

THÈSE

présentée en vue de
l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR

Par

Arnaud GISSOT

Vers de nouveaux procédés en synthèse organique.
Réinvestigations de quelques réactions anciennes.

Soutenue le 5 février 2002 devant la commission d'examen :

M. Daniel Uguen
M. Max Malacria
M. Maurice Santelli
M. Charles Mioskowski

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail a été réalisé sous la direction des docteurs Alain Wagner et Charles Mioskowski au laboratoire de synthèse bio-organique de la faculté de pharmacie à Illkirch. Qu'ils soient tous les deux assurés de ma profonde reconnaissance pour leur constante aide ainsi que pour la liberté et la confiance qu'ils m'auront toujours accordées. Un remerciement spécial à Alain pour sa disponibilité lors des derniers instants.

Je remercie chaleureusement M. Daniel Uguen, M. Maurice Santelli et M. Max Malacria pour avoir accepté de juger ce travail.

Un grand merci à Jean-Luc Rehspringer, Alain Valleix et à Marc Schmutz pour leur aide au cours de ce travail mais également, et surtout, pour les excellents moments que j'aurais passé en leur compagnie que ce soit d'un point de vue scientifique ou humain.

Je tiens également à remercier M. Mathonière, M. Deshager, M. Périchon et M. Uguen pour l'excellence de leurs enseignements.

Un autre grand merci à tous les membres passés et présents de l'UMR 7514 qui auront contribué à embellir ces quelques années de dur labeur : Patrick, Franck, Muriel, Mike, Stellios, Giovanna, Andrea, Audrey, Stéphane, Joël, Steve, Nicolas, Silvère, Subhash, Anne, Jean-Michel, Manu, Marius, Cédric(s), « la fleur » alias Marie, Sonia, Graciela, Sylvain, Cyrine (bon courage pour le DEA...), Przymo, Sandra L., Alex.

Enfin, special awards à Matteo (ah ces soirées...), Justyna (nos discussions, pardon tes monologues, vont réellement me manquer), Sandra, Carla, Simonetta, Audrey, Céline et à mes compères de toujours Manu alias DJ Num et Fab alias Merlin alias Linmer alias DJ Mermouz et accessoirement Fabien... pour les moments uniques que l'on aura passés ensemble.

L'écrivain, correcteur, relieur, éditeur remercie tout particulièrement Silvère (encore merci pour la partie expérimentale et pour le reste...), Stéphane (vive le RU et merci sincèrement pour tout...), Joël (compagnon de galère au labo II et putain c'est pas dur de tenir un paquet de feuilles !), Simone, Justyna et Liliane (comment te remercier ?). Enfin merci à Steve sans qui la soutenance n'aurait pas pu aussi bien marcher...

Pour finir je tiens à remercier mes parents et plus particulièrement mon père qui n'a jamais perdu courage lors de ma prime jeunesse...

Abréviations utilisées

))) : Sonication

APTS : Acide *para*-toluène sulfonique

BAS : Base alkylsodée

BAL : Base alkylolithiée

BIP : Matériau à bande photonique interdite

CIPE : *Complex induced proximity effect*

cmc : Concentration micellaire critique

***m*-CPBA** : Acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque

DMB : Diméthoxybenzène

DME : 1,2-Diméthoxyéthane

ϵ : quantité négligeable

GD : groupe directeur

λ : Longueur d'onde

MET : Microscope électronique à transmission

MS : *Molecular sieves*

NMO : N-Methylmorpholine oxide

PEI : Polyéthylène imine

T.A. : Température ambiante

TBAF : Fluorure de tetrabutylammonium

TBDPS : *tertio*-Butyldiphenylsilane

TEOS : Tétraoéthoxysilane

TFAA : Anhydride de l'acide trifluoroacétique

Tp : Tampon

Tp \oplus : Tampon phosphate

Conventions stéréochimiques employées



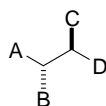
énantiomère de configuration absolue déterminée



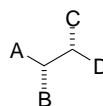
mélange racémique des deux énantiomères



énantiomère de configuration absolue non déterminée



racémique *anti*



racémique *syn*

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE **1**

CHAPITRE PREMIER **5**

I	INTRODUCTION	7
I-1	Généralités sur les bases hydrocarbonées alcalines	7
I-1-1	Synthèse des bases alkyles lithiées et sodées	8
I-1-2	Utilisation des espèces organosodées en synthèse organique	11
I-2	Présentation du sujet	17
I-2-1	Généralités sur la réaction de substitution aromatique	17
I-2-2	La réaction d' <i>ortho</i> -métallation	18
II	ORTHO-METALLATION D'ETHERS AROMATIQUES VIA LA FORMATION <i>IN SITU</i> DE BAS	20
II-1	Présentation de la problématique	20
II-2	Mise au point et optimisation des conditions de réaction sur le 1,3-DMB	21
II-2-1	Conditions réactionnelles	21
II-2-2	Fonctionnalisation du 1,3-DMB	24
II-3	Extension de la méthode à d'autres éthers aromatiques	24
III	METALLATION D'AUTRES SUBSTRATS	28
III-1	<i>ortho</i>-Métallation d'amines aromatiques	28
III-2	Métallation de thioéthers	29
IV	AUTRES TYPES DE METALLATION	31
IV-1	α-Métallation de composés hétéroaromatiques	31
IV-2	Métallation de composés dérivant du toluène	32
V	MODELE EXPLICATIF	34

VI	APPLICATION A L'ORTHO-METALLATION D'AROMATIQUES ELECTRO-DEFICIENTS.	40
VI-I	Tentatives d'ortho-métallation par une approche classique	40
VI-I-1	<i>ortho</i> -Métallation de la 2,2-diméthylphényloxazoline	40
VI-I-2	Tentatives d' <i>ortho</i> -métallation d'autres dérivés électro-déficients	41
VI-2	Développement d'une méthode originale d'ortho-métallation d'aromatiques électroniquement appauvris à l'aide de sodium	42
VII	LA REACTION DE METALLATION AU SODIUM COMME VOIE D'ACCES A DES COMPOSES DE TYPE BIARYLE.	44
VII-1	Réactions à partir du 1,3-DMB	44
VII-2	Réactions à partir d'halogénures de benzène	47
VIII	CONCLUSION	49
IX	REFERENCES	51

CHAPITRE DEUXIÈME **61**

I	INTRODUCTION	63
I-1	Propriétés chimio-protectrices des polyphénols	63
I-2	Synthèses chimiques de polyphénols	68
I-2-1	Synthèses de flavonoïdes <i>via</i> la formation de chalcones	68
I-2-2	Stratégie C ₆ + C ₆ -C ₃	76
I-2-3	Synthèses de tannins	80
I-2-4	Conclusion	81
II	VERS LA SYNTHÈSE DE LA CATECHINE	82
II-1	Réactions dans l'eau d'espèces organométalliques à base d'indium (Voie A, Schéma II-24)	83
II-1-1	Allylations de dérivés phénoliques dans l'eau à l'aide d'indium	83
II-1-2	Tentatives de greffage d'un groupement autre que le groupement allyle	84
II-1-3	Cas du <i>t</i> -BuBr et de l'acide bromhydrique	86
II-1-4	Cas du bromure de benzyle	86
II-1-5	Conclusion	88
II-2	Stratégie C₆-C₃ + C₆ : étude de l'alkylation du phloroglucinol (Voie B, Schéma II-24)	88
II-2-1	Allylation du phloroglucinol	89
II-2-2	Benzylation du phloroglucinol	93
II-2-3	Alkylation du phloroglucinol à l'aide d'un halogénure d'alkyle non activé	96
II-2-4	Synthèse de phloroglucinol cinnamylés	104
II-2-5	Études RMN de la structure du phloroglucinol dans l'eau en milieu basique	112
II-2-6	Conclusion	118
II-3	Étude de la réactivité des phloroglucinol cinnamylés	118

II-3-1	Tentatives d'époxidation de 37 et 38 en conditions classiques	118
II-3-2	Réaction domino à partir du phloroglucinol et de l'époxyde α -halogéné 60	121
II-3-3	Tentatives d'halogénéation de 37 et 38 en conditions classiques	122
II-4	Tentatives d'époxydation ou d'halogénéation de 37 ou 38 par formation d'une protection transitoire du noyau phloroglucinol	125
II-4-1	Protection transitoire de la partie phloroglucinol de 37 <i>via</i> la formation d'un complexe de transfert de charge	125
II-4-2	Protection transitoire de la partie phloroglucinol de 37 <i>via</i> la formation d'un complexe supramoléculaire	127
II-4-3	Protection transitoire de la partie phloroglucinol de 37 <i>via</i> une combinaison bisulfite	130
II-4-4	Conclusion	130
II-5	Étude de la condensation entre deux aldéhydes (Voie C, Schéma II-24)	131
III	CONCLUSION	135
IV	REFERENCES	137

CHAPITRE TROISIÈME **149**

I	INTRODUCTION	151
II	NITROSATION DE DERIVES NITRES SECONDAIRES ALIPHATIQUES EN CETONES	153
II-1	Précédent bibliographique	153
II-2	Développement de conditions alternatives de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones	154
II-3	Étude du mécanisme réactionnel	156
II-3-1	Considérations expérimentales	156
II-3-2	Mécanisme réactionnel proposé	159
IV	APPLICATIONS SYNTHETIQUES	164
IV-1	Dérivés nitrés secondaires aromatiques	164
IV-2	Autres dérivés électroniquement non-appauvris	165
IV-3	Cas des dérivés nitrés secondaires électroniquement appauvris	166
V	CONCLUSION	169
VI	REFERENCES	171

I	INTRODUCTION	177
I-1	Qu'est ce qu'un matériau à bande interdite photonique ?	177
I-1-1	Cas du miroir de Bragg	177
I-1-2	Notion de BIP à <i>full band gap</i> et applications	178
I-2	Approches utilisées vers la fabrication de BIP opérant dans le visible	180
II	SYNTHESE DE DIMERES DE BILLES DE SILICE	183
II-1	Problématique du sujet	183
II-2	Approche ionique	184
II-2-1	Synthèse des billes fonctionnalisées	185
II-2-2	Essais de dimérisations	187
II-3	Approche covalente	188
II-3-1	Développement d'une stratégie originale	188
II-3-2	Design et synthèse du bras espaceur organique	189
II-3-3	Mise en pratique	191
III	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	192
IV	REFERENCES	193
	<u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u>	<u>199</u>

Introduction générale

De nos jours, l'un des axes prioritaires de recherche en chimie concerne le développement de méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique plus respectueuses de l'environnement. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte ou *green chemistry*.

Dans un premier temps, nous avons développé des conditions d'*ortho*-métallation d'éthers aromatiques à partir de sodium métallique et d'un chloroalcane. Les réactifs nécessaires sont stables, non toxiques et très économiques. Cette méthode est particulièrement bien adaptée à une utilisation au niveau industriel car elle permet de s'affranchir du transport et / ou du stockage de solutions de bases alkyllithiées, composés couramment employés au cours de ces transformations.

La chimie des flavonoïdes a également été abordée dans ces travaux de thèse. Ubiquitaires dans le monde végétal, les flavonoïdes sont de plus en plus considérés comme les agents responsables de l'accroissement de l'espérance de vie chez les personnes ayant un régime alimentaire riche en fruits et légumes. Au cours de cette étude, nous avons tenté de synthétiser la catéchine en milieu aqueux et en absence de groupements protecteurs, le travail s'articulant majoritairement autour de l'alkylation du phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzène).

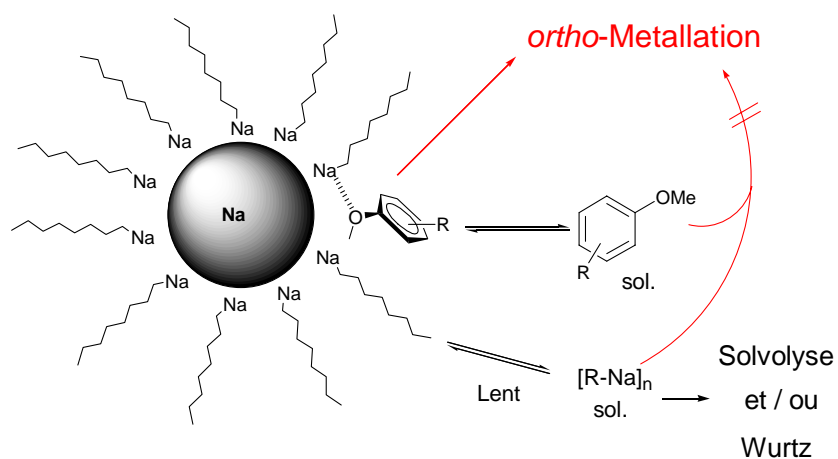
Le troisième chapitre décrit une méthode de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones en milieu aqueux neutre. La réaction pouvant être effectuée en solvant éthanolique aqueux, nos conditions réactionnelles répondent parfaitement aux impératifs de la chimie verte.

Les mécanismes réactionnels impliqués dans ces différentes réactions ont été systématiquement étudiés.

Enfin, en annexe sont présentés des travaux relatifs à la fabrication d'un matériau à bande photonique interdite à partir de nanobilles de silice fonctionnalisées.

Chapitre premier

Réactions de métallation à l'aide d'un tandem sodium métallique / chlorure d'alkyle*



* Ce travail a été publié : voir *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 2, 340-343

Deux brevets mondiaux ont été aussi déposés sous les références WO 0064905 et WO 9959941

I Introduction

I-1 Généralités sur les bases hydrocarbonées alcalines

Le fondement de la chimie organique repose sur la création de liaisons carbone-carbone. À ce titre, la substitution d'une liaison C-H, activée ou non, par un métal alcalin constitue l'une des pierres angulaires en synthèse organique. Bien que la réduction directe de liaisons C-H par un métal alcalin (0) aient été rapportées,^[1, 2] la majorité de ces réactions font appel à une réaction acido-basique classique. Cette réaction est d'autant plus facile à mettre en œuvre que l'hydrogène à arracher est acide. En pratique, la batterie de bases disponibles est vaste dès lors que le pKa de ce dernier ne dépasse pas 25 : amines tertiaires*, soude, potasse (pKa ≈ 15.5 dans l'eau) et alcoolates (pKa ≈ 20 dans l'alcool correspondant) sont alors couramment employés. À l'inverse, les bases dont le pKa dépasse 35 sont assez peu nombreuses et sont en général disponibles sous forme de solutions. Leur conservation est délicate. Par exemple, le *n*-butyllithium ne tolère pas la présence d'eau et réagit également avec le dioxygène et le dioxyde de carbone.

À l'échelle industrielle, d'importantes quantités de solutions doivent être transportées et éventuellement conservées pour, sommes toutes, de faibles quantités de molécules actives.[†] Ces impératifs, plus que le risque chimique lié à l'utilisation de ces réactifs,^[3] restent certainement le plus grand frein à la généralisation de l'utilisation de telles bases dans l'industrie, la consommation de *n*-BuLi avoisinant tout de même 1000 tonnes par an.^[3]

Enfin, au contraire des bases hétéroatomiques comme les amidures disponibles dans le commerce sous formes lithiées, sodées ou potassées, les bases dont le contre-ion est centré sur le carbone comme le *n*-butyllithium ne sont disponibles que sous formes lithiées.[‡] Cette préférence des bases organolithiées sur l'équivalent sodé ou potassé n'est pas dictée par des raisons économiques. En effet, le tarif est d'environ 8.4 €.mole⁻¹ pour le lithium alors qu'il est

* Dans ce cas, on ne peut plus à proprement parler de réaction de métallation étant donnée la nature purement organique du contre-ion.

† Une solution de *n*-BuLi peut être concentrée jusqu'à 90%. Toutefois, il est peu probable que le *n*-BuLi soit transporté aussi concentré pour d'évidents problèmes de stabilité : F. Totter and P. Rittmeyer in *Organometallics in synthesis*, John Wiley & Sons, 1996, M. Schlosser Ed., pp 167-194.

‡ Il est possible de changer, au moins partiellement, la nature du contre-ion de ces bases en formant une superbases qui n'est autre qu'un mélange d'une base organolithiée et d'un alcoolate sodé ou potassé, le tertio-butylate de sodium ou potassium étant classiquement utilisé : "*Organometallics in synthesis*" M. Schlosser, 1996, John Wiley & Sons.

de 1.6 €. mole^{-1} dans le cas du sodium.* Cette préférence vient de la plus grande stabilité des dérivés lithiés, le corollaire étant une synthèse et une conservation plus aisées que leurs analogues sodés ou potassés.[4]

I-1-1 Synthèse des bases alkyles lithiées et sodées

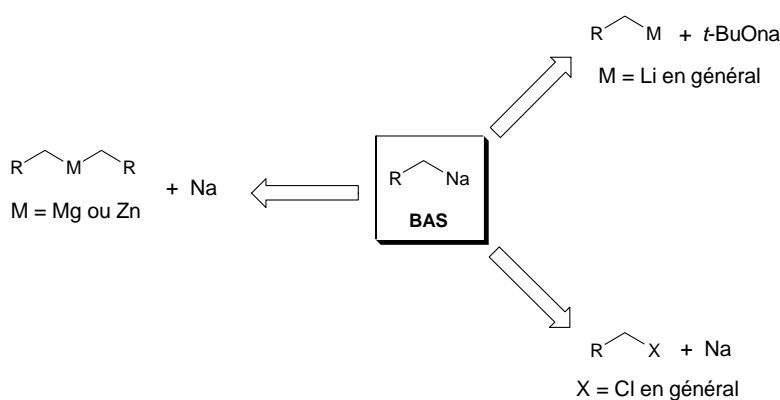
Dans ce chapitre, nous allons volontairement focaliser la discussion sur les bases alkylsodées (BAS) car elles sont peu décrites dans la littérature.† Historiquement, les BAS ont été préparées à l'aide de réactions d'échange métal-métal entre le sodium métallique et des espèces organozinciques,[5] ou organomercuriques (Schéma I-1).[6, 7]

Des BAS ont été également synthétisées à partir d'éthers aromatiques ou allyliques,[8, 9] d'alcènes,[2, 10] de radicaux,[11] et de liaisons C-H activées.[1, 2] Ces exemples restent cependant limités aux exemples décrits.

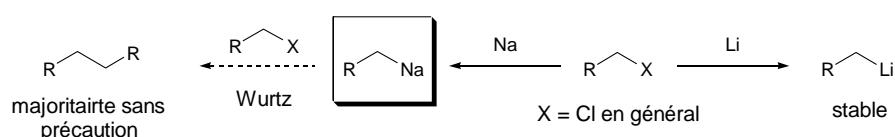
Plus récemment, des BAS ont été obtenues à partir de bases alkyllithiées (BAL) et d'un alcoolate de sodium,[12] classiquement le tertiobutylate de sodium. Cette méthode conduit à des BAS quasiment pures dont les structures tridimensionnelles ont pu être établies par rayons X.[13]

* Référence : Lancaster, catalogue 2000 / 2001

† Pour une référence générale sur les BAL, voir : "*Organometallics in synthesis*" M. Schlosser, **1996**, John Wiley & Sons.

Schéma I-1. Méthodes générales de préparation des BAS.

L'utilisation d'espèces organoalcalines en synthèse est réellement devenue courante en synthèse après la découverte que ces espèces pouvaient être synthétisées à partir d'un halogénure d'alkyle et d'un métal alcalin. À titre d'exemple, le *n*-butyllithium est obtenu par traitement du 1-chlorobutane par du lithium métallique. Alors que le *n*-butyllithium est quasiment inerte vis-à-vis de son précurseur chloré, le *n*-butylsodium est beaucoup plus réactif et conduit à des réactions secondaires, la plus importante étant le couplage avec le dérivé chloré, plus connu sous le nom de couplage de Wurtz.^[14] C'est pourquoi, les BAL et à plus forte raison les BAS sont en général synthétisées à partir des halogénures d'alkyle les moins réactifs *i.e.* les chloroalcanes (Schéma I-2).^[15]

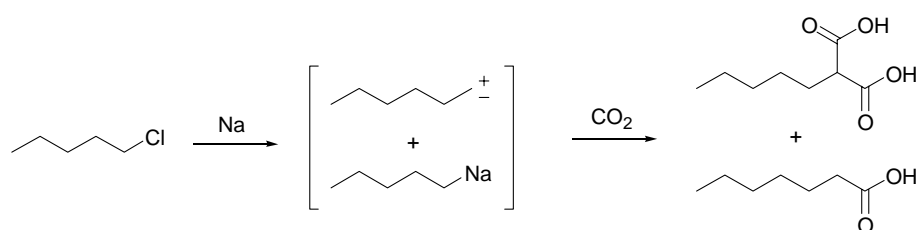
Schéma I-2. Réaction de Wurtz lors de la synthèse de BAS.

Afin de limiter le taux de couplage de Wurtz, la préparation de solutions de BAS de puretés acceptables requiert des conditions expérimentales très strictes : faibles températures de l'ordre de -10°C , large excès de sodium métallique,^[16] et agitation mécanique vive.^[17] Ces conditions sont nécessaires afin de favoriser les réactions hétérogènes et ainsi augmenter la cinétique de réduction du chloroalcanes.^[4] D'autres études ont souligné l'importance de la granulométrie de la suspension du métal.^[18, 19] La majorité des travaux sur les BAS datent des années 1930-1960 et sont à mettre au crédit de deux chimistes américains : Avery A.

Morton et Henry Gilman. De manière remarquable si l'on considère les moyens réduits de l'époque, ils ont pu mettre en évidence les principales propriétés et étudier la réactivité des BAS. Un grand nombre des références qui suivent proviennent des travaux de ces deux chimistes.

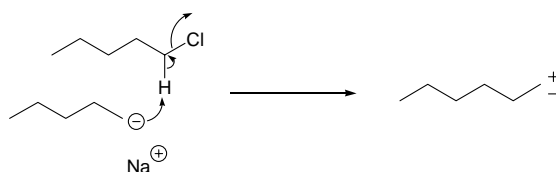
La réduction des dérivés chlorés en BAS est une réaction complexe. En effet, Morton et Gilman ont montré que plusieurs produits résultent de la carbonatation du brut de la réaction de réduction (Schéma I-3).[15, 16, 20, 21]

Schéma I-3. Produits formés lors de la carbonatation du brut de réduction du chlorure de pentyle par du sodium.



Morton a montré que le dérivé d'acide malonique ne provenait pas de la BAS mais plus probablement d'un carbène.[21] En effet, si le milieu réactionnel est porté à 80°C avant addition du CO₂, l'acide qui est le produit de carbonatation de la BAS ne se forme plus au contraire du dérivé malonique. Le rendement en acide malonique peut aller jusqu'à 50% lorsque le dioxyde de carbone est présent *in situ*. Les BAS ayant un caractère basique plus fort que les BAL, la formation du carbène pourrait résulter de l'abstraction d'un proton du carbone 1 du chlorure de pentyle (Schéma I-4).

Schéma I-4. Mécanisme probable de formation du carbène.



Les chloroalcane primaires sont d'autant plus difficile à réduire et sont d'autant moins stables que leurs poids moléculaires (PM) sont peu élevés.[15] Pourtant, leurs réactivités vis-à-vis du benzène et du toluène sont paradoxalement plus faibles que celles de leurs analogues à

plus haut PM vraisemblablement à cause d'une meilleure solubilité de ces derniers dans ces solvants.[22]

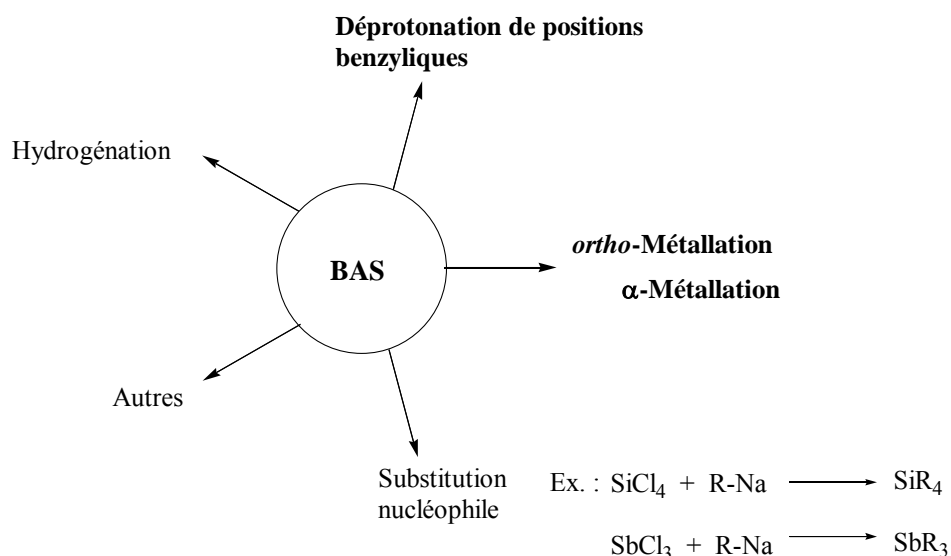
De plus, les solutions de BAS sont thermiquement instables^[23, 24] et leurs stabilités dans les solvants aromatiques comme le toluène et le benzène sont beaucoup plus faible que celles des BAL.^[15, 21, 22] La stabilité des BAS en solvant étheré est quant à elle quasiment nulle.^[25-27] Ce point doit être gardé en mémoire car il constitue l'une des bases de notre argumentation future.

I-1-2 Utilisation des espèces organosodées en synthèse organique

Difficultés de préparation, de conservation et faible stabilité des BAS sont autant d'arguments qui expliquent pourquoi l'utilisation de ces bases en synthèse organique est toujours restée marginale même du temps où les BAL n'étaient pas disponibles dans le commerce. Ainsi, si de nombreuses études décrivent comme nous l'avons vu la réactivité des BAS, il n'existe pas à notre connaissance d'exemples synthétiquement utile utilisant ces bases. De fait, les BAS ont été synthétisées *de novo* dans tous les exemples qui vont suivre avec tous les inconvénients que cela sous-entend.

Malgré le caractère très ionique et donc très basique des BAS, ces dernières ont été quelquefois utilisées comme nucléophiles. Néanmoins la quasi-totalité des réactions mettant en jeu une BAS tire profit du caractère très basique de ces réactifs (Schéma I-5).

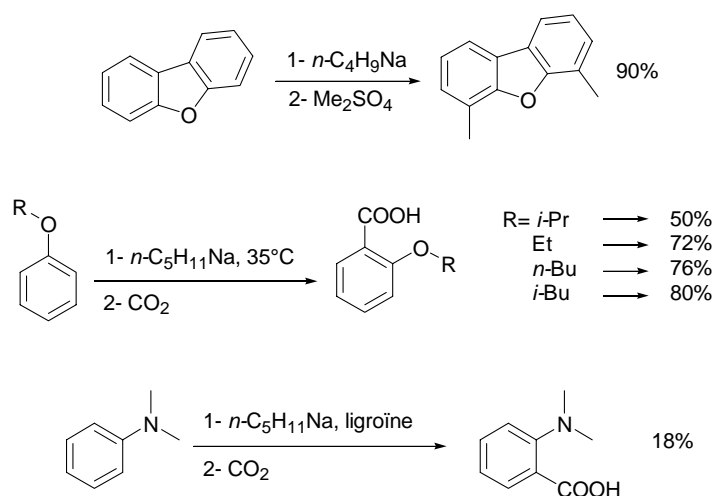
Schéma I-5. Principales utilisations des BAS en synthèse organique.



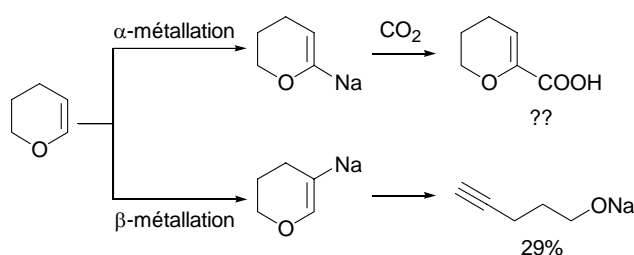
a) *ortho-* et *α-Métallation*

De nombreux substrats aromatiques ont été *ortho*-métallés à l'aide de BAS avec plus ou moins de succès. Une revue couvre ce sujet,^[28] nous nous limiterons donc à quelques exemples représentatifs qui nous intéresseront dans la suite de ce manuscrit (Schéma I-6).

Au contraire des BAL, le caractère très basique des BAS permet une double métallation *one-pot* du dibenzofurane.^[29] Les éthers aromatiques sont métallés avec de bons rendements.^[25, 30, 31] Les solvants couramment utilisés pour ces transformations sont l'éther de pétrole et le benzène. Les rendements en acide anthranilique sont par contre mauvais lorsque des BAS sont utilisées pour métaller la N,N-diméthylaniline,^[29] plus mauvais que si une BAL est utilisée.

Schéma I-6. *ortho*-Métallation de quelques substrats à l'aide de BAS.

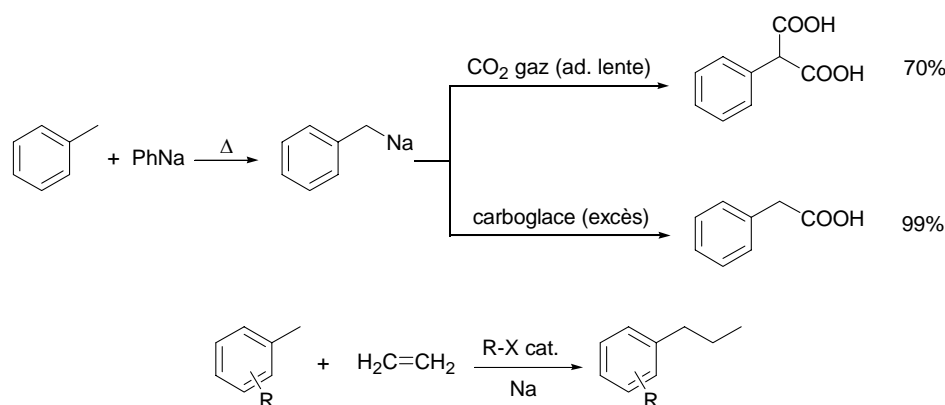
L' α -métallation de composés hétéroaromatiques peut être réalisée à l'aide de BAS. Par exemple, l'acide 2-thiénoïque a été obtenu avec un rendement de 89% de cette manière.^[19] L' α -métallation d'éthers vinyliques est moins sélective que lorsqu'une BAL est utilisée et conduit en général à un mélange de métallation en positions α et β , l'intermédiaire correspondant à la métallation en β n'est pas stable et se réarrange pour donner l'alcyne ω -hydroxylé (Schéma I-7).^[32]

Schéma I-7. Métallation d'éthers vinyliques à l'aide de BAS.

b) *Métabolisations de positions benzyliques à l'aide des BAS*

Les BAS se singularisent tout particulièrement des BAL dans ce domaine. En effet, les BAL sont par exemple incapables de déprotoner latéralement le toluène.* Nobis et coll. ont pu développer une synthèse efficace d'acide phénylacétique ou d'acide phényle malonique à partir de toluène suivant les conditions utilisées (Schéma I-8).[18]

Schéma I-8. Métabolisation de dérivés benzyliques avec les BAS.



Pines et coll. ont développé une stratégie originale d'introduction d'un groupement éthyle sur des dérivés du toluène *via* la formation *in situ* d'une BAS.[33] Une fois formé, l'anion intermédiaire benzylique est piégé par une molécule d'éthylène (Schéma I-8). Toutefois, Benkeser *et coll.* ont montré que l'éthyle benzène était cinétiquement métallé par le pentyl-sodium ou potassium sur le noyau aromatique. La formation de l'anion benzylique qui s'ensuit est donc sous contrôle thermodynamique.[34] De plus, Morton a montré que la sélectivité en position benzylique était en général meilleure lorsqu'une base potassée était utilisée plutôt qu'une BAS. En effet, alors que le cumène est principalement métallé sur le noyau aromatique lorsqu'il réagit avec le pentyl-sodium, il est exclusivement métallé en position benzylique avec le pentyl-potassium.[31] D'autres exemples de métabolisations en positions benzylique et allylique peuvent être trouvés dans la revue de Benkeser.[28]

c) *Hydrogénation des BAS :*

Gilman a montré que l'hydrogénation des BAS était plus facile que celle des BAL et qu'elle ne nécessitait pas d'adjonction de catalyseur.[35]

* Pour observer la déprotonation de ce solvant avec ces bases, la formation d'une superbasse est nécessaire. De fait, la base effective est une BAS ou son équivalent potassé suivant la nature du contre-ion de l'alcoolate utilisé, voir : "Organometallics in synthesis" M. Schlosser, 1996, John Wiley & Sons.

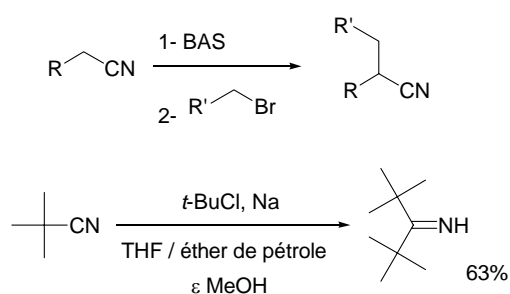
d) BAS en tant que nucléophiles :

En tant que nucléophile, les BAS ont été utilisées dans la synthèse de tétraalkyle silanes et de trialkyle antimoinés à partir des dérivés chlorés correspondants (Schéma I-5).[36, 37]

e) Autres types de réactions utilisant des intermédiaires organosodés :

Le caractère très basique des BAS conduit à une α -déprotonation sélective (Schéma I-9).[38] Barton et coll. ont également pu réaliser la synthèse d'une imine très encombrée à l'aide de sodium (Schéma I-9). Bien que le mécanisme de la transformation ne soit pas précisé, un mécanisme radicalaire n'est pas à exclure.[39]

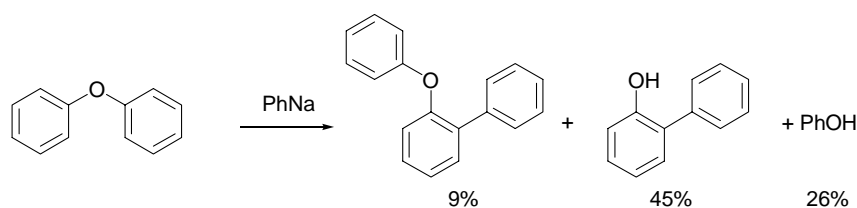
Schéma I-9. Diverses réactions à partir de nitriles engageant des BAS.



Les BAS ont aussi été utilisées afin d'isomériser des alcènes^[40, 41] ainsi que pour métalliser alcènes^[41] et alcynes.^[30]

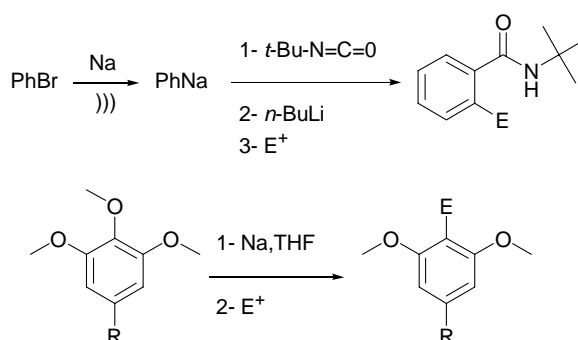
Comme nous l'avons vu précédemment les éthers aliphatiques sont très réactifs vis-à-vis des BAS. Le diphenyle éther l'est également et conduit à un mélange de biaryles probablement *via* la formation d'arynes (Schéma I-10).[42]

Schéma I-10. Décomposition du diphenyle éther en présence de phényl-sodium.



Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de BAS, de nombreuses réactions font appel à des intermédiaires aromatiques^[43-45] ou hétéroaromatiques^[19] sodés. Ces intermédiaires sont en général obtenus par une réaction d'échange halogène-métal. Ainsi, Luche et coll. ont développé une stratégie de synthèse d'amides *ortho*-fonctionnalisés à partir de bromobenzène (Schéma I-11).^[46] Azzeno et coll. ont montré que les dérivés du 1,2,3-triméthoxybenzène subissent une perte de l'éther central lorsqu'ils sont traités par du sodium. Toutefois, les rendements sont en général meilleurs quand le potassium est utilisé (Schéma I-11).^[8]

Schéma I-11. Exemples de réaction mettant en jeu un intermédiaire aryle sodium.



En conclusion et même si les BAS montrent dans certains cas des réactivités intéressantes, tous les exemples décrits jusqu'à présent utilisent une solution de BAS préalablement synthétisée. La difficulté de synthèse associée à la faible stabilité des BAS particulièrement en solvants éthers explique pourquoi seules les BAL sont aujourd'hui utilisées en synthèse organique. Dans l'étude suivante, nous allons voir comment la formation *in situ* de la BAS à partir d'une quantité stœchiométrique de sodium permet l'*ortho*-métallation d'éthers aromatiques et surtout permet de s'affranchir de tous les inconvénients cités auparavant. L'analyse de nos résultats expérimentaux a permis de préciser le rôle exact joué par le substrat aromatique, nous permettant en outre de proposer un mécanisme réactionnel original et d'étendre notre stratégie aux dérivés aromatiques porteurs d'un groupement électroattracteur.

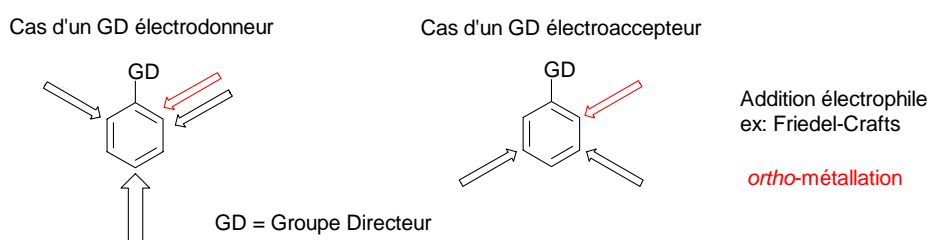
I-2 Présentation du sujet

I-2-1 Généralités sur la réaction de substitution aromatique

La régiosélectivité *ortho*, *méta* ou *para* est un problème récurrent lorsque l'on fait réagir un dérivé aromatique porteur d'un groupement directeur. Avant de voir plus en détails la réaction d'*ortho*-métallation qui constituera la base de notre étude, nous allons brièvement énumérer les principales stratégies de fonctionnalisation du noyau aromatique.

Historiquement et du point de vue synthétique, la réaction d'addition électrophile aromatique occupe une place de choix. Friedel et Crafts ont été les premiers à montrer que le chlorure de pentyle réagissait avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium pour donner du pentylbenzène. De nombreuses variantes sont ensuite apparues. Cette réaction permet de substituer la (les) position(s) la (les) plus riche(s) électroniquement. En conséquence, une régiosélectivité *ortho* et *para* est généralement observée dans le cas d'un substituant donneur par effet mésomère (éthers et amines par exemple) ou inductif (alkyl) alors que la position *méta* est la moins défavorisée électroniquement dans le cas de groupements électroattracteurs (Schéma I-12). En général, la position *para* est stériquement favorisée par rapport à l'*ortho* dans le cas de groupements électrodonneurs. Néanmoins, la régiosélectivité reste le principal inconvénient de cette méthode.

Schéma I-12. Régiosélectivités couramment observées au cours des réactions d'*ortho*-métallation et d'addition électrophile en fonction du pouvoir donneur ou accepteur du groupe directeur.



La réaction de substitution nucléophile aromatique (S_N_{AR}) est régiospécifique mais nécessite un noyau électroniquement très appauvri, la position respective des différents substituants sur le noyau étant très importante afin d'assurer une bonne délocalisation du nuage électronique lors de l'attaque du nucléophile sur le carbone sp^2 aromatique portant le nucléofuge. Dans l'immense majorité des cas, le nucléofuge est un halogène.

Une autre méthode consiste à effectuer un échange halogène / métal sur le noyau aromatique, le métal pouvant être alcalin ou de transition. La régiosélectivité est également excellente dans ce cas.

Toutefois, ces deux dernières stratégies nécessitent la présence d'un halogène sur le noyau aromatique qui doit dans la majorité des cas être introduit au préalable, souvent à l'aide d'une halogénéation électrophile de type Friedel-Crafts.

I-2-2 La réaction d'*ortho*-métallation

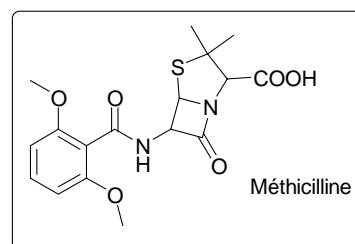
La réaction d'*ortho*-métallation occupe une place de choix dans la chimie des dérivés aromatiques.[47-49] Elle consiste à traiter un dérivé aromatique par une base très forte, classiquement le *n*-BuLi. L'excellente *ortho*-sélectivité (Schéma I-12) de cette réaction est assurée par la coordination du contre-ion de la base utilisée à une base de Lewis, classiquement un atome d'oxygène ou d'azote porté par le groupement directeur.

Historiquement,[50] Wittig [51] et Gilman [52] ont été les premiers à démontrer le pouvoir *ortho*-directeur de la fonction éther. De nombreuses autres fonctions organiques peuvent aussi jouer ce rôle comme les amines, les halogènes,[53, 54] les alcools,[55] le groupement oxazoline,[56] les amides[57] et les acides carboxyliques.[58] Des groupements aux premiers abords incompatibles avec la présence d'espèces organolithiées comme les aldéhydes,[59] les sulfones,[60] et les dérivés nitrés aromatiques[61] peuvent aussi être utilisés moyennant quelques ajustements dans les modes opératoires. Il est intéressant de noter qu'au contraire des réactions d'addition électrophile aromatique, la régiosélectivité ainsi que les rendements ne sont pas affectés par la nature donneur ou attracteur du groupement directeur. Cette réaction complémente de ce fait parfaitement la réaction de Friedel-Crafts.

Le mécanisme exact de la réaction d'*ortho*-métallation est encore très débattu. Aussi surprenant que cela puisse paraître, le groupement directeur, qu'il soit électro-donneur ou accepteur, n'a qu'une influence marginale sur l'acidité du proton qui subira l'échange avec le métal alcalin.[62] Lorsque deux groupements directeurs sont présents sur un même noyau aromatique, il est ainsi parfois possible d'*ortho*-métaller sélectivement l'une des deux positions moyennant un changement mineur dans les conditions réactionnelles.[4] Les bases rationnelles pour expliquer ces résultats restent floues. La métallation de la position *ortho* est favorisée thermodynamiquement.[63, 64] Beak a été le premier à démontré l'importance de l'interaction entre le cation métallique alcalin et le substituant directeur de l'aromatique, le *complex-induced proximity effect* (CIPE).[65] Alors que cet effet explique parfaitement la réactivité observée avec les dérivés très complexants, la question est beaucoup moins bien tranchée dans le cas des éthers et amines aromatiques. Dans ces exemples, Schlosser a

souligné l'importance des effets purement inductifs.[66, 67] Certains auteurs vont même jusqu'à interpréter les résultats de cinétique de métallation en présence de TMEDA sur la base d'un processus purement inductif.[68, 69] Les avis divergent aussi quant à la nature de l'étape limitante lors de la réaction d'*ortho*-métallation. D'un côté, Beak et coll. soutiennent l'hypothèse d'une réaction contrôlée par la formation du CIPE,[65, 70] de l'autre des études plus récentes ont montré un fort effet isotopique H / D ce qui a amené les auteurs à conclure que l'arrachement de l'hydrogène était l'étape limitante.[68, 69] Pour finir, sans remettre en cause la formation du CIPE, l'hypothèse d'un processus acido-basique pur lors de la métallation a été remise en cause par Shirley and coll. qui privilégient l'hypothèse d'un double transfert mono électronique.[71] En fait, pour rendre compte de tant de résultats contradictoires, il est tout à fait probable qu'un grand nombre de mécanismes d'*ortho*-métallation existe, chacun rendant compte de la réactivité d'un substrat dans des conditions données.

Malgré ces flous mécanistiques, la réaction d'*ortho*-métallation est incontournable dans la chimie des dérivés aromatiques. Très générale, cette réaction a été abondamment utilisée dans la synthèse totale de produits naturels.[72] En dépit des impératifs de sécurité nécessaires lors de l'utilisation de bases organolithiées, cette réaction a également trouvé de nombreux débouchés au niveau industriel.[3] On peut ainsi citer les exemples du Lozartan[73], de l'Efavirenz[74] et de la méthicilline.[75] L'industrie devrait de plus en plus faire appel à ce type de métallation du fait de la maîtrise grandissante du risque chimique lié à ces réactifs.[3]



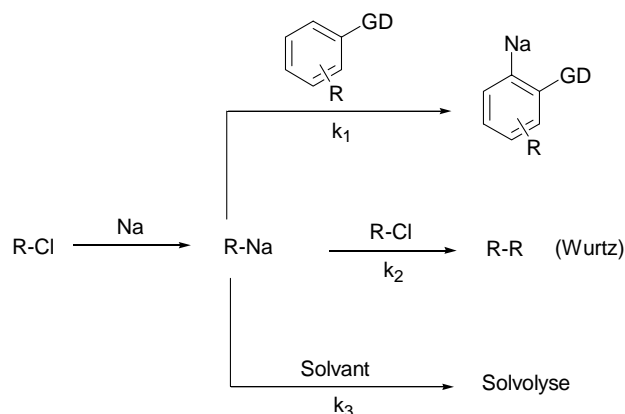
Nous nous proposons au cours de cette étude de mettre au point des conditions permettant la synthèse efficace à l'échelle industrielle de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque par *ortho*-métallation du 1,3-diméthoxybenzène (1,3-DMB). Afin d'éviter les problèmes vus précédemment inhérents à l'utilisation des bases lithiées, nous nous proposons de développer une méthode ne faisant appel qu'à des réactifs facilement accessibles, stables, de faibles coûts et dans la mesure du possible la réaction devait être conduite à température ambiante.

II *ortho*-Métallation d'éthers aromatiques *via* la formation *in situ* de BAS

II-1 Présentation de la problématique

Des tests préliminaires ont permis de montrer que la métallation du 1,3-DMB requerrait des bases de force au moins égale à celles des bases alkyle lithiées (BAL) et que l'anion formé était tout à fait stable à température ambiante. Afin d'éliminer les problèmes de conservation, la formation *in situ* de la base nous apparaissait comme la seule alternative viable à la préparation d'une solution de BAL. L'utilisation de lithium métallique apparaissait comme la solution la plus évidente. Toutefois, le remplacement du lithium par du sodium permettrait comme nous l'avons vu un substantiel gain économique. En dépit de tous les inconvénients imputables aux BAS, leur utilisation paraissait crédible, au moins d'un point de vue théorique. En effet, si l'on tient compte de l'évolution probable de la réaction (Schéma I-13), les chances de succès sont réelles dès lors que la cinétique de déprotonation de l'aromatique dépasse celles des réactions secondaires de couplage et de solvolysse *i.e.* si la constante de vitesse k_1 est supérieure à k_2 et k_3 .*

Schéma I-13. Déroulement prévisible de la réaction d'*ortho*-métallation *in situ*.



À notre connaissance, cette stratégie est sans précédent dans la littérature. Néanmoins, Morton a étudié la formation de BAS dans l'anisole ou la N,N-diméthylaniline et a ainsi isolé les produits d'*ortho*-métallation.^[21] Outre des rendements faibles, l'aromatique est utilisé comme

* Une réaction d'élimination entre une molécule de BAS et le chloroalcane est peu probable, la formation d'alcène étant en général endothermique : A. A. Morton, *Chem. Rev.* **1944**, *44*, 1-49.

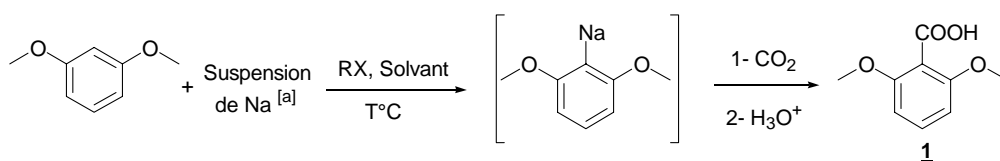
solvant ce qui limite l'intérêt synthétique de cette approche. Schick a utilisé une stratégie assez similaire afin d' α -métaller le thiophène à l'aide d'un amalgame sodium-mercure.^[19] En plus de la toxicité du mercure, nous verrons ultérieurement que la métallation d'un tel substrat est très facile au contraire de celle de substrats aromatiques. Dans tous les autres exemples abordés auparavant, la solution de BAS est préparée *de novo* avant la réaction de métallation du substrat aromatique à proprement dite. Ce travail constitue donc le premier exemple d'*ortho*-métallation de dérivés aromatiques à l'aide d'une BAS formée *in situ* et plus généralement il s'agit, à notre connaissance, du premier exemple d'utilisation de BAS au cours d'un procédé synthétiquement utile.

II-2 Mise au point et optimisation des conditions de réaction sur le 1,3-DMB

II-2-1 Conditions réactionnelles

Notre premier essai a consisté à additionner le chloroalcane pur sur une solution dans l'hexane de 1,3-DMB contenant la quantité nécessaire de sodium sous forme de quelques morceaux grossiers. Malheureusement, après 3 heures de réaction et addition d'un excès de carboglace, l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **1** n'est pas formé. Afin de favoriser les réactions hétérogènes et donc la réduction du chloroalcane, l'utilisation de sodium plus finement divisé a alors été envisagée. A ce stade se posait le problème du solvant à utiliser. La fabrication de la suspension de sodium nécessite l'agitation vigoureuse du sodium en fusion ($T_f = 97.8^\circ\text{C}$) dans le toluène. La suspension de sodium ainsi obtenue est constituée de particules de sodium d'un diamètre millimétrique. Malgré le risque de déprotonation latérale du toluène employé lors de la fabrication de la suspension, nous avons choisi d'effectuer la réaction dans ce solvant pour d'évidentes raisons de simplicité de mise en œuvre. L'acide **1** est obtenu avec un rendement de 70% lorsque le 1-chlorooctane est additionné à la suspension de sodium contenant le 1,3-DMB, l'aromatique sodé formé étant ensuite piégé par addition d'un excès carboglace après trois heures de métallation. Ce travail préliminaire a été réalisé par Nathalie Jourdain au laboratoire.

Nous avons par la suite testé différents paramètres pouvant influencer la réaction comme le solvant, le type d'halogénure d'alkyle et la température (Tableau I-1).

Tableau I-1. Mise au point de la réaction *d'ortho*-métallation à base de sodium avec le 1,3-DMB.

	Halogénure d'alkyle	Solvant	T°C	Rdt (%)
1	1-Chlorooctane	Toluène	20	70
2	1-Chlorooctane	THF	20	86 ^b
3	1-Chlorooctane	Et ₂ O	20	45 ^b
4	1-Chloropropane	Toluène	20	71
5	2,2-Diméthylchloropropane	Toluène	20	0
6	2-Chloropropane	Toluène	20	5 ^c , 8
7	2-Bromopropane	Toluène	0	21
8	1-Bromopentane	THF	-15	0
9	Chlorobenzène	Toluène	20	35 ^d
10	1-Chlorooctane	Toluène	-15	30
11	1-Chlorooctane	THF	-15	28
12	1-Chlorooctane	Toluène	110	20

^a La dispersion de sodium est obtenue sous vive agitation mécanique du sodium en fusion dans le toluène à reflux. ^b E⁺ = Me₂SO₄. ^c T = 0°C. ^d Le 2,6-diméthoxybiphényle a aussi été isolé avec un rendement de 35%.

La réaction peut être réalisée aussi bien dans le toluène que dans le THF et l'éther diéthylique (lignes 1, 2 et 3). Il est à noter que ces résultats sont très surprenants étant donné la très faible stabilité des BAS dans les solvants éthers. [26, 27]

Nous avons vérifié qu'aucune réaction n'avait lieu en l'absence du dérivé chloré. De même, aucune évolution ne se produit si l'halogénure d'alkyle est remplacé par du naphthalène. Les molécules polyaromatiques sont connues pour faciliter la solvation des électrons en phase organique.[76, 77] La réduction directe du 1,3-DMB en 2,6-diméthoxybenzène sodium n'est donc pas possible.

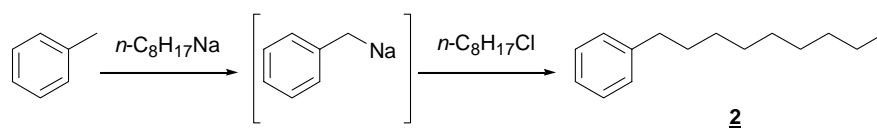
La nature de l'halogénure d'alkyle est cruciale. Seuls les dérivés primaires conduisent à l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque avec de bons rendements (lignes 1 et 4). Il est à noter que l'utilisation d'un chlorure d'alkyle primaire encombré tel le chlorure de néopentyle ne permet pas d'isoler l'acide (ligne 5). Contrairement à leurs équivalents primaires, les bromoalcane

secondaires donnent moins facilement lieu au couplage de Wurtz et donnent un peu d'*ortho*-métallation (lignes 7 et 8). Les halogénures d'alkyle secondaires étant plus difficilement réductibles que leurs équivalents primaires, nous avons envisagé faciliter cette réduction et par voie de conséquence augmenter le rendement en acide **1** en introduisant du naphthalène en quantité catalytique dans le milieu réactionnel. Malheureusement, le résultat obtenu est moins bon qu'en l'absence de naphthalène. Le chlorobenzène a aussi été utilisé avec succès mais avec la formation parallèle de 2,6-diméthoxybiphényle **17** (ligne 9). Nous reviendrons ultérieurement sur ce résultat.

Finalement, la température optimale se situe aux alentours de 20°C (lignes 1, 10, 11 et 12). De manière surprenante, l'acide continue à se former si la réaction est réalisée au reflux du toluène (ligne 13) et ce malgré l'instabilité thermique des BAS.[23, 24] L'exceptionnelle stabilité du 2,6-diméthoxybenzène sodé à cette température est également remarquable.

Lors de la mise au point des conditions optimales de réaction, nous avons observé une corrélation directe entre la vitesse d'addition du chlorooctane et la formation d'un produit secondaire : le nonylbenzène **2**. L'anionisation du solvant sous l'action de la BAS suivie du couplage avec du chlorooctane n'ayant pas encore réagi avec le sodium pourrait être responsable de la formation de ce produit indésirable (Schéma I-14).

Schéma I-14. Mise en évidence de la formation d'un produit secondaire lors de la réaction d'*ortho*-métallation.



Plus l'addition se fait de manière rapide, plus il se produit un dégagement de chaleur important en cours de réaction et plus ce produit se forme en grande quantité. Toutefois, ce produit est paradoxalement absent lorsque la réaction est réalisée à 110°C alors que **1** peut être isolé dans ces conditions. Nous reviendrons ultérieurement sur cette observation.

Au final, les conditions optimales utilisées par la suite consistent en une addition lente de chlorooctane sur une suspension de sodium dans le toluène ou le THF contenant le dérivé aromatique à métaller. L'électrophile est ensuite additionné au brut réactionnel après un délai de trois heures de métallation.

II-2-2 Fonctionnalisation du 1,3-DMB

Nous avons ensuite montré que l'anion formé pouvait réagir avec de nombreux électrophiles (Tableau I-2). Les résultats sont similaires, voire meilleurs, à ceux rapportés dans

Tableau I-2. Piégeage de l'anion sodé du 1,3-DMB avec différents électrophiles.

	Électrophile	Rdt (%)	Lit. (%)		Électrophile	Rdt (%)	Lit. (%)
1	CO ₂	70	70 [78]	5	B(OMe) ₃	70 ^b	57 [79]
2	DMF	52	-	6	Me ₃ SiCl	76	83 [80]
3	PhCH ₂ Br	75	57 [81]	7	Me ₂ S ₂	75	-
4	Me ₂ SO ₄	86 ^a	-				

^a Solvant = THF. ^b Dans ce cas l'anion a été canulé sur la solution de triméthylborate dans le toluène.

la littérature utilisant des bases lithiées commerciales. Les conditions d'accès à l'acide 2,6-diméthoxybenzène boronique ont été optimisées par Jean-Michel Becht au laboratoire. La manière dont l'électrophile est additionné revêt une très grande importance. Alors qu'une addition classique de l'électrophile au milieu réactionnel permet d'isoler l'acide boronique avec un rendement de 25%, le rendement passe à 70% lorsque le milieu réactionnel est canulé sur une solution de l'électrophile dans le toluène. Ce mode opératoire n'a pas été systématiquement testé et pourrait se révéler avantageux tout particulièrement dans le cas d'électrophiles peu réactifs comme le DMF (entrée 2).

II-3 Extension de la méthode à d'autres éthers aromatiques

Nous avons ensuite tenté d'étendre le champ d'application de ce procédé aux autres éthers aromatiques (Tableau I-3). Les conditions optimisées pour le 1,3-DMB ne permettent pas d'*ortho*-métaller le 1,2-DMB, le 1,4-DMB ou l'anisole (ligne 1). Le nonylbenzène se forme très majoritairement lorsque le toluène est utilisé comme solvant. Dans le THF le produit de départ n'est pas réactif, seuls des produits résultant de l'action probable de la BAS sur le THF semblent se former (ligne 2). Sur ce constat d'échec, nous avons fait varier plusieurs paramètres pouvant avoir une influence sur le cours de la réaction. Parmi eux, l'addition très lente du chlorooctane dilué (lignes 3, 7) et l'utilisation de sodium micronisé (lignes 4, 5 et 7) ont permis d'obtenir les acides 2,3-diméthoxybenzoïque **3** et 2,5-diméthoxybenzoïque **4** désirés.

Tableau I-3. *ortho*-Métallation d'autres éthers aromatiques.

	Dérivés aromatiques	Suspension de sodium	Solvant	Rdt (%)
1	1,2- ou 1,4-DMB ou Anisole	Grossière	Toluène	0
2	1,2- ou 1,4-DMB ou Anisole	Grossière	THF	0
3	1,2-DMB	Grossière	Toluène	20 ^a
4	1,2-DMB	Micronisé	Toluène	80
5	1,4-DMB	Micronisé	Toluène	88
6	Anisole	Micronisé	Toluène	22
7	Anisole	Micronisé	Toluène	35 ^a

^a Addition très lente du chlorooctane.

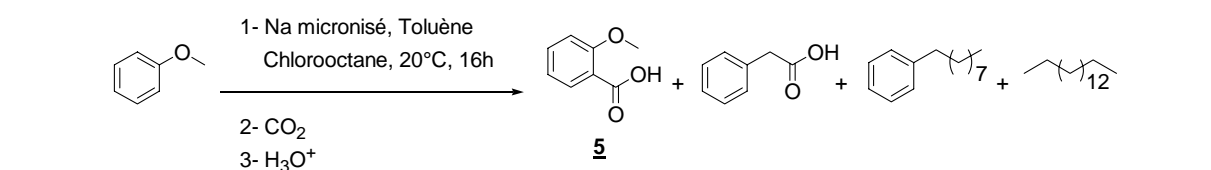
Si le rendement est modeste avec la première méthode, il est très élevé lorsque le sodium micronisé est utilisé. Une telle suspension de métal est disponible dans le commerce et se caractérise par une très faible granulométrie comparativement à la suspension fabriquée au laboratoire. La diminution de taille des particules métalliques permet un substantiel accroissement de la surface spécifique métallique.* Si l'utilisation de la suspension micronisé permet d'*ortho*-métaller le 1,2- et le 1,4-DMB très efficacement (lignes 4 et 5),[†] l'anisole ne donne que des rendements médiocres à moyens (lignes 6 et 7). Nous avons rencontré des difficultés à reproduire ces résultats expérimentaux dans le cas de substrats peu réactifs comme l'anisole.[‡] En particulier, la consommation du chlorooctane peut varier d'une expérience à l'autre alors que les mêmes conditions initiales sont utilisées. La vitesse et la taille de l'agitateur pourraient dans ce cas être la cause de ce manque de reproductibilité étant donné la nature hétérogène de la réaction. C'est pourquoi nous avons étudié ce substrat plus en détails (Schéma I-15).

* Aucun renseignement relatif à la méthode de préparation de la suspension de sodium micronisé n'est disponible auprès du fournisseur. Toutefois il est probable qu'elle ait été obtenue soit par solubilisation du métal à l'aide de molécules polyaromatiques, soit par broyage mécanique à l'aide de broyeurs multi-pales. L'utilisation de la technique de vaporisation / piégeage du métal dans une matrice de solvant semble peu probable vu la difficulté de mise en œuvre : "Activated metals in organic chemistry" P. Cintas, **1993**, CRC Press.

[†] Si l'utilisation de sodium micronisé est indispensable dans le cas du 1,4- et du 1,2-DMB, l'utilisation d'une telle suspension ne permet pas, à l'erreur expérimentale près, d'améliorer les rendements obtenus avec le 1,3-DMB.

[‡] L'anisole ne réagit que très lentement avec des solutions de BAS pures : H. Gilman and R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.

A. A. Morton and E. J. Lanpher, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1639-1642.

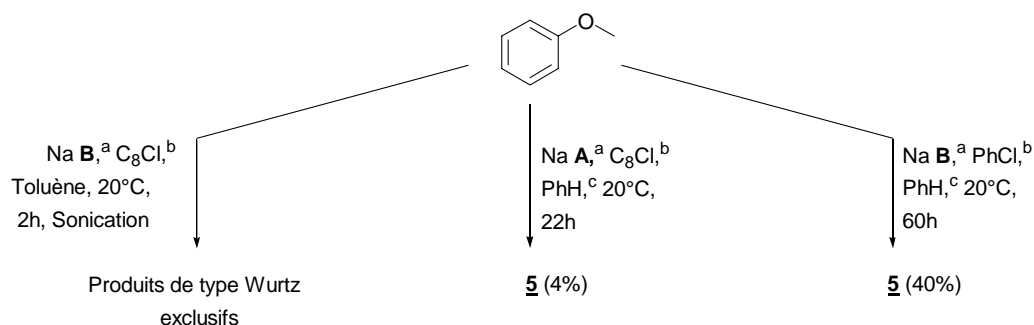
Schéma I-15. Influence de la vitesse d'addition du chlorooctane lors de la métallation de l'anisole.

C ₈ Cl additionné pur sur 30'	9% (8%)	ε	(71%)	(18%)
C ₈ Cl dilué additionné sur 7h	35% (28%)	(16%)	(52%)	ε

Les rendements entre parenthèses sont calculés sur la base du chlorooctane (1,2 éq. au départ). Les autres rendements sont basés sur la quantité d'anisole initialement présente.

Les rendements donnés dans ce schéma sont calculés sur la base du spectre RMN ¹H correspondant au brut de réaction de chaque expérience. On peut remarquer que la consommation du chlorooctane est à chaque fois totale. La mise en évidence de la formation d'acide phénylacétique dans le cas d'une addition très lente du chlorooctane est très intéressante. En effet, cet exemple constitue l'unique cas dans lequel nous avons été en mesure de piéger l'anion dérivant du toluène par un électrophile autre que le chlorooctane. De ces deux exemples, il apparaît clairement que cet anion s'additionne très efficacement au dérivé chloré car l'acide phénylacétique est quasiment absent lorsque l'addition est moins lente.

La prédominance des produits de type Wurtz est tout à fait logique au regard de la très faible réactivité de l'anisole avec les BAS, $k_2 > k_1$ dans ce cas (Schéma I-13). Nous avons alors testé plusieurs conditions réactionnelles afin d'essayer de limiter la formation de nonylbenzène et d'hexadécane (Schéma I-16).

Schéma I-16. Essais pour améliorer les rendements en acide 2-méthoxybenzoïque à partir d'anisole.

^a La suspension de sodium notée **A** correspond à la suspension fabriquée au laboratoire, Na **B** correspond à la suspension micronisée commerciale. ^b L'halogénure a été additionné pur par petites portions sur une période de 30 minutes dans tous les exemples. ^c Dans ce cas, le toluène a été évaporé avant utilisation de la suspension.

Quelles que soient les conditions opératoires utilisées, les produits de Wurtz sont très majoritaires lorsqu'un chloroalcane primaire est utilisé. Si la sonication du milieu réactionnel semble favoriser la réaction de Wurtz dans le toluène (ce résultat est à comparer au rendement de 9% obtenu dans la Schéma I-15), il est remarquable que l'acide **5** se forme avec la suspension de sodium grossière simplement en substituant le toluène par du benzène, même si le rendement reste très modeste. En combinant l'utilisation d'un solvant « compatible »* avec les BAS (le benzène) et un dérivé chloré qui ne donne pas lieu au couplage de Wurtz (le chlorobenzène), le rendement de la réaction passe à 40%. Malheureusement, de nombreux sous-produits dérivant de l'anisole sont présents avec cette dernière en fin de réaction dans la phase organique avant acidification. Finalement, nous n'avons pas été en mesure pour le moment de tester une addition très lente de chlorooctane sur une suspension de sodium micronisée contenant l'anisole dans le benzène. Ce mode opératoire devrait normalement donner les meilleurs rendements en acide à partir de l'anisole.

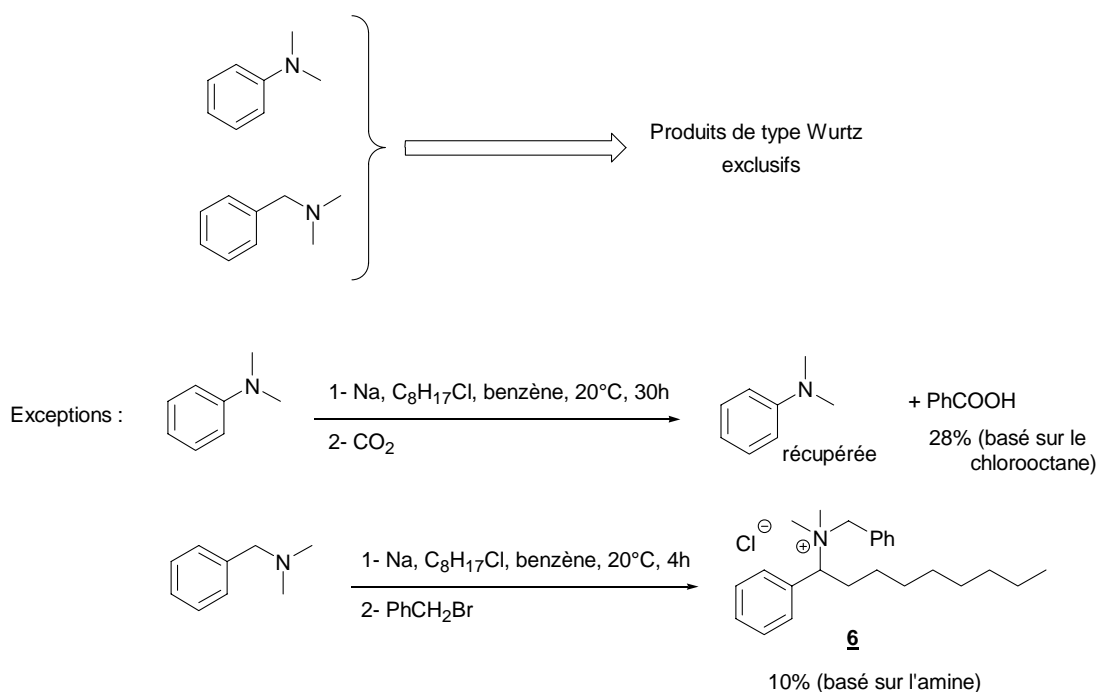
* Le mot compatible n'a qu'une valeur relative avec les BAS, le benzène étant métallé lentement par ces dernières.

III Métallation d'autres substrats

III-1 *ortho*-Métallation d'amines aromatiques

Des substrats électrodonneurs, la fonction amine de la N,N-diméthylbenzylamine est souvent présentée comme l'une des plus fortement *ortho*-directrice en présence de BAL.[4, 47] Nous avons testé deux amines tertiaires, la N,N-dimétylaniline et la N,N-diméthylbenzylamine dans nos conditions opératoires optimisées avec la suspension de sodium micronisé. Il ne nous a jamais été possible de mettre en évidence la formation de produits d'*ortho*-métallation (Schéma I-17).

Schéma I-17. Essais d'*ortho*-métallation d'amines tertiaires aromatiques.



Le THF, le toluène et le benzène ont été testés avec la N,N-dimétylaniline et la N,N-diméthylbenzylamine. Friedmann et Cheminat ayant rapporté l'*ortho*-métallation de substrats similaires en solvants hydrocarbonés,[82] nous avons également essayé de réaliser la réaction dans le cyclohexane. Quel que soit le substrat et le mode opératoire utilisés, les produits de type Wurtz sont toujours très majoritaires voire exclusifs. Les amines de départ ne sont pas réactives et peuvent être récupérées intégralement en fin de réaction.

La faible réactivité de la N,N-diméthylaniline est souvent imputée à la faible disponibilité du doublet libre de l'azote qui peut être engagé dans la mésomérie. Ce substrat est si peu réactif que le seul produit de carbonatation détectable, l'acide benzoïque, provient de la métallation du solvant (Schéma I-17).

Dans le cas de la N,N-diméthylbenzylamine, les seuls produits isolés dérivent de **6** (Schéma I-17). La position benzylique de ce substrat est donc plus réactive vis-à-vis des BAS que ne l'est la position *ortho*. On peut de nouveau remarquer la très forte propension de ces positions benzyliques sodées à réagir avec une molécule de chlorooctane. De fait, l'anion transitoirement formé ne réagit pas avec le bromure de benzyle.

Bien qu'il s'agisse d'un produit non désiré, la synthèse de tels produits n'est a priori pas évidente. Malheureusement les rendements isolés sont faibles. Cédric Catala a repris ces résultats et a développé une méthode bien plus efficace simplement en substituant le sodium métallique par un amalgame sodium-potassium (voir le chapitre IV-2).

Toutefois, nous n'avons testé qu'un nombre restreint de conditions opératoires avec ces amines en comparaison du grand nombre testé avec les éthers aromatiques. En particulier, une addition très lente du chloroalcane dans un solvant « compatible » avec les BAS comme le benzène n'a pas été testée. Il est de ce fait prématuré d'affirmer que ces substrats ne peuvent pas être *ortho*-métallés dans nos conditions. Il n'en reste pas moins vrai que la très faible réactivité de ces amines tertiaires est assez surprenante. L'hypothèse la plus simple serait que Li^+ a une bien meilleure affinité pour l'azote que Na^+ . D'un autre côté, indépendamment de la stabilité du complexe amine-métal alcalin, il se pourrait que la formation du complexe avec Li^+ soit cinétiquement lente. En effet, plus que la stabilité du complexe, sa vitesse de formation est primordiale afin que l'amine puisse subir la métallation plus rapidement que la base est dégradée. Des expériences RMN de compétition entre l'anisole et la N,N-diméthylaniline pour la coordination au $n\text{-BuLi}^*$ pourraient être entreprises afin de confirmer, ou infirmer, ces différentes hypothèses.

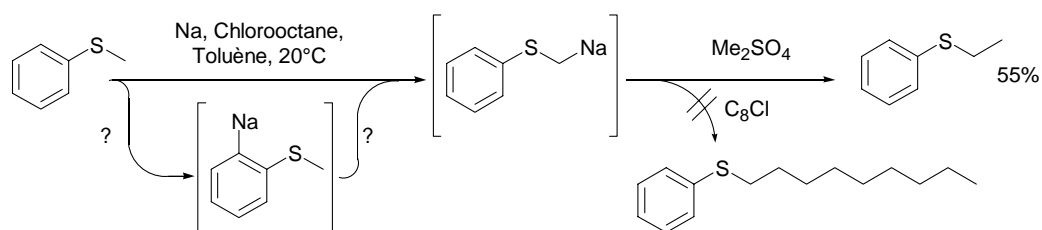
III-2 Métallation de thioéthers

Lorsque l'on soumet le thioanisole à nos conditions réactionnelles optimisées de métallation, l'éthylthioanisole **7** est obtenu avec un rendement non optimisé de 55% après

* Il serait évidemment plus intéressant d'étudier le comportement d'une BAS dans ces conditions mais dans ce cas il est probable que la coordination ne puisse pas être mise en évidence à cause de la formation de l'aromatique sodé. Dans le cas des BAL en solution dans le toluène, le dérivé aromatique ne fait que se coordonner à la BAL sans qu'il y ait réaction : W. Bauer and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191-7198.

addition de deux équivalents de diméthylsulfate (Schéma I-18). Aucune trace de 2-méthylthioanisole n'est détectable dans le brut.

Schéma I-18. Réactivité du méthylthioanisole dans nos conditions réactionnelles.



La capacité des orbitales d vacantes du soufre à stabiliser une charge négative en α permet d'expliquer ce résultat. De fait, la même réactivité est observée dans la littérature lorsque les BAL,^[83] et le phénylsodium^[84] sont utilisés.*

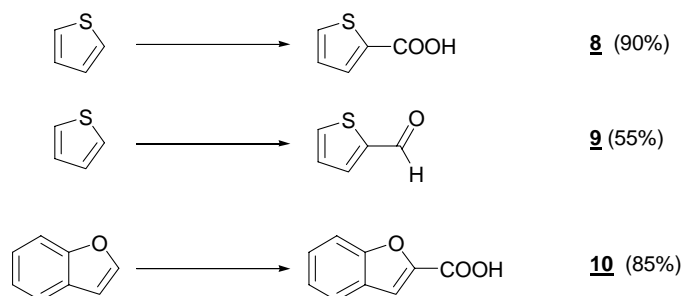
* Dans leur article, Shirley et coll. ont montré que la position *ortho* était cinétiquement métallée pour donner par la suite l'anion α -métallé plus stable thermodynamiquement : D. A. Shirley and B. J. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1969**, 16, 1-6.

IV Autres types de métallation

IV-1 α -Métallation de composés hétéroaromatiques

L' α -métallation de composés hétéroaromatiques est en général plus facile comparée aux réactions d'*ortho*-métallations en raison de l'acidité plus grande des hydrogènes dans ce cas.^[47] Le benzofurane et le thiophène ont été soumis à nos conditions réactionnelles et tous deux conduisent aux produits attendus **8-10** avec de bons rendements (Schéma I-19).

Schéma I-19. Métallation de dérivés hétéroaromatiques.

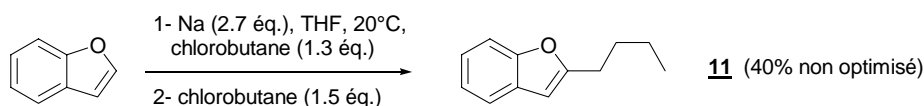


Conditions : 1) Na, chlorooctane, toluène, 20°C, 2) carboglace ou DMF.

De manière similaire au 1,3-diméthoxybenzène, l'utilisation de sodium micronisé n'est pas nécessaire avec ces deux substrats.

Nous avons également montré que l'anion sodé formé à partir du benzofurane pouvait réagir avec le chlorobutane précurseur de la BAS si le dérivé chloré est présent en excès (Schéma I-20). Cette réaction constitue une voie d'accès directe au 2-butylbenzofurane, intermédiaire très important dans l'industrie pharmaceutique.

Schéma I-20. Synthèse d'un intermédiaire pharmaceutique important à l'aide de notre méthode de métallation.

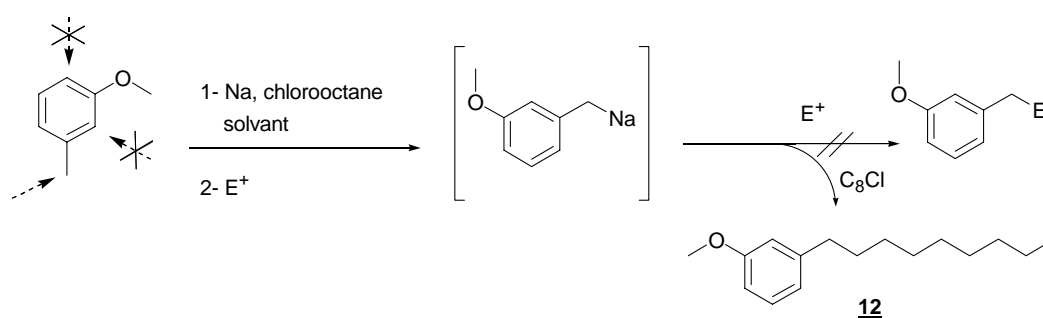


IV-2 Métallation de composés dérivant du toluène

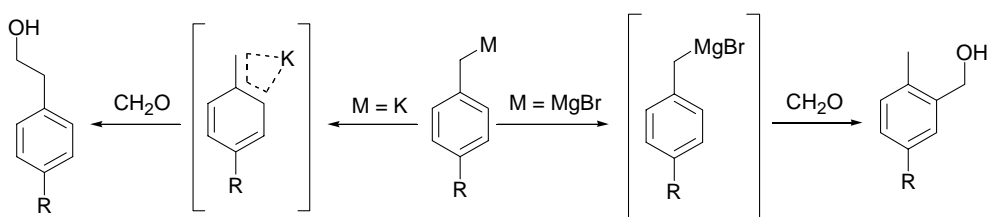
Comme nous l'avons vu précédemment, la formation de nonylbenzène **2** est indicative de la mauvaise réactivité du substrat testé du moins lorsque les réactions sont réalisées dans le toluène. Il paraissait intéressant d'analyser le comportement du 3-méthylanisole. Cette molécule contient à la fois une position benzylique et deux positions *ortho*-métallables. En jouant sur l'utilisation ou non de superbases dans un solvant approprié, Schlosser a développé une stratégie de synthèse donnant accès sélectivement aux produits de métallation en position benzylique ou en position *ortho* à partir des 3 régio-isomères possibles du méthylanisole.^[85]

Dans nos conditions et de manière similaire au toluène, l'anion benzylique sodé du 3-méthylanisole n'est pas stable et réagit avec le chlorooctane pour donner **12**. Cette réaction est très efficace car il n'est pas possible de piéger cet intermédiaire sodé par un autre électrophile (Schéma I-21).

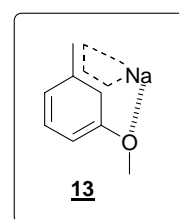
Schéma I-21. Réactivité du 3-méthylanisole.



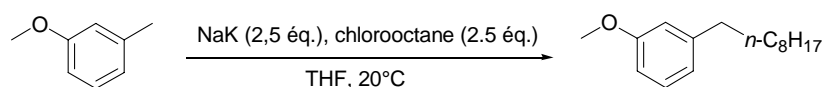
Dans un autre article,^[86] Schlosser explique la préférence d'attaque en position benzylique avec ces anions sodés ou potassés par le caractère très ionique de la liaison C-Na (K) comparé à celui des autres liaisons C-Métal (Schéma I-22).

Schéma I-22. Sélectivités d'attaque en position *ortho* ou en position benzylique en fonction du métal d'après Schlosser.

Le caractère très covalent et assez pauvre en électrons de la liaison C-Mg expliquerait la préférence d'attaque de la position *ortho* plus riche avec les magnésiens. Au contraire, la liaison C-K est très ionique et serait entièrement délocalisée sur les 3 atomes de carbone, la sélectivité d'attaque de la position benzylique résulterait de sa plus grande accessibilité. En d'autres termes, cette attaque serait gouvernée par des facteurs entropiques. Dans le cas du 3-méthylanisole, il est tentant de proposer l'intermédiaire **13** stabilisé par la coordination du cation alcalin à l'oxygène de la fonction éther.



Cédric Catala mène actuellement au laboratoire une étude plus relative à la métallation de dérivés benzyliques à l'aide d'une base organopotassée générée *in situ* à partir de d'un chloroalcane et d'amalgame sodium-potassium. Ses premiers résultats sont parfaitement en accord avec l'hypothèse de Schlosser. Les rendements de fonctionnalisation en position benzylique sont excellents (Tableau I-4).

Tableau I-4. Exemples de fonctionnalisations en position benzylique avec l'amalgame Na-K.

Autres substrat	Produit	Rdt (%)
N,N-diméthylbenzylamine		85
2,6-diméthylanisole		60
Diphényle méthane		80

V Modèle explicatif

Afin de pouvoir proposer un modèle rendant compte de nos résultats expérimentaux, la nature (au moins partiellement) hétérogène de la réaction doit constamment être gardée en mémoire. Nous étions partis de l'hypothèse que nous devrions obtenir le résultat escompté dès lors que la BAS réagirait plus vite avec le substrat aromatique qu'elle ne réagirait avec le précurseur chloré ou le solvant (Schéma I-13). En d'autres termes, le produit d'*ortho*-métallation devait se former à condition qu'il était capable de piéger efficacement, *i.e.* rapidement, la BAS générée *in situ* à partir de chloroalcane et de sodium métallique. Si l'on compare nos résultats expérimentaux aux résultats de la littérature, cette hypothèse est trop simpliste. À notre avis, cette hypothèse n'est valable que dans le cas de substrats ayant un proton labile comme dans le cas du benzofurane et du thiophène.^[47] Dès que le dérivé aromatique possède des protons moins acides comme dans le cas des éthers aromatiques, une autre explication doit être avancée pour rendre compte de nos résultats expérimentaux.

Le 1,3-diméthoxybenzène est l'éther aromatique qui montre la plus grande réactivité. En effet seul ce substrat est *ortho*-métallé avec la suspension de sodium grossière fabriquée au laboratoire (Tableau I-1, ligne 1). Le tableau I- 5 résume les différents résultats que nous avons obtenus avec les différents éthers aromatiques.

Tableau I-5. Résumé des réactivités des différents éthers aromatiques dans différentes conditions réactionnelles.

Conditions ^a	1,3-DMB	1,4-DMB	1,2-DMB	Anisole
Na A , toluène	++++	-	-	-
Na A , THF	++++	-	-	-
Na A , benzène	Non testé	Non testé	Non testé	+
Na A , toluène, ad. <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Cl lente	Non testé	Non testé	++	Non testé
Na B , toluène	++++	++++	++++	++
Na B , THF	++++	++++	++++	++
Na B , toluène, ad. <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Cl lente	Non testé	Non testé	Non testé	+++

^a Voir les notes de la Schéma I-16 pour les abréviations utilisées. - : pas de produit formé, + : produit présent, ++ : rendement médiocre, +++ : rendement moyen, ++++ : bon à excellent rendement.

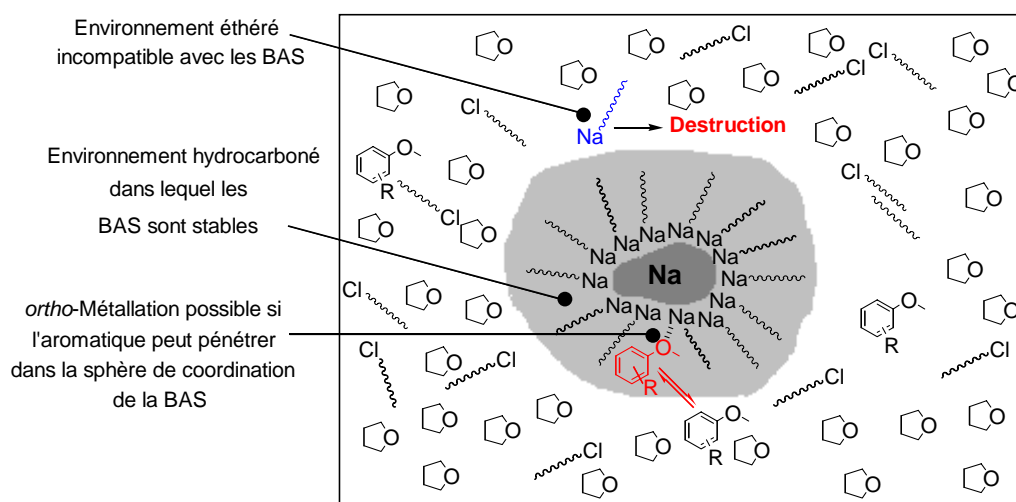
Ces résultats semblent s'opposer à ceux des cinétiques de déprotonation des différents éthers aromatiques. Traités par une solution de *sec*-BuLi dans le THF, les vitesses relatives de déprotonation de ces substrats donnent l'ordre : 1,4-DMB > 1,3-DMB > Anisole >> 1,2-

DMB.[67]* Or, le 1,4-DMB réagit moins bien dans nos conditions que le 1,3-DMB. D'autre part, le 1,2-DMB réagit beaucoup mieux dans nos conditions réactionnelles optimisées avec la suspension de sodium micronisé que ne réagit l'anisole (comparer la ligne 4 aux lignes 6 et 7 dans le tableau I-3). De ce fait, nos résultats ne peuvent être interprétés sur l'unique base des vitesses avec lesquelles ces différents substrats réagissent avec la BAS, un autre facteur devant être pris en compte.

Étant donné la très faible stabilité des BAS dans les solvants éthers, les très bons résultats obtenus dans ce solvant étaient pour le moins inattendus. Nous avons même constaté une légère amélioration par rapport au toluène (le rendement en 2,6-diméthoxytoluène passe ainsi de 75% dans le toluène à 86% dans le THF, voir le tableau I-2, ligne 4).

Afin d'expliquer ces résultats, nous avons postulé que la réaction d'*ortho*-métallation devait préférentiellement avoir lieu en surface de métal. Dans le cas idéal, la BAS ne partirait pas de cette surface sur laquelle elle a été formée à l'abri des molécules de solvant avoisinantes (Schéma I-23).

Schéma I-23. Importance de l'environnement dans lequel se retrouve la BAS.



Nous pensons que la présence ou l'absence de l'aromatique en surface du sodium est la conséquence de son affinité ou non pour l'ion Na^+ présent dans les agrégats de BAS progressivement générés en surface de métal. Sur la base de ces hypothèses, nous avons

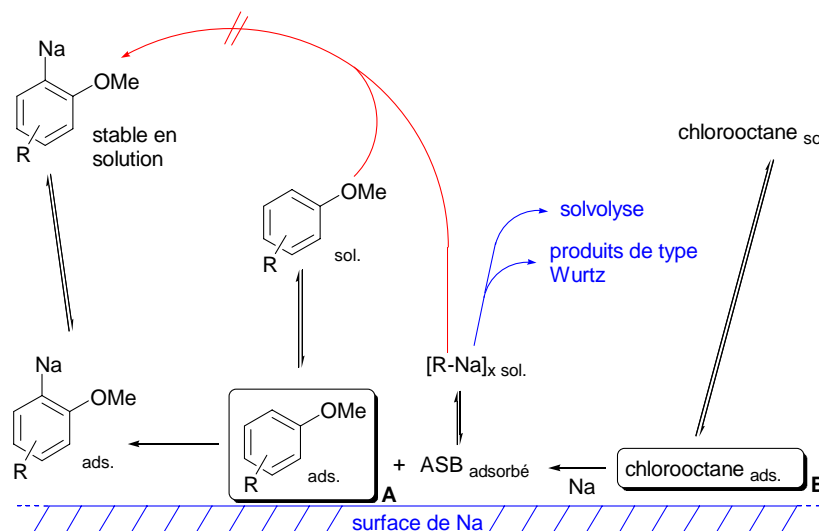
* Indépendamment des facteurs électroniques, la meilleure réactivité du 1,4-DMB est assez logique si l'on se limite uniquement à un problème de probabilité. En effet, ce substrat a mathématiquement 4 fois plus de chance de réagir que le 1,3-DMB et 2 fois plus que le 1,2-DMB ou l'anisole.

élaboré un mécanisme réactionnel pour la réaction d'*ortho*-métallation des éthers aromatiques (Schéma I-24). Nos résultats expérimentaux et ceux de la littérature accréditent ce mécanisme. En particulier, l'affinité de molécules organiques neutres vis-à-vis de Na⁺ en phase gazeuse a été récemment étudiée.[87, 88] L'aptitude des éthers aromatiques à se lier à l'ion lithium a encore plus clairement été démontrée sur la base d'études RMN. Par exemple lorsqu'une solution de *n*-BuLi est additionnée à une solution d'anisole dans le toluène d₈, Bauer et Schleyer ont observé des taches de corrélation entre le ⁶Li de la BAL et les protons en *ortho* et ceux du groupement méthoxy de l'anisole sans pour autant qu'il y ait eu réaction.[89] Ces auteurs ont en outre montré l'aptitude de l'anisole à désagréger le *n*-BuLi.

D'après notre mécanisme, un éther aromatique aura d'autant plus de chances de réagir avec la BAS qu'il est capable de réagir en surface de la particule métallique. Plus exactement, en plus d'être présent en surface, le temps de résidence de l'aromatique devra être suffisamment long pour pouvoir subir la métallation. Dans un solvant à faible affinité pour Na⁺ comme le toluène, la réaction de métallation se passera en surface de métal sans problème dès lors que l'aromatique a une bonne affinité pour le sodium et que sa cinétique de déprotonation est rapide. Tel est le cas du 1,3-DMB qui a une bonne affinité* vis-à-vis du Na⁺ et qui est rapidement déprotoné.[67] Dans ce cas, l'aromatique se comporte comme un « décapeur » de surface favorisant de surcroît la réduction du chloroalcane. Par contre si l'aromatique a une faible affinité† et une faible réactivité[67] comme c'est le cas avec l'anisole, la BAS générée en surface va être progressivement relarguée en solution. Si dans un solvant « compatible » avec les BAS, l'*ortho*-métallation peut avoir lieu en partie en solution (voir Schéma I-16, réaction du centre), la BAS sera rapidement dégradée dans le THF (Tableau I-3, ligne 2). Dans le toluène, la métallation du solvant est avec ces substrats cinétiquement favorisée pour conduire à 2 (Schéma I-15).

* La formation d'un chélate doublement ponté par les deux groupements méthoxy est très stabilisante : J. M. Saa, P. M. Deya, G. A. Suner and A. Frontera, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9093-9100.
T. B. McMahon and G. Ohanessian, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2931-2941.

† Bauer et Schleyer ont montré qu'à l'inverse du 1,3-DMB, l'anisole ne se coordonnait au *n*-BuLi que transitoirement, formes complexée et en solution de l'anisole étant en équilibre : W. Bauer and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191-7198.

Schéma I-24. Mécanisme proposé d'ortho-métallation des éthers aromatiques.

L'anisole et le 1,3-DMB peuvent être considérés comme deux cas extrêmes. L'anisole réagit lentement avec les BAL et a une faible affinité pour le sodium au contraire du 1,3-DMB qui est déprotoné rapidement et qui a une excellente affinité pour le sodium. La réactivité des deux autres éthers aromatiques testés dans cette étude, le 1,2-DMB et le 1,4-DMB, se situe entre ces deux extrêmes. En effet, de manière similaire au 1,3-DMB, le 1,2-DMB doit avoir une bonne affinité pour Na^+ mais ne réagit que très lentement avec les BAL.^[67] Ainsi, même si ce substrat est présent dans la sphère de coordination de la BAS, il ne pourra pas réagir suffisamment rapidement pour empêcher le relargage des BAS en solution. À l'inverse, le 1,4-DMB réagit très rapidement avec les BAS mais son affinité vis-à-vis de Na^+ doit être proche de celle de l'anisole. Ces limitations semblent suffisamment rédhibitoires dans le cas de la suspension de sodium grossière pour que la réaction ne se déroule pas de manière désirée (Tableau I-3, lignes 1 et 2).

Si maintenant la surface métallique disponible aux molécules de chloroalcane et à l'aromatique à faible affinité pour le sodium est augmentée d'une manière significative, le complexe **A** (Schéma I-24) verra ses chances de se former augmenter par la simple loi des équilibres. Tel est le cas en pratique lorsque la suspension de sodium micronisé est utilisée (Tableau I-3, lignes 4 à 7) ou lorsque la concentration du dérivé chloré est maintenue à tout temps proche de zéro grâce à une addition très lente du dérivé chloré (Tableau I-3, lignes 3 et 7).*

* L'hypothèse d'une plus grande réactivité de la suspension de sodium micronisé comparée à celle fabriquée est peu probable aux regards de ce résultat. Même si leurs méthodes de préparations diffèrent, il semble bien que la différence de surface spécifique entre ces deux suspensions soit responsable de la différence de réactivité.

Il nous restait à déterminer à ce stade si notre postulat reposant sur l'affinité du dérivé aromatique pour Na^+ restait pertinent lorsque la réaction est réalisée dans un solvant coordinant comme le THF. En effet, on pourrait s'attendre à ce que la formation du complexe **A** soit inhibée par la coordination des Na^+ en surface du métal par le solvant. Néanmoins, des résultats récents de la littérature accréditent la thèse de la persistance de la formation du complexe **A** même dans le THF. Reich *et coll.* ont ainsi montré que la coordination entre le groupe directeur et le lithium persistait au sein de dimères d'aromatiques *ortho*-lithiés dans le THF en raison de la forte stabilisation induite par de ce type de coordination.^[90, 91] La structure cristalline du 2,6-diméthoxybenzène lithium est également riche d'enseignements. Que ce soit dans le cristal ou dans le THF, cet anion lithié se retrouve sous la forme de tétramère.^[92] Le THF n'est de ce fait pas capable même présent en excès de « casser » la coordination du méthoxy au lithium. La forte propension du 1,3-DMB à se coordonner au sodium pourrait s'expliquer aussi par le fait qu'en plus de la coordination de l'oxygène au métal alcalin, le complexe peut de surcroît être stabilisé par une interaction de type π -cation impossible dans le cas du THF.^[88]

Plusieurs hypothèses peuvent également être avancées en ce qui concerne la faible réactivité observée à froid (Tableau I-1, lignes 10 et 11) ou lorsqu'un chlorure d'alkyle stériquement encombré est utilisé (Tableau I-1, ligne 5). La réduction du chloroalcane en BAS s'accompagne de la libération de NaCl. Il est probable que lorsque la réaction est menée à froid la chaleur de la réaction de réduction du dérivé chloré ne soit pas suffisante pour disloquer la particule de sodium en plus petits agrégats. De ce fait, le NaCl pourrait progressivement s'accumuler à la surface de la particule jusqu'à la saturer et empêcher la réaction de se poursuivre. Cette hypothèse est confirmée par l'aspect de la suspension de sodium à la fin de la réaction qui, à première vue, ne semblait pas avoir réagi. De manière similaire, la réduction de chloroalcane secondaires en BAS est beaucoup moins exothermique que celle des dérivés primaires^[17] et pourrait expliquer les faibles rendements obtenus en présence de chloroalcane secondaires (Tableau I-1, ligne 2). En ce qui concerne le chlorure de néopentyle (Tableau I-1, ligne 5), ce dérivé chloré pourtant primaire ne peut pas être utilisé dans nos conditions opératoires. Cette absence de réactivité résulte peut-être de l'impossibilité stérique faite au dérivé aromatique de pénétrer dans la sphère de coordination d'une telle BAS.

Finalement, la formation du nonylbenzène **2** avec le 1,3-DMB lors d'une addition trop rapide du chlorooctane est assez logique. En effet, l'important dégagement de chaleur occasionné par une addition rapide a toutes les chances de favoriser le relargage des BAS en solution où ces dernières réagiront avec le toluène. De manière remarquable, le 1,3-DMB est métallé à 110°C

au contraire du toluène. Ce résultat conforte notre hypothèse de la présence du dérivé aromatique dans le voisinage immédiat de la base car à cette température, le temps de survie de la BAS est si faible qu'il n'est pas suffisant pour observer la métallation du toluène en solution.

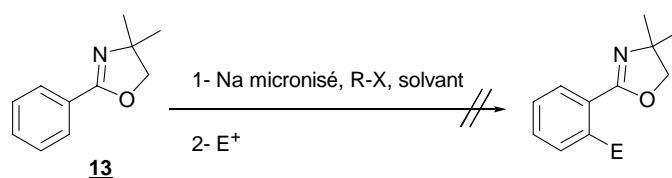
VI Application à l'*ortho*-métallation d'aromatiques électro-déficients.

VI-I Tentatives d'*ortho*-métallation par une approche classique

VI-I-1 *ortho*-Métallation de la 2,2-diméthylphényloxazoline

Dans un premier temps nous avons focalisé nos efforts sur un substrat connu pour être facilement *ortho*-métallé avec les BAL, la 2,2-diméthylphényloxazoline.^[56] Malheureusement, aucune des conditions testées ne nous a permis d'isoler le produit d'addition désiré (Tableau I-6).

Tableau I-6. Tentatives d'*ortho*-métallation de la 2,2-diméthylphényloxazoline.



	Conditions Réactionnelles	E ⁺	Observations
1	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Cl, toluène, 0°C-20°C	PhCHO	Départ peu dégradé + Nonylbenzène + Wurtz
2	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Cl, hexane, 20°C	MeI	Départ partiellement dégradé + Wurtz
3	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Cl, THF, 20°C	MeI	Départ dégradé, brut très sale
4	Ph-Br, THF, 20°C	PhCHO	Départ dégradé
5	THF, 20°C	H ₂ O	Départ dégradé
6	Ph-Br, THF, -15°C	MeI	Départ partiellement dégradé
7	Ph-Na, ^a hexane / Et ₂ O, 0°C	MeI	Départ partiellement dégradé

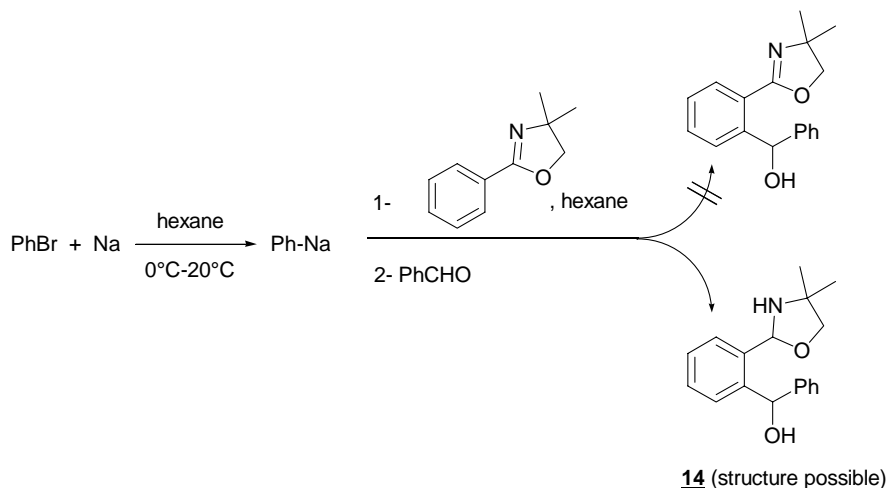
^a Dans ce cas l'oxazoline en solution dans l'éther diéthylique a été additionnée après avoir formé le phényle sodium à partir de bromobenzène et de sodium dans l'hexane.

L'oxazoline **13** n'est pas réactive lorsque la réaction est réalisée dans le toluène ou dans l'hexane (lignes 1 et 2). Par contre, **13** est complètement dégradé dans le THF à température ambiante (lignes 3-5). Nous avons finalement essayé d'ajouter le chlorooctane en même temps que **13** sur la suspension de sodium dans le THF ou de former la base préalablement (ligne 7) mais sans plus de succès.

Nous avons été en mesure d'isoler un produit d'addition entre l'oxazoline **13** et le benzaldéhyde si cette même réaction est conduite intégralement dans l'hexane. L'analyse du

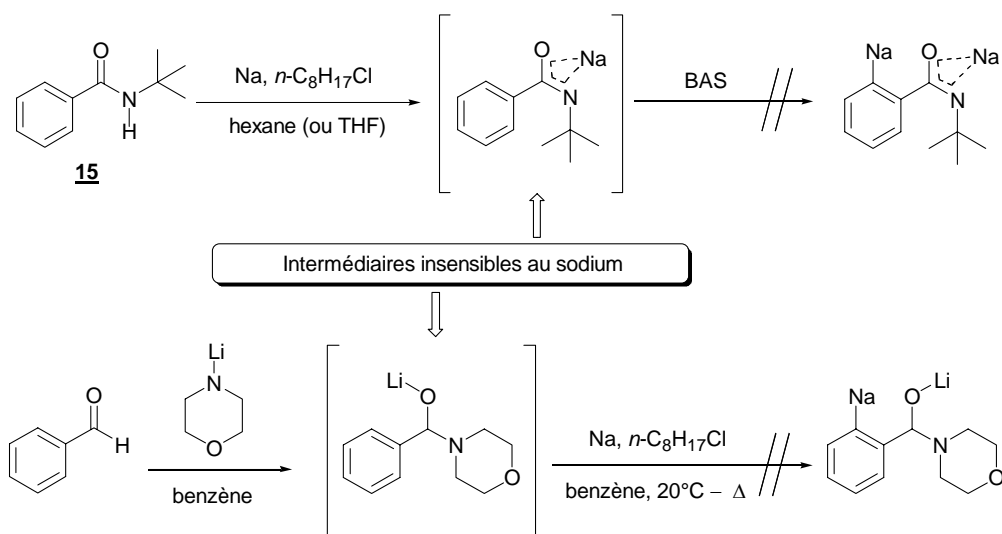
brut réactionnel fait apparaître un produit dont la structure coïnciderait avec **14** et qui se serait formé avec un rendement d'environ 20% (Schéma I-25). Ce produit est relativement instable et n'a pu être purifié sur gel de silice.

Schéma I-25. Formation d'un produit d'addition à partir de 2,2-diméthylphényloxazoline



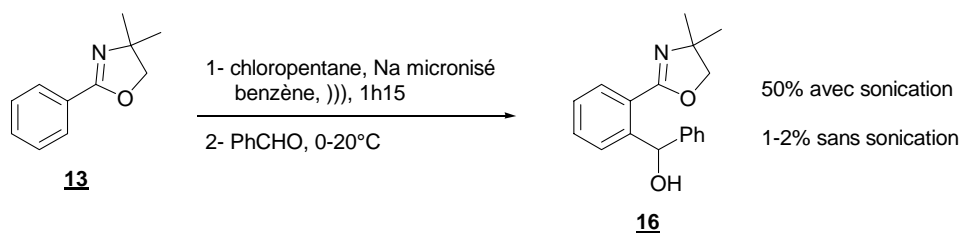
VI-I-2 Tentatives d'*ortho*-métallation d'autres dérivés électro-déficients

De manière similaire à la 2,2-diméthylphényloxazoline **13**, le N,N-diéthylcarboxamide est dégradé dans nos conditions opératoires de métallation. D'autres stratégies ont été envisagées afin d'*ortho*-métaller un aromatique électroniquement appauvri (Schéma I-26). Malheureusement, alors que l'amide **15** n'est pas réactif, le brut réactionnel correspondant au benzaldéhyde^[59] est complexe et aucune de ces conditions ne nous a permis d'isoler le produit d'addition désiré.

Schéma I-26. Stratégies alternatives envisagées afin d'éviter la réduction du substrat par le sodium métallique.

VI-2 Développement d'une méthode originale d'ortho-métallation d'aromatiques électroniquement appauvris à l'aide de sodium

Indépendamment de l'affinité des aromatiques électroniquement appauvris vis-à-vis de Na^+ , il nous fallait en premier lieu développer une stratégie dans laquelle le substrat de départ ne serait pas dégradé par le sodium métallique. Le moyen le plus simple d'arriver à cette fin était de baisser la température de réaction. Malheureusement, comme nous l'avons vu, la baisse de la température s'accompagne dans notre cas d'une baisse significative du rendement (Tableau I-1, comparer les lignes 1 et 10). Si comme nous le croyons cette baisse d'efficacité est due à un problème d'inhibition de la désagrégation des particules de sodium, l'application d'irradiations ultrasoniques à froid devrait permettre d'assister cette désagrégation tout en maintenant l'intégrité de l'aromatique à métaller. De plus, l'utilisation d'un solvant compatible avec la présence de BAS était souhaitable car il y avait de grandes chances que l'application d'ultrasons favorise également le relargage en solution des BAS nouvellement formées (Schéma I-24). En résumé nous avons tenté d'ortho-métaller la 2,2-diméthylphényloxazoline dans le benzène à 0°C sous ultrasons (Schéma I-27).

Schéma I-27. *ortho*-Métallation de la 2,2-diméthylphényloxazoline sous sonication.

Nous avons ainsi obtenu le produit d'addition désiré dans ces conditions. Le rendement n'est certes pas excellent* mais nous n'avons réalisé que deux expériences de ce type pour l'heure. Nul doute que le rendement pourra être amélioré en jouant sur le temps de sonication et le temps d'addition de l'halogénure d'alkyle (dans ces deux essais le chloropentane a été additionné pur par petits volumes sur une période d'environ 5 minutes).

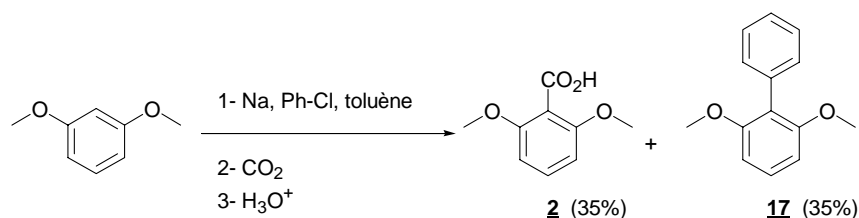
* L'*ortho*-métallation classique de l'oxazoline **13** avec *n*-BuLi fournit **16** avec un rendement de 71% : I.M. Dordor, J.M. Mellor, P. Kennewell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 1247-1252.

VII La réaction de métallation au sodium comme voie d'accès à des composés de type biaryle.

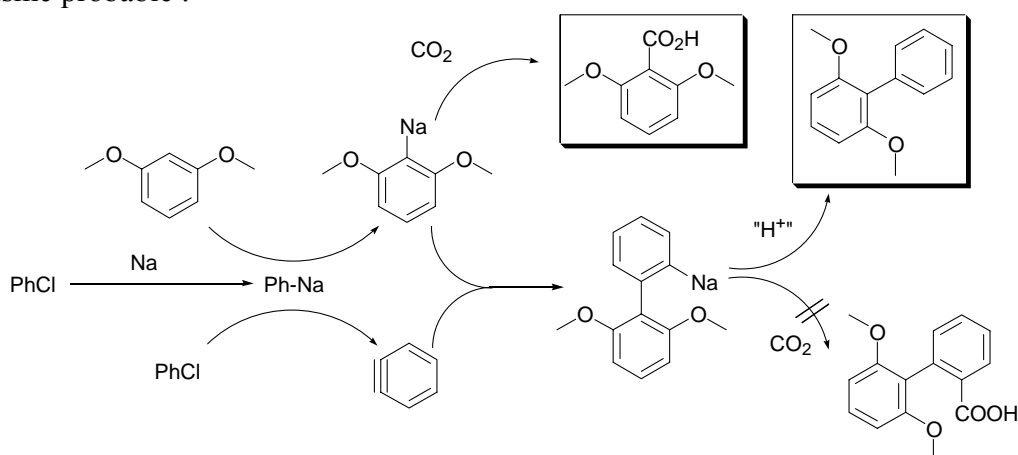
VII-1 Réactions à partir du 1,3-DMB

Outre la formation du produit attendu, nous avons observé la formation de 2,6-diméthoxybiaryle **17** lorsque la réaction d'*ortho*-métallation du 1,3-DMB est réalisée en présence de chlorobenzène au lieu du chlorooctane habituel (Schéma I-28). De manière assez surprenante, le 1,3- et le 1,4-dichlorobenzène ne réagissent pas dans les mêmes conditions opératoires.

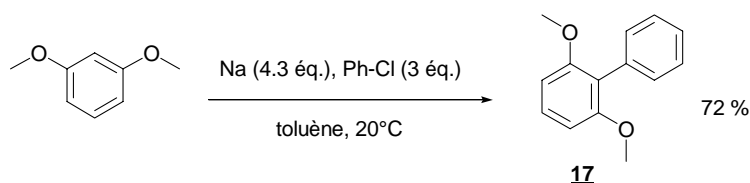
Schéma I-28. Mise en évidence de la formation d'un biaryle.



mécanisme probable :

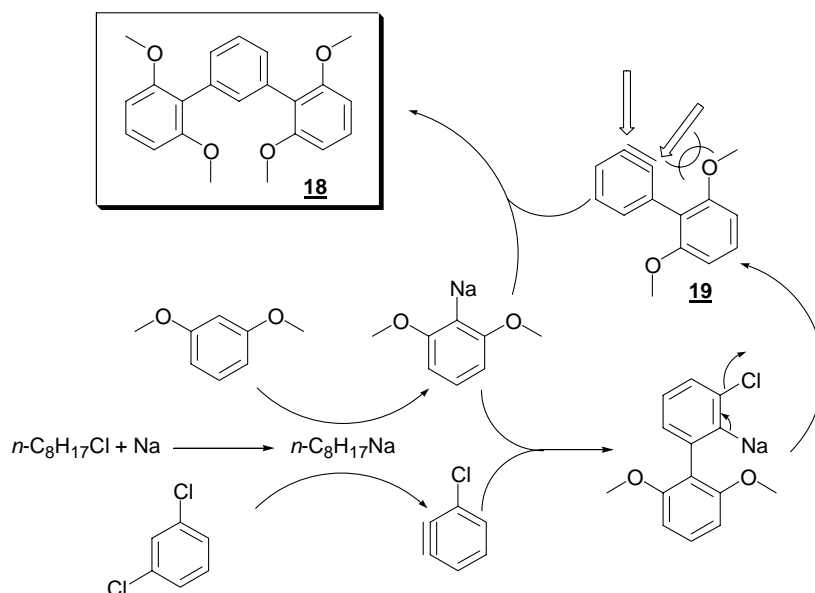


Étant donné l'importance du motif biaryle en synthèse organique, il nous semblait intéressant d'analyser plus en détails ce résultat inattendu. Le rendement de cette transformation a pu être amené à 72% en jouant sur les quantités de réactifs (Schéma I-29).

Schéma I-29. Conditions optimisées d'accès au biaryle **17**.

Contrairement au chloroalcane primaire, le dégagement de chaleur est très modéré et très long à venir avec le chlorobenzène si bien qu'il n'est pas nécessaire de l'ajouter lentement.*

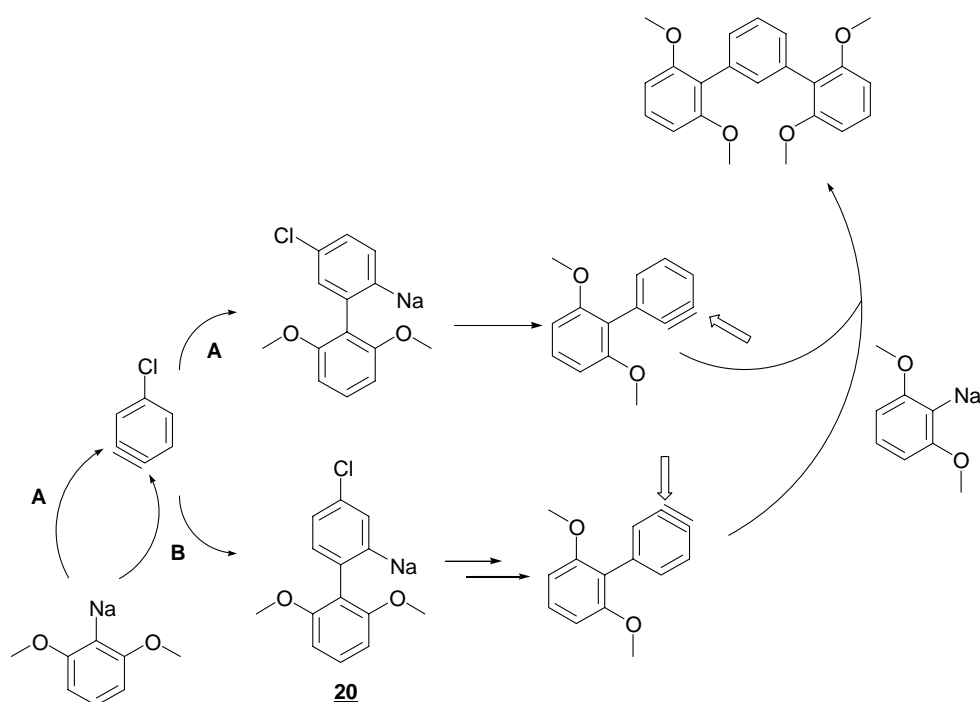
Pour pallier l'inertie du 1,3- et du 1,4-dichlorobenzène dans ces conditions, nous avons envisagé utiliser le chlorooctane afin de former une BAS qui serait ensuite capable de réagir avec ces chlorobenzènes. Le chlorooctane (3.2 éq.) a ainsi été additionné goutte à goutte sur une solution d'1,3-DMB (2 éq.) et de dichlorobenzène (1 éq.) dans le toluène contenant le sodium (7 éq.) (Schéma I-30).

Schéma I-30. Synthèse de triaryles.

* Nous nous sommes aperçus après coup que cette transformation avait déjà été rapportée : G. Ehrhart, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2042.

Une fois initiée, cette réaction est fortement exothermique et doit absolument être réalisée dans un ballon possédant un important volume mort car un refroidissement par quelque méthode que se soit ne sert à rien une fois le stade de l'initiation passé.* Malgré ce fort échauffement qui conduit inévitablement à la formation de nonylbenzène **2**, nous avons pu isoler le triaryle **18** avec un rendement de 20% en plus du produit de départ. L'attaque du 1,3-DMB sodé sur l'aryne **19** est régiosélective probablement pour des raisons stériques. Les mêmes problèmes opératoires et le même triaryle **18** peut être isolé si le 1,4-dichlorobenzène est utilisé confirmant de ce fait la probabilité de passage par un aryne (Schéma I-31).

Schéma I-31. Cas du 1,4-dichlorobenzène.



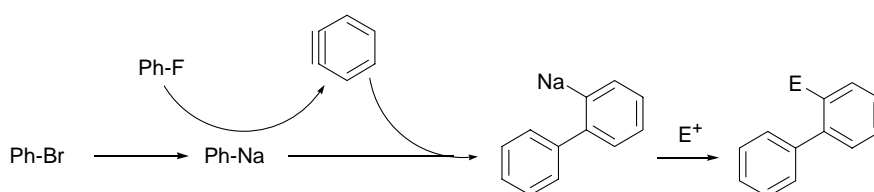
La régiosélectivité observée avec le 1,4-dichlorobenzène est remarquable si l'on considère que la formation d'*ortho*-, *mé*ta- ou *para*-triaryle est possible en théorie. Néanmoins, il est possible que pour des raisons électroniques, le chemin **B** ne soit pas possible pour des raisons de répulsions de type *lone pair / lone pair* dans l'intermédiaire **20**.^[93]

* Il est connu que la formation d'aryne est exothermique. De plus, aucun biaryle n'est détecté dans le brut si la température de réaction est maintenue à 0°C au cours de la réaction.

VII-2 Réactions à partir d'halogénures de benzène

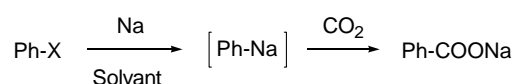
Le fluorobenzène, au contraire de l'équivalent bromé qui ne peut subir en général qu'un échange métal-halogène, conduit plus facilement à l'aryne *via* la métallation de la position *ortho* par rapport au fluor. La réactivité du chlorobenzène est intermédiaire.^[47, 54] Nous avons envisagé d'utiliser cette différence de réactivité afin de synthétiser des biaryles. Le bromobenzène servirait de précurseur de Ph-Na, ce dernier pouvant à la fois jouer le rôle de base pour déprotoner le fluorobenzène et celui de nucléophile pour piéger l'aryne intermédiairement formé (Schéma I-32).

Schéma I-32. Formation de biaryles à partir d'halogénures de benzène.



Nous avons au préalable testé la réactivité du chlorobenzène et du bromobenzène vis-à-vis du sodium (Tableau I-7).*

Tableau I-7. Réactivités du bromo et chlorobenzènes vis-à-vis du sodium.



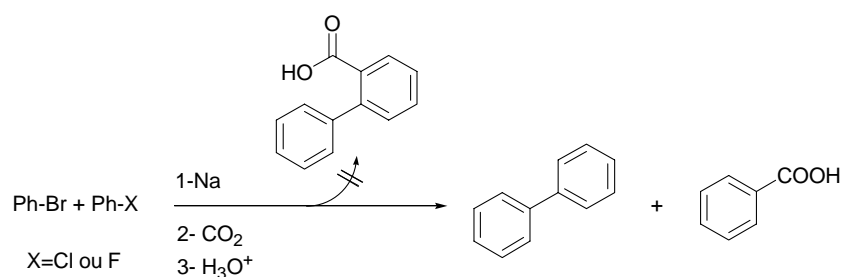
	Ph-X	Solvant	Observations
1	Bromobenzène	Hexane	Quantitatif
2	Bromobenzène	THF	Brut très sale, pas d'acide benzoïque
3	Chlorobenzène	Hexane	10% d'acide + présence de biaryle
4	Chlorobenzène	THF	Brut très sale, pas d'acide benzoïque

* Comme Nobis, nous avons remarqué que cette réaction est très sensible à la qualité de la suspension de sodium, une vieille suspension de sodium même micronisé ne permettent pas d'isoler l'acide benzoïque : J. F. Nobis and L. F. Moormeier, *Ind. Eng. Chem.* **1954**, 46, 539-543.

Il en ressort que le phényle sodium n'est pas stable dans le THF (lignes 2 et 4) et que le chlorobenzène est bien capable d'être soit *ortho*-métallé, soit de subir l'échange métal-halogène (ligne 3).

En conséquence, nous avons traité 2.8 équivalents de bromobenzène et le fluorobenzène par 6 équivalents de sodium. Malheureusement, seuls le biaryle simple et l'acide benzoïque sont formés. Nous avons alors tenté d'utiliser du chlorobenzène à la place du fluorobenzène mais sans plus de succès (Schéma I-33).

Schéma I-33. Essai de formation d'un biaryle substitué.



Nous n'avons jamais été en mesure de piéger un éventuel intermédiaire biaryle sodé comme **19** (Schéma I-28). Jean-Michel Becht a repris cette étude et a montré qu'en fait le mécanisme réactionnel était plutôt de type S_NAr expliquant de ce fait pourquoi nous n'avons jamais été en mesure de piéger ce genre d'intermédiaires.

VIII Conclusion

Notre objectif qui consistait en la mise au point d'une méthode originale d'*ortho*-métallation du 1,3-diméthoxybenzène a été atteint. Cette réaction a été réalisée à l'échelle d'1 kg sans difficulté au niveau industriel. Cette nouvelle méthode d'*ortho*-métallation utilise des réactifs stables, très peu chers et la température optimale se situe aux alentours de la température ambiante. Tous ces avantages sont particulièrement appréciables dans l'industrie. Nous avons en outre réussi à généraliser cette méthode aux principaux éthers aromatiques. Si à froid cette méthode ne donne que des rendements médiocres, nous avons montré qu'à condition qu'un solvant compatible avec la présence de BAS est utilisé, l'utilisation d'ultrasons permettait d'augmenter sensiblement les rendements. Cette alternative est d'autant plus intéressante avec les dérivés aromatiques électro-déficients qui sont dégradés par le sodium à température ambiante. Une fois que des études complémentaires auront permis d'optimiser ce procédé, une nouvelle méthode d'*ortho*-métallation d'aromatiques électroniquement appauvris à l'aide BAS générées *in situ* sera disponible.

IX Références

- [1] "Action of sodium acetylide on aldehydes and ketones." K. Hess and H. Munderloh, *Berichte* **1918**, 51, 377-384.
- [2] "Relative reactivities of organometallic compounds. Organoalkali compounds." H. Gilman and R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 315-331.
- [3] "Organolithium compounds- Industrial applications and handling." F. Totter and P. Rittmeyer in *Organometallics in synthesis*, John Wiley & Sons, **1996**, M. Schlosser Ed., pp 167-194.
- [4] "Organometallics in synthesis." M. Schlosser, **1996**, John Wiley & Sons.
- [5] "Ueber die Bildung der Propionsäure aus Kohlen-säure und einer Aethylverbindung." J. A. Wanklyn, *Ann.* **1858**, 107, 125-128.
- [6] F. S. Acree, *Am. Chem. J.* **1903**, 29, 588.
- [7] "The simplest organo-metallic alkali compounds." W. Schlenk and J. Holtz, *Berichte* **1917**, 50, 262-274.
- [8] "Regioselective reductive electrophilic substitution of 1,2,3-trimethoxybenzene and its 5-alkyl-substituted homologues." U. Azzeno, T. Denurra, G. Melloni and A. M. Piroddi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5386-5390.
- [9] "The reaction of allylsodium with 1-bromoöctane." R. L. Letsinger and J. G. Traynham, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3342-3344.
- [10] "Metal additions to multiple bonds." W. Schlenk, J. Appendrodt, A. Michael and A. Thal, *Berichte* **1914**, 47, 473-490.
- [11] "Triarylmethyls-metal additions to free organic radicals." W. Schlenk and E. Marcus, *Berichte* **1914**, 47, 1664-1678.
- [12] "A new method for the synthesis of organosodium and organopotassium compounds." L. Lochmann, J. Pospisil and D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2, 257-262.
- [13] "Structures of organoalkali metal complexes and related compounds." E. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501-1523.

- [14] "Ueber eine neue Klasse organischer Radicale." A. Wurtz, *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 96, 364-375.
- [15] "Condensation by sodium. *n*-Octyl and *n*-decyl sodium." A. A. Morton, J. B. Davidson and R. J. Best, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2239-2240.
- [16] "The carbonation of organoalkali compounds." H. Gilman and H. A. Pacevitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1301-1302.
- [17] "The general theory of the Wurtz reaction. The initial step." A. A. Morton, J. B. Davidson and R. J. Best, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2240-2242.
- [18] "Phenylsodium route to phenylacetic acid and dimethyl phenylmalonate." J. F. Nobis and L. F. Moormeier, *Ind. Eng. Chem.* **1954**, 46, 539-543.
- [19] "Preparation of 2-Thienylsodium and the 5-Halo-2-thienylsodiums." J. W. Schick and H. D. Hartough, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 286-288.
- [20] "The formation of decane in the Wurtz reaction." A. A. Morton and G. M. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 123-126.
- [21] "Solvent exchange reactions, preparation of phenylmalonic acid and comments on some mechanisms of reactions which employ sodium." A. A. Morton and I. Hechenbleikner, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2599-2605.
- [22] "Preparation and properties of organosodium compounds derived from butyl and propyl chlorides." A. A. Morton and G. M. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 327-330.
- [23] "The pyrolysis of amyl sodium." A. A. Morton and H. A. Newey, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2242-2247.
- [24] "The thermal decomposition of sodium ethyl." W. L. Carothers and D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 588-593.
- [25] "The metalation and cleavage of ethers by amylsodium and sodium." A. A. Morton and A. E. Brachman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2973-2980.
- [26] "Syntheses by means of sodium and alkyl halides." P. Schorigin, *Berichte* **1908**, 41, 2711-2717.

- [27] "New synthesis of aromatic carboxylic acids from the hydrocarbons." P. Schorigin, *Berichte* **1910**, 43, 1938-1942.
- [28] "Metalations with organosodium compounds." R. A. Benkeser, D. J. Foster, D. M. Sauve and J. F. Nobis, *Chem. Rev.* **1957**, 57, 867-894.
- [29] "Dibenzofuran, dimetalation." H. Gilman and R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1121-1123.
- [30] "Relative reactivities of organometallic compounds." H. Gilman and R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109-112.
- [31] "An addition metalation reaction of benzene with phenylpotassium." A. A. Morton and E. J. Lanpher, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1639-1642.
- [32] "Préparation d'alcools γ -acétyléniques." R. Paul and S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1952**, 19, 808-814.
- [33] "Sodium catalyzed reactions. II. Side-chain ethylation of alkyl aromatic hydrocarbons catalyzed by sodium." H. Pines, J. A. Vesely and V. N. Ipatieff, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 554-559.
- [34] "Factors governing orientation in metalation reactions. I. The metalation of ethylbenzene with organosodium and organopotassium compounds." R. A. Benkeser, A. E. Trevillyan and J. Hooz, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4971-4975.
- [35] "Hydrogenolysis of organometallic compounds." H. Gilman, A. L. Jacoby and H. Ludeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2336-2338.
- [36] T. Morgan and D. C. Vining, *J. Chem. Soc.* **1920**, 117, 777.
- [37] A. Polis, *Ber.* **1885**, 18, 1540.
- [38] "Molecular structure of bis(trimethylsilyl)methyl-lithium in the vapour (gas phase electron diffraction: a monomer) and the crystal (x-ray: a polymer)." J. L. Atwood, T. Fjeldberg, M. F. Lappert, N. T. Luong-Thi, R. Shakair and A. J. Thorne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1163-1165.
- [39] "Olefin synthesis by two fold extrusion process." D. H. R. Barton, F. S. Guziec and I. Shahak, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 1794-1799.
- [40] "Pyrolysis of amylsodium and the isomerization of alkenes by organosodium reagents." A. A. Morton and E. J. Lanpher, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 839-844.

- [41] "Polymerization. The metalation of olefins and dienes and their use in Alfin polymerisation of butadiene." A. A. Morton, F. D. Marsh, R. D. Coombs, A. L. Lyons, S. E. Penner, H. E. Ramsden, V. B. Baker, E. L. Little and R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3785-3792.
- [42] "Method of reaction of metallo organic compounds. The arylphenol rearrangement of mixed diaryl ethers." A. Luttringhaus and G. Saaf, *Ann.* **1945**, 557, 25-45.
- [43] "Additionen der Alkaliorganischen Verbindungen an carbonyl-gruppen und verwandte Atomgruppierungen. Vergleich mit Grignardschen Verbindungen." K. Ziegler, *Angew. Chem.* **1936**, 49, 457-460.
- [44] "Benzylalkali compounds." H. Gilman, H. A. Pacevitz and O. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1514-1520.
- [45] "Metallation of polyaromatic compounds with sodium in etheral solvents." D. J. Foster, *Union Carbide corporation*, **1959**, GB Patent, No 886980.
- [46] "Sonochemical barbier reaction with isocyanates and the synthetic use of the organometallic intermediate." J. Einhorn and J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 501-504.
- [47] "Heteroatom facilitated lithiation." H. W. Gschwend and H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1-250.
- [48] "Réaction de métallation ortho-dirigée de composés aromatiques." V. Snieckus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 67-78.
- [49] "Directed ortho metalation. Tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics." V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.
- [50] "Wittig and his accomplishments : still relevant beyond his 100th birthday." R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1411-1416.
- [51] "Replaceability of aromatically bound hydrogen by lithium with the aid of phenyllithium." G. Wittig, U. Pockels and H. Dröge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1903-1912.
- [52] "Metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds." H. Gilman, W. Langham and A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.

- [53] "The acidifying effect of chlorine and bromine : little difference." M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1559-1562.
- [54] "The lithiation of fluorinated benzenes and its dependence on solvent and temperature." P. L. Coe, A. J. Waring and T. D. Yarwood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2729-2737.
- [55] "Phenoxide-directed ortho lithiation." G. Posner and K. A. Canella, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2571-2573.
- [56] "Ortholithiation of aryloxazolines." H. W. Gschwend and A. Hamdan, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2008-2009.
- [57] "The ortho lithiation of tertiary benzamides." P. Beak and R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1823-1824.
- [58] "Réactions d'ortho-lithiation de composés benzéniques et hétéroaromatiques π -excédentaires dirigées par la fonction acide benzoïque." J. Mortier and M. Vaultier in *C. R. Acad. Sci. Paris*, , **1998**, Ed., pp 465-478.
- [59] "A one-pot ortho alkylation of aromatic aldehydes." D. L. Comins, J. D. Brown and N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3979-3982.
- [60] "ortho-Lithiation of lithium salts of alkyl phenyl sulfones, a ^{13}C and ^1H investigation." H. J. Gais and J. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1529-1532.
- [61] "Metalation of nitroaromatics with in situ electrophiles." W. C. Black, B. Guay and F. Scheuermeyer, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 758-760.
- [62] "ortho lithiation of monosubstituted benzenes: a quantitative determination of pKa values in tetrahydrofuran." R. R. Fraser, M. Bresse and T. S. Mansour, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7790-7793.
- [63] "A theoretical approach to substituent interactions in substituted benzenes." A. Pross and L. Radom, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1981**, 13, 1-61.
- [64] "Reaktionswärmen isomerer (lithioaryl)ether mit *s*-BuOH." G. W. Klumpp and M. J. Sinnige, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2247-2250.
- [65] "Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: reactions of organolithium compounds." P. Beak and A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-364.

- [66] "Parametrization of substituents: effects of fluorine and other heteroatoms on OH, NH and CH acidities." M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1496-1513.
- [67] "Rate enhancing and rate retarding effects of methoxy substituents on arene metalation." M. Schlosser and R. Maggi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8797-8800.
- [68] "Mechanisms of aromatic lithiation. Influence of aggregation and directing groups." N. J. R. van Eikema Hommes and P. v. R. Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903-5916.
- [69] "Are *n*-BuLi/TMEDA mediated arene ortholithiations directed? Substituent dependent rates, substituent independent mechanism." S. T. Chadwick, R. A. Rennels, J. L. Rutherford and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640-8647.
- [70] "The effect of varying directing group orientation on competitive efficiencies for a series of tertiary amide, secondary amide, and alkoxide directed ortho metalation." P. Beak, S. T. Kerrick and D. J. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628-10636.
- [71] "Steric effects in the metalation of some aromatic substrates with alkyllithium reagents." D. A. Shirley and J. P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 217-226.
- [72] "The superbases approach to flurbiprofen: an exercise in optionally site selective metalation." M. Schlosser and H. Geneste, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1969-1973.
- [73] "Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist." R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschaeen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Rossano, A. S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore and J. F. Arnett, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.
- [74] "Practical asymmetric synthesis of Efavirenz, an HIV-1 reverse transcriptase inhibitor." M. E. Pierce, R. L. Parsons Jr., L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C. Y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer and P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543.
- [75] F. P. Doyle, J. H. C. Nayler and G. N. Rolinson, **1960**, US patent, No 2951839.
- [76] "Alkyllithium reagents from alkyl halides and lithium radical anions." P. K. Freeman and L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.

- [77] "Organolithium reagents from alkyl halides and lithium di-tert-butyl diphenyl." P. K. Freeman and L. L. Hutchinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1849-1852.
- [78] "Certain condensations effected by 2,6-dimethoxyphenyllithium." R. Levine and J. R. Sommers, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3559-3564.
- [79] D. Q. Quan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2, 767-769.
- [80] "Dilithiation of aromatic ethers." G. P. Crowther, R. J. Sundberg and A. M. Sarpeshkar, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4657-4663.
- [81] "Hydroxyacetophenone derived antagonists of the peptidoleukotrienes." F. J. Brown, P. E. Bernstein, L. A. Cronk, D. L. Dosset and K. C. Hebbel, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 807-826.
- [82] "Metalation of aromatic tertiary diamines with n-butyllithium." G. Friedmann, P. Linder, M. Brini and A. Cheminat, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 237-239.
- [83] "The metalation of thioanisole and thiophenetole with n-butyllithium." D. A. Shirley and B. J. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1969**, 16, 1-6.
- [84] "The metalation of some sulfur containing organic compounds." H. Gilman and F. J. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4062-4066.
- [85] "The effect of an alkoxy group on the kinetic and thermodynamic acidity of benzene and toluene." M. Schlosser, P. Maccaroni and E. Marzi, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2763-2770.
- [86] "Optional ortho or alpha hydroxymethylation of alkylarenes." Y. Guggisberg, F. Faigl and M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 415, 1-6.
- [87] "An experimental and ab initio study of the nature of the binding in gas-phase complexes of sodium ions." T. B. McMahon and G. Ohanessian, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2931-2941.
- [88] "A quantitative basis for a scale of Na⁺ affinities of organic and small biological molecules in the gas phase." S. Hoyau, K. Norrman, T. B. McMahon and G. Ohanessian, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8864-8875.
- [89] "Mechanistic evidence for ortho-directed lithiations from one and two-dimensional NMR spectroscopy and MNDO calculations." W. Bauer and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7191-7198.

- [90] "Solution structure of 2-[(dimethylamino)methyl]phenyllithium." H. J. Reich and B. O. Gudmundsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074-6075.
- [91] "Chelated aryllithium reagents: ring size and chelating group effects." H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders and C. C. Tzschucke, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 33-36.
- [92] "Planar tetracoordinate carbon atoms hidden in the tetrameric aggregate of (2,6-dimethoxyphenyl) lithium." S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, A. van Heteren, J. A. Kanters, W. Bauer and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7802-7806.
- [93] "Enhancement of benzylic basicity by a fluorine substituent at the para position: a case of lone pair/lone pair repulsion." F. Faigl, E. Marzi and M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 771-777.

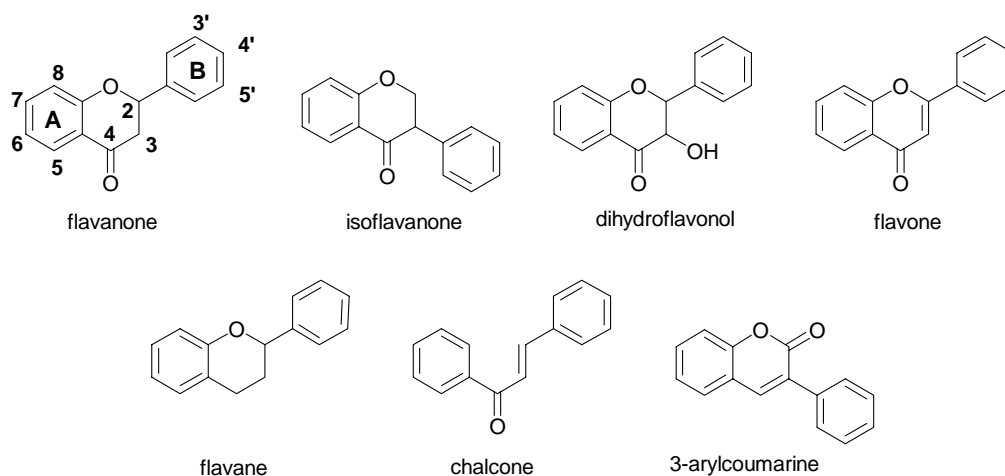
Chapitre deuxième

Chimie dans l'eau de polyphénols :

Vers la synthèse de la Catéchine

I Introduction

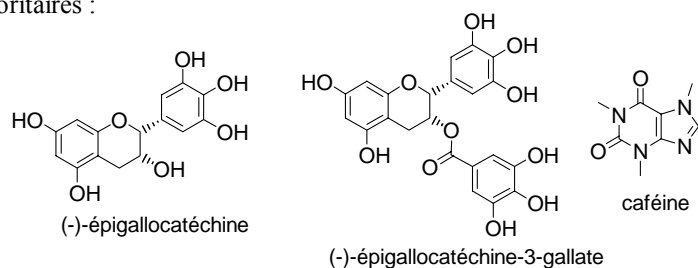
Rappels : Noms des principaux squelettes des flavonoïdes et numérotation couramment employée. Le préfixe *iso* est utilisé en début de mot lorsque le noyau aromatique **B** est en position 3 (seul le squelette isoflavanone est représenté)



I-1 Propriétés chimio-protectrices des polyphénols

L'adage qui veut qu'« il vaut mieux prévenir que guérir » prend tout son sens dans la lutte contre des maladies souvent incurables comme le cancer. Plutôt que de développer de nouvelles thérapies toujours très coûteuses en temps et en argent, il est admis qu'une action efficace en amont permettrait de prévenir la moitié des décès liés à cette maladie dans le monde (estimés à 6 millions par an). Consommation de tabac, régime alimentaire pauvre ou peu varié, faible activité physique sont autant de comportements à risque favorisant l'apparition d'un cancer. En plus d'un régime alimentaire équilibré, de nombreuses études tendent à prouver que la consommation de vin rouge et de thé vert s'accompagne d'une baisse significative du risque de développer une tumeur. L'activité *in vivo* observée n'est pas le résultat d'une molécule unique mais plus certainement d'une famille de composés, les polyphénols, présente dans ces deux boissons. Le Schéma II-1 donne un aperçu des principaux constituants du thé vert.

Majoritaires :



Minoritaires :

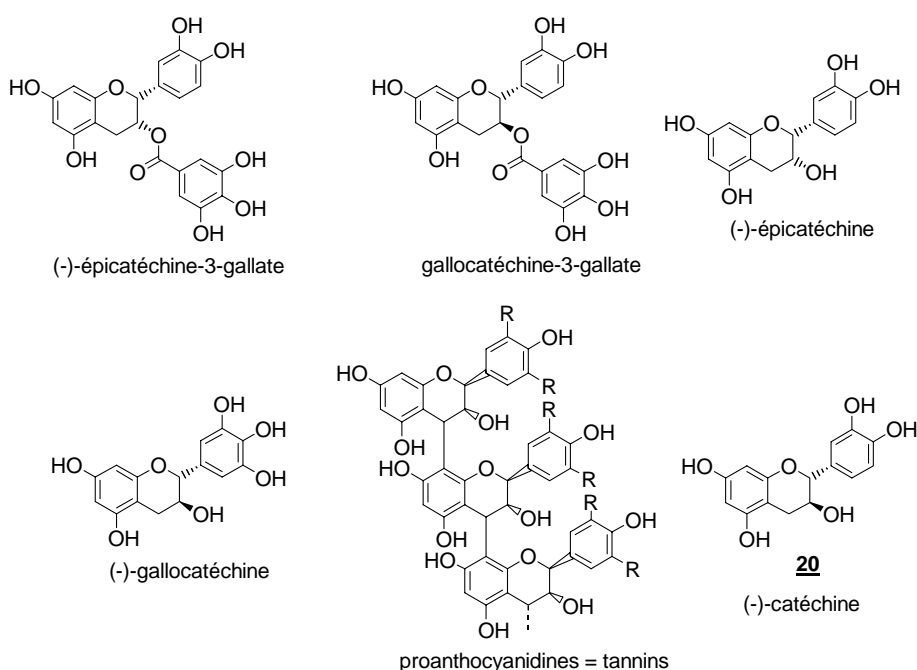


Schéma II-1. Aperçu des principaux constituants du thé vert.

Au regard du nombre impressionnant de structures différentes présentes dans cette boisson, la cible cellulaire de ces polyphénols n'a que peu de chance d'être enzymatique.* De fait, les effets observés sont imputables aux propriétés physico-chimiques de ces molécules et plus particulièrement à leur aptitude à piéger des radicaux libres[†] au niveau cellulaire.[1-3] Cette

* Ce propos doit toutefois être nuancé car des actions spécifiques sur des enzymes ont été rapportées dans la littérature : B. H. Wang, L. Y. Foo and G. M. Polya, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 359-365 ; V. Cody In *Polyphenolic phenomena*, INRA Editions, **1993**, pp 33-39.

[†] Dans la suite du texte le mot de radical sera utilisé dans le sens strict du terme *i.e.* une molécule possédant un électron libre non apparié.

propriété s'explique en partie par la faible énergie requise afin de rompre homolytiquement une liaison ArO-H (Schéma II-2).^[1, 4]

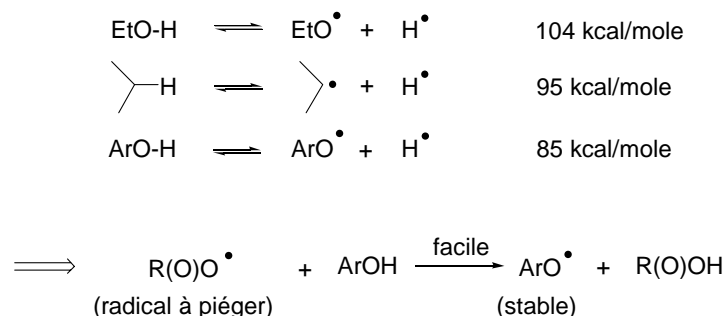


Schéma II-2. Quelques énergies de rupture homolytique de liaisons chimiques.

Toutefois, Wright *et coll.* ont très récemment souligné l'importance du potentiel d'ionisation des polyphénols pour expliquer leur réactivité. Ce facteur reflète la facilité avec laquelle ces derniers peuvent transférer un électron au radical, la rupture de la liaison oxygène-hydrogène se faisant dans un deuxième temps de manière hétérolytique (Schéma II-3).^[1]

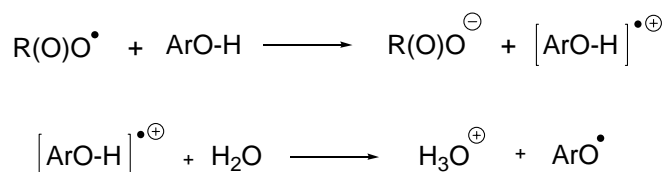


Schéma II-3. Mécanisme de piégeage de radicaux proposés par Wright *et coll.*

En outre, Cren-Olivé *et coll.* ont montré à l'aide de protections régio-sélectives des noyaux phénoliques présents dans la (-)-catéchine **20** (Schéma II-1) que les deux cycles aromatiques étaient aptes à piéger des radicaux.^[5]

L'origine des radicaux à piéger est multiple. Ils peuvent provenir d'une surexposition de l'épiderme aux rayonnements UV ou, plus généralement, il peut s'agir d'intermédiaires métaboliques. En effet et de manière similaire à un moteur thermique classique, la production d'énergie dans tout organisme vivant résulte d'un processus globalement oxydatif dans lequel l'oxygène est progressivement réduit en eau. Les quatre électrons nécessaires à cette transformation ne peuvent être apportés simultanément à l'oxygène si bien que des intermédiaires radicalaires peuvent échapper à la machinerie cellulaire. En dehors des polyphénols, la cellule dispose de plusieurs moyens de défense contre ces radicaux comme le

confinement spatial à l'intérieur d'une membrane lipidique, la dégradation par des enzymes (superoxyde dismutase ou peroxydase, glutathione peroxydase...) et enfin le piégeage par des molécules organiques simples comme le glutathion, l'acide ascorbique, l'urée, les caroténoïdes, l' α -tocophérol...[6] S'ils ne peuvent être métabolisés ou interceptés, ces radicaux à haute énergie peuvent réagir avec un grand nombre de molécules biologiques dont les lipides, les bases nucléiques constitutives de l'ADN etc... avec des conséquences plus ou moins graves au niveau cellulaire. Par exemple, une prolifération cellulaire incontrôlée conduisant au développement d'une tumeur est à craindre dès lors que l'ADN est touché. Les radicaux peuvent aussi être à l'origine d'une accélération du vieillissement cellulaire, de l'apparition d'inflammations, de maladies cardio-vasculaires...[6]

Cependant, malgré une alimentation riche en graisses saturées dans les populations du Sud-Ouest de la France, le risque d'accident cardio-vasculaire y est statistiquement très bas en comparaison du reste des pays européens. Il est maintenant admis que cette observation, le « french paradox », est au moins en partie liée à une consommation régulière de vins riches en tannins comme les vins de Bordeaux. Les pays « occidentaux » consommant quasi exclusivement du thé noir, la consommation de thé n'est en aucun cas responsable de cette observation. Thé vert et thé noir ne proviennent pas forcément de variétés différentes de plants. Alors qu'un traitement à la vapeur ou thermique des feuilles fraîchement récoltées est nécessaire lors de la fabrication du thé vert, ces mêmes feuilles subissent une période de macération au cours du processus d'élaboration du thé noir. Le traitement à la vapeur permet d'inactiver les enzymes présentes et en particulier celles responsables de l'oxydation des polyphénols. Ces réactions d'oxydation conduisent à des quinones puis aux composés représentés dans le schéma II-4. Cependant, le pouvoir antioxydant et par conséquent le potentiel chimio-protecteur de ces molécules est assez limité.

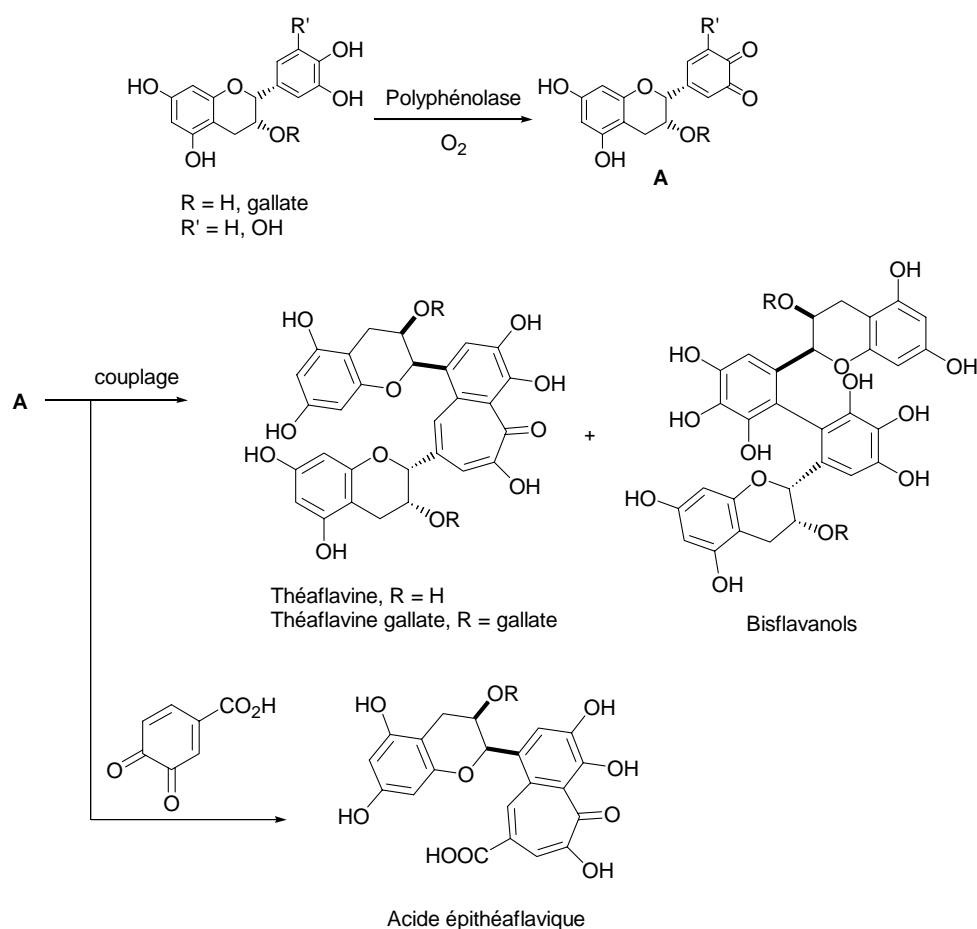


Schéma II-4. Quelques composants du thé noir.

De nombreuses études montrent les vertus chimio-protectrices du thé vert et des vins riches en tannins ce qui a conduit à envisager l'utilisation de polyphénols comme compléments alimentaires. La demande pour ces molécules pourrait ainsi croître de manière spectaculaire dans un avenir proche. À l'heure actuelle, les produits disponibles sur le marché sont issus de l'extraction à partir de végétaux. Outre le fait que la purification et par voie de conséquence la détermination de la composition exacte de l'extrait est délicate, l'approvisionnement à partir d'extraits de produits naturels ne sera probablement pas suffisant pour faire face à l'extension de la demande. Dans cette optique, il serait très intéressant de disposer de méthodes de synthèse chimique de ces molécules. Les avantages de la synthèse par voie chimique sont multiples : le produit est pur ou à défaut la composition du mélange est parfaitement connue, le coût est souvent plus attractif comparativement à l'extraction du produit naturel et enfin une telle approche permet l'élaboration d'analogues structuraux forts utiles afin de mieux comprendre les propriétés physico-chimiques de la molécule native et ainsi développer des molécules potentiellement plus actives. Faute de méthodes de synthèse efficace de ces

polyphénols, les études structure / activité se bornent à l'heure actuelle à des modifications chimiques simples de la molécule naturelle.

I-2 Synthèses chimiques de polyphénols

Il peut sembler paradoxal qu'à l'heure où la synthèse totale de molécules aussi complexes que le Taxol, la brevetoxin... ont été décrites,^[7] celles de flavonoïdes sont rares en dépit de leur apparente simplicité structurale. Nous nous proposons au cours de ce chapitre de donner un aperçu de la littérature sur ce sujet afin de mieux cerner les difficultés inhérentes à cette chimie et voir quelles solutions, si elles existent, ont été apportées par les auteurs.

I-2-1 Synthèses de flavonoïdes *via* la formation de chalcones

La réaction d'aldolisation croisée entre une cétone et un aldéhyde pour former la chalcone constitue la pierre angulaire de la chimie des polyphénols (Schéma II-5). La protection des phénols n'étant pas nécessaire, cette réaction a été rapportée dès les années 1920^[8, 9] et reste à l'heure actuelle incontournable.

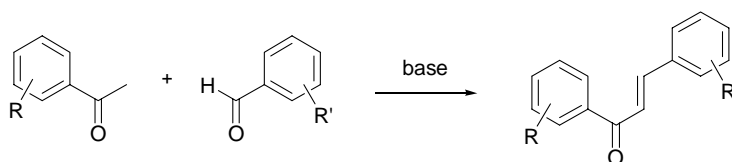


Schéma II-5. Réaction de base de la chimie des polyphénols.*

Les efforts de synthèse à partir de ces intermédiaires se sont surtout concentrés sur l'époxydation de la double liaison C-C qui permet un accès rapide aux dihydroflavonols et flavonols naturels.

* La formation de chalcones a aussi été décrite en conditions acides en solvant organique : F. Bohlmann and A. H. K. Paul, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1382-1385.

a) Époxydation de chalcones

L'époxydation de chalcones contenant un phénol libre est délicate à mettre en œuvre même avec des substrats structurellement très simples comme **21**. De fait, l'époxyde est obtenu avec un rendement faible lorsque **21** (R = H) est traité par *m*-CPBA.^[10] L'époxydation de la même chalcone à l'aide d'eau oxygénée en milieu basique, connue sous le nom de réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO), est possible (Schéma II-6).^[11] Une version asymétrique utilisant des agents de transfert de phase chiraux a également été développée.^[12, 13] Toutefois, si les rendements sont bons, les *ee* sont médiocres (autour de 25-30%) et aucune chalcone structurellement proche de produits naturels n'a pu être époxydée de cette manière.

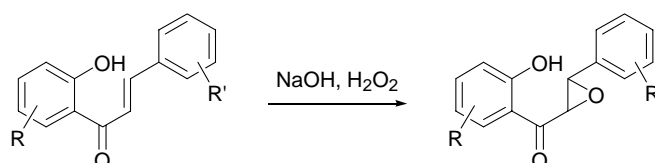
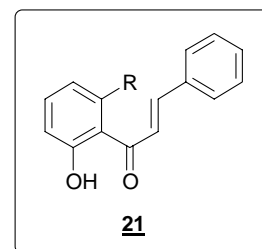


Schéma II-6. Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada.

Julia *et coll.* ont montré que l'agent de transfert de phase était avantageusement remplacé par une poly-L-alanine lors de ces transformations. Les *ee* obtenus sont bons mais seulement à la condition qu'aucune fonction oxygénée ne soit présente au niveau des cycles aromatiques.^[14] Plus grave, les chalcones de type **21** dans lesquelles R = OH ne sont pas époxydées dans les conditions d'AFO. Cette absence de réactivité serait la conséquence d'une libre rotation bloquée autour de la liaison entre le carbonyle et l'alcène.^[11]

L'eau oxygénée peut être avantageusement remplacée par le diméthyl-dioxirane dans les conditions d'AFO mais, comme auparavant, la réaction n'est pas transposable aux polyphénols protégés (Schéma II-7).^[15]

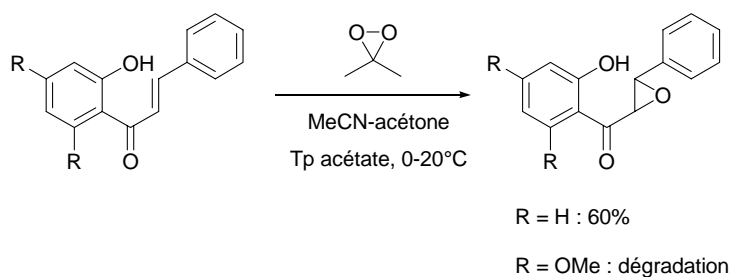


Schéma II-7. Époxydation de chalcone à l'aide de diméthylldioxirane

Les exemples décrits jusqu'à présent décrivent l'époxydation de chalcones faiblement oxygénées structurellement éloignées des polyphénols naturels. De fait, aucune époxydation de chalcones précurseurs de flavonoïdes n'a été rapportée à ce jour à moins de protéger toutes les positions phénoliques. On peut citer à ce propos les travaux d'Onda^[16] mais aussi la synthèse de dihydroflavonols de van Rensburg^[17] qui utilisent une version asymétrique de la réaction d'AFO en solvant chloré développée par Colonna *et coll.* (Schéma II-8).^[18] Malheureusement, rendements et *ee* ne sont pas précisés dans ce cas. Fringuelli *et coll.* ont également développé une stratégie très intéressante *one-pot* de synthèse de flavonols dans l'eau directement à partir des précurseurs de la chalcone.^[19]

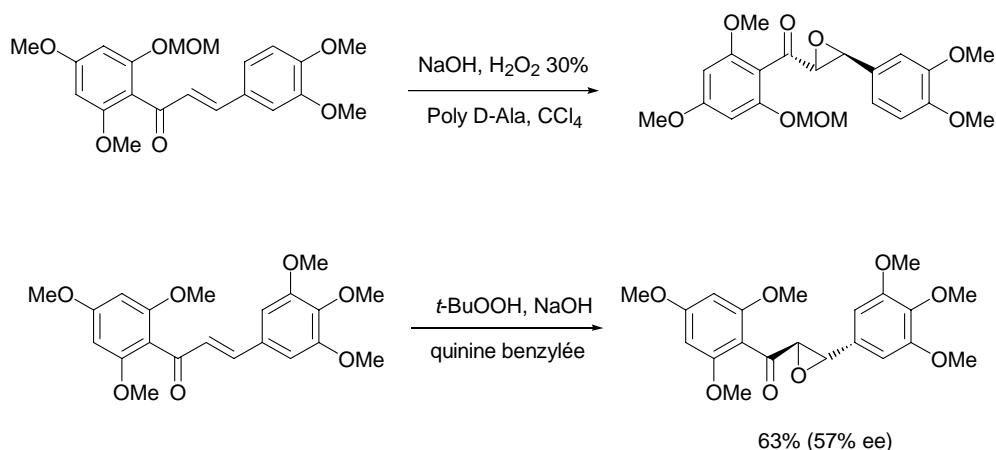


Schéma II-8. Synthèses d'époxydes de chalcone chiraux.

b) Cyclisations d'époxydes de chalcone

Patonay *et coll.* ont publié en 1996 un article sur la cyclisation acide de tels substrats (Schéma II-9).^[20]

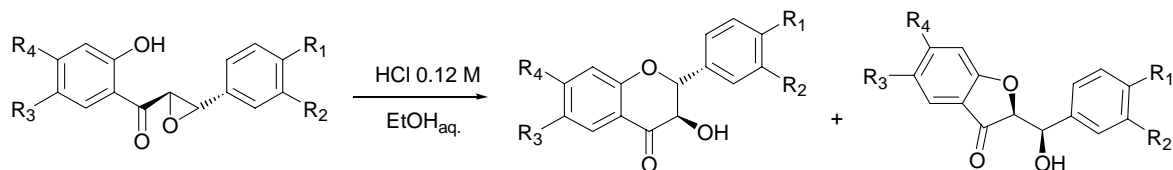


Schéma II-9. Cyclisation en milieu acide d'époxydes de chalcone.

Les conditions optimisées pour former le cycle à 6 des dihydroflavonols sont celles représentées dans le schéma II-9, le cycle à 5 étant plus facilement formé en condition basique. Bien que cet article n'y fasse pas référence, une isoflavone résultant d'une migration de l'aryle est souvent observée en conditions acides (Schéma II-10).

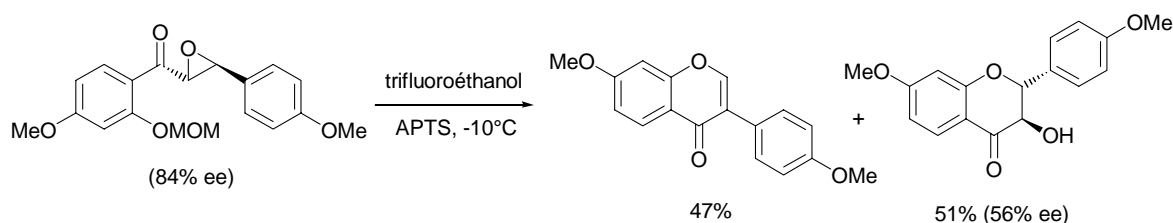


Schéma II-10. Formation d'une isoflavone lors de la cyclisation acide d'époxydes de chalcone.

C'est pourquoi des alternatives à la cyclisation acide ont été développées. La synthèse asymétrique de dihydroflavonols de van Rensburg *et coll.* en est un exemple (Schéma II-11).^[17]

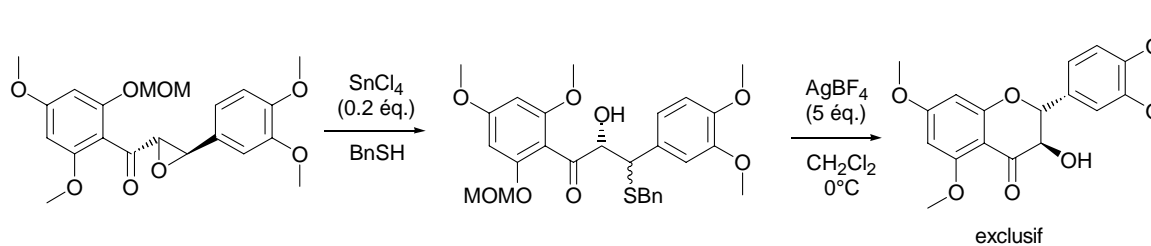


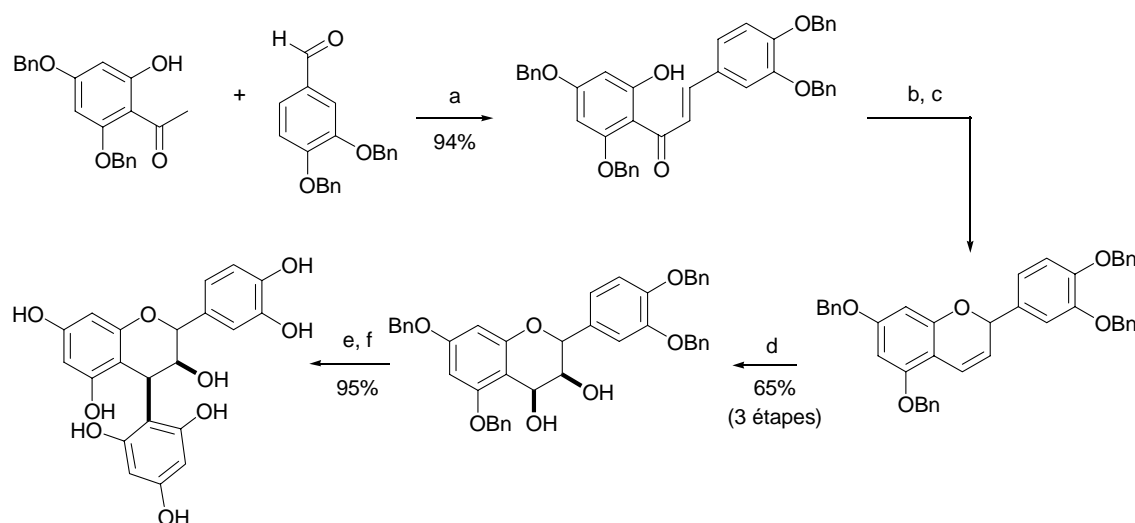
Schéma II-11. Synthèse de dihydroflavonols selon van Rensburg.

Bien que ces travaux soient récents, on peut remarquer que les auteurs n'ont pas été en mesure de synthétiser le produit naturel (non méthylé) par cette voie. Cet exemple permet de souligner cette autre difficulté majeure de la chimie des polyphénols : de part le nombre important de groupes protecteurs requis et la faible stabilité des produits finaux, les étapes de déprotection finales sont souvent impossibles à mener à bien. À notre connaissance, seuls les groupements benzyles^[21-25] et silyles^[26] ont été utilisés avec succès lors de synthèses de polyphénols naturels : ce sont les seuls dont les conditions de clivage ne portent pas préjudice à l'intégrité de la molécule finale. Cependant, l'utilisation systématique de tels groupements protecteurs est très complexe en pratique. En effet, les silyles sont des réactifs chers, pas très stables et pouvant occasionner une gêne stérique importante. Vu le grand nombre de groupements nécessaires, ils ne peuvent être utilisés que sporadiquement au cours d'une synthèse. Au contraire, l'utilisation de groupements benzyles peut apparaître à première vue comme idéale. Les éthers de benzyles sont robustes et sont hydrogénéolysés de manière chimiosélective en présence de phénols. Malheureusement, comme nous le verrons ultérieurement, la mise en place de ces groupements est en pratique extrêmement complexe, le principal problème étant la compétition entre *C*- et *O*-alkylation lors de la protection des phénols.

c) Autres synthèses de polyphénols par cette approche

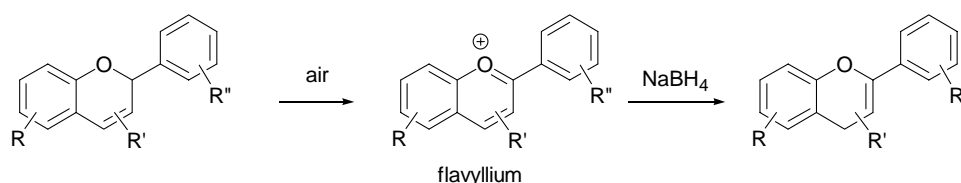
La chalcone contient une fonction cétone qui est souvent absente de la structure de nombreux flavonoïdes. La réaction d'aldolisation reste néanmoins une référence même avec de tels substrats. On peut citer à titre d'exemple la synthèse de la 4-hydroxy-catéchine racémique de Kawamoto *et coll.*. Cette molécule a servi ultérieurement de précurseur de polymérisation pour former des tannins (Schéma II-12).^[21, 27]

Schéma II-12. Synthèse d'un dérivé de catéchine d'après Kawamoto.



Conditions : a) NaH, DMF, b) NaBH₄, c) BF₃.Et₂O, d) OsO₄, NMO, 0°C, e) TiCl₄ (1 éq.), CH₂Cl₂, f) H₂, Pd/C.

Les auteurs ont montré que la chalcone, jusqu'alors classiquement synthétisée en milieu aqueux, était plus efficacement formée dans le DMF en présence d'hydruure de sodium. La séquence réactionnelle menant au flavan-3,4-diol est identique à celle développée par Clark-Lewis et Skingle^[28] et permet d'éviter l'époxydation de la chalcone, étape délicate comme nous l'avons vu. Après réduction de la cétone, une quantité catalytique d'acide de Lewis permet de cycliser l'alcool en chromène. Ces deux intermédiaires issus de la chalcone sont très instables. Ils sont dégradés en présence de silice si bien que la dihydroxylation doit être réalisée à partir du brut réactionnel résultant de ces 2 dernières étapes. Cette observation illustre bien un autre point marquant dans la chimie des polyphénols *i.e.* la faible stabilité d'un grand nombre d'intermédiaires réactionnels même protégés. L'instabilité des chromènes s'explique bien souvent par la facilité avec laquelle ils s'oxydent en flavylliums.^[29, 30] Néanmoins, Jurd a montré qu'il était possible de tirer profit de ces flavylliums dans certains cas afin d'isomériser la double liaison du chromène (Schéma II-13).^[31]

Schéma II-13. Isomérisation de la double liaison du chromène *via* son oxydation en flavylliums d'après Jurd.

d) Stratégies dérivées

Lorsque l'aldéhyde est remplacé par un chlorure d'acide, la réaction d'« aldolisation » est connue sous le nom de réaction de Baker-Venkataraman (BV) (Schéma II-14).^[11]

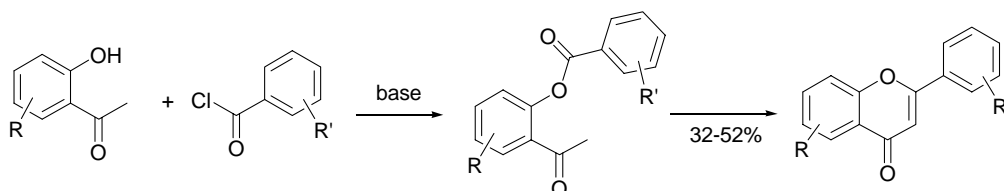
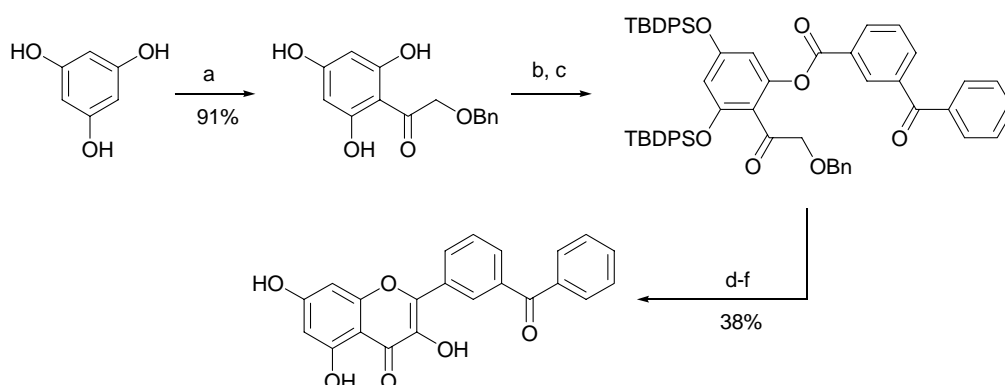


Schéma II-14. La réaction de Baker-Venkataraman.

De part le degré d'oxydation supérieur du chlorure d'acide par rapport à l'aldéhyde, la synthèse de flavones est possible sans recours à une étape d'oxydation supplémentaire. À l'inverse, la protection des phénols non impliqués dans la réaction est indispensable dans ce cas. Bois *et coll.* ont récemment montré que cette réaction pouvait facilement être étendue aux 2,6-dihydroxyacétophénonnes non protégées lorsque la réaction est réalisée dans l'acétone à reflux en présence de carbonate de potassium. Les deux phénols libres sont indispensables dans ce cas pour accéder à la cétone α,β -insaturée finale.^[32]

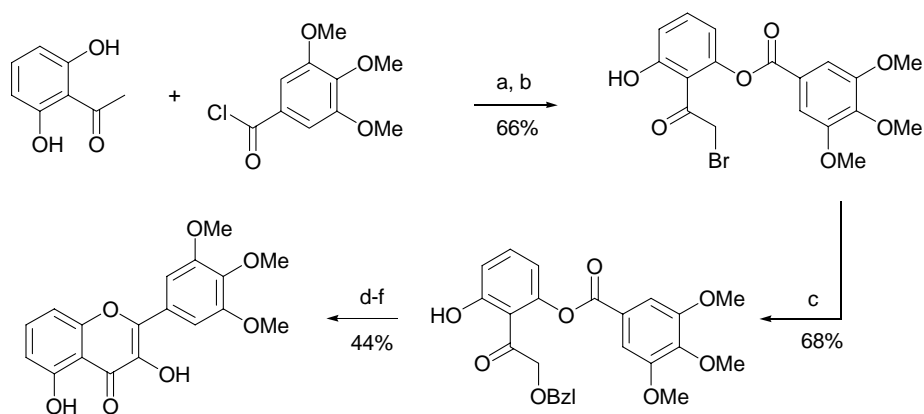
Néanmoins, la majorité* des flavonoïdes possèdent un hydroxyle en position 3. L'oxydation de tels substrats nécessite en général des conditions relativement dures souvent incompatibles avec de nombreuses autres fonctions chimiques qui peuvent être présentes dans la molécule. Différentes stratégies ont été développées afin d'éliminer ce problème. La plus simple utilise une cétone porteuse d'une fonction oxygénée en α introduite au préalable par une réaction d'Houben-Hoesch entre le phloroglucinol et le benzyloxyacétonitrile (Schéma II-15).^[26]

* Pour une exception voir par exemple la synthèse du Lespedeol A d'Ueno *et coll.* qui utilisent une variante de la réaction de BV : A. Ueno, T. Miyase, Y. Saiki and K. Morinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1734-1740.

Schéma II-15. Synthèse sans étape d'oxydation d'un flavonol à l'aide d'une réaction de Baker-Venkataraman.

Conditions : a) BnOCH_2CN , HCl , Et_2O , b) TBDPS, TEA, CH_2Cl_2 , c) EDC, DMAP, acide, APTS, d) K_2CO_3 , Pyr, Δ , e) H_2 , Pd/C, f) TBAF.

Enfin, une synthèse très intéressante de telles molécules a été développée par l'équipe de Brouillard à Strasbourg (Schéma II-16).[11]

Schéma II-16. Synthèse de flavonols développée par l'équipe de Brouillard.

Conditions : a) Pyr., 20°C , b) $\text{PhMe}_3\text{N}^+ \text{Br}_3^-$, THF, c) PhCOOK , CH_3CN , d) NaH, THF, e) AcOH, 0.5% H_2SO_4 , 60°C , f) NaOH, EtOH_{aq} , 60°C .

L'utilisation de ce tribromure d'ammonium comme agent de bromation répond au besoin d'introduire sélectivement le brome en α de la cétone plutôt que sur le noyau polyphénolique. Le brome est ensuite efficacement substitué par un groupement benzoate. Cette dernière étape

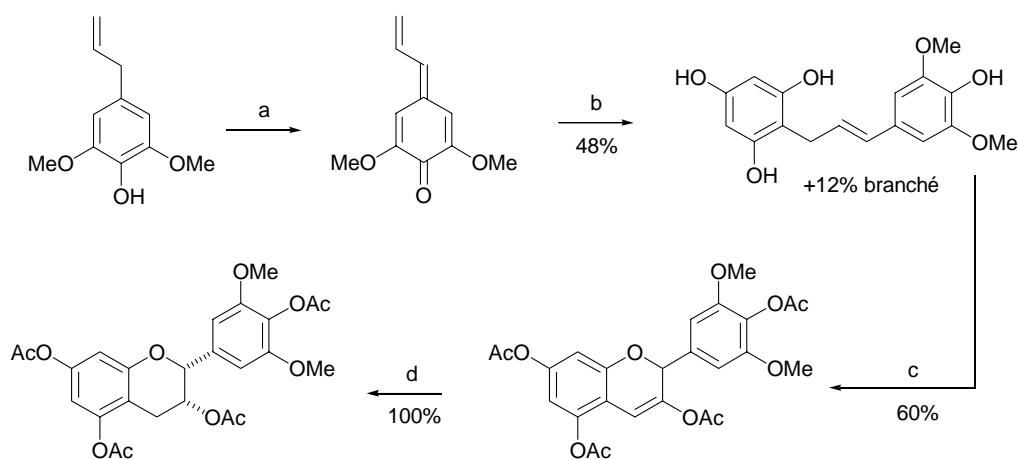
est nécessaire car le traitement direct du dérivé bromé par une base conduirait inexorablement à l'attaque du phénate intermédiaire sur la position bromée pour former un cycle à 5.*

I-2-2 Stratégie C₆ + C₆-C₃

a) Synthèses employant cette stratégie

Comme nous l'avons vu jusqu'à présent, la chimie des polyphénols repose essentiellement sur la synthèse de chalcones *via* la réaction d'aldolisation. Néanmoins, il est intéressant de noter que les synthèses les plus récentes utilisent une stratégie C₆ + C₆-C₃. L'un des premiers exemples a été rapporté par Zanarotti (Schéma II-17).[29]

Schéma II-17. Synthèse d'une épigallocatechine protégée à partir de méthylène benzoquinones d'après Zanarotti.



Conditions : a) Ag₂O, b) phloroglucinol, PTSA cat., benzène, c) Ag₂O, benzène / acétone, 2 jours puis Ac₂O, d) H₂, BaSO₄.

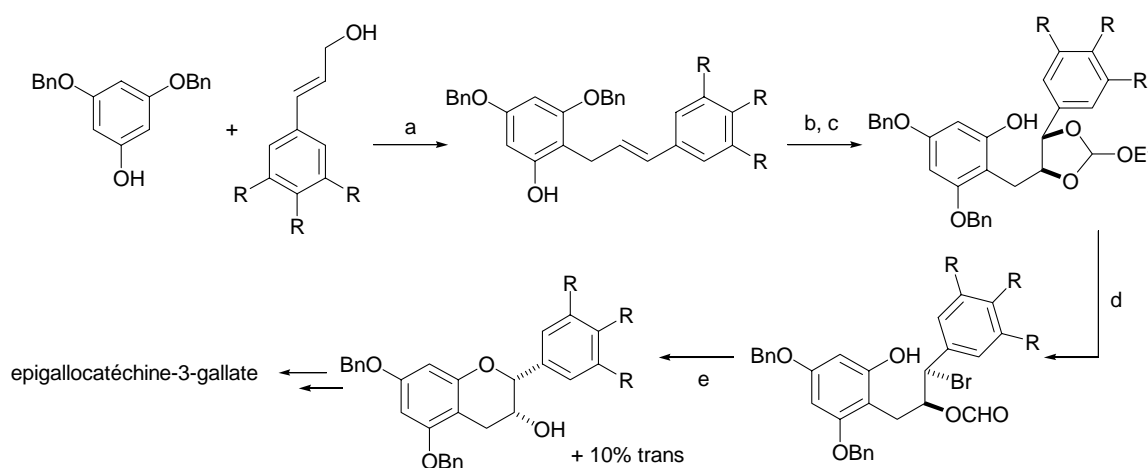
A. Zanarotti a tiré profit de la réactivité des méthylène benzoquinones^[33] dans la synthèse d'une forme protégée d'épigallocatechine racémique. Cet exemple est remarquable car la formation de ces intermédiaires conduit en général à la dégradation des polyphénols.^[34, 35] L'addition du phloroglucinol sur la méthylène quinone n'est pas régiosélective et conduit à la formation de 12% de produit résultant de l'attaque sur la position « benzylique » de la méthylène benzoquinone. L'acétylation des différents hydroxyles est nécessaire afin de stabiliser le chromène synthétisé dans l'étape suivante. La protection sous forme d'acétate

* Cette réaction est connue sous le nom de réaction d'Auwers, voir par exemple : J. A. Donnelly and D. E. Maloney, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2875-2881.

semble très efficace car elle permet la purification du chromène. En général ces intermédiaires sont utilisés « bruts » lors des étapes suivantes. Enfin, l'hydroxylation de la position 3 lors de l'étape d'oxydation avec Ag_2O est intéressante. Malheureusement, aucune explication n'est apportée par l'auteur concernant cette observation.

Une synthèse d'épigallocatechine-3-gallate naturelle racémique a été développée par Li *et coll.* (Schéma II-18).[22] Au contraire de la synthèse de van Rensburg (Schéma II-41),[36] le premier intermédiaire est obtenu directement à l'aide d'une réaction de déshydratation entre le phloroglucinol di-*O*-benzylé et l'alcool cinnamylique en milieu acide.

Schéma II-18. Synthèse d'épigallocatechine naturelle d'après Li.*



Conditions : a) H_2SO_4 , SiO_2 , CH_2Cl_2 / CS_2 , b) OsO_4 , NMO, acétone_{aq.}, c) $\text{HC}(\text{OEt})_3$, APTS, CH_2Cl_2 , d) CH_3COBr , CH_2Cl_2 , 0°C , e) K_2CO_3 , acétone.

La *cis*-dihydroxylation nécessite la protection du phénol présent sur le phloroglucinol sous forme d'alkoxysilane lorsque $\text{R} = \text{OMe}$ ou OBn . Les deux groupements hydroxyles nouvellement introduits sont ensuite bloqués sous forme d'orthoformiate. Ce dernier traité par le bromure d'acétyle est ouvert régiosélectivement. Cette régiosélectivité résulte de l'attaque préférentielle sur la position la plus apte à stabiliser la charge partielle positive qui se développe au cours de cette transformation. La cyclisation a ensuite lieu en présence de K_2CO_3 dans l'acétone. Toutefois cette séquence réactionnelle ne marche correctement qu'avec les dérivés dans lesquels $\text{R} = \text{H}$ ou Me . Dans le cas où $\text{R} = \text{OMe}$ ou OBn , la position benzylique est épimérisée. L'isomère *trans* plus stable thermodynamiquement peut être

* Les rendements de ces différentes réactions n'apparaissent pas car seuls ceux basés sur le dérivé perméthylé sont explicitement donnés dans la publication.

isomérisé en produit *cis* par une séquence similaire à celle employée par Tückmantel *et coll.* (Schéma II-19).[24]

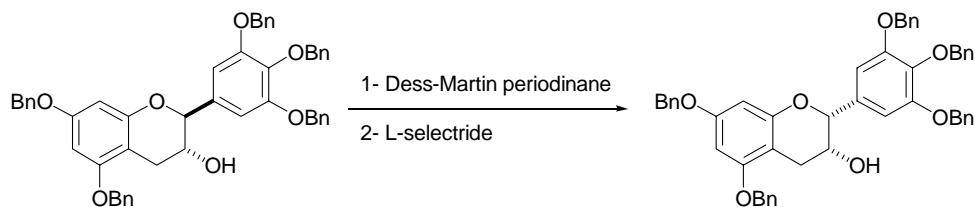


Schéma II-19. Épimérisation de la position 2 d'un 3-hydroxyflavane.

Jew *et coll.* ont développé une synthèse de dihydroflavonols à partir de lithien (Schéma II-20).[37] La cyclisation a lieu en conditions de Mitsunobu. Malheureusement, la taxifoline reste partiellement méthylée en fin de synthèse.

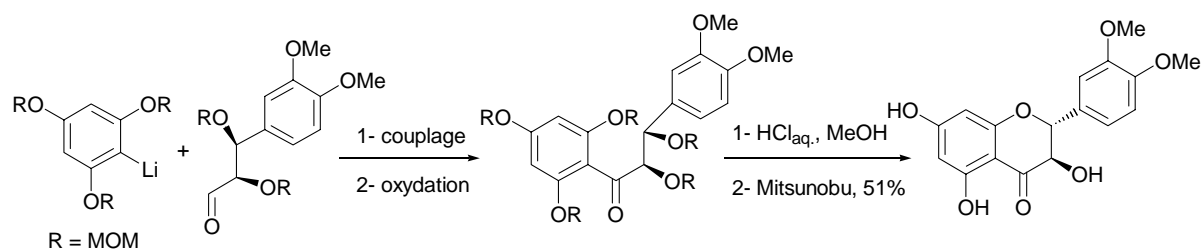
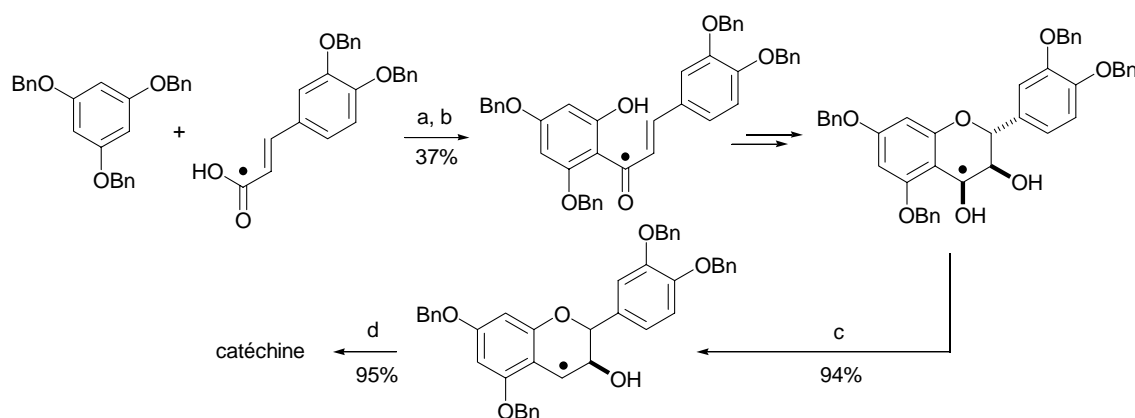


Schéma II-20. Synthèse de la taxifoline partiellement méthylée d'après Jew.

Nay *et coll.* ont développé une synthèse racémique de la catéchine naturelle (Schéma II-21).[38] Celle-ci passe intermédiairement par la synthèse de la chalcone obtenue *via* l'addition du phloroglucinol tri-*O*-benzylé sur un acide α,β -insaturé activé développée précédemment.[39, 40]

Schéma II-21. Synthèse de catéchine marquée au ^{13}C d'après Nay *et coll.*.

Conditions : a) TFAA, b) TiCl₄ (1 éq.), CH₂Cl₂, c) NaBH₃CN, AcOH, d) H₂, Pd/C, MeOH.

Les auteurs désirant marquer la position 4 au ^{13}C , la chalcone n'a pas été synthétisée à l'aide d'une réaction d'aldolisation en raison de la difficulté de synthèse de l'aldéhyde marqué. La chalcone est débenzylée mono-sélectivement à l'aide de TiCl₄ stœchiométrique. La séquence réactionnelle est par la suite identique à celle développée par Clark-Lewis et Skingle, également utilisée par Kawamoto (Schéma II-12).^[28] L'hydroxyle en position 4 est ensuite réduit dans les conditions développées par Brown^[41] lors du dédoublement de la catéchine perméthylée.* Dans un autre article, les auteurs sont parvenus à dédoubler ces deux énantiomères *via* la formation d'un ester chiral avec un dérivé d'acide tartrique optiquement pur. La séparation des deux diastéréomères est ensuite effectuée par cristallisation fractionnée.^[23]

b) Approches dérivées potentiellement intéressantes

Ici sont présentées quelques réactions pouvant présenter un intérêt dans la chimie des flavonoïdes. Des réactions de couplage à l'aide de palladium pour former des chromènes ont été envisagées par l'équipe de Vercauteren (Schéma II-22, voir aussi le Schéma II-40).^[42]

* La réduction de la même position mais dans le cas d'un alcool tertiaire a été accomplie à l'aide de *n*-Bu₃SnH dans le dichlorométhane : A. P. Kozikowski, W. Tückmantel and Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1287-1296.

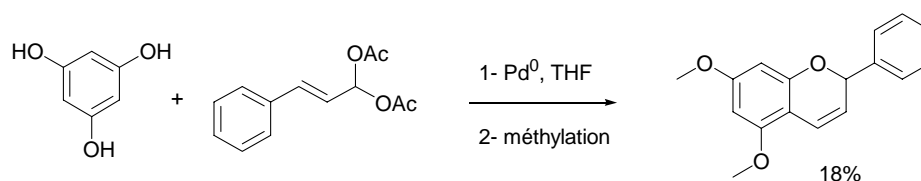


Schéma II-22. Synthèse de chromènes par catalyse au palladium d'après Nay.

Alors que les phénols simples réagissent en tant qu'*O*-nucléophile, le phloroglucinol est un *C*-nucléophile vis-à-vis de réactifs de type π -allyle. Les rendements sont toutefois médiocres. Wang a récemment développé une autre synthèse de chromènes à l'aide d'une réaction de Petasis catalytique.^[43] Il reste à déterminer si cette méthodologie peut être étendue aux substrats comportant des phénols libres ou sous forme d'éther de benzyle.

Enfin, Hoz *et coll.* ont mis au point une addition de Michael d'acides insaturés sur le phloroglucinol (Schéma II-23).

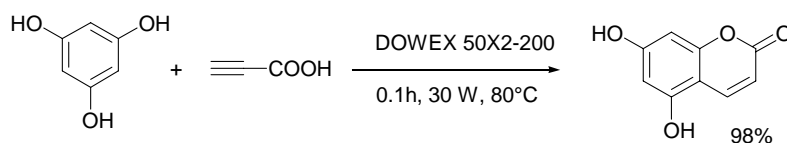


Schéma II-23. Synthèse à partir de phloroglucinol de coumarines en absence de solvant d'après Hoz.

La réaction a lieu en absence de solvant à l'aide de micro-ondes, les rendements sont supérieurs à ceux d'une réaction thermique classique, reste à tirer profit de ces coumarines dans la synthèse de produits naturels. Patonay^[44] et Subburaj^[45] ont également utilisé une telle approche, le premier dans la cyclisation directe de chalcones, le second dans la synthèse de chromènes.

I-2-3 Synthèses de tannins

La synthèse de tannins a été effectuée à partir de dérivés de catéchine dont la position 4 est hydroxylée. Comme nous l'avons vu dans la synthèse de Kawamoto (Schéma II-12), ces intermédiaires peuvent être obtenus soit par dihydroxylation de chromènes^[27] soit par hydroxylation de la position 4 de la catéchine en général à l'aide de DDQ.^[24, 25, 46] L'article de Tückmantel illustrant parfaitement bien ce domaine de la chimie des flavonoïdes, le sujet ne sera pas plus détaillé dans ce manuscrit.^[24]

I-2-4 Conclusion

Les synthèses de polyphénols naturels non protégés reste de nos jours peu nombreuses. Difficultés de mise en place et / ou de clivage des groupements protecteurs, faible stabilité des intermédiaires même protégés et réactivités atypiques des polyphénols sont autant de raisons qui expliquent cet état de fait. Toutefois, le nombre croissant d'articles relatifs à ce sujet et les premières synthèses récentes de tels produits montrent une maîtrise grandissante de la réactivité de ces molécules. Nul doute qu'avec l'intérêt actuel porté aux flavonoïdes, ce pan de la chimie connaîtra des avancées significatives dans un avenir proche.

II Vers la synthèse de la catéchine

En raison des difficultés de mise en place et / ou de clivage des groupements protecteurs sur les molécules polyphénoliques, nous avons élaboré nos différentes approches rétrosynthétiques en limitant au maximum la protection des fonctions phénoliques. L'absence de groupements protecteurs permet en outre d'augmenter la solubilité des différents substrats dans l'eau si bien qu'il apparaissait très intéressant de développer une stratégie de synthèse en milieu aqueux. Nous avons choisi la (-)-catéchine **20** comme objectif de synthèse car cette molécule occupe une place centrale dans la biologie des polyphénols. Le schéma II-24 résume les différentes stratégies envisagées.

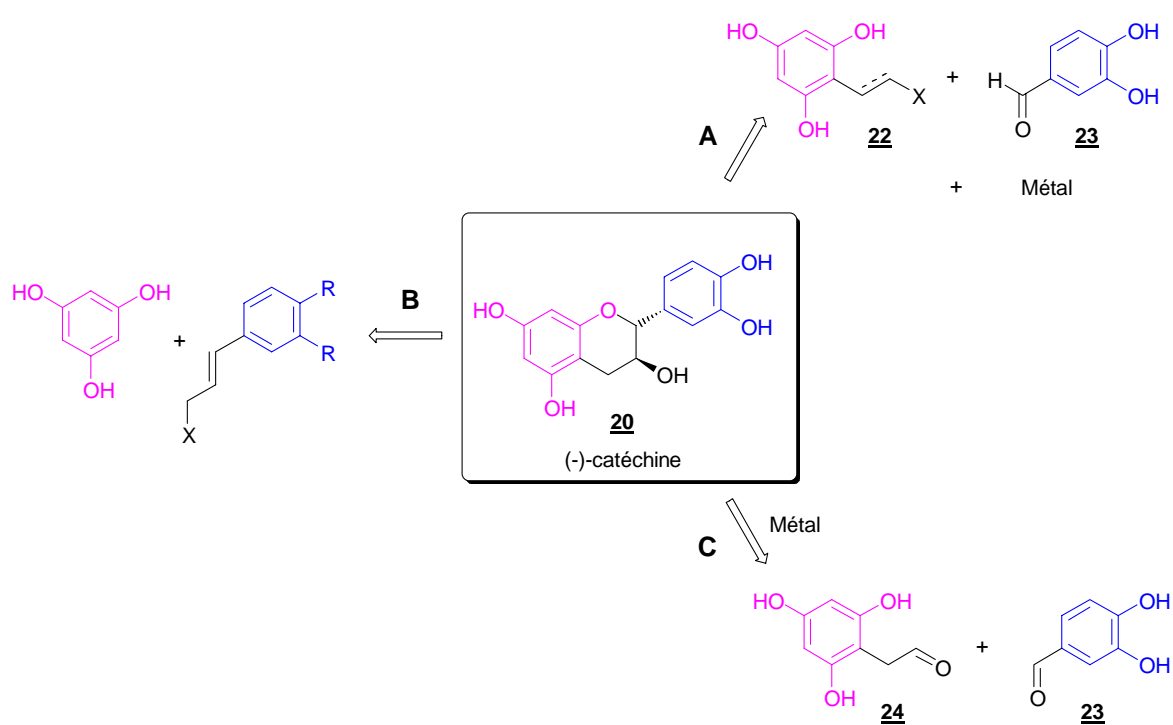


Schéma II-24. Approches rétrosynthétiques envisagées pour la synthèse de **20**.

II-1 Réactions dans l'eau d'espèces organométalliques à base d'indium (Voie A, Schéma II-24)

II-1-1 Allylations de dérivés phénoliques dans l'eau à l'aide d'indium

La réaction clé, inspirée des travaux récents d'allylations d'aldéhydes dans l'eau à l'aide d'indium métallique,^[47] repose sur le couplage entre un dérivé halogéné porteur du noyau phloroglucinol **22** et le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **23** (Schéma II-24, voie A). L'allylation se fait dans des conditions souvent bien plus douces que lorsque zinc, magnésium ou étain sont utilisés.^[48] Les rendements et la chimiosélectivité de cette réaction sont en général excellents. Toutefois, un rapide examen de la littérature sur ce sujet semble montrer que la réaction est difficilement transposable à d'autres dérivés halogénés. En effet, à ce jour seuls les dérivés allyle-, propargyle-, cyclopentadiényle-^[49] et allène-indium ^[50] ont été additionnés sur des carbonyles. Au cours de cette étude nous nous proposons d'étendre cette réaction à d'autres dérivés halogénés comme le β -bromostyrène afin de synthétiser un intermédiaire avancé de la catéchine.

Nous avons dans un premier temps essayé de voir si la réaction d'allylation pouvait être étendue à un aldéhyde possédant une ou plusieurs fonctions phénoliques libres (Schéma II-25).

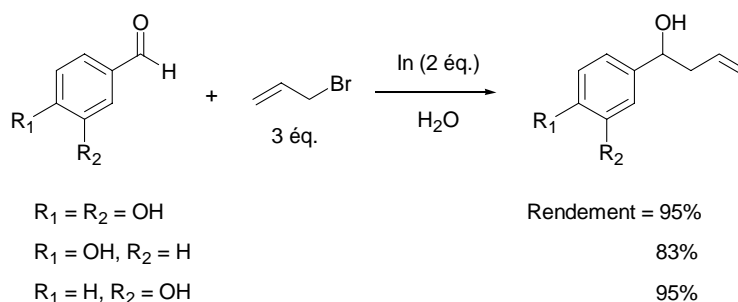


Schéma II-25. Allylation dans l'eau de différents aldéhydes aromatiques à fonction(s) phénolique(s) libre(s).

Le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **23** réagit plus rapidement que le 3-hydroxybenzaldéhyde qui lui-même réagit beaucoup plus rapidement que le 4-hydroxybenzaldéhyde. Le temps de réaction passe ainsi de 2 heures avec le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde à 20 heures pour le 4-hydroxybenzaldéhyde. De plus, une baisse du pH est enregistrée au cours de ces différentes réactions. De manière intéressante, l'aldéhyde n'est pas réactif à pH basique *i.e.* lorsque 2 équivalents de Na_2CO_3 sont additionnés.

Tableau II-1. Conditions testées avec le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **23**.

	" R-X "	Conditions	Résultat
1		In (2 éq.), H ₂ O, 65°C	- Cétone partiellement dégradée
2		In (2 éq.), HBr, H ₂ O	- Pas de réaction
3		In (2 éq.), InCl ₃ (0.5 éq.), H ₂ O	- Pas de réaction
4		In (2 éq.), Yb(OTf) ₃ (0.1 éq.), H ₂ O	- Pas de réaction
5		In (2 éq.), NaI (3 éq.), H ₂ O	- Pas de réaction
6		In (2 éq.),))) , H ₂ O	- Pas de réaction
7		In (2 éq.), naphthalène (cat.), H ₂ O	- Pas de réaction
8		In (2 éq.), bromure d'allyle (3 éq.), H ₂ O	
9		InI (1.2 éq.), H ₂ O	- Pas de réaction
10		In (2 éq.), H ₂ O, 65°C	- Pas de réaction

L'absence de réactivité observée avec l' α -bromoacétophénone (ligne 1) est assez décevante en raison du caractère très activé de la liaison C-Br de ce substrat. L'activation du carbonyle à l'aide d'un acide de Brønsted ou de Lewis ne permet pas de catalyser la réaction (lignes 2-4). L'utilisation d'ultrasons^[51] (ligne 6) ou de naphthalène^[52, 53] (ligne 7) ne permet pas quant à elles d'augmenter la réactivité de l'indium. Si l'allyle indium intermédiaire^[54] est généré en présence d'un excès de β -bromostyrène, aucune réaction d'échange n'est observée et seul l'alcool homoallylique est obtenu (ligne 8). Nobrega *et coll.* ont récemment rapporté une bromocyanométhylation de carbonyles à l'aide de sels d'In (I).^[55] De plus, Chan *et coll.* ont précisé la nature de l'intermédiaire réactionnel lors de la réaction d'allylation par RMN : il s'agit de l'allyle indium (I).^[54] Nous avons de ce fait testé un sel d'In (I), en l'occurrence l'iodure, malheureusement sans plus de succès (ligne 9).

II-1-3 Cas du *t*-BuBr et de l'acide bromhydrique

Comme nous l'avons vu précédemment, le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde n'est pas réactif vis-à-vis du *t*-BuBr ou de l'acide bromhydrique en présence d'indium à température ambiante (Schéma II-26). Par contre, la fonction aldéhyde est partiellement réduite en alcane pour donner le 3,4-dihydroxytoluène **25** lorsque la réaction se déroule à 65°C (Schéma II-27).

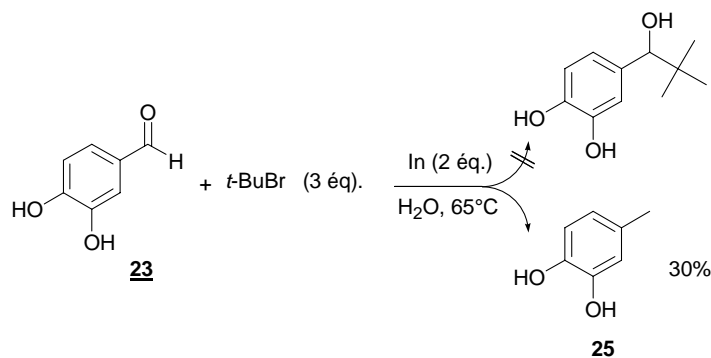


Schéma II-27. Réduction de l'aldéhyde à l'aide d'indium à chaud.

t-BuBr et HBr sont capables de générer des radicaux lorsqu'ils sont chauffés. Il est très probable que cette transformation implique des intermédiaires radicalaires car les autres dérivés halogénés préalablement testés ne donnent pas lieu à cette transformation. De plus, il semble bien que le radical Br[•] soit indispensable car d'autres molécules comme le N-hydroxysuccinimide, le succinimide, le 2-mercaptoéthanol et le triéthylsilane ne permettent pas de réduire l'aldéhyde dans les mêmes conditions.

En outre, le rendement de cette transformation chute à 10% lorsqu'un mélange de solvants THF / H₂O 95/5 est utilisé. De même, aucune amélioration n'est observée lorsque les quantités de *t*-BuBr et d'indium passent à 8 et 4 équivalents respectivement. Enfin, cette réaction semble limitée à **23** si bien que nous n'avons pas poursuivi ces essais.

II-1-4 Cas du bromure de benzyle

Alors que tous les dérivés halogénés testés jusqu'à présent ne semblaient pas réagir avec l'indium (excepté les dérivés allyliques), nous avons pu mettre en évidence la formation d'hydroperoxyde de benzyle **26** lorsque le bromure de benzyle était placé dans les conditions classiques d'allylation. L'hydroperoxyde **26** n'a pu être caractérisé que lorsque **23** est

remplacé par le benzaldéhyde (Schéma II-28).^{*} Nous avons montré que la formation de **26** ne nécessitait pas la présence de l'aldéhyde.

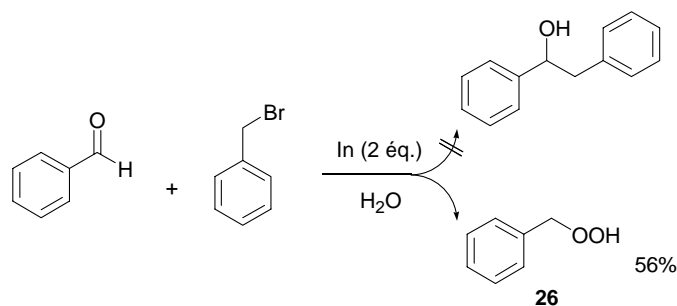


Schéma II-28. Réactivité atypique du bromure de benzyle dans les conditions classiques d'allylation.

Il semblait raisonnable de penser que **26** provenait de la réaction entre l'oxygène dissous dans l'eau et un radical benzylique lui-même issu de la réaction entre le bromure de benzyle et l'indium. L'eau étant systématiquement dégazée avant utilisation, nous étions tout de même surpris par ce résultat. Nous avons procédé à un dégazage prolongé du milieu avant réaction afin d'augmenter les chances de réaction entre l'intermédiaire benzylique et l'aldéhyde. Néanmoins, aucun adduit n'est détecté et **26** est formé même dans ces conditions. Nous n'avons pour l'heure aucune explication satisfaisante à avancer pour rendre compte de cette observation.[†] Si une base est utilisée lors de cette transformation, **26** est formée en faibles quantités, la réaction majoritaire consistant en la benzylation partielle des positions phénoliques libres (Schéma II-29).

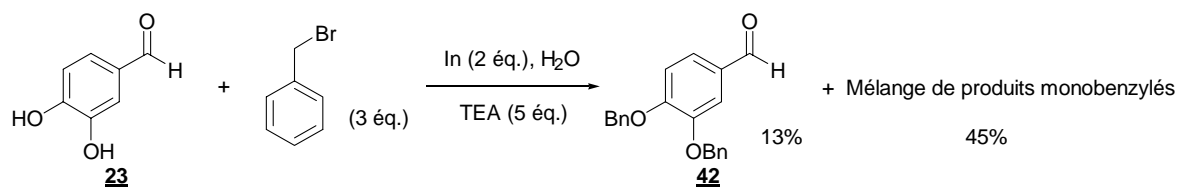


Schéma II-29. Benzylation partielle de **23** dans les conditions d'allylation en présence d'une base.

^{*} Voir partie expérimentale.

[†] Il est possible que l'oxygène provienne de l'argon utilisé qui n'a pas été au préalable désoxygéné.

II-1-5 Conclusion

Si l'allylation du 3,4-dihydroxybenzaldéhyde est très efficace, nous n'avons pas été en mesure de greffer un autre dérivé halogéné de type **22** malgré de nombreux essais. De tous les dérivés testés, seul le bromure de benzyle est capable de réagir avec l'indium métallique. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'ajouter l'intermédiaire ainsi généré sur l'aldéhyde. Néanmoins, une telle réaction ne nous aurait pas conduit à un intermédiaire avancé vers la catéchine. C'est pourquoi nous avons abandonné cette approche au profit du couplage direct entre une molécule de phloroglucinol et un bromure de cinnamyle fonctionnalisé.

II-2 Stratégie $C_6-C_3 + C_6$: étude de l'alkylation du phloroglucinol (Voie B, Schéma II-24)

Comme nous l'avons vu précédemment, la chimie des flavonoïdes repose souvent sur la synthèse de chalcones. Bien que très efficace, nous n'avons pas opté pour cette stratégie, la principale raison étant la présence dans la chalcone d'une fonction cétone absente de la structure de la catéchine. Cette dernière a pu être synthétisée à partir de la chalcone. Toutefois, la séquence réactionnelle nécessite un traitement par un acide de Lewis fort en milieu anhydre et le chromène formé est particulièrement instable même en présence de protecteurs (Schéma II-21).^[23] En conséquence, la synthèse en phase aqueuse de la catéchine **20** à partir de la chalcone non protégée correspondante ne paraissait guère envisageable. Dans cette optique, l'approche $C_6-C_3 + C_6$ nous semblait plus réaliste. Le schéma rétrosynthétique correspondant est illustré dans le schéma II-24 (Chemin B) qui est repris plus en détails dans le schéma II-30.

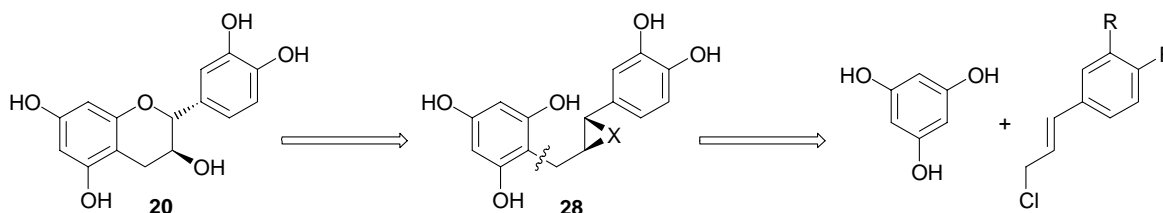


Schéma II-30. Approche rétrosynthétique de type $C_6-C_3 + C_6$ envisagée pour accéder à la catéchine.

Une fois le phloroglucinol et l'halogénure de cinnamyle fonctionnalisé couplés, la double liaison est époxydée ($X = O$) pour conduire à **28** qui, après cyclisation, fournit la catéchine **20**. Les avantages d'une telle approche sont multiples. Outre le nombre minimal d'étapes nécessaires, l'intégralité de la séquence réactionnelle est réalisable en milieu aqueux. En effet, le pKa du phénol étant de 9.9, il devrait être possible de faire réagir l'anion du phloroglucinol sur l'halogénure de cinnamyle fonctionnalisé dans l'eau. Cette réaction devrait être d'autant plus facile que les halogénures de cinnamyle sont d'excellents électrophiles. De plus, l'époxydation d'alcènes dans l'eau a déjà été rapportée.^[56] Toutefois, l'apparente simplicité de cette approche cache de nombreux défis synthétiques. Par exemple, des conditions réactionnelles permettant la discrimination entre les positions oxygénées et carbonées du phloroglucinol devront être trouvées, sans parler des problèmes possibles de suralkylation du phloroglucinol. En outre, les polyphénols étant par nature antioxydants, l'oxydation de l'alcène devra avoir lieu sélectivement en présence du noyau phloroglucinol non protégé.

II-2-1 Alkylation du phloroglucinol

Une brève revue de la littérature permet de se rendre compte que le phloroglucinol n'a été utilisé que dans un nombre restreint de réactions. Outre les réactions de bromation^[57] et de nitration^[58] qui ne permettent pas la création de liaisons C-C, la majorité des réactions concerne des réactions de Friedel-Crafts^[59, 60] ou des réactions dérivées comme la réaction d'Houben-Hoescht (voir par exemple le Schéma II-15).^[26, 60-62] Récemment l'addition de Michael d'acides insaturés a également été rapportée (voir Schéma II-23).^[63] Les exemples d'alkylations du phloroglucinol sont limités aux dérivés benzyliques et cinnamyliques que nous verrons aux chapitres II-2-2 et II-2-4 respectivement. Notre schéma rétrosynthétique reposant en partie sur l'alkylation mono-C-sélective du phloroglucinol, nous nous sommes de ce fait engagés dans l'étude de cette réaction avec différents types d'halogénures d'alkyle. Dans le cas idéal d'une mono-alkylation sélective, la réaction entre un halogénure de cinnamyle et le phloroglucinol peut conduire à quatre régioisomères différents (Schéma II-31).

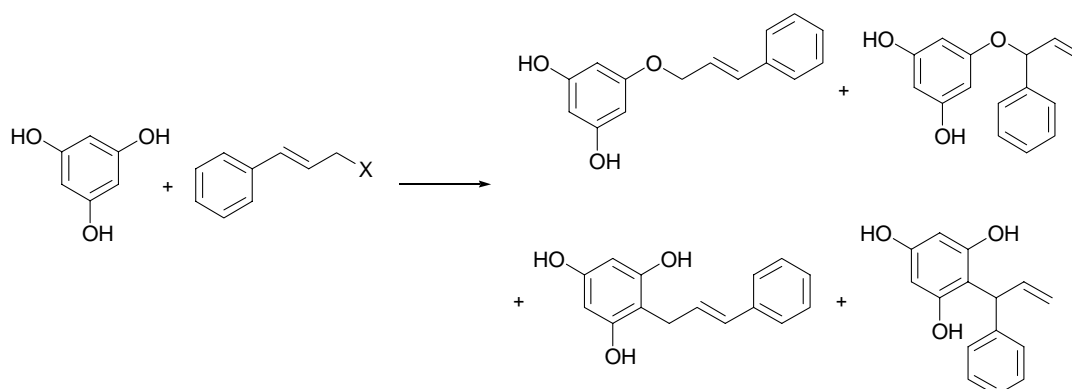


Schéma II-31. Problèmes de régiosélectivités lors de la réaction entre un halogénure de cinnamyle et le phloroglucinol.

Si l'on tient compte des produits de dialkylation, un rapide calcul permet de prévoir 14 produits différents. En pratique, outre la difficulté d'analyse du brut réactionnel qui en découle, nous n'avons pas été en mesure d'isoler ces adduits lors d'essais préliminaires réalisés avec le chlorure de cinnamyle ; nous reviendrons ultérieurement sur ce point. Tous ces inconvénients réunis nous ont poussé dans un premier temps à étudier la réaction avec les dérivés allylés qui sont des électrophiles structurellement proches. Dans ce cas, les adduits sont stables et le problème de régiosélectivité se résume à une compétition entre *O*- et *C*-alkylation, sans parler bien sûr de la suralkylation possible.

Les exemples d'allylation directe du phloroglucinol sont rares. Deux exemples peuvent être trouvés et tous deux concernent la prénylation du phloroglucinol (Schéma II-32).^[64, 65]

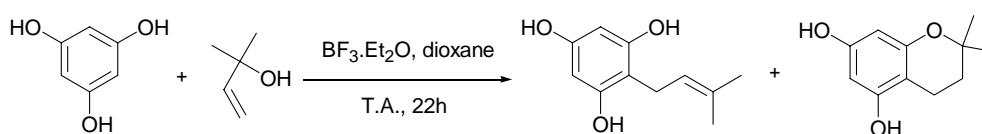


Schéma II-32. Prénylation du phloroglucinol d'après Lee et d'après Fukai.

Les exemples sont par contre nombreux lorsque les phénols sont bloqués sous forme d'éthers méthyliques. Ainsi, l'allylation du 1,3,5-triméthoxybenzène a été effectuée soit par métallation à l'aide de *n*-BuLi,^[66] soit par traitement d'un alcool allylique,^[67] d'un phosphonate^[68] ou d'un allyle silane^[69] par un acide de Lewis.

En conséquence et en dépit de la bonne solubilité du phloroglucinol dans l'eau, aucune méthode d'allylation du phloroglucinol n'a été décrite dans ce solvant.* Notre volonté de réaliser cette réaction dans l'eau n'était pas simplement dictée par des considérations d'ordre écologique. Ce solvant était à nos yeux le plus à même d'orienter la réaction dans le sens désiré. En effet, nous espérions que la *O*-alkylation ainsi que la suralkylation seraient défavorisées dans ce solvant respectivement du fait de la forte solvation des phénols libres^[70, 71] et de la plus faible solubilité dans l'eau des adduits par rapport au phloroglucinol : le produit de réaction étant moins soluble, nous espérions qu'il réagirait avec une deuxième molécule de bromure d'allyle moins vite que le phloroglucinol.

Le tableau II-2 résume les conditions réactionnelles employées lors de nos essais d'allylation du phloroglucinol.

Tableau II-2. Allylation du phloroglucinol.

	Base (éq.)	x	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Rendements (%)	
						<u>29</u>	<u>30</u>
1	NaOH (1)	1.05	H ₂ O	T.A.	12	45	17
2	sans	5	H ₂ O	T.A.	72	68	23
3	sans	5	EtOH _{40%}	T.A.	72	36	20
4	NaOH (2)	5	H ₂ O	T.A.	5	Indéterminés	
5	NaOH (3)	5	H ₂ O	T.A.	5	Indéterminés	
6	Tp @ 0.2M, pH 7.8	4	H ₂ O	T.A.	4	68	20
7	Tp @ 0.2M, pH 7.8	4	H ₂ O	10	10	35	12
8	Tp @ 0.2M, pH 7.8	4	H ₂ O	0	4	0	0

Malgré un nombre important d'essais, nous n'avons jamais été en mesure de détecter la présence de phloroglucinol *O*-allylé. Le 2-allylphloroglucinol **29** est obtenu avec un rendement de 45% lorsque la réaction est réalisée en conditions stœchiométriques dans l'eau

* Il existe un exemple de *C*-allylation du 5-chloro-2,4-dihydroxy-6-méthylbenzaldéhyde dans l'eau : K. M. Chen and M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4569-4572. D'autres polyphénols ont été *C*-allylés en solvant organique : K. H. Glüsenkamp and G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4481-4483 ; A. Fürstner and T. Gastner, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2467-2470.

(ligne 1). De manière tout à fait surprenante, le produit désiré est formé avec un très bon rendement lorsque la réaction est réalisée en absence de base* (ligne 2). Ceci est d'autant plus remarquable que le pH ne cesse de diminuer à mesure que HBr est généré au cours de la réaction. Bien que très lente, la réaction a lieu à pH acide, il semble donc bien que le phloroglucinol en tant que tel *i.e.* non déprotoné soit suffisamment nucléophile pour s'additionner au bromure d'allyle. En outre et comme nous le pressentions, la réaction doit être effectuée dans l'eau. Dès qu'un cosolvant moins polaire que l'eau et donc plus susceptible de solvater **29** est utilisé, le taux de mono- / di-alkylation chute (ligne 3). Par contre, si la quantité de soude utilisée est augmentée, l'analyse du brut réactionnel est beaucoup plus complexe (lignes 4 et 5). Après purification des fractions correspondant à **29**, l'analyse spectrale révèle que ce dernier est contaminé par **31**. La force motrice responsable de cette prototropie menant à **31** est très probablement la conjugaison entre la double liaison C-C et le noyau phloroglucinol possible dans **31** (Schéma II-33). Il est probable que comme figuré dans le schéma, la prototropie ait lieu intramoléculairement à partir d'un des phénols en position *ortho*. En effet, comment expliquer autrement l'absence de prototropie en milieu acide (ligne 2).

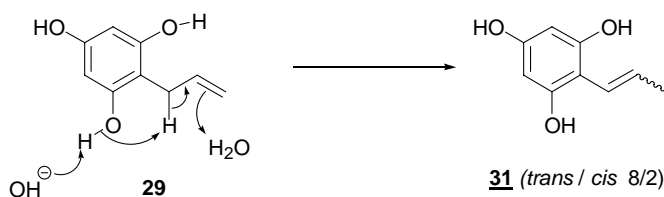


Schéma II-33. Mécanisme de prototropie proposé menant à **31**.

Si l'on tient compte de la masse recueillie et du spectre de RMN ^1H , **29** et **31** se seraient formés avec des rendements de 12 et 33% (*cis* / *trans* = 2/8) respectivement.

Le bon résultat obtenu en l'absence de base occulte tout de même deux inconvénients majeurs : le pH de la réaction devient acide et le temps de réaction est considérablement allongé. Si cela ne pose pas de problèmes lors de l'allylation du phloroglucinol, il en va tout autrement avec les halogénures de cinnamyle comme nous le verrons ultérieurement. D'autre part, l'utilisation d'un excès de base est à proscrire (lignes 2 et 3). Entre ces deux extrêmes, l'utilisation d'un milieu tamponné nous apparaissait comme une alternative séduisante (lignes 6 à 8). De fait, le temps de réaction est considérablement diminué et le pH est parfaitement contrôlé tout au long de la réaction sans pour autant nuire au taux de mono / dialkylation **29/30**. Nous avons ensuite tenté d'améliorer ce rapport en baissant la température de réaction.

* Si l'on ne tient pas compte de l'eau qui est un amphotère.

Malheureusement, le résultat est décevant tant en terme de rendements qu'en terme de rapports 29/30 à 10°C et aucune réaction n'a lieu à 0°C (lignes 7 et 8 respectivement).

Bien que désirée, l'absence totale de produits *O*-allylés n'est pas sans poser quelques interrogations. L'éther allylique ne serait-il pas généré intermédiairement puis s'isomériserait en 29 à la suite d'une réaction de Claisen intramoléculaire (Schéma II-34) ?

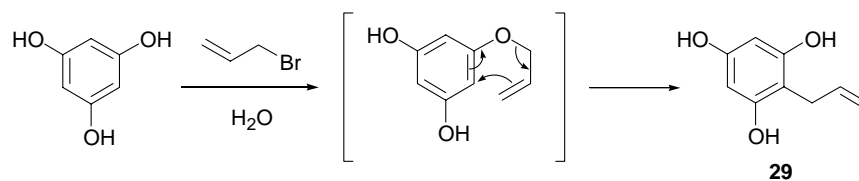


Schéma II-34. Le phloroglucinolallyle éther est-il un intermédiaire lors de la réaction d'allylation du phloroglucinol ?

De part sa tension de surface et sa polarité élevée, l'eau favorise les interactions hydrophobes ainsi que les états de transition compacts. L'eau est de ce fait à même de favoriser ce type de réarrangement sigmatropique.^[48, 72] Néanmoins, bien que la réaction soit beaucoup moins mono-*C*-sélective, l'éther allylique n'est toujours pas observable lorsque le solvant aqueux est remplacé par du THF.* Cette absence totale d'éther en solvant organique en conditions aussi douces accrédite fortement l'hypothèse d'une *C*-spécificité de la réaction d'allylation du phloroglucinol dans nos conditions réactionnelles.

II-2-2 Benzyltion du phloroglucinol

Comme nous l'avons vu au chapitre I-2, la stratégie de protection des phénols libres sous forme d'éthers de benzyle est l'une des rares stratégies à avoir été utilisée avec succès dans la synthèse totale de flavonoïdes naturels.^[21, 22, 25, 38] En effet, seule la réaction d'hydrogénolyse est suffisamment efficace et chimiosélective pour assurer une déprotection totale des phénols tout en préservant l'intégrité de la molécule finale. Malheureusement, si la déprotection est très chimiosélective, la benzyltion des phénols ne l'est absolument pas. Ainsi, sans parler de la benzyltion des flavonoïdes naturels^[5, 24, 73] celle de polyphénols simples est tout aussi complexe.^[74] Le phloroglucinol ne déroge pas à la règle. L'alkylation partielle est difficile à mettre en œuvre et s'accompagne en général d'une dégradation partielle des produits alkylés lors de la purification.^[75] Dans des conditions classiques d'*O*-alkylation, la benzyltion du phloroglucinol conduit à un mélange complexe de produits

* En fait, la faible constante diélectrique du THF permet d'expliquer au moins en partie l'absence d'*O*-alkylation dans ce cas, voir : N. Kornblum, R. Seltzer and P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1148-1154.

C- et / ou O-benzylés, le rendement en produit(s) désiré(s) étant très faible (Schéma II-35). [76]

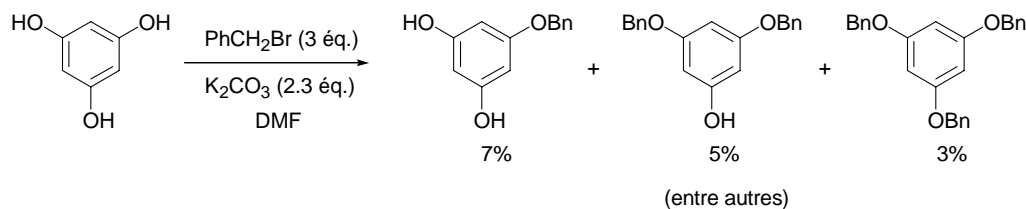


Schéma II-35. O-Benzylation du phloroglucinol d'après Curtis *et coll.*

Nagvekar et Gibson ont récemment développé une méthode plus efficace mais multi-étapes de synthèse de l'éther monobenzyle (Schéma II-36). [77]

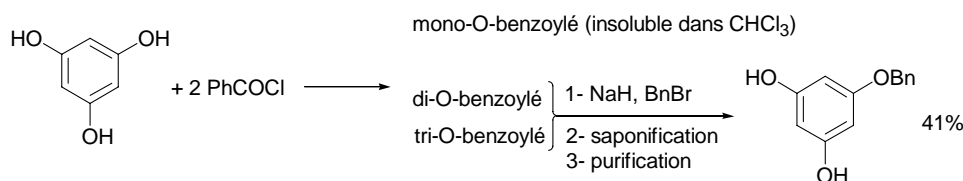


Schéma II-36. Synthèse multi-étapes de l'éther monobenzyle du phloroglucinol d'après Nagvekar et Gibson.

Les synthèses de l'éther dibenzyle [75] et tribenzyle [78] sont tout aussi laborieuses. Une synthèse très ingénieuse de ce dernier grâce à une hydrolyse contrôlée du phloroglucinol triacétate a néanmoins été développée par Kawamoto *et coll.* (Schéma II-37). [79]

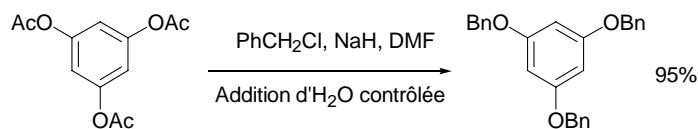


Schéma II-37. Synthèse de l'éther tribenzyle du phloroglucinol d'après Kawamoto.

L'acétalisation du phloroglucinol est O-spécifique. Les acétates restants lors de l'hydrolyse partielle du triacétate désactivent suffisamment le noyau aromatique pour que la benzyleation soit à son tour O-spécifique.

En fait, au cours de ces différents travaux, les auteurs se sont efforcés par des méthodes ingénieuses à limiter au maximum le taux de *C*-benzylation. Les rendements demeurent moyens malgré tout. À ce propos, il est intéressant de remarquer que les auteurs de synthèses totales de flavonoïdes récentes « oublient » d'inclure le rendement de cette première étape dans leur rendement global de synthèse...[22, 38]

À l'inverse, il n'existe pas à notre connaissance d'exemples décrivant la *C*-benzylation du phloroglucinol. Notre étude visait en premier lieu à déterminer si cette réaction, à l'image de l'allylation, est ou non *C*-spécifique dans nos conditions réactionnelles (Schéma II-38).

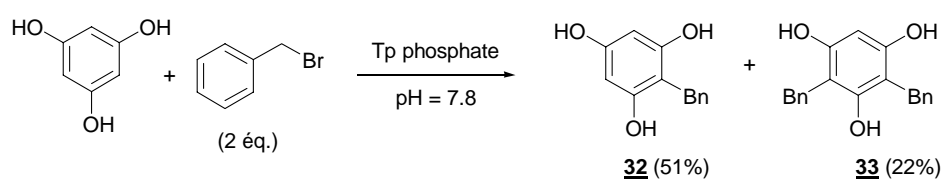
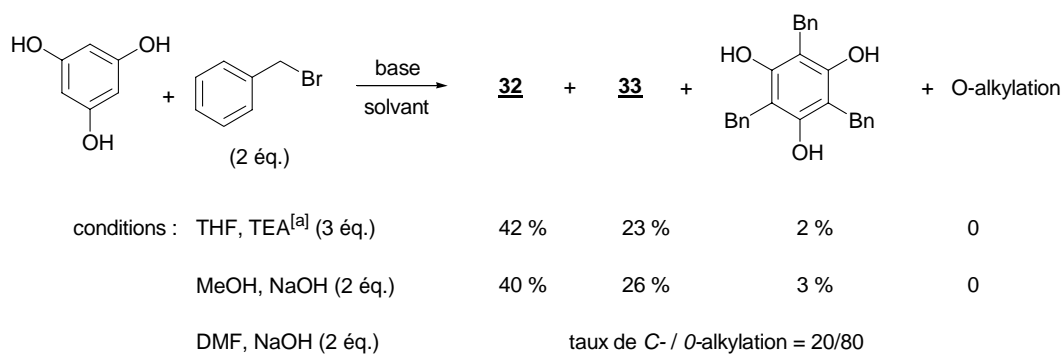


Schéma II-38. Benzylation du phloroglucinol en milieu tamponné aqueux.

Nos conditions réactionnelles aqueuses se sont révélées une fois encore supérieures aux conditions organiques classiques (Tableau II-3).

Tableau II-3. Influence du solvant lors de la benzylation du phloroglucinol.



^[a] Nous n'avons pas utilisé NaOH dans ce cas en raison de l'insolubilité des sels sodés du phloroglucinol dans le THF même en présence de 15-crown-5 en quantités stœchiométriques.

Comme on pouvait s'y attendre,^[76] le brut réactionnel est complexe dans la DMF. Néanmoins, le taux de *C*-benzylation a pu être déterminé à partir du spectre de RMN ¹H du brut réactionnel et est voisin de 20%.

En définitive et à l'image de la réaction d'allylation, la benzylation du phloroglucinol est dans la majorité des cas *C*-spécifique. L'utilisation de conditions aqueuses permet de limiter au maximum le taux de suralkylation. La synthèse de **32** est très facile dans ces conditions car les deux produits formés au cours de cette réaction, **32** et **33**, sont très facilement purifiables sur silice.

II-2-3 Alkylation du phloroglucinol à l'aide d'un halogénure d'alkyle non activé

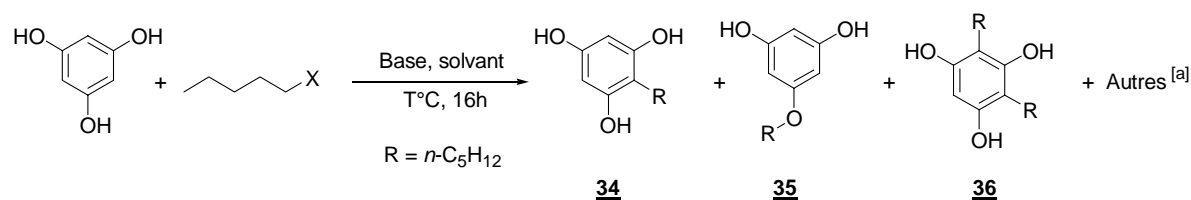
À notre connaissance, l'alkylation du phloroglucinol par un halogénure d'alkyle simple n'a jamais été rapportée dans la littérature.* Cette transformation a été réalisée par le passé à l'aide d'un tandem Friedel-Crafts / Clemmensen.^[59, 60] Les résultats d'allylation et de benzylation du phloroglucinol décrits précédemment, nous ont permis de développer une méthode d'alkylation *C*-sélective à partir d'halogénures d'alkyle non activés. Nous avons axé notre étude sur les halogénures de pentyle car, au contraire des halogénures de plus bas poids moléculaires, les différents adduits peuvent être assez rapidement séparés et quantifiés par HPLC.† Une fois l'éluant optimal trouvé et les conditions d'élution mises au point, nous avons fait une étude systématique de tous les paramètres réactionnels pouvant avoir une influence sur cette réaction d'alkylation (Tableaux II-4 à II-6).

a) Influence de l'halogénure d'alkyle et de la quantité de base

Nous avons fait varier dans un premier temps le type d'halogénure d'alkyle et la quantité de base (Tableau II-4).

* Pour une étude sur les conditions de *C*- / *O*-alkylation de 1,3-dicétones voir : G. S. Thompson and J. A. Hirsch, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1098-1101 ; T. Lavoisier-Gallo, E. Charonnet, J. M. Pons, M. Rajzman, R. Faure and J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1056-1068.

† Voir partie expérimentale.

Tableau II-4. Influence de l'halogénure et de la quantité de base sur la réaction d'alkylation du phloroglucinol.

	X= (nb éq.)	Base (nb éq.)	T°C	Solvant ^[b]	34 (%)	35 (%)	36 (%)	Autres (%)	C / O _{Alk.} ^[c]
1	Br (1.1)	-	95	EtOH _{20%}	-	-	-	-	-
2	Cl (1.1)	NaOH (1)	85	H ₂ O	2.6	3.3	-	-	44/56
3	Cl (1.1)	NaOH (5)	85	H ₂ O	5	2.2	-	-	69/31
4	Cl (2)	EtONa (2)	77	EtOH	14	14	0.7	1	52/48
5	Br (1.1)	NaOH (1)	85	H ₂ O	26	10	2.4	0.8	75/25
6	Br (1.1)	NaOH (5)	85	H ₂ O	15.8	0.8	-	-	95/5
7	Br (2)	EtONa (2)	77	EtOH	30.6	28	3.2	9	57/43
8	Br (2)	EtONa (5)	77	EtOH	23.2	7.7	10.3	9	85/15
9	Br (1.1)	NaOH (0.1)	95	EtOH _{20%}	1.2	1.1	-	-	52/48
10	Br (1.1)	NaOH (1)	95	EtOH _{20%}	23	7	1.2	-	78/22
11	Br (1.1)	NaOH (5)	95	EtOH _{20%}	23.4	1.6	-	-	94/6
12	I (1.1)	NaOH (0.1)	95	EtOH _{20%}	1.4	1	-	-	58/42
13	I (1.1)	NaOH (1)	95	EtOH _{20%}	20.4	3.1	1.6	-	88/12
14	I (1.1)	NaOH (5)	95	EtOH _{20%}	11.8	0.5	1.4	-	97/3

^[a] Les autres produits d'alkylation sont quantifiables mais sont présents en quantités négligeables. ^[b] L'indice indique la part volumique du solvant en question dans l'eau. ^[c] Ce rapport correspond au nombre total de positions C- / O-alkylées calculé d'après la distribution des différents produits de réaction.

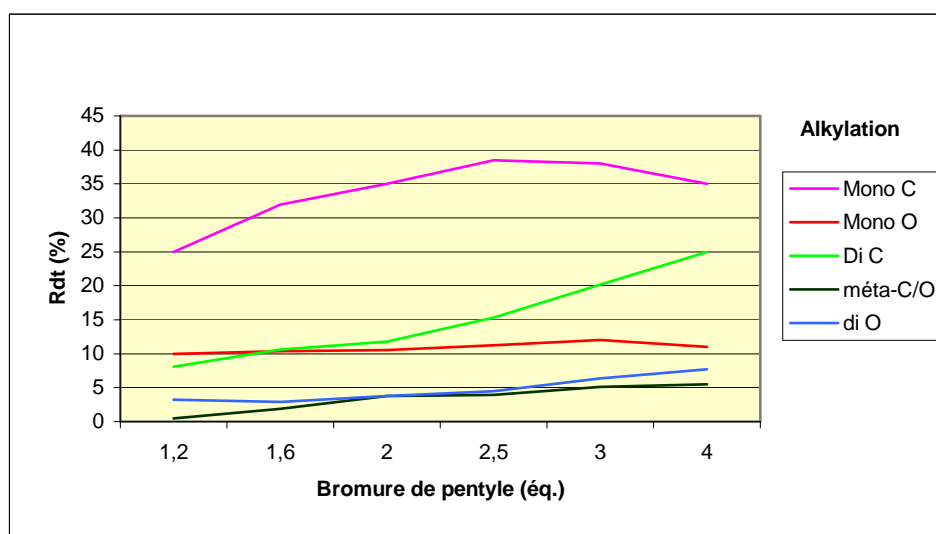
Nous n'avons pas observé de réaction avec le bromure de pentyle lorsque nos conditions d'alkylation du phloroglucinol en milieu tamponné sont employées. Le chauffage du milieu réactionnel est nécessaire avec ce type de dérivés halogénés. On peut remarquer qu'au contraire de la réaction d'alkylation, celle de pentylation nécessite la présence d'une base (ligne 1). De plus cette réaction n'est jamais C-spécifique dans les conditions testées. À la lecture du tableau, on s'aperçoit que la C-sélectivité augmente lorsque l'on descend dans la série halogénée. Ainsi, la meilleure C-sélectivité est obtenue avec le dérivé iodé (comparer par exemples les taux de C- / O-alkylation des lignes 2/5 et 10/13). Cette observation est en accord avec la théorie dur-mou qui prédit que l'oxygène plus dur aura tendance à réagir avec le dérivé halogéné le plus dur *i.e.* le dérivé chloré et inversement la C-alkylation sera

favorisée avec le dérivé iodé.^[71] Alors que les rendements combinés en produits d'alkylation sont moyens avec le bromure ou l'iodure de pentyle (lignes 10 et 13), ils sont médiocres avec le dérivé chloré (lignes 2 et 3), même lorsque tous les intervenants de la réaction sont solubles (ligne 4). Une remarque très importante concerne l'influence de la quantité de base utilisée. Plus elle est importante, plus la C-sélectivité augmente quel que soit le dérivé halogéné considéré (comparer les lignes 2-3, 9-11, 12-14). Ce résultat n'était pas attendu. Malheureusement, l'augmentation de la quantité de base s'accompagne d'une baisse générale des rendements. Si cette baisse reste raisonnable avec le bromure de pentyle (31% du phloroglucinol est alkylé en présence d'un équivalent de NaOH contre 25% avec 5 équivalents, voir lignes 10 et 11), cette baisse est plus problématique avec le dérivé iodé (on passe de 25% à 13.5% dans les mêmes conditions, voir lignes 13 et 14). Cette tendance s'explique certainement par la plus grande réactivité de ce dernier et donc une plus grande sensibilité vis-à-vis de l'excès de base présente dans le milieu réactionnel conduisant à la formation probable de pentanol et / ou de pentène.

En résumé, le bromure de pentyle est l'halogénure de choix pour effectuer cette transformation car il conduit à des taux de transformation nettement supérieurs à ceux du dérivé chloré sans toutefois montrer, comme le dérivé iodé, une trop importante sensibilité vis-à-vis d'un excès de base. L'utilisation d'un excès de base est important car il permet d'augmenter significativement le taux de C-alkylation.

b) Influence de la quantité d'halogénure

Comme on peut le remarquer dans le tableau II-4, seule une petite proportion du dérivé halogéné initialement présent réagit avec le phloroglucinol. Nous avons de ce fait augmenté progressivement cette quantité afin de trouver le meilleur compromis entre un bon rendement en produit de mono-alkylation et l'apparition en trop grande quantité de produits résultant de suralkylation.

Figure II-1. Influence de la quantité d'halogénure d'alkyle sur la réaction d'alkylation du phloroglucinol.

Conditions : NaOH (2 éq.), 75°C, 20h.

D'après la figure II-1, la quantité optimale d'halogénure d'alkyle se situe entre 2 et 2.5 équivalents.

c) Influence du type de base utilisée

D'après le tableau II-5, des bases testées, OH⁻ est la meilleure. Étant donné la forte constante diélectrique de l'eau, il est logique que le contre-ion n'a qu'une influence marginale (lignes 2 à 4). De même, l'utilisation d'un contre-ion lipophile comme celui du Triton B n'a pas d'influence sur la distribution des produits de réaction.

Tableau II-5. Influence de la base sur la réaction d'alkylation du phloroglucinol.

	Base (éq.)	34 (%)	35 (%)	36 (%)	Autres (%)	C / O _{Alk.}
1	-	0	0	0	0	-
2	NaOH (1)	23	7	1.2	0	78/22
3	KOH (1)	22	8	1.4	0	74/26
4	CsOH (1)	22.4	8	4	0	79/21
5	TEA (1)	10.5	3	0.1	0	78/22
6	TEA (6)	9.8	1.3	0	0	88/12

Conditions : bromure de pentyle (1.1 éq.), EtOH_{20%} (vol.), 95°C, 16h.

Bien que le rendement soit modeste, la triéthylamine peut être utilisée. À noter également que l'augmentation de la C-sélectivité avec la quantité de base semble être très générale. Ainsi, en plus de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol et de la soude dans l'eau (Tableau II-4, lignes 7 à 11), la triéthylamine montre la même tendance (Tableau II-5, lignes 5 et 6). Enfin, Na₂CO₃, Na₃PO₄ et DABCO ne donnent que des taux de transformation médiocres dans les mêmes conditions.

d) Influence du solvant

Le solvant fait parti des paramètres susceptibles d'avoir une influence marquée sur la C-sélectivité et sur la suralkylation du phloroglucinol (Tableau II-6).

Tableau II-6. Influence du solvant sur la réaction d'alkylation du phloroglucinol.

	Solvant ^[a]	Base (éq.)	T°C	34 (%)	35 (%)	36 (%)	Autres (%)	C / O _{Alk.}
1	H ₂ O	NaOH (2.6)	75	30	1.3	4.1	2.5	91/9
2	EtOH	NaOH (2.6)	75	23	7.3	10.3	13.1	59/41
3	EtOH	EtONa (2.6)	75	41	20.7	7.6	8.3	59/41
4	THF	NaOH ou EtONa (2.6)	75	0	0	0	0	-
5	THF _{60%} ^[b]	NaOH (3)	70	9.8	0	0	0	#100
6	EtOH _{20%}	NaOH (3)	65	42	ε	6.5	0	#100
7	EtOH _{65%}	NaOH (3)	65	28	2	17	2.3	93/7
8	CH ₃ CN _{20%}	NaOH (3)	65	28	3.5	14	1.5	92/8
9	<i>t</i> -BuOH _{20%}	NaOH (3)	65	35.2	ε	11	0	#100
10	DMF _{88%}	NaOH (1)	50	<28 ^[c]	<40 ^[c]	?	?	41/59

[a] L'indice indique la part volumique du solvant en question dans l'eau. [b] De façon surprenante, le milieu réactionnel est biphasique dans ce cas. [c] La DMF co-éluée avec **34** en HPLC, les rendements donnés correspondent aux rendements isolés après chromatographie sur gel de silice. Une incertitude sur les valeurs des rendements demeurent car les produits ne sont pas purs en sortie de colonne dans ce cas.

Les résultats obtenus sont en accord avec ce à quoi on pouvait s'attendre : l'utilisation de solvants favorisant la solubilisation des produits de réaction comme **34** est à proscrire car ils conduisent à de mauvais taux de mono-alkylation (lignes 2, 3 et 7 à comparer à la ligne 1)

même si le solvant en question n'est présent qu'en faible concentration (lignes 8 et 9). Bien qu'également protique, l'éthanol induit une chute du taux de C-alkylation (lignes 2 et 3) probablement à cause d'une solvation moins efficace des phénols libres dans ce cas. Pour des raisons d'insolubilité des sels sodés du phloroglucinol dans le THF, aucune réaction n'a lieu dans ce solvant (ligne 4) et le taux de transformation est médiocre lorsque de l'eau est ajoutée au milieu (ligne 5). Si, comme nous l'avons vu, l'utilisation d'une forte proportion d'éthanol est à éviter, l'utilisation d'une petite proportion de ce solvant permet d'améliorer le rendement en **34** sans nuire aux taux de mono- et de C-alkylation (ligne 6). De toutes les conditions testées, ces dernières constituent les meilleures afin de synthétiser **34**. Enfin, comme lors de la benzoylation, l'alkylation dans le DMF n'est pas sélective. Les rendements des différents produits d'alkylation n'ont pu être précisés pour des raisons de co-élution du solvant avec **34**. Néanmoins, le taux de C-alkylation est inférieur à 50% si l'on se borne aux produits de mono-alkylation (ligne 10).

e) Influence d'un additif

L'addition de sels peut avoir des répercussions importantes sur la cinétique ainsi que sur la sélectivité des réactions en milieu aqueux. Les sels permettent de jouer sur la force de cohésion entre molécules d'eau. Cette force déjà très importante dans l'eau pure favorise les interactions entre molécules lipophiles et donc bien souvent la vitesse de réaction et les états de transition compacts entre ces molécules.^[80, 81] Les applications sont donc nombreuses, par exemple pour favoriser les formes *endo* dans les réactions de Diels-Alder ou le rapport *syn* / *anti* lors de réactions d'aldolisations.^[48, 72] Cette propriété peut être exacerbée " *salting-out effect* " ou à l'inverse diminuée " *salting-in effect* " lors de l'ajout de sels. Le chlorure de lithium est un exemple courant de sel à effet *salting-out* alors que les sels à effet inverse sont plus rares, on peut citer par exemple les sels de guanidiniums. Ces derniers permettent en outre d'augmenter la solubilité des molécules peu hydrophiles dans l'eau. Nous avons donc réalisé quelques essais avec différents sels ou additifs afin d'examiner leur influence sur l'alkylation du phloroglucinol (Figure II-2).

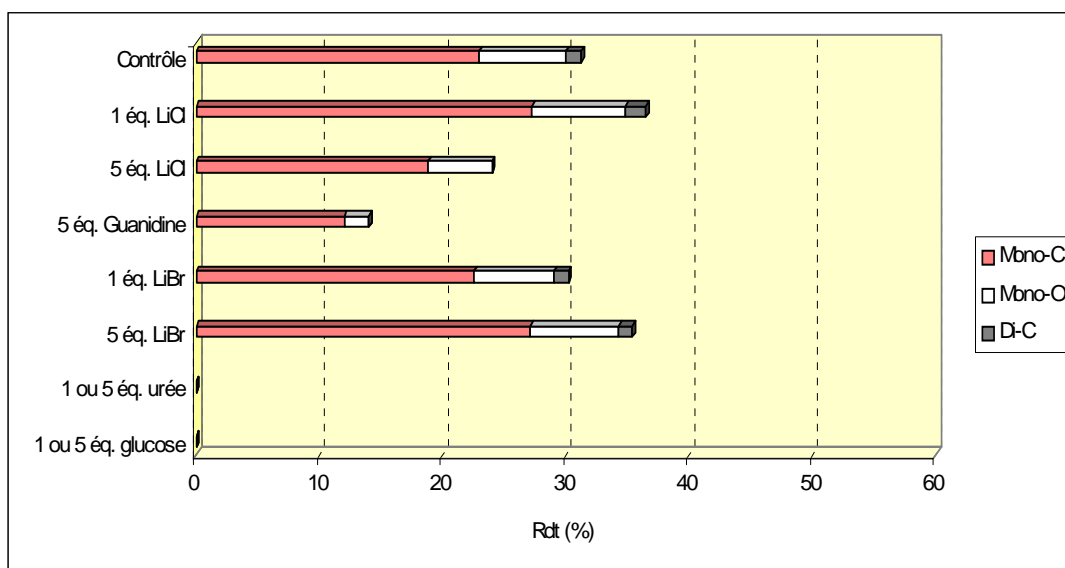


Figure II-2. Influence de l'addition d'un additif sur la réaction d'alkylation du phloroglucinol en présence d'un équivalent de NaOH.

Les effets de l'addition de sels sont peu probants et assez contrastés. Si dans un premier temps l'addition d'un équivalent de LiCl permet de légèrement augmenter le rendement global de la réaction, ce dernier chute lorsque l'addition se poursuit. À l'inverse, LiBr semble avoir l'effet opposé et l'utilisation de guanidine est à proscrire.

Il est possible que l'augmentation de la concentration en LiCl favorise la formation de chloropentane qui comme nous l'avons vu auparavant est un mauvais électrophile dans nos conditions réactionnelles. Ce problème ne se poserait pas avec LiBr ou avec LiCl à faible concentration. Dans ce cas, seul l'effet *salting-out* jouerait favorisant le rapprochement des différents partenaires de la réaction d'alkylation. Il faut tout de même admettre que ces effets ne sont pas spectaculaires.

Enfin, il est intéressant de noter qu'aucune réaction n'a lieu en présence de glucose et d'urée même en faible quantité. Dans ces deux cas, peu de produits sont récupérés après extraction à l'éther d'un aliquote de la réaction.* Le phloroglucinol traîne énormément sur la phase d'HPLC dans ce cas probablement à cause de la formation d'un complexe avec le glucose ou l'urée qui est difficile à extraire de l'eau.

* Voir partie expérimentale pour le mode opératoire utilisé avant injection en HPLC.

f) Autres conditions testées

La bonne *C*-sélectivité observée en milieu biphasique THF / H₂O (Tableau II-6, ligne 5) nous a poussé à tester des conditions de transfert de phase (Schéma II-39).

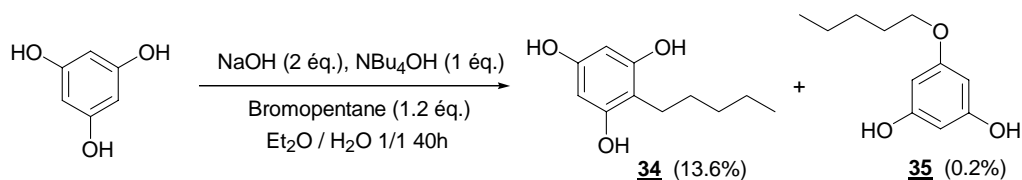
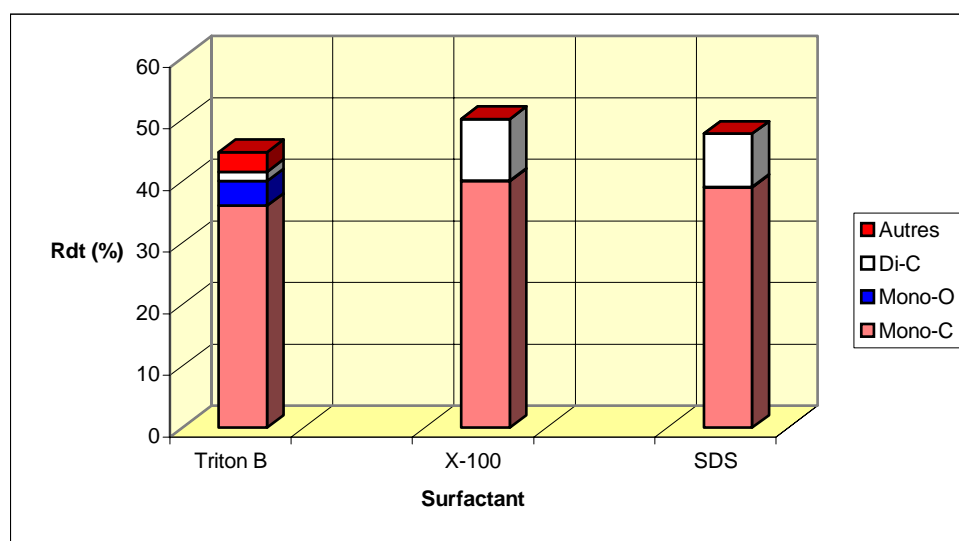


Schéma II-39. Essai d'alkylation du phloroglucinol en conditions de transfert de phase.

Bien que l'alkylation a lieu à température ambiante et est *C*-spécifique dans les conditions réactionnelles, le rendement reste médiocre.

Nous avons également tenté d'effectuer cette réaction sans agent de transfert de phase sous irradiation ultrasonique. Le taux de transformation est dans ce cas très faible.

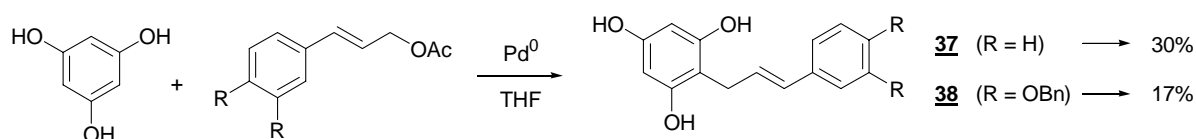
Enfin, nous avons effectué des essais en présence de surfactants neutre (X-100) et chargé négativement (SDS) (Figure II-3). La réaction contrôlée effectuée en présence de NBu₄OH est très similaire à ce qui est obtenu avec NaOH (ce résultat n'est pas présenté dans la figure). Qu'il soit neutre ou chargé, le surfactant permet d'augmenter la *C*-sélectivité. Toutefois, comme nous l'avons vu auparavant, un tel résultat peut être obtenu simplement en augmentant la quantité de base.

Figure II-3. Influence d'un surfactant lors de l'alkylation du phloroglucinol dans l'eau.

Conditions* : bromopentane (2 éq.), NaOH (ou Triton B) (2 éq.), 52°C, 20h.

II-2-4 Synthèse de phloroglucinol cinnamylés

De tels intermédiaires ont été synthétisés par Nay (Schéma II-40), Li (voir Schéma II-18) et enfin van Rensburg. La synthèse de Nay *et coll.* implique l'addition du phloroglucinol sur un intermédiaire π -allyle (Schéma II-40). Les rendements en **37** et **38** sont médiocres.

**Schéma II-40.** Synthèse du cinnamyle phloroglucinol par catalyse au palladium d'après Nay *et coll.*

Les deux autres exemples concernent des intermédiaires protégés de phloroglucinol.

* Nous avons effectué ces réactions avec des concentrations de surfactant supérieures à leur cmc dans l'eau pure. Toutefois, il n'est pas possible de préciser si les micelles se forment à cette température.

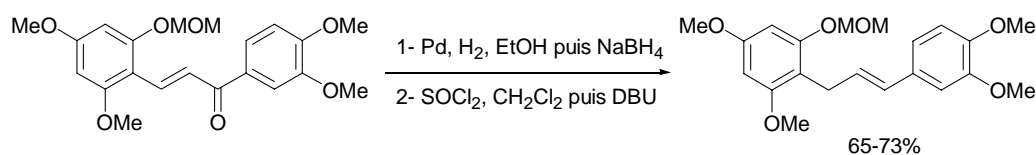


Schéma II-41. Synthèse d'un dérivé cinnamylé du phloroglucinol protégé selon van Rensburg.

Comme nous le verrons ultérieurement, la synthèse multi-étapes de van Rensburg (Schéma II-41) et celle de Li impliquant une déshydratation acide (Schéma II-18) ne sont pas transposables au phloroglucinol non protégé.

a) Cinnamylation du phloroglucinol

Notre étude relative à l'alkylation du phloroglucinol à l'aide d'un halogénure activé a permis de mettre au point des conditions opératoires extrêmement douces d'allylation (voir le chapitre II-2-1). Ces conditions prennent tout leur sens lors de la réaction entre le phloroglucinol et un halogénure de cinnamyle du fait de la faible stabilité des adduits formés. De fait, les adduits de type **37** sont dégradés s'ils ne sont pas purifiés rapidement sur gel de silice ou s'ils sont mis en présence d'acide (même en faible quantité) tout particulièrement lorsque le milieu réactionnel n'a pas été dégazé au préalable. Ces raisons réunies expliquent pourquoi nous n'avons pas été en mesure d'isoler **37** lors de nos premiers essais de cinnamylation du phloroglucinol mais aussi certainement pourquoi cette molécule n'a été décrite dans la littérature que très récemment par l'équipe de Vercauteren (Schéma II-40).^[42]

En tenant compte de tous ces impératifs, le produit désiré a finalement été obtenu dans les conditions d'allylation optimisées (Schéma II-42).

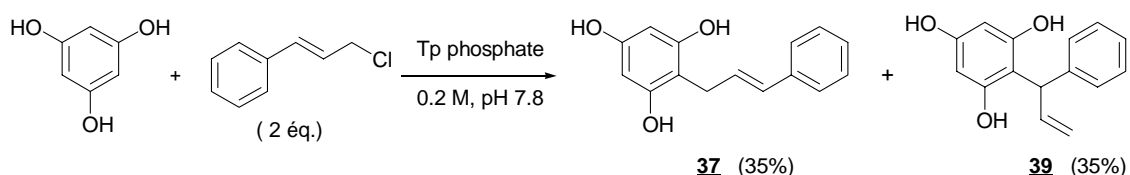


Schéma II-42. Cinnamylation du phloroglucinol dans nos conditions classiques d'allylation.

Comme l'allylation ou la benzylation, la cinnamylation* du phloroglucinol est C-spécifique. Malheureusement, si le problème d'O-alkylation est absent, l'attaque du phloroglucinol n'est pas régiosélective et aboutit à un mélange de régioisomères **37** et **39** dans un rapport 1/1, le rendement combiné des deux isomères atteignant 70%. Ces deux isomères peuvent être séparés sur silice. Accessoirement, le taux de suralkylation est relativement faible dans ce cas.† Ce problème de régiosélectivité est récurrent dans ce type de réactions. D'après les résultats de la littérature, il ne semble pas se dégager de méthodes générales afin de synthétiser régiosélectivement l'un ou l'autre de ces deux isomères. Par exemple, la régiosélectivité d'addition du phloroglucinol est faible lors de la cinnamylation en milieu acide^[82] ou lors de l'attaque sur la méthylène benzoquinone (Schéma II-17).^[29] Ces réactions sont souvent catalysées par des métaux de transition afin d'améliorer la régiosélectivité.^[83, 84]

Néanmoins, nous avons bon espoir d'être en mesure d'isomériser **39** en l'isomère désiré **37** (Schéma II-43). En effet, **37** est certainement plus stable du fait de la plus grande substitution et de la conjugaison possible de la double liaison sur le cycle aromatique.

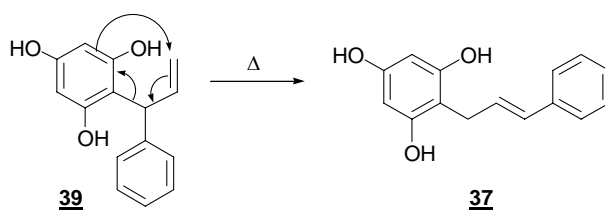
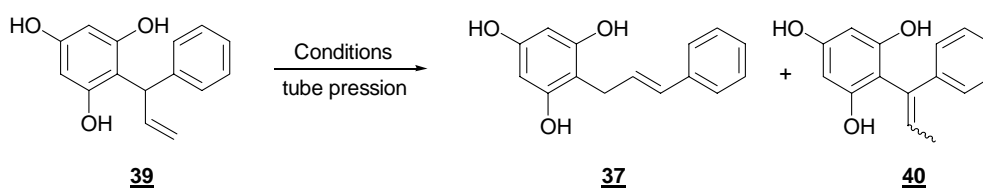


Schéma II-43. Réarrangement thermique anticipé de **39** en **37**.

Nous avons donc procédé à plusieurs essais dans différentes conditions réactionnelles (Tableau II-7). L'eau étant un excellent solvant pour ces transformations, nous nous sommes limités à ce solvant.^[48, 72]

* Nous avons effectué la majorité de nos tests de cinnamylation du phloroglucinol avec le chlorure de cinnamyle. En effet, l'équivalent bromé est un solide déliquescant qui a tendance à coller aux parois surtout en milieu aqueux.

† Ce taux n'a pas été déterminé en raison de la nécessité de purifier rapidement le produit cible sur silice.

Tableau II-7. Réarrangement thermique de **39** en **37** en milieu aqueux.

	Milieu réactionnel	T°C	Temps (h)	Rdt en 37 (%)
1	H ₂ O	120	24	faible
2	Tp @ pH 7.0, 0.1M	120	24	25
3	Tp @ pH 7.8, 0.1M	120	5	62
4	NaOH 0.5M	120	7	45
5	NaOH 0.5M	25	24	ε

Le réarrangement de **39** en **37** est bien possible. Le pH n'évoluant pas au cours de cette réaction, nous avons tenté dans un premier temps d'effectuer cette transformation dans l'eau pure (ligne 1). Malheureusement, le produit de départ précipite dans ces conditions et le produit réarrangé n'est détectable qu'en faibles quantités après 24h de réaction. Nous avons ensuite tenté d'effectuer cette réaction en milieu tamponné à pH 7 ou à pH 7.8 (lignes 2 et 3). À pH 7, la réaction est lente et le rendement en **37** est modeste (ligne 2). Au contraire, la réaction à pH 7.8 conduit à **37** avec un bon rendement (ligne 3). Cette augmentation de vitesse de réaction est probablement le résultat de la formation du phénate à ce pH. La densité électronique sur le noyau aromatique du phloroglucinol étant plus grande, la vitesse de réarrangement est augmentée. Nous avons finalement tenté d'effectuer cette transformation dans NaOH 0.5M (lignes 4 et 5). Le rendement en **37** chute dans ce cas du fait de la formation parallèle de **40** dans lequel la double liaison est conjuguée au cycle aromatique adjacent. Ce produit est visible en CCM dans tous les tests effectués mais en quantités d'autant plus importantes que le milieu réactionnel est basique.

Ainsi, nous disposons d'une méthode efficace de transformation de **39**, produit non désiré, en **37**, molécule cible. Avec ce résultat, nous pouvions envisager la synthèse de **37** en grosses quantités.

Lors de notre première tentative de synthèse multi-gramme, **37** et **39** ont été obtenus avec un rendement combiné très décevant de 15%. Cet échec est du à la précipitation des différents produits de réaction. Nous avons de ce fait utilisé un cosolvant organique lors de notre

deuxième essai. Les risques de précipitation du tampon dans ces conditions nous ont conduit à utiliser une solution de soude à la place (Schéma II-44).

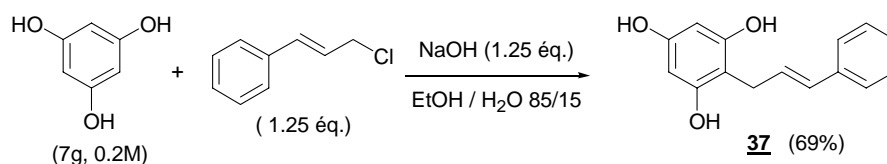
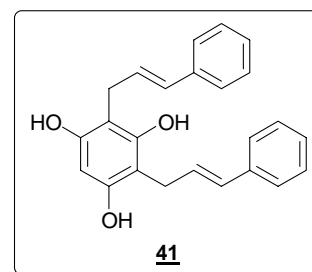


Schéma II-44. Synthèse multi-grammes de **37** dans un mélange EtOH / H₂O.

Dans ces conditions le produit **37** est obtenu avec un rendement de 69% alors que celui de **39** plafonne à 1-2%. Ce résultat n'était aucunement anticipé. Par contre, le double adduit **41** est présent en plus grande quantité (16%). La meilleure régiosélectivité d'attaque du phloroglucinol dans l'éthanol aqueux par rapport à l'eau peut a posteriori s'expliquer par la très importante tension de surface de l'eau mais aussi éventuellement par la plus faible constante diélectrique du milieu. En effet, il est probable que l'eau force les deux cycles aromatiques à se compacter favorisant la formation de **39** même si les phénols libres sont très solvatés dans ce cas (Schéma II-45). À l'inverse l'éthanol n'imposerait pas cette compaction des noyaux aromatiques. La position benzylique du dérivé chloré étant encombrée et les phénols libres étant toujours efficacement solvatés, l'attaque du phloroglucinol a lieu dans ce cas en position terminale. De plus, les espèces ioniques existant majoritairement sous forme de paires d'ions dans l'éthanol en raison de la plus faible constante diélectrique de ce solvant, le chlore et le sodium du phénate devront être relativement proches dans l'état de transition ce qui est certainement plus le cas lorsque l'attaque a lieu en position terminale (Schéma II-45).^[85] L'eau solvatant très efficacement les phénols, les mêmes contraintes stériques existent. Ainsi, état de transition compact et forte solvation agirait en sens opposé et pourraient rendre compte de la mauvaise sélectivité observée dans l'eau.



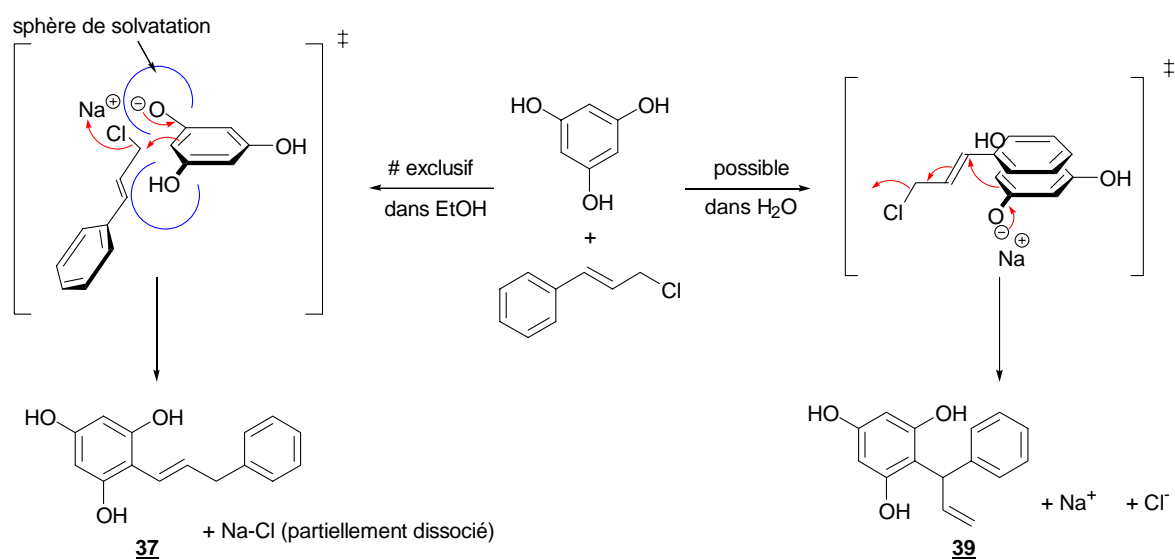


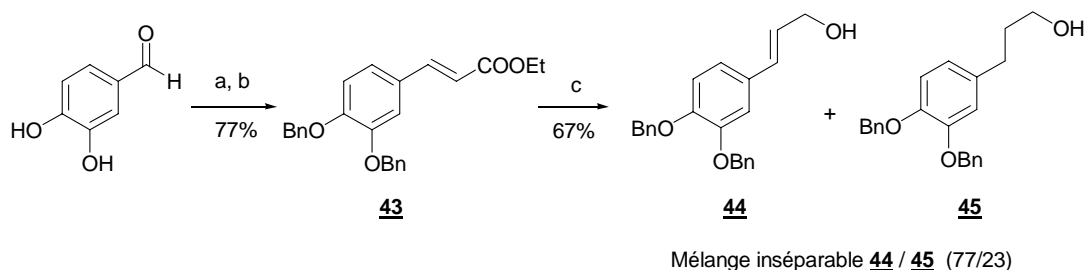
Schéma II-45. Influence possible du solvant sur l'état de transition lors de la cinnamylation du phloroglucinol.

b) Synthèse d'un chlorure de cinnamyle fonctionnalisé précurseur de la catéchine

Disposant d'une méthode efficace de synthèse du cinnamyle phloroglucinol **37**, nous avons synthétisé un chlorure de cinnamyle fonctionnalisé **46** qui après réaction avec le phloroglucinol fournira un intermédiaire avancé vers la catéchine.

La réduction avec LAH de l'acrylate **43**, préalablement obtenu à partir du 3,4-dibenzyloxybenzaldéhyde **42** grâce à une réaction de Wadworth-Emmons, n'est pas sélective (Schéma II-46).

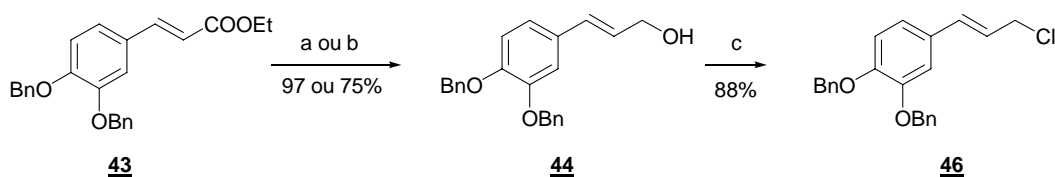
Schéma II-46. Tentative de synthèse de l'alcool cinnamylique **44** à partir du 3,4-dihydroxybenzaldéhyde.



Conditions : a) PhCH₂Br (2.8 éq.), NaH (2.2 éq.), DMF, 3h, b) (EtO)₂POCH₂COOEt (1.05 éq.), NaH (1.2 éq.), THF, 0.5h, c) LAH, Et₂O / THF, -40 à -10°C.

S'il est possible de réduire l'acrylate simplement dans le THF avec le DIBAL-H à -40°C , l'utilisation de LAH est beaucoup plus économique à grande échelle. Nous nous sommes aperçus que l'alcool sur-réduit **45** se formait lorsque le THF est utilisé comme cosolvant. La synthèse multi-grammes du dérivé chloré **46** implique donc une séquence réactionnelle incluant la réduction de **43** à l'aide de LAH dans l'éther à -15°C suivie d'une réaction de chloration en conditions classiques de l'alcool **44** (Schéma II-47).

Schéma II-47. Synthèse du dérivé chloré **46** à partir de l'acrylate **43**.

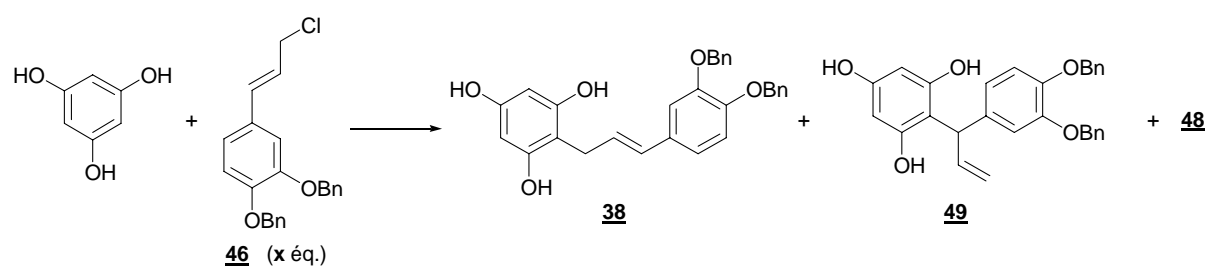


Conditions : a) DIBAL-H (2.2 éq.), THF, -40°C , 97% ou b) LAH (2 éq.), Et_2O , -15°C , 1h, 75%, c) SOCl_2 (1.1 éq.), TEA (1.15 éq.), CH_2Cl_2 , 0°C , 1h.

b) Synthèse d'un intermédiaire avancé de la catéchine

Nous avons fait réagir le chlorure de cinnamyle fonctionnalisé **46** dans nos conditions optimisées de cinnamylation du phloroglucinol (Schéma II-44). Malheureusement, le chlorure est totalement insoluble dans l'éthanol et aucun adduit n'est formé dans ces conditions (Tableau II-8, ligne 1).^{*} Nous avons tenté de réaliser la réaction en remplaçant l'éthanol par un alcool plus lipophile comme le butanol. Si ce solvant permet de solubiliser les différents partenaires de la réaction, le taux de transformation est quasiment nul. Les essais suivants ont de ce fait été axés sur l'utilisation d'éthanol aqueux comme solvant (Tableau II-8).

^{*} Cette insolubilité de **46** dans l'éthanol a été mise à profit afin de purifier le chlorure par précipitation à l'éthanol d'une solution dans le dichlorométhane.

Tableau II-8. Essais de synthèse de **38** à partir de phloroglucinol et du dérivé chloré **46**.

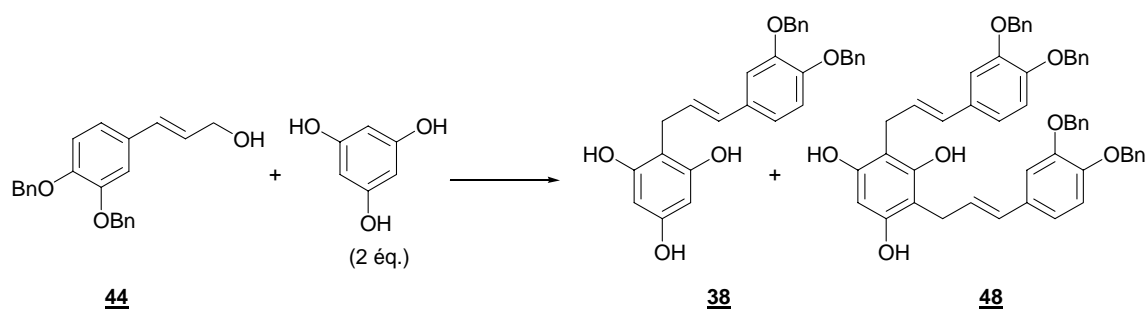
	Conditions ^[a]	x	38 (%)	48 (%)	49 (%)
1	NaOH (1.3 éq.), EtOH _{90%} , 2h	1.25	0	0	0
2	NaOH (1.3 éq.), EtOH _{90%} ,)) ^[b] , 0.1h	1.25	45	8	12
3	NaOH (3 éq.), EtOH / H ₂ O / THF 50/15/35, 10h	0.33	12	3	7
4	NaOH (3 éq.), EtOH / H ₂ O / THF 72/14/14, 20-45°C, 9h	0.33 ^[c]	53	non isolé	ε

^[a] L'indice affecté au solvant correspond à la part volumique du solvant en question dans l'eau. ^[b] Une sonde à ultrasons a été utilisée dans ce cas. ^[c] **46** en solution dans le THF a été additionné sur 4h au milieu réactionnel.

La réaction de cinnamylation a été effectuée dans un premier temps dans les conditions préalablement optimisées mais sous irradiation ultrasonique (ligne 2). À défaut de solubiliser **46**, ce dernier est de cette manière efficacement dispersé dans la solution. Le rendement obtenu en **38** est de 45%. Malheureusement, la réaction n'est pas très sélective et les différents produits de réaction ne sont pas facilement séparables sur silice.

Lorsqu'une solution de phloroglucinol dans NaOH_{aq.} est additionnée sur une solution de **46** dans un mélange EtOH / THF, **46** précipite au cours de l'addition. Le résultat est décevant tant en terme de rendement que de sélectivité (ligne 3). Afin d'éviter cette précipitation, une solution de **46** dans un minimum de THF a été additionnée très lentement sur le phloroglucinol en solution dans EtOH / NaOH_{aq.} (ligne 4). Un léger chauffage du milieu réactionnel est dans ce cas nécessaire afin de maintenir l'homogénéité du milieu. La réaction est très sélective dans ces conditions avec un bon rendement en **38**. Bien que nous n'ayons pas testé cette hypothèse, il est possible que la bonne sélectivité résulte du réarrangement thermique de **49** (voir l'exemple du Schéma II-34) qui ne pouvait se produire précédemment.

Devant l'absence de solubilité du dérivé chloré dans l'éthanol, nous avons tenté en parallèle de synthétiser **38** directement à partir du précurseur alcoolique **44** soluble dans l'éthanol (Tableau II-9). Cette approche plus directe a été récemment utilisée par Li *et coll.* à partir de phloroglucinol di-*O*-benzylé (Schéma II-18).^[22]

Tableau II-9. Tentatives de cinnamylation du phloroglucinol à partir de l'alcool **44**.

Conditions ^[a,b]		38 (%)	48 (%)
1	NaOH (0 à 5 éq.), EtOH _{80%} , 120°C, tube scellé	0	0
2	CTAB, H ₂ SO ₄ (cat.), H ₂ O, 80°C	0	0
3	CTAB, InCl ₃ (10%), H ₂ O, 80°C	0	0
4	CTAB, Sc(OTf) ₃ (10%), H ₂ O, 80°C	0	0
5	HBr (cat.), H ₂ O / toluène 1/1, reflux	12	10

^[a] L'indice affecté au solvant correspond à la part volumique du solvant en question dans l'eau. ^[b] Nous avons utilisé un excès de phloroglucinol lors de ces réactions afin de favoriser la mono-addition mais aussi parce que l'alcool est plus dur d'accès que le phloroglucinol. L'excès de phloroglucinol en fin de réaction est facilement séparable des autres produits simplement en procédant à une extraction à l'aide de dichlorométhane, voir la partie expérimentale.

De toutes les conditions testées, seule l'utilisation d'acide bromhydrique en quantité catalytique dans un mélange toluène / eau à reflux a permis d'isoler l'adduit désiré (ligne 5). Néanmoins, **38** n'est pas pur après purification sur silice dans ce cas. Bien que seuls des adduits linéaires soient formés dans ces conditions, le rapport mono / di-alkylation est très mauvais. Ce résultat n'est pas surprenant car **38** est beaucoup plus soluble dans le toluène que ne l'est le phloroglucinol. Cette absence de sélectivité a également été observée par Jurd qui a effectué une transformation similaire dans l'acide acétique aqueux à chaud.^{[82]*}

II-2-5 Études RMN de la structure du phloroglucinol dans l'eau en milieu basique

Comme nous l'avons vu auparavant, les bromures de benzyle, d'allyle et de cinnamyle réagissent dans la majorité des cas C-spécifiquement avec le phloroglucinol. Cette spécificité est largement attribuable à la réactivité intrinsèque de ces électrophiles qui favorisent la C-alkylation^[71] mais aussi au phloroglucinol qui est un bon C-nucléophile.^[42] Par contre l'alkylation du phloroglucinol à l'aide d'halogénure d'alkyle n'est que C-sélective. Nous

* À noter dans ce cas que l'auteur n'a isolé **37** que sous la forme de son triacétate.

avons montré que la quantité de base présente initialement dans le milieu réactionnel était un paramètre clé lors de cette transformation. Plus cette quantité est importante et plus la réaction est C-sélective. L'augmentation de la quantité de base n'ayant que peu de chances d'avoir une influence sur la réactivité du bromure de pentyle, nous avons examiné l'influence de ce paramètre sur la structure du phloroglucinol dans différents solvants, avec des quantités croissantes de base et à différentes températures.

Hight et Batterham ont établi la structure du dianion du phloroglucinol dans l'eau.^[86] Nos résultats sont parfaitement en accord avec leurs résultats.

Les expériences doivent être réalisées dans l'eau non deutérée car les hydrogènes du phloroglucinol sont rapidement échangés par des deutériums dans l'eau lourde. Lorsqu'un équivalent de soude est additionné au phloroglucinol, les spectres ^1H avec présaturation du pic de l'eau et ^{13}C n'évoluent pratiquement pas, le phénate est formé normalement (Schéma II-48).*

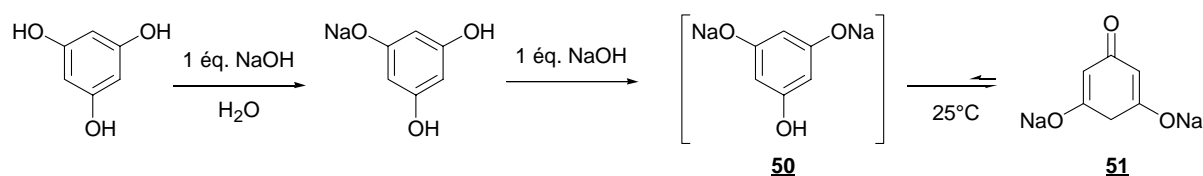


Schéma II-48. Formation du dianion **51** à partir du phloroglucinol dans l'eau.

Lors de l'addition d'un deuxième équivalent, le diphenate **50** n'est par contre pas observé. Le seul produit formé en présence de 2 équivalents de soude à 25°C est **51** qui se caractérise par deux pics à 4.8 (H_2) et 2.9 ppm (H_4) en proton et 2 pics en DEPT, un positif à 98 ppm (C_2) et un négatif à 44 ppm (C_4) (Figure II-4). Cette séquence réactionnelle n'est pas sensible à la dilution.

* Les deux premiers pKa du phloroglucinol étant proches (8.8 et 9), le monophénate n'est normalement pas observable seul en solution : M. Lohrie and W. Knoche, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 919-924. Nous avons néanmoins figuré uniquement ce produit lors de l'addition d'un équivalent de NaOH car un seul produit est visible en RMN.

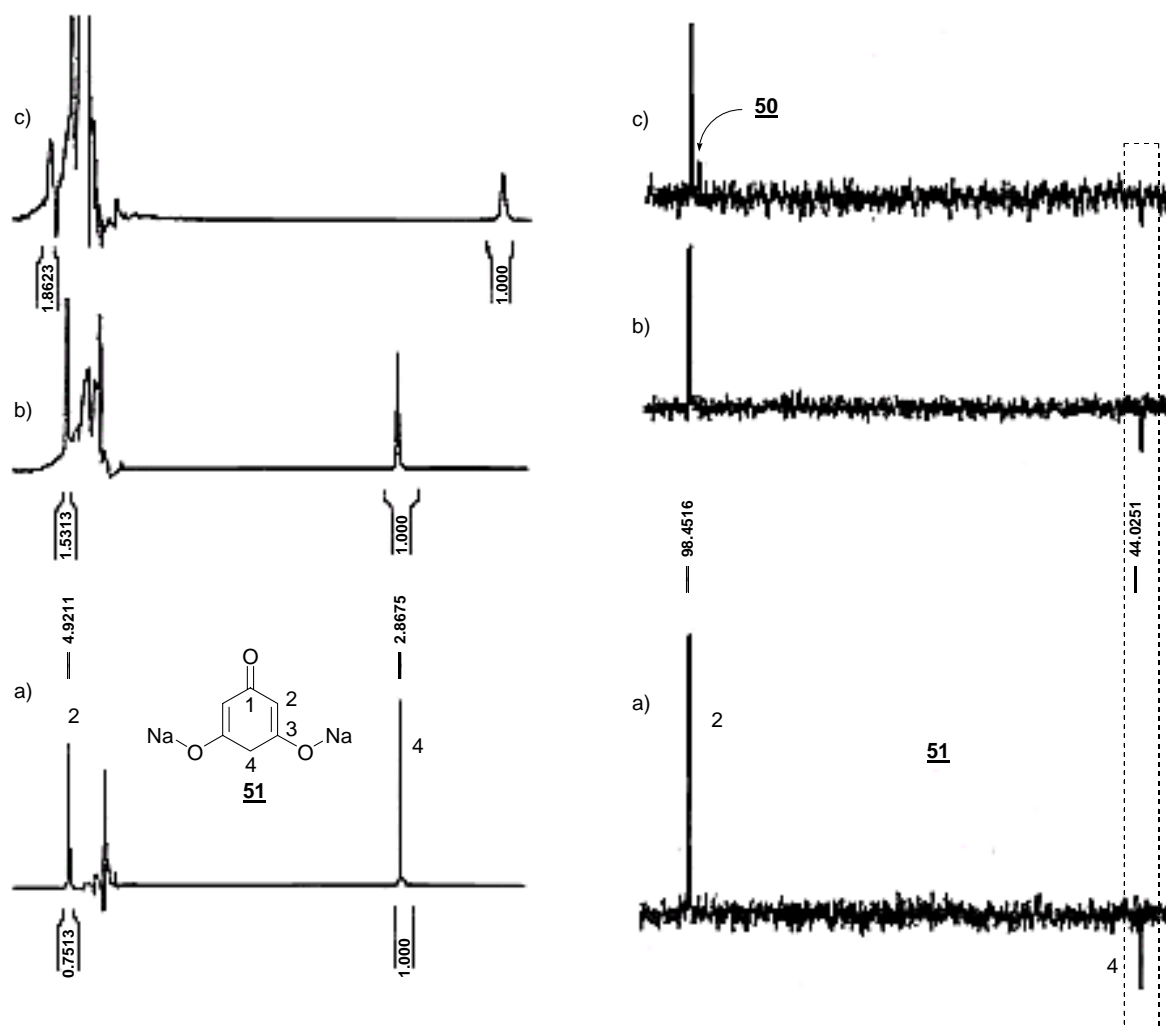
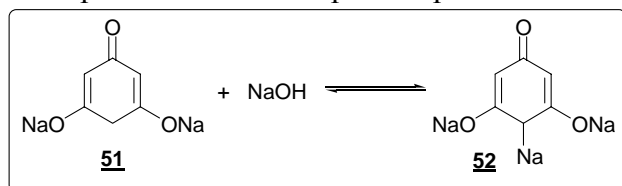


Figure II-4. Évolution des spectres ^1H et DEPT d'une solution aqueuse 0.2M de phloroglucinol après addition de a) 2 b) 3 et c) 5 équivalents de soude. $[\text{phloroglucinol}]_0 = 10^{-2}\text{M}$.

Après avoir confirmé ce résultat, nous avons étudié la structure du phloroglucinol en milieu plus basique. En RMN du proton, le pic des protons méthyléniques H_4 s'élargit et se déplace vers les hauts champs au fur et à mesure que des quantités de base croissantes sont utilisées (Figure II-4, spectres de gauche).

Si les protons H_4 sont de plus en plus facilement échangeables, un équilibre doit exister entre



51 et le trianion **52**. Plus la quantité de NaOH augmente et plus l'équilibre est déplacé vers **52**. L'équilibre est trop rapide sur le temps de la RMN pour que l'on puisse visualiser des signaux différents

pour **51** et **52**. L'hypothèse de l'existence de cet équilibre est corroborée par le DEPT dans

lequel on observe une diminution du pic C₂ par rapport au C₄ à mesure que la quantité de NaOH augmente (Figure II-4, spectres de droite).

La formation de **51** est également observable dans CD₃OD. Cependant, **51** est dans ce cas deutéré sélectivement sur le carbone C₄ (Schéma II-49). Cette deutération régiosélective est certainement due au caractère moins acide de ce solvant et est observable dès l'addition de deux équivalents de NaOH. Ce résultat accrédite l'hypothèse de l'existence de l'équilibre de formation de **52**.

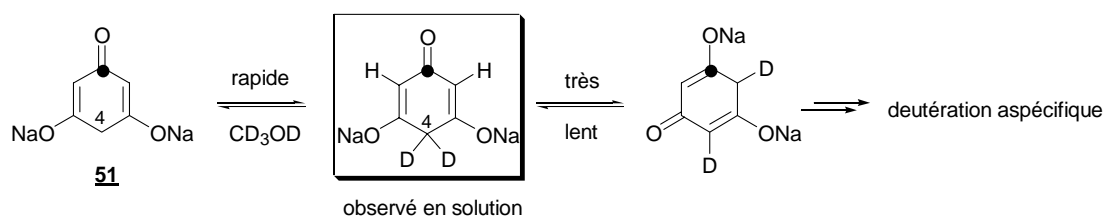


Schéma II-49. Deutération régiosélective de **51** observée dans CD₃OD. [phloroglucinol]₀ = 10⁻²M.

Si ces expériences sont répétées dans le DMSO d₆, aucun changement important n'est observé dans les différents spectres. Seuls des phénates vrais sont formés dans ce cas.*

Ces résultats permettent d'expliquer en parties nos observations. En effet, plus la quantité de base est importante, plus l'équilibre est déplacé vers la formation de **52** et plus le taux de C-alkylation est élevé. Néanmoins, tous les spectres présentés jusqu'à présent sont issus d'expériences réalisées à 25°C. Or, comme nous l'avons vu, la réaction d'alkylation n'a pas lieu à cette température. L'influence de ce paramètre sur la structure du phloroglucinol en solution aqueuse basique a de ce fait été étudiée (Figure II-5).

* L'étude des spectres ne permet pas de savoir si le triphénate est formé dans ce cas. Cela n'est pas impossible vu le caractère très basique de NaOH dans ce solvant.

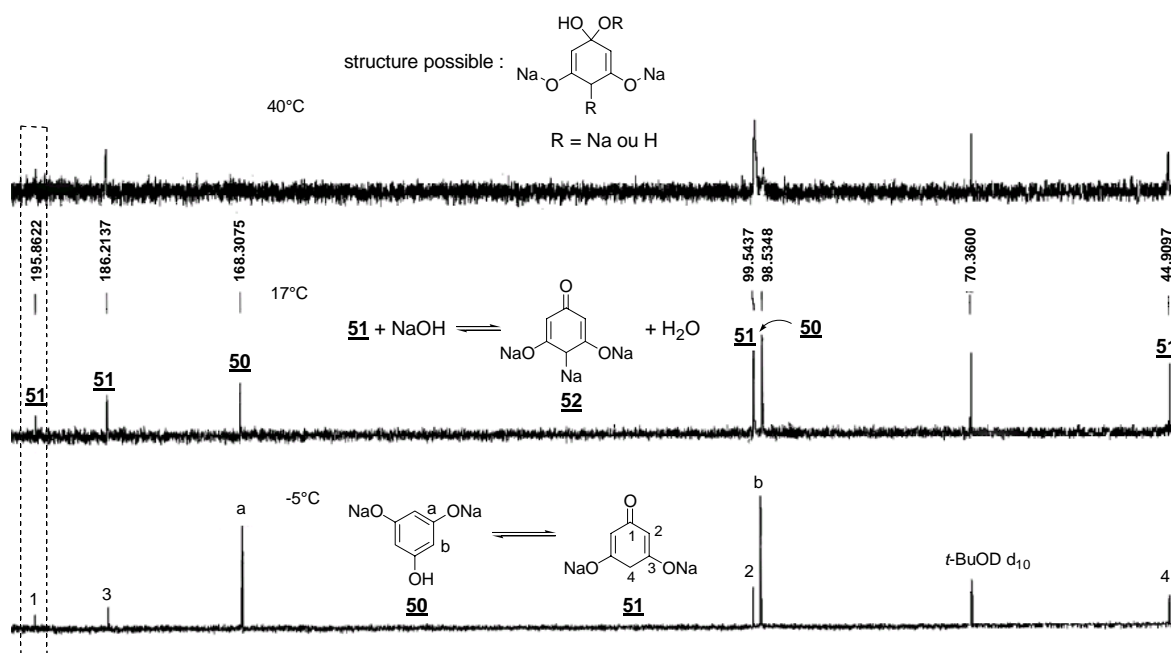


Figure II-5. Influence de la température sur la structure dans l'eau du phloroglucinol en présence de 5 équivalents de NaOH. $[\text{phloroglucinol}]_0 = 10^{-2}\text{M}$.

À -5°C , le diphenate **50** est présent en quantités importantes comme tend à le prouver l'apparition des pics à 168 (pic noté "a") et 98 ppm (pic "b") sur le spectre ^{13}C (Figure II-5, spectres du bas).^{*} D'après le spectre ^1H (spectre non présenté), les produits **50** et **51** sont présents dans un rapport environ 3/1 et les protons méthyléniques H_4 ne sont pas échangeables à cette température. Cette observation est confirmée en DEPT (spectre non présenté). La proportion de **50** diminue à mesure que la température augmente (Figure II-5, voir la diminution des pics notés a et b à -5 et à 17°C). Ainsi, l'équilibre chimique entre **50** et **51** est totalement déplacé vers la formation de **51** à température ambiante.

L'observation du diphenate **50** à basses températures est très intéressante. En effet, l'équilibre thermodynamique à -5°C comme à température ambiante étant atteint,[†] le produit le plus stable sera présent en quantités d'autant plus grandes que la température sera faible. En d'autres mots, cela revient à dire que le diphenate **50** est plus stable thermodynamiquement que **51** et que 30°C sont suffisants pour déplacer totalement l'équilibre vers la formation de ce dernier.

^{*} Le spectre ^{13}C de **50** ne montre que 2 pics car l'équilibre de déprotonation est plus rapide que la RMN. Nous avons confirmé cette hypothèse en enregistrant les différents spectres en présence de 0.5 équivalents de base. Un seul produit est visible dans ces conditions.

[†] Avant d'être placé à -5°C le tube RMN était à température ambiante, température à laquelle l'équilibre entre **50** et **51** est complètement déplacé vers la formation de **51**.

De plus, le rapport d'intensité des pics C_3 / C_1 augmente progressivement à mesure que la température augmente. Le rapport passe de 1.5 à 2, puis à >3 pour des températures de -5 , 17 et 40°C respectivement (Figure II-5, voir l'encadré en pointillé).^{*} Nous attribuons cette baisse à l'hydratation progressive de la cétone (Schéma II-50). La détermination des espèces présentes en solution à des températures supérieures à 40°C est très délicate en raison de la coalescence progressive des signaux observée dans les spectres proton et carbone. Toutefois, le pic correspondant au C_3 disparaît progressivement à mesure que la température augmente ce qui tendrait à prouver que cette position énolique est à son tour hydratée à plus hautes températures.

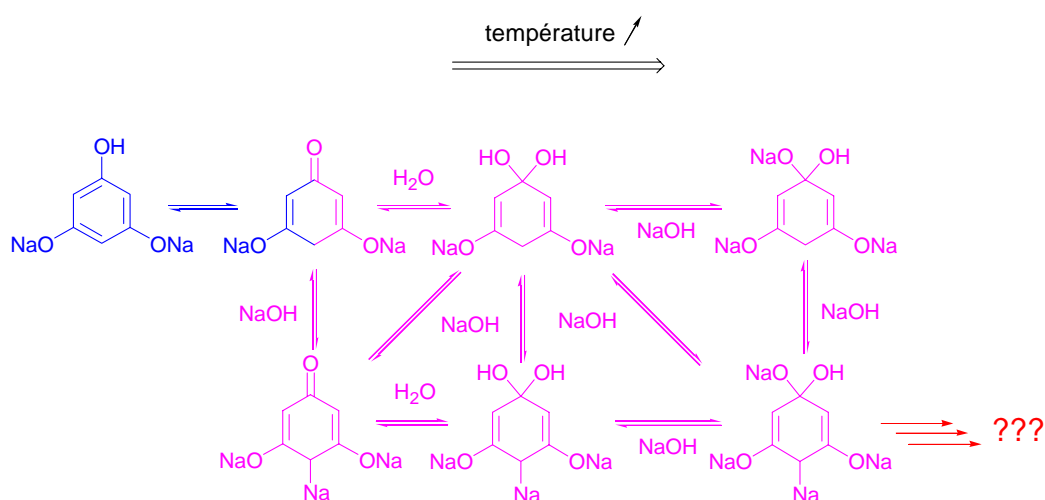


Schéma II-50. Évolution probable de la structure d'une solution aqueuse 10^{-2}M de phloroglucinol en présence de 5 équivalents de NaOH.

En conclusion, phloroglucinol donne un mélange complexe de produits en équilibre lorsqu'une solution aqueuse est chauffée en présence de soude en excès. Ces transformations ne sont possibles qu'en présence d'un solvant protique comme l'eau ou le méthanol. Bien qu'il soit impossible sur la seule base de l'examen des spectres de RMN de déterminer le(s) espèce(s) qui subiront la réaction d'alkylation,[†] l'échangeabilité des protons méthyléniques H_4 et l'hydratation progressive des positions énoliques du phloroglucinol sont autant d'arguments

^{*} La baisse du rapport signal / bruit observable à mesure que la température augmente dans la Figure 5 ne signifie pas que le produit se dégrade ou que tous les produits ne seraient pas visibles à température élevée. En effet, la sonde de RMN est d'autant plus difficile à accorder que la température augmente. Ce phénomène est courant lorsque des solutions salines sont employées. Ceci est d'autant plus vrai que le pic du solvant à 70 ppm n'est pas plus important lorsque le rapport signal / bruit diminue.

[†] Il est même possible que le temps de vie de l'espèce réellement active ne soit pas suffisant pour que cette espèce puisse être observée en RMN.

qui peuvent expliquer les meilleures C-sélectivités observées lorsque la quantité de NaOH est augmentée.*

II-2-6 Conclusion

Nous avons développé au cours de ce travail des conditions d'alkylation C-sélective du phloroglucinol avec divers halogénures d'alkyle. Alors que la réaction est intrinsèquement C-spécifique dans le cas d'halogénures activés comme les bromures d'allyle, de benzyle et de cinnamyle, nous avons montré que l'alkylation est d'autant plus C-sélective dans le cas d'halogénures d'alkyle que la quantité de base initiale est importante. L'utilisation d'eau comme solvant a permis dans tous les cas de limiter au maximum le taux de suralkylation. Ce choix est particulièrement pertinent dans le cas des halogénures d'alkyle. En effet, la réaction étant beaucoup plus sélective dans l'eau qu'en solvant organique, la purification du produit de mono-C-alkylation est bien plus aisée. Nous avons également mis au point des conditions opératoires qui permettent la réaction dans l'eau entre le phloroglucinol et un halogénure de cinnamyle particulièrement lipophile.

Notre premier objectif de synthèse est ainsi parfaitement atteint. Après avoir développé des conditions d'alkylation mono- et C-sélectives, ces conditions nous ont permis de synthétiser un précurseur direct de la catéchine avec un bon rendement.

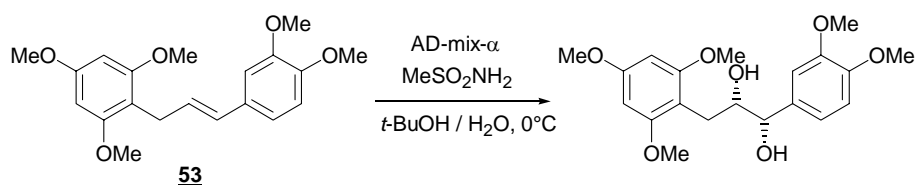
II-3 Étude de la réactivité des phloroglucinol cinnamylés

II-3-1 Tentatives d'époxidation de **37** et **38** en conditions classiques

En plus des réactions classiques d'époxydation d'alcènes à l'aide de *m*-CPBA, de très nombreuses autres conditions réactionnelles sont décrites.^[87-92]

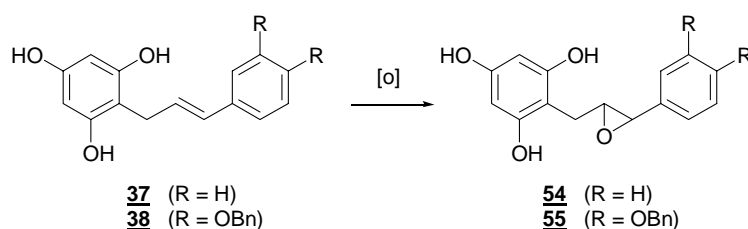
L'époxydation de chalcones possédant des fonctions oxygénées sur les cycles aromatiques nécessite la protection totale des phénols (voir le chapitre I-2-1). L'époxydation de 2-cinnamylphloroglucinol protégés ou non n'a quant à elle jamais été rapportée. Seule la *cis*-dihydroxylation d'un substrat similaire a été décrite par van Rensburg (Schéma II-51) et Li (Schéma II-18).

* Il est en effet très probable qu'une cétone hydratée est un mauvais nucléophile au moins en comparaison à un énolate.

Schéma II-51. *cis*-Dihydroxylation de **53** d'après van Rensburg. [36]

Bien que très sélective vis-à-vis des doubles liaisons C=C,[93, 94] Li a montré que la *cis*-dihydroxylation de la chalcone précurseur de l'épigallocatechine n'est possible qu'à la condition que tous les phénols soient protégés. Cette protection totale des phénols n'est pas nécessaire avec des substrats moins oxygénés.[22]

Malgré les précédents peu encourageants d'époxydation de chalcones, nous avons tout de même commencé par étudier l'époxydation de **37** car la catéchine partiellement benzylée peut potentiellement être synthétisée *one-pot* de cette manière (Schéma II-30). Le tableau II-10 illustre les différents essais que nous avons réalisés dans cette optique.

Tableau II-10. Tentatives d'époxydation de **37**.

	Conditions	Résultat
1	<i>m</i> -CPBA (1.2 éq.), Na ₂ HPO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C	37 dégradé
2	<i>m</i> -CPBA (1.2 éq.), Na ₂ HPO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , ε DMF, -78°C	Pas de réaction
3	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.), NaOH (1 éq.), H ₂ O, 0°C	Pas de réaction
4	H ₂ O ₂ (5 éq.), MnSO ₄ (cat.), DMF, NaHCO ₃ 0.2M	37 dégradé
5	Oxone (5 éq.), CF ₃ COMe (10 éq.), Na ₂ CO ₃ , CH ₃ CN / Na ₂ EDTA _{aq.} , 0°C	37 dégradé
6	H ₂ O ₂ (2 éq.), CF ₃ COMe (1 éq.), K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN / Na ₂ EDTA _{aq.} , 0°C	37 dégradé

En conditions classiques (lignes 1 et 2), **37** est dégradé probablement en produits hydrosolubles qui sont perdus lors du work-up. Différentes conditions réactionnelles décrites

pour l'époxydation de doubles liaisons sensibles ont été testées sans plus de succès (lignes 3,4).[56, 89, 91] Les dioxiranes sont souvent présentés comme des oxydants doux et très sélectifs. [87, 95-98] Si l'alcène est encore dégradé dans les conditions décrites à la ligne 6, l'évolution est plus lente et des produits sont formés au cours de la réaction. Nous n'avons cependant pas été en mesure de caractériser ces produits.

Nous avons tenté d'époxyder **38** dans ces conditions. De part l'effet donneur mésomère des deux éthers, nous espérons que la double liaison serait plus réactive que celle de **37**. Malheureusement, même si l'alcène n'est pas entièrement dégradé en fin de réaction, aucun autre produit n'a été isolé avec ce substrat.

Des résultats récents de la littérature permettent d'expliquer pourquoi **37** ou **38** sont systématiquement dégradés en présence d'oxydants. Ashford *et coll.* ont montré que l'oxone était capable de cliver les 1,3-dicétones (Schéma II-52).[99]

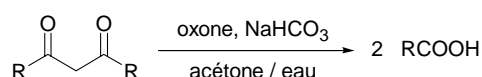


Schéma II-52. Oxydations de 1,3-dicétones à l'aide d'oxone.

Le diméthylldioxirane réagit également mais de manière moins drastique avec ce substrat.[100] Cet oxydant est également capable d'hydroxyler de simples éthers aromatiques (Schéma II-53).[101]

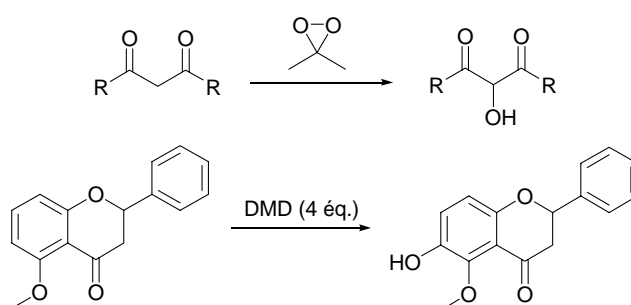


Schéma II-53. Oxydations impliquant le diméthylldioxirane (DMD).

La partie phloroglucinol de **37**, qui n'est autre qu'une 1,3,5-cyclohexanetricétone énolisée, a de ce fait de grandes chances d'être très réactive vis-à-vis de ces deux oxydants. Nous avons en conséquence assez rapidement abandonné les essais d'époxydation de **37** ou **38**.

II-3-2 Réaction domino à partir du phloroglucinol et de l'époxyde α -halogéné **60**

Devant nos échecs successifs d'époxydation de **37** dus à la sensibilité du noyau phloroglucinol, une autre possibilité consistait à introduire l'époxyde avant le noyau phloroglucinol (Schéma II-54).[102]

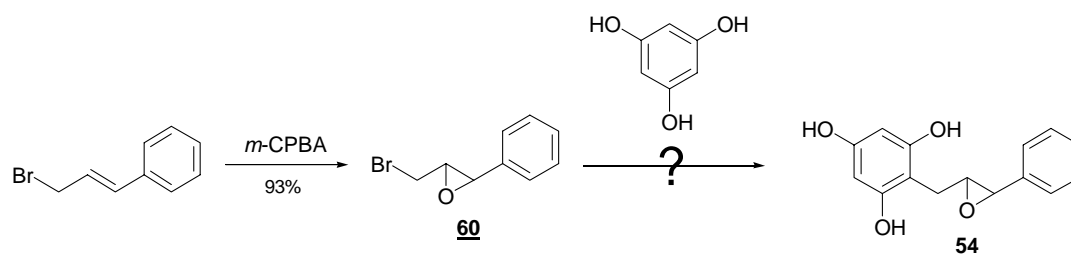
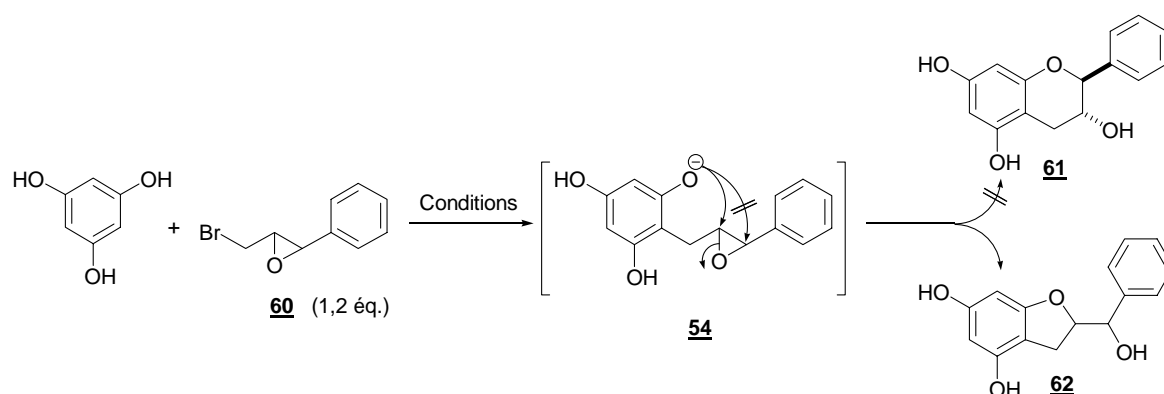


Schéma II-54. Stratégie alternative de synthèse de **54**.

Nous n'envisageons pas le recours à une telle stratégie au départ car comme nous l'avons montré dans le chapitre II-2-3, l'alkylation du phloroglucinol à l'aide d'un halogénure d'alkyle non activé par la présence d'une insaturation requiert des conditions réactionnelles beaucoup plus dures que dans le cas du bromure de cinnamyle. Bien que les conditions développées permettent une excellente C-sélectivité, les rendements d'alkylation sont bien moindres et nous étions réservés sur la possibilité d'utiliser ces conditions réactionnelles lors de la synthèse de la catéchine.

Comme nous le craignons, **60** se comporte comme le bromure de pentyle vis-à-vis du phloroglucinol et aucune réaction n'a lieu à température ambiante (Tableau II-11, ligne 1). Nous n'avons pas jamais été en mesure d'isoler l'époxyde désiré ni même le produit **61** au cours de ces différents tests. L'époxyde **54**, lorsqu'il se forme, est en fait cyclisé *in situ* en **62** dans nos conditions opératoires (ligne 2).*

* Les spectres RMN de **61** et **62** étant certainement similaires, nous avons eu recours à des expériences de RMN à deux dimensions pour confirmer la structure en cycle à 5 de **62**, voir la partie expérimentale.

Tableau II-11. Conditions réactionnelles testées lors de la réaction entre **60** et le phloroglucinol.

Conditions		62 (%)
1	NaOH (1.2 éq.), EtOH _{70%} , 20°C, 5h	0
2	NaOH (1.2 éq.), EtOH _{70%} , 57°C, 24h	3
3	NaOH (3.5 éq.), EtOH _{60%} , 70°C, 20h	0
4	NaOH (1.2 éq.), EtOH, 70°C, 10h	12
5	EtONa (3 éq.), NaI (1.3 éq.), EtOH, reflux, 12h	14
6	NaH (2 éq.), THF, reflux, 20h	0
7	TEA (2 éq.), THF, reflux, 15h	0

Cette préférence à former le cycle à 5 plutôt que le cycle à 6 en conditions basiques a déjà été observée par Patonay lors de l'étude de cyclisation d'époxydes de chalcones (voir chapitre I-2-1-b).[20]

Le rendement en **62** est légèrement plus élevé lorsque la réaction est réalisée en absence d'eau (lignes 4 et 5). Par contre aucune évolution n'a lieu en solvant non protique (lignes 6 et 7).

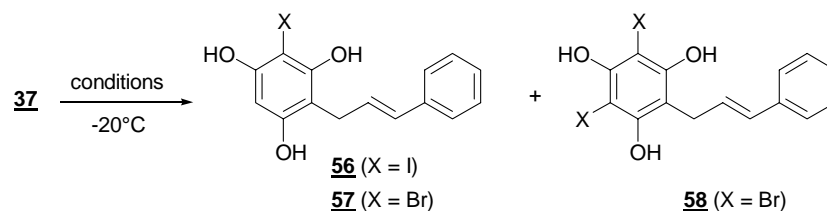
II-3-3 Tentatives d'halogénéation de **37** et **38** en conditions classiques

À la suite de la dégradation ou de la non-réactivité de **37** lors de nos tentatives d'époxydation, l'halogénéation nous apparaissait comme une alternative séduisante.[103, 104] Michaël Smietana a développé au laboratoire une méthode originale de formation d'halohydrines par traitement d'un alcène par le N-iodosuccinimide dans un mélange DME / eau.[105]

Nous avons effectué un premier essai d'iodation de **37** dans des conditions similaires mais en remplaçant l'eau par du DMSO afin de favoriser l'éventuelle cyclisation de l'iodonium

intermédiaire (Tableau II-12). Nous n'avons jamais observé de réaction sur la double liaison dans ces conditions, l'addition de l'halogène ayant toujours lieu sur le noyau phloroglucinol.*

Tableau II-12. Tentatives d'halogénéation de **37** en conditions classiques.



Conditions		X	56 ou 57 (%)	58 (%)
1	NIS (1.5 éq.), AcONa (5 éq.), DMSO / DME 1/1, 0.2h	I	45	non isolé
2	NBS (1.5 éq.), AcONa (3 éq.), H ₂ O / DME 1/1, 6h	Br	30	9
3	NBS (3 éq.), AcONa (3 éq.), H ₂ O / DME 1/1, 6h	pas de réaction sur l'alcène		
4	NBS (1.5 éq.), AcONa (3 éq.), Tp @ 0.2M, pH 7.8, 6h	Br	35	20

L'addition d'acétate de sodium s'est révélée nécessaire afin de limiter la dégradation des phénols. La double liaison n'est pas réactive même en présence d'un solvant qui solvate efficacement les phénols comme l'eau (ligne 2) et / ou en présence d'un large excès de NBS (ligne 3). Enfin, il est à noter que la quantité de **58** augmente en milieu tamponné (ligne 58) probablement en raison de l'effet inductif accepteur du brome qui rend la formation de phénate plus facile à partir de **57** qu'à partir de **37**.

À l'exception du premier essai qui a été réalisé avec le N-iodosuccinimide, le NBS a été systématiquement utilisé ultérieurement. Il nous a cependant semblé que nous avons peut-être sous-estimé les avantages que pouvait procurer le NIS. En effet, l'iode étant très encombré, il paraissait intéressant de tester ce réactif dans un solvant comme l'eau dans lequel l'approche de l'iode devrait être défavorisée en raison de la forte solvation des phénols.

Nous avons de ce fait effectué un dernier essai d'iodation dans les conditions d'iodation développées par M. Smietana (Schéma II-55).[105]

* Une réactivité similaire est observée lors de la bromation de chalcones, voir par exemple : U. Bora, G. Bose, M. K. Chaudhuri, S. S. Dhar, R. Gopinath, A. T. Khan and B. K. Patel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 247-249.

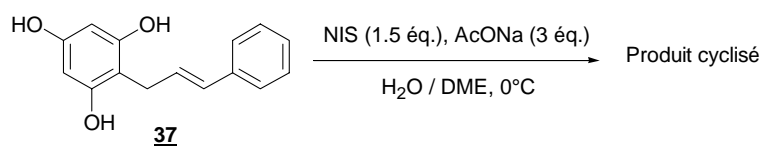


Schéma II-55. Tentative d'iodation de **37** en milieu aqueux.

Dans ces conditions, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre clairement un système ABX caractéristique d'un produit cyclisé à partir de l'iodonium intermédiaire.* Malheureusement, ce produit est formé en faible quantité et nous n'avons pas été en mesure de l'obtenir pur. Il est néanmoins possible de le purifier partiellement sur gel de silice. On récupère ainsi un mélange, probablement de 2 produits, dont l'analyse en spectrométrie de masse révèle qu'il s'agit d'un produit diiodé (Schéma II-56).

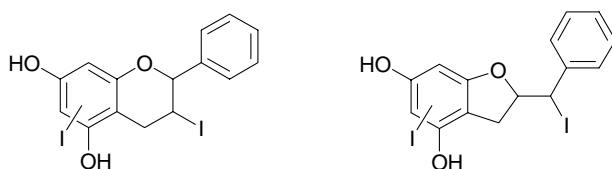


Schéma II-56. Structures possibles du produit de cyclisation ?

Faute de temps, nous n'avons pu poursuivre nos études sur cette réaction. Néanmoins, il est clair que ce résultat ouvre de très intéressantes perspectives.

En dépit de ce dernier résultat, l'absence de réactivité récurrente de l'alcène de **37** est assez déconcertante. Il est néanmoins clair que comme nous l'avons vu jusqu'à présent, le phloroglucinol est un excellent nucléophile. Cette constatation implique une forte densité électronique au niveau du noyau aromatique responsable de la réactivité vis-à-vis des électrophiles dont les oxydants. Il nous fallait donc trouver un moyen de supprimer la réactivité du phloroglucinol afin d'époxyder la partie alcène de **37**. Nous allons voir dans le chapitre suivant les stratégies que nous avons envisagées pour atteindre cet objectif.

* Le système ABX du produit cyclisé apparaît en proton à 3.42 ppm ($J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz) et à 3.58 ppm ($J_1=15.5$ Hz, $J_2=8.4$ Hz).

II-4 Tentatives d'époxydation ou d'halogénéation de **37** ou **38** par formation d'une protection transitoire du noyau phloroglucinol

Devant l'absence de réactivité de la double liaison de **37**, la protection des phénols du phloroglucinol s'imposait. Nous avons d'emblée exclu l'idée de protéger le phloroglucinol par des groupements protecteurs classiques. En effet, l'utilisation de tels groupements à ce stade de la synthèse détruirait tout l'intérêt de notre première étape de cinnamylation du phloroglucinol non protégé. Le plus grand frein à l'utilisation de protecteurs classiques, idéalement benzyliques (voir le chapitre II-2), reste néanmoins la grande difficulté de mise en place de ces protections surtout à ce stade de la synthèse. Le développement d'une stratégie originale était de ce fait souhaité.

II-4-1 Protection transitoire de la partie phloroglucinol de **37** via la formation d'un complexe de transfert de charge

Étant donné le caractère très nucléophile et donc très riche en électrons du noyau phloroglucinol, nous avons dans un premier temps envisagé restreindre sa réactivité grâce à la formation d'un complexe de transfert de charge entre **37** et un aromatique nitré (Schéma II-57).

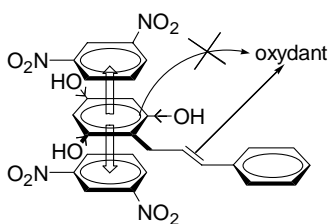
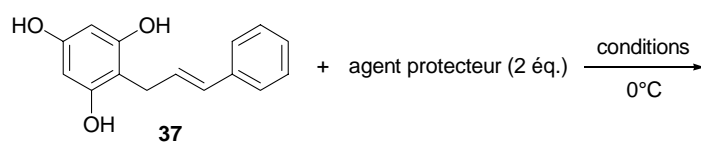


Schéma II-57. Concept de transfert de charge afin d'époxyder **37**.

Comme le montre le schéma, les conséquences stériques et électroniques résultant de la formation d'un tel complexe devraient agir de concert afin de faciliter l'époxydation de la double liaison C=C. Nous étions encouragés dans cette approche par des résultats de la littérature relatifs à l'oxydation à l'aide de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone). La régiosélectivité d'oxydation s'explique en général avec ce réactif par la formation d'un tel complexe.^[46, 106] L'utilisation en pratique de ce concept n'a cependant pas conduit aux résultats escomptés (Tableau II-13).

Tableau II-13. Tentatives d'époxydation de **37** par formation d'un complexe de transfert de charge.

Conditions	Agent protecteur	Milieu	Résultat
1 H ₂ O ₂ (2 éq.), CF ₃ COMe (1 éq.), K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN / Na ₂ EDTA _{aq} , 12h	-	homogène	37 dégradé
2 H ₂ O ₂ (2 éq.), CF ₃ COMe (1 éq.), K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN / Na ₂ EDTA _{aq} , 12h		homogène	60% de 37 récupéré
3 <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 1h	-	hétérogène	37 dégradé
4 <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 1h		hétérogène	37 récupéré en partie
5 <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 1h		homogène	37 récupéré en partie
6 <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 1h		homogène	37 récupéré en partie

La partie alcène de **37** n'est pas réactive quelles que soient les conditions testées. Néanmoins, alors que l'alcène est dégradé en l'absence de l'aromatique nitré (ligne 1), il est partiellement récupéré en présence de l'agent de transfert de charge (ligne 2). À noter également que 90% de l'acide est récupéré en fin de réaction.* Malheureusement, les mêmes résultats sont obtenus lorsqu'un agent d'époxydation plus fort est employé (lignes 3-6).

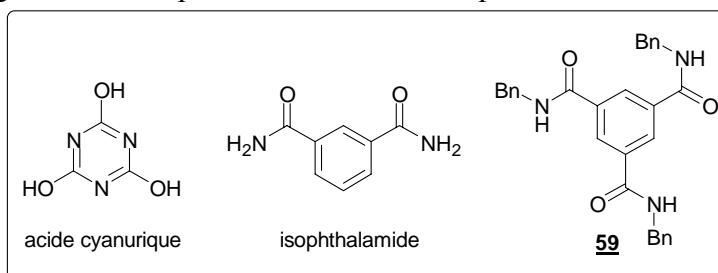
Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence la formation de l'éventuel complexe de transfert de charge par RMN. En conséquence, rien ne prouve que la protection occasionnée par ces dérivés résulte d'une action spécifique sur le noyau phloroglucinol.

* En particulier, l'acide picrique est connu pour être sensible aux oxydants.

II-4-2 Protection transitoire de la partie phloroglucinol de **37** via la formation d'un complexe supramoléculaire

a) Mise en évidence de la formation d'un complexe

De part sa structure, le phloroglucinol est capable de donner et accepter de nombreuses liaisons hydrogène ainsi que d'être engagé dans des interactions de type π -stacking. Nous avons de ce fait évalué l'aptitude de 3 molécules (l'acide cyanurique, l'isophthalamide et le triamide **59***)



à complexer **37**. La formation d'un éventuel complexe a été suivie en RMN ^1H dans CDCl_3 . Les deux premières molécules n'induisent aucun changement dans le spectre de **37**. Par contre, **59** forme un complexe avec **37** (Figure II-6). Au contraire des autres molécules testées, **59** n'est pas commerciale. Les arguments en faveur de la formation d'un tel complexe sont basés sur l'analyse du spectre RMN (Figure II-6).

* Des amides similaires ont été récemment utilisés dans la reconnaissance moléculaire de sucres : M. Mazik and W. Sicking, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 664-670.

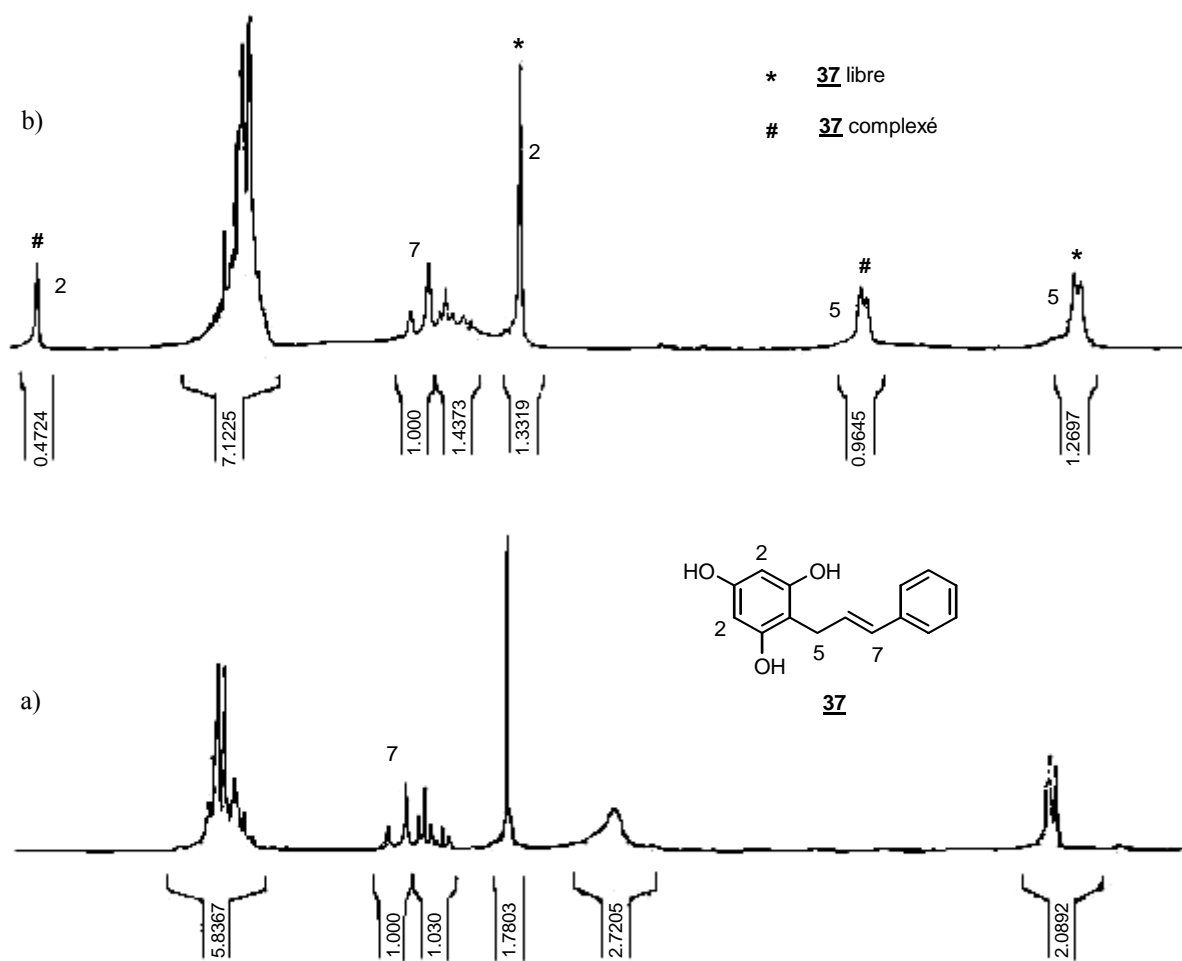


Figure II-6. Spectres RMN ^1H dans CDCl_3 de **37** avant (a) et après (b) addition de 0.2 éq. de **59**.

D'une part, les protons du phloroglucinol H_2 et ceux benzyliques H_5 subissent un shift important. D'autre part, alors par exemple que l'intégration des protons H_7 de l'alcène reste inchangée, celle des protons benzyliques H_5 se partage entre forme libre et forme complexée de **37**. À noter toutefois que la stœchiométrie du complexe n'est pas de 1 pour 1 d'après le spectre RMN. Il semble qu'environ 2 molécules de **37** se complexent au triamide. La formation du complexe peut être visualisée à l'œil nu : alors que **59** est normalement insoluble dans CDCl_3 , une solution homogène est obtenue en présence de **37**.*

Toutes ces observations vont dans le sens de la formation d'un complexe comme celui représenté dans le Schéma II-58.

* De manière intéressante, les protons de **59** ne sont pas visibles en RMN lors de la formation du complexe bien que la solution soit homogène. Il est possible qu'ils subissent un shift très important hors de la gamme spectrale étudiée.

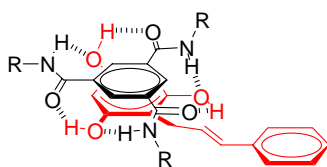


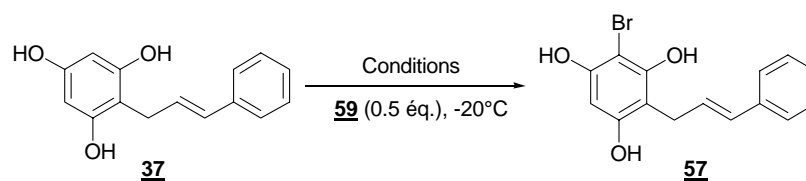
Schéma II-58. Structure supposée du complexe dans CDCl_3 entre **37** et **59**.

Nous avons ensuite vérifié si la formation de ce complexe était encore possible dans d'autres solvants comme le méthanol ou le DMSO.* Malheureusement, le complexe n'est pas détectable dans ces deux solvants. L'absence de complexation dans le méthanol pouvait être anticipée en raison de la capacité à accepter et à donner des liaisons hydrogène de ce solvant. Par contre, l'absence du complexe dans le DMSO était décevante, le DMSO n'étant qu'un accepteur de liaisons H. Néanmoins, il solubilise parfaitement les composants du complexe. L'énergie fournie lors de la formation du complexe n'est donc pas suffisante pour à la fois désolvater **37** et **59** et vaincre l'entropie défavorable de formation du complexe.

*b) Application à la bromation de **37***

Nous avons ensuite réalisé quelques essais de bromation en présence du triamide **59** (Tableau II-14).

Tableau II-14. Tentatives de bromation de **37** en présence de **59**.



	Conditions	Rendement
1	NBS (1.5 \u00e9q.), TEA (1 \u00e9q.), CHCl_3	20
2	NBS (1.5 \u00e9q.), TEA (1.5 \u00e9q.), THF	13
3	NBS (1.5 \u00e9q.), DME / Tp @ 0.2M, pH 7.8	7

* Nous n'avons pas testé l'eau lourde car les deux composants du complexe ne sont pas solubles dans ce solvant.

Malheureusement, la double liaison de **37** n'est toujours pas réactive même en présence du triamide. À noter que dans tous ces essais **59** n'est que partiellement soluble dans le milieu réactionnel.

II-4-3 Protection transitoire de la partie phloroglucinol de **37** via une combinaison bisulfite

Le phloroglucinol est connu pour donner lieu à une combinaison bisulfite avec l'hydrogénosulfite de sodium en excès.^[107] Nous avons tenté de générer un tel adduit afin de favoriser la bromation de l'alcène (Schéma II-59).

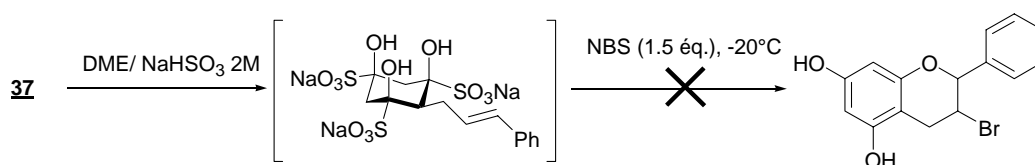


Schéma II-59. Tentative de bromation de **37** par formation d'un adduit bisulfite.

Malheureusement, le produit de départ n'est pas réactif dans ces conditions probablement à la suite d'une incompatibilité entre le NBS et l'hydrogénosulfite.

II-4-4 Conclusion

Si nous sommes parvenus à surmonter le premier de nos défis synthétiques *i.e.* la synthèse régio-, mono- et C-sélective d'un intermédiaire cinnamylé comme **37** et **38**, nous n'avons pas été en mesure d'utiliser ce dernier comme intermédiaire dans la synthèse de la catéchine. Le choix d'une stratégie d'oxydation de **38** en absence de groupements protecteurs était au départ une stratégie osée. Néanmoins, notre étude n'est pas sans enseignement. S'il nous semble difficile à l'heure actuelle d'époxyder directement **38**, nous avons montré que l'halogénéation de ce même substrat devrait être possible. L'utilisation de NIS (ou d'un équivalent encore plus hydrophobe) combinée à celle d'un agent complexant du noyau phloroglucinol plus fort que **59** donnant un complexe stable en milieu aqueux devrait permettre d'améliorer notre résultat préliminaire d'iodation en milieu aqueux. Une fois cette difficulté surmontée, la synthèse de la catéchine devrait être possible.

II-5 Étude de la condensation entre deux aldéhydes (Voie C, Schéma II-24)*a) Synthèse du phloroglucinolacétaldéhyde 24*

Cette stratégie repose sur un couplage pinacolique entre le 3,4-dihydroxybenzaldéhyde 24 et le phloroglucinolacétaldéhyde 23 (Schéma II-24, Chemin C). La catéchine 20 peut être potentiellement obtenue en une seule étape (Schéma II-60). Outre la rapidité d'accès, cette stratégie a l'indéniable avantage, aux regards de nos précédents résultats, de ne nécessiter aucune étape d'oxydation.

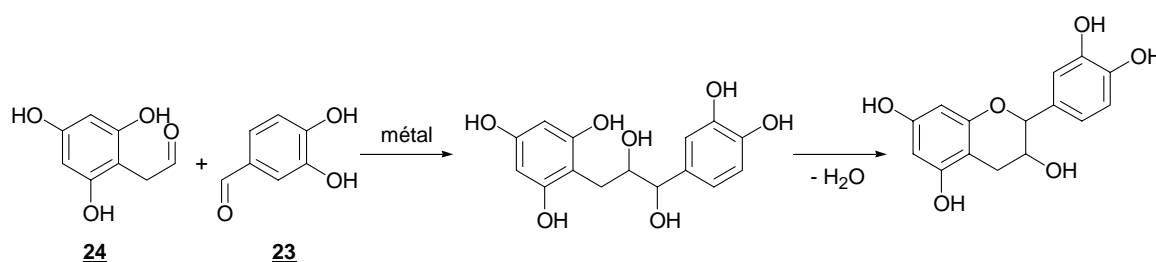


Schéma II-60. Synthèse de la catéchine *via* un couplage pinacolique.

L'inconvénient majeur de cette approche est qu'il faudra a priori utiliser un large excès de l'aldéhyde 24 afin d'éviter l'homo-couplage de 23 plus réactif et ainsi obtenir l'adduit pinacolique non symétrique.^[48] D'autre part et en cas de succès de l'hétéro-couplage pinacolique, la stéréochimie *cis* / *trans* de la catéchine ainsi synthétisée sera certainement très difficile à contrôler, sans parler du développement d'une version asymétrique de cette réaction.

Malgré tout, nous nous sommes attachés dans un premier temps à synthétiser 24 (Schéma II-61).

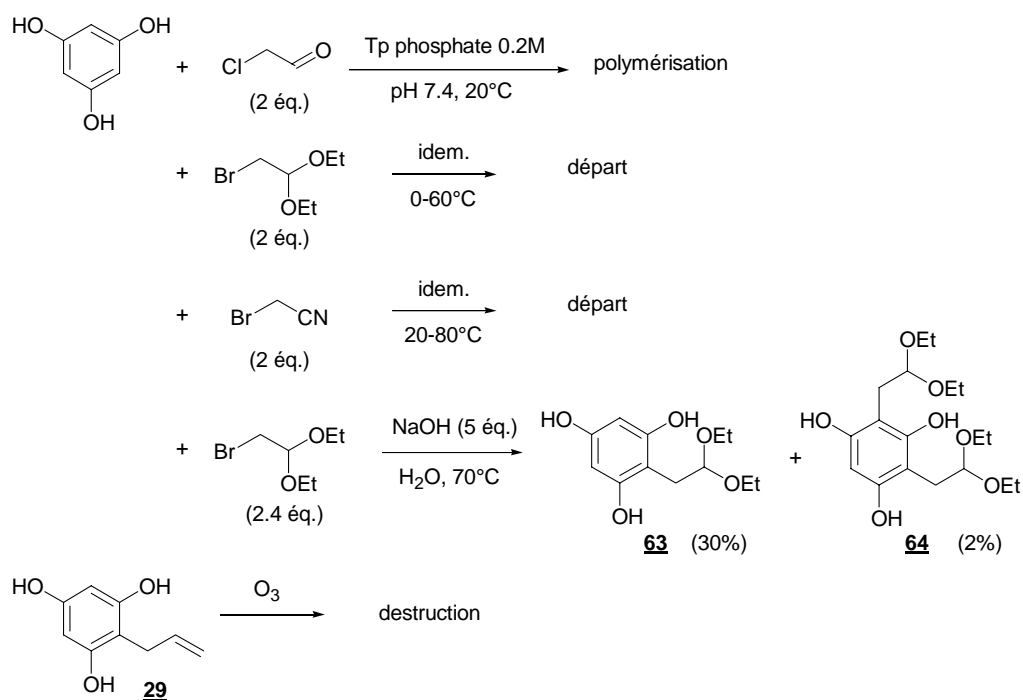


Schéma II-61. Vers la synthèse du phloroglucinolacétaldéhyde **24**.

Il n'est pas possible de greffer directement le chloroacétaldéhyde sur le phloroglucinol. La polymérisation est inévitable, aussi douces les conditions soient-elles. D'autre part, le bromoacétonitrile et le chloroacétaldéhyde protégé sous forme d'acétal ne sont pas suffisamment activés pour réagir dans les mêmes conditions. Nous avons également envisagé d'ozonolyser l'allylphloroglucinol **29** afin de synthétiser **24**. Malheureusement, **29** est dégradé dans ces conditions oxydantes.

Nous avons finalement réussi à synthétiser **24** sous forme de son acétal diéthylique **63** dans les conditions développées pour l'alkylation du phloroglucinol par un halogénure d'alkyle non activé. **63** est particulièrement instable, il doit être purifié avec une quantité minimale de silice.* De plus, une simple solution dans le chloroforme se dégrade et précipite après 24h à température ambiante. La dégradation est quasi instantanée en présence d'acide. Étrangement, la même solution de **64** peut être gardée plusieurs jours sans dégradation notable à température ambiante.

L'instabilité de **63** en présence d'acide rend impossible la déprotection de l'acétal. De ce fait, nous n'avons pas pu étudier la réaction de couplage pinacolique à partir de ce substrat. En raison des inconvénients préalablement cités et de l'absence de stratégies alternatives évidentes utilisant directement **63** à la place de l'aldéhyde lors du couplage, nous avons

* Il est donc probable que le rendement en **63** à la fin de la réaction est supérieur aux 30% isolés.

totalemment abandonné cette approche au profit de la stratégie de cinnamylation du phloroglucinol pour laquelle des premiers résultats prometteurs avaient été obtenus à la même époque.

b) Tentatives de valorisation de l'acide gallique

L'acide gallique est produit en grande quantité par les végétaux de telle sorte que son coût est modique. L'aldéhyde correspondant présente quant à lui un coût 500 fois plus élevé. Au cas où nos essais de couplage d'espèces organo-métalliques à base d'indium et ceux sur le couplage pinacologique auraient été couronnés de succès, l'utilisation de cet intermédiaire aurait permis d'étendre ces stratégies à la synthèse de l'épigallocatechine (Schéma II-1). Ces pourquoi nous avons tenté de mettre au point une méthode de réduction de l'acide gallique en absence de groupement protecteur. Notre hypothèse de travail était que l'acide gallique existait au moins partiellement sous forme cétonique en solution, forme plus facilement réductible que l'acide (Schéma II-62).

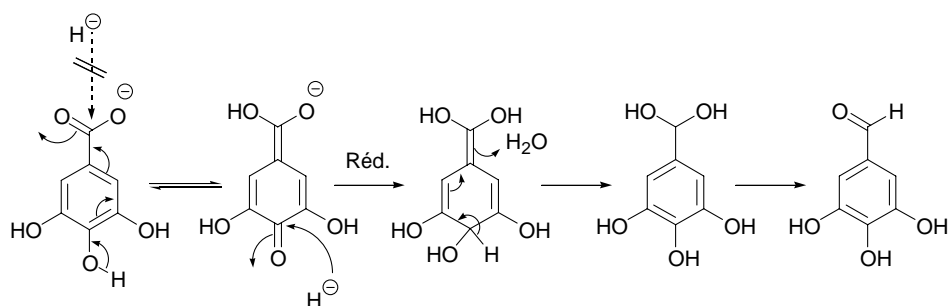


Schéma II-62. Hypothèse de départ de réduction indirecte de l'acide gallique en aldéhyde.

Nous avons testé différentes conditions réactionnelles :

- NaBH_4 (1-10 éq.), dans NaOH 1M, 20-65°C
- NaBH_4 (1 éq.), CeCl_3 (cat. ou stœchiométrique), Tp @ pH 7.4
- H_2 (1-50 atm), Pd/C ou Ni Raney, EtOH_{aq} , 20-50°C
- In ou Mg (1 éq.), NaOH ou HCl, H_2O

Aucune de ces conditions ne nous a permis d'isoler un quelconque produit de réduction. Dans tous les cas l'acide n'est pas réactif.* Nous avons alors tenté d'activer l'acide à l'aide d'EDC avant réduction mais sans plus de succès.

* Un produit plus polaire se forme clairement en CCM lorsque le borohydrure de sodium est utilisé comme réducteur. Ce produit disparaît et l'acide réapparaît après work-up. Nous attribuons cette observation à la formation d'un complexe entre un catéchol de l'acide et le réducteur.

L'ester éthylique **65** n'est pas réduit par NaBH_4 (Schéma II-63). Devant cette absence de réactivité de l'acide, nous avons tenté de mettre au point des conditions de décarboxylation fonctionnalisante soit directement à partir de l'acide, soit à partir de l'ester allylique **66** (Schéma II-63). Nous avons choisi le bromure d'allyle pour sa bonne électrophilie et parce qu'il a l'avantage d'offrir un état de transition à 6 centres lors de l'éventuelle décarboxylation de l'ester **66** (Schéma II-63).

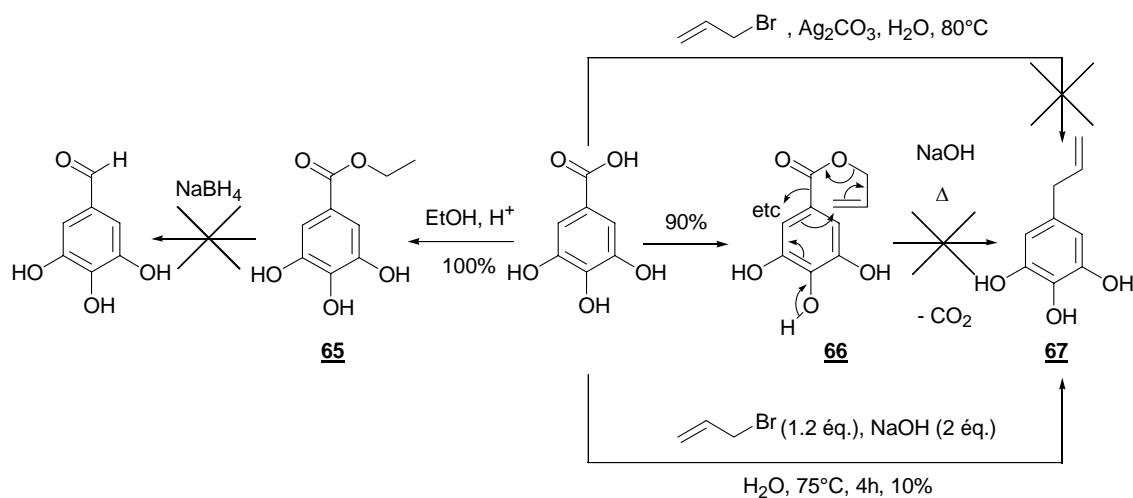


Schéma II-63. Essais de valorisation d'esters dérivant de l'acide gallique.

Finally, we were unable to synthesize **67** directly from the acid, inspired by the work of Li *et coll.* (Schéma II-63, bottom reaction).^[108] The reaction is very messy in this case. We were nevertheless able to obtain **67** in pure form but with a yield of 10% only.

III Conclusion

La synthèse de la catéchine en phase aqueuse et avec un recours minimum aux groupements protecteurs a été appréhendée de trois manières différentes au cours de ce travail. Si les stratégies basées sur un couplage pinacolique et sur l'addition d'espèces organométalliques à base d'indium sur un carbonyle ne nous ont pas permis d'ouvrir des perspectives intéressantes, la stratégie de cinnamylation du phloroglucinol semble sur de bonnes voies. Les premiers essais d'iodation du cinnamylphloroglucinol **37** permettent d'être résolument optimiste surtout si des complexants du noyau phloroglucinol qui formeraient un complexe stable dans l'eau sont développés sur la base de **59**. Nous avons en outre mis au point des conditions d'alkylation très générales du phloroglucinol qui devraient servir dans le futur à la synthèse d'autres intermédiaires avancés, indépendamment de la stratégie envisagée.

IV Références

- [1] "Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method analysis of substituent effects and applications to major families of antioxidants." J. S. Wright, E. R. Johnson and G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173-1183.
- [2] "Flavonoids as antioxidants." S. V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tosic, B. Marjanovic and M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4846-4851.
- [3] "Structure of doubly linked oxidative product of quercetin in lipid peroxidation." Y. Hirose, T. Fujita and M. Nakayama, *Chem. Lett.* **1999**, 775-776.
- [4] "Chimie organique." P. Vogel, **1997**, De Boeck Université press.
- [5] "Selective protection of catechin gives access to the intrinsic reactivity of the two phenol rings during H-abstraction and photo-oxidation." C. Cren-Olivé, S. Lebrun, P. Hapiot, J. Pinson and C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5847-5851.
- [6] "Chemoprotection: a review of the potential therapeutic antioxidant properties of green tea and certain of its constituents." L. A. Mitscher, M. Jung, D. Shankel, J. H. Dou, L. Steele and P. Pillai, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 327-365.
- [7] "Classics in total synthesis." K. C. Nicolaou and E. J. Sorensen, **1996**, VCH, New-York.
- [8] "Attempts to synthesize myricetin." H. F. Dean and M. Nierenstein, *J. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1676-1684.
- [9] "Synthesis of some chalcones." R. L. Shriner and E. C. Kleiderer, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1267-1270.
- [10] "The photochemical conversion of phenyl epoxycinnamate to flavonoids and the synthesis of 2'-hydroxyepoxy chalcone." V. T. Ramakrishnan and J. Kagan, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2898-2900.
- [11] "A convenient method for synthesizing 2-aryl-3-hydroxy-4-oxo-4H-benzopyrans or flavonols." A. Fougèrouse, E. Gonzalez and R. Brouillard, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 583-586.
- [12] "Heterocycles. Enantioselective synthesis of chiral flavanones." H. Takahashi, Y. Kubota, H. Miyazaki and M. Onda, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4852-4857.

- [13] "Absolute configuration of chalcone epoxides. Chemical correlation." B. Marsman and H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312-2314.
- [14] "Catalytic asymmetric epoxidation by means of polyaminoacids in a triphasic system." S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata and H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317-1324.
- [15] "Flavonoid epoxides. Part 20. Some unusual reactions of dimethyl dioxirane with flavonoid compounds." A. J. Burke and W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8491-8500.
- [16] "Synthesis of optical pure 2,3-trans-5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavan-3,4-diols and comparison with naturally occurring leucodelphinidins." M. Onda, S. Li, X. Li, Y. Harigaya, H. Takahashi, H. Kawase and H. Kagawa, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1100-1106.
- [17] "Stereoselective synthesis of flavanoids. Trans- and cis-dihydroflavonols." H. van Rensburg, P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout and D. J. Ferreira, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14141-14152.
- [18] "Synthetic enzymes. Highly enantioselective epoxidation by means of polyaminoacids in a triphase system." S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Julia, J. Masana and A. Alvarez, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1635-1640.
- [19] "Condensation reactions in water of active methylene compounds with arylaldehydes. One pot synthesis of flavonols." F. Fringuelli, G. Pani, O. Piermatti and F. Pizzo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499-11508.
- [20] "Synthesis and cyclisation of 1-(2-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one epoxides: 3-Hydroxychromanones and flavanones vs 2-(1-hydroxyalkyl)-3-coumaranones." T. Patonay, A. Lévai, C. Nemes, T. Timar, G. Toth and W. Adam, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5375-5383.
- [21] "Synthesis of condensed tannin model compound 4-(2,4,6-trihydroxyphenyl)flavan-3,3',4',5,7-pentaol." H. Kawamoto, F. Nakatsubo and K. Murakami, *J. wood chem. techn.* **1989**, *9*, 35-52.
- [22] "Enantioselective synthesis of epigallocatechin-3-gallate, the active polyphenol component from green tea." L. Li and T. H. Chan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 739-741.
- [23] "Methods in synthesis of flavonoids. Part 2. High yield access to both enantiomers of catechin." B. Nay, J. P. Monti, A. Nuhlich, G. Deffieux, J. M. Mérillon and J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9049-9051.

- [24] "Studies in polyphenol chemistry and bioactivity." W. Tückmantel, A. P. Kozikowski and L. J. Romanczyk Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12073-12081.
- [25] "Studies in polyphenol chemistry and bioactivity. Stereocontrolled synthesis of epicatechin-4 α ,8-epicatechin, an unnatural isomer of the B-type procyanidins." A. P. Kozikowski, W. Tückmantel and Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1287-1296.
- [26] "Synthesis of flavonol derivatives as probes of biological processes." H. Tanaka, M. M. Stohlmeyer, T. J. Wandless and L. P. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9735-9739.
- [27] "Synthesis of condensed tannin derivatives and their protein-precipitating capacity." H. Kawamoto, F. Nakatsubo and K. Murakami, *J. wood chem. techn.* **1990**, *10*, 59-74.
- [28] "Synthesis of hemiketals containing the peltogynol rig system. Conversion of 2'-hydroxychalcones into flav-3-enes and its biosynthetic applications." J. W. Clark-Lewis and D. C. Skingle, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2169-2190.
- [29] "Synthesis of a flav-3-en-3-ol via cinnamylphenol." A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3963-3964.
- [30] "Synthesis and reaction of flav-3-en-3-ols." J. Coetzee, E. Malan and D. Ferreira, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1819-1824.
- [31] "Quinones and quinone methides. Cyclization and hydration reactions of 2-cinnamyl-5-methoxy-1,4-benzoquinones." L. Jurd and J. N. Roitman, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 57-62.
- [32] "A one step synthesis of 5-hydroxyflavones." F. Bois, C. Beney, A. M. Mariotte and A. Boumendjel, *Synlett* **1999**, *9*, 1480-1482.
- [33] "Synthesis and reactivity of vinyl quinone methides." A. Zanarotti, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 941-950.
- [34] "Condensed tannins: base catalysed reactions of polymeric procyanidins with toluene α -thiol. Lability of the interflavanoid bond and pyran ring." P. E. Laks and R. W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 465-470.
- [35] "Base catalysed reactions of polymeric procyanidins with phloroglucinol: intramolecular rearrangements." P. E. Laks, R. W. Hemingway and A. H. Corner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1875-1881.

- [36] "Enantioselective synthesis of flavonoids. *trans*- and *cis*-flavan-3-ol methyl ether acetates." H. van Rensburg, P. S. van Heerden and D. J. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3415-3421.
- [37] "Enantioselective synthetic method for 3-hydroxyflavanones: an approach to (2*R*,3*R*)-3'-4'-*O*-dimethyltaxifolin." S. S. Jew, H. A. Kim, S. Y. Bae, J. H. Kim and H. G. Park, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7925-7928.
- [38] "¹³C labelled (+/-)-catechin from potassium [¹³C] cyanide." B. Nay, V. Arnaudinaud, J. F. Peyrat, A. Nuhrich, G. Deffieux, J. M. Mérillon and J. Vercauteren, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1279-1283.
- [39] "The use of acetic anhydride in the synthesis of aromatic ketones and sulphones." E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow and J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.* **1951**, 718-720.
- [40] "Borheterocyclen in der präparativen Naturstoffchemie : eine einfache Synthese des Aurentiacins." G. P. Schiemenz and U. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem. Recl.* **1982**, 1509-1513.
- [41] "Resolution of (+)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3',4',5,7-tetramethoxyflavan-3,4-diol." B. R. Brown and M. J. Fuller, *J. Chem. Res.* **1986**, 140-141.
- [42] "Phenols as *C*- and *O*- nucleophiles in Pd catalysed allylic substitution." B. Nay, J. F. Peyrat and J. Vercauteren, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2231-2234.
- [43] "2*H*-Chromenes from salicylaldehydes by a catalytic *Petasis* reaction." Q. Wang and M. G. Finn, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4063-4065.
- [44] "Highly diastereoselective Michael reaction under solvent free conditions using microwaves: conjugate addition of flavanones to its chalcone precursor." T. Patonay, R. S. Varma, A. Vass, A. Lévai and J. Dudas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1403-1406.
- [45] "Microwave assisted rate enhanced method for the synthesis of 2,2-dimethyl-2*H*-chromenes." K. Subburaj and G. K. Trivedi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 259-263.
- [46] "Stereospecific functionalization of the heterocyclic ring systems of flavan-3-ol and (4,8)-biflavan-3-ol derivatives with DDQ." J. A. Steenkamp, D. Ferreira and D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3045-3048.
- [47] "Organic syntheses using indium-mediated catalyzed reactions in aqueous media." C. J. Li and T. H. Chan, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149-11176.

- [48] "Organic reactions in aqueous media." C. J. Li and T. H. Chan, **1997**, J. Wiley&Sons, New-York.
- [49] "Cyclopentadienylindium(I) as the first example of organoindium(I) reagent for C-C bond formation." Y. Yang and T. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402-403.
- [50] "Formation of transient chiral allenylindium reagents from enantio enriched propargylic mesylates through oxidative transmetalation." J. A. Marshall and C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696-697.
- [51] "Activated metals in organic chemistry." P. Cintas, **1993**, CRC Press.
- [52] "Naphthalene catalysed lithiation of *N,N*-diisopropylbenzamides and its methoxy derivatives." E. Alonso, D. J. Ramon and M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13629-13638.
- [53] "Organolithium reagents from alkyl halides and lithium di-*tert*-butyl diphenyl." P. K. Freeman and L. L. Hutchinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1849-1852.
- [54] "Indium mediated organometallic reactions in aqueous media: the nature of the allylindium intermediate." T. H. Chan and Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228-3229.
- [55] "Indium(I)bromide mediated bromocyanomethylation of carbonyl compounds." J. A. Nobrega, M. C. Gonçalves and C. Peppe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5779-5782.
- [56] "One-pot two-steps synthesis of 1,2-diol." F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo and G. Savelli, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1939-1943.
- [57] "Bromophloroglucinols and their methyl ethers." E. Kiehlmann and R. W. Lauener, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 335-344.
- [58] "Nitro derivatives of phloroglucinol." S. V. Dubiel and S. Zuffanti, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1359-1362.
- [59] "Cis and trans tetrahydroisohumulones." W. J. G. Donnelly and P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, *92*, 524-530.
- [60] "The structure of Lespedeol A." A. Ueno, T. Miyase, Y. Saiki and K. Morinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1734-1740.
- [61] "Coumaran derivatives. Synthesis of 3,4,6,3',4'-pentahydroxy-2-benzylcoumaran." R. L. Shriner and F. Grosser, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 382-384.

- [62] "Synthesis of benzofuro[2,3-b]benzofuran derivatives under Hoesch reaction conditions." R. Kawęcki, A. P. Mazurek, L. Kozerski and J. K. Maurin, *Synthesis* **1999**, 5, 751-753.
- [63] "Use of microwave irradiation and solid catalysts in an enhanced and environmentally friendly synthesis of coumarin derivatives." A. Hoz, A. Moreno and E. Vázquez, *Synlett* **1999**, 5, 608-610.
- [64] "Synthesis of the mangostins." H. H. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 3205-3213.
- [65] T. Fukai, T. Fujimoto, Y. Hano, T. Nomura and J. Uzawa, *Heterocycles* **1984**, 22, 2805-2814.
- [66] "Transition metal mediated synthesis of some prenylated phytoalexins of *Morus alba* Linn." I. S. Mann, D. A. Widdowson and J. M. Clough, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7991-8000.
- [67] "Iron mediated allylation." J. W. Dieter, Z. Li and K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5415-5418.
- [68] "An efficient regio and stereospecific alkenylation of phenolic ethers by prenyl and geranyl diisopropyl phosphates." S. Araki, S. I. Manabe and Y. Butsugan, *Chem. Lett.* **1982**, 797-800.
- [69] "Umpolung of reactivity of allylsilane, allylgermane, allylstannane via their reaction with Th(III) salt. A new allylation reaction for aromatic compounds." M. Ochiai, M. Arimoto and E. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4491-4494.
- [70] "Solvation as a factor in the alkylation of ambident anions." N. Kornblum, P. J. Berrigan and W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1141-1142.
- [71] "Conditions for the alkylation of ambident anions." W. J. Le Noble, *Synthesis* **1970**, 1-6.
- [72] "Water promoted organic reactions." A. Lubineau, J. Augé and Y. Queneau, *Synthesis* **1994**, 741-760.
- [73] "Condensed tannins: competing nucleophilic centres in biomimetic condensation reactions." J. J. Botha, P. M. Viviers, D. Ferreira and D. G. Roux, *Phytochemistry* **1982**, 21, 1289-1294.

- [74] "Toward a total synthesis of stigmatellin: obtention of an advanced fragment from gallic acid." L. Domon and D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5501-5505.
- [75] "A new synthesis of aflatoxin M₁." G. Büchi, M. A. Francisco, J. M. Liesch and P. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3497-3501.
- [76] "1,6,13,18,25,30-Hexaoxa[6.6.6](1,3,5)cyclophane. Attempted synthesis of a [4]cryptand." W. D. Curtis, J. F. Stoddart and G. H. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 785-788.
- [77] "5-Benzyloxyresorcinol, a monoprotected phloroglucinol." D. S. Nagvekar and H. W. Gibson, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 240-242.
- [78] "Synthesis of authentic tri-O-benzylphloroglucinol." E. Deme, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3769.
- [79] "O-benylation of phloroglucinol via phloroglucinol triacetate." H. Kawamoto, F. Nakatsubo and K. Murakami, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 531-534.
- [80] "Acceleration in water of the Baylis-Hillman reaction." J. Augé, N. Lubin and A. Lubineau, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947.
- [81] "Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol reactions in aqueous media." S. Kobayashi, S. Nagayama and T. Busujima, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739-8746.
- [82] "Cinnamyl alcohol : polyphenolic condensations in aqueous solutions." L. Jurd, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1407-1416.
- [83] "Copper promoted allylation of phenols." J. B. Baruah, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8509-8512.
- [84] "Enantioselective molybdenum catalysed allylic alkylation using bisoxazoline ligands." F. Glorius and A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141-144.
- [85] "Solvation as a factor in alkylation of ambident anions: the importance of the dielectric factor." N. Kornblum, R. Seltzer and P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1148-1154.
- [86] "The structure of the phloroglucinol dianion." R. J. Highet and T. J. Batterham, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 475-476.

- [87] "Epoxidation of alkenes by dioxirane intermediates generated in the reaction of potassium caroate with ketones." R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards and R. H. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760.
- [88] "Improved procedure for the tungstate catalysed epoxidation of α,β -unsaturated acids." K. S. Kirshenbaum and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1979-1982.
- [89] "Epoxidation of olefins with peracid at low temperature with copper catalyst." M. B. Andrus and B. W. Poehlein, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1013-1014.
- [90] "High enantioselectivities in an (E)-alkene epoxidation by catalytically active chromium salen complexes. Insight into the catalytic cycle." A. M. Daly, M. F. Renehan and D. G. Gilheany, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 663-666.
- [91] "A cheap, catalytic, scalable, and environmentally benign method for alkene epoxidations." B. S. Lane and K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933-2934.
- [92] "Solvent free epoxidation using a tungstic acid catalyst on fluoroapatite." J. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 695-697.
- [93] "Catalytic asymmetric dihydroxylation." H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenhze and K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [94] "Osmium catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins by hydrogen peroxide using a biomimetic flavin-based coupled catalytic system." S. Y. Jonsson, K. Färnegårdh and J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1365-1371.
- [95] "Stereo and regioselectivities in the epoxidation of some allylic alcohols by the dioxirane intermediate generated in the reaction of potassium caroate with acetone." G. Cicala, R. Curci, M. Fiorentino and O. Laricchiuta, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2670-2673.
- [96] "Epoxidation of olefins using methyl(trifluoromethyl)dioxirane generated in situ." D. Yang, M. K. Wong and Y. C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887-3889.
- [97] "Asymmetric epoxidation using H_2O_2 as primary oxidant." L. Shu and Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8721-8724.
- [98] "Asymmetric epoxidation by chiral ketones derived from carbocyclic analogs of fructose." Z. X. Wang, S. M. Miller, O. P. Anderson and Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 521-530.

- [99] "Oxidative cleavage of 1,3-dicarbonyls to carboxylic acids with oxone." S. W. Ashford and K. C. Grega, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1523-1524.
- [100] "Nickel-catalyzed hydroxylation of 1,3-dicarbonyl compounds by dimethyldioxirane." W. Adam and A. K. Smerz, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5799-5804.
- [101] "Aromatic ring hydroxylation of flavanones by dimethyldioxirane." R. Bernini, E. Mincione, A. Sanetti, M. Mezzetti and P. Bovicelli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1087-1090.
- [102] "Regio- and stereoselective synthesis of nor-nonactinic acid derivatives - kinetic control in the Lewis acid mediated domino reaction of 1,3-dicarbonyl dianions with 1-bromo-2,3-epoxypropanes." P. Langer and I. Freifeld, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 565-572.
- [103] "Cohalogenation in organic synthesis." J. Rodriguez and J. P. Dulcère, *Synthesis* **1993**, 1177-1205.
- [104] "Stereoselective halogenations of alkenes and alkynes in ionic liquids." C. Chiappe, D. Capraro, V. Conte and D. Pieraccini, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1061-1063.
- [105] "An improved synthesis of iodohydrins from alkenes." M. Smietana, V. Gouverneur and C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 193-195.
- [106] "Asymmetric control of oxidation of aromatic substrates using a donor-acceptor interaction." M. Lemaire, A. Guy, D. Ombert and J. P. Guette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 741-742.
- [107] "Keto-enol tautomerism of phloroglucinol and the formation of the tris(sodium bisulfite) addition complex." R. J. Highet and I. V. Ekhatov, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2843-2844.
- [108] "A new convenient synthetic procedure for 4-allyl-2,6-dimethoxyphenol." G. Li, Z. Li and X. Fang, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2569-2572.

Chapitre troisième

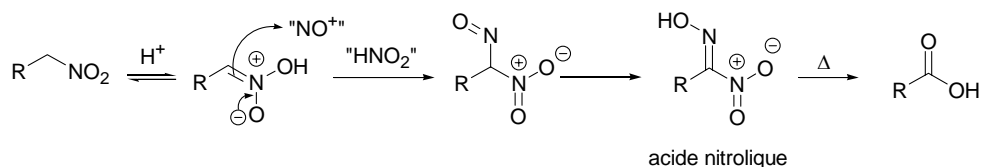
Développement d'une réaction alternative à la
réaction de Nef en conditions douces

I Introduction

La chimie des dérivés nitrés aromatiques et aliphatiques a été et continue à être abondamment étudiée à l'heure actuelle.* Historiquement, la transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones a été réalisée par hydrolyse acide de nitronates (réaction de Nef).[1] À l'heure actuelle de nombreuses méthodes employant des conditions organiques classiques à partir d'oxydants ou à partir d'agents déshydratants ont été développées.[2-5]

Christophe Matt a développé au laboratoire une méthode d'oxydation de bromures et de nitro primaires en acides carboxyliques à base de nitrite de sodium et d'acide acétique dans le DMSO à chaud (Schéma III-1).[6] L'acide nitrolique est intermédiairement formé par nitrosation du dérivé nitré et peut être isolé si la réaction est réalisée à 20°C. À plus haute température l'acide nitrolique est hydrolysé en acide carboxylique.†

Schéma III-1. Transformation de nitro primaires en acides carboxyliques.



Ces conditions d'oxydation sont très douces. Nous avons cherché à transposer ces conditions à la transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones en mettant l'accent sur

* Pour une référence générale sur la chimie des dérivés nitrés voir : G. V. Boyd in *Patai*, **1996**, 604.

Revue récente sur la chimie des dérivés nitrés aliphatiques : G. Robertson, *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 2, 357-363 ; J. P. Adams and D. S. Box, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 415-434 ; J. P. Adams and J. R. Paterson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3695-3705.

Références sur la nitration d'aromatiques : M. Lehnig, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2299-2302 ; J. M. Mellor, S. Mittoo, R. Parkes and R. W. Millar, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8019-8024.

† Nous avons montré que l'acide nitrolique était un précurseur très utile d'oxydes de nitrile : C. Matt, A. Gissot, A. Wagner and C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1191-1194. Un grand nombre d'oxazolines ont été synthétisées à partir de l'acide nitrolique correspondant simplement en chauffant ce dernier en présence de la double liaison dans le toluène. Cette méthode est tout particulièrement recommandée dans le cas de double liaisons sensibles aux oxydants.

l'utilisation de solvants aqueux, l'eau étant couramment employée comme solvant dans les réactions de nitrosation.*

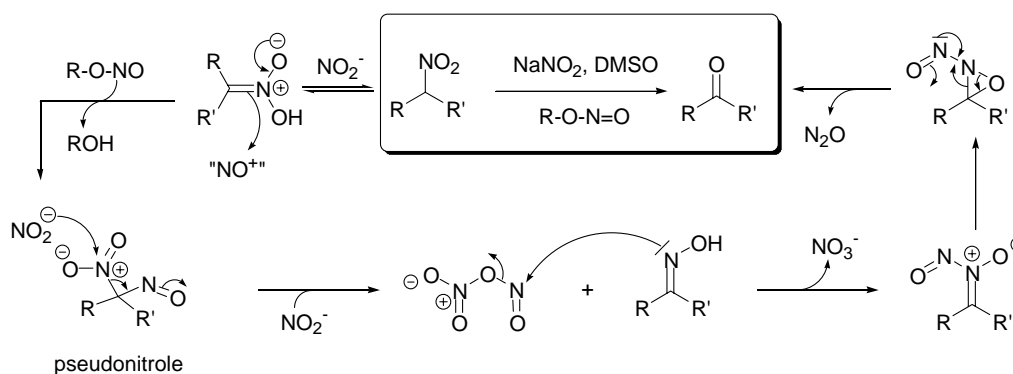
* Pour une référence générale sur la nitrosation, voir : T. A. Turney and T. A. Wright, *Chem. Rev.* **1959**, 59, 497-513 ; D. L. H. Williams in *Nitrosation*, Cambridge university press, **1986**, pp 36-57.

II Nitrosation de dérivés nitrés secondaires aliphatiques en cétones

II-1 Précédent bibliographique

Dans un article paru en 1973, Kornblum a décrit la transformation de dérivés nitrés secondaires aliphatiques en cétones à l'aide de nitrite de sodium et de nitrite d'éthyle (Schéma III-2).[7, 8]

Schéma III-2. Formation de cétones par nitrosation de dérivés nitrés secondaires d'après Kornblum.



Cette méthode est en bien des points supérieure à certaines développées depuis^[2-5] car elle ne nécessite ni oxydant fort, ni conditions anhydres. L'étude du mécanisme réactionnel a montré que le réarrangement du pseudonitrole en oxime impliquait l'attaque du nitrite de sodium sur le groupement nitré.^[9] L'oxime est ensuite nitrosée pour finalement conduire à la cétone. Coloration bleue caractéristique des pseudonitroles transitoirement visible*, obtention de la cétone à partir d'un pseudonitrole pur dans les mêmes conditions[†] et mise en évidence de la formation de N_2O par spectrométrie de masse sont autant d'arguments en faveur de ce mécanisme. Kornblum a également montré que le rôle du nitrite de sodium se bornait à celui de base car un simple carboxylate catalyse pareillement cette réaction. De fait, l'espèce nitrosante provient exclusivement de l'éthanolate de nitrite employé au cours de cette réaction.

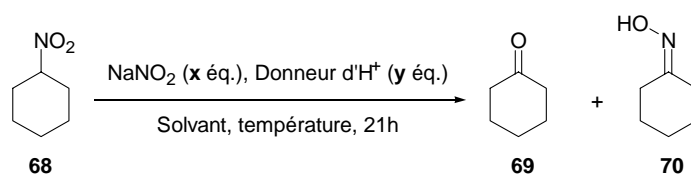
* Cette coloration est due à une transition $n-\pi^*$ présente dans ce type de composés entre 630 et 790 nm : D. L. H. Williams in *Nitrosation*, Cambridge university press, **1986**, pp 36-57.

† Voir la note numéro 10 de la référence : N. Kornblum and J. H. Eicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1494-1497.

II-2 Développement de conditions alternatives de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones

Au cours de ce travail, nous avons développé des conditions de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones encore plus douces que celles employées par Kornblum en mettant l'accent sur l'utilisation d'eau comme solvant et un recours minimal aux espèces nitrosantes. Nous avons pour commencer étudié la transformation de nitrocyclohexane en cyclohexanone (Tableau III-1). Dans un premier temps, nous avons simplement utilisé les conditions réactionnelles développées par Christophe. La cétone est obtenue avec un excellent rendement dans ces conditions (ligne 1).

Tableau III-1. Mise au point des conditions de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones.



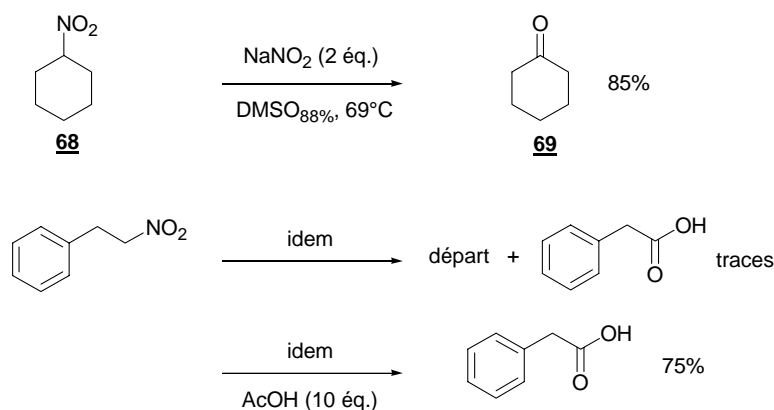
	x	Donneur d'H ⁺	y	T°C	Solvant ^[a]	Rendements (%)	
						69 ^[b]	70
1	3	CH ₃ COOH	10	65	DMSO	90 (35)	<2
2	2	CH ₃ COOH	10	67	DMSO	66	<2
3	2	CH ₃ COOH	10	47	DMSO	28	0
4	2	CH ₃ COOH	10	20	DMSO	11	0
5	2	CH ₃ COOH	1.2	95	DMSO	85	10
6	2	CH ₃ COOH	1.2	65	DMSO	86	<2
7	3	CH ₃ COOH	10	65	DMSO _{50%}	82	<2
8	3	CH ₃ COOH	10	65	ac\u00e9tone _{50%}	41	0
9	3	CH ₃ COOH	10	65	<i>i</i> -PrOH _{50%}	60	<2
10	2	CH ₃ COOH	5	70	EtOH _{65%}	78	0
11	3	H ₂ O	exc\u00e8s	69	DMSO _{88%}	85 (12)	<2

^[a] L'indice indique la part volumique du solvant en question dans l'eau. ^[b] Les rendements entre parenth\u00e8ses correspondent aux rendements obtenus apr\u00e8s 2 heures de r\u00e9action.

Une température de 65-70°C semble être optimale pour cette transformation (lignes 2-5). En dessous, la réaction est très lente (ligne 4) et au-dessus l'oxime **70** est formée en quantités non négligeables (ligne 5). La transformation s'accommode parfaitement bien de la présence d'eau (ligne 7). Le DMSO peut également être remplacé par un alcool sans trop de répercussion sur le rendement en cyclohexanone (lignes 9 et 10). L'eau ne peut en revanche pas être utilisée comme unique solvant en raison probablement de l'insolubilité du nitrocyclohexane. **69** ayant été obtenu avec un bon rendement en présence de faibles quantités d'acide acétique (ligne 6) nous avons tenté d'effectuer la transformation en milieu neutre, la seule source de protons étant dans ce cas l'eau (ligne 11). La cétone a bien pu être obtenue avec un très bon rendement de cette manière.

Ce dernier résultat remet néanmoins en cause le mécanisme de nitrosation décrit par Kornblum (Schéma III-2). En effet, au contraire de l'acide acétique, l'eau n'est pas suffisamment acide pour générer des espèces nitrosantes à partir de NaNO_2 .^[10] Nous avons vérifié ce résultat (Schéma III-3).

Schéma III-3. Différence de réactivités observée entre dérivés nitrés primaires et secondaires.



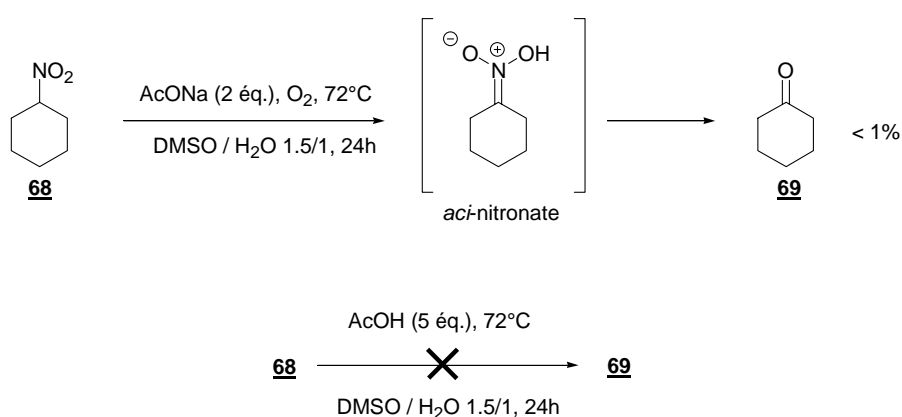
Au contraire de **68**, un dérivé nitré primaire n'est pas transformé en acide carboxylique en absence d'acide acétique. En conséquence, il semble bien qu'à l'inverse des dérivés nitrés primaires, la transformation des dérivés secondaires ne nécessite pas d'apport d'agents de nitrosation. Le mécanisme de nitrosation directe du nitronate ne pouvant rendre compte de cette observation, nous avons essayé de préciser le mécanisme impliqué lorsque nos conditions réactionnelles sont employées.

II-3 Étude du mécanisme réactionnel

II-3-1 Considérations expérimentales

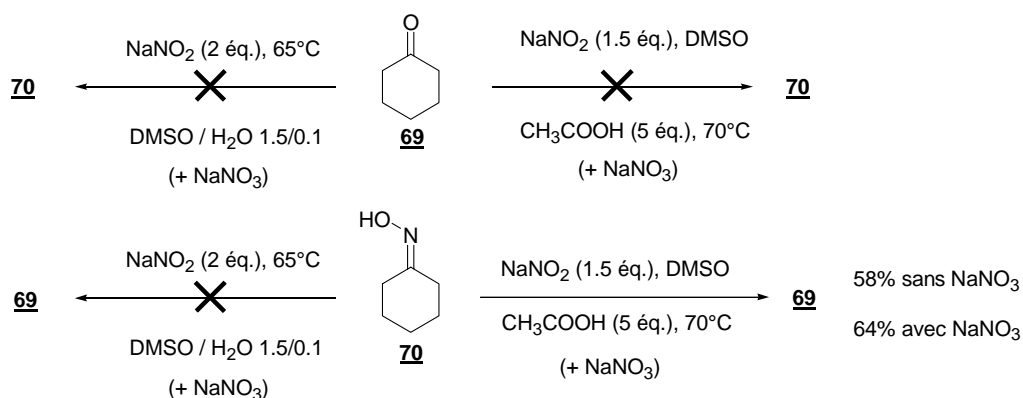
Armand et Russell ayant rapporté la transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones sous atmosphère d'oxygène,^[11, 12] nous avons vérifié que la formation de la cétone **69** résultait bien d'une action spécifique du nitrite de sodium (Schéma III-4).

Schéma III-4. La cétone ne provient pas d'une réaction aspécifique.



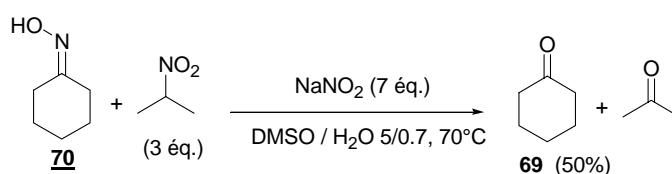
Après avoir vérifié que **69** n'était pas formé sous atmosphère d'oxygène ou en présence d'acide acétique seul, nous nous sommes attachés à mettre en évidence la formation d'un intermédiaire réactionnel. Nous avons dans cette optique placé la cyclohexanone **69** et la cyclohexanone oxime **70** dans nos conditions réactionnelles (Schéma III-5).

Schéma III-5. Essais de mise en évidence d'un intermédiaire réactionnel.



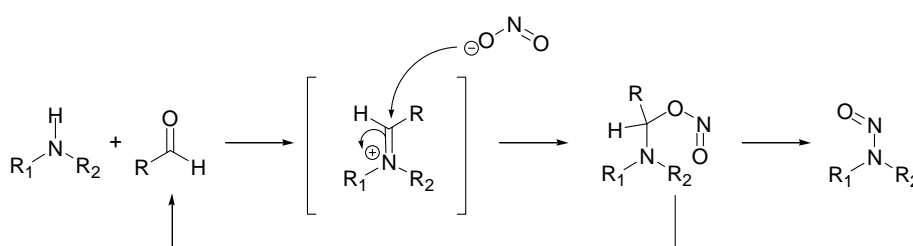
Placée dans ces conditions, l'oxime **70** n'est pas capable de conduire à **69** à moins que de l'acide acétique ne soit additionné dans le milieu réactionnel. Or nous avons vérifié que l'acide acétique seul ne permet pas de transformer l'oxime **70** en la cétone **69**. En conséquence et si l'oxime est réellement un intermédiaire réactionnel dans nos conditions, des espèces nitrosantes devront être générées *in situ*. Ces dernières ne provenant pas du nitrite de sodium ou de l'oxime (Schéma III-5), restait l'hypothèse qu'elles étaient issues du dérivé nitré **68**. Nous avons testé expérimentalement cette hypothèse en effectuant la transformation en présence de 2-nitropropane et de cyclohexanone oxime dans nos conditions classiques de réaction. La cyclohexanone est effectivement formée à partir de l'oxime dans ces conditions avec un bon rendement (Schéma III-6).

Schéma III-6. L'oxime **70** est bien un intermédiaire dans nos conditions réactionnelles.

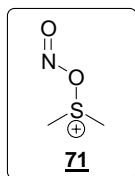


Plus que la confirmation que l'oxime peut être un intermédiaire, cette expérience prouve également sans ambiguïté que des espèces nitrosantes sont produites en cours de réaction à partir du nitrocyclohexane en conditions neutres. À notre connaissance, la génération d'espèces nitrosantes en conditions neutres n'a été rapportée qu'une fois par Keefer *et coll.* lors de la nitrosation d'amines secondaires (Schéma III-7).^[13]

Schéma III-7. *N*-nitrosation d'amines secondaires en conditions neutres.



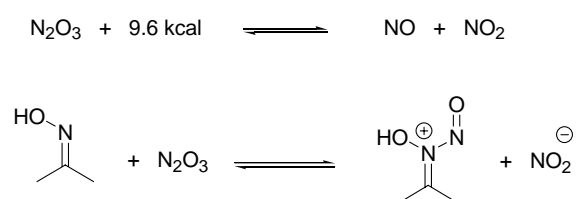
Il est également intéressant de noter que la réaction n'est réellement efficace que dans le DMSO et l'éthanol (Tableau III-1), solvants qui peuvent jouer le rôle de relais pour NO⁺. En effet, le nitrite d'éthyle peut se former dans l'éthanol alors qu'un intermédiaire de type **71** est



probable dans le DMSO. Dans le même ordre d'idée, nous avons noté une accélération de la cinétique de réaction en présence de NaCl probablement à la suite de la formation de NOCl.

L'existence de ces agents de nitrosation dans nos conditions réactionnelles est également accréditée par le résultat obtenu à 95°C (Tableau III-1, ligne 5). L'oxime **70** est dans ce cas formée en plus grandes quantités en raison de l'instabilité thermique des espèces nitrosantes tel que N₂O₃ (Schéma III-8).*

Schéma III-8. Influence de la température sur la nitrosation des oximes.

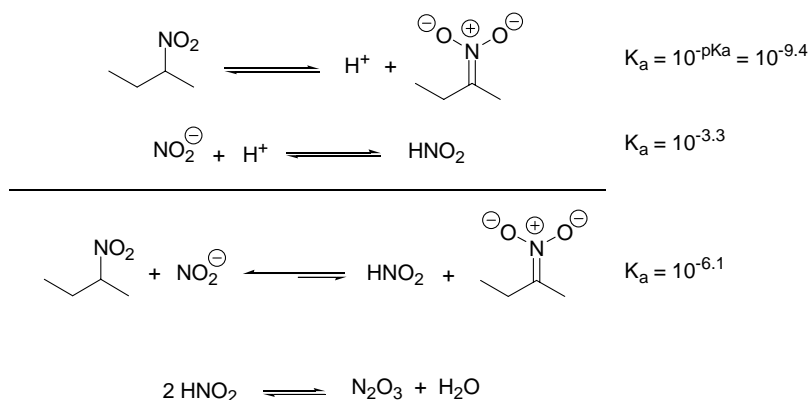


Plus la réaction est effectuée à des températures élevées, plus la rupture homolytique de l'anhydride azoteux (N₂O₃) en monoxyde et dioxyde d'azote est favorisée[†] et moins l'oxime aura de chances d'être nitrosée par l'anhydride azoteux.

À ce stade de nos études, nous avons la preuve que l'oxime était un intermédiaire réactionnel et que des espèces nitrosantes étaient générées *in situ* à partir de NaNO₂ et du dérivé nitré **69**. Il nous restait à préciser l'origine des agents de nitrosation. L'hypothèse la plus simple serait qu'ils proviennent d'un simple équilibre acido-basique entre NaNO₂ et **69** (Schéma III-9).^[9]

* Le même raisonnement reste valable pour les autres espèces nitrosantes comme N₂O₄ ou N₂O₅. Néanmoins il est couramment admis que N₂O₃ est l'agent de nitrosation préférentiellement formé en milieu faiblement acide. Pour une référence générale sur les différents oxydes d'azote voir : D. L. H. Williams in *Nitrosation*, Cambridge university press, **1986**, pp 1-35.

[†] À titre d'exemple, N₂O₃ démixe totalement d'une solution aqueuse à 55°C : E. D. Hugues, C. K. Ingold and J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.* **1958**, 88-98.

Schéma III-9. Hypothèse d'une origine purement acido-basique des espèces nitrosantes.

Étant donné la faible acidité du dérivé nitré, il est peu probable qu'un tel équilibre puisse à lui seul assurer la transformation de **68** en cyclohexanone. De plus, comment expliquer sur cette seule base l'absence de réactivité observée avec les dérivés nitrés primaires ?

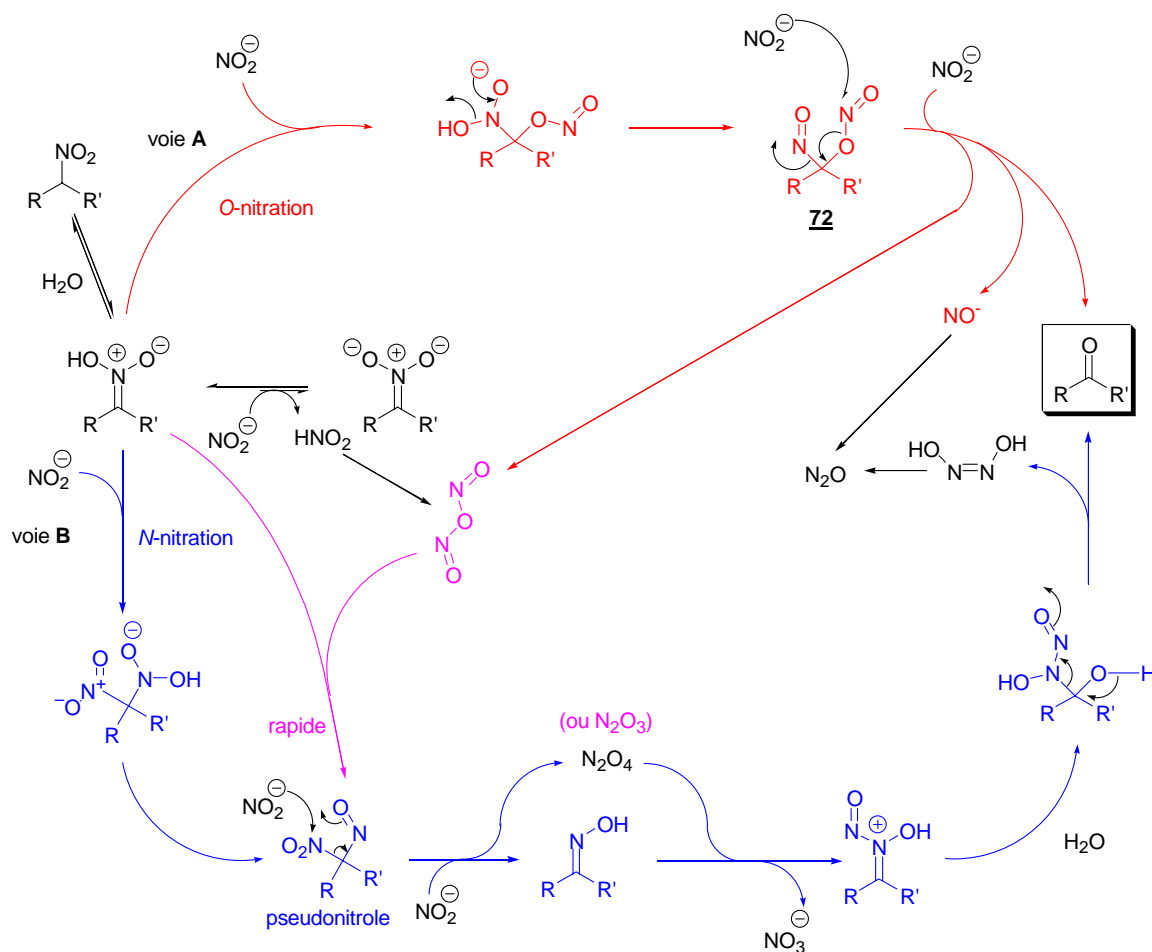
II-3-2 Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme que nous proposons est illustré dans le schéma III-10. L'eau catalyse dans un premier temps l'isomérisation du dérivé nitré secondaire en *aci*-nitronate.* Avant d'être un précurseur d'agents de nitrosation en conditions acides, le nitrite de sodium est un bon nucléophile.^[14] Si le pouvoir nucléophile du nitrite est faible en milieu acide en raison de la protonation de l'oxygène, il est optimal dans nos conditions réactionnelles neutres (Schéma III-9). NaNO_2 est en outre un nucléophile ambident. *O*- (voie **A**) et *N*-nitration (voie **B**) de la forme *aci*-nitronate sont de ce fait possibles.† Alors que la *O*-nitration évolue rapidement vers la cétone,‡ la *N*-nitration implique la formation intermédiaire de l'oxime.

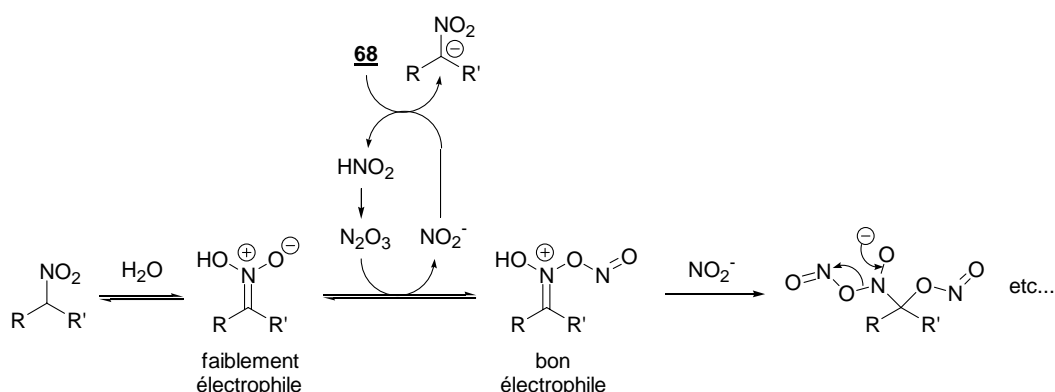
* Pour des raisons probables de meilleure solvatation, la position de l'équilibre est certainement déplacée vers la forme *aci*-nitronate dans l'eau. L'absence de réactivité observée par Kornblum dans le DMSO pourrait bien s'expliquer de cette manière, en plus de l'absence de chauffage du milieu réactionnel dans son cas.

† Bien qu'aucune addition de nitrite de sodium sur un *aci*-nitronate n'ait été à notre connaissance décrite à ce jour, l'addition nucléophile d'eau et d'oxone sur la forme *aci*-nitronate a déjà été postulée: R. B. Cundall and A. W. Locke, *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 98-103 ; P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, F. Epifano and O. Rosati, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3057-3064.

‡ Le mécanisme impliquant la *O*-nitration peut être rapproché de celui de White *et coll.* décrivant la formation de cétones par benzoilation de l'*aci*-nitronate ou de celui de Cundall décrivant l'hydrolyse acide de dérivés nitrés secondaires : E. H. White and W. J. Considine, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 626-630 ; R. B. Cundall and A. W. Locke, *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 98-103.

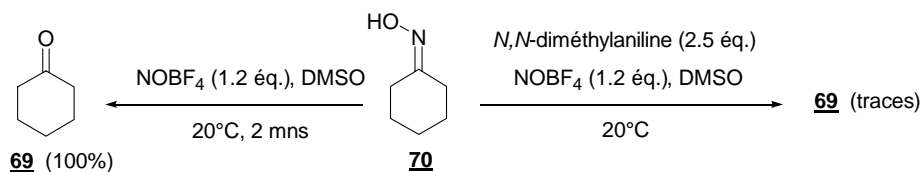
Schéma III-10. Mécanisme proposé de transformation de dérivés nitrés secondaires aliphatiques en cétones.

L'addition du nitrite de sodium sur l'*aci*-nitronate (Schéma III-11) est facilitée par la présence en faible quantité d'espèces nitrosantes résultantes de l'équilibre acido-basique préalablement mentionné (Schéma III-9).

Schéma III-11. Addition de NaNO₂ sur l'*aci*-nitronate secondaire catalysée par N₂O₃.*

D'après notre mécanisme (Schéma III-10), les espèces nitrosantes résulteraient de l'attaque nucléophile de NaNO₂ sur le pseudonitrole ou l'intermédiaire **72**. Nous pensons que la majorité des agents de nitrosation proviennent de ce type de réaction, l'équilibre acido-basique ne servant qu'à initier la réaction (Schéma III-11). Ainsi, ils seraient constamment régénérés de manière auto-catalytique tout le long de la réaction à partir du nitrite de sodium (voie **A**) ou à partir du dérivé nitré (voie **B**).

Il apparaît également à la lecture de notre mécanisme que ces espèces nitrosantes ne sont en fait nécessaire que lors de la transformation de l'oxime en cétone. Ainsi, oxime et cétone devraient normalement être formées en leur absence *via* la *C*- et la *O*-nitrosation de l'*aci*-nitronate respectivement. Nous avons testé cette hypothèse en effectuant la transformation de **68** dans nos conditions classiques de réaction en présence d'un piègeur de NO⁺ : la *N,N*-diméthylaniline.^[15, 16] Nous avons dans un premier temps vérifié que cette molécule était effectivement capable de piéger efficacement ces intermédiaires (Schéma III-12).

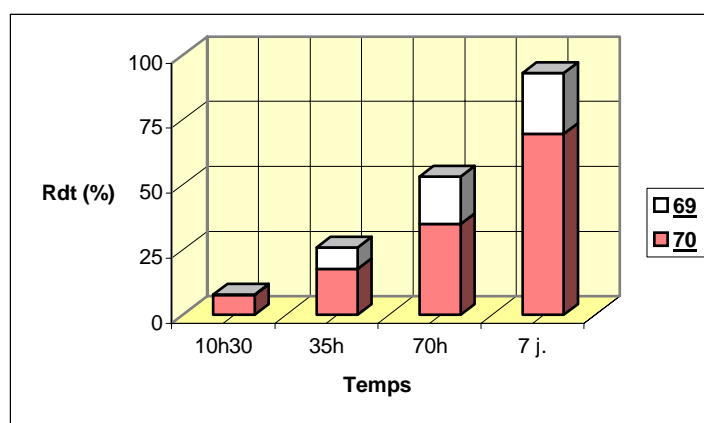
Schéma III-12. La *N,N*-diméthylaniline est un piègeur efficace de NO⁺.

* La *O*-nitrosation de l'*aci*-nitronate est favorisée par rapport à la *C*-nitrosation : E. Iglesias and D. L. H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1035-1040.

Ce test a été volontairement effectué avec un agent de nitrosation très fort : le fluoroborate de nitrosyle. Alors que l'oxime est quasiment instantanément transformée en cétone en absence d'amine,* la cétone n'est détectée qu'à l'état de traces lorsque la réaction est réalisée en présence d'amine. Les agents nitrosants générés dans ces conditions seront de ce fait efficacement piégés.

En pratique, bien qu'un excès de nitrite de sodium et un très long temps de réaction soient nécessaires, **68** est effectivement transformé en oxime **70** et cétone **69** dans ces conditions, l'oxime étant majoritaire (Figure III-1).

Figure III-1. Transformation de **68** en **69** et **70** en présence de *N,N*-diméthylaniline.



Conditions : NaNO_2 (4 éq.), *N,N*-diméthylaniline (2 éq.), DMSO / H_2O 1.4/0.2, 70°C .

Le taux **70/69** de 7/3 obtenu pourrait refléter le taux de *N*- / *O*-nitration de l'*aci*-nitronate (Schéma III-10). De plus, l'absence de catalyse à l'aide de NO^+ dans ce cas (Schéma III-11) induit logiquement une baisse significative de la vitesse de réaction.

Les oxydes d'azote vraisemblablement générés dans nos conditions réactionnelles étant impliqués dans des équilibres complexes,^[10] il n'est pas évident à la simple lecture de notre mécanisme de savoir si la transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones peut être catalytique en NaNO_2 . L'oxygène pouvant servir à oxyder de nombreux oxydes d'azote en nitrite de sodium,^[10] nous avons effectué quelques essais sous atmosphère d'oxygène en présence de 0.5 équivalents de NaNO_2 . Un léger effet catalytique est obtenu de cette manière

* Dans ce cas, la coloration bleue du pseudonitrole et une forte évolution gazeuse sont clairement et transitoirement visibles.

(rendements autour de 60-70%) mais des travaux complémentaires devront être effectués pour développer une méthode réellement efficace catalytique en NaNO_2 .

Enfin, l'absence de réactivité des dérivés nitrés primaires dans nos conditions réactionnelles peut avoir plusieurs origines. D'une part, les dérivés nitrés primaires sont moins acides que les secondaires (classiquement de deux unités pK_a).^[17] D'autre part l'équilibre nitro / *aci*-nitronate est très rapide* et moins favorable à ce dernier en raison de la substitution moindre de la double liaison C-N. Le temps de persistance en solution de la forme *aci*-nitronate serait ainsi trop faible pour que l'addition nucléophile de NaNO_2 ait lieu.

* Par exemple, les constantes de vitesse de l'équilibre nitro / nitronate sont de 2.08 et 39.1 $\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$ pour le 2-nitropropane et le nitroéthane respectivement : F. G. Bordwell, W. J. Boyler Jr and K. C. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5926.

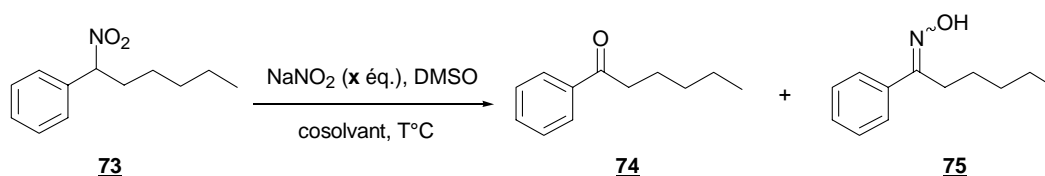
IV Applications synthétiques

Disposant d'une méthode de transformations des dérivés nitrés secondaires aliphatiques en cétones efficace en conditions très douces, nous avons évalué le potentiel synthétique de notre méthode.

IV-1 Dérivés nitrés secondaires aromatiques

Placé dans nos conditions réactionnelles, **73** conduit à un mélange cétone / oxime 65/35, même après un long temps de réaction (Tableau III-2, ligne 1).

Tableau III-2. Réaction à partir de dérivés aromatiques.



	x	cosolvant	T°C	Temps (h)	Rendement ^[a]	
					74	75
1	2	H ₂ O	71	24 ou 72	65	35
2	2	H ₂ O	Reflux	20	64	36
3	4	H ₂ O	75	17	65	35
4	2	CH ₃ COOH	70	14	55 ^[a]	15 ^[a]
5	2	CH ₃ COOH	20	19	20	28
				80	90	10
6	2	H ₂ O	20	18	20	28
				96	90	10
				148	100	# 0

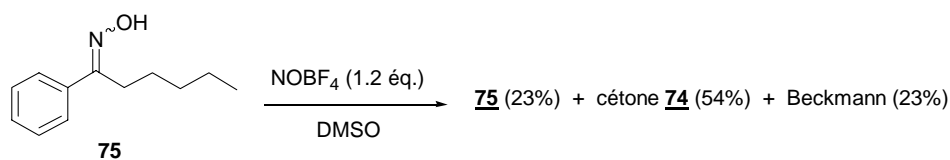
^[a] Une transposition de Beckmann a lieu dans ce cas expliquant les moins bons rendements obtenus.

L'augmentation de la température de réaction ou de la quantité de nitrite de sodium est sans influence sur le rapport oxime / cétone (lignes 2 et 3). Le remplacement de l'eau par de l'acide acétique se traduit par un brut plus sale et un mauvais rendement en **74**, l'oxime **75** subissant en partie une transposition de Beckmann dans ces conditions. Nous avons ensuite effectué cette même réaction à température ambiante, espérant de cette manière défavoriser la réaction secondaire de Beckmann (ligne 5). Outre la suppression de la réaction secondaire, la

cétone est très majoritairement obtenue dans ces conditions. Dès lors que la température est maintenue à 20°C, nous avons montré que l'acide acétique n'était en fait pas nécessaire et que les espèces nitrosantes générées dans nos conditions classiques de réaction *i.e.* en présence d'eau étaient suffisantes pour former quantitativement la cétone au bout de 7 jours de réaction (ligne 6).

L'oxime est dans ce cas formée en plus grande quantité car ce type d'oxime est moins réactive que les oximes purement aliphatiques comme **70** (Schéma III-13 à comparer à la réaction de gauche du schéma III-12).

Schéma III-13. Réaction entre l'oxime **75** et un agent nitrosant fort.

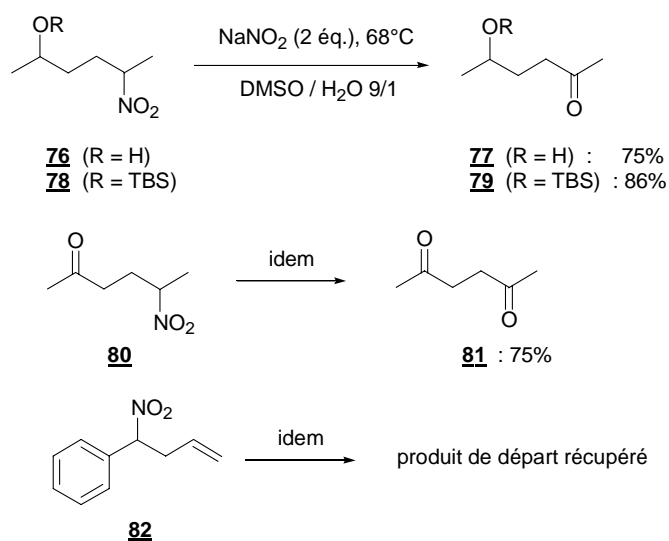


La forte dépendance thermique de la réaction de **73** dans nos conditions réactionnelles s'explique sur la base du schéma III-8. À faible température, la dégradation des espèces nitrosantes est beaucoup plus lente laissant plus de chances à un substrat peu réactif comme **75** d'être nitrosé.

IV-2 Autres dérivés électroniquement non-appauvris

Nous avons utilisé nos conditions de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones avec d'autres substrats non-appauvris électroniquement (Schéma III-14).

Schéma III-14. Réactivités de substrats non-appauvris électroniquement.



Les substrats **76**, **78** et **80** réagissent normalement pour donner la cétone avec de bons rendements, aucune trace d'oxime n'étant détectable.* Il est ainsi inutile de protéger les fonctions carbonyles et alcool libres. La très bonne stabilité de l'éther de silyle dans nos conditions opératoires est à souligner car le même groupement protecteur est clivé dans les conditions de transformation de dérivés nitrés primaires en acides carboxyliques (Schéma III-1). L'absence de réactivité de **82** est assez surprenante. Les doubles liaisons C-C sont connues pour additionner facilement par un mécanisme radicalaire N_2O_3 ou N_2O_4 .^[18-20] Nous n'avons observé aucun adduit de ce type. Néanmoins, certains auteurs ont montré que ces réactions d'addition pouvaient être thermiquement réversibles.^[19]

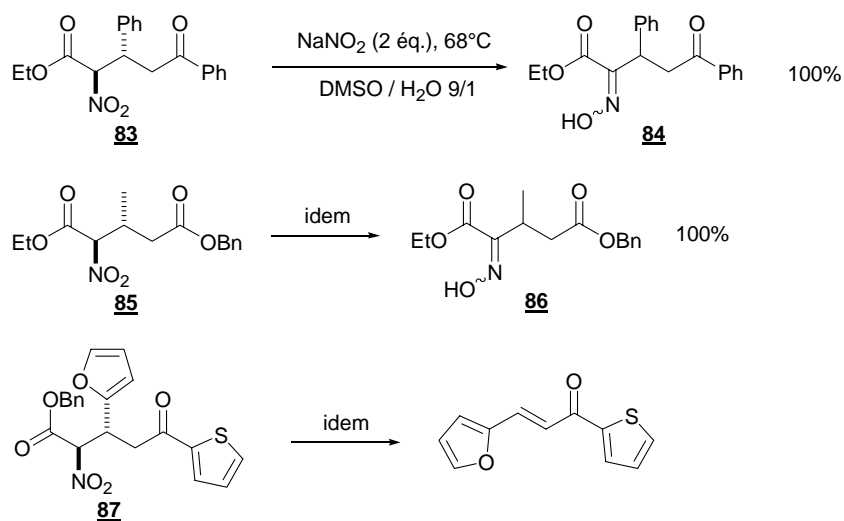
Devant ce résultat assez contradictoire, d'autres substrats devront être testés dans le futur pour savoir si notre méthode n'est réellement pas utilisable avec les dérivés nitrés secondaires porteurs d'insaturations.

IV-3 Cas des dérivés nitrés secondaires électroniquement appauvris

Au lieu de donner la cétone, les dérivés nitrés secondaires porteurs d'un groupement électroaccepteur en α conduisent très proprement à l'oxime dans nos conditions réactionnelles (Schéma III-15). Cette transformation a en fait déjà été décrite par Kornblum sur d'autres α -nitroesters.^[9]

* Les rendements réels sont certainement supérieurs en raison de la volatilité des produits de réaction.

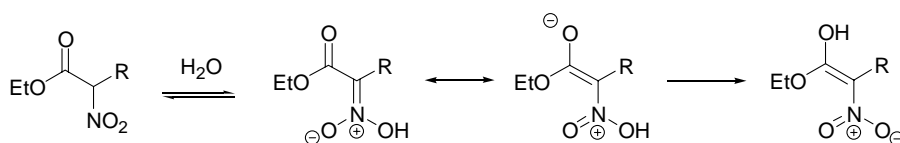
Schéma III-15. Réactions engageant des dérivés nitrés secondaires électroniquement appauvris.



Nous n'avons jamais été en mesure d'isoler la cétone à partir de ces différents α -nitroesters. Si la réaction est effectuée à température ambiante à partir de **83**, l'oxime **84** n'est présente qu'à l'état de traces et le dérivé nitré de départ est récupéré sous forme de deux diastéréomères après 4 jours de réaction. D'autre part, l'oxime est le seul produit formé lorsque l'eau est remplacée par dix équivalents d'acide acétique.

Enfin et de manière tout à fait surprenante, **87** subit une réaction de rétro-Michael dans nos conditions.

La présence de l'ester en α de l'oxime est de nature à réduire la nucléophilie de l'azote de l'oxime et donc de la transformation de **84** en cétone. Par contre, l'absence totale de cétones remet en cause la validité de notre mécanisme (Schéma III-10). Toutefois, comme l'a précisé Kornblum,^[9] le proton en α du nitro d'un α -nitroester est considérablement plus acide que celui d'un analogue purement aliphatique. De ce fait, la quantité de N_2O_3 présente dans le milieu est considérablement plus élevée favorisant la nitrosation directe de l'*aci*-nitronate (Schéma III-2). De plus, la présence du groupement électroattracteur pourrait paradoxalement diminuer les chances d'avoir une attaque nucléophile sur l'*aci*-nitronate en raison de la délocalisation possible de la double liaison de l'*aci*-nitronate sur l'ester (Schéma III-16).

Schéma III-16. Délocalisations possibles de la double liaison de l'*aci*-nitronate d' α -nitroesters.

En conséquence, la réactivité des différents dérivés nitrés secondaires peut être anticipée sur la base du mécanisme de Kornblum (Schéma III-2 : nitrosation directe de l'*aci*-nitronate) et du notre (Schéma III-10 : addition nucléophile de NaNO_2 sur l'*aci*-nitronate) et s'articule autour d'un paramètre clé : l'acidité du proton du dérivé nitré de départ.

Dans le cas d'un proton peu acide (le dérivé aliphatique **68** par exemple), l'oxime est facilement nitrosée pour donner exclusivement la cétone suivant notre mécanisme.

Dans un cas intermédiaire (le dérivé aromatique **73** par exemple), l'oxime est plus difficilement nitrosable si bien qu'un mélange oxime / cétone est obtenu si les conditions ne sont pas bien contrôlées. Les deux mécanismes doivent opérer dans ce cas.

Dans le cas d'un proton acide (l' α -nitroester **83** par exemple), la nitrosation de l'oxime n'est plus possible, cette dernière est de ce fait obtenue proprement. Ces résultats s'interprètent sur la base du mécanisme de Kornblum.

V Conclusion

Nous avons mis au point des conditions de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones ou oximes en fonction de l'électronégativité des substituants portés par le dérivé nitré. Donneurs, la cétone est obtenue proprement alors que si l'un des deux substituants est accepteur, l'oxime est obtenue quantitativement. Dans le cas intermédiaire d'un dérivé nitré aliphatique aromatique, nous avons vu qu'il suffisait d'effectuer la transformation à température ambiante pour éviter la contamination de la cétone par l'oxime. L'étude du mécanisme réactionnel nous a permis de montrer que les espèces nitrosantes responsables de cette transformation étaient générées de manière auto-catalytique à partir du dérivé nitré. Les conditions acides nécessaires en général afin de générer de telles espèces sont de ce fait inutiles et des substrats sensibles en milieu acides peuvent être transformés sans problème dans nos conditions réactionnelles. Enfin, nous avons montré que cette transformation pouvait parfaitement être réalisée dans un mélange éthanol / eau. Ce procédé sera d'autant plus écologique que nous parviendrons à minimiser la quantité de nitrite de sodium nécessaire. Des premiers essais réalisés avec des quantités catalytiques de ce réactif sous atmosphère d'oxygène montrent un léger effet catalytique. D'autres études seront nécessaires pour développer une version catalytique en NaNO_2 réellement performante.

VI Références

- [1] J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 264.
- [2] "Facile conversion of nitro compounds and silyl nitronates into carbonyl compounds by ceric ammonium nitrate." G. A. Olah and B. G. Balaram Gupta, *Synthesis* **1980**, 44.
- [3] "A new nitro to carbonyl conversion." R. G. Mercedes and H. W. Pinnick, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5235-5238.
- [4] "A mild and selective method for the conversion of nitroalkanes to carbonyl compounds." P. S. Vankar, R. Rathore and S. Chandrasekaran, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 195-201.
- [5] "Oxone promoted nef reaction. Simple conversion of nitro group into carbonyls." P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, F. Epifano and O. Rosati, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3057-3064.
- [6] "Novel transformation of primary nitroalkanes and primary alkylbromides to the corresponding carboxylic acids." C. Matt, A. Wagner and C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234-235.
- [7] "The reaction of aliphatic nitro compounds with nitrite esters." N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1501-1504.
- [8] "A mild, nonacidic method for converting secondary nitro compounds into ketones." N. Kornblum and P. A. Wade, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1418-1420.
- [9] "A new reaction of α -nitroesters." N. Kornblum and J. H. Eicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1494-1497.
- [10] "Aliphatic and alicyclic C-nitrosation." D. L. H. Williams in *Nitrosation*, Cambridge university press, **1986**, pp 1-57.
- [11] "The autoxidation of 2-nitropropane in basic solution." G. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 79, 1595-1600.
- [12] "Étude sur la transformation des acides nitroniques." J. Armand, *Mémoire société chimique* **1966**, 3246-3255.

- [13] "N-nitrosation by nitrite ion in neutral and basic medium." L. K. Keefer and P. P. Roller, *Science* **1973**, *181*, 1245-1247.
- [14] "A new method for the synthesis of aliphatic nitro compounds." N. Kornblum, H. O. Larson, R. K. Blackwood, D. D. Mooberry, E. P. Oliveto and G. E. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1497-1501.
- [15] "Colorimetric determination of acetic anhydride and related compounds." H. F. Liddell and B. Saville, *Chem. Ind.* **1957**, 493-494.
- [16] "Evidence for radical cations in linked mechanisms of N,N-dialkyl aromatic amine nitration and nitrosative deamination." R. N. Loeppky, S. K. Singh, S. Elomari, R. Hastings and T. E. Theiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5193-5202.
- [17] F. G. Bordwell, W. J. Boyler Jr and K. C. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5926.
- [18] "Orientation in addition reactions of dinitrogen trioxide to unsaturated systems." H. Shecter and D. E. Ley, *Chem. Ind.* **1955**, 535-537.
- [19] "Fascinating problems in organic reaction mechanisms: novel sodium nitrite-aqueous acid cis-hydroxylation reaction." S. Ranganathan and S. K. Kar, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1391-1398.
- [20] "Convenient and simple preparation of nitroolefins, nitration of olefins with nitric oxide." T. Mukaiyama and T. Yamada, *Chem. Lett.* **1995**, 505-506.

Annexe

Vers la fabrication d'un matériau à bande
photonique interdite

I Introduction

Cette étude s'inscrit dans le prolongement des travaux de Rachel Décor qui a étudié au laboratoire la fonctionnalisation en surface de nanobilles de silice. Le greffage de résidus d'acides cinchoniniques a permis d'obtenir des réseaux tridimensionnels de billes après addition d'une solution aqueuse de cuivre (I). La taille et la géométrie des matériaux ainsi obtenus sont difficilement contrôlables. Dans ce projet, nous nous sommes attachés à développer des méthodes alternatives afin d'obtenir des oligomères de billes de silice à géométrie parfaitement contrôlée qui pourront ensuite servir à la fabrication d'un matériau à bande photonique interdite.

I-1 Qu'est ce qu'un matériau à bande interdite photonique ?

Les matériaux à bandes interdites photoniques (BIP), encore appelés cristaux photoniques sont à la lumière ce que les cristaux semi-conducteurs sont aux électrons : à l'image des électrons qui ne peuvent prendre que certaines énergies à l'intérieur du semi-conducteur, certaines fréquences sont interdites aux photons à l'intérieur d'un BIP.^[1] La gamme d'énergies et donc de fréquences interdites aux photons est appelée bande interdite ou *band-gap*. C'est en 1987 que Yablonovitch proposa l'idée de réaliser un équivalent photonique des semi-conducteurs électroniques.^[2]

I-1-1 Cas du miroir de Bragg

Le miroir de Bragg bien connu des opticiens est l'exemple le plus simple de BIP. Ce miroir est obtenu par alternance périodique de couches d'indices de réfraction différents (Schéma 1).^[3]

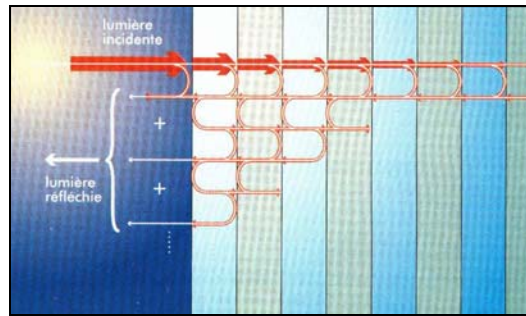


Schéma 1. Représentation schématique du fonctionnement du miroir de Bragg.*

Les photons du rayonnement incident (symbolisé par la flèche rouge) sont soit transmis, soit réfléchis à chaque alternance d'indice de réfraction dans le matériau *i.e.* à chaque alternance de couches. La part de photons transmis / réfléchis est étroitement liée à la fréquence de l'onde lumineuse incidente. On démontre que la réflexion est d'autant plus importante que la fréquence de l'onde satisfait la loi de Bragg à savoir $\lambda = 2d \cdot \sin\theta$ où d correspond à la distance inter-couches et θ l'angle d'incidence du faisceau lumineux. On peut remarquer que pour une même fréquence incidente, il se produira un décalage de phase dans l'ensemble du faisceau réfléchi en raison du temps variable de persistance de l'onde dans le matériau (symbolisé par les flèches aller / retour de la lumière en orange dans le schéma 1 : chaque retour symbolise une réflexion). Ainsi, l'addition de toutes ces ondes réfléchies peut donner lieu à des interférences constructives ou destructives suivant si les ondes sont en phase ou non. Ainsi, les épaisseurs des couches du miroir de Bragg sont ajustées de telle sorte à permettre une cohérence de phase des ondes réfléchies à la fréquence désirée. Il est possible de cette manière de réfléchir jusqu'à 99.5% du rayonnement incident.[3] Cette fréquence réfléchie correspond à la fameuse bande interdite préalablement citée car elle ne peut en théorie exister dans le matériau.

I-1-2 Notion de BIP à *full band gap* et applications

Il est clair qu'un simple miroir de Bragg ne constitue qu'un BIP imparfait. En effet, la gamme de fréquence correspondante à la bande interdite est très dépendante de l'angle d'incidence car d est d'autant plus élevé que l'angle d'incidence θ s'éloigne de la normale. En d'autres termes, une fréquence en théorie interdite pourra être transmise dans le matériau sous certains angles d'incidence. En conséquence, il est nécessaire de développer un matériau dont

* Schéma reproduit de la référence : V. Berger, *La Recherche* **1996**, 290, 74-79.

l'indice de réfraction varie périodiquement suivant les trois directions de l'espace afin d'obtenir une réelle bande interdite vis-à-vis des photons. On parle alors de *full band gap* que l'on oppose à une *band stop* lorsque la bande interdite n'est détectable qu'à certaines valeurs de θ (Schéma 2).

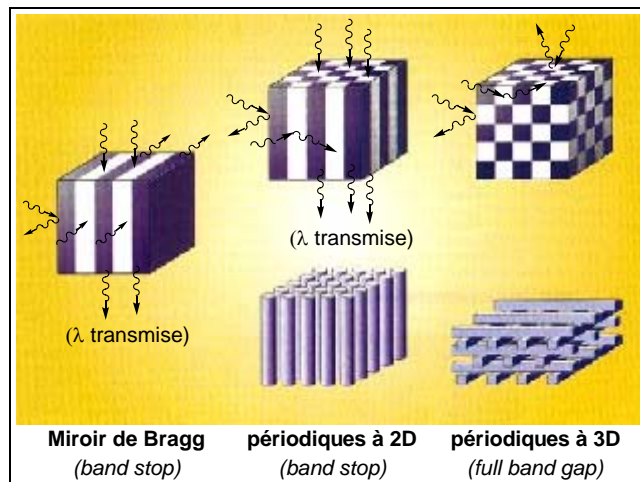


Schéma 2. La périodicité en 3D est nécessaire afin d'obtenir un BIP à *full band gap* (les flèches symbolisent des photons appartenant théoriquement à la bande interdite).*

Les applications potentielles d'un tel matériau sont immenses. Si on imagine placer une source lumineuse à l'intérieur, le BIP se comportera comme un véritable piège vis-à-vis de la fréquence correspondant à deux fois la valeur de la périodicité du matériau (loi de Bragg). De plus, l'insertion de défauts dans la structure permettra à la lumière de se propager, les défauts servant de guides optiques.[4, 5] Le but ultime est de développer un BIP opérant à la fréquence de $1.55 \mu\text{m}$, fréquence utilisée de nos jours dans les fibres optiques.[5] La fabrication de tels matériaux à faible coût rendrait possible le passage de l'électronique à la « photonique ». Outre l'énorme gain en rapidité de transfert de l'information par voie lumineuse, aucune perte par effet Joule ne se produit avec la lumière en raison de son caractère ondulatoire. Les autres applications concernent, entre autres, la fabrication de lasers sans seuil, de senseurs pour des ions ou des molécules organiques etc...[6]

* Schéma en partie reproduit de la référence : V. Berger, *La Recherche* **1996**, 290, 74-79.

I-2 Approches utilisées vers la fabrication de BIP opérant dans le visible

Il est évident que la synthèse de BIPs est d'autant plus difficile que l'on cherche à atteindre des longueurs d'ondes petites de l'ordre du visible ou du proche infrarouge. De fait, aucun BIP à *full band gap* opérant dans ce domaine de longueur d'ondes n'a à ce jour été fabriqué et de telles applications restent pour le moment de l'ordre du virtuel. On ne s'étonnera donc pas que les premiers BIPs fabriqués opèrent à des λ beaucoup plus grandes. Yablonovitch a été le premier à fabriquer un BIP fonctionnant à 15 GHz ($\lambda \sim 2$ cm) par perçage d'un simple bloc de plexiglas en prenant la maille cristalline du diamant comme modèle. Depuis, des BIPs opérant à des λ milli- et micrométriques ont été rapportés. L'accès à des λ plus faibles de l'ordre du proche infrarouge ou du visible nécessite la maîtrise de techniques de manipulation et ou de fabrication d'objets sous-microniques. Bien que la technique de lithogravure permette de nos jours la gravure de motifs de la taille de quelques nanomètres sur un substrat plan, la gravure en 2D commence à peine à être maîtrisée et celle en 3D demeure un challenge. De plus cette technique est excessivement lente et nécessite un appareillage très complexe et très coûteux. C'est pourquoi la technique consistant en l'auto-assemblage de particules nanométriques monodisperses préalablement synthétisées est perçue comme la plus à même de fournir dans un avenir proche un BIP opérant dans cette gamme de fréquences. La synthèse de nanoparticules de taille et de forme contrôlée a connu un essor spectaculaire au cours de la dernière décennie si bien qu'il est maintenant relativement aisé de disposer de tels objets.^[6] En conséquence, les efforts de recherche actuels se concentrent sur la deuxième phase *i.e.* l'assemblage de ces objets en réseau ordonné dans les trois dimensions de l'espace. En fait, ces travaux s'inspirent largement des opales nobles produites dans la nature. Les irisations qui font la beauté de ces gemmes proviennent de leur aptitude à diffracter certaines λ visibles.^[7] Cette propriété optique est remarquable si l'on tient compte de la nature totalement amorphe des opales à l'échelle atomique. Les propriétés optiques observables sont en fait le résultat d'un arrangement périodique de nanobilles de silice monodisperses* (Figure 1) obtenu par sédimentation de ces billes dans des conditions géologiques très précises.^[7]

* La monodispersité des billes est un facteur crucial afin d'obtenir un sédiment le plus homogène possible optiquement : P. Ni, P. Dong, B. Chen, X. Li and D. Zhang, *Adv. Mat.* **2001**, *13*, 437-441.



Figure 1. Vue en microscopie à balayage de la structure interne d'une opale naturelle (chaque bille a un diamètre d'environ 300 nm).

Ces conditions de sédimentation ont tout naturellement été reproduites en laboratoire à partir de billes de silice ou de latex nanométriques de synthèse. Les billes de silice sont en général obtenues par la méthode dite de Stöber qui consiste à polymériser le tétraéthoxysilane (TEOS) en solution alcoolique aqueuse basique. La taille des billes est contrôlée par un ensemble de paramètres incluant la température, les solvants et la concentration de TEOS.[6] Cette volonté de fabriquer des opales synthétiques n'est pas simplement dictée par des considérations de rareté et donc de prix de l'opale naturelle. En effet, deux raisons rendent impossible l'utilisation de l'opale naturelle comme BIP.[8] La première repose sur la trop faible différence d'indice de réfraction entre l'air et la silice. Des calculs ont montré qu'il faudrait une différence d'au moins 2.8 afin d'observer l'apparition d'une *full band gap*. Cette limitation peut en théorie être surmontée grâce à la fabrication d'opales inverses.[9-11] La deuxième raison est quant à elle beaucoup plus problématique et tient à l'inhomogénéité de symétrie dans l'arrangement des billes au cours de la sédimentation (au laboratoire comme dans la nature). Même si l'arrangement est bien compact (~74% du volume est effectivement occupé dans le sédiment), symétries cubique et hexagonale peuvent coexister dans l'opale.* Cela se traduit en pratique par une faible cohérence de symétrie à longue distance dans le matériau rendant caduque son utilisation comme élément optique (Schéma 3).

* L'arrangement cubique semble toutefois être entropiquement favorisé : L. V. Woodcock, *Nature* **1997**, 388, 235-237.

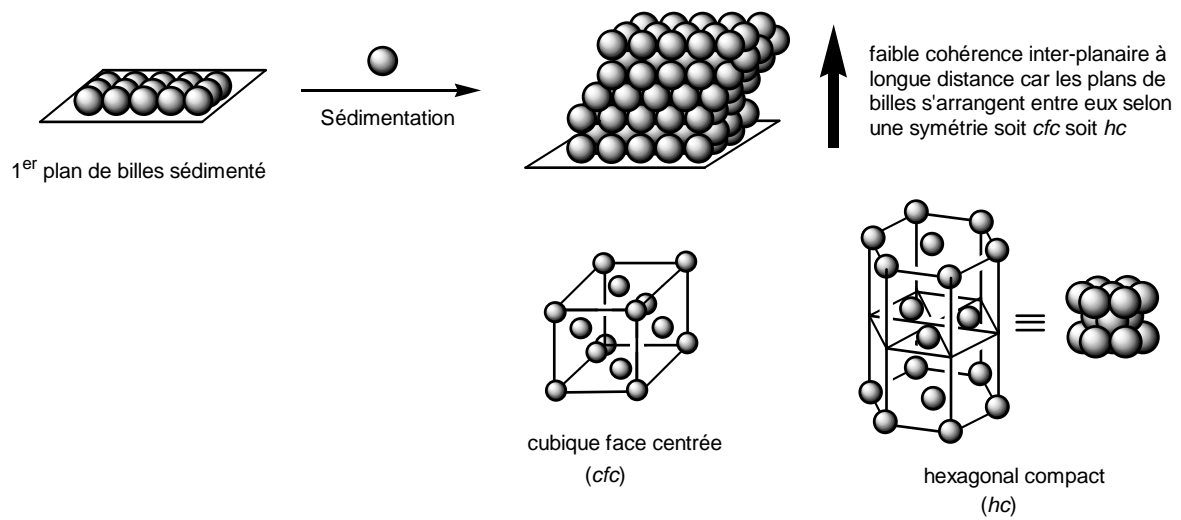


Schéma 3. Problème de l'incohérence inter-planaire lors de la sédimentation des billes de silice.

L'application de vibrations au cours de la sédimentation,^[12] la sédimentation en espace confiné^[13] ainsi que la croissance couche par couche du matériau^[14] ont permis d'améliorer l'ordre et la cohérence à longue distance de l'opale synthétique. Les dimensions de la zone arrangée reste néanmoins trop faible pour que ces matériaux soient techniquement exploitables.

II Synthèse de dimères de billes de silice

Notre travail vise à améliorer les propriétés optiques des opales grâce à un meilleur contrôle de la cohérence à longue distance lors de la sédimentation des billes de silice. Nous sommes partis de l'hypothèse qu'il existait une forte analogie entre la formation d'un BIP et la cristallisation de molécules en général. En effet, la cristallisation nécessite une première étape de nucléation dans laquelle les premières molécules s'arrangent entre elles. Cette étape est en général limitante lors de la cristallisation. De fait, l'addition de « germes » de cristaux facilite grandement le processus de cristallisation. Dans le cas du BIP, nous désirions utiliser de tels germes sous la forme d'oligomères tridimensionnels de nanobilles de silice de géométrie parfaitement contrôlée. Nous espérons que l'addition de faibles quantités de ces éléments améliorerait la structuration de l'opale lors de la sédimentation des billes de silice.

II-1 Problématique du sujet

De nombreuses études décrivent la formation de réseaux de nanoparticules de géométrie plus ou moins bien contrôlée. La cohésion de l'assemblage peut se faire à l'aide de liaisons covalentes,^[15] d'ADN,^[16] de liaisons ioniques^[17] ou également par approche supramoléculaire.^[18] La fabrication d'oligomères de particules de taille et de géométrie contrôlées est quant à elle très peu documentée.^[19-22] Aussi simple que cela puisse paraître, la synthèse de dimères de billes est d'une très grande complexité pratique. L'utilisation d'une approche covalente illustrée dans le Schéma 4 est à proscrire car elle conduirait inexorablement à un mélange statistique d'oligomères même en présence d'un défaut d'agent de couplage ; mélange à partir duquel la purification du dimère* n'est a priori pas évidente.^[23]

* Peng *et coll.* ont néanmoins rapporté une purification de dimères de particules nanométriques de Cd/Se par précipitation d'une suspension d'oligomères : X. Peng, T. E. Wilson, A. P. Alivisatos and P. G. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 145-147. Outre le fait que le dimère est soluble dans leur cas, aucune preuve objective en faveur d'une purification réellement efficace du dimère n'est apportée.

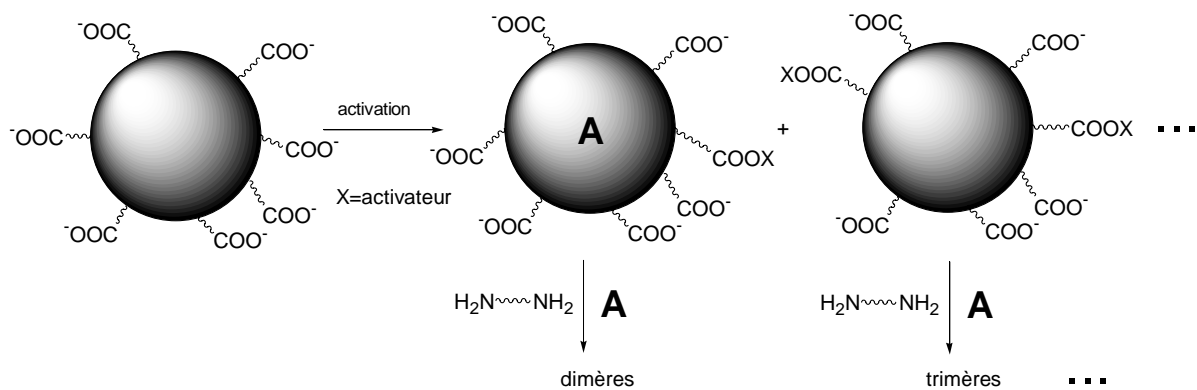


Schéma 4. Problème d'oligomérisation des billes de silice avec une approche covalente classique.

L'équipe de Xia à Seattle a très récemment publié des résultats intéressants relatifs à la synthèse de dimères^[22] et d'oligomères^[21] de billes de latex dont la géométrie est parfaitement contrôlée. Ces objets sont obtenus par confinement géométrique des billes de latex dans un *photoresist*. Le confinement des billes est assuré par les forces de capillarité attractives existantes à l'intérieur du colloïde lors de son écoulement sur le film de *photoresist*. Malheureusement une telle approche nécessite un appareillage complexe afin de générer le film et il n'est pas sûr que de grandes quantités de ces objets puissent être produites de cette manière. En conséquence, nous avons envisagé une stratégie alternative basée sur la neutralisation de charges entre un polymère polycationique présent en défaut et des nanobilles de silice fonctionnalisées en surface par des groupements anioniques.

II-2 Approche ionique

L'interaction entre colloïdes et polymères a fait l'objet de nombreux travaux. L'addition d'un polymère peut soit stabiliser soit faire précipiter le colloïde (on parle alors de floculation).^[24] Au niveau industriel, la fabrication de papier, d'encre et la dépollution des eaux usées tirent profit de cette propriété des polymères. Une étude approfondie de l'influence de l'addition de polymères neutres ou chargés sur une suspension de billes de silice a été réalisée à Paris par Lafuma *et coll.*^[24-26] Néanmoins, la silice est toujours « nue » *i.e.* sans groupements organiques en surface dans tous ces travaux. L'interaction avec le polymère se fait alors *via* les silanols de surface partiellement ionisés. En général, le colloïde oscille entre un état stable et un état floculé suivant la concentration de polymère et aucun oligomère de taille finie n'est détecté.

Toutefois, l'ionisation de la silice est faible à pH neutre.* Nous espérons par l'introduction de carboxylates augmenter la densité de charges négatives en surface des billes de silice et ainsi favoriser l'interaction entre deux billes de silice fonctionnalisées et le polymère polycationique conduisant à un dimère de billes thermodynamiquement stable (Schéma 5).

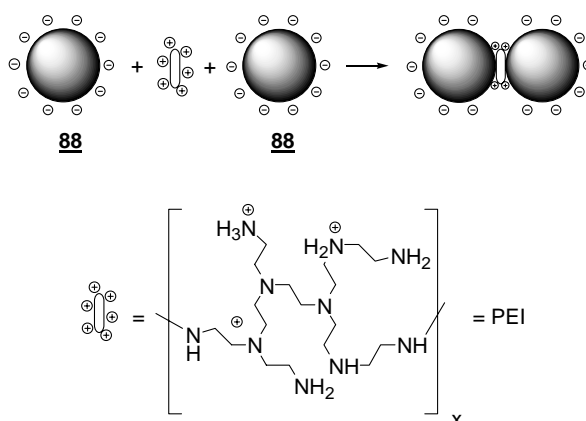


Schéma 5. Approche ionique afin de dimériser les billes de silice.

Notre choix concernant le polymère s'est porté sur le polyéthylène imine (PEI) car il a l'avantage d'être à la fois commercialement disponible dans de nombreuses tailles et très réticulé. Nous pensons que la densité localement forte de charges positives résultante de la fixation du polymère serait neutralisée par une deuxième bille anionique. Nous espérons également que la forte réticulation du polymère permettrait d'empêcher l'agrégation de plusieurs billes de silice sur une même molécule de polymère. L'utilisation d'un polymère nous semblait plus à même de limiter le taux des réactions secondaires d'oligomérisation des billes due à la fixation de plusieurs molécules de polymère sur une même bille. En effet, outre la baisse du potentiel électrostatique de la surface des billes, la surface occupée par une molécule de PEI est nettement plus importante que celle occupée par un agent activant classique (Schéma 4), le résultat étant une fixation moins aisée d'une deuxième molécule.

II-2-1 Synthèse des billes fonctionnalisées

Rachel Décor a étudié au laboratoire la fonctionnalisation en surface de particules de silice par des groupements organiques.[27] Alors que la fonctionnalisation est en général réalisée à partir de trialkoxysilane,[28-30] Rachel a montré que les monoalkoxysilanes

* L'utilisation de pH trop basique est à éviter car ils favorisent la dissolution de la silice : P. Pascal, *Nouveau traité de la chimie minérale*, 1965, Tome VIII.

pouvaient parfaitement bien être utilisés. Le principal avantage lié à l'utilisation de ces réactifs est l'excellente reproductibilité du taux de greffage des fonctions organiques en surface de bille.^[27] En effet, au contraire des monoalkoxysilanes, les trialkoxysilanes peuvent polymériser en surface de la bille de silice puis s'y fixer conduisant à une augmentation non reproductible du nombre de groupements organiques fixés en surface des billes (Schéma 6).*

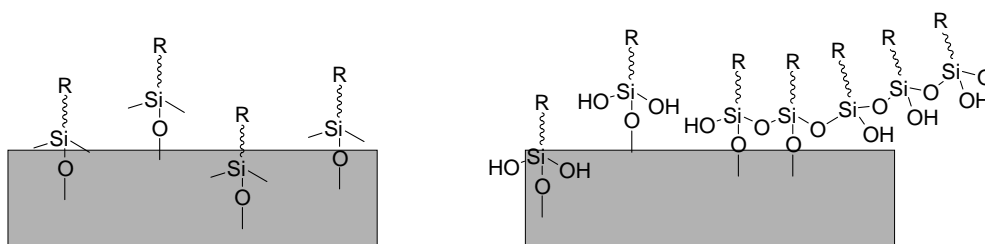


Schéma 6. Sur-fonctionnalisation de la surface de particules de silice lors de la fonctionnalisation à l'aide de trialkoxysilanes.

La présence de ces oligomères en surface est absolument à éviter dans notre cas. Toutes les fonctionnalisations de billes lors de cette étude ont de ce fait été effectuées avec des monoalkoxy silanes. Les billes fonctionnalisées par des groupements acides carboxyliques ont été synthétisées à partir des billes Stöber d'environ 250 nm de diamètre fournies par J.L. Rehspringer de l'IPCMS à Strasbourg (Schéma 7).

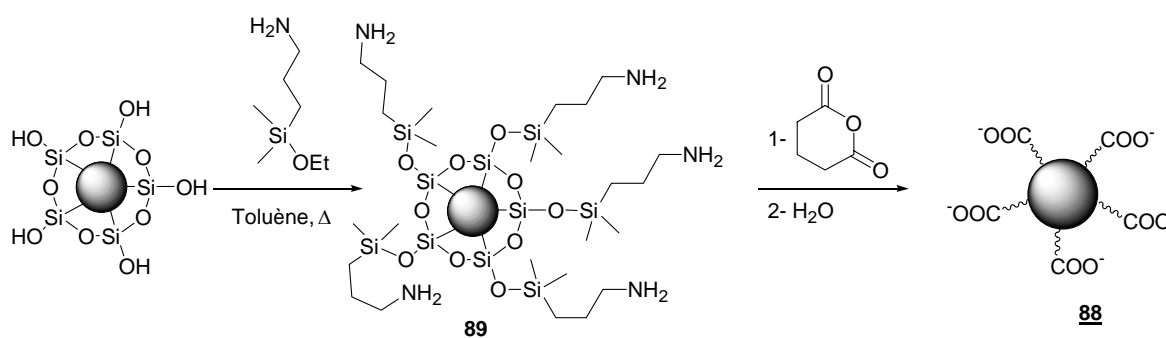


Schéma 7. Synthèse des billes de silice carboxylées.

La fonctionnalisation des billes nues a lieu dans le toluène anhydre à chaud en présence d'un excès d'aminopropyldiméthyléthoxysilane.^[27] Les billes carboxylées sont ensuite obtenues

* Une description de la nature des liaisons entre les silanols de surface de la bille et les tri-, di- et monoalkoxysilanes est disponible dans la référence T. G. Waddell, D. E. Leyden and M. T. DeBello, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5303-5307..

après réaction entre les billes aminées et l'anhydride glutarique toujours dans le toluène sec à chaud.

II-2-2 Essais de dimérisations

Nous avons testé trois tailles de PEI sur les billes carboxylées **88** : les PEI 800, 25k et 800k. * La réaction entre ces différents polymères et les billes fonctionnalisées a été suivie par mesure de tailles des particules en suspension à l'aide d'un *nanosizer*.† Quelle que soit la taille de PEI, aucune évolution n'est détectable à addition de 0.5 équivalents de polymère. À quantités plus importantes, le colloïde évolue différemment suivant la taille de PEI utilisée. Alors que la suspension floccule en présence de 500 équivalents de PEI 800k, aucune évolution n'est observée avec le PEI 800. L'addition de 500 équivalents de PEI 25000 permet par contre d'obtenir un amas de billes de silice de taille finie (Figure 2).‡

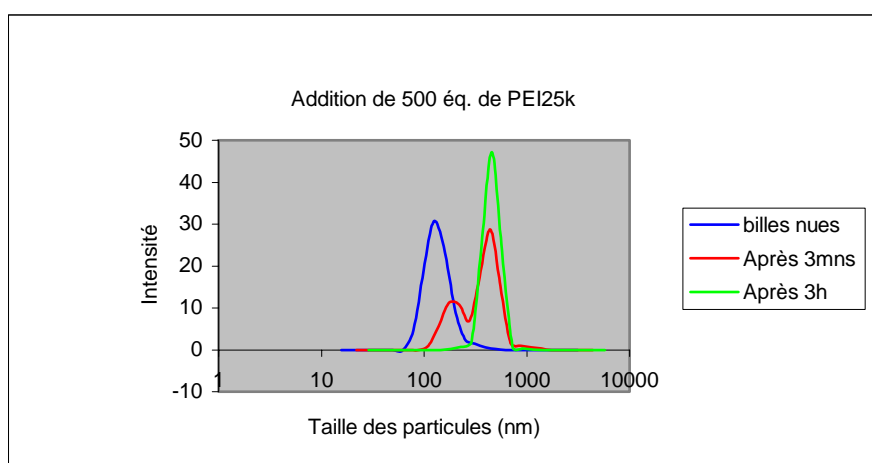


Figure 2. Évolution en taille d'une suspension de billes carboxylées après addition de 500 éq. de PEI 25k.

Cet édifice a un diamètre hydrodynamique proche de l'angström. Malheureusement aucune analyse en MET n'a pu être réalisée en raison de l'instabilité de l'édifice vis-à-vis de la dilution. En effet et de manière tout à fait générale, l'observation d'édifices individualisés à

* La masse molaire des polymères est souvent exprimée en "k", 1k = 1000 daltons.

† Voir la partie expérimentale.

‡ La taille du PEI plus que le nombre d'amines du polymère est le paramètre clé car la même observation est faite lorsque la même expérience est réalisée à nombre d'amines constant.

partir de billes de silice requiert une forte dilution de l'échantillon* en raison de la forte tendance des billes à rouler puis à s'agréger sur le support de carbone utilisé en microscopie. L'instabilité vis-à-vis de la dilution additionnée au fait qu'un large excès de polymère est utilisé montrent clairement que notre objectif de départ n'est pas réalisable. Nous nous sommes de ce fait repliés sur une approche covalente.

II-3 Approche covalente

II-3-1 Développement d'une stratégie originale

L'activation régiosélective n'étant pas possible en solution (Schéma 4), nous avons imaginé synthétiser des dimères de billes **88** *via* l'immobilisation d'un alkoxy silane sur une surface métallique (Schéma 8).

* L'agrégat est obtenu à une concentration de 1mg / ml de colloïde dans l'eau, la désagrégation est totale lorsque l'échantillon est dilué cinq fois.

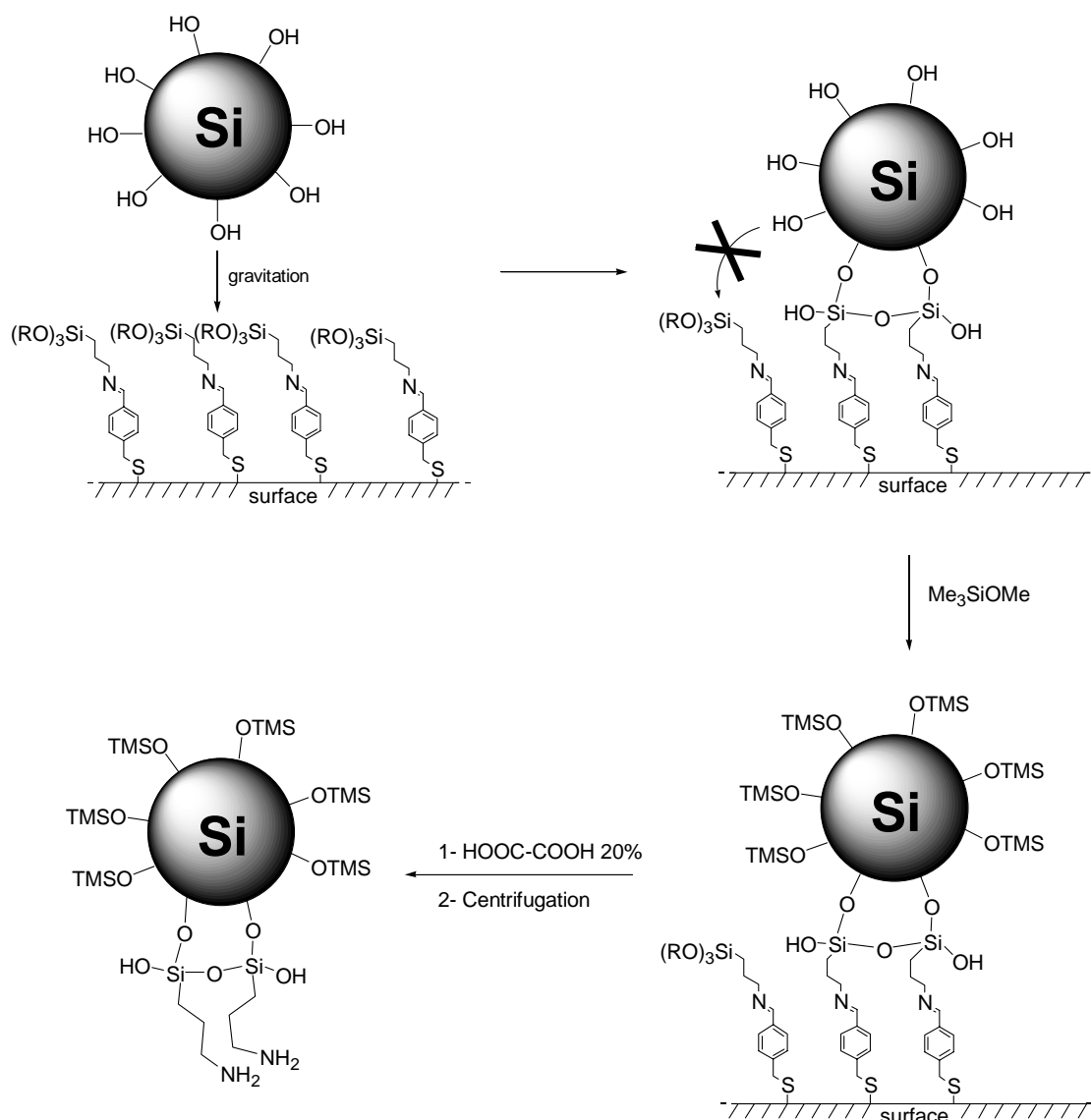


Schéma 8. Concept de fonctionnalisation régiosélective de billes de silice sur une surface plane.

La surface devra être parfaitement plane afin d'éviter que les défauts de surface ne puisse être de l'ordre de grandeur de la taille de la bille ce qui conduirait inévitablement à une perte de régiosélectivité lors de la fonctionnalisation. Nous avons de ce fait opté pour l'utilisation de mercure comme support de fonctionnalisation.

II-3-2 Design et synthèse du bras espaceur organique

Les thiols permettent de former des couches monomoléculaires en surface de métaux lourds comme le mercure et l'or^[31] et paraissent de ce fait inévitables. L'autre extrémité du

bras espaceur devra comporter un alkoxyasilane qui pourra réagir avec les silanols de surface de la bille de silice. Nous avons choisi d'utiliser un tri- et non un monoalkoxyasilane dans ce cas car il devrait donner une liaison plus forte avec la bille.^[32] Enfin, l'introduction d'une fonction facilement clivable comme la fonction imine aromatique dans la structure du bras espaceur devrait permettre de récupérer en conditions relativement douces les billes fonctionnalisées.

Malheureusement, seul le 4-thiométhylbenzaldéhyde est disponible dans le commerce. Nous n'avons pas été en mesure de reproduire les conditions décrites dans la littérature de transformation de ce dérivé en thiol.^[33] Le brut réactionnel est systématiquement sale dans notre cas même lorsque les réactifs sont redistillés fraîchement. De plus, ce thiol polymérise sur colonne de silice. Nous avons de ce fait synthétiser **91** et **92** qui nous l'espérons serait plus stable (Schéma 9).

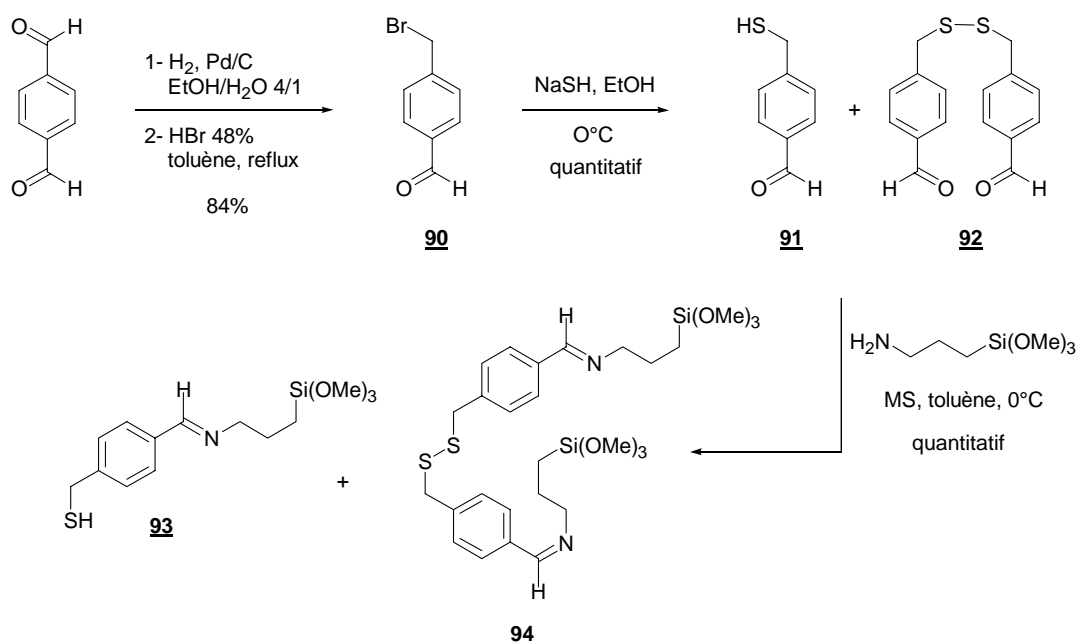


Schéma 9. Synthèse du bras espaceur.

Après synthèse du 4-bromométhylbenzaldéhyde **90**,^[34] le thiol **91** est obtenu par traitement de **90** par l'hydrogénosulfure de sodium dans l'éthanol à 0°C. Il est intéressant de noter que le thiol est très facilement oxydé en disulfure **92** au cours de cette synthèse.*

La formation du disulfure n'est pas gênante en pratique car les disulfures peuvent également être employés lors de fonctionnalisations de surfaces métalliques. Nous avons en outre vérifié que le mélange **93** + **94** redonnaient l'aldéhyde **91** lorsqu'il est traité par une solution aqueuse

* La formation de **92** et non du thioéther correspondant a été confirmée par spectrométrie de masse

d'acide oxalique à 20%. Ces conditions réactionnelles ont de ce fait été choisies afin de cliver les billes de silice fonctionnalisées de la surface métallique.

II-3-3 Mise en pratique

Nous avons réalisé les essais de dimérisation sous atmosphère inerte dans une boîte de Pétri en verre sur une surface métallique d'approximativement 0.1 m^2 . Un rapide calcul permet d'arriver à une valeur d'environ 900 mg de billes de 250 nm de diamètre nécessaire pour saturer cette surface.* Toutefois, ce calcul ne tient pas compte des répulsions électrostatiques fortes qui doivent exister dans notre cas,^[35, 36] si bien que la quantité effective de billes « immobilisables » en surface du métal est certainement bien moindre.

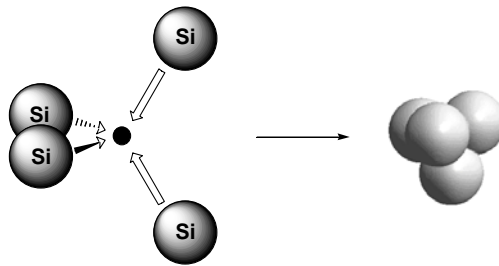
Ces résultats en main, nous avons réalisé l'expérience de dimérisation. Malheureusement, les billes récupérées *in fine* sont systématiquement contaminées par des sels, probablement de mercure, même après plusieurs cycles de centrifugation / redispersion. Il est possible que la bonne affinité des amines primaires pour les métaux soit responsable de cette observation.^[28] Il serait de ce fait peut-être judicieux de fonctionnaliser les billes de silice avec un autre dérivé organique, par exemple alcoolique.

* Ce chiffre est obtenu en estimant qu'une bille occupe une surface correspondant à un carré de 250 nm de côté. De plus, les billes étant très peu poreuses, leur densité est proche de celle de la silice pure *i.e.* $2.2 \cdot 10^6 \text{ g}\cdot\text{mole}^{-1}$.

III Conclusion et perspectives

La synthèse d'éléments structurants qui pourraient être utilisés lors de la fabrication d'opales synthétiques par sédimentation contrôlée de nanobilles de silice n'a pu être menée à bien. Alors que la synthèse de dimères par voie ionique semble pour le moins utopique, l'approche covalente employée n'a pas (encore) fourni les résultats escomptés, les problèmes étant à l'heure plus pratiques que théoriques.

Néanmoins, l'objectif final reste la fabrication d'objets nanométriques à géométrie contrôlée car seuls de tels objets tridimensionnels seront en mesure de faciliter la structuration de l'opale lors de la sédimentation. Ainsi, la synthèse de tétraèdres par auto-assemblage contrôlé de billes de silice est envisagée :



Le tétraèdre pourrait résulter de l'auto-assemblage de quatre billes de silice autour d'une bille dont le diamètre correspondrait parfaitement à la cavité centrale existante dans le tétraèdre de billes. La cimentation de l'édifice devra se faire à travers des interactions attractrices entre la bille centrale et les billes périphériques. La force de ces interactions ne devra toutefois pas être trop forte afin que les billes de silice puissent se réorganiser correctement autour de la bille centrale.

IV Références

- [1] "Silicon based photonic crystals." A. Birner, R. B. Wehrspohn, U. M. Gösele and K. Busch, *Adv. Mat.* **2001**, *13*, 377-387.
- [2] "Inhibited spontaneous emission on solid state physics and electronics." E. Yablonovitch, *Phys. Rev. Lett.* **1987**, *58*, 2059-2062.
- [3] "Les BIPs, ou comment réfléchir la lumière avec des trous." V. Berger, *La Recherche* **1996**, *290*, 74-79.
- [4] "Opal chips: vectorial growth of colloidal crystal patterns inside silicon wafers." S. M. Yang and G. A. Ozin, *Chem. Com.* **2000**, 2507-2508.
- [5] "Opal chips: photonic jewels." M. Freemantle, *C&EN* **2001**, 55-57.
- [6] "Monodispersed colloidal spheres : old material with new applications." Y. Xia, B. Gates, Y. Yin and Y. Lu, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 693-713.
- [7] "Synthèse et imitation de l'opale noble." J. P. Gauthier, *Revue de gemmologie* **1986**, *89*, 16-23.
- [8] "Self assembly approaches to three dimensional photonic crystals." Y. Xia, B. Gates and Z. Y. Li, *Adv. Mat.* **2001**, *13*, 409-413.
- [9] "Carbon structures with three dimensional periodicity at optical wavelengths." A. A. Zakhidov, R. H. Baughman, Z. Iqbal, C. Cui, I. Khayrullin, S. O. Dantas, J. Marti and V. G. Ralchenko, *Science* **1998**, *282*, 897.
- [10] "Preparation of macroporous metal films from colloidal crystals." P. Jiang, J. Cizeron, J. F. Bertone and V. L. Colvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7957-7958.
- [11] "Dimensional colloidal photonic crystals prepared from submicrometer sized polystyrene latex spheres pre-coated with luminescent polyelectrolyte/nanocrystal shell." A. Rogach, A. Susa, F. Caruso, G. Sukhorukov, A. Kornowski, S. Kershaw, H. Möhwald, A. Eychmüller and H. Weller, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 333-337.
- [12] "Colloid crystal growth under oscillatory shear." O. Vickreva, O. Kalinina and E. Kumacheva, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 110-112.

- [13] "Crystallization of mesoscopic colloids into 3D opaline lattices in packing cells fabricated by replica molding." B. T. Mayers, B. Gates and Y. Xia, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 1629-1632.
- [14] "Single crystal colloidal multilayers of controlled thickness." P. Jiang, J. F. Bertone, K. S. Hwang and V. L. Colvin, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 2132-2140.
- [15] "Novel gold-dithiol nano-networks with non-metallic electronic properties." M. Brust, D. Bethell, D. J. Schiffrin and C. J. Kiely, *Adv. Mat.* **1995**, *7*, 795.
- [16] "DNA directed synthesis of binary nanoparticle network materials." R. C. Mucic, J. J. Storhoff, C. A. Mirkin and R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12674-12675.
- [17] "A building block approach to mixed colloid systems through electrostatic self-organization." T. H. Galow, A. K. Boal and V. M. Rotello, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 576-579.
- [18] "Fabrication and self optimization of multivalent receptors on nanoparticle scaffolds." A. K. Boal and V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 734-735.
- [19] "Organization of "nanocrystal molecules" using DNA." A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez Jr and P. G. Schultz, *Nature* **1996**, *382*, 609-611.
- [20] "Synthesis and isolation of a homodimer of cadmium selenide nanocrystals." X. Peng, T. E. Wilson, A. P. Alivisatos and P. G. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 145-147.
- [21] "Self-assembly of monodispersed spherical colloids into complex aggregates with well-defined sizes, shapes and structures." Y. Yin and Y. Xia, *Adv. Mat.* **2001**, *13*, 267-271.
- [22] "A self assembly approach to the formation of asymmetric dimers from monodispersed spherical colloids." Y. Yin, Y. Lu and Y. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 771-772.
- [23] "Shape separation of nanometer gold particles by size-exclusion chromatography." G. T. Wei, F. K. Liu and C. R. C. Wang, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2085-2091.
- [24] "The living cell in four dimensions." F. Lafuma, R. Audebert and B. Cabane **1990**, American Institute of Physics, pp .

- [25] "Short range order of silica particles bound through adsorbed polymer layers." B. Cabane, K. Wong, T. K. Wang, F. Lafuma and R. Duplessix, *Col.&Pol. Sci.* **1988**, 266, 101-104.
- [26] "Coupling between polymer adsorption and colloidal particle aggregation." V. Chaplain, M. L. Janex, F. Lafuma, C. Graillat and R. Audebert, *Col.&Pol. Sci.* **1995**, 273, 984-993.
- [27] R. Décor, Thèse de doctorat de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg I, **1999**.
- [28] "Formation and adsorption of clusters of gold nanoparticles onto functionalized silica nanoparticle surfaces." S. L. Westcott, S. J. Oldenburg, T. R. Lee and N. J. Halas, *Langmuir* **1998**, 14, 5396-5401.
- [29] "Nanoengineering of optical resonances." S. J. Oldenburg, R. D. Averitt, S. L. Westcott and N. J. Halas, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 288, 243-247.
- [30] "Covalent surface functionalization and self organisation of silica nanoparticles." C. Beck, W. Härtl and R. Hempelmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1297.
- [31] "Polyhetero- ω -functionalized alkanethiolate stabilized gold cluster compounds." R. S. Ingram, M. J. Hostetler and R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9175.
- [32] "The nature of silane to silica surface bounding." T. G. Waddell, D. E. Leyden and M. T. DeBello, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5303-5307.
- [33] "The methyl group as a protecting group for arylthiols: a mild and efficient method for the conversion of methyl aryl sulfides to arylthiols." R. N. Young, J. Y. Gauthier and W. Coombs, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1753-1756.
- [34] "Synthesis, conformation, and biological activity of teleocidin mimics, benzolactams. A clarification of the conformational flexibility problem in structure-activity studies of teleocidins." Y. Endo, M. Ohno, M. Hirano, A. Itai and K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1841-1855.
- [35] "Adsorption of nanolatex particles to mineral surfaces of variable surface charge." D. A. Antelmi and O. Spalla, *Langmuir* **1999**, 15, 7478-7489.
- [36] "Nanoparticle array on surfaces for electronic, optical and sensor applications." A. N. Shipway, E. Katz and I. Willner, *ChemPhysChem* **2000**, 1, 18-52.

Partie expérimentale

CONSIDÉRATIONS

GÉNÉRALES

Toutes les manipulations nécessitant des conditions anhydres sont réalisées sous atmosphère d'argon (U) et en utilisant de la verrerie étuvée.

Lorsque aucune mention de la température n'est explicitement faite dans le texte, les réactions sont réalisées à température ambiante.

Solvants et réactifs :

Les réactifs proviennent des fournisseurs suivants : Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster, Novabiochem, Sigma, Strem et ont été utilisés sans purification sauf précision contraire dans le texte.

Les solvants employés ont été séchés ou distillés avant utilisation.

L'éther diéthylique et le THF sont distillés sur sodium / benzophénone sous argon.

Le dichlorométhane est lavé deux fois à l'eau, séché sur chlorure de calcium, et distillé sur hydrure de calcium sous argon.

L'acétonitrile est distillé sur hydrure de calcium sous argon.

Le toluène, le benzène, et la triéthylamine sont conservés sous argon sur fil de sodium.

Le DMF, le DMSO, le méthanol et l'éthanol sont stockés sous argon sur tamis moléculaire 3 ou 4 Å. Le tamis moléculaire est préalablement activé par chauffage à 200°C sous vide de la pompe à palettes pendant une nuit.

Matériels et appareils de laboratoire

RMN : Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils Brücker DPX-200 et DPX-300 à transformée de Fourier. Les fréquences d'irradiation sont respectivement de 200 MHz et 300 MHz pour le noyau ^1H , de 50 et 75 MHz pour le noyau ^{13}C . Les spectres du carbone sont enregistrés en mode «découplé du proton ». Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à une référence spectrale ($\delta=0$ ppm). Celle-ci est imposée par le paramètre SR (*Spectrum Reference*, en Hz) par rapport à la fréquence de l'appareil et dépend du solvant utilisé. Dans la majorité des cas, une référence secondaire dont le déplacement chimique est connu est utilisée à la place de la référence standard :

-chloroforme deutéré (CDCl_3) : RMN ^1H : 7,27 ppm (singlet)

RMN ^{13}C : 77,0 ppm (triplet)

-méthanol deutéré (CD_3OD) : RMN ^1H : 3,31 ppm (quint)

RMN ^{13}C : 49,0 ppm (t)

Les abréviations suivantes sont utilisées pour la description des signaux : m (multiplet); s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quadruplet); quint (quintuplet); sext (sextuplet); app (apparent). Les attributions des atomes de carbone ont été effectuées dans la mesure du

possible. Elles résultent d'expériences de RMN (DEPT 135 et 90, corrélations ^1H - ^{13}C), de la comparaison de molécules d'une même série et du calcul de déplacements chimiques à l'aide des tables d'incrémentations.

HPLC : les chromatographies liquides haute performance ont été effectuées sur un appareil Gynkotek UVD170S équipé d'une pompe DIONEX P580, d'un injecteur automatique Gynkotek GINA50 et d'un détecteur UV à barette de diodes, l'irradiation se faisant par l'intermédiaire d'une lampe au deutérium. La gamme de détection est comprise entre 200 et 595 nm. La colonne utilisée est de marque Hewlett packard (réf. : Zorbax SB C-18 4.6 mm \times 25 cm). La détection des produits a lieu à 225nm. Les échantillons ont été systématiquement filtrés sur une cartouche C_{18} avant injection. Les conditions d'élution sont précisées à chaque fois.

GC : les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Carlo Erba ICU 600. La détection a lieu par combustion des produits en sortie de colonne. Les conditions d'élution sont précisées dans chaque cas.

IR : Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle 2000 FT-IR couplé à un microscope infrarouge. Les composés sont analysés par transmission. Les échantillons huileux sont analysés à travers des pastilles de CsI. Les solides sont broyés avec du KBr (1 mg de produit pour 99 mg de KBr), puis pressés en pastille. Les résines sont aplaties et posées sur une pastille de cristal de KBr. Les nombres d'ondes des bandes sont exprimés en cm^{-1} . L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre parenthèses.

Nanosizer : Les expériences de mesure de taille de particules en suspension diluée ont été réalisées sur un appareil Malvern. Le principe de fonctionnement de cet appareil est basé sur la diffusion dynamique de la lumière par les particules. De manière tout à fait similaire à l'effet Doppler, la lumière diffusée par une particule en mouvement est d'autant plus déphasée que la particule s'éloigne ou se rapproche rapidement de la source lumineuse. En pratique l'appareil mesure une fonction d'auto-corrélation qui n'est autre qu'une cinétique de perte de cohérence dans la suspension et qui est reflétée par la cinétique de déphasage. Un traitement mathématique de cette fonction d'auto-corrélation permet ensuite de déduire la répartition en tailles des différents objets présents en suspension. Il est à noter que l'intensité diffusée par les particules est proportionnelle au rayon de giration de l'objet diffusant à la puissance 6. Les gros objets diffusant beaucoup plus que les petits, les échantillons doivent de ce fait être exempts de toute trace de poussières.

SM : Les spectres de masse ont été enregistrés par Alain Valleix du Service des Molécules Marquées, CEA de Saclay, sur un appareil Finnigan-Mat 4600 à quadripôle par un mode d'ionisation chimique à l'ammoniac. Si nécessaire, la hauteur relative des principaux pics a été indiquée entre parenthèses, le pic le plus important étant normalisé à 100.

MET : Les clichés de MET ont été effectués par Marc Schmutz à l'IGBMC (Illkirch). Les observations sont réalisées dans des conditions d'utilisation standard avec un MET Philips CM12 opérant à 100 kV. Les films Kodak SO163 utilisés sont développés dans un révélateur D19 Kodak pendant 12 minutes.

CCM : Les chromatographies analytiques sur couche mince sont effectuées sur des plaques de silice 60F₂₅₄ Merck d'épaisseur 0.25 mm. La révélation des plaques a été effectuée par illumination ultraviolette à 254 nm, puis par pulvérisation d'un révélateur (acide phosphomolybdique, vanilline ou ninhydrine) suivi d'un chauffage à 200 °C ou par exposition de la plaque à des vapeurs d'iode. Pour chacun des produits isolés, la valeur du rapport frontal d'éluion (R_f) dans un éluant donné est indiquée : R_f (éluant) = valeur.

Purifications : Les chromatographies préparatives sont effectuées sur des colonnes de gel de silice 60 Merck (granulométrie 40-63 μm) sous légère pression.

Chapitre I

Méallations à l'aide d'un tandem sodium métallique / chlorure d'alkyle

Remarques préliminaires :

Le sodium métallique étant très pyrophorique en présence d'eau, tout équipement qui a été en contact avec ce métal a été systématiquement placé dans un mélange Et_2O / EtOH afin de neutraliser les traces résiduelles de métal. De même, une petite quantité de méthanol a été systématiquement additionnée en fin de réaction afin de neutraliser l'excès de sodium.

Préparation de la suspension de sodium micronisé :

Le titre des suspensions de sodium commercialement disponibles dans le toluène est en général de 30%. La suspension est canulée dans le ballon par application d'une légère surpression. Nous avons utilisé une canule en téflon d'un diamètre d'environ 2 mm. Ne pouvant mesurer précisément le volume introduit de cette manière, un repère sur le ballon permet d'ajouter à peu près la quantité désirée de sodium. Si le toluène n'est pas le solvant de la réaction, ce dernier est transvasé par application d'une légère surpression d'argon. La suspension est alors lavée de la même manière avec une faible quantité du solvant de remplacement puis la quantité nécessaire est finalement introduite dans le ballon.

Préparation de la suspension de sodium non micronisé :

Le montage expérimental utilise un ballon tricol équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau et, si nécessaire, d'une ampoule à addition. La quantité de sodium nécessaire (2.6 éq.) est rapidement découpée aux ciseaux, rincée à l'hexane puis introduite dans le toluène anhydre à raison 35 ml de solvant par gramme de sodium. Le toluène est alors porté à reflux jusqu'à fusion complète du sodium. Une vive agitation mécanique est alors mise en route afin de disperser efficacement le métal. Le chauffage est dans un premier temps arrêté puis le bain d'huile est retiré dès que la suspension est clairement visible. Les suspensions de sodium ainsi fabriquées sont constituées de particules d'un diamètre millimétrique.

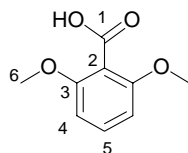
Si le toluène n'est pas le solvant de la réaction, la démarche à suivre est la même que celle décrite précédemment.

Mode opératoire général de méallation :

Le composé à métaller (1 éq.) est additionné à la suspension de sodium (2.6 éq.). Une petite portion (environ un dixième) du chloroalcane pur (1.2 éq. au total) est alors ajoutée. L'initiation de la réaction a en général lieu après un délai de 2 à 5 minutes et se caractérise par une augmentation modérée de la température réactionnelle. Le reste du chloroalcane est alors additionné de manière à maintenir le dégagement de chaleur constant, le milieu réactionnel étant refroidi si nécessaire à l'aide d'un bain d'eau. La métallation peut être suivie par la disparition progressive des particules de sodium. L'électrophile est finalement additionné au milieu réactionnel à 0°C après 3h de métallation.

1 : Acide 2,6-diméthoxybenzoïque

Les analyses spectrales sont en accord avec celles du produit commercial Aldrich réf. D13,160-1 : FT NMR **1** (2), 1095A, FT IR **1** (2), 204D.



$C_9H_{10}O_4$ (MM = 182.17)

R_f (EtOH / AcOEt / AcOH 9/1/ε) = 0.6

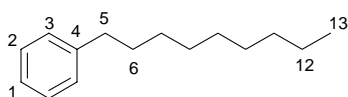
Aspect : cristaux blancs

Préparé à partir de 12.66 g (91.6 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène selon le mode opératoire général de métallation avec la suspension de sodium non micronisée. L'électrophile est additionnée en excès sous forme de carboglace. Les traces de sodium résiduelles sont neutralisées à l'aide d'une faible quantité de méthanol. L'eau (300 mL) est ensuite ajoutée, la phase aqueuse est séparée puis extraite avec 100 mL d'éther diéthylique, acidifiée à pH 0-1 à l'aide d'une solution HCl 37% et extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle (2 × 200 mL). Après séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 , concentration sous pression réduite, 11.31 g (64.2 mmol, rdt = 70%) de **1** sont obtenus après cristallisation dans un mélange hexane / acétone.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.89 (s, 6H, H_6), 6.60 (d, $J_{4-5} = 8.4$ Hz, 2H, H_4), 7.34 (t, $J_{5-4} = 8.4$ Hz, 1H, H_5)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 56.2 (C_6), 104.1 (C_4), 111.5 (C_2), 131.9 (C_5), 157.8 (C_3), 170.3 (C_1)

SM (IC / NH_3 , m/z) : 200 [$M + NH_4$] $^+$

2 : Nonylbenzène

$C_{15}H_{24}$ (MM = 204.35)

R_f (hexane) = 0.7

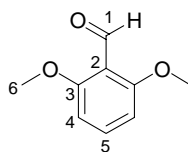
Aspect : huile incolore

Ce produit est formé en quantités plus ou moins importantes lorsque la réaction de métallation est effectuée dans le toluène. Il peut être purifié sur gel de silice (éluant = hexane).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.92 (t, $J_{13-12} = 6.9$ Hz, 3H, H_{13}), 1.26-1.43 (m, 12H, H_{7-12}), 1.61 (m, 2H, H_6), 2.67 (t, $J_{5-6} = 8.0$ Hz, 2H, H_5), 7.22-7.39 (m, 5H, $H_{Ar.}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 14.1 (C_{13}), 22.7, 29.4, 29.5, 29.6, 31.6, 31.9, 36.0 (C_{5-12}), 125.5 (C_1), 128.2, 128.4 ($C_{2,3}$), 143.0 (C_4)

IR : 2922, 2855, 1455, 744, 700 cm^{-1}

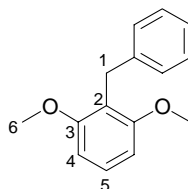
2,6-DiméthoxybenzaldéhydeC₉H₁₀O₃ (MM = 166.17)R_F (AcOEt / hexane 2/8) = 0.2

Aspect : cristaux jaunes

Préparé selon la procédure décrite pour l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque à partir de 2.65 g (19.09 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène et de la suspension de sodium non micronisé. Le DMF (38.18 mmol) est additionné après 3 heures de métallation. L'éventuel excès de sodium est neutralisé avec quelques gouttes de méthanol puis 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont additionnés. La phase aqueuse est alors extraite à l'acétate d'éthyle (2 × 50 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Ce produit a été recristallisé dans un mélange hexane / éther diéthylique pour donner 1.65 g de produit pur (rdt = 52%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 3.90 (s, 6H, H₆), 6.57 (d, J₄₋₅ = 8.4 Hz, 2H, H₄), 7.45 (t, J₅₋₄ = 8.4 Hz, H₅), 10.50 (s, 1H, H₁)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 56.0 (C₆), 103.8 (C₄), 114.2 (C₂), 135.9 (C₅), 162.1 (C₃), 189.4 (C₁)

2,6-Diméthoxy-1-benzylbenzèneC₁₅H₁₆O₂ (MM = 228.29)R_F (AcOEt / hexane 1/9) = 0.6

Aspect : cristaux blancs

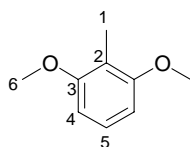
Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.05 g de 1,3-diméthoxybenzène (7.60 mmol). Le bromure de benzyle (16 mmol) est additionné après 3 heures de métallation. L'éventuel excès de sodium est neutralisé avec quelques gouttes de méthanol puis 50 mL d'eau sont additionnés. Ce produit a été recristallisé dans un mélange hexane / éther diéthylique pour donner 1.3 g de produit pur (rdt = 75%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 3.83 (s, 6H, H₆), 4.06 (s, 2H, H₁), 6.59 (d, J₄₋₅ = 8.4 Hz, 2H, H₄), 7.15-7.32 (m, 6H, H_{5, Ar})

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 28.6 (C₁), 55.7 (C₆), 103.8 (C₄), 117.6 (C₂), 125.3, 127.3, 127.9, 128.5, 141.8 (C_{5, Ar}), 158.3 (C₃)

2,6-Diméthoxytoluène

Les analyses spectrales de ce produit sont en accord avec celles du produit commercial Aldrich réf. D13,720-0 : FT NMR **1** (2), 192B; FT IR **1** (1), 1046C.



$C_9H_{12}O_2$ (MM = 152.19)

R_f (AcOEt / hexane 2/8) = 0.6

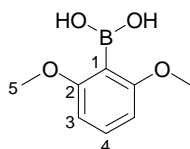
Aspect : cristaux blancs

Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.05 g (7.60 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène. Le diméthylsulfate (15.2 mmol) est additionné après 3 heures de métallation. L'éventuel excès de sodium est neutralisé avec quelques gouttes de méthanol puis 50 mL d'eau sont additionnés. Ce produit a été purifié sur gel de silice (éluant éther diéthylique / hexane 6/94) pour donner 0.99 g de produit pur (rdt = 86%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.13 (s, 3H, H_1), 3.85 (s, 6H, H_6), 6.56 (d, $J_{4,5} = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.14 (t, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, H_5)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.1 (C_1), 55.7 (C_6), 103.5 (C_4), 114.5 (C_2), 126.2 (C_5), 158.4 (C_3)

Acide 2,6-diméthoxyphényle boronique



$C_8H_{11}B_1O_4$ (MM = 181.98)

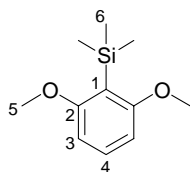
R_f (AcOEt / hexane 2/8) = 0.4

Aspect : cristaux blancs

Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.58 g (11.45 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène. Après 3 heures de réaction, le milieu réactionnel est cannulé lentement sur une solution de triméthylborate fraîchement distillé (22.9 mmol) dans 20 mL de toluène anhydre. Après 12h, l'éventuel excès de sodium est neutralisé avec quelques gouttes de méthanol puis 50 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl saturée sont additionnés. La phase aqueuse est alors extraite à l'acétate d'éthyle (2×50 mL). Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite. Ce produit a été recristallisé dans le toluène pour donner 1.45 g de produit pur (rdt = 70%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.90 (s, 6H, H_5), 6.65 (d, $J_{3,4} = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 7.22 (s, 2H, OH), 7.40 (t, $J_{4,3} = 8.3$ Hz, H_4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 56.2 (C_5), 104.5 (C_3), 133.1 (C_4), 165.6 (C_2)

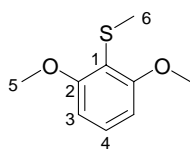
(2,6-Diméthoxyphényle) triméthyle silane
 $C_{11}H_{18}O_2Si_1$ (MM = 210.34)

 R_f (AcOEt / hexane 2/8) = 0.65

Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.58 g (11.45 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène. Ce produit a été purifié sur gel de silice (éluant éther diéthylique / hexane 2/98) pour donner 1.83 g de produit pur (rdt = 76%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.30 (s, 9H, H_6), 3.77 (s, 6H, H_5), 6.51 (d, $J_{3-4} = 8.4$ Hz, 2H, H_3), 7.29 (t, $J_{4-3} = 8.4$ Hz, H_4)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.4 (C_6), 55.2 (C_5), 103.5 (C_3), 114.3 (C_1), 131.3 (C_4), 165.4 (C_2)

2,6-Diméthoxybenzène méthylthioéther
 $C_9H_{12}O_2S_1$ (MM = 184.26)

 R_f (AcOEt / hexane 6/94) = 0.35

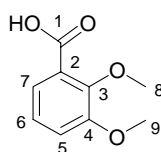
Aspect : cristaux jaunes

Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.58 g (11.45 mmol) de 1,3-diméthoxybenzène. Ce produit a été cristallisé dans un mélange éther diéthylique / hexane pour donner 1.58 g de produit pur (rdt = 75%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.35 (s, 3H, H_6), 3.89 (s, 6H, H_5), 6.56 (d, $J_{3-4} = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 7.23 (t, $J_{4-3} = 8.3$ Hz, H_4)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 17.7 (C_6), 56.1 (C_5), 104.0 (C_3), 111.9 (C_1), 129.2 (C_4), 160.6 (C_2)

SM (IC / NH_3 , m/z) : 185 (100) $[M + H]^+$, 202 (73.9) $[M + NH_4]^+$, 219 (15.5) $[M + NH_3 + NH_4]^+$

3: Acide 2,3-diméthoxybenzoïque
 $C_9H_{10}O_4$ (MM = 182.17)

Aspect : cristaux blancs

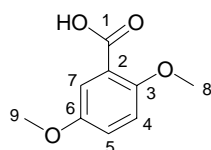
Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **1** à partir de 2.71 g de 1,2-diméthoxybenzène (19.6 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. L'acide **3** est obtenu avec un rendement de 80%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 3.93 (s, 3H, H_9), 4.08 (s, 3H, H_8), 7.14-7.25 (m, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.71 (dd, $J_{7-6} = 6.9$ Hz, $J_{7-5} = 2.5$ Hz, 1H, H_7)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 56.2, 62.2 ($\text{C}_{8,9}$), 117.5 (C_5), 122.2 (C_2), 123.9, 124.9 ($\text{C}_{6,7}$), 148.2, 152.1 ($\text{C}_{3,4}$), 165.3 (C_1)

SM (IC / NH_3 , m/z) : 200 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$

4 : Acide 2,5-diméthoxybenzoïque



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (MM = 182.17)

Aspect : cristaux blancs

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque 1 à partir de 2.71 g de 1,4-diméthoxybenzène (19.6 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. L'acide 4 est obtenu avec un rendement de 88%.

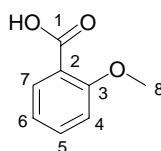
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 3.82 (s, 3H, H_9), 4.05 (s, 3H, H_8), 7.00 (d, $J_{4-5} = 9.1$ Hz, 1H, H_4), 7.13 (dd, $J_{5-4} = 9.1$ Hz, $J_{5-7} = 3.3$ Hz, 1H, H_5), 7.68 (d, $J_{7-5} = 3.3$ Hz, 1H, H_7)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 55.9, 57.2 ($\text{C}_{8,9}$), 113.2, 116.3, 118.0 ($\text{C}_{2,4,5}$), 122.0 (C_7), 152.3, 154.4, ($\text{C}_{3,6}$), 165.2 (C_1)

IR : 3239 (Ar.), 1726 (acide), 1503, 1420, 1354, 1035 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 200 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$

5 : Acide 2-méthoxybenzoïque

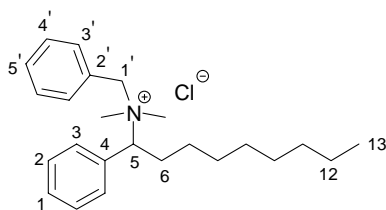


$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ (MM = 152.15)

Aspect : cristaux blancs

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque 1 à partir de 2.71 g de 1,4-diméthoxybenzène (19.6 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. L'acide 5 est obtenu avec un rendement de 25%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 4.07 (s, 3H, H_8), 7.06 (d, $J_{4-5} = 8.7$ Hz, 1H, H_4), 7.13 (t app, $J_{6-5} = J_{6-7} = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.57 (td app, $J_{5-6} = J_{5-4} = 7.5$ Hz, $J_{5-7} = 1.9$ Hz, 1H, H_5), 8.16 (dd, $J_{7-6} = 7.5$ Hz, $J_{7-5} = 1.9$ Hz, 1H, H_7)

6 : Chlorure de benzyl-diméthyl-(1-phenyl-nonyl)-ammoniumC₂₄H₃₆Cl₁N₁ (MM = 374.0)

Aspect : cristaux blancs

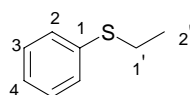
Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.18 mL de N,N-diméthylaniline (7.88 mmol), de la suspension de sodium micronisé dans 25 mL de benzène anhydre et en utilisant le bromure de benzyle (17.33 mmol) comme électrophile. Le produit a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / MeOH 90/10) pour donner 0.295 g de **6** pur (rdt = 10%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.80 (t, J₁₃₋₁₂ = 6.8 Hz, 3H, H₁₃), 1.13-1.32 (m, 12H, H₇₋₁₂), 2.21-2.42 (m, 2H, H₆), 2.93, 3.15 (s, 6H, NMe₂), 4.67 (d, J_{1'a-1'b} = 12.5 Hz, 1H, H_{1'a}), 5.13 (d, J_{1'b-1'a} = 12.5 Hz, 1H, H_{1'b}), 5.51 (dd, J_{5-6a} = 12.0 Hz, J_{5-6b} = 3.0 Hz, 1H, H₅), 7.38-7.46 (m, 8H, H_{Ar.}), 7.63 (d, J_{3'-4'} = 7.9 Hz, H_{3'})

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 14.0 (C₁₃), 22.5, 26.5, 28.1, 28.9, 29.2, 29.3, 31.6 (C₆₋₁₂), 46.3, 47.3 (NMe₂), 65.7 (C_{1'}), 77.5 (C₅), 127.4, 129.1, 129.4, 130.6, 131.3, 133.4 (C_{Ar.})

IR : 3419, 2951, 2925, 2856, 1621, 1456 cm⁻¹

SM (TOF, m / z) : 337 [M - Cl]⁺

7 : EthylphenylthioétherC₈H₁₀S₁ (MM = 138.23)R_f (hexane) = 0.7

Aspect : cristaux blancs

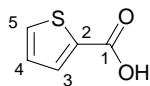
Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir d'1.0 mL de thioanisole (8.52 mmol), de la suspension de sodium micronisé et en utilisant le diméthylsulfate (17.04 mmol) comme électrophile. Le produit a été purifié sur gel de silice (éluant = hexane) pour donner 0.89 g de produit pur (rdt = 75%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.33 (t, J_{2'-1'} = 7.3 Hz, 3H, H_{2'}), 2.96 (t, J_{1'-2'} = 7.3 Hz, 2H, H_{1'}), 7.17-7.37 (m, 5H, H_{Ar.})

SM (IC / NH₃, m / z) : 138 [M]⁺

8 : Acide 2-thiénoïque

Les analyses spectrales de ce produit sont en accord avec celles du produit commercial Aldrich réf. T3,260-3 : FT NMR **1** (3), 59A, FT IR **1** (2), 600D



$C_5H_4O_2S_1$ (MM = 128.15)

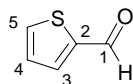
Aspect : cristaux blancs

Préparé selon la procédure décrite pour l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque à partir de 0.95 mL de thiophène (11.89 mmol) et de la suspension de sodium non micronisé. On obtient ainsi 1.4 g d'acide (rdt = 91%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.60 (s large, 1H, OH), 7.09 (m, 1H, H_4), 7.56 (dd, $J_{5-4} = 4.9$ Hz, $J_{5-3} = 1.5$ Hz, 1H, H_5), 7.80 (dd, $J_{3-4} = 4.6$ Hz, $J_{3-5} = 1.5$ Hz, 1H, H_3)

9 : 2-Thiophène carboxaldéhyde

Les analyses spectrales de ce produit sont en accord avec celles du produit commercial Aldrich réf. T3,240-9 : FT NMR **1** (3), 57A, FT IR **1** (2), 599C



$C_4H_4O_1S_1$ (MM = 138.23)

Aspect : liquide incolore

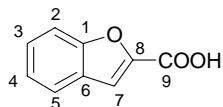
Préparé selon la procédure décrite pour le 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de de 9.61 mL de thiophène (120 mmol) et de la suspension de sodium non micronisé. Ce produit a été purifié par distillation (rdt = 55%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.20-7.25 (m, 1H, H_4), 7.78 (m, 2H, $H_{3,5}$), 9.96 (s, 1H, H_1)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 128.3 (C_4), 135.1, 136.3 ($C_{3,5}$), 144.0 (C_2), 182.9 (C_1)

10 : Acide 2-benzofurane carboxylique

Les analyses spectrales de ce produit sont en accord avec celles du produit commercial Aldrich réf. 30,727-0 : FT NMR **1** (3), 170B



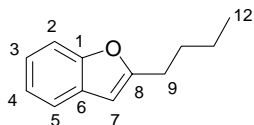
$C_9H_6O_3$ (MM = 162.14)

Aspect : cristaux blancs

Préparé selon la procédure décrite pour l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque à partir de 0.93 mL de benzofurane (8.46 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. On obtient ainsi 1.16 g d'acide (rdt = 85%)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.42 (s large, 1H, OH), 7.32 (dd, $J_{2-3} = 7.3$ Hz, $J_{2-4} = 1.5$ Hz, 1H, H₂), 7.46 (t app, $J_{3-2} = J_{3-4} = 7.3$ Hz, 1H, H₃), 7.57-7.61 (m, 2H, H_{4,7}), 7.68 (dd, $J_{5-4} = 7.8$ Hz, $J_{5-3} = 1.0$ Hz, 1H, H₅)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 112.4, 114.7, 122.9, 123.8, 127.0, 127.8 (C₂₋₇), 145.5 (C₈), 155.9 (C₁), 161.9 (C₉)

11 : 2-Butylbenzofurane

$C_{12}H_{14}O$ (MM = 174.24)

R_f (AcOEt / hexane 15/75) = 0.8

Aspect : huile incolore

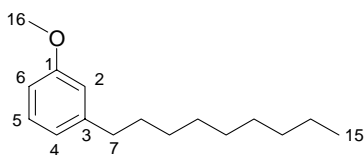
Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 0.93 mL de benzofurane (8.46 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. Le produit **11** a été purifié sur gel de silice (éluant = hexane) pour donner 0.59 g de produit pur (rdt = 40%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.03 (t, $J_{6-5} = 7.2$ Hz, 3H, H₁₂), 1.44-1.53 (m, 2H, H₁₁), 1.75-1.86 (m, 2H, H₁₀), 2.83 (t, $J_{9-10} = 7.1$ Hz, 2H, H₉), 6.43 (s, 1H, H₇), 7.23-7.56 (m, 4H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 13.8 (C₁₂), 22.3, 28.1, 29.8 (C₉₋₁₁), 101.7 (C₇), 110.7 (C₂), 120.1, 122.3, 123.0 (C₃₋₅), 129.0 (C₆), 154.6 (C₈), 159.7 (C₁)

IR : 2957, 2872, 1601, 1587, 1455, 1253 cm^{-1}

SM (IC / NH₃, m/z) : 175 [M + H]⁺, 192 [M + NH₄]⁺

12 : 2-Butylbenzofurane
 $C_{16}H_{26}O_1$ (MM = 234.38)

 R_f (AcOEt / hexane 5/95) = 0.7

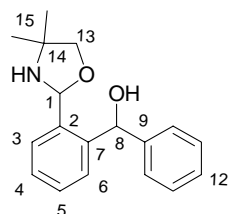
Aspect : huile incolore

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 2.42 g de 3-méthylanisole (19.83 mmol) et de la suspension de sodium micronisé. Le produit **12** a été purifié sur gel de silice (éluant = hexane) pour donner 1.85 g de produit pur (rdt = 40%). Nous n'avons pas essayé d'optimiser ce rendement (en particulier, le chlorooctane était présent en défaut).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.90 (t, $J_{15-14} = 6.8$ Hz, 3H, H_{15}), 1.21-1.45 (m, 12H, H_{9-14}), 1.56-1.71 (m, 2H, H_8), 2.60 (t, $J_{7-8} = 8.3$ Hz, 2H, H_7), 3.82 (s, 3H, H_{16}), 6.73-6.82 (m, 3H, $H_{2,4,6}$), 7.17-7.23 (m, 1H, H_5)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 14.1 (C_{15}), 22.7, 29.3, 29.6, 31.4, 31.9, 36.1 (C_{7-14}), 55.1 (C_{16}), 110.7, 114.1 ($C_{2,6}$), 120.9 (C_4), 129.1 (C_5), 144.6 (C_3), 159.5 (C_1)

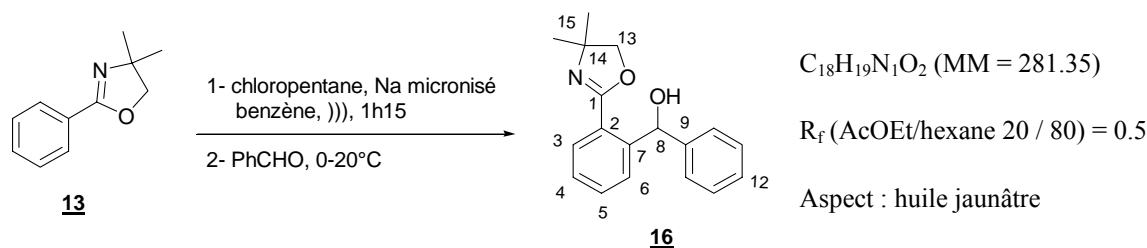
SM (IC / NH₃, m/z) : 235 [$M + H$]⁺

14 : [2-(4,4-Dimethyl-4,5-oxazolidin-2-yl)-phenyl]-phenyl-methanol
 $C_{18}H_{21}N_1O_2$ (MM = 288.36)

Structure supposée

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.46 mL d'oxazoline **13** (8.56 mmol), 0.43 g de sodium micronisé (18.83 mmol) et 1 mL de bromobenzène (9.42 mmol) dans 25 mL d'hexane anhydre. Ce produit est instable sur silice. Le spectre RMN 1H détaillé ci-après ne constitue qu'une partie du spectre du brut rapidement filtré sur silice (éluant AcOEt / hexane 10/90).

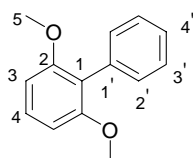
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.95, 1.35 (s, 6H, H_{15}), 3.53 (d, $J_{13a-13b} = 7.7$ Hz, 1H, H_{13a}), 3.67 (d, $J_{13a-13b} = 7.7$ Hz, 1H, H_{13b}), 4.85 (s, 1H, H_8), 5.95 (s large, 0.5H, H_1)

16 : [2-(4,4-Diméthyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-phenyl]-phenyl-méthanol

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2,6-diméthoxybenzaldéhyde à partir de 1.2 mL d'oxazoline **13** (7.02 mmol), 0.4 g de sodium micronisé (17.55 mmol) et 1.05 mL de chloropentane (8.42 mmol) dans 25 mL de benzène anhydre. Le chloropentane a été additionné pur par portions sur une période de 5 minutes, le ballon trempant dans un béccher maintenu à 0°C par addition de glace pilée, le béccher trempant lui-même dans une cuve à ultrasons. Le milieu réactionnel a été soniqué pendant 1h15. L'oxazoline **16** a été purifiée sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 8/92 puis 12/88). Des traces de produit de départ restent présentes même après purification.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.00, 1.34 (s, 6H, H_{15}), 3.88 (d, $J_{13a-13b} = 10.0$ Hz, 1H, H_{13a}), 4.02 (d, $J_{13b-13a} = 10.0$ Hz, 1H, H_{13b}), 5.93 (s, 1H, H_8), 7.10-7.95 (m, 9H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 27.7, 28.3 (C_{15}), 67.8 (C_{14}), 74.9 (C_8), 78.7 (C_{13}), 126.6, 126.8, 127.0, 127.5, 127.8, 130.5, 130.6, 131.4, 143.5, 144.7 (C_{Ar}), 162.5 (C_1)

17 : 2,6-Diméthoxybiphényle

$C_{14}H_{14}O_2$ (MM = 214.26)

R_f (AcOEt/hexane 20 / 80) = 0.65

Aspect : cristaux blancs

Préparé selon le mode opératoire général de métallation à partir de 1.05 g de 1,3-diméthoxybenzène (7.63 mmol), 0.754 g de sodium micronisé (32.83 mmol) et 2.57 g de chlorobenzène (22.90 mmol) dans 25 mL de toluène anhydre. Le dégagement de chaleur est dans ce cas long à venir et modéré si bien qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter le chlorobenzène doucement. Le produit **17** a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 5/95) pour donner 1.18 g de produit pur (rdt = 72%).

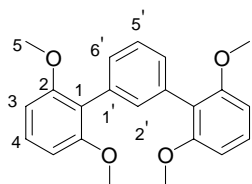
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.76 (s, 6H, H_5), 6.68 (d, $J_{3-4} = 8.4$ Hz, 2H, H_3), 7.31-7.48 (m, 6H, $H_{4,Ar}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 55.9 (C_5), 104.1 (C_3), 119.5 (C_1), 126.7, 127.6, 128.6, 130.9 ($C_{4,2'-4'}$), 134.1 ($C_{1'}$), 157.6 (C_2)

SM (IC / NH_3 , m/z) : 232 [$M + NH_4$] $^+$

18 : 2,6,2'',6''-Tétraméthoxy-[1,1',3',1'']terphényle

Cette réaction est extrêmement exothermique et doit de ce fait être réalisée avec un volume mort très important.



$C_{22}H_{22}O_4$ (MM = 350.41)

R_f (AcOEt / hexane 15/75) = 0.6

Aspect : cristaux blancs

Cette réaction a été effectuée dans un ballon bicol de 500 mL. 4.43 g de chlorooctane (29.84 mmol) sont additionnés sur un mélange de 2.97 g de 1,3-diméthoxybenzène (21.52 mmol), 1.40 g de sodium micronisé (61.08 mmol), et 1.11 g de chlorobenzène (7.63 mmol) dans 25 mL de toluène anhydre à température ambiante. L'initiation est très rapide et le dégagement de chaleur très important. Après 8h de réaction, un minimum de méthanol puis 35 mL d'une solution de NH_4Cl saturée sont additionnés. Après extraction à l'éther diéthylique, séchage sur Na_2SO_4 puis concentration sous pression réduite des phases organiques, le produit **18** a été purifié par plusieurs cristallisations dans le chloroforme pour donner 0.53 g de produit pur (rdt = 20%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.76 (s, 12H, H_5), 6.67 (d, $J_{3-4} = 8.3$ Hz, 4H, H_3), 7.24-7.50 (m, 6H, $H_{4,Ar.}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 55.9 (C_5), 104.3 (C_3), 119.9 (C_1), 126.7, 128.3, 129.4, 132.9, 133.7 ($C_4, 1', 2', 5', 6'$), 157.8 (C_2)

IR : 2944, 2833, 1588, 1472, 1244, 1111 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 368 $[M + NH_4]^+$

Chapitre II

Synthèses de polyphénols dans l'eau

Remarques préliminaires :

Les réactions décrites dans cette partie ont été réalisées sous atmosphère d'argon dans l'eau milli-Q préalablement dégazée avant utilisation.

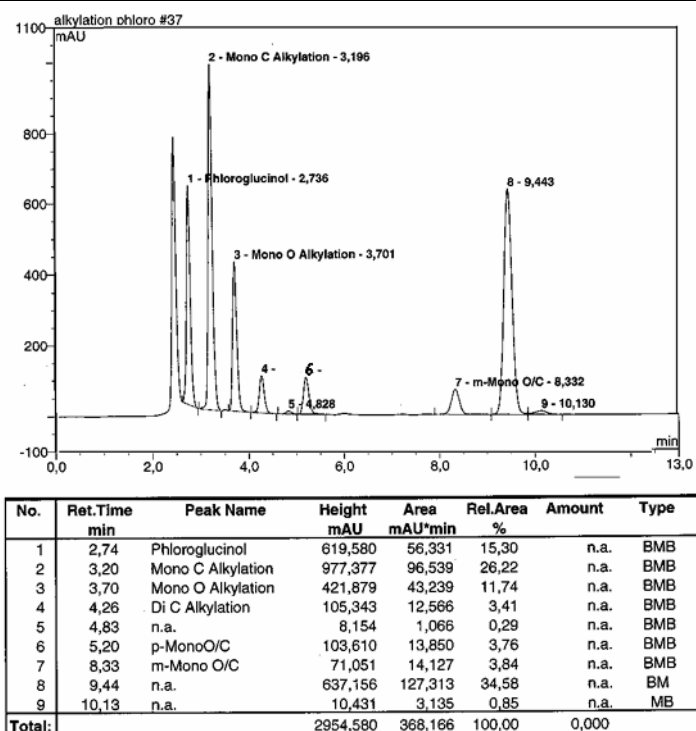
Les polyphénols sont des produits hygroscopiques assez sensibles. Ils sont en général isolés sous la forme d'une huile marron qui a tendance à foncer avec le temps.

Séparation HPLC et quantification des produits de pentylation du phloroglucinol :

Les échantillons injectés en HPLC ont été systématiquement filtrés au préalable sur une cartouche C-18. En pratique, nous avons prélevé puis déposé sur la cartouche une quantité connue de milieu réactionnel. Nous avons ensuite déposé la même quantité de naphthalène 10^{-1} M dans le méthanol. Le mélange a été élué avec la quantité de méthanol nécessaire afin d'amener la concentration finale à $4 \cdot 10^{-2}$ M. Dix microlitres de cette solution ont ensuite été injecté en HPLC.

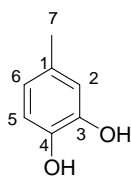
Nous avons utilisé des conditions isochratiques d'éluion (éluant = MeOH / H₂O 85/15), le débit étant maintenu à $0.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Le chromatogramme suivant montre une séparation caractéristique d'un brut réactionnel.

Chromatogramme HPLC d'un brut de pentylation du phloroglucinol.



Le pic numéroté 8 correspond à la référence interne (naphthalène).

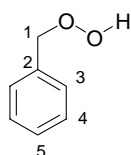
La détection a lieu à 225 nm. L'injection de mélange en proportions différentes des différents produits de réaction avec la naphthalène nous a permis de vérifier que les quantités détectées en HPLC respectaient à l'erreur expérimentale près les rapports molaires du mélange.

25 : 3,4-DihydroxytoluèneC₇H₈O₂ (MM = 124.14)R_f (Et₂O / hexane 70/30) = 0.5

Aspect : solide blanc

À une suspension de 0.20 g d'indium (1.81 mmol) dans 7 mL d'eau est additionnée 0.1 g de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde (0.72 mmol) puis 0.26 mL de *t*-BuBr (2.17 mmol). Le milieu réactionnel est alors chauffé à 60°C pendant 12h. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques sont rassemblées puis concentrées sous pression réduite. Le produit **25** a été purifié sur gel de silice (éluant = éther diéthylique / hexane 25/75) pour donner 36 mg de produit pur (rdt = 40%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 2.25 (s, 3H, H₇), 4.34 (s large, 2H, OH), 6.61 (d, J₆₋₅ = 8.1 Hz, 1H, H₆), 6.70 (s, 1H, H₂), 6.76 (d, J₅₋₆ = 8.1 Hz, 1H, H₅)

26 : Hydroperoxyde de benzyleC₇H₈O₂ (MM = 124.14)R_f (Et₂O / hexane 40/60) = 0.5

Aspect : huile incolore

À une suspension de 0.13 g d'indium (1.18 mmol) dans 5.7 mL d'eau est additionnée 0.06 mL de benzaldéhyde (0.59 mmol) puis 0.21 mL de bromure de benzyle (1.77 mmol). Après 2h de réaction, le milieu réactionnel est acidifié à pH 0-1 par une solution aqueuse d'HCl 15%. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques sont rassemblées puis concentrées sous pression réduite. Le produit **26** a été purifié sur gel de silice (éluant = éther diéthylique / hexane 5/95) pour donner 124 mg de produit analytiquement pur (rdt = 56%).

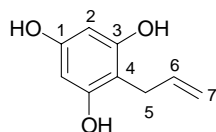
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 5.02 (s, 2H, H₁), 7.39-7.44 (m, 5H, H_{Ar.}), 8.10 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 79.1 (C₁), 128.9, 128.5 (C₃₋₅), 135.7 (C₂)

IR : 3391 (large, OH), 3033 (Ar.), 1455, 1359, 1003 (br), 746 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 125 (9.9) [M + H]⁺, 142 (34.5) [M + NH₄]⁺, 159 (100) [M + NH₃ + NH₄]⁺

Remarques : Ce produit se dégrade si le brut n'est pas acidifié en fin de réaction. Si le brut est basifié, **26** ne se dégrade pas de suite mais lors de la concentration des phases organiques à l'évaporateur rotatif. Enfin, **26** traité par une quantité équimolaire de NaBH₄ conduit à l'alcool benzylique.

29 : 2-AllylphloroglucinolC₉H₁₀O₃ (MM = 166.06)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.45

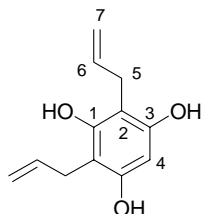
À une solution de 0.1 g de phloroglucinol (0.61 mmol) dans 10.98 mL de Na₂HPO₄ 0.2M et 1.02 mL de NaH₂PO₄ 0.2M est additionné 0.21 mL de bromure d'allyle (2.44 mmol). Après 3h de réaction, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées puis concentrées sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 35/65) 70 mg de produit **29** sont obtenus (rdt = 68%).

RMN ¹H (200 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 3.34 (d, J₅₋₆ = 5.2 Hz, 2H, H₅), 5.00-5.14 (m, 2H, H₇), 5.85-6.07 (m, 1H, H₆), 5.91 (s, 2H, H₂)

RMN ¹³C (75 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 27.6 (C₅), 96.2 (C₂), 104.6 (C₄), 116.0 (C₇), 136.5 (C₆), 153.5 (C₃), 154.4 (C₁)

IR : 3454 (large, OH), 2924 (Ar.), 1621 (Ar-O), 1452, 1212 (br), 1112 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 167 [M + H]⁺

30 : 2,4-DiallylphloroglucinolC₁₂H₁₄O₃ (MM = 206.24)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.7

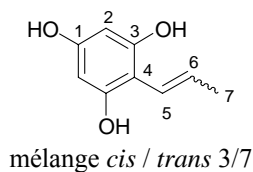
Ce produit élue en premier lors de la purification sur gel de silice de **29** (éluant = AcOEt / hexane 25/75). 25 mg de produit **30** sont obtenus (rdt = 20%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 3.42 (m, 4H, H₅), 5.13-5.25 (m, 4H, H₇), 5.94-6.07 (m, 2H, H₆), 6.01 (s, 1H, H₄)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 27.1 (C₅), 95.8 (C₄), 104.2 (C₂), 115.5 (C₇), 136.6 (C₆), 155.5 (C₁), 155.9 (C₃)

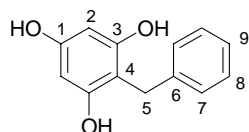
IR : 3492 (large, OH), 2924 (Ar.), 1623 (Ar-O), 1464, 1150 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 207 [M + H]⁺

31 : 1-phloroglucinol-2-méthylpropèneC₉H₁₀O₃ (MM = 166.06)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.45

À une solution de 0.1 g de phloroglucinol (0.61 mmol) et de 73.2 mg de soude (1.83 mmol) dans 12 mL de H₂O est additionné 0.21 mL de bromure d'allyle (2.44 mmol). Après 4h de réaction, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique puis les phases organiques rassemblées sont concentrées sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 35/65), les fractions correspondant à **29** contiennent un mélange de **29** et **31** dans un rapport 28/72 pour un rendement combiné de 37%.

RMN ¹H (200 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 2.43 (m, 0.9H, H₇ isomère *cis*), 2.58 (m, 2.1H, H₇ isomère *trans*), 5.08-5.24 (m, 1H, H₆), 5.47-5.65 (m, 1H, H₅)

32 : 2-BenzylphloroglucinolC₁₃H₁₂O₃ (MM = 216.23)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.4

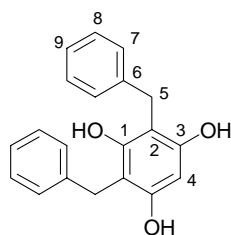
Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de **29** à partir de 0.1 g de phloroglucinol et de 0.29 mL de bromure de benzyle (2.46 mmol). Ce produit a été purifié sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane 23/77 puis 35/65) pour fournir 67 mg de **32** analytiquement pur (rdt = 51%). Ce rendement n'a pas été optimisé.

RMN ¹H (200 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 3.96 (s, 2H, H₅), 5.95 (s, 2H, H₂), 7.12-7.26 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ¹³C (50 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 28.4 (C₅), 96.0 (C₂), 106.5 (C₄), 126.2 (C₉), 128.2, 128.6 (C_{7,8}), 140.3 (C₆), 155.4 (C₁), 155.8 (C₃)

IR : 3359 (large, OH), 2927 (Ar.), 1615 (large, Ar-O), 1456, 1144 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, *m/z*) : 217 (100) [M + H]⁺, 234 (49.8) [M + NH₄]⁺, 251 (10.8) [M + NH₃ + NH₄]⁺

33 : 2,4-Dibenzylphloroglucinol
 $C_{20}H_{18}O_3$ (MM = 306.36)

 R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.7

Ce produit élué en premier lors de la purification sur gel de silice de **32** (éluant = AcOEt / hexane 23/77). 41 mg de produit **33** sont obtenus (rdt = 22%).

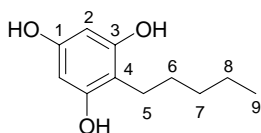
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.99 (s, 4H, H_5), 4.81 (s, 3H, OH), 5.99 (s, 1H, H_4), 7.12-7.30 (m, 10H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 28.9 (C_5), 96.2 (C_4), 106.7 (C_2), 126.4 (C_9), 128.2, 128.7 ($C_{7,8}$), 139.8 (C_6), 153.4 (C_3), 154.1 (C_1)

IR : 3526 (large, OH), 3028, 2924 (Ar.), 1619 (large, Ar-O), 1447, 1186, 1039 cm^{-1}

34 : 2-Pentylphloroglucinol

Remarque : Les conditions décrites ci-après ne sont pas les meilleures pour obtenir **34**. Elles nous ont simplement permis d'isoler et de caractériser les différents produits de pentylation du phloroglucinol nécessaire à la séparation HPLC.


 $C_{11}H_{16}O_3$ (MM = 196.24)

 R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.5

Aspect : solide blanc qui se transforme rapidement en huile marron

Dans un tube scellé est mis en solution 0.3 g de phloroglucinol (1.85 mmol) dans 7.5 mL d'eau contenant 74 mg de soude (1.85 mmol). 0.255 mL de bromopentane sont ensuite additionnés. Après un rapide dégazage de la solution, le milieu réactionnel est porté à 100°C pour 12h. La phase aqueuse est alors extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées et enfin concentrées sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 30/70), 128 mg de produit **34** pur sont obtenus (rdt = 41%).

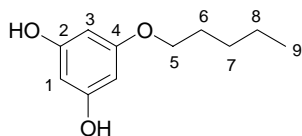
RMN 1H (200 MHz, ϵ CD_3OD / $CDCl_3$) : δ 0.89 (t, $J_{9,8} = 6.9$ Hz, 3H, H_9), 1.27-1.37 (m, 4H, $H_{7,8}$), 1.43-1.60 (m, 2H, H_6), 2.52 (t, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 2H, H_5), 5.94 (s, 2H, H_2)

RMN ^{13}C (50 MHz, ϵ CD_3OD / $CDCl_3$) : δ 14.1 (C_9), 22.6, 22.7 ($C_{7,8}$), 29.1 (C_6), 31.9 (C_5), 95.6 (C_2), 107.9 (C_4), 154.7 (C_1), 155.4 (C_3)

IR : 3261 (large, OH), 2929 (Ar.), 2857 (Ar.), 1611 (Ar-O), 1463, 1105, 1005 cm^{-1}

SM (IC / NH₃, *m/z*) : 197 [M + H]⁺, 214 [M + NH₄]⁺

35 : 5-Pentyloxyphloroglucinol



C₁₁H₁₆O₃ (MM = 196.24)

R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.65

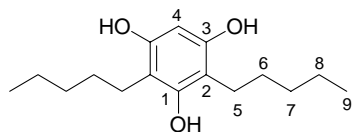
Aspect : solide blanc qui se transforme rapidement en huile marron

Ce produit est issu de la réaction décrite pour le produit **34** et élue avant ce dernier (éluant = AcOEt / hexane 30/70). 75 mg de **35** sont ainsi obtenus (rdt = 24%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.87 (t, J_{9,8} = 6.9 Hz, 3H, H₉), 1.27-1.40 (m, 4H, H_{7,8}), 1.63-1.79 (m, 2H, H₆), 3.71 (t, J_{5,6} = 8.1 Hz, 2H, H₅), 5.92 (s, 1H, H₁), 5.97 (s, 2H, H₃), 6.20 (s large, 2H, OH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 13.8 (C₉), 22.3 (C₈), 28.0, 28.8 (C_{6,7}), 67.9 (C₅), 94.2 (C₃), 95.5 (C₁), 158.1 (C₂), 161.0 (C₄)

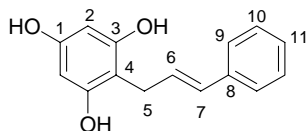
IR : 3309 (large, OH), 2956 (Ar.), 2872 (Ar.), 1603 (Ar-O), 1470, 1142 cm⁻¹

36 : 2,4-DipentylphloroglucinolC₁₆H₂₆O₃ (MM = 266.38)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.75

Ce produit est issu de la réaction décrite pour le produit **34** et élue avant ce dernier (éluant = AcOEt / hexane 30/70). 36 mg de **36** sont ainsi obtenus (rdt = 7%). Le produit n'est pas pur après colonne.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.87 (t, J_{9,8} = 6.9 Hz, 6H, H₉), 1.25-1.35 (m, 8H, H_{7,8}), 1.40-1.58 (m, 4H, H₆), 2.51 (t, J_{5,6} = 7.9 Hz, 4H, H₅), 5.92 (s, 1H, H₄)

SM (IC / NH₃, m / z) : 267 [M + H]⁺, 284 [M + NH₄]⁺

37 : 2-cinnamylphloroglucinolC₁₅H₁₄O₃ (MM = 242.27)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.45

À une solution de 7 g de phloroglucinol (43.17 mmol) dans 200 mL d'éthanol et 25 mL de NaOH 2M (54 mmol) est additionné 7.62 mL de chlorure de cinnamyle (54 mmol). Après 3h de réaction, l'éthanol est partiellement évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est ensuite lavée avec 200 mL d'hexane puis extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure pour éliminer les traces de phloroglucinol résiduelles puis concentrées. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 25/75 puis 30/70 puis 40/60) pour donner 7.21 g de **29** pur (rdt = 69%).

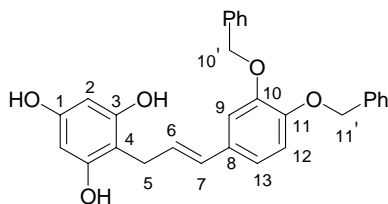
RMN ¹H (200 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 3.57 (d, J_{5,6} = 5.4 Hz, 2H, H₅), 6.01 (s, 2H, H₂), 6.36 (dt, J_{6,7} = 15.9 Hz, J_{6,5} = 5.6 Hz, 1H, H₆), 6.53 (d, J_{7,6} = 15.9 Hz, 1H, H₇), 7.22-7.39 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ¹³C (75 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 26.2 (C₅), 96.0 (C₂), 104.7 (C₄), 126.2, 127.2, 128.0, 128.5, 130.7 (C_{6,7,9-11}), 137.4 (C₈), 155.4 (C₁), 155.8 (C₃)

IR : 3381 (large, OH), 2986, 2870 (Ar.), 1612 (Ar-O), 1142 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 243 (56.9) [M + H]⁺, 260 (100) [M + NH₄]⁺, 277 (20.3) [M + NH₃ + NH₄]⁺

Remarque : L'utilisation de chlorure de méthylène lors de l'extraction est très importante car le phloroglucinol est quasiment insoluble dans ce solvant au contraire du produit de réaction. Si un autre solvant est utilisé, **29** reste contaminé par de faibles quantités de phloroglucinol même après plusieurs purifications sur gel de silice.

38 : 2-[3-(3,4-Bisbenzyloxy-phenyl)-allyl]-phloroglucinolC₂₉H₂₆O₅ (MM = 454.51)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.45

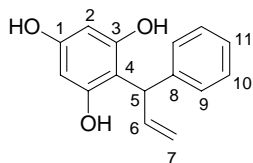
À une solution de 0.4 g de phloroglucinol (2.47 mmol) dans 8 mL d'éthanol et 1.5 mL d'eau contenant 0.2 g de NaOH (5 mmol) est additionné lentement (0.35 mL.h⁻¹) 0.3 g de **46** (0.82 mmol) en solution dans 1.5 mL de THF. Le milieu réactionnel est porté à 50°C afin d'obtenir un milieu homogène. Après 4h de réaction, le chauffage est arrêté, l'éthanol est partiellement évaporé puis la phase aqueuse extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure puis concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 30/70 puis 40/60) pour donner 0.6 g de **38** pur (rdt = 53%).

RMN ¹H (300 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 3.39 (d, J₅₋₆ = 5.0 Hz, 2H, H₅), 5.02, 5.03 (s, 4H, H_{10',11'}), 5.89 (s, 2H, H₂), 6.11 (dt, J₆₋₇ = 15.9 Hz, J₆₋₅ = 5.9 Hz, 1H, H₆), 6.28 (d, J₇₋₆ = 15.9 Hz, 1H, H₇), 6.78 (dd, J₁₃₋₁₂ = 8.4 Hz, J₁₃₋₉ = 1.9 Hz, 1H, H₁₃), 6.84 (d, J₁₂₋₁₃ = 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 6.97 (d, J₉₋₁₃ = 1.9 Hz, 1H, H₉), 7.23-7.41 (m, 10H, H_{Ar})

RMN ¹³C (75 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 26.8 (C₅), 72.3, 72.4 (C_{10', 11'}), 95.4 (C₂, partiellement deutéré), 106.1 (C₄), 113.5, 116.3 (C_{9,12}), 120.5 (C₁₃), 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 133.7, 138.3 (C_{Ar}), 148.7, 149.9 (C_{10,11}), 156.9 (C₁), 157.4 (C₃)

IR : 3388 (large, OH), 3032, 2925 (Ar.), 1606 (Ar-O), 1509, 1262, 1133 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 472 [M + NH₄]⁺

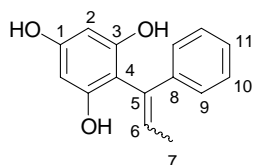
39 : 2-(1-Phenyl-allyl)-phloroglucinolC₁₅H₁₄O₃ (MM = 242.27)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.5

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du produit **29** à partir de 0.6 g de phloroglucinol (3.70 mmol) et de 1.04 mL de chlorure de cinnamyle (7.4 mmol). Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 25/75 puis 30/70) pour donner 0.224 g de **39** pur (rdt = 25%).

RMN ¹H (300 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 5.07-5.39 (m, 2H, H₇), 5.21 (s large, 2H, OH), 5.31 (d, J_{5,6} = 5.9 Hz, 1H, H₅), 5.96 (s, 2H, H₂), 7.24-7.34 (m, 5H, H_{Ar.})

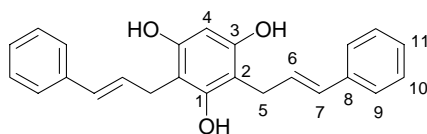
IR : 3446 (large, OH), 2983 (Ar.), 1615 (Ar-O), 1217 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 243 [M + H]⁺, 260 [M + NH₄]⁺

40 : 2-(1-Phenyl-propenyl)-phloroglucinolC₁₅H₁₄O₃ (MM = 242.27)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.6

Une solution de 50 mg de **39** (0.2 mmol) dans 2 mL de NaOH 0.5M est chauffée à 120°C pendant 24h dans un pilulier hermétiquement clos. Le produit désiré n'est pas obtenu pur après purification sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 25/75). Les signaux caractéristiques des H₆ et H₇ sont néanmoins clairement visibles dans les fractions recueillies correspondant à ce produit.

RMN ¹H (300 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 1.81 (d, J_{7,6} = 5.9 Hz, 3H, H₇), 6.11 (s, 2H, H₂), 6.71 (q, J_{6,7} = 5.9 Hz, 1H, H₆), 7.16-7.50 (H_{Ar.}, surintégration)

41 : 2,4-Dicinnamylphloroglucinol
 $C_{24}H_{22}O_3$ (MM = 358.16)

 R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.65

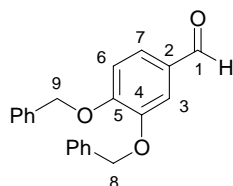
Ce produit élue en premier lors de la purification sur gel de silice de **37** (éluant = AcOEt / hexane 25/75). 2.47 g de **41** sont obtenus (rdt = 16%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.57 (dd, $J_{5-6} = 6.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.3$ Hz, 4H, H_5), 6.03 (s, 1H, H_4), 6.35 (dt, $J_{6-7} = 16.0$ Hz, $J_{6-5} = 6.1$ Hz, 2H, H_6), 6.53 (d, $J_{7-6} = 16.0$ Hz, 2H, H_7), 7.18-7.37 (m, 10H, $H_{Ar.}$)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 26.8 (C_5), 96.2 (C_4), 105.0 (C_2), 126.2, 128.5 ($C_{9,10}$), 127.4, 127.9, 131.0 ($C_{6,7,11}$), 136.9 (C_8), 153.4 (C_3), 154.3 (C_1)

IR : 3500 (large, OH), 2987, 2871 (Ar.), 1618 (Ar-O), 1141 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 359 $[M + H]^+$, 376 $[M + NH_4]^+$

42 : 3,4-Dibenzyloxybenzaldéhyde
 $C_{21}H_{18}O_3$ (MM = 318.37)

 R_f (AcOEt / hexane 30/70) = 0.55

Aspect : solide brun clair

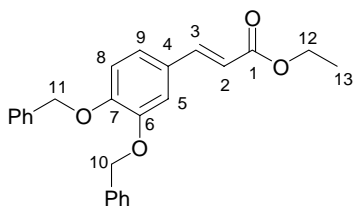
À une solution de 18.65 g de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde (135 mmol) dans 300 mL de DMF est additionné par petites portions 7 g de NaH 60%. Une fois l'évolution gazeuse arrêtée, 32.92 mL de bromure de benzyle sont additionnés. Une heure plus tard, le reste du NaH *i.e.* 5.88 g (297 mmol en tout) est ajouté. Après 4h de réaction, 600 mL d'eau glacée sont additionnés puis la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure puis concentrées. Le solide brun collant obtenu est ensuite purifié par un simple lavage au méthanol froid. On récupère ainsi 36.40 g de **42** (rdt = 85%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.22, 5.26 (s, 4H, $H_{8,9}$), 7.03 (d, $J_{6-7} = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 7.26-7.51 (m, 11H, $H_{7,Ar.}$), 9.82 (s, 1H, H_1)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 70.8, 71.0 ($C_{8,9}$), 112.5, 113.1 ($C_{3,6}$), 126.6, 127.0, 127.3, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 130.3, 136.2 ($C_{7,Ar.}$), 136.5 (C_2), 149.2, 154.3 ($C_{4,5}$), 190.8 (C_1)

IR : 3034, 2825, 2729, 1683, 1262, 1130 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 319 $[M + H]^+$

43 : 3-(3,4-Bis-benzyloxy-phenyl)-acryloate d'éthyle

$C_{25}H_{24}O_4$ (MM = 388.46)

R_f (AcOEt / hexane 20/80) = 0.45

Aspect : solide blanc

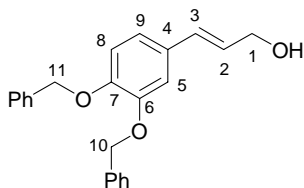
À une solution de 24.05 mL de triéthylphosphonoacetate (120 mmol) dans 300 mL de THF est additionné par petites portions 5.26 g de NaH 60% (130 mmol). Une fois l'évolution gazeuse arrêtée, 36.40 g de **42** (114 mmol) sont additionnés. Après 10 minutes de réaction, 400 mL d'eau glacée sont additionnés puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure puis concentrées. Le produit obtenu est ensuite purifié par simple filtration sur un peu de silice. On récupère ainsi 44.20 g de **43** (rdt = 100%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.33 (t, $J_{13-12} = 7.2$ Hz, 3H, H_{13}), 4.25 (q, $J_{12-13} = 7.2$ Hz, 2H, H_{12}), 5.19, 5.20 (s, 4H, $H_{10,11}$), 6.25 (d, $J_{2-3} = 15.9$ Hz, 1H, H_2), 6.92 (d, $J_{8-9} = 8.4$ Hz, 1H, H_8), 7.07 (dd, $J_{9-8} = 8.4$ Hz, $J_{9-5} = 2.2$ Hz, 1H, H_9), 7.13 (d, $J_{5-9} = 2.2$ Hz, 1H, H_5), 7.32-7.48 (m, 10H, $H_{Ar.}$), 7.80 (d, $J_{3-2} = 15.9$ Hz, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 14.4 (C_{13}), 60.4 (C_{12}), 71.0, 71.3 ($C_{10,11}$), 113.7, 114.3, 116.2 ($C_{Ar.}$), 122.8 (C_2), 127.2, 127.3, 128.0, 128.6 ($C_{Ar.}$), 136.8 (C_4), 144.4 (C_3), 148.9, 151.0 ($C_{6,7}$), 167.2 (C_1)

IR : 2972, 2926, 2866, 1739, 1716, 1511, 1230 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 389 $[M + H]^+$

44 : 3-(3,4-Bis-benzyloxy-phenyl)-prop-2-en-1-olC₂₃H₂₂O₃ (MM = 346.42)R_f (AcOEt / hexane 40/60) = 0.25

Aspect : solide blanc

Méthode A :

À une solution de 0.6 g de **43** (1.54 mmol) dans 15 mL de THF anhydre à -40°C est additionné goutte à goutte 4.02 mL d'une solution de DIBAL-H 1M. Après 30 minutes de réaction, 8.8 mL de méthanol puis 16 mL d'une solution aqueuse saturée de tartrate de sodium et de potassium sont additionnés au milieu. La phase aqueuse est alors extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure puis concentrées. Le solide obtenu est ensuite filtré sur un peu de silice (éluant AcOEt / hexane 50/50). On récupère ainsi 0.504 g de **44** (rdt = 95%).

Méthode B :

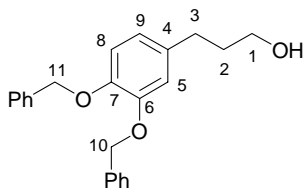
À une solution de 2 g de **43** (5.15 mmol) dans 60 mL d'Et₂O anhydre à -15°C est additionné par petites portions 0.195 g de LAH (5.15 mmol) sur 5 minutes. L'addition doit commencer dès que le ballon est placé à -15°C afin d'éviter que l'acrylate ne précipite. Après 2h de réaction, quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₅ puis 5 g de Na₂SO₄ en poudre sont additionnés. La suspension résultante est une première fois filtrée sur célite puis sur silice avec de l'acétate d'éthyle. Après concentration du filtrat sous pression réduite, 1.34 g de **44** sont obtenus (rdt = 75%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 4.27 (dd, J₁₋₂ = 5.9 Hz, J₁₋₃ = 1.5 Hz, 2H, H₁), 5.18, 5.17 (s, 4H, H_{10,11}), 6.18 (dt, J₂₋₃ = 15.9 Hz, J₂₋₁ = 5.9 Hz, 1H, H₂), 6.50 (dt, J₃₋₂ = 15.9 Hz, J₃₋₁ = 1.5 Hz, 1H, H₃), 6.90-7.04 (m, 3H, H_{5,8,9}), 7.28-7.51 (m, 10H, H_{Ar.})

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 61.9 (C₁), 69.4, 69.5 (C_{10,11}), 111.1 (C₅), 113.1 (C₈), 118.5 (C₉), 125.0, 125.4, 125.5, 126.0, 126.1, 126.7, 126.8, 128.6, 129.0 (C_{Ar.}), 135.4 (C₄), 147.0, 147.2 (C_{6,7})

IR : 3065 (large, OH), 3035, 2920, 1512, 1259 cm⁻¹

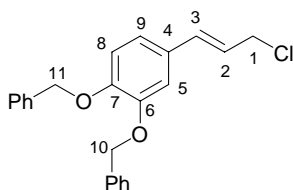
SM (IC / NH₃, m / z) : 364 [M + NH₄]⁺

45 : 3-(3,4-Bis-benzyloxy-phenyl)-prop-2-en-1-olC₂₃H₂₄O₃ (MM = 348.43)R_f (AcOEt / hexane 40/60) = 0.25

Ce produit coélué avec **44** lorsque la réduction est réalisée dans le THF par la méthode B. Le rapport **44/45** obtenu en fin de réaction est de 25/75 pour un rendement combiné de 67%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.83 (quint apparent, J₂₋₁ = J₂₋₃ = 7.3 Hz, 2H, H₂), 2.62 (t, J₃₋₂ = 7.3 Hz, 2H, H₃), 3.61 (t, J₁₋₂ = 7.3 Hz, 2H, H₁), 4.27, 4.28 (s, 4H, H_{10,11}), 6.47-6.81 (m, 2H, H_{5,8,9}), 7.28-7.51 (m, 10H, H_{Ar})

SM (IC / NH₃, m / z) : présence d'un pic à 366 (73.8) [M + NH₄]⁺ en plus du pic à 364 (100) de **44**.

46 : 3-(3,4-Bis-benzyloxy-phenyl)-1-chloro-prop-2-èneC₂₃H₂₁ClO₂ (MM = 364.86)

Aspect : solide jaunâtre

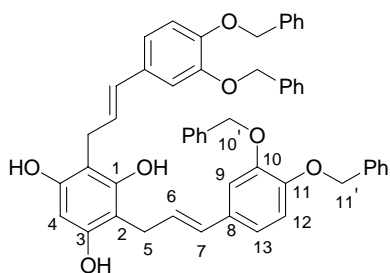
À une solution de 4 g de **44** (11.56 mmol) et de 1.85 mL de triéthylamine (13.29 mmol) dans 100 mL de CH₂Cl₂ anhydre à 0°C est additionné goutte à goutte 0.93 mL de chlorure de thionyle (12.71 mmol). Après 1h de réaction, 100 mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est alors extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à la saumure puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est ensuite purifié par rapide filtration sur silice (éluant AcOEt / hexane 50/50). On récupère ainsi 3.72 g de **46** (rdt = 88%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 4.22 (dd, J₁₋₂ = 7.3 Hz, J₁₋₃ = 1.3 Hz, 2H, H₁), 5.18, (s, 4H, H_{10,11}), 6.14 (dt, J₂₋₃ = 15.7 Hz, J₂₋₁ = 7.3 Hz, 1H, H₂), 6.55 (d, J₃₋₂ = 15.7 Hz, 1H, H₃), 6.88-7.03 (m, 3H, H_{5,8,9}), 7.31-7.50 (m, 10H, H_{Ar})

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 46.1 (C₁), 71.6, 71.9 (C_{10,11}), 113.6, 115.3 (C_{5,8}), 121.1, 123.6 (C_{2,9}), 127.7, 127.8, 128.3, 128.9, 130.0 (C_{Ar}), 134.3 (C₃), 137.5 (C₄), 149.5, 149.8 (C_{6,7})

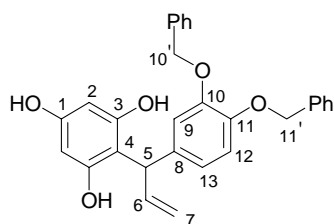
IR : 3032, 2936, 1511, 1263, 1135 cm⁻¹

SM (IC / NH₃, m / z) : 382 [M + NH₄]⁺

48 : 2,4-Bis-[3-(3,4-bisbenzyloxy-phenyl)-allyl]-phloroglucinolC₅₂H₄₆O₇ (MM = 782.92)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.65

Ce produit élue en premier lors de la purification sur gel de silice de **38** (éluant = AcOEt / hexane 30/70).

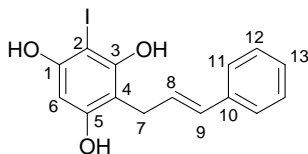
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.52 (d, J₅₋₆ = 5.3 Hz, 4H, H₅), 5.08, 5.09 (s, 8H, H_{10',11'}), 6.00 (s, 1H, H₄), 6.15 (dt, J₆₋₇ = 16.0 Hz, J₆₋₅ = 5.3 Hz, 2H, H₆), 6.42 (d, J₇₋₆ = 16.0 Hz, 2H, H₇), 6.80-7.00 (m, 4H, H_{9,12}), 7.28-7.50 (m, 22H, H_{13,Ar})

49 : 2-[3-(3,4-Bisbenzyloxy-phenyl)-allyl]-phloroglucinolC₂₉H₂₆O₅ (MM = 454.51)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.55

Ce produit se forme avec un rendement de 12% lorsque la réaction menant à **38** est réalisée dans l'éthanol aqueux (90% volumique) en présence de soude (1.3 éq.) sous irradiation ultrasonique. Ce produit a été purifié sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane = 30/70)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 5.01-5.28 (m, 2H, H₇), 5.07, 5.10 (s, 4H, H_{10',11'}), 5.19 (d, J₅₋₆ = 6.2 Hz, 1H, H₅), 5.92 (s, 2H, H₂), 6.30-6.41 (m, 1H, H₆), 6.77-6.90 (m, 3H, H_{9,12,13}), 7.26-7.43 (m, 10H, H_{Ar})

SM (IC / NH₃, m / z) : 472 [M + NH₄]⁺

56 : 2-Iodo-4-(3-phenyl-allyl)-phloroglucinol

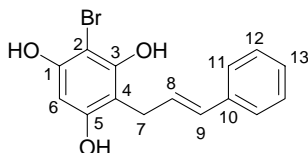
$C_{15}H_{13}I_1O_3$ (MM = 368.17)

R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.55

À une solution de 58 mg de **37** (0.24 mmol) et de 79 mg d'acétate de sodium (0.96 mmol) dans 2.5 mL d'un mélange DMSO / DME 1/1 à -20°C est additionné par portions 80 mg de N-iodosuccinimide (0.36 mmol). Après 10 minutes de réaction, 4 mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques rassemblées puis lavées à la saumure et enfin concentrées. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 25/75) pour donner 40 mg de **56** pur (rdt = 45%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.62 (dd, $J_{7-8} = 6.4$ Hz, $J_{7-9} = 1.5$ Hz, 2H, H_7), 6.23 (s, 1H, H_6), 6.32 (dt, $J_{8-9} = 16.0$ Hz, $J_{8-7} = 6.4$ Hz, 1H, H_8), 6.51 (d, $J_{9-8} = 16.0$ Hz, 1H, H_9), 7.20-7.36 (m, 5H, H_{Ar})

Remarque : Ce produit est assez instable. Une solution dans le chloroforme est dégradée après de 2 jours à température ambiante.

57 : 2-Bromo-4-(3-phenyl-allyl)-phloroglucinol

$C_{15}H_{13}Br_1O_3$ (MM = 321.17)

R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.55

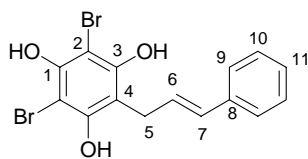
À une solution de 0.1 g de **37** (0.41 mmol) et de 0.1 g d'acétate de sodium (1.24 mmol) dans 4 mL d'un mélange H_2O / DME 1/1 à -20°C est additionné par portions 0.11 g de N-bromosuccinimide (0.62 mmol). Après 5h de réaction, 6 mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques sont rassemblées puis lavées à la saumure et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 30/70) pour donner 38 mg de **56** pur (rdt = 30%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 3.60 (dd, $J_{7-8} = 6.0$ Hz, $J_{7-9} = 1.0$ Hz, 2H, H_7), 5.12, 5.29, 5.51 (s large, 3H, OH), 6.22 (s, 1H, H_6), 6.32 (dt, $J_{8-9} = 15.9$ Hz, $J_{8-7} = 6.0$ Hz, 1H, H_8), 6.51 (d, $J_{9-8} = 15.9$ Hz, 1H, H_9), 7.19-7.41 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 27.2 (C_7), 91.2 (C_2), 96.3 (C_6), 105.9 (C_4), 126.2, 128.5 ($C_{11,12}$), 127.3, 127.4 ($C_{8,13}$), 131.0 (C_9), 137.1 (C_{10}), 151.1, 151.4 ($C_{1,3}$), 155.1 (C_5)

IR : 3493 (large, OH), 2921 (Ar.), 1601 (Ar-O), 1447, 1156 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 338 (100) [$\text{M} (^{79}\text{Br}) + \text{NH}_4$] $^+$, 340 (96.4) [$\text{M} (^{81}\text{Br}) + \text{NH}_4$] $^+$

58 : 2,4-Dibromo-6-(3-phenyl-allyl)-phloroglucinol

$C_{15}H_{12}Br_2O_3$ (MM = 400.06)

R_f (AcOEt / hexane 50/50) = 0.65

Ce produit est formé avec un rendement de 10% lors de la réaction précédente menant à **57**.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.64 (dd, $J_{5-6} = 6.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.0$ Hz, 2H, H_5), 5.64 (s, 2H, OH), 5.67 (s, 1H, OH), 6.32 (dt, $J_{6-7} = 15.9$ Hz, $J_{6-5} = 6.1$ Hz, 1H, H_6), 6.49 (d, $J_{7-6} = 15.9$ Hz, 1H, H_7), 7.21-7.39 (m, 5H, $H_{Ar.}$)

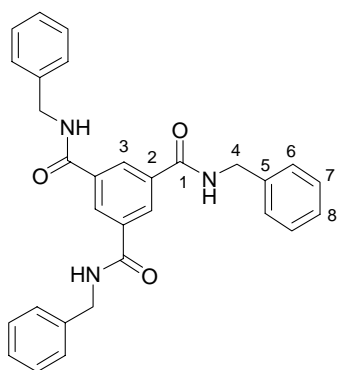
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 28.1 (C_5), 90.4 (C_2), 106.7 (C_4), 126.2, 128.4 ($C_{9,10}$), 127.1 (C_{11}), 130.9 (C_7), 137.1 (C_8), 147.7 (C_1), 150.8 (C_3)

IR : 3492 (large, OH), 3027, 2923 (Ar.), 1597 (Ar-O), 1433, 1164 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 417 [M (^{79}Br) + NH_4] $^+$, 419 [M (^{81}Br) + NH_4] $^+$

59 : Acide benzène-1,3,5-tricarboxylique tris-benzylamide

Mode opératoire issu de : Mazik M., Sicking W., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 664-670.



$C_{30}H_{27}N_3O_3$ (MM = 477.55)

Aspect : solide blanc

À une solution de 0.66 mL de benzylamine (6.02 mmol) et de 0.87 mL de triéthylamine (6.21 mmol) dans 37 mL de CH_2Cl_2 anhydre est additionnée goutte à goutte une solution de 0.5 g du trichlorure d'acide de l'acide 1,3,5-benzène-tricarboxylique (1.88 mmol) dans 7 mL de CH_2Cl_2 anhydre. Un précipité correspondant à **59** apparaît progressivement au cours de la réaction. Après 18h, le précipité est filtré, rincé abondamment à l'eau puis à l'éther diéthylique. Le solide est ensuite dissout dans l'acétone à chaud. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration des sels de magnésium et concentration du filtrat, 0.9 g de **59** pur sont obtenus (rdt quantitatif).

RMN 1H (300 MHz, $DMSO d_6$) : δ 4.49, 4.51 (s, 6H, H_4), 7.22-7.36 (m, 15H, $H_{Ar.}$), 8.51 (s, 3H, H_3), 9.25 (s, 3H, NH)

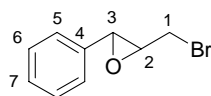
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : δ 42.8 (C_4), 126.8 (C_8), 127.3, 128.3 ($\text{C}_{6,7}$), 128.7 (C_2), 134.9 (C_5), 139.4 (C_3), 165.4 (C_1)

IR : 3235 (large, NH), 3007, 2972 (Ar.), 1736 (amide), 1365, 1216 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$

60 : 2-Bromométhyl-3-phenyl-oxirane

Préparé selon *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5846-5856



$\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_1\text{O}_1$ (MM = 213.07)

R_f (AcOEt / hexane 50/50) =

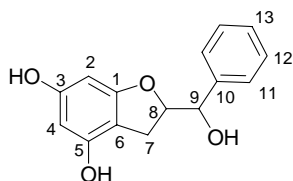
Aspect : huile jaunâtre

À une solution de 1.9 g de bromure de cinnamyle (9.64 mmol) dans 45 mL de CH_2Cl_2 est additionnée goutte à goutte une solution de 4.87 g d'acide *m*-chloroperbenzoïque (28.25 mmol) dans 25 mL de CH_2Cl_2 suivi de 40 mL d'une solution aqueuse 0.5M de NaHCO_3 . Après 3h de réaction, quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ sont additionnées puis la phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont ensuite rassemblées puis concentrées sous pression réduite pour donner 1.91 g de **60** pur.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.33 (td, $J_{2-1} = 5.6$ Hz, $J_{2-3} = 1.9$ Hz, 1H, H_2), 3.52 (d, $J_{1-2} = 5.6$ Hz, 2H, H_1), 3.83 (d, $J_{3-2} = 1.9$ Hz, 1H, H_3), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 31.9 (C_1), 60.3, 61.0 ($\text{C}_{2,3}$), 125.6 (C_5), 128.6 (C_{6+7}), 136.0 (C_4)

IR : 3063, 3033, 2987 (Ar.), 1727, 1250 cm^{-1}

62 : 2-(Hydroxy-phenyl-methyl)-2,3-dihydro-benzofuran-4,6-diol
 $C_{15}H_{14}O_4$ (MM = 258.27)

 R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.45

À une solution de 0.10 g de phloroglucinol (0.61 mmol), de 0.12 g d'iodure de sodium (0.8 mmol) et de 0.13 g d'éthanolate de sodium (1,85 mmol) dans 2 mL d'éthanol est additionné goutte à goutte une solution de 0.16 g de **60** (0.74 mmol) dans 4 mL d'éthanol. La température du milieu réactionnel est alors portée à reflux de l'éthanol. Après 10h de réaction, 10 mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 35/65) pour donner 22 mg de **62** pur (rdt = 14%).

RMN 1H (300 MHz, ϵ CD3OD / $CDCl_3$) : δ 2.80 (système ABX, $J_{7a-7b} = 15.0$ Hz, $J_{7a-8} = 9.0$ Hz, 1H, H_{7a}), 3.12 (système ABX, $J_{7b-7a} = 15.0$ Hz, $J_{7b-8} = 7.8$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.89-4.96 (m, 1H, H_8), 5.02 (d, $J_{9-8} = 4.4$ Hz, 1H, H_9), 5.81 (d, $J_{4-2} = 1.9$ Hz, 1H, H_4), 5.88 (d, $J_{2-4} = 1.9$ Hz, 1H, H_2), 7.24-7.41 (m, 5H, $H_{Ar.}$), 7.91, 7.98 (s large, 2H, OH)

RMN ^{13}C (75 MHz, ϵ CD3OD / $CDCl_3$) : δ 15.1 (C_7), 73.9 (C_9), 87.2 (C_8), 89.9 (C_4), 95.3 (C_2), 104.1 (C_6), 126.3 (C_{12}), 127.8 (C_{13}), 128.4 (C_{11}), 139.6 (C_{10}), 153.3 (C_1), 157.5 (C_3), 161.5 (C_5)

IR : 3303 (large, OH), 2922 (Ar.), 1611 (Ar-O), 1450, 1043 cm^{-1}

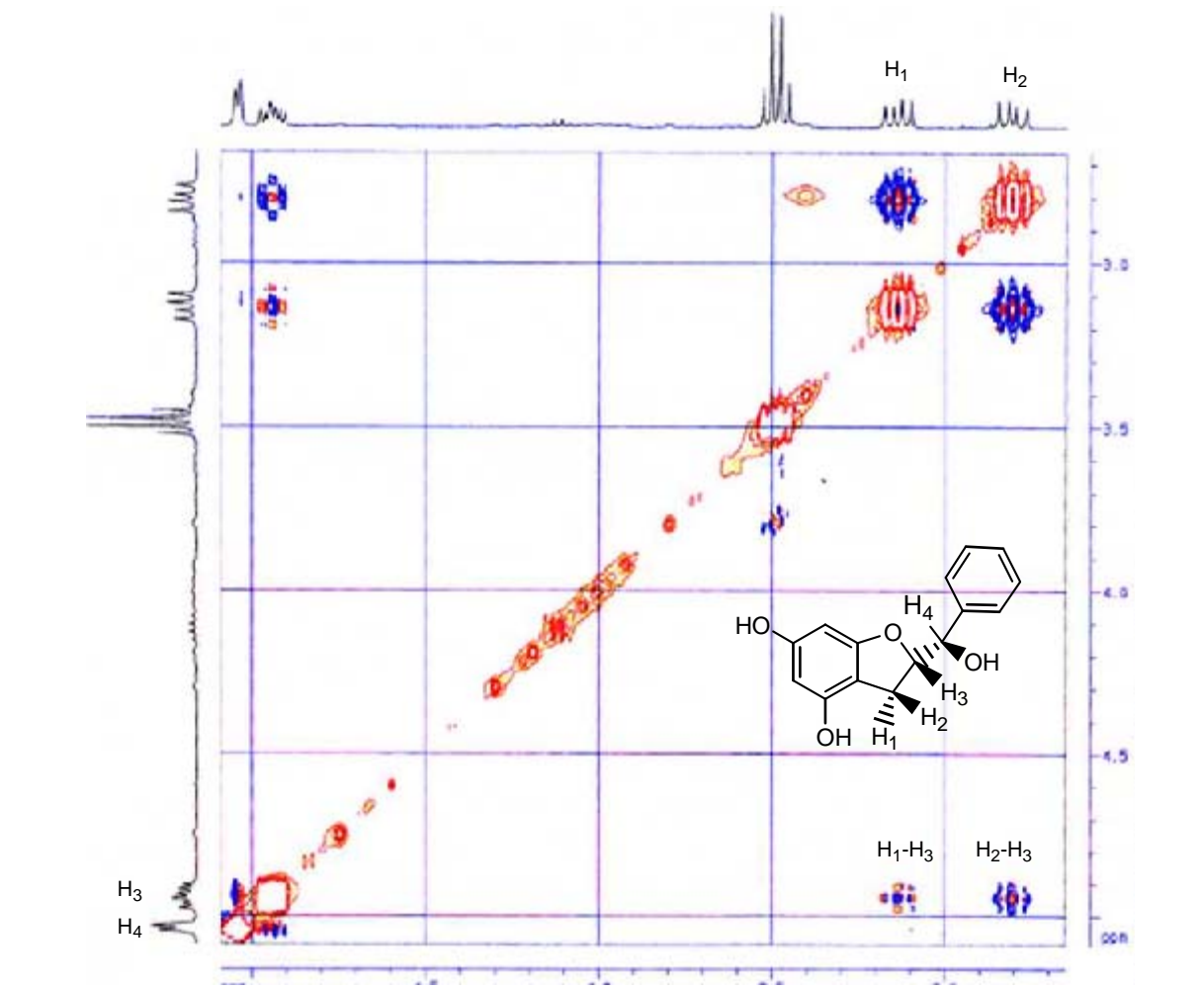
SM (IC / NH_3 , m/z) : 259 (100) $[M + H]^+$, 276 (22.9) $[M + NH_4]^+$

Détermination de la structure en cycle à 5 :

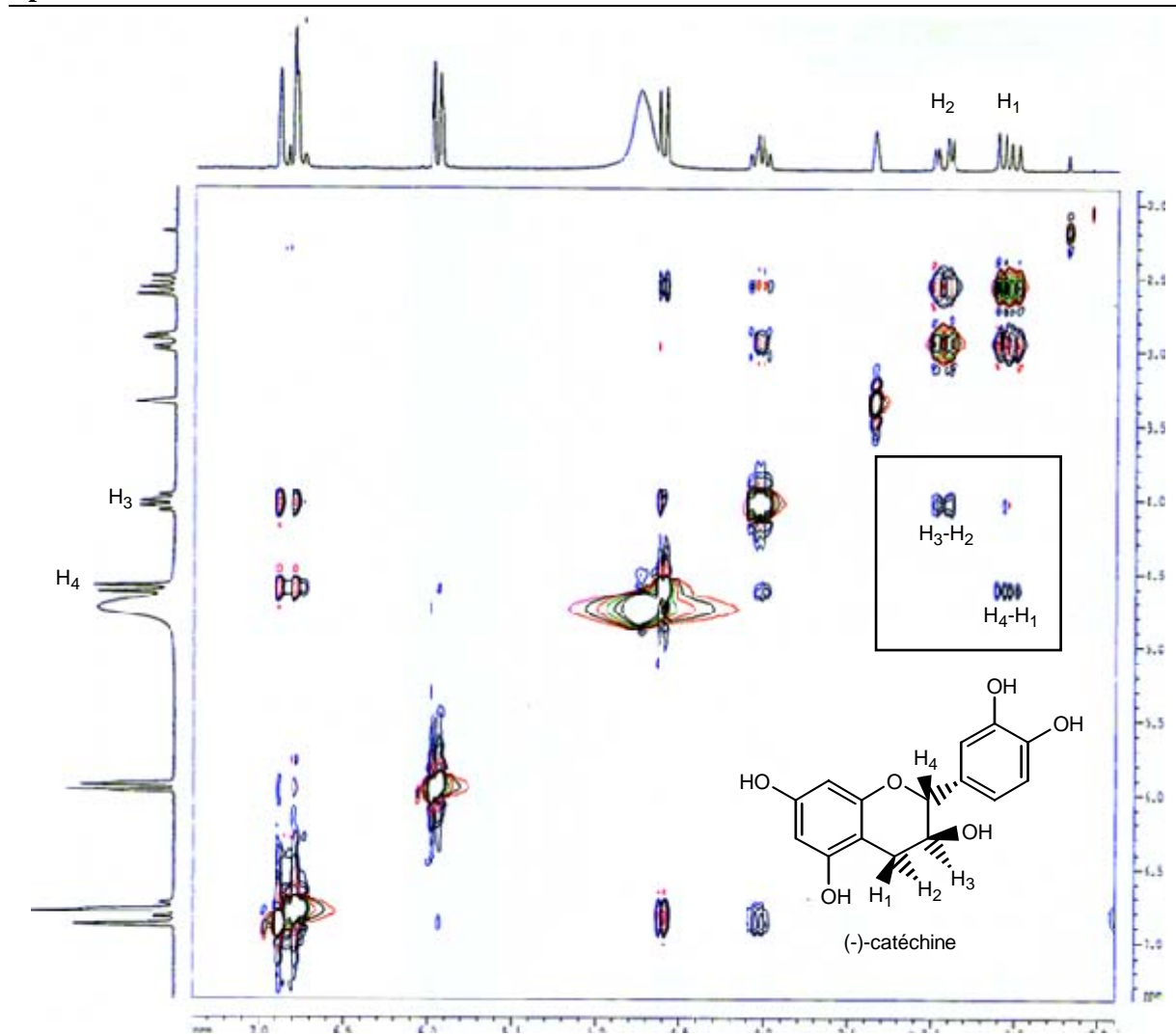
Nous avons comparé le spectre RMN NOE de **62** (Spectre A) avec celui de la catéchine naturelle **20** qui elle possède un cycle à 6 de configuration *trans* (spectre B).

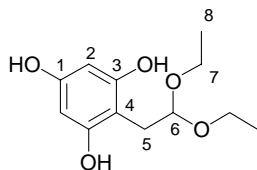
Au contraire du spectre de la catéchine qui montre clairement un arrangement spatial proche entre H_4 et H_1 (spectre A), le spectre de **62** montre des tâches de corrélation entre H_1-H_3 et H_2-H_3 mais aucune entre $H_{2,3}$ et H_4 (spectre B) ce qui prouve sans ambiguïté que **62** possède un cycle à 5 et non le cycle à 6 de la catéchine.

Spectre A :



Spectre B :



63 : 2-(2,2-Diéthoxy-éthyl)-phloroglucino

$C_{12}H_{18}O_5$ (MM = 242.27)

R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.4

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de **34** à partir 0.5 g de phloroglucinol (3 mmol) et de 1.11 mL du diéthylacétalbroacétaldéhyde (7.4 mmol) dans un mélange EtOH / eau 1.33/2.96 mL à 80°C. Le produit désiré a été purifié sur un minimum de gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 20/80) pour donner 0.22 g de **63** pur (rdt = 30%).

RMN 1H (300 MHz, ϵ CD3OD / $CDCl_3$) : δ 1.19 (t, $J_{8-7} = 7.0$ Hz, 6H, H_8), 2.92 (d, $J_{5-6} = 4.9$ Hz, 2H, H_5), 3.54-3.77 (m, 4H, H_7), 4.57 (t, $J_{6-5} = 4.9$ Hz, 1H, H_6), 5.98 (s, 2H, H_2), 6.63, 7.25 (s large, 3H, OH)

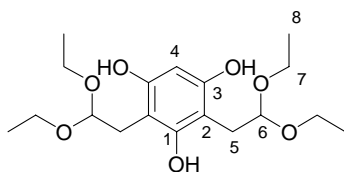
RMN ^{13}C (75 MHz, ϵ CD3OD / $CDCl_3$) : δ 15.0 (C_8), 28.7 (C_5), 63.2 (C_7), 96.4 (C_2), 102.9 (C_4), 104.3 (C_6), 155.9 (C_1), 156.5 (C_3)

IR : 3348 (large, OH), 2979 (Ar.), 1608 (Ar-O), 1467, 1042 cm^{-1}

SM (TOF, m/z) : 265 [$M + Na$] $^+$

64 : 2,4-Bis-(2,2-diéthoxy-éthyl)-phloroglucino

Ce produit est issu de la réaction précédente menant à **63**.



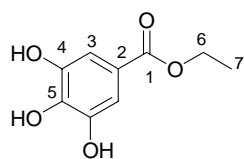
$C_{18}H_{30}O_7$ (MM = 358.43)

R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.65

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.24 (t, $J_{8-7} = 7.0$ Hz, 12H, H_8), 2.98 (d, $J_{5-6} = 5.0$ Hz, 4H, H_5), 3.56-3.83 (m, 8H, H_7), 4.58 (t, $J_{6-5} = 5.1$ Hz, 2H, H_6), 6.01 (s, 1H, H_4), 6.56, 7.61 (s, 3H, OH)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 15.2 (C_8), 29.5 (C_5), 63.3 (C_7), 97.2 (C_4), 103.7 (C_2), 104.6 (C_6), 155.0 (C_3), 155.4 (C_1)

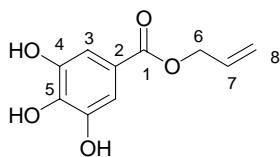
IR : 3330 (large, OH), 2977, 2873 (Ar.), 1629 (Ar-O), 1462, 1110, 1052 cm^{-1}

65 : 3,4,5-trihydroxybenzoate d'éthyleC₉H₁₀O₅ (MM = 198.17)R_f (Et₂O + ε AcOH) = 0.5

Aspect : solide blanc

À une solution de 2 g d'acide gallique (11.75 mmol) dans 20 mL d'éthanol est additionné 4 gouttes d'acide sulfurique concentré. Après 24h de réaction, 50 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ 37% sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré est ainsi obtenu pur quantitativement.

RMN ¹H (200 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 1.32 (t, J₇₋₆ = 7.1 Hz, 3H, H₇), 2.85 (s large, 3H, OH), 4.26 (q, J₆₋₇ = 7.1 Hz, 2H, H₆), 7.08 (s, 2H, H₃)

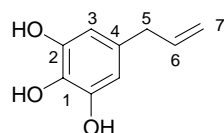
66 : 3,4,5-trihydroxybenzoate d'allyleC₁₀H₁₀O₅ (MM = 210.18)R_f (AcOEt / hexane 80/20) = 0.5

Aspect : solide blanc

Préparé selon le même mode opératoire que celui utilisé pour la synthèse de **65** à partir de 3.5 g d'acide gallique (20.56 mmol). Dans ce cas, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 100°C pendant 10h.

RMN ¹H (300 MHz, ε CD₃OD / CDCl₃) : δ 3.80 (s large, 3H, OH), 4.61-4.66 (m, 2H, H₆), 5.11-5.32 (m, 2H, H₈), 5.79-5.96 (m, 1H, H₇), 7.02 (s, 2H, H₃)

IR : 3271 (large, OH), 1694 (Ar-O), 1608, 1462, 1247 cm⁻¹

67 : 5- allyl-phloroglucinolC₉H₁₀O₃ (MM = 166.17)R_f (AcOEt / hexane 60/40) = 0.4

À une solution de 1.5 g d'acide gallique (8.80 mmol) dans 8.8 mL d'une solution aqueuse de soude 2M est additionné 0.83 mL de bromure d'allyle (9.85 mmol) à 75°C. Après 12h de réaction, la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 15/85) pour donner 0.13 g de **67** pur (rdt = 10%).

RMN ^1H (300 MHz, ϵ CD3OD / CDCl_3) : δ 2.80 (s large, 3H, OH), 3.19 (d, $J_{5,6} = 6.5$ Hz, 2H, H_5), 4.99-5.07 (m, 2H, H_7), 5.83-5.97 (m, 1H, H_6), 6.28 (s, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, ϵ CD3OD / CDCl_3) : δ 39.7 (C_5), 107.7 (C_3), 115.3 (C_7), 129.9 (C_4), 132.3 (C_1), 137.7 (C_6), 144.7 (C_2)

IR : 3366 (large, OH), 3078, 2977, 2916, (Ar.), 1614 (Ar-O), 1318, 1186, 1026 cm^{-1}

Chapitre III

Développement d'une réaction alternative à la réaction de Nef en conditions douces

Mode opératoire général de transformations des dérivés nitrés secondaires en cétones :

À une solution 0.4M du dérivé nitré dans un mélange DMSO / eau 85/15 sont additionnés deux équivalents de nitrite de sodium. La température du milieu réactionnel est alors portée à 65°C. Les temps de réaction sont en général de l'ordre d'une dizaine d'heures. Une fois le produit de départ consommé (CCM), une quantité d'eau équivalente au volume initial de solvant est additionnée puis la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ pour enfin être concentré sous pression réduite. La méthode de purification du produit cible est à chaque fois précisée dans le texte.

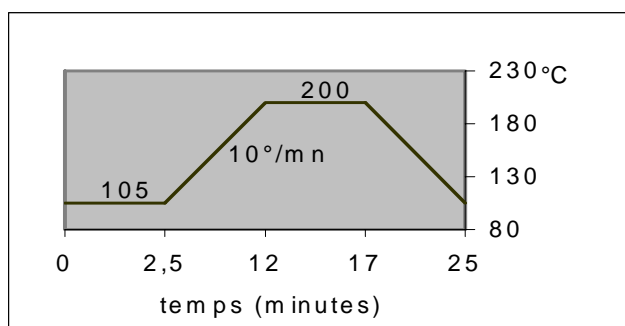
Conditions de séparation et de quantification du nitrocyclohexane 68, de la cyclohexanone 69 et de de la cyclohexanone oxime 70 par chromatographie en phase gazeuse :

1- Préparation des échantillons

Les tests sont couramment réalisés avec une concentration initiale en dérivé nitré de 0.4M. 25 µL de milieu réactionnel sont prélevés, dilués avec 1 mL d'une solution de naphthalène 10⁻²M dans l'acétate d'éthyle. Cette solution est ensuite lavée avec 1.5 mL d'eau. Une portion de la phase organique résultante est alors filtrée sur Na₂SO₄.

2- Injection des échantillons

Les injections sont réalisées avec 1 µL de la solution préalablement décrite. Le programme de chauffage suivant a été utilisé lors de l'élution des produits issus de la réaction du nitrocyclohexane (l'injection se fait au temps t = 0) :



Les temps de rétention des différents produits sont dans ces conditions de :

- 3.78 minutes pour la cyclohexanone **69**
- 4.40 minutes pour la cyclohexanone oxime **70**
- 5.89 minutes pour le nitrocyclohexane **68**
- 7.18 minutes pour le naphthalène

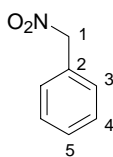
Nous avons utilisé le naphthalène comme référence interne. La détection se faisant par combustion, un grand écart existe entre le rapport molaire du mélange injecté et l'intégration finale obtenue sur le chromatogramme. Les droites d'étalonnage de la cyclohexanone et du nitrocyclohexane donnent les coefficients de correction suivants :

$$\mathbf{68} / \text{naphthalène} = 1.65$$

$$\mathbf{69} / \text{naphthalène} = 1.90.$$

Nitrobenzyle

Préparé selon Kornblum, N. *et coll.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 1497-1501



$C_7H_7N_1O_2$ (MM = 137.14)

R_f (AcOEt / hexane 10/90) = 0.45

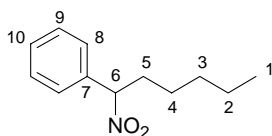
Aspect : huile jaune pâle

À une solution de 20 g de nitrite de sodium (290 mmol) dans 300 mL de DMF sont additionnés 20 g d'urée (334 mmol) puis 19.92 mL de bromure de benzyle (167 mmol) goutte à goutte à $-15^\circ C$. Après 5h de réaction 700 mL d'eau glacée sont additionnés et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié par distillation ($T_{éb.} = 115^\circ C$ 7 mm de mercure). On obtient ainsi 9.10 g de nitrobenzyle pur (rdt = 40%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.45 (s, 2H, H_1), 7.42-7.48 (m, 5H, $H_{Ar.}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 79.9 (C_1), 129.0, 129.7, 129.9 ($C_{Ar.}$)

IR : 3036, 2915 (Ar.), 1556 (NO_2), 1375 cm^{-1}

73 : 1-Nitro-1-phényl-hexane

$C_{12}H_{17}N_1O_2$ (MM = 207.27)

R_f (AcOEt / hexane 10/90) = 0.65

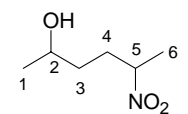
Aspect : huile jaune pâle

À une solution de 2.5 g de nitrobenzyle (18.25 mmol) dans un mélange de 50 mL de THF et 8 mL d'HMPA à $-78^\circ C$ est additionné 23.9 mL d'une solution 1.6M de *n*-BuLi dans l'hexane (38.32 mmol). Après 2h de réaction, 2.26 mL de bromopentane (18.25 mmol) sont additionnés. Après 12h de réaction 5.2 mL d'acide acétique sont ajoutés au milieu réactionnel suivi de 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est alors extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 6/94) pour donner 2.55 g de **73** pur (rdt = 67%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.89 (t, $J_{1-2} = 7.1$ Hz, 3H, H_1), 1.31-1.36 (m, 6H, H_{2-4}), 1.98-2.17 (m, 1H, H_{5a}), 2.41-2.60 (m, 1H, H_{5b}), 5.47 (dd, $J_{6-5a} = 8.7$ Hz, $J_{6-5b} = 7.6$ Hz, 1H, H_6), 7.38-7.52 (m, 5H, $H_{Ar.}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 13.8 (C_1), 22.2 (C_2), 25.6, 31.0, 33.8 (C_{3-5}), 91.5 (C_6), 127.6, 128.9 ($C_{8,9}$), 129.6 (C_{10}), 134.7 (C_7)

IR : 2958, 2861 (Ar.), 1557 (NO_2), 1456, 1362 cm^{-1}

76 : 5-Nitro-hexan-2-ol

2 diastéréomères

 $C_6H_{13}N_1O_3$ (MM = 147.17) R_f (AcOEt / hexane 50/50) = 0.4

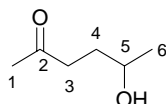
Aspect : huile jaune pâle

À une solution de 1 g de cétone **80** (6.90 mmol) dans 12 mL de méthanol est additionné par portions à 0°C 0.34 g de borohydrure de sodium (8.96 mmol). Après 20 minutes de réaction, le méthanol est partiellement évaporé puis 20 mL d'eau sont additionnés. La phase aqueuse est alors extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a simplement été filtré sur un peu de silice pour fournir quantitativement **76**.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.19 (d, $J_{6-5} = 6.1$ Hz, 1.7H, H_6 premier dia), 1.20 (d, $J_{6-5} = 6.0$ Hz, 1.3H, H_6 deuxième dia), 1.40-2.20 (m, 4H, $H_{3,4}$), 1.52 (d, $J_{1-2} = 8.2$ Hz, 1.7H, H_1 premier dia), 1.53 (d, $J_{1-2} = 8.2$ Hz, 1.3H, H_1 deuxième dia), 3.72-3.89 (m, 1H, H_2), 4.51-4.65 (m, 1H, H_5)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 19.2, 19.4 (C_1), 23.7, 23.8 (C_6), 31.1, 31.6 (C_4), 34.6, 35.0 (C_3), 67.0, 67.4 (C_2), 83.3, 83.7 (C_5)

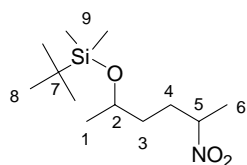
IR : 3368 (large, OH), 2970, 2932 (Ar.), 1550 (NO_2), 1391 cm^{-1}

77 : 5-Hydroxy-hexan-2-one $C_6H_{12}O_2$ (MM = 116.16) R_f (AcOEt / hexane 50/50) = 0.4

Aspect : huile incolore

Préparé selon le mode opératoire général de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones à partir de 0.1 g de **76** (0.68 mmol). La cétone a été purifiée sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane 50/50) pour fournir 60 mg de **79** (rdt = 75%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.19 (d, $J_{6-5} = 6.0$ Hz, 3H, H_6), 1.64-1.74 (m, 2H, H_4), 2.17 (s, 3H, H_1), 2.59 (t, $J_{3-4} = 7.1$ Hz, 2H, H_3), 3.72-3.81 (m, 1H, H_5)

78 : *tert*-Butyl-diméthyl-(1-méthyl-4-nitro-pentyloxy)-silane

2 diastéréomères

C₁₂H₂₇N₁O₃Si₁ (MM = 261.43)R_F (AcOEt / hexane 20/80) = 0.85

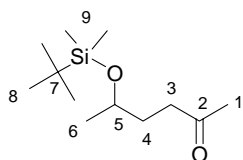
Aspect : huile incolore

À une solution de 0.10 g de l'alcool **76** (0.68 mmol) et de 51 mg d'imidazole (0.74 mmol) dans 2 mL de chlorure de méthylène est additionné 0.11 g de bromure de *tert*-butyl-diméthyl silane (0.74 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux du chlorure de méthylène pendant 4h. Après addition de 5 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane 20/80) pour fournir 148 mg de **78** analytiquement pur (rdt = 82%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.04, 0.05 (s, 6H, H₉), 0.86, 0.88 (s, 6H, H₈), 1.12 (d, J₆₋₅ = 6.3 Hz, 3H, H₆), 1.35-1.48 (m, 2H, H₄), 1.52 (d, J₁₋₂ = 6.7 Hz, 3H, H₁), 3.75-3.89 (m, 1H, H₂), 4.51-4.63 (m, 1H, H₅)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.3 (C₉), 18.0 (C₇), 19.2, 19.4 (C₁), 23.6, 23.8 (C₆), 25.8 (C₈), 31.0, 31.5 (C₄), 35.0, 35.4 (C₃), 67.4, 67.8 (C₂), 83.4, 83.8 (C₅)

IR : 2957, 2930, 2858 (Ar.), 1553 (NO₂), 1256 cm⁻¹

79 : 5-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-hexan-2-oneC₁₂H₂₆O₂Si₁ (MM = 230.42)R_F (AcOEt / hexane 20/80) = 0.5

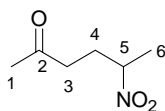
Aspect : huile incolore

Préparé selon le mode opératoire général de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones à partir de 56 mg de **78**. La cétone a été purifiée sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 5/95 puis 10/90) pour fournir 35 mg de **79** (rdt = 86%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.04, 0.05 (s, 6H, H₉), 0.88, 0.90 (s, 6H, H₈), 1.12 (d, J₆₋₅ = 6.3 Hz, 3H, H₆), 1.52-1.71 (m, 2H, H₄), 2.15 (s, 3H, H₁), 2.47 (t, J₃₋₄ = 7.3 Hz, 2H, H₃), 3.75-3.91 (m, 1H, H₅)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4 (C₉), 18.0 (C₇), 23.7 (C₆), 25.9 (C₈), 29.7, 29.9 (C₄), 33.2, 39.8 (C_{1,3}), 67.5 (C₅), 209.2 (C₂)

IR : 2957, 2930, 2858 (Ar.), 1720 (carbonyle), 1256 cm⁻¹

80 : 5-Nitro-hexan-2-oneC₆H₁₁N₁O₃ (MM = 145.16)R_F (AcOEt / hexane 30/70) = 0.4

Aspect : huile jaune pâle

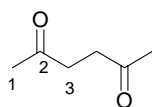
À une solution de 4 mL de méthylvinylcétone (48.85 mmol) dans 25 mL de chloroforme sont additionnés 3.5 mL de nitroéthane (48.85 mmol) et 3.44 mL de diisopropylamine (24.42 mmol). Le milieu réactionnel est alors porté à reflux du chloroforme. Après 12h de réaction 40 mL d'eau sont additionnés et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 20/80 puis 25/75) pour donner 3.27 g de **77** pur (rdt = 46%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (d, J₆₋₅ = 6.5 Hz, 3H, H₆), 2.02-2.12 (m, 2H, H₄), 2.10 (s, 3H, H₁), 2.47 (t, J₃₋₄ = 7.0 Hz, 2H, H₃), 4.48-4.64 (m, 1H, H₅)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 19.2 (C₆), 28.5, 29.9 (C_{1,4}), 38.8 (C₃), 82.4 (C₅), 206.4 (C₂)

IR : 2993, 2942 (Ar.), 1718 (carbonyle), 1550 (NO₂), 1361, 1171 cm⁻¹

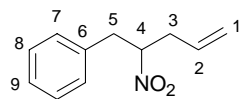
SM (IC / NH₃, m / z) : 163 (100) [M + NH₄]⁺, 180 (9.1) [M + NH₃ + NH₄]⁺

81 : Hexan-2,5-dioneC₆H₁₀O₂ (MM = 114.14)R_F (AcOEt / hexane 40/60) = 0.25

Aspect : huile incolore

Préparé selon le mode opératoire général de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones à partir de 0.1 g de **80**. La cétone a été purifiée sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane 40/60) pour fournir 60 mg de **81** (rdt = 75%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 2.19 (s, 6H, H₁), 2.71 (s, 4H, H₃)

82 : 2-Nitro-pent-4-enyl)-benzène

$C_{11}H_{13}NO_2$ (MM = 191.23)

R_f (AcOEt / hexane 12/88) = 0.5

Aspect : huile incolore

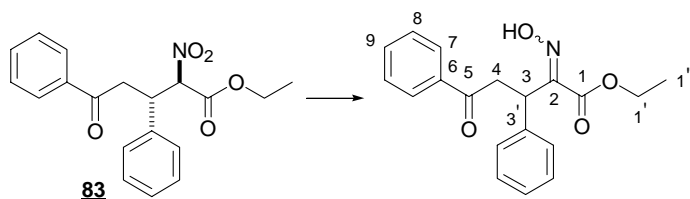
Une solution de 0.2 g de 1-nitro-2-phényl-éthane (1.13 mmol) et de 68 mg de méthanolate de sodium (1.24 mmol) dans 5 mL de THF est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le nitronate obtenu est dissous dans 0.4 mL d'eau et 5 mL de THF puis sont ajoutés successivement 72 mg de triphénylphosphine (0.27 mmol), 31 mg de palladium tetrakis (0.03 mmol) et 0.135 mL d'acétate d'allyle (1.24 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux du chlorure de méthylène pendant 2h. Après addition de 10 mL d'une solution aqueuse d'HCl 10%, la phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le produit désiré a été purifié sur gel de silice (éluant AcOEt / hexane 4/96) pour fournir 100 mg de **82** (rdt = 46%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.49-2.80 (m, 2H, H_3), 3.08 (système ABX, $J_{5a-5b} = 15.0$ Hz, $J_{5a-4} = 6.8$ Hz, 1H, H_{5a}), 3.28 (système ABX, $J_{5b-5a} = 15.0$ Hz, $J_{5b-4} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5b}), 4.68-4.81 (m, 1H, H_4), 5.14-5.24 (m, 2H, H_1), 5.65-5.84 (m, 1H, H_2), 7.18-7.34 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 37.5 (C_3), 39.3 (C_5), 89.2 (C_4), 119.8 (C_1), 127.4, 128.5, 128.9 (C_{Ar}), 131.3 (C_2), 135.4 (C_6)

IR : 3086, 3031, 2922 (Ar.), 1552 (NO_2), 1372 cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 209 (100) $[M + NH_4]^+$, 226 (17.3) $[M + NH_3 + NH_4]^+$

84 : 2-Hydroxyimino-5-oxo-3,5-diphényl-pentanoate d'éthyleC₁₉H₁₉N₁O₄ (MM = 325.36)R_f (AcOEt / hexane 30/70) = 0.30

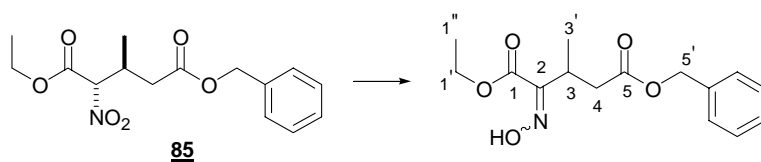
mélange d'isomères

Préparé selon le mode opératoire général de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones à partir de 50 mg de dérivé nitré **83**.^{*} L'oxime a été purifiée sur gel de silice (éluant = AcOEt / hexane 20/80) pour fournir 47 mg de **84** (rdt = 100%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.25 (m, 3H, H_{1''}), 3.63 (d, J₄₋₃ = 5.6 Hz, 0.7H, H₄ un isomère), 3.69 (d, J₄₋₃ = 6.0 Hz, 1.3H, H₄ autre isomère), 4.18-4.32 (m, 2H, H_{1'}), 5.11-5.17 (m, 1H, H₃), 7.21-7.57 (m, 8H, H_{Ar}), 7.98 (d, J₇₋₈ = 7.1 Hz, 2H, H₇)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 13.9 (C_{1''}), 37.9 (C₄), 41.4 (C₃), 61.7 (C_{1'}), 127.1, 128.1, 128.4, 128.6, 136.4, 139.0 (C_{Ar}), 151.2 (C₂), 163.3 (C₁), 198.0 (C₅)

SM (IC / NH₃, m / z) : 326 (100) [M + H]⁺, 343 (64.3) [M + NH₄]⁺

86 : 2-Hydroxyimino-3-méthyl-1,5-dipentanoate d'éthyle et de benzyleC₁₅H₁₉N₁O₅ (MM = 293.32)R_f (AcOEt / hexane 20/80) = 0.15

1 seul isomère a priori

Préparé selon le mode opératoire général de transformation de dérivés nitrés secondaires en cétones à partir de 60 mg de dérivé nitré **85**.^{*} L'oxime a été purifiée sur CCM préparative (éluant AcOEt / hexane 40/60) pour fournir 56 mg de **86** (rdt = 100%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.27-1.32 (m, 6H, H_{1'',3'}), 2.69 (système ABX, J_{4a-4b} = 16.4 Hz, J_{4a-3} = 6.8 Hz, 1H, H_{4a}), 3.81 (système ABX, J_{4b-4a} = 16.4 Hz, J_{4b-3} = 8.7 Hz, 1H, H_{4b}), 3.75-3.85 (m, 1H, H₃), 4.25 (q, J_{1'-1''} = 7.5 Hz, 2H, H_{1'}), 5.1 (s, 2H, H_{5'}), 7.28-7.36 (m, 5H, H_{Ar})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.0 (C_{1''}), 16.5 (C_{3'}), 27.8, 37.4 (C_{3,4}), 61.6 (C_{1'}), 66.4 (C_{5'}), 128.2, 128.5, 135.8 (C_{Ar}), 154.2 (C₂), 162.9 (C₁), 171.9 (C₅)

IR : 3273 (large, OH), 2980, 2937, (Ar.), 1732 (oxime), 1179 cm⁻¹

^{*} Substrat fourni par Catherine Sylvain.

Chapitre IV

Vers la fabrication d'un matériau à bande interdite photonique

Remarques préliminaires :

Les suspensions colloïdales de billes de silice nanométriques utilisées au cours de ce travail ont été fabriquées par Jean-Luc Respringer de l'IPCMS à Strasbourg par la méthode de Stöber. Le diamètre des billes utilisées dans ce travail se situe toujours aux alentours de 250 nm. Cette taille a été systématiquement contrôlée par microscopie électronique à transmission.

Préparation des échantillons de billes de silice :

La méthode de fonctionnalisation des billes de silice développée par Rachel Décor au laboratoire requérant des conditions anhydres, la suspension colloïdale doit en premier lieu être déshydratée. La « grande » taille des billes est un avantage dans ce cas. En effet, à l'inverse des billes de silice de tailles inférieures, nous sommes parvenus à sédimenter les billes de silice de 250 nm de diamètre après centrifugation à 4100 rpm pendant une heure.

La préparation des échantillons déshydratés de billes est de ce fait grandement facilitée et consiste en plusieurs cycles de centrifugation / redispersion dans différents solvants (eau puis acétone répété deux fois). L'eau adsorbée en surface de la silice a ensuite été enlevée par chauffage des billes à 150-200°C dans un bain de sable sous vide de la pompe à palettes). Des températures supérieures qui se rapprochent de la température de transition vitreuse de la silice doivent être évitées car elles risquent de causer une aggrégation irréversible des billes de silice.

88 : Billes de silice carboxylées

Les billes **89** (2 g, 0.14 mmol NH₂) sont suspendues dans 50 mL de toluène anhydre. Après 15 minutes de sonication, 200 mg d'anhydride glutarique sont ajoutés (1.75 mmol). Après 15 minutes de sonication supplémentaire, la suspension est chauffée à 80°C pendant 12h. Les billes carboxylées ont ensuite été lavées par plusieurs cycles de sonication / redispersion (eau-acétone deux fois).

D'après le dosage des amines restantes après réaction,* le rendement se situe dans une gamme de 90-100%.

IR : 2920 (CH), 1698 (carbonyle) cm⁻¹ bandes visibles en plus des pics de la silice.

* R. Décor, Thèse de l'université Louis Pasteur, Strasbourg I, **1999**, p 114

89 : Billes de silice aminées en surface

Les billes de silice ont été fonctionnalisées et caractérisées par les méthodes décrites dans la thèse de Rachel Décor.* Les billes aminées **89** ont été obtenues par greffage de diméthylaminopropyléthoxy silane sur les billes de silice déshydratées.

Taux d'amines en surface de billes (test à la ninhydrine) : $6.10^{-5} < \text{taux} < 7.10^{-5} \text{ mol.g}^{-1}$

Essais de dimérisation des billes carboxylées 88 à l'aide de PEI :

Quelques données :

Masse volumique de la silice : $2.2.10^6 \text{ g.mole}^{-1}$

Volume d'une sphère = $\frac{4}{3}\pi \times r^3$

Une bille de silice de 250 nm de diamètre pèse donc environ $1.44.10^{-13} \text{ g}$

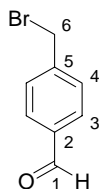
Dimérisation :

Dans un tube à centrifuger de 50 mL, 30 mg de billes **88** sont mis en suspension dans 30 mL d'eau milli-Q puis soniqués pendant 30 minutes. La quantité nécessaire d'une solution $7.37.10^{-6} \text{ M}$ de PEI 25k (167 μL dans le cas de 500 équivalents de PEI) est alors additionnée rapidement à la suspension. Cette dernière est ensuite vortexée une dizaine de secondes. Des aliquotes de 1 mL sont alors prélevés à différents temps et analysés au *nanosizer*. Une dizaine de mesures pour chaque échantillon a à chaque fois été effectuée afin de s'assurer de la reproductibilité de la mesure.

* R. Décor, Thèse de l'université Louis Pasteur, Strasbourg I, **1999**, pp 277-285.

90 : 4-Bromométhyl-benzaldéhyde

Synthétisé selon : Y. Endo, M. Ohno, M. Hirano, A. Itai and K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1841-1855



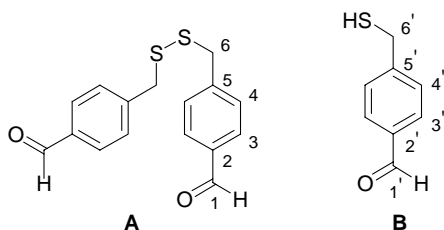
$C_8H_7BrO_1$ (MM = 199.04)

R_f (AcOEt / hexane 30/70) = 0.50

À une solution de 4 g de terephthaldéhyde (29.8 mmol) dans un mélange EtOH / eau 40/10 mL est additionné 70 mg de Pd 10%/C. Le solvant est ensuite saturé d'hydrogène et le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 3h. Le 4-hydroxyméthyl-benzaldéhyde cristallise lorsque le milieu réactionnel est placé dans un bain de glace. Après filtration et séchage à la rampe, l'alcool est solubilisé dans un mélange toluène / HBr 48% 50/15 mL qui est porté à reflux pendant 1h. De l'eau glacée est alors additionnée puis la phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle. Après évaporation à sec du solvant, **90** a été purifié par cristallisation dans un mélange éther diéthylique / hexane pour donner 4.77 g de produit pur (rdt = 80% sur deux étapes)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.57 (s, 2H, H₆), 7.76 (d, $J_{4,3}$ = 8.0 Hz, 2H, H₄), 7.96 (d, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 2H, H₃), 10.11 (s, 1H, H₁)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 32.0 (C₆), 129.6, 130.1 (C_{3,4}), 136.1 (C₅), 144.2 (C₂), 191.4 (C₁)

91 : 4-Mercaptométhyl-benzaldéhyde**92 : (4-Méthyl-benzaldéhyde)-disulfure**

A : $C_{16}H_{14}O_2S_2$ (MM = 302.41)

B : $C_8H_8O_1S_1$ (MM = 152.21)

A : R_f (AcOEt / hexane 20/80) = 0.35

B : R_f (AcOEt / hexane 20/80) = 0.45

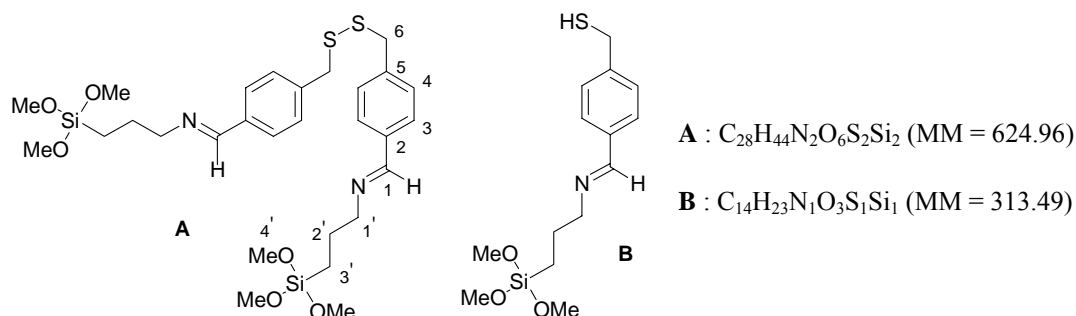
mélange 65/35

À une solution de 0.56 g de thiosulfure de sodium (10.05 mmol) dans 100 mL d'éthanol est additionné par portions à 0°C 1.00 g de **90** (5.03 mmol). Après 40 minutes, l'éthanol est évaporé à sec. Après addition d'eau et d'acétate d'éthyle, la phase aqueuse est extraite avec ce même solvant. Les phases organiques rassemblées sont alors lavées à la saumure, séchées et enfin concentrées sous pression réduite pour donner 0.90 g d'un mélange **92/91** 65/35 analytiquement propre (rdt = 100%). Ces produits se dégradent sur silice.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.82 (t, $J_{SH-6'}$ = 7.8 Hz, 1H, SH), 3.66 (s, 2H, H₆), 3.81 (d, $J_{6'-SH}$ = 7.8 Hz, 2H, H_{6'}), 7.44 (d, $J_{4,3}$ = 8.0 Hz, 2H, H₄), 7.50 (d, $J_{4'-3'}$ = 8.0 Hz, 2H, H_{4'}), 7.85 (d, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 2H, H_{3,3'}), 10.01 (s, 1H, H_{1,1'})

93 : 4-Mercaptométhyl-[(3-Triméthoxysilane-propylimino)-benzyl]

94 : {4-[(3-Triméthoxysilane-propylimino)-benzyl]-méthyl}-disulfure



À une solution de 0.9 g du mélange **91** + **92** (5.03 mmol) dans 50 mL de toluène anhydre contenant du tamis moléculaire 4 Å préalablement activé est additionné goutte à goutte à 0°C 1.06 mL de 3-aminopropyltriméthoxy silane (6.03 mmol) en solution dans 10 mL de toluène anhydre. Après 10h de réaction, la réaction est finie (CCM), un aliquote est prélevé pour la caractérisation du produit. Le mélange **93** + **94** a été gardé en solution dans le toluène pour la fonctionnalisation de la surface de mercure. Ce produit ne peut pas être purifié sur silice.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.65-0.75 (m, 2H, $H_{3'}$), 1.76-1.92 (m, 2H, $H_{2'}$), 3.56-3.61 (m, 13H, $H_{1',4',6}$), 7.31 (d, $J_{4,3} = 8.3$ Hz, 2H, H_4), 7.35 (d, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, H_4 thiol), 7.68 (d, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, 2H, H_3), 8.26 (s large, 1H, H_1)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.8 ($C_{3'}$), 24.0 ($C_{2'}$), 28.8 (C_6 thiol), 35.2 (C_6), 50.5 ($C_{4'}$), 64.1 ($C_{1'}$), 128.2, 128.4 (C_3 thiol + disulfure), 129.3 (C_4), 135.2 (C_2), 140.5 (C_5), 160.7 (C_1)

IR : 2994, 2839 (Ar.), 1645 (imine), 1190, 1080 (Si-O) cm^{-1}

SM (IC / NH_3 , m/z) : 314 [$M_{thiol} + H$] $^+$

