

Le couplage croisé déshydrogénant pallado-catalysé

Un mode de valorisation des terpènes

Marco DI MATTEO, Giovanni POLI et Alexandre PRADAL

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.505.01>

La biomasse comme source alternative de carbone renouvelable en substitut des dérivés du pétrole

Encore aujourd'hui, l'essentiel de la production de matières carbonées repose sur l'utilisation de ressources fossiles (pétrole, charbon, gaz naturel). Pour limiter les conséquences sur le climat, il est envisagé de leur substituer la biomasse, la plus importante étant la biomasse lignocellulosique. Cette dernière est composée de squelettes carbonés fonctionnalisés par des hétéroatomes (essentiellement des atomes d'oxygène), alors que les ressources fossiles (qui étaient autrefois de la biomasse) ont perdu leurs fonctionnalités chimiques au cours du processus de décomposition (diagenèse puis catagenèse). Contrairement au reste de la biomasse, les terpènes sont des hydrocarbures, tout comme les combustibles fossiles [1]. Une chimie de synthèse semblable à celle développée pour les hydrocarbures fossiles peut donc être mise en œuvre à partir de cette ressource naturelle et renouvelable.

Terpènes et terpénoïdes : une ressource naturelle et renouvelable sous-utilisée dans la valorisation de la biomasse

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels retrouvés principalement dans le règne végétal – en particulier chez les conifères –, mais aussi chez certains insectes, des microorganismes marins et des champignons [2]. Formellement, ces molécules viennent de l'assemblage tête-bêche d'unités isoprène à cinq atomes de carbone. Comme ce sont des hydrocarbures, ils représentent une source renouvelable d'intérêt pour remplacer partiellement les dérivés du pétrole dans diverses applications (solvants, réactifs de synthèse). Ils peuvent également être naturellement oxydés (par incorporation d'atomes d'oxygène) dans le règne végétal pour former des molécules plus fonctionnalisées appelées terpénoïdes. Traditionnellement, les terpènes et les terpénoïdes sont utilisés en parfumerie pour leurs propriétés olfactives. De plus, la majeure partie de ces molécules de source naturelle sont chirales et énantiopures [3]. Les terpènes et les terpénoïdes sont en revanche peu employés comme synthons renouvelables pour le développement de nouvelles transformations. En particulier, le limonène est le monoterpène le plus connu. Chacun des deux stéréoisomères est accessible de manière énantiopure. L'isomère (*R*)-(+), plus commun, se trouve dans l'écorce des agrumes (*Citrus*) tels que les citrons et les oranges, alors que l'isomère (*S*)-(-), moins courant, est l'énantiomère principal dans l'huile de citronnelle (*Cymbopogon*) [4,5]. Le (*R*)-(+)-limonène est donc le monoterpène le moins cher. Obtenu industriellement à partir des déchets du traitement des agrumes, son marché mondial s'élève à environ 351 millions de dollars en 2024 [6,7]. En revanche, le (*S*)-(-)-limonène est si rare dans la nature qu'il est plus avantageux de le synthétiser à partir de l' α -pinène naturel. Du fait de sa structure (il ne possède que des liaisons C–C et C–H), c'est un substrat de choix pour le développement de réactions d'activation C–H innovantes, sélectives et économes en atomes dans lesquelles des liaisons C–H non activées peuvent se comporter comme des groupes fonctionnels réactifs.

Les couplages croisés déshydrogénants (CDC) : des réactions d'activation C–H catalysées et économes en atomes

Les CDC sont des réactions de couplage dans lesquelles des liaisons C–C sont directement créées à partir de liaisons C–H de deux partenaires de couplage. Ces réactions nécessitent un oxydant – qui capte

les deux atomes d'hydrogène relâchés par les substrats – et un catalyseur métallique [8]. L'un des avantages de ce type de processus est que les substrats ne nécessitent pas de pré-fonctionnalisation, ce qui les rend économes en atomes et limite le nombre d'étapes de synthèse, les rendant plus respectueux de l'environnement.

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au couplage entre deux alcènes pour former un diène conjugué. Ces transformations ont été particulièrement étudiées en utilisant des complexes de palladium(II) comme catalyseur et en présence de divers oxydants (souvent à base de cuivre ou d'argent) [9].

À partir de terpènes, seul un exemple employant du camphène comme substrat avait été décrit avant nos travaux [10]. Dans ce dernier, l'utilisation de 15 mol% d'acétate de palladium(II) comme catalyseur et d'un excès (2,0 équiv.) d'acétate d'argent comme oxydant a permis la formation du diène conjugué désiré avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (figure 1).

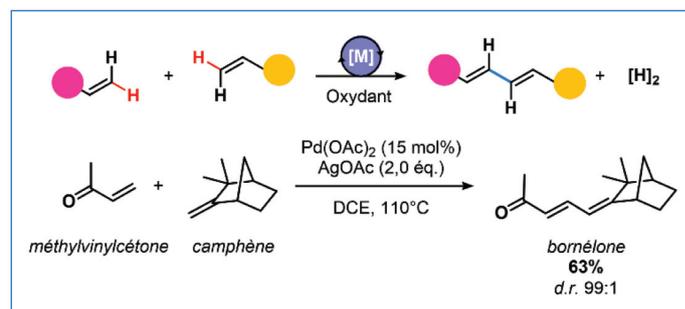


Figure 1 - Équation générale de couplage croisé déshydrogénant et exemple de CDC.

Développement d'une réaction de CDC par activation C–H pallado-catalysée à partir de substrats terpéniques biosourcés

À ce jour, il existe peu de travaux de valorisation de la biomasse terpénique pour la préparation de briques élémentaires complexes. Forts de notre expertise dans le développement de réactions d'activation C–H, nous avons mis au point avec succès des conditions réactionnelles permettant de transformer le limonène en divers produits à haute valeur ajoutée par une réaction de CDC pallado-catalysée [11]. Après optimisation des conditions, nous avons trouvé que la réaction entre le (+)-limonène et l'acrylate d'éthyle – pouvant lui-même être biosourcé – en présence de 15 mol% d'acétate de palladium(II) et de 4,0 équivalents d'acétate d'argent comme oxydant permettait d'obtenir le diène conjugué désiré avec un bon rendement (85 %), une assez bonne diastéréosélectivité (*d.r.* 72:28) et de manière totalement régiosélective. En effet, le limonène possède deux doubles liaisons C=C, l'une exocyclique et l'autre endocyclique, et seule la double liaison exocyclique réagit dans les conditions de la réaction. Ces dernières ont pu être appliquées avec succès au couplage entre le (+)-limonène et d'autres partenaires de couplage oléfiniques pauvres en électrons (acrylates, acrylamides, cétones α,β -insaturées), mais aussi l'acétate d'allyle et des dérivés styréniques. La principale limitation du système repose sur la non-réactivité des dérivés d'acrylate possédant des substituants supplémentaires sur la double liaison C=C. D'autres terpènes et terpénoïdes (carvone, acétate de périllyle, valencène, β -pinène...) ont pu également être valorisés

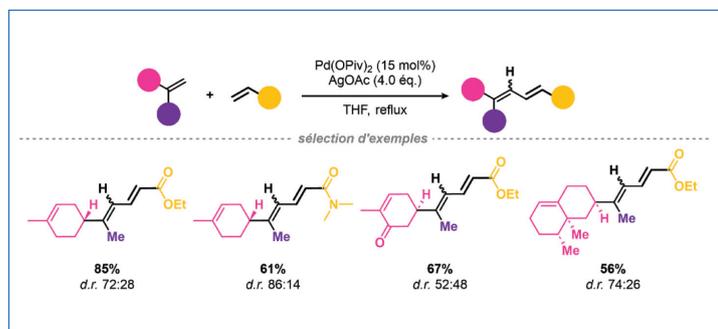


Figure 2 - Exemples de valorisation de terpènes par réaction de CDC.

avec succès dans cette réaction de couplage en présence d'acrylate d'éthyle (figure 2).

Une étude mécanistique, effectuée entre autres grâce à des calculs par DFT, nous a permis de proposer un cycle catalytique complet rendant compte du mécanisme de la réaction et faisant intervenir des étapes d'activation C-H, coordination, carbopalladation, β -H élimination, élimination réductrice et réoxydation du complexe de palladium. Grâce à ces calculs et à quelques expériences supplémentaires *ad hoc*, nous avons pu démontrer que l'acétate d'argent jouait seulement le rôle d'oxydant et ne participait pas à l'étape d'activation C-H, et que les étapes de β -H élimination/élimination réductrice étaient localement réversibles, ce qui explique en partie la diastéréosélectivité de la réaction (figure 3).

Nous avons ensuite souhaité tirer profit d'un des composés que nous avons préparés – un diène conjugué substitué par un noyau *p*-bromophényle – pour développer une réaction de couplage de Sonogashira en milieu micellaire. Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons trouvé que l'emploi du catalyseur CataCXium A Pd G3 (0,2 mol%), de triéthylamine, de glucose et de tensioactif TPGS-750-M (2 % massique) dans un mélange d'eau et de THF conduisait au produit de couplage entre le composé bromé et le phénylacétylène avec un bon rendement de 76 %. Les avantages principaux du développement de ce type de transformation en milieu micellaire (confiné) sont, d'une part, l'emploi d'une très faible quantité d'un catalyseur métallique, qui est facilement recyclable

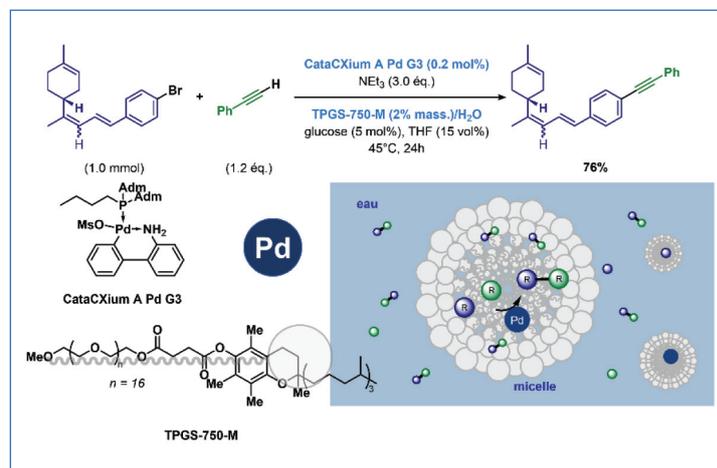


Figure 4 - Application d'un produit de couplage CDC en catalyse micellaire.

à la fin du processus, et, d'autre part, l'utilisation d'eau comme solvant, qui améliore la soutenabilité de cette réaction.

Le procédé de valorisation du limonène présenté ici est un pas supplémentaire vers le développement de réactions plus respectueuses de l'environnement. Néanmoins, ce processus n'est pas parfait car la charge catalytique en complexe de palladium est encore élevée. De plus, la quantité d'oxydant à base d'argent utilisée est très grande. Nous travaillons actuellement au développement d'un procédé inédit dans lequel les mêmes produits de couplage peuvent être obtenus avec une charge catalytique plus faible et l'emploi d'un sel d'argent en quantités moindres et/ou recyclable. De futurs travaux s'articuleront également autour de l'emploi de catalyseurs à base de métaux plus abondants et de solvants « verts » (figure 4).

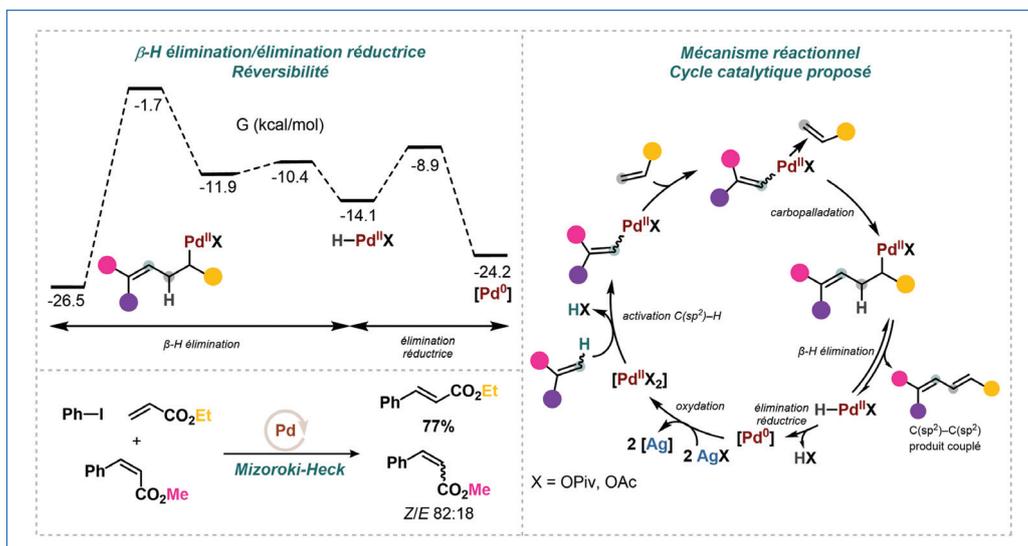


Figure 3 - Étude des étapes de β -H élimination/élimination réductrice et proposition de mécanisme réactionnel.

- [1] M.E.G. Mosquera *et al.*, *Sustain. Chem.*, **2021**, *2*, p. 467-492, <https://doi.org/10.3390/suschem2030026>
- [2] E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley, **2006**.
- [3] Z.G. Brill, M.L. Condakes, C.P. Ting, T.J. Maimone, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, p. 11753-95, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00834>
- [4] L. Kvittingen, B.J. Sjørnes, R. Schmid, *J. Chem. Educ.*, **2021**, *98*, p. 3600-07, <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.1c00363>
- [5] L. Aribi-Zouieueche, *C.R. Chim.*, **2024**, *27*, p. 129-140, <https://doi.org/10.5802/crchim.308>
- [6] R. Ciriminna, M. Lomeli-Rodriguez, P.D. Carà, J.A. Lopez-Sanchez, M. Pagliaro, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 15288-96, <https://doi.org/10.1039/C4CC06147K>
- [7] www.marketdataforecast.com/market-reports/limonene-market
- [8] C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, p. 335-344, <https://doi.org/10.1021/ar800164n>
- [9] M. Maraswami, T.-P. Loh, *Synthesis*, **2019**, *51*, p. 1049-62, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611649>
- [10] X. Zhang, M. Wang, M.-X. Zhang, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, p. 5531-33, <https://doi.org/10.1021/ol402692t>
- [11] M. Di Matteo, A. Gagliardi, A. Pradal, L.F. Veiros, F. Gallou, G. Poli, *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, p. 10451-61, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00501>

Cette fiche a été préparée par **Marco Di Matteo**, doctorant ayant travaillé sur ce projet et actuellement postdoctorant (ICIQ, Tarragone, Espagne), **Giovanni Poli**, professeur des universités, et **Alexandre Pradal**, chargé de recherche au CNRS (IPCM-CNRS/Sorbonne Université) (alexandre.pradal@sorbonne-universite.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.