9, 91-95 %) que PPh₃ (E1 90%).

Les propriétés électroniques des substituants du noyau dibenzophosphole ont un léger effet sur la régiosélectivité et l'activité de la réaction. En effet, l'activité augmente avec les groupements donneurs alors que la régiosélectivité augmente avec les groupements attracteurs.

II-2-4)-Hydroformylation de l' α -méthylstyrène

Suite aux résultats encourageants obtenus avec le styrène en termes d'activité et de régiosélectivité, nous avons décidé d'étendre cette réaction sur un autre substrat plus difficile, comme par exemple l' α -méthylstyrène **II-S-9**⁸⁷. Nous avons effectué la réaction dans les mêmes conditions que pour l'hydroformylation de styrène, mais aucune conversion n'a été observée, même après 18 h de la réaction. Cependant, l'hydroformylation de l' α -méthylstyrène a pu être effectuée à une température de 90 °C et sous une pression CO/H₂ de 50 bar pendant 18 h avec un rapport L/Rh=4. Dans ces conditions la réaction conduit à la formation d'un seul produit qui est l'aldéhyde linéaire **II-P-12**. Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau II-13.



⁸⁷Marchetti M., Paganelli S., Viel E., *J. Mol. Catal. A.: Chem.*, **2004**, 222, 143.

Tableau II-13 : hydroformylation l' α methylstyrène

Essai	Ligand	T.C (%) ^b	Aldéhyde linéaire (%) ^b
E10	PPh₃	76	100
E11	II-L-39a	76	100
E12	II-L-39c	60	100
E13	II-L-39d	74	100

Conditions de réaction : [Rh(acac)(CO)₂]/ligand (1:4); S/C=1000, toluène (30 mL), H₂/CO (1:1)=50 bar; 18h; 90 °C. ^bConversion et la sélectivité en aldéhyde linéaire ont été déterminés par GC avec le decane comme étalon interne.

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que tous les systèmes catalytiques (E10-E13) donnent des conversions modérées (60-76%). Cependant, de bonnes chimiosélectivités en aldéhyde **II-P-12** ont été observées et sans formation des produits secondaires (alcane, alcool). De plus, des régiospécificités en isomère linéaire sont atteintes. Il est à noter que les catalyseurs dibenzophosphole-rhodium, sauf avec **II-L-39c**, montrent les mêmes performances que le système PPh₃-rhodium.

II-2-5)-Hydroformylation de l'oct-1-ène

Pour élargir notre étude, nous avons également testé la performance de ces ligands dans l'hydroformylation de l'oct-1-ène, qui est un alcène non activé et aussi un substrat modèle le plus fréquemment utilisé avec le styrène. La réaction a été effectuée dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites précédemment pour le styrène. Les résultats sont réunis dans le tableau II-14.

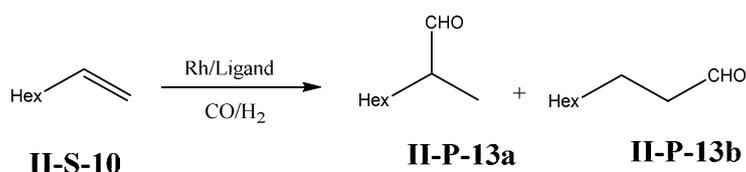


Tableau II-14 : hydroformylation de l'oct-1-ène

Essai	Ligand	L/Rh	T (h)	T.C (%) ^b	Produits d'isomérisation (%) ^b	Aldéhyde (%) ^b	r/l ^b	TON ^c	TOF (min ⁻¹) ^d
E14	PPh ₃	2	3	80	11	89	31/69	710	1.7
E15	II-L-39a	2	3	96	6	94	34/66	902	7.1
E16	II-L-39b	2	3	96	8	92	30/70	883	7.0
E17	II-L-39c	2	3	93	6	94	33/67	875	6.5
E18	II-L-39d	2	3	97	2	98	29/71	950	7.2
E19	II-L-39e	2	3	96	12	88	29/71	844	6.3
E20	II-L-39f	2	3	96	10.5	89.5	31/61	860	7.0
E21	II-L-39a	2	6	98	1.5	98.5	39/61	965	7.0
E22	II-L-39a	4	6	100	1	99	28/72	999	n.d
E23	II-L-39a	8	6	94	1	99	27/73	930	n.d

Conditions de réaction : [Rh(acac)(CO)₂]/ligand (1:2); S/C=1000, toluène (30 mL), H₂/CO (1:1)=30 bar; 6 h ; 60 °C. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes et le rapport ramifié/linaire (r/l) ont été déterminés par GC avec decane comme étalon interne. ^c TON= nombre de rotation défini par le nombre de moles d'aldéhyde produit par mole de rhodium. ^d TOF= fréquence de rotation définie par le nombre de moles d'aldéhydes produit par moles de rhodium et par minute, et déterminé après 1 h ; n.d= non déterminé.

A la lecture de ces résultats, l'ensemble des ligands permet d'obtenir de très bonnes conversions (93-97%) après seulement 3 h de la réaction. Cette réaction conduit aux aldéhydes comme produits principaux avec une régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire. Une faible quantité de produits d'isomérisation (alcènes internes) a été obtenue dans ces conditions (<12%).

Une comparaison des TOF obtenus avec les différents ligands dibenzophospholes et PPh₃ montre une grande efficacité des ligands dibenzophospholes pour cette réaction (E1 vs E2-10). En effet, le ligand **II-L-39d** montre une meilleure activité avec un TOF de 7,2 min⁻¹. Cependant, il est difficile d'établir une corrélation entre l'activité des catalyseurs et les propriétés électroniques des substituants sur le noyau dibenzophosphole.

Une influence des propriétés électroniques des ligands sur la chimiosélectivité et la régiosélectivité peut être relevée. Le ligand **II-L-39d** fournit le meilleur système catalytique concernant la chimiosélectivité (98% aldéhyde, b/l=29/71) avec un rapport ligand/Rh=2 (E18). L'augmentation du rapport L/Rh pour **II-L-39a** entraîne une amélioration de la

régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire (E22 et E23 vs E21). De même une augmentation du temps de la réaction à 6 h permet d'améliorer la chimiosélectivité en aldéhydes et aussi la régiosélectivité en faveur de l'isomère ramifié avec 39% au lieu de 31% à 3 h (E15 vs E21). Cette amélioration peut être expliquée par l'hydroformylation de l'alcène interne produit par la réaction d'isomérisation de l'oct-1-ène.

Les nouveaux ligands dibenzophosphole fournissent des catalyseurs du rhodium efficaces pour l'hydroformylation du styrène, l' α -méthylstyrène, et l'oct-1-ène. Des bonnes activités ont été enregistrées pour les oléfines monosubstituées (styrène et oct-1-ène) et d'excellente chimio- et régiosélectivités ont été observées pour le styrène et l' α -méthylstyrène. Une corrélation entre les propriétés électroniques des substituants sur l'unité dibenzophosphole et les activités catalytiques et/ou des sélectivités a pu être observée.

II-3)-Utilisation des ligands diphosphinites dérivés du 2,2'-biphosphole dans l'hydroformylation asymétrique du styrène

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, les complexes comportant des ligands 2,2'-biphospholes sont connus pour être actifs en hydroformylation. Nous avons donc évalué des ligands diphosphinites dérivés du 2,2'-biphosphole dans la réaction d'hydroformylation asymétrique du styrène en présence des précurseurs neutre $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et cationique $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$.

II-3-1)-Synthèse des ligands diphosphinites à motif 2,2'-biphosphole.

La synthèse des diphosphinites à motif 2,2'-biphosphole s'effectue en quatre étapes selon le schéma suivant.

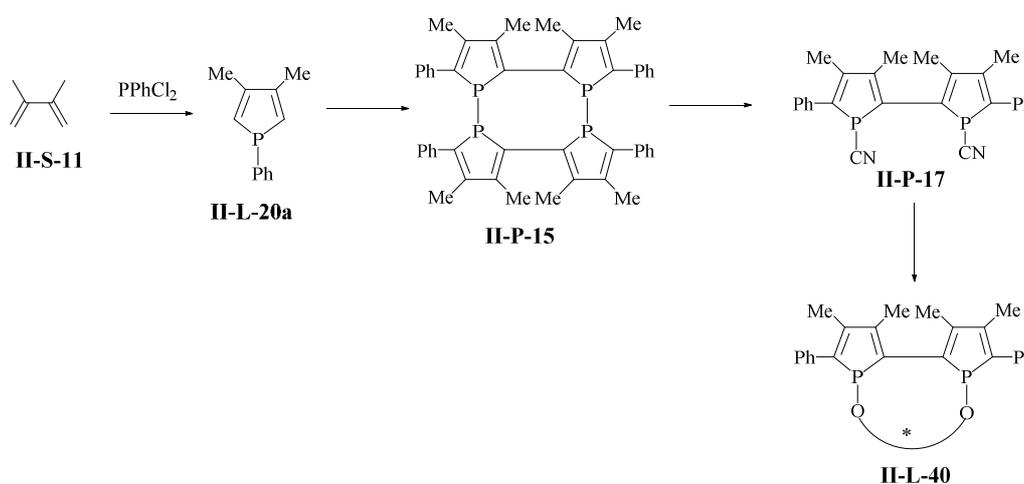


Schéma II-40 : synthèse générale des ligands biphosphinites chiraux

La première étape consiste à synthétiser le 1-phényl-3,4-diméthylphosphole (DMP, par une réaction de cycloaddition entre le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène **II-S-11** et la dichlorophénylphosphine pour former un sel de phospholénium **II-S-14** comme intermédiaire qui est deshydrohalogéné *in situ* sous l'action de l' α -picoline (schéma II-41).

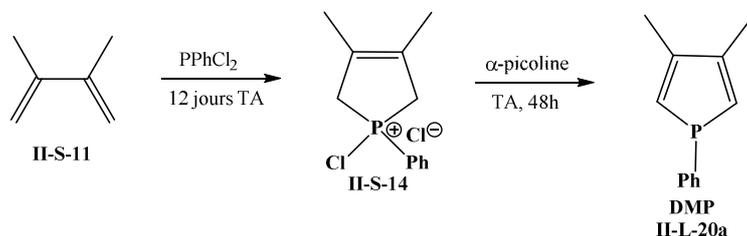


Schéma II-41: synthèse du DMP.

Le DMP est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle sensible à l'oxygène de l'air avec un rendement de 79%⁸⁸. Dans la seconde étape, la thermolyse du DMP **II-L-20a** à 200°C pendant 22 heures en présence du 4-bromo-*N,N*-diméthyl aniline conduit au tétrakis(2-phényl-3,4-diméthylphosphole-1,5-diyl) **II-P-15** (schéma II.42).

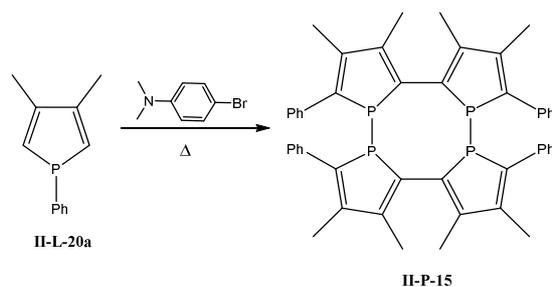


Schéma III.42 : synthèse du composé **II-P-15**

Le composé **II-P-15** est obtenu sous forme d'un solide orange avec un rendement de 53%⁸⁹. La troisième étape, le dicyano-2,2'-biphosphole **II-P-17** est obtenu selon la méthode décrite dans la littérature⁹⁰ par addition du dianion **II-P-16**, obtenu à partir du tétraphosphole **II-P-15**, sur du bromure de cyanogène (schéma II-43).

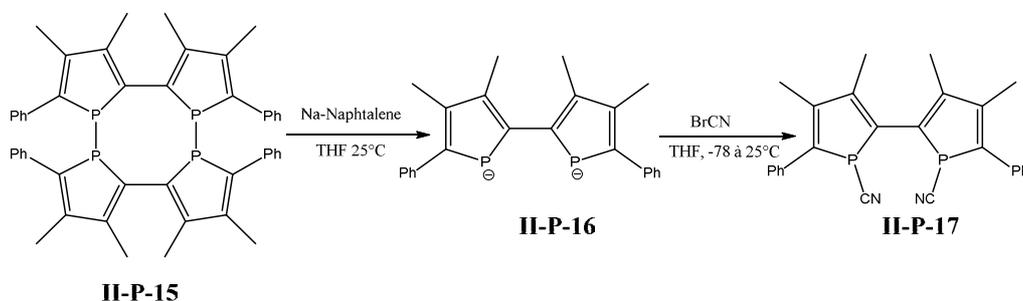


Schéma II-43 : synthèse de dicyano-2,2'-biphosphole **II-P-17**.

⁸⁸ Breque A., Mathey F., Savignac P., *Synthesis*, **1981**, 983.

⁸⁹ Laporte F., Mercier F., Ricard L., Mathey F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3306.

⁹⁰ Tissot O., Hydrio J., Gouyguo M., Dallemer F., Daran J.-C., Balavoine G. G. A., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 85.

Le produit **II-P-17** est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 70%.

La dernière étape repose sur une réaction de substitution nucléophile sur le 1,1'-dicyano-2,2'-biphosphole avec différents diols énantiomériquement purs **II-S-12a-d** préalablement déprotonés à l'aide de *n*-butyllithium (schéma II-44).

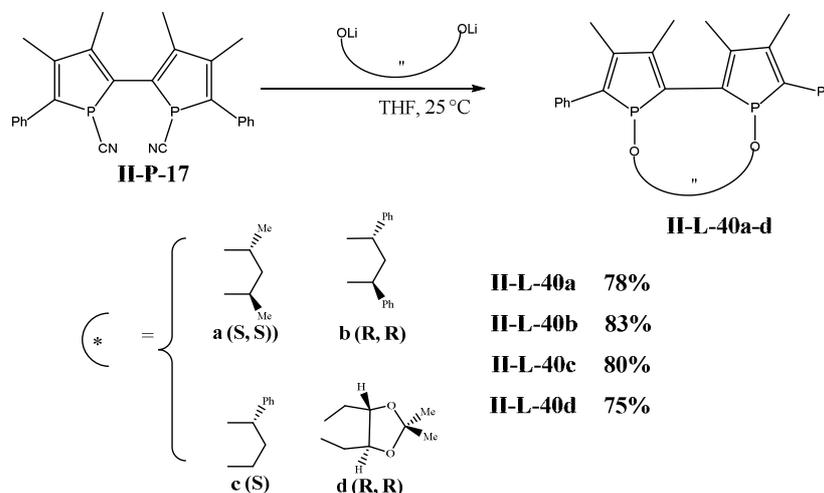


Schéma II-44 : la substitution nucléophile sur le dicyanobiphosphole en présence d'un diol

Cette réaction de substitution est effectuée dans des conditions de haute dilution pour éviter la formation de copolymères et à -40°C pour éviter la décomposition du diol dilithié.

Tous les diphosphinites sont obtenus avec de bons rendements, compris entre 70 et 85%, sous forme de solides jaunes stables à l'air.

II-3-2)-La réaction d'hydroformylation asymétrique du styrène

Nous avons impliqué les ligands diphosphinites synthétisés **II-L-40a-d** dans l'hydroformylation asymétrique du styrène en utilisant les précurseurs neutre du rhodium $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et cationique $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$. Les différents paramètres de la réaction ont été optimisés.

II-3-2-a)-Effet du rapport P/Rh

Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet du rapport ligand/rhodium sur l'activité et la sélectivité du catalyseur. Cette étude a été menée avec le ligand **II-L-40b** en variant le rapport P/Rh de 2 à 4. Les résultats obtenus sont représentés tableau II-15.

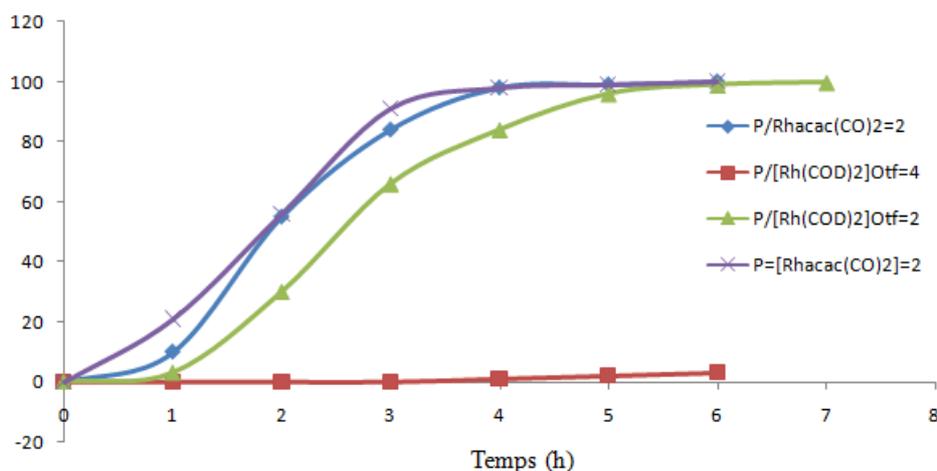
Tableau II-15 : effet du rapport P/Rh avec le ligand **II-L-40b**

Essai	Précurseur	P/Rh	Conversion (%) ^b	Aldéhyde (%) ^b	r /l (%) ^b	ee ^b
E24	Rh(acac)(CO) ₂	/	100	100	76/24	/
E25	Rh(acac)(CO) ₂	2	100	100	77/23	1
E26	Rh(acac)(CO) ₂	4	100	100	75/25	2
E27	[Rh(cod) ₂]Otf	2	99	100	79/21	0
E28	[Rh(cod) ₂]Otf	4	3	100	100/0	0

Conditions opératoires : substrat/Rh =1000; 30 bar (CO/H₂: 1/1); toluène 25 mL, 60°C. ^b déterminé par GC, en utilisant le décane comme étalon interne

Avec le rapport P/Rh=2 les deux systèmes catalytiques permettent d'atteindre des conversions quasi totales et des régiosélectivités similaires en faveur de l'aldéhyde ramifié de l'ordre de 77 à 79%. Des résultats similaires sont également observés avec un rapport P/Rh =4 et [Rh(acac)(CO)₂] comme précurseur catalytique. Dans ce cas, nous observons que le rapport P/Rh n'a aucune influence ni sur la conversion ni sur la chimio-, la régio- et ni sur l'énantiosélectivité de la réaction qui reste faible (E25 et E26). Par contre, le complexe formé in situ par [Rh(cod)₂]Otf avec un excès de ligand égal à 2 montre une faible activité avec une conversion de 3%. Cela peut être dû à la formation d'espèce inactive du type [Rh(L)₂]OTf à partir du précurseur [Rh(cod)₂]OTf lors de la préformation du complexe qui empêche la coordination de l'oléfine.

Afin de bien comparer l'activité des deux précurseurs catalytiques, nous avons étudié la cinétique de la réaction à 60°C en calculant l'évolution de la conversion du styrène en fonction du temps avec les deux rapports P/Rh de 2 et 4.

**Figure II-2** : Evolution de la conversion du styrène en fonction du temps

L'évolution de la conversion en fonction du temps montre que celle-ci est totale après 4 heures de réaction avec le précurseur neutre quel que soit le rapport P/Rh. Par contre, avec le précurseur cationique et un P/Rh=2, il faut attendre 6 heures pour atteindre une conversion totale. Avec le rapport P/Rh=4, le complexe formé reste inactif tout au long du temps.

II-3-2-b)-Effet de la température et de la pression :

Nous avons étudié l'effet de la température et de la pression sur l'activité et l'énantioselectivité du catalyseur. Cette étude a été effectuée avec un rapport P/Rh=2 avec le ligand **II-L-40b**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-16.

Tableau II-16 : effet de la température et de la pression sur la réaction avec le ligand **II-L-40b**^a

Essai	T (°C)	P (bar)	temps (h)	TC (%) ^b	r (%) ^b	l (%) ^b	ee (%)
E29	60	30	6	100	77	23	0
E30	40	30	24	>99	92	8	2
E31	40	40	24	97	94	6	0
E32	30	30	24	14	96	4	0
E33	t.a	30	62	10	100	0	0
E34 ^c	40	30	24	3	100	0	0

^a**Conditions opératoires**: substrat/[Rh(CO)₂acac]=1000; P/Rh=2; (CO/H₂: 1/1); toluène 25mL. ^bdéterminé par GC, en utilisant le décane comme étalon interne. ^c[Rh(cod)₂]OTf; t.a= température ambiante.

En présence de [Rh(acac)(CO)₂], les résultats montrent qu'une diminution de la température a un effet sur la conversion et la régiosélectivité. En effet, nous pouvons observer une baisse de l'activité catalytique, comme attendu, puisque la conversion du styrène diminue de 100 à 10 % lorsque la température varie de 60°C à une température ambiante (E28 vs E32). Par contre, nous remarquons une augmentation de la régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié (E29 vs E30). En présence du précurseur cationique la baisse de température à 40°C est plus conséquente (E34).

L'augmentation de la pression à 40 bar n'influe pas trop sur l'activité et la sélectivité de la réaction puisque des résultats similaires sont obtenus à 30 et 40 bar (E30 vs E31).

II-3-2-c)-Etude de l'effet de la nature du ligand

Malgré la variation des paramètres de la réaction, les excès énantiomériques restent quasiment nuls même en baissant la température à 25 °C (température ambiante). Nous avons souhaité améliorer l'énantioselectivité en faisant varier la nature des ligands dans les conditions optimales mises au point. Nous avons donc choisi d'utiliser le précurseur neutre [Rh [Rh(acac)(CO)₂] pour la série d'essais des différents ligands diphosphinites, sous une pression

de 30 bar et une température de 40°C pendant 24 h. Nous avons également utilisé un ligand chiral commercialisé, la MeDuPhos, connu pour induire une bonne chiralité dans la réaction d'hydrogénation catalysée par des complexes du rhodium⁹¹. Les résultats sont représentés dans le tableau II-17.

tableau II-17 : hydroformylation de styrène en présence du système catalytique [Rh(acac)(CO)₂]/L (L= biphosphinites)^a

Essai	ligand	T.C (%) ^b	Aldéhyde (%) ^b	r/l (%) ^b	ee ^c
E35	II-L-40a	98	100	90/10	1
E36	II-L-40b	100	100	92/8	2
E37	II-L-40c	20	100	95/5	1
E38	II-L-40d	100	100	90/10	2
E39	MeDuPhos	72	100	90/10	1

^a**Conditions opératoires** : substrat/[Rh(CO)₂acac] = 1000; P/Rh= 2; (CO/H₂: 1/1); 40°C ; toluène 25 mL. ^b déterminé par GC, en utilisant le décane comme étalon interne. ^c déterminé par GC chirale après distillation

A la lecture de ces résultats, nous observons que tous les ligands diphosphinites donnent des résultats similaires en termes de conversion et régiosélectivité (E35, E36 et E38). Seul le ligand **II-L-40c** montre une faible activité puisque la conversion est de 20% (E37) probablement en raison d'un encombrement stérique moindre.

Dans tous les cas, la chimiosélectivité est excellente, avec une bonne régiosélectivité en aldéhyde ramifié comprise entre 90 et 95%. Malheureusement, les excès énantiomériques déterminés après distillation des aldéhydes, sont très faibles de l'ordre de 1-2%, valeurs qui restent dans le domaine de l'incertitude expérimentale. Une faible valeur d'*ee* est aussi obtenue avec la MeDuPhos (E39) alors qu'une valeur de 44% est reportée dans la littérature⁹². En conclusion, la synthèse des ligands diphosphinites dérivés du 2,2'-biphospholes a été réalisée en utilisant une méthode de synthèse simple en 3 étapes à partir du DMP. Ces ligands présentant un lien chiral reliant les deux atomes de phosphore ont ainsi été obtenus avec de bons rendements de l'ordre de 75-83%. Tous les complexes Rh/diphosphinites se sont révélés plus actifs que les complexes Pt/diphosphinites en hydroformylation du styrène et présentent de très bonnes chimiosélectivités et régiosélectivités en faveur de l'aldéhyde ramifié. La mise en œuvre du précurseur neutre a montré une meilleure activité par rapport à celle du

⁹¹ Liqin Q., Mahavir P., Bin H., Kapa P., Oljan R., Blacklock T., Kwong F. Y., Kok Hang S. H. L., Chan A. S. C., *P. N. A. S.*, **2007**, *104*, 16787.

⁹²

Axtell A. T., Cobley C. J., Klosin J., Whiteker G. T., Zanotti-Gerosa A., Abboud K. A. *Angewandte Chem*, **2005**, *117*, 5984, DOI: 10.1002/ange.200501478.

précurseur cationique. Cependant, les excès énantiomériques que nous avons mesurés sont très faibles, voire nuls, mais sont peut-être dus à une racémisation de l'aldéhyde ramifié lors de la distillation.

III)-HYDROFORMYLATION DES SESQUITERPENES ISSUS DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ALTAS.

III-1)-Hydroformylation de terpènes

Les terpènes constituent une large famille d'alcènes d'origine naturelle très diversifiée comprenant des molécules linéaires, cycliques ou bien polycycliques et pouvant présenter des fonctions alcools, aldéhydes, cétones⁹³. Ils sont obtenus soit par extraction d'essences végétales dont ils sont les constituants odorants, soit par hémisynthèse. Par exemple le (-)-citronellal est extrait de la citronnelle et par réaction d'isomérisation thermique conduit au (-)-isopulégol.

Ces matières premières végétales sont faciles d'accès, très abondantes, relativement peu onéreuses et se prêtent à toutes sortes de transformation. Leur fonctionnalisation catalytique est une voie importante pour mettre en valeur ces produits renouvelables facilement disponibles à partir de la biomasse⁹⁴. L'hydroformylation des terpènes représente une voie de synthèse importante pour la préparation d'aldéhydes présentant un intérêt pour l'industrie des parfums, car les dérivés de ces aldéhydes (acétals, héli-acétals, alcools, acides carboxyliques et esters) peuvent présenter des propriétés odoriférantes et entrer dans la composition de plusieurs arômes⁹⁵.

Dans ce chapitre, nous allons décrire de façon synthétique les principaux résultats obtenus des études reportées sur l'hydroformylation des terpènes et nous présenterons ensuite nos résultats obtenus sur cette réaction menée sur les sesquiterpènes isolés de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.

III-1-1)-Hydroformylation des monoterpènes.

Les premiers travaux parus sur la réaction datent des années 80 avec les résultats obtenus avec le limonène (**II-S-15**) et le pinène (**II-S-16**). L'hydroformylation du limonène a été étudiée en présence de différents systèmes catalytiques du rhodium comme $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$, $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]_2$ ou $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ dans des conditions de catalyse variant entre 100 et 400 bar de pression à 70-180°C⁹⁶. Dans ces conditions, la réaction permet de greffer le groupement formyle sur la double liaison exocyclique et former l'aldéhyde linéaire **II-P-18**.

⁹³Breitmaier E., *Terpenes*, Wiley-VCH, Verlag GmbH&Co, Weiheim, **2006**.

⁹⁴da Silva J. G., Barros H. J.V., Balanta A., Novoa M. L., Reyes M., Contreras R., Bayon J. C., Gusevskaya E.V., dos Santos Ed. N., *Appl., Catal. A: General* **2007**, 326, 219.

⁹⁵Gusevskaya E., Jimenez-Pinto J., Borner A., *ChemCatChem.*, **2013**, 5, 1.

⁹⁶a) Hagen J., Bruns K. (Henkel KGaA), DE 2849742, **1980**. b) Hagen J., Lehmann R., Bansemir K., (Henkel KGaA), DE 2914090, **1980**, EP 0018504, 1980.

Les produits secondaires sont l' α -terpinolène **II-P-19a** et le γ -terpinolène **II-P-19b** due à l'isomérisation de la double liaison exocyclique (schéma II-45). Une autre étude⁹⁷ faite avec le complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ en présence de PPh_3 et $\text{P}(\text{O}-o^t\text{BuPh})_3$ (tris(*o*-terbutylphényl)phosphite) a été menée dans des conditions beaucoup plus douces sous une pression entre 3 et 14 bar et à 80°C. Les résultats obtenus donnent une sélectivité totale en aldéhyde et de bonnes vitesses de réaction. Une comparaison entre les ligands PPh_3 et $\text{P}(\text{O}-o^t\text{BuPh})_3$ montre que la nature du ligand phosphoré a un effet remarquable sur la vitesse de la réaction : elle est beaucoup plus grande avec le phosphite $\text{P}(\text{O}-o^t\text{BuPh})_3$ qu'avec PPh_3 .

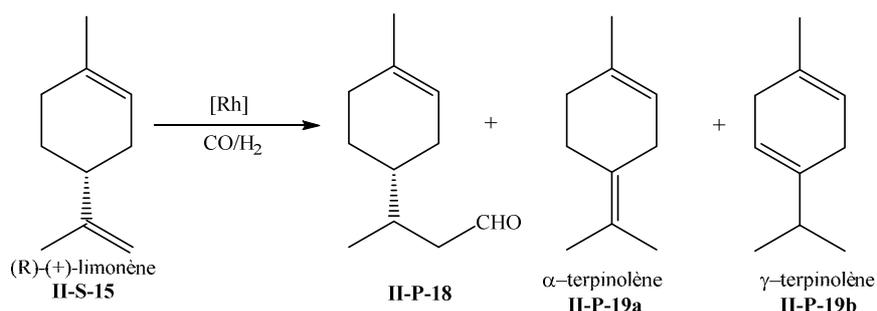


Schéma II-45 : hydroformylation du limonène

L'utilisation du complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ en présence de dix équivalents de $\text{P}(\text{O}-o^t\text{BuPh})_3$ entre 70 et 110°C sous 20 à 90 bar d'un mélange CO/H_2 (1.25/1) donne des rendements 10 fois plus élevés que lorsque le complexe est utilisé avec un excès de triphénylphosphine ($\text{PPh}_3/\text{Rh} = 12$) avec une faible isomérisation de la double liaison. Les auteurs proposent une action concertée de la phosphine et du phosphite sur le rhodium pour expliquer l'activité et la sélectivité particulière du système catalytique⁹⁸. En 1991, Chalchat et *al.* ont effectué l'hydroformylation du *S*-(-)-limonène avec le complexe $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ ⁹⁹. Une conversion totale est obtenue en 24 h à 65°C sous 40 bar de CO/H_2 avec une sélectivité de 64% en aldéhyde linéaire.

L'hydroformylation du β -pinène **II-S-16** a été étudiée par différents complexes du rhodium tels que $[\text{HRhCO}(\text{PPh}_3)_3]$ et $[\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}]/\text{PPh}_3$. Dans le cas de $[\text{HRhCO}(\text{PPh}_3)_3]$ ¹⁰⁰ comme catalyseur et sous une pression de 34 bar de CO/H_2 (1 : 1) à 110°C, la réaction conduit à la formation de l'aldéhyde correspondant **II-P-20a-b** sous forme de deux diastéréoisomères

⁹⁷Van Leeuwen, P. W. N. M., Roobeek, C. F. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 343.

⁹⁸Tormyshev V. M., Skripko G. A., Shteingarts V.D., *VI Russian Conference on Organometallic Chemistry*, **1995**, Rhodium Express, 26.

⁹⁹Chalchat J. C., Garry R. Ph., Lecomte E., Michet A., *Flavour and Fragrance J.*, **1991**, 6, 179.

¹⁰⁰a) Chalk A. J., in *Flavors and Fragrances : A world perspective*, Ed. B. M. Lawrence, B. D. Mookherjee, B. J. Willis Elsevier, Amsterdam, **1988**, ou *Dev. Food Sci.*, 18 (Flavors Fragrances), **1988**, 867. b) Chalk A. J., in P. N. Rylander, H. Greenfield, R. L. Augustine (eds), *Catalysis of Organic reaction*, M. Dekker, New York, **1988**, 43.

trans/cis dans un rapport de 17/83 (schéma II-46). La conversion obtenue est de 78% et le rendement en aldéhyde de 75%. Seuls 3% de produit secondaire, l' α -pinène **II-P-21**, sont observés due à l'isomérisation du β -pinène. L'utilisation du système catalytique $[\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}]/\text{PPh}_3$ avec un rapport $\text{PPh}_3/\text{Rh} = 100$ sous une pression de 60 bar de CO/H_2 et à 125°C permet d'améliorer la sélectivité de la réaction en aldéhyde (94%) ainsi que la diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *cis* (95%)¹⁰¹. La stéréosélectivité de la réaction dépend fortement du rapport P/Rh et également de l'encombrement stérique apporté par la phosphine utilisée. En effet, une bonne diastéréosélectivité de l'ordre de 93% est obtenue avec la diphosphine dppe (bis(diphénylphosphino)éthane) avec un rapport P/Rh plus faible (P/Rh = 2) mais la vitesse de réaction du système est plus lente.

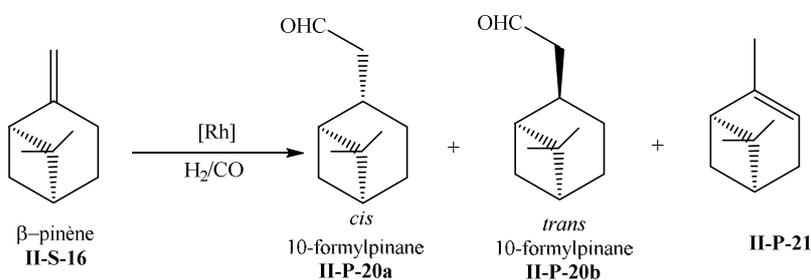


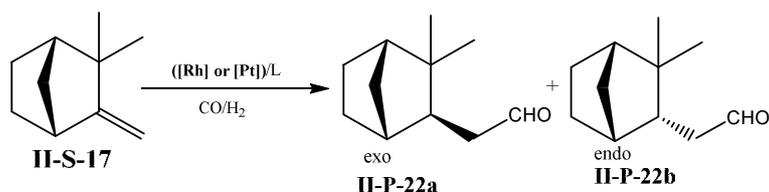
Schéma II-46 : hydroformylation du β -pinène.

Récemment l'équipe de Gusevskaya¹⁰² a réalisé cette transformation en présence du système $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OAc})_2]/\text{L}$ avec L qui peut être une phosphine ($\text{P}(n\text{-Bu})_3$, $\text{P}(\text{Cy})_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, $\text{P}(\text{CH}_2\text{Ph})_3$) ou un phosphite ($\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$, $\text{P}(\text{OPh})_3$). Les réactions ont été faites sous 90 bar de CO/H_2 (1/1) et à 100°C . La conversion et la diastéréosélectivité de la réaction sont largement influencées par la basicité des ligands utilisés. Plus les ligands sont basiques, plus la chimio-et la diastéréosélectivité sont élevées mais l'activité de la réaction est plus faible. Cependant, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence une corrélation entre les caractéristiques stériques des ligands et la diastéréosélectivité obtenue.

L'hydroformylation du (-)-camphène **II-S-17** conduite avec les mêmes systèmes catalytiques et sous les mêmes conditions donne des rendements de 100% en aldéhyde linéaire obtenu sous forme de deux diastéréoisomères **II-P-22a** et **II-P-22b**. Le rapport des deux isomères ne varie que très peu quel que soit le ligand utilisé. Une légère sélectivité est toutefois observée en faveur de l'isomère *endo* en présence du ligand phosphite $\text{P}(\text{O}-o\text{-}t\text{Bu})_3$ (schéma II-47).

¹⁰¹Azzaroni F., Biscarini P., Bordoni S., Longoni G., Venturini E., *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 508, 59.

¹⁰²Barros H.J.V., Ospina M. L., Arguello E., Rocha W. R., Gusevskaya E., dos Santos E. N., *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 671, 150.



Complexe	temps (h)	TC(%)	<i>exo/endo</i>
[Rh(COD)(OAc)] ₂ /PPh ₃	4	100	41/59
[Rh(COD)(OAc)] ₂ /P(O-o-tBuPh) ₃	4	100	38/62
[Rh(COD)(OAc)] ₂ /P(C ₆ F ₅) ₃	4	90	47/53
[PtCl ₂ (dppe)]/PPh ₃ /SnCl ₂	45	52	58/42
[PtCl ₂ (PhCN) ₂]/SnCl ₂ /(R)-BINAP	45	76	80/20

Conditions: Solvant=Benzène; 100°C; P(CO/H₂=1/1)=100 bar.

Schéma II-47 : hydroformylation du camphène.

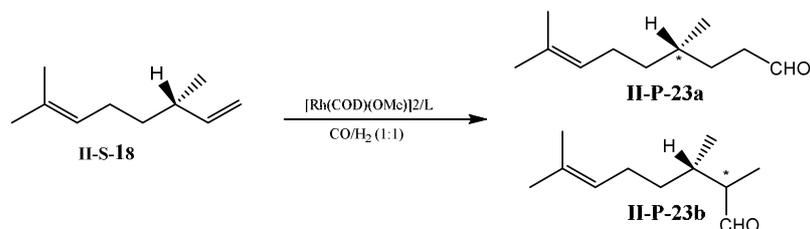
D'autres résultats ont été reportés sur l'hydroformylation du (-)-camphène avec des complexes du platine (schéma II-47). Les systèmes catalytiques [PtCl₂(L)]/PPh₃/SnCl₂ avec (Pt/Sn, 1:1 et L=PPh₃, dppe, dppp, dppb) donnent une excellente chimiosélectivité en aldéhyde (96%) avec un rapport *exo/endo* de 42/58 quel que soit le ligand impliqué¹⁰³. Il est à noter que les complexes du platine favorisent plutôt l'isomère *exo*, isomère décrit comme étant le plus stable thermodynamiquement. Un excès diastéréoisomérique d'environ 60% (*exo/endo* de 80/20) peut être obtenu en utilisant des ligands diphosphines chirales, telles que la (*R*) ou (*S*)-BINAP. L'absence de SnCl₂ entraîne une inactivité du système catalytique mais un excès de SnCl₂ provoque la formation de sous-produits d'isomérisation et d'hydrogénation à hauteur de 50%.

D'autres études ont été publiées sur l'hydroformylation des monoterpènes acycliques tels que le (-)-β-citronellène **II-S-18** et le myrcène **II-S-19**. Dans le cas du (-)-β-citronellène, la réaction a été réalisée avec le complexe [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]¹⁰⁴ en présence de PPh₃, P(OPh)₃ et P(O-o-tBuPh)₃ comme ligands dans des conditions plus douce de température (50°C) et de pression (80 bar CO/H₂ (1:1)). Dans ces conditions, la double liaison monosubstituée est exclusivement carbonylée pour former deux aldéhydes **II-P-23a** et **II-P-23b** (schéma II-48). L'isomère ramifié **II-P-23b** se présente sous forme de deux diastéréoisomères (2*R*, 3*R*) et (2*S*, 3*R*). Les différents ligands montrent une activité similaire et permettent d'atteindre des rendements quasi-totaux (99%) en aldéhydes correspondants. En outre, une bonne régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire a été observée avec un

¹⁰³Foca C. M., dos Santos E. N., Gusevskaya E. V., *J. Mol. Catal. A*, **2002**, 185, 17.

¹⁰⁴Camila G. Vieira, Eduardo N. dos Santos, Gusevskaya Elena V., *Appl. Catal. A: General*, **2013**, 466, 208.

rapport ligand/Rh =10, le meilleur résultat (l/r = 83/15) est obtenu en utilisant PPh₃ comme ligand (schéma II-48). L'utilisation d'éthanol comme solvant donne le (-)-β-citronellène converti en un mélange complexe d'acétals et d'aldéhydes correspondants. Le ligand P(O-o-tBuPh)₃, plus actif que PPh₃, rend la réaction plus rapide dans l'éthanol que dans le toluène. En effet, un rapport aldéhydes/acétals de 41/56 est obtenu au bout de 2 h en présence de P(O-o-tBuPPh)₃ avec une conversion totale du substrat.



ligand	Temps (h)	Rdt (%)	II-P-23a	II-P-23b
PPh ₃ ^a	7	98	83	15
P(O-o-tBuPh) ₃ ^a	1	99	68	31
PPh ₃ ^b	24	87	63	25
P(O-o-tBuPh) ₃ ^b	1	94	66	28

Conditions : a) [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]/L, CO/H₂ (1:1), 80 bar, 50°C, toluene. b), CO/H₂ (1:1, 20 atm), 40°C, ethanol

Schéma II-48 : hydroformylation de β-citronellène

De même l'hydroformylation du myrcène II-S-19 a été menée avec des complexes [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] et [PtCl₂(PhCN)₂]/SnCl₂ en utilisant différents ligands phosphorés¹⁰⁵. La réaction est complexe car elle conduit à la formation d'un mélange de mono-et di-aldéhydes (schéma II-49).

¹⁰⁵Foca C. M., Barros H. J. V., dos Santos E. N., Gusevskaya E. V., Bayon J. C. *New J. Chem.*, **2003**, 27, 533.

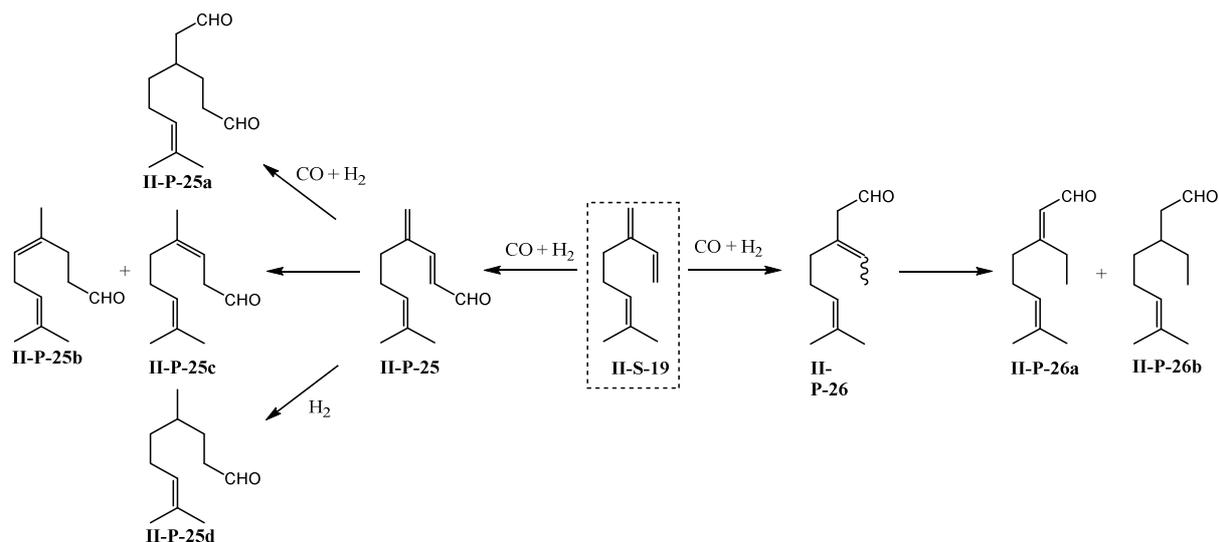


Schéma II-49 : hydroformylation du myrcène

Neuf principaux produits ont été caractérisés. Cette diversité des produits obtenus résultent de la formation des intermédiaires *n*-alkyle **II-P-24b-c** et η^3 -allyle **II-P-24d** facilités par la conjugaison des deux doubles liaisons terminales (schéma II-50). Avec le complexe $[\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2]/\text{SnCl}_2$, le 4-méthylène-8-méthylnon-7-énal **II-P-25** est l'aldéhyde majoritaire. Les auteurs ont expliqué ce résultat par l'effet de l'encombrement stérique à la fois de la diphosphine utilisée et du ligand SnCl_3^- dans le complexe du platine qui favoriserait l'addition anti-Markovnikov de l'hydrure H^- pour former une espèce *n*-alkyl-platine **II-P-24b**, moins encombrée. La formation de η^3 -allyle **II-P-24d**, qui donne l'aldéhyde **II-P-26** nécessitant plus de sites de coordination, est par conséquent moins favorisée.

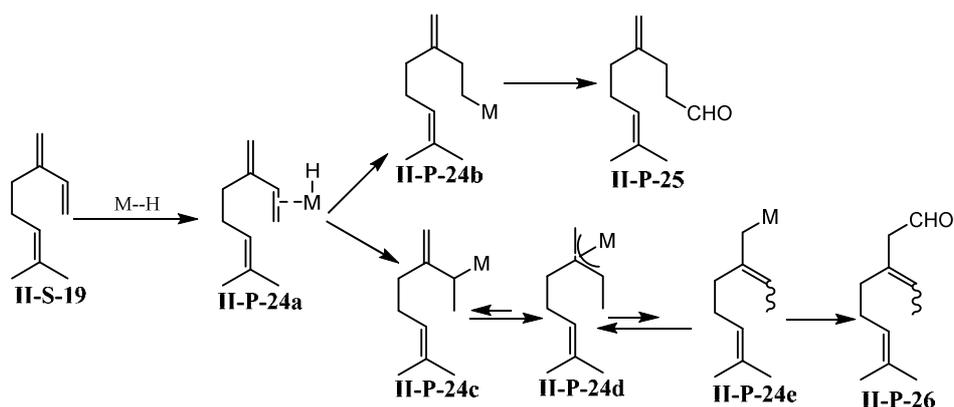


Schéma II-50 : hydroformylation du myrcène

L'implication du complexe dinucléaire $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ dans des conditions encore plus douces (45 bar et 50°C) permet d'obtenir de meilleures conversions allant jusqu'à 99% avec une formation majoritaire des aldéhydes **II-P-25** et **II-P-26**. L'effet stérique des ligands pour contrôler la formation des intermédiaires *n*-alkyle **II-P-24b-c** et η^3 -allylrhodium **II-P-24d** est

l'étape clé de la régiosélectivité. En effet, les diphosphines avec un angle de morsure d'environ de 90°C¹⁰⁶ tels que le dppe montrent une forte sélectivité pour l'aldéhyde **II-P-26** avec de faibles quantités des produits d'isomérisation et d'hydrogénation, alors qu'en présence de la diphosphine xantphos dont l'angle de morsure est de 110°, c'est l'aldéhyde **II-P-25** qui est obtenu majoritairement.

Plus récemment une étude reporte des résultats sur une bonne régiosélectivité de la réaction en faveur de l'aldéhyde **II-P-25** avec un rendement de 85% en impliquant le système catalytique [Rh(COD)(OAc)]₂/L (L= PPh₃ ou PCy₃)¹⁰⁷ en utilisant par contre un large excès de ligands (P/Rh=20 à 40).

III-1-2)- Hydroformylation des sesquiterpènes.

Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes. Les sesquiterpènes présentent des structures diverses: acycliques, monocycliques, bicycliques, et polycycliques. Il n'existe que peu de travaux dans la littérature relatifs à l'hydroformylation de ces composés naturels.

III-1-2-a)- Hydroformylation du (+)-β-cédrène, du (+)-α-cédrène et du (+)-cédrenol

L'hydroformylation du (+)-β-cédrène¹⁰⁸ **II-S-20a**, un sesquiterpène tricyclique issu de l'huile essentielle du Cèdre, a été menée avec les systèmes catalytiques [PtCl₂dppp]/SnCl₂ et [RhCl(nbd)]₂/PPh₃(nbd: norbornadiène) dans le toluène à 100°C, 80 bar pendant 24 h. Elle conduit à la formation de l'aldéhyde linéaire **II-P-27** sous forme de deux diastéréoisomères (schéma II-53). D'excellentes chimio-et régiosélectivités sont obtenues avec une conversion totale en présence du complexe du rhodium et 50% avec celui du platine. Le rapport des deux diastéréoisomères de l'ordre de 80/20 est le même dans les deux cas.

¹⁰⁶(a) Casey C. P., Whiteker G. T., *Isr. J. Chem.*, **1990**, *30*, 299; (b) DierkesP., van LeeuwenP. W. N. M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1519.

¹⁰⁷Barros H. J. V., da Silva J. G., Guimaraes C. C., dos Santos E. N., Gusevskaya E. V., *Organometallics*, **2008**, *27*, 4523.

¹⁰⁸Kollar L., Bóadi G., *Chirality*, **1995**, *7*, 121.

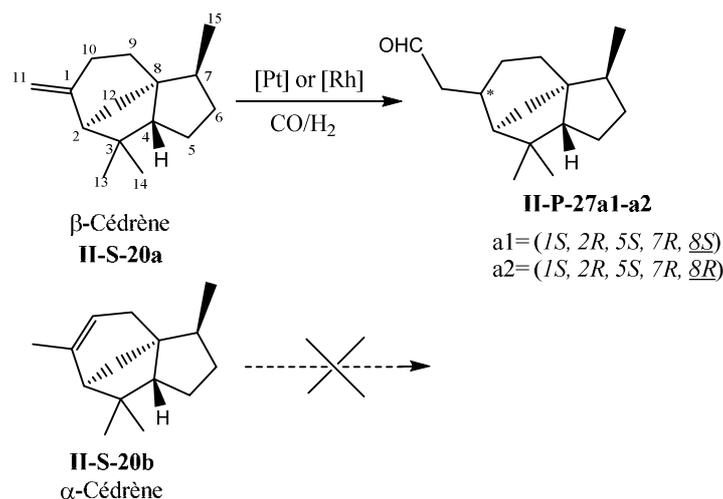


Schéma II-53 : hydroformylation de α-et β-cédrène

L'hydroformylation de l'isomère du β-cédrène, le (+)-α-cédrène **II-S-20b** (schéma II-53) n'a pu être menée avec succès due à l'encombrement stérique de la double liaison trisubstituée, malgré toutes les variations de paramètres utilisées expérimentalement (substrat/Rh, Ligand/Rh, température)¹⁰⁹.

Le (+)-8 (15)-cédrèn-9-ol] **II-S-21** est l'alcool allylique correspondant du (+)-β-cédrène. L'hydroformylation, menée dans les mêmes conditions catalytiques que celles pour le β-cédrène, conduit à la formation du dérivé hydroxy-aldéhyde correspondant **II-P-28a** qui se cyclise ensuite spontanément pour former un produit tétracyclique avec le motif hydroxytétrahydrofurane **II-P-28b**. Ce dernier par déshydratation donne le dérivé dihydrofurane correspondant **II-P-28c** (schéma II-54)¹⁰⁸. De bonnes conversions de 65% (pour le platine) et 95% (pour le rhodium) sont atteintes mais les auteurs ne précisent pas les sélectivités des produits obtenus.

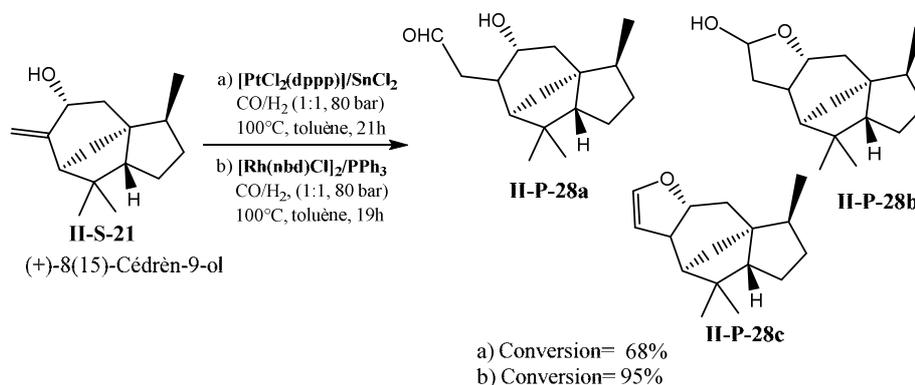


Schéma II-54 : hydroformylation du (+)-8(15)-cédrèn-9-ol

¹⁰⁹Chalchat J. C., Garry R. P., Lecomte E., Michet A., *Flavour Fragrance J.*, **1991**, 6, 179.

III-1-2-b)- Hydroformylation du β -caryophyllène et du β -époxy-caryophyllène

Le (-)- β -caryophyllène **II-S-22a** est un sesquiterpène bicyclique qui possède deux doubles liaisons, une exocyclique et une endocyclique. La réaction en présence du complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ dans le THF dans des conditions sévères de température (120-130°C) et de pression de CO/H_2 (1/1: 120 bar) donne un mélange de quatre aldéhydes avec un taux de conversion de 60%. Seuls deux aldéhydes, **II-P-29** et **II-P-30**, ont été identifiés par spectroscopie infrarouge IR (schéma II-55)¹¹⁰. Il est à noter que la sélectivité en aldéhyde **II-P-29** peut atteindre 80% lorsque la réaction est effectuée en présence du complexe $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ dans des conditions plus douces (85 °C et 40 bar)¹⁰¹.

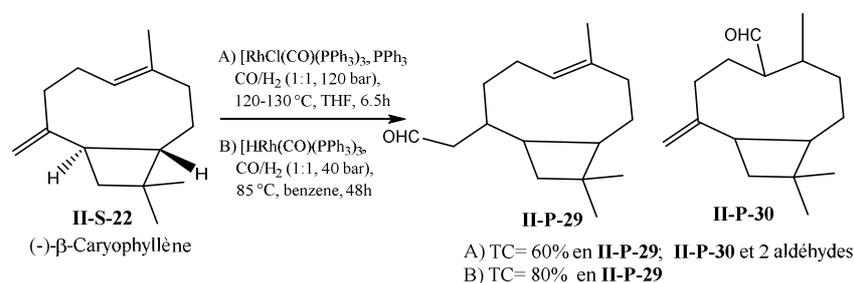


Schéma II-55 : Hydroformylation de (-)- β -caryophyllène

De même, l'époxyde du caryophyllène, le (-)- β -époxy-caryophyllène **II-S-23**, a été hydroformylé avec le même catalyseur $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ sous une pression de 48 bar à une température de 70 °C. L'aldéhyde linéaire est obtenu avec un rendement de 75 % sous forme de deux diastéréoisomères **II-P-31a** et **II-P-31b** dans un rapport 56/44.

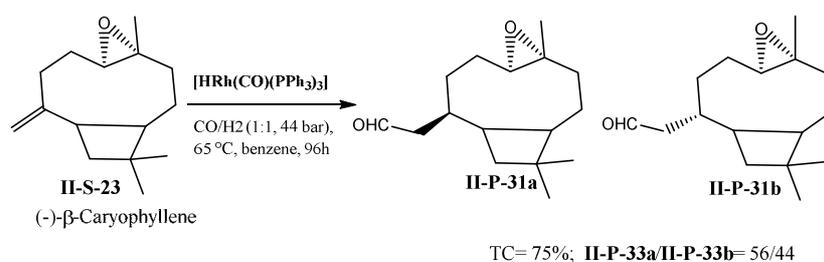


Schéma II-56 : hydroformylation du (-)- β -époxy-caryophyllène

III-1-3)- Hydroformylation des diterpènes.

Les acides kaurénique **II-S-24** et grandiflorénique **II-S-26** sont des diterpènes tétracycliques qui présentent des activités biologiques dans leur état naturel¹¹¹. Les deux acides rentrent dans la composition de plusieurs plantes avec des concentrations différentes¹¹².

¹¹⁰Hagen J., Bruns K., (Henkel KGaA), DE 2849720, 1980; US 4,270,007, 1981.

¹¹¹Ghisalberti E.L., *Fitoterapia* LXVIII., 1997; 4; 303.

¹¹²a) Usabillaga A., Romero M., Aparicio R., *Acta, Horticulturae*; 2003, 597; 129. b) Usabillaga A., Capra M.C., *Fitoterapia* LIX., 1988; 5; 383.

Ces diterpènes présentent une double liaison exocyclique disubstituée (schéma II-57). L'hydroformylation de ces composés a été étudiée après une modification chimique de la fonction carboxylique pour donner l'éther triméthylsilylkaurénol **II-S-25a** et le kaurénate de méthyle **II-S-25b** ainsi que le grandiflorénate de méthyle **II-S-26a**. Dans des conditions de catalyse relativement douces (20 bar de CO/H₂, 100°C, 20 h de réaction), en présence de [Rh(acac)(CO)₂] sans ligand ou avec PPh₃ ou P(o-tBuC₆H₄)₃, les deux dérivés de l'acide kaurénique **II-S-25a-b** sont transformés avec une excellente régiosélectivité en aldéhydes linéaires correspondants **II-P-32a-b** et **II-P-33a-b** sous forme de deux diastéréoisomères chacun.¹¹³ Les conversions varient entre 76 et 96% avec des sélectivités allant de 71 à 97% (schéma II-57).

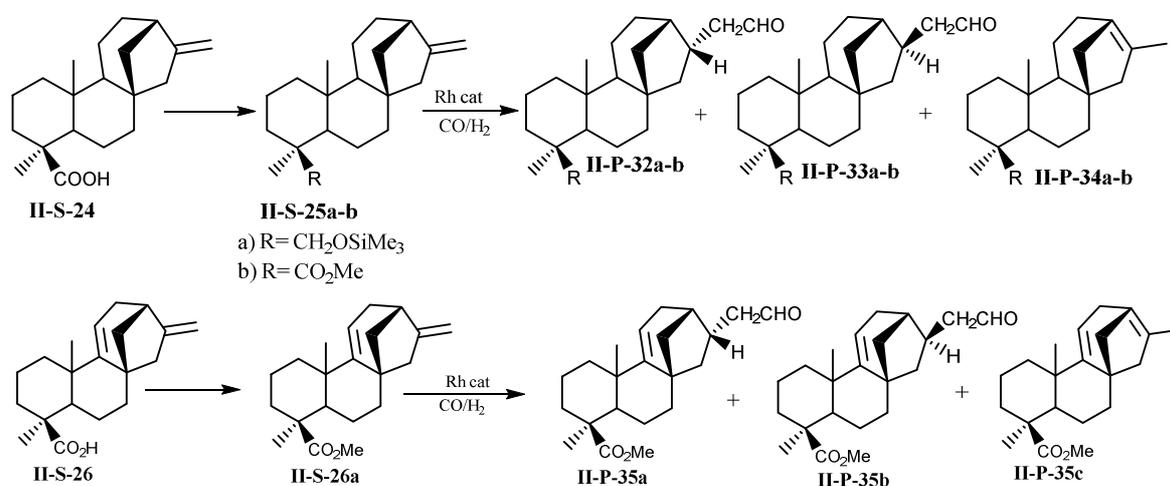


Schéma II-57 : hydroformylation des dérivés de l'acide kaurénique et de l'acide grandiflorénique

Une comparaison des taux de conversion obtenus après 2 h ou 20 h de réaction montre que la réaction est plus rapide en présence PPh₃ ou P(O-o-tBuC₆H₄)₃. L'introduction de ligand permet d'obtenir une bonne chimiosélectivité en aldéhyde qui est plus importante avec P(O-o-tBuC₆H₄)₃. En absence de ligand, le catalyseur favorise la formation des produits d'isomérisation (**II-P-34a**=15% et **II-P-34b**=30%), produits qui ne sont pas hydroformylés pendant la réaction. Les auteurs montrent dans cette étude que la diastéréosélectivité est contrôlée par les différences stériques des deux faces diastérotopiques de la double liaison exocyclique. La nature du catalyseur impliqué dans la réaction joue également un rôle puisque

¹¹³ Peixoto A. F., de Melo D. S., Fernandes T. F., Fonseca Y., Gusevskaya E. V., Silva A. M.S., Contreras R. R., Reyes M., Usabillaga A., dos Santos E. N., Pereira M. M., Bayon J. C., *Appl. Catal. A*, **2008**, 340, 212.

le meilleur ratio diastéréoisomérique **II-P-32a/II-P-33a** =81/19 est obtenu avec $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ en absence de ligand au lieu de 73/27 avec le ligand phosphite $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$.

De même, l'hydroformylation du dérivé de l'acide grandiflorénique **II-S-25** a été étudiée avec les mêmes systèmes catalytiques. Des résultats similaires à ceux obtenus précédemment ont été enregistrés en termes de chimio- et régiosélectivité. En présence des ligands PPh_3 ou $\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$, l'aldéhyde correspondant a été obtenu sous forme de deux diastéréoisomères **II-P-35a** et **II-P-35b** avec de bons rendements allant de 82% à 91% et un ratio diastéréoisomérique d'environ 70/30 en présence de ligands ou 77/23 en absence de ligand.

III-2)-Hydroformylation des sesquiterpenes issus de l'huile essentielle du cedre de l'atlas : Resultats et discussion ;

L'étude bibliographique que nous avons reportée sur l'hydroformylation des terpènes naturels montre que les complexes du rhodium associés à des ligands phosphorés donnent une très bonne conversion du substrat et une bonne chimio- et régiosélectivité en aldéhydes correspondants.

Dans le but de valoriser le patrimoine forestier marocain et d'élaborer de nouveaux produits à haute valeur ajoutée, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation des sesquiterpènes cétoniques *E*- et *Z* α -atlantones ainsi que le 7-chlorohimachalène par la réaction d'hydroformylation catalysée par des complexes du rhodium.

III-2-1)-Hydroformylation du 7-chlorohimachalène

Le 7-chlorohimachalène **II-S-27**, un dérivé des himachalènes, a été décrit dans la partie I. La réaction d'hydroformylation de ce substrat peut conduire à la formation de deux aldéhydes, le linéaire et le ramifié (schéma **II-58**).

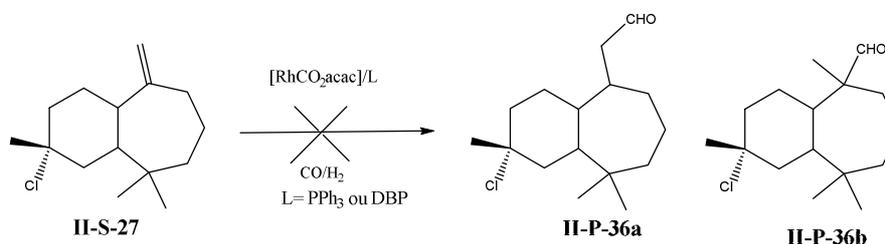


Schéma II-58 : réaction d'hydroformylation du composé **II-S-27**

Nous avons étudié cette réaction avec le système catalytique $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{PPh}_3$ à une température de 80°C et sous une pression de CO/H_2 (1:1) de 40 bar dans le toluène pendant 16 h avec des rapports $\text{P}/\text{Rh}=4$ ou 2 et $\text{substrat}/\text{Rh}=1000$. Dans ces conditions aucune

conversion n'est observée. L'augmentation de la température de 80°C à 100°C et du temps de réaction de 16 h à 48 h et de la charge catalytique du catalyseur avec les rapports substrat/Rh= 500, 250 et 100 n'ont aucun effet sur la conversion qui reste nulle. Ces résultats peuvent être expliqués par l'encombrement stérique du composé bicyclique qui empêche la coordination de l'oléfine sur le centre métallique. Il faudrait utiliser des conditions plus drastiques en pression et en température pour arriver peut être à fonctionnaliser cette double liaison.

Nous nous sommes donc intéressés aux dérivés oléfiniques dérivés de l' α -atlantone.

III-2-2)-Hydroformylation du 1-(3-isobutyl-1-méthylbut-3-ényl)-4-méthylbenzène II-S-28

Comme nous l'avons vu dans la partie I, le produit 1-(3-isobutyl-1-méthylbut-3-ényl)-4-méthylbenzène **II-S-28** est un dérivé de *Z*- et *E*- α -atlantone et se présente sous forme d'un mélange racémique. La réaction d'hydroformylation de ce composé peut conduire à la formation des aldéhydes ramifié et linéaire sous la forme de quatre diastéréoisomères chacun, suite à la création d'un nouveau carbone asymétrique (schéma II-59).

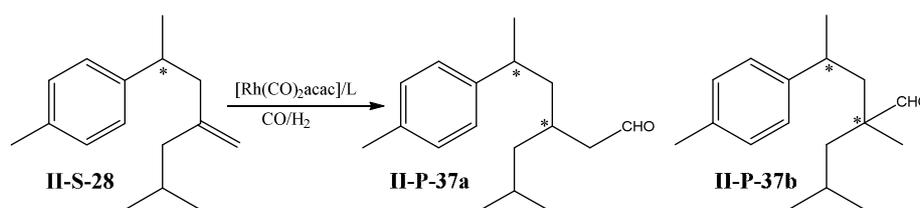


Schéma II-59: réaction d'hydroformylation du composé **II-S-28**.

Nous avons choisi de travailler avec le système catalytique [Rh(acac)(CO)₂]/L (L étant une monophosphine ou une diphosphine). Notre objectif est de pouvoir contrôler la chimio- et la régiosélectivité de la réaction afin d'orienter la réaction soit en faveur des aldéhydes ramifiés soit en faveur des aldéhydes linéaires.

III-2-2-a)-Optimisation des paramètres réactionnels

Afin de déterminer les conditions optimales de la réaction, les premiers essais ont été réalisés avec le système catalytique [Rh(acac)(CO)₂]/PPh₃ en faisant varier différents paramètres expérimentaux : la température, la pression, le rapport P/Rh et le temps de la réaction. Les résultats sont regroupés dans le tableau II-18.

Lorsque la réaction est conduite dans les mêmes conditions opératoires que nous avons utilisées pour le styrène et l'oct-1-ène (30 bar, 60°C) nous observons que le système catalytique est peu actif avec un taux de conversion de 10% (E1). Si le temps de la réaction est augmenté de 6 à 16h la conversion est améliorée jusqu'à 30% (E2). Une sélectivité totale

en aldéhydes est obtenue avec une régiosélectivité en faveur des aldéhydes linéaires (E1 et E2). C'est un résultat attendu puisque nous avons vu dans la partie bibliographique que la régiosélectivité dépend non seulement du catalyseur mais aussi de la nature du substrat, les oléfines disubstituées orientant préférentiellement la réaction vers la formation de l'aldéhyde linéaire.

Tableau II-18 : optimisation des conditions opératoires d'hydroformylation du produit **II-S-28**

Essai	P/Rh	P _{co} (bar)	T (°C)	T.C (%) ^a	Produits secondaires (%) ^a	Sélectivité en aldéhydes (%) ^a	l/r (%) ^a
E1 ^b	2	30	60	10	0	100	88/12
E2	2	30	60	30	0	100	87/13
E3	2	30	80	78	22	78	90/10
E4	2	30	100	89	72	28	90/10
E5	2	40	80	82	15	85	90/10
E6	4	40	80	84	17	83	98/2
E7	8	40	80	85	15	85	98/2

Conditions de la réaction: [Rh(acac)(CO)₂]/PPh₃; S/C=1000, toluène (30 mL), temps de réaction =16h.
^aConversion, sélectivité en aldéhydes ; le rapport ramifié/linéaire (r/l) et les produits secondaires ont été déterminés par GC, ^b temps de réaction= 6 h

Il est à signaler aussi que l'analyse par chromatographie gazeuse du mélange réactionnel montre que les deux aldéhydes, linéaire et ramifié, sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères chacun avec un rapport 50/50. Afin d'améliorer la conversion tout en maintenant une sélectivité élevée, nous avons fait varier la température et la pression. L'augmentation de la température de 60°C à 80°C et 100°C permet d'augmenter la conversion jusqu'à 100% (E4) mais entraîne une réduction de la sélectivité en aldéhydes de 100 à 78% (E3) voire 28% (E4) avec un fort pourcentage de sous-produits non carbonylés issus de réactions secondaires comme l'isomérisation en position interne ou l'hydrogénation de la double liaison C=C (22% pour E3 et 72% pour E4). Ces observations nous permettent de conclure que la réaction d'isomérisation est favorisée à haute température. Par contre, lorsque nous travaillons sous une pression de 40 bar au lieu de 30 bar nous avons une baisse du pourcentage des produits secondaires de 22 à 15% et un accroissement de la conversion et de la sélectivité en aldéhyde (E3 vs E5).

La variation du rapport P/Rh (2; 4 ou 8) n'a que peu d'effet sur l'activité et la chimiosélectivité de la réaction (E5-E7). Cependant, nous remarquons que l'augmentation du rapport P/Rh de 2 à 4 voire 8 permet d'obtenir une excellente régiosélectivité en aldéhyde linéaire de l'ordre de 98% (E5 vs E6 et E7). Ces différents tests catalytiques nous ont ainsi permis de déterminer les meilleures conditions de réaction avec un rapport P/Rh = 8 à 80°C sous une pression de CO/H₂ (1 : 1) de 40 bar pendant 16 h. Cependant, nous avons choisi de travailler par la suite avec un rapport P/Rh = 2 afin de minimiser la quantité de ligand phosphoré utilisée.

III-2-3)- Caractérisation des produits

➤ Les aldéhydes

L'aldéhyde linéaire **II-P-37a** a pu être partiellement séparé du mélange réactionnel sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/AcOEt (99/1). Les deux diastéréoisomères de l'aldéhyde linéaire sont non séparables par chromatographie sur colonne. Ils ont été caractérisés par les techniques usuelles de spectrométrie de masse, RMN ¹H et ¹³C (1D et 2D) et Infra rouge. L'aldéhyde ramifié **II-P-37b** n'a pas pu être isolé par chromatographie sur colonne due à la faible quantité de ce dernier dans le mélange réactionnel.

➤ Produits secondaires

L'analyse du mélange réactionnel, par chromatographie en phase gazeuse (GC), révèle la présence de trois produits avec des temps de rétention proches de celui du substrat. Une analyse complémentaire en GC couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) montre que deux produits ont la même masse moléculaire (PM 216) identique à celle du produit de départ **II-S-28** et le troisième produit a une masse moléculaire (PM 218) qui correspond au produit d'hydrogénation. Compte tenu de ces résultats, les réactions d'isomérisation et d'hydrogénation de la double liaison C=C du composé de départ peuvent avoir lieu pour conduire vraisemblablement aux composés suivants (schéma II-60).

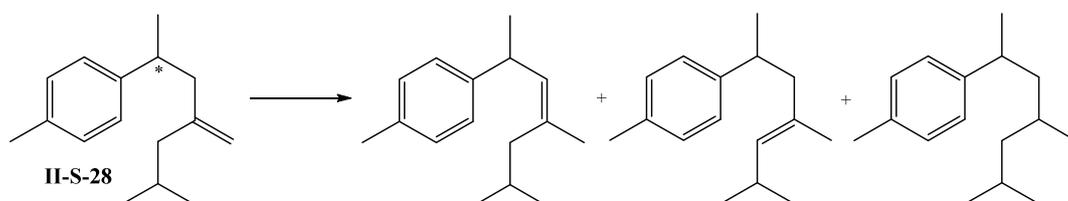


Schéma II-60 : produits secondaires de la réaction d'hydroformylation du composé **II-S-28**.

A la suite de ce travail, nous avons alors testé différentes phosphines en vue d'augmenter la sélectivité en aldéhydes et donc de minimiser les réactions secondaires d'isomérisation. Le schéma II-61 représente les différents ligands utilisés dans notre étude.

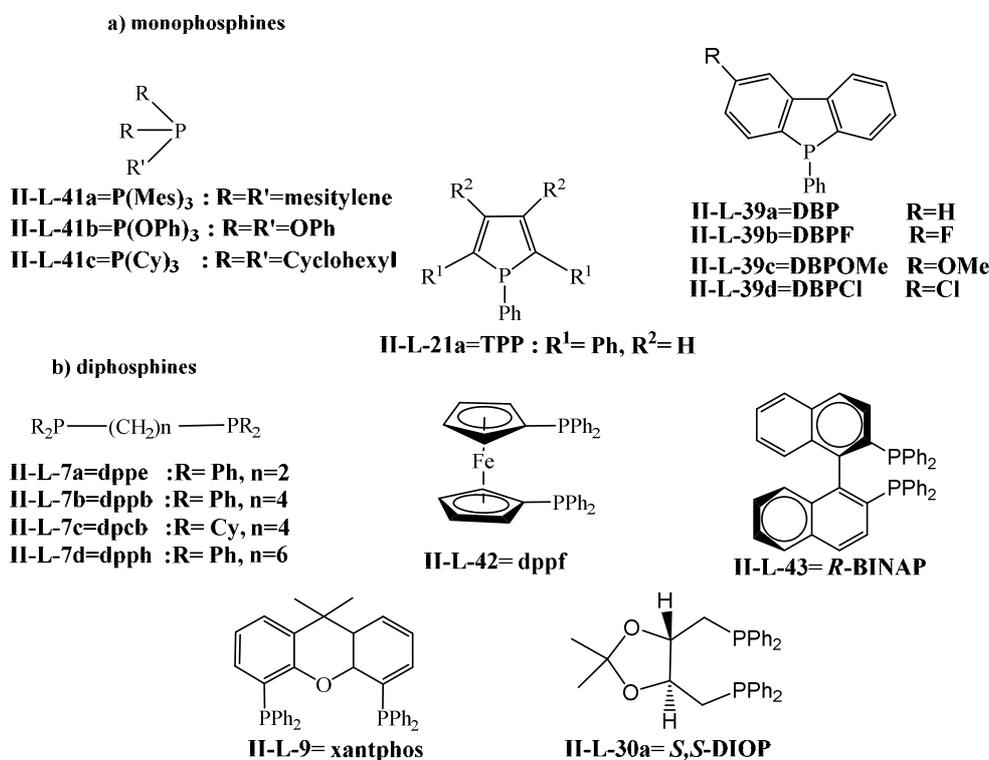
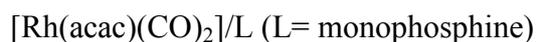


Schéma II-61 : ligands phosphorés utilisés

III-2-3-a)-Etude du système catalytique [Rh(acac)(CO)₂]/monophosphine

Nous avons choisi de travailler avec des phosphines et des dibenzophospholes présentant une basicité différente. Les dibenzophospholes que nous avons utilisés sont ceux qui avaient été engagés dans la réaction d'hydroformylation du styrène. Nous avons également effectué un essai en absence du ligand. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau II-19.

Les systèmes catalytiques formés in situ avec les différents ligands monophosphines (E10-E13) permettent d'obtenir une réaction avec des conversions variant entre 79 et 85% et des chimiosélectivités de 83% à 87% selon le ligand utilisé. L'absence de ligand entraîne une formation de produits secondaires plus importante et par conséquent une moins bonne chimiosélectivité (E9). Les résultats obtenus avec les ligands dibenzophospholes (E14-E18) sont tout à fait comparables à ceux obtenus avec les monophosphines (E10-E13) en termes de conversion et de chimiosélectivité. Il est difficile de pouvoir corrélérer ces résultats aux caractères électroniques ou stériques des ligands car il y a peu de différence entre les résultats obtenus.

Tableau II-19: hydroformylation de **II-S-28** en présence du système catalytique

Essai	Ligand	T.C (%) ^b	Produits secondaires (%) ^b	Aldéhydes (%) ^b	l/r (%) ^b
E9	-	78	30	70	91/9
E10	PPh ₃	82	15	85	90/10
E11	II-L-41a	83	14	86	97/3
E12	II-L-41b	85	14	86	96/4
E13	II-L-41c	81	13	87	96/4
E14	II-L-39a	85	14	86	98/2
E15	II-L-39b	79	13	87	95/5
E16	II-L-39c	82	17	83	92/8
E17	II-L-39d	85	13	87	98/2
E18	II-L-21a	84	17	83	97/3

Conditions de la réaction: [Rh(acac)(CO)₂]/Substrat=1000, Ligand/Rh=2 ; T(°C)= 80 ; P(CO/H₂) = 40 (1 :1) bar ; toluène (30 mL), ^b le temps de la réaction= 16 h. ^cConversion, sélectivité en aldéhydes ; le rapport ramifié/linaire (r/l) et les produits secondaires ont été déterminés par GC.

Une régiosélectivité presque totale en faveur de l'aldéhyde linéaire est obtenue avec des ligands plus encombrés que PPh₃ (E10 vs E11-E13) et les meilleurs résultats (l/r=98/2) sont atteints avec les ligands dibenzophospholes (E14, E17-E18) sauf dans le cas du ligand **II-L-39c** (DBP-OMe E16). Signalons également que le ligand **II-L-21a** (TPP) donne des résultats similaires (E18) ce qui confirme ainsi les bonnes performances de ce ligand dans la réaction d'hydroformylation, comme nous l'avons vu précédemment pour la réaction du styrène et de l'oct-1-ène¹¹⁴. Il est à signaler que dans tous les cas les deux diastéréoisomères de l'aldéhyde linéaires **II-P-37a** ont obtenus dans rapport de 50/50.

L'ensemble de ces résultats montrent que l'utilisation de ligands permet de réduire les réactions secondaires et d'améliorer la régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire

III-2-3-b)-Etude du système [Rh(acac)(CO)₂]/diphosphine

Dans les mêmes conditions catalytiques, nous avons mené une étude de la réaction d'hydroformylation en présence de ligands diphosphines. Les résultats sont regroupés dans le tableau II-20.

¹¹⁴ a) Neibecker D., Réau R., Lecolier S., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5208. b) Bergounhou C., Neibecker D., Réau R., *J. Chem. Soc. Chem Comm.*, **1988**, 1370.

Tableau II-20 : réaction d'hydroformylation de **II-S-28** catalysé par $[\text{RhH}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{diphosphines}$.

Essai	Ligand	T.C (%) ^b	Produits secondaires (%) ^b	Aldéhyde (%) ^b	l/r (%) ^b
E19	II-L-7a	73	15	85	96/4
E20	II-L-7b	72	14	86	96/4
E21	II-L-7c	70	13	87	98/2
E22	II-L-7d	57	14	86	100/0
E23	II-L-42	51	10	90	95/5
E24	II-L-9	27	40	60	95/5
E26	II-L-30a	84	8	92	97/3
E27	II-L-43	82	14	86	95/5

Conditions de la réaction : $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{Substrat}=1000$, Ligand/Rh=1 ; T(°C)= 80 ; P(CO/H₂) = 40 (1 :1) bar ; toluène (30 mL),^b temps de réaction= 16 h. ^cConversion, sélectivité en aldéhydes ; le rapport ramifié/linaire (r/l) et les produits secondaires ont été déterminés par GC.

A la lecture de ces résultats, nous pouvons constater que les ligands diphosphines utilisés, hormis la DIOP (**II-L-30a**) et la BINAP (**II-L-43**), fournissent des systèmes catalytiques moins actifs par rapport à ceux des monophosphines puisque les conversions varient de 27 à 73% (E19-E24).

Si nous examinons les résultats obtenus avec la série de diphosphines **II-L-7a** (dppe) , **II-L-7b** (dppb) et **II-L-7d** (dpph) qui se différencient par le nombre de carbone entre les deux atomes de phosphores, on remarque que la conversion diminue de 72% à 57% en fonction de la longueur de la chaîne en passant de la dppe (**II-L-7a**) à la dpph **II-L-7d** (E19- E22). Toutefois, nous pouvons noter une amélioration de la régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire avec le ligand dpph (E22) puisque celle-ci est totale alors qu'avec les autres diphosphines elle varie de 96 à 98% (E19-E21). Les propriétés électroniques des diphosphines ne semblent pas avoir d'effet sur l'activité du système catalytique. En effet, si nous comparons les ligands **II-L-7c** (dcpb) et **II-L-7b** (dppb) qui diffèrent par la présence des groupements cyclohexyles (pour dcpb) et phényles (pour dppb), nous remarquons des résultats tout à fait comparables en terme de conversion et chimiosélectivité.

Avec les diphosphines **II-L-42** (dppf) et **II-L-9** (Xantphos), les systèmes catalytiques formés se montrent moins actifs. En effet, dans le cas du dppf (E23), la conversion n'est que de 51%

avec une chimiosélectivité de 90% et une régiosélectivité comparable à celle obtenue avec **II-L-7b** (E20). Quant au ligand Xantphos **II-L-9**, il favorise essentiellement la formation des produits secondaires avec un pourcentage de 40% et une conversion modeste de l'ordre de 27% (E24).

Afin d'améliorer la diastéréosélectivité lors de la formation de l'aldéhyde linéaire **II-P-37a**, nous avons utilisé des ligands chiraux comme la (*S,S*)-DIOP **II-L-30a** et la (*R*)-(+)-BINAP **II-L-43**. Le système catalytique formé avec la (*S,S*)-DIOP **II-L-30a** s'avère le plus actif des ligands diphosphines testés. En effet, une conversion de l'ordre de 84% est obtenue avec une sélectivité en aldéhydes de 92% avec un rapport r/l =97/3. Avec la *R*-(+)-BINAP **II-L-43** (E27), des résultats aussi intéressants sont atteints mais avec une sélectivité en aldéhydes inférieure, 86%.

Cependant aucune induction asymétrique n'est observée puisque dans tous les cas les deux diastéréoisomères sont obtenus dans rapport 50/50.

III-3)-Conclusion

La fonctionnalisation par la réaction d'hydroformylation du composé **II-S-28** en dérivés aldéhydiques **II-P-37a-b** a pu être menée en présence du système catalytique $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{L}$ (L= monophosphines ou diphosphines). De bons rendements en aldéhydes ont été obtenus, notamment en présence des ligands monophosphines et plus précisément des phospholes où la sélectivité en aldéhyde linéaire **II-P-37a** est la plus élevée. Mais nous retiendrons aussi qu'un contrôle de la régiosélectivité par le substrat est observé puisque, en présence des ligands utilisés, cette régiosélectivité est toujours en faveur de l'aldéhyde linéaire.

IV)- REACTION DOMINO IMPLIQUANT L'HYDROFORMYLATION

Les réactions multi-étapes permettent de combiner plusieurs étapes de synthèse et de former plusieurs nouvelles liaisons en une seule opération au cours de réactions dites « tandem », « domino » ou « en cascade »¹¹⁵. Elles présentent un intérêt industriel évident¹¹⁶ car elles permettent de réaliser la synthèse sans addition d'autres réactifs à partir d'un seul mélange de départ réactifs/solvants, et sans avoir à isoler les intermédiaires de synthèse ce qui représente à la fois un gain de temps et une économie de solvants et de réactifs.

Durant ces dernières années, de nombreuses applications de ce concept ont été développées visant notamment la synthèse de composés hétérocycliques. Nous allons donner ici une liste non exhaustive des principales réactions domino orchestrées par la réaction d'hydroformylation

IV-1)- Réaction domino hydroformylation/réaction de Wittig

La réaction de Wittig est une réaction très souvent utilisée pour préparer des oléfines substituées à partir d'aldéhydes. Breit et Zahn ont démontré que l'utilisation des ylures est compatible avec les conditions de la réaction d'hydroformylation et permet de réaliser des réactions domino hydroformylation/Wittig/hydrogénation¹¹⁷ combinant une réaction de trois étapes de synthèse en une seule, dont deux sont catalysées par des complexes du rhodium (schéma II-62). La première étape est l'hydroformylation de l'alcène **II-S-29**, permettant de générer l'aldéhyde linéaire **II-P-38a**. L'ylure monosubstitué ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOR}$) présent dans le milieu va pouvoir réagir sur l'aldéhyde pour former la cétone α, β -insaturée **II-P-38b** qui va alors être rapidement hydrogénée dans les conditions de réaction pour conduire à la cétone **II-P-39** avec de bons rendements de l'ordre de 66 à 78% et une stéréosélectivité supérieur à 90% en faveur du produit *syn*.

¹¹⁵a) Tietze L. F., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) *Domino Reactions, Concepts for Efficient Organic Synthesis* (Ed. L.F. Tietze) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co Weinheim, **2014**.

¹¹⁶a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, 2nd Edition*, (Eds B. Cornils, W.A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**. b) *Green Chemistry and Catalysis*, (Eds: R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co Weinheim, **2007**.

¹¹⁷a) Breit B., K Zahn S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 969. b) Breit B., K Zahn S. *Tetrahedron*; **2005**, *61*, 6171.

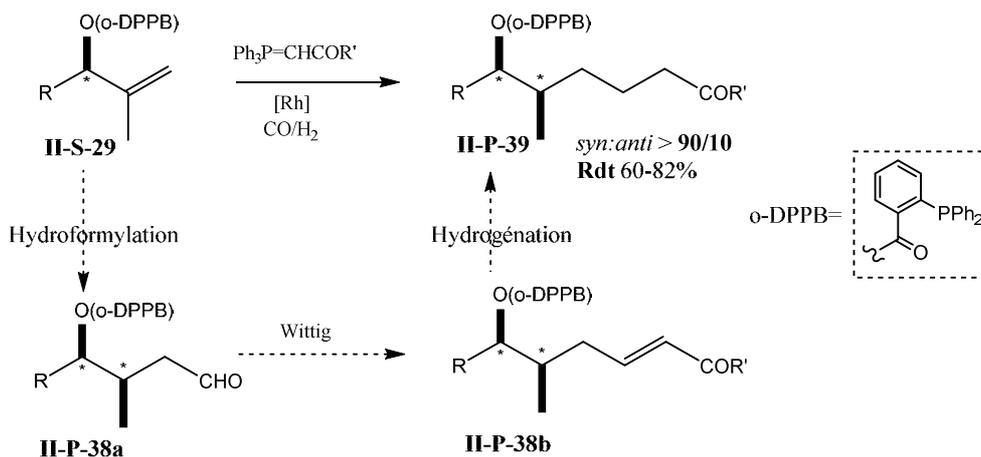


Schéma II-62 : réaction domino hydroformylation/Wittig/ Hydrogénation

Lorsqu'un ylure disubstitué ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMeCOR}$) est utilisé dans cette réaction domino, l'hydrogénation finale n'a pas lieu en raison de l'encombrement stérique du produit obtenu (schéma II-63). La cétone α , β -insaturée **II-P-40** peut être isolée avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *syn* avec un rapport *syn/anti* supérieur à 90.

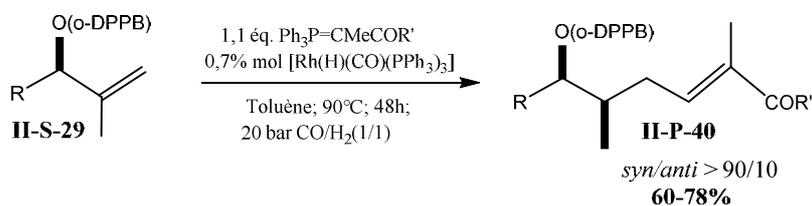


Schéma II-63 : réaction domino hydroformylation/Wittig

Cette réaction peut aussi être réalisée sur un alcène terminal **II-S-30** (schéma II-64) en présence du ligand biphephos **II-L-3** pour conduire à une cétone saturée **II-P-41** avec un rendement de 72%.

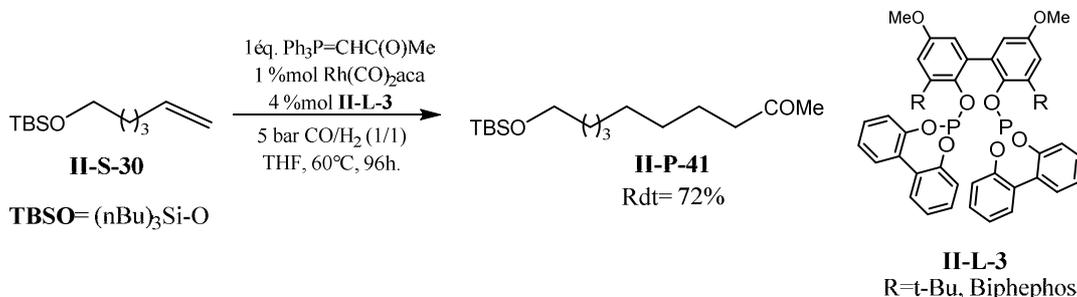


Schéma II-64 : réaction domino hydroformylation/Wittig d'un alcène terminal

Dans tous les cas, il faut noter que la stabilité des ylures dans les conditions d'hydroformylation est importante pour permettre la réalisation de telles réactions domino.

IV-2)- Réaction d'hydroaminométhylation

La réaction d'hydroaminométhylation a été découverte en 1943 par Reppe et Kindler¹¹⁸ et permet d'effectuer directement la synthèse de nouvelles amines à partir d'alcènes et d'amines sous pression de CO/H₂. Cette réaction combine trois étapes de synthèse en une seule (schéma II-65) dont deux sont souvent catalysées par le rhodium. La première étape est l'hydroformylation de l'alcène **II-S-31** permettant de générer les aldéhydes linéaire et ramifié **II-P-42a** et **II-P-42b**. Ceux-ci se condensent ensuite avec l'amine secondaire ou primaire initialement présente dans le milieu pour former respectivement les énamines **II-P-43a**, **II-P-43b** ou les imines **II-P-43c**, **II-P-43d** avec perte d'une molécule d'eau. L'hydrogénation des intermédiaires énamines ou imines permet d'obtenir les amines finales **II-P-44a** et **II-P-44b**¹¹⁹.

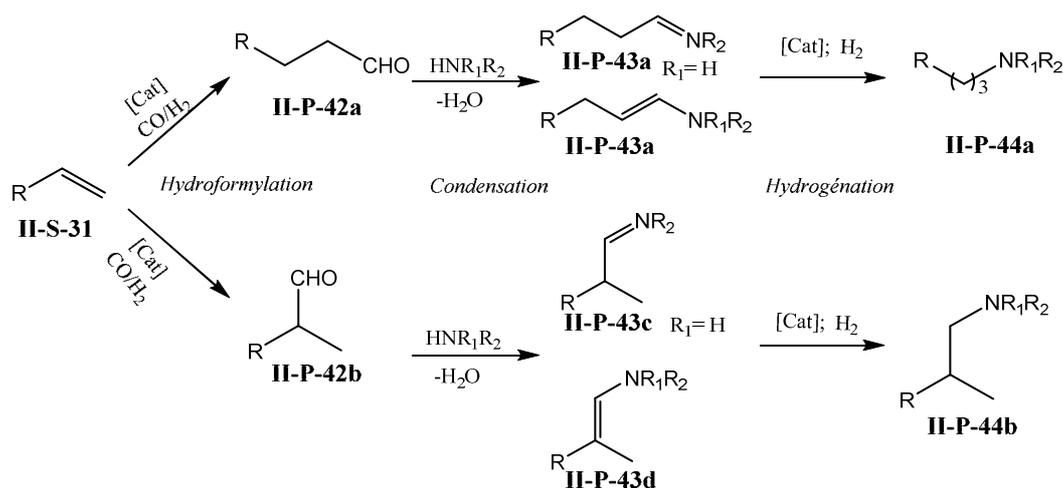


Schéma I.65 : schéma réactionnel de la réaction d'hydroaminométhylation des alcènes

Cette réaction a notamment été appliquée à la préparation de synthons de molécules biologiques par Eilbracht¹²⁰, Beller¹²¹ et Breit¹²². Récemment Whiteker¹²³ a utilisé cette réaction dans la synthèse de la Fexofénadine **II-P-45a** et la Terfénadine **II-P-45b** qui sont des molécules à l'activité anti-histaminique à partir de l'oléfine **II-S-32** et une amine cyclique **II-**

¹¹⁸a) Reppe, W. (IG Farben), DRP, a. I. **1943** 74 946. b) Reppe, W. *Experientia*, **1949**, 5, 93. c) Reppe, W.; Kindler, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 133.

¹¹⁹Crozet D., Urrutigoity M., Kalck P., *ChemCatChem.*, **2011**, 3, 1102.

¹²⁰Muller K. S.; Koc F.; Ricken S.; Eilbracht P. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 826.

¹²¹Ahmed M.; Bronger R. P. J.; Jackstell R.; Kamer P. C. L.; van Leeuwen P. W. N. M.; Beller M. *Chem. Eur J.* **2006**, 12, 8979.

¹²²Breit, B. *Tet. Lett.*, **1998**, 39, 5163.

¹²³Whiteker G. T. *Top. Catal.*, **2010**, 53, 1025.

S-33, en présence de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ /ligand diphosphite **II-L-3** pour obtenir le produit visé avec de bons rendements (schéma II-66).

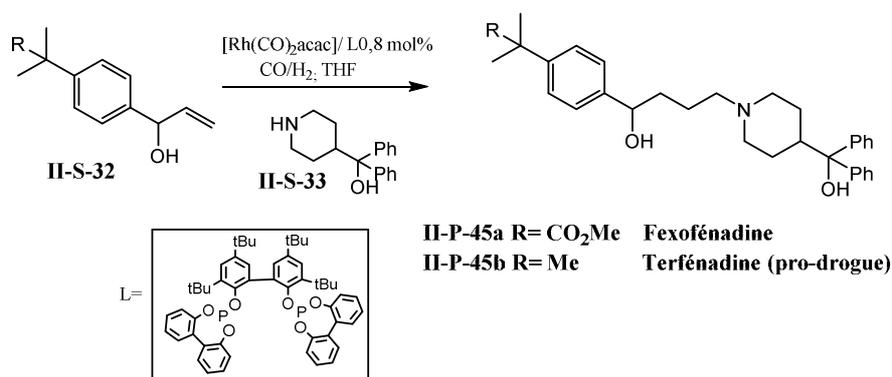


Schéma II-66 : synthèse de la fexofénadine et de la terféndine par la réaction d'hydroaminométhylation

IV-3)-Cyclohydrocarbonylation par hydroformylation/acétalisation

Cette réaction, décrite pour la première fois par Ojima *et al.* a été utilisée pour la préparation d'hétérocycles comme par exemple des pipéridines fonctionnalisées¹²⁴ ou des dérivés d'acide pipécoliques¹²⁵. Il s'agit d'un processus en cascade intramoléculaire créé par l'hydroformylation d'un alcène fonctionnalisé **II-S-34** pour former un intermédiaire aldéhyde **II-P-46a**, suivie par l'addition intramoléculaire d'un nucléophile (une amine, un amide ou un alcool) présent sur l'aldéhyde conduisant à plusieurs intermédiaires et produits, héli-aminals, les héli-amidals ou les héli-acétals (**II-P-46b**, l'iminium de **II-P-46c** (dans le cas d'une amine ou un amide) ou le composé **II-P-46d** après déshydratation (schéma II-67).

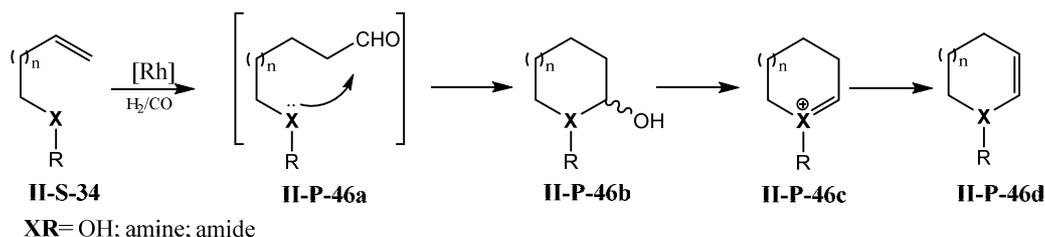


Schéma II-67 : réaction de cyclocarbonylation intramoléculaire

Récemment les auteurs¹²⁶ ont appliqué cette réaction dans la synthèse de la crispine A **II-P-48b** et l'harmicine **II-P-49b** à partir d'un *N*-allylamide aromatique **II-S-35** et **II-S-36** respectivement (schéma II-68). La réaction est catalysée par le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ /biphephos en présence de l'acide de Brønsted APTS, sous une pression de

¹²⁴a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078. (b) Ojima, I.; Iula, D. M.; Tzamarioudaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4599.

¹²⁵Ojima I.; Tzamarioudaki M.; Eguchi M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7078.

¹²⁶Wen-Hua C., Gau-Hong L., Che-Cheng H., Chaterpaul S. J., Ojima I. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2659.

syngaz de 4 bar dans l'acide acétique à 60°C. Par la suite une réduction des lactames obtenus donne les produits désirés **II-P-48b** et **II-P-49b** avec des rendements de 85% (schéma II-68).

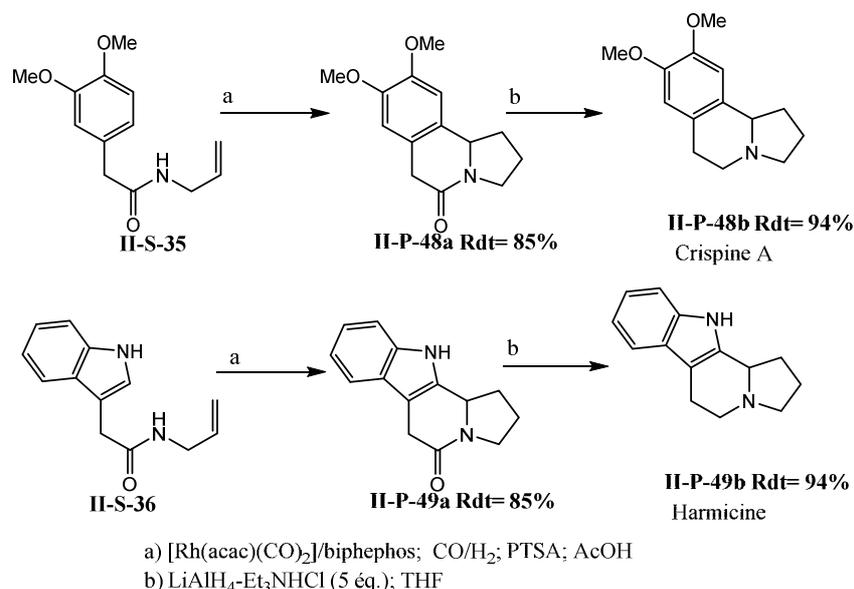


Schéma II-68 : synthèse de crispine A et harmicine par la réaction de cyclohydrocabonylation intramoléculaire

De la même manière, afin de synthétiser des hétérocycles oxygénés Eilbracht et al.¹²⁷ ont étudié cette réaction sur des α - ω -alkenediols catalysée par le complexe [Rh(COD)Cl]₂/PPh₃ pour accéder aux perhydro [2,3b]furanes et perhydrofuro-[2,3b]pyranes **II-P-50a-d** (schéma II-69).

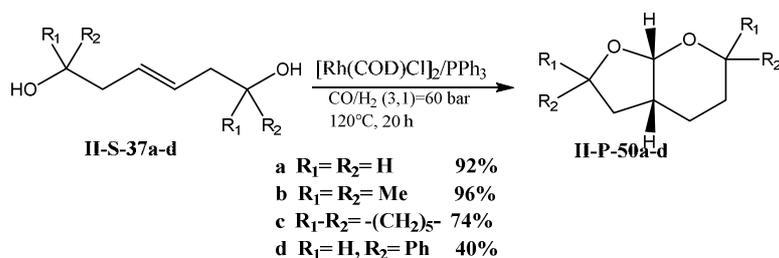


Schéma II-69 : synthèse des hétérocycles oxygénés par la réaction de cyclohydrocabonylation

IV-4)- Réaction domino hydroformylation/allylboration/hydroformylation

Cette réaction domino a permis de synthétiser le *trans*-perhydropyrano[3,2-b]pyridine et les dérivés indolizidines à partir du *N*-allyle (*E*)-*g*-amidoallylboronate **II-P-51a** (schéma II-70)¹²⁸. L'hydroformylation de ce dernier conduit à la formation d'un aldéhyde **II-P-51b** qui

¹²⁷Roggenbuck R., Schmidt A., Eilbrach P., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 289.

¹²⁸a) Hoffmann R. W., Brückner D., Gerusz V. J., *Heterocycles*, **2000**, 52, 121. b) Hoffmann R. W., Brückner D., *New J. Chem.*, **2001**, 25, 369.

est ensuite piégé par une réaction d'allylboration diastéréosélective en *trans* due à la stabilité de l'état de transition en double chaise pour former un alcool homoallylique intermédiaire **II-P-51c**. Ce dernier va être à son tour hydroformylé pour former l'aldéhyde **II-P-51e** en équilibre avec le lactol **II-P-51d** avec un rendement total de 66% à partir du produit **II-S-51**. Les auteurs précisent qu'ils obtiennent le lactol avec une diastéréosélectivité de 97%. Ce composé, soumis à une réaction d'hydrogénation pour cliver le groupement protecteur Cbz, donne l'indolizidine **II-P-52** par amination réductrice intramoléculaire avec un rendement de 60%.

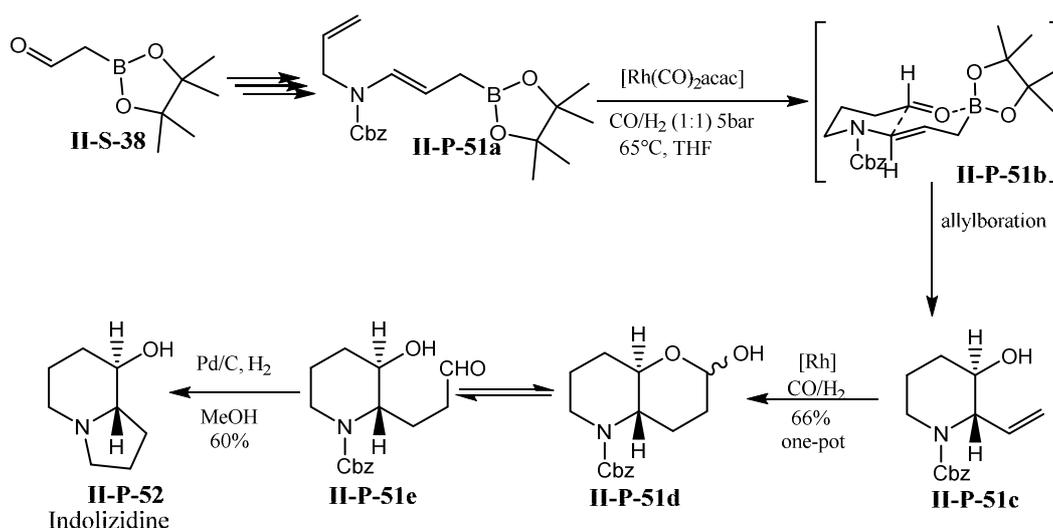


Schéma II-70 : domino hydroformylation/allylboration/hydroformylation

IV-5)- Réaction domino hydroformylation/aldolisation

Les aldols obtenus par aldolisation constituent un motif structural très souvent présent dans les produits naturels à visée thérapeutique et qui peuvent, par déshydratation, former un dérivé carbonyle α, β -insaturé. Dans l'hydroformylation du 1,3-butadiène, les réactions d'aldolisation sont définies comme des réactions secondaires conduisant à la formation de formylcyclopentènes **II-P-53** ou 2-hydroxyformylcyclopentanones **II-P-54** (schéma II-71).

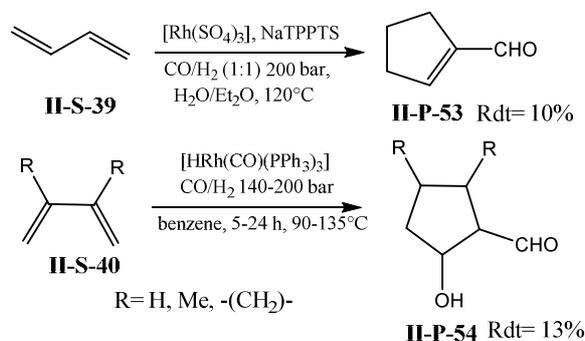


Schéma II-71 : réaction hydroformylation/aldolisation

Des travaux ont été menés pour combiner les réactions d'hydroformylation et d'aldolisation dans une séquence consécutive afin d'obtenir des produits plus complexes¹²⁹.

Lazzaroni *et al.* ont mis au point une réaction d'hydroformylation/aldolisation régiosélective, qui consiste en la synthèse d'un motif indolizinique à partir de l'hydroformylation du 2-formyl-*N*-allylpyrrole **II-S-41**¹³⁰. Les isomères linéaire **II-P-55a** et ramifié **II-P-55b** sont obtenus en proportion égale mais seul l'isomère linéaire va se cycliser spontanément par une réaction d'aldolisation intramoléculaire, suivie d'une déshydratation pour donner ensuite le composé souhaité **II-P-56** avec un rendement de 46% (schéma II-72).

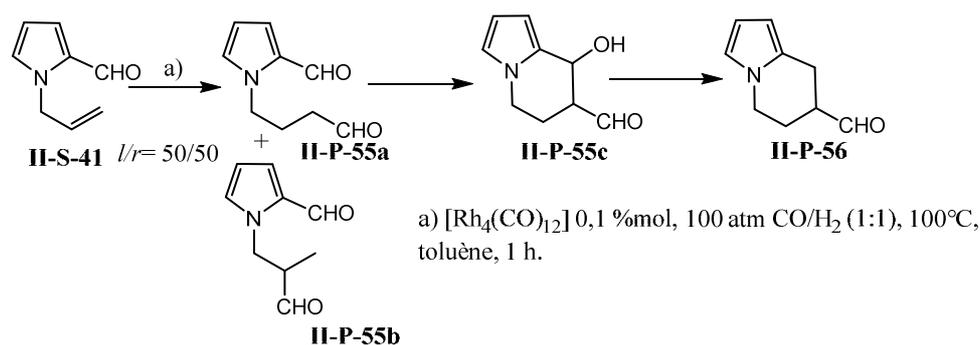


Schéma II-72 : réaction d'hydroformylation/aldolisation intramoléculaire

De la même façon, cette réaction tandem peut être utilisée pour la formation de composés bicycliques ou spirocycliques à partir d'éthers d'énones silylés¹³¹ (schéma II-73).

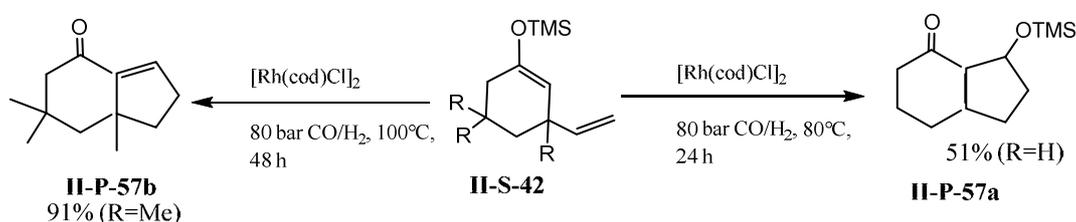


Schéma II-73 : synthèse d'aldols et d'énones bicycliques par la réaction d'hydroformylation/aldolisation

IV-6)- Réaction domino d'hydrogénation/hydroformylation/cyclisation

Robinson *et al.* ont publié une synthèse efficace d'acides aminés cycliques optiquement enrichis par une séquence énantiosélective d'hydrogénation/hydroformylation/cyclisation¹³² (schéma II-74).

¹²⁹Eilbracht P., Barfacker L., Buss C., Hollmann C., Beate E. Kitsos-Rzychon, Kranemann C. L., Rische T., Roggenbuck R., Schmidt A., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3329.

¹³⁰Settambolo R., Savi S., Caiazzo A., Lazzaroni R., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 619, 241.

¹³¹Eilbracht P., Schmidin A. M., "Catalytic carbonylation Reactions" Top. Organometallic Chem. M. Beller Ed, Springer-Verlag, **2006**, 18,66-93

¹³²Teoh E.; Campi E. M., Jackson W. R.; Robinson A. J. *Chem. Comm.*, **2002**, 978.

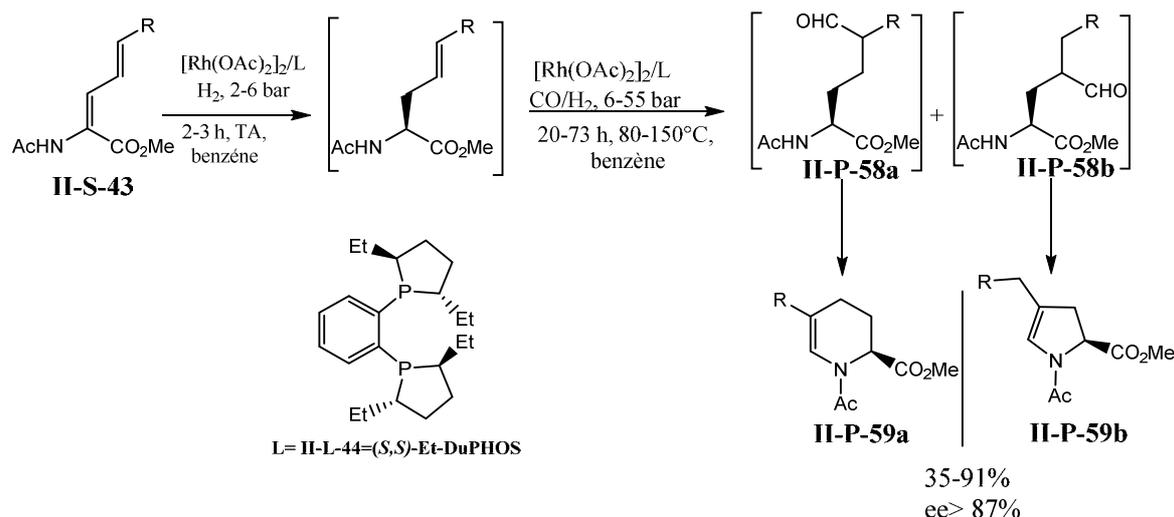


Schéma II-74 : synthèse d'α-amino-acides cycliques par hydrogénation//hydroformylation/cyclisation.

Le composé **II-S-43** comportant deux doubles liaisons est hydrogéné sélectivement sur la double liaison de l'énamide de manière énantiosélective en présence du rhodium et de (*S,S*)-Et-DuPHOS comme ligand chiral. Après substitution du gaz hydrogène par le mélange H₂/CO, l'hydroformylation de la seconde double liaison donne deux aldéhydes linéaire **II-P-58a** et ramifié **II-P-58b** (schéma II-74). Puis, l'amination réductrice des aldéhydes formés donne deux produits cycliques **II-P-59a-b** avec des rendements globaux allant de 35% à 95% et d'excellentes énantioselectivités supérieures à 87%¹³³.

IV-7)-Réactions domino impliquant la réaction d'hydroformylation de dérivés de sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.

Nous venons de voir que la réaction tandem est toujours plus avantageuse par rapport à une synthèse en plusieurs étapes, car elle répond d'avantage aux critères de la chimie verte par la réduction des étapes de synthèse, de purification des produits et par conséquent des déchets pouvant être formés. Suite à notre étude sur la réaction d'hydroformylation du composé **II-S-28** qui donnait régiosélectivement la formation de l'aldéhyde linéaire, nous avons souhaité étudier la réaction tandem hydroformylation/Wittig/hydroformylation. Cette réaction combine trois étapes de synthèse dont deux sont catalysées par des complexes du rhodium et peut conduire ainsi à la formation de trois liaisons carbone-carbone et une carbone-oxygène.

¹³³Teoh E.; Campi E. M., Jackson W. R.; Robinson A. J., *New J. Chem.*, **2003**, 27, 387.

IV-7-1)- Réaction d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation du composé II-S-28.

La première étape est la réaction d'hydroformylation de l'oléfine **II-S-28** en présence d'un complexe du rhodium sous pression de CO/H₂, pour former l'aldéhyde **II-P-37a**. Ce dernier est ensuite transformé en produit oléfinique **II-P-60** par réaction avec l'ylure de méthyltriphénylphosphonium dans le mélange réactionnel après dépressurisation du réacteur (en absence de CO/H₂) pour contrôler la sélectivité de la réaction. Une fois la nouvelle oléfine **II-P-60** formée in situ, nous pressurisons à nouveau le mélange réactionnel pour la deuxième hydroformylation pour obtenir les aldéhydes **II-P-60a-b** tout en gardant la même charge catalytique de départ (schéma II-75).

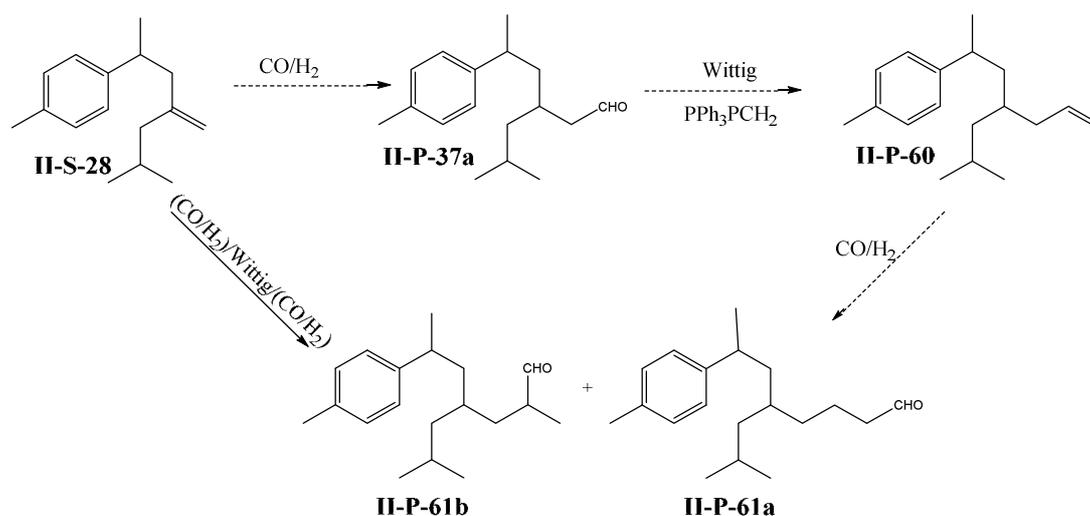


Schéma II-75 : réaction d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation du composé **II-S-28**

Des essais préliminaires ont été conduits dans les conditions opératoires décrites précédemment pour l'hydroformylation du composé **II-S-28** avec [Rh(acac)(CO)₂]/PPh₃ (P/Rh=4) et un équivalent d'ylure de phosphore, le méthyltriphénylphosphonium. Nous avons choisi les temps de réaction suivants: 16 h pour la 1^{ère} réaction d'hydroformylation, 4 h pour la réaction de Wittig puis 6 h pour la 2^{ème} hydroformylation.

L'analyse du mélange réactionnel par chromatographie en phase gazeuse montre la présence de quatre composés, l'aldéhyde **II-P-37a** formé par la première hydroformylation du produit de départ, le produit oléfinique **II-P-60** formé par la réaction de Wittig et les deux aldéhydes linéaires **II-P-61a** et ramifié **II-P-61b** issus de l'hydroformylation de l'intermédiaire **II-P-60**. Des produits secondaires difficilement identifiables sont observés. Dans ces conditions la réaction donne une conversion de 84 % et une chimiosélectivité de 49 % en aldéhydes **II-P-61a-b** avec un rapport **II-P-61a/II-P-61b** (l/r) de 69/31 (essai E1, tableau II-21).

Afin d'améliorer cette sélectivité, nous avons modifié certains paramètres de la réaction tels que le solvant et la quantité de l'ylure. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-21.

Au vu des résultats, nous remarquons que la nature du solvant affecte à la fois le taux de conversion et la sélectivité de la réaction. En effet, le changement du toluène par le THF entraîne une diminution de la conversion qui passe de 84% à 20% (E1 vs E2) et permet d'obtenir le produit oléfinique **II-P-60** à hauteur de 94%. Des traces de l'aldéhyde **II-P-37a** ont pu être détectées par GC. Par contre aucune formation des aldéhydes **II-P-61a-b** n'est observée (E2). Des résultats similaires sont obtenus dans le cas de CH₂Cl₂ avec une légère augmentation du taux de conversion pour atteindre 40%. La sélectivité reste toujours en faveur du produit oléfinique (E3).

Tableau II-21: réaction d'hydroformylation-Wittig-hydroformylation du composé

Essai	Solvant	Ylure (éq)	T.C (%) ^b	Produits secondaires ^b	II-P-37a ^b	II-P-60 ^b	II-P-61a-b ^b	l/r ^b
E1	Toluène	1	84	17	33	1	49	69/31
E2	THF	1	20	5	1	94	0	0
E3	CH ₂ Cl ₂	1	40	12	5	83	0	0
E4	Toluène	1,2	83	18	16	2	64	70/30
E5		1,5	83	19	4	1	76	69/31

Conditions de la réaction: [Rh(acac)(CO)₂]/Substrat=1000, PPh₃/Rh= 4 ; T(°C)= 80 ; P(CO/H₂) = 40 (1 :1) bar ; toluène (30 mL), Le temps de la réaction :(HF1)= 16 h; (W)= 4 h; (HF2)= 6 h. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes ; le rapport ramifié/linaire (r/l) et les produits secondaires ont été déterminés par GC

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la réaction de Wittig est plus facile dans les solvants polaires comme le THF et CH₂Cl₂. Par contre la solvation de l'ylure perturbe fortement la réaction de carbonylation puisque seuls 20 à 40 % de conversion sont obtenus après la 1^{ère} réaction d'hydroformylation et ensuite la 2^{ème} ne fonctionne pas. Pourtant cette réaction domino est décrite dans la bibliographie pouvant être menée dans le toluène ou le THF¹¹⁷.

Par conséquent, nous avons décidé de conserver le toluène comme solvant et de faire varier le rapport ylure/substrat. L'augmentation de ce rapport à 1,2 et 1,5 favorise considérablement la formation des aldéhydes **II-P-61a-b** avec une chimiosélectivité de 64 à 76% respectivement (E4-E5). Il ne reste que 4% de l'aldéhyde **II-P-37a** avec le rapport de 1,5 (E5). Par contre, les

taux de conversion ne sont pas modifiés ainsi que le pourcentage des produits secondaires (E1 vs E4-E5).

Dans ces conditions optimisées, nous avons testé différents ligands phosphines afin d'améliorer la réactivité et la chimiosélectivité de la réaction en aldéhydes **II-P-61a-b** et de diminuer les produits secondaires. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau II-22 : l'effet des ligands sur la réaction
d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation du composé

Essai	ligand	T.C (%) ^b	Produits secondaires ^b	II-P-37a ^b	II-P-60 ^b	II-P-61 ^b	l/r ^b
E5	PPh ₃	84	19	4	1	76	69/31
E6	II-L-41b	82	15	4	2	79	70/30
E7	II-L-39a	86	14	3	1	82	70/30
E8	II-L-39a ^c	84	15	5	1	79	69/31
E9	II-L-39b	79	16	2	1	81	70/30
E10	II-L-21a	85	15	5	2	78	68/32

Conditions de la réaction: [Rh(acac)(CO)₂]/Substrat=1000, PPh₃/Rh= 4 ; T(°C)= 80 ; P(CO/H₂) = 40 (1 :1) bar ; toluène (30 mL), Le temps de la réaction :(HF1)= 16 h; (W)= 4 h; (HF2)= 6 h. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes ; le rapport ramifié/linaire (r/l) et les produits secondaires ont été déterminés par GC. ^c rapport P/Rh= 2.

Les systèmes catalytiques formés in situ avec les différents ligands conduisent majoritairement à la formation des aldéhydes **II-P-61a-b**, les conversions s'échelonnant de 74% à 86% selon le ligand utilisé.

En comparant les essais E5 et E6, l'utilisation du ligand triphénylphosphite **II-L-41b** par rapport à PPh₃ entraîne une légère diminution des produits secondaires ainsi qu'une légère augmentation de la sélectivité en faveur des aldéhydes de 79% avec un rapport l/r= 70/30.

Les ligands dibenzophospholes tels que DBP **II-L-39a** et DBP-F **II-L-39b** offrent des systèmes catalytiques plus sélectifs que celui formé avec PPh₃ (E5 vs E7-E9) en particulier DBP **II-L-39a** qui permet d'augmenter la chimiosélectivité de 82% avec une conversion de 86% (E7). Nous avons aussi diminué le rapport P/Rh de 4 à 2 pour tester les limites du système catalytique avec le DBP **II-L-39a**. Nous notons une légère diminution de la conversion et de la sélectivité (E8). Le groupement attracteur fluoré dans le ligand DBP-F **II-L-39b** n'a aucun effet sur la sélectivité, par contre une légère baisse de la conversion est observée (E9). L'utilisation de TPP **II-L-21a** donne des résultats similaires à ceux obtenus avec PPh₃.

Il est à signaler que l'effet stérique et électronique des ligands n'a aucun effet sur la régiosélectivité de la réaction puisque dans tous les cas le rapport des deux aldéhydes **II-P-60a/II-P-61b** est d'environ 70/30. Cette série d'expériences confirme que les ligands phospholes sont des ligands plus sélectifs que PPh₃, en particulier le DBP **II-L-39a** qui s'avère le meilleur des trois ligands testés.

Les deux aldéhydes **II-P-61a** et **-II-P-61-b** ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Comme nous l'avons déjà signalé, l'aldéhyde linéaire **II-P-61a** est obtenu sous forme de deux diastéréoisomères dû à la formation d'un nouveau carbone asymétrique. Quant à l'aldéhyde ramifié **II-P-61b**, il se forme avec création de deux nouveaux carbones asymétriques. Malheureusement, nous ne sommes pas arrivés à séparer les diastéréoisomères de l'aldéhyde linéaire **II-P-61a** et de l'aldéhyde ramifié **II-P-61b** par chromatographie sur colonne. Ces deux mélanges de diastéréoisomères ont été caractérisés par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, Infrarouge, RMN (1D et 2D) et IR.

IV-7-2)- Réactions d'hydroformylation des alcools homo-et allyliques dérivés des sesquiterpéniques issus de l'huile essentielle de Cédre de l'Atlas.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hydroformylation des alcools insaturés permet d'accéder directement aux hydroxy aldéhydes correspondants qui peuvent se cycliser spontanément pour produire des hémiacétals cycliques (lactols), des dérivés de tétrahydrofuranes ou des tétrahydropyranes ainsi que des γ -butyrolactones qui sont des précurseurs très utilisés dans la synthèse de produits à activités biologiques.

Dans cette partie, nous nous sommes focalisés sur l'hydroformylation des alcools homoallyliques et allyliques dérivés de l' α -atlantone décrits dans la partie 1.

Une étude préliminaire, effectuée avec l'alcool homoallylique **II-S-44** en présence du système catalytique [Rh(acac)(CO)₂]/PPh₃, montre la formation de produits qui semblent être des lactols. Toutefois, le mélange réactionnel analysé par la GC indique la présence d'un mélange complexe de produits.

Nous avons alors envisagé une oxydation des lactols obtenus par le chlorochromate de pyridinium (PCC) dans CH₂Cl₂ à température ambiante pour obtenir les lactones correspondantes déjà décrites dans des travaux antérieurs au laboratoire¹³⁴. Ainsi, les

¹³⁴El Karroumi J., «Réaction de carbonylation de substrats naturels extraits de plantes» Thèse de l'université de Toulouse-France 2014. b) El karroumi J., Daran J. C., Benharref A., Manoury E., Gouyguou M., Urrutigoity M. J. *Mol. Catal.* DOI 10.1016/j.molcata.2015, 02.010.

conversions et les sélectivités de la réaction seront déterminées à partir des lactones obtenues par oxydation.

IV-7-2-a)-Réaction d'hydroformylation des alcools homoallyliques II-S-44 et II-S-45:

Les deux alcools homoallyliques **II-S-44** et **II-S-45** sont utilisés sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 62/38 et 60/40 respectivement. Nous avons étudié l'hydroformylation de ces alcools dans les conditions catalytiques mises au point précédemment.

➤ Hydroformylation d'alcool II-S-44

L'alcool **II-S-44** est un alcool tertiaire avec une double liaison terminale. La réaction d'hydroformylation de cet alcool suivi de l'oxydation par PCC (chlorochromate de pyridinium) dans le CH_2Cl_2 conduit à la formation de deux lactones, la lactone **II-P-62** à 6 chaînons et la lactone **II-P-63** à 5 chaînons et d'autres produits secondaires non identifiés (schéma II-76).

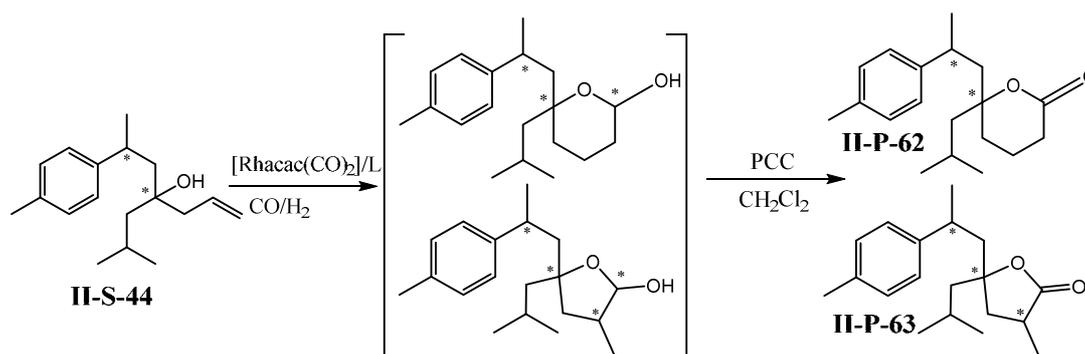


Schéma II-76: réaction d'hydroformylation de l'alcool II-S-44.

Nous avons étudié l'effet de différents ligands dans l'étape d'hydroformylation. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II-23.

Tableau II-23 : réaction d'hydroformylation du composé II-S-44

Essai	Ligand	T.C ^b	Produits secondaires	Sélectivité en lactones ^b	II-P-62/ II-P-63
E1	PPh ₃	99	6	94	66/34
E2	II-L-39a	98	4	96	63/37
E3	II-L-21a	98	7	93	60/40
E4	II-L-9	97	8	92	76/24

Conditions de la réaction : $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{Substrat}=1000$, $\text{P/Rh}=2$; $\text{T}(^\circ\text{C})=80$; $\text{P}(\text{CO}/\text{H}_2)=40$ (1 : 1) bar ; toluène (30 mL), Le temps de la réaction 16 h. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes ; le II-P-61/ II-P-62 et les produits secondaires ont été déterminés par GC.

Tous les systèmes catalytiques s'avèrent actifs puisque des conversions quasi-totales sont obtenues avec de bonnes chimiosélectivités en lactones variant entre 92% et 96%. La nature du ligand n'a pas d'effet remarquable sur la chimiosélectivité vu que des résultats similaires sont obtenus avec les différents ligands (E1-E4). D'autres sous-produits non identifiés ont également été enregistrés avec une contribution allant de 4 % à 8%.

Avec les ligands monophosphines (E1-3), nous observons que la régiosélectivité des deux lactones **II-P-62** et **II-P-63** semble être dans ce cas influencée par l'encombrement stérique du ligand utilisé. En effet, l'augmentation de l'angle de cône entraîne une modification du rapport **II-P-62/II-P-63** en favorisant la formation de la lactone à cinq chaînons avec un rapport **II-P-62/II-P-63**=60/40 pour TPP (**II-L-21a**) (angle de cône $\theta=167^\circ$)^{134a} et 34/66 pour PPh₃ (angle de cône $\theta=145^\circ$). Par contre, l'introduction d'un ligand diphosphine comme la Xantphos (**II-L-9**) favorise cette fois la formation de la lactone à 6 chaînons avec un rapport **II-P-62/II-P-63** =76/24 (E4).

Le chromatogramme du mélange réactionnel montre la présence des deux lactones, la lactone à six chaînons **II-P-62**, sous forme de deux diastéréoisomères, et la lactone à cinq chaînons **II-P-63** sous forme de trois diastéréoisomères sur les quatre attendus suite à la création d'un troisième carbone asymétrique. Les lactones **II-P-62** et **II-P-63** ont été séparées par chromatographie sur colonne de gel de silice. Leurs analyses obtenues par les techniques usuelles; spectrométrie de masse, GCMS, Infrarouge, RMN (1D et 2D)) sont en accord avec celles déjà décrites.

D'après les analyses par diffraction des rayons X obtenus dans le cadre de la thèse de Jamal El Karroumi, nous savons que le diastéréoisomère majoritaire de la lactone **II-P-62a** correspond au mélange racémique (*6S*, *8R*) et (*6R*, *8S*) donc la structure est représentée dans la figure ci-dessous.

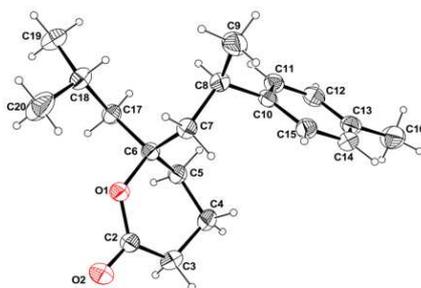


Figure II-3 : structure moléculaire de **II-P-62a** (seul un énantiomère est représenté).

Deux diastéréoisomères de la lactone **II-P-63** ont aussi été identifiés par diffractions des rayons X. Le diastéréoisomère majoritaire **II-P-63a** (66%) correspond au mélange racémique

(*3R,5S,8R/3S,5R,8S*) et le diastéréoisomère minoritaire **II-P-63a'** (33%) au mélange racémique : *3R,5R,8S/3S,5S,8R*.

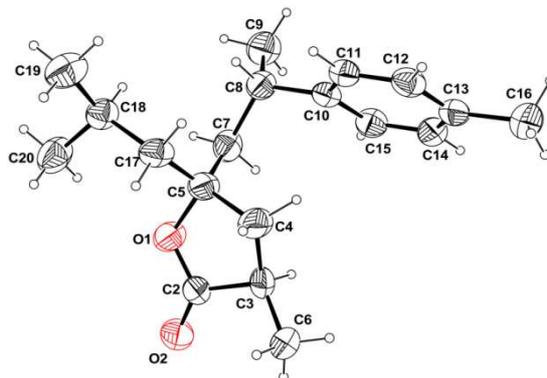


Figure II-4 : structure moléculaire du **II-P-63a** (seul un énantiomère est représenté).

➤ Hydroformylation de l'alcool **II-S-45**

Nous avons aussi étudié l'hydroformylation de l'alcool **II-S-44** dans les mêmes conditions opératoires et catalytiques décrites précédemment pour l'hydroformylation de l'alcool **II-S-44**.

L'hydroformylation de l'alcool **II-S-45**, alcool tertiaire avec une double liaison terminale disubstituée, suivie de l'oxydation par PCC devrait conduire à la formation de deux lactones, la lactone **II-P-64** à six chaînons sous forme de quatre diastéréoisomères et la lactone **II-P-65** à cinq chaînons sous forme de deux diastéréoisomères (schéma II-77).

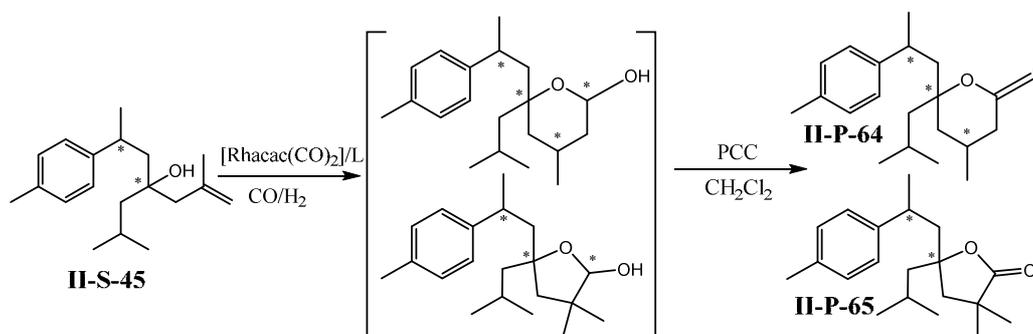


Schéma II-77: réaction d'hydroformylation de l'alcool **II-S-45**.

Après réaction, pour les différents essais menés, seule la lactone **II-P-64** est obtenue sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères. La figure ci-dessous sous forme d'histogramme regroupe les résultats obtenus en fonction des systèmes catalytiques impliqués dans la réaction.

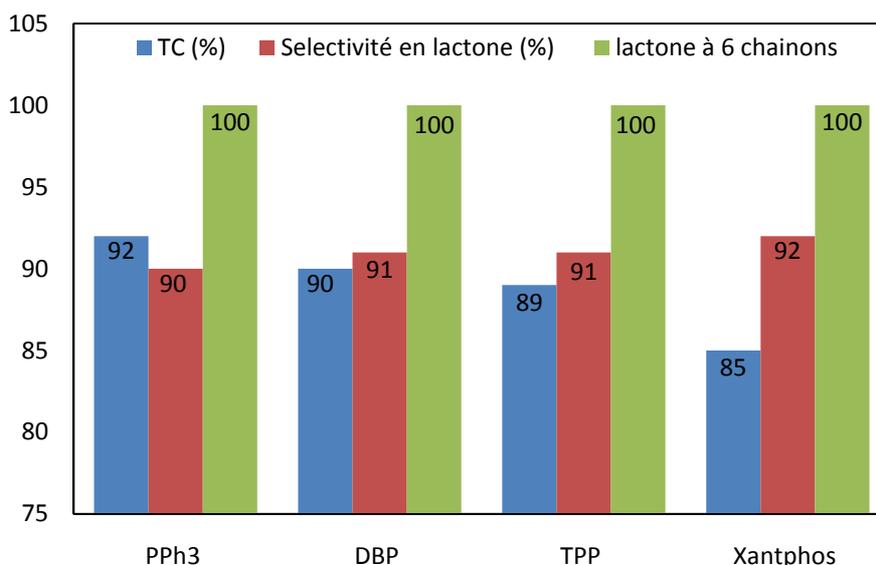


Figure II-5: influence des ligands sur la réaction d'hydroformylation du composé **II-S-45**.

Les résultats montrent que, la réaction s'effectue avec un taux de conversion de 85 à 92%, et une chimiosélectivité en lactones de l'ordre de 92%. La régiosélectivité en faveur de la lactone à 6 chaînons est totale dans tous les essais. Ce résultat s'explique par la présence du groupement méthyle sur la double liaison qui contrôle totalement la régiosélectivité de cette réaction.

Les ligands monophosphines sont plus performants. En effet, PPh₃ permet d'obtenir la meilleure conversion de 92 %. Cependant, des résultats quasi-similaires sont observés avec le DBP et TPP avec une conversion respectivement de 90% et 89%, alors que pour la diphosphine Xantphos celle-ci n'est que de 85%. Les produits secondaires, qui ne sont pas représentés dans la figure II-3, sont observés en faible quantité (inférieure à 10%).

Comme nous l'avons signalé précédemment, la lactone **II-P-64** est obtenue sous la forme de quatre diastéréoisomères non séparables par chromatographie sur colonne.

Cette lactone a été complètement caractérisée par les techniques d'analyse usuelles telles que la RMN, la spectrométrie de masse et l'infra rouge.

IV-7-2-b)-Réaction d'hydroformylation des alcools allyliques II-S-46a-b :

Les alcools allyliques **II-S-46a-b** se présentent sous forme de diastéréoisomères séparables sur une colonne de gel de silice (Partie I). Ils sont transformés en lactones correspondantes en maintenant la même stratégie que précédemment pour les alcools homoallyliques **II-S-44** et **II-S-45** (schéma II-78).

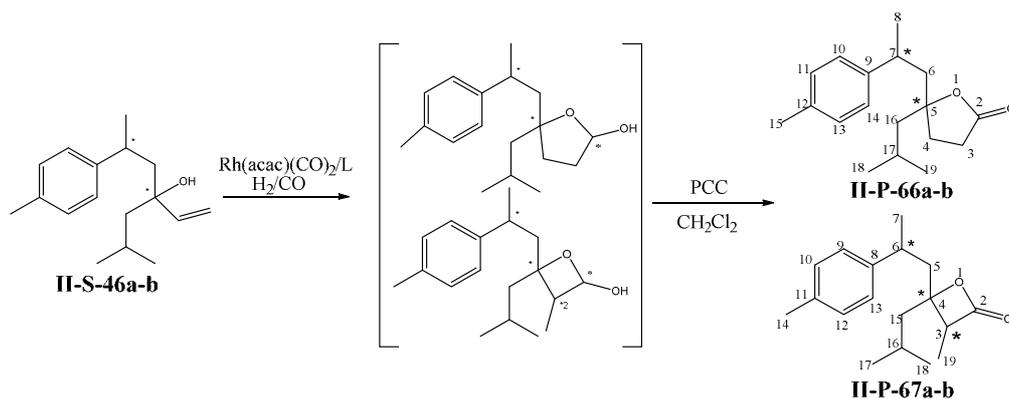


Schéma II-78: réaction hydroformylation/oxydation des alcools allyliques **II-S-46a-b**

Cette réaction est réalisée sur chaque diastéréoisomère pris séparément et conduit à la formation de deux lactones: la lactone **II-P-66** à cinq chaînons et la lactone **II-P-67** à quatre chaînons pour chaque diastéréoisomère (schéma II-78). La lactone **II-P-67** est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères compte tenu de la création d'un autre centre asymétrique. Le tableau II-24 regroupe les résultats obtenus.

Tableau II-24 : réaction d'hydroformylation des composés **II-S-46a** et **II-S-46b**.

Ligand	II-S-46a			II-S-46b		
	TC (%)	Sélectivité (%)	II-P-66/ II-P-67	TC(%)	Sélectivité (%)	II-P-66/ II-P-67
PPh ₃	98	99	86/14	99	96	93/07
II-L-39a	100	98	92/08	100	97	95/05
II-L-39b	94	96	100	98	96	100
II-L-21a	100	98	98/02	99	95	100
II-L-9	99	97	95/05	97	98	98/02

Conditions de la réaction : [Rh(acac)(CO)₂]/Substrat=1000, P/Rh= 2 ; T(°C)= 80 ; P(CO/H₂) = 40 (1 :1) bar ; toluène (30 mL), Le temps de la réaction 16 h. ^b Conversion, sélectivité en aldéhydes ont été déterminés par GC.

Les deux alcools allyliques sont convertis séparément en lactones correspondantes avec de très bonnes conversions qui varient entre 94% et 100% ainsi que d'excellentes chimiosélectivités de 95% à 99%.

Nous pouvons également observer que la nature du ligand joue un rôle sur la régiosélectivité. En effet, dans le cas du diastéréoisomère **II-S-46a**, la réaction menée en présence de PPh₃ conduit à la formation des deux lactones **II-P-66a** et **II-P-67a** dans un rapport 86/14. Les ligands phospholes DBP (**II-L-39a**) et TPP (**II-L-21a**) entraînent une amélioration de la régiosélectivité en faveur de la lactone **II-P-66a** avec des rapports **II-P-66a/ II-P-67a** de 92/08 et 98/02 respectivement. Cette régiosélectivité devient totale avec DBPF. Le ligand diphosphine Xantphos (**II-L-9**) donne également une sélectivité et régiosélectivité

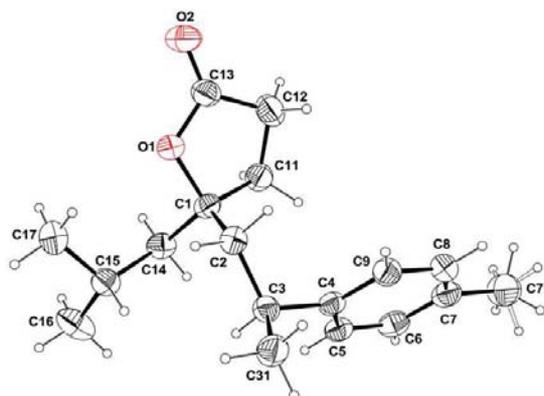
comparables à celles obtenues avec les phospholes et meilleures que celles obtenues avec PPh_3 .

Des résultats similaires sont observés avec le diastéréoisomère **II-S-46b**, avec des régiosélectivités de 100% atteintes avec les ligands DBPF (**II-L-39b**) et TPP (**II-L-21a**) tout en maintenant de très bonnes conversions et sélectivités.

Les lactones à quatre chaînons **II-P-67a** et **II-P-67b** sont difficiles à isoler du mélange réactionnel par chromatographie sur de gel de silice, compte tenu de leur présence en faible quantité dans le mélange réactionnel. Une analyse complémentaire en GC couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) montre que les deux lactones **II-P-67a** et **II-P-67b** sont obtenues sous forme de deux diastéréoisomères compte tenu à la création d'un nouveau carbone asymétrique et présentent la même masse moléculaire (PM= 274).

Les deux lactones à cinq chaînons **II-P-66a** et **II-P-66b** ont été facilement isolées du mélange réactionnel par une simple filtration sur une colonne de gel de silice afin d'éliminer le catalyseur. Ces deux lactones ont ainsi pu être complètement caractérisées par les techniques analytiques usuelles de RMN (1D et 2D), de spectrométrie de masse et d'infra rouge.

De plus, la lactone **II-P-66a** se cristallise dans CH_2Cl_2 par diffusion lente à température ambiante et des cristaux blancs ont été récupérés. La structure par diffraction des rayons X a été déterminée pour ce composé (figure II-6). Cette structure nous a permis de déterminer la stéréochimie de la lactone **II-P-66a** et de déduire ensuite celle de la lactone **II-P-66b** et par conséquent des deux alcools allyliques de départ **II-S-46a-b**.



S-46a et la lactone **II-P-66a** correspondant ont la même configuration. La stéréochimie de l'ensemble de ces composés est donnée dans la figure II-7.

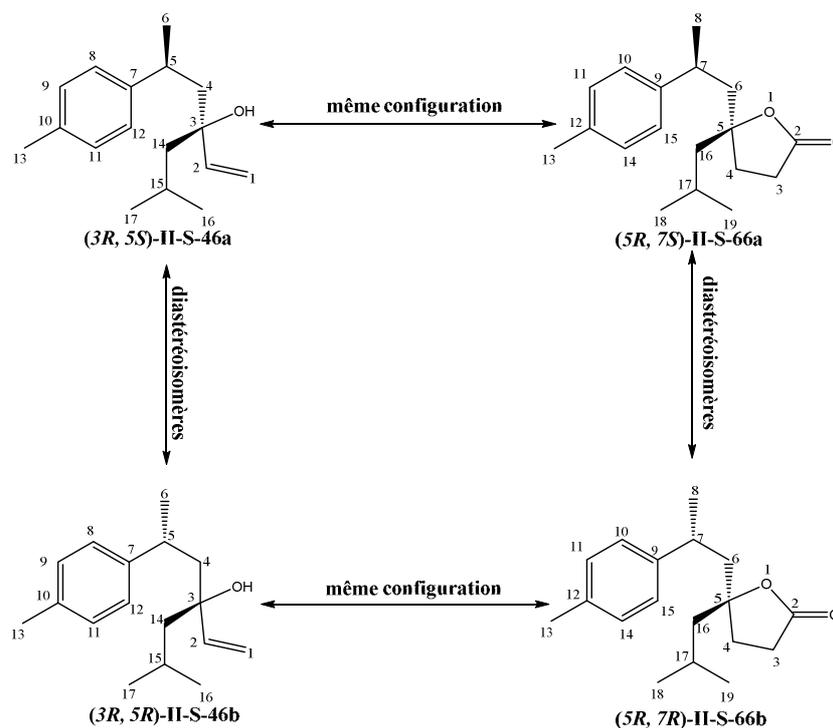


Figure II-7 : stéréochimie des composés **II-S-46a**, **II-S-46b**, **II-P-66a** et **II-P-66b** (seul un énantiomère est représenté).

La lactone **II-P-66b** est obtenue à partir de l'alcool allylique **II-S-46b** et comme la configuration des carbones asymétriques de l'alcool de départ reste inchangée pendant la réaction, alors ces deux composés ont la même configuration. De plus, l'alcool **II-S-46b** est le diastéréoisomère de l'alcool **II-S-46a**, donc nous pouvons dire que les composés racémiques **II-S-46b** et **II-P-66b** ont une configuration (*5S*, *7S*) ou bien (*5R*, *7R*) (figure II-7).

IV-8)-Conclusion

L'hydroformylation prend une place de plus en plus prépondérante dans la mise en œuvre des réactions domino. Nous pouvons imaginer préparer un substrat présentant une double liaison et un groupement nucléophile puis déclencher une cascade de réactions par la transformation d'une double liaison en aldéhyde au moyen de l'hydroformylation.

Dans cette partie, nous avons étudié dans un premier temps la réaction séquentielle d'hydroformylation/Wittig/hydroformylation du 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène **II-S-28** en présence du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ sur le dérivé oléfinique issu de la réaction de Wittig en faisant varier plusieurs paramètres comme le solvant, le rapport ylure/substrat et les ligands phosphorés. Nous avons observé que tous les ligands testés permettent d'effectuer la réaction avec de bonnes conversions. De plus, les ligands

phospholes s'avèrent légèrement plus actifs et plus sélectifs par rapport aux autres ligands testés. Les meilleures conversions (86%) et sélectivité (82%) sont obtenues en utilisant le ligand DBP dans le toluène comme solvant avec un rapport ylure/substrat de 1.5 équivalents. La meilleure régiosélectivité est obtenue en utilisant le ligand diphosphine, dppb avec rapport 76/24 en faveur de l'aldéhyde linéaire.

Ensuite nous nous sommes intéressés à la réaction tandem d'hydroformylation/acétalisation suivie d'une oxydation des dérivés alcools homoallyliques et allylique en présence du même précurseur catalytique $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$. Pour les trois substrats, les systèmes catalytiques utilisés dans cette étude se sont montrés très efficaces pour cette réaction et ont conduit à des conversions et des sélectivités en lactones quasi-totales. Dans le cas des alcools **II-S-44**, **II-S-45** et **II-S-46a-b**, Nous pouvons constater que la régiosélectivité peut être contrôlée par la nature du ligand phosphoré mais par contre, dans le cas de l'alcool **II-S-45**, la régiosélectivité est contrôlée par la nature du substrat puisque avec les différents ligands seule la lactone à six chaînons est observée.

PARTIE EXPERIMENTALE

I-Considérations générales pour la partie expérimentale:

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

Solvants : Le toluène, THF, DCM, pentane, ont été purifiés à l'aide d'un purificateur SPS M. Braun.

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

Réactions sous pression :

Les réactions sous pression sont réalisées dans un autoclave en inox de 90 mL de chez TOP INDUSTRIES. L'autoclave est muni d'un système d'agitation mécanique, de contrôle de température et de pression, via un moniteur affichant les températures et pressions de consignes et effectives au sein du réacteur. Le réacteur est alimenté en gaz par un ballast contenant le mélange CO/H₂ préparé au préalable. Le réacteur est muni d'une vanne de purge, d'une vanne de prélèvement, et d'une vanne permettant d'effectuer des injections dans le milieu réactionnel une fois le réacteur dépressurisé.

Méthodes de séparation :

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

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

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

Température du détecteur : 200°C

Injection « on column » : 0,2 µL

Colonne : StabilwaxR-0,25 mm-0,25 µm

Gaz vecteur : Hydrogène

Pression du gaz vecteur : 1 bar

Pression de l'air : 0,5 bar

Résonance Magnétique Nucléaire : Les spectres RMN ¹H, ¹³C, ³¹P ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 300, DPX300 et Fourier 300 Ultrashield. Les spectres proton et carbone sont référencés par rapport au signal du solvant. Les spectres phosphore sont

référéncés par rapport à un standard externe (85% de H₃PO₄ aqueux). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (multiplicité des signaux : s = singulet, d= doublet, t= triplet, q= quadruplet, m = multiplet). L'attribution complète des protons et des carbones a pu être faite grâce à des expériences de RMN ¹H-2D-COSY 45 et ¹H ¹³C (HMBC et HSQC).

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

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

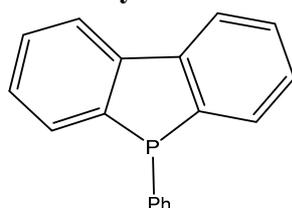
Diffraction des rayons X : les analyses par diffraction des rayons X ont été effectuées sur des diffractomètres Gemini et Xcalibur au service de cristallographie du LCC.

Programme de température mise en œuvre en chromatographie:

Numéro de la méthode	Programme de température
Méthode 1	Clarus 500 : 80°C pendant 1 min, rampe 10°C/min, jusqu'à 200°C puis 2 min à 200°C.
Méthode 2	Clarus 500 : 120°C pendant 5 min, rampe 10°C/min, jusqu'à 170°C puis 10 min à 170°C, rampe 5°C/min jusqu'à 220°C puis 30 min à 220°C.
Méthode 3	Clarus 500 : 50°C pendant 2 min, rampe 10°C/min, jusqu'à 200°C puis 20 min à 200°C
Méthode 4	GC chirale (BET DEX TM 225 Capillary Column 30 m*0.25 µm film thickness

II-Synthèse des ligands phospholes

➤ Synthèse du dibenzophosphole II-L-39a



Dans un bicol de 250 mL sous azote équipé d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 10 mL de diéthylamine fraîchement distillé et 10 mL de pentane distillé. On

additionne une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane 2,5M (34 mL, 54,4 mmol) goutte à goutte par l'ampoule à brome sur la solution à 0°C. Un précipite blanc se forme indiquant la formation de LiNEt₂. Après évaporation du solvant, l'amidure de lithium est dissous dans 100 mL de diéthylether distillé. A la solution brune obtenue, on ajoute sous azote par le biais d'un coude le bromure de tetraphénylphosphonium (8 g, 19 mmol) contenu dans un tube de Schlenk. Le mélange réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation à température ambiante. Puis, la solution brune foncée est refroidit à 0°C et on additionne goutte à goutte à l'aide d'une seringue une solution aqueuse de HCl 3M jusqu'à pH compris entre 4 et 6. La solution est alors extraite sous azote avec du diéthyléther (3 × 50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé. On obtient un solide de couleur jaune pâle qui est recristallisé à -18°C avec 5mL du méthanol froid. Les cristaux blanc obtenus sont filtrés sous azote et lavés avec du méthanol froid. Le produit est obtenu avec un rendement de 82%.

Les données RMN ³¹P et ¹H sont en accord avec celles de la littérature.¹³⁵

Rdt= 82%

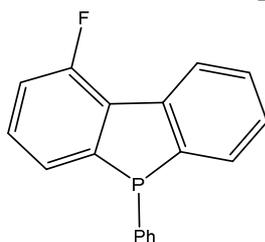
RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) δ : -10.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,45 (t, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,44-8,25 (m, 4H).

1-Synthèse des dérivés de dibenzophosphole:

Dans un tube de schlenk sous argon contenant un équivalent de 2,2'-dihalobiaryl (1.0 mmol) dans 2 mL de THF à -78°C. Ajouter lentement 2 équivalents de *n*-butyllithium (2.0 mmol). Après 30 min, une solution de dichlorophénylphosphine est ajoutée lentement (1,0 mmol, 1 équivalent) dans 1 mL de toluène. Après 15 min, le mélange réactionnel est laissé sous agitation jusqu'à la température ambiante puis traité avec 15 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est extrait trois fois avec 15 mL de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate du sodium, et évaporées à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec cyclohexane comme éluant.

➤ 1-Fluoro-5-phényl-5H-dibenzophosphole II-L-39b.



¹³⁵Affandi S., Green R. L., Hsieh B. T., Holt M. S., Nelson J. H., Alyea E. C., *Synth. React. Inorg.Met.Org. Chem.*, **1987**, 17, 307.

Solide blanc; P.F =99-102 °C.

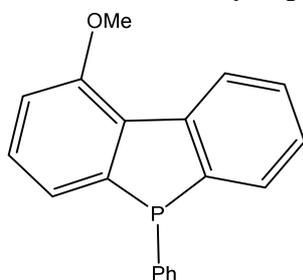
RMN ^{31}P (161 MHz, CDCl_3) δ : 5.4.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7.69 (t, $J=6,7$ Hz, 1H); 7,5-7,4 (m, 2H); 7,4-7,2 (m, 7H) ; 7,15 (dd, $J=12$ 1,1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 161,43; 158,1; 145,7 (dd, $J=4,3$, 2,6 Hz); 142,2 (d, $J=2,7$ Hz); 141,3 (dd, $J=4,7$; 1,8 Hz); 135 ;7 (d, $J=19,1$ Hz); 132,9, 132,7, 130,2 (d, $J=22,2$ Hz); 129,6; 129,1; 128,8-128,6 (m, 3C); 127,6 (dd, $J=7,9$, 1,1 Hz); 126,2-125,7 (m, 2C); 115,9 (d, $J=21,3$ Hz).

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F.P}$ (278,27): calculé (%) C 77,70, H 4,35; trouvé C 77,82; H 4,35.

➤ **1-Méthoxy-5-phényl-5H-dibenzophosphole II-L-39c.**



Solide jaune; P.F = 105-107 °C.

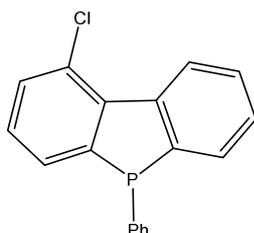
^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3) δ : 7,7.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,39 (td, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,3-7,1 (m, 8H), 7,0-6.9 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 157,6; 144,5 (d, $J=125$ Hz); 144,5 (d, $J=124$ Hz); 142,3; 136,9 (d, $J=19$ Hz), 133,2 (d, $J=20$ Hz), 132 (d, $J=4$ Hz, 2C), 130,3 (d, $J=22$ Hz), 129,7; 129,1; 129,0 (2C); 128,9 (d, $J=9$ Hz); 127,1 (d, $J=8$ Hz), 126,9, 122,9 (d, $J=22$ Hz); 111,3; 55,8.

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{OP}$ (290,09): calculé (%) C 78,61; H 5,21; trouvé C 78,61; H 5,30.

➤ **2-Chloro-5-phényl-5H-dibenzophosphole II-L-39d.**



Solide blanc; P.F=110-111°C.

^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3) δ : -8,9.

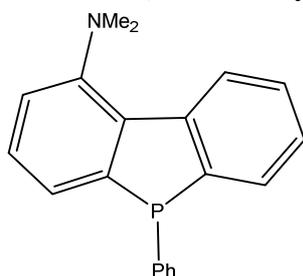
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,83 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J=7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,44 (td, $J=7,4, 1,3$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J=7,9, 0,8$ Hz, 1H); 7,4-7,2 (m, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 146,1 (d, $J=3,6$ Hz); 143,0 (dd, $J=10,7, 0,8$ Hz, 2C); 139,5 (d, $J=3,1$ Hz); 135,8 (d, $J=19,9$ Hz); 133,1; 132,8; 131,2; 130,6; 130,4 (d, $J=22,7$ Hz); 129,6 (d, $J=1,0$ Hz); 128,9-128,6 (m, 4C); 127,9 (d, $J=4,4$ Hz); 127,8 (d, $J=3,9$ Hz); 126,3.

MS (EI) : $m/z(\%)$: 294,1 (68) [M^+]; 259 (100) [M^+-Cl]; 181,1 (38) [$\text{M}^+-\text{Cl-Ph}$].

HRMS : pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNaOP}$: calculé 333,0207; trouvé 333,0184.

➤ 1-*N,N*-Diméthylamino-5-phényl-5*H*-dibenzophosphole II-L-39e.



Huile jaune

^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3) δ : 9,0.

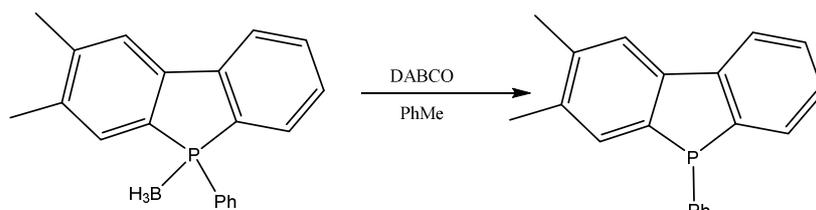
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,62 (t, $J=13,1$ Hz, 1H); 7,42 (td, $J=8,3; 1,2$ Hz, 1H); 7,33 (td, $J=7,1, 1,2$ Hz, 1H); 7,3-7,0 (m, 8H); 2,82 (s, 3H); 2,76 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 152,0, 145,2 (d, $J=1,2$ Hz); 143,9 (d, $J=2,9$ Hz); 142,7; 136,9 (d, $J=19,9$ Hz); 136,2 (d, $J=3,1$ Hz); 133,8 (d, $J=19,5$ Hz); 133,9; 133,7; 129,8 (d, $J=22,1$ Hz); 129,3; 128,7-128,4 (2C); 128,0 (d, $J=9,0$ Hz); 126,6 (d, $J=8,0$ Hz); 126,4; 124,9 (d, $J=22,6$ Hz); 119,1; 45,4; 44,0.

MS (EI) : $m/z(\%)$ 303,1 (100) [M^+], 262,1 (51) [M^+-NMe_2]; 183,1 (40) [$\text{M}^+-\text{NMe}_2-\text{Ph}$].

➤ 2,3-diméthyl-5-phényl-5*H*-benzo[*b*]phosphindole II-L-39f.

Le ligand 2,3-diméthyl-5-phényl-5*H*-benzo[*b*]phosphindole est obtenu par la protection de 2,3-diméthyl-5-phényl-5*H*-benzo[*b*]phosphindole-borane qui est synthétisé par l'équipe de F. Loureux¹³⁶.

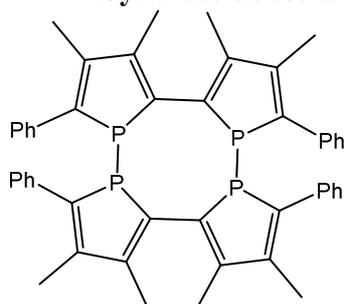


¹³⁶ Diemer V., Berthelot A., Bayardon J., Jugé S., Leroux F. R., Colobert F., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77,6117.

Dans un tube de schlenk, 1 équivalent de 2,3-diméthyl-5-phényl-5H-benzo[b]phosphindoleborane (1 mmol) et 5 équivalents du DABCO sont introduits dans 5 mL de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C sous une atmosphère d'azote pendant 14 h. La solution résultante est filtrée sur une colonne d'alumine neutre en utilisant AcOEt / toluène (1/9) comme éluant. Le produit est obtenu après évaporation du solvant avec un rendement quantitatif.

2-Synthèse des ligands biphospholes chiraux

➤ Synthèse de tétrakis(2-phényl-3,4-diméthylphosphole-1,5-diyl)



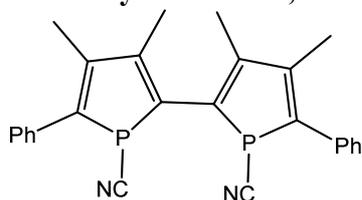
Cette synthèse est réalisée selon la méthode décrite par Mathey *et al*¹³⁷.

Dans un réacteur en verre sous argon, 10,4 g (55 mmol) de 1-phényl-3,4- diméthylphosphole (**DMP**) et 1,66 g (8,3 mmol) de *N,N*-diméthyl-4-bromoaniline sont introduits. Le réacteur est ensuite fermé, puis chauffé à 200°C pendant 22 heures. Le mélange réactionnel est refroidi et le produit brut solide est repris dans du dichlorométhane distillé. La suspension est filtrée sur Buchner, puis séchée sous vide pour donner une poudre orange. La poudre obtenue est purifiée par flash chromatographique sur gel de silice (éluant : dichlorométhane).

³¹P RMN (CDCl₃) δ : -9,1(s).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,03 (s, 12H, CH₃); 2,19 (s, 12H, CH₃); 7,40 (m, 20H, Ph).

➤ Synthèse de 1,1'-dicyano-3,3',4,4'-tétraméthyl-5,5'-diphényl-2,2'-biphosphole



Cette synthèse est réalisée selon la méthode décrite par Mathey *et al*^o.

Dans un premier tube de Schlenk sec, sous argon et agité magnétiquement, 0,02 g (0,16 mmol) de naphthalène et un excès de sodium (0,5 g) sont introduits dans 6 mL de THF fraîchement distillé. Lorsque la solution devient vert foncé (formation du naphthalénure de

¹³⁷ Laporte F., Mercier F., Ricard L., Mathey F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3306.

sodium), 0,4 g (0,54 mmol) de composé **II-P-15** sont rajoutés par petites quantités. Le milieu réactionnel devient rouge, et après 2 h d'agitation, redevient vert foncé.

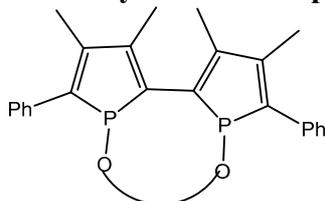
Dans un second tube de Schlenk sec, sous argon et agité magnétiquement, 0,230 g (2,16 mmol) de bromure de cyanogène sont introduits dans 20 mL de THF fraîchement distillé. La solution est refroidie à -78°C . Le dianion obtenu précédemment est canulé goutte à goutte sur la solution de BrCN. Une fois l'ajout terminé, le bain froid est retiré et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h.

Après évaporation du solvant, le produit est repris dans 20 mL de dichlorométhane distillé et 5 mL d'eau distillée et dégazée sont rajoutées pour éliminer les sels de lithium formés. Une fois la phase aqueuse retirée, la phase organique est lavée deux fois avec de l'eau distillée, dégazée et séchée avec du sulfate de sodium anhydre. Le produit est concentré par évaporation du dichlorométhane avant d'être purifié par passage sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant.

^{31}P RMN (CDCl_3) δ : -29,1(s, majoritaire), -33,3 (s, minoritaire).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,12 (s, 6H, CH_3); 2,21 (s, 6H, CH_3); 7,40 (m, 10H, Ph).

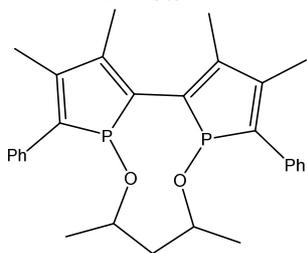
➤ Synthèse des diphosphinites à motif 2,2'-biphosphole



Dans un premier tube de Schlenk sous argon, le diol (1,05 mmol) est dissous dans 4 mL de THF fraîchement distillé. La solution est refroidie à -40°C et le nBuLi (1,6M dans l'hexane, 2,10 mmol) est rajouté. Le mélange revient à température ambiante pendant 30 min. Dans un second tube de Schlenk, le composé **II-P-17** (1,05 mmol) est dissous dans 4 mL de THF fraîchement distillé.

Un tricol sous argon est rempli de 300 mL de THF fraîchement distillé et refroidi à -40°C . Le composé **II-P-17** et le dilithié sont canulés simultanément dans le tricol. Le mélange est laissé sous agitation, pour revenir à température ambiante pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé à la rampe à vide, le produit repris au pentane est filtré sur célite. Le pentane est ensuite évaporé à la rampe à vide.

➤ **1,1'-(pentane-2,4-dioxy)-3,3',4,4'-tétraméthyl-5,5'-diphényl-2,2'-biphosphole II-L-40a**



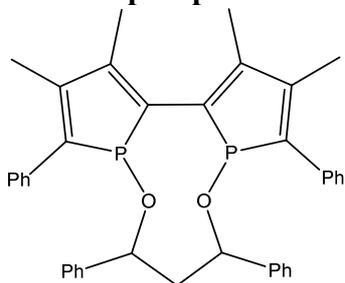
Obtenu à partir du (2*S*,4*S*)-(+)-pentanediol.

³¹P RMN (CDCl₃) δ : 113,75 (s).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,68 (d, *J*_{H,P} = 4,04 Hz, 6H, CH₃); 1,21 (m, 2H, CH₂); 2,15 (d, *J*_{H,P} = 2,02 Hz, 6H, CH₃-C-C); 2,23 (d, *J*_{H,P} = 2,02 Hz, 6H, CH₃-C-CPh); 3,57 (m, 2H, CH-O); 7,28 (m, 2H, Ph); 7,44 (m, 4H, Ph); 7,51 (m, 4H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,86 (s, CH₃-C-CPh); 15,77 (d, *J*_{C,P} = 7,55 Hz, CH₃-C-C); 22,75 (s, CH₃); 46,82 (s, CH₂); 73,77 (d, *J*_{C,P} = 13,84 Hz, CH-O); 125,95 (s, Ph); 128,5 (s, Ph); 128,93 (d, *J*_{C,P} = 10,06 Hz, *Cortho*); 137,43 (m, C-P); 143,17 (d, *J*_{C,P} = 12,58 Hz, Ph-C-P); 144,09 (d, *J*_{C,P} = 18,87 Hz, CH₃-C-C); 144,52 (d, *J*_{C,P} = 16,36 Hz, CH₃-C-C-Ph).

➤ **1,1'-(1,3-diphénylpropane-1,3-dioxy)-3,3',4,4'-tétraméthyl-5,5'-diphényl-2,2'-biphosphole II-L-40b**



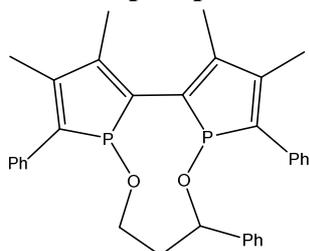
Obtenu à partir du (1*R*,3*R*)-(-)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol.

³¹P RMN (CDCl₃) δ : 117,65 (s).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (m, 2H, CH₂), 2,06 (d, *J*_{H,P} = 2,19 Hz, 6H, CH₃-C-C), 2,26 (d, *J*_{H,P} = 2,19 Hz, 6H, CH₃-C-CPh), 4,54 (m, 2H, CH-O), 6,88 (m, 13H, Ph), 6,99 (m, 7H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 14,5 (s, CH₃-C-CPh), 15,99 (d, *J*_{C,P} = 7,55 Hz, CH₃-C-C), 50,69 (s, CH₂), 78,2 (d, *J*_{C,P} = 2,6 Hz, CH), 124,72 (s, Ph), 125,12 (s, Ph), 126,37 (s, Ph), 127,61 (s, Ph), 127,69 (s, Ph), 128,33 (d, *J*_{C,P} = 11,32 Hz, *Cortho*), 136,78 (m, C-P), 142,55 (s, *Cipso*), 143,61 (d, *J*_{C,P} = 12,58 Hz, Ph-C-P), 144,54 (d, *J*_{C,P} = 17,61 Hz, CH₃-C-C), 145,69 (d, *J*_{C,P} = 16,36 Hz, CH₃-C-C-Ph).

➤ **1,1'-(3-phénylpropane-1,3-dioxy)-3,3',4,4'-tétraméthyl-5,5'-diphényl-2,2'-biphosphole II-L-40c**



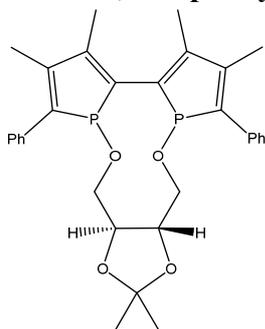
Obtenu à partir du (*S*)-(+)-1-phényl-1,3-propanediol.

^{31}P RMN (CDCl_3) δ : 117,48 (d, P1, $J_{\text{P1,P2}}=2,03$ Hz); 121,10 (d, P2, $J_{\text{P1,P2}}=2,03$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (m, 2H, CH_2); 2,04 (d, $J_{\text{H,P2}}=5,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}$); 2,20 (d, $J_{\text{H,P1}}=5,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}$); 2,24 (d, $J_{\text{H,P2}}=5,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CPh}$); 2,26 (d, $J_{\text{H,P1}}=5,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-CPh}$); 3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-P2}$); 4,45 (m, 1H, CH-O-P1); 6,95 (m, 7H, Ph); 7,02 (m, 3H, Ph); 7,30 (m, 1H, Ph); 7,50 (m, 4H, Ph).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,56 (s, $\text{CH}_3\text{-C-C}$, P2); 14,85 (s, $\text{CH}_3\text{-C-C}$, P1); 15,94 (s, $\text{CH}_3\text{-CCPh}$, P1); 16,00 (s, $\text{CH}_3\text{-C-CPh}$, P2); 41,08 (s, CH_2); 64,88 (d, $J_{\text{C,P2}}=13,75$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 77,30 (m, CH-O); 124,70 (s, Ph); 125,12 (s, Ph); 126,29 (s, Ph); 126,36 (s, Ph); 127,54 (s, Ph); 127,68 (s, Ph); 128,30 (s, Ph); 128,37 (s, Ph); 128,55 (s, Ph); 128,61 (s, Ph); 128,67 (s, Ph); 136,80 (d, $J_{\text{C,P}}=17,61$ Hz, *Cortho*); 137,16 (d, $J_{\text{C,P2}}=17,61$ Hz, *C-P2*); 138,19 (d, $J_{\text{C,P1}}=15,09$ Hz, *C-P1*); 142,97 (s, *Cipso*); 142,97 (s, Ph); 143,61 (d, $J_{\text{C,P1}}=12,58$ Hz, *Ph-C-P1*); 144,13 (d, $J_{\text{C,P2}}=12,58$ Hz, *Ph-C-P2*); 144,47 (d, $J_{\text{C,P1}}=17,61$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-C}$); 144,85 (d, $J_{\text{C,P2}}=17,61$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-C}$); 145,22 (d, $J_{\text{C,P1}}=12,58$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-C-Ph}$); 145,58 (d, $J_{\text{C,P2}}=16,36$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-C-Ph}$).

➤ **1,1'-(2,3-O-isopropylidène-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioxy)-3,3',4,4'-tétraméthyl-5,5'-diphényl-2,2'-biphosphole II-L-40d**



Obtenu à partir du (+)-(2*R*, 3*R*)-2,3-O-isopropylidène-L-threitol.

Solide jaune, P. F= 236°C.

^{31}P RMN (CDCl_3) δ : 117,12 (s).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (s, 6H, CH₃); 2,18 (d, $J_{H,P}=5,00$ Hz, 6H, CH₃-C-C); 2,22 (d, $J_{H,P}=5,00$ Hz, 6H, CH₃-C-CPh); 3,53 (m, 2H, CH₂); 3,62 (m, 2H, CH₂); 3,92 (m, 2H, CH-O); 7,30 (m, 2H, Ph); 7,43 (m, 4H, Ph); 7,52 (m, 4H, Ph).

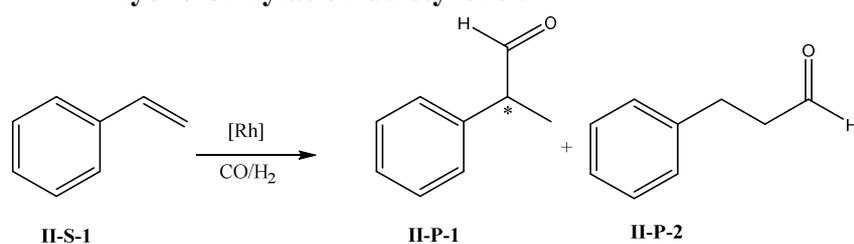
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,93 (s, CH₃-C-CPh); 16,14 (d, $J_{C,P}=12,50$ Hz, CH₃-C-C); 26,59 (s, CH₃); 69,86 (d, $J_{C,P}=15,09$ Hz, CH₂); 75,89 (s, CH-O); 108,46 (s, C(CH₃)₂); 126,43 (s, Ph); 128,64 (s, Ph); 128,95 (d, $J_{C,P}=8,80$ Hz, *Cortho*); 136,90 (d, $J_{C,P}=17,61$ Hz, Ph-C-P); 137,88 (dd, $J_{C,P}=16,36$ Hz, $J_{C,P}=16,36$ Hz, C-P); 142,33 (d, $J_{C,P}=15,09$ Hz, CH₃-C-C); 144,25 (d, $J_{C,P}=15,09$ Hz, CH₃-C-C-Ph).

III-Procédure générale d'hydroformylation

Dans un tube de Schlenk sous azote, le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] ($9 \cdot 10^{-4}$ mmol) est introduit, puis le ligand (P/Rh=2), le substrat (0.9 mmol) et le toluène (20 mL). Le mélange réactionnel est transféré dans l'autoclave, ce dernier est purgé trois fois avec un mélange de gaz CO/H₂ (1/1), puis l'autoclave est soumis à une pression de 10 bar et le chauffage est mis en route. Quand la température voulue est atteinte, la pression de gaz est ajustée à la pression de travail.

Enfin de réaction, l'agitation et le chauffage sont arrêtés. L'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est alors récupéré et mis sous atmosphère inerte. Il est ensuite filtré sur une colonne de silice pour éliminer le catalyseur puis analysé en chromatographie en phase gazeuse en utilisant le décane comme étalon interne.

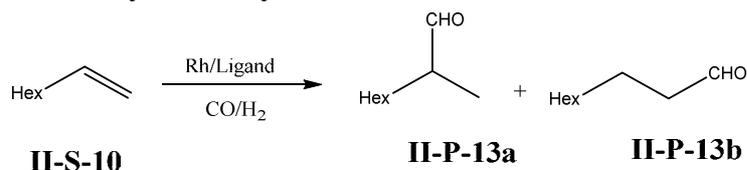
➤ Hydroformylation du styrène :



GC: 16,19 min pour l'aldéhyde linéaire **II-P-1** et 14,31 min pour l'aldéhyde ramifié **II-P-2** sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (méthode 3)

Styrène II-S-1 : 8,67 min sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (méthode 3)

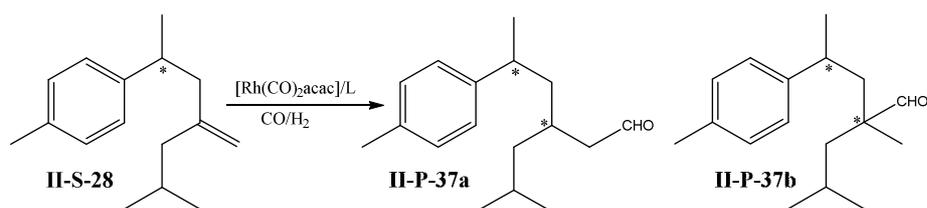
➤ **Hydroformylation de l'oct-1-ène**



GC: 10,57 min pour l'aldéhyde linéaire **II-P-13a** et 9,44 min pour l'aldéhyde ramifié **II-P-13b** sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (méthode 3)

Styrène II-S-10 : 1.29 min sur colonne Stabilwax[®]-AD, 220 °C. (méthode 3)

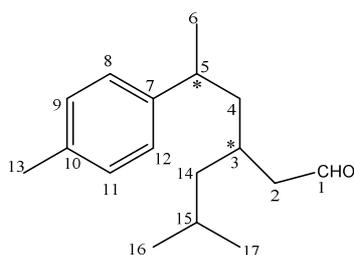
IV-Hydroformylation du composé II-S-28:



La réaction conduit à la formation de deux aldéhydes **II-P-37a** et **II-P-37b**.

L'aldéhyde ramifié **II-P-37b** n'a pas pu être isolé par chromatographie sur colonne due à la faible quantité de ce dernier dans le mélange réactionnel.

L'aldéhyde linéaire **II-P-37a** a pu être partiellement séparé du mélange réactionnel sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un mélange du solvant hexane/AcOEt (99/1) comme éluant. Les deux diastéréoisomères de l'aldéhyde linéaire sont non séparables par chromatographie sur colonne. Le composé **II-P-37a** a été caractérisé par les techniques usuelles de spectrométrie de masse, RMN ¹H et ¹³C (1D et 2D) et Infra rouge.



IR dans éthanol): L'analyse du spectre IR du composé **II-P-37a** met en évidence une bande à 1634 cm⁻¹ qui est attribuée à la fonction C=O.

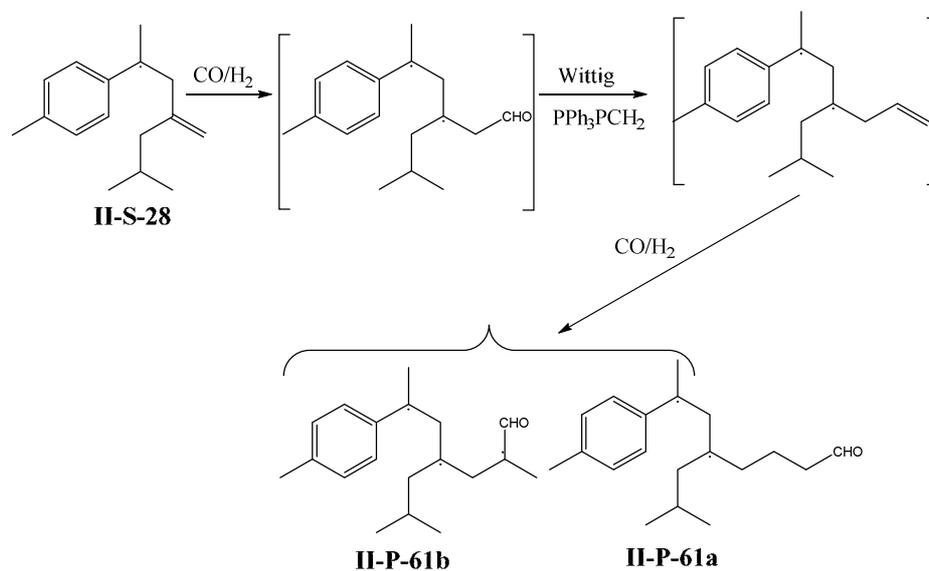
MS (DCI, CH₄) : Le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z= 246.1972 (100% [M]⁺) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₇H₂₆O + H]⁺ 246.1984 trouvé 246.1972.

Tableau 1 : déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	groupe	¹ H	COSY	HMBC
203.58	C1	CH	9.54 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz)	-	-
144.11	C7	C	-	-	-
135.59	C10	C	-	-	-
129.30	C9;C11	CH	m, 6.99		C9(11)/H-8(12), H-9(11)
126.93	C8;C12	CH	m, 6.99		C8(12)/H-8(12), H-9(11)
48.97	C2	CH ₂	m, 2.19	-	C2/H-2, H-3
44.48	C14	CH ₂	m, 0.96	H-14/H-15, H-3	C14/H-14
43.83	C4	CH ₂	m, 1.28	H-4/H-5, H-4	C4/H-4
37.07	C5	CH	m, 2.67	H-5/H-6, H-4	C5/H-5
29.01	C15	CH	m, 1.48	H-15/H-16, H-17	C15/H-15
25.01	C3	CH	m, 1.51	H-3/H-14, H-4, H-2	C3/H-3
23.31	C6	CH ₃	1.14(d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	H-6/H-5	C6/H-6
22.56	C13	CH ₃	s, 2.22	-	C13/H-13
22.40	C16	CH ₃	0.78 (d, <i>J</i> = 6.51Hz)	H-16/H-15	C16/H-16
21.10	C17	CH ₃	0.67 (d, <i>J</i> = 6.51Hz)	H-17/H-15	C17/H-17

V-Réaction d'hydroformylation/Wittig/Hydroformylation

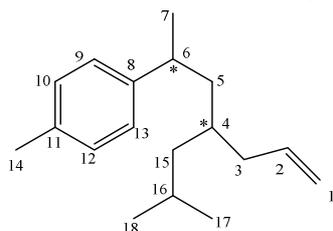


Dans un tube de Schlenk sous azote, le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] (0.001 mmol) est introduit, puis 2 équivalents du ligand, le composé II-S-28 (1 mmol) et le toluène (20 mL). Le mélange réactionnel est transféré dans l'autoclave, ce dernier est purgé trois fois avec un mélange de gaz CO/H₂ (1/1), puis l'autoclave est soumis à une pression de 10 bar. Le

chauffage et l'agitation sont mis en route et quand la température atteint 80°C, la pression est réglée à 40 bars. Après 16 h, le mélange réactionnel est refroidi à 25°C et dépressurisé. Dans un tube de Schlenk, on introduit 1.5 équivalents de bromure de méthyltriphénylphosphonium (Ph₃P CH₃Br) et 1.5 équivalent de t-BuOK dans 10 mL de THF à température ambiante pendant 2 h. Le mélange est transféré dans l'autoclave. Ce dernier est chauffé à 80°C puis laissé sous agitation en absence de CO/H₂. Après 4 h, on pressurise à nouveau le mélange réactionnel avec 40 bar de CO/H₂ en gardant la même température (80°C) pendant 6h pour une deuxième hydroformylation.

A la fin de la réaction, l'agitation et le chauffage sont arrêtés. L'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est alors récupéré et mis sous atmosphère inerte. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de pentane/acétate d'éthyle (99/1).

➤ **1-(4-isobutylhept-6-én-2-yl)-4-méthylbenzène**



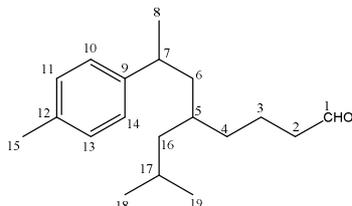
HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₈H₂₈]⁺ 244.2191 trouvé 244.2195.

Tableau 4 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	Groupe	¹ H	COSY	HMBC
145.06	C8	C	-	-	-
135.23	C11	C	-	-	-
137.13	C2	CH	m, 5.79 – 5.43	H-2/H-1, H-3	C2/H-1, H-2
126.98	C10, C12	CH, CH	m, 6.99		C8(12)/H-9(13), H-8(12)
129.10	C9, C13	CH, CH	m, 6.99		C9(13)/H-9(13), H-8(12)
115.99	C1	CH ₂	4.89 (dd, <i>J</i> = 15.3, 3.1 Hz)	H-1/H-2	C1/H-1, H-2
43.77	C3	CH	m, 1.92	H-3/H-2, H-4	C3/H-3
43.24	C15	CH ₂	m, 0.99	H-15/H-4, H-16	C15/H-15
38.40	C5	CH ₂	m, 1.30	H-5/H-4, H-6	C5/H-5
36.86	C6	CH	m, 2.71	H-6/H-5, H-7	C6/H-6
32.68	C4	CH	m, 1.32	H-4/H-15, H-5	C4/H-4
25.24	C16	CH	m, 1.50	H-16/H-17, H-18, H-15	C16/H-16
23.45	C17	CH ₃	0.78 (d, <i>J</i> = 6.6)	H-17/H-16	C17/H-17, H-18

			Hz)		
23.06	C18	CH ₃	0.72 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz)	H-18/H-16	C17/H-17, H-19
22.71	C7	CH ₃	1.11 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz)	H-7/H-6	C7/H-7
21.09	C14	CH ₃	s, 2.22	-	C14/H-14

➤ **5-Isobutyl-7-(*p*-tolyl)octanal II-P-61a**



L'aldéhyde linéaire **II-P-61a** a été obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères qui n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice. Ce composé a été complètement caractérisé par l'analyse des spectres RMN 1D, 2D, infrarouge et HRMS.

IR (dans méthanol): L'analyse du spectre IR du composé **II-P-61a** met en évidence une bande à 1705.5 cm⁻¹ qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, CH₄) Le spectre de masse présente un pic moléculaire à *m/z* = 290,22 (100% [M+CH₄]⁺) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH₄) *m/z*: [M+ CH₄]⁺ calculé pour [C₁₉H₃₀O + CH₄]⁺ 290,2232 trouvé 290,2234.

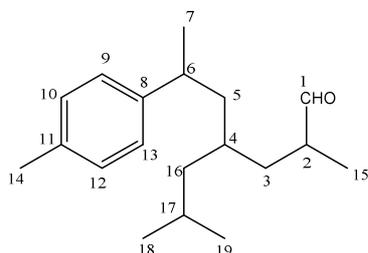
L'attribution des déplacements chimiques des différents protons et carbonés a été réalisée par l'analyse des spectres RMN 1D et 2D.

Tableau 2 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	Groupe	¹ H	COSY	HMBC
202.78	C1	CH	9.65 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz)	-	-
144.64	C9	C	-	-	-
135.26	C12	C	-	-	-
129.06	C11;C13	CH	m, 6.99		C11(13)/H-10(14), H-11(13)
126.94	C10;C14	CH	m, 6.99		C10(14)/H-10(14), H-11(13)
44.32	C2	CH ₂	m, 2.19	-	C4/H-4, H-5
44.18	C16	CH ₂	m, 0.96	H-16/H-17, H-5	C16/H-16
43.90	C6	CH ₂	m, 1.28	H-6/H-7, H-6	C6/H-6
37.03	C7	CH	m, 2.65	H-7/H-8, H-6	C7/H-7

33.45	C4	CH ₂	m, 1.22	H-4/H-5, H-3	C4/H-4
33.44	C17	CH	m, 1.49	H-17/H-18, H-19	C17/H-17
25.31	C5	CH	m, 1.49	H-5/H-16, H-6, H-4	C5/H-5
23.37	C8	CH ₃	1.11(d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	H-8/H-7	C8/H-8
21.04	C15	CH ₃	s, 2.23	-	C15/H-15
18.80	C3	CH ₂	m, 1.26	H-3/H-3	C3/H-3
18.75	C18	CH ₃	0.76 (d, <i>J</i> = 6.51Hz)	H-18/H-17	C18/H-18
18.71	C19	CH ₃	0.65 (d, <i>J</i> = 6.51Hz)	H-19/H-17	C19/H-19

➤ **4-Isobutyl-2-méthyl-6-(*p*-tolyl)heptanal II-P-61b**



L'aldéhyde ramifié **II-P-61b** a été obtenu sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères qui n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice. Ce composé a été complètement caractérisé par l'analyse des spectres RMN 1D, et HRMS. Il est à noter que la présence de ce produits se forme de quatre diastéroisomères rende l'interprétation des spectres RMN 2D très difficile.

MS (DCI, CH₄) : Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z = 290,22$ (100% $[M+CH_4]^+$) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH₄) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour $[C_{19}H_{30}O + H]^+$ 273,2218 trouvé 273,2211.

L'attribution des déplacements chimiques des différents protons et carbones a été réalisée par l'analyse des spectres RMN 1D.

Tableau 3 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	groupe	¹ H
205.38	C1	CH	9.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)
144.53	C8	-	
135.45	C11	-	
129.07	C10(12)	CH	m, 7.01
126.96	C9(13)	CH	m, 7.01
44.20	C16	CH ₂	m, 1.13
43.94	C5	CH ₂	m, 1.27

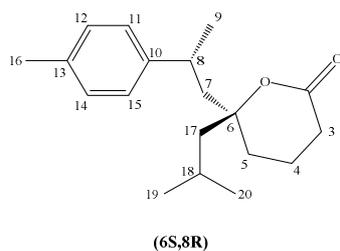
43.35	C2	CH	m, 2.34
37.02	C6	CH	m, 2.69
35.22	C3	CH ₂	m, 1.18
30.90	C4	CH	m, 1.14
25.15	C17	CH	m, 1.51
23.20	C18	CH ₃	m, 0.58
22.77	C19	CH ₃	m, 0.60
22.22	C7	CH ₃	m, 1.17
21.01	C14	CH ₃	m, 2.24
14.16	C15	CH ₃	m, 0.99

VI- Réaction d'hydroformylation/Acétalisation

Dans un tube de Schlenk sous azote, le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] (0.001 mmol) est introduit, puis 2 équivalents du ligand, et l'alcool homo- ou allylique (1 mmol) dans 20 mL de toluène. Le mélange réactionnel est transféré dans l'autoclave, ce dernier est purgé trois fois avec un mélange de gaz CO/H₂ (1/1), puis l'autoclave est soumis à une pression de 10 bar. Le chauffage et l'agitation sont mis en route et quand la température atteint 80°C la pression est réglée à 40 bar. Après 16 h, l'agitation et le chauffage sont arrêtés. L'arrivée des gaz est fermée et l'autoclave est refroidi. Après une dépressurisation lente, le mélange réactionnel est récupéré, concentré puis traité par 2 équivalents de PCC (chlorochromate de pyridinium) dans 20 mL CH₂Cl₂ pendant 12 h à température ambiante. Enfin le mélange est récupéré et filtré sur papiers filtre. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de pentane/acétate d'éthyle (95/5).

La lactone **II-P-62** a été obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **II-P-62a** et **II-P-62b** qui ont pu être séparés par cristallisation dans l'hexane à -20°C. Après filtration à froid, des monocristaux blancs de **II-P-62a** ont été recueillis alors que **II-P-62b** reste en solution.

➤ 6-Isobutyl-6-(2-*p*-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one **II-P-62a**



IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-P-62a** met en évidence une bande à 1776 cm⁻¹ qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH₃) : Le spectre de masse présente un pic moléculaire à m/z= 306 (100% [M+NH₄]⁺) qui confirme la formule brute du produit.

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₉H₂₈O₂ + H]⁺ 289,2168 trouvé 289,2158.

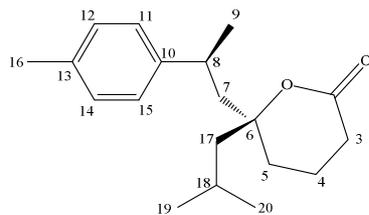
RMN : les déplacements chimiques des différents protons et carbones du produit sont regroupés dans le tableau 8.

L'attribution des déplacements chimiques des différents protons et carbones a été réalisée par l'analyse des spectres RMN 1D et 2D.

Tableau 5 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

¹³ C	groupe	Position	¹ H	COSY	HMBC
171,12	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-5
144,46	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8, C10/H-9 C10/H
135,72	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-14
129,31	CH	C12,C14	s,7,11		C12/H-19, C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
126,80	CH	C11,C15	s,7,11		C11/H-10, C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
87,26	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H-12, C6/H-7, C6/H-5, C6/H-4
47,11	CH ₂	C17	d,1,65	H-17/H-18	C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20, C17/H
46,96	CH ₂	C7	d,2,06 J=5,19Hz	H-7/H-8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
35,65	CH	C8	m, 2,85	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H-7, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-9
30,96	CH ₂	C5	dt,1,55- 1,45	H-5/H-4 H-5/H-3	C5/H-4, C5/H-3, C5/H-17, C5/Ha-7, C5/Hb-7
29,85	CH	C18	m, 1,80	H-18/H-19 H-18/H-20	C18/H-17, C18/H-19, C18/H-20
29,28	CH ₂	C3	m, 2,41	H-3/H-4 H-3/H-5	C3/H-4, C3/Ha-5, C3/Hb-5
25,11	CH ₃	C9	d, 1,35, J=5Hz	H-9/H-8 H-9/H-20	C9/H-8, C9/H-7
24,60	CH ₃	C20	d, 0,96, J=5Hz	H-20/H-18	C20/H-18, C20/H-19, C20/H-17
23,90	CH ₃	C19	d, 0,98 J=5Hz	H-19/H-18	C19/H-20, C19/H-8, C19/H-17
21,01	CH ₃	C16	s, 2,34 J=5Hz	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12, C16/H-14
16,34	CH ₂	C4	m, 1,67	H-4/H-3 H-4/Ha-5 H-4/Hb-5	C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-3

➤ **6-Isobutyl-6-(2-para-tolylpropyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one II-P-62b**



(6S,8S)

IR : L'analyse du spectre IR du composé **II-P-62b** mis en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH₃) : Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z = 306$ (100% $[M+NH_4]^+$) qui confirme la formule brute du produit.

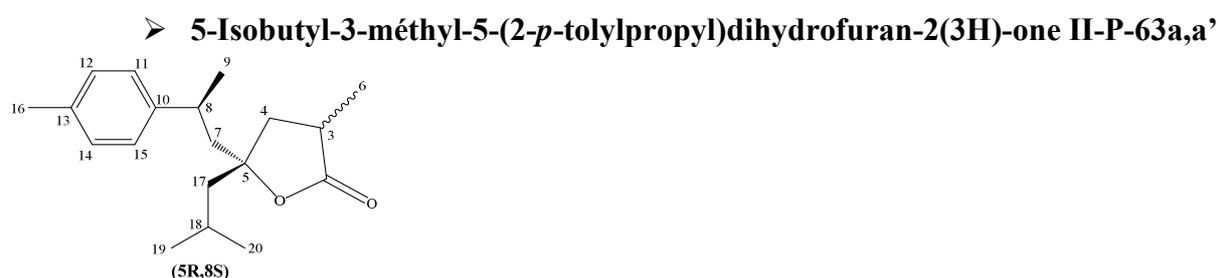
HRMS (DCI-CH₄) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour $[C_{19}H_{28}O_2 + H]^+$ 289.2168 trouvé 289.2158.

Tableau 6 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

¹³ C	group	Position	¹ H	COSY	HMBC
171.3	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-5
144.8	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8, C10/H-9 C10/H-7
135.6	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-14
129.2	CH	C12,C14	s,7.11		C12/H-11, C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
129.8	CH	C11,C15	s,7.11		C11/H-12, C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
87.0	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H7, C6/H-5, C6/H-4
47.6	CH ₂	C17	m,1.65		C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20, C17/H-7
46.9	CH ₂	C7	d,2.06 $J=5.19\text{H}$ z	H7/H8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
35.2	CH	C8	m, 2.85	H8/H7 H8/H9	C8/Ha-7, C8/Hb-7, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-9
30.9	CH ₂	C5	dt,1.55-1.45	H5/H4 H5/H3	C5/H-4, C5/H-3, C5/H-17, C5/Ha-7, C5/Hb-7
29.7	CH	C18	m, 1.80	H18/H19 H18/H20	C18/H-17, C18/H-19, C18/H-20
29.3	CH ₂	C3	m, 2.41	H3/H4 H3/H5	C3/H-4, C3/Ha-5, C3/Hb-5
25.2	CH	C9	d, 1.35, $J=5\text{Hz}$	H9/H8 H9/H20	C9/H-8, C9/H-7
25.1	CH ₃	C20	d, 0.96, $J=5\text{Hz}$	H20/H18	C20/H-18, C20/H-19, C20/H-17
24.4	CH ₃	C19	d, 0.98 $J=5\text{Hz}$	H19/H18	C19/H-20, C19/H-18, C19/H-17

20.9	CH ₃	C16	s, 2.34 J=5Hz	H16/H12 H16/H14	C16/H-12, C16/H-14
16.4	CH ₃	C4	m, 1.67	H4/H3 H4/Ha5 H4/Hb5	C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-3

Les lactones **II-P-63** sont obtenues sous forme de quatre diastéréoisomères, **II-P-63a**, **II-P-63a'**, **II-P-63b**, **II-P-63b'** qui ont pu être partiellement séparées par cristallisation dans l'hexane à température ambiante. Ce sont les lactones majoritaires **II-P-63a**, **II-P-63a'** qui cristallisent. Des monocristaux ont été obtenus, ils ont pu être analysés par diffraction des rayons X. Les lactones **II-P-63b** et **II-P-63b'** sont isolées sous forme d'huile.



IR : l'analyse du spectre IR du composé **II-P-63a/ II-P-63a'** mis en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH₃) : la formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à m/z : (%) = 306 (100%) $[M + \text{NH}_4]^+$

HRMS (DCI-CH₄) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 289.2168 trouvé 289.2171.

Des analyses RMN ont été réalisées à la fois sur la partie cristallisée contenant les diastéréoisomères **II-P-63a**, **II-P-63a'** et sur la partie non cristallisée des diastéréoisomères **II-P-63b**, **II-P-63b'**. L'analyse des spectre RMN 1D et 2D permet une assignation complète des protons et des carbones des différents diastéréoisomères (tableaux 7 ci-dessous).

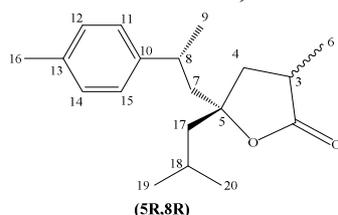
L'analyse combinée des spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY et HMBC a permis d'attribuer la plupart des déplacements chimiques protons et carbones pour chaque diastéréoisomère.

Tableau 7 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz)

^{13}C	groupe	Position	^1H	COSY	HMBC
179,34 179,19	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4, C2/H-4, C2/H-6
143,80 143,81	C	C10	-	-	C10/H-14, C10/H-15, C10/H-9, C10/H-8, C10/H-7
135,87 135,87	C	C13	-	-	C13/H-16, C13/H-14, C13/H-12
129,38 129,24	CH	C12, C14	s, 7,09		C12/H-11, C14/H-15, C12/H-16, C14/H-16

126,80 126,59	CH	C11,C15	s, 7,10		C11/H-12,C15/H-14,C11/H-8, C15/H-8
86,98 86,90	C	C5	-	-	C5/H-17,C5/H-4,C5/H-7
47,59 47,28	CH ₂	C17	d,1,44 <i>J</i> =5Hz	H-17/H-8	C17/H-18,C17/H-20,C6/H-7,C6/H-4
45,91 45,49	CH ₂	C7	d,1,55 <i>J</i> =5Hz	H-7/H-8 H-7/H-9	C7/H-9,C7/H-4,C7/H-17, C7/H-8
42,13 41,06	CH ₂	C4	dd, 1,95- 2,01 <i>J</i> =6.5Hz	H-4/H-3	C4/H-17,C4/H-7,C4/H-6
35,95 35,75	CH	C8	m, 2,96	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H-7,C8/H-11,C8/H-9,C8/H-15
34,96 34,96	CH	C3	m, 2,73	H-3/H-4 H-3/H-6	C3/H-4,C3/H-6
29,70 29,66	CH	C18	m, 2,25	H-18/H-17 H-18/H-20 H-18/H-19	C18/H-17,C18/H-20,C18/H-19
24,70 24,66	CH ₃	C9	d, 1,29, <i>J</i> =5Hz	H-9/H-8 H9/H7	C9/H-7,C9/H-8
24,24 24,24	CH ₃	C20	d, 0,92 <i>J</i> =5Hz	H-20/H-19 H-20/H-18	C20/H-18,C20/H-19,C20/H-17
24,12 24,05	CH ₃	C19	d, 0,93 <i>J</i> =5Hz	H-19/H-20 H-19/H-18	C19/H-17,C19/H-20,C19/H-17
21,01 20,99	CH ₃	C16	s, 2,35	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12,C16/H-14
15,78 15,57	CH ₃	C6	d, 1,15	H-6/H-3 H-6/H-4	C6/H-4,C6/H-3

➤ **5-Isobutyl-3-méthyl-5-(2-*p*-tolylpropyl) tétrahydrofuran-2(3*H*)-one II-P-63b,b**



IR : l'analyse du spectre IR du composé **II-P-63b/ II-P-63b'** met en évidence une bande à 1776 cm^{-1} qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH₃) : la formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à m/z : (%) = 306 (100%) $[M + \text{NH}_4]^+$

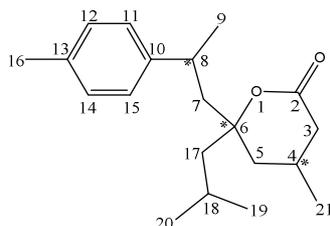
HRMS (DCI-CH₄) m/z : $[M+H]^+$ calculé pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 289.2168 trouvé 289.2171.

Tableau 8 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

¹³ C	groupe	position	¹ H	COSY	HMBC
179,46 179,26	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4,C2/H-6
144,49	C	C10	-	-	C10/H-14,C10/H-15,C10/H-9,

144,28					C10/H-8,C10/H-7
135,87 135,78	C	C13	-	-	C13/H-16,C13/H-14,C13/H-12
129,36 129,24	CH	C12,C14	s,7,09		C12/H-11,C14/H-15, C12/H-16,C14/H-16
126,89 126,59	CH	C11,C15	s,7,10		C11/H-12,C15/H-14,C11/H-8,C15/H-8
86,89 86,56	C	C5	-	-	C5/H-17,C5/H-4,C5/H-7
47,84 47,59	CH ₂	C17	d,1,44 <i>J</i> =5Hz	H-17/H-18	C17/H-18,C17/H-20,C6/H-7,C6/H-4
46,05 45,96	CH ₂	C7	d,1,55 <i>J</i> =5Hz	H-7/H-8 H-7/H-9	C7/H-9,C7/H-4,C7/H-17, C7/H-8
40,23 40,10	CH ₂	C4	dd, 1,95- 2,01 <i>J</i> =6.5Hz	H-4/H-3	C4/H-17,C4/H-7,C4/H-6
35,48 35,28	CH	C8	m, 2,96	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H-7,C8/H-11,C8/H-9,C8/H-15
34,96 34,59	CH	C3	m, 2,73	H-3/H-4 H-3/H-6	C3/H-4,C3/H-6
29,70 29,70	CH	C18	m, 2,25	H-18/H-17 H-18/H-20 H-18/H-19	C18/H-17,C18/H-20,C18/H-19
25,23 24,80	CH ₃	C9	d, 1,29, <i>J</i> =5Hz	H-9/H-8 H-9/H-7	C9/H-7,C9/H-8
24,66 24,54	CH ₃	C20	d, 0,92 <i>J</i> =5Hz	H-20/H-19 H-20/H-18	C20/H-18,C20/H-19,C20/H-17
24,12 24,05	CH ₃	C19	d, 0,93 <i>J</i> =5Hz	H-19/H-20 H-19/H-18	C19/H-17,C19/H-20,C19/H-17
21,01 20,97	CH ₃	C16	s, 2,35	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12,C16/H-14
15,57 15,37	CH ₃	C6	d, 1,15	H-6/H-3 H-6/H-4	C6/H-4,C6/H-3

➤ **6-Isobutyl-4-méthyl-6-(2-*p*-tolylpropyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one II-P-64**



La lactone **II-P-64** a été obtenue sous forme de 4 diastéréoisomères qui n'ont pas pu être séparés.

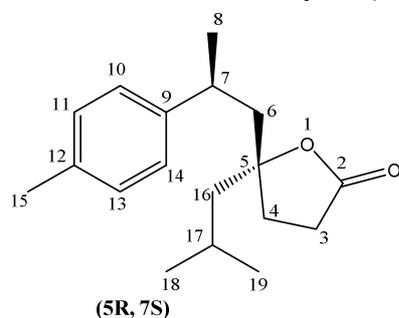
IR : Une bande à 1775 cm⁻¹ est révélée qui est attribuée à la fonction carbonyle.

MS (DCI, NH₃): Le spectre de masse montre un pic moléculaire à m/z= 320 (100%) [M+NH₄]⁺ qui confirme le formule brute C₂₀H₃₀O₂ du composé **II-P-64**.

Tableau 9 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz)

¹³ C	groupe	Position	¹ H	COSY	HMBC
175,30	C	C2	-	-	C2/H-3, C2/H-4
144,70	C	C10	-	-	C10/H-11, C10/H-14, C10/H-8, C10/H-9 C10/H-7
135,63	C	C13	-	-	C13/H-12, C13/H-16, C13/H-11
129,31	CH	C12, C14	s,7,15		C12/H-16, C14/H-15, C14/H-16
126,80	CH	C11, C15	s,7,15		C11/H-8, C15/H-14, C15/H-8
86,53	C	C6	-	-	C6/H-17, C6/H-7, C6/H-5, C6/H-4
46,68	CH ₂	C17	m,1,65	H-17/H-18	C17/H-19, C17/H-18, C17/H-20
45,12	CH ₂	C7	d,2,06 <i>J</i> =5,19Hz	H-7/H-8	C7/H-8, C7/H-9, C7/H-5, C7/H-17
36,75	CH	C8	m, 2,85	H-8/H-7 H-8/H-9	C8/H7, C8/H-11, C8/H-15, C8/H-21
32,23	CH ₂	C5	dd,1,55- 1,45	H-5/H-4 H-5/H-3	C5/H-4, C5/H-3, C5/H-17, C5/H-7
36,80	CH	C18	m, 1,80	H-18/H-19 H-18/H-20 H-18/H-17	C18/H-17, C18/H-19, C18/H-20
35,20	CH ₂	C3	dd, 2,40, 2,20	H-3/H-4 H-3/H-21	C3/H-4, C3/Ha-5, C3/Hb-5, C3/H-21
25,11	CH ₃	C9	d, 1,35, <i>J</i> =5Hz	H-9/H-8	C9/H-8, C9/H-7
24,52	CH ₃	C20	d, 0,96, <i>J</i> =5Hz	H-20/H-18	C20/H-18, C20/H1-9, C20/H-17
23,60	CH ₃	C19	d, 0,98 <i>J</i> =5Hz	H-19/H-18	C19/H-20, C19/H-18, C19/H-17
22,51	CH ₃	C16	s, 2,34	H-16/H-12 H-16/H-14	C16/H-12, C16/H-14
16,34	CH	C4	m, 2,06	H-4/H-3 H-4/Ha-5 H-4/Hb-5	C4/Ha5, C4/Hb5, C4/H3
21,75	CH ₃	C21	d,0,99 <i>J</i> =5Hz	H-21/H-3 H-21/H-4	C21/H-3, C21/H-4, C21/H-5

➤ **5-Isobutyl-5-(2-(*p*-tolyl)propyl)tetrahydrofuran-2(3H)-one II-P-66**



IR (dans l'éthanol) : l'analyse du spectre IR du composé **II-P-66** met en évidence une bande à 1760.7 cm⁻¹ qui est attribuée à la fonction C=O.

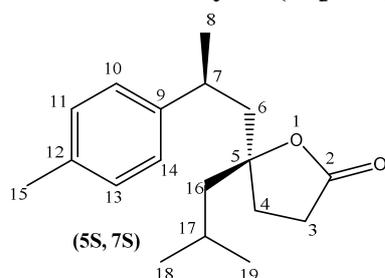
MS (DCI, NH₃) : la formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à *m/z*: (%) = 275,2010 (100%) [M + H]⁺

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₈H₂₆O₂ + H]⁺ 275.2011 trouvé 275.2010.

Tableau 10 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	groupe	¹ H	COSY	HMBC
176.73	C2	C	-	-	-
144.01	C9	C	-	-	-
135.93	C12	C	-	-	-
129.39	C11(13)	CH	m, 7.01		C11(13)/H-10(14), H-11(13)
126.81	C10(14)	CH	m, 7.01		C10(14)/H-10(14), H-11(13)
89.59	C5	C	-	-	-
46.67	C16	CH ₂	m, 1.58	H-16/H-17	C16/H-16
46.31	C6	CH ₂	m, 1.95	H-6/H-7	C6/H-6
35.89	C7	CH	m, 2.74	H-7/H-8, H-6	C7/H-7
32.73	C4	CH ₂	m, 1.95	H-4/H-3	C4/H-4
28.85	C3	CH ₂	m, 2.31	H-3/H-4	C3/H-3
24.77	C17	CH	m, 1.66	H-17/H-18, H-19	C17/H-17
24.43	C8	CH ₃	1.21 (d, J = 7.0 Hz)	H-8/H-7	C8/H-8
24.25	C18	CH ₃	0.87 (t, J = 6.9 Hz)	H-18/H-17	C18/H-18
24.22	C19	CH ₃	0.87 (t, J = 6.9 Hz)	H-19/H-17	C19/H-19
21.04	C15	CH ₃	s, 2.23	-	C15/H-15

➤ **5-isobutyl-5-(2-(p-tolyl)propyl)tetrahydrofuran-2(3H)-one II-P-67**



IR (dans l'éthanol): l'analyse du spectre IR du composé **II-P-67** met en évidence une bande à 1756.6 cm⁻¹ qui est attribuée à la fonction C=O.

MS (DCI, NH₃) : la formule brute de ces composés a été confirmée par l'analyse du spectre de masse qui donne un pic moléculaire à m/z: (%) = 275,2010 (100%) [M + H]⁺

HRMS (DCI-CH₄) m/z : [M+H]⁺ calculé pour [C₁₈H₂₆O₂ + H]⁺ 275.2011 trouvé 275.2010.

Tableau 11 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (300 MHz)

¹³ C	Position	Groupe	¹ H	COSY	HMBC
176.85	C2	C	-	-	-

144.39	C9	C	-	-	-
135.77	C12	C	-	-	-
129.40	C11(13)	CH	m, 7.00		C11(13)/H-10(14), H-11(13)
126.78	C10(14)	CH	m, 7.00		C10(14)/H-10(14), H-11(13)
89.23	C5	C	-	-	-
48.79	C16	CH ₂	m, 1.36	H-16/H-17	C16/H-16
46.25	C6	CH ₂	m, 1.89	H-6/H-7	C6/H-6
35.34	C7	CH	m, 2.75	H-7/H-8, H-6	C7/H-7
31.24	C4	CH ₂	2.01 (td, $J = 14.4, 8.5$ Hz)	H-4/H-3	C4/H-4
29.03	C3	CH ₂	m, 2.34	H-3/H-4	C3/H-3
25.11	C17	CH	m, 1.59	H-17/H-18, H-19	C17/H-17
24.39	C8	CH ₃	1.18 (d, $J = 7.0$ Hz)	H-8/H-7	C8/H-8
24.28	C18	CH ₃	0.85 (d, $J = 6.6$ Hz)	H-18/H-17	C18/H-18
24.14	C19	CH ₃	0.72 (d, $J = 6.6$ Hz)	H-19/H-17	C19/H-19
21.03	C15	CH ₃	s, 2.22	-	C15/H-15

***PARTIE III: SYNTHÈSE DES LIGANDS
PYRROLE-PHOSPHINES ET LEUR
ÉVALUATION DANS LA RÉACTION
D'ARYLATION DIRECTE
INTRAMOLECULAIRE***

D)-INTRODUCTION

Dans la dernière partie du chapitre précédent, nous avons montré que les systèmes catalytiques au rhodium permettent de réaliser la synthèse des lactones à partir des alcools homo- et allylique dérivées des atlantones avec d'excellents rendements et chimiosélectivités. Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à des lactones possédant un motif 6*H*-dibenzo [b,d] pyran-6-one **III-P-1** en utilisant une voie de synthèse catalysée au palladium. Ce motif structural se trouve dans de nombreux produits naturels¹, comme le fasciculiferol **III-P-2**, l'alternariol **III-P-3**, l'autumnariniol **III-P-4**, l'autumnariol **III-P-5**, l'altenuisol **III-P-6**, l'acide ellagique **III-P-7**, les gilvocarcins **III-P-8**, et les ravidomycins et arnottin (I) **III-P-9** (schémaII-1).

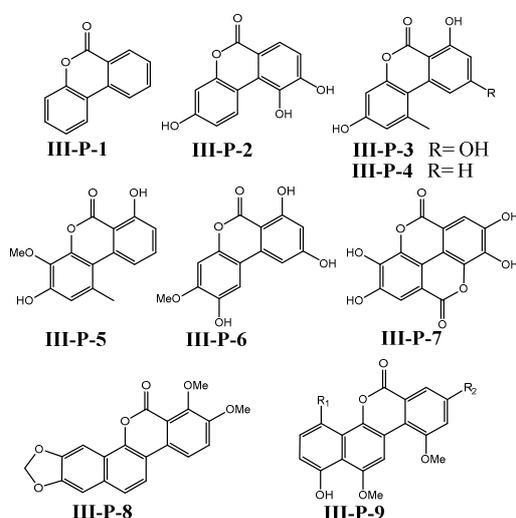


Schéma III-1 : produits naturels possédant le motif 6*H*-dibenzo [b, d] pyranne-6-one

De plus, les dibenzopyranones sont utilisés comme des intermédiaires dans la synthèse d'une grande variété de composés intéressants sur le plan pharmaceutique, comme par exemple la progestérone, les androgènes, et les agonistes des récepteurs de glucocorticoïdes² et les inhibiteurs de la prolifération endothéliale³.

L'objectif de ce chapitre concerne la synthèse de lactones biaryles à motif 6*H*-dibenzo [b,d] pyran-6-one et de ses analogues lactames. Après une introduction bibliographique sur les différentes voies de synthèse du motif dibenzopyranone, nous exposerons, dans une seconde

¹Ziling M., Weibo S., Linyun F., Haiyu L., Daowan L., Ligang Z., *Molecules*, **2014**, *19*, 5088.

² a) Edwards J. P., West S. J., Marschke K. B., Mais D. E., Gottardis M., Jones T. K., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 303. b) Hamann L. G., Higuchi R. I., Zhi L., Edwards J. P., Wang X., Marschke K. B., Kong J. W., Farmer L. J., Jones T. K., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 623. c) Coghlan M. J., Kym P. R., Elmore S. W., Wang A. X., Luly J. R., Wilcox D., Stashko M., Lin C. W., Miner J., Tyree C., Nakane M., Jacobson P., Lane B. C., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2879.

³ Schmidt J. M., Tremblay G. B., Page M., Mercure J., Feher M., Dunn-Dufault R., Peter M. G., Redden P. R., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1289.

partie nos travaux sur la synthèse des ligands phosphine-diméthylaminopyrrole ainsi que celle de leurs complexes du palladium. Ensuite, la dernière partie de ce chapitre portera ensuite sur la synthèse des lactones et des lactames que nous avons étudiée par la réaction d'arylation intramoléculaire catalysée par ces complexes palladium/phosphine-diméthylaminopyrrole sous activation micro-ondes. Ce travail a été mené en collaboration avec les professeurs Carmen Ortega et José Lopez Cortes de l'Université de l'UNAM à Mexico où j'ai eu la possibilité d'effectuer deux stages de 3 mois en 2013 et 2014.

II)-Rappels bibliographiques : les différentes voies de synthèse des lactones biarylés

La littérature contient un nombre impressionnant de méthodes qui permettent d'accéder au motif dibenzopyranone comme par exemple la réaction de Diels-Alder, la réaction de Baeyer-Villiger, le couplage radicalaire C-O des acides 2-phénylcarboxyliques⁴, la cyclisation des acides hydroxycarboxyliques⁵, la réaction de Suzuki-Miyaura, le couplage C-O des acides 2-halogéno-biphényle⁶ et l'arylation directe intramoléculaire⁷ qui s'est avérée être la voie la plus accessible, même pour des structures volumineuses, et qui a démontré une large versatilité dans la synthèse totale de produits naturels^{2c} (schéma III-2).

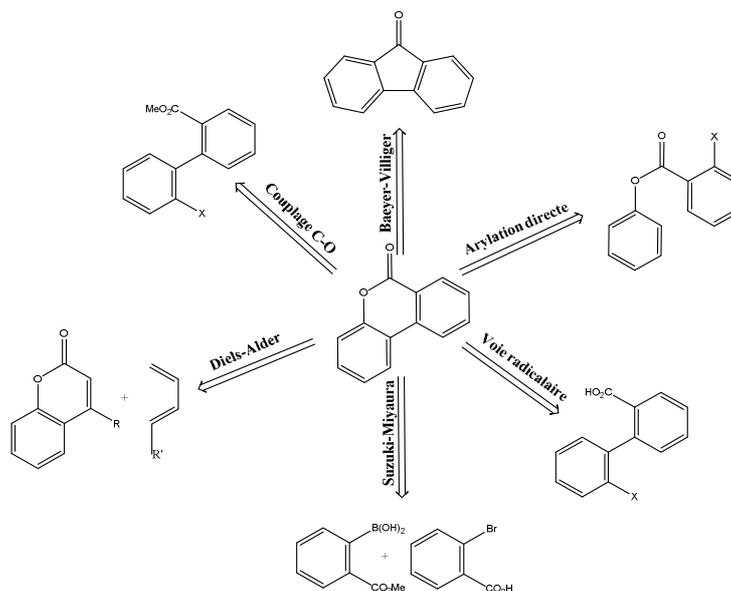


Schéma III-2 : différentes méthodes pour accéder au motif dibenzopyranone

⁴ a) Balanikas G., Hussain N., Amin S., Hecht S. S., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1007. b) Togo H., Muraki T., Yokoyama M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7089. c) Furuyama S., Togo H., *Synlett.*, **2010**, 2325.

⁵ a) Glover S. A., Golding S. L., Goosen A., McClelland C. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1981**, 1, 842. b) Hager A., Mazunin D., Mayer P., Trauner D., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1386.

⁶ a) Thasana N., Worayuthakarn R., Kradanrat P., Hohn E., Young L., Ruchirawat S., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9379. b) Ceylan S., Klande T., Vogt C., Friese C., Kirschning A., *Synlett.*, **2010**, 2009.

⁷ a) Bringmann G., Jansen J. R., Rink H.-P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, 913. b) Bringmann G.; Pabst T., Henschel P., Kraus J., Peters K., Peters E.-M., Rycroft D. S., Connolly J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9127. c) Bringmann G., Menche D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1687.

II-1)-Les voies de synthèse classiques

II-1-1)-Réaction de Diels Alder

En appliquant la réaction de cycloaddition [4+2] d'un diène conjugué avec une oléfine, Jung a décrit une nouvelle synthèse de dibenzopyranones **III-P-11** via la cycloaddition de 4-cyanocoumarins **III-S-1** avec des silyoxydiènes **III-S-2** pour donner les produits d'addition **III-P-10** qui sont ensuite convertis en produit **III-P-11** sous l'action d'une base⁸ (schéma III-3).

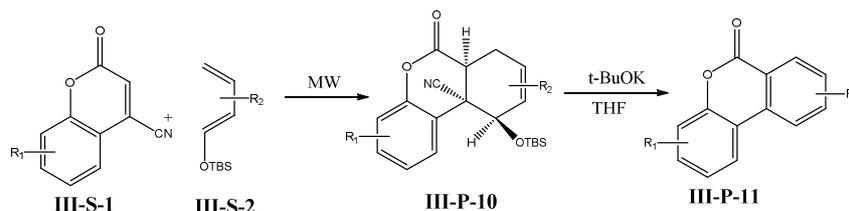


Schéma III-3 : synthèse des dérivés dibenzopyranones par la réaction de Diels Alder

Dans la première étape, l'activation par micro-ondes permet de diminuer le temps de la réaction à 1/2 h au lieu de deux jours de chauffage à reflux. La réaction d'élimination/aromatisation des produits **III-P-10** en présence de t-BuOK conduit à la formation des produits désirés avec des bons rendements. Les auteurs ont étudié l'effet de différents substituants sur l'activité et la régiosélectivité et montrent que la substitution de la coumarine **III-S-1** par des groupements attracteurs provoque une légère diminution des rendements.

Les dibenzopyranones peuvent être également obtenus avec des rendements modestes (13-43%) par la réaction de cycloaddition [3+3] des 1-(2-méthoxyphényl)-1-(triméthylsilyloxy)alk-2-én-1-ones **III-S-3** avec des 1,3-bis(silyl enol ethers) **III-S-4** en présence de TiCl_4 comme catalyseur, suivie d'une lactonisation de l'intermédiaire obtenu **III-P-12a** en présence BBr_3 ⁹ (schéma III-4).

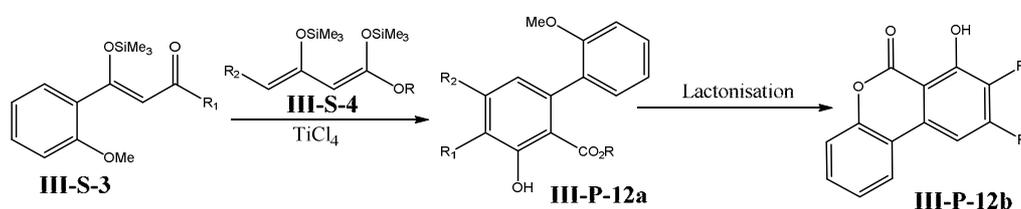


Schéma III-4: réaction de cycloaddition [3+3] dans la synthèse des dérivés dibenzopyranones

⁸Michael E., Jung D., Allen A., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3.

⁹Hussain I., Hong Nguyen V. T., Arfan Yawer M., Thanh Dang T., Fischer C., Reinke H., Langer P., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6255.

Bodwell et *al.*¹⁰ ont mis au point une réaction en chaîne qui permet la formation des dibenzopyranones en cinq étapes : une condensation de Knoevenagel, une transestérification, la formation d'une énamine, une réaction de Diels-Alder (schéma III-5). En effet, la condensation de l'aldéhyde salicylique **III-S-4** avec le diéthyl-2-pentenedicarboxylate (glutaconate de diéthyle) **III-S-5** dans les conditions de la réaction de Knoevenagel¹¹ conduit à la formation de la coumarine-3-acrylate **III-P-13**. Par la suite, le diène formé réagit avec une énamine **III-P-14**, générée in situ à partir d'une amine secondaire et une cétone, pour donner le produit final **III-P-15**.

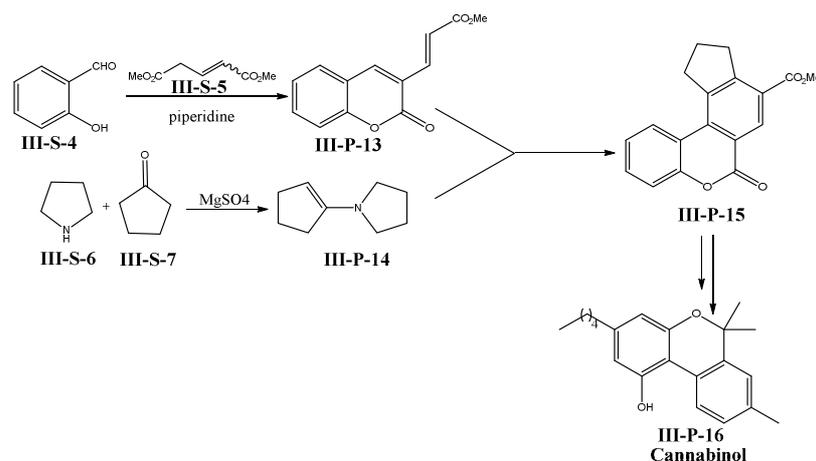


Schéma III-5 : réaction de multi-étape pour la synthèse du motif dibenzopyranone

La formation du produit **III-P-15** peut être expliquée par une séquence domino qui consiste en une réaction de Diels-Alder, une élimination (1,2) de l'amine secondaire, et une déshydrogénation. Cette méthode a été appliquée à la synthèse totale du cannabinol **III-P-16**. La réaction de Diels-Alder du 4-styrylcoumarin **III-S-8** et du *N*-phénylmaléimide (NPMA) en présence de DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) conduit aussi à la formation des lactones tetracycliques **III-P-17** avec des rendements de 61% à 73%¹² (schéma III-6).

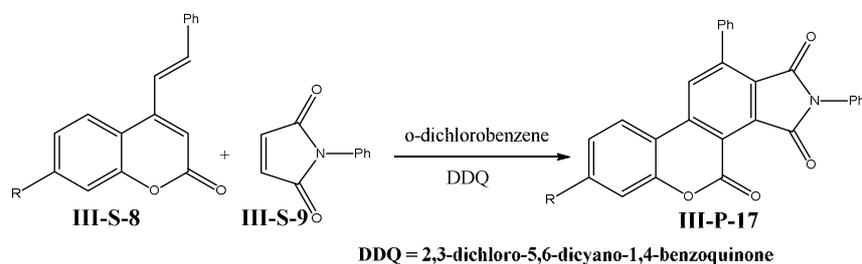


Schéma III-6 : réaction de Diels-Alder du 4-styrylcoumarin et du *N*-phénylmaléimide

¹⁰Penchal R., Nandaluru G., Bodwell J., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1.

¹¹Rodriguez I., Iborra S., Rey F., Corma A., *Applied Catalysis A: General*, **2000**, 241.

¹²Kailas K. S., Shriniwas D. S., *ARKIVOC*, **2013**, (iii), 109.

II-1-2)-Réaction de Baeyer Villiger

La réaction de Baeyer Villiger a été largement utilisée en synthèse organique et est considérée comme une réaction typique pour introduire un atome d'oxygène dans une liaison simple carbone-carbone¹³. L'oxydation de Baeyer-Villiger permet de convertir les cétones acycliques en esters et les cétones cycliques en lactones. Le motif dibenzopyranone peut être obtenu à partir de **III-S-10** en présence d'un oxydant tels que les peracides $K_2S_2O_8$ ¹⁴ et le $NaBO_3$ ¹⁵ (schéma III-7).

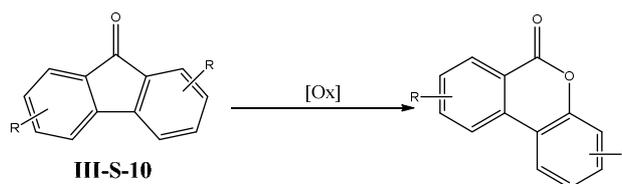


Schéma III-7: réaction de Baeyer Villiger

En utilisant l'eau oxygénée, la réaction d'oxydation se produit avec un rendement de 66 % en produit désiré. Cette réaction est impliquée dans la synthèse des sels de 6-aryldibenzo [b, d] pyrylium qui présentent des propriétés optiques en fonction du pH¹⁴ (schéma III-7). Il est à noter que cette méthode est largement employée pour oxyder les cétones symétriques (C_2) par contre, pour les cétones asymétriques (C_2) un contrôle de la régiosélectivité est nécessaire.

II-1-3)-Réactions radicalaires

La formation des dibenzopyranones par réaction de cyclisations intramoléculaires des radicaux d'acides biphenyle-2-carboxyliques **III-P-18** est une méthode très répandue, particulièrement *via* la formation d'une liaison C-O. La photolyse des radicaux d'acides biphenyl-2-carboxylique **III-S-11**, générés par l'action du t-butyl hypoiodite sur les acides biphenyl-2-carboxyliques dans le tert-butanol, donne seulement le dibenzopyranone **III-P-1**¹⁶ (schéma III-8).

¹³ Brink C.G.T., Arends I.W.C.E., Sheldon R.A., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4105.

¹⁴ Erin E., Erik J., Bart C., Dahl J., *Tetrahedron Lett*, **2012**, *53*, 6433.

¹⁵ Zarrabi S., Mahmoodi N.O., Tabatabaeian K., Zanjanchi M.A., *Chinese Chemical Letters*, **2009**, *20*, 1400.

¹⁶ Stephen A., Glover S. L., Golding A. G., McClelland C. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, **1981**, 842.

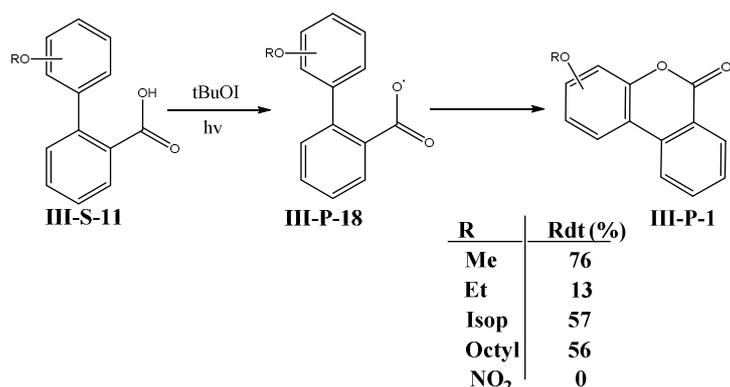


Schéma III-8 : photolyse des radicaux d'acides biphenyl-2-carboxyliques

Le rendement et la sélectivité de la réaction sont très influencés par la nature stérique et électronique des substituants sur le noyau aromatique. Les groupements alkoxy conduisent à la formation de dibenzopyranone avec des rendements allant de 13% à 76%, alors que le rendement est nul avec le groupement NO₂. En outre, l'utilisation de groupements encombrés tels que l'isopropoxy et l'octyloxy rendent la réaction moins sélective.

Récemment, cette réaction a également été réalisée en utilisant l'oxydant K₂S₂O₈¹⁷. Une variété de substrats avec différents substituants a ainsi été convertie en produits désirés avec de bons rendements, voir excellents (45% à 94%).

Les réactions intramoléculaires de substitutions nucléophile et électrophile *ipso* sont des processus typiques de substitution aromatique. La version radicalaire a été appliquée par Zhang et Pugh¹⁸ dans la synthèse des systèmes cycliques à base de coumarine et de leurs analogues aza. En effet, les coumarines sont obtenues à partir du composé **III-S-12** en présence de (Me₃Si)₃SiH et AIBN (azobisisobutyronitrile) en quantité catalytique dans le toluène à 80°C (schéma III-9).

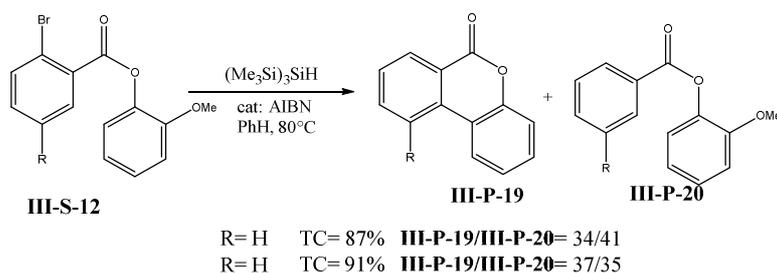


Schéma III-9 : réactions intramoléculaires de substitution *ipso*

La compétition entre la cyclisation et la réduction directe conduit à un mélange de deux produits: la lactone **III-P-19** et le produit de réduction directe **III-P-20**. La réaction est donc moins sélective en lactones et les rendements sont relativement faibles (34% à 37%).

¹⁷Wang Y., Gulevich A. V., Gevorgyan V., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 15836.

¹⁸Zhang W., Pugh G., *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 5613.

II-1-4)- Autres voies de synthèse

Le groupe de Patel¹⁹ a publié une stratégie intéressante qui permet d'accéder aux chroménones **III-P-21** via une réaction tandem (réaction de Michael/Aldolisation) à partir du bromure 1- (2-oxo-2-(2-oxo-2-chromène-3-yl) éthyl) pyridinium **III-S-14** (schéma III-11).

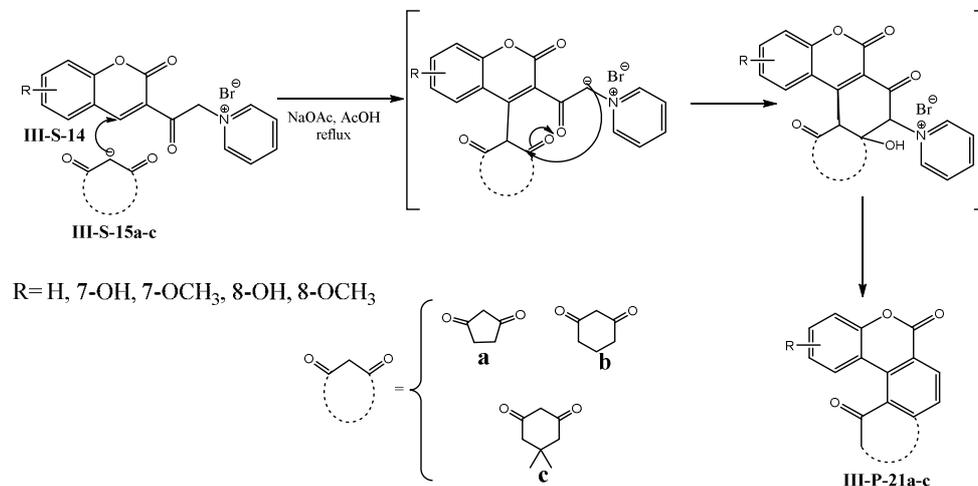


Schéma III-11 : synthèse de dibenzopyranones à partir du bromure 1- (2-oxo-2- (2-oxo-2H-chromène-3-yl) éthyl) pyridinium

Le composé **III-S-14** réagit avec un dicétone cyclique de type 1,3-cyclopentanedione **III-S-15a**, 1,3-cyclohexanedione **III-S-15b** ou dimédone **III-S-15c**, pour donner les dérivés de chroménone **III-P-21** avec des rendements allant de 55% à 69% selon la nature des substituants et le dicétone utilisées.

Très récemment, une nouvelle stratégie a été mise au point par l'équipe de Lee²⁰, qui permet de synthétiser une variété de dibenzopyranones, en faisant réagir des dérivés de 2-hydroxychalcones et des β -cétoesters en présence d'une base. Cette réaction combine quatre étapes de synthèse en une seule. La première étape est une réaction de Michael des composés **III-S-16** et **III-S-17**, permettant de générer l'intermédiaire **III-S-16a**, qui subit par la suite une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour donner l'intermédiaire **III-S-16b**. L'aromatisation de ce dernier conduit à la formation de l'espèce **III-S-16c**. Finalement, la lactonisation donne la formation de produit final **III-P-22** (schéma III-12).

¹⁹Kaushal Patel P., *ARKIVOC*, **2013** (iii) 14.

²⁰Tej Narayan P., Yong Rok L., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 919.

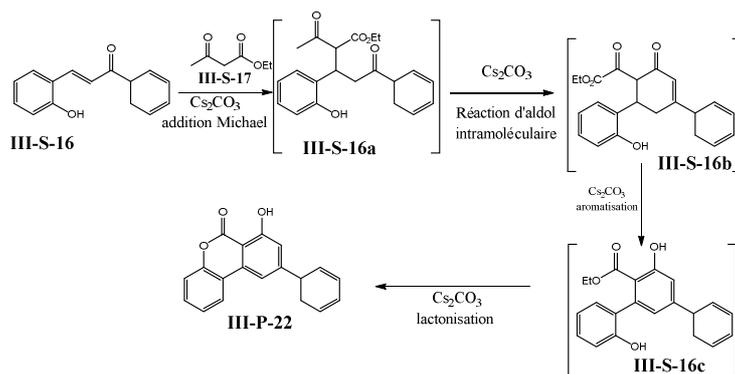


Schéma III-12 : synthèse de dibenzopyranones à partir d'un dérivé de chalcone

La réaction a été étudiée avec différentes bases telles que Cs_2CO_3 , DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène), NaOMe et K_2CO_3 . L'étude a montré que l'utilisation de Cs_2CO_3 permet d'obtenir des bons résultats en termes de rendement et de temps de réaction. En effet, en présence de 2 équivalents de Cs_2CO_3 dans le toluène au reflux pendant 2 h, la réaction conduit à la formation des produits désirés avec des rendements variant entre 50% et 73%.

II-2)- Les voies catalytiques de synthèse

Depuis quelques années déjà, des méthodes alternatives aux couplages décrits précédemment, fondées sur l'activation de liaisons C-H, ont été découvertes et étudiées.

II-2-1)-Réaction de carbonylation/cyclisation de 2-arylphénol

La carbonylation de liaison C-H aromatique a été abordée par le groupe de Fujiwara²¹. En 2004, le groupe de Tokudaa appliqué cette réaction dans la synthèse des benzolactames²². La même année, Zhou et *al.* ont effectué la synthèse des 3,4-benzocoumarines **III-P-23** à partir du 2-arylphénol **III-S-18** en deux étapes : transformation du 2-arylphénol en boroxarènes **III-S-19** suivie d'une carbonylation en présence du monoxyde de carbone (schéma III-13)²³.

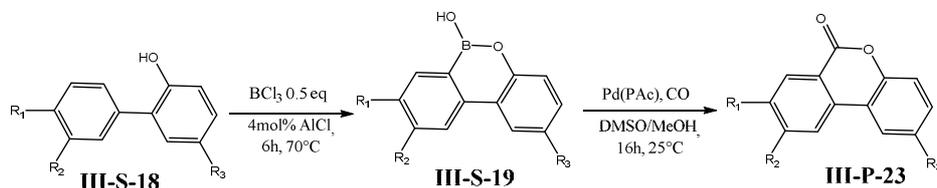


Schéma III-13 : carbonylation de boroxarènes

²¹ a) Fujiwara Y., Tabaki K., Taniguchi Y., *Synlett.*, **1996**, 591. b) Jia C., Kitamura T., Fujiwara Y., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 633.

²² Orito K., Horibata A., Nakamura T., Ushito H., Nagasaki H., Yuguchi M., Yamashita S., Tokuda M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14342.

²³ Zhou Q. J., Worm K., Dolle R. E., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5147.

Une série de boroxarènes a ainsi été préparée par traitement du 2-arylphénol par BCl_3 en présence d'une quantité catalytique d' AlCl_3 . Les boroxarènes obtenus sont ensuite convertis en 3,4-benzocoumarines en présence du système $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}/\text{Et}_3\text{Net}$ sous une pression de CO (1 atm) avec d'excellents rendements (80% à 100%).

Récemment, d'autres réactions ont également été reportées dans la littérature pour la synthèse des lactones dérivées de 6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one. En effet, la réaction de cyclocarbonylation du 2-arylphénol conduit facilement à la formation du produit désiré en présence d'un métal de transition tel que le palladium, le rhodium, le cuivre ou le ruthénium. Cette transformation consiste à une réaction domino de carbonylation de la liaison C-H en présence du monoxyde de carbone suivi d'une cyclisation avec le groupement hydroxy (OH). L'utilisation du système catalytique $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{PivOH}/\text{Na}_2\text{CO}_3$ sous une pression atmosphérique de CO permet de convertir une variété de 2-arylphénols en lactones correspondantes avec des rendements allant de 25 à 89% (schéma III-14)²⁴.

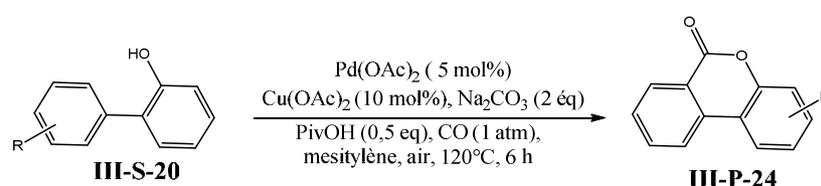


Schéma III-14 : cyclocarbonylation de 2-arylphénol

Dans ces conditions, les rendements de la réaction sont fortement influencés par la nature électronique des substituants portés sur les noyaux aromatiques. En effet, les groupes donateurs d'électrons tels que le méthyle, le phényle, le tert-butyle et le naphthyle ont donné des rendements plus élevés que les groupes attracteurs (F , CF_3 , NO_2). Des résultats similaires ont été obtenus avec le même système catalytique utilisant AgOAc comme réoxydant en absence de la base²⁵.

De la même manière, l'équipe de Kondo a mis au point un autre système catalytique au ruthénium, $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ ²⁶ pour cette réaction. Sous une pression d'un mélange de gaz CO et O_2 , en présence de base Cs_2CO_3 et d'une quantité catalytique d'acide pivalique, le système catalytique montre une bonne activité et une grande tolérance avec les groupements fonctionnels (méthoxy, acétyle, et les halogènes F , Cl , Br). Des études montrent que l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide pivalique rend le catalyseur encore plus actif.

²⁴Shuang L., Fei-Xian L., Xi-Sha Z., Zhang J. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 10598.

²⁵Tai-Hua L., Jayachandran J., Chien-Hong C., Shih-Ching C., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 11797.

²⁶Inamoto K., Kadokawa J., Kondo Y., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3962.

II-2-2)-Le couplage de Suzuki-Miyaura/Lactonisation

La réaction de Suzuki-Miyaura permet le couplage croisé entre un halogénure d'aryle (iodures²⁷, bromures²⁸ ou même chlorures d'aryle²⁹) et un acide arylboronique en présence d'un complexe du palladium et une base³⁰. A ce jour, cette réaction possède le potentiel synthétique le plus important parmi les réactions de formation de liaisons aryle-aryle³¹. Les catalyseurs les plus utilisés sont $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2]$ souvent en présence de ligands phosphorés³².

En 2004, Takacs *et al*³³ ont appliqué cette réaction dans la synthèse des dérivés de la coumarine à partir du 2-iodo 2-méthoxybenzène **III-S-22**. La synthèse se fait en deux étapes : la première consiste à la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura en présence des acides arylboroniques **III-S-21** catalysée par un complexe du palladium, qui permet la formation du composé biaryle **III-P-25**. Ce dernier est traité avec BBr_3 pour donner les dérivés de la coumarine **III-P-26** (schéma III-15).

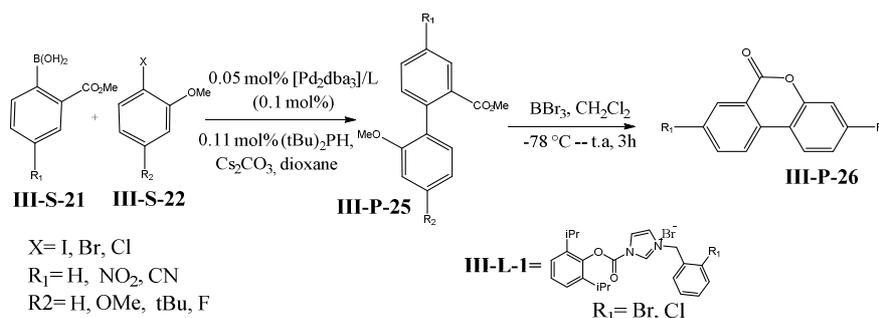


Schéma III-15 : couplage de Suzuki-Miyaura/lactonisation

L'étude a montré que le complexe impliquant un carbène, le *N*-acyl-NHC palladacycle formé in situ, permet d'effectuer la réaction avec des nombres de rotation élevés (TON > 107) et de bons rendements (89–91%).

De la même façon, le groupe de Dahl a pu effectuer la même synthèse en utilisant soit un complexe du palladium Pd(0) soit un complexe Pd(II). Avec $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ en présence de Na_2CO_3 la formation du produit désiré **III-P-25a** ($\text{R}_1 = \text{OMe}$ et $\text{R}_2 = \text{NO}_2$) est obtenue avec un rendement de 40 % sous activation micro-ondes. Dans les mêmes conditions, le produit **III-P-**

²⁷ Inamoto K., Hasegawa C., Hiroya K., Kondo Y., Osako T., Uozumi Y., Doi T., *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2912.

²⁸ Barder T. E., Walker S. D., Martinelli J. R., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 4685.

²⁹ a) Sau S. C., Santra S., Sen T. K., Mandal S. K., Koley D., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 555. b) Alonso F., Beletskaya I. P., Yus M., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3047.

³⁰ a) Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 36, 3437. b) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

³¹ Kotha S., Lahiri K., Kashinath D., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633.

³² Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 2201.

³³ Palencia H., Garcia-Jimenez F., Takacs J. M., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3849.

25b ($R_1=OMe$ et $R_2=CN$) a été formé avec un rendement de 69% avec le complexe $[Pd(PPh_3)_4]$. Ces deux composés ont été transformés en lactones correspondantes sous l'action de BBr_3 (schéma III-15).³⁴

L'utilisation des liquides ioniques dans cette synthèse a été évoquée par l'équipe de Basten en présence du système catalytique $[Pd(OAc)_2]/PPh_3$. L'étude a démontré que le couplage de Suzuki se déroule beaucoup plus rapidement quand une quantité catalytique du liquide ionique $[BMIM][PF_6]$ est utilisée. En outre, l'emploi des liquides ioniques de type acides de Lewis tels que $[BMIM][Al_2Cl_7]$ ou $[TMAH][Al_2Cl_7]$, permet la formation du composé **III-P-26** avec des rendements de 50% à 96% *via* la formation intermédiaire du composé **III-P-25**. Les auteurs ont également montré que l'utilisation des liquides ioniques ne se limite pas à l'échelle du laboratoire. Ce processus a ainsi été mis au point et réalisé sur une échelle du multi-kilogramme (7 Kg). Cela démontre la faisabilité industrielle de ce procédé³⁵.

L'utilisation des micro-ondes permet aussi de réaliser la réaction de Suzuki-Miyaura/lactonisation en une seule étape pour conduire aux dibenzopyranones **III-P-27** portant des groupements donneurs et attracteurs sur les deux cycles aromatiques avec des rendements de bons à excellents (69% à 98%). Le système catalytique utilisé pour cette réaction est le complexe $[Pd(PPh_3)_4]$ en présence de Cs_2CO_3 ³⁶ (schéma III-16).

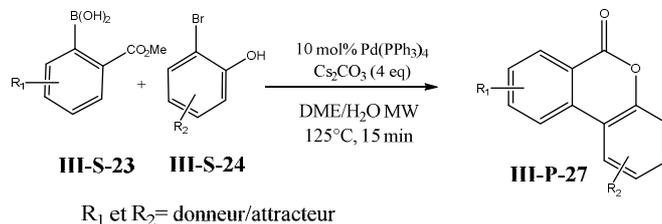


Schéma III-16 : réaction tandem Suzuki-Miyaura/Lactonisation assisté par MW

Récemment, une méthode efficace a été décrite pour la préparation des dibenzopyranones substitués *via* une séquence réactionnelle *one-pot* de couplage croisé décarboxylation/lactonisation à partir du 2-bromobenzoate de méthyle **III-S-25** et l'acide 2-nitrobenzoïque substitué **III-S-26** avec des systèmes catalytiques bimétalliques Pd/Cu en présence d'un ligand phosphoré (schéma III-17).

³⁴ Carlson Erik J., Marie A., Riel S. B., Dahl J., *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53, 6245.

³⁵ Gerardus J., Kemperman B., Ter Horst D., Van de Goor T., Roeters J., Bergwerff R., Van der Eem J., Basten *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3169.

³⁶ Vishnumurthy K., Makriyannis A., *J. Comb. Chem.*, **2010**, 12, 664.

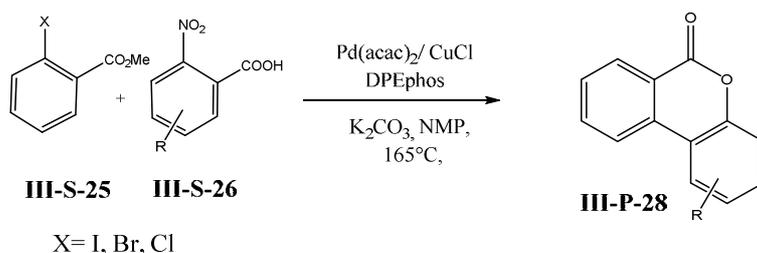


Schéma III-17 : couplage croisé décarboxylation/Lactonisation

Le système catalytique $[\text{Pd}(\text{acac})_2]/\text{CuCl}/\text{DPEphos}$ montre une bonne sélectivité en produit **III-P-28** avec des rendements atteignant 80 %. Les rendements obtenus sont très influencés par la nature des substituants et les halogénures d'aryle utilisés. En effet, les groupements donneurs (Me, OMe) améliorent le rendement de la réaction ($R_1=R_2=\text{OMe}$ 80% vs $R_1=R_2=\text{F}$ 6%). Il est à signaler qu'aucune corrélation n'a pas pu être établie entre la nature des halogénures d'aryle et les rendements de la réaction³⁷.

Plus récemment, l'équipe de Ray³⁸ a reporté une nouvelle voie de synthèse des dibenzopyranone et des naphthodibenzopyranone à partir de l'acide 2-hydroxyphénylboronique **III-S-27** et d'un dérivé du 2-halogénobenzaldéhyde **III-S-28**, en appliquant la réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une lactonisation oxydative. La transformation globale se compose donc de trois étapes : couplage de Suzuki-Miyaura, formation de l'hémi-acétal, et oxydation (schéma III-18).

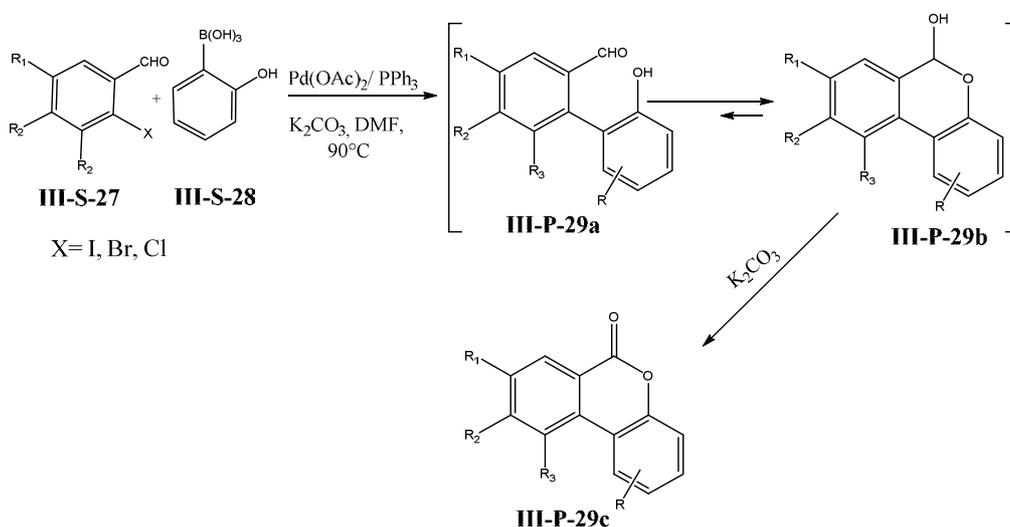


Schéma III-18 : réaction Suzuki-Miyaura/lactonisation oxydante

³⁷Jiaying L., Youling L., Saiwen L., Jing L., Guo-Jun D., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 2604.

³⁸Raju S., Soumyabrata R., Sukla N., Priyanka R., Jayanta K. R., *Tetrahedron Lett*, **2013**, 54, 657.

La réaction effectuée avec le système $[Pd(OAc)_2]/PPh_3$ en présence de K_2CO_3 se fait en une seule étape et conduit à la formation des lactones biaryles avec des rendements allant de 68% à 93 %.

II-2-3)-Réaction de couplage C-O

Récemment, les dérivés de dibenzopyranones ont été synthétisés avec succès à partir de 2-halobiarylcarboxylates ou d'acides 2-halobiarylcarboxyliques **III-S-29a** par une réaction de couplage C-O intramoléculaire en présence d'un complexe à base de cuivre sous irradiation micro-ondes (schéma III-19).

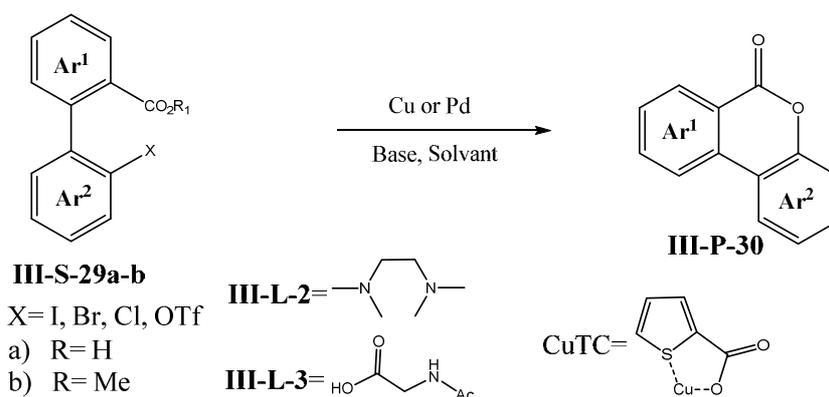


Schéma III-19 : réaction du couplage Carbon-Oxygène

La lactonisation des acides 2-halobiarylcarboxyliques a été étudiée avec deux complexes de cuivre Cu(I) (50 mol %) et CuTC (50 mol %) (Cu(I) thiophène-2-carboxylate d'éthyle) en présence de Na_2CO_3 dans DMF à 200 °C. L'étude montre que le complexes CuTC s'avère plus actif que Cu(I) et permet d'effectuer la réaction avec des bonnes conversions (85% à 98%)³⁹.

Dans le même ordre d'idée, une autre approche a été rapportée dans la littérature en partant des dérivés de l'acide biphenylcarboxylique **III-S-29b** par une réaction de lactonisation (activation de la liaison C-H/Couplage C-O). Cette réaction a été étudiée en présence de différents complexes à base de palladium et de cuivre⁴⁰ (schéma III-19). Avec le système catalytique $Pd(OAc)_2/Ac-Gly-OH$ (**III-L-3**) en présence de $PhI(OAc)_2$ comme oxydant, une variété d'acides 2-aryl-carboxyliques ont été cyclisés en lactones biaryles correspondantes avec des rendements modestes à excellents (jusqu'à 96%)⁴¹. Cette réaction a été appliquée

³⁹Thasana N., Worayuthakarn R., Kradanra P., Hohn E., Young L., Ruchirawat S., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9379.

⁴⁰Gallardo-Donaire J., Martin R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 9350.

⁴¹Yan L., Yan-Jun D., Jian-Yong W., Yi-Ming S., Xi-Sheng W., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 11.

dans la synthèse totale d'un produit naturel, le cannabinoïde **III-P-16**, à partir de matières de départ disponibles dans le commerce.

II-2-4)-Autres voies catalytiques

Nous pouvons aussi signaler une autre voie de synthèse catalytique des dibenzopyranones reportée dans la littérature. Wu et al⁴² ont mis au point un procédé de synthèse efficace des composés cycliques par une réaction tandem de cyclisation des enediynes catalysée au palladium (schéma III-20).

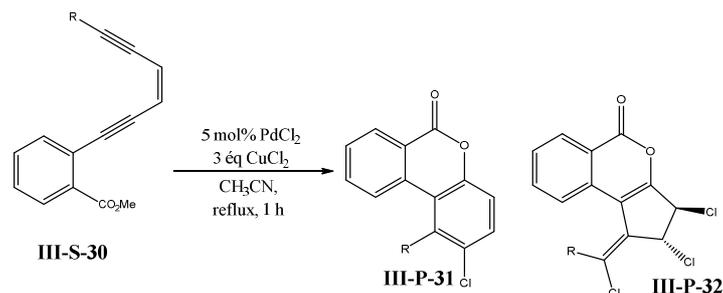


Schéma III-20: cyclisation des enediynes

Le traitement du 2-[6-substitué-3(Z)-hexen-1,5-diynyl]benzoate de méthyle **III-S-30** avec PdCl₂ (5 % mol) en présence de CuCl₂ (3 équ) conduit à la formation de deux composés, la lactone biaryle **III-P-31** avec des rendements de 11 à 65% et un produit secondaire **III-P-32** avec un pourcentage de 15%.

Récemment, une autre réaction simple et efficace a été utilisée pour la synthèse des dibenzopyranones et phénanthridinones. Elle repose sur la réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de diaryltriaziène esters (amide) **III-S-31** en présence d'un acide de Lewis, permettant d'accéder directement aux lactones ou lactames biaryles⁴³ (schéma III-21).

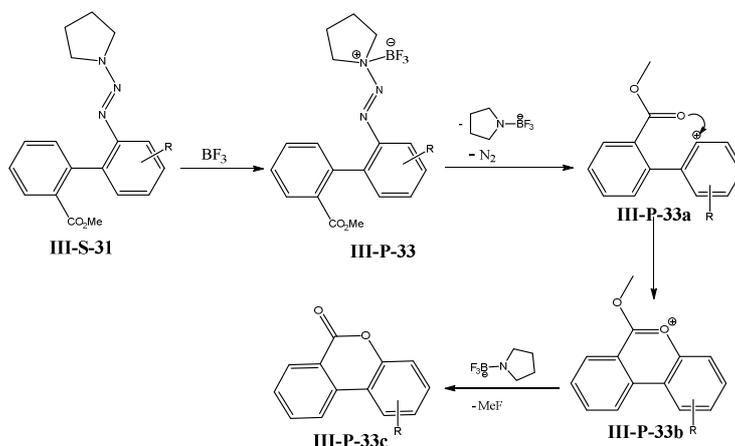


Schéma III-21: réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de diaryltriaziène esters

⁴²Wei-Ren C., Yu-Hsiang L., Chia-Ying L., Ming-Jung W., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1248.

⁴³Shang X., Xu L., Yang W., Zhou J., Miao M., Ren H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5475.

La séquence de réaction est la suivante : **III-S-31** conduit à la formation de l'intermédiaire **III-P-33** par la rupture de la liaison C(sp²)-N, l'attaque nucléophile de l'oxygène de carbonyle forme l'espèce **III-P-33a** et la lactonisation par élimination de méthyle donne le produit final **III-P-33c**. Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements bons à excellents et cette méthode peut être tolérante avec une série des groupes fonctionnels.

II-3)-Arylation intramoléculaire

L'arylation directe intramoléculaire catalysée par le palladium est une méthode de choix permettant la formation de ces motifs biarylestricycliques.

II-3-1)-Conditions générales de la réaction

Une grande variété de métaux de transition a été utilisée pour la formation de liaisons aryle-aryle. Les métaux de la deuxième période des métaux de transition (Rh, Ru, Pd) à bas degrés d'oxydation ont été émergés comme des catalyseurs privilégiés pour ces réactions catalytiques d'arylation directe. Dans certains cas, la forte réactivité de ces complexes a permis l'utilisation d'une faible charge catalytique (aussi faible que 0,1 mol%), ce qui les rend industriellement très attractifs.

Généralement, les ligands utilisés dans l'arylation directe dépendent de la nature de l'halogénure d'aryle utilisé. Pour les iodures d'aryle, les phosphines monodentées modérément riches en électrons tels que PPh₃ sont généralement utilisées. Elles peuvent être également utilisées pour les bromures d'aryles, bien que dans certains cas des trialkylphosphines stériquement plus encombrées et riches en électrons ou les biphénylphosphines de Buchwald soient nécessaires⁴⁴. Par contre pour les chlorures d'aryles, en raison de la faible réactivité de la liaison C-Cl, il est nécessaire d'utiliser des trialkylphosphines encombrées et riches en électrons ou les biphénylphosphines de Buchwald, ou les ligands carbènes *N*-hétérocycliques⁴⁵.

Une base est généralement nécessaire pour effectuer cette réaction,⁴⁶ bien que dans la plupart des cas, le rôle exact de la base reste encore incertain. Certaines données récentes suggèrent qu'elle peut être impliquée dans la formation des espèces diarylpalladium (II) et ne pas être

⁴⁴a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

⁴⁵Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

⁴⁶Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

simplement nécessaire pour régénérer le catalyseur actif⁴⁷. En général, les bases inorganiques telles que K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, t-BuOK, et CsOPiv sont largement utilisées. Le carbonate de césium et le pivaloate de césium se sont révélés être très efficaces dans de nombreux cas en raison de leurs solubilité élevées dans les solvants organiques. En effet, les solvants polaires aprotiques tels que le DMF, le DMA, CH₃CN, NMP et DMSO sont couramment utilisés mais des solvants non polaires tels que le toluène et le xylène ont également été utilisés avec succès. Les températures de réaction supérieures à 100 °C sont généralement utilisées, et dans la plupart des cas, le temps de réaction varie de quelques heures à quelques jours.

II-3-2)-Applications

L'un des premiers exemples d'arylation directe intramoléculaire a été signalé par Ames au début des années 1980⁴⁸. Dans cette étude, une variété de dibenzofuranes **III-P-34** a été préparée en traitant les 2-bromobenzyl phényl éthers **III-S-32** dans le DMA à 160 °C en présence de [PdCl₂(PPh₃)₂] et de Na₂CO₃. Les groupements donneurs et attracteurs d'électrons sont tolérés dans ces conditions et conduisent aux produits désirés avec des rendements modérés. Les problèmes majeurs liés à cette réaction sont la température élevée et la formation du produit déshalogéné **III-P-35** en grande quantité (schéma III-22).

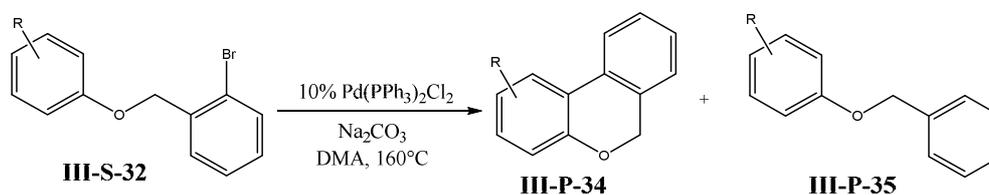


Schéma III-22 : réaction d'arylation intramoléculaire

En 1997, Rawalet *al.*⁴⁹ ont étendu cette méthode à la synthèse d'autres composés tricycliques en utilisant des substrats avec les deux aryles reliés par différentes chaînes (CH₂O, NRCO, SO₂NR). L'utilisation du système catalytique [Pd(OAc)₂]/P(*o*-tol)₃ permet la synthèse des composés tricycliques **III-P-36** avec de meilleurs rendements se situant entre 75% et 96% (schéma III-23).

⁴⁷a) Campeau L.-C., Fagnou K., *Chem. Commun.*, **2006**, 1253. b) Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 581. c) Garcia-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066.

⁴⁸Ames D. E., Opalko A., *Synthesis*, **1983**, 234.

⁴⁹Hennings D. D., Iwasa S., Rawal V. H., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2.

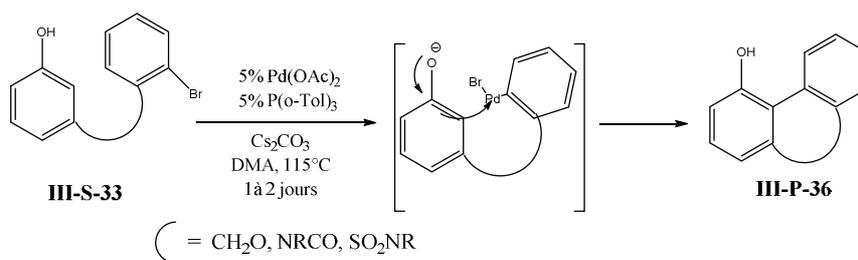


Schéma III-23 : réaction développée par Rawal

Les auteurs ont démontré que l'activité de ce système est due à la présence du groupement hydroxyle sur le substrat. En effet, la formation de phénolate rend l'aryle assez nucléophile par conjugaison ce qui facilite l'attaque sur le palladium par substitution électrophile aromatique (S_EAr) (schéma III-23).

Inspiré par le travail de ces deux groupes, Fagnou *et al.* ont mis au point des conditions générales d'arylation directe intramoléculaire permettant de diminuer la charge catalytique⁵⁰. En utilisant le ligand bidenté (DavePhos **III-L-4**) associé au palladium, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 96% et ce système catalytique s'avère plus sélectif puisque les sous-produits n'ont été observés que sous forme de traces (schéma III-24).

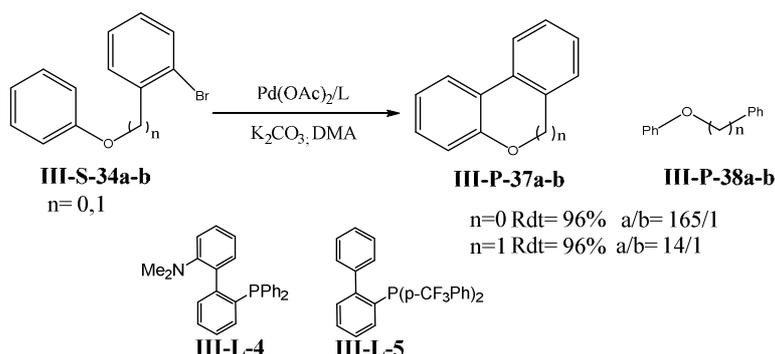


Schéma III-24: utilisation des ligands **III-L-4** et **III-L-5** dans l'arylation directe

Pour la formation des cycles plus grands, l'utilisation d'un ligand déficient en électrons comme le ligand **III-L-5** est nécessaire pour obtenir de bons rendements de l'ordre de 96%. Selon les auteurs, le bon fonctionnement de ce système peut être expliqué par la facilité de dissociation du ligand électron-déficient encombré, ce qui permet la coordination facile de l'arène sur le palladium. Malgré l'efficacité de ce système catalytique, il n'a pas pu être étendu aux chlorures d'aryle. Pour ces derniers, le même groupe a développé de nouvelles conditions employant des systèmes au palladium impliquant des ligands carbènes *N*-hétérocycliques (*NHC*) riches en électrons⁵¹. Une série de cycles à cinq et six chaînons

⁵⁰Campeau L.-C., Parisien M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9186.

⁵¹Herrmann W. A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1290.

fonctionnalisés (éther, amine, amide, et des alkyles) ont ainsi pu être préparés avec d'excellents rendements⁵² (schéma III-25).

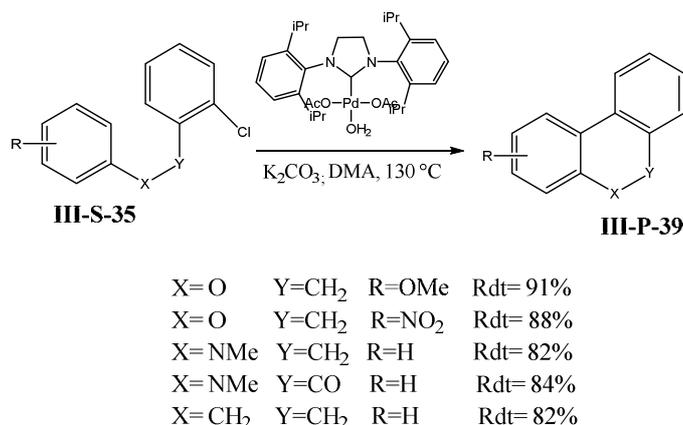


Schéma III-25 : formation des cycles à 6 chaînons par arylation directe catalysée par le système catalytique Pd/ligand NHC

Les mêmes auteurs ont aussi démontré que le complexe [Pd(OH)₂] sur charbon est également très efficace pour l'arylation intramoléculaire directe des iodures d'aryle et des bromures d'aryle pour former des hétérocycles à cinq et six chaînons. Même si la source de palladium est hétérogène, la réactivité du catalyseur semble provenir de la formation d'une espèce active de palladium soluble, générée durant la réaction^{53,48b}.

Fagnou a développé des systèmes efficaces avec des ligands riches en électrons comme la tricyclohexylphosphine **III-L-8** et le di-tert-butylméthylphosphine **III-L-7**. En utilisant [Pd(OAc)₂] et ces ligands sous forme de sel avec HBF₄ pour les rendre plus stables et éviter leur oxydation, de très bons résultats ont été obtenus pour l'arylation directe intramoléculaire de tous les halogénures d'aryle (chlorures, bromures et iodures)^{48b} (schéma III-26).

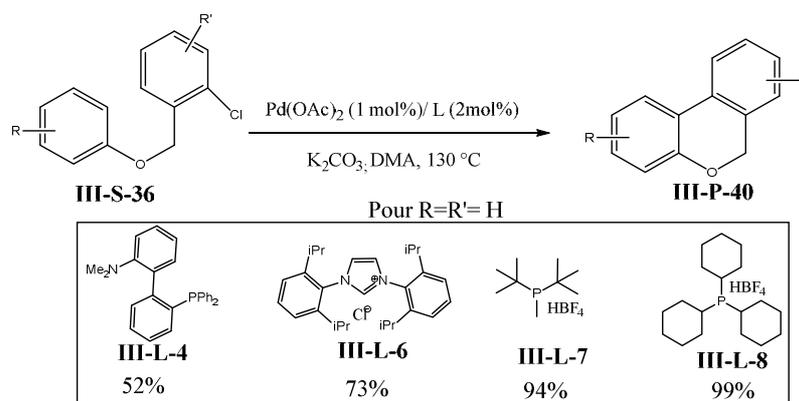


Schéma III-26 : réaction d'arylation intramoléculaire en présence de différents ligands

⁵²Campeau L.-C., Thansandote P., Fagnou K., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1857.

⁵³a) Parisien M., Valette D., Fagnou K., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7578.

Ces systèmes permettent de synthétiser avec d'excellents rendements et une grande régiosélectivité, de nombreux composés biaryles hétéro- et carbo-cycliques à cinq et six chaînons avec des substituants donneurs et attracteurs d'électrons sur les deux noyaux aromatiques.

II-3-3)-Mécanisme

De nombreux travaux ont été publiés sur les mécanismes de la réaction. Le cycle catalytique est en fait le même que celui généralement décrit dans la littérature pour les couplages croisés plus classiques du type Suzuki-Miyaura, Stille ou Negishi⁵⁴ puisqu'il débute par l'addition oxydante de l'halogénure ou halogénure d'aryle d'aryle et se termine par l'élimination réductrice permettant d'obtenir le produit final et régénérer le Pd(0). L'étape subséquente est lors de la formation de l'intermédiaire cyclopalladium⁵⁵. Quatre scénarios mécanistiques ont été proposés: la substitution électrophile aromatique (S_EAr)^{56,57} (a), la métallation-déprotonation concertée (CMD)^{58,59,60,61} (b), la carbopalladation de type Heck⁶² (c) ou l'activation de la liaison C-H⁶³ (d) (schéma III-27).

Bien que la nature exacte de cette étape ait été étudiée pour certains systèmes, il convient de noter que le mécanisme proposé dépend fortement de la nature du substrat, du métal, du solvant, de la base, et du ligand utilisé.

⁵⁴Fagnou K., Lautens M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 26.

⁵⁵Ryabov A. D., *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 403.

⁵⁶Catellani M., Chiusoli G. P., *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *425*, 151.

⁵⁷Lane B. S., Brown M. A., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8050.

⁵⁸Hennessy E. J., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12084.

⁵⁹Mota A. J., Dedieu A., Bour C., Suffert J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7171.

⁶⁰Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10848.

⁶¹Davies D. L., Donald S. A., Macgregor S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13754.

⁶²a) Hughes C. C., Trauner D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1569. b) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1159. c) Toyota M., Ilangovan A., Okamoto R., Masaki T., Arakawa M., Ihara M., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4293.

⁶³a) Campo M. A., Huang Q., Yao T., Tian Q., Larock R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11506.

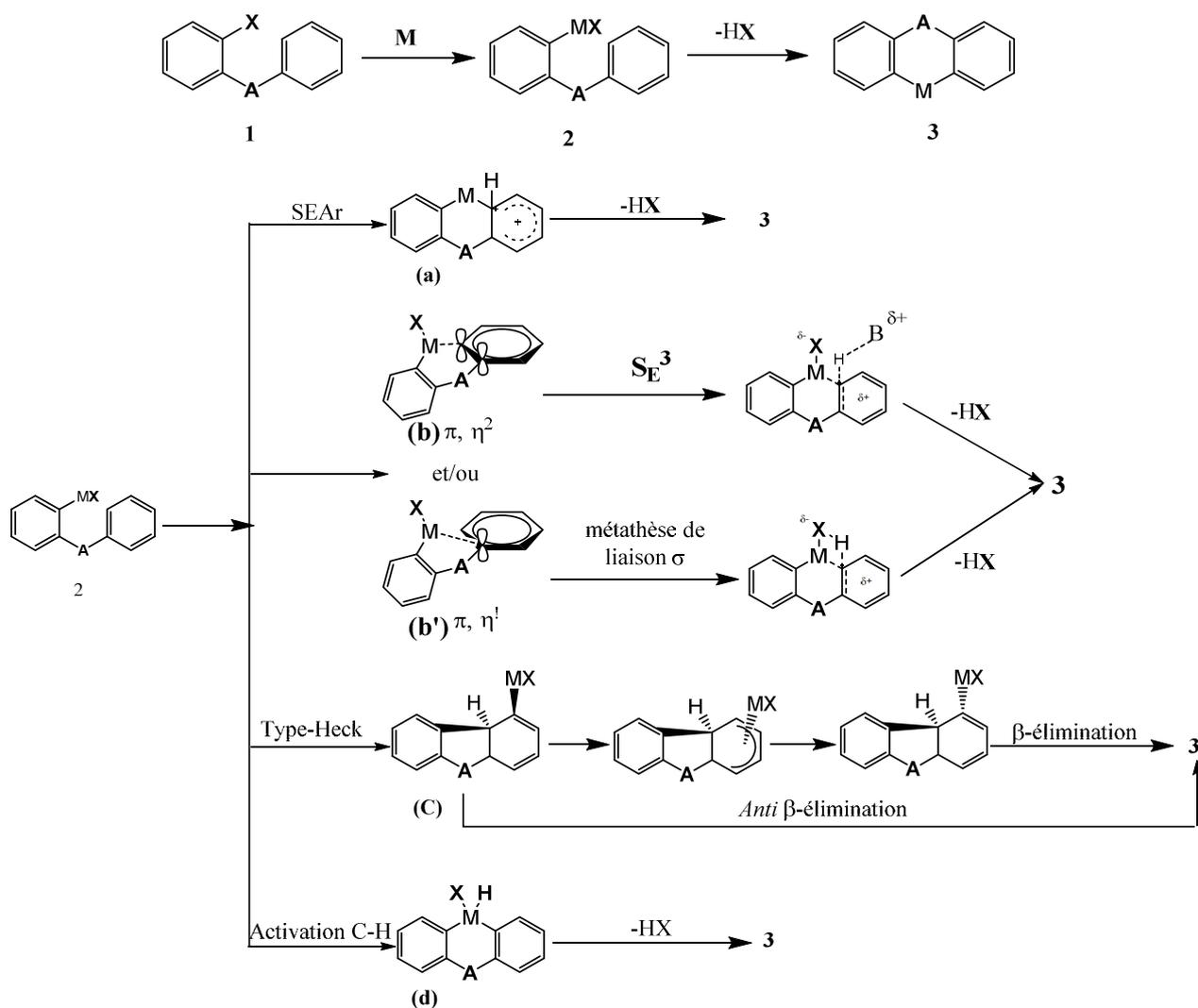


Schéma III-27 : mécanismes proposés pour la réaction d'arylation intramoléculaire

La substitution électrophile aromatique (S_{EAr}) repose sur une attaque nucléophile du cycle aromatique sur le palladium. Cette voie peut rationaliser les observations expérimentales actuelles puisque le site d'arylation privilégié est le site le plus nucléophile⁶⁴. Elle est plausible lors de l'utilisation d'hétéroaromatiques riches en électrons mais paraît peu probable dans le cas d'hétéroaromatiques déficitaires en électrons. Cependant, des études ultérieures de Fagnou et Zhu ont démontré que des hétéroaromatiques comportant un substituant chloro ou fluoro étaient plus réactifs. Or ils appauvrissent l'hétéroaromatique mettant à mal l'hypothèse de S_{EAr} ⁶⁵.

⁶⁴ a) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 467.

b) Li W., Nelson D. P., Jensen M. S., Hoerrner R. S., Javadi G. J., Cai D., Larsen R. D., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4835. b) Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1159.

⁶⁵ a) Liégault B., Petrov I., Gorelsky S. I., Fagnou K., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1047. b) Li P., Chai Z., Zhao G., Zhu S. Z., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1673.

Le mécanisme CMD, récemment décrit par les équipes de Fagnou^{66,48b} et Echavarren⁶⁷, est considéré comme le plus plausible car il est conforté par des résultats expérimentaux. Des études de calculs théoriques ont été effectuées pour la première fois par le groupe de Macgregor⁶⁸. Ils ont démontré que les énergies d'activation des différents protons variaient par ce mécanisme, et que les énergies les plus basses étaient retrouvées sur les positions les plus réactives lors des réactions catalytiques^{66a}. Les mêmes auteurs ont mis l'accent sur l'importance des carbonates ou pivalates dans ce type de processus. Les auteurs proposent trois possibilités pour l'abstraction du proton : intramoléculaire, intermoléculaire, et non assistée par la base^{69b}. Si le chemin intramoléculaire semble intéressant pour les réactions avec des ligands monodentes, le chemin d'abstraction intermoléculaire est plus probable en présence des ligands bidentes et explique mieux les résultats expérimentaux obtenus.

La carbopalladation de type Heck ou carbométallation a été proposée pour la réaction d'arylation directe pour ces similarités au mécanisme de Heck,⁶⁹ à la différence qu'aucun proton n'est présent en position *syn* pour la β -H élimination avec le palladium et la restauration de l'aromaticité et de plus la rotation s'avère impossible du fait du cycle fermé. Grigg a supposé une isomérisation par stéréopermutation du palladium sur le cycle aromatique afin que celui-ci se retrouve en *syn* d'un proton et que l'élimination soit possible⁷⁰. D'autres chercheurs ont proposé une *anti*- β -élimination grâce à la base présente dans le milieu⁷¹. Ce mécanisme n'a reçu que peu d'attention de la part de la communauté scientifique.

L'activation de liaison C-H correspond à une insertion oxydante du palladium dans la liaison σ C(sp²)-H. Des calculs théoriques ont démontré que l'activation demande un passage par un intermédiaire palladium(II) vers un Pd(IV). Ceci nécessite une énergie plus haute et par conséquent moins favorable que la métathèse des liens sigma qui n'implique d'aucune façon la formation d'intermédiaire palladium(IV)⁷².

⁶⁶ a). Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10848. b) Lafrance M., Lapointe D., Fagnou K., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015; d) Liégault B., Lapointe D., Caron L., Vlassova A., Fagnou K., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1826.

⁶⁷ a) García-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066. b) García-Cuadrado D., de Mendosa P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880. c) Pascual S., de Mendosa P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021

⁶⁸ Davies D. L. A., Donald S. M., Macgregor S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13754.

⁶⁹ Heck R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707.

⁷⁰ Grigg R., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S., Worakun T., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4003.

⁷¹ Tang S.Y., Guo Q.-X., Fu Y., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 13866.

⁷² Mota A. J., Dedieu A., Bour C., Suffert J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7171.

II-3-4)-Application de la réaction d'arylation dans les synthèses totales des produits naturels

De nombreuses applications de l'arylation directe intramoléculaire ont été effectuées dans le but de synthétiser différents produits naturels⁷³, ligands⁷⁴, auxiliaires chiraux et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)⁷⁵. Dans cette partie, nous nous limiterons à l'application de cette réaction dans les synthèses totales de produits naturels portant des motifs dibenzopyranone dans leurs structures.

La réaction a été efficacement utilisée pour la synthèse des produits naturels comme les gilvocarcines⁷⁶. À partir de l'iodoester **III-S-37** en présence de $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, la formation de la gilvocarcine M est obtenue avec un bon rendement de 90%. Dans les mêmes conditions, la gilvocarcine V a été obtenue à partir d'un aryl-triflate avec un rendement plus faible. La substitution de l'acétate de sodium par le pivalate de sodium permet d'augmenter le rendement à 65% (schéma III-28).

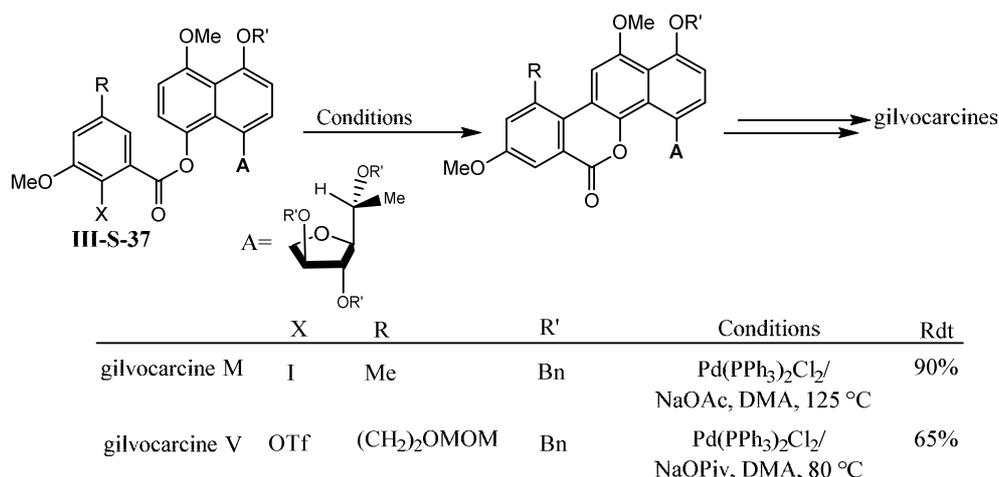


Schéma III-28 : synthèse des gilvocarcines V et M

Harayama et al⁷⁷. ont également décrit la synthèse totale de l'arnottin (I). L'étape clé comporte une arylation directe catalysée par le système catalytique $[Pd(acac)_2]/PPh_3$. Dans

⁷³a) Lafrance M., Blaquiere N., Fagnou K., *Chem. Commun.*, **2004**, 24, 2874. b) Leblanc M., Fagnou K., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2849. c) Lafrance M., Blaquiere N., Fagnou K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5, 811. d) Yan L., Yan-Jun D., Jian-Yong W., Yi-Ming S., Xi-Sheng Wa., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 11.

⁷⁴a) Reid S. M., Boyle R., C., Mague J. T., Fink M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 7816. b) Kuninobu Y., Yoshida T., Takai K., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7370. c) Nakano K., Oyama H., Nishimura Y., Nakasako S., Nozaki K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 695.

⁷⁵Alberico D., Scott M. E., Lautens. M., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 174.

⁷⁶a) Deshpande P. P., Martin O. R., *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 6313. b) Matsumoto T., Hosoya T., Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3568. c) Hosoya T., Takashiro E., Matsumoto T., Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1004.

⁷⁷a) Harayama T., Yasuda H., *Heterocycles*, **1997**, 46, 61. b) Harayama T., Yasuda H., Akiyama T., Takeuchi Y., Abe H., *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 861.

des conditions optimisées, l'arnottin (I) a été obtenu avec un rendement de 72% (schéma III-29).

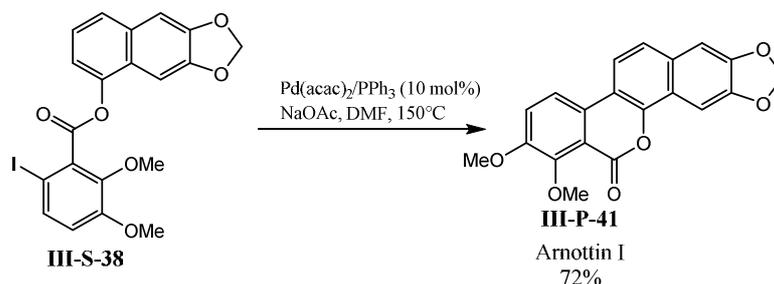


Schéma III-29 : synthèse totale d'arnottin I.

Récemment, cette méthodologie a été utilisée pour la synthèse des graphislactones A-C par le même auteur⁷⁸ en utilisant le système catalytique $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{P}(\text{n-Bu})_3$. Les rendements varient entre 85% et 93%. Ces composés naturels se sont révélés de présenter une activité antitumorale contre les cellules cancéreuses de la vessie⁷⁹ (schéma III-30).

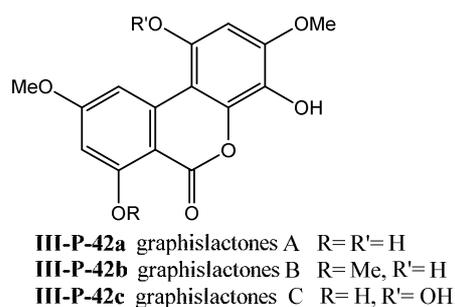


Schéma III-30 : les graphislactones A-C.

D'autres produits naturels ont pu être préparés à partir d'intermédiaires contenant un motif dibenzopyranone synthétisés par l'arylation intramoléculaire directe. Jones et al⁷⁹ ont ainsi publié la synthèse des WS-5995 **III-P-43b** qui présentent des activités antitumorales. Cette étape clé permet d'obtenir la lactone intermédiaire **III-P-43a** avec un rendement de 75% en utilisant le système $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (schéma III-31).

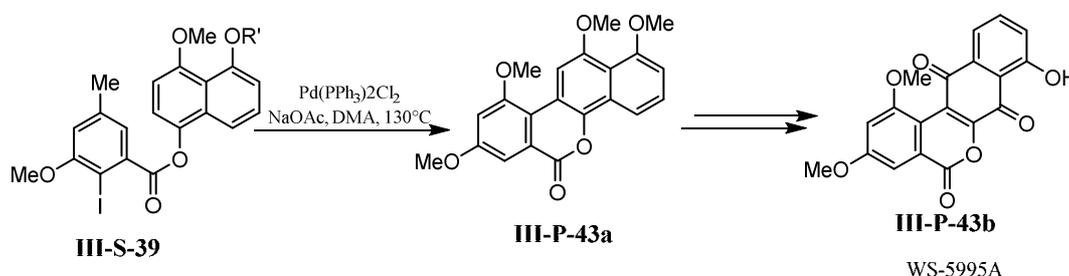


Schéma III-31 : synthèse totale des WS-5995

⁷⁸Abe H., Nishioka K., Takeda S., Arai M., Takeuchi Y., Harayama T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3197.

⁷⁹Qabajá G., Jones G. B., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7187.

De même la synthèse totale stéréosélective de sesquiterpènes mastigophorenes **III-P-44a** et **III-P-44b** à chiralité axiale⁸⁰ qui sont des produits présentant une activité neurotrophique intéressant⁸¹ a également été rapportée (schéma III-32).

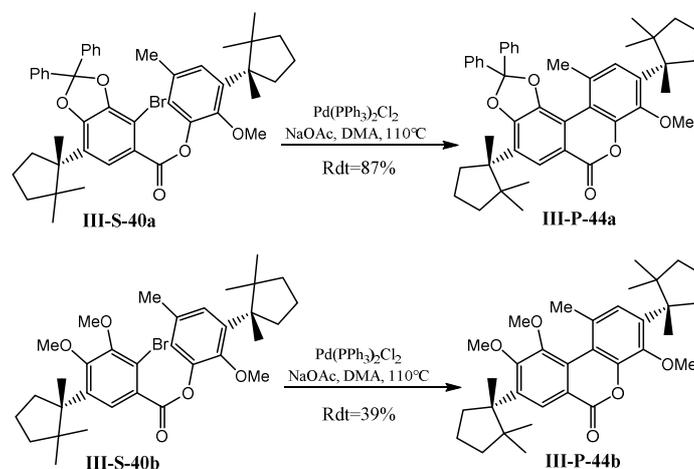


Schéma III-32 : synthèse totale des mastigophorenes

Les étapes clés comprennent une arylation directe catalysée par [PdCl₂(PPh₃)₂]/PPh₃ en présence de NaOAc dans DMA à 110 °C, suivie d'une résolution cinétique dynamique en présence du réactif chiral de Corey Bakshi-Shibata, le CBS. Un bon rendement de 87% est atteint.

III)-Resultats et discussions sur la synthèse des ligands pyrrol-phopholes et leur évaluation dans la réaction d'arylation intramoléculaire

L'étude bibliographique que nous venons de reporter montre l'importance du motif «6*H*-dibenzo[b,d]pyran-6-one» dans la synthèse des produits naturels biologiquement actifs. De plus, nous avons mis en évidence l'importance de la réaction d'arylation directe intramoléculaire catalysée par le palladium pour synthétiser ces motifs et nous avons souligné l'importance de la nature des ligands sur l'efficacité des catalyseurs du palladium dans cette réaction

Dans la partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse des biaryles à motif 6*H*-dibenzo-[b,d]pyran-6-one et des lactames analogues *via* la réaction d'arylation directe intramoléculaire assistée par micro-ondes. Avant de présenter les résultats obtenus, nous

⁸⁰ a) Helmchen G., In *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Helmchen G., Hoffmann R.W., Mulzer J., Schaumann E., Eds., Thieme: New York, **1995**; 21a. b) Bringmann G., Walter R., Weirich R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 977. c) Bringmann G., Pabst T., Henschel P., Kraus J., Peters K., Peters E. M., Rycroft D. S., Connolly J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9127.

⁸¹Fukuyama Y., Asakawa Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2737.

allons décrire la synthèse des ligands pyrrol-phosphines utilisés pour cette étude et leur coordination sur le palladium.

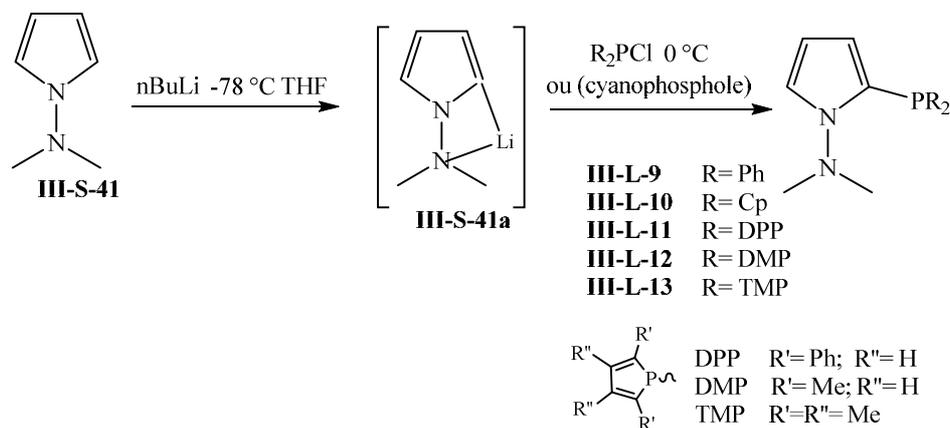
III-1)-Synthèse des ligands (P-N)

Les ligands bidentes P-N sont de plus en plus utilisés en catalyse et semblent adaptés à la réaction d'arylation directe intramolécule avec les substrats dérivés d'halogénure d'aryle. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux ligands P-N construits sur la base du diméthylaminopyrrole.

III-1-1)-Synthèse des ligands DMAP-PR₂

La stratégie de synthèse des ligands repose sur une réaction d'ortho-lithiation du motif diméthylaminopyrrole (DMAP) suivie de l'addition d'un électrophile phosphoré.

En faisant réagir 1 équivalent de nBuLi sur le DMAP à basse température (-78°C) dans le THF, le lithien du DMAP se forme sélectivement due à la formation de l'intermédiaire **III-S41a** (schéma III-33). Puis un dérivé électrophile du phosphore, la chlorophénylphosphine ou le cyanophosphole, est ajouté en léger excès (1,2 équivalent) à 25 °C. La réaction est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Les différents ligands DMAP-PR₂ ainsi obtenus (schéma III-33) ont été purifiés par une chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (95/5) et caractérisés par RMN¹H et ¹³C. Les rendements varient de 43 à 81%.



ligand	rendement (%)
III-L-9	81
III-L-10	50
III-L-11	45
III-L-12	60
III-L-13	43

Schéma III-33 : synthèse des ligands DMAP-PR₂

III-1-2)-Synthèse des ligands DMA-PPh₂

En suivant la même stratégie de synthèse, nous avons aussi effectué la synthèse du ligand diméthylaniline diphénylphosphine à partir du 1-bromodiméthylaniline dans les mêmes conditions (schéma III-34) afin de pouvoir comparer par la suite l'activité des deux motifs pyrrole et phényle en catalyse.

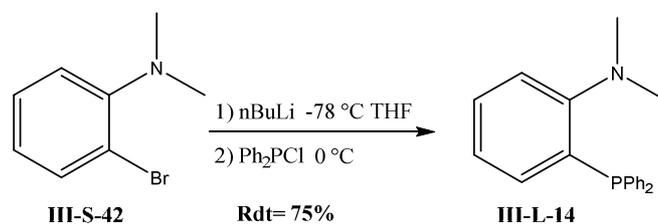
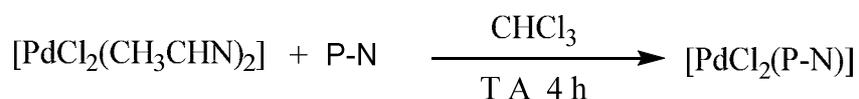


Schéma III-34 : synthèse des ligands DMA-PPh₂

III-2)-Synthèse des complexes

La synthèse des complexes du palladium (II) a été réalisée selon la méthode décrite dans la littérature⁸² à partir du complexe bis(acétonitrile)dichloropalladium (II), [PdCl₂(CH₃CN)₂], par addition d'une quantité stœchiométrique de ligand P-N sur le précurseur dans le chloroforme à température ambiante (schéma III-35).



Ligand	Complexe	rendement (%)
III-L-14	PdCl ₂ (III-L-14)	100
III-L-9	PdCl ₂ (III-L-9)	95
III-L-10	PdCl ₂ (III-L-10)	89
III-L-11	PdCl ₂ (III-L-11)	86
III-L-13	PdCl ₂ (III-L-13)	78

Schéma III-35: synthèse des complexes [PdCl₂(P-N)]

Tous les complexes hormis le [PdCl₂(**III-L-12**)] ont été obtenus sous forme de poudres stables à l'air avec des bons rendements et ils ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C, ³¹P et spectrométrie de masse. Pour le complexe [PdCl₂(**III-L-12**)], nous n'avons pas pu isolé le complexe du mélange réactionnel.

⁸² Jenkins J. M., Verkade J. C., *Inorg. Synth.*, **1968**, *11*,108.

Dans tous les cas, l'analyse par RMN ^{31}P montre la formation d'un seul complexe puisque nous avons observé la disparition du singulet correspondant au ligand et l'apparition d'un nouveau singulet.

Le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{III-L-13})]$ a pu être cristallisé par évaporation lente du solvant à température ambiante dans un mélange de solvant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ et la structure cristalline a été déterminée par diffraction des rayons X.

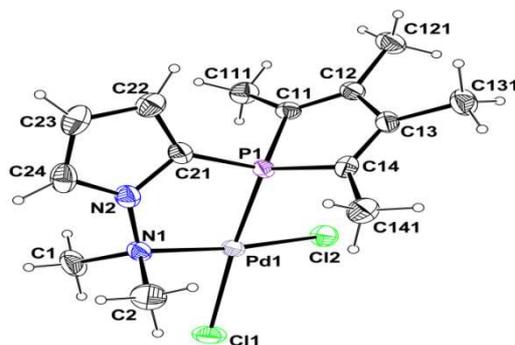


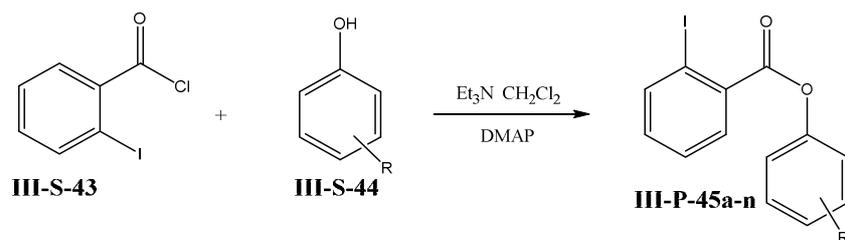
Figure III-1 :vue ORTEP du complexe $[\text{PdCl}_2(\text{DMAPTMP})]$

Le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{III-L-13})]$ cristallise dans un groupe d'espace $P 2_1/n$. La vue ORTEP de la figure III-1 montre que le ligand **III-L-13** se comporte comme un ligand bidenté. Les longueurs de liaisons Pd-P et Pd-N sont respectivement de 2,1952 Å et 2,133 Å et l'angle P-Pd-N est de 87,62°.

III-3)-Synthèse des substrats

III-3-1)-Synthèse des esters

Les esters ont été synthétisés par réaction d'estérification entre le 2-iodo-chlorure de benzoyle **III-S-43**, et différents dérivés phénoliques **III-S-44** dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et une quantité catalytique de diméthylaminopyrrolidine (DMAP) à température ambiante pendant 4 heures (schéma III-36). Les rendements sont représentés dans le tableau ci-dessous (tableau III-1).



Substrat	R	Rendement (%)	Substrat	R	Rendement (%)
III-P-45a	<i>p</i> -Me	95	III-P-45h	<i>p</i> -H	91
III-P-45b	<i>m</i> -Me	93	III-P-45i	<i>p</i> -F	89
III-P-45c	<i>o</i> -Me	91	III-P-45j	<i>p</i> -Cl	90
III-P-45d	<i>p</i> -OMe	95	III-P-45k	<i>p</i> -Acetyl	92
III-P-45e	<i>p</i> -SMe	92	III-P-45l	<i>p</i> -CO ₂ Et	96
III-P-45f	<i>p</i> -1,4 DMP	96	III-P-45m	<i>p</i> -CF ₃	90
III-P-45g	1-naphtol	93	III-P-45n	<i>p</i> -NO ₂	90

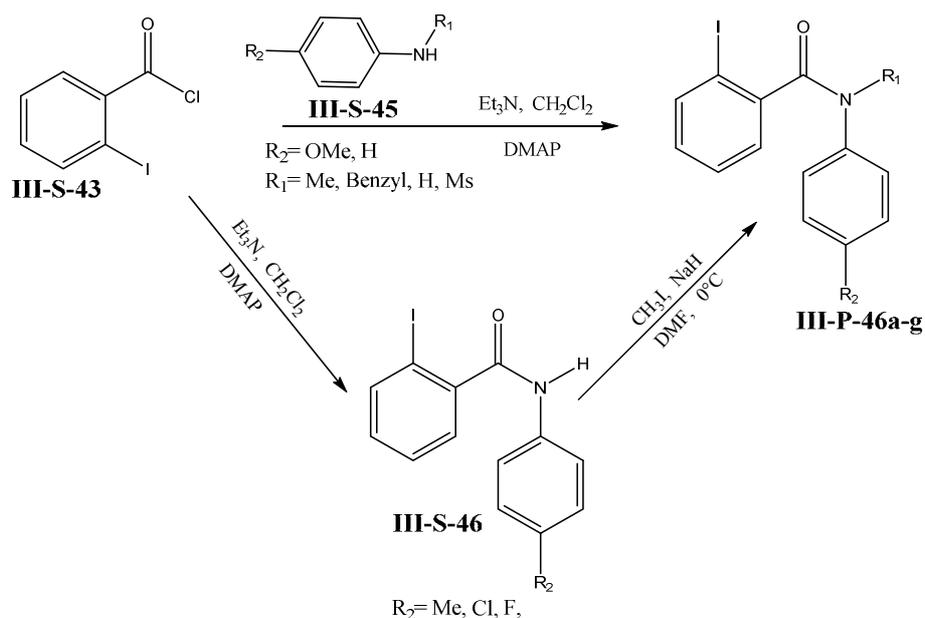
Schéma III-36 : réaction d'estérification entre le 2-iodo-chlorure de benzoyle et divers dérivés phénoliques

Les esters **III-P-45a-n**, présentant différents groupements R, ont été obtenus avec d'excellents rendements en produit isolé (89-96%). Ils ont été caractérisés par les techniques d'analyses usuelles de RMN ¹H et ¹³C après une purification par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec un l'éluant hexane/acétate d'éthyle.

III-3-2)-Synthèse des amides

Les amides **III-P-46a,d,e,h** ont aussi pu être synthétisés à partir du 2-iodo-chlorure de benzoyle **III-S-43** par une réaction d'amidation avec un dérivé de l'aniline *N*-substituée **III-S-45** dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour la synthèse des esters biarylés.

Pour la synthèse des amides **III-P-46b,c,f,g**, une voie différente en deux étapes a été envisagée. La première étape consiste en la synthèse de l'amide intermédiaire **III-S-46** à partir du 2-iodo-chlorure benzoyle et d'un dérivé de l'aniline. Dans la deuxième étape, cet amide **III-S-46** est alkylé par déprotonation en présence de NaH suivie de l'addition du iodométhane dans le DMF à 0°C (schéma III-37).



Substrats	R ₁	R ₂	Rendement (%)
III-P-46a	H	Me	94
III-P-46b	Ms	Me	84
III-P-46c	Me	Me	93
III-P-46d	Me	H	95
III-P-46e	Me	OMe	98
III-P-46f	Me	Cl	62
III-P-46g	Me	F	79
III-P-46h	Benzyl	H	95

Schéma III-37 : la synthèse de différents amides biaryles

Tous les amides **III-P-46a-h** ont été obtenus avec des rendements de 62 à 95% après une purification sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle. Les composés ont été caractérisés par RMN¹H et ¹³C.

III-4)-Réaction catalytique d'arylation intramoléculaire

Nous avons évalué les capacités catalytiques de nos complexes du palladium dans l'arylation intramoléculaires des esters et amides synthétisés précédemment.

III-4-1)-Etude de l'influence des conditions expérimentales et des ligands.

Afin de déterminer les conditions optimales de cette réaction menée sous irradiation micro-ondes, nous avons choisi comme substrat modèle l'ester **III-P-45a**. Les essais préliminaires ont été menés avec le complexe [PdCl₂(**III-L-9**)].

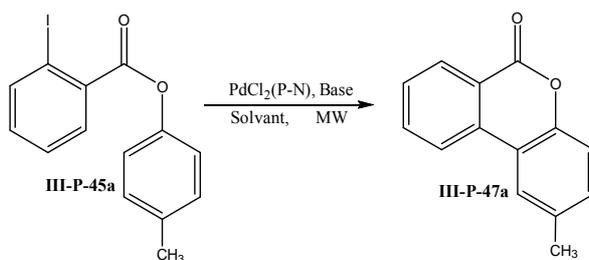


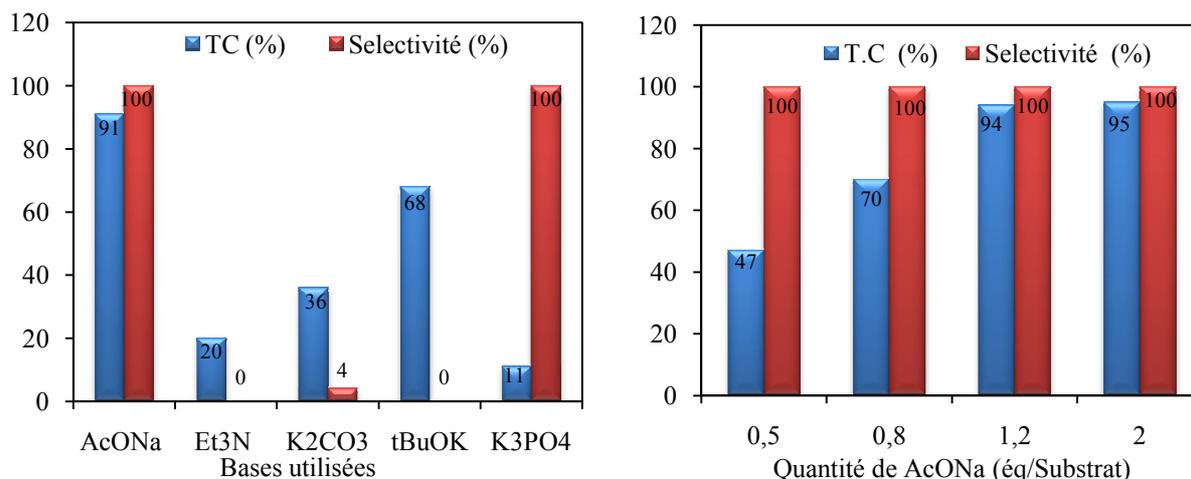
Schéma III-38 : réaction d'arylation intramolécule de l'ester **III-P-45a**

Nous avons fait varier plusieurs paramètres comme la base, le solvant, la charge catalytique, le temps de la réaction et la température afin de cibler les meilleures conditions pour cette réaction avant de passer à l'étude des effets électroniques des différents ligands et substituants portés sur le noyau aromatique des substrats sur l'activité et la sélectivité de la réaction.

III-4-1-a)-Optimisation des bases

Les essais ont été menés avec 1,2 équivalent de base dans le DMF à 160°C pendant 40 mn. Un criblage non exhaustif des bases a permis de constater que l'acétate de sodium et le phosphate de potassium permettent d'accéder au produit attendu avec une sélectivité totale (figure III-2). L'utilisation des bases fortes ou très solubles telles que t-BuOK ou Et₃N n'est pas favorable pour cette transformation puisque des conversions plus faibles sont obtenues avec une mauvaise sélectivité. Au vu de ces résultats, l'acétate de sodium offre le meilleur compromis en termes de conversion et de sélectivité puisque le phosphate de potassium K₃PO₄ ne donne qu'une conversion de 11%.

Figure III-2: optimisation de la nature et de la quantité de la base



Conditions: S/Pd=1%, T (°C)= 160, DMF=5ml, (%) Base = 1,2, t= 40 min

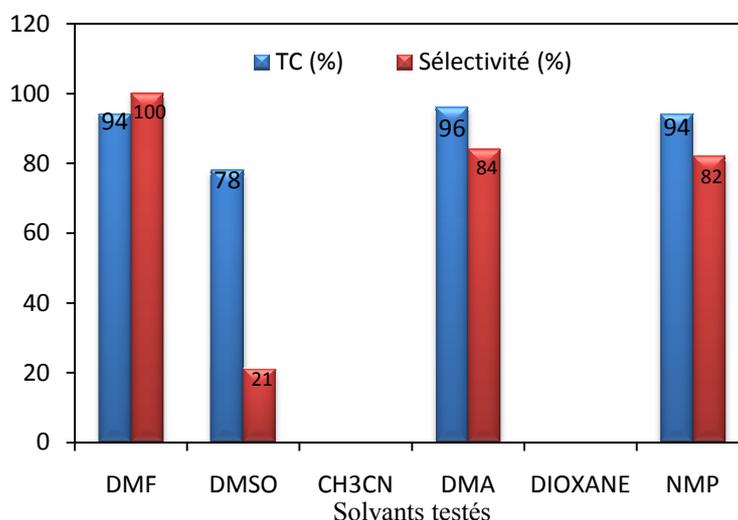
Nous avons par la suite faire varier la quantité de la base (figure III-2) dans les mêmes conditions de réaction. Comme la réaction est stœchiométrique par rapport à la base, la

diminution de cette dernière provoque une chute logique de la conversion. Il s'est avéré qu'une quantité de 1,2 équivalent d'acétate de sodium était suffisante pour accéder efficacement au produit désiré tout en gardant une très bonne sélectivité car avec 2 équivalents de base l'effet sur la conversion reste négligeable.

III-4-1-b)-Effet du solvant

Généralement les solvants utilisés pour effectuer ces réactions à des températures relativement élevées (120- 200 °C), sont polaires comme le DMF (*N,N*-diméthylformamide), le DMA (diméthylacetamide) et le NMP (*N*-méthyl-2-pyrrolidone). Dans cette série de tests, la température de la réaction correspond à la température d'ébullition du solvant utilisé plus 10°C (figure III-3), les autres conditions restant inchangées. Les résultats obtenus montrent que les solvants tels que le DMF, DMA et NMP permettent d'effectuer la réaction avec des conversions quasi-totales (entre 94% et 96%) et de bonnes sélectivités en lactone **III-P-47a** (82-100%). Par contre, aucune conversion n'a été enregistrée avec les solvants ayant une température d'ébullition plus basse comme le CH₃CN (T_{eb} = 82 °C) et le dioxane (T_{eb} = 101 °C). Dans le cas du DMSO, une conversion de 78% a été obtenue avec une faible chimiosélectivité en lactone de 21%. Le meilleur résultat a été obtenu avec le DMF avec une conversion de 94% et une sélectivité totale.

Figure III-3: optimisation de solvant



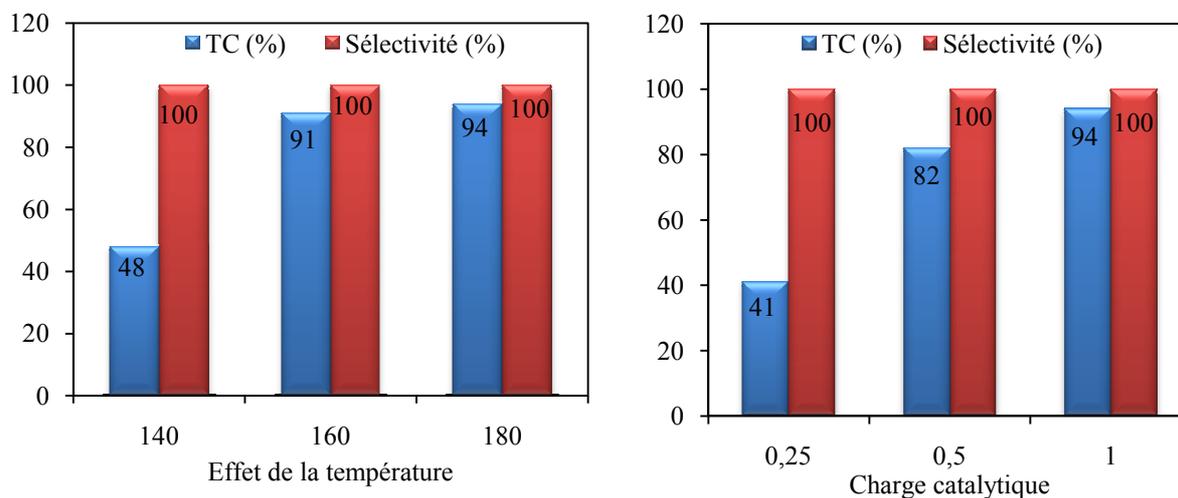
Conditions : S/Pd=1%, T (°C)=(T_{eb} +10), solvant = 5 mL, NaOAc = 1,2 éq., t= 40 min

III-4-1-c)-Effet de la température et de la charge catalytique

L'étude menée sur l'effet de la température a permis de comprendre que la réaction nécessite beaucoup d'énergie. En effet, c'est à 160°C et 180°C que la conversion optimale est observée

(figure III-4). Si on abaisse la température pour adoucir les conditions réactionnelles, la conversion diminue avec 48% à 140°C. A 180°C, un léger gain en conversion par rapport à 160°C est observé. Nous avons donc choisi de travailler à la température de 160°C pour la suite de cette étude.

Figure III-4: optimisation de la température et la charge catalytique



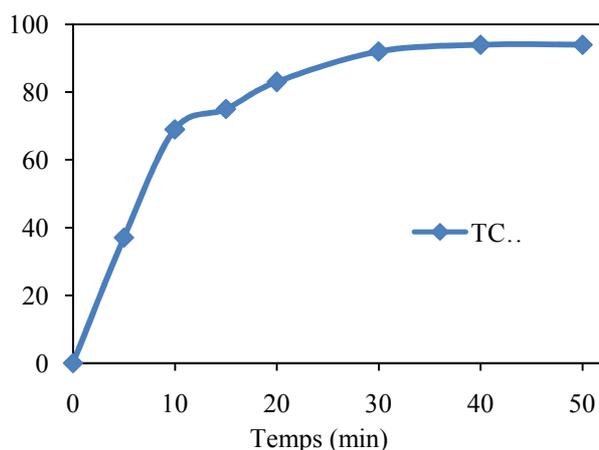
Conditions : S/Pd=1%, DMF = 5 mL, NaOAc = 1,2 éq., t= 40 min

Nous avons ensuite essayé d'abaisser la quantité de catalyseur pour voir son impact sur la conversion et le rendement. Le tableau de la figure III-4 représente les résultats obtenus avec différents pourcentage de catalyseur. Nous constatons que la conversion est proportionnelle à la charge catalytique alors que la sélectivité n'est pas du tout affectée. Le meilleur résultat en termes de conversion et sélectivité est obtenu avec 1% de catalyseur et cette charge catalytique sera utilisée pour la suite de l'étude.

III-4-1-d)-Cinétique de la réaction

Lors de l'utilisation des micro-ondes en synthèse organique, le temps de réaction est un paramètre important puisque les réactions sont fortement accélérées. De ce fait, nous avons étudié la cinétique de la réaction pour déterminer le temps optimal (figure III-5). Cette étude cinétique a été effectuée dans les conditions optimales déterminées précédemment.

Figure III-5: cinétique de la réaction



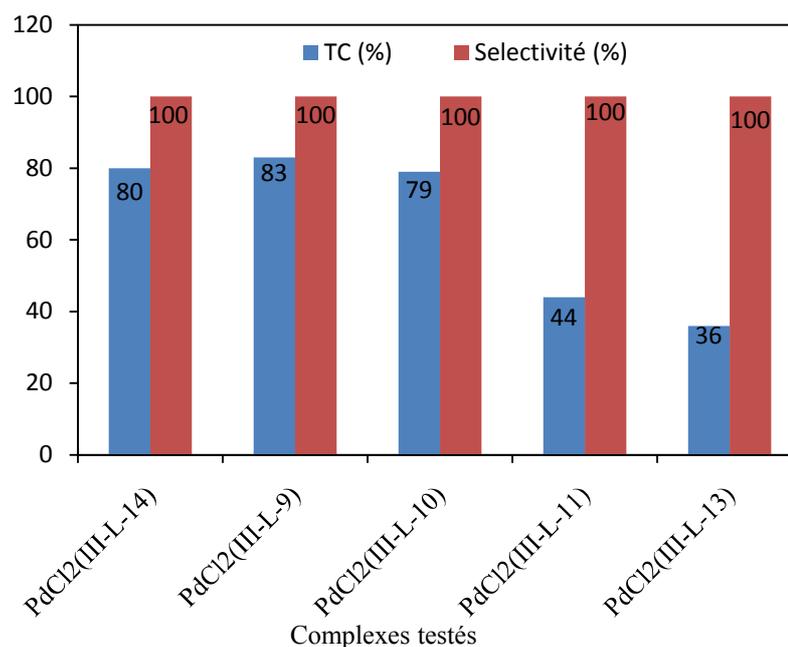
Conditions: S/[Pd]=1%, T (°C) = 160, DMF= 5 mL, NaOAc= 1,2 éq.

D'après la figure III-5, il est intéressant de constater qu'après 10 minutes la conversion est déjà de 69% en produit désiré. Ensuite, il faut 10 minutes supplémentaires pour atteindre une conversion de 83%. Après 20 min, la réaction devient plus lente puisque la conversion reste quasiment inchangée (92 à 94%) entre 30 min et 50 min. Cette observation peut être liée à la diminution des chances statiques que possède le composé de départ de rencontrer le catalyseur au fur et à mesure que la concentration du composé de départ diminue dans le milieu réactionnel. Donc le temps est une variable très importante dans cette transformation. Nous avons choisi de poursuivre notre étude en arrêtant les réactions au bout de 20 mn.

III-4-1-e)-Choix du meilleur catalyseur

Pour compléter cette étude préliminaire, nous avons testé les différents complexes synthétisés afin de cibler le meilleur catalyseur possible pour effectuer cette transformation. (figure III-6).

Figure III-6: résultats obtenus avec différents complexes

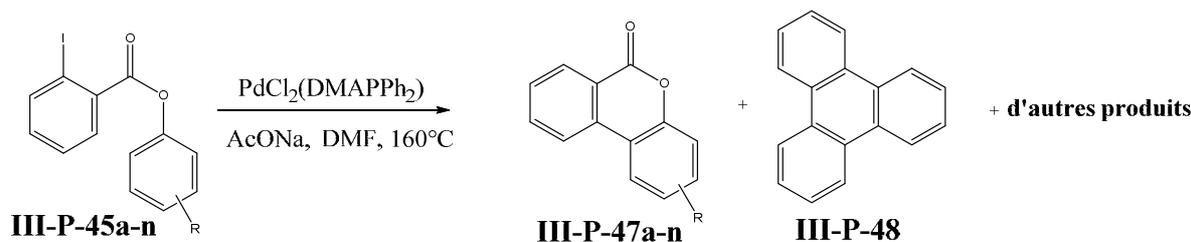


Conditions : S/Pd=1%, T (°C)= 160, DM F= 5 mL, AcONa = 1,2 éq, t= 20 min

D'après les résultats représentés dans la figure ci-dessus, tous les complexes testés permettent d'effectuer la réaction avec une sélectivité totale en produit attendu. Une faible activité a été observée avec les complexes associés aux ligands pyrrole-phospholes (III-L-11 et III-L-13) puisque les conversions vont de 44% et 36% respectivement. Ces résultats peuvent être expliqués par l'instabilité de ces ligands à haute température puisque la décomposition des complexes correspondants et la formation du noir de palladium ont été observées à la fin de la réaction. Les complexes [PdCl₂L] (L=III-L-9, III-L-10 et III-L-14) s'avèrent les plus actifs pour cette réaction, la meilleure conversion ayant été obtenue avec le complexe [PdCl₂(III-L-9)].

III-4-2)-Réaction d'arylation intramoléculaire des autres esters

Avec les conditions optimales mises au point, nous avons étudié l'effet électronique des différents substituants des esters sur l'activité et la sélectivité de la réaction. La réaction a été réalisée en présence du complexe [PdCl₂(III-L-9)] (1 mol%) en présence de 1,2 équivalent de NaOAc dans DMF à 160°C pendant 20 min. Dans ces conditions, la réaction conduit à la formation des lactones biaryles III-P-47a-n et d'autres produits secondaires comme III-P-48 selon la nature des substituants (schéma III-39). Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus.



Essai	Substrat	R	T.C (%) ^c	Lactone III-P-47 (%) ^c	III-P-48 (%) ^c	Produits n.d (%)
E1	III-P-45a	<i>p</i> -Me	90	100	0	0
E2	III-P-45b	<i>m</i> -Me	88	98	2	0
E3	III-P-45c	<i>o</i> -Me	88	100	0	0
E4	III-P-45d	<i>p</i> -OMe	96	100	0	0
E5	III-P-45e	<i>p</i> -SMe	98	92	8	0
E6	III-P-45f	<i>p</i> -1,4 DMP	87	75	14	11
E7	III-P-45g	1-naphtol	85	93	7	0
E8	III-P-45h	H	82	92	8	0
E9	III-P-45i	<i>p</i> -F	94	88	12	0
E10	III-P-45j	<i>p</i> -Cl	95	84	16	0
E11	III-P-45k	<i>p</i> -Acetyl	90	50	18	32
E12	III-P-45l	<i>p</i> -CO ₂ Et	88	43	23	34
E13	III-P-45m	<i>p</i> -CF ₃	89	/	29	/
E14	III-P-45n	<i>p</i> -NO ₂	90	/	25	/

Conditions : S/Pd=1%, T (°C)= 160, DMF = 10 ml, NaOAc = 1,2 eq., t= 20 min ; ^c produit isolé, n.d= non déterminés

Schéma III-39 : réaction d'arylation directe intramoléculaire des esters

A la lecture de ces résultats, tous les substrats ont été convertis avec d'excellentes conversions allant de 85% à 98%. Nous avons observé que les substrats substitués par des groupements électro-donneurs (Me, OMe) réagissent facilement et permettent d'obtenir les produits biarylés correspondants avec une chimiosélectivité totale (E1, E3 et E4). Le substrat **III-P-45b**, qui possède un groupement méthyle en position *mé*ta, conduit à la formation de la lactone **III-P-47b** avec une sélectivité de 98% et le produit **III-P-48** sous forme des traces. Ce produit **III-P-48a** aussi été obtenu en quantité plus importante avec les substrats **III-P-45e** et **III-P-45g** présentant des groupements SMe et 1-naphtol (E5 et E7).

Avec les substrats substitués par des groupements électro-attracteurs, des différences sur la chimiosélectivité est observée. Les premiers essais avec des substrats comportant des groupements attracteurs par effet inductif (chlore et fluor), conduisent à la formation du mélange **III-P-47** et **III-P-48** avec une sélectivité en lactones **III-P-47i-j** de 88% à 84%

respectivement (E9 et E10). Avec les groupements attracteurs par effet mésomère (acétyl, CO₂Et,), la réaction donne un mélange de produits avec des chimiosélectivités en lactones **III-P-47k-l** plus faibles de 50% et 43% respectivement (E11, E12). De plus, dans le cas de CF₃ et NO₂ un mélange complexe de produits est obtenu et nous n'avons pas pu séparer les lactones correspondantes **III-P-47m,n** (E13, E14). Ces résultats montrent ainsi que l'augmentation de l'effet attracteur des substituants provoque une diminution de la chimiosélectivité en lactone et favorise la formation du produit **III-P-48** et d'autres produits secondaires que nous n'avons pas réussi à identifier.

Pour avoir une idée plus précise sur la régiosélectivité de cette réaction nous avons étudié la réaction avec le substrat **III-P-45b** contenant un méthyle en position *mé*ta (schéma III-40).

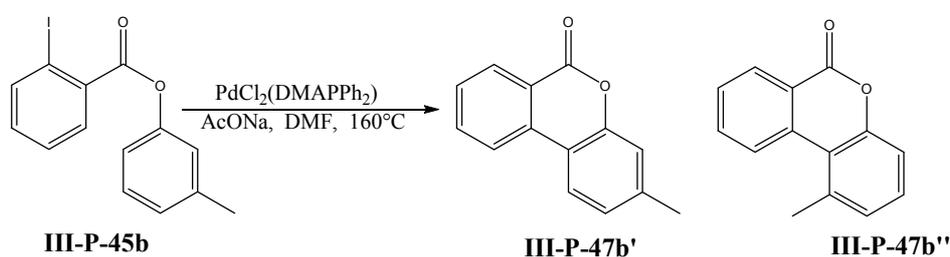


Schéma III-40 : réaction d'arylation intramoléculaire de l'ester **III-P-45b**

La réaction donne un mélange de deux régioisomères dans un rapport **III-P-47b'**/**III-P-47b''** de 47/53.

Il est à noter que les produits secondaires ont été difficiles à séparer sur une colonne de gel de silice et seul le produit **III-P-48** a été isolé et caractérisé. Le mécanisme de formation de ce produit peut être expliqué sur la base de données de la littérature⁸³ (schéma III-41).

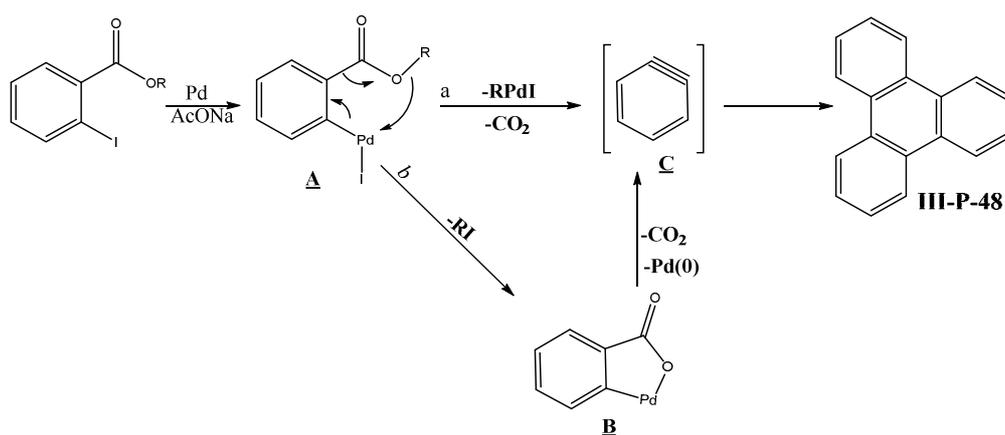


Schéma III-41: mécanisme proposé pour la formation du triphénylène **III-P-48**.

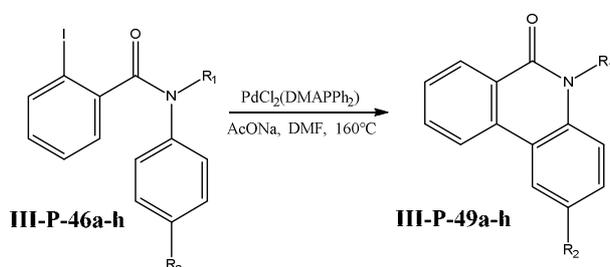
La première étape consiste à une addition oxydante de la liaison C-I sur le palladium. La formation de l'intermédiaire **C** peut être obtenue selon les deux voies **a** et **b**. La voie **a** est un

⁸³ Kim H. S., *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 6569.

réarrangement de l'espèce aryl-Pd-I par élimination de dioxyde de carbone et R-Pd-I. La voie **b** consiste en une addition oxydante de la liaison O-R sur le palladium suivi d'une élimination de RI pour mener à la formation de l'intermédiaire **B** et ensuite d'une perte de dioxyde de carbone pour donner **C**. A haute température (160°C), l'intermédiaire **C** peut alors subir une réaction de cycloaddition [2+2+2] pour donner le produit **III-P-48**.

III-4-3)-Arylation intramoléculaire des amides

A la suite des résultats encourageants obtenus dans la cyclisation des esters biaryles en termes d'activité et de chimiosélectivité, nous avons décidé d'étendre cette réaction à d'autres substrats. L'arylation directe intramoléculaire des amides **III-P-46a** a été envisagée dans les mêmes conditions expérimentales optimales définies précédemment pour l'arylation intramoléculaire des esters **III-P-45**. Les résultats sont regroupés dans le tableau III-5.



Essai	Substrat	R1	R2	Rdt en III-P-49 (%)
E15	III-P-46a	H	Me	36
E16	III-P-46b	Ts	Me	25 (III-P-46a)
E17	III-P-46c	Me	Me	80
E18	III-P-46d	Me	H	79
E519	III-P-46e	Me	OMe	90
E20 ^a	III-P-46e	Me	OMe	97
E21	III-P-46f	Me	Cl	84
E22 ^a	III-P-46f	Me	Cl	90
E23	III-P-46g	Me	F	87
E24	III-P-46h	Benzyl	H	73

Conditions : S/[Pd]=1%, T (°C)= 160, DMF=10 mL, AcONa= 1,2 éq., t= 20 min, Rdt en produit isolé ; ^a t = 30 min.

Schéma III-42 : réaction d'arylation intramoléculaire des amides

Les résultats obtenus montrent que les différents substrats sont convertis en lactames correspondants **III-P-49** avec des rendements allant de 35% à 97%. Ces résultats montrent aussi une forte dépendance de la nature du substrat sur le rendement. En effet, lors de l'utilisation d'un amide non protégé (E15), la réaction se fait avec un moyen rendement de

36% car elle conduit à la formation de produits secondaires non identifiés. De ce fait, nous avons décidé d'effectuer la réaction sur des substrats protégés par des groupements tosyloxy, méthyle et benzyle. Les substrats protégés par les groupements méthyle ou benzyle (E17-E24) conduisent à la formation des lactames correspondants avec de bons rendements de 73% à 97%. Il est à noter que, la protection par un groupement tosyloxy (E16) rend la réaction moins sélective et conduit à la formation d'un mélange complexe des produits que nous n'avons pas pu séparer. Seul le produit issu de la déprotection du substrat de départ a pu être identifié dans le mélange réactionnel (E16). Nous avons aussi étudié l'effet électronique sur la réaction en variant la nature des groupements R_2 . Les résultats obtenus montrent que la nature des groupements n'a aucun effet sur la sélectivité et la conversion de la réaction, puisque quel que soit la nature du substituant (électro-donneur ou électro-attracteur), les lactames sont obtenus avec de bons rendements. Nous avons aussi noté qu'une augmentation du temps de la réaction de 20 min à 30 min entraîne une amélioration des rendements (E19 vs E20 et E21 vs E22) dans le cas des lactames.

IV)-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit dans un premier temps les différentes voies de synthèses du motif dibenzopyranone et l'importance de ce dernier dans la synthèse organique de molécules complexes. Nous avons mis en évidence l'attrait de la réaction d'arylation directe intramoléculaire et son application dans les synthèses totales des produits naturels.

Nous avons ensuite réalisé la synthèse de nouveaux ligands pyrrole-phosphines ainsi que la synthèse des complexes du palladium correspondants. Les ligands ont été obtenus avec des rendements variant entre 43% et 81% et les complexes avec de bons rendements (78% à 100%). Nous avons évalué par la suite la performance de ces complexes synthétisés dans une réaction d'arylation directe intramoléculaire permettant d'accéder à des lactones biaryles à motif 6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one. Les complexes portant les ligands pyrrole-phospholes montrent une faible activité pour cette réaction en raison de leur sensibilité à la température. Par contre, les complexes contenant des ligands pyrrole-phosphines se sont avérés plus efficaces.

Le meilleur système catalytique a été appliqué à une série d'esters substitués. Nous avons pu mettre en évidence l'effet électronique des substituants sur l'activité et la sélectivité de la réaction. En effet, les groupements électro-donneurs sur le noyau aromatique rendent la réaction plus sélective puisque d'excellentes chimiosélectivités ont été enregistrées alors que

les substituants électro-attracteurs provoquent la formation de produits secondaires et la réaction devient moins sélective en lactones.

Cette réaction d'arylation directe intramoléculaire a ensuite été étendue à la synthèse de lactames, analogues des lactones biaryles à motif *6H*-dibenzo[b,d]pyran-6-one. Dans ce cas, aucun effet des substituant présents sur le noyau aromatique n'a été observé et les lactames ont pu être obtenus avec de bons rendements.

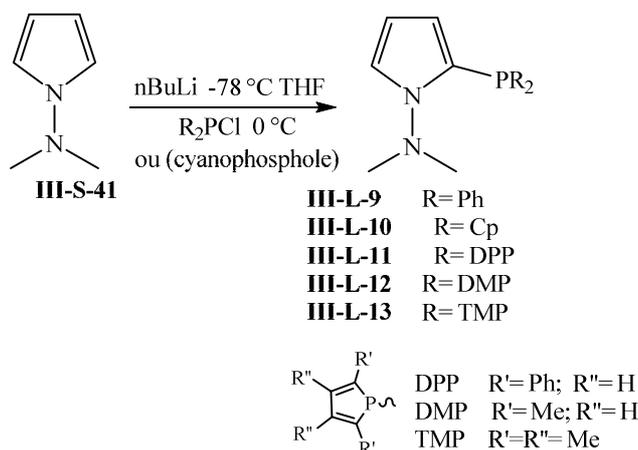
PARTIE EXPERIMENTALE

I-Généralités:

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère inerte d'azote en utilisant les techniques de Schlenk standard. La Chromatographie sur colonne est effectuée en utilisant du gel de silice 70-230 mesh. Tous les réactifs et solvants sont obtenus auprès de fournisseurs commerciaux et utilisés sans autre purification. Les spectres RMN sont mesurés avec un spectromètre JEOL Eclipse 300 en utilisant CDCl_3 comme solvant. Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm (δ), par rapport au TMS. Les spectres MS-FAB et MS-AE ont été obtenus sur un JEOL SX 102 A, les valeurs des signaux sont exprimés en masse / charge (m/z).

II-Synthèse des ligands

II-1) Procédure générale pour la synthèse des ligands pyrrole-phosphines (phospholes)



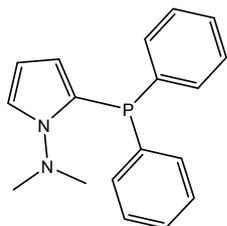
A une solution de diméthylaminopyrrole (1 mmol) dans THF (10 mL). On ajoute 1.2 mmol de *n*-butyllithium dans l'hexane à -78°C . Le mélange réactionnel est laissé sous agitation jusqu'à la température remonte à 0°C . Ensuite, une solution de dichlorophénylphosphine ou cyanophosphole (1 mmol,) dans THF (5 mL) est ajoutée. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré puis filtré sur célite avec l'hexane comme éluant.

Le tableau ci-dessous regroupe les rendements des ligands obtenus

ligand	rendement (%)
III-L-9	81
III-L-10	50
III-L-11	45
III-L-12	60
III-L-13	43

Tous les ligands ont été identifiés par et RMN ^1H , ^{13}C et RMN ^{31}P .

➤ **2-(diphénylphosphanyl)-N,N-diméthyl-1H-pyrrol-1-amine III-L-9**



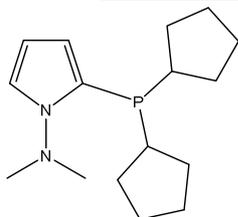
Solide Blanc

^{31}P NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : -29.94

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 – 7.21 (m, 10H), 7.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.66 (s, 6H).

^{13}C NMR (75.58 MHz, CDCl_3) δ : 137.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 132.8 (d, $J = 18.9$ Hz), 133.5 (d, $J = 20.0$ Hz), 128.4 (d, $J = 6.9$ Hz); 128.6, 116.5, 113.3, 108.4, 47.9.

➤ **2-(dicyclopentylphosphanyl)-N,N-diméthyl-1H-pyrrol-1-amine III-L-10**



Huile incolore

^{31}P NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : -25.71.

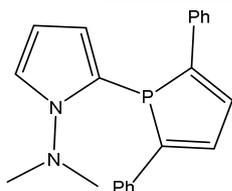
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (s, 1H, $\text{H}^2_{\text{pyrrole}}$), 6.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}^{3,4}_{\text{pyrrole}}$), 2.82 (s, 6H, H^1), 2.28 – 2.21 (m, 2H, $\text{H}^{10,12}$), 1.94 – 1.90 (m, 2H, $\text{H}^{6,11}$), 1.67 – 1.24 (m, 14H, $\text{H}^{7,8,9,10,12,13,14,15}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 128.9 (d, $J = 6.2$ Hz, $\text{C}^5_{\text{ipso pyrrole}}$), 115.5 $\text{C}^2_{\text{pyrrole}}$, 112.3 (d, $J = 2.6$ Hz, $\text{C}^3_{\text{pyrrole}}$), 107.6 (d, $J = 3.0$ Hz, $\text{C}^4_{\text{pyrrole}}$), 48.1 $\text{C}^1_{\text{-N-(CH}_3)_2}$, 36.9 (d, $J = 6.4$ Hz, $\text{C}^6_{\text{cyclopentyl}}$), 31.2 (d, $J = 6.1$ Hz, $\text{C}^{10,12}_{\text{cyclopentyl}}$), 31 (d, $J = 2.8$ Hz, $\text{C}^{7,15}_{\text{cyclopentyl}}$), 26.7 (d, $J = 7.9$ Hz, $\text{C}^{9,13}_{\text{cyclopentyl}}$), 25.8 (d, $J = 6.5$ Hz, $\text{C}^{8,14}_{\text{cyclopentyl}}$).

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3096 (=C-H), 2946 (-CH).

MS (DART) : m/z (% $\times 10^6$): 279.12512 [M^{+1}] (18).

➤ **2-(2,5-diphényl-1H-phosphol-1-yl)-N,N-diméthyl-1H-pyrrol-1-amine III-L-11**



Solide jaune, P.F =64-66 °C.

^{31}P NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : -27.02.

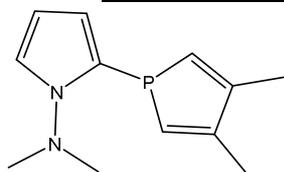
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{ortho}-phenyl), 7.29 – 7.13 (m, 8H, H_{aromatic}, H_β-phosphole), 6.96 (s, 1H, H²_{pyrrole}), 6.30-6.27 (m, 1H, H⁴_{pyrrole}), 6.07 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H, H³_{pyrrole}), 2.48 (s, 1H, H¹_{-N-(CH₃)₂}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.3 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{ipsoα}-phosphole), 137.1 (d, *J* = 16.6 Hz, C_{ipso}-phenyl), 131.1 (d, *J* = 12.5 Hz, C_β-phosphole), 128.6 C_{para}-phenyl, 126.8 C_{meta}-phenyl, 126.4 (d, *J* = 9.4 Hz, C_{ortho}-phenyl), 118.5 C²_{pyrrole}, 118.3 (d, *J* = 3.6 Hz, C_{ipso}⁵_{pyrrole}), 116.9 C⁴_{pyrrole}, 108.5 (d, *J* = 9.4 Hz, C³_{pyrrole}), 47.9 C¹_{-N-(CH₃)₂}.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3056 (=C-H), 2960 (-CH), 1591(C=C_{arom}).

MS (DART) : *m/z* (% x10⁶): 345 [M⁺] (35).

➤ **2-(3,4-diméthyl-1H-phosphol-1-yl)-N,N-diméthyl-1H-pyrrol-1-amine III-L-12**



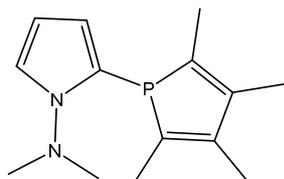
Solide blanc

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : -25;63

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.44 -6.32 (m, 2H), 6.18 – 5.99 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 1.99 (dd, *J* = 23.4, 5.5 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.72, 148.65, 127.45, 122.40, 115.73, 110.05, 108.65 (d, *J* = 3.9 Hz, C³_{pyrrole}), 48.12, 17.91 (d, *J* = 3.2 Hz, C^{7,13}_{CHP}).

***N,N*-diméthyl-2-(2,3,4,5-tétraméthyl-1H-phosphol-1-yl)-1H pyrrol-1-amine. III-L-13.**



Solide jaune, P.F = 58-60 °C.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : -12.25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.98(q, *J* = 2.6 Hz, 1H, H²_{pyrrole}), 6.05 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H⁴_{pyrrole}), 5.70 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H³_{pyrrole}), 2.74 (s, 1H, H¹_{-N-(CH₃)₂}) 1.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H, H^{7,13}_{CH₃CP}), 1.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H, H^{9,11}_{CH₃}).

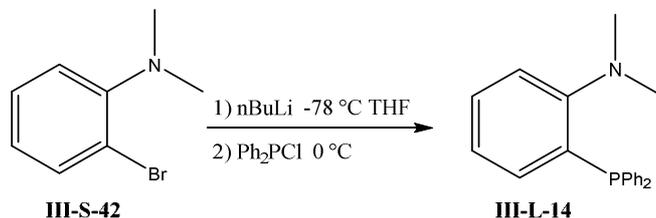
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 142.2 (d, *J* = 13.3 Hz, C_{ipsoα}-phosphole), 133.6 (d, *J* = 5.2 Hz, C_{ipsoβ}-phosphole), 122.9 (d, C_{ipso}⁵_{pyrrole}), 116.5 C²_{pyrrole}, 111.5(d, *J* = 3.4 Hz, C⁴_{pyrrole}), 108.5 (d, *J* = 3.9 Hz, C³_{pyrrole}), 48.2 C¹_{-N-(CH₃)₂}, 14.0 (d, *J* = 3.2 Hz, C^{7,13}_{CH₃CP}), 13.2 (d, *J* = 21.5 Hz, C^{9,11}_{CH₃}).

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 2909 (-CH), 1512(C=C_{arom}).

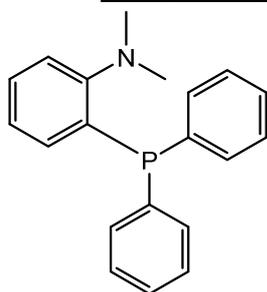
MS (DART) : *m/z* (% x10⁶): 249.08447 [M⁺] (16).

II-2) Synthèse de ligand DMA-PPh₂

Le ligand diméthylaniline diphénylphosphine **III-L-14** est obtenu à partir de 1-bromodiméthylaniline selon la même procédure décrite pour la synthèse des ligands pyrrole-phosphine.



➤ 2-(diphénylphosphanyl)-N,N-diméthylaniline III-L-14



Solide blanc, P.F = 110-112 °C.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : -14.49.

¹H NMR (300.53 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.21 (m, 12H, H^{3,6,9,10,11}_{aromatic}), 6.98(t, J = 7.4 Hz, 1H, H⁴_{aromatic}), 6.80 (m, 1H, H⁵_{aromatic}), 2.60 (s, 1H, H¹_{-N-(CH₃)₂}).

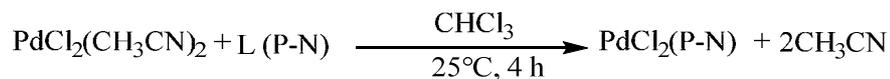
¹³C NMR (75.58 MHz, CDCl₃) δ : 158.1 (d, J = 19.5 Hz, C²_{ipsoN-aromatic}), 138.3 (d, J = 11.8 Hz, C⁸_{ipsoP-aromatic}), 134.4 C⁶_{N-aromatic}, 133.9(d, J = 20 Hz, C^{9,13}_{P-aromatic}, 129.9 C⁴_{N-aromatic}, 128.4 (d, J = 2.0 Hz, C^{10,12}_{P-aromatic}), 128.3 C¹¹_{P-aromatic}, 124.5 C³_{N-Aromatic}, 120.7 (d, J = 2.6 Hz, C⁵_{N-aromatic}), 45.6(d, J = 3.4 Hz, C¹_{-N-(CH₃)₂}).

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3056 (=C-H), 2960 (-CH), 1591(C=C_{arom}), 756 (Ph_{arommonosust}).

MS (DART) : m/z (% x10³): 306 [M⁺] (1200).

III-Synthèse des complexes [PdCl₂(P-N)]

Les complexes [PdCl₂(P-N)] ont été synthétisés, par utilisation du dichlorobis(acétonitrile)palladium(II) et un ligand P-N (pyrrole-phosphine ou pyrrole-phosphole) suivant le protocole décrit ci-dessous:

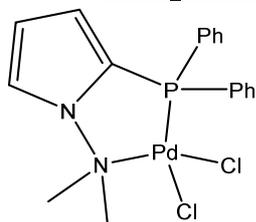


A 1 mmol de [PdCl₂(CH₃CN)₂] dissoute dans 10 mL CHCl₃, est ajoutée 1 mmol de ligand à température ambiante. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 4 h. Le mélange

réactionnel est ensuite filtré sur célite avec CH₂Cl₂ comme éluant. Après évaporation du solvant sous vide, le solide est récupéré et séché sous vide.

Tous les complexes ont été identifiés par RMN ³¹P et leur pureté a été contrôlée par RMN ¹H.

➤ **PdCl₂(III-L-9)**



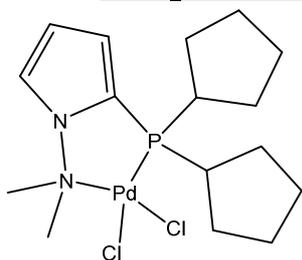
Solide jaune.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) : 15.90

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.50 – 7.07 (m, 7H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.69 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 133.6 (d, *J* = 12.0 Hz), 132.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.2 (d, *J* = 12.7 Hz), 127.9 (d, *J* = 68.2 Hz), 121.9 (d, *J* = 73.5 Hz), 117.5 (d, *J* = 8.0 Hz), 117.1 (d, *J* = 8.0 Hz), 113.2, 57.3.

➤ **PdCl₂(III-L-10)**



Solide jaune, F.P = 280 °C.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 40.54.

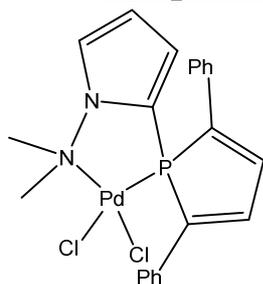
¹H NMR (300.53 MHz, CDCl₃) δ : 7.26-7.23 (m, 1H, H²_{pyrrole}), 6.63-6.61 (m, 1H, H⁴_{pyrrole}), 6.34-6.32 (m, 1H, H³_{pyrrole}), 3.66 (s, 6H, H¹), 2.67 (h, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{10,12}), 2.38 – 2.30 (m, 2H, H^{6,11}), 2.05–1.66 (m, 14H, H^{7,8,9,10,12,13,14,15}).

¹³C NMR (75.58 MHz, CDCl₃) δ : 120.2 (d, *J* = 6.2 Hz, C⁵_{ipso-pyrrole}), 119.4 C²_{pyrrole}, 116.4 (t, *J* = 7.7, 6.4 Hz, C⁴_{pyrrole}), 111.4 C³_{pyrrole}, 57.2 C¹_{-N-(CH₃)₂}, 37.8 (d, *J* = 37.4 Hz, C^{6, 11}_{cyclopentyl}), 29.7 (d, *J* = 2.7 Hz, C^{10,12}_{cyclopentyl}), 29.3 (d, *J* = 2.9 Hz, C^{7,15}_{cyclopentyl}), 26.4 (d, *J* = 10.1 Hz, C^{9,13}_{cyclopentyl}), 25.6 (d, *J* = 12.2 Hz, C^{8, 14}_{cyclopentyl}).

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3103 (=C-H), 2952 (-CH).

MS (FAB⁺): m/z (100 %) : 421 [M⁺¹-Cl] (55), 421 [M⁺¹-] (55).

➤ **PdCl₂((III-L-11))**

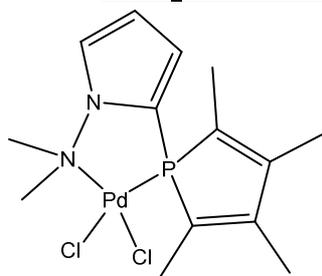


Solide orange, F.P = 280 °C.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 16.5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{ortho-phenyl}), 7.62 – 7.08 (m, 10H, H_{aromatic}, H_{β-phosphole}, H²_{pyrrole}), 6.52 (m, 1H, H⁴_{pyrrole}), 6.17 (m, 1H, H³_{pyrrole}), 3.70 (s, 1H, H¹_{-N-(CH₃)₂}).

PdCl₂((III-L-13))



Solide jaune, F.P = 280 °C.

³¹P NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 28.91.

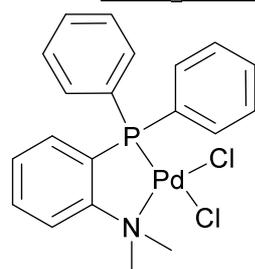
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (m, 1H, H²_{pyrrole}), 6.59 (m, 1H, H⁴_{pyrrole}), 6.05 (m, 1H, H³_{pyrrole}), 3.72 (s, 1H, H¹_{-N-(CH₃)₂}), 2.06 - 1.97 (m, 12H, H^{7,9,11,13}_{CH₃CP}).

¹³C NMR (75.58 MHz, CDCl₃) δ : 150.2 (d, *J* = 21.5 Hz, C_{α-phosphole}), 124.9, 124.1 C_{β-phosphole}, 1117.8 (d, *J* = 6.8 Hz, C²_{pyrrole}), 116.9 C⁵_{ipso-pyrrole}, 116.6 (d, *J* = 7.2 Hz, C⁴_{pyrrole}), 110.8 (d, *J* = 2.9 Hz, C³_{pyrrole}), 57.2 C¹_{-N-(CH₃)₂}, 14.5 (d, *J* = 14.2 Hz, C^{7,13}_{CH₃CP}), 11.4 (d, *J* = 17.0 Hz, C^{9,11}_{CH₃}).

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3128 (=C-H), 2912 (-CH).

MS (FAB⁺): m/z (100%) : 391 [M⁺-Cl] (5).

➤ **PdCl₂((III-L-14))**



Solide jaune, F.P = 280°C.

^{31}P NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 42.11.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (dd, 4H, $\text{H}^{9,19,13,15}$ aromatic), 7.73 (s, 2H, $\text{H}^{10,17}$ aromatic), 7.61-7.56 (m, 2H, $\text{H}^{5,3}$ aromatic), 7.51-7.38 (m, 6H, $\text{H}^{4,6,11,12,16,18}$ aromatic), 3.56 (s, 1H, H^1 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

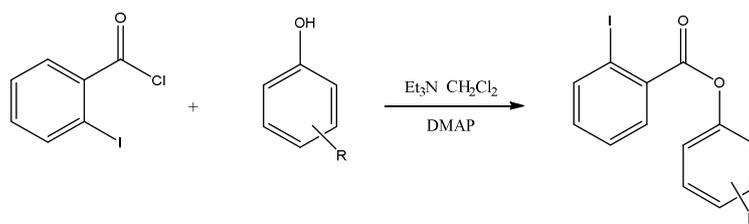
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.9 (d, $J = 17.2$ Hz, C^2 ipsoN-aromatic), 134.7 (d, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}^{8,14}$ ipsoP-aromatic), 133.8 (d, $J = 11.3$ Hz, $\text{C}^{11,12,16,18}$ P-aromatic), 136.6 $\text{C}^{10,17}$ P-Aromatic, 133.7 C^9 P-aromatic, 128.9 C^3 aromatic, 128.4 (d, $J = 2.0$ Hz, C^{12} P-aromatic), 132.4 (d, $J = 3.2$ Hz, C^6 N-aromatic), 130.3 (d, $J = 6.7$ Hz, C^7 N-aromatic), 129.2 (d, $J = 12.2$ Hz, $\text{C}^{9,13,15,19}$ P-aromatic), 128.2 C^4 N-aromatic, 127.3 C^5 N-aromatic, 122.6 (d, $J = 12.4$ Hz, C^3 N-aromatic), 55.5 C^1 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3052 (=C-H), 2983(-CH), 1578(C=C_{arom}), 687 (Ph_{arom}monosust).

MS (FAB⁺): m/z (100%) : 448 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$] (10).

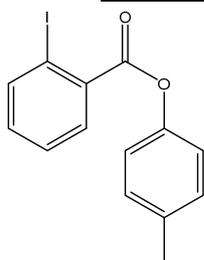
IV-Synthèse des substrats

IV-1) Procédure générale pour la synthèse des esters biaryles III-P-45a-n:



Dans un ballon de 50 mL équipé d'un agitateur magnétique, on introduit du phénol (1,5 éq) et du dichlorométhane (20 mL). Le ballon est purgé à l'azote et placé dans un bain de glace. Puis, de la triméthylamine (2 éq) est ajoutée pendant 30 minutes. Ensuite, le chlorure de iodobenzyle (1,0 éq.) dissout dans du dichlorométhane (10 mL) et de DMAP (0,05 2q) est ajouté. La réaction est laissée revenir à température ambiante sous agitation. Le mélange est extrait trois fois avec Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle/hexane comme éluant.

➤ p-tolyl 2-iodobenzoate III-P-45a



Solide blanc, FP = 40-42°C.

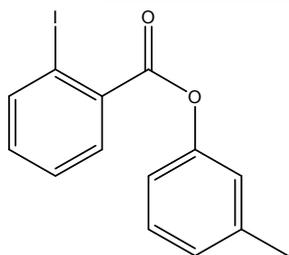
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07-7.92 (m, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.26-7.07 (m, 5H, H_{arom}^{3,9,10,13,14}), 2.35 (s, 3H, H_{CH₃}¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.2 ⁷C=O, 148.5 C_{arom}⁸ (ipso), 141.6 C_{arom}², 135.8 C_{arom}¹¹ (ipso), 134.4 C_{arom}⁶ (ipso), 133.2 C_{arom}³, 131.5 C_{arom}⁵, 130.1 C_{arom}^{10,13}, 128.1 C_{arom}⁴, 121.3 C_{arom}^{9,14}, 94.7 C_{arom}¹, 21.0 C_{arom}¹².

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3083 (=C-H), 1734 (C=O), 1578 (C=C_{arom}), 738 (Ph_{arom1,2} disust).

MS (DART) : *m/z* (% x 10³): 338 [M⁺] (592).

➤ **m-tolyl 2-iodobenzoate III-P-45b**

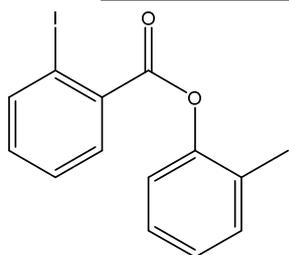


Huile incolore.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (t, *J* = 7.0 Hz 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}³), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}¹²), 7.07 (m, 3H, H_{arom}^{7,9,13}), 2.37 (s, 3H, H_{CH₃}¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.0 ⁷C=O, 150.7 C_{arom}⁸ (ipso), 141.7 C_{arom}², 139.8 C_{arom}¹⁰ (ipso), 134.3 C_{arom}⁶ (ipso), 133.3 C_{arom}³, 131.6 C_{arom}⁵, 129.3 C_{arom}¹², 128.2 C_{arom}⁴, 127.0 C_{arom}¹³, 122.2 C_{arom}⁹, 118.6 C_{arom}¹⁴, 94.7 C_{arom}¹, 21.5 C_{arom}¹¹.

➤ **o-tolyl 2-iodobenzoate III-P-45c**



Huile incolore.

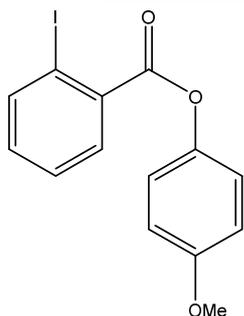
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.11-8.00 (m, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.31-7.12 (m, 5H, H_{arom}^{3,11,12,13,14}), 2.26 (s, 3H, H_{CH₃}¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.7 ⁷C=O, 149.4 C_{arom}⁸ (ipso), 141.8 C_{arom}², 134.2 C_{arom}⁶ (ipso), 133.3 C_{arom}³, 131.4 C_{arom}^{5,11} (d, *J* = 10.2 Hz), 130.3 C_{arom}⁹ (ipso), 128.2 C_{arom}⁴, 127.2 C_{arom}¹², 126.4 C_{arom}¹³, 122.0 C_{arom}¹⁴, 94.9 C_{arom}¹, 16.6 C_{arom}¹⁰.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3059 (=C-H), 1740 (C=O), 1580 (C=C_{arom}), 737 (Ph_{arom1,2} disust).

MS (DART) : *m/z* (% x 10³): 338.9570 [M⁺] (592).

➤ **4-méthoxyphényl 2-iodobenzoate III-P-45d**



Solide blanc, F.P = 108-110°C.

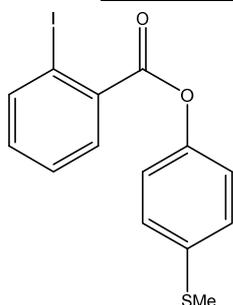
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (dd, *J* = 11.0, 7.9 Hz, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.31-7.10 (m, 3H, H_{arom}^{3, 9, 14}) 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{arom}^{10,13}), 3.81 (s, 3H, H_{OCH₃}¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.3 ⁷C=O, 157.5 C_{arom}¹¹ (ipso), 144.2 C_{arom}⁸ (ipso), 141.6 C_{arom}¹, 134.3 C_{arom}⁶ (ipso), 133.2 C_{arom}³, 131.5 C_{arom}⁵, 128.1 C_{arom}⁴, 122.4 C_{arom}^{9,14}, 114.6 C_{arom}^{10,13}, 94.6 C_{arom}¹, 55.7 C_{arom}¹².

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3077 (=C-H), 1736 (C=O), 1577 (C=C_{arom}), 745 (Ph_{arom1,2} disust).

MS (DART) : *m/z* (% x 10³): 354.9477 [M⁺] (7653).

➤ **4-(méthylthio)phényl 2-iodobenzoate III-P-45e**



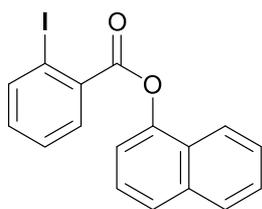
Solide blanc, F.P = 78-80 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}^{10,13}), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H, H_{arom}^{3,9,14}), 2.45 (s, 3H, H_{SCH₃}¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.9 ⁷C=O, 148.4 C_{arom}⁸ (ipso), 141.7 C_{arom}², 136.2 C_{arom}⁶ (ipso), 134.1 C_{arom}¹¹ (ipso), 133.4 C_{arom}³, 131.6 C_{arom}⁵, 128.2 C_{arom}⁴, 128.0 C_{arom}^{10,13}, 122.2 C_{arom}^{9,14}, 94.7 C_{arom}¹, 16.6 C_{arom}¹².

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3062 (=C-H), 1737 (C=O), 1576 (C=C_{arom}), 744 (Ph_{arom1,2} disust).

➤ **Naphthalen-1-yl 2-iodobenzoate III-P-45g**



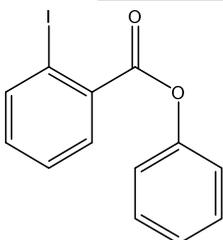
Solide blanc, F.P = 60-62 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}¹⁰), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}¹³), 8.03-7.92 (m, 1H, H_{arom}²), 7.90-7.86 (m, 1H, H_{arom}⁵) 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}³), 7.58-7.46 (m, 4H, H_{arom}^{4,11,12,15}), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{arom}¹⁶), 7.29-7.19 (m, 1H, H_{arom}¹⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.8 ⁷C=O, 146.7 C_{arom}⁸ (ipso), 142.0 C_{arom}², 134.8 C_{arom}⁶ (ipso), 134.0 C_{arom}⁹ (ipso), 133.4 C_{arom}³, 131.7 C_{arom}⁵, 128.2 (d, *J* = 7.8 Hz, C_{arom}^{13,15}), 126.9 C_{arom}¹⁴ (ipso), 126.6 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{arom}^{12,16}), 126.4 C_{arom}⁴, 125.5 C_{arom}¹¹, 121.4 C_{arom}¹⁰, 118.2 C_{arom}¹⁷, 95.0 C_{arom}¹.

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3056 (=C-H), 1741 (C=O), 1578 (C=C_{arom}), 733 (Ph_{arom1,2} disust).

➤ **Phényl 2-iodobenzoate III-P-45h**



Huile incolore.

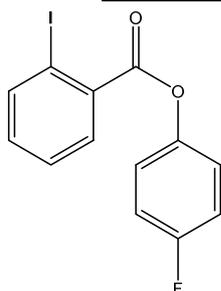
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.01-7.97 (m, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H_{arom}^{10,11,12}), 7.30-7.19 (m, 3H, H_{arom}^{4,9,13}), 7.13 (td, *J* = 7.9, 1,6 Hz, 1H, H_{arom}³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.0 ⁷C=O, 150.8 C_{arom}⁸ (ipso), 141.7 C_{arom}², 134.2 C_{arom}⁶ (ipso), 133.4 C_{arom}³, 131.6 C_{arom}⁵, 129.7 C_{arom}^{10,12}, 128.2 C_{arom}⁴, 126.3 C_{arom}¹¹), 121.7 C_{arom}^{9,13} 94.8 C_{arom}¹.

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3064 (=C-H), 1738 (C=O), 1584 (C=C_{arom}), 735 (Ph_{arom1,2} disust).

MS (DART) : *m/z* (% x 10³): 324.1172 [M⁺] (593).

➤ **4-fluorophényl 2-iodobenzoate III-P-45i**



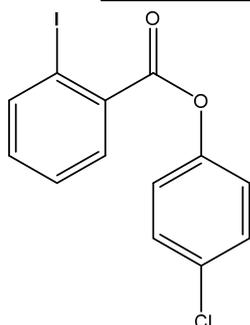
Huile incolore.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.26 (m, 5H, H_{arom}^{3,9,10,11,12}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.9 ⁷C=O, 160.42 (d, *J* = 244.6 Hz, C_{arom}¹¹ (ipso)), 146.5 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{arom}⁸ (ipso)), 141.7 C_{arom}², 133.9 C_{arom}⁶ (ipso), 133.5 C_{arom}³, 131.6 C_{arom}⁵, 128.2 C_{arom}⁴, 123.1 (d, *J* = 8.5 Hz, C_{arom}^{9,13}), 116.4 C_{arom}¹², 116.1 C_{arom}¹⁰, 94.8 C_{arom}¹.

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3068 (=C-H), 1740 (C=O), 1498 (C=C_{arom}), 735 (Ph_{arom1,2} disust).

➤ **4-chlorophényl 2-iodobenzoate III-P-45j**



Solide blanc, F.P = 54-56 °C.

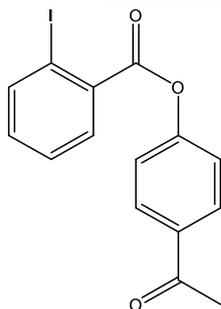
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.10-8.793 (m, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}^{10,12}), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}^{9,13}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.6 ⁷C=O, 149 C_{arom}⁸ (ipso), 141.8 C_{arom}², 133.7 C_{arom}⁶ (ipso), 133.5 C_{arom}³, 131.6 C_{arom}⁵, 131.5 C_{arom}¹¹ (ipso), 129.6 C_{arom}^{10,12}, 128.2 C_{arom}⁴, 123.0 C_{arom}^{9,13}, 94.8 C_{arom}¹.

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3064 (=C-H), 1736 (C=O), 1584 (C=C_{arom}), 806 (Ph_{arom1,4} disust), 733 (Ph_{arom1,2} disust).

MS (DART) : *m/z* (%x10³): 358.9009 [M⁺] (719.2), 360.8958 [M⁺²] (300).

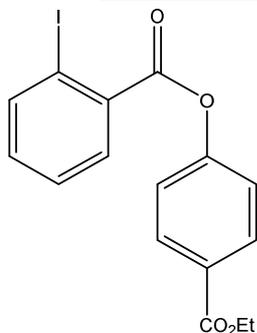
➤ **4-acétylphényl 2-iodobenzoate III-P-45k**



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.10-8.04 (m, 4H), 7.80 (d, *J*=9Hz; 2H), 7.50 (t, *J*=9Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 1H); 2.62 (s; 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 196.90; 164.29; 154.36; 141.86; 135.01; 133.59; 131.71; 130.07; 128.20; 121.86. 94.83.

➤ **4-(méthoxycarbonyl)phényl 2-iodobenzoate III-P-45l**



Solide blanc, F.P = 50-52 °C.

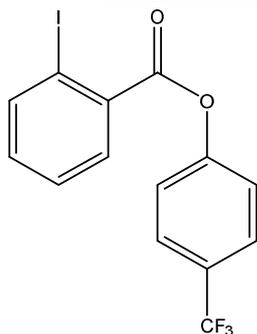
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{arom}^{10,15}), 8.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{arom}^{2,5}), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}⁴), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{arom}^{9,16}), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}³), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{arom}¹³), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{arom}¹⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.8⁷C=O, 164.2¹²C=O, 154.21 C_{arom}⁸ (ipso), 141.8 C_{arom}², 133.6 C_{arom}⁶ (ipso), 133.5 C_{arom}³, 131.7 C_{arom}⁵, 131.2 C_{arom}^{10,15}, 128.4 C_{arom}¹¹, 128.2 C_{arom}⁴, 121.6 C_{arom}^{9,16}, 94.8 C_{arom}¹, 61.2 C¹³, 14.4 C¹⁴.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3104 (=C-H), 1741 (C=O), 1666 (C=O), 1570 (C=C_{arom}), 741 (Ph_{arom}1,2 disust).

MS (DART) : *m/z* (% x10⁶): 396 [M⁺] (15.5).

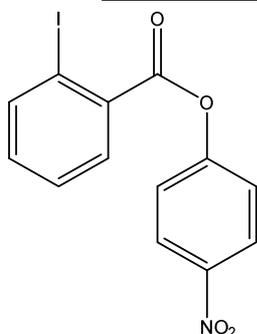
➤ **4-(trifluoromethyl)phenyl 2-iodobenzoate III-P-45m**



$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3): δ 7.93-7.61 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H),

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ : δ 164.92; 160.33, 151.71, 135.26, 132.19, 131.57, 130.90, 124.81, 124.13 123.39, 121.95, 121.32, 117.88, 117.26, 94.32.

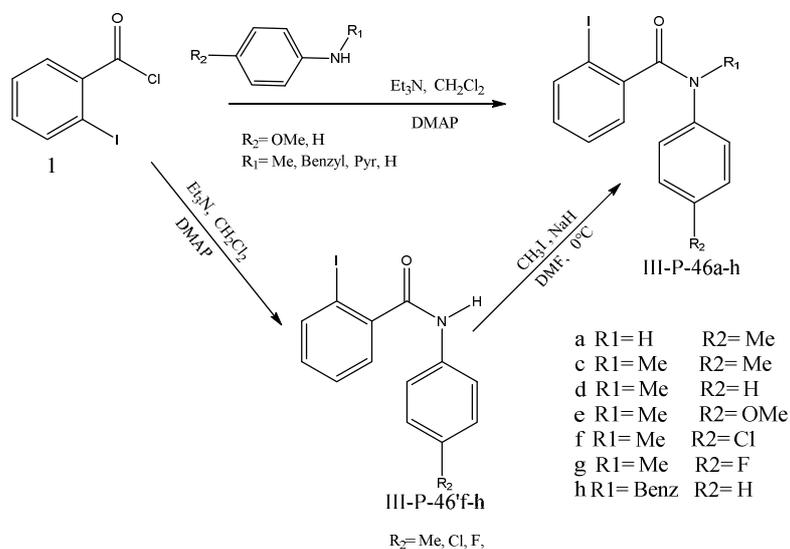
➤ **4-nitrophenyl 2-iodobenzoate III-P-45n**



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.34 (d, 9Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.5(m, 3H), 7.29 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 163.83, 155.37, 145.59, 144.01, 131.88, 125.35, 122.58, 94.96.

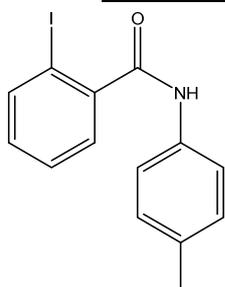
IV-2)-Procédure générale pour la synthèse des amides biaryles III-P-46a-h



IV-3) Synthèse des amides III-P-46a,d,e,h

Dans un ballon de 50 mL équipé d'un agitateur magnétique, on ajoute l'amine (1,5 éq) dans 20 mL de dichlorométhane et la triméthylamine (2 éq). Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes à 0°C. Après le chlorure d'iodobenzyle (1 éq) dans 10 mL de dichlorométhane et DMAP (0,05 éq) est ajouté. Après 6 h de temps de réaction, le mélange réactionnel est extrait trois fois avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium puis évaporaton du solvant sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de chromatographie on utilisant le mélange acétate d'éthyle/hexane comme éluant.

➤ 2-Iodo-N-(p-tolyl)benzamide III-P-46a

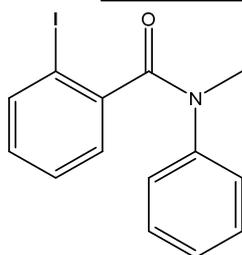


Huile incolore

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.21-7.07 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.22, 142.20, 140.00, 134.99, 134.62, 131.44, 129.63, 128.54, 128.34, 120.19, 92.48, 20.98.

➤ 2-Iodo-N-methyl-N-phenylbenzamide III-P-46d



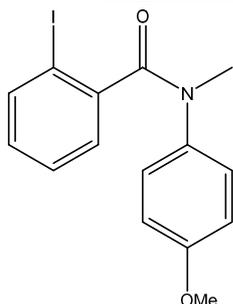
Mélange de deux rotamères (81: 19): huile incolore

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **Isomère majoritaire** δ: 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 1H), 7.20-6.98 (m, 6H), 6.87 – 6.73 (m, 1H), 3.48 (s, 3H). **Isomère minoritaire** δ: (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 -7.25 (m, 6H), 6.95 – 6.83 (m, 1H), 6.66 – 6.47 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) Isomère majoritaire δ: 170.12, 143.18, 142.38, 139.08, 129.81, 129.03, 128.59, 127.36, 127.20, 127.02, 93.76, 37.42. Isomère minoritaire δ 170.46, 142.61, 142.50, 130.39, 129.68, 129.23, 128.71, 127.99, 125.89, 115.23, 92.29, 39.97.

IR (KBr) cm⁻¹: 1642 (C=O); 1588 (C=C_{arom}), 695 (Ph_{arom1,2} disust).

➤ **2-Iodo-N-(4-méthoxyphényl)-N-méthylbenzamide III-P-46e**

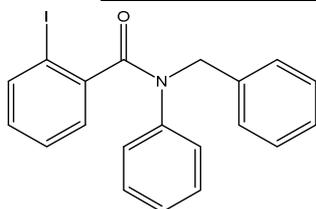


Mélange de deux rotamères (82:18): huile orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **Isomère majoritaire** δ : 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 4H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). **Isomère minoritaire** δ : 7.89–7.74 (m, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 3.76 (d, 3H), 3.13 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) **Isomère majoritaire** δ : 170.27, 158.23, 142.66, 138.99, 136.00, 129.63, 128.43, 128.21, 127.36, 114.11, 93.59, 55.29, 37.59. **Isomère minoritaire** δ : 170.56, 170.27, 139.11, 138.99, 135.32, 130.30, 128.66, 127.07, 127.07, 114.47, 92.31, 53.68, 40.20.

➤ **N-benzyl-2-iodo-N-phénylbenzamide III-P-46h**



Mélange de deux rotamères (82: 18): huile incolore

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H²), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H¹⁴), 7.32-7.19 (m, 3H, H^{3,4,5}), 7.10-6.93 (m, 7H, H^{10,11,12,15}), 6.84 (td, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H, H¹⁶), 5.13 (s, 3H, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.1 C⁷_(ipso), 142.2 C_{arom}⁶_(ipso), 141.6 C_{arom}¹³_(ipso), 139.2 C_{arom}², 137.0 C_{arom}⁹_(ipso), 129.7 C_{arom}⁵, 129 (d, $J = 9.7$ Hz, C_{arom}^{11,15}), 128.5 C_{arom}³, 128.5 C_{arom}^{10,12}, 128.2 C_{arom}¹⁴, 127.5 (d, $J = 7.8$ Hz, C_{arom}¹⁶), 127.3 C_{arom}⁴, 93.9 C_{arom}¹_(ipso), 53.0 C⁸.

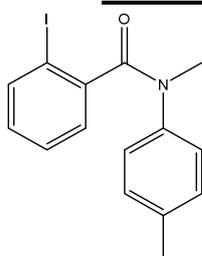
IR (KBr) cm⁻¹: 1643 (C=O); 1588 (C=C_{arom}), 694 (Ph_{arom1,2} disust).

IV-4) Synthèse des amides III-P-46c,f,g

A une suspension de NaH 60% (15 mmol) dans le DMF, on ajoute doucement à 0°C le composé **III-P-46'** (6 mmol) dans le DMF. Ensuite le iodométhane (9 mmol) dans 10 mL de DMF est ajouté goutte à goutte à 0°C. La réaction est laissée sous agitation pendant 2h. Le

mélange réactionnel est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau (3x50 mL) puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle. Le mélange des rotamères est obtenu après l'élimination du solvant sous pression réduite, et leurs rapport est déterminé par RMN ^1H .

➤ **2-Iodo-N-méthyl-N-(p-tolyl)benzamide III-P-46c**

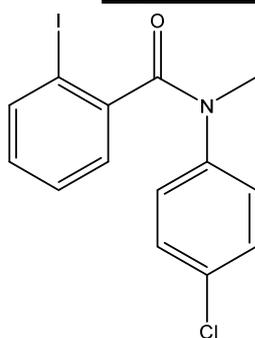


Mélange de deux rotamères (80: 20): huile incolore

^1H NMR (301 MHz, CDCl_3) **Isomère majoritaire** δ : 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 – 6.95 (m, 4H), 6.93 – 6.79 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). **Isomère minoritaire** δ : 7.55 – 7.34 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 C_{ipso}^7 , 140.1 C_{arom}^6 , 139.4 C_{arom}^2 , 132.5 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$, 131.0 C_{arom}^5 , 130.2 C_{arom}^9 , 130.1 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 129.7 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 128.2 C_{arom}^3 , 127.6 C_{arom}^4 , 92.7 C_{arom}^1 , 41.5 C^8 , 21.2 C^{13} .

➤ **N-(4-chlorophényl)-2-iodo-N-méthylbenzamide III-P-46f**

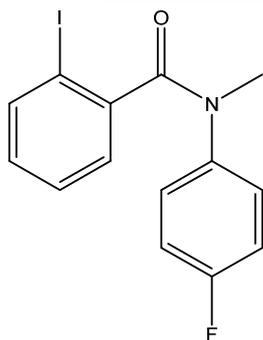


Mélange de deux rotamères (79: 21): huile incolore

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) **Isomère majoritaire** δ : 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 6.85-6.65 (m, 2H), 3.47 (s, 3H). **Isomère minoritaire** δ : 7.94 – 7.75 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 4H), 6.62 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) **Isomère majoritaire** δ : 170.01, 142.10, 141.76, 132.74, 130.06, 129.17, 128.54, 128.37, 127.56, 116.20, 93.55, 37.40. **Isomère minoritaire** δ : 170.54, 145.30, 142.30, 140.96, 130.53, 129.30, 129.00, 128.74, 127.21, 127.04, 92.20, 39.80.

➤ **N-(4-fluorophényl)-2-iodo-N-méthylbenzamide III-P-46g**

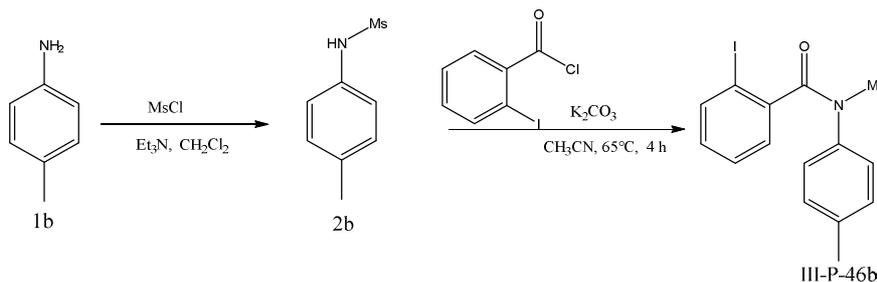


Solide blanc, F.P = 100-102 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H^2), 7.23-7.10 (m, 4H, $\text{H}^{4,10}$), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H^3), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 1H, $\text{H}^{2,11}$), 3.48 (s, 3H, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 C^7 (ipso), 162.7 and 159.4 (d, J = 247.7 Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$ (ipso)), 142.2 C_{arom}^6 (ipso), 139.3 C_{arom}^2 , 139.2 C_{arom}^9 (ipso), 129.9 C_{arom}^5 , 128.9 (d, J = 8.6 Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$), 128.4 C_{arom}^3 , 127.5 C_{arom}^4 , 115.9 (d, J = 22.7 Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$), 93.5 C_{arom}^1 (ipso), 37.4 C^8 .

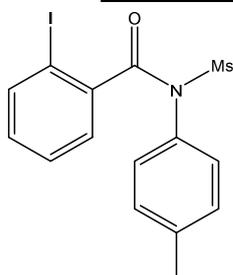
IV-5) Synthèse des amides III-P-46i



A une solution de toluidine (1 g, 0,018 mol, 1 éq) dans 20 mL de dichlorométhane on ajoute de la triéthylamine (2,4 mL, 0,022 mol, 1,2 éq) et de la DMAP (2 g, 18 mmol, 0,1 éq), puis le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. Ensuite, on ajoute goutte à goutte le chlorure de tosylole (3,4 g, 0,018 mol, 1 éq) dans 20 ml de dichlorométhane. On laisse le mélange revenir doucement à température ambiante. Après 20 h de réaction, le mélange est lavé avec de l'eau (2 x 30 mL). La phase organique est récupérée, et séchée sur du MgSO_4 . Après élimination du solvant, le résidu est concentré et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange hexane/ AcOEt (5/1). Le composé **2b** (1 g, 4,7 mmol, 1éq) est dissous dans une solution de K_2CO_3 (1,9 g, 8,6 mmol, 3 éq) dans CH_3CN (30 mL). Puis la solution est chauffée à 65 °C et le chlorure d'iodobenzyle (1,0 éq.) dans 5 ml de CH_3CN est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 3 heures à 65°C. Ensuite, Le mélange est refroidi à température ambiante, filtré et concentré. Le produit brut est dilué dans 50 mL d' Et_2O puis lavé avec 100 mL de H_2O et extrait avec 2x20 mL d' Et_2O . La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl , séchée sur MgSO_4 . Après l'élimination

du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange AcOEt/Hexane.

➤ **2-Iodo-N-(méthylsulfonyl)-N-phénylbenzamide III-P-46b**



Huile incolore

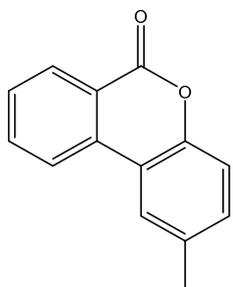
$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.90-6.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ : 170.25, 140.16, 140.07, 139.31, 132.57, 131.11, 130.05, 129.76, 128.28, 127.66, 121.60, 92.62, 41.48, 21.17.

V-Procédure générale pour la réaction d'arylation sous micro-onde

Dans un tube transparent à micro-ondes de 30 mL, on introduit le substrat (0,59 mmol), la base (0,71 mmol) et le complexe de palladium dans 10 mL de solvant ensuite le tube est fermé par un bouchon PEEK de silicone. Le tube est introduit dans micro-onde et chauffé à la température de travail. A la fin de la réaction, le tube contenant le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante puis extrait trois fois avec un mélange de solvanthexane/eau. Les phases organiques sont regroupées séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et élimination du solvant sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange acétate d'éthyle/hexane comme éluant.

➤ **2-méthyl-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47a**



Solide blanc, F.P = 126-128 °C.

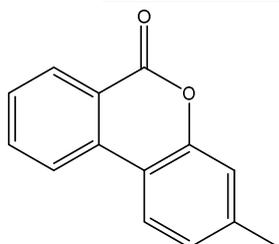
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.36-8.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H^1), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H^4), 7.80-7.78 (m, 2H, $\text{H}^{3,13}$), 7.56-7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H^2), 7.26-7.22 (m, 2H 9,10), 2.44 (s, 3H, H^{12}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.4 C_{arom}⁷ (ipso), 149.3 C_{arom}⁸ (ipso), 134.8 C_{arom}⁵ (ipso), 134.7 C_{arom}³, 134.1 C_{arom}¹¹ (ipso), 131.3 C_{arom}², 130.5 C_{arom}¹⁰, 128.7 C_{arom}¹, 122.7 C_{arom}⁴, 121.6 C_{arom}¹³, 121.2 C_{arom}⁶ (ipso), 117.6 C_{arom}¹⁴ (ipso), 117.4 C_{arom}⁹, 21.1 C¹².

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3056 (=C-H), 1712 (C=O), 1602 (C=C_{arom}), 769 (Ph_{arom} 1,2 disust)-.

MS (DART) : m/z (% x10³): 211.0568 [M⁺] (880).

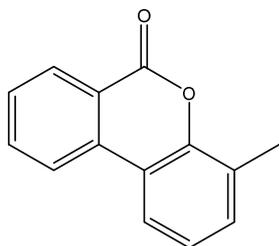
➤ **3-méthyl-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47b**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.5, 151.4, 141.4, 135.1, 134.9, 130.7, 128.5, 125.8, 122.6, 121.6, 121.0, 118.0, 115.6, 21.6

➤ **1-méthyl-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47c**



Solide blanc, F.P = 132-134 °C.

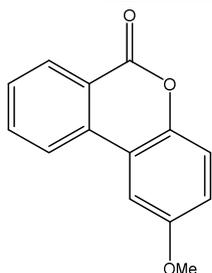
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.86-7.69 (m, 2H, H^{3,13}), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H²), 7.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹¹), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H¹²), 2.43 (s, 3H, H¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.1 C⁷ (ipso), 149.5 C_{arom}⁸ (ipso), 135.0 C_{arom}⁵ (ipso), 134.7 C_{arom}³, 131.7 C_{arom}¹¹, 130.3 C_{arom}², 128.6 C_{arom}¹, 126.9 C_{arom}⁶ (ipso), 123.9 C_{arom}⁴, 121.8 C_{arom}¹², 120.9 C_{arom}¹⁴ (ipso), 120.3 C_{arom}¹³, 117.6 C_{arom}⁹ (ipso), 16.0 C¹⁰.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3065 (=C-H), 1721 (C=O), 1599 (C=C_{arom}), 751 (Ph_{arom} 1,2 disust).

MS (DART) : m/z (% x10³): 211.0487 [M⁺] (218).

➤ **2-méthoxy-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47d**



Solide blanc, F.P = 122-124 °C.

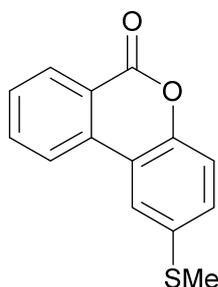
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, H¹), 8.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.83 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H³), 7.60 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H²), 7.50 (d, *J*=2.6 Hz, 1H, H¹³), 7.34-7.25 (m, 1H, H⁹), 7.06 (dd, *J*=9, 2.7 Hz, 1H, H¹⁰), 3.91 (s, 3H, H¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.3 C⁷_(ipso), 156.3 C¹¹_(ipso), 145.6 C⁸_(ipso), 134.8 C³_{arom}, 134.7 C⁵_(ipso), 130.7 C²_{arom}, 129.0 C¹_{arom}, 121.7 C⁴_{arom}, 121.4 C⁶_(ipso), 118.7 C⁹_{arom}, 118.6 C¹⁴_(ipso), 117.1 C¹⁰_{arom}, 106.4 C¹³_{arom}, 55.8 C¹².

IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3073 (=C-H), 1709 (C=O), 1607 (C=C_{arom}), 761 (Ph_{arom 1,2} disust).

MS (DART) : m/z (% x10³): 227.0418 [M⁺] (680).

2-(méthylthio)-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47e



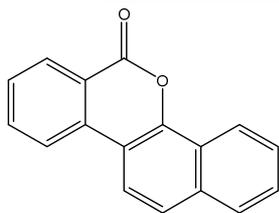
Solide blanc, F.P = 126-128 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.88-7.73 (m, 2H, H^{3,13}), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H²), 7.33 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1H, H¹⁰), 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, H⁹), 2.55 (s, 3H, H¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 160.9 C⁷_(ipso), 149.2 C⁸_(ipso), 134.9 C³_{arom}, 134.5 C⁵_(ipso), 134.0 C¹¹_(ipso), 131.6 C²_{arom}, 129.4 C¹_{arom}, 129.1 C¹⁰_{arom}, 121.6 C⁴_{arom}, 121.2 C⁶_(ipso), 121.1 C¹³_{arom}, 118.4 C¹⁴_(ipso), 118.2 C⁹_{arom}, 16.9.1 C¹².

IR. (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 3065 (=C-H), 1711 (C=O), 1560 (C=C_{arom}), 764 (Ph_{arom1,2} disust).

➤ **6H-dibenzo[c,h]chromen-6-one III-P-47g**

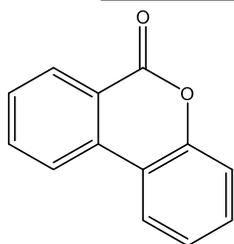


Solide blanc, F.P = 184-186 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.59 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, H¹), 8.47 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, H¹⁰), 8.20 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H⁴), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, H¹³), 7.89 – 7.84 (m, 2H, H^{3,16}), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, H¹⁵), 7.66–7.58 (m, 3H^{2,11,12}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.3 C⁷_(ipso), 147.3 C⁸_(ipso), 135.4 C⁵_(ipso), 135.0 C³_(ipso), 134.3 C¹⁴_(ipso), 130.7 C²_(ipso), 128.6 C¹³_(ipso), 127.9 C¹_(ipso), 127.7 C¹²_(ipso), 127.1 C⁴_(ipso), 124.5 C¹¹_(ipso), 123.9 C⁶_(ipso), 122.3 C¹⁵_(ipso), 122.0 C¹⁰_(ipso), 121.2 C¹⁷_(ipso), 119.2 C¹⁶_(ipso), 113.0 C⁹_(ipso).

➤ **6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47h**



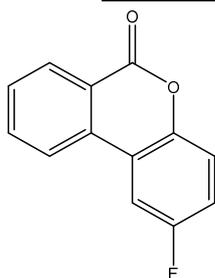
Solide blanc, F.P = 94-96 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H¹²), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H²), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H¹⁰), 7.37-7.25 (m, 2H, H^{9,11}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.1 C⁷_(ipso), 151.2 C⁸_(ipso), 134.8 C³_(ipso), 134.7 C⁵_(ipso), 130.5 C¹⁰_(ipso), 130.4 C²_(ipso), 128.8 C¹_(ipso), 124.5 C⁴_(ipso), 122.7 C¹²_(ipso), 121.7 C¹¹_(ipso), 121.2 C⁶_(ipso), 118.0 C¹³_(ipso), 117.8 C⁹_(ipso).

MS (EI) m/z : 196 (M⁺).

➤ **2-fluoro-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47i**



Solide blanc, F.P = 150-152 °C.

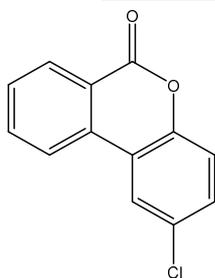
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.39 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁴), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³), 7.69 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H¹²), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H²), 7.33 (m, 1H, H¹⁰), 7.23-7.13 (m, 1H, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 160.8 (d, *J* = 6.9 Hz, C⁷_(ipso)), 157.7 C_{arom}¹²_(ipso), 147.4 (d, *J* = 2.1 Hz, C_{arom}⁸_(ipso)), 135.0 C_{arom}³, 133.9 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{arom}⁴), 130.7 C_{arom}², 129.6 C_{arom}¹, 121.9 C_{arom}⁴, 121.2 C_{arom}⁶_(ipso), 119.3 (d, *J* = 8.6 Hz, C_{arom}⁹), 119.2 C_{arom}¹³_(ipso), 117.8 (d, *J* = 24.26 Hz, C_{arom}¹⁰), 108.6 (d, *J* = 24.86 Hz, C_{arom}¹²).

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3065 (=C-H), 1717 (C=O), 1603 (C=C_{arom}), 817 (Ph_{arom} 1,4 disust).

MS (DART) : m/z (% x10³): 215.0253 [M⁺] (692).

➤ **2-Chloro-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47j**



Solide blanc, F.P = 178-180 °C.

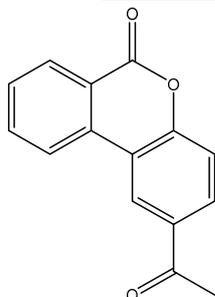
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H¹¹), 7.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H²), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H¹⁰), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 160.6 C⁷_(ipso), 149.6 C_{arom}⁸_(ipso), 135.1 C_{arom}³, 133.5 C_{arom}⁵_(ipso), 130.7 C_{arom}², 130.4 C_{arom}¹⁰, 130.1 C_{arom}¹¹_(ipso), 129.6 C_{arom}¹, 122.6 C_{arom}⁴, 121.8 C_{arom}¹², 121.2 C_{arom}⁶_(ipso), 119.3 C_{arom}¹³_(ipso), 119.2 C_{arom}⁹.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 3068 (=C-H), 1727 (C=O), 1602 (C=C_{arom}), 806 (Ph_{arom} 1,4 disust), 712 (Ph_{arom} 1,2 disust).

MS (DART) : m/z (% x10³): 230.9918 [M⁺] (383), 232.9890 [M⁺²] (120).

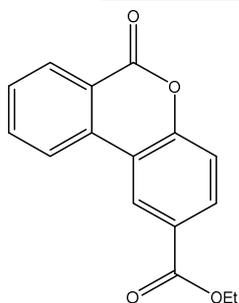
➤ **2-acétyl-6H-benzo[c]chromen-6-one III-P-47k**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (d, *J*=8.07 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=11.37, 8.07 Hz, 2H), 7.73 - 7.84 (m, 3H), 7.56 (dd, *J*=7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 196.46, 160.59, 151.14, 138.39, 135.10, 133.64, 130.82, 130.10, 123.86, 123.16, 122.41, 121.98, 121.79, 117.93, 26.72.

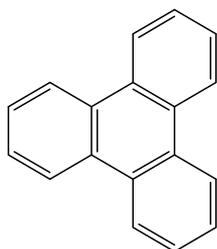
➤ **Ethyl 6-oxo-6H-benzo[c]chromene-2-carboxylate III-P-47I**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.79 (s, 1H); 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.89; 160.24, 151.60, 135.15, 132.08, 131.46, 130.79, 124.70, 123.28, 121.89, 121.21, 117.77, 117.15, 61.45, 14.22.

Triphénylène III-P-48

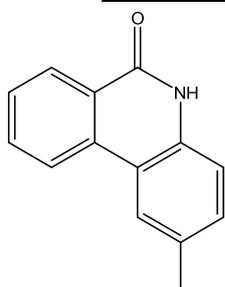


Mass: $m/z = 228$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (m, 6H), 7.65 (m, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 129.81; 127.25; 123.33.

➤ **2-méthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49a**

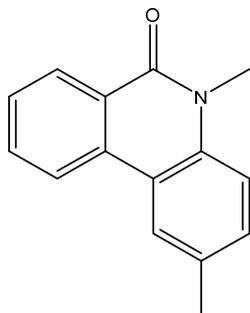


Solide blanc.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.41 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.26, 139.14, 136.20, 135.41, 134.11, 130.06, 129.67, 129.38, 128.06, 127.22, 120.08, 20.91.

➤ **2,5-diméthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49c**

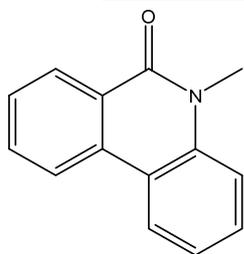


Solide blanc, F.P = 114-116 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H^1), 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H^4), 7.97 (s, 1H, H^{14}), 7.69 (td, $J = 8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H, H^3), 7.53 (td, $J = 8.3, 7.1, 1.1$ Hz, 1H, H^2), 7.29 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H^{10}), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H^{11}), 3.73 (s, 3H, H^8), 2.44 (s, 3H, H^{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.4 C^7 (ipso), 135.8 C_{arom}^5 (ipso), 133.4 C_{arom}^9 (ipso), 132.2 C_{arom}^3 , 131.8 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$ (ipso), 130.5 C_{arom}^2 , 128.8 C_{arom}^1 , 127.7 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 125.6 C_{arom}^6 (ipso), 123.3 C_{arom}^4 , 121.5 $\text{C}_{\text{arom}}^{14}$, 119.0 $\text{C}_{\text{arom}}^{15}$ (ipso), 114.9 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 29.9 C^8 , 21.0 C^{13} .

➤ **5-méthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49d**

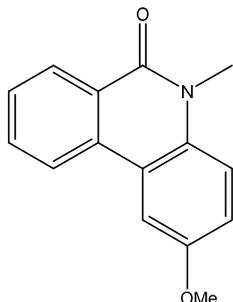


Solide blanc, F.P= 108-110°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H^{13}), 8.19 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H, $\text{H}^{1,4}$), 7.70 (td, $J = 7.6$ Hz, 1H, H^3), 7.60-7.45 (m, 2H, $\text{H}^{2,11}$), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H^{10}), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H^{12}), 3.76 (s, 3H, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.6 C^7 (ipso), 137.9 C_{arom}^5 (ipso), 133.5 C_{arom}^9 (ipso), 132.3 C_{arom}^3 , 129.5 C_{arom}^2 , 128.8 C_{arom}^1 , 127.9 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 125.5 C_{arom}^6 (ipso), 123.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{13}$, 122.4 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$, 121.6 C_{arom}^4 , 119.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{14}$ (ipso), 115.0 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 29.9 C^8 .

➤ **2-méthoxy-5-méthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49e**

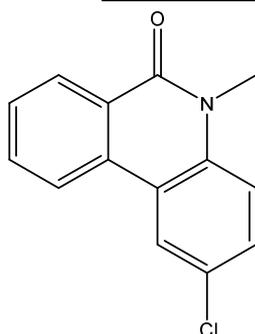


Solide blanc, F.P = 122-124 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H^1), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H^4), 7.83-7.67 (m, 2H, $\text{H}^{3,14}$), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H^2), 7.37-7.25 (m, 1H, H^{10}), 7.12 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, H^{11}), 3.92 (s, 3H, H^8), 3.77 (s, 3H, H^{13}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.1 $\text{C}^7_{(\text{ipso})}$, 155.1 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}_{(\text{ipso})}$, 133.2 $\text{C}_{\text{arom}}^5_{(\text{ipso})}$, 132.3 $\text{C}_{\text{arom}}^9_{(\text{ipso})}$, 132.2 C_{arom}^3 , 129.0 C_{arom}^2 , 128.1 C_{arom}^1 , 125.9 $\text{C}_{\text{arom}}^6_{(\text{ipso})}$, 121.7 C_{arom}^4 , 120.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{15}_{(\text{ipso})}$, 116.5 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 116.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 107.1 $\text{C}_{\text{arom}}^{14}$, 55.7 C^{13} , 30.1 C^8 .

➤ **2-chloro-5-méthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49f**

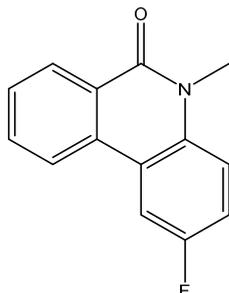


Solide blanc, F.P = 130-132 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300.53 MHz, CDCl_3) δ : 8.49 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H^1), 8.10-8.08 (m, 2H, $\text{H}^{4,13}$), 7.73 (td, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H^3), 7.59 (td, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H^2), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H^{11}), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H^{10}), 3.73 (s, 3H, H^8).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.58 MHz, CDCl_3) δ : 161.2 $\text{C}^7_{(\text{ipso})}$, 136.5 $\text{C}_{\text{arom}}^5_{(\text{ipso})}$, 132.6 C_{arom}^3 , 132.2 $\text{C}_{\text{arom}}^9_{(\text{ipso})}$, 129.3 C_{arom}^2 , 128.9 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 128.6 C_{arom}^1 , 128.1 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}_{(\text{ipso})}$, 125.6 $\text{C}_{\text{arom}}^6_{(\text{ipso})}$, 122.9 C_{arom}^4 , 121.6 $\text{C}_{\text{arom}}^{13}$, 120.5 $\text{C}_{\text{arom}}^{14}_{(\text{ipso})}$, 116.3 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 30.1 C^8 .

➤ **2-fluoro-5-méthylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49g**

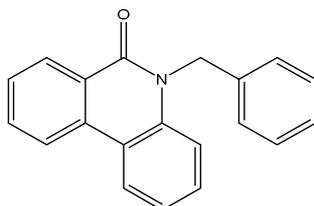


Solide blanc, F.P = 120-122 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H^1), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H^4), 7.78 (dd, $J = 9.7, 2.6$ Hz 1H, H^{13}), 7.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H^3), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H^2), 7.29-7.25 (m, 1H, H^{10}), 7.19 (td, $J = 9.3, 8.4, 2.7$ Hz, 1H, H^{11}), 3.72 (s, 3H, H^{11}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.1 C^7 (ipso), 158.4 (d, $J = 242$ Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$ (ipso)), 134.3 (d, $J = 1.9$ Hz, C_{arom}^5 (ipso)), 132.5 C_{arom}^9 (ipso), 132.4 C_{arom}^3 , 128.9 C_{arom}^2 , 128.6 C_{arom}^1 , 125.7 C_{arom}^6 (ipso), 121.7 C_{arom}^4 , 120.5 (d, $J = 7.9$ Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{14}$ (ipso)), 116.8 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 116.6-116.0 (m, $\text{C}_{\text{arom}}^{13}$), 109.1 (d, $J = 23.7$ Hz, $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$), 30.1 C^8 .

➤ **5-benzylphénanthridin-6(5H)-one III-P-49h**



Solide blanc, F.P = 120-122 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.61 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H^{17}), 8.22 (t, $J = 7.5$, 2H, $\text{H}^{1,4}$), 7.73 (td, $J = 8.1, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H^3), 7.57 (t, $J = 7.8$, Hz, 1H, H^2), 7.46-7.09 (m, 8H, $\text{H}^{10,11,12,14,15,16}$), 5.63 (s, 2H, H^8).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.9 C^7 (ipso), 137.3 C_{arom}^5 (ipso), 136.6 $\text{C}_{\text{arom}}^{13}$ (ipso), 133.8 C_{arom}^9 (ipso), 132.7 C_{arom}^3 , 129.6 C_{arom}^2 , 129.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{15}$, 128.8 $\text{C}_{\text{arom}}^{11}$, 128.1 C_{arom}^1 , 127.2 $\text{C}_{\text{arom}}^{12}$, 126.6 $\text{C}_{\text{arom}}^{10}$, 125.4 C_{arom}^6 (ipso), 123.3 $\text{C}_{\text{arom}}^{17}$, 122.6 C_{arom}^4 , 121.7 $\text{C}_{\text{arom}}^{16}$, 119.5 $\text{C}_{\text{arom}}^{18}$ (ipso), 116.0 $\text{C}_{\text{arom}}^{14}$, 46.5 C^8 .

CONCLUSION GENERALE

Le travail que nous venons de présenter se situe dans le contexte d'une collaboration établie depuis plusieurs années entre l'équipe «Catalyse et Chimie fine» du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse et le Laboratoire Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité (LCBSNR) sur la fonctionnalisation des produits naturels par voie catalytique ou par hémisynthèse qui permet d'accéder à de nouveaux produits qui pourraient être utilisés dans différents domaines comme la parfumerie, l'industrie pharmaceutique, et la cosmétique.

Nous avons effectué des réactions d'hémisynthèse sur le β -himachalènes et les α -atlantones extraits de l'huile essentielle de Cèdre de l'Atlas. Nous avons synthétisé une série de produits gem-tétra et dihalogénocyclopropanes, ainsi que des époxydes, des énones et des aziridines à partir du β -himachalène. Les α -atlantones qui représentent la partie oxygénée de l'huile essentielle ont été transformées en dérivés oléfiniques par la réaction de Wittig ou en alcools allyliques par la réaction de Grignard. Tous les produits ont été obtenus avec de bons rendements. Cette étude nous a permis de montrer que la dihalogénocyclopropanation et l'époxydation par l'acide métachloroperbenzoïque (m-CBPA) de la double liaison C6-C7 du β -himachalène sont des réactions stéréospécifiques. En effet, l'attaque de cette double liaison se fait toujours sur la face α . De même, nous avons constaté que ces réactions sur l'autre double liaison C2-C3 du β -himachalène sont également stéréosélectives puisque deux stéréoisomères sont obtenus avec l'isomère correspondant à l'attaque sur la face α obtenu majoritairement.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydroformylation de substrats modèles, réaction que nous avons ensuite appliquée à la fonctionnalisation des oléfines sesquiterpéniques. Dans un premier temps, nous avons montré que les complexes $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{dibenzophospholes}$ s'avèrent très efficaces dans l'hydroformylation du styrène, de l' α -méthylstyrène, et de l'oct-1-ène. De bonnes activités catalytiques ont été enregistrées pour les oléfines monosubstituées comme le styrène et l'oct-1-ène et d'excellentes chimio- et régiosélectivités ont été observées pour le styrène et l' α -méthylstyrène. Les résultats obtenus dans le cas du styrène montrent une corrélation entre les propriétés électroniques des substituants sur l'unité dibenzophosphole et les activités catalytiques et/ou les sélectivités observées. Nous avons aussi étudié la réaction d'hydroformylation asymétrique du styrène en présence des ligands diphosphinites dérivés du 2,2'-biphosphole. Les complexes Rh/diphosphinites se sont révélés plus actifs que les

complexes Pt/diphosphinites et présentent de très bonnes chimiosélectivités et régiosélectivités en faveur de l'aldéhyde ramifié. La mise en œuvre du précurseur neutre a montré une meilleure activité par rapport à celle du précurseur cationique. Cependant, les excès énantiomériques que nous avons mesurés sont très faibles, voire nuls.

Dans un deuxième temps, l'hydroformylation des dérivés oléfiniques dérivés de l' α -atlantone est réalisée avec le précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ en présence des ligands phospholes, phosphines et diphosphines. Nous avons étudié l'influence de quelques paramètres tels que la température, le rapport phosphore/rhodium sur l'activité du système catalytique. Ainsi, tous les ligands testés dans cette réaction se sont révélés actifs et chimiosélectifs. Nous avons remarqué que les systèmes catalytiques en présence des ligands monophosphines ou phospholes sont plus actifs que ceux formés avec les diphosphines. Nous retiendrons aussi qu'un contrôle de la régiosélectivité par le substrat et le ligand a été observé puisqu'une régiosélectivité quasi-totale en faveur de l'aldéhyde linéaire est obtenue.

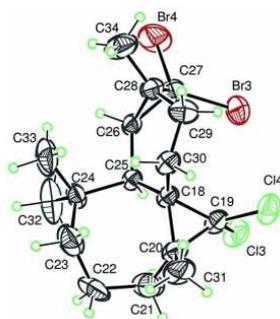
L'implication des dérivés oléfiniques dans la réaction domino hydroformylation/Wittig/hydroformylation en présence des mêmes systèmes catalytiques dans les conditions optimisées permet d'accéder à des aldéhydes à chaîne plus longue avec la formation de trois nouvelles liaisons C-C. Nous avons observé que tous les ligands testés permettent d'effectuer cette réaction avec de bonnes conversions. De plus, les ligands phospholes s'avèrent légèrement plus actifs et plus sélectifs puisque la sélectivité obtenue en aldéhydes est de l'ordre de 82%.

Ensuite, nous avons effectué la réaction domino hydroformylation/acétalisation des deux alcools homoallyliques et l'alcool allylique dérivés des α -atlantones. Avec les trois substrats, les systèmes catalytiques $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{L}$ se sont révélés très efficaces puisque les conversions et les chimiosélectivités en héli-acétals (transformés ensuite en lactones) sont quasi-totales. Nous pouvons ainsi constater que la régiosélectivité peut être contrôlée par la nature du ligand phosphoré, hormis dans le cas de l'alcool **II-S-45** où la régiosélectivité est plutôt dirigée par le substrat puisque seule la lactone à six chaînons est obtenue quel que soit le système catalytique utilisé.

La dernière partie est consacrée au travail effectué dans le cadre d'un projet bilatéral avec l'Institut de Chimie de l'Universidad Nacional Autonoma de Mexico (UNAM) au Mexique. Dans ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux ligands pyrrol-phosphines (phosphole) et étudié leur chimie de coordination avec le palladium. Nous avons évalué par la suite la performance de ces complexes dans la réaction d'arylation directe intramoléculaire

esters et d'amides biaryles sous micro-ondes. Les complexes portant les ligands pyrrole-phospholes montrent une faible activité en raison de leur sensibilité à la température. Par contre, les complexes contenant les ligands pyrrole-phosphines se sont avérés plus efficaces. Dans le cas des esters, les résultats montrent un effet remarquable des substituants portés sur le noyau aromatique des substrats au niveau de l'activité et la sélectivité de la réaction. En effet, les groupements donneurs d'électrons rendent la réaction plus sélective tandis que les groupements attracteurs d'électrons provoquent la formation des produits secondaires et la réaction devient par conséquent moins sélective en lactones. Cependant, dans le cas des amides aucun effet des substituants n'a été observé et les lactames ont été obtenus avec de bons rendements quelle que soit la nature de groupement sur les noyaux aromatiques. Dans la continuité de l'ensemble de ce travail, il serait intéressant d'achever ce dernier par une étude des activités biologiques des nouvelles molécules que nous avons synthétisées à base des sesquiterpènes issus de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas.

ANNEXE



I-P-13a

$C_{17}H_{24}Br_2Cl_2$
 $M = 459.08$
 Monoclinic,
 $a = 18.377 (16) \text{ \AA}$
 $b = 6.519 (6) \text{ \AA}$
 $c = 30.82 (3) \text{ \AA}$
 $\beta = 93.233 (16)^\circ$
 $R[F^2 > 2(F^2)] = 0.041$
 $wR(F^2) = 0.103$

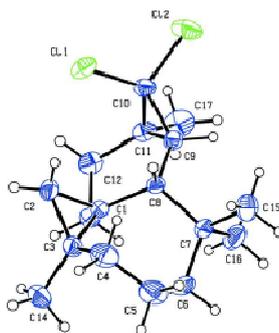
$V = 3687 (6) \text{ \AA}^3$
 $C2 Z = 8$
 MoK
 $\mu = 4.68 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 296 \text{ K}$
 $0.43 \times 0.31 \times 0.27 \text{ mm}$
 $\text{max} = 0.67 \text{ e \AA}^{-3}$

Table 1: Bond lengths [Å] and angles [°]

Br1—C10	1.907 (4)	C24—C33	1.550 (7)
Br2—C10	1.940 (4)	C24—C25	1.618 (5)
Br3—C27	1.908 (4)	C25—C26	1.535 (5)
Br4—C27	1.942 (4)	C25—C18	1.544 (5)
Cl4—C19	1.768 (5)	C25—H25	0.9800
Cl3—C19	1.777 (5)	C28—C27	1.491 (6)
Cl2—C2	1.779 (4)	C28—C26	1.518 (6)
Cl1—C2	1.762 (4)	C28—C34	1.526 (6)
C8—C9	1.541 (5)	C28—C29	1.542 (6)
C8—C1	1.544 (5)	C14—H14A	0.9600
C8—C7	1.612 (4)	C14—H14B	0.9600
C8—H8	0.9800	C14—H14C	0.9600
C7—C15	1.522 (6)	C18—C30	1.531 (6)
C7—C6	1.548 (5)	C18—C19	1.541 (5)
C7—C16	1.560 (5)	C18—C20	1.549 (5)
C1—C2	1.525 (5)	C20—C19	1.514 (6)
C1—C13	1.526 (5)	C20—C31	1.520 (7)
C1—C3	1.550 (5)	C20—C21	1.520 (8)
C2—C3	1.519 (5)	C26—C27	1.513 (6)
C9—C10	1.505 (5)	C26—H26	0.9800
C9—C11	1.535 (5)	C34—H34A	0.9600
C9—H9	0.9800	C34—H34B	0.9600
C10—C11	1.519 (6)	C34—H34C	0.9600
C13—C12	1.539 (5)	C30—C29	1.523 (6)
C13—H13A	0.9700	C30—H30A	0.9700
C13—H13B	0.9700	C30—H30B	0.9700
C12—C11	1.532 (6)	C17—H17A	0.9600
C12—H12A	0.9700	C17—H17B	0.9600
C12—H12B	0.9700	C17—H17C	0.9600
C3—C4	1.528 (6)	C21—C22	1.515 (7)
C3—C14	1.537 (5)	C21—H21A	0.9700
C11—C17	1.532 (6)	C21—H21B	0.9700
C4—C5	1.536 (6)	C33—H33A	0.9600
C4—H4A	0.9700	C33—H33B	0.9600
C4—H4B	0.9700	C33—H33C	0.9600
C16—H16A	0.9600	C29—H29A	0.9700
C16—H16B	0.9600	C29—H29B	0.9700
C16—H16C	0.9600	C22—C23	1.553 (8)
C15—H15A	0.9600	C22—H22A	0.9700

C15—H15B	0.9600	C22—H22B	0.9700
C15—H15C	0.9600	C32—H32A	0.9600
C5—C6	1.541 (6)	C32—H32B	0.9600
C5—H5A	0.9700	C32—H32C	0.9600
C5—H5B	0.9700	C31—H31A	0.9600
C6—H6A	0.9700	C31—H31B	0.9600
C6—H6B	0.9700	C31—H31C	0.9600
C24—C32	1.504 (7)	C23—H23A	0.9700
C24—C23	1.524 (7)	C23—H23B	0.9700
C9—C8—C1	112.7 (3)	C27—C28—C26	60.4 (3)
C9—C8—C7	107.3 (3)	C27—C28—C34	120.5 (4)
C1—C8—C7	113.9 (3)	C26—C28—C34	119.8 (4)
C9—C8—H8	107.5	C27—C28—C29	116.9 (3)
C1—C8—H8	107.5	C26—C28—C29	115.3 (3)
C7—C8—H8	107.5	C34—C28—C29	113.8 (4)
C15—C7—C6	109.9 (3)	C3—C14—H14A	109.5
C15—C7—C16	108.1 (3)	C3—C14—H14B	109.5
C6—C7—C16	104.3 (3)	H14A—C14—H14B	109.5
C15—C7—C8	107.9 (3)	C3—C14—H14C	109.5
C6—C7—C8	113.6 (3)	H14A—C14—H14C	109.5
C16—C7—C8	112.9 (3)	H14B—C14—H14C	109.5
C2—C1—C13	117.6 (3)	C30—C18—C19	115.9 (3)
C2—C1—C8	121.0 (3)	C30—C18—C25	112.6 (3)
C13—C1—C8	112.7 (3)	C19—C18—C25	122.4 (3)
C2—C1—C3	59.2 (2)	C30—C18—C20	118.1 (3)
C13—C1—C3	119.0 (3)	C19—C18—C20	58.7 (3)
C8—C1—C3	117.6 (3)	C25—C18—C20	119.4 (4)
C3—C2—C1	61.2 (2)	C19—C20—C31	119.0 (4)
C3—C2—C11	119.8 (3)	C19—C20—C21	117.5 (4)
C1—C2—C11	119.2 (3)	C31—C20—C21	113.2 (4)
C3—C2—C12	118.2 (3)	C19—C20—C18	60.4 (3)
C1—C2—C12	123.1 (3)	C31—C20—C18	120.8 (4)
C11—C2—C12	108.67 (19)	C21—C20—C18	116.3 (4)
C10—C9—C11	60.0 (2)	C27—C26—C28	58.9 (3)
C10—C9—C8	130.8 (3)	C27—C26—C25	130.2 (3)
C11—C9—C8	122.9 (3)	C28—C26—C25	124.3 (3)
C10—C9—H9	111.2	C27—C26—H26	111.2
C11—C9—H9	111.2	C28—C26—H26	111.2
C8—C9—H9	111.2	C25—C26—H26	111.2
C9—C10—C11	61.0 (2)	C28—C34—H34A	109.5
C9—C10—Br1	126.2 (3)	C28—C34—H34B	109.5
C11—C10—Br1	121.4 (3)	H34A—C34—H34B	109.5
C9—C10—Br2	114.6 (3)	C28—C34—H34C	109.5
C11—C10—Br2	117.5 (3)	H34A—C34—H34C	109.5
Br1—C10—Br2	109.24 (18)	H34B—C34—H34C	109.5
C1—C13—C12	112.8 (3)	C29—C30—C18	112.5 (3)
C1—C13—H13A	109.0	C29—C30—H30A	109.1
C12—C13—H13A	109.0	C18—C30—H30A	109.1
C1—C13—H13B	109.0	C29—C30—H30B	109.1
C12—C13—H13B	109.0	C18—C30—H30B	109.1
H13A—C13—H13B	107.8	H30A—C30—H30B	107.8
C11—C12—C13	113.5 (3)	C11—C17—H17A	109.5
C11—C12—H12A	108.9	C11—C17—H17B	109.5
C13—C12—H12A	108.9	H17A—C17—H17B	109.5
C11—C12—H12B	108.9	C11—C17—H17C	109.5
C13—C12—H12B	108.9	H17A—C17—H17C	109.5
H12A—C12—H12B	107.7	H17B—C17—H17C	109.5
C2—C3—C4	117.7 (3)	C22—C21—C20	113.2 (5)
C2—C3—C14	119.4 (3)	C22—C21—H21A	108.9
C4—C3—C14	113.1 (3)	C20—C21—H21A	108.9
C2—C3—C1	59.6 (2)	C22—C21—H21B	108.9

C4—C3—C1	117.0 (3)	C20—C21—H21B	108.9
C14—C3—C1	120.1 (3)	H21A—C21—H21B	107.7
C10—C11—C17	119.4 (4)	C24—C33—H33A	109.5
C10—C11—C12	116.7 (3)	C24—C33—H33B	109.5
C17—C11—C12	114.9 (4)	H33A—C33—H33B	109.5
C10—C11—C9	59.0 (2)	C24—C33—H33C	109.5
C17—C11—C9	119.6 (4)	H33A—C33—H33C	109.5
C12—C11—C9	116.1 (3)	H33B—C33—H33C	109.5
C3—C4—C5	111.5 (4)	C20—C19—C18	60.9 (3)
C3—C4—H4A	109.3	C20—C19—C14	120.3 (3)
C5—C4—H4A	109.3	C18—C19—C14	119.5 (3)
C3—C4—H4B	109.3	C20—C19—C13	118.9 (3)
C5—C4—H4B	109.3	C18—C19—C13	122.5 (3)
H4A—C4—H4B	108.0	C14—C19—C13	108.4 (2)
C7—C16—H16A	109.5	C28—C27—C26	60.7 (3)
C7—C16—H16B	109.5	C28—C27—Br3	123.0 (3)
H16A—C16—H16B	109.5	C26—C27—Br3	124.0 (3)
C7—C16—H16C	109.5	C28—C27—Br4	117.8 (3)
H16A—C16—H16C	109.5	C26—C27—Br4	115.5 (3)
H16B—C16—H16C	109.5	Br3—C27—Br4	108.9 (2)
C7—C15—H15A	109.5	C30—C29—C28	113.1 (4)
C7—C15—H15B	109.5	C30—C29—H29A	109.0
H15A—C15—H15B	109.5	C28—C29—H29A	109.0
C7—C15—H15C	109.5	C30—C29—H29B	109.0
H15A—C15—H15C	109.5	C28—C29—H29B	109.0
H15B—C15—H15C	109.5	H29A—C29—H29B	107.8
C4—C5—C6	112.8 (3)	C21—C22—C23	113.8 (4)
C4—C5—H5A	109.0	C21—C22—H22A	108.8
C6—C5—H5A	109.0	C23—C22—H22A	108.8
C4—C5—H5B	109.0	C21—C22—H22B	108.8
C6—C5—H5B	109.0	C23—C22—H22B	108.8
H5A—C5—H5B	107.8	H22A—C22—H22B	107.7
C5—C6—C7	120.3 (4)	C24—C32—H32A	109.5
C5—C6—H6A	107.2	C24—C32—H32B	109.5
C7—C6—H6A	107.2	H32A—C32—H32B	109.5
C5—C6—H6B	107.2	C24—C32—H32C	109.5
C7—C6—H6B	107.2	H32A—C32—H32C	109.5
H6A—C6—H6B	106.9	H32B—C32—H32C	109.5
C32—C24—C23	113.1 (5)	C20—C31—H31A	109.5
C32—C24—C33	105.4 (4)	C20—C31—H31B	109.5
C23—C24—C33	102.6 (4)	H31A—C31—H31B	109.5
C32—C24—C25	108.7 (4)	C20—C31—H31C	109.5
C23—C24—C25	114.3 (3)	H31A—C31—H31C	109.5
C33—C24—C25	112.4 (4)	H31B—C31—H31C	109.5
C26—C25—C18	112.8 (3)	C24—C23—C22	119.2 (5)
C26—C25—C24	106.7 (3)	C24—C23—H23A	107.5
C18—C25—C24	113.8 (3)	C22—C23—H23A	107.5
C26—C25—H25	107.8	C24—C23—H23B	107.5
C18—C25—H25	107.8	C22—C23—H23B	107.5
C24—C25—H25	107.8	H23A—C23—H23B	107.0



I-P-35a

Crystal data & Refinement

C₁₇H₂₆Cl₂
Mr= 301.28
Monoclinic, P2₁
Hall symbol: P 2₁yb
a= 6.4930 (2) Å
b= 29.0000 (8) Å
c= 9.2854 (4) Å
β= 110.454 (1)°
V= 1638.18 (10) Å³
Z= 4

F(000) = 648
D_x= 1.222 Mg m⁻³
Mo Kα radiation, λ= 0.71073 Å
Cell parameters from 5832 reflections
θ= 2.8–27.1°
μ= 0.38 mm⁻¹
T= 296 K
Block, colourless
0.45 × 0.35 × 0.30 mm

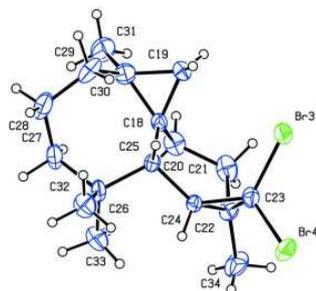
Table 2: Bond lengths [Å] and angles [°]

C1—C3	1.515 (5)	C18—C30	1.504 (4)
C1—C2	1.521 (5)	C18—C19	1.505 (5)
C1—C13	1.522 (5)	C18—C20	1.520 (5)
C1—C8	1.530 (4)	C18—C25	1.539 (4)
C2—C3	1.518 (5)	C19—C20	1.502 (6)
C2—H2A	0.9700	C19—H19A	0.9700
C2—H2B	0.9700	C19—H19B	0.9700
C3—C4	1.512 (6)	C20—C21	1.502 (6)
C3—C14	1.520 (6)	C20—C31	1.518 (6)
C4—C5	1.512 (7)	C21—C22	1.520 (7)
C4—H4A	0.9700	C21—H21A	0.9700
C4—H4B	0.9700	C21—H21B	0.9700
C5—C6	1.554 (7)	C22—C23	1.556 (8)
C5—H5A	0.9700	C22—H22A	0.9700
C5—H5B	0.9700	C22—H22B	0.9700
C6—C7	1.539 (5)	C23—C24	1.513 (6)
C6—H6A	0.9700	C23—H23A	0.9700
C6—H6B	0.9700	C23—H23B	0.9700
C7—C15	1.524 (5)	C24—C32	1.516 (5)
C7—C16	1.561 (6)	C24—C33	1.572 (6)
C7—C8	1.583 (4)	C24—C25	1.587 (4)
C8—C9	1.519 (4)	C25—C26	1.521 (4)
C8—H8	0.9800	C25—H25	0.9800
C9—C10	1.491 (5)	C26—C27	1.495 (5)
C9—C11	1.530 (5)	C26—C28	1.527 (4)
C9—H9	0.9800	C26—H26	0.9800
C10—C11	1.498 (4)	C27—C28	1.507 (5)
C10—C11	1.760 (4)	C27—C13	1.750 (4)
C10—C12	1.769 (3)	C27—C14	1.776 (4)
C11—C12	1.519 (5)	C28—C34	1.511 (5)
C11—C17	1.521 (5)	C28—C29	1.515 (5)
C12—C13	1.530 (5)	C29—C30	1.536 (5)

C12—H12A	0.9700	C29—H29A	0.9700
C12—H12B	0.9700	C29—H29B	0.9700
C13—H13A	0.9700	C30—H30A	0.9700
C13—H13B	0.9700	C30—H30B	0.9700
C14—H14A	0.9600	C31—H31A	0.9600
C14—H14B	0.9600	C31—H31B	0.9600
C14—H14C	0.9600	C31—H31C	0.9600
C15—H15A	0.9600	C32—H32A	0.9600
C15—H15B	0.9600	C32—H32B	0.9600
C15—H15C	0.9600	C32—H32C	0.9600
C16—H16A	0.9600	C33—H33A	0.9600
C16—H16B	0.9600	C33—H33B	0.9600
C16—H16C	0.9600	C33—H33C	0.9600
C17—H17A	0.9600	C34—H34A	0.9600
C17—H17B	0.9600	C34—H34B	0.9600
C17—H17C	0.9600	C34—H34C	0.9600
C3—C1—C2	60.0 (2)	C30—C18—C19	115.4 (3)
C3—C1—C13	120.9 (3)	C30—C18—C20	120.4 (3)
C2—C1—C13	115.5 (3)	C19—C18—C20	59.5 (2)
C3—C1—C8	118.8 (3)	C30—C18—C25	113.2 (3)
C2—C1—C8	119.2 (3)	C19—C18—C25	119.9 (3)
C13—C1—C8	112.7 (3)	C20—C18—C25	118.4 (3)
C3—C2—C1	59.8 (2)	C20—C19—C18	60.7 (2)
C3—C2—H2A	117.8	C20—C19—H19A	117.7
C1—C2—H2A	117.8	C18—C19—H19A	117.7
C3—C2—H2B	117.8	C20—C19—H19B	117.7
C1—C2—H2B	117.8	C18—C19—H19B	117.7
H2A—C2—H2B	114.9	H19A—C19—H19B	114.8
C4—C3—C1	116.1 (3)	C21—C20—C19	117.3 (4)
C4—C3—C2	116.4 (4)	C21—C20—C31	113.9 (4)
C1—C3—C2	60.2 (2)	C19—C20—C31	118.9 (4)
C4—C3—C14	113.7 (4)	C21—C20—C18	116.6 (3)
C1—C3—C14	120.9 (4)	C19—C20—C18	59.8 (2)
C2—C3—C14	119.5 (4)	C31—C20—C18	120.3 (4)
C5—C4—C3	112.9 (4)	C20—C21—C22	113.5 (4)
C5—C4—H4A	109.0	C20—C21—H21A	108.9
C3—C4—H4A	109.0	C22—C21—H21A	108.9
C5—C4—H4B	109.0	C20—C21—H21B	108.9
C3—C4—H4B	109.0	C22—C21—H21B	108.9
H4A—C4—H4B	107.8	H21A—C21—H21B	107.7
C4—C5—C6	113.6 (3)	C21—C22—C23	113.6 (3)
C4—C5—H5A	108.8	C21—C22—H22A	108.8
C6—C5—H5A	108.8	C23—C22—H22A	108.8

C4—C5—H5B	108.8	C21—C22—H22B	108.8
C6—C5—H5B	108.8	C23—C22—H22B	108.8
H5A—C5—H5B	107.7	H22A—C22—H22B	107.7
C7—C6—C5	117.7 (4)	C24—C23—C22	118.3 (4)
C7—C6—H6A	107.9	C24—C23—H23A	107.7
C5—C6—H6A	107.9	C22—C23—H23A	107.7
C7—C6—H6B	107.9	C24—C23—H23B	107.7
C5—C6—H6B	107.9	C22—C23—H23B	107.7
H6A—C6—H6B	107.2	H23A—C23—H23B	107.1
C15—C7—C6	111.4 (3)	C23—C24—C32	112.5 (3)
C15—C7—C16	107.2 (3)	C23—C24—C33	104.2 (4)
C6—C7—C16	103.9 (3)	C32—C24—C33	106.7 (4)
C15—C7—C8	108.5 (3)	C23—C24—C25	114.1 (3)
C6—C7—C8	113.0 (3)	C32—C24—C25	107.6 (3)
C16—C7—C8	112.7 (3)	C33—C24—C25	111.5 (3)
C9—C8—C1	113.0 (3)	C26—C25—C18	112.3 (2)
C9—C8—C7	108.9 (3)	C26—C25—C24	109.1 (3)
C1—C8—C7	114.2 (2)	C18—C25—C24	113.7 (2)
C9—C8—H8	106.8	C26—C25—H25	107.1
C1—C8—H8	106.8	C18—C25—H25	107.1
C7—C8—H8	106.8	C24—C25—H25	107.1
C10—C9—C8	128.5 (3)	C27—C26—C25	127.9 (3)
C10—C9—C11	59.5 (2)	C27—C26—C28	59.8 (2)
C8—C9—C11	122.9 (3)	C25—C26—C28	123.1 (3)
C10—C9—H9	112.0	C27—C26—H26	112.1
C8—C9—H9	112.0	C25—C26—H26	112.1
C11—C9—H9	112.0	C28—C26—H26	112.1
C9—C10—C11	61.6 (2)	C26—C27—C28	61.1 (2)
C9—C10—C11	122.1 (3)	C26—C27—C13	122.7 (2)
C11—C10—C11	121.8 (3)	C28—C27—C13	122.2 (3)
C9—C10—C12	117.0 (3)	C26—C27—C14	116.9 (3)
C11—C10—C12	118.9 (3)	C28—C27—C14	118.2 (2)
C11—C10—C12	108.94 (17)	C13—C27—C14	108.95 (19)
C10—C11—C12	118.1 (3)	C27—C28—C3	4 119.5 (3)
C10—C11—C17	118.8 (3)	C27—C28—C29	117.5 (3)
C12—C11—C17	114.7 (3)	C34—C28—C29	114.4 (3)
C10—C11—C9	59.0 (2)	C27—C28—C26 5	9.1 (2)
C12—C11—C9	116.3 (3)	C34—C28—C26	118.9 (3)
C17—C11—C9	118.9 (4)	C29—C28—C26	116.5 (3)
C11—C12—C13	112.7 (3)	C28—C29—C30	112.4 (3)
C11—C12—H12A	109.0	C28—C29—H29A	109.1
C13—C12—H12A	109.0	C30—C29—H29A	109.1
C11—C12—H12B	109.0	C28—C29—H29B	109.1
C13—C12—H12B	109.0	C30—C29—H29B	109.1

H12A—C12—H12B	107.8	H29A—C29—H29B	107.9
C1—C13—C12	110.6 (3)	C18—C30—C29	110.5 (3)
C1—C13—H13A	109.5	C18—C30—H30A	109.6
C12—C13—H13A	109.5	C29—C30—H30A	109.6
C1—C13—H13B	109.5	C18—C30—H30B	109.6
C12—C13—H13B	109.5	C29—C30—H30B	109.6
H13A—C13—H13B	108.1	H30A—C30—H30B	108.1
C3—C14—H14A	109.5	C20—C31—H31A	109.5
C3—C14—H14B	109.5	C20—C31—H31B	109.5
H14A—C14—H14B	109.5	H31A—C31—H31B	109.5
C3—C14—H14C	109.5	C20—C31—H31C	109.5
H14A—C14—H14C	109.5	H31A—C31—H31C	109.5
H14B—C14—H14C	109.5	H31B—C31—H31C	109.5
C7—C15—H15A	109.5	C24—C32—H32A	109.5
C7—C15—H15B	109.5	C24—C32—H32B	109.5
H15A—C15—H15B	109.5	H32A—C32—H32B	109.5
C7—C15—H15C	109.5	C24—C32—H32C	109.5
H15A—C15—H15C	109.5	H32A—C32—H32C	109.5
H15B—C15—H15C	109.5	H32B—C32—H32C	109.5
C7—C16—H16A	109.5	C24—C33—H33A	109.5
C7—C16—H16B	109.5	C24—C33—H33B	109.5
H16A—C16—H16B	109.5	H33A—C33—H33B	109.5
C7—C16—H16C	109.5	C24—C33—H33C	109.5
H16A—C16—H16C	109.5	H33A—C33—H33C	109.5
H16B—C16—H16C	109.5	H33B—C33—H33C	109.5
C11—C17—H17A	109.5	C28—C34—H34A	109.5
C11—C17—H17B	109.5	C28—C34—H34B	109.5
H17A—C17—H17B	109.5	H34A—C34—H34B	109.5
C11—C17—H17C	109.5	C28—C34—H34C	109.5
H17A—C17—H17C	109.5	H34A—C34—H34C	109.5
H17B—C17—H17C	109.5	H34B—C34—H34C	109.5



I-P-35b

Crystal data & Refinement

C₁₇H₂₆Br₂
 Mr= 390.20
 Monoclinic, P2₁
 Hall symbol: P 2yb

F(000) = 792
 Dx= 1.539 Mg m⁻³
 Mo K α radiation, λ = 0.71073 Å
 Cell parameters from 5595 reflections

$a = 6.585 (7) \text{ \AA}$
 $b = 29.05 (3) \text{ \AA}$
 $c = 9.385 (9) \text{ \AA}$
 $\beta = 110.29 (2)^\circ$
 $V = 1684 (3) \text{ \AA}^3$
 $Z = 4$

$\theta = 2.3\text{--}26.4^\circ$
 $\mu = 4.80 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 296 \text{ K}$
 Box, colourless
 $0.20 \times 0.15 \times 0.12 \text{ mm}$

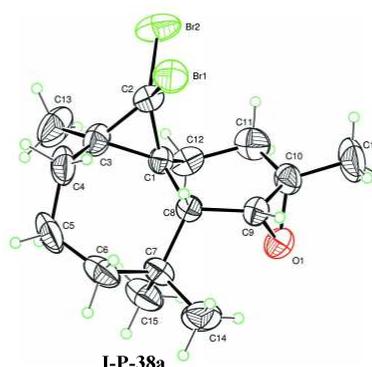
Table 3: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

C1—C8	1.510 (8)	C18—C30	1.499 (9)
C1—C2	1.516 (9)	C18—C19	1.522 (9)
C1—C13	1.519 (8)	C18—C25	1.533 (8)
C1—C3	1.520 (8)	C18—C20	1.559 (10)
C2—C3	1.490 (10)	C19—C20	1.512 (10)
C2—H2A	0.9700	C19—H19A	0.9700
C2—H2B	0.9700	C19—H19B	0.9700
C3—C4	1.492 (10)	C30—C29	1.519 (10)
C3—C17	1.528 (10)	C30—H30A	0.9700
C4—C5	1.507 (12)	C30—H30B	0.9700
C4—H4A	0.9700	C29—C28	1.515 (10)
C4—H4B	0.9700	C29—H29A	0.9700
C5—C6	1.504 (11)	C29—H29B	0.9700
C5—H5A	0.9700	C28—C27	1.510 (8)
C5—H5B	0.9700	C28—C26	1.524 (8)
C6—C7	1.516 (10)	C28—C34	1.545 (10)
C6—H6A	0.9700	C27—C26	1.496 (8)
C6—H6B	0.9700	C27—Br3	1.913 (7)
C7—C16	1.524 (9)	C27—Br4	1.927 (7)
C7—C15	1.551 (10)	C26—C25	1.524 (8)
C7—C8	1.596 (9)	C26—H26	0.9800
C8—C9	1.531 (8)	C25—C24	1.578 (8)
C8—H8	0.9800	C25—H25	0.9800
C9—C10	1.468 (9)	C24—C33	1.517 (10)
C9—C11	1.505 (8)	C24—C32	1.527 (9)
C9—H9	0.9800	C24—C23	1.568 (10)
C10—C11	1.529 (9)	C23—C22	1.528 (11)
C10—Br2	1.917 (6)	C23—H23A	0.9700
C10—Br1	1.938 (7)	C23—H23B	0.9700
C11—C12	1.512 (10)	C22—C21	1.538 (12)
C11—C14	1.534 (9)	C22—H22A	0.9700
C12—C13	1.536 (9)	C22—H22B	0.9700
C12—H12A	0.9700	C21—C20	1.521 (11)
C12—H12B	0.9700	C21—H21A	0.9700
C13—H13A	0.9700	C21—H21B	0.9700
C13—H13B	0.9700	C20—C31	1.513 (10)
C14—H14A	0.9600	C31—H31A	0.9600

C14—H14B	0.9600	C31—H31B	0.9600
C14—H14C	0.9600	C31—H31C	0.9600
C15—H15A	0.9600	C32—H32A	0.9600
C15—H15B	0.9600	C32—H32B	0.9600
C15—H15C	0.9600	C32—H32C	0.9600
C16—H16A	0.9600	C33—H33A	0.9600
C16—H16B	0.9600	C33—H33B	0.9600
C16—H16C	0.9600	C33—H33C	0.9600
C17—H17A	0.9600	C34—H34A	0.9600
C17—H17B	0.9600	C34—H34B	0.9600
C17—H17C	0.9600	C34—H34C	0.9600
C8—C1—C2	120.0 (5)	C30—C18—C19	116.0 (5)
C8—C1—C13	113.0 (5)	C30—C18—C25	114.4 (6)
C2—C1—C13	115.8 (6)	C19—C18—C25	118.9 (5)
C8—C1—C3	118.5 (5)	C30—C18—C20	120.7 (5)
C2—C1—C3	58.8 (4)	C19—C18—C20	58.8 (4)
C13—C1—C3	120.7 (5)	C25—C18—C20	117.1 (5)
C3—C2—C1	60.8 (4)	C20—C19—C18	61.8 (4)
C3—C2—H2A	117.7	C20—C19—H19A	117.6
C1—C2—H2A	117.7	C18—C19—H19A	117.6
C3—C2—H2B	117.7	C20—C19—H19B	117.6
C1—C2—H2B	117.7	C18—C19—H19B	117.6
H2A—C2—H2B	114.8	H19A—C19—H19B	114.7
C2—C3—C4	117.6 (7)	C18—C30—C29	110.1 (5)
C2—C3—C1	60.5 (4)	C18—C30—H30A	109.6
C4—C3—C1	116.8 (6)	C29—C30—H30A	109.6
C2—C3—C17	118.2 (7)	C18—C30—H30B	109.6
C4—C3—C17	113.5 (6)	C29—C30—H30B	109.6
C1—C3—C17	120.4 (6)	H30A—C30—H30B	108.2
C3—C4—C5	112.8 (7)	C28—C29—C30	113.1 (6)
C3—C4—H4A	109.0	C28—C29—H29A	109.0
C5—C4—H4A	109.0	C30—C29—H29A	109.0
C3—C4—H4B	109.0	C28—C29—H29B	109.0
C5—C4—H4B	109.0	C30—C29—H29B	109.0
H4A—C4—H4B	107.8	H29A—C29—H29B	107.8
C6—C5—C4	114.8 (5)	C27—C28—C29	118.4 (6)
C6—C5—H5A	108.6	C27—C28—C26	59.1 (4)
C4—C5—H5A	108.6	C29—C28—C26	116.6 (6)
C6—C5—H5B	108.6	C27—C28—C34	119.7 (6)
C4—C5—H5B	108.6	C29—C28—C34	113.5 (6)
H5A—C5—H5B	107.6	C26—C28—C34	119.2 (7)
C5—C6—C7	118.9 (7)	C26—C27—C28	60.9 (4)
C5—C6—H6A	107.6	C26—C27—Br3	123.3 (5)

C7—C6—H6A	107.6	C28—C27—Br3	122.6 (5)
C5—C6—H6B	107.6	C26—C27—Br4	116.3 (5)
C7—C6—H6B	107.6	C28—C27—Br4	119.0 (5)
H6A—C6—H6B	107.0	Br3—C27—Br4	108.3 (3)
C6—C7—C16	111.2 (6)	C27—C26—C25	128.9 (5)
C6—C7—C15	103.6 (6)	C27—C26—C28	60.0 (4)
C16—C7—C15	109.4 (7)	C25—C26—C28	122.7 (5)
C6—C7—C8	112.4 (6)	C27—C26—H26	111.8
C16—C7—C8	108.3 (6)	C25—C26—H26	111.8
C15—C7—C8	112.0 (5)	C28—C26—H26	111.8
C1—C8—C9	113.0 (4)	C26—C25—C18	111.8 (5)
C1—C8—C7	114.3 (5)	C26—C25—C24	107.8 (5)
C9—C8—C7	108.6 (5)	C18—C25—C24	115.2 (4)
C1—C8—H8	106.8	C26—C25—H25	107.2
C9—C8—H8	106.8	C18—C25—H25	107.2
C7—C8—H8	106.8	C24—C25—H25	107.2
C10—C9—C11	61.9 (4)	C33—C24—C32	108.2 (6)
C10—C9—C8	129.0 (5)	C33—C24—C23	104.3 (5)
C11—C9—C8	122.3 (5)	C32—C24—C23	108.7 (6)
C10—C9—H9	111.6	C33—C24—C25	114.2 (5)
C11—C9—H9	111.6	C32—C24—C25	108.8 (5)
C8—C9—H9	111.6	C23—C24—C25	112.4 (6)
C9—C10—C11	60.2 (4)	C22—C23—C24	118.5 (6)
C9—C10—Br2	124.2 (4)	C22—C23—H23A	107.7
C11—C10—Br2	122.3 (4)	C24—C23—H23A	107.7
C9—C10—Br1	117.6 (4)	C22—C23—H23B	107.7
C11—C10—Br1	118.5 (4)	C24—C23—H23B	107.7
Br2—C10—Br1	107.8 (3)	H23A—C23—H23B	107.1
C9—C11—C12	117.2 (5)	C23—C22—C21	113.5 (6)
C9—C11—C10	57.9 (4)	C23—C22—H22A	108.9
C12—C11—C10	116.9 (5)	C21—C22—H22A	108.9
C9—C11—C14	119.7 (6)	C23—C22—H22B	108.9
C12—C11—C14	114.1 (5)	C21—C22—H22B	108.9
C10—C11—C14	119.9 (6)	H22A—C22—H22B	107.7
C11—C12—C13	111.3 (5)	C20—C21—C22	112.9 (6)
C11—C12—H12A	109.4	C20—C21—H21A	109.0
C13—C12—H12A	109.4	C22—C21—H21A	109.0
C11—C12—H12B	109.4	C20—C21—H21B	109.0
C13—C12—H12B	109.4	C22—C21—H21B	109.0
H12A—C12—H12B	108.0	H21A—C21—H21B	107.8
C1—C13—C12	110.6 (5)	C19—C20—C31	120.4 (7)
C1—C13—H13A	109.5	C19—C20—C21	116.3 (6)
C12—C13—H13A	109.5	C31—C20—C21	113.9 (7)
C1—C13—H13B	109.5	C19—C20—C18	59.4 (4)

C12—C13—H13B	109.5	C31—C20—C18	120.4 (6)
H13A—C13—H13B	108.1	C21—C20—C18	116.0 (6)
C11—C14—H14A	109.5	C20—C31—H31A	109.5
C11—C14—H14B	109.5	C20—C31—H31B	109.5
H14A—C14—H14B	109.5	H31A—C31—H31B	109.5
C11—C14—H14C	109.5	C20—C31—H31C	109.5
H14A—C14—H14C	109.5	H31A—C31—H31C	109.5
H14B—C14—H14C	109.5	H31B—C31—H31C	109.5
C7—C15—H15A	109.5	C24—C32—H32A	109.5
C7—C15—H15B	109.5	C24—C32—H32B	109.5
H15A—C15—H15B	109.5	H32A—C32—H32B	109.5
C7—C15—H15C	109.5	C24—C32—H32C	109.5
H15A—C15—H15C	109.5	H32A—C32—H32C	109.5
H15B—C15—H15C	109.5	H32B—C32—H32C	109.5
C7—C16—H16A	109.5	C24—C33—H33A	109.5
C7—C16—H16B	109.5	C24—C33—H33B	109.5
H16A—C16—H16B	109.5	H33A—C33—H33B	109.5
C7—C16—H16C	109.5	C24—C33—H33C	109.5
H16A—C16—H16C	109.5	H33A—C33—H33C	109.5
H16B—C16—H16C	109.5	H33B—C33—H33C	109.5
C3—C17—H17A	109.5	C28—C34—H34A	109.5
C3—C17—H17B	109.5	C28—C34—H34B	109.5
H17A—C17—H17B	109.5	H34A—C34—H34B	109.5
C3—C17—H17C	109.5	C28—C34—H34C	109.5
H17A—C17—H17C	109.5	H34A—C34—H34C	109.5
H17B—C17—H17C	109.5	H34B—C34—H34C	109.5



Crystal data & Refinement

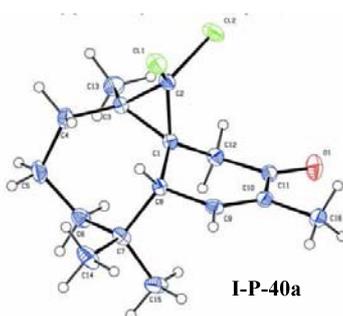
$C_{16}H_{24}Br_2O$	$F(000) = 792$
$M_r = 392.17$	$D_x = 1.571 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Hall symbol: $p\ 2ac\ 2ab$	Cell parameters from 4637 reflections
$a = 7.9772 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 2.9\text{--}29.6^\circ$
$b = 12.8562 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 4.88 \text{ mm}^{-1}$
$c = 16.1719 (8) \text{ \AA}$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 1658.53 (15) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.41 \times 0.32 \times 0.27 \text{ mm}$

Table 4: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

C1—C2	1.512 (3)	C9—O1	1.457 (3)
-------	-----------	-------	-----------

C1—C12	1.527 (3)	C9—C10	1.465 (4)
C1—C3	1.533 (4)	C9—H9	0.9800
C1—C8	1.540 (4)	O1—C10	1.447 (3)
C2—C3	1.510 (4)	C10—C11	1.498 (4)
C2—Br1	1.931 (3)	C10—C16	1.507 (4)
C2—Br2	1.933 (3)	C11—C12	1.508 (4)
C3—C13	1.513 (5)	C11—H11A	0.9700
C3—C4	1.534 (4)	C11—H11B	0.9700
C4—C5	1.535 (5)	C12—H12A	0.9700
C4—H4A	0.9700	C12—H12B	0.9700
C4—H4B	0.9700	C13—H13A	0.9600
C5—C6	1.512 (6)	C13—H13B	0.9600
C5—H5A	0.9700	C13—H13C	0.9600
C5—H5B	0.9700	C14—H14A	0.9600
C6—C7	1.537 (4)	C14—H14B	0.9600
C6—H6A	0.9700	C14—H14C	0.9600
C6—H6B	0.9700	C15—H15A	0.9600
C7—C14	1.534 (5)	C15—H15B	0.9600
C7—C15	1.540 (4)	C15—H15C	0.9600
C7—C8	1.564 (3)	C16—H16A	0.9600
C8—C9	1.513 (4)	C16—H16B	0.9600
C8—H8	0.9800	C16—H16C	0.9600
C2—C1—C12	115.2 (2)	O1—C9—C8	118.8 (2)
C2—C1—C3	59.43 (18)	C10—C9—C8	124.1 (2)
C12—C1—C3	121.8 (2)	O1—C9—H9	114.5
C2—C1—C8	119.8 (2)	C10—C9—H9	114.5
C12—C1—C8	111.9 (2)	C8—C9—H9	114.5
C3—C1—C8	119.3 (2)	C10—O1—C9	60.61 (16)
C3—C2—C1	60.96 (18)	O1—C10—C9	60.03 (16)
C3—C2—Br1	122.22 (19)	O1—C10—C11	113.5 (2)
C1—C2—Br1	122.02 (19)	C9—C10—C11	118.8 (2)
C3—C2—Br2	118.3 (2)	O1—C10—C16	114.7 (3)
C1—C2—Br2	120.94 (17)	C9—C10—C16	120.1 (3)
Br1—C2—Br2	106.89 (12)	C11—C10—C16	116.5 (3)
C2—C3—C13	120.3 (3)	C10—C11—C12	113.3 (2)
C2—C3—C1	59.61 (18)	C10—C11—H11A	108.9
C13—C3—C1	120.1 (3)	C12—C11—H11A	108.9
C2—C3—C4	117.3 (2)	C10—C11—H11B	108.9
C13—C3—C4	111.4 (3)	C12—C11—H11B	108.9
C1—C3—C4	119.3 (3)	H11A—C11—H11B	107.7
C3—C4—C5	113.0 (3)	C11—C12—C1	109.8 (2)
C3—C4—H4A	109.0	C11—C12—H12A	109.7
C5—C4—H4A	109.0	C1—C12—H12A	109.7

C3—C4—H4B	109.0	C11—C12—H12B	109.7
C5—C4—H4B	109.0	C1—C12—H12B	109.7
H4A—C4—H4B	107.8	H12A—C12—H12B	108.2
C6—C5—C4	112.7 (3)	C3—C13—H13A	109.5
C6—C5—H5A	109.0	C3—C13—H13B	109.5
C4—C5—H5A	109.0	H13A—C13—H13B	109.5
C6—C5—H5B	109.0	C3—C13—H13C	109.5
C4—C5—H5B	109.0	H13A—C13—H13C	109.5
H5A—C5—H5B	107.8	H13B—C13—H13C	109.5
C5—C6—C7	119.7 (3)	C7—C14—H14A	109.5
C5—C6—H6A	107.4	C7—C14—H14B	109.5
C7—C6—H6A	107.4	H14A—C14—H14B	109.5
C5—C6—H6B	107.4	C7—C14—H14C	109.5
C7—C6—H6B	107.4	H14A—C14—H14C	109.5
H6A—C6—H6B	106.9	H14B—C14—H14C	109.5
C14—C7—C6	105.7 (3)	C7—C15—H15A	109.5
C14—C7—C15	108.2 (3)	C7—C15—H15B	109.5
C6—C7—C15	109.8 (3)	H15A—C15—H15B	109.5
C14—C7—C8	108.1 (2)	C7—C15—H15C	109.5
C6—C7—C8	110.4 (2)	H15A—C15—H15C	109.5
C15—C7—C8	14.3 (2)	H15B—C15—H15C	109.5
C9—C8—C1	110.6 (2)	C10—C16—H16A	109.5
C9—C8—C7	112.7 (2)	C10—C16—H16B	109.5
C1—C8—C7	116.3 (2)	H16A—C16—H16B	109.5
C9—C8—H8	105.4	C10—C16—H16C	109.5
C1—C8—H8	105.4	H16A—C16—H16C	109.5
C7—C8—H8	105.4	H16B—C16—H16C	109.5
O1—C9—C10	59.36 (18)		



$C_{16}H_{22}Cl_2O$
 $M_r = 301.24$
 Monoclinic, P21
 Hall symbol: P 2yb
 $a = 8.8780 (3) \text{ \AA}$
 $b = 10.3340 (3) \text{ \AA}$
 $c = 8.9230 (3) \text{ \AA}$

$F(000) = 320$
 $D_x = 1.291 \text{ Mg m}^{-3}$
 Cu K α radiation, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$
 Cell parameters from 1955 reflections
 $\theta = 4.3\text{--}60.5^\circ$
 $\mu = 3.67 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 180 \text{ K}$

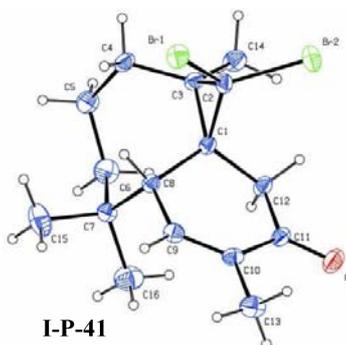
$\beta = 108.805(4)^\circ$
 $V = 774.94(4) \text{ \AA}^3$
 $Z = 2$

Block, colourless
 $0.30 \times 0.25 \times 0.21 \text{ mm}$

Table 5 : Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

C11—C2	1.764 (3)	C8—C9	1.497 (3)
C12—C2	1.766 (3)	C8—H8	1.0000
O1—C11	1.218 (3)	C9—C10	1.336 (4)
C1—C2	1.509 (4)	C9—H9	0.9500
C1—C12	1.519 (3)	C10—C11	1.472 (4)
C1—C8	1.523 (4)	C10—C16	1.505 (4)
C1—C3	1.526 (3)	C11—C12	1.516 (4)
C2—C3	1.506 (4)	C12—H12A	0.9900
C3—C13	1.509 (4)	C12—H12B	0.9900
C3—C4	1.529 (4)	C13—H13A	0.9800
C4—C5	1.534 (4)	C13—H13B	0.9800
C4—H4A	0.9900	C13—H13C	0.9800
C4—H4B	0.9900	C14—H14A	0.9800
C5—C6	1.529 (4)	C14—H14B	0.9800
C5—H5A	0.9900	C14—H14C	0.9800
C5—H5B	0.9900	C15—H15A	0.9800
C6—C7	1.543 (4)	C15—H15B	0.9800
C6—H6A	0.9900	C15—H15C	0.9800
C6—H6B	0.9900	C16—H16A	0.9800
C7—C14	1.526 (4)	C16—H16B	0.9800
C7—C15	1.541 (4)	C16—H16C	0.9800
C7—C8	1.579 (4)		
C2—C1—C12	117.2 (2)	C1—C8—C7	115.1 (2)
C2—C1—C8	119.0 (2)	C9—C8—H8	106.2
C12—C1—C8	112.4 (2)	C1—C8—H8	106.2
C2—C1—C3	59.49 (16)	C7—C8—H8	106.2
C12—C1—C3	121.2 (2)	C10—C9—C8	125.8 (2)
C8—C1—C3	118.0 (2)	C10—C9—H9	117.1
C3—C2—C1	60.82 (17)	C8—C9—H9	117.1
C3—C2—C11	121.74 (18)	C9—C10—C11	119.9 (2)
C1—C2—C11	121.15 (19)	C9—C10—C16	122.9 (3)
C3—C2—C12	119.2 (2)	C11—C10—C16	117.1 (2)
C1—C2—C12	119.59 (18)	O1—C11—C10	121.7 (2)
C11—C2—C12	108.11 (14)	O1—C11—C12	120.5 (2)
C2—C3—C13	119.9 (2)	C10—C11—C12	117.7 (2)
C2—C3—C1	59.68 (17)	C11—C12—C1	111.6 (2)
C13—C3—C1	120.9 (2)	C11—C12—H12A	109.3
C2—C3—C4	117.6 (2)	C1—C12—H12A	109.3
C13—C3—C4	113.3 (2)	C11—C12—H12B	109.3

C1—C3—C4	115.6 (2)	C1—C12—H12B	109.3
C3—C4—C5	111.3 (2)	H12A—C12—H12B	108.0
C3—C4—H4A	109.4	C3—C13—H13A	109.5
C5—C4—H4A	109.4	C3—C13—H13B	109.5
C3—C4—H4B	109.4	H13A—C13—H13B	109.5
C5—C4—H4B	109.4	C3—C13—H13C	109.5
H4A—C4—H4B	108.0	H13A—C13—H13C	109.5
C6—C5—C4	114.8 (2)	H13B—C13—H13C	109.5
C6—C5—H5A	108.6	C7—C14—H14A	109.5
C4—C5—H5A	108.6	C7—C14—H14B	109.5
C6—C5—H5B	108.6	H14A—C14—H14B	109.5
C4—C5—H5B	108.6	C7—C14—H14C	109.5
H5A—C5—H5B	107.6	H14A—C14—H14C	109.5
C5—C6—C7	118.0 (3)	H14B—C14—H14C	109.5
C5—C6—H6A	107.8	C7—C15—H15A	109.5
C7—C6—H6A	107.8	C7—C15—H15B	109.5
C5—C6—H6B	107.8	H15A—C15—H15B	109.5
C7—C6—H6B	107.8	C7—C15—H15C	109.5
H6A—C6—H6B	107.1	H15A—C15—H15C	109.5
C14—C7—C15	108.0 (2)	H15B—C15—H15C	109.5
C14—C7—C6	109.7 (2)	C10—C16—H16A	109.5
C15—C7—C6	106.7 (2)	C10—C16—H16B	109.5
C14—C7—C8	108.2 (2)	H16A—C16—H16B	109.5
C15—C7—C8	111.9 (2)	C10—C16—H16C	109.5
C6—C7—C8	112.2 (2)	H16A—C16—H16C	109.5
C9—C8—C1	110.0 (2)	H16B—C16—H16C	109.5
C9—C8—C7	112.5 (2)		



$C_{16}H_{22}Br_2O$
 $M_r = 390.16$
 Orthorhombic, P212121
 Hall symbol: P 2ac 2ab
 $a = 6.7369 (1) \text{ \AA}$
 $b = 14.7635 (3) \text{ \AA}$
 $c = 16.3543 (3) \text{ \AA}$
 $Z = 2$

$F(000) = 784$
 $D_x = 1.593 \text{ Mg m}^{-3}$
 Mo K α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
 Cell parameters from 11891 reflections
 $\theta = 2.8\text{--}26.4^\circ$
 $\mu = 4.98 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 180 \text{ K}$
 Prism, colourless

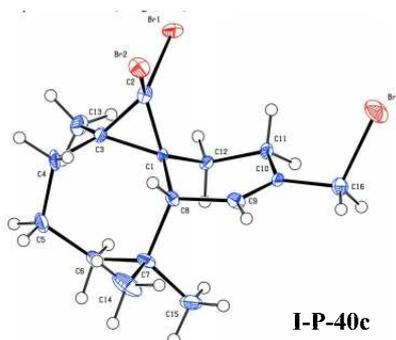
V = 1626.60 (5) Å³

0.80 × 0.65 × 0.25 mm

Table 6: Bond lengths [Å] and angles [°]

C1—C2	1.518 (4)	C8—H8	0.9800
C1—C12	1.520 (4)	C9—C10	1.341 (5)
C1—C8	1.524 (4)	C9—H9	0.9300
C1—C3	1.537 (4)	C10—C11	1.470 (4)
C2—C3	1.503 (5)	C10—C16	1.499 (5)
C2—Br2	1.928 (3)	C11—O	1.216 (4)
C2—Br1	1.943 (3)	C11—C12	1.512 (5)
C3—C13	1.518 (4)	C12—H12A	0.9700
C3—C4	1.522 (5)	C12—H12B	0.9700
C4—C5	1.526 (5)	C13—H13A	0.9600
C4—H4A	0.9700	C13—H13B	0.9600
C4—H4B	0.9700	C13—H13C	0.9600
C5—C6	1.517 (5)	C14—H14A	0.9600
C5—H5A	0.9700	C14—H14B	0.9600
C5—H5B	0.9700	C14—H14C	0.9600
C6—C7	1.541 (5)	C15—H15A	0.9600
C6—H6A	0.9700	C15—H15B	0.9600
C6—H6B	0.9700	C15—H15C	0.9600
C7—C14	1.526 (5)	C16—H16A	0.9600
C7—C15	1.529 (5)	C16—H16B	0.9600
C7—C8	1.587 (5)	C16—H16C	0.9600
C8—C9	1.505 (4)		
C2—C1—C12	117.1 (3)	C1—C8—C7	115.0 (2)
C2—C1—C8	118.9 (2)	C9—C8—H8	106.6
C12—C1—C8	113.2 (2)	C1—C8—H8	106.6
C2—C1—C3	58.9 (2)	C7—C8—H8	106.6
C12—C1—C3	120.6 (3)	C10—C9—C8	125.7 (3)
C8—C1—C3	117.9 (3)	C10—C9—H9	117.2
C3—C2—C1	61.1 (2)	C8—C9—H9	117.2
C3—C2—Br2	120.5 (2)	C9—C10—C11	119.9 (3)
C1—C2—Br2	120.9 (2)	C9—C10—C16	122.8 (3)
C3—C2—Br1	121.3 (2)	C11—C10—C16	117.2 (3)
C1—C2—Br1	120.8 (2)	O—C11—C10	122.2 (3)
Br2—C2—Br1	106.75 (16)	O—C11—C12	119.3 (3)
C2—C3—C13	118.5 (3)	C10—C11—C12	118.4 (3)
C2—C3—C4	118.8 (3)	C11—C12—C1	113.1 (3)
C13—C3—C4	113.8 (3)	C11—C12—H12A	109.0
C2—C3—C1	59.9 (2)	C1—C12—H12A	109.0
C13—C3—C1	119.3 (3)	C11—C12—H12B	109.0
C4—C3—C1	116.4 (3)	C1—C12—H12B	109.0
C3—C4—C5	113.0 (3)	H12A—C12—H12B	107.8

C3—C4—H4A	109.0	C3—C13—H13A	109.5
C5—C4—H4A	109.0	C3—C13—H13B	109.5
C3—C4—H4B	109.0	H13A—C13—H13B	109.5
C5—C4—H4B	109.0	C3—C13—H13C	109.5
H4A—C4—H4B	107.8	H13A—C13—H13C	109.5
C6—C5—C4	116.4 (3)	H13B—C13—H13C	109.5
C6—C5—H5A	108.2	C7—C14—H14A	109.5
C4—C5—H5A	108.2	C7—C14—H14B	109.5
C6—C5—H5B	108.2	H14A—C14—H14B	109.5
C4—C5—H5B	108.2	C7—C14—H14C	109.5
H5A—C5—H5B	107.4	H14A—C14—H14C	109.5
C5—C6—C7	119.8 (4)	H14B—C14—H14C	109.5
C5—C6—H6A	107.4	C7—C15—H15A	109.5
C7—C6—H6A	107.4	C7—C15—H15B	109.5
C5—C6—H6B	107.4	H15A—C15—H15B	109.5
C7—C6—H6B	107.4	C7—C15—H15C	109.5
H6A—C6—H6B	106.9	H15A—C15—H15C	109.5
C14—C7—C15	106.9 (3)	H15B—C15—H15C	109.5
C14—C7—C6	111.5 (3)	C10—C16—H16A	109.5
C15—C7—C6	106.4 (3)	C10—C16—H16B	109.5
C14—C7—C8	107.6 (3)	H16A—C16—H16B	109.5
C15—C7—C8	112.7 (3)	C10—C16—H16C	109.5
C6—C7—C8	111.7 (3)	H16A—C16—H16C	109.5
C9—C8—C1	109.3 (3)	H16B—C16—H16C	109.5
C9—C8—C7	112.1 (2)		



$C_{16}H_{23}Br_3$
 Mr= 455.07
 Orthorhombic, $P2_12_12_1$
 Hall symbol: P 2ac 2ab
 a= 9.2614 (5) Å
 b= 12.8215 (8) Å
 c= 14.3966 (11) Å
 V= 1709.52 (19) Å³

F(000) = 896
 Dx= 1.768 Mg m⁻³
 Mo K α radiation, λ = 0.71073 Å
 Cell parameters from 3461 reflections
 T= 180 K
 θ = 3.1–26.4°
 μ = 7.07 mm⁻¹
 Prism, colourless

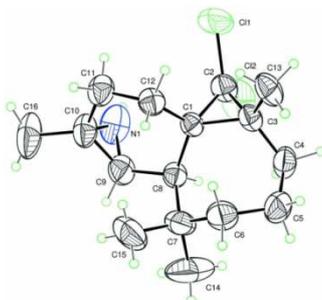
Z= 4

0.49 × 0.31 × 0.08 mm

Table 7: Bond lengths [Å] and angles [°]

C13—C3	1.514 (6)	C7—C15	1.549 (6)
C13—H13A	0.9600	C7—C8	1.596 (6)
C13—H13B	0.9600	C8—C9	1.515 (6)
C13—H13C	0.9600	C8—H8	0.9800
C1—C2	1.516 (6)	C9—C10	1.318 (6)
C1—C12	1.528 (5)	C9—H9	0.9300
C1—C3	1.540 (6)	C10—C11	1.503 (6)
C1—C8	1.544 (5)	C10—C16	1.517 (6)
C2—C3	1.523 (6)	C11—C12	1.520 (6)
C2—Br2	1.930 (4)	C11—H11A	0.9700
C2—Br1	1.949 (4)	C11—H11B	0.9700
C3—C4	1.519 (6)	C12—H12A	0.9700
C4—C5	1.532 (6)	C12—H12B	0.9700
C4—H4A	0.9700	C14—H14A	0.9600
C4—H4B	0.9700	C14—H14B	0.9600
C5—C6	1.538 (6)	C14—H14C	0.9600
C5—H5A	0.9700	C15—H15A	0.9600
C5—H5B	0.9700	C15—H15B	0.9600
C6—C7	1.541 (6)	C15—H15C	0.9600
C6—H6A	0.9700	C16—Br3	1.973 (4)
C6—H6B	0.9700	C16—H16A	0.9700
C7—C14	1.535 (6)	C16—H16B	0.9700
C3—C13—H13A	109.5	C14—C7—C8	107.5 (4)
C3—C13—H13B	109.5	C6—C7—C8	111.8 (3)
H13A—C13—H13B	109.5	C15—C7—C8	112.1 (4)
C3—C13—H13C	109.5	C9—C8—C1	109.5 (3)
H13A—C13—H13C	109.5	C9—C8—C7	111.9 (3)
H13B—C13—H13C	109.5	C1—C8—C7	114.7 (3)
C2—C1—C12	117.5 (3)	C9—C8—H8	106.7
C2—C1—C3	59.8 (3)	C1—C8—H8	106.7
C12—C1—C3	122.7 (3)	C7—C8—H8	106.7
C2—C1—C8	118.3 (4)	C10—C9—C8	125.1 (4)
C12—C1—C8	112.0 (3)	C10—C9—H9	117.4
C3—C1—C8	117.4 (4)	C8—C9—H9	117.4
C1—C2—C3	60.9 (3)	C9—C10—C11	122.5 (4)
C1—C2—Br2	122.8 (3)	C9—C10—C16	119.5 (4)
C3—C2—Br2	122.1 (3)	C11—C10—C16	118.0 (4)
C1—C2—Br1	119.5 (3)	C10—C11—C12	113.0 (3)
C3—C2—Br1	118.5 (3)	C10—C11—H11A	109.0
Br2—C2—Br1	107.3 (2)	C12—C11—H11A	109.0
C13—C3—C4	113.1 (4)	C10—C11—H11B	109.0
C13—C3—C2	120.0 (4)	C12—C11—H11B	109.0

C4—C3—C2	118.1 (4)	H11A—C11—H11B	107.8
C13—C3—C1	120.2 (4)	C11—C12—C1	109.1 (3)
C4—C3—C1	116.1 (4)	C11—C12—H12A	109.9
C2—C3—C1	59.3 (3)	C1—C12—H12A	109.9
C3—C4—C5	111.9 (4)	C11—C12—H12B	109.9
C3—C4—H4A	109.2	C1—C12—H12B	109.9
C5—C4—H4A	109.2	H12A—C12—H12B	108.3
C3—C4—H4B	109.2	C7—C14—H14A	109.5
C5—C4—H4B	109.2	C7—C14—H14B	109.5
H4A—C4—H4B	107.9	H14A—C14—H14B	109.5
C4—C5—C6	114.9 (4)	C7—C14—H14C	109.5
C4—C5—H5A	108.5	H14A—C14—H14C	109.5
C6—C5—H5A	108.5	H14B—C14—H14C	109.5
C4—C5—H5B	108.5	C7—C15—H15A	109.5
C6—C5—H5B	108.5	C7—C15—H15B	109.5
H5A—C5—H5B	107.5	H15A—C15—H15B	109.5
C5—C6—C7	118.4 (4)	C7—C15—H15C	109.5
C5—C6—H6A	107.7	H15A—C15—H15C	109.5
C7—C6—H6A	107.7	H15B—C15—H15C	109.5
C5—C6—H6B	107.7	C10—C16—Br3	111.2 (3)
C7—C6—H6B	107.7	C10—C16—H16A	109.4
H6A—C6—H6B	107.1	Br3—C16—H16A	109.4
C14—C7—C6	109.9 (4)	C10—C16—H16B	109.4
C14—C7—C15	108.2 (4)	Br3—C16—H16B	109.4
C6—C7—C15	107.2 (4)	H16A—C16—H16B	108.0



$C_{16}H_{25}Cl_2N$
 $M_r = 302.27$
 Orthorhombic, $P2_12_12_1$
 Hall symbol: $P\ 2ac\ 2ab$
 $a = 8.607\ (3)\ \text{\AA}$
 $b = 13.222\ (4)\ \text{\AA}$
 $c = 13.973\ (4)\ \text{\AA}$
 $V = 1590.2\ (8)\ \text{\AA}^3$
 $Z = 4$

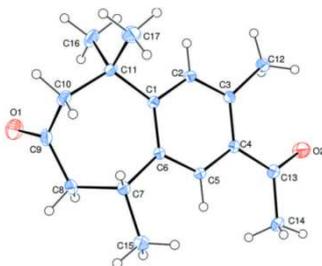
$F(000) = 648$
 $D_x = 1.263\ \text{Mg m}^{-3}$
 Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073\ \text{\AA}$
 Cell parameters from 3261 reflections
 $\theta = 2.8\text{--}26.4^\circ$
 $\mu = 0.40\ \text{mm}^{-1}$
 $T = 296\ \text{K}$
 Block, colourless
 $0.43 \times 0.31 \times 0.28\ \text{mm}$

Table 8: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

C1—C2	1.514 (3)	C9—N1	1.460 (5)
-------	-----------	-------	-----------

C1—C12	1.521 (3)	C9—H9	0.9800
C1—C8	1.527 (3)	C10—C16	1.495 (4)
C1—C3	1.545 (3)	C10—N1	1.491 (4)
C2—C3	1.493 (3)	C10—C11	1.517 (4)
C2—C11	1.767 (3)	C11—C12	1.526 (4)
C2—C12	1.772 (3)	C11—H11A	0.9700
C3—C4	1.511 (4)	C11—H11B	0.9700
C3—C13	1.527 (4)	C12—H12A	0.9700
C4—C5	1.540 (4)	C12—H12B	0.9700
C4—H4A	0.9700	C13—H13A	0.9600
C4—H4B	0.9700	C13—H13B	0.9600
C5—C6	1.537 (5)	C13—H13C	0.9600
C5—H5A	0.9700	C14—H14A	0.9600
C5—H5B	0.9700	C14—H14B	0.9600
C6—C7	1.518 (4)	C14—H14C	0.9600
C6—H6A	0.9700	C15—H15A	0.9600
C6—H6B	0.9700	C15—H15B	0.9600
C7—C14	1.539 (5)	C15—H15C	0.9600
C7—C15	1.545 (5)	C16—H16A	0.9600
C7—C8	1.574 (4)	C16—H16B	0.9600
C8—C9	1.515 (3)	C16—H16C	0.9600
C8—H8	0.9800	N1—H1	0.8600
C9—C10	1.416 (4)		
C2—C1—C12	118.0 (2)	N1—C9—C8	113.8 (2)
C2—C1—C8	118.5 (2)	C10—C9—H9	115.3
C12—C1—C8	112.99	(19) N1—C9—H9	115.3
C2—C1—C3	58.42 (15)	C8—C9—H9	115.3
C12—C1—C3	122.04 (19)	C9—C10—C16	121.3 (3)
C8—C1—C3	116.70 (19)	C9—C10—N1	60.2 (2)
C3—C2—C1	61.83 (16)	C16—C10—N1	109.1 (3)
C3—C2—C11	118.46 (19)	C9—C10—C11	121.0 (2)
C1—C2—C11	118.6 (2)	C16—C10—C11	116.7 (3)
C3—C2—C12	120.6 (2)	N1—C10—C11	110.1 (3)
C1—C2—C12	122.04 (18)	C10—C11—C12	113.8 (2)
C11—C2—C12	108.84 (14)	C10—C11—H11A	108.8
C2—C3—C4	119.4 (2)	C12—C11—H11A	108.8
C2—C3—C13	118.8 (2)	C10—C11—H11B	108.8
C4—C3—C13	112.9 (2)	C12—C11—H11B	108.8
C2—C3—C1	59.75 (15)	H11A—C11—H11B	107.7
C4—C3—C1	116.7 (2)	C1—C12—C11	112.2 (2)
C13—C3—C1	119.6 (2)	C1—C12—H12A	109.2
C3—C4—C5	110.9 (2)	C11—C12—H12A	109.2
C3—C4—H4A	109.5	C1—C12—H12B	109.2

C5—C4—H4A	109.5	C11—C12—H12B	109.2
C3—C4—H4B	109.5	H12A—C12—H12B	107.9
C5—C4—H4B	109.5	C3—C13—H13A	109.5
H4A—C4—H4B	108.0	C3—C13—H13B	109.5
C6—C5—C4	114.9 (2)	H13A—C13—H13B	109.5
C6—C5—H5A	108.5	C3—C13—H13C	109.5
C4—C5—H5A	108.5	H13A—C13—H13C	109.5
C6—C5—H5B	108.5	H13B—C13—H13C	109.5
C4—C5—H5B	108.5	C7—C14—H14A	109.5
H5A—C5—H5B	107.5	C7—C14—H14B	109.5
C7—C6—C5	118.4 (3)	H14A—C14—H14B	109.5
C7—C6—H6A	107.7	C7—C14—H14C	109.5
C5—C6—H6A	107.7	H14A—C14—H14C	109.5
C7—C6—H6B	107.7	H14B—C14—H14C	109.5
C5—C6—H6B	107.7	C7—C15—H15A	109.5
H6A—C6—H6B	107.1	C7—C15—H15B	109.5
C6—C7—C14	112.5 (3)	H15A—C15—H15B	109.5
C6—C7—C15	106.3 (3)	C7—C15—H15C	109.5
C14—C7—C15	107.0 (3)	H15A—C15—H15C	109.5
C6—C7—C8	112.1 (2)	H15B—C15—H15C	109.5
C14—C7—C8	107.0 (3)	C10—C16—H16A	109.5
C15—C7—C8	111.9 (3)	C10—C16—H16B	109.5
C9—C8—C1	109.9 (2)	H16A—C16—H16B	109.5
C9—C8—C7	112.8 (2)	C10—C16—H16C	109.5
C1—C8—C7	114.2 (2)	H16A—C16—H16C	109.5
C9—C8—H8	106.5	H16B—C16—H16C	109.5
C1—C8—H8	106.5	C9—N1—C10	57.3 (2)
C7—C8—H8	106.5	C9—N1—H1	151.3
C10—C9—N1	62.4 (2)	C10—N1—H1	151.3
C10—C9—C8	123.7 (2)		



$C_{17}H_{22}O_2$
 $M_r = 258.35$
 Monoclinic, $P2_1/n$
 Hall symbol - $P\ 2_1n$
 $a = 7.7996\ (6)\ \text{\AA}$
 $b = 18.3702\ (10)\ \text{\AA}$
 $c = 9.9357\ (6)\ \text{\AA}$

$F(000) = 560$
 $D_x = 1.223\ \text{Mg m}^{-3}$
 Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073\ \text{\AA}$
 Cell parameters from 2855 reflections
 $\theta = 3.5\text{--}29.3^\circ$
 $\mu = 0.08\ \text{mm}^{-1}$
 $T = 180\ \text{K}$

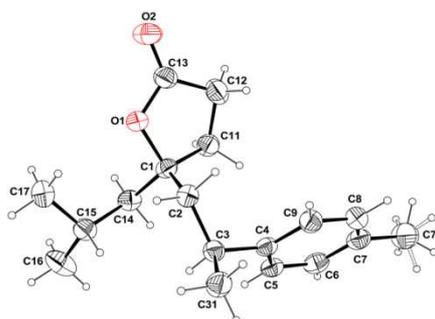
$\beta = 99.616 (7)^\circ$
 $V = 1403.59 (16) \text{ \AA}^3$
 $Z = 4$

Needle, colourless
 $0.6 \times 0.25 \times 0.10 \text{ mm}$

Table 9: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

C1—C2	1.402 (2)	C11—C17	1.534 (3)
C1—C6	1.412 (2)	C11—C16	1.546 (2)
C1—C11	1.545 (2)	C7—C15	1.527 (2)
C3—C2	1.387 (2)	C7—C8	1.547 (2)
C3—C4	1.407 (2)	C7—H7	0.9800
C3—C12	1.508 (2)	C8—C9	1.498 (2)
C4—C5	1.396 (2)	C8—H13A	0.9700
C4—C13	1.498 (2)	C8—H13B	0.9700
C5—C6	1.398 (2)	C12—H12C	0.9600
C5—H5	0.9300	C12—H12B	0.9600
C6—C7	1.535 (2)	C12—H12A	0.9600
C2—H2	0.9300	C9—O1	1.209 (2)
C13—O2	1.217 (2)	C15—H15B	0.9600
C13—C14	1.510 (2)	C15—H15A	0.9600
C14—H14C	0.9600	C15—H15C	0.9600
C14—H14B	0.9600	C16—H16A	0.9600
C14—H14A	0.9600	C16—H16B	0.9600
C10—C9	1.497 (3)	C16—H16C	0.9600
C10—C11	1.549 (2)	C17—H17A	0.9600
C10—H10A	0.9700	C17—H17B	0.9600
C10—H10B	0.9700	C17—H17C	0.9600
C2—C1—C6	117.47 (13)	C15—C7—C6	114.81 (13)
C2—C1—C11	115.01 (12)	C15—C7—C8	108.73 (14)
C6—C1—C11	127.49 (13)	C6—C7—C8	111.27 (13)
C2—C3—C4	117.42 (13)	C15—C7—H7	107.2
C2—C3—C12	117.90 (14)	C6—C7—H7	107.2
C4—C3—C12	124.68 (14)	C8—C7—H7	107.2
C5—C4—C3	118.18 (13)	C9—C8—C7	115.09 (14)
C5—C4—C13	119.40 (13)	C9—C8—H13A	108.5
C3—C4—C13	122.41 (13)	C7—C8—H13A	108.5
C4—C5—C6	124.41 (14)	C9—C8—H13B	108.5
C4—C5—H5	117.8	C7—C8—H13B	108.5
C6—C5—H5	117.8	H13A—C8—H13B	107.5
C5—C6—C1	117.48 (13)	C3—C12—H12C	109.5
C5—C6—C7	118.96 (13)	C3—C12—H12B	109.5
C1—C6—C7	123.50 (13)	H12C—C12—H12B	109.5
C3—C2—C1	124.97 (14)	C3—C12—H12A	109.5
C3—C2—H2	117.5	H12C—C12—H12A	109.5
C1—C2—H2	117.5	H12B—C12—H12A	109.5

O2—C13—C4	121.39 (15)	O1—C9—C10	122.13 (16)
O2—C13—C14	119.23 (14)	O1—C9—C8	121.14 (18)
C4—C13—C14	119.37 (14)	C10—C9—C8	116.73 (15)
C13—C14—H14C	109.5	C7—C15—H15B	109.5
C13—C14—H14B	109.5	C7—C15—H15A	109.5
H14C—C14—H14B	109.5	H15B—C15—H15A	109.5
C13—C14—H14A	109.5	C7—C15—H15C	109.5
H14C—C14—H14A	109.5	H15B—C15—H15C	109.5
H14B—C14—H14A	109.5	H15A—C15—H15C	109.5
C9—C10—C11	113.10 (14)	C11—C16—H16A	109.5
C9—C10—H10A	109.0	C11—C16—H16B	109.5
C11—C10—H10A	109.0	H16A—C16—H16B	109.5
C9—C10—H10B	109.0	C11—C16—H16C	109.5
C11—C10—H10B	109.0	H16A—C16—H16C	109.5
H10A—C10—H10B	107.8	H16B—C16—H16C	109.5
C17—C11—C1	108.73 (13)	C11—C17—H17A	109.5
C17—C11—C16	109.32 (15)	C11—C17—H17B	109.5
C1—C11—C16	108.79 (14)	H17A—C17—H17B	109.5
C17—C11—C10	106.74 (14)	C11—C17—H17C	109.5
C1—C11—C10	116.12 (12)	H17A—C17—H17C	109.5
C16—C11—C10	106.99 (13)	H17B—C17—H17C	109.5



$C_{18}H_{26}O_2$

P 21/n

a = 11.6873(3)

b = 8.84080(10)

c = 15.9388(3)

V = 1625.99

a = 90

b = 99.136(2)

γ = 90

R Factor = 3.52

Z = 4 Z' = 0

Table 10: Bond lengths [Å] and angles [°]

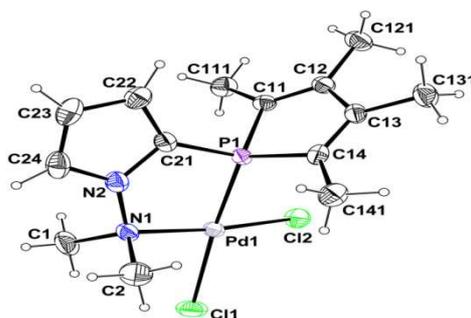
Number	Atom1	Atom2	Type	Polymeric	Cyclicity	Length	SybylType
1	C1	C2	Unknown	no	acyclic	1.532(2)	1
2	C1	C11	Unknown	no	cyclic	1.539(2)	1
3	C1	C14	Unknown	no	acyclic	1.522(2)	1
4	C1	O1	Unknown	no	cyclic	1.483(1)	1
5	C2	H2A	Unknown	no	acyclic	0.990	1
6	C2	H2B	Unknown	no	acyclic	0.990	1
7	C2	C3	Unknown	no	acyclic	1.544(2)	1

8	C3	H3	Unknown	no	acyclic	1.000	1	
9	C3	C4	Unknown	no	acyclic	1.514(2)	1	
10	C3	C31	Unknown	no	acyclic	1.533(2)	1	
11	C4	C5	Unknown	no	cyclic	1.391(2)	un	
12	C4	C9	Unknown	no	cyclic	1.394(2)	un	
13	C5	H5	Unknown	no	acyclic	0.951	1	
14	C5	C6	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un	
15	C6	H6	Unknown	no	acyclic	0.950	1	
16	C6	C7	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un	
17	C7	C8	Unknown	no	cyclic	1.392(2)	un	
18	C7	C71	Unknown	no	acyclic	1.508(2)	1	
19	C8	H8	Unknown	no	acyclic	0.950	1	
20	C8	C9	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un	
21	C9	H9	Unknown	no	acyclic	0.951	1	
22	C11	H11A	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
23	C11	H11B	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
24	C11	C12	Unknown	no	cyclic	1.523(2)	1	
25	C12	H12A	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
26	C12	H12B	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
27	C12	C13	Unknown	no	cyclic	1.503(2)	1	
28	C13	O1	Unknown	no	cyclic	1.342(2)	1	
29	C13	O2	Unknown	no	acyclic	1.208(2)	2	
30	C14	H14A	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
31	C14	H14B	Unknown	no	acyclic	0.990	1	
32	C14	C15	Unknown	no	acyclic	1.533(2)	1	
33	C15	H15	Unknown	no	acyclic	1.000	1	
34	C15	C16	Unknown	no	acyclic	1.523(2)	1	
35	C15	C17	Unknown	no	acyclic	1.519(2)	1	
36	C16	H16A	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
37	C16	H16B	Unknown	no	acyclic	0.981	1	
38	C16	H16C	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
39	C17	H17A	Unknown	no	acyclic	0.981	1	
40	C17	H17B	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
41	C17	H17C	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
42	C31	H31A	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
43	C31	H31B	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
44	C31	H31C	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
45	C71	H71A	Unknown	no	acyclic	0.979	1	
46	C71	H71B	Unknown	no	acyclic	0.979	1	
47	C71	H71C	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
48	C71	H71D	Unknown	no	acyclic	0.980	1	
49	C71	H71E	Unknown	no	acyclic	0.981	1	

Number	Atom1	Atom2	Atom3	Angle
1	C2	C1	C11	114.6(1)
2	C2	C1	C14	113.7(1)
3	C2	C1	O1	105.6(1)
4	C11	C1	C14	111.8(1)
5	C11	C1	O1	102.5(1)
6	C14	C1	O1	107.4(1)

7	C1	C2	H2A	108.1
8	C1	C2	H2B	108.1
9	C1	C2	C3	116.7(1)
10	H2A	C2	H2B	107.3
11	H2A	C2	C3	108.1
12	H2B	C2	C3	108.1
13	C2	C3	H3	107.6
14	C2	C3	C4	113.5(1)
15	C2	C3	C31	109.4(1)
16	H3	C3	C4	107.7
17	H3	C3	C31	107.7
18	C4	C3	C31	110.8(1)
19	C3	C4	C5	120.8(1)
20	C3	C4	C9	121.6(1)
21	C5	C4	C9	117.6(1)
22	C4	C5	H5	119.5
23	C4	C5	C6	121.1(1)
24	H5	C5	C6	119.5
25	C5	C6	H6	119.2
26	C5	C6	C7	121.7(1)
27	H6	C6	C7	119.2
28	C6	C7	C8	117.2(1)
29	C6	C7	C71	121.4(1)
30	C8	C7	C71	121.4(1)
31	C7	C8	H8	119.2
32	C7	C8	C9	121.6(1)
33	H8	C8	C9	119.2
34	C4	C9	C8	120.9(1)
35	C4	C9	H9	119.6
36	C8	C9	H9	119.5
37	C1	C11	H11A	111.0
38	C1	C11	H11B	111.0
39	C1	C11	C12	103.9(1)
40	H11A	C11	H11B	109.0
41	H11A	C11	C12	111.0
42	H11B	C11	C12	111.0
43	C11	C12	H12A	111.1
44	C11	C12	H12B	111.1
45	C11	C12	C13	103.1(1)
46	H12A	C12	H12B	109.1
47	H12A	C12	C13	111.2
48	H12B	C12	C13	111.2
49	C12	C13	O1	110.1(1)
50	C12	C13	O2	128.9(1)
51	O1	C13	O2	120.9(1)
52	C1	C14	H14A	107.6
53	C1	C14	H14B	107.6
54	C1	C14	C15	118.8(1)
55	H14A	C14	H14B	107.1
56	H14A	C14	C15	107.6

57	H14B	C14	C15	107.6
58	C14	C15	H15	107.9
59	C14	C15	C16	109.3(1)
60	C14	C15	C17	113.4(1)
61	H15	C15	C16	107.9
62	H15	C15	C17	108.0
63	C16	C15	C17	110.2(1)
64	C15	C16	H16A	109.5
65	C15	C16	H16B	109.5
66	C15	C16	H16C	109.5
67	H16A	C16	H16B	109.5
68	H16A	C16	H16C	109.5
69	H16B	C16	H16C	109.5
70	C15	C17	H17A	109.5
71	C15	C17	H17B	109.5
72	C15	C17	H17C	109.5
73	H17A	C17	H17B	109.5
74	H17A	C17	H17C	109.4
75	H17B	C17	H17C	109.5
76	C3	C31	H31A	109.5
77	C3	C31	H31B	109.4
78	C3	C31	H31C	109.4
79	H31A	C31	H31B	109.5
80	H31A	C31	H31C	109.5
81	H31B	C31	H31C	109.5
82	C7	C71	H71A	109.5
83	C7	C71	H71B	109.5
84	C7	C71	H71C	109.5
85	C7	C71	H71D	109.5
86	C7	C71	H71E	109.5
87	C7	C71	H71F	109.5
88	H71A	C71	H71B	109.4
89	H71A	C71	H71C	109.5
90	H71A	C71	H71D	141.1
91	H71A	C71	H71E	56.3
92	H71A	C71	H71F	56.2
93	H71B	C71	H71C	109.5
94	H71B	C71	H71D	56.3
95	H71B	C71	H71E	141.1
96	H71B	C71	H71F	56.2
97	H71C	C71	H71D	56.2
98	H71C	C71	H71E	56.2
99	H71C	C71	H71F	141.0
100	H71D	C71	H71E	109.5
101	H71D	C71	H71F	109.5
102	H71E	C71	H71F	109.5
103	C1	O1	C13	111.83(9)



$C_{14} H_{21} Cl_2 N_2 P Pd$
 $b = 13.656(5)$
 $a = 90.000(5)$
 $\gamma = 90.000(5)$
 R Factor = 2.24
 $Z = 4, Z' = 0$

$a = 11.598(5)$
 $c = 12.222(5)$
 $b = 117.992(5)$
 $V = 1709.29$
 $P 2_1/n$

Table 11.: Bond lengths [Å] and angles [°]

Number	Atom1	Atom2	Type	Polymeric	Cyclicity	Length	SybylType
1	C1	C2	Unknown	no	acyclic	1.532(2)	1
2	C1	C11	Unknown	no	cyclic	1.539(2)	1
3	C1	C14	Unknown	no	acyclic	1.522(2)	1
4	C1	O1	Unknown	no	cyclic	1.483(1)	1
5	C2	H2A	Unknown	no	acyclic	0.990	1
6	C2	H2B	Unknown	no	acyclic	0.990	1
7	C2	C3	Unknown	no	acyclic	1.544(2)	1
8	C3	H3	Unknown	no	acyclic	1.000	1
9	C3	C4	Unknown	no	acyclic	1.514(2)	1
10	C3	C31	Unknown	no	acyclic	1.533(2)	1
11	C4	C5	Unknown	no	cyclic	1.391(2)	un
12	C4	C9	Unknown	no	cyclic	1.394(2)	un
13	C5	H5	Unknown	no	acyclic	0.951	1
14	C5	C6	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un
15	C6	H6	Unknown	no	acyclic	0.950	1
16	C6	C7	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un
17	C7	C8	Unknown	no	cyclic	1.392(2)	un
18	C7	C71	Unknown	no	acyclic	1.508(2)	1
19	C8	H8	Unknown	no	acyclic	0.950	1
20	C8	C9	Unknown	no	cyclic	1.386(2)	un
21	C9	H9	Unknown	no	acyclic	0.951	1
22	C11	H11A	Unknown	no	acyclic	0.990	1
23	C11	H11B	Unknown	no	acyclic	0.990	1
24	C11	C12	Unknown	no	cyclic	1.523(2)	1
25	C12	H12A	Unknown	no	acyclic	0.990	1
26	C12	H12B	Unknown	no	acyclic	0.990	1
27	C12	C13	Unknown	no	cyclic	1.503(2)	1
28	C13	O1	Unknown	no	cyclic	1.342(2)	1
29	C13	O2	Unknown	no	acyclic	1.208(2)	2
30	C14	H14A	Unknown	no	acyclic	0.990	1
31	C14	H14B	Unknown	no	acyclic	0.990	1
32	C14	C15	Unknown	no	acyclic	1.533(2)	1
33	C15	H15	Unknown	no	acyclic	1.000	1
34	C15	C16	Unknown	no	acyclic	1.523(2)	1
35	C15	C17	Unknown	no	acyclic	1.519(2)	1
36	C16	H16A	Unknown	no	acyclic	0.980	1
37	C16	H16B	Unknown	no	acyclic	0.981	1

38	C16	H16C	Unknown	no	acyclic	0.980 1
39	C17	H17A	Unknown	no	acyclic	0.981 1
40	C17	H17B	Unknown	no	acyclic	0.980 1
41	C17	H17C	Unknown	no	acyclic	0.980 1
42	C31	H31A	Unknown	no	acyclic	0.980 1
43	C31	H31B	Unknown	no	acyclic	0.980 1
44	C31	H31C	Unknown	no	acyclic	0.980 1
45	C71	H71A	Unknown	no	acyclic	0.979 1
46	C71	H71B	Unknown	no	acyclic	0.979 1
47	C71	H71C	Unknown	no	acyclic	0.980 1
48	C71	H71D	Unknown	no	acyclic	0.980 1
49	C71	H71E	Unknown	no	acyclic	0.981 1
50	C71	H71F	Unknown	no	acyclic	0.980 1

Number	Atom1	Atom2	Atom3	Angle
1	C11	Pd1	C12	92.91(3)
2	C11	Pd1	P1	174.29(3)
3	C11	Pd1	N1	92.60(6)
4	C12	Pd1	P1	87.18(2)
5	C12	Pd1	N1	173.84(6)
6	P1	Pd1	N1	87.62(6)
7	Pd1	P1	C11	125.98(8)
8	Pd1	P1	C14	116.75(8)
9	Pd1	P1	C21	100.14(8)
10	C11	P1	C14	95.1(1)
11	C11	P1	C21	108.9(1)
12	C14	P1	C21	109.7(1)
13	Pd1	N1	N2	110.3(1)
14	Pd1	N1	C1	109.4(2)
15	Pd1	N1	C2	110.3(1)
16	N2	N1	C1	108.0(2)
17	N2	N1	C2	108.6(2)
18	C1	N1	C2	110.3(2)
19	N1	N2	C21	123.0(2)
20	N1	N2	C24	127.2(2)
21	C21	N2	C24	109.8(2)
22	N1	C1	H1A	109.5
23	N1	C1	H1B	109.6
24	N1	C1	H1C	109.5
25	H1A	C1	H1B	109.4
26	H1A	C1	H1C	109.4
27	H1B	C1	H1C	109.5
28	N1	C2	H2A	109.5
29	N1	C2	H2B	109.5
30	N1	C2	H2C	109.5
31	H2A	C2	H2B	109.5
32	H2A	C2	H2C	109.4
33	H2B	C2	H2C	109.5
34	P1	C11	C12	107.2(2)
35	P1	C11	C111	122.2(2)
36	C12	C11	C111	130.6(2)
37	C11	C12	C13	115.2(2)
38	C11	C12	C121	125.5(2)
39	C13	C12	C121	119.3(2)
40	C12	C13	C14	115.4(2)
41	C12	C13	C131	120.4(2)

42	C14	C13	C131	124.2(2)
43	P1	C14	C13	107.2(2)
44	P1	C14	C141	122.6(2)
45	C13	C14	C141	130.2(2)
46	P1	C21	N2	117.0(2)
47	P1	C21	C22	136.3(2)
48	N2	C21	C22	106.7(2)
49	C21	C22	H22	126.1
50	C21	C22	C23	107.9(2)
51	H22	C22	C23	126.0
52	C22	C23	H23	125.9
53	C22	C23	C24	108.2(2)
54	H23	C23	C24	125.9
55	N2	C24	C23	107.5(2)
56	N2	C24	H24	126.2
57	C23	C24	H24	126.3
58	C11	C111	H11A	109.5
59	C11	C111	H11B	109.4
60	C11	C111	H11C	109.4
61	H11A	C111	H11B	109.5
62	H11A	C111	H11C	109.5
63	H11B	C111	H11C	109.5
64	C12	C121	H12A	109.5
65	C12	C121	H12B	109.5
66	C12	C121	H12C	109.5
67	H12A	C121	H12B	109.5
68	H12A	C121	H12C	109.5
69	H12B	C121	H12C	109.4
70	C13	C131	H13A	109.5
71	C13	C131	H13B	109.5
72	C13	C131	H13C	109.5
73	H13A	C131	H13B	109.5
74	H13A	C131	H13C	109.4
75	H13B	C131	H13C	109.4
76	C14	C141	H14A	109.4
77	C14	C141	H14B	109.5
78	C14	C141	H14C	109.5
79	H14A	C141	H14B	109.5
80	H14A	C141	H14C	109.4
81	H14B	C141	H14C	109.5