



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : *Chimie organique et catalyse*

Présentée et soutenue par :

Abderrahim EL HAIB

Le : *05/02/2011*

Titre : *VALORISATION DE TERPENES NATURELS ISSUS DE PLANTES MAROCAINES
PAR TRANSFORMATIONS CATALYTIQUES*

JURY

Bihi Hassan LAZREK, Professeurs à la Faculté des Sciences Semlalia-Marrakech

Christophe DARCEL, Professeur à l'Université de Rennes 1

Mohamed AKSSIRA, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques-Mohamadia

Véronique PIMIENTA, Professeur de l'Université Paul Sabatier-Toulouse

Maryse GOUYGOU, Maître de Conférences HDR de l'Université Paul Sabatier-Toulouse

Ahmed BENHARREF, Professeur à la Faculté des Sciences Semlalia-Marrakech

Membres Invités : M.URRUTIGOÏTY, Pr. à l'INP-Toulouse, A. ALAGUI Pr. à FSSM-Marrakech

Ecole doctorale : *Science de la Matière (SDM)*

Unité de recherche : *Laboratoire de Chimie de Coordination(LCC), Equipe Catalyse et Chimie Fine*

Directeur(s) de Thèse : *Maryse GOUYGOU, Docteur HDR de l'Université Paul Sabatier*

Ahmed BENHARREF Professeur à la Faculté des Sciences Semlalia-Marrakech

Rapporteurs : *Christophe DARCEL Professeur à l'Université de Rennes 1*

Mohamed AKSSIRA Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques-Mohamadia

NOM : EL HAIB

PRENOM : ABDERRAHIM

**SUJET : « VALORISATION DE TERPENES NATURELS ISSUS DE PLANTES
MOROCCAINES PAR TRANSFORMATIONS CATALYTIQUES »**

DIRECTEURS DE THESE : DR. MARYSE GOUYGOU ET PR. AHMED BENHARREF

RESUME

Les sesquiterpènes isolés de l'huile essentielle de *Cèdre de l'Atlas* représentent une famille de molécules naturelles abondantes, de faible coût et présentant des propriétés olfactives et biologiques notables. La valorisation de ces substances naturelles passe par leur fonctionnalisation à partir de réactions réalisées dans le cadre d'une économie d'atomes dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle ou de découvrir de nouvelles activités.

Les constituants principaux de l'huile essentielle de Cèdre de l'Atlas sont les himachlènes pour la partie hydrocarbure et les atlantones pour la partie oxygénée.

Afin d'élargir le spectre des structures accessibles et de développer ainsi de nouvelles molécules, nous avons introduit des étapes intermédiaires supplémentaires à la fonctionnalisation de ces substrats : la transformation des himachalènes sesquiterpéniques en deux dérivés époxydes et la transformation des α -atlantones en oléfines et alcools allyliques.

Les α - et β -époxydes dérivés des himachalènes ont été engagés dans des réactions de catalyse acide avec des acides de Lewis et de Bronsted. Ces catalyseurs favorisent une réaction d'ouverture-réarrangement stéréosélective. La sélectivité de ces réarrangements est contrôlée par la nature du catalyseur acide et/ou par les conditions de la réaction (solvant, température, temps). De nouvelles molécules chirales tricycliques en particulier des cétones et des alcools ont pu être synthétisées ainsi que des molécules contenant des motifs cyclobutane.

La réaction de méthoxycarbonylation catalysée par des complexes du palladium a été abordée sur les oléfines dérivés de l'atlantone. Le système catalytique [PdCl₂(dppf)] permet d'obtenir des résultats encourageants en terme de conversion et rendement en esters. Cependant, les conditions catalytiques sont encore à améliorer afin de favoriser la chimiosélectivité de la réaction.

A partir des alcools allyliques dérivés de l'atlantone, la réaction de cyclocarbonylation catalysée par des systèmes catalytiques [PdCl₂L₂]/SnCl₂ a été explorée. Cette réaction conduit à un mélange de deux lactones chirales, une lactone à 6 chaînons (obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères) et une lactone à 5 chaînons (obtenue sous forme d'un mélange de trois diastéréoisomères). La lactone à 6 chaînons est favorisée par un système catalytique comportant un ligand monophosphine alors que les ligands diphosphines orientent la réaction vers la formation de la lactone à 5 chaînons.

Mots clés : sesquiterpènes naturels du cèdre de l'Atlas, transformation catalytique, réarrangement, acide de Lewis, acide de Bronsted, alcoxycarbonylation, palladium.

SUMMARY

The sesquiterpenes isolated from the essential oil of *Atlas Cedar* (*Cedrus Atlantica*) represent an interesting family of abundant and natural molecules which have a moderate cost and present olfactive and biological properties. The possibility of obtaining best use from these natural substances goes through their functionalization, with the aim at increasing the known biological activity or at investigating novel properties.

The principal products of the essential oil of *Atlas Cedar* are composed of himachalenes in the hydrocarbon part and of atlantones in the oxygenate part. In order to reach new molecules derived from these products, two epoxides were prepared starting from himachalenes and olefins and allylic alcohol from atlantones. The reactivity of epoxides derived-himachalene in rearrangement reactions catalyzed by Lewis and Bronsted acids was studied. Lewis and Bronsted acids have been demonstrated to be efficient catalysts for the stereoselective ring opening-mediated rearrangement of these epoxides. The selectivity of these rearrangements, controlled by the nature of the acid catalyst and/or by the reaction conditions (solvent, temperature, time), give an access to new chiral polycyclic structures such as bi- or tricyclic ketone, tricyclic alcohol and cyclobutane compounds.

Starting from olefins and allylic alcohol derived from atlantones, the alkoxyacylation and cycloacylation reactions catalyzed by complexes of palladium have been investigated. The catalytic systems $[PdCl_2L_2]/SnCl_2.H_2O$ with L representing monophosphine or diphosphine have been studied. Linear esters can be reached from the olefins notably in presence of the ligand ddpf but the catalytic conditions must be still studied to improve the chemoselectivity of the reaction. Novel five- or six-membered lactones have been synthesized from the cycloacylation of the allylic alcohols. The six-membered lactone is obtained in two diastereomer mixture and the five-membered lactone in three diastereomers. The nature of the ligand plays a crucial role in the regioselectivity of the reaction

Key words: sesquiterpenes, catalytic functionalisation, rearrangement reactions, Lewis acid, Bronsted acid, alkoxyacylation, cycloacylation, palladium

AVANT-PROPOS

- **Nom et Prénom de l'auteur** : EL HAIB ABDERRAHIM.

Intitulé du travail : VALORISATION DE TERPENES NATURELS ISSUS DE PLANTES MAROCAINES PAR TRANSFORMATIONS CATALYTIQUES

- **Encadrant** :

- **Nom, prénom et grade** : Maryse GOUYGOU, Maitre de conférence HDR

- **Laboratoire et institution** : Laboratoire de Chimie de Coordination, Université Paul Sabatier, Toulouse III.

- **Coencadrant** :

- **Nom, prénom et grade** : Ahmed BENHARREF, PES

- **Laboratoire et institution** : Laboratoire Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité FSSM Cadi Ayyad-Marrakech

- **Lieux de réalisation des travaux**:

Laboratoire de Chimie de Coordination de Paul-Sabatier Toulouse III et Laboratoire Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité FSSM Cadi Ayyad-Marrakech

- **Période de réalisation du travail de thèse** : 2007-2010

- **Cadres de coopération** :

Thèse en cotutelle entre l'Université Paul-Sabatier de Toulouse-France et l'Université Cadi Ayyad de Marrakech-Maroc

- **Ce travail a donné lieu aux résultats suivants** :

- **Publications**:

- Article 1: Molecular rearrangement of epoxide derived from sesquiterpenes by Lewis acid catalysis

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

- Article 2: Lewis acid- and Bronsted acid-catalyzed stereoselective rearrangement of epoxides derived from himachalenes: access to new chiral polycyclic structures.

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

- **Communications orales**:

- « Valorisation de terpènes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques », Second Colloque Maroco-Français en Chimie Moléculaire, **12-15 Novembre 2007**, Toulouse, France, A. El Haib ; A. Benharref ; M. Urrutigoity ; E. Manoury. M. Gouygou.

- « Valorisation de terpènes naturels issus de plantes marocaines par transformation catalytiques », réunion du laboratoire international associé **25 Mars 2009**, LIA, Toulouse-France, A. El Haib, A. Benharref, E Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.
- « Ouverture et réarrangement d'époxydes dérivés de sesquiterpènes par catalyse acide » 4th International Meeting Molecular Chemistry and Development (RICMD4), **25-26 Novembre, 2010**, Marrakech-Maroc. A. El Haib, A. Benharref, E Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.
- **Communications par affiche :**
- « Réarrangement intramoléculaire d'époxydes dérivés de sesquiterpènes par catalyse acide et catalyse organométallique », **29 –30 Avril 2009**, RENACOM, Tetouan-MAROC, A. El Haib, A. Benharref, E Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.
- « Rearrangement intramoléculaire d'époxydes dérivés de sesquiterpènes par catalyse acide », *17^{ème} Journée de l'Institut de Recherche Pierre Fabre "Recent Advances in Catalysis and New Methodologies"*, Sorèze, **11 Juin 2010**. A. El Haib, A. Benharref, E. Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.
- « Rearrangement intramoléculaire d'époxydes dérivés de sesquiterpènes par catalyse acide », *4^{ème} Journée Catalyse*, **24 Septembre 2010**, Toulouse, A. El Haib, A. Benharref, E. Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.
- « Réactions de réarrangement des époxy-himachalènes catalysées par des acides de Lewis et de Bronsted », « The chemical Browsers » Journée Scientifique de l'ENSCM (Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier), **11 février 2011**. A. El Haib, A. Benharref, E. Manoury, M. Urrutigoïty, M. Gouygou.

A mes parents

A ma sœur et mes frères

Au lecteur

REMERCIEMENTS

*Ce travail de recherche a été effectué dans le Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité de l'Université Cadi Ayyad-Marrakech, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie de Coordination, Equipe « Catalyse et Chimie fine » de l'École Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques Et Technologiques de Toulouse, sous la codirection scientifique de Monsieur le professeur **Ahmed BENHARREF** et le docteur Madame **Maryse GOUYGOU**.*

*Je veux exprimer ici ma vive reconnaissance à Monsieur le professeur **Ahmed BENHARREF** pour son dévouement incomparable, son encadrement sans faille et pour ses nombreux avis éclairés durant nos entrevues, et pour la confiance qu'il m'a accordé pour mener à bien ce projet dans son laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité. J'ai pu constamment bénéficier de ses suggestions et de ses encouragements.*

*Je remercie le docteur Madame **Maryse GOUYGOU** pour m'avoir encadré dans l'équipe Catalyse et Chimie Fine. Ce travail n'aurait pas pu se faire sans son aide précieuse, sa patience, sa gentillesse, ses compétences en chimie et son professionnalisme. Ses encouragements, associés aux moyens matériels dont j'ai disposés, m'ont permis de mener à bien les recherches présentées dans ce rapport. C'est pourquoi je lui exprime ma plus grande gratitude.*

*Je remercie le professeur Madame **Martine URRUTIGOÏTY**, qui m'a aussi aidé à réaliser ce travail, de toutes ses connaissances précieuses en chimie et de toute sa gentillesse. Je la remercie d'avoir été patiente à mon égard, d'avoir su me guider dans ce travail, d'avoir été présente chaque fois que j'en avais besoin.*

*Mes plus vifs remerciements vont aussi à Monsieur le docteur **Eric MANOURY** pour sa collaboration, sa disponibilité de tous les instants et pour avoir accepté de prendre part à l'évaluation et la correction de ce travail, Sa grande expérience, sa gentillesse et ses grandes qualités scientifiques et humaines ont constitué un support permanent à ma réflexion.*

*Je remercie le Professeur **Abdelhakim ALAGUI**, le responsable de l'UFR de doctorat de l'Université Cadi Ayyad de Marrakech d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse.*

*Je remercie vivement le Professeur **Christophe DARCEL** de l'Université de Rennes 1, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.*

*J'adresse mes profonds remerciements aux Professeurs **Bihi Hassan LAZREK** de l'Université Cadi Ayyad de Marrakech et **Mohamed AKSSIRA** de la Faculté des Sciences et Techniques-Mohmadia pour avoir accepté d'être rapporteurs et de faire partie de mon jury de thèse.*

*Je remercie le professeur Madame **Véronique PIMIANTA** pour avoir accepté de juger ce mémoire.*

*Mes remerciements vont aussi à Madame **Sandra PARRES-MAYNADIE** et Monsieur le docteur **Yannick COPPEL** pour les études RMN et pour leurs grandes disponibilités. Et j'adresse aussi mes remerciements à Monsieur le Docteur **Jean-Claude DARAN** pour les déterminations des structures des Rayon X.*

*Je remercie aussi **Sandrine VINCENDEAU** pour les heures passées à essayer de résoudre les problèmes que nous avons eus sur la séparation en GC.*

*Je tiens à remercier plus particulièrement les responsables du LIA (Laboratoire International Associé) le Pr. **J-J. BONNET** et le Pr **A. ZIADI** pour leurs soutiens financiers.*

*Je tiens à remercier toutes les personnes des deux laboratoires pour leur gentillesse et leur soutien : Ph. **KALCK**, Ph. **SERP**, Odile, Nouredine, Mustapha, Tarik, Delphine, Jamal, Amandine, Lucie, Safia, Julien, Tebbaa, Hanh, Romain, Meltem, Revathi, Marc, Brahim Moumou....*

Enfin je remercie ma famille et mes amis chers à mon cœur

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
<i>PARTIE 1</i>	
CHAPITRE I: EXTRACTION ET PURIFICATION DES PRINCIPAUX CONSTITUANTS DE L'HUILE ESSENTIELLE DU CEDRE DE L'ATLAS	
I INTRODUCTION	4
II LES HUILES ESSENTIELLES	4
II-1. Définition	
II-2. Intérêt thérapeutique, écologique et économique des huiles Essentielles	4
II-3. Composition Chimique des Huiles Essentielles	5
II-3.1. Les monoterpènes	6
II-3.2 Les sesquiterpènes	6
II-3.3. Les composés aromatiques	7
II-4. Biosynthèse des terpènes	7
II-5. Procédés d'extraction des huiles essentielles	8
II-5.1 Hydrodistillation	9
II-5.2 Entraînement à la vapeur d'eau	10
II-5.3 Hydrodiffusion	10
II-5.4 Extraction par du CO ₂ supercritique	11
II-5.5 Extraction assistée par micro-onde	12
II-5.6 L'expression à froid	12
II-5.7 L'extraction par solvants volatils	13
III LE CEDRE : PLANTE A HUILE ESSENTIELLE	14
III-1. Description générale des cèdres	15
III-2. Le cèdre de l'Atlas	16
III-2.1 Utilisations de l'huile essentielle de cèdre d'Atlas	17
III-2.2. Les principaux constituants de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas	18
IV EXTRACTION ET ISOLEMENT DES SESQUITERPENES A PARTIR DE L'HUILE ESSENTIELLE DE CEDRE DE L'ATLAS	20
V CONCLUSION	21

CHAPITRE II : PREPARATION DES DERIVE SESQUITERPENIQUES DES HIMACHALENES ET DES ATLANTONES

I	Rappels bibliographiques	22
	I-1. Les himachalènes	22
	I-2. Réactivité des himachalènes	23
	I-2-1. Réaction d'hydrochloration	23
	I-2-2. Cyclopropanation	24
	I-2-3. Déshydrohalogénéation et isomérisation	25
	I-2-4. Aromatisation	26
	I-2-5. Oxydation	27
	I-2-5.a Dihydroxylation	27
	I-2-5.b Epoxydation	28
	I-2. Les α-atlantone	31
II	SYNTHESE DES EPOXYHIMACHALENES	33
III	TRANSFORMATION DES A-ATLANTONES (Z ET E)	37
	III.1 Transformation des α-atlantones (Z et E) en dérivés aromatiques	38
	III-1-1. Synthèse du 6- méthyl-2-(4 méthylphényl)heptan-4-one <u>II-36</u>	38
	III-1-2. Synthèse du 2- méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-én-4-one <u>II-43</u>	40
	III-2. Transformation des deux isomères Z et E de l'α-atlantone en dérivés Oléfiniques	43
	III-2-1. Synthèse du 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène <u>II-46</u>	43
	III-2-2. Synthèse de 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidènehept-5-en 2yl) benzène <u>II-47</u>	46
	III-3. Transformation des deux isomères Z et E de l'α-atlantones en alcools Allyliques	48
	III-3-1. Synthèse du 4-isobutyle-6-para-tolylhept-1-én-4-ol <u>II-48</u>	48
	III-3-2. Synthèse du 6- méthyl-4-(2-p-tolylpropyl)hepta-1,5- dién-4-ol <u>II-49a-b</u>	51
IV	CONCLUSION	54
	<u>CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE</u>	55

PARTIE 2

CHAPITRE I' : REARRANGEMENT DES EPOXY-HIMACHALENES CATALYSE PAR DES ACIDES DE LEWIS ET BRONSTED

I	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	65
	I-1. Introduction	65
	I-2. Réactivité des époxydes	66
	I-2-1. Attaque nucléophile	66
	I-2-2. Réarrangement des époxydes	69
	I-2-3. Conclusion	78
II	RESULTATS ET DISCUSSION	79
	II-2. Etude du 2α,3α-époxy-cis-himachal-7,13-ène <u>II-25</u>	79
	II-2-1. En présence d'acides de Lewis	79
	II-2-2. En présence d'acides de Brønsted	80
	II-2-3. Caractérisations des produits	82
	II-2-4. Mécanisme	89
	II-2-5. Stéréochimie des composés	90
	II-3. Etude du (1<i>S</i>,6<i>S</i>,7<i>R</i>)-6,7-époxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]-undéc-2-ène <u>II-22</u>	91
	II-3-1. En présence d'acides de Lewis	91
	II-3-2. En présence d'acides de Brønsted	92
	II-3-3. Caractérisations des produits	94
	II-3-4. Mécanisme	99
	II-3-5. Stéréochimie des composés	100
III	CONCLUSION	101

CHAPITRE II' : REACTION D'ALCOXYCARBONYLATION DES DERIVES DE L' α -ATLANTONE CATALYSEE PAR LE PALLADIUM

I	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	102
	I-1. Introduction	102
	I-2. Réaction de carbonylations	103
	I-2-1. L'alcoxycarbonylation	104
	I-2-2. Etudes mécanistique de l'alcoxycarbonylation	106

I-2-3. Alcoxycarbonylation des terpènes	108
I-2-3-a. Alcoxycarbonylation au cobalt	108
I-2-3-b. Alcoxycarbonylation au palladium	109
I-3. La cyclocarbonylation	112
I-3-1. Réaction de cyclocarbonylation catalysée par des métaux de transition	112
I-3-2. Cyclocarbonylation de monoterpènes	116
II METHOXYCARBONYLATION DES OLEFINES ISSUES DE L'α-ATLANTONE	121
II-1. Etude du système catalytique Pd(OAc)₂/(PPh₃)	121
II-2. Etude du système [Pd(Cl)₂(PPh₃)₂]/PPh₃	123
II-3. Etude du système [Pd(Cl)₂(dppf)]/L	124
II-4. Conclusion	126
III CYCLOCARBONYLATION DES ALCOOLS ALLYLIQUES ISSUS DE L'ATLANTONE	127
III-1. Etude du système [PdCl₂(PPh₃)₂]/ PPh₃/SnCl₂	128
III-2. Etude du système [PdCl₂(L)₂]/ L₂/SnCl₂	129
III-3. Effet du rapport phosphore/palladium	131
III-4. Caractérisations des lactones <u>II'-75</u> et <u>II'-76</u>	132
III-4-1. Caractérisations de la tétrahydro-6-isobutyl-6-(2-p-tolylpropyl)pyran-2-one, <u>II'-75</u>	132
III-4-2. Caractérisations de la dihydro-5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-p-tolylpropyl)furan-2(3H)-one, <u>II'-76</u>	136
III-5. Mécanisme	141
IV-CONCLUSION	142
<u>CHAPITRE III' : PARTIE EXPERIMENTALE</u>	144
CONCLUSION GENERALE	157
ANNEXES :	
Données cristallographiques	
Abréviations	
Fiche récapitulative	

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

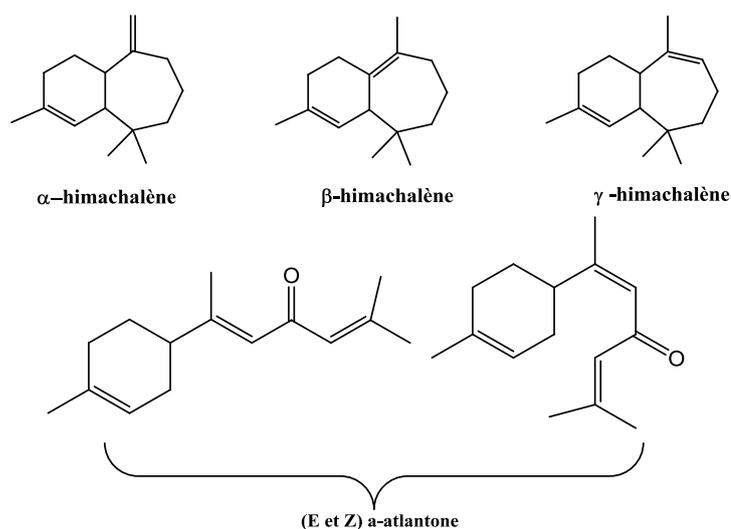
Les plantes représentent une source immense de molécules chimiques complexes exploitées par l'Homme dans l'industrie des parfums, agro-alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. La plupart des végétaux renferment des huiles essentielles ; ils sont alors appelés « plantes aromatiques ». Ces huiles essentielles se trouvent dans de nombreuses parties de la plante : le bois, les feuilles, les fruits, les écorces, les graines et les racines. Ce sont des mélanges complexes constitués de plusieurs dizaines, voire de plus d'une centaine de composés, principalement des terpènes et de composés aromatiques.

Depuis plusieurs années, le laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité (LCBSNR) de Marrakech travaille à partir d'huiles essentielles sur l'extraction, la purification de terpènes, (monoterpènes et sesquiterpènes), et leur caractérisation par les analyses spectrales de RMN. L'équipe « Catalyse et Chimie fine » du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) travaille quant à elle sur la fonctionnalisation de monoterpènes par voie catalytique. Par des réactions tandem de cyclocarbonylation, des cyclopentanones et des lactones comportant différents chaînons ont été ainsi élaborées.

Dans le but de valoriser le patrimoine forestier Marocain et d'élaborer de nouveaux produits à haute valeur ajoutée, nous nous sommes intéressés à l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas (*Cedrus Atlantica*) dont les constituants principaux sont des sesquiterpènes. Ces derniers représentent une famille de molécules naturelles abondantes, de faible coût et possédant des propriétés olfactives et biologiques notables. La valorisation de ces substances naturelles passe par leur fonctionnalisation dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle ou de découvrir de nouvelles activités. Les constituants principaux de cette huile essentielle sont les himachalènes pour la partie hydrocarbure et les atlantones pour la partie oxygénée.

Notre travail de recherche a consisté à fonctionnaliser ces composés naturels de manière sélective à partir de réactions réalisées dans le cadre d'une économie d'atomes, projet qui s'inscrit dans le contexte de la chimie verte et du développement durable et entre dans le cadre général des activités des deux laboratoires.

La première partie de ce travail de doctorat a été réalisée au Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Substances Naturelles et Réactivité de Marrakech. Elle a été consacrée à l'extraction, à la purification des himachalènes et des α -atlantones, ainsi qu'à la modification chimique des himachalènes.



Le chapitre I est axé sur l'extraction et la purification des constituants principaux de l'huile essentielle du Cèdre de l'Atlas. Dans ce chapitre, nous avons donné un bref rappel bibliographique sur les huiles essentielles puis nous avons décrit les principales techniques d'extraction et enfin nous présentons le protocole habituel d'extraction utilisé au laboratoire pour extraire et purifier les himachalènes et les atlantones de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas.

Le chapitre II porte sur la préparation de nouveaux dérivés sesquiterpéniques à partir des himachalènes et des atlantones. Après avoir rappelé les principaux résultats de la littérature concernant les himachalènes et les atlantones, nous abordons les modifications chimiques apportées à ces substrats afin d'obtenir des dérivés époxydes, oléfiniques et alcools allyliques qui constitueront les composés mis en jeu dans l'étude des transformations catalytiques.

Le troisième chapitre rassemble l'ensemble des modes opératoires de la partie I.

La seconde partie a été effectuée au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse. Elle est consacrée à la fonctionnalisation catalytique des composés modifiés de l'himachalène et des α -atlantones

Après avoir présenté quelques rappels bibliographiques sur la réactivité des époxydes, nous nous sommes intéressés, dans le premier chapitre, aux réarrangements des époxy-himachalènes catalysé par des acides de Lewis et de Bronsted.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude des réactions d'alcoyrcarbonylation et de cyclocarbonylation. Nous donnons tout d'abord les principaux résultats de la bibliographie, en particulier ceux liés aux terpènes. Puis viennent les résultats obtenus en

méthoxycarbonylation des composés oléfiniques et en cyclocarbonylation des alcools allyliques dérivés de l' α -atlantone (*Z* et *E*).

Le détail des protocoles expérimentaux de la partie II est décrit dans le dernier chapitre.

Enfin nous récapitulons dans la conclusion tous les résultats essentiels de ce travail et nous abordons les perspectives de ce projet de recherche.

PARTIE 1

CHAPITRE I:

Extraction et purification des principaux constituants de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas

I. INTRODUCTION

Depuis des siècles, l'homme a utilisé les plantes dans plusieurs domaines, tels que la parfumerie, la pharmacologie et l'agroalimentaire, grâce à leurs propriétés découvertes par hasard. Les plantes produisent un grand nombre de composés, dont, il n'y a pas très longtemps, on ne connaissait pas le rôle pour la plante. Ces composés ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse mais résultent de réactions chimiques ultérieures, d'où le nom de métabolites secondaires.

C'est après le développement de la chimie que les huiles essentielles extraites de plantes commencent à livrer leurs secrets et leurs composants principaux ont été identifiés. Actuellement, plus de 100 000 substances sont connues.¹

Des recherches récentes ont montré que bon nombre d'entre elles ont un rôle défensif pour les plantes.²

II. LES HUILES ESSENTIELLES

II-1 Définition

Ce sont des substances volatiles et odorantes obtenues des végétaux par entraînement à la vapeur d'eau. Elles se forment dans un grand nombre de plantes comme produits du métabolisme secondaire.³ Les huiles essentielles sont des mélanges liquides très complexes. Elles ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et ont donné naissance d'une branche nouvelle de la phytothérapie : l'aromathérapie.⁴

Les huiles essentielles ont, à toutes époques, occupé une place importante dans la vie quotidienne de l'homme qui les utilisait autant pour se parfumer, aromatiser la nourriture ou même se soigner.

II-2. Intérêt thérapeutique, écologique et économique des huiles essentielles

Les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques. En phytothérapie, elles sont utilisées pour leurs propriétés antiseptiques contre les maladies

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

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

³A.Sanon, M.Garba, J. Auger, J. Huiganrt, *Journal of Stored Products Research*, **2002**, 38, 129.

⁴Association Française de Normalisation, **1986**, "Huiles essentielles", AFNOR, Paris. NF T 75-006

infectieuses d'origine bactérienne, par exemple contre les bactéries endocanaliaires⁵ ou au niveau de la microflore vaginale⁶ et d'origine fongique contre les dermatophytes⁷. Cependant, elles possèdent également des propriétés cytotoxiques⁸ qui les rapprochent donc des antiseptiques et désinfectants en tant qu'agents antimicrobiens à large spectre.

Dans les domaines phytosanitaires et agroalimentaires, les huiles essentielles ou leurs composés actifs pourraient également être employés comme agents de protection contre les champignons phytopathogènes⁹ et les microorganismes envahissant les denrées alimentaires¹⁰.

Les huiles essentielles jouent un rôle écologique dans les interactions végétales, végétale-animales et pourraient même constituer des supports de communication par des transferts de messages biologiques sélectifs.¹¹ En effet, elles contribuent à l'équilibre des écosystèmes, attirent les abeilles et des insectes responsables de la pollinisation, protègent les végétaux contre les herbivores et les rongeurs, possèdent des propriétés antifongiques, antibactériennes, allopathiques dans les régions arides et peuvent servir de solvants bioactifs des composés lipophiles.^{12,13}

Traditionnellement, les huiles essentielles sont présentes dans le processus de fabrication de nombreux produits finis destinés aux consommateurs. Ainsi, elles sont utilisées dans l'agroalimentaire (gâteaux, biscuits, soupe, sauce, chewing gum, chocolats, bonbons...) pour aromatiser la nourriture. Elles sont également utilisées dans l'industrie de la parfumerie, de la cosmétique et de la savonnerie. On les utilise aussi dans la fabrication des adhésifs (colle, scotch ...), et celle de la nourriture pour animaux, dans l'industrie automobile, dans la préparation des sprays insecticides. L'homéopathie et l'aromathérapie sont des exemples courants d'usage d'huiles essentielles en médecine douce, et leur popularité s'est accrue d'une façon considérable ces dernières années.¹⁴

II-3. Composition Chimique des Huiles Essentielles

Dans les plantes, les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Elles sont produites dans le cytoplasme des cellules sécrétrices et s'accumulent en

⁵J. Pellecuer, M. Jacob, B. de Simeon, G. Dusart, M. Attisso, M. Barthez, L. Gourgas, B.Pascal, B. Tomei, *Plant. Méd. Phytothér.* **1980**, 14, 83.

⁶C. Viollon, J.P. Chaumont, D. Leger, *Plant Méd Phytothér* **1993**, 26, 17

⁷J.P. Chaumont, D. Leger, *Plant Med. Phyto*, **1989**, 23, 124.

⁸A. Sivropoulou, E. Papanikolaou, C. Nikolaou, S. Kokkini, T. Lanaras and M. Arsenakis, *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, 44, 1202.

⁹A. Zambonelli, A.Z. D'Aurelio, A. Severi, E. Benvenuti, L. Maggi, A. Bianchi, *J. Essent. Oil Res.* **2004**, 16, 69.

¹⁰T. Mangena, N.Y.O. Muyima, *Lett. Appli. Microbiol.* **1999**, 28, 291.

¹¹H. Robert, K.M. Waterman, G.Peter, Longman Scientific and Technical, **1993**, U.K.

¹²B.G. Kurt Torssell, Natural Products Chemistry. *John Willy & Sons Limited.* 1983, 401 p.

¹³R. Croteau., *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 929.

¹⁴F. Bakkali, Biological effects of essential oils – A review, *Food. Chem., Toxicol.* **2007**.

général dans des cellules glandulaires spécialisées, situées en surface de la cellule et recouvertes d'une cuticule. Elles peuvent être stockées dans divers organes : fleurs, feuilles, écorces, bois, racines, rhizomes, fruits ou graines.¹⁵

Les huiles essentielles sont constituées principalement de deux groupes de composés odorants distincts selon la voie métabolique empruntée ou utilisée. Il s'agit des terpènes (mono et sesquiterpènes), prépondérants dans la plupart des essences, et des composés aromatiques dérivés du phénylpropane.¹⁶

II-3-1. Les monoterpènes :

Les monoterpènes sont les plus simples constituants des terpènes dont la majorité est rencontrée dans les huiles essentielles (90%).¹⁷ Ils comportent deux unités isoprène (C_5H_8), selon le mode de couplage « tête-queue ». Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques. A ces terpènes se rattachent un certain nombre de produits naturels à fonctions chimiques spéciales.

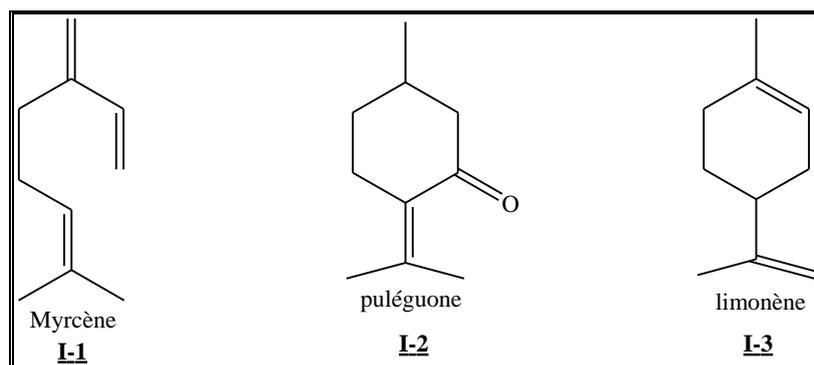


Figure 1 : Exemples de quelques monoterpènes

II-3.2. Les sesquiterpènes

Ce sont des dérivés d'hydrocarbures en $C_{15}H_{22}$ (assemblage de trois unités isoprènes). Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes qui se divisent en plusieurs catégories structurales, acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques, polycycliques. Ils se trouvent sous forme d'hydrocarbures ou sous forme d'hydrocarbures oxygénés comme les alcools, les cétones, les aldéhydes, les acides et les lactones dans la nature.

¹⁵J. Brunetton *Elément de phytochimie et pharmacognosie*, Paris : Lavoisier - Tech. & doc, **1987**, 584.

¹⁶V. A. Kurkin, *Chem. Nat. Compd.* **2003**, 39,123.

¹⁷L.S. Padua, N. Bunyaphatsara, R.H.M.J. Lemmens, *Plant Resources of South-East Asia*, **1999**,12

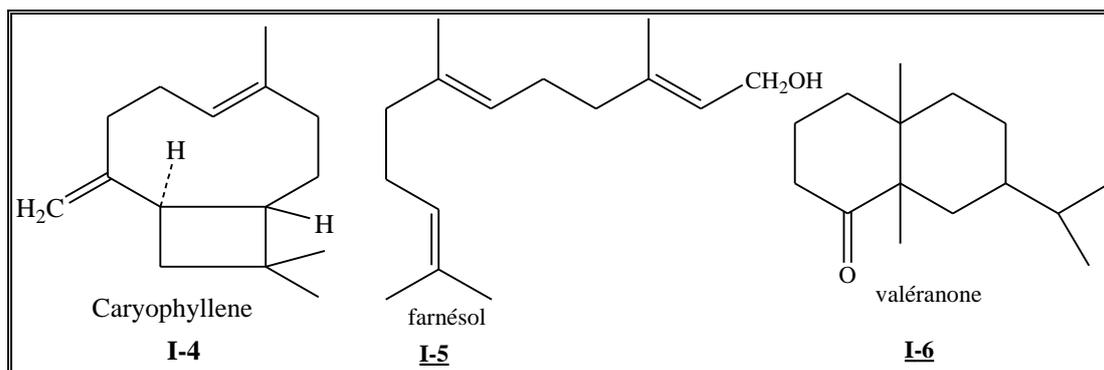


Figure 2 : Exemples de quelques sesquiterpènes

II-3.3. Les composés aromatiques

Une autre classe de composés volatils fréquemment rencontrés est celle des composés aromatiques dérivés du phénylpropane (Figure 3).¹⁸ Cette classe comporte des composés odorants bien connus comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragole et bien d'autres. Ils sont davantage fréquents dans les huiles essentielles d'Apiaceae (persil, anis, fenouil, etc.) et sont caractéristiques de celles du clou de girofle, de la vanille, de la cannelle, du basilic, de l'estragon, etc.¹⁹

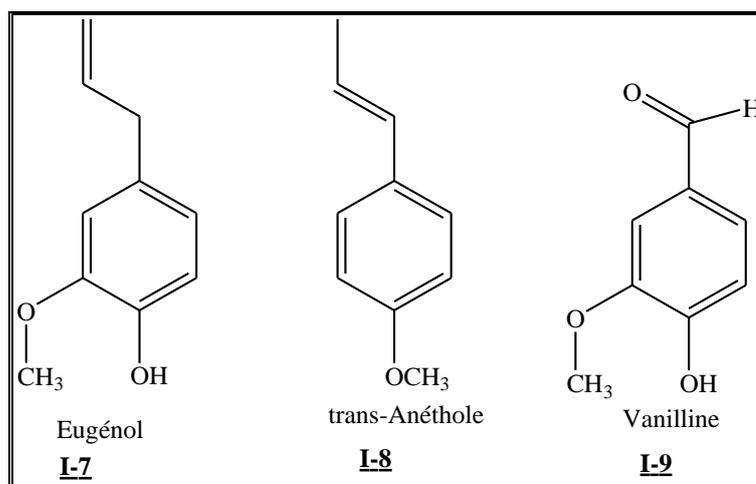


Figure 3 : Exemples de composés aromatiques

II-4. Biosynthèse des terpènes

Biogénétiquement, le précurseur universel de tous les terpènes est l'acide mévalonique (Figure 4), obtenu après condensation enzymatique de trois molécules d'acides acétique. Sa phosphorylation suivie d'une décarboxylation abouti à l'unité isoprénique de base : le pyrophosphate d'isopentène-3-yle (PPI-3) qui en s'isomérisant donne pyrophosphate d'isopentène-2-yle (PPI-2). Sa propriété d'être un agent d'alkylation électrophile lui permet de

¹⁸V.A. Kurkin, *Chem. Nat. Compd.* **2003**, 39,123.

¹⁹J. Bruneton. *Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris, **1993**, 915

fixer des unités (PPI-3) donnant une combinaison qu'est à l'origine selon le nombre d'unités isopréniques fixées des intermédiaire biosynthétiques suivant :^{20,21}

- Géranylpyrophosphate (C-10) : donne naissance aux monoterpènes
- Farnésylpyrophosphate (C-15) : aboutit aux sesquiterpènes
- Géranylgéranylpyrophosphate (C-20) conduit aux diterpènes

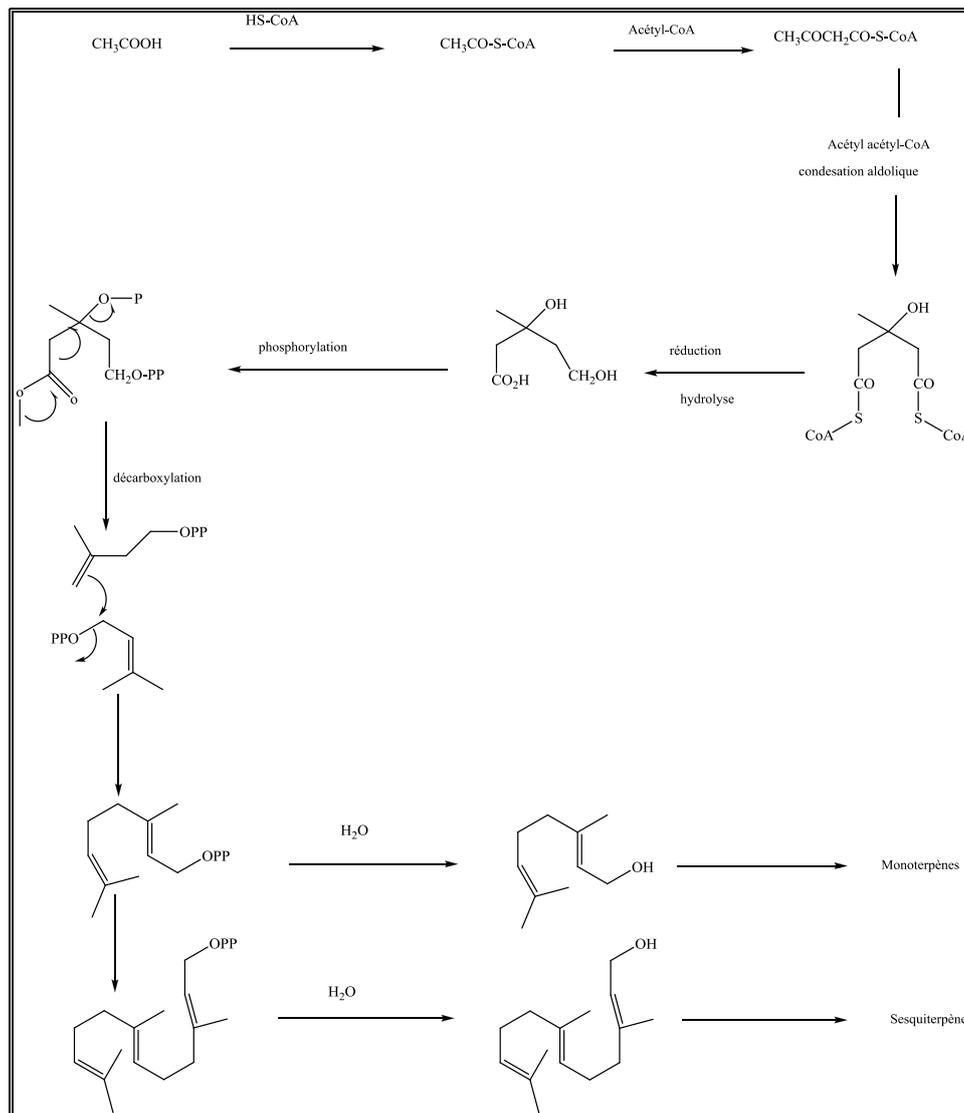


Figure 4

II-5. Procédés d'extraction des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont obtenues avec des rendements très faibles (de l'ordre de 1%) ce qui en fait des substances fragiles, rares, et précieuses. Ainsi les différentes techniques

²⁰H. Eggerer, F. Iynen, *Ann. Chem.* **1960**, 830, 58.

²¹R. Gerhard, Press polytechnique et universitaire romandes, Diffusion, *Tec et Doc*, France, **1993**, 291

d'extraction des huiles essentielles ou extraits aromatiques doivent d'une part, tenir compte de ces caractéristiques et d'autre part, apporter des performances quantitatives satisfaisantes. Une forte demande toujours plus exigeante basée sur différents phénomènes physiques : la distillation, l'extraction ou la séparation, ces techniques d'extraction seront présentées selon le principe sur lequel elles sont basées et classées en deux catégories distinctes selon le produit final obtenu : une huile essentielle ou un extrait aromatique.

II-5.1 Hydrodistillation

Il s'agit de la méthode la plus simple et de ce fait la plus anciennement utilisée. Le principe de l'hydrodistillation correspond à une distillation hétérogène qui met en jeu l'application de deux lois physiques (loi de Dalton et loi de Raoult)²². Le procédé consiste à immerger la matière première végétale dans un ballon lors d'une extraction au laboratoire ou dans un alambic industriel 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 aromatiques forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotropique. Les vapeurs sont condensées dans un réfrigérant et les huiles essentielles se séparent de l'eau par différence de densité. Au laboratoire, le système équipé d'une cohobe généralement utilisé pour l'extraction des huiles essentielles est le Clevenger (figure 5).

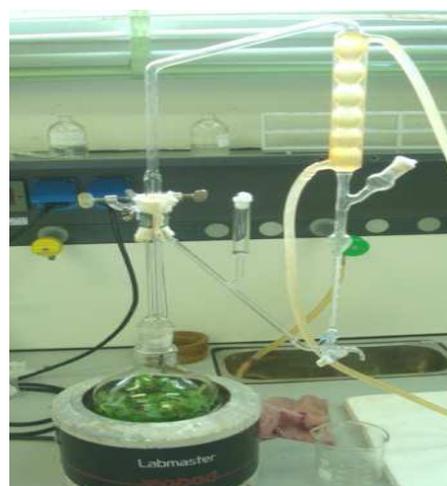
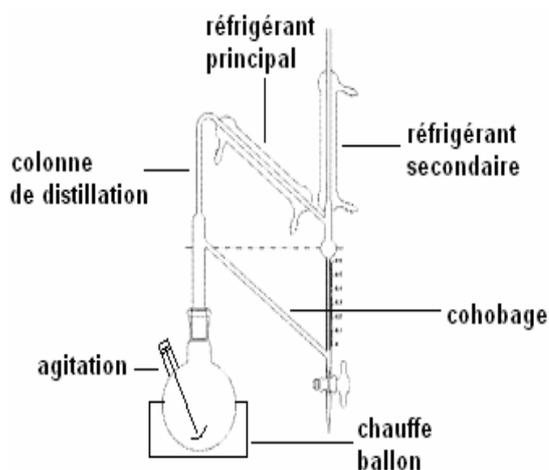


Figure 5 : montage d'hydrodistillation

Les eaux aromatiques ainsi prélevées sont ensuite recyclées dans l'hydrodistillateur afin de maintenir le rapport plante/eau à son niveau initial.

²²D.L. Pavida. G.M. Lampman. G.S. Kriz, *Introduction to organic laboratory techniques*, W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. 1976, 567.

La durée d'une hydrodistillation peut considérablement varier, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale à traiter. La durée de la distillation influe non seulement sur le rendement mais également sur la composition de l'extrait.

II-5.2 Entraînement à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des huiles essentielles. A la différence de l'hydrodistillation, cette technique ne met pas en contact direct de l'eau et la matière végétale à traiter. De la vapeur d'eau fournie par une chaudière traverse la matière végétale située au dessus d'une grille. Durant le passage de la vapeur à travers le matériel, les cellules éclatent et libèrent l'huile essentielle qui est vaporisée sous l'action de la chaleur pour former un mélange « eau + huile essentielle ». Le mélange est ensuite véhiculé vers le condenseur et l'essencier avant d'être séparé en une phase aqueuse et une phase organique : l'huile essentielle. L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile.

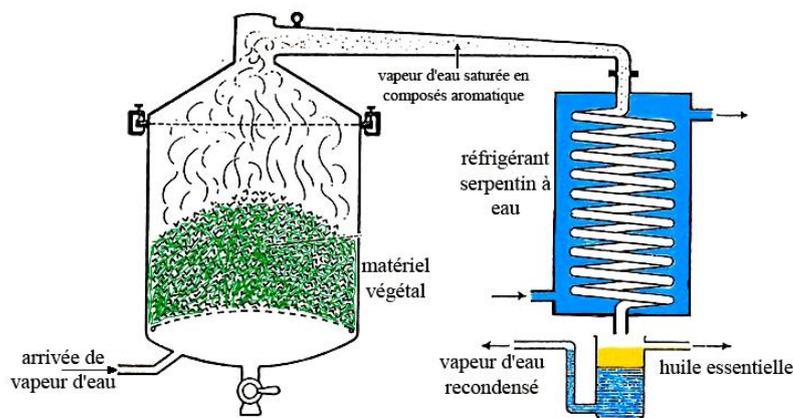


Figure 6 : montage d'entraînement à la vapeur d'eau

II-5.3 Hydrodiffusion :

L'hydrodiffusion est une variante de l'entraînement à la vapeur (Figure 7). Cette technique relativement récente et particulière. Elle exploite ainsi l'action osmotique de la vapeur d'eau. Elle consiste à faire passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale.

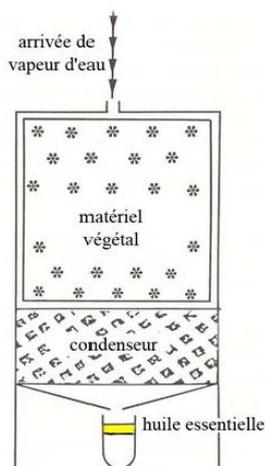


Figure 7 : montage d’hydrodiffusion

L’avantage de cette méthode est d’être plus rapide donc moins dommageable pour les composés volatils, et de ne pas mettre en contact le matériel végétal et l’eau. De plus, l’hydrodiffusion permet une économie d’énergie due à la réduction de la durée de la distillation et donc à la réduction de la consommation de vapeur.

II-5.4 Extraction par du CO₂ supercritique :

La technique est fondée sur la solubilité des constituants dans le dioxyde de carbone à l’état super-critique. Grâce à cette propriété, le dioxyde de carbone permet l’extraction dans le domaine liquide (supercritique) et la séparation dans le domaine gazeux. Le dioxyde de carbone est liquéfié par refroidissement et comprimé à la pression d’extraction choisie. Il est ensuite injecté dans l’extracteur contenant le matériel végétal, puis le liquide se détend pour se convertir à l’état gazeux pour être conduit vers un séparateur où il sera séparé en extrait et en solvant (Figure 8).

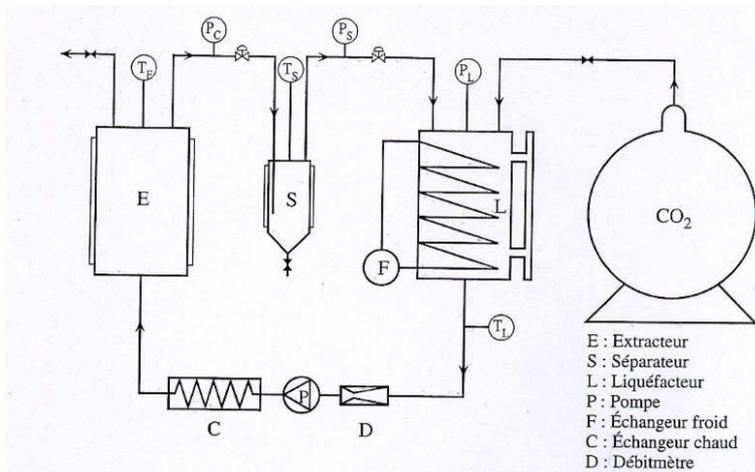


Figure 8 : montage d’extraction par le CO₂ supercritique

L'avantage de cette méthode est la possibilité d'éliminer et de recycler le solvant par simple compression détente. De plus les températures d'extraction sont basses dans le cas de dioxyde de carbone et non agressives pour les constituants les plus fragiles²³. Cette technique est utilisable pour les essences difficilement distillables.

II-5.5 Extraction assistée par micro-onde :

Cette technique d'extraction a été développée au cours des dernières décennies à des fins analytiques²⁴. Le procédé consiste à irradier par micro-ondes de la matière végétale broyée en présence d'un solvant absorbant fortement les micro-ondes (le méthanol) pour l'extraction de composés polaires ou bien en présence d'un solvant n'absorbant pas les microondes (hexane) pour l'extraction de composés apolaires. L'ensemble est chauffé sans jamais atteindre l'ébullition durant de courtes périodes entrecoupées par des étapes de refroidissement (Figure 9).

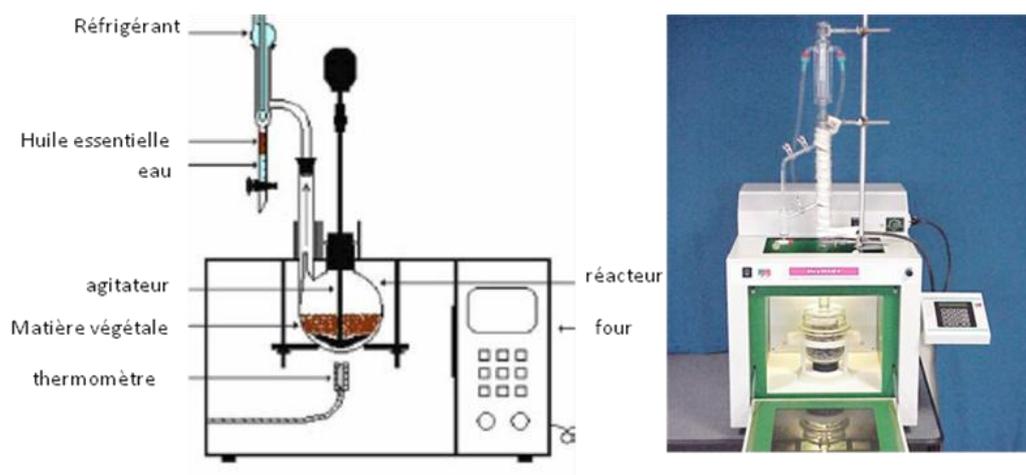


Figure 9 : montage d'extraction assistée par micro-onde

L'avantage essentiel de ce procédé est de réduire considérablement la durée de distillation et d'obtenir un bon rendement d'extrait.

II-5.6 L'expression à froid

Le procédé d'extraction par expression à froid est assurément le plus simple mais aussi le plus limité. Il est réservé à l'extraction des composés volatils dans les péricarpes des hespéridés ou encore d'agrumes qui ont une très grande importance pour l'industrie des

²³M. C. Martini, M. Seiller, Editions Tec & Doc, Editions médicales internationales Paris. Lavoisier, **1999**, 563.

²⁴Z.Wang, L. Li. T. Ding, X. Zhou, L. Wang, H. Zhang, L. Liu, Y. Li, Z. Liu, H. Wang, H. Zeng, H. He, *J. Chrom. A*, **2006**, 1102.

parfums et des cosmétiques. Cependant ce sont des produits fragiles en raison de leur composition en terpènes. Il s'agit d'un traitement mécanique qui consiste à déchirer les péricarpes riches en cellules sécrétrices. L'essence libérée est recueillie par un courant d'eau et reçoit tout le produit habituel de l'entraînement à la vapeur d'eau, d'où la dénomination d'huile essentielle.²

II-5.7. L'extraction par solvants volatils

La technique d'extraction « classique » par solvant, consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique.

L'extraction par solvant organique volatil reste la méthode la plus pratiquée. Les solvants les plus utilisés à l'heure actuelle sont l'hexane, le cyclohexane, l'éthanol, le méthanol, le dichlorométhane et l'acétone.²⁵ Le solvant choisi, en plus d'être autorisé devra posséder une certaine stabilité face à la chaleur, la lumière ou l'oxygène, sa température d'ébullition sera de préférence basse afin de faciliter son élimination, et il ne devra pas réagir chimiquement avec l'extrait. L'extraction est réalisée avec un appareil de Soxhlet ou un appareil de Lickens-Nickerson (Figure 10).

Ces solvants ont un pouvoir d'extraction plus élevé que l'eau si bien que les extraits ne contiennent pas uniquement des composés volatils mais également bon nombre de composés non volatils tels que des cires, des pigments, des acides gras et bien d'autres substances²⁶.

²⁵N.S. Kim, D.S. Lee. *J. Chrom. A.* **2002**, 982, 31.

²⁶R. Hubert, *Epices et aromates*, Tec et Doc – Lavoisier, APRIA., Paris, **1992**.

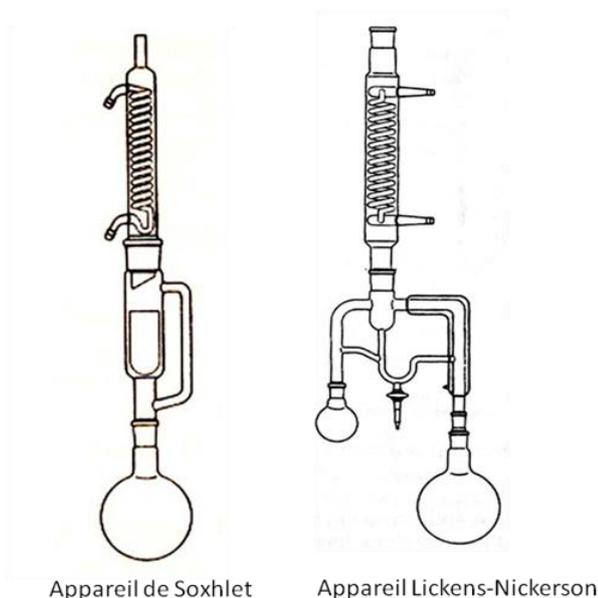


Figure10 : montage d'extraction par solvant

La technique d'extraction par solvant volatil, consiste à placer dans un extracteur la matière végétale à traiter et un solvant. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en huiles essentielles, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé sous pression atmosphérique.

L'emploi restrictif de l'extraction par solvants organiques volatils se justifie par son coût, les problèmes de sécurité et de toxicité, ainsi que la réglementation liée à la protection de l'environnement. Cependant, les rendements sont généralement plus importants par rapport à la distillation et cette technique évite l'action hydrolysante de l'eau ou de la vapeur d'eau.

III. LE CEDRE : PLANTE A HUILE ESSENTIELLE

Le genre *Cedrus* est un genre ancien connu depuis le tertiaire avec une large répartition, il comprend quatre espèces : cèdre de l'Atlas, cèdre du Liban, cèdre de l'Himalaya et le cèdre de Chypre. La superficie occupée par le cèdre naturel se répartit en trois grandes zones, au Liban (160 000 ha), en Himalaya (500 000 ha) et au Maroc et en Algérie.

Le Maroc possède une variété naturelle de plantes aromatiques très diversifiées. Ces plantes aromatiques sont à l'origine de produits à très forte valeur ajoutée qui peuvent contribuer au développement économique du pays, et qui pourrait constituer un capital important pour son développement durable. Ces nombreuses espèces aromatiques susceptibles de fournir des huiles essentielles, sont utilisées dans différents domaines pour leurs propriétés thérapeutiques et organoleptiques, notamment odorantes (parfumerie, cosmétique),

pharmaceutiques (aromathérapie), gustatives (additifs alimentaires) ou encore comme sources d'isolats pour les utiliser comme précurseurs de synthèse. En effet, introduire de nouvelles fonctions dans le squelette de ces molécules peut contribuer à amplifier voir modifier leurs propriétés biologiques.

Nous nous sommes intéressés dans le cadre de ce travail au *Cèdre de l'Atlas* une espèce très répandue au Maroc.

III-1. Description générale des cèdres :

Le genre *Cedrus*, nom d'origine grec « kedros », est classé parmi les plantes à graines (spermatophytes) et plus précisément les plantes à ovules nus (gymnospermes). Il porte des cônes (*Coniferophyta*) constitués d'écaillés disposées en spirale.

La plupart des auteurs classent les cèdres en quatre espèces différentes qui se répartissent en quatre zones géographiques différentes:²⁷

- le cèdre de l'Atlas ou *Cedrus atlantica* Manetti
- le cèdre du Liban ou *Cedrus libani* A. Rich.
- le cèdre de Chypre ou *Cedrus brevifolia* Henry
- le cèdre de l'Himalaya ou *Cedrus deodara* G. Don

La première espèce est endémique des montagnes nord africaines. La seconde est présente en Asie mineure, au Liban et en Turquie. La répartition de *Cedrus brevifolia* est plus confidentielle. En effet, elle ne couvre que quelques dizaines d'hectares dans l'île de Chypre. Enfin, *Cedrus deodara* est la plus répandue des espèces, elle peuple une partie de l'Inde, de l'Afghanistan et du Népal.²⁸

Ces quatre espèces se distinguent selon différents critères repris dans le tableau 1.

²⁷L. Emberger, *Contribution à la connaissance des Cèdres et en particulier du Deodora et de Cèdre de l'Atlas*. Bol. S.E.A. **1998**, 24, 107.

²⁸J. Toth. *Le cèdre de France. Etude approfondie de l'espèce*. Paris, Biologie, Ecologie, Agronomie. L'Harmattan, **2005**, 207.

Tableau 1 : Caractères botaniques des quatre espèces du cèdre

Espèces	<i>C. Atlantica</i>	<i>C. Libani</i>	<i>C. Brevifolia</i>	<i>C. Deodara</i>
Taille des aiguilles (cm)	1 à 2.5	1 à 3.5	0.5 à 1.5	2 à 6
Cônes - longueur (cm)	5 à 8	8 à 12	5 à 10	7 à 13
- diamètre (cm)	3 à 5	3 à 6	3 à 6	5 à 9
Graine - longueur (cm)	0.8 à 1.3	1.0 à 1.4	0.8 à 1.4	1.0 à 1.5
- envergure (cm)	2.5 à 3.5	3.5 à 4.0	3.0 à 4.0	3.5 à 4.5
Epoque de pollinisation	mi - septembre	mi - septembre	début septembre	début novembre
Durée de maturité	2 ans	2 ans	2 ans	1 an

III-2. Le cèdre de l'Atlas

Cedrus atlantica, *arz el Atlas* en Arabe ou *Idil* en berbère, est l'une des espèces économiquement et écologiquement les plus importantes de la montagne méditerranéenne. Le cèdre de l'Atlas est un arbre de grande taille pouvant dépasser les 40 mètres de hauteur. La moyenne se situe vers 25-30 mètres. Dans de bonnes conditions, il est capable de vivre plusieurs siècles. Des spécimens presque millénaires sont recensés au Maroc (Figure 11). Son huile essentielle est constituée en majeure partie de produits sesquiterpéniques d'odeur agréable. Elle a fait l'objet de nombreuses recherches en raison de son utilisation en industrie des parfums, cosmétique et pharmaceutique.²⁹

²⁹A. Achhal, O. Akabli, M. Barbero. *Ecologia Mediterranea*, 1980, 49.



Figure 11

Le cèdre de l'Atlas couvre au Maroc une superficie de 160.000 ha. environ et se répartit dans le Rif, le Moyen et le Haut Atlas.

III-2-1-Utilisations de l'huile essentielle de cèdre d'Atlas

L'huile de cèdre est utilisée par les producteurs de savon de toilette et détergents.³⁰ Elle est aussi utilisée à la place de la pyrèthrine contre les insectes domestiques et cela en raison de ses propriétés insecticides et de son caractère non toxique pour les mammifères.³¹ L'huile essentielle de cèdre est également un fongicide efficace, non-phytotoxique car elle contrôle la détérioration fongique de certaines épices pendant leur stockage.³²

En outre le β -himachalène, constituant principal de l'huile de cèdre, présente une activité anti-inflammatoire.³³

³⁰W. Schaffner, *Les plantes médicinales et leurs propriétés*, Ed. Delachaux Niestlé, **1993**.

³¹J. L. Sallé, *Les huiles essentielles, Synthèse d'aromathérapie*, Ed. Frison-Roche, **1991**.

³²C. Maxwell-Hudson, *Le bien-être par les huiles essentielles*, Ed. Hachette, **1995**.

³³J. Lenfeld, O. Molt et A. Trka, *Pharmacie*, **1986**, 41, 268.

III-2.2. Les principaux constituants de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas

Avant de présenter notre travail, il est utile de rappeler les différents travaux réalisés sur les principaux constituants de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas. Celle-ci est constituée en majeure partie de produits sesquiterpéniques bicycliques de jonction cis.

Les premiers travaux effectués sur l'huile de cèdre de l'Atlas remontent en 1902, où la cétone **I-10** a été isolée pour la première fois par Grimal³⁴ (Figure 13).

Simonmsen et Rau,³⁵ en 1926 ont confirmé la présence de cette première cétone dans l'huile de cèdre de l'atlas et du cèdre de l'Himalaya. Cependant, ils ont infirmé l'existence des produits alcools sesquiterpéniques et quelques esters d'acides gras.

En 1934, Pfau et Plattner³⁶ ont isolé deux cétones isomères de l'huile du cèdre de l'Atlas et de l'Himalaya, il s'agit de l' α et de la γ -atlantones **I-11** et **I-12** (Figure 12).

Outre la cétone déjà identifiée par Grimal et coll., deux cétones isomères : l' α - et le δ -atlantone **I-11** et **I-12** ont été mises en évidence par Pfau et Plattner.

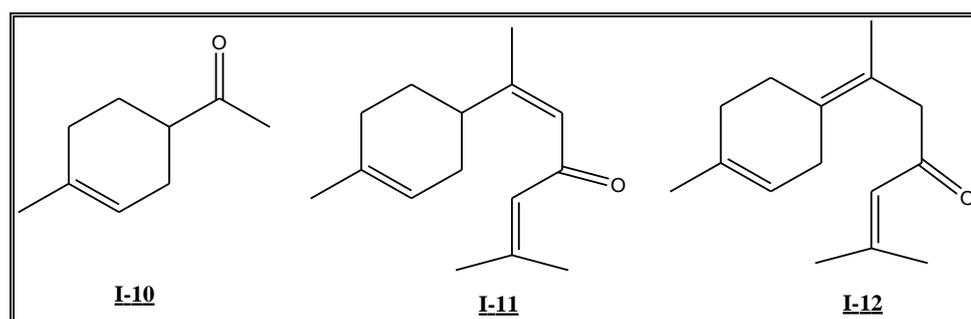


Figure 12

En 1961, Bredenberg et Erdtmann³⁷ ont obtenu par distillation fractionnée des essences de cèdre de l'Atlas, suivie de chromatographie sur alumine, des sesquiterpènes optiquement actifs. Il s'agit de l' α -cis himachalène **I-13** et du β -himachalène **I-14**. Ces mêmes auteurs ont aussi pu isoler l'aryl-himachalène **I-16** (Figure 13).

En 1974, les travaux de Teisseire et Plattier³⁸ apportent une contribution importante à la connaissance de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas. Ils ont isolé, par chromatographie sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent, cinq nouveaux composés dont le γ -cis himachalène **I-15** (Figure 13).

³⁴C. R. Grimal, *Ac. Sci.*, **1902**, 175, 582.

³⁵B. S. Rao, J. L. Simonsens, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 2494.

³⁶A. Pfau, M. Plattner, *Helv. Chim. Acta.*, **1934**, 17, 129.

³⁷J. B. Bredenberg et H. Erdtmann, *Acta. Chim. Sc.*, **1961**, 15, 685.

³⁸M. Plattier, P. Teisseire, *Recherches*, **1974**, 19, 131

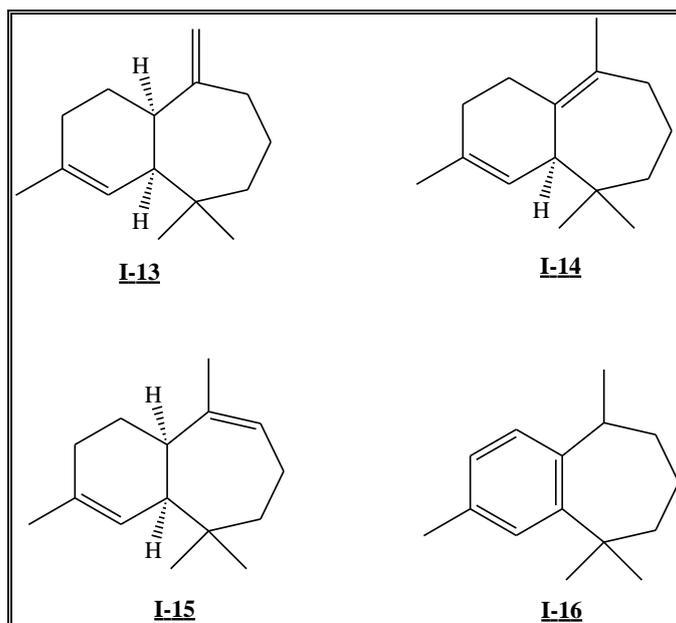


Figure 13 : Les hydrocarbures isolés du cèdre de l'Atlas

Dans un travail ultérieur, ces mêmes auteurs, par étude de la nature de la jonction des deux cycles, ont pu déterminer la stéréochimie de deux cycles. Cette étude est basée sur l'équilibration de l'acétone **I-17** (Figure 14) obtenue à partir de l' α -himachalène, après une réaction d'hydrogénation du groupement vinylique suivie d'une époxydation, puis réarrangement par le trifluorure de bore.

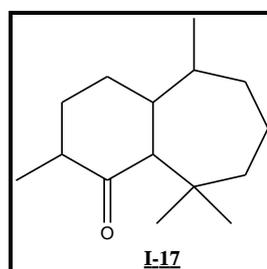


Figure 14

IV. EXTRACTION ET ISOLEMENT DES SESQUITERPENES A PARTIR DE L'HUILE ESSENTIELLE DE CEDRE DE L'ATLAS

L'extraction des sesquiterpènes à partir de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas a été réalisée selon une méthode bien connue au laboratoire.³⁹

Après broyage des écailles, bractées ou grains ou du bois du cèdre de l'Atlas dans un broyeur, la matière végétale pulvérisée est extraite par hydrodistillation sur Clevenger, L'huile essentielle obtenue (0,7%) est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'élution avec de l'hexane permet la séparation de la partie hydrocarbure constituée majoritairement par les trois isomères sesquiterpéniques : α -, β - et δ -himachalène comme montre la figure 15.

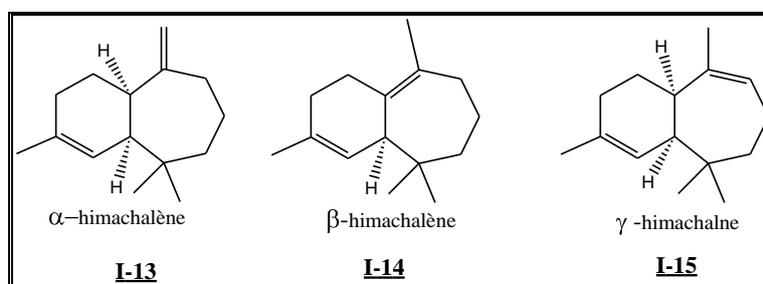


Figure 15

Ces trois isomères, obtenus avec un rendement de 75 % dans les proportions respectives 68, 22 et 10%, n'ont pas pu être séparés sur une colonne de silice.

En augmentant la polarité de l'éluant (mélange hexane/dichlorométhane : 88/12), les deux isomères de α -atlantone, **I-11** (*Z*) α -atlantone et **I-11** (*E*) α -atlantone sont obtenus avec un rendement de 24% sous forme d'un mélange avec les proportions 23/87. Ces deux isomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice.

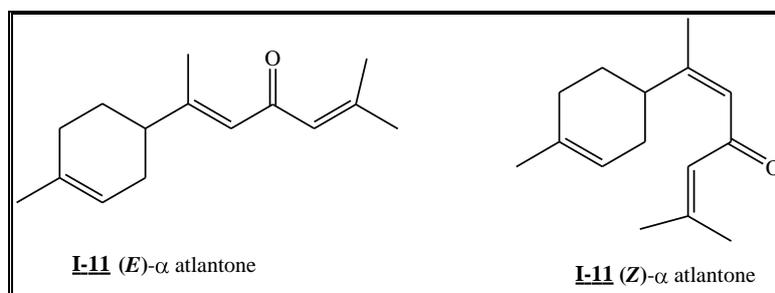


Figure 16

³⁹ M. Dakir, Thèse, Université Cadi Ayyad, Marrakech. Maroc. 2004

Ces deux isomères Z et E ont été identifiés par des données spectrales usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , et DEPT), et nous avons constaté qu'elles sont identiques à celles obtenus dans notre laboratoire.⁴⁰

V. CONCLUSION

Les travaux exposés dans ce chapitre permettent d'explorer quelques aspects de la chimie des substances naturelles, plus particulièrement l'extraction des composés sesquiterpéniques de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas.

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique sur les huiles essentielles et leurs constituants principaux. Ensuite nous avons décrit les principales techniques d'extraction conventionnelles des huiles essentielles et des extraits aromatiques actuellement utilisées.

La deuxième partie, présente le protocole classique d'extraction utilisé au laboratoire, il s'agit de l'hydrodistillation. Nous avons donc pu extraire et purifier les himachalènes et les atlantones, constituants principaux de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas.

⁴⁰ M. Loughzail, Mémoire du Master, Université Cadi Ayyad, Marrakech. 2008

CHAPITRE II :

Préparation des dérivés sesquiterpéniques des himachalènes et des atlantones

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I-1. Les himachalènes

Les himachalènes (α -, β - et le δ - himachalène) sont les principaux constituants (75%) de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas. Ils ont été le siège de plusieurs réactions, visant l'étude du comportement chimique de ces hydrocarbures bicycliques d'une part, et la préparation de nouveaux produits olfactifs à haute valeur ajoutée, d'autre part.

La littérature présente de nombreux travaux concernant la synthèse ainsi que la réactivité chimique de ces himachalènes.

La synthèse des himachalènes a toujours attiré l'attention et a fait l'objet d'études. Nous signalons tout particulièrement les travaux de Weknert et al⁴¹. La méthode qui a utilisée cet auteur est basée sur la cycloaddition intramoléculaire par la réaction de Diels-Alder d'un triène acyclique : le 7,7,10-triméthylindéca-1,8,10-trèn-3-one **II-1**, obtenu en plusieurs étapes à partir du 3,3,6-triméthylepentanal. Cette synthèse a conduit au α -*cis*-himachalène **I-13** et à son isomère le β -himachalène **I-14** (Schéma 1).

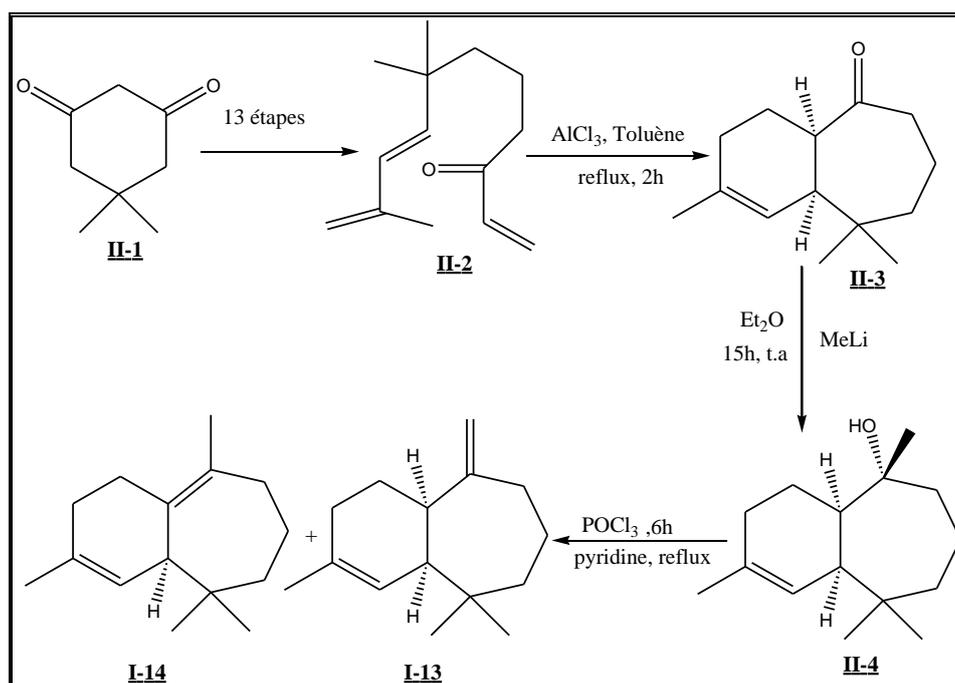


Schéma 1

Différentes méthodes de synthèse de l'arylhimachalène **I-16** en été décrites. En 1992, Sonawane et al.⁴² proposent une méthode de synthèse courte et efficace de l'arylhimachalène. Cette méthode est basée sur l'insertion d'un carbénoïde dans le noyau aromatique catalysée

⁴¹ E. Weknert, K. Maemura, *Synth. Comm.*, **1973**, 3, 45.

⁴² M. P. Doyle, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 348

par un complexe de Rhodium, suivie d'un réarrangement acido-catalysé qui conduit à la cétone **II-8**. Cette dernière est déméthylée puis réduite selon la réaction de Wolf-Kischner pour aboutir l'arylhimachalène **I-16** comme montre le schéma ci-dessus :

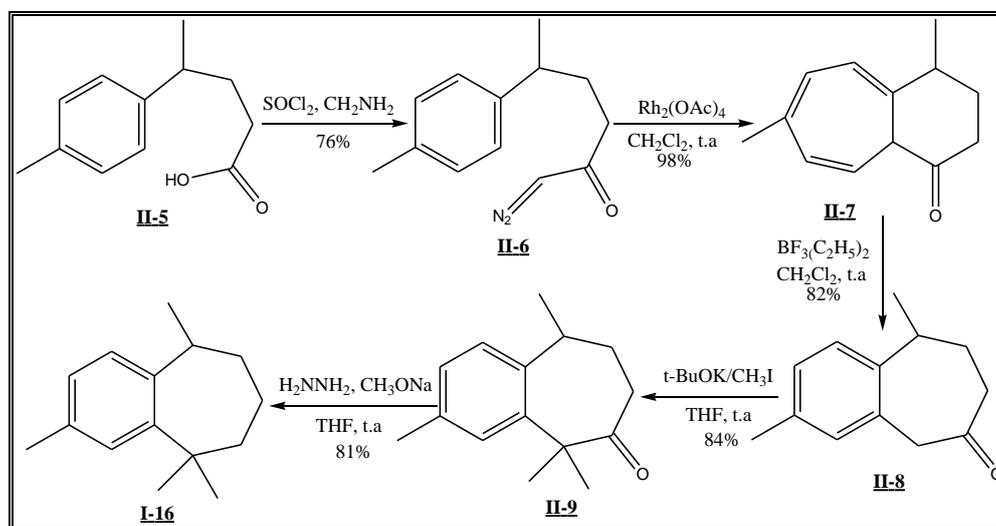


Schéma 2

I-2. Réactivité des himachalènes

L'étude de la réactivité des himachalènes a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, axés soit sur leur identification, soit sur la synthèse de composés analogues.

I-2-1. Réaction d'hydrochloration

La réaction d'hydrochloration est l'une des plus anciennes réactions 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 -, δ -himachalène, ou sur chacun de ces composés pris séparément, donne un dichlorure nommé 3,7-dichlorohimachalane **II-10** sous la forme solide cristallisé, avec changement de la configuration de la jonction des deux cycles. La nature de cette jonction est confirmée par Joseph *et al*⁴³ en se basant sur la structure cristalline obtenue (schéma 3).

⁴³T. C. Joseph, Dev Sukh, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 24, 3841.

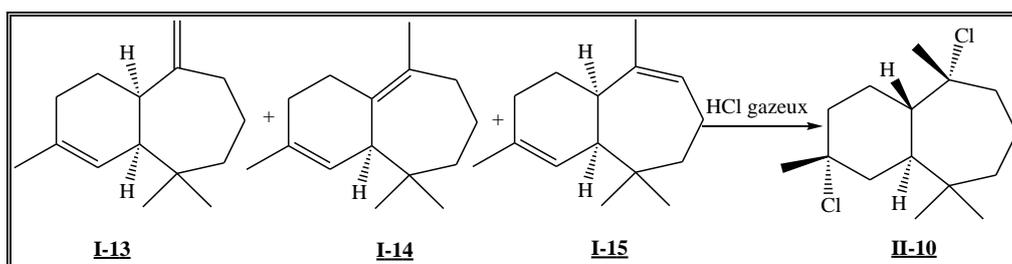


Schéma 3

I-2-2. Cyclopropanation

Le β -himachalène **I-14** est le sesquiterpène majoritaire de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas. Cet hydrocarbure possède deux doubles liaisons qui présentent des réactivités différentes. En effet, la double liaison tétrasubstituée en position 6-7 est plus réactive vis-à-vis d'un oxydant que celle trisubstituée en position 2-3.^{44,45} Ainsi l'action à une température de 0°C, d'une quantité stœchiométrique du dichlorocarbène (généralisé *in situ* dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide (C.T.P-L.S) à partir du chloroforme et la soude) en présence du chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBA-Cl) comme catalyseur sur le β -himachalène conduit au bout de deux heures au seul produit dihalogéné **II-11** (Schéma 4) avec un rendement de 50 %.

Par contre, le traitement du β -himachalène **I-14** par un excès de dichlorocarbène dans les conditions citées précédemment conduit à deux produits tétrahalogénés **II-12** et **II-13** avec un rendement global de 45 % et dans les proportions respectives 85-15 (Schéma 3).⁴⁶

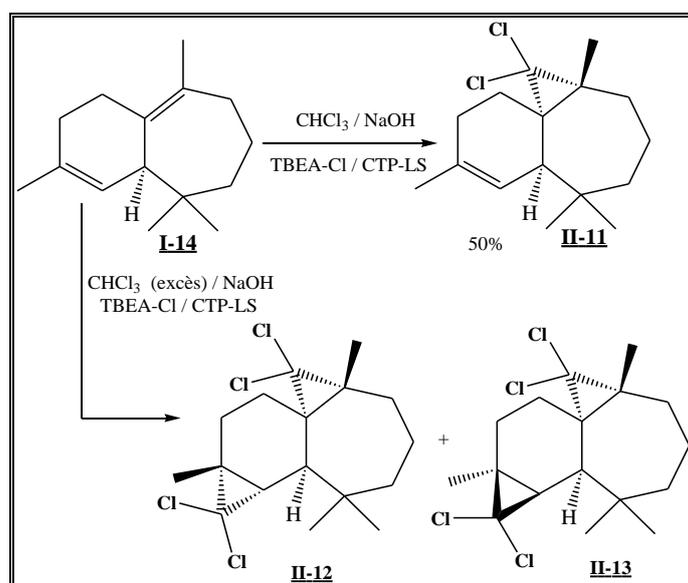


Schéma 3

⁴⁴ N. Khan, S. Niheed, *J. Chem. Soc. Pak.*, **1990**, 12, 4.

⁴⁵ W. Doering, E. Von, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.

⁴⁶ A. Auhmani, E. Kossareva, H. Eljamili, M. Reglier, M. Pierrot, A. Benharref, *Synth., Commun.* **2002**, 707.

I-2-3. Déshydrohalogénéation et isomérisation

La réaction de déshydrohalogénéation est une réaction très importante puisqu'elle permet de préparer les *trans*-himachalènes à partir de composés des *cis*-himachalènes issus l'huile essentielle du cèdre.

Ainsi en 1981, A. Benharref *et al.*⁴⁷ ont obtenu cinq nouveaux hydrocarbures **II-15**, **II-16**, **II-17**, **II-18** et **II-19**, isomères de jonction *trans*, par déshydrohalogénéation du 7-chlorohimachal-7,13-ène **II-14** dans la pyridine à reflux, ou par filtration sur l'alumine basique (Schéma 4).

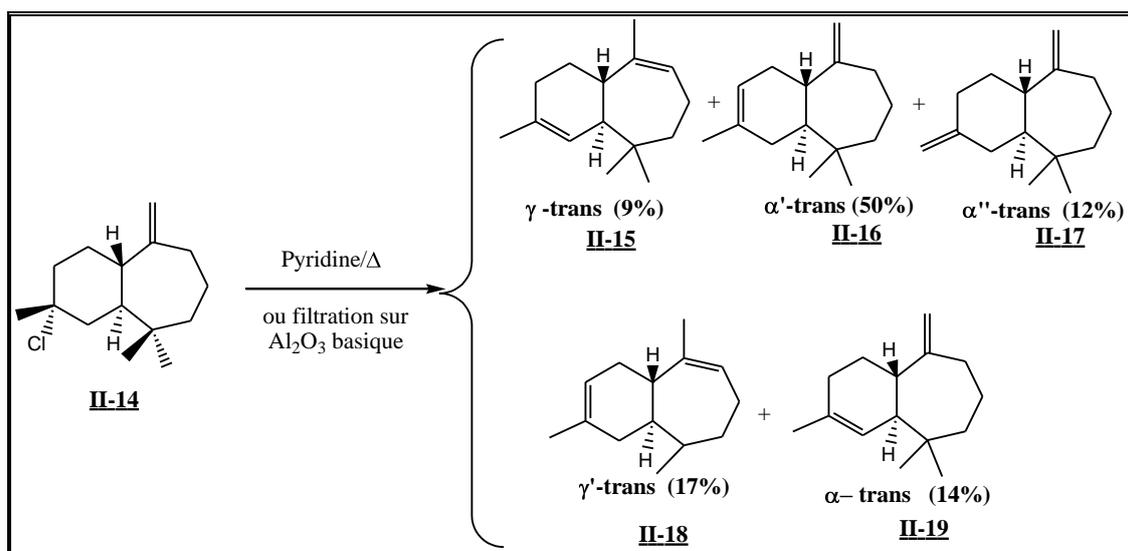


Schéma 4

D'autres études ont montré que l'isomérisation des himachalènes dépend des conditions expérimentales.⁴⁸ Ainsi le traitement du 3,7-dichlorohimachalane par l'acide chlorhydrique et la pyridine à reflux conduit à la formation des produits **II-15**, **II-16**, **II-17**, **II-18** et **II-19** (Schéma 5).

⁴⁷ A. Benharref, A. Bernardini, P. Viallefont, *J. Chem. Res(M)*, **1981**, 4329.

⁴⁸ A. Benharref, A. Bernardini, P. Viallefont, *J. Chem. Res(S)*, **1981**, 372.

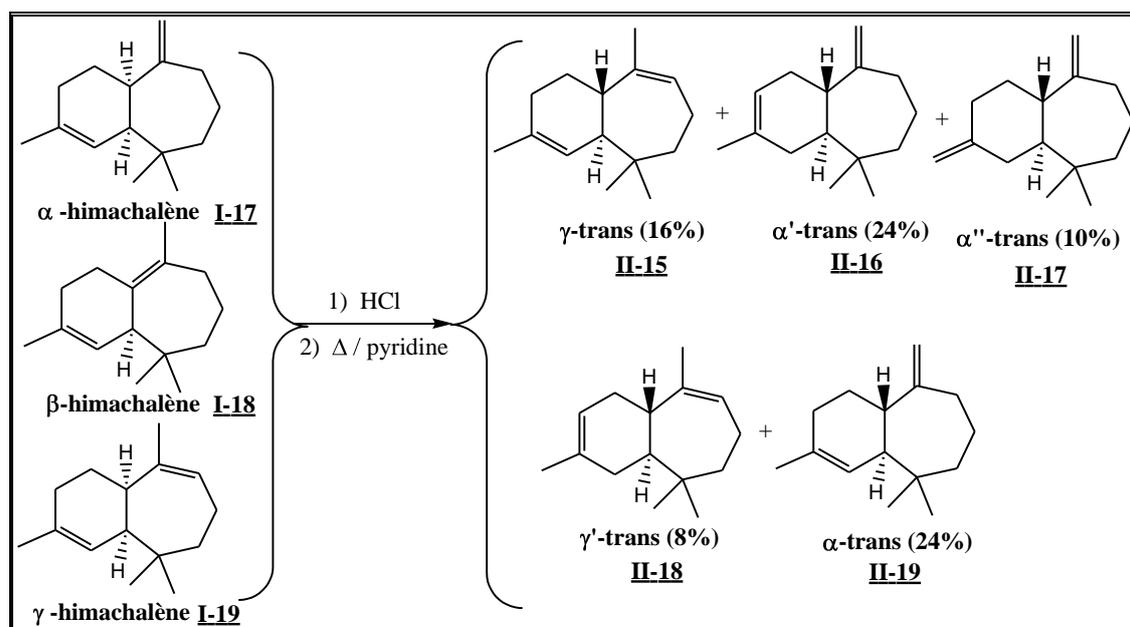


Schéma 5

I-2-4. Aromatisation

La réaction d'aromatisation des composés contenant un cycle à six chaînons peut être réalisée par l'action de différents agents d'aromatisation tels que le soufre,⁴⁹ le sélénium,⁵⁰ la chloranile⁵¹ ou le palladium sur charbon actif.⁵²

Les réactions d'aromatisation effectuées sur les himachalènes ont été réalisées soit sur le mélange α -, β - et γ - himachalène, soit sur chacun de ces composés pris séparément.^{53,54}

Le nickel de Raney a montré son efficacité dans des réactions d'aromatisation (Schéma 6). Au cours de cette réaction, l'action du nickel de Raney sur le mélange α -, β -, et γ -himachalène à une température de 250°C pendant 5 jours conduit à l'arylhimachalène **I-16** avec un rendement de 95%.⁵⁵

⁴⁹M. Plattier, P. Teisseire, *Recherches*, **1974**, 19, 145.

⁵⁰T. C. Joseph et S. Dev, *Tetrahedron Lett*, **1961**, 216.

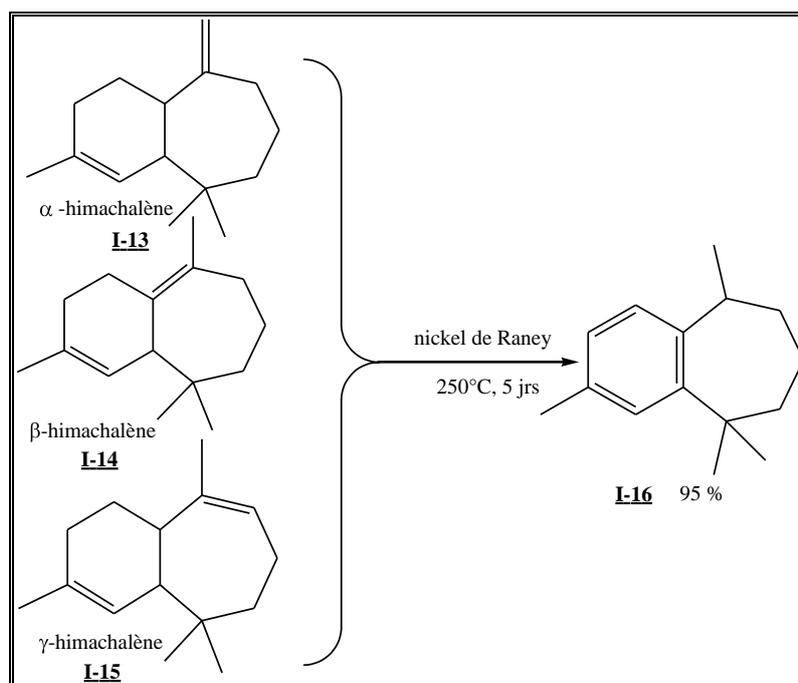
⁵¹R. ShanKaranaryan, S.C. Brsarya, S. Dev, *Tetrahedron*, **1977**, 1207.

⁵²J. Dannis, R. Jacquier, H. Lopez, Ph. Vialfont, *J. Chem (M)* **1981**, 639.

⁵³P. Teisseire, M. Plattier, *Recherches*. **1974**, 19, 153.

⁵⁴T C. Joseph, S. Dev, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3853.

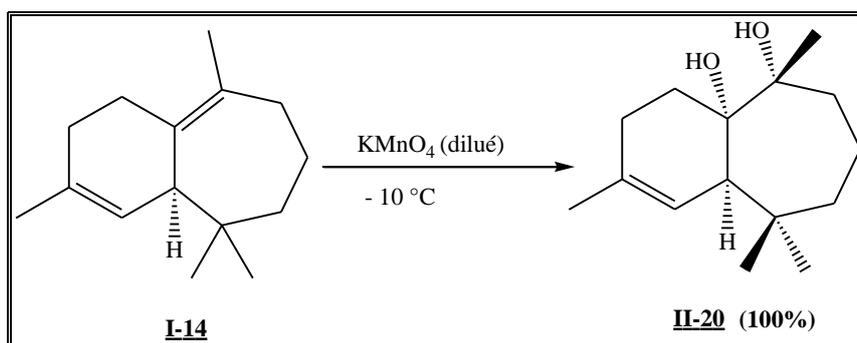
⁵⁵B. Abouhamza, S Allaoud, A. Karim, *Molecules*, **2001**, 6, M. 236.



I-1-2-5. Oxydation

I-1.2.5.a. Dihydroxylation

La réaction de préparation de diols a été réalisée sur le β -himachalène **I-14**⁵⁶ et a montré que la double liaison la plus substituée est la plus réactive vis-à-vis du KMnO_4 . Ainsi, l'action d'une quantité stœchiométrique de permanganate de potassium KMnO_4 , finement broyé, à une température de -10°C sur **I-14** conduit au seul produit⁵⁷ **II-20** avec un rendement quantitatif (Schéma 7).



⁵⁶H. Eljamili, A. Auhmani, M. Dakir, A. Benharref, E. Kossareva, M. Pierrot, *Acta Cryst.* **2001**, E57, 904.

⁵⁷H. Eljamili, A. Auhmani, M. Dakir, E. Lassaba, A. Benharref, M. Pierrot, A. Chiaronic, C. Richec, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6645.

Le traitement de α -himachalène avec un excès de t-BuOOH en présence de CuCl dans l'acétonitrile conduit après 20 heures d'agitation sous atmosphère d'azote à l'alcool allylique **II-21** avec un rendement de 63% (Schéma 8).⁵⁸

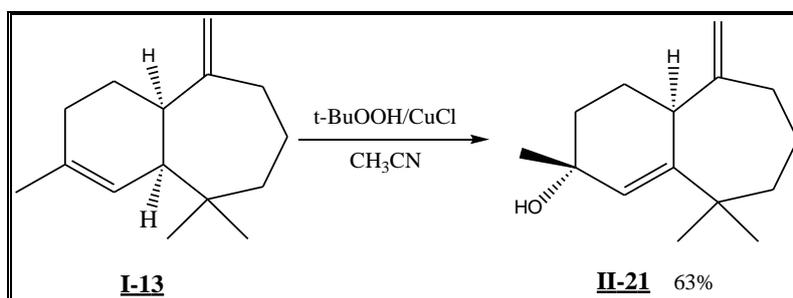


Schéma 8

I-2-5.b Epoxydation

L'époxydation des himachalènes issus de l'huile essentielle de cèdre a été largement étudiée dans le but de synthétiser de nouveaux composés sous forme énantiomériquement purs qui pourraient être intéressants pour les industries pharmaceutiques, agrochimiques ainsi que l'industrie du parfum.

Le composé 6,7-époxy-himachal-2-ène **II-22** a été préparé par l'équipe de Dev^{59,60} à partir du β -himachalène (séparé sur une colonne de gel de silice imprégnée de nitrate d'argent à partir de l'huile essentielle du cèdre de l'atlas). Ce même composé a fait l'objet d'une étude très approfondie au sein de notre laboratoire.^{61,62,63} Cette étude menée sur la série cis-himachalène montre que la réaction d'époxydation des hydrocarbures de jonction cis se fait dans des conditions douces. Ainsi, le β -himachalène, traité à température ambiante par une quantité stœchiométrique d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans le chloroforme, conduit régiospécifiquement au β -époxyhimachalène **II-22** avec un rendement quantitatif (Schéma 9).

⁵⁸M. Dakir, Thèse de 3^{ème} cycle, Université Cadi Ayyad, Marrakech, **2004**.

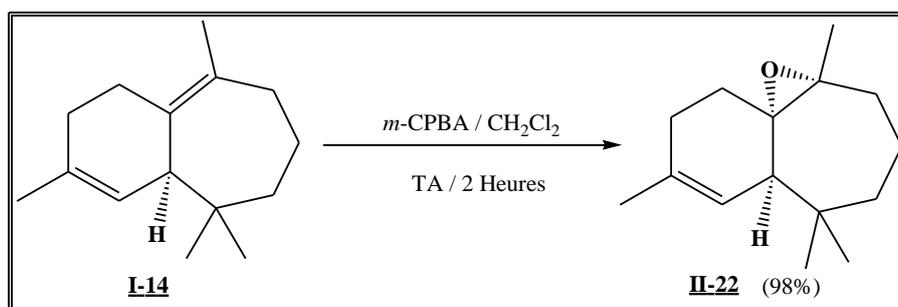
⁵⁹A. P. S Narula, S. Dev, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 913.

⁶⁰P. Bhan, S. Dev, L. S. Bass, B. Tagle, J. Clardy, *J. Chem. Res.*, **1983**, 344.

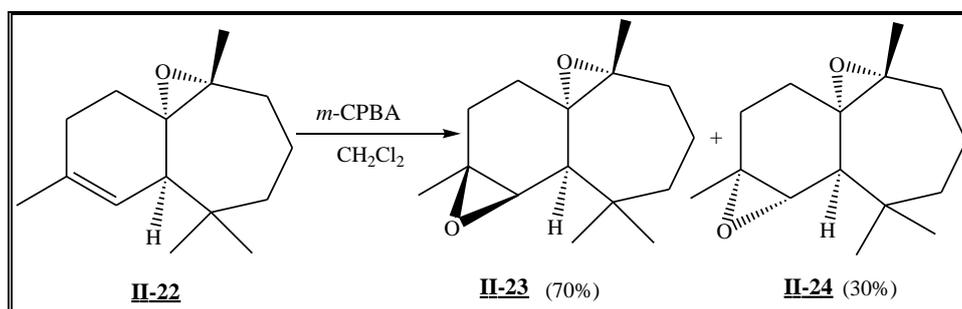
⁶¹A. Chakroun, Thèse d'état, Université Cadi Ayyad, Marrakech, **1989**.

⁶²A. Chiaroni, C. Riche, A. Benharref, E. Lassaba, A. Benharref, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 3240

⁶³E. Lassaba, A. Chakroun, A. Chiaroni, A. Benharref, C. Riche, J-P. Lavergne, *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **1997**, 106, 281



Sous l'action du même agent d'époxydation, le β -époxyhimachalène **II-22** conduit aux deux di-époxydes **II-23** (70%) et **II-24** (30%) (Schéma 10).



Il est à signaler que les deux composés diépoxydiques **II-23** et **II-24** peuvent être obtenus dans les mêmes conditions à partir du β -himachalène **I-14** en utilisant un excès de peracide.

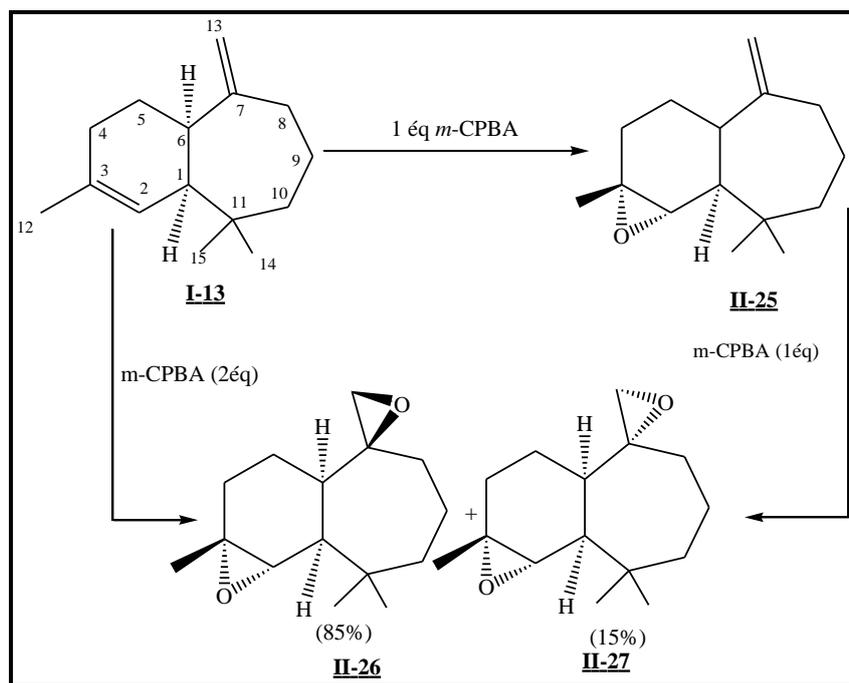
Cette étude a aussi confirmé la stéréochimie du pont oxiranique en position 6-7 en déterminant celle du produit issu de l'ouverture du produit **II-22** par l'acide chlorhydrique dans le chloroforme.⁶⁴

Par ailleurs, les mêmes auteurs ont étudié le comportement de l' α cis-himachalène **I-13** vis-à-vis de l'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA). En opérant dans des conditions similaires à celles de l'époxydation du β -himachalène, ils ont obtenus soit l' α -époxyhimachalène **II-25** soit les diépoxydes **II-26** et **II-27** selon les conditions opératoires. Cette réaction montre aussi que l'époxydation de l' α cis-himachalène est stéréosélective puisque seule la face α de la double liaison située en position 2, 3 est attaquée.

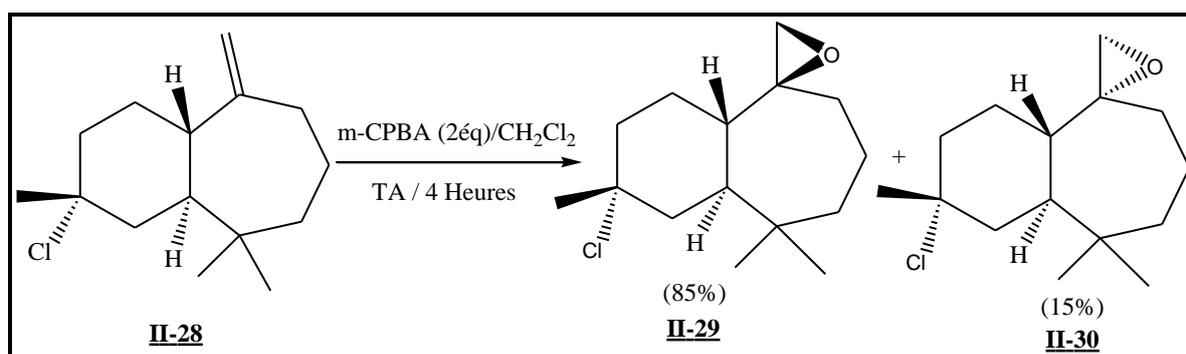
La stéréochimie du pont oxiranique de cet époxyde est déduite de l'étude du produit de la diépoxydation où la double liaison 7,13 est attaquée par ses deux faces α et β , donnant lieu aux deux stéréoisomères diépoxydiques **II-26** et **II-27** (Schéma 11). Ces derniers ont été

⁶⁴ A. Benharref, A. Chekroun et J-P. Lavergne, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1991**, 128, 738.

identifiés sur la base des données radiocristallographiques du produit majoritaire **II-26** à partir duquel ils ont déduit celle de son isomère.⁶⁵



La double liaison exocyclique du 7-chlorohimachal-7,13-ène **II-28** réagit dans des conditions bien définies en présence d'un équivalent d'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le chloroforme au bout de quatre heures à température ambiante et conduit aux deux stéréoisomères **II-29** et **II-30** avec une proportion 70/30 selon la réaction suivante:⁶⁶



Le même auteur¹³ a substitué le chlore par le groupement méthoxy du composé **II-28**, et ensuite a examiné l'époxydation du produit méthoxy obtenu **II-31**. Ainsi le traitement de ce dernier par un équivalent d'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane pendant quatre heures, permet d'obtenir deux stéréoisomères **II-32** et **II-33** (schéma 13) :

⁶⁵ A. Chiaroni, C. Riche, A. Benharref, A. Chekroun. J-P. Lavergne, *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1720.

⁶⁶ H. El Jamili, Thèse de 3^{ème} cycle, Université Cadi Ayyad, Marrakech, **1996**

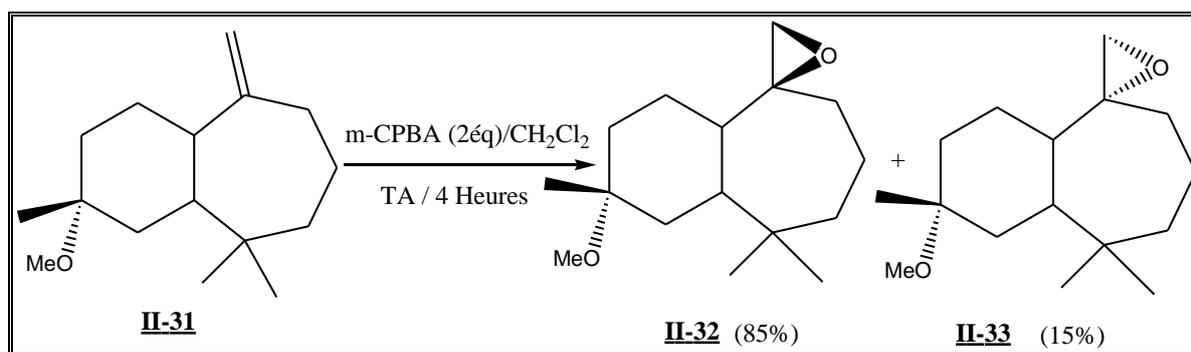


Schéma 13

I-2 .Les α -atlantones

L'hémisynthèse sur les composés oxygénés de l'huile essentielle de cèdre de l'atlas, et particulièrement, les α -atlantones, n'a jamais été abordée. Par contre la littérature rapporte un seul article⁶⁷ concernant leur synthèse.

La synthèse des α -atlantones et des dihydro- α -atlantones a été réalisée à partir du (+)-(4R)-limonène **I-3** (Schéma 14). En effet, leur double liaison C8=C9 fixe l'hydrure du diisobutyl aluminium (Dibal) pour fournir le diisobutyl *p*-menthénylaluminium **II-34**. Ce dernier fournit, après oxydation à l'air, un mélange de deux diastéréoisomères, (4R, 8R) et (4R, 8S) paramenth-1-én-9-ol **II-35**. Ce mélange est déshydrogéné par le cuivre de Raney pour conduire au deux diastéréoisomères (4R, 8R) et (4R, 8S) paramenth-1-èn-9-al **II-36**, qui sont transformés ensuite par le cyanure de potassium et l'acide acétique en cyanhydrines diastéréoisomères **II-37**.

La déshydratation des cyanhydrines par l'oxychlorure de phosphore dans l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) fournit un mélange de *Cis* et *Trans* cyanolimonène **II-38** et **II-39** qui constituent les intermédiaires pour l'obtention des atlantones.

L'action du dérivé magnésien du chlorure de méthallyle sur les cyanolimonènes **II-38** et **II-39** dans le tétrahydrofurane (THF) conduit au mélange du *trans* isoatlantone **II-40** et du *cis* isoatlantone **II-41** qui sont isomérisées en *cis*-atlantone **I-11** et *trans*-atlantone **I-11** sous l'action de la potasse méthanolique.

⁶⁷ M. Plattier, P. Teisseire, Recherches, 1972, 167.

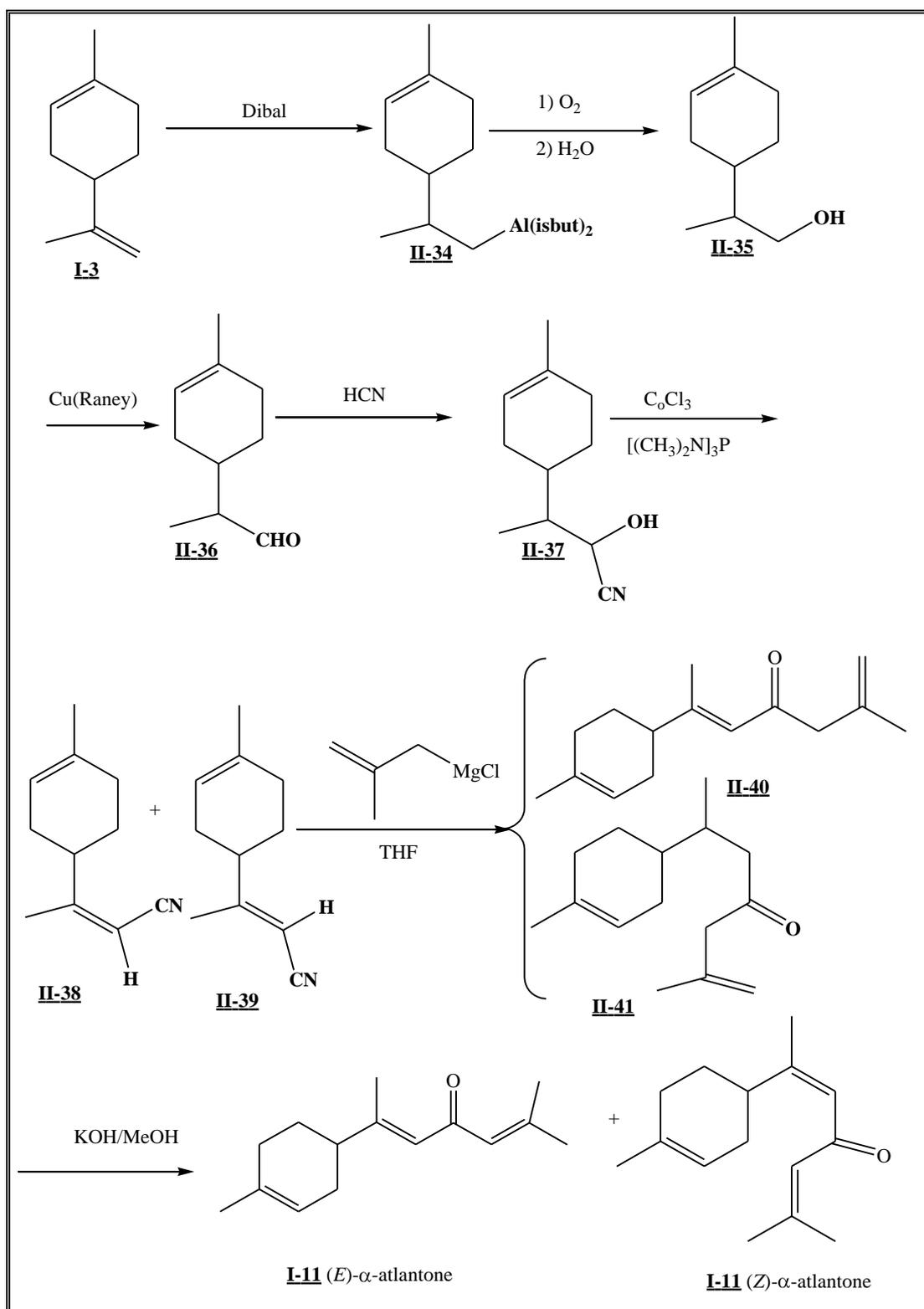


Schéma 14

Ces rappels bibliographiques montrent que les constituants principaux issus de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas ont fait l'objet d'un certain nombre d'études. A l'évidence, l'himachalène a suscité plus d'intérêt que l'atlantone peut-être en raison de la facilité avec laquelle il peut être obtenu en grande quantité.

Cependant à notre connaissance, aucune transformation chimique de ces composés n'a été réalisée dans des conditions catalytiques.

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes intéressés aux époxy-himachalènes et aux différents dérivés de l'atlantone, dans le but d'étudier par la suite leur transformation par voie catalytique.

II. SYNTHÈSE DES EPOXYHIMACHALENES

Les époxyhimachalènes ont été synthétisés selon la méthode mise au point au laboratoire²¹ à partir du mélange α -, β -, γ -himachalène extrait de l'huile essentielle de Cèdre de l'Atlas.

Le traitement de ce mélange par un équivalent de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane pendant deux heures à une température ambiante, conduit quantitativement au 2,3-époxyhimachalène **II-25** et au 6,7 α -époxyhimachalène **II-22** dans des proportions 10/90 (Schéma 15).

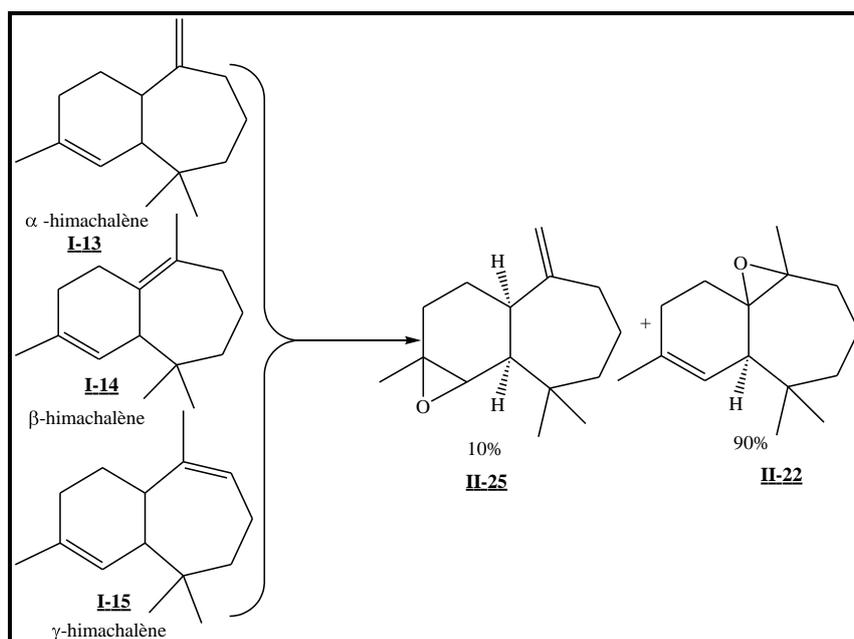


Schéma 15

Nous avons pu séparer ces deux produits époxydiques par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvants pentane/dichlorométhane (97/5). La caractérisation complète de ces deux composés par spectrométrie de masse (MS), spectroscopie infra-rouge (IR) et résonance magnétique nucléaire (RMN) a permis de compléter les analyses précédemment décrites dans la littérature.⁶⁸

L'analyse des spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^1H -2D-COSY 45, ^1H - ^{13}C (HMBC) permet une assignation complète des protons et des carbones des deux époxydes **II-25** et **II-22**.

Pour le α -époxyde **II-25**, la fonction époxydique C-O-C donne la bande plus large vers 890 cm^{-1} en IR. Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z = 220$ [M^+] correspondant à la formule brute attendue ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$).

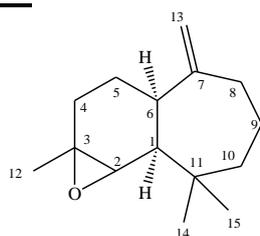
L'analyse du spectre de RMN ^1H montre en particulier, la présence d'un doublet déblindé vers 4,78 ppm correspondant aux deux protons éthyléniques exocycliques C13-H et d'un doublet à 2,95 ppm pour le proton lié au carbone de la fonction époxyde C2-H. L'expérience ^1H -2D-COSY 45 permet d'observer les corrélations du proton C1-H avec le proton C2-H et le C6-H. De plus, les deux protons éthyléniques C13-H corrélaient entre eux (tableau 1).

Le spectre de RMN ^{13}C présente les résonances individualisées de 15 carbones. Les signaux observés à 155 et 111 ppm sont attribués aux carbones de la double liaison exocyclique C7=C13 et ceux à 62 et 58 ppm aux deux carbones de la fonction époxydique.

Sur le spectre ^1H - ^{13}C (HMBC), les corrélations existantes entre le carbone C1 et les protons C2-H, C6-H, C14-H et C15-H ont pu être observées. De plus, la corrélation du carbone C6 avec les protons C1-H, C5-H et les deux protons éthyléniques C13-H a été identifiée (tableau 1).

⁶⁸ Lassaba, E.; Chekroun, A.; Benharref, A.; Chiarouni, A.; Riche, C.; Laverigne, J. P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 281.

Tableau 1 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-25**



2 α ,3 α -époxy-*cis*-himachal-7,13-ène **II-25**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
155,60	C	C7	-	-	C7/H-6, C7/H-8, C7/ Ha-13, C7/Hb-13
111,90	CH ₂	C13	d, 4,78, $J=6,5\text{Hz}$	Ha-13/Hb-13 Hb-13/Ha-13	C13/H-6, C13/H-8 C9/H-14
62,60	CH	C2	d, 2,95	H-2/H-1	C2/H-1, C2/H-12, C2/H-6
58,80	C	C3	-	-	C3/H-4, C3/H-12, C3/H-2
47,50	CH	C1	dd, 2,66	H-1/H-2 H-1/H-6	C1/H-2, C1/H-6, C1/H-14, C1/H-15
39,00	CH ₂	C10	m, 1,35- 1,55	H-10/H-9	C10/H-15, C10/H-14, C10/H-9
37,80	CH	C6	q, 2,4	H-6/H-1 H-6/H-5	C6/H-1, C6/Ha-13, C6/H-5, C6/Hb-13
36,90	C	C11	-	-	C11/H-1, C11/ H-14, C11/H-15 C11/H-9
32,10	CH ₃	C14	s, 1,1	H-14/H-15	C14/H-15
30,80	CH ₂	C4	m, 1,65- 1,45	H-4/H-5	C4/H-5, C4/H-6, C4/H-12
28,10	CH ₂	C5	dt, 1,65	H-5/H-4 H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-4
26,60	CH ₂	C8	m, 1,72	H-8/H-9	C8/Ha-13, C8/ Hb-13, C8/H-9
24,80	CH ₂	C9	m, 1,72	H-9/H-8 H-9/H-8	C9/H-8, C9/H-10
23,20	CH ₃	C15	s,0,95	H-15/H-14	C15/H-14
22,70	CH ₃	C12	s,1,75	-	C12/H-4

La caractérisation de l'époxyde **II-22** a été aussi déterminée par analyse du spectre IR, du spectre de masse et des spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^1H -2D-COSY 45, ^1H - ^{13}C (HMBC et HSQC).

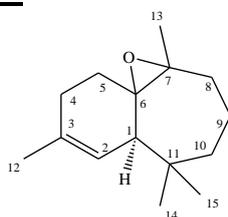
L'infrarouge (IR) montre une bande large vers 1034 cm^{-1} . Le spectre de masse donne un pic moléculaire à 220 correspondant à la formule brute ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}$).

Les différentes expériences de RMN ont permis une assignation complète des protons et des carbones de la molécule. Les signaux caractéristiques en RMN ^1H (tableau 2) sont : le doublet à 4,41 ppm correspondant au proton oléfinique C2-H, le doublet correspondant à C1-H est à 2,00 ppm. L'expérience ^1H -2D-COSY 45 permet d'observer la corrélation entre le

proton C2-H à 4.41 ppm et le proton C1-H à 2.00 ppm ainsi qu'une corrélation entre les protons C4-H et les deux protons C5-H.

En RMN ^{13}C (tableau 2), les carbones de la double liaison endocyclique C3=C2-H sont caractérisés par deux signaux déblindés vers 134 et 124 ppm et les deux carbones de la fonction oxirane résonnent vers 65 ppm. D'autre part, le spectre ^1H - ^{13}C (HMBC) fait apparaître une corrélation entre le proton C2-H le plus déblindé (4,41 ppm) et le carbone tertiaire C1 à 48,8 ppm. Ce carbone C1 présente également une corrélation avec le proton éthylénique à 4,41 ppm.

Tableau 2 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du Composé **II-22**



(1*S*,6*S*,7*R*)-6,7-époxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]-undéc-2-ène **II-22**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
134,8	C	C3	-	-	C3/Ha-4, C3/H-12, C3/H-2, C3/Hb-4
124,3	CH	C2	d, 4,41	H-2/H-12 H-2/H-1	C2/H-1, C2/H-12, C2/H-6
65,1	C	C6	-	-	C6/H-1, C6/H-5, C6/H-2
65,0	C	C7	-	-	C7/H-13, C7/H-8
48,8	CH	C1	2,01	H-1/H-2 H-1/H-6	C1/H-6, C1/H-2, C1/H-5
44,1	C	C11	-	-	C11/H-15, C11/H-14, C11/H-10
36,5	CH ₂	C8	m, 1,53	H-8/H-9 H-8/H-10	C8/H-9, C8/H-13, C8/H-10
36,3	CH ₂	C5	dt, 1,97	H-5/H-4	C5/H-1, C5/H-4
29,9	CH ₃	C14	s, 0,98	H-14/H-15	C14/H-15
27,6	CH ₂	C4	m, 2.2-1,95	H-4/H-5	C4/H-5, C4/H-1, C4/H-12
25,4	CH ₃	C15	s, 0,88	H-15/H-14	C15/H-14
24,8	CH ₃	C12	s, 1,75	H-8/H-9	C12/Ha-4, C12/Hb-4
23,8	CH ₃	C13	s, 1,35	-	C13/H-8
20,7	CH ₂	C9	s, 1,65	H-9/H-8 H-9/H-8	C9/H-10, C9/H-8
18,3	CH ₂	C10	dd, 1,45 $J=5\text{Hz}, J=11\text{Hz}$	-	C10/H-9, C10/H-9, C10/H-15, C10/H-15

II. TRANSFORMATION DES α -ATLANTONES (*Z* ET *E*)

Les α -atlantones, existent sous forme de deux isomères *Z* et *E* dans l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas, et n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Des études antérieures, effectuées au Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles à Marrakech, avaient montré qu'il était possible de transformer quantitativement le mélange *Z* et *E* de l' α -atlantone en *N*-[4-Acétyl-5-isobutyl-5-(2-*p*-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl] acétamide éthyl acétate hémisolvate⁶⁹ **II-44** ou en *N*-[4-Acétyl-5-(2-méthylprop-1-ényl)-5-(2-*p*-tolylpropyl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acétamide⁷⁰ **II-45** (schéma 15) grâce à un traitement par du palladium sur charbon actif suivi d'une réaction de condensation avec des thiosemicarbazones (Schéma 16).

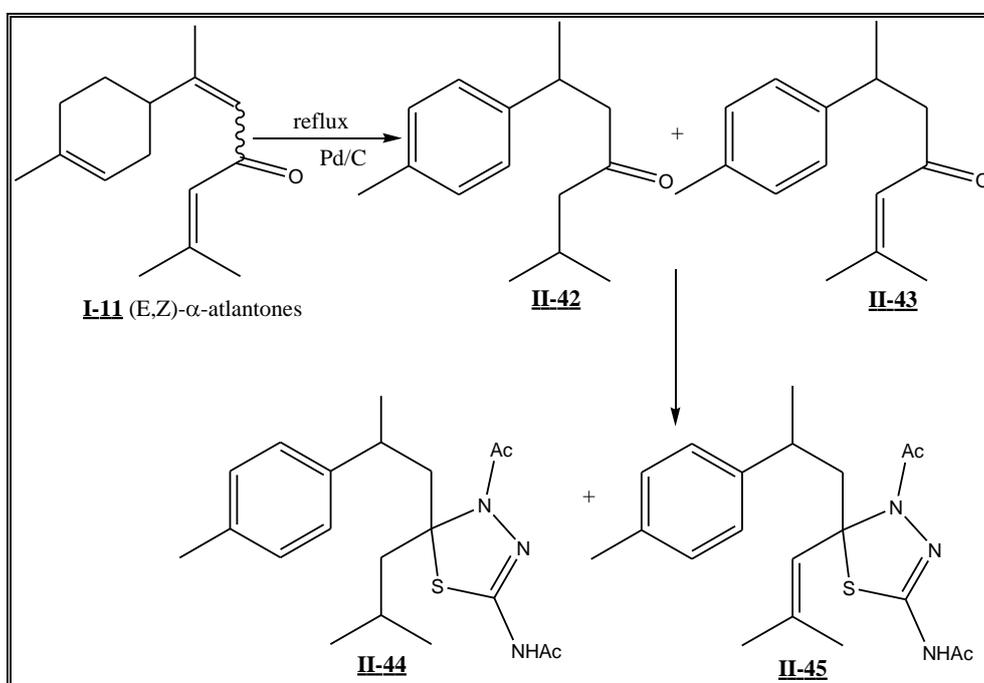


Schéma 16

Par contre, les produits intermédiaires **II-42** et **II-43** issus de la réaction de transformation catalysée par le palladium n'avaient été ni isolés, ni caractérisés.

Nous nous sommes donc intéressés à la transformation du mélange *Z* et *E* de l' α -atlantone catalysée par du palladium sur charbon actif en utilisant des conditions proches de celles décrites précédemment.

III.1 Transformation du mélange des α -atlantones (*Z* et *E*) en dérivés aromatiques

⁶⁹M. Loughzail, N. Mazoir, C. M. Maya, M. Berraho, A. Benharref, N. Bouhmida, *Acta Cryst.*, **2009**, E65, 04.

⁷⁰N. Mazoir, L. El Ammari, N. Bouhmida, A. Benharref, M. Berraho, *Acta Cryst.*, **2009**, E65, o1269.

III-1-1. Synthèse du 6-méthyl-2-(4-méthylphényl)heptan-4-one II-36

Le traitement du mélange des deux isomères *Z* et *E* de l' α -atlantone par 5% de palladium sur charbon actif (Pd/C) à 160°C pendant douze heures conduit quantitativement au 6-méthyl-2-(4-méthylphényl)heptan-4-one, composé II-42 (Schéma 17).

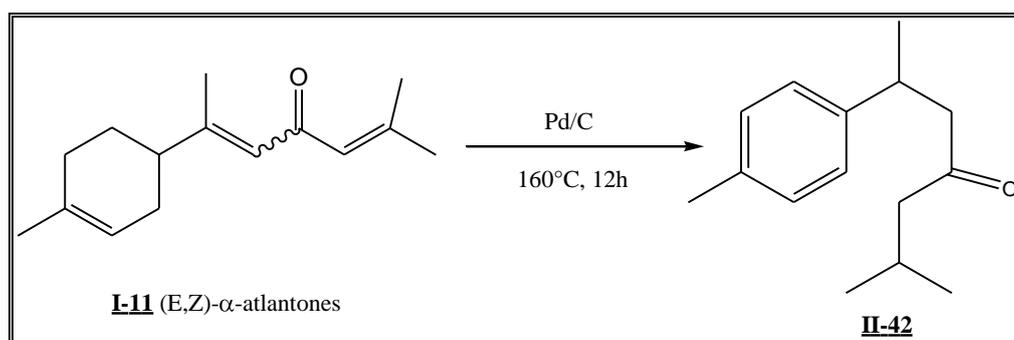


Schéma 17

Cette réaction provoque l'aromatization du cycle et l'hydrogénation totale des doubles liaisons carbone-carbone de la partie acyclique.

Le produit II-42 est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 98% après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane/dichlorométhane (93/7) comme éluant. Il a été caractérisé par Infra-rouge, spectrométrie de masse et RMN (^1H et ^{13}C).

Le spectre infra-rouge (IR) révèle en particulier, la présence d'une bande à 1710 cm^{-1} attribuée au signal de la fonction cétone.

Son spectre de masse nous a permis la détermination de sa formule brute grâce à son pic moléculaire à $m/z = 219 [M^+]$.

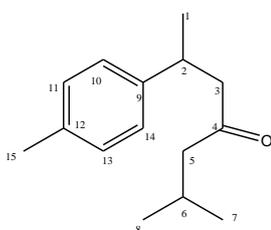
L'analyse des spectres de RMN ^1H -2D-COSY 45 et ^1H - ^{13}C (HMBC et HSQC) permet une attribution complète des protons et des carbones de la molécule II-42.

En RMN ^1H , les deux signaux à 7,13 ppm et 7,12 ppm attribués aux protons H-10, H-11, H-13 et H-14 attestent l'aromatization du cycle à six chaînons (tableau 3). Le singulet à 2,32 (3H) ppm est caractéristique des protons H-15 du méthyle lié au noyau aromatique. Les déplacements chimiques des protons H-2, H_a-3, H_b-3, C5-H et C6-H, révélés respectivement à 3,32, 2,61, 2,71, 2,22, 2,11 ppm, témoignent quant à eux de l'hydrogénation des doubles liaisons C2=C3, et C5=C6 du produit de départ. Ceci est corroboré par la présence d'une corrélation entre le proton H-2 (3,32 ppm) et les protons H-1 (1,28), H_b-3 (2,71 ppm) et H_a-3 (2,61 ppm) ainsi les corrélations entre le proton H-6 (2,11) et les protons H-7 et H-8.

Les trois doublets à 0,85 (3H), 0,86 (3H) et 1,23 (3H) ppm correspondent respectivement aux protons des méthyles H-7, H-8 et H-1. Les signaux des carbones C2, C3, C5, C6 qui apparaissent respectivement à 35,6, 52,5, 51,4 et 35,6 sont caractéristiques de la disparition des doubles liaisons (figure 6). Les carbones du cycle aromatique résonnant à 143,3 et 135,6 ppm correspondent respectivement aux carbones quaternaires C9, C12 et ceux à 129,5 et 126,7 ppm aux carbones (C11, C13) et (C10, C14). L'analyse du spectre HMBC permet d'observer des couplages entre les carbones C12 (135.6 ppm), C11 (129.5 ppm), C13 (129.0 ppm) et les protons méthyliques H-15 (s, 3H, 2.26 ppm). Les carbones C9, C3 et C1 corrélient quant à eux avec le proton H-2.

Enfin, le signal à 209.8 ppm caractérise le carbone du groupement carbonyle (C4).

Tableau 3 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-42**



6- méthyl-2-(4-méthylphényl)heptan-4-one,
II-42

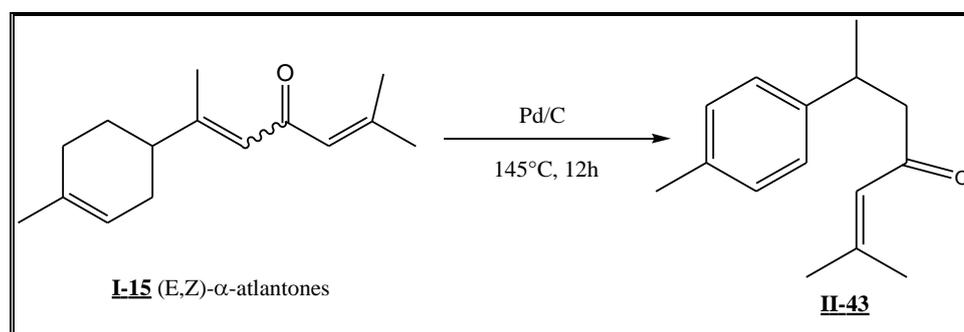
$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
209,8	C	C4	-	-	C4/3-Ha, C4/H-5 C4/H-6, C4/Hb-H
143,3	C	C9	-	-	C9/H-2, C9/Ha-3, C9/Hb-3, C9/H-10, C9/H-14
135,6	C	C12	-	-	C12/H-15, C12/H-11, C12/H-1 3
129,5	CH	C10, C14	7,12	-	C10/H-11, C14/H-13, C10/H-1, C14/H-1
126,7	CH	C13, C11	7,16	-	C11/H-10, C13/H-14, C11/H-15, C13/H-15
52,5	CH ₂	C3	dd, 2,61-2,71, $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$	Ha-3/Hb-3 Ha-3/H-2 Hb-3/H-2	C3/H-2, C3/H-5, C3/H-1
51,4	CH ₂	C5	d, 2,2, $J=5\text{Hz}$	H-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7, C3/H-8, C5/H-9
35,6	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
25,6	CH	C6	m, 2,1	H6/H5	C6/H-8, C6/H-7, C6/H-5
24,5	CH ₃	C7	d, 0,85,	H-7/H-6	C7/H-6, C7/H-5

$J=5\text{Hz}$,					
24,1	CH ₃	C8	d, 0,86, $J=5\text{Hz}$	H-8/H-6	C8/H-6, C8/H-5, C11/H-7
23,4	CH ₃	C1	d,1,28 $J=5\text{Hz}$	H-1/H-2	C1/H-2, C1/Ha-3, C1/Hb-3
22,8	CH ₃	C15	s, 2,32	H-15/H-11	C15/H-11, C15/H-13

Au cours de ce travail, nous avons pu montrer que cette réaction catalysée par 5% de palladium sur charbon actif était sensible aux conditions de température. La réaction réalisée à plus basse température conduit à la formation d'un nouveau produit.

II-1-2. Synthèse du 2- méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-én-4-one **II-43** :

Le traitement du mélange des deux isomères *Z* et *E* de l' α -atlantone par 5% de Pd/C à 145°C pendant 12 heures sans solvant conduit quantitativement au composé 2-méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-én-4-one **II-43** (schéma 18).



A 145°C, cette réaction provoque l'aromatisation du cycle et une hydrogénation partielle de la partie acyclique est observée.

Le produit **II-43** a été obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98 % après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane/dichlorométhane (93/9) comme éluant.

La structure du composé **II-43** a été déterminée sur la base des données spectrales de RMN ¹H et ¹³C, de la spectrométrie de masse et de l'infra-rouge. En effet, le spectre **IR** montre la présence d'une bande très intense vers 1685 cm⁻¹ qui correspond au groupement C=O. Le même spectre révèle une bande à 1618 cm⁻¹ attribuée à la double liaison C3=C2.

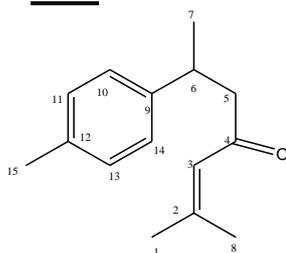
L'attribution complète des protons et carbones a été réalisée à partir des expériences de RMN ^1H -2D-COSY 45 et ^1H - ^{13}C (HMBC).

La RMN ^1H montre l'aromatisation du cycle à six chaînons avec l'apparition de deux signaux à 7,10 et 7,12 ppm attribués aux protons aromatiques et d'un autre à 2,34 ppm correspondant au méthyle (C15-H). Le singulet à 6,01 ppm (1H) est caractéristique du proton éthylénique C3-H). Ce proton éthylénique C3-H corrèle avec les deux carbones méthyliques C-1 et C-8. Les signaux observés pour le C5-H (2,16 ppm) et pour le C6-H (2,85 ppm) témoignent de la disparition de la double liaison C5=C6. Les trois autres groupements méthyles apparaissent sous forme d'un doublet et les deux autres sous forme de singulets, sont observés à champ plus fort (d, 1,28 ppm pour H-7, s, 1,89 ppm pour H-8, s, 2,14 ppm pour H-1) suggérant que les deux méthyles singulet sont liés à un carbone quaternaire.

En RMN ^{13}C , le signal du carbone du groupement carbonyle (C-4) est observé à 199,8 ppm. Les signaux carbones aromatiques apparaissent respectivement à 143,6 et 135,5 ppm pour les deux carbones quaternaires (C-9) et (C-12) et à 129,2 et 126,6 ppm pour les carbones (C-11, C-13) et (C-10, C14). Les deux carbones éthyléniques (C-2) et (C-3) résonnent respectivement à 155,0 et 124,1 ppm.

Sur les spectres RMN HMBC, nous observons le couplage entre les carbones C-2 (22,8 ppm), C-5 (27,4 ppm), et C-4 (199,8 ppm) et le proton C3-H (1H, s, 6,01 ppm). De plus, les deux carbones (C-2) et (C-3) qui sont observés respectivement à 155,0 et 124,1 ppm corrélaient avec les protons des deux méthyles singulets C1-H C8-H.

Tableau 4 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-43**



2- méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-én-4-one,
II-43

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
199,8	C	C4	-		C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-3, C4/H-6
155,0	C	C2	-		C2/H-8, C2/H-1
143,7	C	C9	-		C9/H-1, C9/H-6, C9/H-7, C9/Ha,b-5
135,7	C	C12	-		C12/H-15, C12/H-11 , C12/H-13
129,2	CH	C13, C11	7,12		C13/H-15, C13/H-14, C11/H-15
126,6	CH	C10, C14	7,10		C10/H-11, C10/H-14, C10/H-6, C14/H-6, C14/H-13
124,1	CH	C3	s, 6,11	H-3/H-1 H-1/H-8 Ha-5/H-6	C3/H-1, C3/H-8, C3/ Ha,b-5
52,6	CH ₂	C5	m, 2,16	Hb-5/H-6 Ha-5/Hb-5	C5/H-6, C5/H-7
36,6	CH	C6	m, 2,85	H-6/H-5	C6/H-7, C6/Ha-5, C6/Hb-5, C6/H-10, C-8/H-1, C8/H-3
27,5	CH ₃	C8	s, 2,16	H-8/H-3	
22,8	CH ₂	C15	s, 2,38	H-15/H-11 H-15/H-13	C15/H-11, C15/H-13
20,7	CH ₂	C7	d, 1,21, $J=4\text{Hz}$	H-7/H-6	C7/H-6, C7/Ha-5, C7/Hb-5, C7/H-10,
20,2	CH ₃	C1	s, 1,38	H-1/H-3	C15/H-11, C15/H-13

L'obtention des cétones **II-42** et **II-43** à partir du mélange des isomères (*Z*) et (*E*) de l' α -atlantone nous permet maintenant d'envisager la transformation de la fonction cétone en fonction oléfinique.

III-2. Transformation des deux isomères *Z* et *E* de l' α -atlantone en dérivés oléfiniques

L'introduction d'une double liaison peu encombrée nous est apparue un choix judicieux pour les fonctionnalisations catalytiques envisagées dans la suite de ce travail. Une réaction de Wittig^{71,72} simple a donc été envisagée sur les composés **II-42** et **II-43**. Elle a été réalisée avec du méthylènetriphénylphosphorane $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, synthétisé in situ par addition de *tert*-BuOK sur le bromure de méthyltri-phénylphosphonium et a permis d'obtenir deux nouveaux composés.

III-2-1. Synthèse du 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène **II-46**:

Plusieurs essais ont été réalisés sur le composé **II-42** afin de déterminer les conditions optimales pour cette réaction.

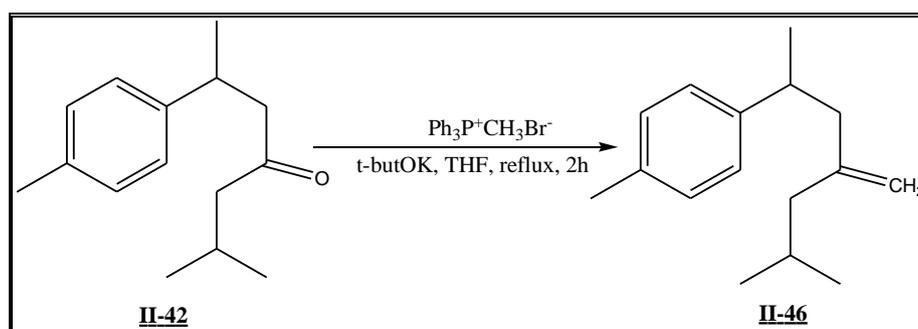


Schéma 18

Deux paramètres ont été étudiés, la température et le temps de réaction. Cependant quelques soient les conditions expérimentales, la réaction conduit exclusivement à la formation du composé **II-46**. (Tableau 5)

Tableau 5 : Condition de la réaction d'obtenir l'oléfine **II-46**

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion	Rendement (%) ^a
E₁	0	2	40	32
E₂	0	24	52	41
E₃	25	24	66	56
E₄	100	12	100	83
E₅	80	2	100	85

a : après purification sur colonne

⁷¹D. Ainge, D. Ennis, M. Gidlund, M. Stefinovic, L. Manuel *Vaz Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 198.

⁷²A. Gupta, S. Ray, *Org. Chem, Lett*, **2008**, 5, 640.

Ces résultats montrent que la conversion est faible à 0°C quelque soit la durée de la réaction (E1 et E2). Elle augmente avec la température pour atteindre 66% à température ambiante en 24h (E3) et 100% à 80°C (E4) ainsi qu'à 100°C (E5). Au vu de ces résultats, les meilleures conditions de réaction correspondent à une température de 80°C pour une durée de réaction de 2h.

Dans ces conditions, le produit **II-46** a été obtenu sous forme d'une huile incolore après purification sur colonne de gel de silice avec le pentane comme éluant.

La structure du composé a été confirmée avec les méthodes d'analyse conventionnelles RMN ^1H et ^{13}C , spectrométrie de masse et infra-rouge

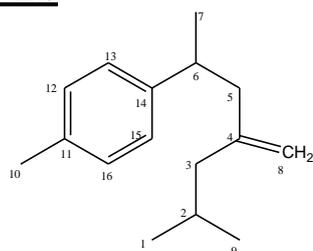
La spectroscopie infra-rouge montre la disparition totale de la bande C=O à 1710 cm^{-1} et l'apparition d'une bande correspondante à C=C vers 891 cm^{-1} qui permet de confirmer la formation de la double liaison terminale.

L'attribution complète des protons et carbones (tableau 6) a été réalisée à partir des expériences de RMN ^1H -2D-COSY 45 et ^1H - ^{13}C (HMBC et HSQC).

En RMN ^1H , on note l'apparition d'un singulet à 4,77 (2H) ppm caractérisant les protons éthyléniques (C8-H), deux signaux à 7,13 et à 7,12 ppm (4H) ppm assignés aux protons aromatiques. On note également que les deux protons C5-H, observés à 2,21 (1H) et 2,46 (1H) ppm, sont diastérotopes. Les corrélations présentées par le spectre COSY45 entre les protons C8-H (s, 2H, 4.77 ppm) et les protons C5a,b-H (2H, 2.39-2.23 ppm) et C6-H (2H, 2.95 ppm) confirme la structure du produit de Wittig.

En RMN ^{13}C , les principaux signaux caractéristiques sont : les deux signaux déblindés à 144,6 et 135,3 ppm correspondant aux carbones quaternaires et aux carbones C-14 et C-11, les signaux à 129,0 et 126,8 ppm caractérisant les carbones du noyau aromatiques (C-12, C-16) et (C-13, C-15) et les deux signaux déblindés à 146,9 et 112,2 ppm attribuées aux carbones éthylénique C-4 et C-8.

Le spectre HMBC présente des corrélations entre le proton C8-H, et le carbone quaternaire C-4 à 146.9 ppm permettant de confirmer que la double liaison éthylénique est liée au carbone C-4.

Tableau 6 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-46**1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène,
II-46

$\delta^{13}\text{C}$	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 $J=5\text{Hz}$		C12/H-13, C12/H-10, C16/H-15
126,8	CH	C13, C15	d, 7,13 $J=5\text{Hz}$		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, $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$ 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 $J=3\text{Hz}$	H-1/H-2	C1/H-2, C1/H-9, C1/H-3
22,4	CH ₃	C9	d, 0,92 $J=5\text{Hz}$	H-9/H-2 H-9/H-3	C9/H-2, C1/H-1, C1/H-3
21,9	CH ₃	C7	d, 1,29 $J=3\text{Hz}$	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

III.2-2. Synthèse de 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidènehept-5-én 2yl)benzène II-47:

Le composé II-41, traité dans les mêmes conditions de réaction que celles décrites précédemment, conduit quantitativement au composé II-47 (Schéma 19). Il a été obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant le pentane comme éluant.

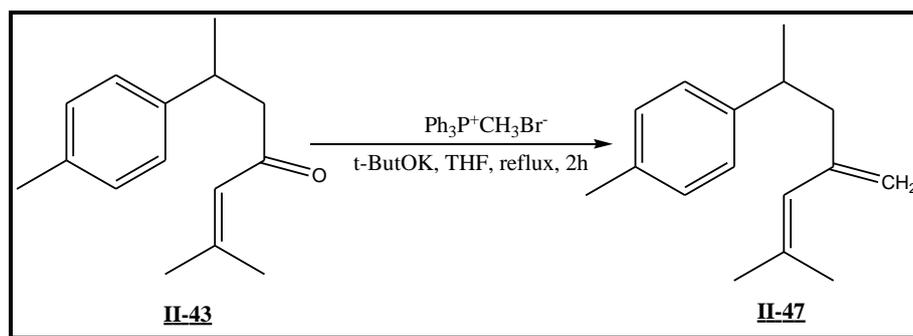


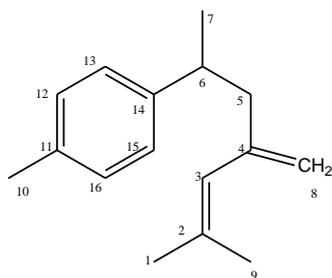
Schéma 19

Le produit a été caractérisé par spectrométrie de masse, infra-rouge et RMN. En IR, on constate la disparition totale de la bande C=O vers 1715 cm⁻¹ et l'apparition d'une bande forte vers 891 cm⁻¹ correspondante à la double liaison C=C terminale.

Comme dans le cas de II-46, l'analyse combinée des spectres RMN ¹H, COSY45, HSQC et HMBC permet une attribution complète des protons et carbones (Tableau 7) du composé II-47. En RMN ¹H, les signaux principaux caractéristiques sont : le signal à 5,59 ppm (1H) ppm du proton éthylénique (C3-H), les deux singulets à 4,76 ppm (1H) et 4,92 ppm (1H) ppm correspondants aux deux autres protons éthyléniques non équivalents (C8-H)) et les deux signaux à 2,24 et 2,39 des protons diastérotopes C5a,b-H. Le C3-H corrèle avec le C8a-H (4.76 ppm) et les hydrogènes des groupements méthyles en position C1 et C9. De plus, une corrélation entre les C-H aromatiques en positions C12 et C16 et les protons du méthyle C10-H (2.34 ppm) est observée.

Le spectre RMN ¹³C met en évidence 16 carbones, ce qui montre l'addition d'un carbone au produit de départ. Le même spectre révèle la présence des deux carbones éthyléniques C-3 et C-8 à 125,9 ppm et 114,3 ppm ainsi que des carbones quaternaires C-4 et C-2 à 135,3 ppm et 135,2 ppm.

Le spectre HMBC montre plusieurs taches de corrélations proton-carbone. En effet, une corrélation entre les protons C8-H avec le carbone quaternaire C-4 (144,5) ppm est observée. Ce carbone présente également une corrélation avec les protons C3-H et le deux proton C5-H.

Tableau 7 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-47**

1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidènehept-5-én-2yl)benzène,

II-47

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
144,6	C	C14	-		C14/H-6, C14/H-13, C14/H-15, C14/H-7, C14/Ha,b-5
144,5	C	C4	-		C4/Ha-5, C4/Hb-5, C4/H-8, C4/H-3
135,2	C	C2	-		C-2/H-1, C-2/H-9
135,2	C	C11	-		C11/H-12, C11/H-16, C11/H-10
128,9	CH	C13, C15	d, 7,16 $J=5\text{Hz}$		C13/H-12, C15/H-16, C15/H-6
126,8	CH	C12, C16	d, 7,12 $J=7\text{Hz}$	H-16/H-10 H-12/H-10	C12/H-10, C12/H-13, C16/H-15
125,9	CH	C3	s, 5,59	H-3/Ha-8 H-3/Ha-8 H-3/H-1	C3/H-2, C3/Ha-5, C3/H-9, C3/Ha-8, C3/Hb-8, C3/Hb-5
114,3	CH ₂	C8	s, 5,76-5,92	Ha-8/H-9 Ha-8/H-3	C8/H-3, C8/Ha,b-5
46,9	CH ₂	C5	dd, 2,25- 2,4, $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$	Ha-5/H-6 Hb-5/H-6 Ha-5/Hb-5	C5/H-6, C5/H-3, C6/Ha,b-8
37,7	CH	C6	m, 2,85	H-6/Ha-5 H-6/Hb-5 H-6/H-7	C6/Ha-5, C6/Hb-5, C6/H-7, C6/H-13, C6/H-15
26,6	CH ₃	C1	s, 1,75	H-1/H-2	C1/H-9
21,5	CH ₃	C10	s, 1,85	H-10/H-16 H-10/H-12	C10/H-12, C10/H-16
19,6	CH ₃	C7	d, 1,2 $J=5\text{Hz}$	H-7/H-6 H-7/Ha,b-5	C7/H-6, C7/Ha-5, C7/Hb-5
17,8	CH ₃	C9	s, 1,82	H-9/H-1	C9/H-1, C9/H-3

III-3. Transformation des deux isomères *Z* et *E* de l' α -atlantones en alcools allyliques

Notre objectif est de préparer des alcools allyliques dérivés des α -atlantones afin de les utiliser ultérieurement dans réactions de cyclocarbonylation.

Plusieurs méthodes ont été développées afin d'obtenir des alcools allyliques à partir des cétones et des aldéhydes⁷³.

Nous nous sommes donc intéressés à la transformation des cétones **II-42** et **II-43**, obtenues partir du mélange des isomères *Z* et *E* de l' α -atlantone en alcools allyliques.

Les réactions d'allylation⁷⁴ ont été conduites avec du bromure de propylènemagnésium.

III-3-1 Synthèse du 4-isobutyl-6-*p*-tolylhept-1-én-4-ol **II-48**

Le dérivé 6-méthyl-2-(4-méthylphényl)heptan-4-one **II-42** réagit avec le bromure de propylènemagnésium dans le THF à 0°C sous agitation magnétique pendant deux heures pour conduire quantitativement après hydrolyse à l'alcool **II-48** (Schéma 20).

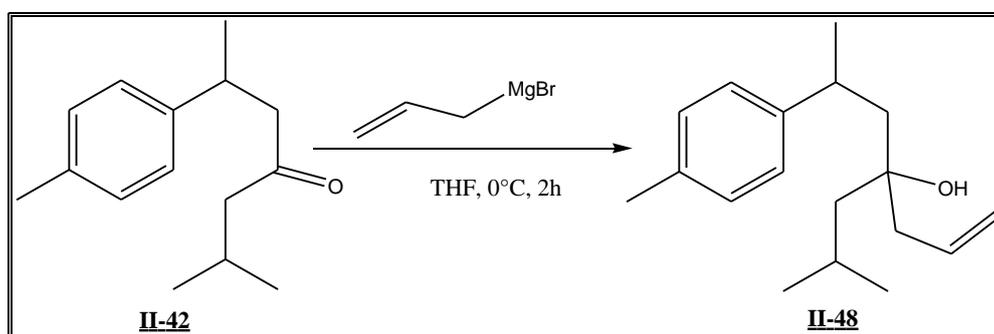


Schéma 20

L'alcool allylique **II-48** est obtenu avec un excellent rendement (90%) sous forme de deux diastéréoisomères, **II-48a** et **II-48b**, non séparables dans les conditions usuelles de chromatographie sur gel de silice (schéma 19). Le chromatogramme en phase vapeur du mélange (CPG) indique un ratio de 62 : 38.

Le produit **II-48a-b**, obtenu sous forme d'une huile jaune, a été caractérisé par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, infra-rouge et RMN ^1H , ^{13}C COSY 45, HMBC, HQC edited.

⁷³ K. Maruoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588

⁷⁴ C. S. Marvel, R. G. Woolford, *J. Org. Chem.*, **1968**, *23*, 1658.

Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z = 260$ [M^+] correspondant à la formule brute $C_{18}H_{28}O$.

Le spectre infra-rouge (IR) révèle en particulier, la présence une bande à 3240 cm^{-1} attribuée au groupement alcool, le même spectre présente une bande forte à 1638 cm^{-1} correspond à la double liaison C-1=C-2 terminale.

Les différentes expériences de RMN ^1H et ^1H -2D-COSY 45 n'ont pas permis de différencier sans ambiguïté les deux diastéréoisomères. Seul l'isomère majoritaire **II-48a** a pu être identifié. (Tableau 8 correspond au mélange de diastéréoisomères **II-48a** et **II-48b**).

L'analyse du spectre de RMN ^1H (Tableau 8) montre un signal qui résonne à 5,16 ppm sous forme de deux doublet de doublet attribués à la double liaison terminal (position 1-2) (2H, dd, $J = 5\text{ Hz}$, $J = 11\text{ Hz}$, C1-H) et d'un proton éthylénique multiplet à 5.76 ppm (1H, m, C2-H), La présence de deux signaux à 7.03 ppm 7.08 ppm attribués aux protons C13-H, C14-H, C17-H et C18-H sont caractéristiques des protons du cycle aromatiques.

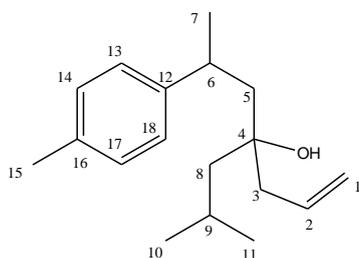
Dans les spectres ^1H - ^1H COSY, le signal à 6.76 ppm (^1H , m, C2-H) montre une corrélation avec le pic à 5.13 ppm (2H, dd, C1-H). Le pic à 7.14 ppm (1 H, C13-H) a une corrélation avec le signal à 2.34 ppm (3H, s, C15-H). Nous pouvons observer aussi la corrélation entre les deux protons H_2 à 2.23 ppm (2H, m, C3-H) et le proton éthylénique C3-H. Une autre corrélation entre le signal à 2.96 ppm (1H, m, C6-H) et les protons méthyliques à 1.28 ppm (3H, d, $J^3 = 10.0\text{ Hz}$, C7-H).

Le spectre de RMN ^{13}C permet d'identifier les deux isomères. D'une part, pour l'isomère majoritaire **II-48a**, on note en particulier, la disparition du signal correspondant à la fonction C=O, par contre il y a une apparition d'un signal à 75.18 ppm attribué au carbone quaternaire portant la fonction alcool et le propylène. Les deux carbones éthyléniques Ca-2 et Ca-1 résonnent respectivement à 118.43, et à 134.38 ppm. Les signaux à 24.78, 24.71, 25.20, et à 21.0 ppm sont attribués aux carbones méthyliques.

Le spectre HMBC de l'alcool allylique majoritaire **II-48a** montre les corrélations entre le proton C6-H et les carbones C12, C13, C7 et C5 d'une part, et entre les protons C15-H et C16, C17 et C14 d'autre part (Tableau 9). La corrélation entre le proton C3-H et C5, C4, C2, C1 et C8 confirme que les groupes propylène et OH sont liés aux même carbone C4.

L'isomère **II-48b** présente un spectre RMN ^{13}C tout à fait comparable à celui de l'isomère **II-48a** aux variations de déplacements chimiques prêts (Tableau 8).

Tableau 8 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-48a** et **II-48b**



4-isobutyl-6-*p*-tolylhept-1-én-4-ol **II-48a-b**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
144,86 ^a 145,04 ^b	C	C12	-		C12/H-13, C12/H-18, C12/H-6, C12/H-5, C12/H-7
135,7 ^a 135,6 ^b	C	C16	-		C16/H-15, C16/H-14, C16/H-17
134,38 ^a 134,33 ^b	CH	C2	m, 5.76	H-2/Hb-1 H-2/Ha-1 H-2/H-3	C2/Ha-1, C2/Hb-1, C2/H-3, C2/H-3
129,43 ^a 129,37 ^b	CH	C14, C17	7.12		C14/H-13, C14/H-18, C17/H-15
127,03 ^a 127,01 ^b	CH	C13, C18	7.16		C13/H-6, C18/H-17,
118,43 ^a 118,29 ^b	CH ₂	C1	dd, 5.16 J=5Hz, J=11Hz		C1/H-2, C1/H-3
75,18 ^a 75,11 ^b	C	C4	-		C4/H-5, C4/H-8, C4/H-6, C4/H-3
48,24 ^a 47,6 ^b	CH ₂	C8	d, 1.38,	H-8/H-9	C8/H-9, C9/H-11, C8/H-10
47,4 ^a 44,8 ^a 44,6 ^b	CH ₂	C5	m, 1.8- 1.95	Ha-5/H-6 Hb-5/H-6	C5/H-6, C5/H-7
35,4 ^a 35,3 ^b	CH	C3	d, 3.23, J=5Hz,	H-3/H-2 H-3/H-1	C3/H-1, C3/H-2
25,2 ^a 25,1 ^b	CH	C6	m, 2.97	H-6/Ha-5 H-6/Hb-5 H-6/H-7	C6/H-7, C6/Ha-5, C6/Hb-5, C6/H-13, C6/H-14
24,8 ^b 24,78 ^a	CH ₃	C7	d, 1.28 J=5Hz	H-7/H-6	C7/H-6, C7/H-5
24,71 ^a 24,64 ^b	CH ₃	C10	d, 0.97 J=5Hz	H-10/H-16	C10/H-9, C10/H-8
23,9 ^b 23,8 ^a	CH ₃	C11	d, 0,94 J=5Hz	H-11/H-1	C11/H-9, C11/H-8
21,0	CH	C9	m, 1,8	H-9/H-10 H-9/H-11 H-9/H-8	C9/H-11, C9/H-10, C9/H-8
	CH ₃	C15	s, 2,38	H-15/H-14 H-15/H-17	C15/H-14, C15/H-17

III.3.2 Synthèse du 6- méthyl-4-(2-*p*-tolylpropyl)hepta-1,5- dién-4-ol **II-49a-b**

La réaction d'allylation mise au point sur la cétone **II-42** a été transposée à la cétone **II-43**. Dans les mêmes conditions opératoires, la cétone est transformée quantitativement en alcool allylique **II-49a-b**. Cet alcool est obtenu sous forme de deux diastéréoisomères avec un rendement de 92% après une filtration sur une colonne de silice avec comme éluant CH₂Cl₂/pentane (15/85). Ces deux diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés dans les conditions usuelles de chromatographie sur gel de silice. Le chromatogramme en phase vapeur (CPG) indique un ratio des deux alcools allyliques 73 : 27 (Schéma 21).

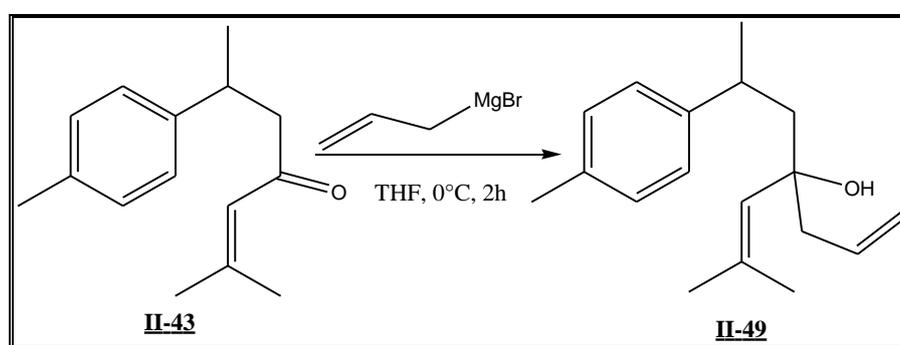


Schéma 21

Le produit **II-49**, obtenu sous forme d'une huile jaune, a été caractérisé par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, infra-rouge et RMN ¹H et ¹³C.

La détermination structurale a également été effectuée au moyen des spectres RMN ¹H, ¹³C, COSY 45, HMBC, HQC edited, Infra-rouge et spectrométrie de masse.

La spectrométrie donne une masse [M+H]⁺ 258, ce qui correspond à la formule moléculaire de C₁₈H₂₈O. Son spectre IR montre des absorptions caractéristiques des groupements alcool à 3450 cm⁻¹ et la disparition de la bande correspondante à la fonction cétone, ce qui montre que nous avons une addition-1,2 sur la liaison C=O et pas sur la liaison C=C. Le même spectre montre aussi deux bandes à 1638 cm⁻¹ et à 911 cm⁻¹ correspondantes respectivement aux C-6=C-5 et C-1=C-2

De même que le produit **II-49**, la RMN ¹H et COSY45 ne permet pas de différencier sans ambiguïté les deux diastéréoisomères. Seul l'isomère majoritaire **II-49a** a pu être identifié.

L'examen du spectre de RMN ¹H (500 MHz) du produit majoritaire **II-49a** révèle en particulier un doublet à 1.31 ppm correspondant au méthyle doublet (C11-H), les trois autres signaux à 1,72, à 1.85 et à 2,35 ppm sont assignés aux trois autres méthyles. La présence du

signal vers 5,16 ppm correspond au proton éthylénique (C5-H). Sur le même spectre, on note l'existence de données spectrales suivantes :

Un multiplet situé à 5,85 ppm intégrant le proton éthylénique C2-H

Un multiplet à 3,00 ppm correspondant C10-H

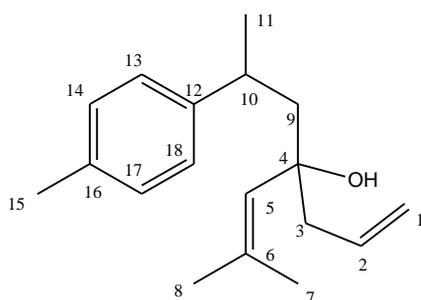
Des protons du cycle benzénique résonnent sous forme d'un signal intense vers 7,13 ppm.

En outre, le spectre de RMN ^1H -2D-COSY 45 du produit **II-49a** montre un couplage entre le proton C10-H (d, 1H, 3.00 ppm) et les protons méthyliques C11-H (3H, d, 1.36 ppm). Dans le même spectre, il y a une corrélation entre le proton C2-H (1H, m, 5.85 ppm), le C3-H (2H, d, 2,21 ppm) et C1-H (2H, dd, 5,05 ppm). Les deux protons non équivalents C9-H (2H, 1,88-2,01 ppm) corrélient avec le proton multiplet C10-H à 2,91 ppm.

Sur le spectre de RMN ^{13}C on distingue bien la présence des deux diastéréoisomères. Pour l'isomère majoritaire **II-49a**. On note plus particulièrement, deux signaux à 118,81, et à 129,54 ppm attribués respectivement aux deux carbones éthyléniques Ca-1 et Ca-2. Les deux pics à 129,11 et à 135,23 ppm sont relatifs respectivement aux carbones Ca-5 et Ca-9. Les quatre signaux à 127,04, 129,11, 134,22, et 145,6 assignés aux carbones du cycle aromatique. Enfin, un pic résonne vers 75,35 attribué au C4. On déduit que le groupement OH est porté par C4.

En ce qui concerne l'isomère **II-49b**, le spectre du ^{13}C montre en particulier, deux signaux vers 118,03, et à 129,32 ppm attribués respectivement aux deux carbones éthyléniques Cb-1 et Cb-2. Les deux pics à 129,14 et à 135,22 ppm sont relatifs respectivement aux carbones Cb-5 et Cb-9

L'analyse du spectre HMBC, indique qu'il y a une corrélation entre C15-H à 2,45 et C14, C-18 (129,1 ppm) et le C16 à 134,2 ppm. Puis, nous avons une corrélation entre le proton C10-H à 2.96 ppm et les carbones C12 (145,6 ppm), C11 (26,2 ppm) et C9 (47,6 ppm). Les corrélations de C7-H (s, 1,15 ppm) et C8 (28,3 ppm), C5 à 127,2 ppm et C9 à 135,2 ppm. Les corrélations entre C2-H à 5,85 ppm et les carbones C4 (75,3), C3 (49,2 ppm) permettent de dire que le propylène est s'additionné sur la fonction cétone et que nous avons une addition-1,2.

Tableau 9 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II-49a** et **II-49b**6-méthyl-4-(2-p-tolylpropyl)hepta-
1,5-diène-4-ol,
II-49a et **II-49b**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
145,60 ^a	C	C12	-		C12/H-13, C12/H-18, C12/H-11, C12/H-10, C12/Ha,b-9
135,23 ^a 135,22 ^b	C	C16	-		C16/H-15, C16/H-14, C16/H-17
134,20 ^a 134,23 ^b	CH	C2	-	H-2/ Ha-3 H-2/Hb-3 H-2/H-1	C2/Ha-3, C2/Hb-3
133,90	C	C6	-		C6/H-7, C6/H-8
129,54 ^b 129,32 ^a	CH	C5	s, 5,85		C5/H-8, C5/H-7, C5/Ha,b-3, C5/Ha,b-9
129,10	CH	C14, C17	d, 7,16 $J=5\text{Hz}$		C13/H-14, C18/H-17
127,11 ^b 127,04 ^a	CH	C13, C18	d, 7,12 $J=5\text{Hz}$		C13/H-14, C18/H-17
118,81 ^a 118,03 ^b	CH ₂	C1	dd, 5,16 $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$	H-1/H-2 H-1/Ha,b-3	C1/H-2, C1/Ha,b-3
75,30	C	C4	-		C4/Ha,b-3, C4/H-5, C4/Ha,b-9, C4/H-10
49,70	CH ₂	C9	dd, 1,95- 2,1, $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$	H-9/H-10 Ha-9/Hb-9 Hb-9/ H-10	C-9/H-10, C-9/H-6, C9/Ha,b-3
47,80 ^a 47,01 ^b	CH ₂	C3	dt, 2,31 $J=5\text{Hz}$, $J=11,5\text{Hz}$	Ha-3/Hb-3 Ha,b-3/H-2 Ha,b-3/H-1	C3/H-2, C3/H-1, C3/H-5, C3/Ha,b-9
35,80 ^a 35,19 ^b	CH	C10	m, 3,00	H-10/Ha,b-9 H-10/H-11	C10/H-11, C10/Ha,b-9, C10/H-13, C10/H-18
27,60 ^b 27,40 ^a	CH ₃	C8	s, 1,20	H-8/H-7 H-8/H-5	C8/H-7
24,70	CH ₃	C11	s, 1,32	H-11/H-10	C11/H-10, C11/Ha-9, C11/Hb-9
20,90	CH ₃	C15	s, 2,38	H-15/H-14 H-15/H-17	C15/H-14, C15/H-17
18,80	CH ₃	C7	s, 1,85	H-7/H-8 H-7/H-5	C7/H-8

I. CONCLUSION

Cette partie de notre travail a été consacrée à la préparation de dérivés sesquiterpéniques à partir de produits naturels peu coûteux et disponibles, issus de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas.

Dans un premier temps, nous avons préparé deux époxydes avec un rendement quantitatif à partir de la partie hydrocarbure de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas qui est constituée d'un mélange de trois hydrocarbures α -, β -, γ -himachalène non séparables par une colonne de silice.

Ces deux époxydes ont pu être séparés, purifiés et entièrement caractérisés par des données de spectrométrie de masse, Infra-rouge et RMN à 500 MHz (^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC, HQC edited).

Dans un second temps, nous avons utilisé la partie oxygénée de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas. Les α -atlantones qui se présentent sous forme d'un mélange de deux isomères, le *Z* et le *E* et que nous n'avons pas pu séparer.

Ce mélange a été transformé quantitativement en présence du palladium sur charbon actif, soit en 6-méthyl-2-(4-méthylphényl)heptan-4-one, **II-42**, soit au 2-méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-en-4-one **II-43** selon les conditions de température utilisées.

Ces deux nouveaux composés, purifiés et entièrement caractérisés, se sont révélés être d'excellents précurseurs de dérivés oléfiniques **II-46** et **II-47** et d'alcools allyliques **II-48** et **II-49**, puisque tous ces dérivés ont été obtenus avec d'excellents rendements.

Les époxy-himachalènes, les oléfines et alcools allyliques dérivés de l'atlantone constituent des substrats de choix pour l'étude des réactions catalytiques que nous nous proposons d'étudier dans la seconde partie de ce travail (ouverture d'époxydes catalysée par les acides, alcoxycarbonylation catalysée par des complexe du palladium).

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

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.

-Les différents solvants sont distillés sous courant d'argon en présence :

- de sodium et de benzophénone pour le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique,
- de sodium pour le toluène,
- d'hydruure de calcium pour le pentane et le dichlorométhane.

-Le méthanol utilisé pour la réaction de méthyoxycarbonylation est pur et commercialisé (Acros Organics).

-Les réactions sont effectuées sous argon, en utilisant des techniques usuelles de travail sous atmosphère inerte (rampe à vide, tube de schlenk).

-Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 500, AM250, AC200 et ARX250 du LCC. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et sont exprimés en ppm.

➤ Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'appareil Bruker AVANCE500. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

-Les solutions réactionnelles et les produits purifiés ont été analysés sur un chromatographe Perkin-Elmer muni d'un détecteur à ionisation de flamme et relié à un ordinateur ou à un intégrateur. Les conditions d'analyse ont été les suivantes :

Température du détecteur : 200°C

Injection « on column » : 0,2 μL

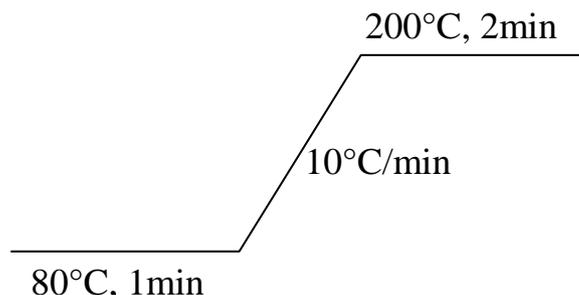
Colonne : Stabilwax^R-0,25 mm-0,25 μm

Gaz vecteur : Hélium

Pression du gaz vecteur : 1 bar

Pression de l'air : 0,5 bar

Programme de température



-Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1710 à transformée de Fourier. Les solides et les liquides analysés entre deux fenêtres de fluorure de calcium. Les fréquences de vibration (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Le domaine étudié est la région de vibration s'étendant de 4000 à 400 cm^{-1} .

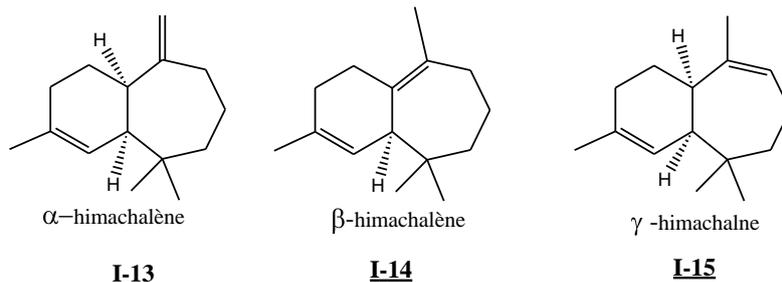
-Les analyses en spectrométrie de masse ont été réalisées au Service Commun de Spectrométrie de Masse de la Structure Fédérative en Chimie Moléculaire, localisé à l'Université Paul Sabatier (Bâtiment 2R1, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 04).

Ces analyses ont été réalisées sur un spectromètre de masse TSQ 7000 Thermo Electron : spectromètre de masse équipé des sources impact électronique (EI) et ionisation chimique (DCI NH_3 et CH_4) pour les analyses des produits organiques et sur un appareil Q-TRAP (Applied Biosystems) équipés des sources Electrospray (ESI) et sur un spectromètre de masse NERMAG R10-10 permettant des analyses jusqu'à la masse 2000 et équipé de la source Fast Atom Bombardment (FAB) pour les complexes organométalliques.

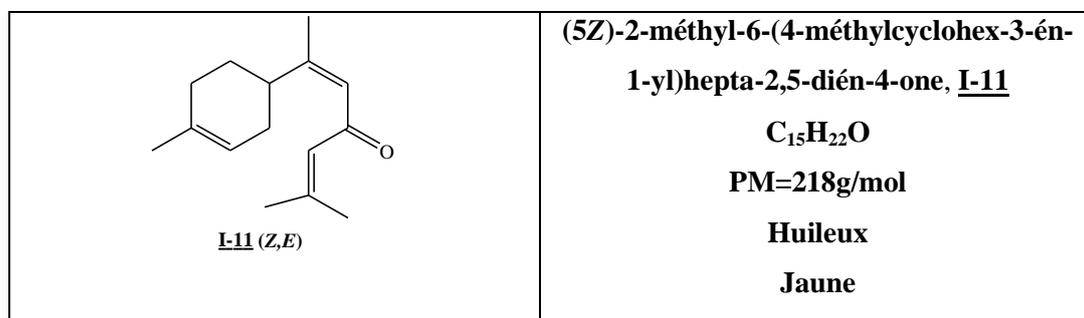
Extraction et séparation des sesquiterpènes

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%).

En augmentant la polarité de l'éluant (mélange hexane/dichlorométhane : 88/12), les deux isomères de l' α -atlantone (*Z* et *E*) **I-11** sont obtenus avec un rendement de 24% sous forme d'un mélange avec les proportions 23/77. Ces deux isomères n'ont pas pu être séparés.

α , β et γ de l'himachalène**Rdt=75%**

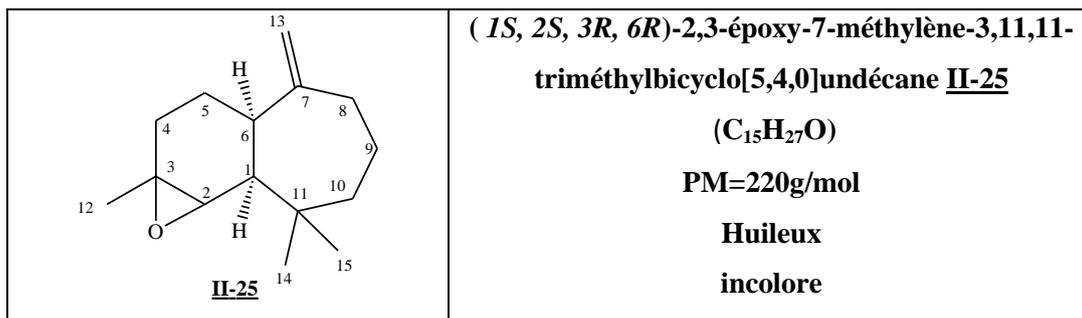
Les données spectrales sont identiques aux celle obtenu précédemment au laboratoire.^{47,53}

 α -atlantones (Z et E) I-15**Rdt=24%**

Les données spectrales sont identiques aux celle obtenus précédemment au laboratoire.⁴⁰

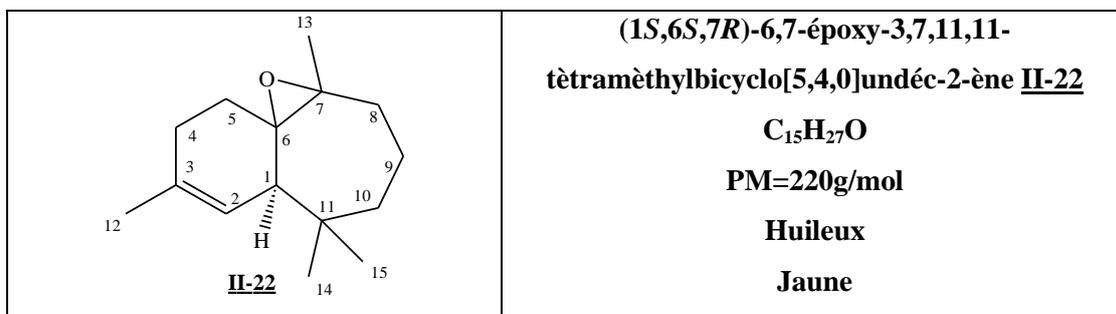
Préparation des époxyhimachalènes

Dans un ballon de 100 mL contenant 501mg (2.45 mmoles) du mélange α -, β -, γ -himachalène solubilisé dans 30 mL du dichlorométhane, on ajoute une quantité stœchiométrique d'acide *m*-chloroperbenzoïque, (*m*-CPBA) à 77%, (550 mg, 2.45mmoles). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis, traité trois fois par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃ à 10%. Les phases aqueuses sont regroupées et extraites avec l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange pentane/dichlorométhane (95/5) comme éluant. Les deux époxydes : α -époxyhimachalène **II-25** et β -époxyhimachalène **II-22**, ont ainsi pu être séparés.

(1S, 2S, 3R, 6R)-2,3-époxy-7-méthylène-3,11,11-triméthylbicyclo[5,4,0]undécane II-25**Rdt= 10%****GC:** le temps de rétention de II -27 est 9,53 min, sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.**MS** (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 221 (100%) [M + H]⁺.**IR :** une bande plus intense vers 890 cm⁻¹ correspondante au groupement C-O-C

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): 4,78 (2H, C13-H, d, *J*=6,5Hz) ; 2,95 (1H, C2-H, d, *J*=4,5Hz); 2,66 (1H, C1-H, dd, *J*=4,5Hz, *J*=11Hz); 2,4 (q, C6-H); 1,75 (3H, C12-H, s); 1,72 (2H, C8-H, m); 1,35-1,55 (2H, C10-H, m); 1,65-1,45 (2H, C4-H, m); 1,1 (3H, C14-H, s); 0,95 (3H, C6-H, s).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) : 155,6 (C7); 111,9 (C13); 62,6 (C2); 58,8 (C3); 47,5 (C1); 39,3 (C10); 37,8 (C6); 36,9 (C11); 32,1 (C14); 30,8 (C4); 28,1 (C5); 26,6 (C8); 24,8 (C9); 23,2 (C15); 22,7(C12).

(1S,6S,7R)-6,7-époxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]undéc-2-ène II-22**Rdt= 90%****GC:** le temps de rétention de **II-22** est 46 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C .**MS** (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 220 (100%) [M + H]⁺.**IR :** une bande caractéristique de C-O-C vers 1034 cm⁻¹

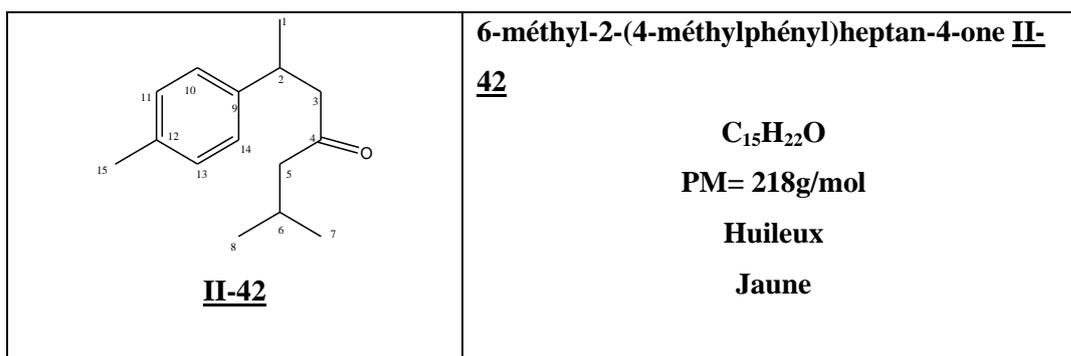
RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): 4,41 (H, C2-H, d, *J*=4,5Hz) ; 2,01 (1H, C1-H, d, *J*=4,5Hz); 2,2-1,95 (2H, C4-H, m); 1,97 (2H, C5-H, dt.); 1,75 (3H, C12-H, s); 1,53 (2H, C8-H, m); 1,65 (3H, C9-H, s); 1,35 (3H, C13-H, s); 0,98 (3H, C14-H, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : 134,8 (C3); 124,3 (C2); 65,1 (C6); 65,0 (C7); 48,8 (C1); 44,1 (C11); 36,5 (C8); 36,3 (C5); 29,9 (C14); 27,6 (C4); 25,4 (C15); 24,8 (C12); 23,8(C13), 20,7 (C9); 18,3 (C10).

Transformation du mélange des α atlantones (*Z* et *E*) en dérivés aromatiques:

6-méthyl-2-(4 méthylphényl)heptan-4-one II-42

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 5g ($2,3 \cdot 10^{-2}$ mol) du mélange des deux isomères de l' α -atlantone (*Z* et *E*) issus de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas, puis on ajoute 5 % (125 mg) du palladium sur charbon actif. Le mélange est porté à 160°C pendant douze heures. La réaction est refroidie puis, on ajoute 20 mL du 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 chromatographié sur une colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/dichlorométhane (93/7). On obtient alors 4,90 g d'une huile jaune **II-42**.



Rdt = 98 %.

GC : le temps de rétention de **II-42** est 10.76 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

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

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

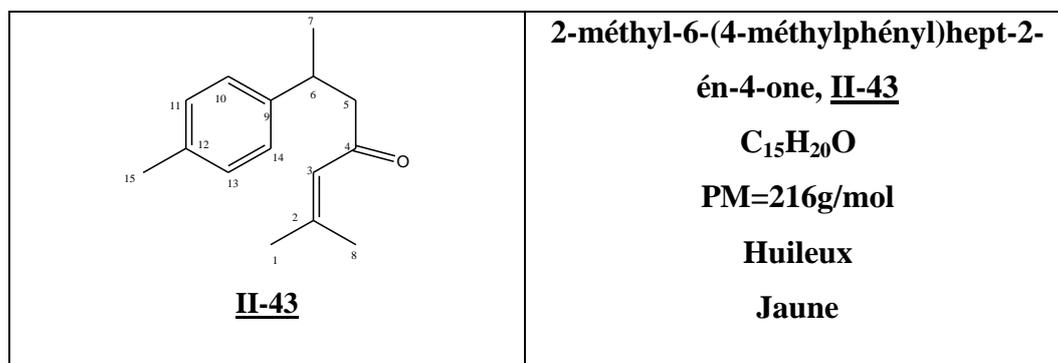
RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): 7,12 (2H, C10-H, C14-H, s, s); 7,12(2H, C11-H, C13-H, s, s); 3,32 (1H, C2-H,m); 2,71-2,71 (2H, C3-H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$); 2,33 (3H, C15-H, s); 2,22 (2H, C5-H, d, $J=5\text{Hz}$); 2,11 (1H, C6-H, m); 1,27 (3H, C1-H, d, $J=5\text{Hz}$); 1,19 (C1-H, 2H, d, $J=5\text{ Hz}$); 0,89 (3H, C7-H, s); 0,88 (3H, C8-H,s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : 209,8(C-4); 143,3(C-9); 135,6 (C-12); 129,5 (C-10, C-14); 126,7 (C-13,C-11); 52,5 (C-3); 51,4 (C-5); 35,6 (C-2); 25,6 (C-6); 24,5 (C-7), 24,1 (C-8); 23,4(C-1); 22,8 (C-15).

2-méthyl-6-(4-méthylphényl)hept-2-én-4-one, II-43

Le composé **II-43** est obtenu à partir du mélange des deux isomères Z et E de l' α -atlantone chauffé à 145°C en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé **II-42**.

Le produit **II-43** a été obtenu sous forme d'une huile jaune après purification sur colonne de gel de silice avec un mélange hexane/dichlorométhane (93/8) comme éluant.



Rdt= 98%

GC: le temps de rétention de **II-43** est 13.23 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

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

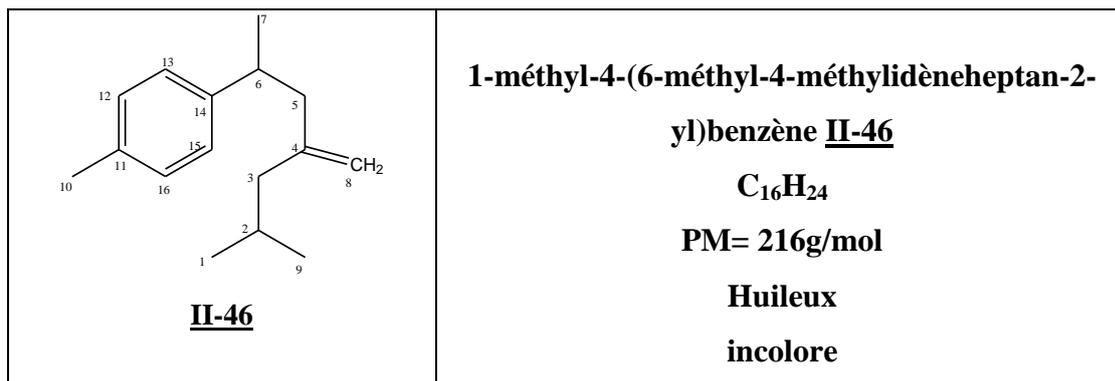
MS (DCI, NH₃) (m/z) = 234 (100%) [(M+ NH₄⁺).

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): 7,12 (2H,C11-H, C13-H); 7,10 (2H, C10-H, C14-H,); 6,1 (1H, C3-H, s); 2,85 (1H, C6-H, m); 2.38(3H, C15-H,s); 2,16 (2H,C6-H,d, J=5Hz); 2,16 (3H, C8-H,s); 1,38 (3H, C1-H,s); 1,2 (3H, C7-H,d,J=4Hz).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz): 199,8 (C-4); 155,0 (C-2); 143.7 (C-9); 135.5 (C-12); 129,2 (C-13,C-11); 126,6 (C-10,C-14); 124,1 (C-3); 52,6 (C-5); 36,6 (C-6); 27,5 (C-8) ; 22,8 (C-7) ; 20.7 (C-7) ; 20.3 (C-1).

Transformation du mélange des α atlantones (Z et E) en dérivés oléfiniques:

Dans un tube de Schlenk sec sous argon, muni d'un réfrigérant on introduit 1,5 équivalents (0,84g, 6,88 mmoles) de tertiobutylate de potassium, et 1,5 équivalent (2,47g, 6,88mmoles) du bromure de méthyltriphenylphosphonium, puis on ajoute (1g, 4,58mmoles) de composé **II-42**. Le mélange réactionnel est porté à une température de 80°C sous forte agitation pendant 2 heures. A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau distillée et on laisse la réaction sous agitation pendant 30 mn. Ensuite on procède à une extraction trois fois par l'éther. Les phases organiques sont regroupées séchées sur Na₂SO₄ et concentrées à l'évaporateur rotatif afin d'éliminer le solvant. Finalement le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec le pentane comme éluant.

1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène II-46

Rdt= 85%

GC : le temps de rétention de **II-40** est 7.97 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

IR : une bande vers 1645 cm⁻¹ due au groupement C=C et les bandes vers 3100 cm⁻¹ correspondantes à =C-H.

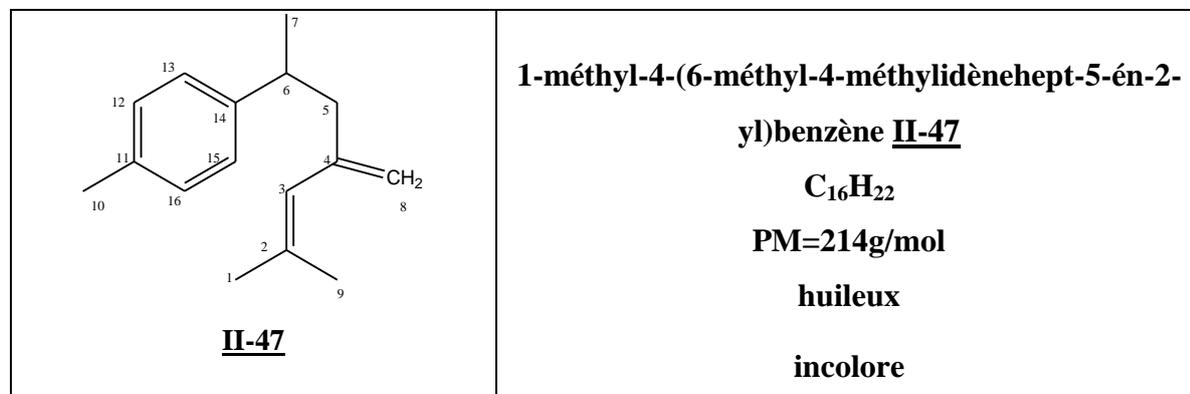
MS (DCI, NH₃) (m/z) = 231(100%) (M+ NH₄⁺)

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): 7,13 (2H, C13-H, C15-H, d); 7,12 (2H, C12-H, C16-H, d); 4,77 (2H, C8-H, s); 2,85 (1H, C6-H, m); 2,38 (3H, C10-H, s); 2,21-2,46 (2H, C5-H, d, J = 5Hz); 1,90 (2H, C3-H, d, J=5Hz); 1,75 (1H, C2-H, m); 1,29 (3H, C7-H, d, J=5Hz); 0,92 (3H, C9-H, d, J = 5Hz); 0,91 (3H, C1-H, d, J = 5Hz).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz): 146,9 (C-4) ; 144,9 (C-14) ; 135,3 (C-11) ; 129,0 (C-12, C-16) ; 126,8 (C-13, C-15) ; 112,2 (C-8) ; 45,7 (C-6) ; 44,8 (C-5) ; 37,4 (C-6) ; 26,0 (C-2) ; 22,8 (C-1) ; 22,4 (C-9) ; 21,9 (C-7) ; 21,10 (C-10).

1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidènehept-5-én-2-yl)benzène II-47

Le composé **II-47** est obtenu à partir de la cétone **II-43** en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé **II-46**.



Rdt= 80%

GC : le temps de rétention de **II-41** est 8.01 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

IR : une bande vers 1645 cm^{-1} due à C=C et la bande vers 3100 cm^{-1} correspondante à =C-H.
MS (DCI, NH₃) (m/z)= 232 (100%) [M+ NH₄⁺H+].

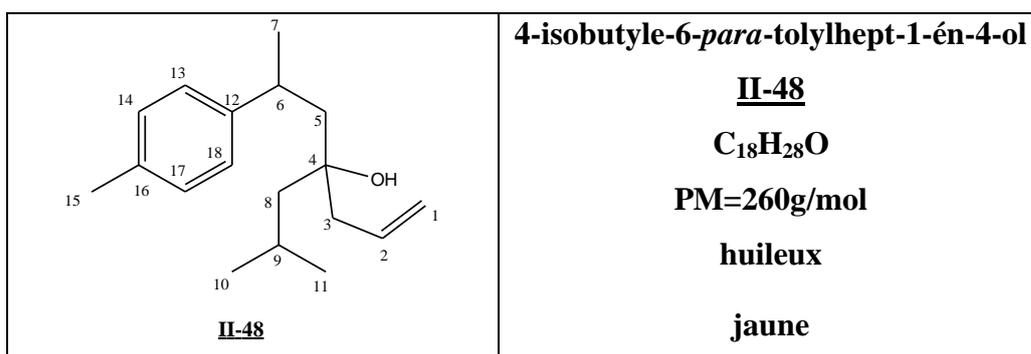
RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): 7,16 (2H, C13-H, C15-H); 7,12 (2H, C16-H, C12-H) ; 5,59 (1H, C5-H, s); 5,92 (1H, C8-H, s); 4,76 (1H, C8-H', s); 2,85 (1H, C6-H, m); 2,4 (1H, C5-H, d, $J = 5\text{Hz}$); 1,85 (3H, C10-H, s); 1,82 (3H, C9-H, s); 1,75 (3H, C1-H, s).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz): 144,66 (C-4); 144,51 (C-2); 135,25 (C-14); 135,2 (C-11); 128,9 (C-13, C-15); 126,8 (C-12, C-16); 125,9 (C-3); 114,3 (C-8); 46,99 (C-5); 37,95 (C-6); 26,65 (C-1); 21,50 (C-10); 19,60 (C-7); 17,80 (C-9).

Transformation du mélange des α atlantones (*Z* et *E*) en alcools allyliques:

1,09 g (10 mmoles) de composé **II-42** et 10 mL du THF distillé sous argon sont introduits dans un tube de Schlenk de 30 mL équipé d'une agitation magnétique et d'une circulation d'argon. On purge le montage à l'argon trois fois. Puis on additionne doucement 11 mL d'une solution 1M du bromure d'alkylmagnésium C₃H₅MgBr dans l'éther diéthylique (1,1éq, 5.5 mmole, 5.5 mL) pendant 10 min à température 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures, hydrolysé puis agité de nouveau pendant 30 minutes. Il est ensuite extrait à l'éther diéthylique. La phase organique est traitée par une solution aqueuse de NH₄Cl, puis séchée sur Na₂SO₄. Après élimination du solvant à l'évaporateur, on obtient 9,1 g de l'alcool allylique sous forme d'une huile jaune.

4-isobutyle-6-para-tolylhept-1-én-4-ol, II-48.



Rdt= 90%.

GC : le temps de rétention de **II-48a** est de 13,33 min, et celui de **II-48b** est 13.46 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

IR : une bande vers 3340 cm^{-1} correspondante au groupement OH.

MS (DCI, NH₃)(m/z) = 260 (100%) [M + H⁺].

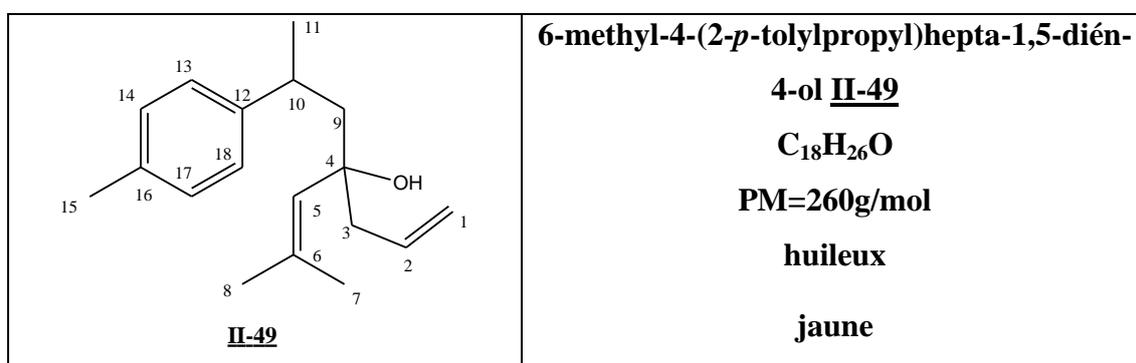
RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): 7,16 (2H, C13-H, C15-H,); 7,12 (2H,C12-H, C16-H); 5,76 (1H, C2-H, m); 5,16 (2H, C1-H, dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 11\text{Hz}$); 3,23 (1H, C3-H, d, $J = 5\text{Hz}$); 2,97 (2H,C6-H, m); 2,38 (3H, C15-H, s); 1,80-1,95 (1H, C5-H, m); 1,84 (1H, C9-H, m); 1,75 (1H, C2-H, m); 0,97 (3H, C10-H, s); 0,94 (3H, C11-H, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) de II-48a: 144,86 (C-12) ; 135,7 (C-16) ; 134,38 (C-2) ; 129,43 (C-14, C-17) ; 127,03 (C-13, C-18) ; 118,43 (C-1); 75,18 (C-4); 48,24 (C-8); 47,4 (C-5); 44,8 (C-3); 35,40 (C-6); 25,2 (C-7); 24,78 (C-10); 24,71 (C-11); 23,8 (C-9); 21,0 (C-15).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) de II-48b: 144,04 (C-12) ; 135,6 (C-16) ; 134,33 (C-2) ; 129,37 (C-14, C-17) ; 127,01 (C-13, C-18) ; 118,29 (C-1); 75,11 (C-4); 47,06 (C-8); 47,4 (C-5); 44,6 (C-3); 35,3 (C-6); 25,1 (C-7); 24,80 (C-10); 24,64 (C-11); 23,9 (C-9); 21,0 (C-15).

6-méthyl-4-(2-p-tolylpropyl)hepta-1,5-dién-4-ol II-49

Le composé II-49 est obtenu à partir de la cétone II-43 en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé II-43.



Rdt= 92%.

GC : le temps de rétention de II-49a est 13.68, celui de II-49b est 13.71 min sur colonne Stabilwax^R-AD, 220 °C.

IR : une bande vers 3364 cm^{-1} correspondante au groupement OH.

MS (DCI, NH_3) (m/z) = 258 (100%) $[\text{M} + \text{H}^+]$.

RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): 7,16 (2H, C13-H, C15-H); 7,12 (2H, C14-H, C17-H); 5,85 (1H,C5-H, s); 5,16 (2H, C1-H, m); 3,00 (1H, C10-H, m); 2,38 (3H,C15-H, s); 2,25-2,38 (2H, C3-H, dt, $J = 4,5\text{Hz}$, $J=11,5\text{Hz}$); 1,95-2,10 (2H, C9-H, s);1,85 (3H, C7-H, s); 1,32 (3H, C11-H, s); 1,20 (3H, C8-H, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) de II-49a: 145,6 (C-12); 135,2 (C-16) ; 134,2 (C-2) ; 133,9 (C-6) ; 129,32 (C-5) ; 129,1 (C-14, C-17) ; 127,04 (C-13, C-18); 118, 81 (C-1); 75,3 (C-4); 49,7 (C-9); 47,8 (C-3); 35,8 (C-10); 27,4 (C-8); 24,7 (C-11); 20,9 (C-15); 18,18 (C-7).

PARTIE 2

CHAPITRE I' :

Réarrangement des époxy-
himachalènes catalysé par des acides
de Lewis et de Bronsted

I RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I-1. Introduction

Si les époxydes sont depuis longtemps une source d'intérêt pour les chimistes, cela tient sans doute à la multiplicité de leur utilisation en chimie organique, puisqu'ils sont facilement préparés à partir de l'alcène correspondant et sont des intermédiaires synthétiques très importants en synthèse organique.^{75,76}

Les époxydes constituent une classe de produits particulièrement intéressante, car leur cycle à trois chaînons, très tendu, présente d'une part l'avantage d'être très réactif et possède d'autre part un ou deux centres asymétriques. Ils sont connus comme synthon importants en synthèse organique.^{77,78} Ils subissent facilement des réactions stéréospécifiques d'ouverture de cycle. Ces ouvertures présentent l'avantage d'engendrer une grande diversité de fonctions différentes dont quelques composés polyfonctionnels utiles sont présentés sur la figure 1.

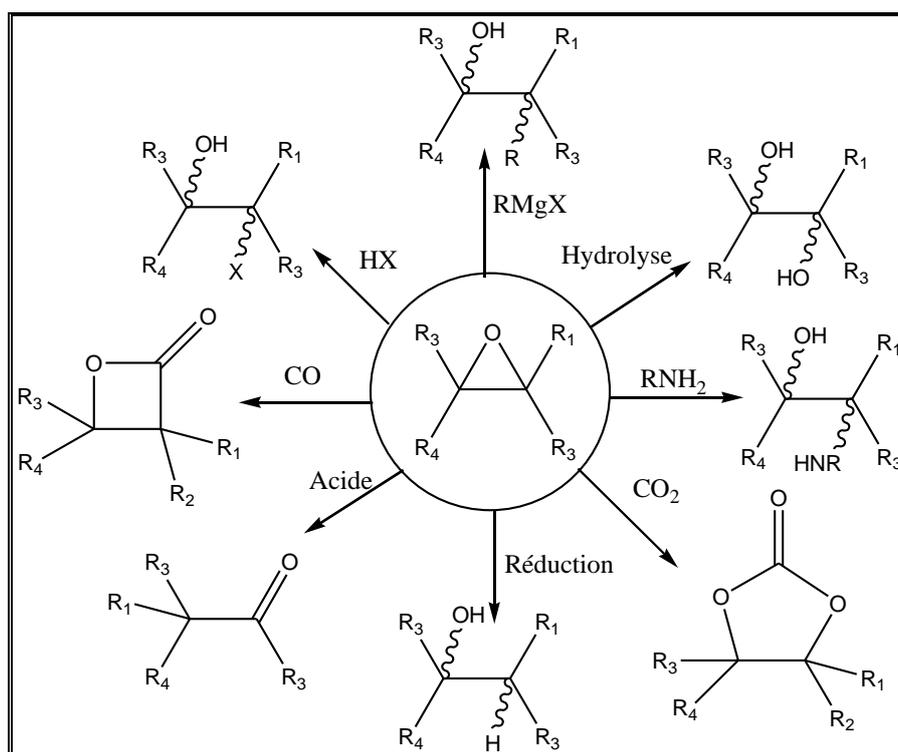


Figure 1

⁷⁵H. Asahara, E. Kubo, K. Togaya, T. Koizumi, E. Mochizuki, T. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3421

⁷⁶T.J. Snape, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1823

⁷⁷A. S. Rao; S. K.Pakinkar; J. G. Kirtane, *Tetrahedron.* **1983**, 39, 2323.

⁷⁸H. Cavda, N. Saracoglu, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 985.

I-2. Réactivité des époxydes

La réactivité de ces éthers cycliques permet, en particulier, l'ouverture par différents nucléophiles. Dans des conditions basiques ou neutres, l'ouverture d'époxyde procède par le mécanisme SN_2 classique. Par contre dans des conditions acides la formation d'oxonium augmente la réactivité vis à vis d'un nucléophile, mais alors le mécanisme dépend fortement des substituants et a tendance à devenir SN_1 .⁷⁹

I-2-1. Attaque nucléophile

Les réactions d'ouverture de cycle époxydique sont plus aisées en milieu acide, le nucléophile attaquant préférentiellement l'atome du carbone le plus apte à stabiliser une charge positive. Une grande diversité de composés pourra être atteinte à partir de l'ouverture nucléophile d'époxydes. De plus, la régiosélectivité pourra être contrôlée.

En milieu basique, l'ouverture de cycle est beaucoup plus difficile : la soude aqueuse n'attaque l'oxirane qu'à température élevée. Les attaques nucléophiles d'oxiranes monosubstitués se font en général sur le sommet le moins encombré.⁸⁰ La régiosélectivité est en milieu basique, distincte de celle observée en milieu acide.

Une grande variété de nucléophiles a été employée avec succès dans les réactions d'ouvertures du cycle époxydique tels que les alcools, les thiols, les ions cyanures ou les amines. Ces réactions sont très importantes industriellement.⁸¹

En 1985, Yamashita et Mukaiyama^{82,83} ont été les premiers à rapporter l'ouverture de l'oxyde de cyclohexène, de l'oxyde de cyclopentène et de l'oxyde de *cis*-but-2-ène, avec des thiols en présence d'un catalyseur chiral de zinc (Schéma 1). Ceci a permis d'obtenir des β -hydroxy thioéthers correspondants **I'-1**, **I'-2** et **I'-3** avec des rendements et des excès énantiomériques moyens à bons. Par contre, l'utilisation d'un thiol encombrant n'a pas conduit au produit d'ouverture avec de meilleurs résultats.

⁷⁹ D. E. Lewis, « *Organic Chemistry A Modern Perspective* », WCB Publishers, **1996**, pp. 529.

⁸⁰ M. Julia, D.Uguen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 3-4, 513.

⁸¹ M. Caron, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560.

⁸² H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 1213.

⁸³ H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1643.

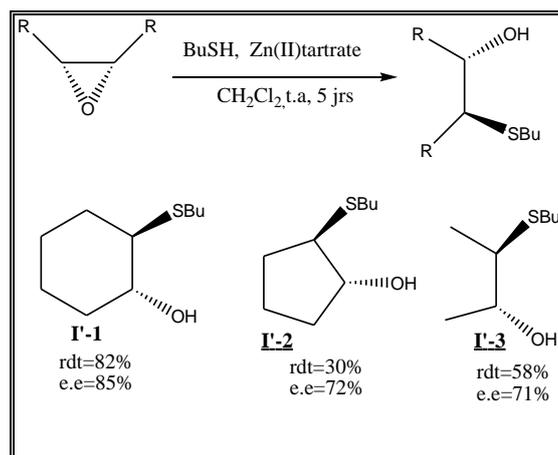


Schéma 1

La réaction d'ouvertures d'époxydes par des amines est particulièrement intéressante, parce qu'elle mène à la formation de β -aminoalcools qui sont des intermédiaires dans la synthèse de produits biologiquement actifs.⁸⁴ Classiquement, l'ouverture des époxydes est faite par réaction avec des amines à des températures élevées pendant de longues périodes.⁸⁵ A titre d'exemple Quijada⁸⁶ *et al.* ont préparé le β -aminoalcools **I'-5** avec un excellent rendement (95%) à partir de l'oxyde de cyclopentène **I'-4** en chauffant à reflux dans le toluène pendant 5 heures (schéma 2).

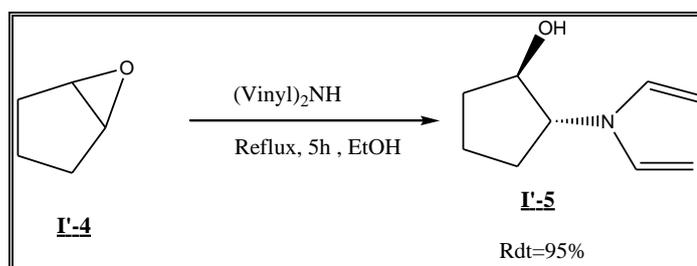


Schéma 2

De telles conditions peuvent ne pas convenir aux intermédiaires synthétiques complexes et sensibles. Pour surmonter cette limitation, une variété de catalyseurs⁸⁷ comme les métaux de transition, les lanthanides, les sels de métaux et même quelques catalyseurs

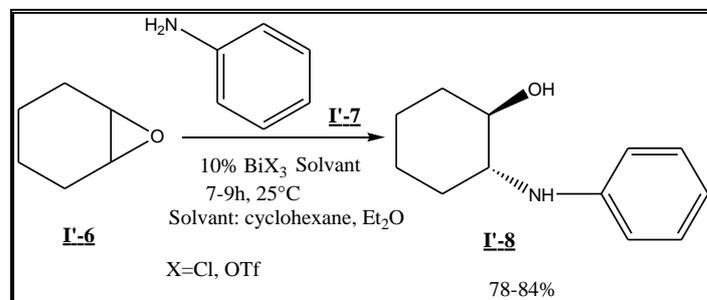
⁸⁴C.W. Johannes, M.S. Visser, G.S. Weatherhead, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8340.

⁸⁵J. A. Deyrup, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 175.

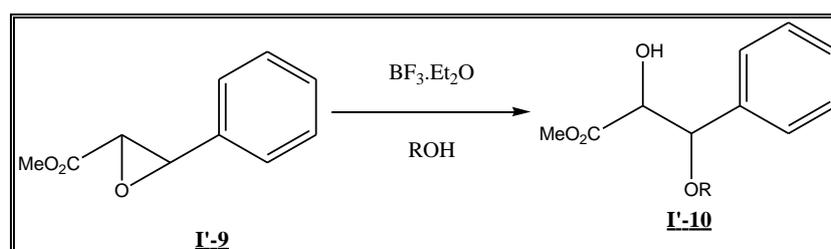
⁸⁶F. J. Quijada, J. Gonzalez; F. Rebolledo; V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2589.

⁸⁷A. K. Chakraborti, A. Kondaskar et S. Rudrawar, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9085.

hétérogènes ont été utilisés. En effet, en 2004, Ollevier et Lavie-Compin⁸⁸ ont publié la synthèse d'un aminoalcool avec une très haute énantiosélectivité. Ils ont mis en évidence le fait que le trichlorure ou le triflate de bismuth pouvaient, en quantité catalytique (10 mol %), faciliter l'addition de l'aniline sur l'oxyde de cyclohexane (Schéma 3) avec un bon rendement.



Une des méthodes d'ouverture des époxydes par un alcool fait appel à l'utilisation d'un acide de Lewis, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, comme catalyseur.⁸⁹ En effet, le phénylglycidate de méthyle **I'-9** a été traité avec différents alcools sélectionnés en présence d'une quantité catalytique (0,2 éq) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La réaction d'ouverture est totalement régiosélective, avec attaque exclusive de l'alcool en α du phényle. Le meilleur rendement a été obtenu avec l'alcool allylique. Le méthanol et le trifluoroéthanol ont permis également d'obtenir le produit attendu **I'-10** avec de bons résultats⁹⁰ (schéma 4).



Il est à noter que tous les alcools ont été obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Il est probable, mécanistiquement que l'époxyde réagisse initialement avec l'acide de Lewis pour conduire à un carbocation intermédiaire **I'-11** (Figure 2). Selon que

⁸⁸T. Ollevier, G. Lavie-Compin. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 49.

⁸⁹G. A. Kraus, K. Landgrebe *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4039.

⁹⁰B. Nadal, thèse de doctorat, Université Paris Sud XI. **2010**

l'alcool s'additionne ensuite sur l'une ou l'autre face du carbocation, il se forme l'un ou l'autre des diastéréoisomères.

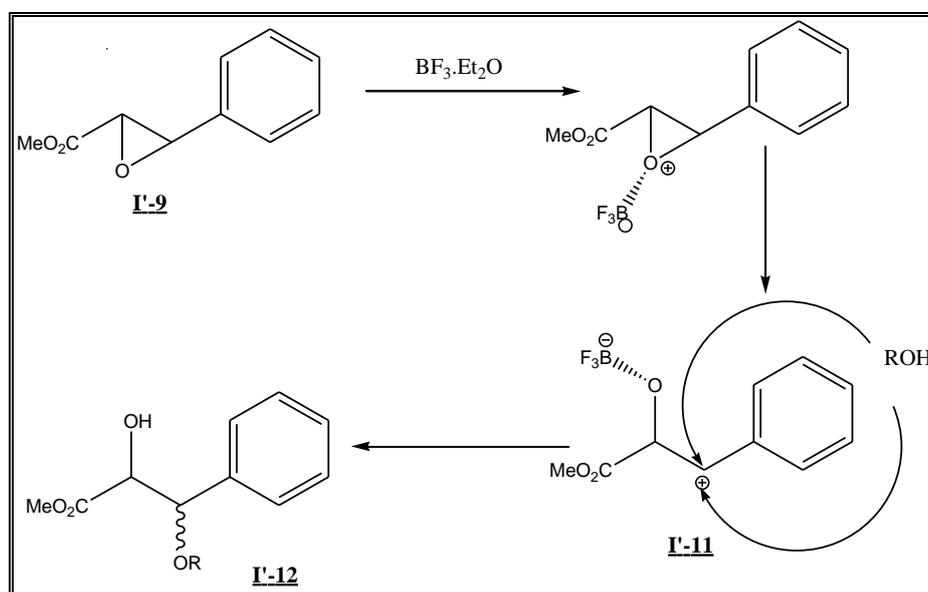


Figure 2

L'oxyde de cyclohexène **I-13** a été soumis à l'ouverture par différents alcools dans le THF et en présence d'une quantité catalytique (1-2%) du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$. Il a en effet remarqué que le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ catalysait l'addition des alcools primaires, secondaires et tertiaires sur l'époxyde cyclique **I-13** avec d'excellents rendements, allant de 92 à 94 %. Par contre, le phénol donne un rendement modeste de 55% (Schéma 5).⁹¹

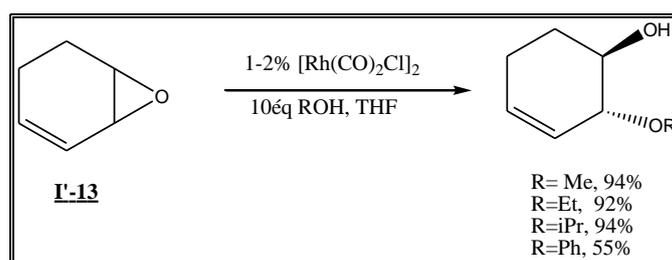


Schéma 5

I-2-2. Réarrangement des époxydes

Les réarrangements d'époxydes sont des transformations importantes en synthèse organique⁹² généralement catalysées par les acides de Lewis. L'utilisation des acides de

⁹¹ K. Fagnou, M. Lautens, *Org. Lett.*, **2000**, *15*, 2319.

⁹² M. W. C. Robinson, R. Buckle, I. Mabbett, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4723

Bronsted est peu décrite dans la littérature. Les résultats reportés sont essentiellement obtenus en catalyse hétérogène en présence de catalyseurs acides solides.⁹³ Dans cette partie

bibliographique nous nous intéresserons plus particulièrement aux travaux décrits en catalyse homogène qui mettent surtout en jeu les acides de Lewis.

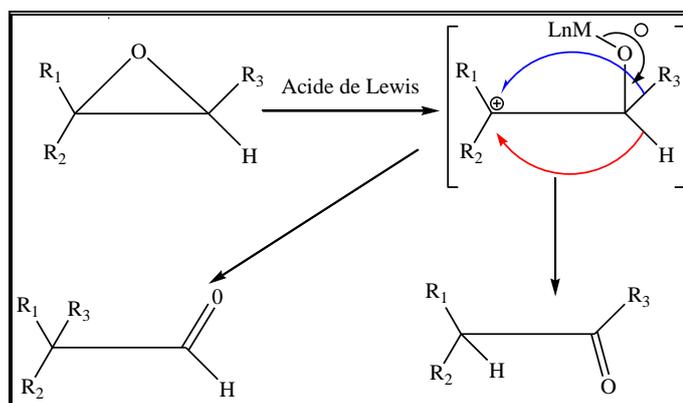


Figure 3

Les époxydes non-symétriques, sont prédestinés pour cette réaction. Dans ce cas là, lors de l'ouverture de cycle, seul le carbocation le plus stable se forme.

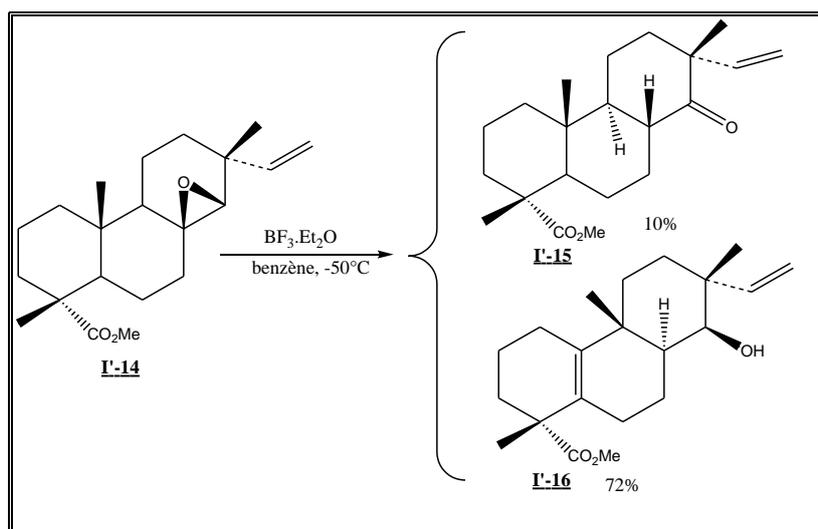
Une très large gamme de substrats a pu être utilisée en raison de la facilité avec laquelle les époxydes peuvent être disponibles à partir d'alcènes simples. La réactivité de l'époxyde due à sa tension de cycle peut par ailleurs être encore augmentée par la coordination de l'oxygène de l'époxyde à un acide de Lewis, souvent dérivé d'un métal de transition. L'utilisation par Ranu⁹⁴ du trichlorure d'indium InCl_3 comme catalyseur dans le THF, a donné lieu à la formation d'aldéhydes (entrées 2 et 3, tableau 1) avec des très bons rendements. L'auteur suggère que le réarrangement passe par une migration d'un proton après la formation du carbocation le plus stable. En utilisant le catalyseur $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (entrées 1 et 4, tableau 1)²² dans le dichlorométhane à une température ambiante, les différents époxydes ont été transformés en composés carbonylés avec d'excellents rendements.

⁹³(a) J.A. Ellings, H.E.B. Lempers, R.A. Sheldon *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1905; (b) L. Sarkia, J.K. Sathyarthi, D. Srivas, P. Ratnasamy *J. Catal.* **2007**, 252, 148; (c) A. Corma, M. Renz, M. Susarte *Top Catal.* **2009**, 52, 1182.

⁹⁴ B. C. Ranu, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8212

Entrée	substrat	Temps (h)	produit	Rdt (%)
1		1		90 ⁹⁵
2		0.3		85 ²¹
3		0.2		50 ²¹
4		5		89 ²²

Les réactions de préparation des aldéhydes ou des cétones terpéniques ont toujours intéressé les chercheurs. En effet, le réarrangement d'époxydes catalysés par l'éthérate de trifluorure de bore, en série terpénique et stéroïdique ont été largement étudiés. L'époxy-8,14 β -sandaracopimarate de méthyle **I'-14** en solution dans du benzène traité à une température de -50°C avec l'éthérate de trifluorure de bore conduit à un mélange de deux composés **I'-15** et **I'-16** séparables par colonne en phase liquide (schéma 6)⁹⁶.



⁹⁵M.W.C. Robinson, K. S. Pillinger, I. Mabbett, D. A. Timms, A. E. Graham, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8377

⁹⁶M. Taran, B. Delmond, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1859

La réaction d'ouverture du β -diépoxy-himachalène **I'-17** a été faite milieu acide, en faisant barboter du HCl_{gaz} une minute dans le chloroforme (Schéma 7) La formation du dérivé terpénique tricyclique peut s'expliquer par deux réactions de type $\text{S}_{\text{N}}2$: 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.⁹⁷

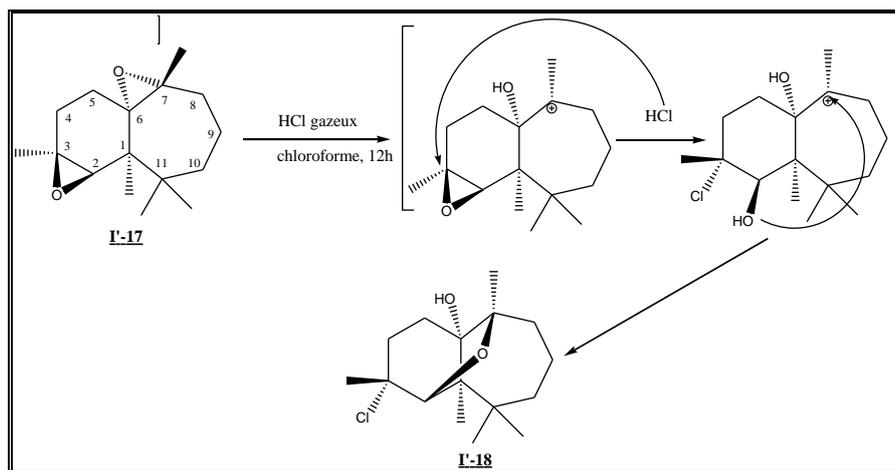


Schéma 7

Les travaux effectués sur les époxy-himachalènes décrivent un nombre important d'alcools.⁹⁸ En effet, lors d'une étude effectuée dans notre laboratoire, une série d'alcools *trans* a été préparée par réduction des époxy-*trans* himachalène par l'hydruide d'aluminium et de lithium. Nous citons ici, par exemple, le mono-époxyde issu de l' α -*trans* himachal-7,13-ène **I'-19** (Schéma 8) qui a été transformé quantitativement en deux alcools **I'-20** (90%) et **I'-21** (10%) sous l'action d'un équivalent d'hydruide d'aluminium et de lithium dans l'éther à une température ambiante pendant 12 heures. Les deux alcools ont été séparés sur une colonne de gel de silice imprégné de nitrate d'argent (AgNO_3 10%).

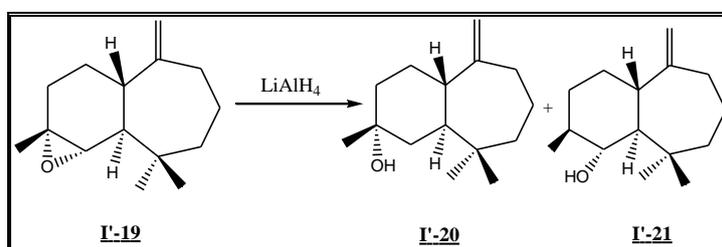


Schéma 8

⁹⁷A. Benharref, A. Chekroun, A. Chiaroni, M. Pais, C. Riche, *Acta Cryst.* **1991**, C47, 1945

⁹⁸Hamid El Jamili, thèse de troisième cycle, Université de Marrakech-Maroc, **1996**

L'addition du perchlorate de lithium en solution dans l'éther diéthylique (5M) sur deux époxydes dérivés de la carvone **I'-22** et du géranol **I'-23** permet d'obtenir des composés monoterpéniques carbonylés **I'-24** et **I'-25**⁹⁹ selon un réarrangement semi pinacolique (migration [1,2]) comme le montre le schéma 9.

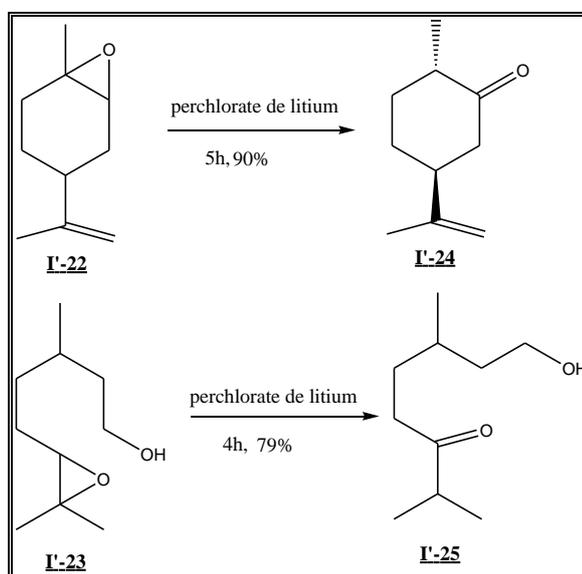


Schéma 9

En 2001, El Aouad¹⁰⁰ et ses coll dans notre équipe, ont réalisé la réaction de réarrangement de l'époxyde triterpénique **I'-26** en utilisant l'éthérate de trifluorure de bore comme système catalytique. L'ouverture du cycle oxirane initie un réarrangement semi-pinacolique pour former le carbocation le plus stable, suivi d'une migration [1,2] d'un proton, en donnant la cétone correspondant **I'-27** avec un rendement moyen de 60% (Schéma 10).

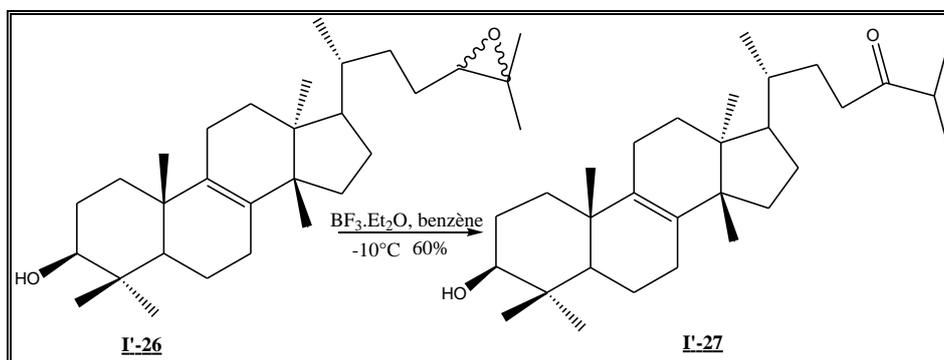


Schéma 10

⁹⁹R. Sudha, K. Malola Narasimhan, V. Geetha Saraswathy, S. Sankararaman *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1877.

¹⁰⁰ N. El Aouad, A. Benharref, R. Grée, *Molecules.* **2001**, *6*, 468.

En 2007, Bastita,¹⁰¹ en traitant l'époxyde diterpénique **I'-28** dont un des carbones de l'époxyde est tertiaire avec 6 % de triflate de bismuth $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, obtient en bonnes quantités les aldéhydes correspondants **I'-29** et **I'-30** via un réarrangement (Schéma 11).

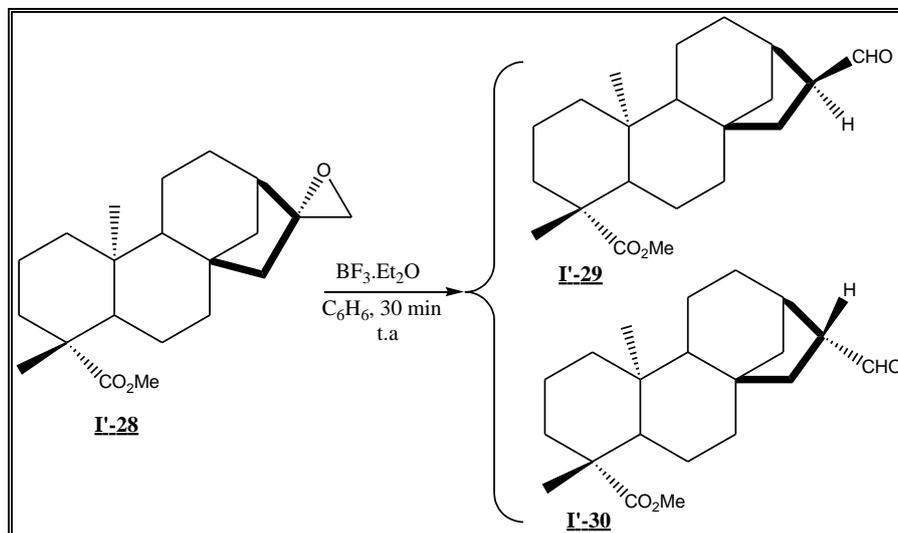


Schéma 11

En 1998, Hodgson¹⁰² a étudié le réarrangement d'époxydes méso à grands cycles. L'oxyde de *cis*-cyclooctène **I'-31** est le substrat de choix pour cette transformation. L'utilisation du couple $i\text{PrLi}/(-)\text{-spartéine}$ a conduit à l'alcool bicyclique **I'-32** avec un rendement de 77 % et un excès énantiomérique de 83 %. Plus le cycle est grand, plus la sélectivité diminuait (Schéma 12). L'alcool **I'-34** a été obtenu avec un rendement de 97% et 83 % d'excès énantiomérique à partir de l'époxyde de cyclononène **I'-33**.

¹⁰¹R. Batista, A G. Pablo, A. Maria, B. Castro, M. José, B. Miguel del Corral, A. S. Feliciano, A. B. de Oliveira, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, 18, 622.

¹⁰²D. H. Hodgson, G. P. Lee, R. E. Marriott, A. J. Thompson, R. Wisedale, J. Witherington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, 2151.

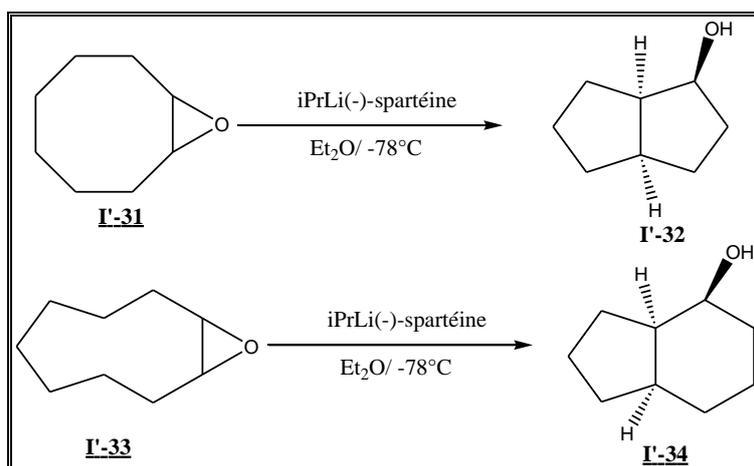


Schéma 12

Le mécanisme suggéré (Figure 4) pour cette transformation est le suivant : la réaction passe par la déprotonation d'un des deux protons α énantiotopiques de l'époxyde, ce qui conduit, après élimination α , au produit d'insertion intramoléculaire dans une liaison C-H.

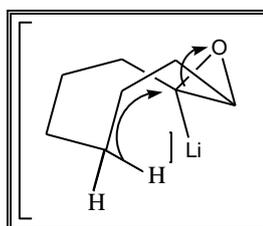


Figure 4

La réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes symétriques a également été largement étudiée par de nombreux auteurs. Corey¹⁰³, a employé une cyclisation cationique au cours de la synthèse de la néotripterifordine, un puissant anti-VIH. En présence de l'acide de Lewis TiCl_4 comme catalyseur, le précurseur linéaire optiquement pur **1'-35** subit une cyclisation cationique suite à l'ouverture de l'époxyde. Il en découle la création stéréosélective du tricycle **1'-36** possédant une sous-structure de type *trans*-décàline.

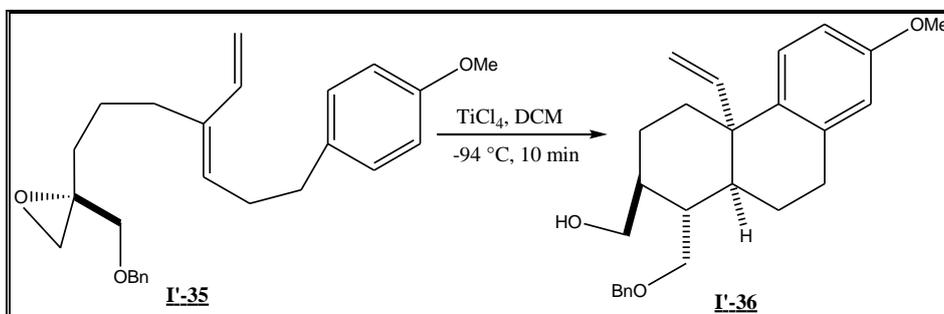


Schéma 13

¹⁰³E. J. Corey, K. Liu. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.

Le réarrangement intramoléculaire énantiosélectif de l'époxyde **I'-37** pour donner la cétone correspondante **I'-40** a été effectué en présence un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$).¹⁰⁴ Ce réarrangement passe par une coordination initiale entre l'acide de Lewis BF_3 et l'oxygène de l'époxyde, suivie d'une ouverture du cycle oxirane et la formation de l'espèce **I'-38**. Ensuite, formation d'un cycle à sept chaînons à cause du déplacement de la liaison C-C commun des deux cycles à six chaînons en formant un carbocation plus stable (**I'-39**). Enfin une élimination du BF_3 et la formation du produit carbonylé **I'-40** avec un rendement de 100%.

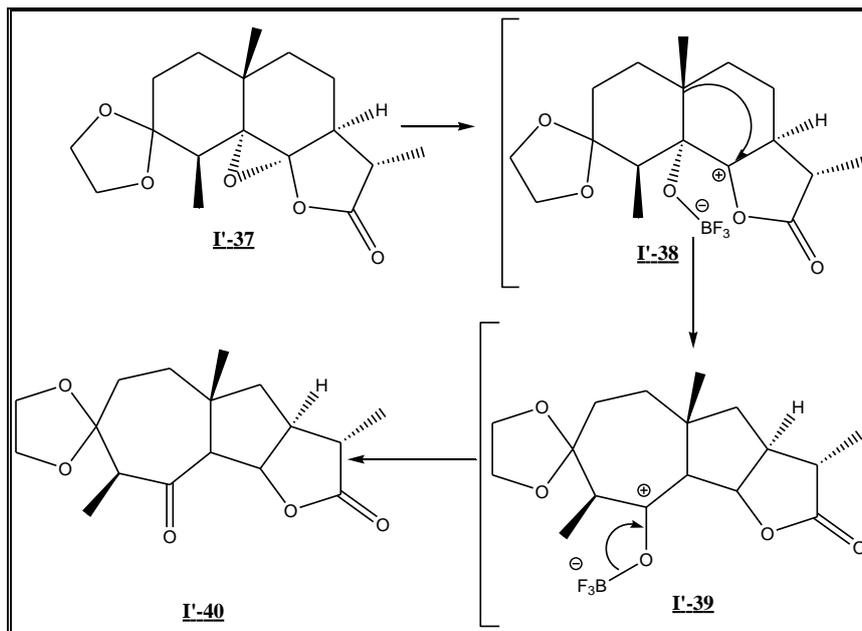


Schéma 14

¹⁰⁴ W. J. Xia, D. R. Li, L. Shi, Y. Q. Tu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1459

L'époxyde **I'-41** qui possède une double liaison terminale est transformé en l'alcool bicyclique (Schéma 15). Cet époxyde subit comme dans une approche précédente une réaction d'ouverture stéréosélective suivi d'une attaque nucléophile par la double liaison C=C orientée par le catalyseur MABR qui permet d'obtenir un composé bicyclique **I'-42**.¹⁰⁵

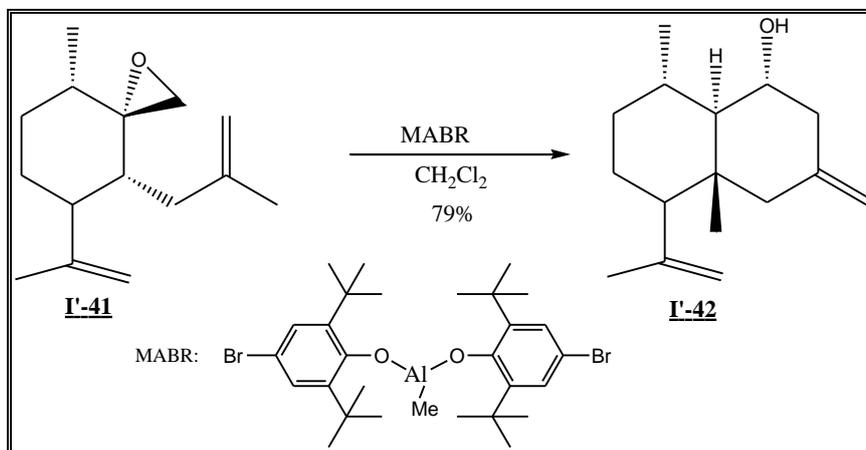


Schéma 15

¹⁰⁵N. Murase, K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 707

I-3. Conclusion

Des résultats antérieurs de la littérature que nous venons d'examiner, il ressort que la fonction époxyde est remarquable par son aptitude à conduire très sélectivement à des alcools les plus variés, soit par attaque d'un réactif nucléophile, et notamment des carbanions, soit par isomérisation basique ou acide, et permettant aussi par isomérisation intramoléculaire en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur l'obtention de molécules fonctionnalisées. La réaction d'ouverture et réarrangement des époxydes dérivés de produits d'origine naturel joue un rôle essentiel dans la synthèse organique, afin de les transformer en produits d'intérêt plus marqué, par voie catalytique tout en tenant compte des concepts d'économie d'atomes', et de 'chimie verte'.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

Dans cette partie de notre travail, nous avons exploré la réactivité chimique des deux époxy-himachalènes sesquiterpéniques, **II-25** et **II-22**, en présence d'acides de Lewis et de Brønsted.

II-2. Etude du 2 α ,3 α -époxy-*cis*-himachal-7,13-ène **II-25**

II-2-1. En présence d'acides de Lewis

La réaction de l'époxyhimachalène **II-25** a été étudiée en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis. Elle conduit majoritairement à la formation de deux produits tricycliques : la cétone **I'-43** et l'alcool **I'-44** (Schéma 16).

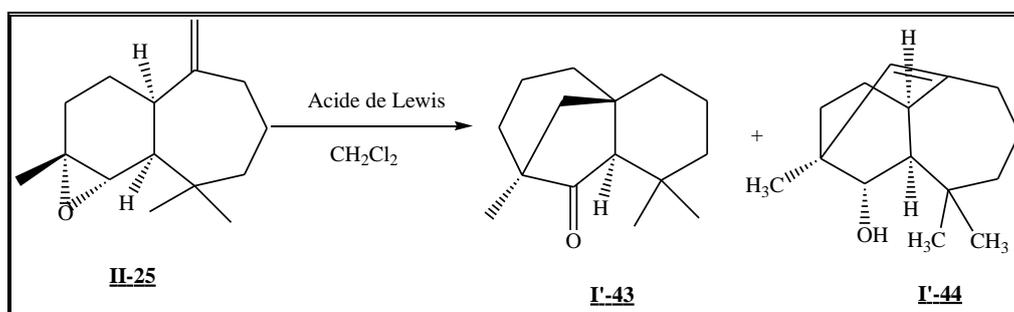


Schéma 16

Cette étude a été menée à température ambiante dans le dichlorométhane en présence de divers catalyseurs acides de Lewis, BF₃.Et₂O, BF₃.MeOH, InCl₃, FeCl₃, Bi(OTf)₃ à 0,1% (tableau 2).

Tableau 2: Réarrangement de l'époxyde **II-25** catalysé par 0.1% d'acide de Lewis^a

Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt en produits ^b	
					I'-43 (%) ^c	I'-44 (%) ^c
1	BF ₃ .Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	TA	0.75	71	18
2	BF ₃ .MeOH	CH ₂ Cl ₂	TA	1.5	46	29
3	InCl ₃	CH ₂ Cl ₂	TA	9.30	67	12
4	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	TA	6	58	36
5	Bi(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	TA	0.5	8	88

^a Conversion totale obtenue dans tous les cas. ^b Traces de produits secondaires non-identifiés observés par GC. ^c rendements en produits isolés après chromatographie sur colonne.

La cétone **I'-43** est le produit formé majoritairement, sauf dans le cas du $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ où l'alcool **I'-44** est le produit principal obtenu. La chromatographie en phase gazeuse du mélange réactionnel révèle, dans la plupart des cas, la présence d'autres produits difficilement identifiables en très faible quantité.

La comparaison des différents essais montre l'effet de l'acide de Lewis sur la vitesse et la sélectivité de la réaction. Avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$, une conversion complète et rapide de l'époxyde est observée (entrées 1 et 2) alors que le temps de réaction doit être augmenté jusqu'à 6h ou 9h30 pour obtenir une conversion totale du substrat avec FeCl_3 et InCl_3 (entrées 3 et 4).

Comme nous pouvons le remarquer en comparant les différents résultats du tableau 2, le rapport cétone/alcool varie selon l'acide de Lewis utilisé. Le catalyseur $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ donne la meilleure sélectivité en cétone **I'-43** (71%). De façon surprenante, l'emploi de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ conduit à une chimiosélectivité inverse (entrée 5). En effet dans ce cas, l'alcool **I'-44** est le produit majoritaire avec 88% de produit isolé.

La cétone **I'-43** et l'alcool **I'-44** ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice et caractérisés par les techniques usuelles de résonance magnétique nucléaire (RMN), spectroscopie de masse (MS) et spectroscopie infra rouge (IR). L'alcool **I'-44**, recristallisé dans le pentane à une température ambiante, a donné des monocristaux convenables pour une analyse par diffraction des rayons X. (c.f. **I'-2-1.c**)

II-2-2. En présence d'acides de Brønsted

Les acides de Brønsted ont été employés comme catalyseurs afin de comparer leurs activités et leurs sélectivités à celles des acides de Lewis. La réaction de l'époxyhimachalène **II-25** a été étudiée en présence d'une quantité catalytique d'acide méthanesulfonique (AMS) ou d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS). Elle conduit à la formation de l'alcool **I'-44** et/ou les produits **I'-45** et/ou **I'-46** (Schéma 17).

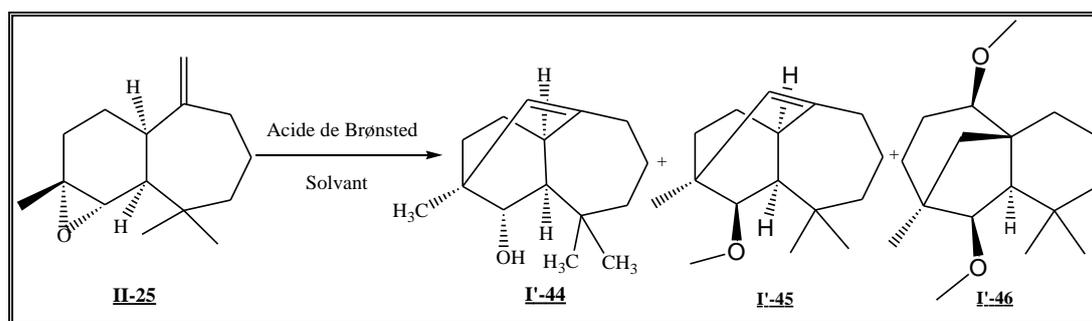


Schéma 17

Plusieurs expériences ont été réalisées en faisant varier le solvant et de la température. Les résultats du tableau 3 montrent que la conversion totale de l'époxyde nécessite une quantité plus importante d'acides de Brønsted (1%) et des temps de réaction plus longs. Des produits non identifiables en faible quantité ont été observés par la chromatographie en phase gazeuse comme avec les acides de Lewis. Il est intéressant de noter que la cétone **I'-43** n'est jamais formée dans les conditions de températures et de solvants utilisés.

La chimiosélectivité de la réaction est fonction du solvant, de la température, et dans une moindre mesure de la nature du catalyseur. Dans le dichlorométhane, seul l'alcool **I'-44** est produit avec une très bonne sélectivité de l'ordre de 72-80% à température ambiante (entrées 6 et 7). Ces résultats peuvent être améliorés jusqu'à 90% en travaillant à une température de 60°C (entrées 8 et 9).

Tableau 3: Réarrangement du **II-25** catalysé par 1% des acides de Bronsted^a

Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt ^b		
					I'-44 (%) ^c	I'-45 (%) ^c	I'-46 (%) ^c
6	AMS	CH ₂ Cl ₂	TA	14	80	0	0
7	APTS	CH ₂ Cl ₂	TA	24	72	0	0
8	AMS	CH ₂ Cl ₂	60	7	83	0	0
9	APTS	CH ₂ Cl ₂	60	15	90	0	0
10	AMS	MeOH	TA	8.5	57	40	0
11	APTS	MeOH	TA	16	49	36	0
12	AMS	MeOH	60	24	35	44	10
13	APTS	MeOH	60	24	0	63	0

^a conversion totale obtenue dans tous les cas. ^b produits secondaires non-identifiés aussi observés par GC. ^c rendements en produits isolés après chromatographie sur colonne.

La chimiosélectivité de la réaction est affectée de manière significative par le changement de solvant. En effet, dans le méthanol, les catalyseurs AMS et APTS conduisent à l'alcool **I'-44** et à la formation de deux nouveaux produits **I'-45** et **I'-46**. De plus, la sélectivité en faveur du composé **I'-45** augmente par chauffage à 60°C (entrées 12 et 13). Avec l'ATPS, le composé **I'-45** est obtenu comme seul produit avec un rendement de 63%. Avec l'AMS, la réaction donne les trois produits **I'-44**, **I'-45** et **I'-46** avec des rendements respectifs de 35, 44 et 10%.

Les composés **I'-45** et **I'-46** ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice et caractérisés par les techniques usuelles de résonance magnétique nucléaire (RMN), spectroscopie de masse (MS) et spectroscopie infra rouge (IR) (c. f. **I'-2-1.c**).

II-2-3. Caractérisations des produits

La majeure partie de la détermination structurale repose sur l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C à une dimension, et à deux dimensions homonucléaires ^1H - ^1H COSY et hétéronucléaires ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC. Ces méthodes couramment utilisées pour étudier les corrélations et relations spatiales des atomes entre eux n'ont pas été suffisantes pour élucider entièrement la structure du composé **I'-43** et du composé **I'-46**. Dans ces deux cas, une expérience 1,1-ADEQUATE a été nécessaire pour déterminer sans ambiguïté la structure de ces composés.

Les composés **I'-43**, **I'-44**, **I'-45** et **I'-46** sont obtenus sous forme diastéréoisomériquement pur comme le montre la RMN. De plus, ces composés sont énantiomériquement enrichis car leurs pouvoirs rotatoire est différent de zéro.

Des expériences ROESY ont été également réalisées de manière à élucider en particulier la stéréochimie des composés **I'-45** et **I'-46**.

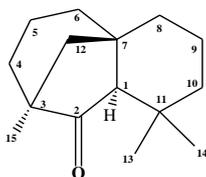
*(3,11,11)-triméthyltricyclo[5.4.1^(3,7).0]dodecan-2-one **I'-43***

La spectrométrie de masse réalisée en (DCI/NH₃) fournit un ion pseudomoléculaire m/z : (%) = 220 (100%) [M]⁺ correspondant à la formule brute C₁₅H₂₇O. En IR, une bande caractéristique de l'élongation C=O à 1730 cm⁻¹ est observée.

La présence de la fonction cétone est confirmée par la RMN ^{13}C avec un signal déblindé vers 220 ppm.

Le spectre RMN ^1H montre quelques signaux caractéristiques : le proton C1-H singulet résonne vers 1,62 ppm et les signaux à 1,03, à 1,07 et à 1,24 ppm correspondent aux 3 méthyles C14-H, C15-H, C13-H.

L'attribution complète des protons et carbone a pu être réalisée grâce à la méthode 1,1-ADEQUATE. Cette méthode a permis de mettre en évidence une corrélation entre le carbone C2 et le proton C1-H et une corrélation entre le carbone C7 et le proton C1-H.

Tableau 4 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **I'-43***(1S,3R,7S)*- (3,11,11)-triméthyltricyclo [5.4.^(3,7).0]dodecan-2-one, **I'-43**

$\delta^{13}\text{C}$	position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC	Adequate
220,7	C2	-		C2/-H4;C2/H-15 C2/H-12	C2/H-1
66,6	C1	1,62 1,39	H-1/H-14	C1/H-6;C1/H-8 C1/H-12; C1/H-12'	
53,3	C12	(d, $J= 11,3\text{Hz}$) ; 1,64 (d, $J= 11,3\text{Hz}$)	H-12/H-12' H-12/H-12'	C12/H-1;C12/H-4 C12/H-6; C12/H-6'	
48,3	C3	-		C3/H-5 ;C3/H-12; C3/H-12' ;C3/H-15	
43,5	C10	1,13 (td, $J=13.6\text{ Hz}$), $J=1.44$	H-10/H-10'	C10/H-1;C10/H-8; C10/H-8';C10/H-9;	
40,3	C7	-		C7/H-6,C7/H-8 C7/H-9,C7/H-12	C7/H-1
39,6	C8	1,23 (td, $J=13,4\text{Hz}$) ; 1,75(dt, $J=13\text{Hz}$)	H-8/H-8'	C8/H-1 ;C8/H-9 C8/H-10	
38,9	C4	1,41 ; 1,71	H-4/H-4' H-4/H-6	C4/H-12; C4/H-12' C4/H-15	
33,3	C11	-		C11/H-1,C11/H-13 C11/H-14	
32,7	C6	1,32 ; 2,14 (dt, $J=13\text{Hz}$)		C6/H-5 C6/H-4;C6/H-8	
31,9	C13	1,24		C13/H-1C13/H-10; C13/H-10',C13/H-14	
21,6	C15	1,03			
20,7	C14	1,07	H-14/H-10 H-14/H-13	C14/H-10;C14/H13	
20,5	C5	1,45 ; 1,59		C5/H-6,C5/H-15	
19,4	C9	1,52-1,69	H-9/H-10	C9/H-8; C9/H-8' C9/H-10;C9/H-13	

(1S,2S,3R,6R)-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodec-4-ene-2-ol I'-44

L'alcool **I'-44** a été purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice et ensuite recristallisé dans le pentane à une température ambiante. Des monocristaux blancs ont été recueillis et ont permis d'obtenir une structure cristalline par diffraction des rayons X comme le montrent les figures 5 et 6.

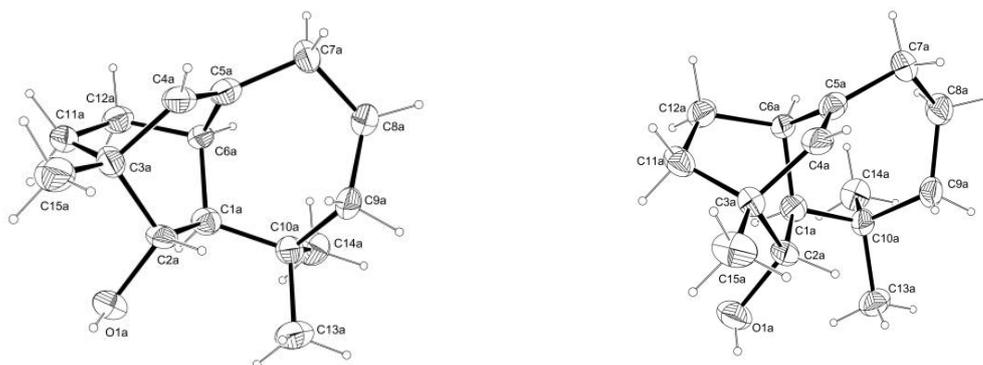


Figure 5: Vue moléculaire du composé **I'-44**.

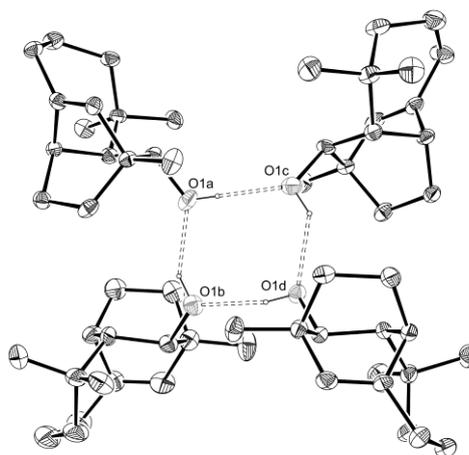


Figure 6: Vue du cycle tétramère formé par des liaisons hydrogènes O-H...O.

L'unité asymétrique contient quatre molécules indépendantes avec la même géométrie et configuration. La structure moléculaire de l'une de ces molécules est représentée sur la figure 5. Les quatre molécules sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes O-H...O (Figure 6) formant un tétramère cyclique. En l'absence de la dispersion anormale significative, la configuration absolue ne peut pas être déterminée par des analyses de rayon X mais les configurations relatives peuvent être clairement définies.

Ce composé a été analysé par des spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC, HQC edited, Infra-rouge et spectrométrie de masse et des RX. Les paramètres sont donnés dans le tableau 5.

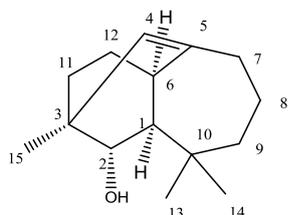
En spectrométrie de masse réalisée en (DCI/ NH_3), un ion pseudomoléculaire m/z : (%) = 220 (100%) $[\text{M}]^+$ correspondant à la formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}$ du composé **I'-44** a été obtenu.

L'analyse IR montre une bande vers 3417 cm^{-1} correspondant une fonction alcool.

Le spectre RMN ^1H , présente particulièrement un singulet à 5,41 ppm relatif au signal d'un proton en position 5. Un multiplet à 3,21 ppm correspondant au signal du proton C-2.

Le RMN ^{13}C met en évidence 15 carbones, en particulier, deux pics à 146 et 130,3 ppm attribués aux carbones de la double liaison C4=C5. Le tableau 5 regroupe les attributions des différents signaux en RMN ^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC.

Tableau 5 : Déplacements chimiques $\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC du composé **I'-44**



(1S,2S,3R,6R)-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodec-4-én-2-ol, **I'-44**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
146,0	C	C5	-		
130,3	CH	C4	s, 5,41	H4/H6	C4/H7, C4/H15
78,0	CH	C2	m, 3,12	H2/H1	C2/H1, C2/H15, C2/H11,
57,1	CH	C1	1.09(dd, $J=4\text{Hz}$ et 13Hz)	H1/H6 H1/H2	C1/H13, C1/H14, C1/H2
39,8	C	C3	-		C3/H4, C3/H15
36,3	C	C10	-		C10/H13, C10/H14, C10/H9
35,4	CH ₂	C9	m, 1,03-1,22	H9/H7, H9/H8	C9/H8, C9/H7, C9/H13, C9/H14
34,6	CH	C6	m, 2,37	H6/H7, H6/H1	C6/H12, C6/H7, C6/H12'
32,5	CH ₂	C7	1,96 d, $J=11\text{Hz}$, 2,35, m	H7/H8, H7/H4 H7/H8'	C7/H9, C7/H8, C7/H4
28,6	CH ₃	C14	s, 0,95	-	C13/H9, C13/H14
27,4	CH ₃	C13	s, 1,01		C14/H9, C14/H13
26,1	CH ₂	C12	m, 1,48-1,58	H12/H11 H12/H6	C12/H11, C12/H12, C12/H12',
24,7	CH ₂	C11	1.09(td, $J=13\text{Hz}$), 1,84, m	H11/H12, H11/H 6H11/H11'	C11/H12, C11/H15, C11/H12, C11/H11'
21,8	CH ₃	C15	s, 1,12	H9/H10	C15/H2, C15/H4, C15/H11
19,0	CH ₂	C8	m, 1,60	H8/H7, H8/H9	C8/H9, C8/H9', C8/H6

(1S,2R,3R,6R)-2-méthoxy-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodec-4-ène I'-45

Le spectre IR identique montre une bande d'absorption vers 1084 cm^{-1} caractéristique de la liaison C-O du groupement méthoxyle.

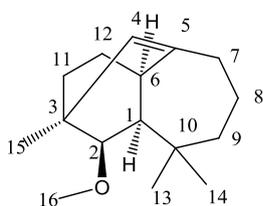
La spectrométrie de masse (DCI/NH₃) met en évidence un produit qui correspond à l'addition de MeOH et à la perte de H₂O sur l'époxyde de départ. On relève sur le spectre de masse les pics moléculaires à $m/z = 235$ relatif à la masse moléculaire de $(\text{M}+\text{H})^+$ et $m/z = 203$ relatif à la masse moléculaire de $(\text{M}-\text{CH}_3\text{O}^+)^+$.

Le spectre RMN ^{13}C met en évidence 16 carbones dont deux carbones à champ faible (146,7, 130,0 ppm) correspondants respectivement aux C5 et C4-H éthylénique (Tableau 6).

Le proton éthylénique C4-H a été caractérisé par un singulet à 5,40 ppm. La RMN ^1H (Tableau 6) met en évidence un signal à 3,44 ppm correspondant au groupement méthoxy.

De plus, les expériences ROESY nous ont permis de définir partiellement la stéréochimie. Le signal en ROESY entre H-6 et H-1 montre que la jonction de cycle est *cis* entre le cycle à 6 et le cycle à 7 comme observé dans le cas du composé **I'-44**. De même, le signal entre H-1 et H-2 traduit une géométrie *trans* entre le groupement méthoxy du carbone C2 et l'hydrogène du carbone C1.

Tableau 6 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC du composé **I'-45**



(1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-2-méthoxy-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodec-4-ène, **I'-45**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC	ROESY
146,7	C	C5	-		C5/H4,C5/H7 C5/H12,C5/H12'	
130,0	CH	C4	s, 5,40	H4/H6	C4/H7, C4/H15	
88,2	CH	C2	2,65 (dd, $J=5\text{Hz}$ $J=11,5\text{Hz}$)	H2/H1 H2/H12	C2/H1, C2/H15 C2/H11,C2/H16	H2/H15 H2/H1
59,6	CH ₃	C16	s, 3,44		C16/H2,C16/H1	
56,3	CH	C1	1,65 (dd, $J=4\text{Hz}$ et 13Hz)	H1/H6 H1/H2	C1/H13,C1/H14 C1/H2,C1/H12	H1/H6 H1/H2
40,8	C	C3	-		C3/H4,C3/H15 C10/H13,C10/H14	
36,0	C	C10	-		C10/H7,C10/H9 C10/H8,C10/H1	
35,6	CH ₂	C9	1,02 ; 1,20 (td, $J=13\text{Hz}$)	H9/H7 H9/H8 H9/H9'	C9/H8,C9/H7 C9/H7,C9/H13 C9/H14	
34,9	CH	C6	m, 2,34	H6/H7 H6/H1	C6/H12,C6/H7 C6/H12'	H6/H1
32,4	CH ₂	C7	1,94, d, $J=11\text{Hz}$; 2,33, m	H7/H8 H7/H4 H7/H8' H7/H9	C7/H9,C7/H9' C7/H8,C7/H4	
29,4	CH ₃	C13	s, 0,92	-	C13/H9,C13/H14	
27,5	CH ₃	C14	s, 0,90	-	C14/H9,C14/H13	

26,0	CH ₂	C12	1,56-1,43	H12/H11 H12/H6	C12/H11,C12/H12 C12/H12',C12/H11'	
25,7	CH ₂	C11	1,87 (td, m, <i>J</i> =13Hz) 1,03(td, <i>J</i> =13,4Hz)	H11/H12 H11/H6	C11/H12,C11/H15 C11/H12,C11/H12'	
23,0	CH ₃	C15	s,1,17	H9/H10	C15/H2,C15/H4 C15/H11	H15/H2
19,0	CH ₂	C8	m, 1,58	H8/H7 H8/H9	C8/H9,C8/H9' C8/H6	

(1S,2R,5R,6R,7R)-2,6-diméthoxy-5,8,8 triméthyltricyclo[5.4.3]dodecane I'-46

L'analyse spectrale du produit **I'-46**, a été réalisée au moyen de la spectroscopie de masse, infra-rouge, et RMN ¹³C, ¹H, COSY et HMBC (500 MHz).

Le spectre de masse (DCI/NH₃) présente un pic moléculaire à m/z = 260 [M⁺] correspondant à la formule brute C₁₅H₂₄O.

Le spectre **IR** montre la présence d'une bande très intense vers 1092 et à 1061 cm⁻¹ qui correspond aux groupements méthoxyles.

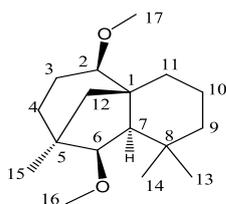
Le spectre RMN ¹³C met en évidence 17 carbones, ce qui montre l'addition de deux carbones par rapport au produit de départ. Ce spectre révèle la présence des deux carbones caractéristiques C-6 et C-2 à 91,7 ppm et 85,4 ppm.

En RMN ¹H, on note l'apparition de deux singulets à 3.50 et 3.36 ppm assignés aux deux méthoxy, d'un doublet à 1,19 (1H) ppm caractérisant le proton (C7-H), et un doublet à 3,34 ppm assigné au proton en position 6.

Dans les spectres ¹H-¹H COSY, le proton (C7-H) à 1,19 ppm, le proton à 3,34 ppm corrélerent entre eux.

L'attribution complète des protons et carbone a pu être réalisée grâce à la méthode 1,1-ADEQUATE.

Tableau 7 : Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY, HMBC, Adéquate et ROESY (500 MHz) du composé **I'-46**



(1S,2R,5R,6R,7R)-2,6-diméthoxy-5,8,8 triméthyltricyclo[5.4.3]dodecane, **I'-46**

$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC	Adequate	ROESY
91,7	3,3(d, $J=11\text{Hz}$)	H6/H7	C6/H7,C6/H15 C6/H12	C6/H7	H6/H7 H6/H15
85,4	m, 2,9	H2/H3 H2/H3'	C2/H3,C2/H4 C2/H12,C2/H12'	C2/H3	H2/H7
59,2	s, 3,50	-	C16/H2		
57,3	s, 3,36	-	C17/H6		
57,2	d, 1.19 ($J=13\text{Hz}$)	H7/H6	C7/H16,C7/H7	C7/H6	C7/H6 C7/H2
44,6	-	-	C1/H2,C1/H11 C1/H10,C1/H3 C1/H7	C1/H2	
44,1	1.24 d, ($J=11.3\text{Hz}$) d, 1,5 ($J= 11,3\text{Hz}$)	H12/H12'	C12/H12', C12/H12		
41,3	-	-	C5/H15,C5/H6 C5/H12,C5/H12' C5/H3	C5/H15 C5/H4	
35,6	td,1,21 ($J=13,4\text{Hz}$) 1.46(d, $J=13\text{Hz}$)	H9/H9' H9/H10	C9/H13,C9/H14 C9/H10,C9/H7		
32,4	-	-	C8/H13,C8/H14 C8/H7	C8/H13 C8/H14 C8/H9	
31,9	1,1	-	-		H15/H6
29,9	1,49 (td, $J=13, 4\text{Hz}$) ; 1,61 (d, $J=13\text{Hz}$)	H4/H4' H4/H3	C4/H3,C4/H15 C4/H2		
27,8	m, 1,58	H11/H10 H11/H9	C11/H10,C11/H7		
27,6	s, 0,98	-	C14/H13		
27,2	s, 0,96	-	C13/H14		
22,1	1.75 (td; 1,96(d, $J=13\text{Hz}$)	H3/H4' H3/H2	C3/H4, C3/H2		
16,9	m,1,56	H10/H11 H10/H9 H10/H9'	C10/H11,C10/H9 C10/H9'		

Le signal en ROESY entre les protons H-6 et H-7 montrent que le groupe CH_3O porté par le carbone 6 est en position trans rapport à H-7. Il en est de même pour le groupe CH_3O porté par le carbone 6 le proton H-7 comme le montre le signal en ROESY entre les protons H-7 et H-2.

II-2-4. Mécanisme

Les composés **I'-43**, **I'-44**, **I'-45** et **I'-46** obtenus par action des acides de Lewis ou des acides de Brønsted résultent d'une réaction d'ouverture de l'époxyde suivie de réarrangements intramoléculaires. Pour expliquer la formation de ces composés, nous proposons le mécanisme présenté dans la figure 5.

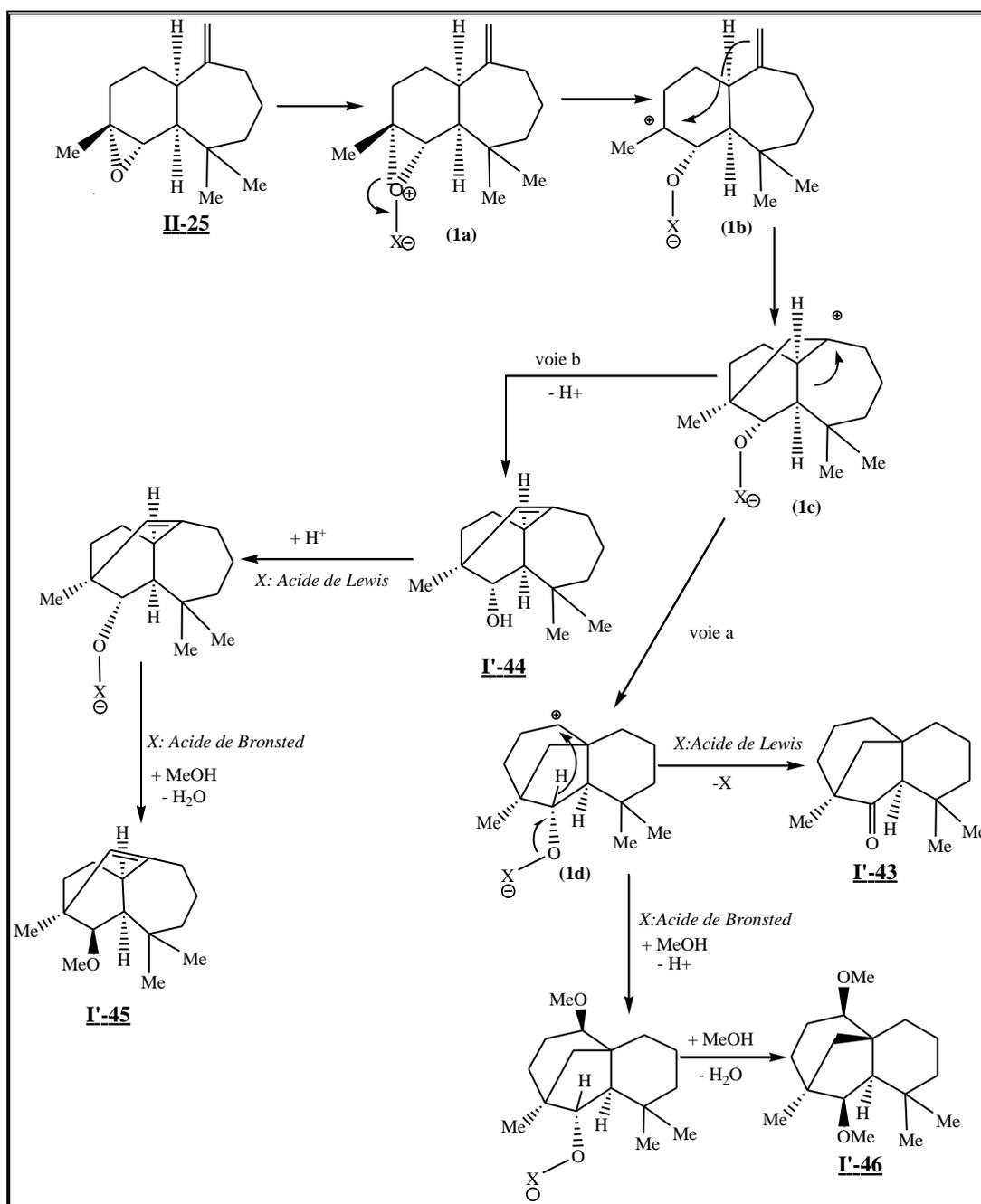


Figure 7

Pour les composés **I'-43** et **I'-44**, deux réactions compétitives sont possibles à partir du carbocation intermédiaire (1c) obtenu par ouverture de l'époxyde puis attaque nucléophile de la double liaison C=C sur le carbocation obtenu (1b).

La voie (a) implique que le carbocation (1c) se réarrange pour former un autre cycle à 7 chaînons (1d). Par un déplacement d'hydrure la cétone **I'-43** est obtenue. Cette voie (a) est celle privilégiée en présence d'un acide de Lewis.

La voie (b) implique l'élimination d'un proton du carbocation intermédiaire (1c). Elle conduit à l'alcool **I'-44**. Cette voie est principalement suivie en présence d'un acide de Brønsted, probablement parce que la présence de la base conjuguée permet l'élimination d'un proton.

La formation du composé **I'-45** observée en présence d'acide de Brønsted dans le méthanol résulte de la substitution nucléophile du groupement OH par CH₃O⁻ comme nous l'avons observé lors du traitement du composé **I'-44** en présence de 1% d'acide dans le méthanol. Nous pouvons donc affirmer que l'alcoolyse de l'époxy-himachalène **II-19**, normalement attendue dans ces conditions de réaction¹⁰⁶, n'est pas le chemin réactionnel préférentiel car le réarrangement du carbocation 1b (pour donner 1c) se fait plus rapidement que son piégeage par le méthanol.

II-2-5. Stéréochimie des composés

La stéréochimie de l'époxyde **II-25** est *1S,2S,3R,6R*.¹⁰⁷ Les composés **I'-43**, **I'-44**, **I'-45** et **I'-46** ont été caractérisés par RMN comme un seul diastéréoisomère pur chacun. De plus, les valeurs des pouvoirs rotatoires de chacun de ces composés montrent que nous ne sommes pas en présence d'un mélange racémique.

Selon, le mécanisme proposé précédemment, les configurations du C1 pour le produit **I'-45**, et C7 pour le produit **I'-46** ne sont pas touchées pendant les différentes étapes de la synthèse. Par conséquent nous pouvons conclure que la configuration est *S* pour C1 (produit **I'-45**) et C7 (produit **I'-46**). De même les deux composés **I'-44** et **I'-45** proviennent du même intermédiaire (1c) dans lequel les trois carbones asymétriques C1, C3, C6 du composé **I'-45** sont déjà formés. En se basant sur les configurations relatives établies par diffraction des rayons X pour le composé **I'-44**, nous pouvons proposer les configurations respectives *S*, *R* et *R* pour C1, C3, C6 qui sont tout à fait en accord avec les conclusions tirées des expériences de

¹⁰⁶A. El Haib, A. Benharref, S. Parrès-Maynadié, E. Manoury, J.C. Daran, M. Urrutigoity, M. Gouygou, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, *21*,1272 .

¹⁰⁷Lassaba, E. ; Chekroun, A.; Benharref, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Lavergne, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *106*, 281.

ROESY. Les différentes relations géométriques données par la ROESY permettent de définir les configurations *R* pour C2 et *R* pour C6. Nous proposons donc pour le composé **I'-45** les configurations suivantes : *1S, 2R, 3R, 6R*.

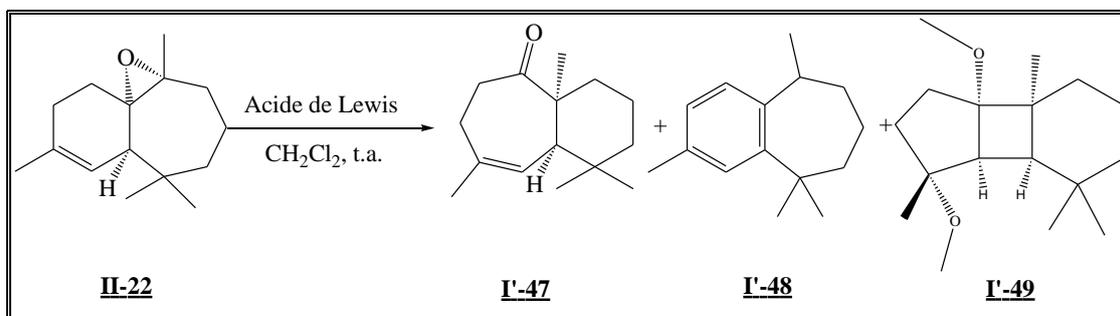
Les composés **I'-43** et **I'-46** (figure 5) proviennent du même intermédiaire (1d) par conséquent les configurations des carbones C1, C5 et C7 du produit **I'-46** sont identiques à celles des carbones asymétriques du produit **I'-43** (*1S, 5R* et *7R*). Les expériences ROESY donnent une configuration *R* pour le carbone C2 et pour le carbone C6. Nous pouvons alors donner comme configurations absolues du composé **I'-46** la suivante : *1S, 2R, 5R, 6R, 7R*.

II-3. Etude du (1*S*,6*S*,7*R*)-6,7-époxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]-undéc-2-ène **II-22**

II-3-1. En présence d'acides de Lewis

L'époxyde **II-22** réagit avec une quantité catalytique d'acide de Lewis (0.1%) pour conduire à la formation des composés **I'-47** et **I'-48** (Schéma 17). Le composé **I'-49** est uniquement obtenu lorsque la réaction est catalysée par BF₃.MeOH. Des traces de produits secondaires ont été détectées par GC dans la plupart des cas.

Les composés **I'-47** et **I'-48** (et **I'-49**) ont été isolés après séparation sur colonne de gel de silice (Schéma 18). Ils ont été complètement caractérisés par RMN, IR et spectrométrie de masse.



Les mêmes acides de Lewis que ceux utilisés avec l'époxyde **II-22** ont été testés dans les mêmes conditions (température ambiante dans le dichlorométhane). Les résultats sont consignés dans le tableau 8.

Il faut noter que la conversion totale de cet époxyde nécessite des temps de réaction plus longs (6 à 24h) que dans le cas de l'époxyde **II-22**. La comparaison des différents essais met en évidence l'effet de l'acide de Lewis sur la vitesse et la sélectivité de la réaction.

Avec tous les acides de Lewis utilisés, la cétone **I'-47** est formée majoritairement sauf avec $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$. Dans ce dernier cas, l'époxyde conduit à un mélange de trois produits **I'-47**, **I'-48** et **I'-49** avec une sélectivité en faveur du composé **I'-49** (entrée 15).

Tableau 8: Réarrangement du **II-22** catalysé par 0,1% des acides de Lewis^a

Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Produit Rdt ^b		
					I'-47 (%) ^c	I'-48 (%) ^c	I'-49 (%) ^c
14	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	TA	6	62	16	0
15	$\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$	CH_2Cl_2	TA	12	18	29	40
16	InCl_3	CH_2Cl_2	TA	12	46	35	0
17	FeCl_3	CH_2Cl_2	TA	12	56	26	0
18	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	CH_2Cl_2	TA	24	49	25	0

^a Conversion totale obtenue dans tous les cas. ^b Produits secondaires non-identifiés aussi observés par GC. ^c rendements en produits isolés après chromatographie sur colonne.

Le meilleur résultat est obtenu avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ puisque l'époxyde **II-22** est totalement converti en 6h pour donner la cétone **I'-47** (62%) et le composé **I'-48** (16%) (entrée 14). De façon surprenante, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ s'avère le catalyseur le moins actif, alors que dans le cas de la réaction avec l'époxyde **II-22** c'est l'inverse (entrée 18).

Les composés **I'-47**, **I'-48** et **I'-50** ont été isolés après séparation sur colonne de gel de silice. Ils ont été complètement caractérisés par RMN, IR et spectrométrie de masse.

II-3-2. En présence d'acides de Brønsted

L'étude a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites dans le cas de l'époxyde **II-22**, avec 1% de l'AMS ou l'APTS dans le dichlorométhane ou le méthanol. La réaction conduit à la formation des composés **I'-47** et **I'-48** comme avec les acides de Lewis. Le composé **I'-50** est obtenu uniquement lorsque les réactions sont conduites dans le méthanol (Schéma 19).

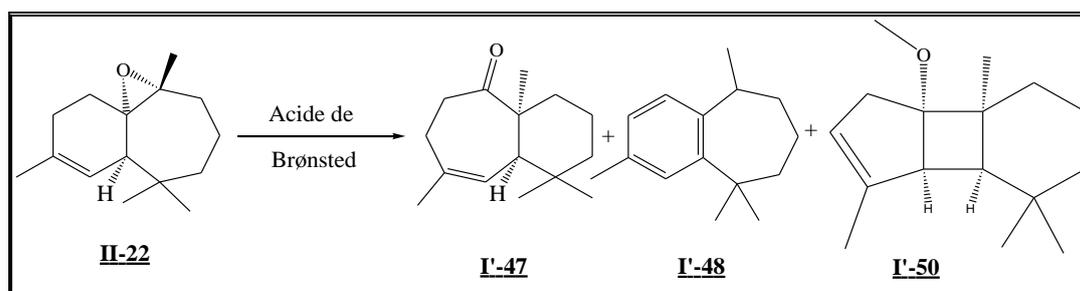


Schéma 19

Le composé **I'-50** a été isolé après séparation sur colonne de gel de silice. Il a été complètement caractérisé par RMN, IR et spectrométrie de masse.

Les résultats des différents essais catalytiques effectués sont donnés dans le tableau 5. Ces résultats indiquent que la chimiosélectivité de la réaction est fonction du solvant, de la température, et dans une moindre mesure de la nature du catalyseur.

Tableau 9: Réarrangement du **II-22** catalysé par 1% des acides de Brønsted^a

Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Time (h)	Rdt(%) ^b		
					I'-47	I'-48	I'-50
19	AMS	CH ₂ Cl ₂	TA	16	47	30	0
20	APTS	CH ₂ Cl ₂	TA	24	49	25	0
21	AMS	CH ₂ Cl ₂	60°C	12	55	37	0
22	APTS	CH ₂ Cl ₂	60°C	18	50	22	0
23	AMS	MeOH	TA	24	40	27	24
24	APTS	MeOH	TA	24	58	10	27
25	AMS	MeOH	60°C	24	60	19	11
26	APTS	MeOH	60°C	24	51	15	31

^aConversion totale obtenue dans tous les cas. ^bProduits secondaires non-identifiés aussi observés par GC. ^crendements en produits isolés après chromatographie sur colonne.

Les acides AMS et APTS donnent une sélectivité similaire en faveur de la cétone **I'-47** dans le dichlorométhane à température ambiante (entrées 19, 20). Si la température de réaction est élevée à 60°C, la sélectivité augmente légèrement pour la cétone **I'-47** (entrées 21, 22). L'influence du solvant joue un rôle dans la sélectivité de la réaction, comme nous l'avons décrit précédemment. Si nous travaillons dans le méthanol, nous obtenons un mélange constitué des produits **I'-47**, **I'-48** et **I'-50** avec une sélectivité en faveur de la cétone **I'-47** qui est augmentée en présence de l'APTS à température ambiante et de l'AMS à 60°C (entrée 25).

II-3-3. Caractérisations des produits

Comme précédemment, la majeure partie de la détermination structurale repose sur l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C à une dimension, et à deux dimensions homonucléaires ^1H - ^1H COSY et hétéronucléaires ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC.

Les composés **I'-47**, **I'-49** et **I'-50** sont obtenus sous forme diastéréoisomériquement pure comme le montre la RMN. De plus, ces composés sont énantiomériquement enrichis car leurs pouvoirs rotatoire sont différents de zéro. Pour les composés **I'-47** et **I'-49**, une expérience 1,1-ADEQUATE a été nécessaire pour déterminer sans ambiguïté leurs structures. Des expériences ROESY ont aussi été réalisées de manière à élucider en particulier la stéréochimie des composés.

Les paramètres RMN du composé **I'-48** sont en accord avec ceux décrits dans la littérature.¹⁰⁸ Il a été obtenu probablement sous forme racémique car son pouvoir rotatoire est zéro.

(1,5,8,8)-tétraméthylbicyclo [5.4.0]undecan-2-one, I'-47

Le produit **I'-47**, obtenu sous forme d'une huile jaune.

Son spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z = 220$ [M^+] correspondant à la formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$. Le spectre infrarouge (IR) révèle, en particulier, la présence d'une bande à 1690 cm^{-1} caractéristique de la fonction cétone cyclique d'un cycle à 7 chaînons.

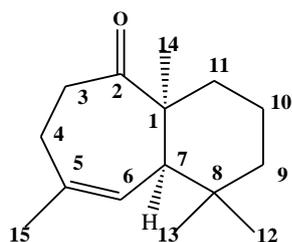
L'analyse du spectre de RMN ^1H (tableau 10) montre la présence de deux protons caractéristiques, un proton éthylénique à 5,56 ppm (1H, d, $J = 5$ Hz) et un proton doublet à 2,10 ppm (1H, d, C7-H), trois groupements méthyles doublets. Dans les spectres ^1H - ^1H COSY, le signal à 5,56 ppm (1H, d, C6-H) montre une corrélation avec le proton doublet C-7 à 2,10 ppm ce qui permet de localiser la double liaison C=C.

Le spectre de RMN ^{13}C permet d'identifier 15 carbones et on note en particulier, la apparition du signal correspond à la fonction C=O vers 216 ppm.

L'expérience ROESY montre clairement une corrélation importante entre le proton C7 et les hydrogènes du groupement méthyle C14 ce qui indique qu'ils sont en position cis.

¹⁰⁸(a) T. C. Joseph, S. Dev, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3829; (b) B. Abouhamza, S. Allaoud, A Karim., *Molecules*, **2001**, 6, M236

Tableau 10 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY, HMBC, ROESY et Adéquate (500 MHz) du composé **I'-47**



(1*R*, 7*R*)-1,5,8,8-tétraméthylbicyclo[5.4.0]undecan-2-one

I'-47

$\delta^{13}\text{C}$	position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC	Adéquate	ROESY
216,0	C2	-		C2/H-3; C2/H-3' C2/H-4; C2/H-7 C2/H-14	C2/H-1	
135,1	C5	-		C5/H-3; C5/H-3' C5/H-4; C5/H-7 C5/H-15		
125,5	C6	5,56	H-6/H-7 H-6/H-15	C6/H-4; C6/H-7 C6/H-15		
55,3	C7	2,10	H-7/H-15	C7/H-12 ; C7/H-13 C7/H-14		C7/H-14
51,8	C1	-		C1/H-7; C1/H-10 C1/H-14		
40,4	C3	2,60 ; 2,80	H-3/H-3' H-3/H-4	C3/H-4; C3/H-10 C3/H-12; C3/H-13	C7/H-1	
40,4	C9	1,25 ; 1,40	H-9/H-10 H-9/H-13			
36,3	C11	1,00 ; 2,16	H-11/H-10 H-11'/H10 H-11'/H-10'	C11/H-14		
35,9	C8	-		C11/H-1 C11/H-13 C11/H-14		
31,8	C12	1,01	H-12/H-13	C12/H-9; C12/H-13		
29,8	C4	2,20 ; 2,40	H-4/H-4' H-4/H-15	C4/H-3 ; C4/H-15		
27,9	C14	1,18		C14/H-7		
27,4	C15	1,80				
24,5	C13	0,78	H-13/H-19	C13/H-7 ; C13/H-9 C13/H-12		
19,5	C10	1,45-1,60		C10/H-9; C10/H-12 C10/H-14		

(1S,2S,7R,8S,9R)-1,9-diméthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undécane, I'-49

La détermination structurale du composé **I'-49** a également été effectuée au moyen des spectres RMN ¹H, ¹³C, COSY 45, HMBC, HQC edited 1,1-ADEQUATE, l'expérience ROESY et la spectrométrie de masse.

La spectrométrie donne une masse [M+H]⁺ de 261, ce qui correspond à la formule moléculaire de C₁₇H₂₈O₂.

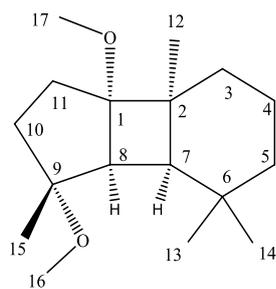
L'examen du spectre de RMN ¹H (500 MHz) du produit **I'-49** révèle en particulier deux méthoxy à 3,11 et 3,18 ppm.

En outre, le spectre de RMN ¹H-2D-COSY 45 du produit **I'-49** montre un couplage entre le proton C8-H (d, 1H, 2,1 ppm) et le proton C7-H (1H, d, 1,33 ppm).

Le spectre du ¹³C montre 17 carbones avec en particulier, deux signaux à 86,1 et à 82,6 ppm attribués respectivement aux deux carbones porteurs des groupements méthoxy, C1 et C9.

L'expérience ROESY permet de déterminer partiellement la stéréochimie de ce composé. Les corrélations entre les protons H7 et H8, les protons H7 et H12 et les protons H12 et H17 montrent clairement que les jonctions de cycle autour du cycle à quatre chaînons sont toutes cis. De plus, il est facile de voir en utilisant un modèle moléculaire que toute autre géométrie serait beaucoup plus contrainte.

Tableau 11: Déplacements chimiques δ(ppm) RMN ¹³C, ¹H, COSY, HMBC, ROESY et Adéquante (500 MHz) du Composé **I'-49**



(1S,2S,7R,8S,9R)-1,9-diméthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undécane **I'-49**

δ ¹³ C	Position	δ ¹ H	COSY	HMBC	Adequate	ROESY
86.,6	C1	-	-	C1/H12,C1/H11 C1/H10,C1/H3	C1/H8 C1/H11'	
82,1	C9	-	-	C9/H15,C9/H8 C9/H11C9/H10	C9H15 C9/H8	
54,8	C8	d, 2,1, J=5Hz	H8/H7	C8/H7,C8/H13 C8/H8,C8/H11	C8/H7	H8/H7
51,8	C17	s, 3,11	-			H17/H12
50,8	C16	s, 3,18	-			
43,6	C7	d, 1,33,	H7/H8	C7/H8,C7/H13	C7/H8	H7/H8

		$J=5\text{Hz}$		C7/C14,C7/H12	H7/H12
40,9	C2	-	-	C2/H7,C2/H3 C2/H12,C2/H8	C2/H12
36,5	C5	m, 1,23	H5/H4 H5/H4'	C5/H13,C5/H14 C5/H7,C5/H4	
35,7	C10	d, 1,47- 1,95, $J=5\text{Hz}$	H10/H11 H10'/H11'	C10/H15, C10/H11,C10/H8	
29,9	C3	1,45- 2,05	H3/H4 H3/H3' H3/H12	C3/H4,C5/H5 C3/H7,C/H12	
29,7	C6	-	-	C6/H13,C6/H14 C6/H5,C6/H7 C/H8	C6/H14,C6/H13 C6/H5,C6/H7
29,6	C13	s, 0,91	H13/H14	C13/H14	
29,3	C14	s, 0,69	H14/H13	C14/H15	
27,6	C11	2,1- 1,74	H11/H10 H11/H11'	C11/H10,C11/H8 C11/H11	
25,6	C12	s, 1,18	H12/H3	C12/H3,C12/H7	H12/H7 H12/H17
22,9	C15	s, 1,27	-	C15/H8,C15/H10 C15/H11	
18,1	C4	m, 1,45	H4/H3	C4/H3,C4/H5 C4/H4	

(1S,2S,7R,8S)-1-méthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undec-9-ène,1'-50

Ce produit a été caractérisé par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, et RMN à 500 MHz (^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC.). L'expérience ROESY n'a pas pu être effectuée dans ce cas là.

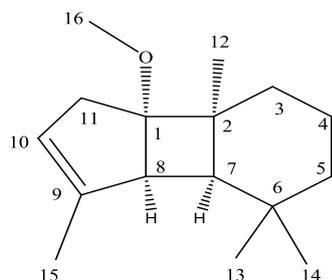
La spectrométrie de masse (DCI/ NH_3) met en évidence un produit qui correspond à l'addition de MeO- et à la perte de H_2O sur l'époxyde de départ. On relève sur le spectre un pic moléculaire à $m/z = 258$ relatif à la masse moléculaire de $(\text{M})^+$.

En RMN ^1H , on note l'apparition d'un singulet à 3,47 (3H) ppm qui témoigne de la présence du groupement méthoxy. Le signal observé à 5,45 ppm (1H) ppm révèle la présence d'un proton éthylénique attribué au C10-H.

En RMN ^{13}C , les principaux signaux caractéristiques sont : les deux signaux déblindés à 144,0 et 135,3 ppm correspondant aux carbones quaternaires C14 et C11, les signaux à 129,0 et 126,3 ppm caractérisant les carbones de la double liaison C9=C10.

Le spectre HMBC présente des corrélations entre le proton C8-H, et le carbone quaternaire C-7 à 55,5 et C9 à 144 ppm, et on note aussi une corrélation entre le proton C7-H avec C2 et C8.

Tableau 12 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY, HMBC (500 MHz) du composé **1'-50**



(*1S,2S,7R,8S*)-1-méthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undec-9-ene, **1'-50**

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
144,0	C	C9	-	-	C9/H8,C9/H15 C9/H7
126,3	C	C10	t, 5,45	H10/H11 H10/H15	C10/H8 ,C10/H15 C10/H
88,3	C	C1	-	-	C1/H12,C1/H11 C1/H3,C1/H16
55,5	CH	C7	d, 0,9, $J=5\text{Hz}$	H7/H8 H7/H5	C7/H13,C7/H14 C7/H12,C7/H8
52,9	CH	C8	d, 2,5, $J=5\text{Hz}$	H8/H7	C8/H7,C8/H15
51,1	CH ₃	C16	-	-	-
41,3	C	C2	-	-	C2/H7,C2/H3 C2/H12,C12/H4
36,6	CH ₂	C5	m, 1,31	H5/H4 H5/H4' H11/H15	C5/H7,C5/H14 C5/H13
36,4	CH ₂	C11	2,42-2,72	H11'/H15 H11/H11' H4/H5	C11/H8
30,0	CH ₂	C4	1,45-1,79	H4'/H5 H4/H3	C4/H3,C4/H5
29,9	CH ₃	C14	s, 0,85	-	C14/H5
29,5	C	C6	-	-	C6/H13,C6/H14 C6/H5,C6/H12
28,6	CH ₃	C13	s, 0,88	-	C13/H14,C13/H5
23,7	CH ₃	C12	s, 1,19	-	C12/H7,C12/H3
18,1	CH ₂	C3	m, 1,5	H3/H4 H3/H5	C3/H4,C3/H5 C3/H4'
16,0	CH ₃	C15	s,1,75	-	C15/H11

II-3-4. Mécanisme

Les composés **I'-43**, **I'-44**, **I'-45** et **I'-46** obtenus par action d'acides de Lewis ou d'acides de Brønsted résultent d'une réaction ouverture de l'époxyde suivie de réarrangements intramoléculaires.

La figure 6 illustre le mécanisme proposé pour expliquer l'obtention des composés **I'-47**, **I'-49**, et **I'-50**.

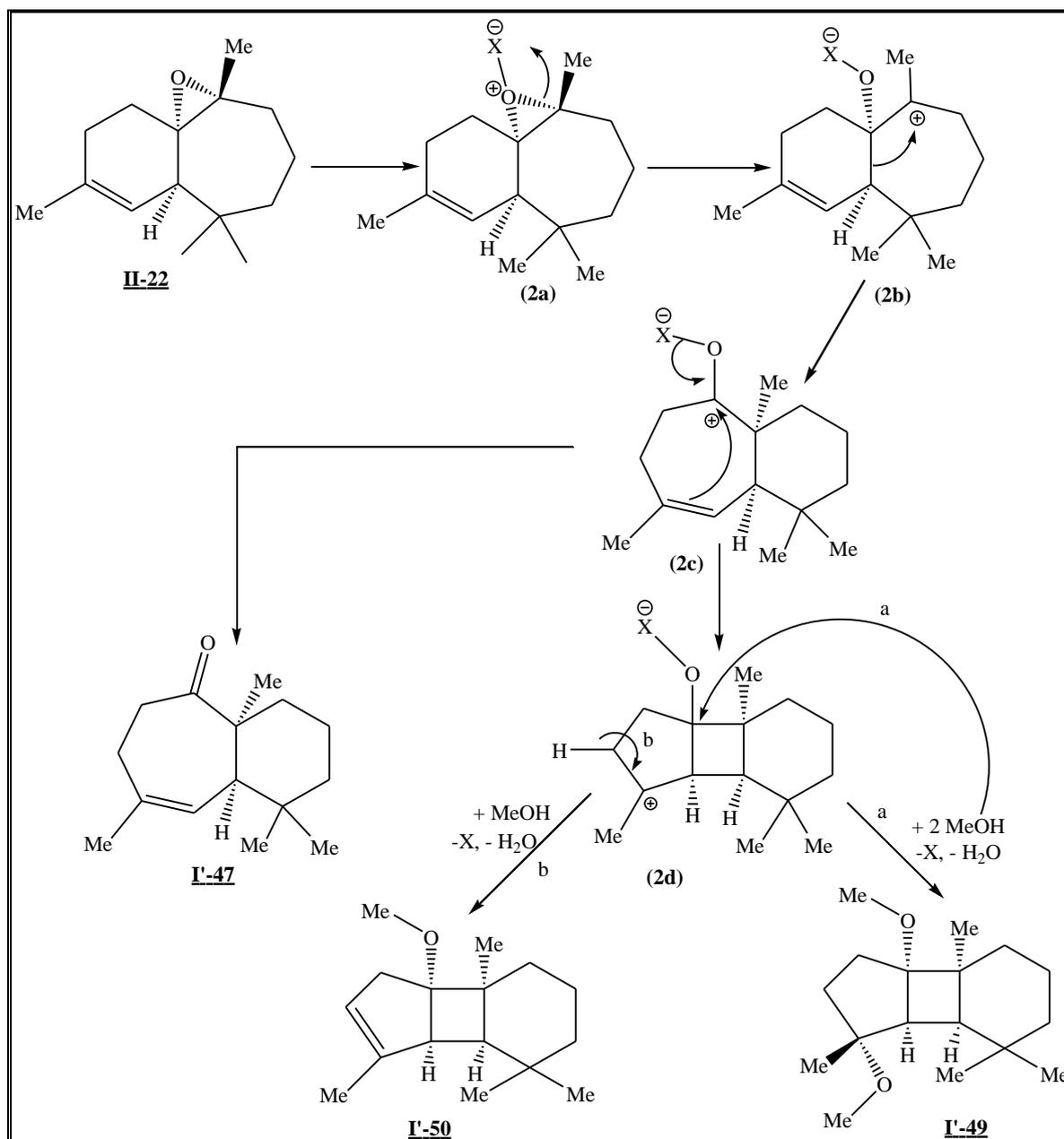


Figure 8

Le composé **I'-47** provient de l'ouverture de l'époxyde par attaque de l'acide sur l'oxygène de l'époxyde suivie d'un réarrangement du carbocation (**2b**) → carbocation (**2c**) et de l'élimination de l'acide.

Les composés **I'-49**, et **I'-50** étant obtenus uniquement lorsque la réaction est effectuée en présence de méthanol, nous pensons que le méthanol stabilise le carbocation (**2c**) qui se réarrange en carbocation (**2d**). Le réarrangement de ce carbocation (**2d**) peut alors s'effectuer selon deux voies.

Lorsque le catalyseur est BF₃.MeOH, le réarrangement du carbocation (**2d**) en **I'-49** se produit par addition d'un groupement méthoxy suivie de l'élimination de BF₃ par substitution avec un groupement méthoxy.

Lorsque la réaction est catalysée par les acides de Brønsted dans MeOH, le réarrangement de (**2d**) conduit au composé **I'-50** par élimination d'un proton suivie d'une substitution nucléophile de la fonction alcool.

Le composé **I'-48** peut être obtenu à partir du carbocation (**2b**) en considérant une élimination de H⁺, H₂O et l'acide pour conduire à l'aromatization du cycle à six chaînons.

II-3-5. Stéréochimie des produits

La stéréochimie de l'époxyde **II-19** est *1S, 6S, 7R*.¹⁰⁹

Les composés **I'-47**, **I'-49** et **I'-50** présentent un pouvoir rotatoire non nul.

Pour la formation du composé **I'-47**, le carbone C7 (configuration R) n'est pas touché au cours du réarrangement selon le mécanisme proposé. Selon l'expérience ROESY réalisée, le méthyle porté par C1 est en *cis* par rapport au proton H7. La configuration absolue du composé **I'-47** est donc *1R, 7R*.

Concernant les composés **I'-49**, les deux carbones asymétriques C2 et C7 sont déjà présents dans l'intermédiaire (**2c**) et ne sont pas touchés lors du passage à l'intermédiaire (**2d**) selon le mécanisme proposé. En conséquence, nous proposons pour ces carbones les configurations suivantes : *S* pour C2 et *R* pour C7. Les géométries relatives établies par expérience ROESY permettent de déterminer les configurations *S* pour les carbones C1 et C8. Pour le carbone C9, un modèle moléculaire montre que la configuration *S* produirait une gêne

¹⁰⁹(a) Lassaba, E. ; Chekroun, A.; Benharref, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Lavergne, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *106*, 281; (b) Lassaba, E. ; El Jamili, H.; Benharref, A., Chiaroni, A.; Riche, C., Pierrot, M; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *106*, 773; (c) Chekroun, A.; Jarid, A.; Benharref, A., Boutalib, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4431; (d) Chekroun, A.; Jarid, A.; Benharref, A ; Boutalib, A. *J. Mol. Struct (Theochem)* **2002**, *588*, 201.

stérique importante entre le méthoxy porté par le carbone C9 et l'un des méthyle du carbone C6. En conséquence, la stéréochimie proposée pour le composé est (*1S,2S,7R,8S,9R*).

Par analogie, nous proposons aussi pour le composé **I'-50**, la configuration (*1S,2S,7R,8S*) puisque ce composé est lui aussi issu de l'intermédiaire (**2d**) selon le mécanisme proposé.

III. CONCLUSION

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons présenté des rappels bibliographiques sur les différentes méthodes d'ouverture et de réarrangement des époxydes permettant de synthétiser un grand nombre de nouveaux composés.

Dans un second temps, nous avons montré que les acides de Lewis et les acides de Brønsted étaient des catalyseurs efficaces pour promouvoir la réaction d'ouverture-réarrangement des époxydes **II-22** et **II-25** dérivés des himachalènes sesquiterpéniques

La sélectivité de ces réarrangements, contrôlée par la nature du catalyseur acide et /ou des conditions opératoires (solvant, température, temps de réaction), permet l'accès à de nouvelles structures polycycliques chirales.

D'une manière générale pour l'époxyhimachalène **II-25**, les acides de Lewis orientent le réarrangement vers la formation de la cétone tricyclique **I'-43** alors que les acides de Brønsted favorisent la formation de l'alcool tricyclique énantiomériquement pur **I'-44** dans le dichlorométhane à température ambiante. Mais, les acides de Brønsted permettent d'accéder aussi à de nouveaux composés **I'-45** et **I'-46** lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol.

De plus, les acides de Lewis comme les acides de Brønsted favorisent le réarrangement de l'époxyhimachalène **II-22** en cétone bicyclique énantiomériquement pure **I'-47** et en composé bicyclique aromatique **I'-48** dans le dichlorométhane à température ambiante. Cependant, de nouveaux composés comportant l'entité cyclobutane **I'-49** et **I'-50** peuvent être obtenus avec des rendements modestes avec des catalyseurs acides de Brønsted dans le méthanol.

Ces résultats démontrent que les époxyhimachalènes **II-22** et **II-25**, obtenus à partir de produits naturels, sont des synthons intéressants pour la synthèse de structures polycycliques chirales.

CHAPITRE II'
Réaction d'alcoxycarbonylation des
dérivés
de l' α -atlantone catalysée par le
palladium

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I-1. Introduction

La fonctionnalisation de la double liaison C=C catalysée par des métaux de transition joue un rôle essentiel en synthèse organique moderne, tant d'un point de vue académique qu'industriel. De plus, l'utilisation de produits de départ de faible coût, afin de les transformer en produits de plus haute valeur ajoutée par voie catalytique, tout en tenant compte des notions 'd'économie d'atomes', ou de 'chimie verte', est un enjeu scientifique essentiel.

La carbonylation est un procédé important qui permet en présence de CO de former de nouvelles liaisons C-C¹¹⁰, pour fabriquer des produits oxygénés à partir d'alcènes naturels ou issus de la pétrochimie.^{111,112} Parmi les réactions de carbonylation, l'hydroformylation utilisant des complexes du Co(I) ou du Rh(I) comme catalyseurs homogènes^{113,114,115} est maintenant bien développée à l'échelle industrielle afin de produire des aldéhydes et des alcools (figure 1). Depuis quelques années, des progrès importants dans l'étude de cette réaction ont permis de mieux contrôler la régiosélectivité, la stéréosélectivité et de comprendre également le mécanisme de cette réaction.¹¹⁴

Une des étapes les plus marquantes des réactions de carbonylation a été l'utilisation des complexes du palladium qui permet d'accéder à des acides par hydroxycarbonylation,^{116,117} des polycétones par copolymérisation éthylène/CO, des esters ou des lactones par alcoxycarbonylation (figure 1).¹¹⁸

¹¹⁰a) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, "Carbonylation", **1991**, Plenum Press ; b) C.D. Frohning, C.W. Kohlpaintner, H.W. Bohnen in "Applied Homogeneous Catalysis with organometallic compounds" Wiley VCH, 2nd edition, **2002**, 31-85.

¹¹¹T. L. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, 33, 309.

¹¹²a) M. Beller, A.M. Tafesh, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallics Compounds*, ed. W.A. Hermann, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, 187-200 b) *Catalytic Carbonylation Reactions, Topics in Organometallic Chemistry*, ed. M. Beller, Springer, Berlin, **2006**

¹¹³P.W.NM.Van Leeuwen, C. Claver, in *Rhodium catalysed hydroformylation*, Kluwer, Dordrecht, **2000**.

¹¹⁴C. Godard, A. Ruiz, M. Diéguez, O. Pámies, C. Claver, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, ed. I. Ojima., Wiley, 3rd ed. **2010**, 799.

¹¹⁵C. Claver, O. Pámies, M. Diéguez, O. Castellón, S. Top, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 18, 35.

¹¹⁶P.W.NM. Van Leeuwen, in *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands **2004**.

¹¹⁷C. Godard, B. K. Muñoz, A. Ruiz, C. Claver, *Dalton Trans.* **2008**, 853.

¹¹⁸a) E. Drent, P.H. Budzelaar, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 663; b) R.A.M. Robertson, D.J. Cole-Hamilton, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 225, 67; c) G.R. Eastman, R.P. Tooze, M. Kilmer, D.F. Foster, D.J. Cole-Hamilton *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **2002**, 8, 1613. d) C. Bianchini, A. Meli, W. Oberhauser, S. Parisel, O.V. Gusev, A.M. Kalsin, N.V. Vologdin, F.M. Dolgushin, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 224, 35. e) A. Brennfuhrer, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2009**, 1, 28.

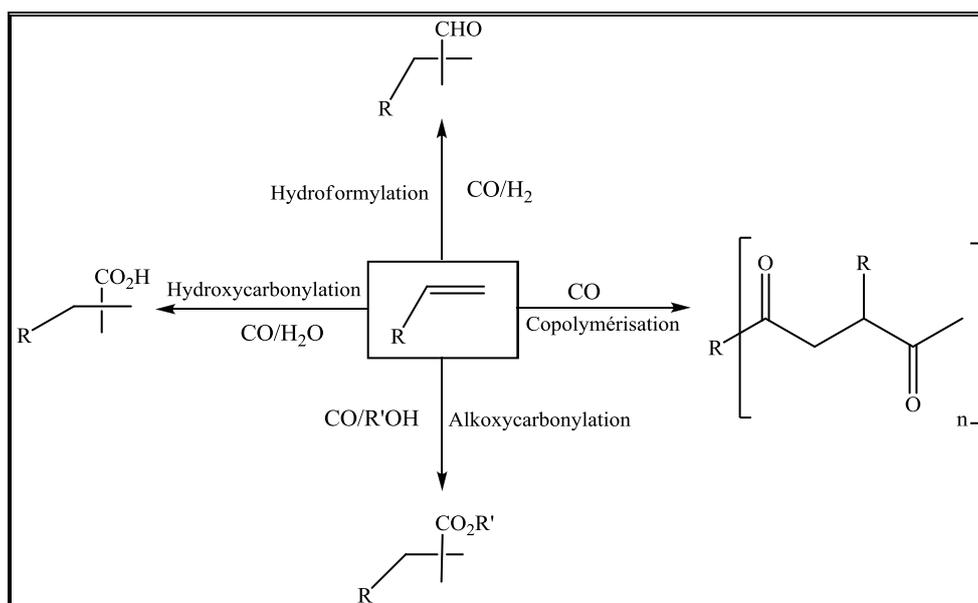


Figure 1

De plus, la mise en œuvre de réactions de carbonylation asymétrique permet d'effectuer également la synthèse de composés énantiomériquement purs qui ont des applications potentielles dans l'industrie pharmaceutique, la parfumerie, et d'une façon générale dans la chimie fine.

I-2. Réactions de carbonylation

Comme nous l'avons vu précédemment, la fonctionnalisation de divers substrats par carbonylation afin de produire des composés oxygénés est un sujet de grand intérêt, tant d'un point de vue académique qu'industriel. En particulier, la réaction d'alkoxy-carbonylation permet d'obtenir des esters qui ont trouvé une très large application dans les industries chimiques et pharmaceutiques. Appliquée à des alcools insaturés, l'alkoxy-carbonylation, aussi appelée cyclocarbonylation, permet d'accéder à des lactones.

Dans le paragraphe suivant, nous allons présenter quelques résultats bibliographiques sur cette réaction en mettant l'accent sur les réactions d'alkoxy-carbonylation et de cyclocarbonylation de terpènes.

I-2-1. L'alcoxycarbonylation

La réaction d'alcoxycarbonylation d'alcènes, appelée aussi hydroestérification permet d'obtenir les esters, ramifié ou linéaire, correspondants (Schéma 1).¹¹⁹

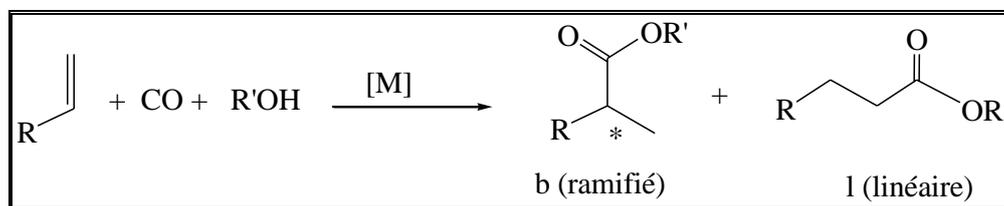


Schéma 1

Cette réaction, réalisée sous pression du monoxyde de carbone en présence d'un alcool, nécessite généralement la présence d'un catalyseur, tel que le cobalt ou le palladium, et un promoteur, souvent un acide de Brønsted, l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) ou l'acide méthanesulfonique (MeSO₃H).^{120,121} Le rôle principal de ce promoteur est de protoner l'espèce en [Pd(0)] et de favoriser l'insertion de la double liaison sur le palladium, par conséquent d'augmenter la vitesse de la réaction de carbonylation¹²².

Les premiers travaux sur la réaction d'alcoxycarbonylation d'alcènes substitués datent des années 30 grâce aux travaux de Reppe ; les catalyseurs sont alors des complexes à base de nickel ou de cobalt.¹²³ Cependant, les conditions réactionnelles sont très sévères (150-300 bar de CO) pour avoir une chimiosélectivité significative. De nombreux travaux sur la chimie de coordination ont permis de mieux cibler le métal et les ligands afin d'obtenir de meilleures sélectivités dans des conditions plus douces. Ainsi les travaux de Chiusoli,¹²⁴ de Pino¹²⁵ et de Knifton¹²⁶ sur l'étude des complexes du palladium ont été déterminants.

¹¹⁹G. Kiss, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3455.

¹²⁰a) G.P.C.M. Dekker, C.J. Elsevier, K. Vrieze, P.W.N.M. van Leeuwen, C.F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *430*, 357, b) B.A. Markies, D. Kruis, M.H.P. Rietveld, K.A.N. Verkerk, J. Boersma, H. Kooijman, M. Lakin, A.L. Spek, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5263.

¹²¹A. Ogawa, K. Kawabe, J. Kawakami, M. Mihara, T. Hirao, *Organometallics*, **1998**, *17*, 3111.

¹²²a) M.A. Zuideveld, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, P.A.A. Klusener, A. Stil, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7977; b) E. Drent, P. Arnoldy, P.H.M. Budzelaar, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *475*, 57; c) C. Amatore, A. Jutand, G. Meyer, I. Carelli, I. Chiarotto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 1855; d) R.A.M. Robertson, A.D. Poole, M.J. Payne, D.J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2001**, 47; e) C. Bianchini, A. Meli, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *225*, 35.

¹²³R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *67*, 07.

¹²⁴G.P. Chiusoli, C. Venturello, S. Merzoni, *Chem. Ind.* **1968**, 977.

¹²⁵C. Botteghi, G. Consiglio, P. Pino, *Chimia* **1973**, *27*, 477.

¹²⁶J. F. Knifton, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2885.

Le système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, décrit par Knifton, a été largement utilisé dans la synthèse d'esters linéaires de nombreux alcènes aliphatiques sous des conditions de 135 bar de CO et à une température de 70°C. L'addition de SnCl_2 comme co-catalyseur a permis d'améliorer la régiosélectivité et de mener les réactions à 40 bars de CO et à 100°C.¹²⁷

Toniolo et son groupe ont montré que le système catalytique $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3]$ s'avère très efficace dans la méthoxycarbonylation du styrène¹²⁸. La réaction est effectuée avec 2% de catalyseur à température ambiante sous 10 bar de pression de CO pendant 24 heures en présence d'acide méthanesulfonique. Elle permet d'accéder à une excellente chimiosélectivité, et une régiosélectivité en faveur du produit ramifié **II'-2** (97%) (Schéma 2).

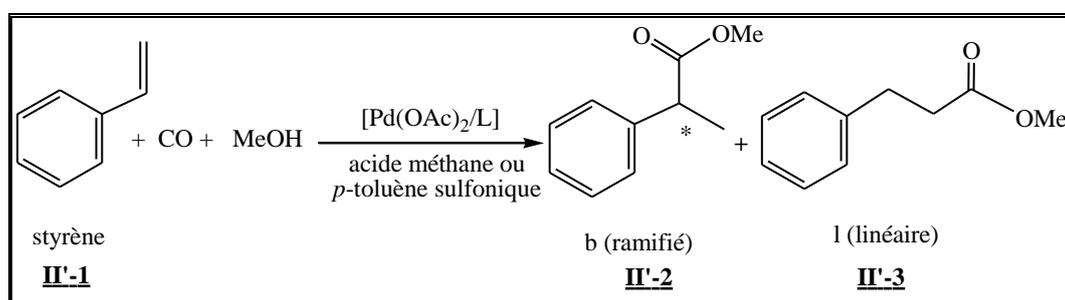


Schéma 2

Plusieurs études ont montré l'influence de la nature du ligand associé au précurseur de palladium sur la régiosélectivité de cette réaction. Les ligands les plus utilisés sont des mono et des diphosphines. En général, l'utilisation des ligands monophosphines oriente la réaction vers le produit ramifié majoritaire alors que celle des ligands diphosphines favorise le produit linéaire¹²⁹. Ainsi des sélectivités de plus de 95% en esters linéaires à partir d'alcènes C₆-C₁₂ ont été obtenues avec les diphosphines telles que la bis(di-tert-butylphosphinométhyl)benzène¹³⁰ et la bis(phosphaadamantyl)diphosphine¹³¹ qui présente un fort encombrement stérique.

D'autres travaux de la littérature rapportent que les propriétés électroniques et stériques des ligands du système catalytique ainsi que les conditions opératoires utilisées jouent un rôle important sur la régiosélectivité de la réaction.¹¹⁸ Ces études sont importantes pour l'alcoyloxycarbonylation asymétrique des alcènes qui suscite un intérêt croissant depuis ces

¹²⁷I. Cipres, J. Jenk, Ph. Kalck, *J. Mol. Catal. A*, **1991**, 58, 387.

¹²⁸A Vavasori, L Toniolo, G Cavinato, *J. Mol. Catal.*, **2003**, 191, 9.

¹²⁹a) G. Consiglio, M. Marchetti, *Chimia* **1976**, 30, 26; b) G. Consiglio, S.C.A. Nefkens, C. Pisano, F. Wenzinger, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 323.

¹³⁰a) W. Clegg, G.R. Eastham, M.R.J. Elsegood, R.P. Tooze, X.L. Wang, K. Whiston, *Chem. Commun.*, **1999**, 1877. b) C.J. Rodriguez, D.F. Foster, G.R. Eastham, D.J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.*, **2004**, 1720.

¹³¹R.I. Pugh, E. Drent, P.G. Pringle, *Chem. Commun.*, **2001**, 1476.

dix dernières années,¹³² notamment les substrats vinyloxy car ils constituent une source pour la synthèse des acides chiraux 2-arypropioniques¹³³ comme le naproxène **II'-4**, le kétoprofène **II'-5** et l'ibuprofène **II'-6**, qui sont des agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens¹³⁴ (figure 2).

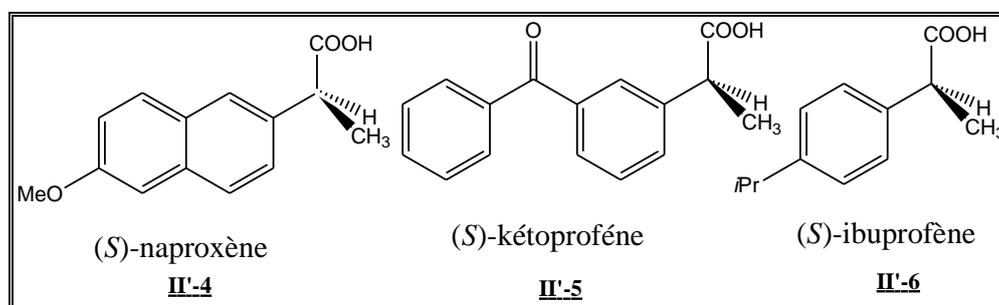


Figure 2

I-2-2. Etudes mécanistique de l'alcoxy-carbonylation

L'étude du mécanisme de la réaction d'alcoxy-carbonylation catalysée par le palladium a réellement commencé au début des années 70. Deux voies catalytiques différentes sont proposées (figure 3).^{127,135}

La voie (A) fait intervenir comme un intermédiaire crucial, le complexe alcoxy-carbonylpalladium $[Pd(COOR)(X)(Ln)]$ **A**₁. Puis l'insertion de la double liaison C=C dans cette espèce précède la protonolyse de **A**₂ pour former le produit. L'étape finale permet de régénérer l'espèce active **A**₁ par la coordination de CO sur l'espèce alcoxy-palladium $[Pd(OR')(X)(Ln)]$ **A**₃, suivie d'une insertion dans la liaison Pd-OR' (figure 3).

La voie B met en jeu un hydruure de palladium $[Pd(H)(X)(Ln)]$ **B**₁ comme espèce de départ du cycle catalytique. La première étape implique l'insertion de la double liaison C=C dans la liaison $[Pd]-H$. Puis, c'est la coordination et l'insertion de CO sur l'espèce alkylpalladium **B**₂ permettant de former l'espèce acylpalladium **B**₃. La dernière étape est

¹³²a) K. Nozaki in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, **1999**, 381. b) K. Nozaki, I. Ojima in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed I. Ojima) 3rd Ed. Wiley, New Jersey, **2010**, 799.

¹³³a) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3368; H. Sonawane, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. G. Kulkarni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 163. b) J. P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4095.

¹³⁴W. Gerhardt (Ed) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, vol. 3, VCH Weinheim, **1985**, 41.

¹³⁵a) D. Milstein, *Acc. Chem. Rev.* **1988**, 21, 428 ; b) M. Kanawa, S. Nakamura, E. Watanabe, H. Urata, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542, 185.

l'alcoolyse de B_3 pour engendrer l'ester et régénérer l'espèce active, l'hydrure de palladium^{136,137} (figure 3).

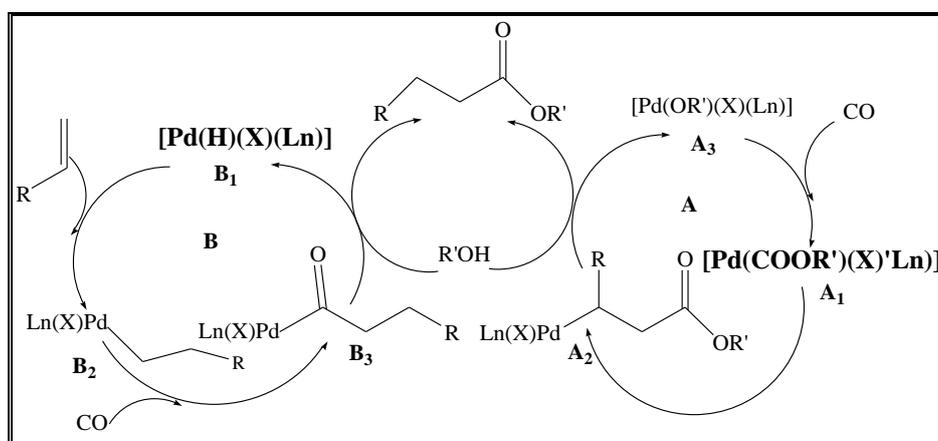


Figure 3

Toniolo et coll ont mené des études approfondies qui ont permis de proposer la coexistence possible de ces deux mécanismes sans vraiment privilégier l'un par rapport à l'autre.^{138,139}

C'est dans la période 1990-1993 que plusieurs auteurs vont finalement trancher dans le sens d'un mécanisme impliquant un complexe hydruropalladium. Pourtant, il faut noter que cette voie catalytique avait déjà été décrite à l'origine par Knifton dès 1976.^{15,140} Il aura fallu donc près de quinze ans de recherches pour démontrer des travaux antérieurs et privilégier ce mécanisme unique. En effet, cette proposition repose sur l'observation expérimentale en infrarouge du complexe $[Pd(H)(SnCl_3)(PPh_3)_2]$, synthétisé en additionnant stoechiométriquement $SnCl_2$ à $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ sous 100 bar de CO, dans le benzène en présence de EtOH avec deux bandes spécifiques ν (Pd-H) à 2040 cm^{-1} et ν (Sn-Cl) à 315 cm^{-1} .

De même au laboratoire, des complexes hydrures du palladium du type $[Pd(H)(X)L_2]$ ou $[Pd(H)(X)(L_2)L']$ ont été synthétisés, isolés et caractérisés par RMN multinoyaux. Le rôle

¹³⁶a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis*, John Wiley & Sons, **1999**; b) B. El Ali, H. Alper, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1, Beller M., Bolm C. Eds, Wiley-VCH, **1998**, 49-66; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2000**;

¹³⁷a) D. M. James, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1810; b) H. Alper, J. B. Woell, B. Despeyroux, D. J. H. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1270; c) K. Bittler, N. Kutepov, D. Neubauer, H. Reis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 329; d) D. M. Fenton, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3192;

¹³⁸a) G. Gavinato, L. Toniolo, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 398, 187; b) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 444, C65.

¹³⁹A. Scriveranti, A. Berton, L. Toniolo, C. Botegghi, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 314, 369.

¹⁴⁰J. F. Knifton, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1978**, 55, 496.

de co-catalyseur SnCl_2 a également été précisé facilitant la coordination de l'alcène et permettant d'enclencher ainsi le cycle catalytique.¹⁴¹

I-2-3. Alcoxycarbonylation des terpènes

L'alcoxycarbonylation de produits naturels peu onéreux, comme les terpènes, s'avère être une stratégie de synthèse tout à fait intéressante pour produire des molécules sophistiquées qui peuvent présenter des activités biologiques. Cependant, il n'existe que très peu de travaux dans la littérature relatifs à la carbonylation de terpènes.

I-2-3-a. Alcoxycarbonylation au cobalt

Les premiers travaux sur l'alcoxycarbonylation de monoterpènes datent de 1989.^{142,143} Ils ont été réalisés sur du β -pinène **II'-7** et du camphène **II'-9**. Il s'agit d'une catalyse à base de complexe du cobalt assistée par irradiation. Les conditions du travail sont très douces, puisque la réaction ne nécessite qu'un bar de CO à température ambiante pendant 20 heures (Schéma 3).

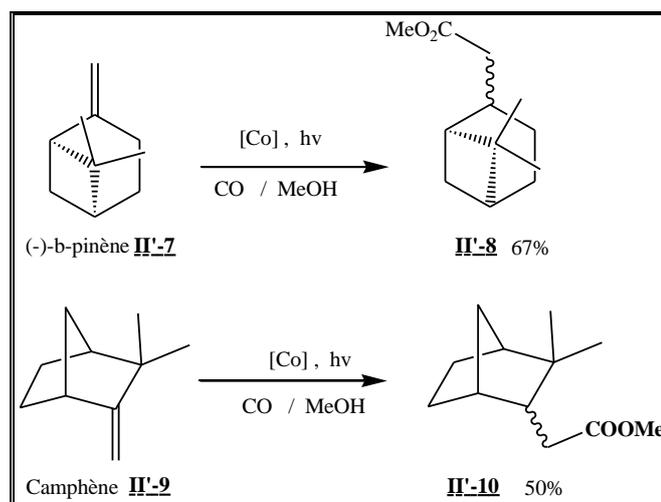


Schéma 3

Le β -pinène et le camphène sont ainsi transformés en esters avec des rendements modestes (67 et 50% respectivement). Suivant le catalyseur utilisé, les auteurs observent la présence d'un aldéhyde et donc une compétition entre la formation d'un ester et celle d'un aldéhyde.

¹⁴¹a) D.H. Nguyen, Y. Coppel, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2947; b) D.H. Nguyen, G. Laurenzy, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4215.

¹⁴²Y. Tao, W. Yeh, C. Tu, Y. L. Chow, *J. Mol. Catal.*, **1991**, 67, 105.

¹⁴³Y. Tao, T. J. Chow, J. T. Lin, M. Chieng, C. C. Lin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 2509.

I-2-3-b. Alcoxycarbonylation au palladium

Depuis plusieurs années notre laboratoire s'intéresse aux réactions d'alcoxycarbonylation de monoterpènes catalysées par des complexes du palladium qui montrent des performances plus intéressantes.¹⁴⁴ Cette réaction a été réalisée sur différents monoterpènes tels que par exemple le limonène, **II'-11**, la carvone, **II'-15**, ou la pulégone, **II'-22**, avec le système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{SnCl}_2/\text{PPh}_3$ (Schémas 4 et 5).

Ce système catalytique permet de travailler dans des conditions relativement douces de pression et de température.¹⁴⁵ Ces réactions sont conduites dans un mélange de solvant toluène et méthanol en 16 heures, à 40 bar et une température de 97°C.

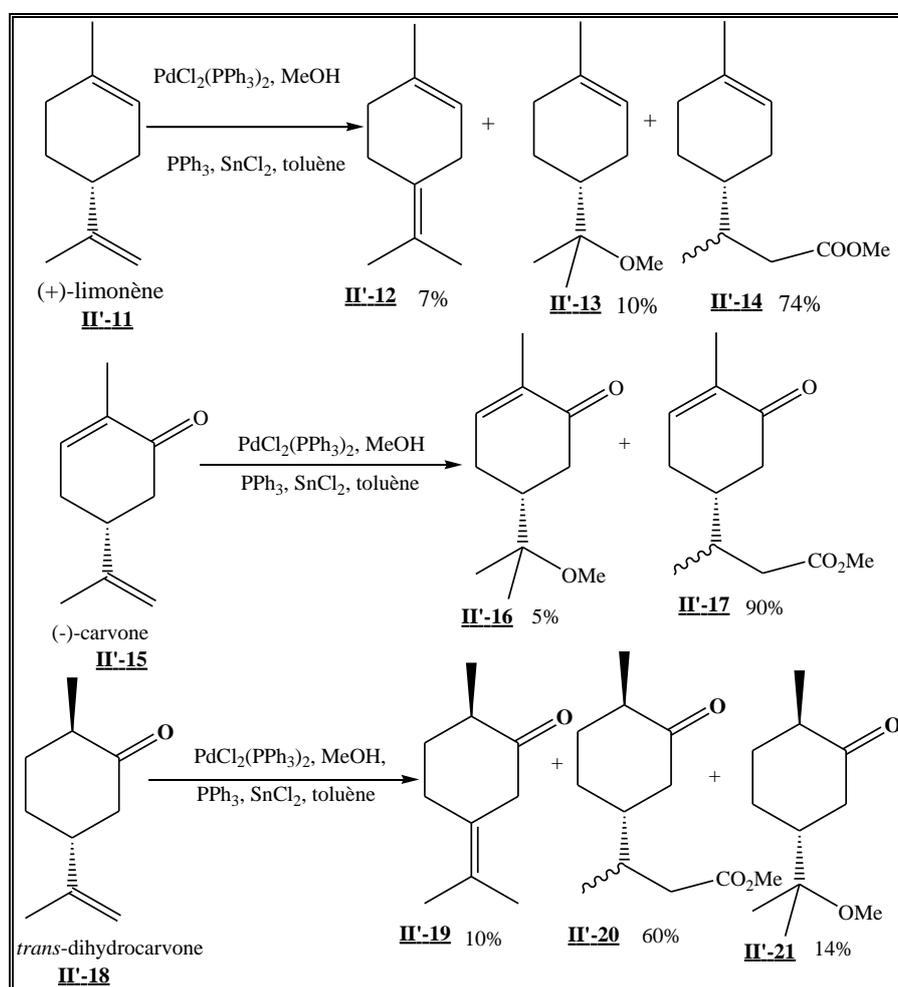


Schéma 4

¹⁴⁴a) R. Naigre, T. Chenal, T. Ciprès, Ph. Kalck, J.C. Daran, J. Vaisserman, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, 91; b) T. Chenal, T. Ciprès, I. Jenck, Ph. Kalck, Y. Perez, *J. Mol. Catal.* **1993**, 78, 351

¹⁴⁵a) T. Chenal, thèse, INP, Toulouse, **1992** ; b) G. Lenoble, R. Naigre, T. Chenal, M. Urrutigoity, J.C. Daran, Ph. Kalck, *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 929.

Dans ces conditions, la conversion du limonène **II'-11**, de la carvone **II'-15** et de la *trans*-dihydrocarvone est excellente de 84 à 95%, et surtout la sélectivité en ester importante, de 60 à 90% (Schéma 4). Les produits secondaires sont des éthers et des produits d'isomérisation. Les éthers proviennent de l'attaque du méthanol sur la double liaison exocyclique et peuvent présenter jusqu'à 14%. Il semble que cette attaque nucléophile soit indépendante de la catalyse au palladium puisqu'elle se réalise habituellement en milieu acide. L'isomérisation de la double liaison C=C exocyclique peut atteindre 10% dans le cas de la dihydrocarvone.

Avec le même système catalytique, l'alcoycarbonylation de la pulégone **II'-22** (32%) et l'acétate d'isopulégyle **II'-24** (45%) est plus difficile (Schéma 5). Ceci s'explique par l'encombrement du groupement acétate de l'isopulégyle et la fonction cétone pour la pulégone, qui rendent l'approche du complexe du palladium plus difficile.¹⁴⁵

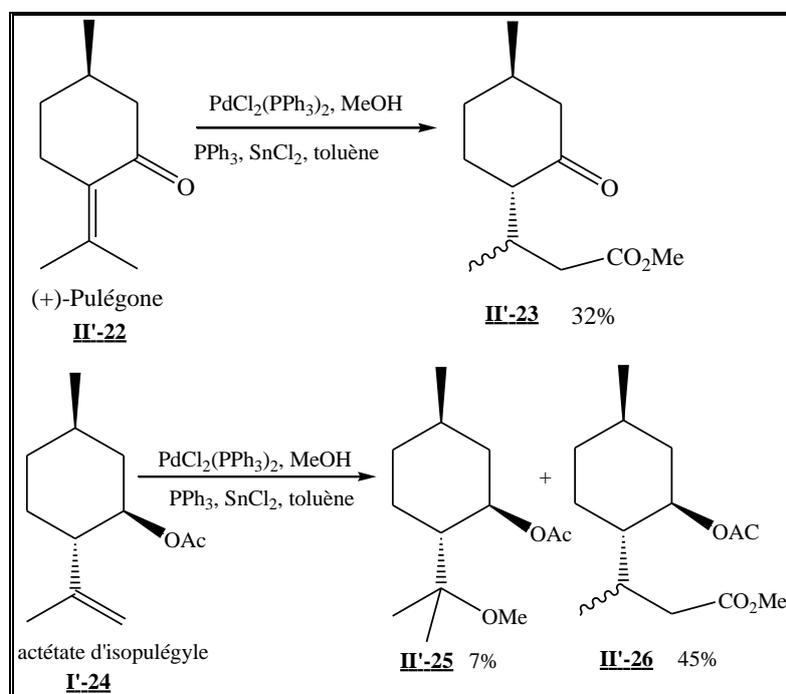


Schéma 5

Gusevskaya et al.¹⁴⁶ ont également réalisé la réaction d'alcoycarbonylation du camphène **II'-27** (Schéma 6). Les conditions opératoires sont similaires à celles décrites plus haut. Le camphène est fonctionnalisé avec un taux de conversion de 61% et une sélectivité en ester **II'-28** allant jusqu'à 90%. L'ester linéaire est le seul à être obtenu ce qui permet aux auteurs d'affirmer que la sélectivité linéaire/ramifié est de 100%.

¹⁴⁶ L. L. da Rocha, A. de O. Dias, E. N. dos Santos, R. Augusti, E. Gusevskaya, *J. Mol. Catal.*, **1998**, 132, 213

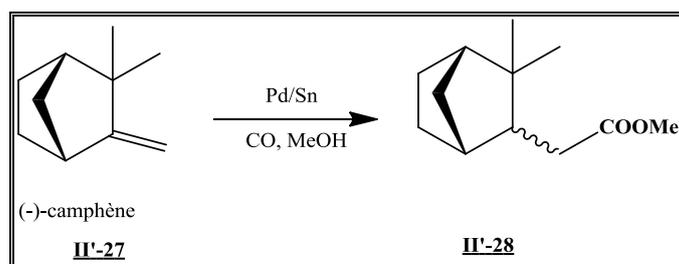


Schéma 6

De la même manière, l'alcoxy-carbonylation du dihydromyrcène **II'-29** a été mise au point au laboratoire. La production d'esters est importante ; elle peut atteindre 75% en présence d'un excès de méthanol.¹⁴⁷ Par contre, la formation de l'ester **II'-32** reste limitée même avec l'excès du méthanol.

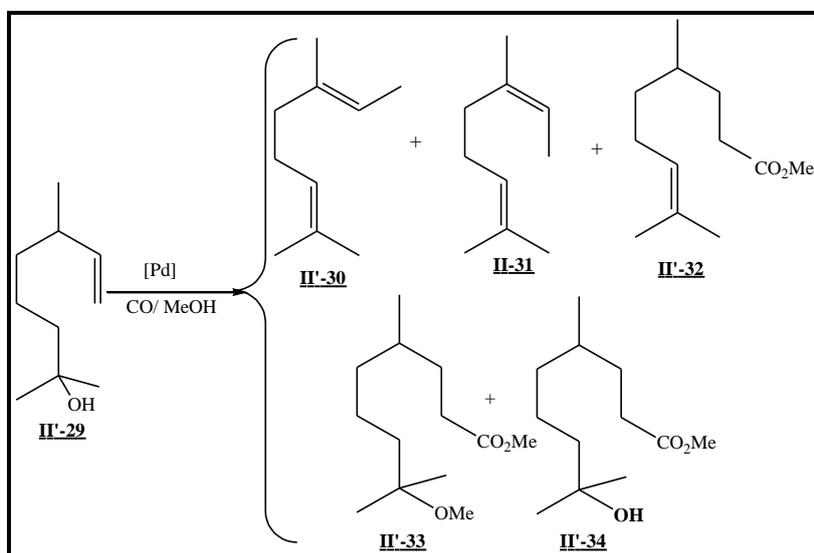


Schéma 7

Ces résultats montrent que la réaction d'alcoxy-carbonylation est sensible à de nombreux paramètres comme l'effet électronique et stérique des ligands, du substrat lui-même, de la température, de la pression de CO et l'acide utilisé. Toutefois, l'alcoxy-carbonylation des terpènes donnent accès à des esters et des méthoxy-esters intéressants comme intermédiaires de synthèse.

¹⁴⁷ A) G. Lenoble, thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, **2000** ; b) G. Lenoble, M. Urrutigoïty, Ph. Kalck, *J Organomet. Chem.* **2002**, *12*, 643.

I-3. La cyclocarbonylation

La réaction de cyclocarbonylation peut être considérée comme une réaction d'alcoycarbonylation d'un substrat qui contient à la fois une double liaison C=C et une fonction -ZH (Z = O, N) qui réagira avec l'espèce intermédiaire palladium-acyle formée au cours du cycle pour donner le produit cyclique correspondant (Schéma 8).¹⁴⁸ C'est une réaction tandem qui se déroule en deux étapes principales, la carbonylation puis la cyclisation.

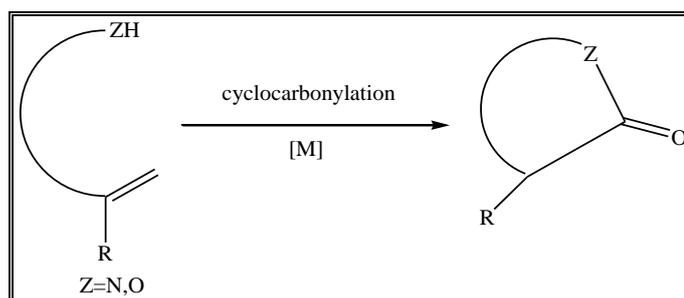


Schéma 8

Récemment, les réactions de cyclocarbonylation catalysées par des complexes des métaux de transition ont attiré un intérêt considérable de plusieurs chercheurs comme méthode pour préparer des composés hétérocycliques¹⁴⁹. Certaines de ces molécules ont trouvé une très large application dans les industries chimiques, pharmacologique et agrochimique. Par exemple, les lactones sont des composés largement distribués dans les aliments et les boissons.¹⁵⁰ De manière générale, les lactones, dont la consommation mondiale est importante, sont présentes dans de nombreuses bases et compositions aromatisantes.¹⁵¹

I-3-1. Réaction de cyclocarbonylation catalysée par des métaux de transition.

Parmi les divers catalyseurs utilisés à base de métaux de transition, le cobalt et le palladium se sont révélés prometteurs pour cette réaction. Par exemple, la cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II'-35** en présence de dicobaltoctacarbonyl, $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, et du gaz de

¹⁴⁸B. El Ali, H. Alper, *Synlett*, **2000**, 161.

¹⁴⁹a) J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423; b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079
c) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

¹⁵⁰L. Dufosse, A. Latrasse, H. E. Spinnler, *Sci. Aliments*. **1994**, *14*, 17.

¹⁵¹Commission Decision of 23 January **2002** amending Commission Decision 1999/217/EC, Official Journal of the European Communities, **2002**/113/C.

synthèse (CO/H₂) avec la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (tmeda) comme ligand, donne la γ -butyrolactone **II'-36**.¹⁵²

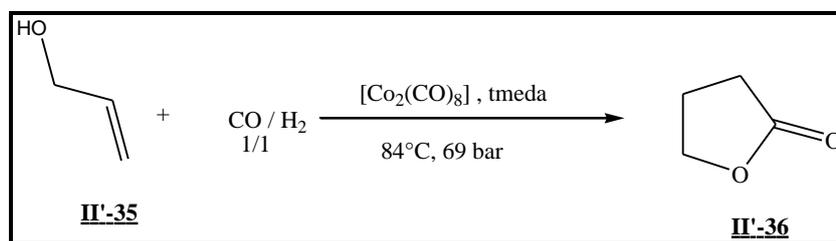


Schéma 9

Alper s'est particulièrement intéressé à la réaction de cyclocarbonylation des alcools insaturés utilisant le système catalytique [PdCl₂/CuCl₂/HCl/CO/O₂] dans des conditions remarquablement douces puisqu'il opère à température ambiante et à 1 bar de CO en présence d'acide chlorhydrique concentré.^{153,154} La réaction est résumée dans le schéma 10 :

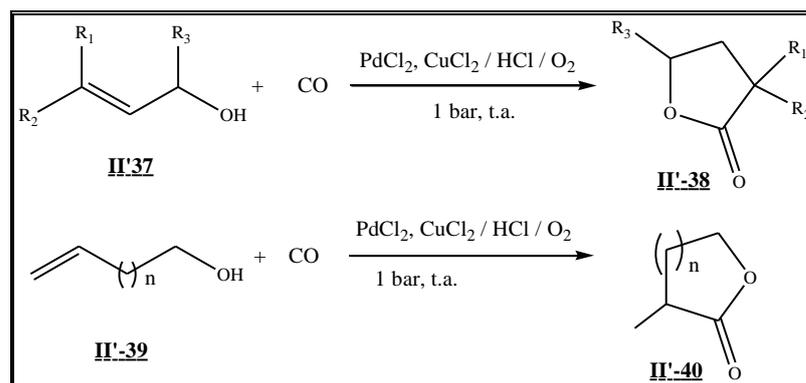


Schéma 10

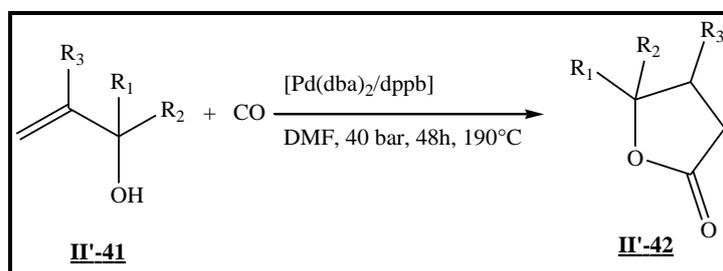
Le même auteur et son groupe ont développé un autre système catalytique de type [Pd(OAc)₂], ou [Pd(dba)₂] (dba = dibenzylidèneacétone) en présence de ligands diphosphines permettant d'obtenir de très bons rendements en lactones à partir de différents substrats substitués. En effet, ils ont réalisé la lactonisation par réaction de cyclocarbonylation des alcools allyliques tertiaires dans des conditions neutres en utilisant le système catalytique [Pd(dba)₂/dppb] (dppb = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane). Cette réaction de lactonisation

¹⁵²D. M. Fenton, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3192.

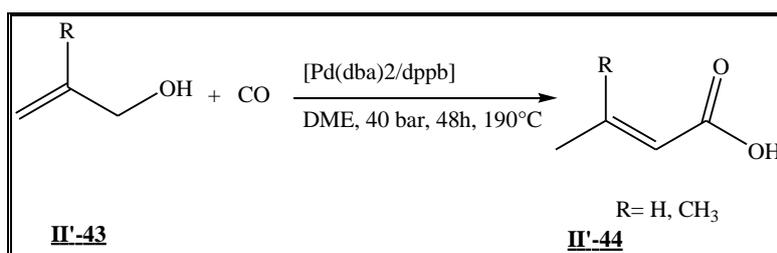
¹⁵³J. Lin, J. M. Larkin, J. F. Knifton, *New J. Chem.*, **1988**, 12, 669.

¹⁵⁴a) B. El Ali, H. Alper, *Synlett*, **2000**, 161. a) H. Alper, D. Leonard, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5639.

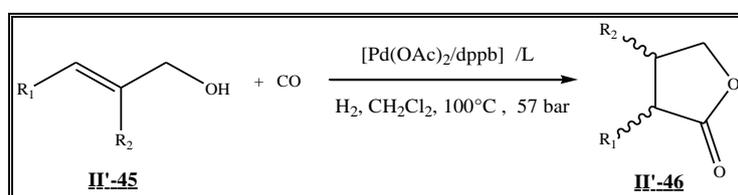
est applicable aux alcools allyliques tertiaires et secondaires contenant des groupements aryle, ou alkyle en positions α et β .¹⁵⁵



Cependant, ce catalyseur se montre inefficace pour la lactonisation de substrats alcools allyliques primaires. Ils obtiennent alors les acides α , β -insaturés correspondants (93%), c'est-à-dire que la carbonylation se traduit par une insertion de CO dans la liaison (C-OH) et par une isomérisation de la double liaison éthylénique (schéma 12).



Avec le système catalytique $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppb}]$ [dppb : 1,4-bis(diphénylphosphine)butane] en présence d'hydrogène, les alcools allyliques substitués en β et γ ont été transformés en lactones à cinq chaînons comme le résume cette équation de cyclocarbonylation¹⁵⁶ dans le schéma 13.



¹⁵⁵ B. E. Ali, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5357.

¹⁵⁶ M. Brunner, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7565.

L'activité significative du système catalytique à base du palladium avec le dppb est associée à la flexibilité relative du cycle chélate métal-ligand à 7 chaînons qui favorise l'insertion du CO.

Le même système catalytique a été également mis en œuvre avec de allylphénols (ou allylanilines) comme substrats de départ.^{157,158} Les auteurs obtiennent respectivement des lactones (ou des lactames) à 5-7 chaînons avec d'excellents rendements jusqu'à 97% dans le toluène (Schéma 14). La régiosélectivité de la réaction peut être contrôlée en jouant sur des paramètres réactionnels comme la pression relative des gaz (CO et H₂), la nature du solvant et celle du ligand. De manière indirecte, il est possible de modifier la vitesse relative de la réaction préliminaire d'isomérisation pour permettre ensuite la carbonylation, puis la cyclisation afin de former des lactones de différentes tailles de cycles.

Cette réaction de cyclocarbonylation des 2-allylphénols peut aussi être réalisée en milieu liquide ionique (BMIM PF₆) en utilisant le système catalytique [Pd₂(dba)₃·CHCl₃] en présence de dppb¹⁵⁹ (Schéma 14). Dans ces conditions, la conversion est totale et la sélectivité en lactone à 7 chaînons est excellente (96%).

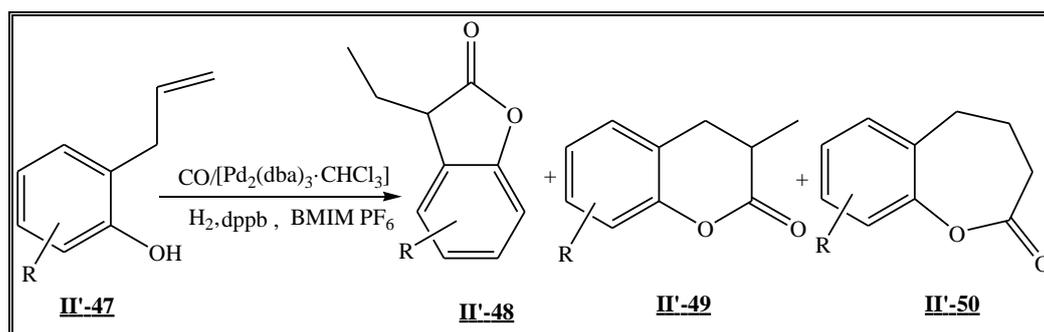


Schéma 14

Les mêmes auteurs¹⁶⁰ ont appliqué différents systèmes catalytiques à base de palladium (Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ et le PdCl₂), pour préparer des flavonoïdes. En effet, des dérivés o-iodophénol sont transformés en présence d'un alcyne et une base à une température de 110°C, en des flavonoïdes avec d'excellents rendements (jusqu'au 95% en cas du PdCl₂) (Schéma 15).

¹⁵⁷ B. E. Ali, K. Okuro, G. Vasapollo, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4264.

¹⁵⁸ G. Vasapollo, A. Scarpa, G. Mele, L. Ronzini, B. El Ali, *Appl. Organomet. Chem.*, **2000**, *14*, 739.

¹⁵⁹ F. Ye, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1855.

¹⁶⁰ Q. Yang, H. Alper *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 948

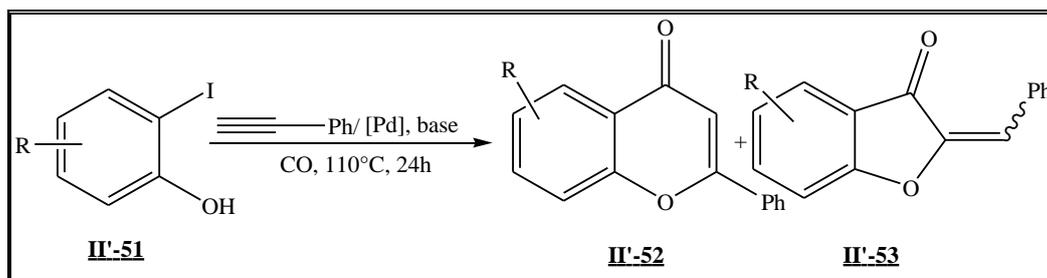


Schéma 15

I-3-2. Cyclocarbonylation de monoterpènes

L'utilisation du système catalytique $[\text{PdCl}_2\text{L}_2 / \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / \text{PPh}_3]$ { $\text{L}_2 = 2 \text{PPh}_3, \text{dppb}, \text{dppf} = (\text{diphénylphosphino})\text{ferrocène}$ } s'est avérée très utile pour la cyclocarbonylation de monoterpènes tels que l'isopulégol, le dihydromyrcénol, le géranol, l'alcool périllyque ainsi que l'isolimonène pour synthétiser des lactones ou des cyclopentanones.

Ce système catalytique permet de travailler dans des conditions relativement douces de pression et de température. Ces réactions sont conduites dans le toluène en 16 heures, à 40 bars sous une température de 80°C .

Avec l'isolimonène et l'isopulégol, une cyclopentanone et une lactone à 6 chaînons (Schéma 16) ont été obtenues avec des taux de conversion proche de 100%.

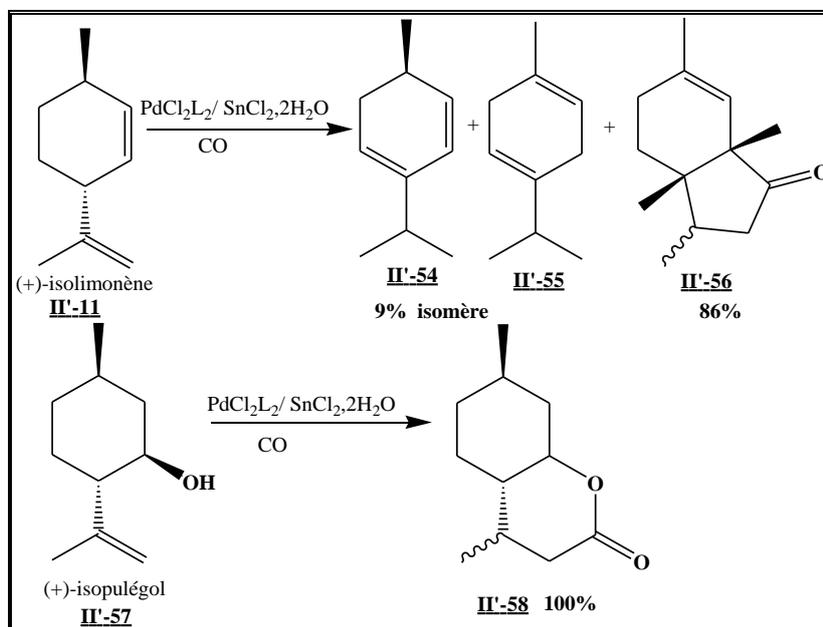


Schéma 16

La présence dans ces deux substrats de plusieurs carbones asymétriques a permis d'obtenir, en l'absence de ligand chiral, des excès diastéréoisomériques allant jusqu'à 60% selon le ligand utilisé. Cette induction asymétrique est contrôlée uniquement par le substrat.¹⁶¹ Plus récemment, les travaux de Lisa Diab^{162,163} sur la cyclocarbonylation de l'isopulégol et de l'isolimonène, ont montré que cette réaction de cyclocarbonylation est complexe car plusieurs paramètres entrent en jeu : l'effet de SnCl₂, l'effet de PPh₃ et l'effet de solvant. SnCl₂ joue un rôle important dans cette catalyse pour obtenir une activité catalytique. La présence d'un excès de PPh₃ est indispensable lors de l'utilisation d'un solvant apolaire comme le toluène. Les solvants chlorés ont eu une forte influence sur cette réaction. Dans le 1,2-dichloroéthane ou le dichlorométhane, les réactions sont fortement accélérées et l'excès de PPh₃ n'est plus nécessaire avec les complexes [PdCl₂(PPh₃)₂] ou [PdCl₂(dppb)]. Dans ces conditions, la diastéréosélectivité de la cyclocarbonylation de l'isopulégol peut atteindre 87% ce qui représente la meilleure valeur obtenue jusqu'à présent.

Hahn Nguyen¹⁶⁴ *et al.* se sont également intéressés à la cyclocarbonylation des alcools terpéniques acycliques et cycliques : le dihydromyrcénol, le géraniol et l'alcool périllyque dans les conditions générales de carbonylation utilisés ultérieurement dans notre laboratoire.

La cyclocarbonylation du dihydromyrcénol **II'-59** produit majoritairement une lactone à neuf chaîons **II'-60** lorsque que la réaction est réalisée en présence de tamis moléculaire capable de piéger l'eau du milieu réactionnel (Schéma 17).

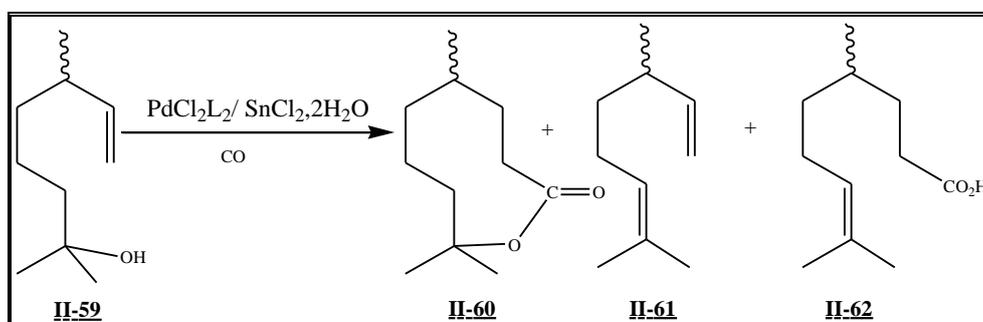


Schéma 17

Dans ces conditions, la réaction de déshydratation de l'alcool tertiaire est minimisée ainsi que la réaction d'hydroxycarbonylation. La lactone peut être alors obtenue avec un rendement de 79%.

¹⁶¹Ph. Kalck, M. Urrutigoity, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2193

¹⁶²L. Diab, thèse, Université Paul-Sabatier, Toulouse, **2007**.

¹⁶³L. Diab, M. Gouygou, E. Manoury, Ph. Kalck, M. Urrutigoity, *J. Mol. Cat. A.*, **2007**, 278, 102.

¹⁶⁴D. H. Nguyen, F. Hebrard, J. Duran, A. Polo, M. Urrutigoity, Ph. Kalck, *Appl. Organometal.Chem.* **2005**, 19, 30.

Dans le cas du géraniol **II'-63**, alcool allylique primaire substitué en position γ , la cyclocarbonylation réalisée avec le même système catalytique $[\text{PdCl}_2\text{L}_2/\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}/\text{PPh}_3]$ conduit minoritairement à la lactone dans les conditions classiques de catalyse utilisées dans notre laboratoire. Les produits majoritaires sont l'ester (52-68%) **II'-66** et l'acide **II'-64** (10-15%) (Schéma 18).

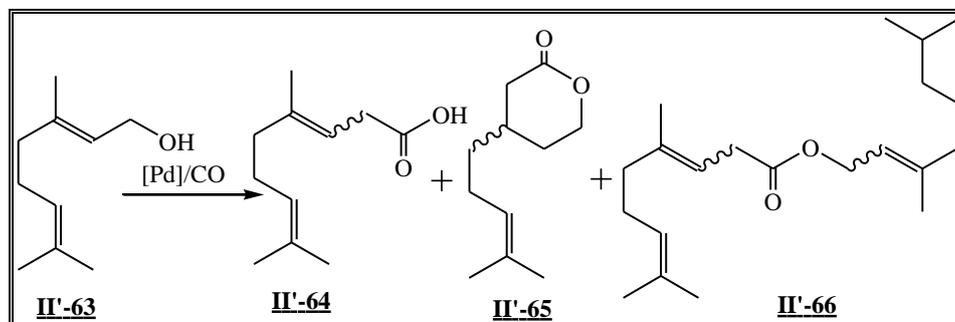


Schéma 18

L'introduction de ligands diphosphines tels que le dppb ou le dppf dans la sphère de coordination du palladium permet d'atteindre une sélectivité en lactone de l'ordre de 30%.

Enfin, la cyclocarbonylation de l'alcool périllyque, autre alcool allylique cyclique, permet d'accéder à la lactone attendue avec une sélectivité de 50 % lorsque la réaction est effectuée sous pression d'un mélange CO et H_2 (1/1) avec le système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{dppb}/\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ (Schéma 19).

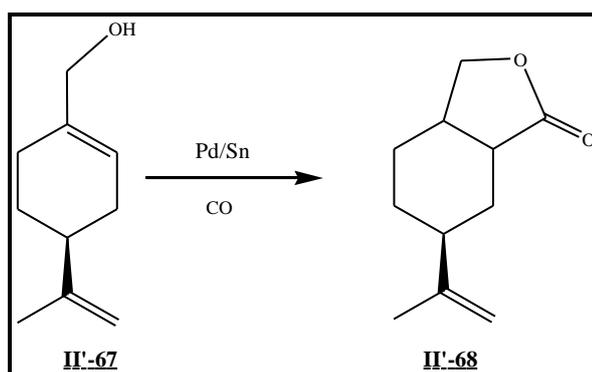


Schéma 19

Les études antérieures effectuées au laboratoire sur la réaction de cyclocarbonylation des monoterpènes ont permis de proposer un mécanisme impliquant un complexe $[\text{HPd}(\text{SnCl}_3)(\text{PPh}_3)]$. Le cycle catalytique, établi pour la cyclocarbonylation de l'isopulégol, est représenté sur la figure 4. Il regroupe les différentes étapes attendues logiquement à partir

de la chimie de coordination et de la catalyse homogène permettant la cyclocarbonylation observée.

La première étape **A** du cycle consiste en la coordination de la double liaison exocyclique de l'isolimonène sur le complexe $[Pd]-H$ pour obtenir alors un complexe de 18 électrons.

L'étape **B** permet de revenir à un complexe à 16 électrons grâce à l'insertion la double liaison dans $[Pd]-H$. Lors de cette étape qui produit une espèce alkyle, il y a création du carbone asymétrique supplémentaire.

Les étapes **C** et **D** résument deux étapes : la coordination d'une molécule de CO au palladium suivie de son insertion entre le palladium et le groupement alkyle. Le complexe obtenu est encore un complexe à 16 électrons.

La cyclisation (étape **D**) permet d'obtenir le second carbone asymétrique. Elle implique un déplacement-1,2 avec formation d'une liaison C-C accompagnée de la formation d'une liaison palladium-carbone sur le carbone du C=C.

Pour finir, l'étape **E** permet à la fois d'obtenir les lactones à 6 chaînons et la régénération de l'espèce active $[Pd]-H$.

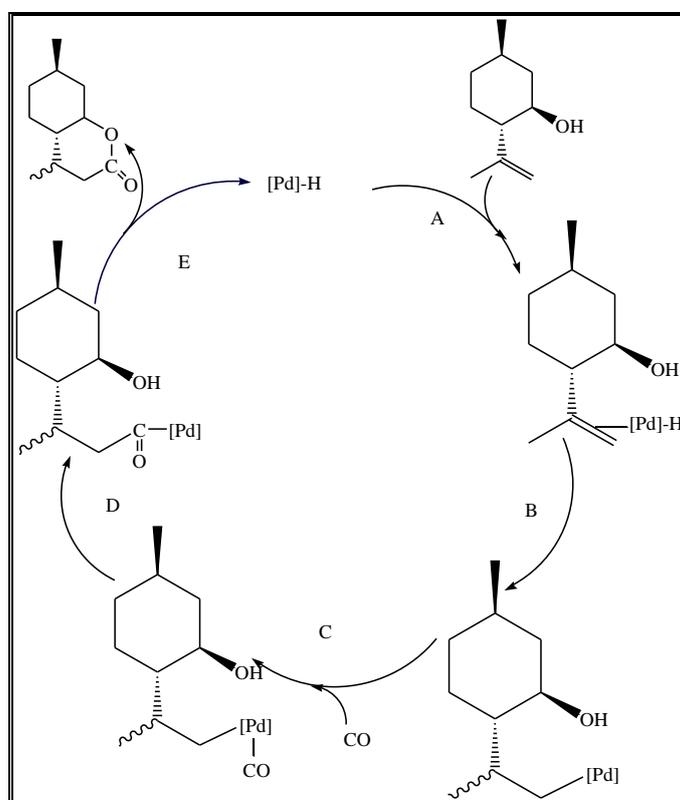


Figure 4

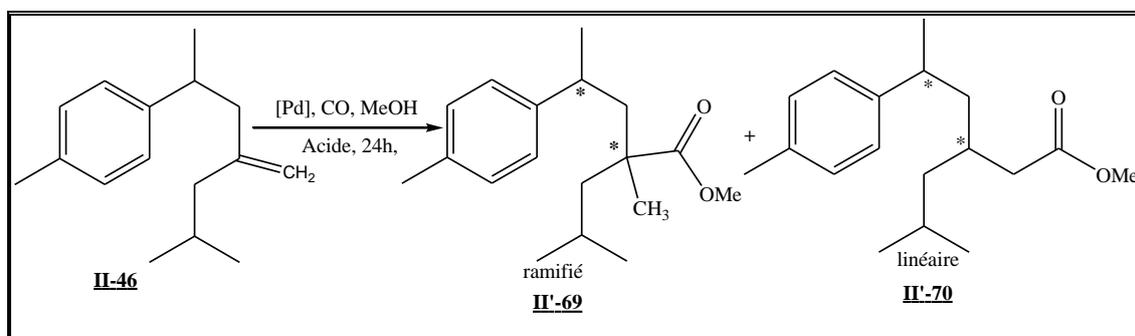
Pour conclure cette partie bibliographique, nous retiendrons que les réactions d'alcoxycarbonylation, voire de cyclocarbonylation, catalysées par des complexes du palladium représentent une voie d'accès intéressante pour obtenir soit des esters soit des lactones. Les conditions de réaction de pression de CO et de température utilisées sont relativement douces. Transformer des terpènes, les fonctionnaliser par cette réaction de carbonylation ouvre des perspectives séduisantes pour synthétiser de nouvelles molécules à partir de produits naturels en jouant sur la chimiosélectivité et la régiosélectivité de la réaction.

II. METHOXYCARBONYLATION DES OLEFINES ISSUES DE L' α -ATLANTONE

L'étude bibliographique que nous avons reportée sur l'alcoylocarbonylation montre que les complexes du palladium associés à une mono ou à une diphosphine, donnent une très bonne conversion du substrat et une bonne chimio- et régiosélectivité en esters correspondants.

Le substrat au départ de notre étude est le 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène, un dérivé de l' α -atlantone décrit dans la partie 1, **II-46**, qui se présente sous forme d'un mélange racémique. La réaction de méthoxycarbonylation de ce substrat peut conduire à la formation de quatre esters diastéréoisomères, deux linéaires et deux ramifiés compte tenu de la création d'un nouveau carbone asymétrique (Schéma 20).

Notre objectif dans cette étude est d'essayer de contrôler la régiosélectivité de cette réaction et de favoriser ainsi la formation d'un ester par rapport à l'autre.



La réaction a donc été réalisée avec différents systèmes dans des conditions mises au point au laboratoire sur le styrène.¹⁶⁵

II-1. Etude du système catalytique Pd(OAc)₂/(PPh₃):

Le premier système étudié dans la méthoxycarbonylation du composé **II-46** a été le système catalytique Pd(OAc)₂/(PPh₃). La réaction a été étudiée dans le méthanol en faisant varier la nature de l'acide, la pression de monoxyde de carbone et la température. Les résultats sont donnés dans le tableau 1.

Les premiers essais, réalisés à 60°C, sous une pression de 30 bar de CO, montrent que la conversion du substrat est faible (10 à 15%) et que l'isomérisation est la réaction majoritairement observée. La nature de l'acide a un léger effet sur les taux de conversion (essais E1 et E2) mais n'améliore pas la chimiosélectivité de la réaction en faveur de l'ester.

¹⁶⁵ L. Diab, M. Gouygou, E. Manoury, P. Kalck, M. Urrutigoity, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5186.

Tableau 1 : essais de méthoxycarbonylation avec le système catalytique Pd(OAc)₂/(PPh₃)

Essais	T (°C)	Acide	Pression (bar)	T.C (%)	Produits d'isomérisation (%)	Esters (%)
E ₁ ^a	60	MeSO ₃ H	30	10	98	2
E ₂ ^a	60	APTS	30	15	98	2
E ₃ ^a	80	MeSO ₃ H	30	37	95	5
E ₄ ^b	80	APTS	30	67	82	18
E ₅ ^b	80	APTS	40	67	81	19

Conditions opératoires : S/C=50, t=24h, solvant=MeOH, acide/C=7,5, ^aL/Pd=2, ^bL/Pd=3

Une augmentation de température de 60 à 80°C entraîne une augmentation plus significative du taux de conversion de 10 à 37% (E₁ et E₃) mais les produits d'estérification restent faibles de l'ordre de 18% (essai E₄). Par contre, une augmentation du rapport L/Pd (L=PPh₃) de 2 à 3 (E₄ et E₅) permet d'améliorer la conversion jusqu'à 67%. Cependant, les produits d'isomérisation restent toujours majoritaires même en augmentant la pression à 40 bar (E₅).

Ces produits d'isomérisation résultent vraisemblablement de l'action de l'acide utilisé sur le composé **II-46** à 60°C. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait agir de l'acide *para*-toluènesulfonique sur le composé **II-46** par chauffage à 60°C dans le méthanol pendant 24 heures en absence de catalyseur. L'analyse du mélange réactionnel, par chromatographie en phase gazeuse (GC), montre la présence de deux produits majoritaires ainsi que de plusieurs produits en faible quantité. Une analyse complémentaire en GC couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) montre que les deux produits majoritaires ont la même masse et masse identique à celle du produit de départ **II.46**. Compte tenu de ces résultats, l'action de l'acide *para*-toluènesulfonique provoque l'isomérisation de la double liaison C=C du composé **II-46** pour conduire vraisemblablement aux composés **II'-71**, **II'-72**, **II'-73** et **II'-74** (Schéma 21).

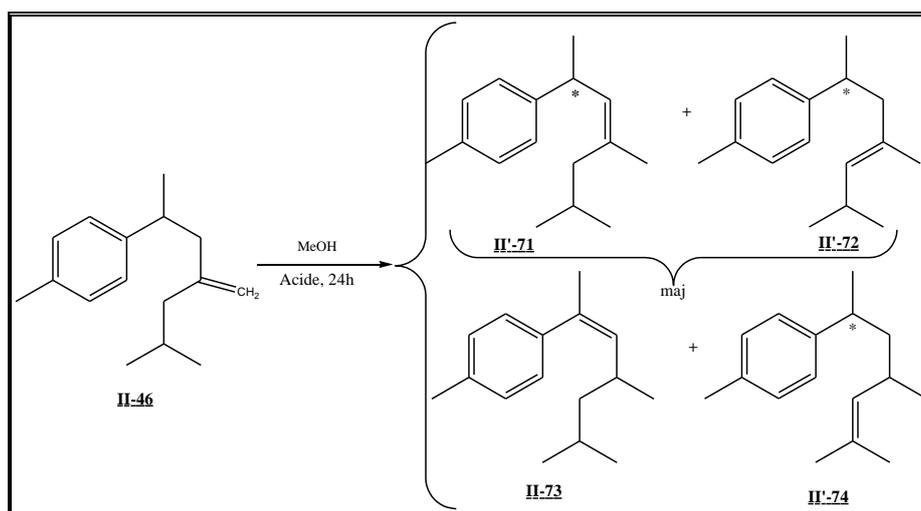


Schéma 21

Dans un second temps, nous avons voulu savoir si ces produits d'isomérisation conduisaient à des esters dans les conditions de méthoxycarbonylation utilisées. Le mélange réactionnel, obtenu précédemment, a alors été mis en présence du système catalytique $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{PPh}_3)$, pressurisé sous 40 bars de CO puis chauffé à 60 °C pendant 24h. Après le temps de réaction écoulé l'analyse GC du mélange réactionnel montre toujours la présence des produits d'isomérisation.

Au vu des résultats très modestes en produits de méthoxycarbonylation, nous avons décidé de changer de précurseur catalytique de palladium.

II-2. Etude du système $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PPh}_3$:

La deuxième série de tests a été réalisée avec le complexe préformé $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]$ en présence d'un excès de PPh_3 sous une pression du CO de 30 bars à 60°C ainsi qu'à 80°C en utilisant MeSO_3H ou l'ATPS comme promoteur. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

A la lecture des résultats, nous notons que ce système catalytique n'est pas plus actif que le précédent à 60°C sous une pression de 30 bar de CO (E6 et E7). La conversion du substrat est faible (15%) et conduit majoritairement aux produits d'isomérisation (98%).

Tableau 2 : essais de méthoxycarbonylation avec le système catalytique $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PPh}_3$.

Essais	T (°C)	Acide	T.C (%)	Produits d'isomérisation (%)	esters (%)
E ₆	60	MeSO ₃ H (7,5 éq)	15	98	2
E ₇	60	APTS (7,5 éq)	15	98	2
E ₈	80	APTS (7,5 éq)	79	80,5	20,5
E ₉	60	APTS (10 éq)	69	93	7
E ₁₀ ^a	80	APTS (10 éq)	70	83	17

Conditions opératoires : $S/C=50$, $t=24h$, solvant= MeOH, ligand= PPh₃, $^aL/Pd=3$, pression de CO=30 bar.

Par contre, ce système catalytique s'avère plus actif à 80°C en particulier en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (E8) puisque le taux de conversion atteint 79%. De plus, le pourcentage en ester augmente sensiblement pour atteindre 20%. D'autre part, l'augmentation de la quantité d'acide ne permet pas d'améliorer les performances du catalyseur puisque nous retrouvons un taux de conversion de 69-70% et un résultat en esters plus faible (E9, E10). De même, l'addition d'un équivalent supplémentaire de PPh₃ ne permet pas d'améliorer les résultats en termes de conversion et de sélectivité.

Par conséquent, nous avons pensé à varier le ligand afin de voir son effet sur le système catalytique et par conséquent sur la réaction.

II-2-3. Etude du système $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]/L$:

Pour cette série de tests, nous avons utilisé le complexe préformé $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]$ comportant une diphosphine comme ligand, le bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf).

Les essais ont été conduits en présence d'un excès de ligand libre soit PPh₃, soit dppf, à différentes températures et pression. Le tableau 3 regroupe les résultats.

Tableau 3 : essais de méthoxycarbonylation avec le système $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]/\text{L}$

Essais	T (°C)	Acide	Pression CO (bar)	T.C (%)	Produits d'isomérisation (%)	Esters(%)	Rapport des esters
E ₁₁ ^a	60	APTS	30	36	84	16	50/50
E ₁₂ ^a	70	APTS	30	44	83.5	17.5	48/52
E ₁₃ ^a	90	APTS	30	91	77	23	36/64
E ₁₄ ^b	80	MeSO ₃ H	30	47	92	8	50/50
E ₁₅ ^b	80	APTS	30	80	78	22	51/49
E ₁₆ ^b	80	APTS	40	85	79	21	48.5/41.5
E ₁₇ ^b	80	APTS	50	84	65	35	50/50

Conditions opératoires : S/C=50, Acide/C=10, solvant=MeOH. ^a ajout de PPh₃ P/Pd = 3, ^b ajout de dppf : P/Pd = 4

Avec le système catalytique $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]/\text{PPh}_3$ et l'ATPS comme promoteur, la conversion augmente lorsque la température augmente pour atteindre 91% à 90°C. De plus, cette augmentation de température entraîne aussi une augmentation de la sélectivité en ester à 23%(E11-E13).

Le système catalytique $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]/\text{dppf}$ associé à MeSO₃H comme promoteur (E14) ne s'est pas révélé très efficace, en termes de conversion et de sélectivité, à 80°C comparé au système catalytique $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})]/\text{dppf}$ associé à ATPS (E15).

Une augmentation de pression à 50 bar permet améliorer légèrement la conversion mais surtout la sélectivité puisque le meilleur pourcentage en esters (35%) est obtenu à cette pression (E18).

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse révèle que les esters sont obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en proportions 50/50 excepté dans le cas de l'essai E13. Ces deux diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

L'analyse du mélange par GC/MS (impact électronique) présente pour les deux produits obtenus les mêmes pics de masse (M=276), correspondant à la masse de l'ester attendu, et les mêmes fragmentations. Ces résultats montrent donc que ces deux esters sont de même nature, soit linéaires soit ramifiés.

Le spectre GC/MS laisse apparaître la présence de quatre autres produits en très faible quantité avec des pics de masse de 276. Ces quatre produits minoritaires sont des

esters correspondant aux esters ramifiés provenant de la méthoxycarbonylation de **II-46** et/ou aux esters issus des produits d'isomérisation.

Les deux esters majoritaires ont pu être identifiés par RMN du proton. En effet, le spectre RMN ^1H du mélange montre la présence des deux diastéréoisomères de l'ester linéaire par la présence d'un doublet à 2,75 ppm correspondant aux CH_2 des deux diastéréoisomères et par la présence d'un massif situé à 1,94 ppm attribué aux protons CH.

II-4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié la réaction de méthoxycarbonylation du 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène **II-46** dans des conditions relativement douces de température et de pression avec des systèmes catalytiques de type $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{L}/\text{acide}$ et $[\text{PdCl}_2(\text{L})_2]$ ($\text{L} = \text{PPh}_3$ ou dppf). Le système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ permet d'obtenir les meilleurs taux de conversion, la meilleure sélectivité en esters et la meilleure régiosélectivité. Ce système catalytique favorise la formation des esters linéaires. Cependant, les conditions catalytiques sont encore à améliorer afin de favoriser la formation en esters et de diminuer fortement les produits d'isomérisation obtenus.

En utilisant les conditions de méthoxycarbonylation mises au point avec les monoterpènes, nous pouvons envisager réduire la réaction d'isomérisation. En effet, le système catalytique nécessite l'utilisation d'un acide de Lewis SnCl_2 à la place d'un acide de Brønsted.

D'autre part, il sera intéressant de regarder plus en détail le rôle de la nature du ligand diphosphine sur la chimio- et la régiosélectivité de cette réaction de méthoxycarbonylation.

III. CYCLOCARBONYLATION DES ALCOOLS ALLYLIQUES ISSUS DE L'ATLANTONE

Les alcools allyliques issus de l' α -atlantone, synthétisés dans la première partie de ce travail, sont des substrats de choix pour l'étude des réactions de cyclocarbonylation catalysées par le palladium. Ils possèdent, en effet, à la fois une double liaison terminale et une fonction alcool tertiaire permettant d'enclencher une réaction tandem vers la formation de lactones.

Le substrat au départ de notre étude est l'alcool allylique **II-48**, utilisé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 62/38. Nous avons étudié la réaction de la cyclocarbonylation de cet alcool dans les conditions de réaction mises au point précédemment dans notre laboratoire sur terpènes¹⁶⁴ avec des systèmes catalytiques du type $[\text{PdCl}_2\text{L}_2/\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}/\text{PPh}_3]$.

Une étude préliminaire, conduite à 80°C sous 30 bar de CO dans le toluène pendant 16h, montre la formation de lactones à 6 chaînons, **II'-75** et de lactones à cinq chaînons **II'-76** (Schéma 22). Ces deux lactones résultent d'une régiosélectivité différente lors du transfert d'hydruure au niveau de la double liaison qui a lieu lors d'une étape du cycle catalytique : ce transfert se fait soit sur le carbone terminal, soit sur le carbone interne de la liaison C=C.

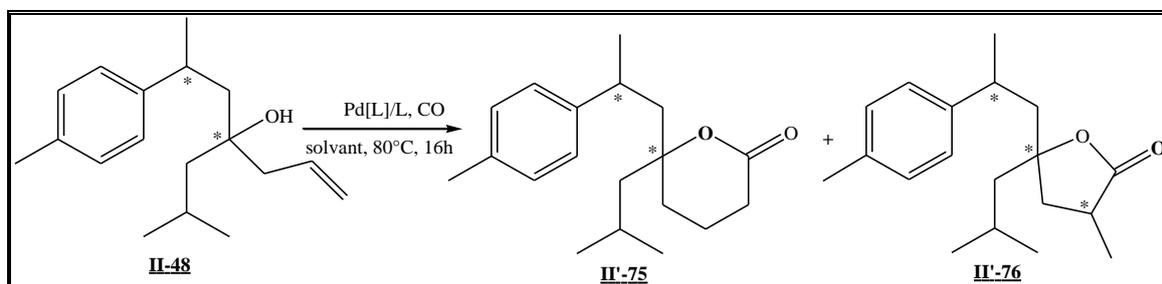


Schéma 22

Il est à noter que nous observons également une réaction secondaire de déshydratation lors de cette réaction de cyclocarbonylation, qui peut atteindre 18%.

Afin de déterminer les conditions optimales pour cette réaction, nous nous sommes particulièrement intéressés au système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}/\text{PPh}_3]$ dans un premier temps et nous avons étudié la variation de paramètres tels que la pression et le solvant. L'utilisation d'un solvant plutôt qu'un autre peut avoir des répercussions importantes sur l'efficacité d'un catalyseur¹⁶⁶. Les différences de polarité induites par le solvant et les

¹⁶⁶E. M. Vogl; H. Gröger ; M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.

interactions des liaisons hydrogène ou dipolaire sont autant de facteur qui composent ses interactions de seconde sphère.¹⁶⁷

III-1. Etude du système $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PPh}_3/\text{SnCl}_2$

Les essais catalytiques ont été effectués à une température de 80°C pendant 16 heures en présence de 2,5 équivalents de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et de 2 équivalents de PPh_3 .

Les résultats obtenus (Tableau 4) montrent que la variation de solvant affecte le taux de conversion et la sélectivité en lactones. Par contre, ce changement de solvant ne joue pas, ou peu, sur la régiosélectivité. Le rapport des deux lactones **II'-75**/**II'-76** est de l'ordre de 40/60.

A 30 bars dans le dichlorométhane, la conversion est de 80% (**E**₁) alors que l'utilisation du toluène ou du mélange toluène/dichlorométhane (50/50) permet d'atteindre une conversion totale de l'alcool **II-48** (essais **E**₂, **E**₃). De plus, la chimiosélectivité en lactones augmente progressivement de 67 à 82% lorsque l'on passe du dichlorométhane, au toluène puis au mélange toluène/dichlorométhane (essais **E**₁, **E**₂, **E**₃). Le rapport des deux lactones **II'-75**/**II'-76** se situe autour de 64/36, il est en faveur de la lactone à six chaînons.

Tableau 4 : Cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II-48** catalysée par $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{PPh}_3$

Essais	Catalyseur	P _(CO) bar	T.C (%)	Solvant	Rdt ^a (%)	(II'-76/II'-75)
E ₁	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	30	80	CH_2Cl_2	67	40/60
E ₂	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	30	100	toluène	78	38/62
E ₃	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	30	100	toluène/ CH_2Cl_2	82	38/62
E ₄	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	40	86	CH_2Cl_2	72	36/64
E ₅	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	40	100	toluène	82	33/67
E ₆	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	40	100	toluène/ CH_2Cl_2	87	34/66

Conditions opératoires: $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2] = 1 \text{ mmol}$; $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} = 2,5 \text{ mmol}$; $(\text{P}/\text{Pd}=4)$; Substrat = 50 mmol ; (solvant) = 10 mL ; $t = 16 \text{ h}$; $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$; T.C = taux de conversion ; ^a rendement en lactones ; ^b déterminé par GC

¹⁶⁷D. A. Beauchamp; S. J. Loeb, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5084

L'augmentation de pression à 40 bar permet d'améliorer à la fois le taux de conversion de l'alcool mais aussi la chimiosélectivité en lactones dans tous les solvants utilisés (**E₄**, **E₅** et **E₆**). Comme précédemment, c'est le mélange toluène/ dichlorométhane qui permet d'accéder à la meilleure sélectivité en lactone pour une valeur de 87% (**E₆**).

Le changement de pression n'a que peu d'effet sur la régiosélectivité puisque le pourcentage en lactone à six chaînons n'augmente que très légèrement avec tous les solvants utilisés. Ainsi dans le toluène, il atteint la valeur la plus élevée de 67% (**E₅**).

Ces différents tests catalytiques nous ont permis de déterminer les meilleures conditions de réactions : un mélange toluène/ dichlorométhane comme solvant et une pression de 40 bars de CO. Nous avons alors testé différentes phosphines en vue d'améliorer la sélectivité en lactones et donc de minimiser la réaction parasite de déshydratation mais aussi d'étudier leurs effets sur la régiosélectivité de cette réaction de cyclocarbonylation.

Les travaux antérieurs, effectués au laboratoire, ont montré que l'effet stérique et la basicité des ligands phosphines pouvait jouer un rôle important sur la sélectivité des réactions de la cyclocarbonylation³².

III-2. Etude du système [PdCl₂(L)₂]/ L₂/SnCl₂

Les essais ont été conduits, comme précédemment, à 80°C pendant 16 heures en présence de 2,5 équivalents de SnCl₂.H₂O et de 2 équivalents de monophosphine ou 1 équivalent de diphosphine. Les résultats obtenus (tableau 5) montrent que les systèmes catalytiques avec les ligands monophosphines, PPh₃ et PCy₃, conduisent à une transformation quasi-totale de l'alcool, respectivement 100 et 97%, à la formation de lactones avec une très bonne chimiosélectivité, respectivement 87 et 89% (**E₆** et **E₇**). De plus, il est intéressant de noter que le système catalytique comportant PCy₃ permet d'améliorer la régiosélectivité puisqu'il favorise la formation de la lactone à six chaînons **II'-75** : le rapport des deux lactones **II'-76** / **II'-75** est de 11/89. Ce résultat important peut être lié à l'augmentation de l'effet stérique et/ou de la basicité de la phosphine PCy₃ par rapport à PPh₃.

Tableau 5 : Cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II-48** catalysée par [PdCl₂(L)₂/SnCl₂.2H₂O/ PPh₃]

Essais	Catalyseur	T.C (%)	Solvant	Rdt ^a (%)	(II'-76/II'-75) ^b
E ₆	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/PPh ₃	100	toluène/CH ₂ Cl ₂	87	34/66
E ₇	[PdCl ₂ (PCy ₃) ₂]/PCy ₃	97	toluène/CH ₂ Cl ₂	89	11/89
E ₈	[PdCl ₂ (dppf)]/dppf	95	toluène/CH ₂ Cl ₂	75	66/34
E ₉	[PdCl ₂ (dppb)]/dppb	52	toluène/CH ₂ Cl ₂	83	71/29
E ₁₀	[PdCl ₂ (BIPHOS)]/PPh ₃	86	toluène/CH ₂ Cl ₂	82	69/31

Conditions opératoires: [PdCl₂(L)₂]=1mmol; SnCl₂.H₂O = 2,5 mmol ; P/Pd=4; Substrat = 50 mmol ; V (solvant) = 10 mL ; t = 16 h ; T = 80 °C ; P(CO)=40 bars ; T.C = taux de conversion ; ^arendement en lactones ; ^bdéterminé par GC

Des travaux antérieurs, effectués au laboratoire, avait aussi montré le rôle important joué par les ligands diphosphines, dppf, (diphénylphosphino)ferrocène), et dppb, (diphénylphosphino)butane en particulier, sur la sélectivité des réactions de la cyclocarbonylation des monoterpènes.¹⁶⁸

C'est pourquoi nous avons poursuivi notre étude avec des complexes de palladium porteurs de ligands diphosphines, dppb, dppf et BiPHOS, un ligand très étudié au laboratoire¹⁶⁹.

Le complexe [PdCl₂(dppb)] (**E₈**) est moins actif que le complexe [PdCl₂(dppf)] (essai **E₉**) mais plus sélectif. En effet, la conversion ne dépasse pas 52% avec [PdCl₂(dppb)] mais la sélectivité en lactones atteint 83%. La sélectivité en lactones est toutefois plus faible qu'avec les complexes [PdCl₂(PPh₃)₂] et [PdCl₂(PCy₃)₂] (87 et 89%). Par contre, il est intéressant de noter l'inversion de régiosélectivité avec les complexes comportant les diphosphines dppf et dppb puisque c'est la lactone à 5 chaînons **II'-76**, qui est favorisée (71% et 66%).

Les résultats obtenus avec le complexe racémique [PdCl₂(BIPHOS)] (essai **E₁₀**) sont tout à fait comparables à ceux obtenus avec le complexe [PdCl₂(dppb)] en termes de chimiosélectivité en lactone et de régiosélectivité (essai **E₉**). Par contre, la conversion de l'alcool est meilleure (86%) mais reste légèrement inférieure à de celle obtenue avec le

¹⁶⁸G. Lenoble, R. Naigre, T. Chenal, J-C. Darn, M. Urrutigoity, Ph. Kalck, *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 929.

¹⁶⁹O.Tissot, M. Gouygou, J-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1996**, 2287.

complexe $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (essai **E₈**). Ces résultats indiquent donc que les ligands diphosphines orientent la réaction vers la formation de la lactone à 5 chaînons, **II'-76**, alors que les monophosphines favorisent la formation de la lactone à 6, **II'-75**.

III-3. Effet du rapport phosphore/palladium

Tous les essais précédents ont été conduits avec le système catalytique $[\text{PdCl}_2(\text{L})_2]/\text{SnCl}_2$ en présence de phosphine PPh_3 libre de manière à avoir un rapport constant P/Pd de 4. Hors, des études antérieures effectuées au laboratoire ont montré que la présence d'un excès de PPh_3 est nécessaire dans un solvant apolaire comme le toluène mais que cet excès n'est pas indispensable dans le dichlorométhane⁵³.

Nous avons voulu savoir si cet excès de PPh_3 était nécessaire dans le mélange toluène/ CH_2Cl_2 (50/50).

Nous avons donc mené une série de tests catalytiques avec les complexes $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ et $[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]$ en présence de 2,5 équivalents de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ à 80°C pendant 16 heures dans le mélange toluène/ CH_2Cl_2 sous 40 bar de pression de CO. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II-48** catalysée par $[\text{PdCl}_2(\text{L})_x / \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$

Essais	Catalyseur	T.C (%)	solvant	Rdt (%) ^a	II'-75/II'-76 ^b
E₁₁	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	100	toluène/ CH_2Cl_2	83	21/79
E₁₂	$[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$	100	toluène/ CH_2Cl_2	91	18/82
E₁₃	$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$	95	toluène/ CH_2Cl_2	80	65/35
E₁₄	$[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]$	59	toluène/ CH_2Cl_2	88	70/30

Conditions opératoires: $[\text{PdCl}_2\text{L}_2] = 1 \text{ mmol}$; $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 2,5 \text{ mmol}$; $P(\text{CO}) = 40\text{bar}$; $\text{substrat} = 50 \text{ mmol}$; $V(\text{solvant}) = 10 \text{ mL}$; $t = 16 \text{ h}$; $T = 75 \text{ }^\circ\text{C}$; $P/\text{Pd} =$, T.C = taux de conversion, ^a rendement en lactones ; ^b déterminé par GC

L'activité catalytique du complexe $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ reste excellente en l'absence d'un excès de PPh_3 et la chimiosélectivité en lactone est tout à fait comparable à celle obtenue en présence de PPh_3 (en comparant les essais **E₆** avec **E₁₃**). Par contre, la sélectivité en lactone à six augmente de 66 à 79% lorsque l'on élimine l'excès de PPh_3 . Avec le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$, le taux de conversion et la chimiosélectivité en lactone augmente

sensiblement en l'absence de Pc_3 alors que la sélectivité en lactone à six diminue sensiblement de 89 à 82%.

Avec les ligands diphosphines, dppf et dppb, l'absence de PPh_3 est pratiquement sans effet sur les taux de conversion. Par contre les chimiosélectivités en lactones augmentent légèrement sans toutefois que la régiosélectivité soit affectée.

Ces résultats semblent montrer que l'excès de PPh_3 n'est pas indispensable avec les complexes $[\text{PdCl}_2(\text{L})_2]$, comportant des ligands monophosphines ou diphosphines, dans le mélange de solvant toluène/ CH_2Cl_2 .

III-4. Caractérisations des lactones II'-75 et II'-76

La lactone à six chaînons, II'-75, est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères, II'-75a et II'-75b.

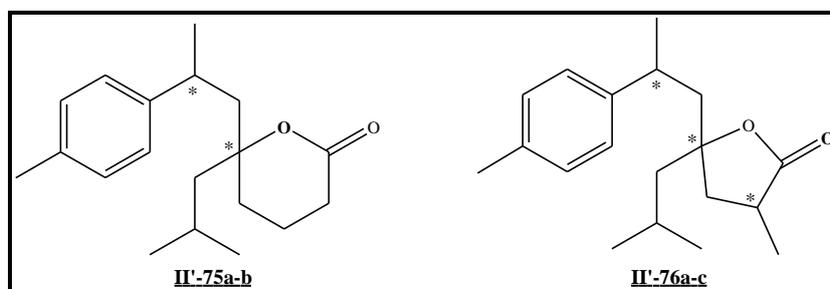


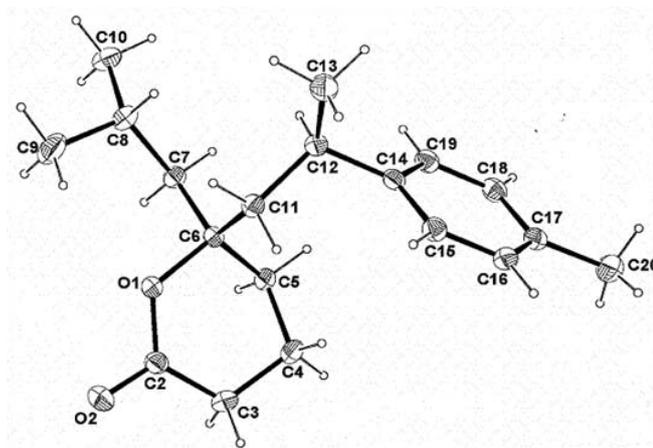
Figure 5

La lactone à cinq chaînons, II'-75, qui se forme avec création d'un nouveau carbone asymétrique, est obtenue sous forme de trois diastéréoisomères, II'-75a,b,c sur les quatre attendus.

Les lactones II'-74 et II'-75 ont été séparées par chromatographie sur colonne de gel de silice. Elles ont été caractérisées par les techniques usuelles : spectrométrie de masse, GC-MS, Infrarouge, RMN à 500 MHz (^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC, HQC edited) et diffraction des rayons X.

III-4-1. Caractérisations de la tétrahydro-6-isobutyl-6-(2-*p*-tolylpropyl)pyran-2-one, II'-75

Les deux lactones diastéréoisomères à six chaînons II'-75a et II'-75b ont été séparées grâce à une cristallisation dans l'hexane à -20°C . Après filtration à froid du mélange, des cristaux blancs du diastéréoisomère majoritaire II'-75a ont été recueillis. Ils ont pu être analysés par diffraction des rayons X. La structure cristalline est présentée sur la figure 6.

Figure 6 : Structure cristalline du composé **II'-75a**

Le composé **II'-75a** cristallise dans un groupe d'espace centrosymétrique $P2_1/n$. Ce composé est donc racémique. La configuration du carbone C12 est *R*, celle du carbone C6 est *S*. Donc le diastéréoisomère majoritaire, **II'-75a** est donc le (*RS*, *SR*).

L'excès diastéréoisomérique en lactones **II'-75** a pu être déterminé par chromatographie en phase gazeuse (Tableau 7). Les résultats, consignés dans le tableau 10, correspondent aux essais réalisés sous pression de 40 bars du CO dans le mélange du solvant toluène/ CH_2Cl_2 .

Tableau 7 : Effet du ligand phosphine

Essais	Catalyseur	T.C (%)	Rdt (%) ^a	II'-75 (%)	e.d ^c (%)
E₆	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PPh}_3$	100	87	66	32 (II-75a)
E₁₁	$[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]/\text{PCy}_3$	97	89	89	99 (II-75a)
E₈	$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]/\text{dppf}$	95	75	34	14 (II-75a)
E₉	$[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]/\text{dppb}$	52	83	29	18 (II-75a)
E₁₀	$[\text{PdCl}_2(\text{BIPHOS})]/\text{PPh}_3$	86	82	31	19 (II-75a)

Conditions opératoires: $[\text{PdCl}_2(\text{L})_2] = 1 \text{ mmol}$; $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} = 2,5 \text{ mmol}$; $\text{P}/\text{Pd} = 4$; Substrat = 50 mmol; $V(\text{solvant}) = 10 \text{ mL}$; $t = 16 \text{ h}$; $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$; $P(\text{CO}) = 40 \text{ bars}$; T.C. = taux de conversion; ^a rendement en lactones, ^b excès diastéréoisomérique de la lactone **II'-75a**

Il est intéressant de remarquer que cet excès varie en fonction de la nature du complexe de palladium utilisé.

Les monophosphines PPh_3 et PCy_3 permettent d'obtenir des excès diastéréoisomériques, ed, supérieurs à celui de l'alcool allylique de départ (22%). Le résultat le plus intéressant est obtenu avec PCy_3 qui conduit à un excellent ed (99%).

Ces observations nous permettent de conclure que ce système catalytique privilégie un des deux diastéréoisomères de l'alcool allylique **II-48** pour former la lactone à six.

La caractérisation du diastéréoisomère **II'-75a** a été réalisée par spectrométrie de masse, GC-MS, Infrarouge, RMN à 500 MHz (^1H , ^{13}C , COSY 45, HMBC, HQC edited).

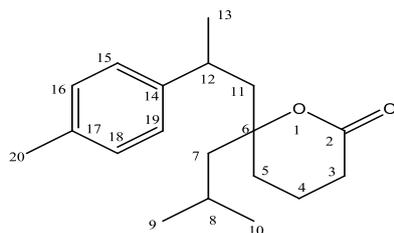
La spectroscopie de masse couplée à la GC, nous a permis la détermination de la formule brute des deux diastéréoisomères (pic moléculaire à $m/z = 289$ $[\text{M}+\text{H}]^+$). Son spectre IR montre l'apparition de la bande d'absorption $\text{C}=\text{O}$, vers 1774 cm^{-1} .

L'analyse des spectres différents spectres de RMN ^1H -2D-COSY 45 et ^1H - ^{13}C (HMBC et HSQC) permet une assignation complète des protons et des carbones.

Le spectre de RMN ^1H du composé **II'-74a** montre la présence de trois doublets à 0,98, à 0,96 et à 1,35 ppm ($J = 5,19 \text{ Hz}$) correspondants respectivement aux protons des groupements méthyles en position C9, C10 et C13. Le singulet à 2,34 ppm est attribué aux protons du groupement méthyle lié au cycle aromatique C20. Le multiplet à 2,40 ppm est attribué aux deux protons C3-H, celui à 2,85 correspond au proton C12-H.

Le spectre de RMN ^{13}C , révèle la présence de 19 carbones ce qui signifie qu'on a bien un carbone supplémentaire par rapport à la molécule de départ. Ce spectre confirme la présence du groupement au groupement $\text{C}=\text{O}$ (C2) avec le signal à 171,17 ppm. Le déplacement chimique à 87,24 ppm, attribué au carbone tertiaire C6, témoigne de la cyclisation.

L'attribution des signaux est réalisée aussi à l'aide des données obtenues grâce au spectre HMBC (Tableau 8). En effet, sur ce spectre, nous avons identifié les corrélations existantes entre les protons C3-H corrélant avec C2 (171,17 ppm), C5 (30,96 ppm) et C4 (16,34 ppm). De plus, les carbones C6, C13 et C12 corrèlent aussi avec les protons C11-H.

Tableau 8 : Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II'-75a**, et **II'-75b**

Tétrahydro-isobutyl-6-(2-p-tolylpropyl)pyran-2-one

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
171,17 ^a 171,12 ^b	C	C2	-		C2/H-3, C2/H-4, C2/H-5
144,46 ^a 144,84 ^b	C	C14	-		C14/H-15, C14/H-18, C14/H-12, C14/H-13, C14/Ha,b-11
135,72 ^a 135,61 ^b	C	C17	-		C17/H-16, C17/H-20, C17/H-18
129,31 ^a 129,25 ^b	CH	C16, C18	7,11		C16/H-15, C18/H-19, C16/H-20, C18/H-20
126,84 ^a 126,80 ^b	CH	C15, C19	7,11		C15/H-14, C15/H-12, C19/H-18, C19/H-12
87,24 ^a 86,98 ^b	C	C6	-		C6/H-7, C7/H-12, C6/Ha-11, C6/Hb-11, C6/H-5, C6/H-4
48,37 ^b 47,11 ^a	CH ₂	C7	d, 1,65, $J= 5,19\text{Hz}$		C7/H-9, C7/H-8, C7/H-10, C7/H-11
46,92 ^a 46,90 ^b	CH ₂	C11	d, 2,05, $J= 5,19$ Hz	H-11/H-12	C11/H-12, C-11/H-13, C11/H-5, C11/H-7
35,65 ^a 35,32 ^b	CH	C12	m, 2,85	H-12/H-11 H-12/H-13	C12/H-11, C-12/H-15, C12/H-19
30,96 ^a 30,90 ^b	CH ₂	C5	dt, 1,67 $J=7\text{Hz},$ $J=11\text{Hz}$	H-5/Ha-4 H-5/Hb-4 H-5/H-3 H-8/H-7	C5/H-11, C5/Ha-4, C5/Hb-4, C5/H-3, C5/H-7
29,85 ^b 29,32 ^a	CH ₂	C8	m, 1,8	H-8/H-9 H-6/H-10	C8/H-7, C8/H-9, C8/H-10
29,32 ^b 29,28 ^a	CH ₂	C3	m, 2,40	H-3/H-4	C3/H-4, C3/Ha,b-5
25,11 ^a 25,08 ^b	CH ₃	C13	d, 1,35 ^a d, 1,33 ^b $J= 5\text{ Hz}$	H-13/H-12 H-12/H-11	C13/H-9, C10/H-8
24,60 ^a 24,55 ^b	CH ₃	C10	d, 0,94 ^b d, 0,96 ^a $J= 5\text{ Hz}$	H-10/H-8	C10/H-8, C10/H-9, C10/H-7
23,90 ^a	CH ₃	C9	d, 0,98 ^a d, 0,95 ^b $J= 5\text{ Hz}$	H-9/H-8	C9/H-10, C9/H-10, C9/H-8, C9/H-7

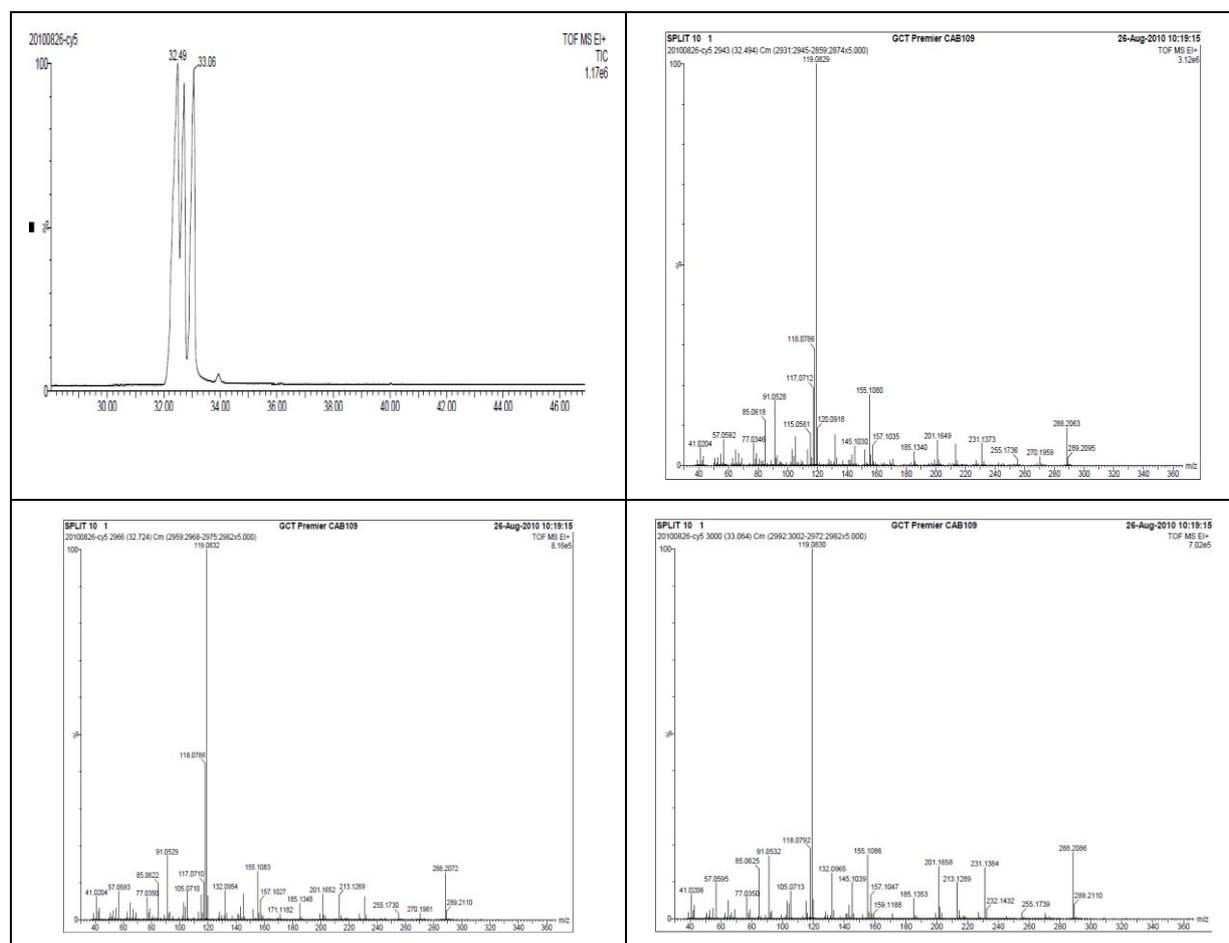
20,01 ^b	CH ₃	C20	s, 2,34	H-20/H-16	C20/H-16, C20/H-18
20,98 ^a				H-20/H-18	
16,34 ^a	CH ₂	C4	m, 1,65	H-4/H-3	C4/Ha,b-5, C4/H-3
16,49 ^b				H-4/Ha,b-3	

Le diastéréoisomère **II'-75b**, obtenu sous forme huileuse, a été identifié de la même manière que le diastéréoisomère **II'-75a**, par les analyses spectrales (spectrométrie de masse, infra-rouge et RMN à 500 MHz (¹H, ¹³C, COSY 45, HMBC, HQC edited). Les paramètres RMN ¹H et ¹³C sont très proches de ceux du composé **II'-75a** (Tableau 8).

III-4-2. Caractérisations de la dihydro-5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-*p*-tolylpropyl)furane-2(3H)-one, **II'-76**

La formation de la lactone à 5 chaînons se produit avec création d'un nouveau carbone asymétrique. Sur les 2³=8 stéréoisomères possibles, seuls six ont été observés sous forme de 3 diastéréoisomères comme le montre le spectre de masse couplé à la chromatographie en phase gazeuse.

Figure 7 : spectre de GC des trois diastéréoisomères **II'-76a-c** de la lactone à cinq chaînons



Chaque pic de GC présente un ion pseudomoléculaire à m/z 289 $[M+H]^+$ qui indique une masse moléculaire de 288 pour chaque composé du mélange (Figure 11).

Les trois lactones diastéréoisomères à cinq chaînons **II'-76a-c** ont pu être partiellement séparées par cristallisation lente dans l'hexane à température ambiante. Les cristaux blancs obtenus ont pu être analysés par diffraction des rayons X. La structure cristalline est présentée sur la figure 8.

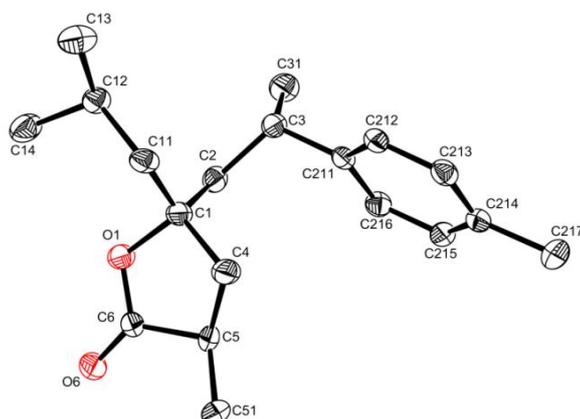


Figure 8 : Structure cristalline du composé **II'-76a**

Le composé blanc cristallise dans un groupe d'espace centrosymétrique $P21/n$. Ce composé est donc racémique. L'analyse par diffraction de rayons X montre la présence de deux diastéréoisomères dans la maille liée au désordre observé au niveau du carbone C5 du cycle lactone. Ce carbone asymétrique présente, en effet, soit la configuration *R* soit la configuration *S*.

De plus, les deux diastéréoisomères co-cristallisent dans un rapport 66/33.

Un énantiomère du diastéréoisomère majoritairement présent dans la maille est représenté sur la figure 8. La configuration du carbone C1 est *R*, celle du carbone C3 est *S* et celle du carbone 5 est *R*. Donc le diastéréoisomère majoritaire (66%), **II'-76a** est donc le (*RSR*, *SRS*).

L'énantiomère du diastéréoisomère présent dans la maille mais non représenté sur la figure 11 est donc de configuration (*R,S,S*). Donc le diastéréoisomère minoritaire (33%), **II'-76b** est donc le (*RSS*, *SRR*).

En solution, les proportions exactes des trois diastéréoisomères n'ont pu être compte tenu des difficultés rencontrées pour séparer correctement ces diastéréoisomères déterminées par chromatographie en phase gazeuse. Toutefois, nous avons essayé d'améliorer la diastéréosélectivité lors de la formation des lactones **II'-76** en utilisant des complexes

énantiomériquement purs, $[\text{PdCl}_2\text{L}^*]$, comportant les ligands $\text{L} = (R, R)\text{-(-)-DIOP}$, et la $(R)\text{-(+)-BINAP}$

Les essais catalytiques ont été conduits, à 80°C pendant 16 heures en présence de 2,5 équivalents de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et d'1 équivalent de diphosphine (Tableau 9).

Tableau 9 : Cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II-48** en présence diphosphine

Essais	Catalyseur	T.C.(%)	Solvant	Rdt ^a (%)	(II'-76/II'-75) ^b
E₁₄	$[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]/\text{DIOP}$	100	toluène/ CH_2Cl_2	77	75/25
E₁₅	$[\text{PdCl}_2(\text{BINAP})]/\text{BINAP}$	89	toluène/ CH_2Cl_2	78	64/36
E₈	$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]/\text{dppf}$	95	toluène/ CH_2Cl_2	75	66/34
E₉	$[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]/\text{dppb}$	52	toluène/ CH_2Cl_2	83	71/29
E₁₀	$[\text{PdCl}_2(\text{BIPHOS})]/\text{PPh}_3$	86	toluène/ CH_2Cl_2	82	69/31

Conditions opératoires : $[\text{PdCl}_2(\text{L})_2] = 1 \text{ mmol}$; $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} = 2,5 \text{ mmol}$; $P/\text{Pd}=4$; Substrat = 50 mmol ; $V(\text{solvant}) = 10 \text{ mL}$; $t = 16 \text{ h}$; $T = 80^\circ\text{C}$; $P(\text{CO}) = 40 \text{ bar}$; T.C. = taux de conversion; ^arendement en lactones; ^bdéterminé par GC

Ces deux complexes ($\text{L} = (R, R)\text{-(-)-DIOP}$, et la $(R)\text{-(+)-BINAP}$) se sont révélés actifs, chimiosélectifs et régiosélectifs en faveur de la lactone à cinq chaînons **II'-76** comme avec les autres complexes du palladium comportant des ligands diphosphines. Le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]$ (**E₁₄**) est plus actif que le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{BINAP})]$ (essais **E₁₅**). En effet, la conversion de l'alcool n'est que de 89% avec $[\text{PdCl}_2(\text{BINAP})]$ alors qu'elle est totale avec le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]$. La chimiosélectivité en lactones est similaire avec ces deux complexes (77-78%) par contre la régiosélectivité est supérieure avec le complexe $[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]$, le rapport des deux lactones **II'-76/II'-75** est 75/25.

Par contre, la proportion des deux diastéréoisomères dans le mélange réactionnel ne varie pas avec les complexes $[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]$ et $[\text{PdCl}_2(\text{BINAP})]$. Elle est similaire à celles obtenues avec les complexes achiraux utilisés. La chiralité apportée par les ligands DIOP ou BINAP ne semble pas pouvoir contrôler la diastéréosélectivité de la réaction.

Des analyses RMN ont été réalisées à la fois sur la partie cristallisée qui contient les diastéréoisomères **II'-76a** et **II'-76b** et sur la partie non cristallisée qui contient essentiellement le diastéréoisomère **II'-76c**.

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.

Nous avons observé sur le spectre de RMN ^1H du composé **II'-76a** qu'il y a un nouveau signal par rapport le produit de départ au champ fort, correspond au méthyle doublet à 1.17 ppm (1.14 ppm pour **II'-76b**). Nous notons sur le meme spectre la présence, d'un multiplet à 2.96 correspond proton C11-H et Un multiplet à 2.75 ppm attribué au deux proton C3-H.

Le spectre RMN ^1H de la partie huileuse montre que le diastéréoisomère **II'-76c** a pratiquement les memes déplacements chimiques des protons que les autres diastéréoisomères, sauf le groupement méthyle en position C12 qui sort vers 1,32 ppm

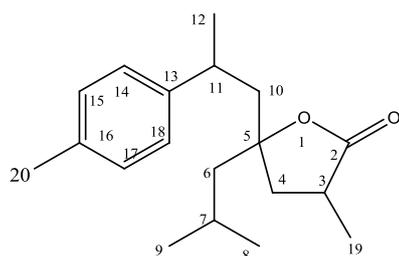
Le spectre de RMN ^{13}C (mesuré dans CDCl_3) du mélange **II'-76a,b** met en évidence 19 carbones pour chaque isomère, qui signifie qu'on a une inserction d'une molécule $\text{C}=\text{O}$ à la molécule de départ. Le meme spectre montre aussi, un signal à 179,33 ppm correspondant au groupement $\text{C}=\text{O}$ (C2) du produit **II'-76a** (179,19 ppm pour **II'-76b**), un pic plus particulier à 86,90 ppm correspondant au carbone spyranique C5 (86,98 ppm pour **II'-76b**).

En ce qui concerne le spectre du ^{13}C du diastéréoisomère **II'-76c**, le carbone du groupement carbonyle (C-2) est observé à 179,24 ppm.

L'analyse des spectres COSY45 et HMBC des trois diastéréoisomères montre que ce n'est pas aisée de distinguer entre eux. En effet, nous avons choisi d'analyser les spectres COSY45 et HMBC du **II'-76a**.

Le spectre COSY45 montre une corrélation entre les protons du méthyle C19-H et le proton C3-H (2.75 ppm). on observe aussi que le proton C3-H avec les deux protons C4-H.

L'attribution des signaux est réalisée aussi à l'aide des données obtenues grâce au spectre HMBC (Tableau 10). En effet, ce spectre montre plusieurs taches de corrélations proton-carbone à longue distance, permettant d'attribuer les carbones quaternaires : le carbone situé à 179,3 ppm est attribué au C2 par ses corrélations avec les protons à 2,75 ppm (H-3), 1,8-1,92 ppm (Ha,b-6) et 1,15 ppm (H-19). Le carbone à 86,9 ppm (C5) est repéré à partir de sa corrélation en 3J avec les protons à 1.95 ppm (H-10), à 1,8-1,92 ppm (H-4) et H-6 à 2,06 ppm.

Tableau 10: Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ^{13}C , ^1H , COSY et HMBC (500 MHz) du composé **II'-76a-c**

Dihydro-5-isobutyl-3-méthyl-5-(2p-tolylpropyl)furan-2(3H)-one

$\delta^{13}\text{C}$	Groupe	Position	$\delta^1\text{H}$	COSY	HMBC
179,33 ^a	C	C2	-		C2/H-3, C2/H-19, C2/Ha-4, C2/Hb-4
179,19 ^b					
144,28 ^a	C	C13	-		C13/H-14, C13/H-18, C13/H-12, C13/H-11, C13/Ha,b-10
144,33 ^c					
143,80 ^b	C	C16	-		C16/H-20, C16/H-17, C16/H-15
135,87 ^a					
135,80 ^b	CH	C15, C17	7,09 ^a		C15/H-14, C17/H-18, C15/H-20, C17/H-20
129,37 ^a			7,11 ^b		
129,24 ^b			7,13 ^c		
129,31 ^c	CH	C14, C18	-		C14/H-15, C14/H-11, C18/H-17, C18/H-11
126,65 ^a					
126,92 ^b					
126,59 ^c	C	C5	-		C5/H-6, C5/Ha,b-4, C5/H-10
86,90 ^a					
86,98 ^b					
86,15 ^c	CH ₂	C6	d, 2,06, J= 5 Hz		C6/H-7, C6/H-8, C6/Ha,b-4, C6/H-10
47,84 ^c					
47,28 ^a					
47,59 ^b	CH ₂	C10	d, 1,95, J= 5 Hz	H-10/H-11 H-10/H-12	C10/H-12, C-10/Ha,b-4, C10/H-6
45,49 ^a					
45,91 ^b	CH ₂	C4	dd, 1,8-1,92	H-4/H-3	C4/H-6, C4/H-19, C4/H-10
41,06 ^a					
40,23 ^c					
42,13 ^b	CH	C11	m, 2,96	H-11/H-10 H-11/H-12	C11/H-10, C11/H-10, C11/H-14, C11/H-18
35,75 ^a					
35,47 ^c					
36,95 ^b	CH	C3	m, 2,75	H-3/Ha-4 H-3/Hb-4	C3/Hb-4, C3/Ha-4, C4/H-19
34,59 ^a					
34,86 ^c					
34,95 ^b	CH	C7	s, 2,35	H-7/H-6 H-7/H-9 H-7/H-8	C7/H-6, C7/H-9, C8/H-8
29,70 ^a					
29,66 ^b					
29,36 ^c	CH ₃	C12	m, 1,28 ^a m, 1,30 ^b	H-7/H-8	C12/H-11, C12/H-10
24,78 ^a					
24,53 ^b					
24,66 ^c	CH ₃	C8	d, 0,95 ^a J= 5 Hz	H-8/H-9 H-8/H-7	C8/H-7, C8/H-9, C8/H-6
24,24 ^a					
24,23 ^b					

24,05 ^a 24,12 ^b	CH	C9	d, 0,89 ^b d, 0,99 ^a d, 0,92 ^b J= 5 Hz	H-9/H-8 H-9/H-7	C9/H-6, C9/H-8, C9/H-7
20,99 ^a 20,95 ^c 21,01 ^b	CH ₃	C20	d, 2,38	H-20/H-17 H-20/H-15	C20/H-15, C20/H-17
15,57 ^a 15,78 ^b 16,34 ^c	CH ₃	C19	d, 1,17 ^a d, 1,14 ^b J= 5 Hz	H-19/H-3 H-19/Ha,b-4	C19/Ha,b-4, C19/H-3

III-5. Mécanisme

Le mécanisme de la formation des deux lactones **II'-75** et **II'-76** implique l'hydrure de palladium, comme nous l'avons résumé dans la figure 9. En effet, la première étape consiste en la coordination de la double liaison terminale C=C pour former l'espèce **II'-77a**, puis une insertion pour former les deux dérivés **II'-77b** et **II'-77c**. L'insertion du CO donne les deux intermédiaires acyliques **II'-77d** et **II'-77e**. Enfin, l'alcoolyse intramoléculaire des deux intermédiaires **II'-77d** et **II'-77e** produit les deux lactones **II'-75** et **II'-76** et régénère l'hydrure de palladium.

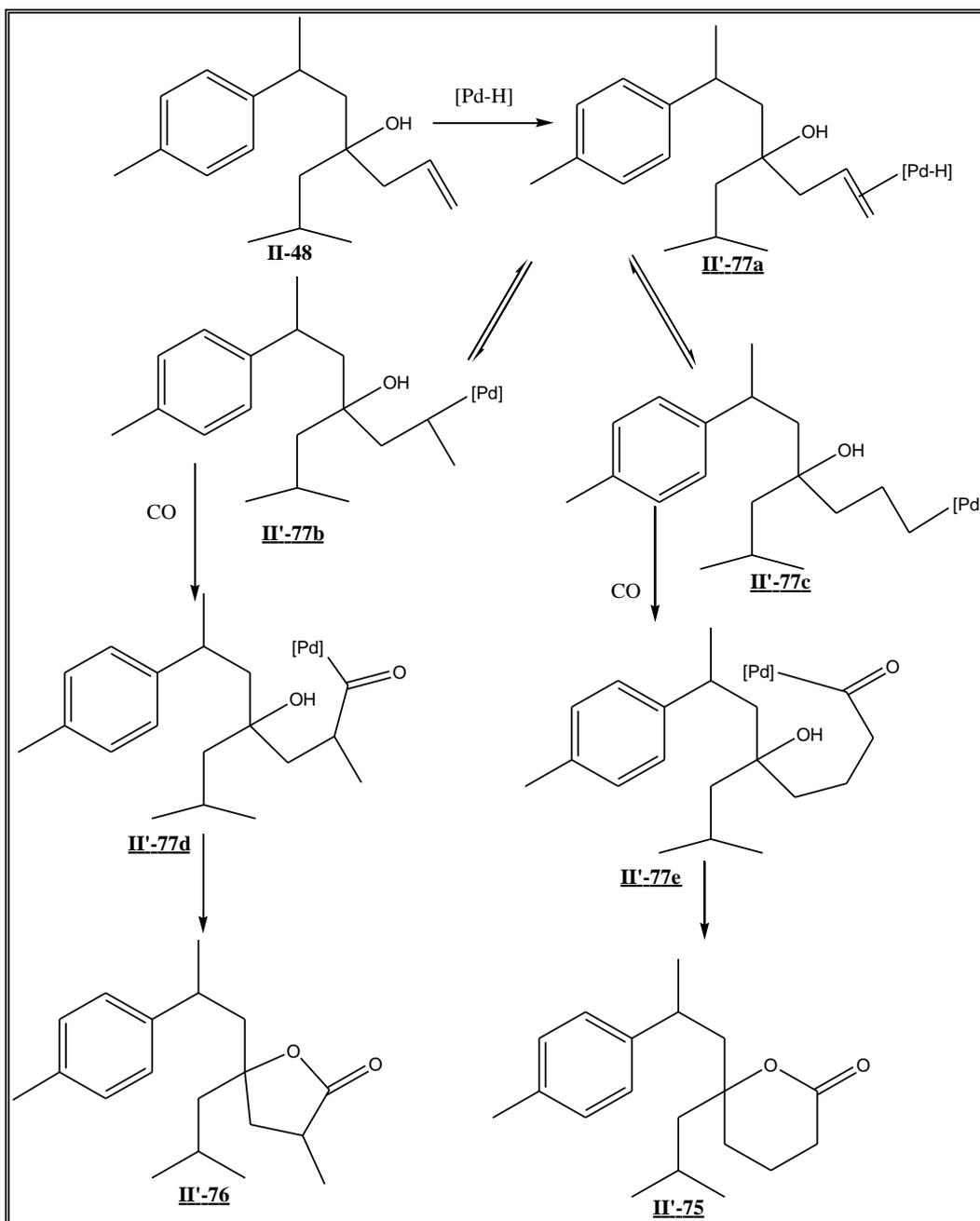


Figure 9

IV. CONCLUSION

La réaction d'alcoxycarbonylation catalysées par des complexes du palladium représente une voie d'accès intéressante pour obtenir soit des esters soit des lactones. Dans ce chapitre nous avons réalisé une étude approfondie des réactions d'alcoxycarbonylation des dérivés sesquiterpéniques en faisant varier plusieurs paramètres, comme le solvant, le temps, les complexes à base de palladium, la pression de CO et les ligands phosphorés.

Dans un premier temps, nous avons concentré notre travail sur la réaction de méthoxycarbonylation du 1-méthyl-4-(6-méthyl-4-méthylidèneheptan-2-yl)benzène **II-46** dans des conditions relativement douces de température et de pression avec des systèmes catalytiques de type Pd(OAc)₂/L/acide et [PdCl₂(L)₂] (L= PPh₃ ou dppf). Le système catalytique [PdCl₂(dppf)] permet d'obtenir les meilleurs taux de conversion, la meilleure sélectivité en esters et la meilleure régiosélectivité. Ce système catalytique favorise la formation des esters linéaires. Cependant, les conditions catalytiques sont encore à améliorer afin de favoriser la formation des esters et de diminuer fortement la proportion des produits d'isomérisation obtenus.

Dans un deuxième temps nous nous sommes intéressés à la réaction de cyclocarbonylation de l'alcool allylique **II-48** en présence du système catalytique [PdCl₂L₂]/SnCl₂. Nous avons conclu que cette réaction s'avère complexe car plusieurs paramètres entrent en jeu : effet de solvant, type de la phosphine, SnCl₂ et le rapport Pd/P. En effet, les résultats obtenus montrent que les systèmes catalytiques des ligands monophosphine ont donné de très bonnes régiosélectivités en faveur de lactones à six chaînons, et l'encastrement stérique de ces derniers donne un excès diastéréoisomérique très important. Par contre, les systèmes catalytiques avec des ligands diphosphines donnent une régiosélectivités en faveur des lactones en cinq chaînons.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie chimique

Les produits commerciaux ont été utilisés sans purification préalable :

Les acides de Lewis : triflate de bismuth ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$), l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), trifluorure de bore dans le méthanol ($\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$), trichlorure d'indium (InCl_3) et trichlorure de fer (FeCl_3).

Les acides de Bronsted : paratoluènesulfonique (APTS) et l'acide méthanesulfonique (AMS).

Les réactifs :

Triphénylphosphine	PPh_3	Aldrich 99%
Chlorure d'étain di-hydraté	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Prolabo 98%

Les complexes du palladium

Le complexe dichloro-bis(triphénylphosphin)palladium(II) [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$] est préparé selon le procédé publié par Coulson.¹⁷⁰



Synthèse des complexes de type [PdCl_2L_2]

Tous ces complexes ont été synthétisés, par utilisation du dichlorobis(benzonitrile)palladium(II) et un ligand phosphoré suivant le même protocole :



Caractérisation

$[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]$	rendement : 92%	RMN $\{\text{CDCl}_3\}$: δ (^{31}P) = 63,80 ppm.
$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$	rendement : 85%	RMN $\{\text{CDCl}_3\}$: δ (^{31}P) = 36,15 ppm.
$[\text{PdCl}_2(\text{DIOP})]$	rendement : 85%	RMN $\{\text{CDCl}_3\}$: δ (^{31}P) = 16,49 ppm.
$[\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$	rendement : 80%	RMN $\{\text{CDCl}_3\}$: δ (^{31}P) = 28,70 ppm.

¹⁷⁰ D. R. Coulson, *Inorg. Synth.*, **1972**, 13, 121.

Les gaz

Argon	Alphagaz 2	Air Liquide
Azote	Alphagaz 1	Air Liquide
Hydrogène	Alphagaz 2	Air Liquide
Monoxyde de carbone	Alphagaz 1	Air Liquide
Hélium	Alphagaz 2	Air Liquide

Les solvants

Ils sont distillés sous courant d'argon en présence :

- D'hydrure de calcium pour le dichlorométhane.
- De sodium pour le toluène

Analyses

-Diffractions des Rayons X

Les analyses par diffractions des rayons X sont réalisées au service de diffraction des rayons X du LCC par Jean Claude Daran.

-Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

- Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 500, AM250, AC200 et ARX250 du LCC. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthysilane (TMS) et sont exprimés en ppm.
- Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'appareil Bruker AVANCE 500. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthysilane (TMS).

-Spectroscopie infra-rouge :

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1710 à transformée de Fourier. Les solides et les liquides analysés entre deux fenêtres de fluorure de calcium. Les fréquences de vibration (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Le domaine étudié est la région de vibration s'étendant de 4000 à 400 cm^{-1} .

- Spectrométrie de masse

Les analyses en spectrométrie de masse ont été réalisées au *Service Commun de Spectrométrie de Masse* de la Structure Fédérative en Chimie Moléculaire, localisé à l'Université Paul Sabatier (Bâtiment 2R1, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 04).

Ces analyses ont été réalisées sur un spectromètre de masse TSQ 7000 Thermo Electron : spectromètre de masse équipé des sources impact électronique (EI) et ionisation chimique (NH₃) pour les analyses des produits organiques.

Chromatographie

Chromatographie couplée masse GC-MS

Les analyses en chromatographie en phase gazeuse couplée masse (CG-MS) sont réalisées sur un appareil Perkin Elmer composé, pour la partie chromatographie, d'un appareil *Autosystem*, équipé d'une colonne capillaire apolaire, en 5% diphényle et 95% diméthyl arylène siloxane, DB5-ms (30m x 0,25 mm x 0,25 µm) de chez Perkin Elmer puis son équivalent chez Restek, la Rxi®-5ms, et le gaz vecteur est l'hélium. Pour la partie masse, il s'agit d'un appareil *Turbo Mass* doté d'un analyseur quadripolaire.

Les conditions d'analyses ont été les suivantes :

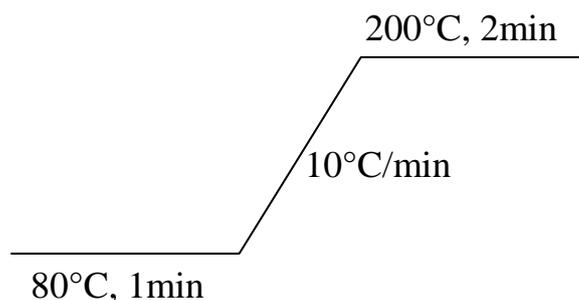
Injection en mode split : 0.5 µL, rapport de fuite 100 :1

Température de l'injecteur : 200°C

Gaz vecteur : Hélium

Pression du gaz vecteur : 8 psi

Colonne : DB-5MS-30 m-0,25 mm-0,25 µm



Chromatographie en phase gazeuse

-Chromatographie en phase gazeuse :

Les solutions réactionnelles et les produits purifiés des réactions de réarrangement des époxydes et de la méthoxycarbonylation ont été analysés sur un chromatographe Perkin-Elmer muni d'un détecteur à ionisation de flamme et relié à un ordinateur ou à un intégrateur. Les conditions d'analyse ont été les suivantes :

Température du détecteur : 200°C

Injection « on column » : 0,2µL

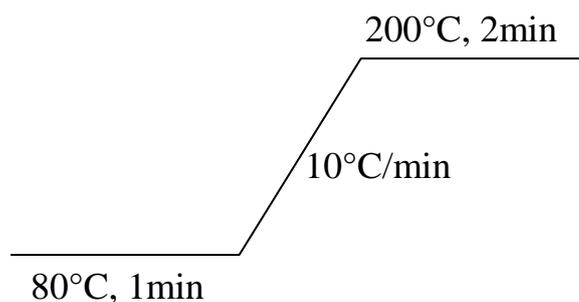
Colonne : Stabilwax^R-0,25 mm-0,25 µm

Gaz vecteur : Hélium

Pression du gaz vecteur : 1 bar

Pression de l'air : 0,5 bar

Programme de température



Les mélanges réactionnels et les produits purifiés de la cyclocarbonylation ont été analysés sur un chromatographe Perkin-Elmer muni d'un détecteur à ionisation de flamme et relié à un ordinateur ou à un intégrateur. Les conditions d'analyse ont été les suivantes :

Température du détecteur : 300°C

Injection « on column » : 0,5µL

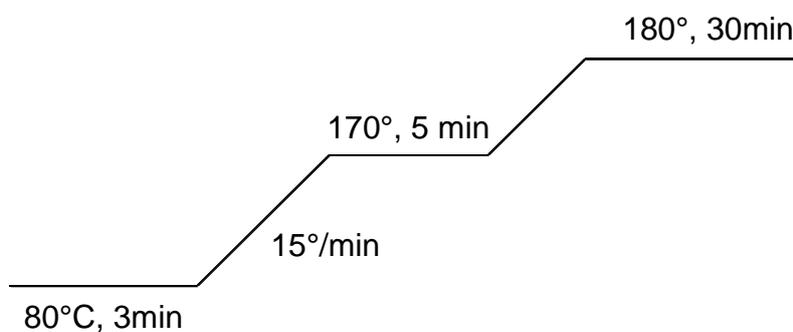
Colonne : Supelco BETA DEXtm 225 Capillary column, 30m.0,25 mm-0,25 µm film thickness

Gaz vecteur : Hydrogène

Pression du gaz vecteur : 1 bar

Pression de l'air : 0,5 bar

Programme de la température :



Chromatographie solide/liquide

-Méthodes de séparation :

Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de silice CCM321354 SDS et ont été visualisées par UV et l'iode.

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

Mesures du pouvoir rotatoire

Les mesures de pouvoir rotatoire sont effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER 241, muni de deux lampes, sodium (Na) et mercure (Hg), permettant des mesures à cinq longueurs d'ondes (589, 578, 546, 436 et 365 nm). Les mesures ont été réalisées dans une cuve en verre de 1,001 dm dans une pièce maintenue à 20°C.

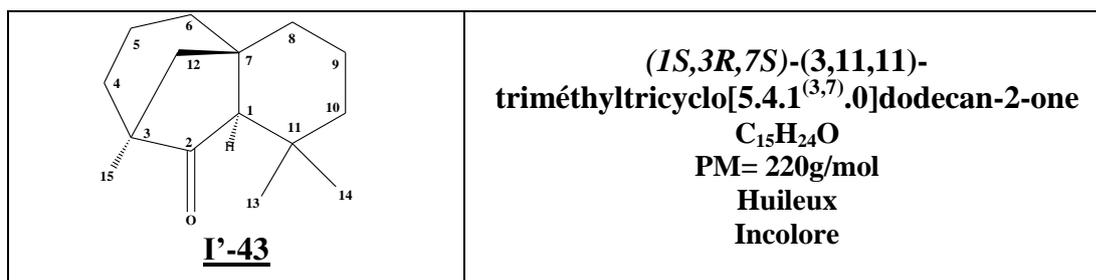
Réarrangements des époxydes catalysés par les acides de Lewis et les acides de Bronsted

Procédure générale de la réaction de réarrangement de **II-25** et **II-22** par des acides de Lewis :

L'époxy-himachalène (660 mg, 3 mmol) est mis en solution dans un tube de Schlenk de 10 mL dans le dichlorométhane (3 mL) à température ambiante sous argon. ($3 \cdot 10^{-3}$ mmol) d'acide de Lewis est ajoutée au mélange réactionnel, puis le milieu est agité magnétiquement. La réaction est suivie par CCM et par chromatographie en phase gazeuse (GC). En fin de réaction, le dichlorométhane (10mL), NaHCO_3 (3 mL) et une solution aqueuse de NaCl (3mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à CH_2Cl_2 (3x5mL) et les phases organiques rassemblées puis séchées sur MgSO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice.

Procédure générale de la réaction de réarrangement de **II-25** et **II-22** par des acides de Brønsted

L'acide paratoluènesulfonique (APTS) ou l'acide méthanesulfonique (AMS) ($2 \cdot 10^{-3}$ mmol) est ajouté à une solution de l'époxy-himachalène (660 mg, 3 mmol) dans le dichlorométhane ou le méthanol (3 mL) à une température ambiante ou de 60°C. La réaction est suivie par CCM et par chromatographie en phase gazeuse (GC). En fin de réaction, NaHCO_3 (3 mL) est ajouté au mélange réactionnel. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à CH_2Cl_2 (3x5mL) et les phases organiques rassemblées puis séchées sur MgSO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice.

(1S,3R,7S)-3,11,11-triméthyltricyclo[5.4.1^(3,7).0]dodecan-2-one, I'-43

Eluant : pentane/dichlorométhane (90/10)

GC: temps de rétention de 9,56 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

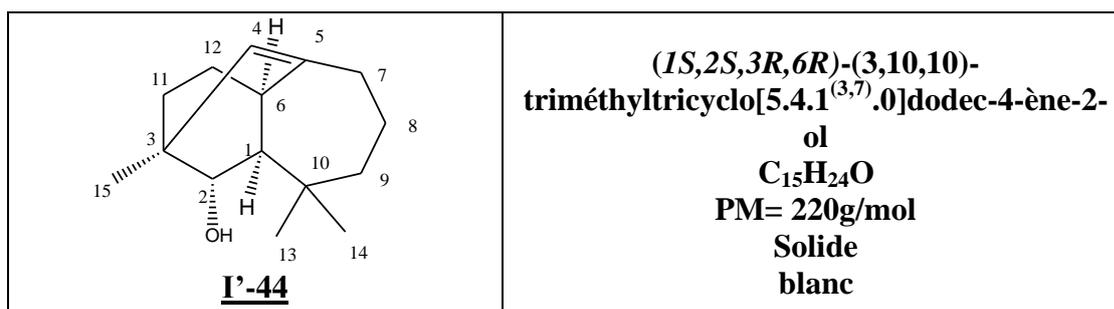
MS (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 220 (100%) [M + H]⁺.

IR : bande C=O plus intense vers 1730 cm⁻¹

[α]_D²⁵ = + 6,2 (c 0,5, hexane).

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33 MHz): δ 2,14-1,32 (2H, CH-6, d, m); 1,62 (1H, CH-1, s); 1,45-1,59 (2H, CH₃-14, m); (s, 3H, CH₃-15); 1,39 (s, 2H, CH₂-12, J =11,3Hz); 1,24 (3H, CH₂-13, s); 1,13-1,44 (2H, CH₂-12, J =13,6Hz, J=); 1,03 (s, 3H, CH₃-15); 1,07 (s, 3H, CH₃-14).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) : δ 220,7 (C2); 66,6 (C1); 53,3 (C12); 48,3 (C3); 43,5 (C10); 40,3 (C7); 39,6 (C8); 38,9 (C4); 33,3 (C11); 32,7 (C6); 31,9 (C13); 21,6 (C15); 20,7 (C14); 19,4 (C9).

(1S,2S,3R,6R)-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodec-4-ène-2-ol, I'-44

Eluant : pentane/dichlorométhane (85/15)

GC: temps de rétention de 12,64 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

MS (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 220 (100%) [M + H]⁺.

IR : bande OH plus intense vers 3417 cm⁻¹

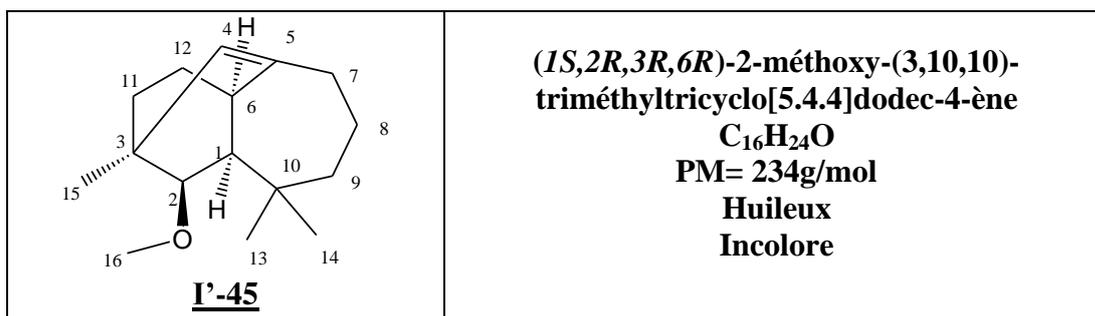
[α]_D²⁵ = -105 (c 0,5, hexane).

Le solide **I'-44** obtenu est ensuite recristallisé dans le pentane à température ambiante.

RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): δ 0,95 (s, 3H, CH_3 -14), δ 1,01 (s, 3H, CH_3 -13); 1,03-1,22 (m, 2H, CH_2 -9); 1,09-1,84 (CH_2 -11); 1,09 (m, 1H, CH-1); 1.12 (s, 3H, CH_3 -15), 1,42 (s, 1H, OH); 1,48-1,58 (m, 2H, CH_2 -12); 1,60 (m, 2H, CH_2 -8), 1,96-2,35 (m, 2H, CH_2 -7); 2.37(m, 1H, CH-6), 3.12 (m, 1H, CH-2); 5.41 (broad s, 1H, CH-4).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : δ 146,0 (C5); 130,3 (C4); 78,0 (C1); 57,1 (C1); 39,8 (C3); 36,3 (C10); 35,4 (C9); 34,6 (C6); 32,5 (C7); 28,6 (C14); 27,4 (C13); 26,1 (C12); 24,7 (C11); 21,8 (C15); 19,0 (C8).

(1S,2R,3R,6R)-2-méthoxy-(3,10,10)-triméthyltricyclo[5.4.4]dodéc-4-ène I'-45



Eluant : pentane/dichlorométhane (96/4)

GC: temps de rétention de 9,17 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

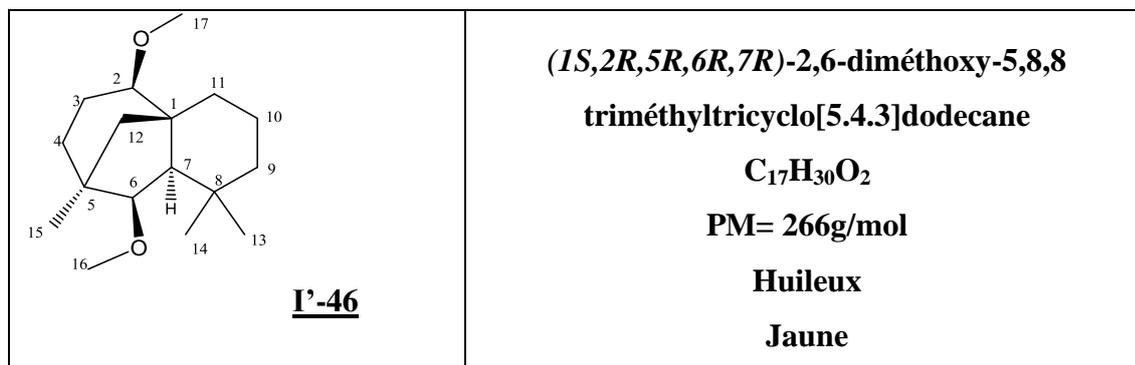
MS (DCI, NH_3) m/z : (%) = 235 (100%) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR : bande C-O plus intense vers 1105 cm^{-1}

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -78,2$ (c 0,5, hexane).

RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): δ 5.40 (1H, CH-4, s); 3.44 (3H, CH-16, s); 2.65(1H, CH-2, dd, $J = 5\text{Hz}$, $J=11,5\text{Hz}$), 2,34 (2H, CH_2 -6, m); 1,94-2,33 (2H, CH_2 -7, m); 1,87-1,03 (2H, CH_3 -11, dt, $J=11\text{Hz}$, $J=13,4\text{Hz}$) ; 1,65 (1H, CH_2 -1, dd, $J = 4\text{Hz}$), 1,58 (2H, CH_3 -8, m); 1,17 (3H, CH-15, s); 0,92 (3H, CH_2 -13, s); 0,90 (3H, CH_2 -14, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : δ 146,7 (C5); 130,0 (C4); 88,2 (C2); 59,6 (C16); 40,8 (C3); 36,0 (C10); 35,6 (C9); 34,9 (C6); 32,4 (C7); 29,4 (C13); 27,5 (C14); 26,0 (C12); 25,7 (C11); 23,0 (C15); 19,0 (C8).

(1S,2R,5R,6R,7R)-2,6-diméthoxy-5,8,8 triméthyltricyclo[5.4.3]dodecane, I'-46

Eluant : pentane/dichlorométhane (94/6)

GC: temps de rétention de 9,30 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

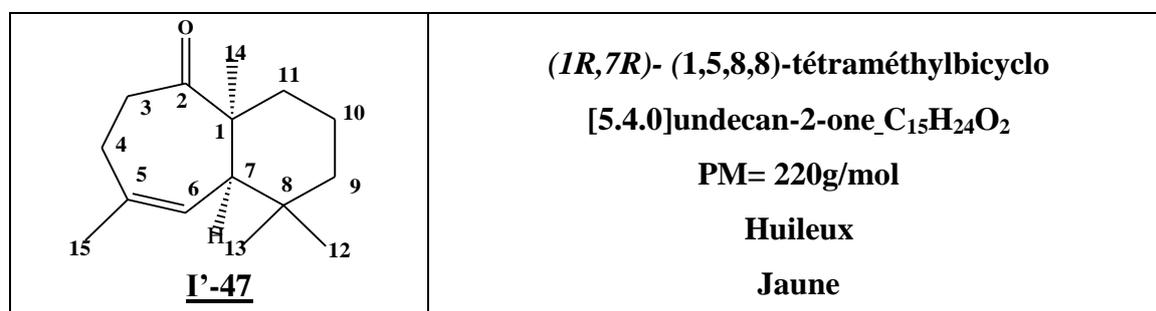
MS (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 267(100%) [M + H]⁺.

IR : deux bandes C-O intenses vers 1013 et 1086 cm⁻¹

[α]_D²⁵ = -8,4 (c 0,5, hexane).

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): δ; 3.50 (3H, CH-16, s); 3,36(3H, CH-17, s), 3,30 (1H, CH-6, d, *J*=11Hz) 2,90 (1H, CH₂-2, m); 1,58 (2H, CH₂-11, m), 1,56 (2H, CH₂-10, m); 1,21-1,46 (2H, CH₃-9, dt, *J*=13,4Hz, *J*=13Hz);; 1,17 (3H, CH-15, s) ; 0,98 (3H, CH₃-14, m).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) : δ 91,7 (C6); 85,4 (C2); 59,2 (C16); 57,3 (C17); 44,6 (C1); 44,1 (C12); 44,3 (C5) 35,6 (C9); 32,4 (C8); 31,9 (C15); 29,9 (C4); 27,8 (C11); 27,6 (C14); 27,2 (C13); 22,1 (C3); 16,9 (C10).

(1R,7R)-1,5,8,8-tétraméthylbicyclo[5.4.0]undecan-2-one, I'-47

Eluant : pentane/dichlorométhane (88/12)

GC: temps de rétention de 10,78 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

MS (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 220 (100%) [M + H]⁺.

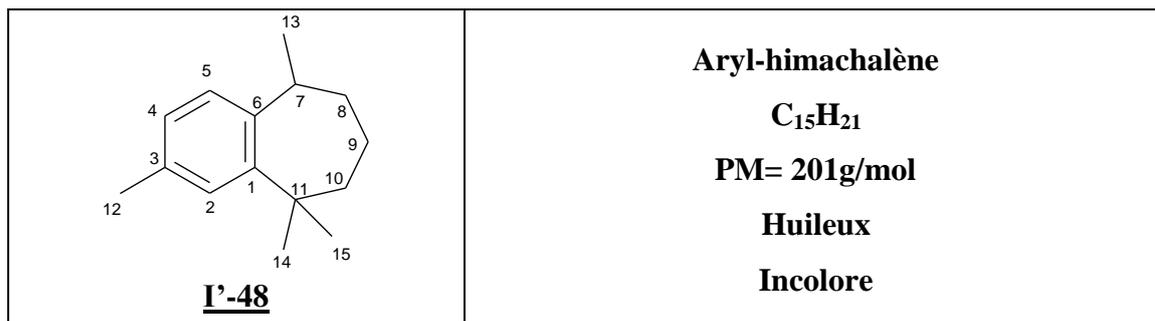
IR : bande C=O plus intense vers 1690 cm⁻¹

[α]_D²⁵ = + 40,6 (c 0,5, hexane)

RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): δ 5,65 (3H, CH_3 -6, d, $J=6,5\text{Hz}$); 2, 10 (1H, CH_3 -7, t, $J=11\text{Hz}$); 2,60-2,80 (2H, CH_2 -3, dt, $J=5\text{Hz}$); 1,80 (3H, CH -15, s); 1,45-1,60 (2H, CH_2 -10, m); 1.18 (3H, CH_3 -14, s), 1,02 (3H, CH_3 -12 s.); 0,78 (3H, CH_2 -13, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : δ 216,0 (C2); 135,1 (C5); 125,5 (C6); 55,3 (C7); 51,8 (C1); 40,4 (C3); 40,4 (C9); 36,3 (C11); 35,9 (C8); 31,8 (C12); 29,8 (C4); 27,9 (C14); 27,4 (C15); 24,5 (C13); 19,5 (C10).

L'aryl-himachalène



Eluant : pentane

GC: temps de rétention de 8,02 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

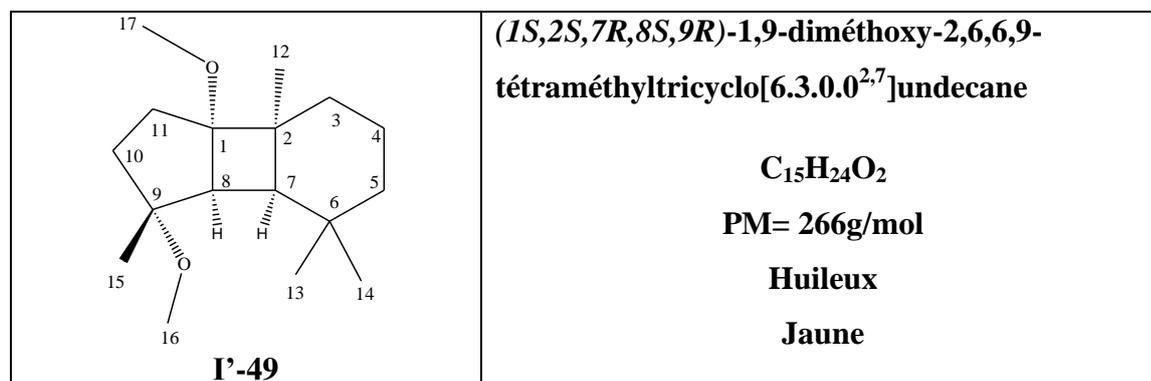
MS (DCI, NH_3) m/z : (%) = 201 (100%) [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = 0$ (c 0.5, hexane)

RMN ^1H (298K, CDCl_3 , 500.33MHz): δ 7.34, (1H, CH_2 -2, d $J^4=1,61\text{Hz}$), 7.27 (1H, CH_2 -5, $J^3=7,84\text{Hz}$), 7.13 (1H, CH_2 -4, dd, $J^3=7,84\text{Hz}$), 3.41 (1H, CH -7, m), 2.46 (3H, CH_3 -12, s), 1.94, 1.42 (2H, CH_2 -9, m, m), 1.57 (3H, CH_2 -14, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (298K, CDCl_3 , 100.613 MHz) : δ 148.19 (C1), 141.72 (C6), 135.45 (C3), 128.06 (C2), 127.05 (C4), 125.96 (C5), 41.63 (C10), 40.02 (C11), 37.04 (C8), 34.98 (C7), 34.48 (C14), 30.27 (C15), 24.57 (C9), 21.73 (C12), 21.56 (C13).

(1S,2S,7R,8S,9R)-1,9-diméthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undecane, I'-49



Eluant : pentane/dichlorométhane (92/8)

GC: temps de rétention de 9,11 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

MS (DCI, NH₃) m/z : (%) = 266 (100%) [M + H]⁺.

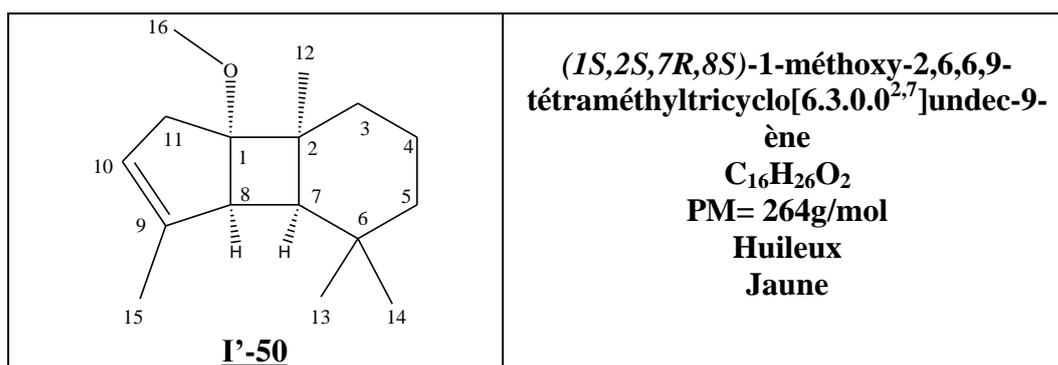
IR : deux bandes C-O intenses vers 1054 et 1066 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25} = -2,6$ (c 0,5, hexane).

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): δ 3,18 (3H, CH-16, s); 3,11 (3H, CH-17, s); 2,10 (1H, CH-8, d, $J = 5$ Hz), 1,75-2,10 (2H, CH₂-11, m); 1,45-2,05 (2H, CH₃-3, m), 1,47-1,95 (2H, CH₃-10, dt, $J=5,4$ Hz, $J=11$ Hz); 1,27 (3H, CH₃-15, s); 1,23 (2H, CH₂-5, m); 1,18 (3H, CH-12, s); 0,96 (3H, CH-14, s); 0,91 (3H, CH-13, s).

RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) : δ 86,6 (C1); 82,1 (C9); 54,8 (C8); 51,8 (C17); 50,8 (C16); 43,6 (C7); 40,9 (C2); 36,5 (C5); 35,7 (C10); 29,9 (C3); 29,7 (C6); 29,6 (C13); 29,3 (C13); 27,6 (C11); 25,6 (C12); 22,9 (C15); 18,15 (C4).

(1S,2S,7R,8S)-1-méthoxy-2,6,6,9-tétraméthyltricyclo[6.3.0.0^{2,7}]undec-9-ène, I'-50



Eluant : pentane/dichlorométhane (93/7)

GC: temps de rétention de 12,43 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

MS (DCI, NH₃) m/z : (%) = 264 (100%) [M + H]⁺.

IR : bande C-O plus intense vers 1022 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25} = +15$ (c 0,5, hexane).

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500.33MHz): δ 5,45 (1H, CH-10, t, $J=5$ Hz); 2,42-2,72 (2H, CH-11, d, $J=5$ Hz, t, $J=11$ Hz); 2,50 (1H, CH-8, d, $J=5$ Hz); 1,75 (3H, CH₂-15, s); 1,45-1,79 (2H, CH₃-4, m); 1,50 (2H, CH-3, m); 1,31 (2H, CH₂-5, m); 1,27 (3H, CH₃-15, s); 1,19 (3H, CH₃-12, s); 0,85 (3H, CH-14, s); 0,88 (3H, CH-13, s).

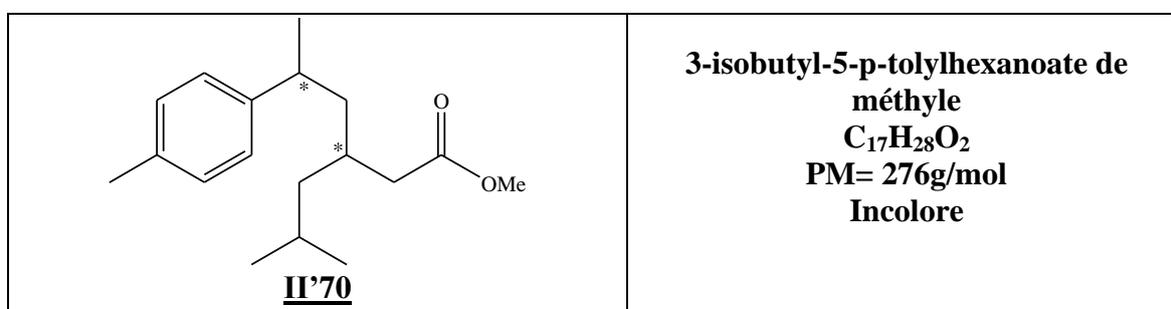
RMN ¹³C{¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) : δ 144,0 (C9); 126,3 (C10); 88,3 (C1); 55,5 (C7); 52,9 (C8); 51,1 (C16); 41,3 (C2); 36,6 (C5); 36,4 (C11); 30,0 (C4); 29,9 (C14); 29,5 (C6); 28,6 (C13); 23,7 (C12); 18,10 (C3); 16,0 (C15).

Réaction de méthoxycarbonylation catalysée par des complexes du palladium

Dans un autoclave, on met 5 mL du méthanol, (2 mg, 8.5 mmol) de Pd(OAc)₂ et (2.2mg, 8.5mmol) du ligand puis on ajoute (0.43mmol) de l'acide et (100mg, 0.43mol) de composé **II-46**. Le mélange est soumis à une pression de CO (10bar) puis le chauffage est mis en route. Quand la température voulue est atteinte, la pression de gaz est ajustée à la pression de travail. 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. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse.

Les deux esters ont été purifié sur colonne de gel de silice avec comme éluant pentane/dichlorométhane 87/13.

3-isobutyl-5-p-tolylhexanoate de méthyle, II'70



GC: temps de rétention des deux isomères sont 12,74 et 13. 21 min, colonne (Stabilwax^R-AD, 220 °C).

MS (DCI, NH₃) *m/z*: (% 100) = 276 [M]⁺.

IR : bande C=O plus intense vers 1743 cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃): 7.12 (1H aromatique), 3,65 (3H, s,), 2,75 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1,94, (1H, m), 1.75, (3H, d, *J*=7Hz), 0,95 (3H, d, *J*=7Hz), 0,86 (3H, d, *J*=7Hz).

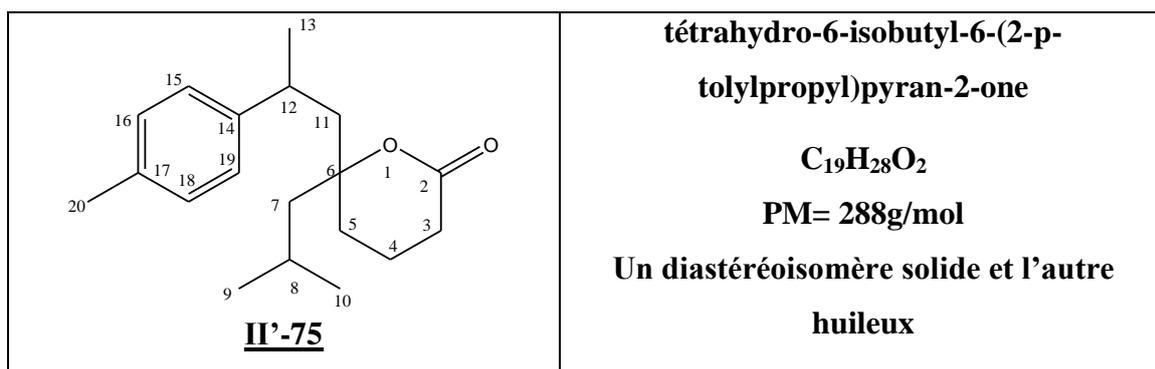
Réaction de cyclocarbonylation catalysée par des complexes du palladium

Les solides (catalyseur, ligands phosphorés et chlorure d'étain) sont introduits dans le réacteur (autoclave). Ce dernier est ensuite placé lentement sous vide de façon à chasser l'oxygène. Le solvant, ainsi que le composé **II-48** sont placés dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte. Puis le Schlenk est relié à l'autoclave de façon à y faire rentrer les liquides par aspiration. La pression en monoxyde de carbone est alors ajustée à 5 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. L'agitation magnétique alors mise en route et constitue le début de l'essai catalytique.

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 mis sous atmosphère inerte. Il est ensuite analysé en chromatographie en phase gazeuse.

Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de pentane et dichlorométhane (62/38).

Tétrahydro-6-isobutyl-6-(2-p-tolylpropyl)pyran-2-one, II'-75



GC: temps de rétention des deux diastéréoisomères sont 43,03 et 43,99 min, Colonne : Supelco BETA DEXtm.

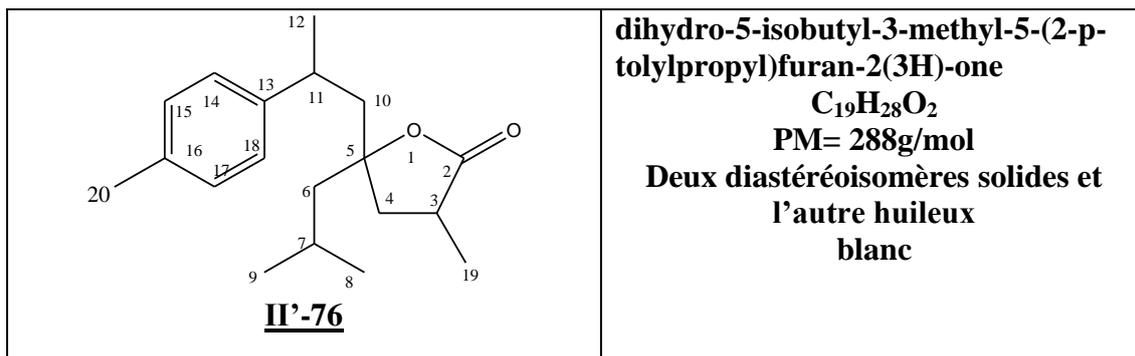
MS (DCI, NH₃) *m/z*: (%) = 289 (100%) [M + H]⁺.

IR : bande CO plus intense vers 1727 cm⁻¹

Les deux lactones diastéréoisomères à six chaînons **II'-75a** et **II'-75b** ont été séparées grâce à une cristallisation dans l'hexane à -20°C. Après filtration à froid du mélange, des cristaux blancs du diastéréoisomère majoritaire **II'-75a** ont été recueillis. Ils ont pu être analysés par diffraction des rayons X.

RMN ¹H (298K, CDCl₃, 500 **II'-75a**, 33MHz): 7,11 (2H, C16-H, C18-H); 7,11 (2H, C15-H, C19-H); 2,85 (1H, C12-H, m); 2,40 (2H, C3-H, m); 2,34 (3H, C20-H, s); 1,80 (2H, C8-H, m); 1,65 (2H, C7-H, d, J = 5Hz); 1,34 (3H, C13-H, m); 0,98 (3H, C9-H, s); 0,94 (3H, C10-H, s).

RMN ¹³C {¹H} (298K, CDCl₃, 100.613 MHz) **II'-75a**: 171,17(C-12); 144,46(C-14); 135,72(C-17); 129,31 (C-16, C-18); 126,84(C-15, C-19); 87,24(C-6); 48,11(C-7); 46,92(C-11); 35,65(C-12); 30,96(C-5); 29,84 (C-8); 29,28(C-3); 25,11 (C-13); 24,60 (C-10); 23,90(C-9); 20,98(C-9); 16,34(C-4).

Dihydro-5-isobutyl-3-méthyl-5-(2-p-tolylpropyl)furan-2(3H)-one, II'-76

GC: temps de rétention des trois diastéréoisomères sont 32,49, 32,67 et 33,06 min, Colonne : Supelco BETA DEXtm.

MS (DCI, NH_3) m/z : (%) = 289 (100%) $[M + H]^+$.

IR : bande CO plus intense vers 1776 cm^{-1}

Les trois lactones diastéréoisomères à cinq chaînons **II'-76a-c** ont pu être partiellement séparées par cristallisation lente dans l'hexane à température ambiante. Les cristaux blancs obtenus ont pu être analysés par diffraction des rayons X.

RMN 1H (298K, $CDCl_3$, 500.33MHz) de II'-76a: 7,11 (2H, C15-H, C17-H); 7,09 (2H, C14-H, C18-H); 2,96 (1H, C11-H, m); 2,75 (1H, C3-H, m); 2,38 (3H, C20-H, s); 2,35 (1H, C7-H, s); 1,80-1,92 (2H, C4-H, dd, $J=6,5\text{Hz}$); 1,28 (3H, C12-H, d, $J = 5\text{Hz}$); 1,17 (3H, C19-H, m); 0,99 (3H, C9-H, s); 0,95 (3H, C8-H, s).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (298K, $CDCl_3$, 100.613 MHz) de II'-76a: 179,33(C-2) ; 144,28(C-13) ; 135,65(C-16) ; 129,37 (C-15, C-17) ; 126,65 (C-14, C-18) ; 86,90 (C-5) ; 47,28 (C-6) ; 45,49(C-10) ; 41,06 (C-4) ; 35,75(C-11) ; 34,59 (C-3) ; 29,70 (C-7) ; 24,78 (C-12) ; 24,24 (C-8) ; 24,05 (C-9) ; 20,99(C-20) ; 15,75(C-19) .

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (298K, $CDCl_3$, 100.613 MHz) de II'-76b: 179,19(C-2) ; 144,80(C-13) ; 135,80 (C-16) ; 129,24 (C-15, C-17) ; 126,92 (C-14, C-18) ; 86,98 (C-5) ; 47,59 (C-6) ; 45,91 (C-10) ; 41,13 (C-4) ; 36,95(C-11) ; 34,95 (C-3) ; 29,66 (C-7) ; 24,53 (C-12) ; 24,23 (C-8) ; 24,12 (C-9) ; 20,01(C-20) ; 15,87 (C-19) .

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les produits naturels sont et restent toujours une source inépuisable de structures complexes et diverses. Ils jouent un rôle important dans de nombreuses applications : la parfumerie, l'industrie pharmaceutique, cosmétique et agro-alimentaire.

Au cours de ce travail, différentes réactions de fonctionnalisation et de modification chimiques des sesquiterpènes ont été réalisés. Ces composés, issus de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas, ont été à la base de nos travaux.

Dans une première partie, nous avons extrait et purifié les himachalènes, sous forme de trois isomères, et les (*Z* et *E*) α -atlantones qui sont les constituants principaux de l'huile essentielle du cèdre de l'Atlas. De plus, l'hémisynthèse sur les himachalènes et la transformation des α -atlantones ont été réalisées afin d'élargir le spectre des structures accessibles et de développer ainsi de nouvelles molécules. Les mono-époxy-himachalènes ont été préparés quantitativement par oxydation du mélange des trois isomères himachalènes. Les atlantones ont été également transformées en dérivés oléfiniques et alcools allyliques. Ces dérivés sesquiterpéniques constituent des substrats de choix pour l'étude des réactions catalytiques que nous nous proposons d'étudier dans la partie suivante de ce travail.

Dans cette deuxième partie, nous avons montré que les acides de Lewis et de Brønsted s'avèrent être des catalyseurs efficaces pour promouvoir la réaction d'ouverture-réarrangement des époxydes dérivés des himachalènes. La sélectivité de ces réarrangements, contrôlée par la nature du catalyseur acide et/ou des conditions opératoires (solvant, température, temps de réaction), permet l'accès à de nouvelles structures polycycliques chirales énantiomériquement pures. Ces résultats démontrent que les mono-époxy-himachalènes, obtenus à partir de produits naturels, sont des synthons intéressants pour la synthèse de structures polycycliques chirales.

Les complexes du palladium de type $[PdCl_2L_2]$ sont des précurseurs efficaces pour catalyser la réaction d'alcoyrcarbonylation d'oléfine dérivée de l' α -atlantone ou de cyclocarbonylation d'alcool allylique dérivé de l' α -atlantone. Ces réactions d'alcoyrcarbonylation et de cyclocarbonylation représentent une voie d'accès intéressante pour obtenir soit des esters soit des lactones.

La méthyoxycarbonylation du dérivé oléfinique conduit principalement à la formation d'esters linéaires. Le système catalytique $[PdCl_2(dppf)]$ permet d'obtenir des résultats

encourageants en terme de conversion et rendement en esters. Cependant, les conditions catalytiques sont encore à améliorer afin de favoriser la chimiosélectivité de la réaction.

La réaction de cyclocarbonylation de l'alcool allylique catalysée par des systèmes catalytiques $[PdCl_2L_2]/SnCl_2$ conduit à un mélange de deux lactones chirales, une lactone à 6 chaînons (obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères) et une lactone à 5 chaînons (obtenue sous forme d'un mélange de trois diastéréoisomères). La lactone à 6 chaînons est favorisée par un système catalytique comportant un ligand monophosphine alors que les ligands diphosphines orientent plutôt la réaction vers la formation de la lactone à 5 chaînons.

Comme perspective dans la continuité de ce travail, il serait intéressant de regarder plus en détail le rôle de la nature du ligand diphosphine sur la régiosélectivité de la réaction de méthoxycarbonylation et de la cyclocarbonylation. D'autre part dans le cas de la réaction de méthoxycarbonylation, il serait souhaitable de reprendre cette réaction dans les conditions mises au point avec les monoterpènes, avec un acide de Lewis à la place d'un acide de Brønsted, afin de réduire la réaction secondaire d'isomérisation. Après optimisation, ces réactions d'alcoycarbonylation pourront être étendues à d'autres substrats oléfiniques dérivés de l'atlantone ou à d'autres produits naturels issus de la flore marocaine.

Enfin, les propriétés biologiques des nouvelles molécules que nous avons synthétisées vont être testées à Marrakech dans le Laboratoire de Physiologie Animale du professeur A. CHAIT qui a développé toute une gamme de tests biologiques sur les extraits de plantes aromatiques et médicinales ainsi que sur des produits issus d'hémisynthèse. Une évaluation de leurs propriétés olfactives sera prochainement effectuée par un professionnel de la parfumerie.

ANNEXES

ABREVIATIONS

APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
AMS	acide méthane sulfonique
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	<i>CO</i> rrelation <i>Sp</i> ectroscop <i>Y</i>
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'- (diphénylphosphino)ferrocène
d	doublet
dt	doublet de triplet
éq.	Equivalent
ee	excès énantiomérique
GC	Chromatographie en Phase Gazeuse
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
HMBC	Corrélation Hétéroatomique à Quanta Multiples
HSQC	Corrélation Hétéroatomique à Simple Quantum
Hz	Hertz
<i>i</i>Pr	isopropyle
IR	infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
SM	Spectrométrie de masse
m	multiplet
OTf	Groupe triflate
P_{CO}	pression en monoxyde de carbone
PCy₃	Tricyclohexylphosphine
Ph	Phényle
PPh₃	triphénylphosphine
ppm	partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY	Rotating frame Overhauser Effect SpectroscopY
RX	Rayons X
Rdt	Rendement
s	Singulet
TA	Température ambiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
T(°C)	Température en degrés Celsius
T.C.	Taux de conversion
THF	Tétrahydrofurane
t	triplet
δ	Déplacement chimique

Structure aux RX du composé **I'-44**

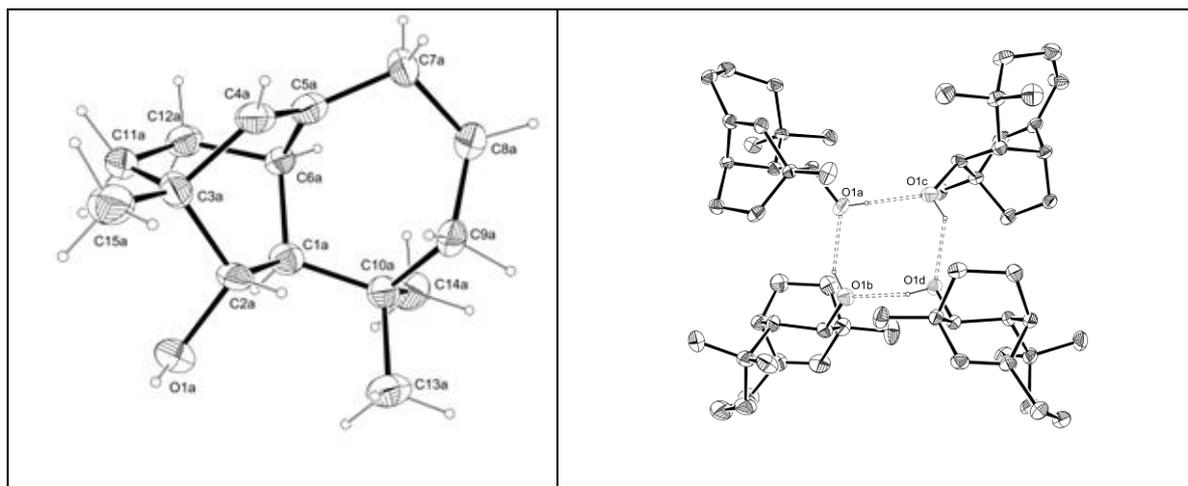


Tableau 1 : données cristallographiques pour le composé **I'-44**

Paramètres cristallins	I'-44
Formule	C ₆₀ H ₉₆ O ₄
Masse moléculaire	881,37
Température, K	180
Longueur d'onde, Å	0,71073
Système cristallin	Orthorhombic
Groupe d'espace	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	11,630(2)
b, Å	20,008(4)
c, Å	23,743(4)
Volume, Å ³	5524,9(17)
Z	4
Dx, Mg/m ³	1,060
μ, mm ⁻¹	0,064
F(000)	1952
Domaine angulaire, θ °	1,72 to 20,98
Réflexions enreg,	24050
Réflexions indépen, [R _{int}]	3300 (0,131)
Données / paramètres	3300 / 593
GOF	0,905
R indices [I>2σ(I)]	0,0481, 0,0899
R indices (toutes les données)	0,1136, 0,1132
Δe (max/min), e, Å ⁻³	0,190 / -0,251
Enregistrement des données Diffractomètre	Stoe IPDS Oxford Diffraction XCALIBUR

Tableau 2 : Distances interatomiques (Å) et angles de liaison (°) pour le composé **P-44**. Les écarts types entre parenthèses se rapportent aux derniers chiffres significatifs.

Molecule A		Molecule B	
O(1A)-C(2A)	1,479(7)	O(1B)-C(2B)	1,466(8)
C(1A)-C(2A)	1,554(10)	C(1B)-C(6B)	1,548(10)
C(1A)-C(10A)	1,559(9)	C(1B)-C(2B)	1,562(10)
C(1A)-C(6A)	1,558(8)	C(1B)-C(10B)	1,565(11)
C(2A)-C(3A)	1,562(10)	C(2B)-C(3B)	1,557(11)
C(3A)-C(15A)	1,523(10)	C(3B)-C(11B)	1,504(11)
C(3A)-C(4A)	1,533(10)	C(3B)-C(4B)	1,515(12)
C(3A)-C(11A)	1,537(10)	C(3B)-C(15B)	1,545(11)
C(4A)-C(5A)	1,334(10)	C(4B)-C(5B)	1,326(12)
C(5A)-C(6A)	1,496(9)	C(5B)-C(7B)	1,505(13)
C(5A)-C(7A)	1,507(10)	C(5B)-C(6B)	1,511(12)
C(6A)-C(12A)	1,556(9)	C(6B)-C(12B)	1,527(11)
C(7A)-C(8A)	1,552(9)	C(7B)-C(8B)	1,556(14)
C(8A)-C(9A)	1,558(9)	C(8B)-C(9B)	1,553(13)
C(9A)-C(10A)	1,561(9)	C(9B)-C(10B)	1,556(11)
C(10A)-C(14A)	1,525(10)	C(10B)-C(13B)	1,546(12)
C(10A)-C(13A)	1,565(9)	C(10B)-C(14B)	1,557(11)
C(11A)-C(12A)	1,551(10)	C(11B)-C(12B)	1,566(11)
Molecule C		Molecule D	
O(1C)-C(2C)	1,471(8)	O(1D)-C(2D)	1,468(8)
C(1C)-C(2C)	1,549(10)	C(1D)-C(6D)	1,547(10)
C(1C)-C(6C)	1,568(10)	C(1D)-C(2D)	1,567(9)
C(1C)-C(10C)	1,570(10)	C(1D)-C(10D)	1,571(10)
C(2C)-C(3C)	1,548(9)	C(2D)-C(3D)	1,557(10)
C(3C)-C(4C)	1,509(10)	C(3D)-C(4D)	1,514(10)
C(3C)-C(15C)	1,519(10)	C(3D)-C(15D)	1,529(10)
C(3C)-C(11C)	1,553(9)	C(3D)-C(11D)	1,538(10)
C(4C)-C(5C)	1,321(10)	C(4D)-C(5D)	1,312(10)
C(5C)-C(6C)	1,501(10)	C(5D)-C(7D)	1,511(10)
C(5C)-C(7C)	1,517(11)	C(5D)-C(6D)	1,517(10)
C(6C)-C(12C)	1,537(9)	C(6D)-C(12D)	1,559(10)
C(7C)-C(8C)	1,567(11)	C(7D)-C(8D)	1,552(11)
C(8C)-C(9C)	1,555(11)	C(8D)-C(9D)	1,549(11)
C(9C)-C(10C)	1,564(11)	C(9D)-C(10D)	1,544(10)
C(10C)-C(14C)	1,520(11)	C(10D)-C(13D)	1,531(11)
C(10C)-C(13C)	1,571(11)	C(10D)-C(14D)	1,570(10)

C(11C)-C(12C)	1,552(10)	C(11D)-C(12D)	1,554(10)
Molecule A		Molecule B	
C(2A)-C(1A)-C(10A)	114,0(6)	C(6B)-C(1B)-C(2B)	106,9(7)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	108,1(6)	C(6B)-C(1B)-C(10B)	113,6(7)
C(10A)-C(1A)-C(6A)	112,3(6)	C(2B)-C(1B)-C(10B)	114,4(7)
O(1A)-C(2A)-C(1A)	106,5(6)	O(1B)-C(2B)-C(3B)	111,4(7)
O(1A)-C(2A)-C(3A)	111,0(6)	O(1B)-C(2B)-C(1B)	109,6(6)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	111,3(6)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	111,0(7)
C(15A)-C(3A)-C(4A)	112,5(7)	C(11B)-C(3B)-C(4B)	110,3(8)
C(15A)-C(3A)-C(11A)	113,0(7)	C(11B)-C(3B)-C(15B)	111,3(9)
C(4A)-C(3A)-C(11A)	109,3(6)	C(4B)-C(3B)-C(15B)	113,0(9)
C(15A)-C(3A)-C(2A)	112,4(6)	C(11B)-C(3B)-C(2B)	109,2(8)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	100,3(6)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	101,5(7)
C(11A)-C(3A)-C(2A)	108,7(6)	C(15B)-C(3B)-C(2B)	111,0(7)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	115,6(8)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	115,9(9)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	114,6(8)	C(4B)-C(5B)-C(7B)	126,0(11)
C(4A)-C(5A)-C(7A)	125,5(8)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	112,9(9)
C(6A)-C(5A)-C(7A)	118,2(7)	C(7B)-C(5B)-C(6B)	119,8(10)
C(5A)-C(6A)-C(12A)	109,4(6)	C(5B)-C(6B)-C(12B)	110,4(8)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	105,9(6)	C(5B)-C(6B)-C(1B)	105,8(7)
C(12A)-C(6A)-C(1A)	107,9(6)	C(12B)-C(6B)-C(1B)	109,8(7)
C(5A)-C(7A)-C(8A)	109,1(6)	C(5B)-C(7B)-C(8B)	107,5(9)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	115,0(7)	C(9B)-C(8B)-C(7B)	116,0(10)
C(8A)-C(9A)-C(10A)	117,5(6)	C(8B)-C(9B)-C(10B)	117,5(9)
C(14A)-C(10A)-C(1A)	109,8(6)	C(13B)-C(10B)-C(9B)	107,6(8)
C(14A)-C(10A)-C(9A)	110,7(7)	C(13B)-C(10B)-C(14B)	106,8(8)
C(1A)-C(10A)-C(9A)	113,1(6)	C(9B)-C(10B)-C(14B)	110,2(8)
C(14A)-C(10A)-C(13A)	107,6(7)	C(13B)-C(10B)-C(1B)	109,2(7)
C(1A)-C(10A)-C(13A)	109,5(6)	C(9B)-C(10B)-C(1B)	114,1(8)
C(9A)-C(10A)-C(13A)	106,0(6)	C(14B)-C(10B)-C(1B)	108,8(7)
C(3A)-C(11A)-C(12A)	111,3(6)	C(3B)-C(11B)-C(12B)	110,3(8)
C(11A)-C(12A)-C(6A)	109,0(6)	C(6B)-C(12B)-C(11B)	108,5(8)
Molecule C		Molecule D	
C(2C)-C(1C)-C(6C)	108,1(6)	C(6D)-C(1D)-C(2D)	107,2(6)
C(2C)-C(1C)-C(10C)	116,1(6)	C(6D)-C(1D)-C(10D)	112,6(6)
C(6C)-C(1C)-C(10C)	111,1(6)	C(2D)-C(1D)-C(10D)	113,7(6)
O(1C)-C(2C)-C(3C)	112,1(6)	O(1D)-C(2D)-C(3D)	112,3(6)

O(1C)-C(2C)-C(1C)	108,8(6)	O(1D)-C(2D)-C(1D)	107,6(6)
C(3C)-C(2C)-C(1C)	111,9(6)	C(3D)-C(2D)-C(1D)	111,5(6)
C(4C)-C(3C)-C(15C)	113,9(7)	C(4D)-C(3D)-C(15D)	114,1(7)
C(4C)-C(3C)-C(2C)	101,4(6)	C(4D)-C(3D)-C(11D)	109,3(6)
C(15C)-C(3C)-C(2C)	112,4(6)	C(15D)-C(3D)-C(11D)	111,3(7)
C(4C)-C(3C)-C(11C)	109,0(6)	C(4D)-C(3D)-C(2D)	101,3(6)
C(15C)-C(3C)-C(11C)	110,4(7)	C(15D)-C(3D)-C(2D)	111,5(6)
C(2C)-C(3C)-C(11C)	109,4(6)	C(11D)-C(3D)-C(2D)	108,8(6)
C(5C)-C(4C)-C(3C)	115,5(8)	C(5D)-C(4D)-C(3D)	116,3(7)
C(4C)-C(5C)-C(6C)	115,6(8)	C(4D)-C(5D)-C(7D)	125,9(8)
C(4C)-C(5C)-C(7C)	125,3(8)	C(4D)-C(5D)-C(6D)	114,1(7)
C(6C)-C(5C)-C(7C)	117,8(8)	C(7D)-C(5D)-C(6D)	117,7(8)
C(5C)-C(6C)-C(12C)	108,0(6)	C(5D)-C(6D)-C(1D)	107,0(6)
C(5C)-C(6C)-C(1C)	104,7(6)	C(5D)-C(6D)-C(12D)	108,0(6)
C(12C)-C(6C)-C(1C)	108,6(6)	C(1D)-C(6D)-C(12D)	108,9(6)
C(5C)-C(7C)-C(8C)	107,2(7)	C(5D)-C(7D)-C(8D)	109,0(7)
C(9C)-C(8C)-C(7C)	114,7(8)	C(9D)-C(8D)-C(7D)	115,5(8)
C(8C)-C(9C)-C(10C)	117,8(7)	C(10D)-C(9D)-C(8D)	118,5(8)
C(14C)-C(10C)-C(9C)	110,6(8)	C(13D)-C(10D)-C(9D)	108,3(7)
C(14C)-C(10C)-C(1C)	109,6(7)	C(13D)-C(10D)-C(14D)	107,2(7)
C(9C)-C(10C)-C(1C)	114,0(7)	C(9D)-C(10D)-C(14D)	111,3(7)
C(14C)-C(10C)-C(13C)	107,5(7)	C(13D)-C(10D)-C(1D)	109,2(6)
C(9C)-C(10C)-C(13C)	107,4(7)	C(9D)-C(10D)-C(1D)	113,2(7)
C(1C)-C(10C)-C(13C)	107,5(7)	C(14D)-C(10D)-C(1D)	107,4(6)
C(12C)-C(11C)-C(3C)	109,5(6)	C(3D)-C(11D)-C(12D)	110,7(6)
C(6C)-C(12C)-C(11C)	110,9(6)	C(11D)-C(12D)-C(6D)	108,8(6)

Tableau 3: Liaisons hydrogène

	O-H (Å)	H...O (Å)	O...O (Å)	O-H...O (°)
O(1A)- H(11)- O(1C)	0,84	1,88	2,688(8)	160,1
O(1C)- H(13)- O(1D)	0,84	2,04	2,714(7)	136,7
O(1D)- H(14)- O(1B)	0,84	1,94	2,768(7)	167,7
O(1B)- H(12)- O(1A)	0,84	1,99	2,696(8)	141,3

Structure aux RX du composé **II'-75**

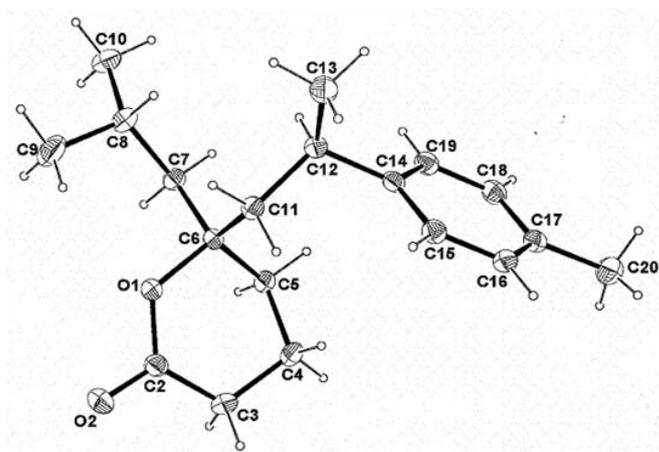


Tableau 4 : données cristallographiques pour le composé **II'-75**

Paramètres cristallins	II'-75
Formule	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
Masse moléculaire	288,41
Température, K	293(2)
Longueur d'onde, Å	0,71073
Système cristallin	Monoclinic
Groupe d'espace	P 21/n
a, Å	11,7454(5)
b, Å	8,8379(3)
c, Å	16,6278(8)
Volume, Å ³	1705,33(12)
Z	4
Dx, Mg/m ³	1,123
μ, mm ⁻¹	0,071
F(000)	632
Domaine angulaire, θ °	2,90 to 26,37,
Réflexions enreg,	12811
Réflexions indépen, [R _{int}]	3483 (0,027)
Données / paramètres	3483 / 206
GOF	1,064
R indices [I>2σ(I)]	0,0550, 0,1427
R indices (toutes les données)	0,0775, 0,1553
Δe (max/min), e, A ⁻³	0,379 / -0,297
Enregistrement des données Diffractomètre	Oxford Diffraction XCALIBUR

Tableau 5 : Distances interatomiques (Å) et angles de liaison (°) pour le composé **II'-75**. Les écarts types entre parenthèses se rapportent aux derniers chiffres significatifs.

C(1)-O(1)	1,484(2)	C(6)-C(5A)	1,521(6)
C(1)-C(11)	1,509(3)	C(51)-C(5A)	1,542(5)
C(1)-C(2)	1,514(3)	C(11)-C(12)	1,522(3)
C(1)-C(4)	1,526(3)	C(12)-C(14)	1,511(3)
C(2)-C(3)	1,544(3)	C(12)-C(13)	1,516(3)
C(3)-C(211)	1,508(3)	C(211)-C(216)	1,383(3)
C(3)-C(31)	1,522(3)	C(211)-C(212)	1,387(2)
C(4)-C(5A)	1,386(5)	C(212)-C(213)	1,375(3)
C(4)-C(5)	1,441(4)	C(213)-C(214)	1,378(3)
C(5)-C(51)	1,491(4)	C(214)-C(215)	1,382(3)
C(5)-C(6)	1,538(3)	C(214)-C(217)	1,505(3)
C(6)-O(6)	1,197(2)	C(215)-C(216)	1,377(3)
C(6)-O(1)	1,301(2)		

O(1)-C(1)-C(11)	108,36(16)	C(5A)-C(6)-C(5)	32,0(2)
O(1)-C(1)-C(2)	104,68(15)	C(5)-C(51)-C(5A)	32,2(2)
C(11)-C(1)-C(2)	114,03(16)	C(4)-C(5A)-C(6)	106,3(4)
O(1)-C(1)-C(4)	102,06(15)	C(4)-C(5A)-C(51)	121,0(4)
C(11)-C(1)-C(4)	111,36(18)	C(6)-C(5A)-C(51)	110,2(4)
C(2)-C(1)-C(4)	115,16(18)	C(1)-C(11)-C(12)	118,99(16)
C(1)-C(2)-C(3)	117,62(16)	C(14)-C(12)-C(13)	110,04(18)
C(211)-C(3)-C(31)	111,08(17)	C(14)-C(12)-C(11)	112,99(17)
C(211)-C(3)-C(2)	112,87(15)	C(13)-C(12)-C(11)	109,92(16)
C(31)-C(3)-C(2)	109,01(17)	C(216)-C(211)-C(212)	117,24(17)
C(5A)-C(4)-C(1)	104,9(3)	C(216)-C(211)-C(3)	121,87(16)
C(5)-C(4)-C(1)	106,77(19)	C(212)-C(211)-C(3)	120,89(17)
C(4)-C(5)-C(51)	120,8(3)	C(213)-C(212)-C(211)	120,97(17)
C(4)-C(5)-C(6)	102,7(2)	C(212)-C(213)-C(214)	121,95(17)
C(51)-C(5)-C(6)	112,1(2)	C(213)-C(214)-C(215)	117,02(17)
O(6)-C(6)-O(1)	122,46(19)	C(213)-C(214)-C(217)	121,25(19)
O(6)-C(6)-C(5A)	129,0(3)	C(215)-C(214)-C(217)	121,71(19)
O(1)-C(6)-C(5A)	103,7(2)	C(216)-C(215)-C(214)	121,50(18)
O(6)-C(6)-C(5)	127,7(2)	C(215)-C(216)-C(211)	121,32(18)
O(1)-C(6)-C(5)	108,93(18)	C(6)-O(1)-C(1)	112,60(14)

Structure aux RX du composé **II'-76**

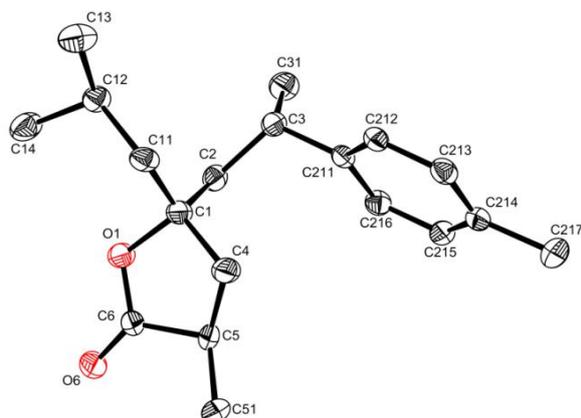


Tableau 6 : données cristallographiques pour le composé **I'-44**

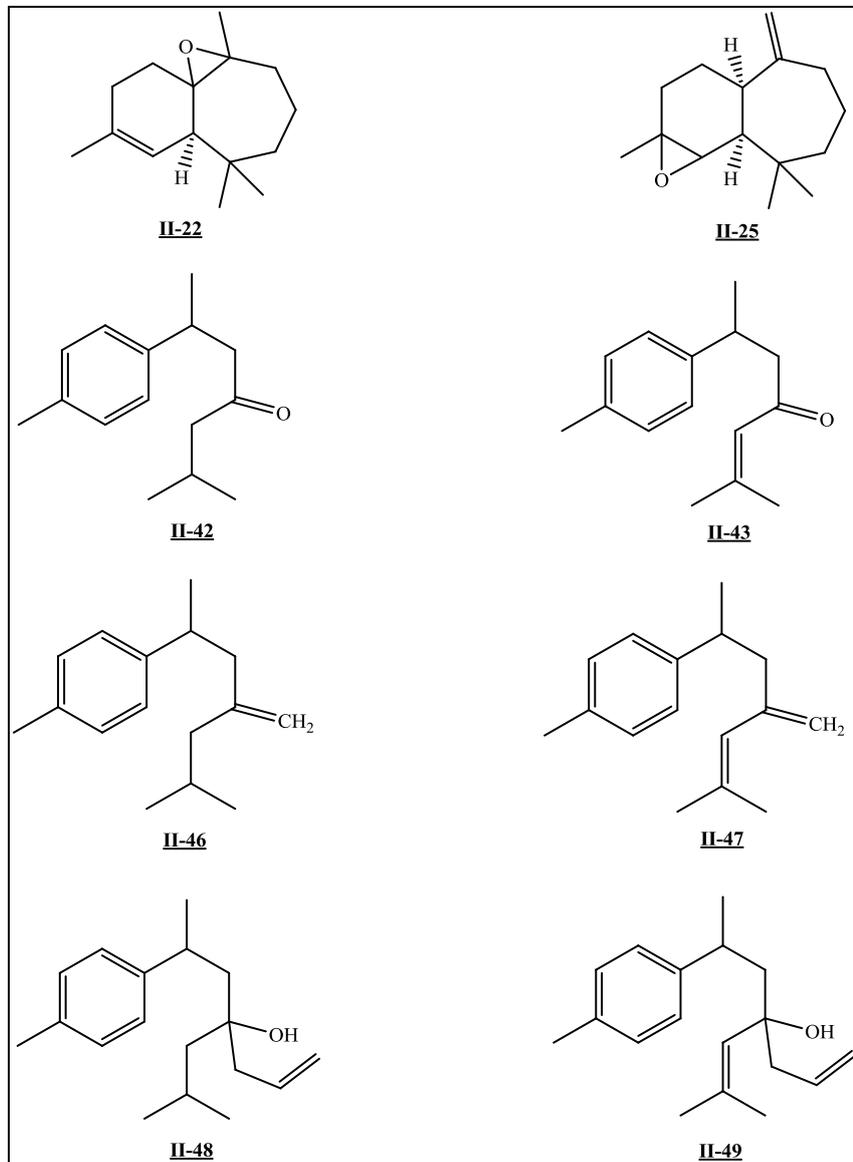
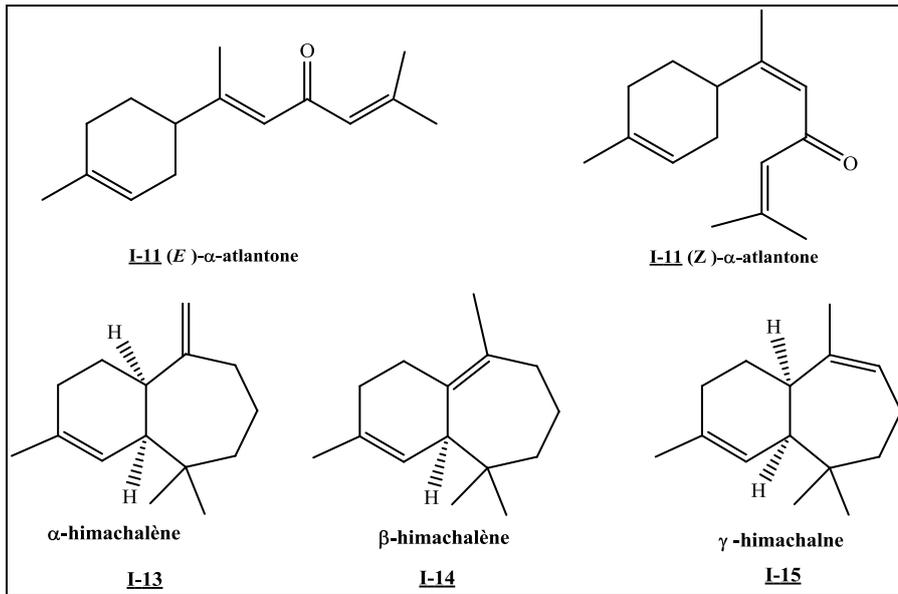
Paramètre cristallins	<u>II'-76</u>
Formule	C ₁₇ H ₂₄ O ₂
Masse moléculaire	260,36
Température, K	180(2)
Longueur d'onde, Å	0,71073
Système cristallin	Monoclinic
Groupe d'espace	P 21/n
a, Å	11,2090(5)
b, Å	9,0588(4)
c, Å	16,5564(7)
Volume, Å ³	1667,80(13)
Z	4
Dx, Mg/m ³	1,037
μ, mm ⁻¹	0,066
F(000)	568
Domaine angulaire, θ °	2,90 to 26,37
Réflexions enreg,	17610
Réflexions indépen, [R _{int}]	3402 (0,029)
Données / paramètres	3402 / 194
GOF	1,088
R indices [I>2σ(I)]	0,0405, 0,1075
R indices (toutes les données)	0,0524, 0,1122
Δe (max/min), e, Å ⁻³	0,375 / -0,315
Enregistrement des données Diffractomètre	Oxford Diffraction XCALIBUR

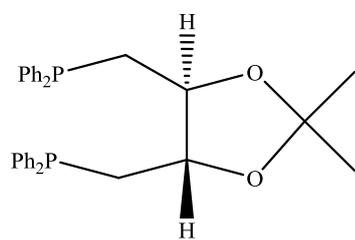
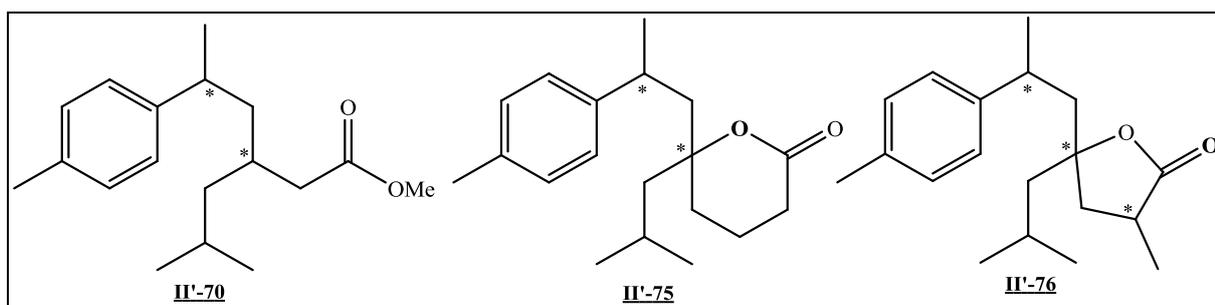
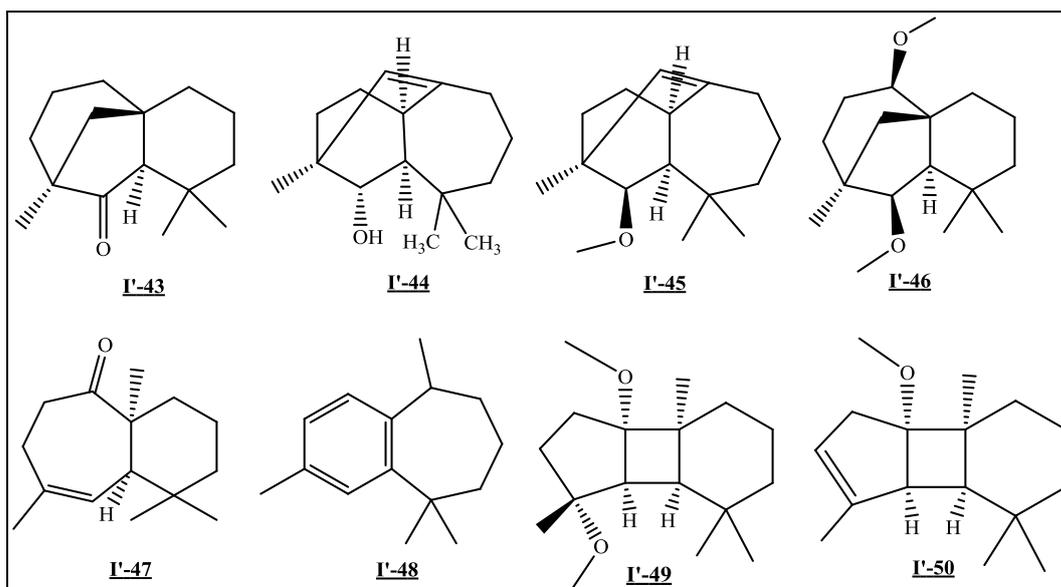
Tableau 7 : Distances interatomiques (Å) et angles de liaison (°) pour le composé **II'-76**. Les écarts types entre parenthèses se rapportent aux derniers chiffres significatifs.

O(1)-C(2)	1,3341(15)	C(8)-C(10)	1,5162(19)
O(1)-C(6)	1,4802(14)	C(11)-C(12)	1,5376(17)
O(2)-C(2)	1,2049(16)	C(12)-C(14)	1,5163(18)
C(2)-C(3)	1,495(2)	C(12)-C(13)	1,527(2)
C(3)-C(4)	1,513(2)	C(14)-C(19)	1,3832(18)
C(4)-C(5)	1,5114(18)	C(14)-C(15)	1,3863(18)
C(5)-C(6)	1,5158(16)	C(15)-C(16)	1,3831(19)
C(6)-C(11)	1,5266(17)	C(16)-C(17)	1,384(2)
C(6)-C(7)	1,5272(16)	C(17)-C(18)	1,384(2)
C(7)-C(8)	1,5285(17)	C(17)-C(20)	1,505(2)
C(8)-C(9)	1,500(2)	C(18)-C(19)	1,3805(19)

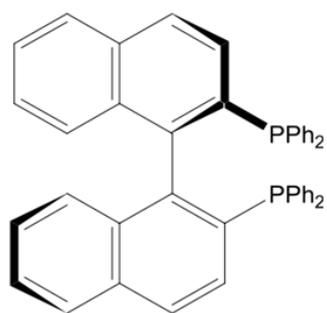
C(2)-O(1)-C(6)	124,67(10)	C(10)-C(8)-C(7)	109,69(11)
O(2)-C(2)-O(1)	117,41(12)	C(6)-C(11)-C(12)	116,46(10)
O(2)-C(2)-C(3)	122,09(12)	C(14)-C(12)-C(13)	110,02(11)
O(1)-C(2)-C(3)	120,43(12)	C(14)-C(12)-C(11)	113,76(10)
C(2)-C(3)-C(4)	115,81(11)	C(13)-C(12)-C(11)	109,81(11)
C(5)-C(4)-C(3)	108,86(11)	C(19)-C(14)-C(15)	117,47(12)
C(4)-C(5)-C(6)	112,16(11)	C(19)-C(14)-C(12)	120,57(12)
O(1)-C(6)-C(5)	109,90(10)	C(15)-C(14)-C(12)	121,94(12)
O(1)-C(6)-C(11)	104,88(10)	C(16)-C(15)-C(14)	121,11(13)
C(5)-C(6)-C(11)	114,22(10)	C(15)-C(16)-C(17)	121,40(13)
O(1)-C(6)-C(7)	105,13(9)	C(16)-C(17)-C(18)	117,31(13)
C(5)-C(6)-C(7)	109,14(10)	C(16)-C(17)-C(20)	121,76(14)
C(11)-C(6)-C(7)	113,07(10)	C(18)-C(17)-C(20)	120,91(14)
C(6)-C(7)-C(8)	119,72(11)	C(19)-C(18)-C(17)	121,41(13)
C(9)-C(8)-C(10)	110,08(12)	C(18)-C(19)-C(14)	121,29(12)
C(9)-C(8)-C(7)	113,76(12)		

Fiche récapitulative

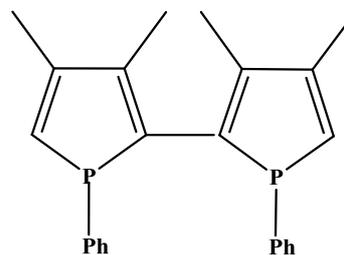




(R,R)-DIOP



(R)-BINAP



BIPHOS