



HAL
open science

Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substituts des hydrures de bore et d'aluminium : Application à la réduction de fonctions azotées et oxygénées

Leyla Pehlivan

► **To cite this version:**

Leyla Pehlivan. Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substituts des hydrures de bore et d'aluminium : Application à la réduction de fonctions azotées et oxygénées. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10222 . tel-00904687

HAL Id: tel-00904687

<https://theses.hal.science/tel-00904687>

Submitted on 15 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 222 - 2012

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par :

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

**Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes
comme substituts des hydrures de bore et d'aluminium
*Application à la réduction de fonctions azotées et oxygénées***

soutenue publiquement le 16 novembre 2012

par

Leyla PEHLIVAN

*Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)*

Directeur de thèse : Pr. Marc LEMAIRE

JURY :

Dr. Tsuyoshi KATO	Université Toulouse 3
Pr. Christophe DARCEL	Université Rennes 1
Pr. Florence POPOWYCZ	INSA Lyon
Dr. Dominique DELBRAYELLE	Minakem
Dr. Gérard MIGNANI	Rhodia Opérations
Dr. Estelle METAY	Université Lyon 1
Pr. Marc LEMAIRE	Université Lyon 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Secrétaire Général

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Administrateur provisoire : M. le Professeur G. KIRKORIAN

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme la Professeure H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. BERNARD

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

REMERCIEMENTS

Au cours de ces trois années de thèse au sein du laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement, j'ai été amenée à côtoyer et à travailler avec de nombreuses personnes que je tiens à remercier.

Je remercie tout d'abord le Professeur Marc LEMAIRE pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions et pour le temps qu'il m'a consacré. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre enthousiasme scientifique ainsi que pour vos encouragements tout au long de ma thèse.

Je remercie également les partenaires industriels MINAKEM et RHODIA et plus particulièrement les Docteurs Frédéric GAUCHET, Dominique DELBRAYELLE, Olivier JENTZER, Patrice DEMONCHAUX, Gérard MIGNANI et Serge RATTON pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Merci pour les encouragements et les nombreuses idées que vous nous avez transmis lors des réunions et pour les discussions scientifiques.

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Tsuyoshi KATO (Directeur de recherche à l'université Paul Sabatier de Toulouse), au Professeur Christophe DARCEL (Université de Rennes 1) et à la Professeure Florence POPOWYCZ (INSA Lyon, équipe Chimie Organique et Bioorganique) pour avoir examiné mes travaux de thèse.

Je tiens ensuite à remercier ma super chef le Docteur Estelle METAY. Un énorme merci pour m'avoir consacré tout ce temps, même lorsque tu pouponnais, et d'avoir toujours été là pour remonter le moral quand il le fallait ! Merci pour ton encadrement, ton humour, tes conseils et ta gentillesse, tu as été super et tes futurs doctorants auront vraiment de la chance de travailler avec toi.

Je n'oublie pas les autres membres de l'équipe RedSup, les Docteurs Wissam DAYOUB (bon courage pour ta carrière industrielle !) Stéphane Laval (alias l'Ananas) avec qui j'ai adoré travailler ; merci pour ton humour...pas toujours drôle... et pour avoir été disponible et m'avoir fait rigoler les deux premières années de ma thèse. Bon courage pour ton post-doc !

Je souhaite aussi remercier mes collègues du laboratoire CASYEN qui ont toujours contribué à une bonne humeur au laboratoire :

- d'abord les anciens, notamment Annick, puis le Docteur Stéphanie GRACIA et Magalie FOURNIER (on peut l'appeler Professeur) qui ont toutes deux partagées mon labo et avec qui j'ai passé une super première année ! Je suis contente de vous avoir rencontré les filles ! Aux nombreux collègues passés (Docteurs, Post-Doc, techniciens, stagiaires ...) : Christelle (merci pour les petits tuyaux pour la purification des phosphines), Emilie, Clément (CAZORLA ou CAZO pour Mr Aldrich, je t'attends avec Stéphane et Marco pour un Mario Kart, Estelle nous prêtera les manettes bien sûr...), Florence, Stéphane (PELLOS), Eric, Santiago, Lei, Yan, Yin-Jie, Julien (Le Roux, bon courage pour ta nouvelle vie !), Etienne, Stéphanie MARQUES (allez plus que deux ans à Orléans...), Simon, Nan, Rudolph, Yutta, Amélie, Marine, Nicolas, Sara, Tharwat ainsi que Floriane.

- mes collègues de tous les jours : en premier lieu notre petite maman de substitution au laboratoire Marie-Christine, qui nous a montrée à maintes reprises qu'elle était indispensable au laboratoire ! Merci pour les séances de sport (parfois forcées) et pour avoir toujours été présente ; ainsi que Nicolas (DUGUET), merci pour votre gentillesse à tous les deux.

- aux doctorants qui vont entamer leur dernière année (un conseil : commencez à rédiger !) : Adrien (raconte moi une histoire...mais pas trop longue stp), Junior (qui restera tjs celui-qui-s'est-fait-mordre-par-un-rat) et Marco (merci pour ta présence, ta bonne humeur, ton soutien et pour m'avoir écouté me plaindre pendant des heures pendant ma rédaction (L)).

- aux nouveaux doctorants : Charlotte (je cherche toujours le achache, le bateau rouge, et bien d'autres encore !), Carole et Roxan. Courage !!

- à Romain, mon premier « poulain » qui a appris à faire des colonnes de plusieurs heures pour enlever ces satanées cyclométhicones. Je retiendrai tes expressions cultes (à + sous le l'bus, sur les yeux de tonton Maurice, belle souplesse et ouhlllllllla ... entre autres).

Je remercie les personnes avec qui j'ai collaboré durant ma thèse aux services d'analyses de l'ICBMS :

- M. Bernard FENET, Mlle Caroline TOPPAN, M. Christophe GILBERT et Mme Anne BAUDOUIN pour les RMN,
- Dr. Denis BOUCHU, Dr. Florian ALBRIEUX, Mlle Natali HENRIQUES et M. Christian DUCHAMP pour les analyses de masse.

Je remercie également Olivier BOYRON du laboratoire C2P2 pour les analyses des polymères et Bastien DOUMECHE (équipe GEMBAS) pour m'avoir aidé en IR et UV.

Je tiens aussi à remercier le Professeur Bruno ANDRIOLETTI et son groupe ; ainsi que mon ancien laboratoire d'accueil de M2 (LCO1B) notamment les Docteurs Geneviève BALME, Didier BOUYSSI, Nuno MONTEIRO, Guillaume RAFFA, Aurélie MONDIERE, Thierry DELAUNAY, Sonia MONTEL, (qui doit également soutenir cette année) que je remercie pour leur extrême gentillesse.

J'ai également une pensée pour le personnel : Claude, Nicolas, Damien, Willy ... ainsi que les collègues et doctorants de l'ICBMS que j'ai cotoyés durant ces trois années.

Enfin je remercie ma famille et mes proches qui m'ont toujours montrés leur soutien et encouragés dans mes choix.

LISTE DES ABREVIATIONS

% mol	pourcentage molaire	Me₃N-BH₃	triméthylamine borane
acac	acétylacétonate	MeTHF	méthyltétrahydrofurane
Ac₂O	anhydride acétique	min	minute
AIBN	azobisisobutyronitrile	MoO₂(acac)₂	molybdényl acétylacétonate
AlH₃	trihydrure d'aluminium	NaAlH₄	aluminohydrure de sodium
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique	NaBH₄	borohydrure de sodium
aq	aqueux	OAc	acétate
9-BBN	9-borabicyclo(3,3,1)nonane	OTf	trifluorométhanesulfonate
BF₃.Et₂O	trifluorure de bore étherate	OTPP	oxyde de triphénylphosphine
BINAP(O)	oxyde de bis(diphénylphos-phino)-1,1'-binaphtalyle	Pd/ C	palladium sur charbon
BH₃.THF	borane tétrahydrofurane	PMHS	polyméthylhydrosiloxane
Boc	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle	rdt	rendement
Conv.	conversion	RMN	résonnance magnétique nucléaire
CPG	chromatographie en phase gaz	sc	supercritique
CPME	éther cyclopentylméthylque	SEM-Cl	chlorure de (triméthylsilyl)éthoxyméthyle
dba	dibenzylidèneacéto	SET	single electron transfer (transfert mono-électronique)
DEC	carbonate de diéthyle	t.a	température ambiante
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium	TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
DME	diméthoxyéthane	TBDMS-Cl	chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
DMSO	diméthylsulfoxyde	TDS-Cl	chlorure de hexyldiméthylsilyle
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-1-yl)oxyl
EI	impact électronique	TES-Cl	chlorure de triéthylchlorosilane
équiv.	équivalent	THF	tétrahydrofurane
ESI	ionisation par électrospray	THP	tétrahydropyrane
Et₂O	éther diéthylique	Ti(O<i>i</i>Pr)₄	tétraisopropylate de titane (IV)
Fe(acac)₃	fer acétylacétonate (III)	TMDS	1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane
GC-MS	chromatographie gaz - masse	TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
h	heure	TPP	triphénylphosphine
H⁻	hydrure	Triton B	hydroxyde de benzyltriméthylammonium
HMPA	hexaméthylphosphoramide	<i>p</i>-TsOH	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
HPLC	chromatographie liquide haute pression	V(O)(O<i>i</i>Pr)₃	oxyde de trisopropylate de vanadium (V)
InBr₃	tribromure d'indium		
LiAlH₄	tétrahydroaluminate de lithium		
Li(<i>t</i>BuO)₃	tri- <i>t</i> -butoxy hydrure d'aluminium		
M	molaire		

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1. REDUCTION DE LA FONCTION NITRO	7
1. Introduction	7
2. Rappels bibliographiques	8
2.1. Réduction de la fonction nitro aromatique en amine	8
2.2. Conclusion	18
3. Nouvelle méthode de réduction de nitro aromatiques en amines par les hydrosiloxanes	18
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	18
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	22
3.3. Essais d'application sur des nitro aliphatiques	27
3.4. Proposition de mécanisme	29
4. Conclusion	33
5. Partie expérimentale	34
CHAPITRE 2. SYNTHÈSE D'ALCOXYSILOXANES PAR 3 VOIES D'ACCES DIFFERENTES	41
1. Introduction	41
2. Ouverture d'éthers cycliques	41
2.1. Ouverture d'éthers cycliques à 5 chaînons	42
2.2. Ouverture d'éthers cycliques à 3 chaînons	49
3. Déshydrogénécondensation	54
3.1. Etat de l'Art	54
3.2. Résultats et discussion : synthèse d'alcoxysiloxanes par déshydrogénécondensation	55
3.3. Proposition de mécanisme	58
4. Réduction de cétones et d'aldéhydes en alcools	59
4.1. Rappels bibliographiques	59
4.2. Résultats et discussion : synthèse d'alcoxysiloxanes par réduction de cétones et aldéhydes	65
4.3. Proposition de mécanisme	66
5. Conclusion	67

6. Partie expérimentale	68
CHAPITRE 3. REDUCTION DE LA FONCTION ESTER	75
1. Introduction	75
2. Rappels bibliographiques	76
2.1. Réduction de la fonction ester en alcool	76
2.2. Conclusion	85
3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction ester	85
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	85
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	94
3.3. Cas particulier de la réduction d'un céto-ester	99
3.4. Essai d'application synthétique : synthèse du 2-carbamate-2-cyclobutyléthanol	100
4. Proposition de mécanisme	102
5. Conclusion	105
6. Partie expérimentale	106
CHAPITRE 4. REDUCTION DE LA FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE – CYCLISATION DE DIACIDES	111
I. Réduction de la fonction acide carboxylique	111
1. Introduction	111
2. Rappels bibliographiques	112
2.1. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrures de bore et d'aluminium	112
2.2. Réduction des acides carboxyliques en alcools par hydrogénation	116
2.3. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrosilanes	119
3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction acide carboxylique	120
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	120
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	125
3.3. Essai d'application synthétique : synthèse du cyclobutylméthanol	127
4. Conclusion	129
II. Cyclisation de diacides	130
1. Introduction	130
2. Synthèse d'éthers cycliques à 5 ou 6 chaînons substitués en position 3- ou 4- : rappels bibliographiques	131

2.1. Synthèse par hydrogénation	132
2.2. Synthèse par cyclisation radicalaire	133
2.3. Synthèse à partir de diols ou d'alcools	135
2.4. Synthèse par cyclisation de type ène	139
2.5. Autres méthodes d'accès aux cycles oxygénés	140
3. Nouvelle méthode d'accès aux cycles oxygénés à 5 et 6 chaînons	140
3.1. Faisabilité de la réaction de cyclisation	141
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	141
3.3. Essai d'application synthétique : synthèse de 4-oxo ou 4-hydroxyTHP et de 3-hydroxyTHF	144
4. Mécanisme	154
5. Conclusion	156
6. Partie expérimentale	157
CHAPITRE 5. REDUCTION D'OXYDES DE PHOSPHINE	165
1. Introduction	165
2. Rappels bibliographiques	166
2.1. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrures d'aluminium	166
2.2. Préparation de phosphine par réduction indirecte	168
2.3. Réduction d'oxydes de phosphine par d'autres méthodes	169
2.4. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrosilanes et hydrosiloxanes	170
3. Nouvelle méthode de réduction d'oxydes de phosphine en phosphines	175
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	175
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	177
4. Conclusion	181
5. Partie expérimentale	182
CONCLUSION GENERALE	187

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION

L'industrie chimique est un secteur industriel clé en France. Elle est présente en tant que producteur, de la chimie de base aux médicaments en passant par les matières plastiques et les cosmétiques. En 2011, le nombre d'emplois dans la chimie était estimé à 156 523 et le chiffre d'affaire représentait 86,7 milliards d'euros.¹ Plus particulièrement dans la région Rhône-Alpes l'industrie chimique représente près de 50 000 emplois directs et 12,3 milliards de chiffre d'affaire, ce qui en fait le premier centre de production chimique en France.² Cette forte présence permet à l'industrie chimique française d'occuper le second rang européen et le cinquième rang mondial.

Toutefois, face aux récentes préoccupations vis-à-vis de l'environnement, l'industrie chimique doit s'adapter pour respecter les concepts de Développement Durable et de Chimie Verte, dont les principes ont été théorisés par deux des précurseurs dans ce domaine Paul Anastas et John C. Warner et qui avaient déjà fait l'objet d'un acte en 1990 visant à éviter les problèmes écologiques.³ Ceci doit s'effectuer *via* l'utilisation de technologies innovantes, permettant de limiter les pollutions à la source, le choix des matières premières et des procédés, la conception de synthèses chimiques moins dangereuses, la limitation de la quantité de déchets et de pollutions, l'éco-conception, l'intégration des processus réactionnels pour la sécurité de l'environnement et des employés (afin de prévenir les accidents et explosions) et l'utilisation des matières bio-renouvelables.

Il est donc aujourd'hui indispensable de développer de nouvelles méthodes répondant à ces principes. C'est dans ce contexte que le remplacement des hydrures métalliques comportant du bore ou de l'aluminium est devenu un objectif économique et écologique majeur.

En milieu académique et industriel les hydrures de bore et d'aluminium sont les agents réducteurs les plus utilisés pour les réductions de diverses fonctions organiques. Par exemple, ils représentent environ 39 % des systèmes de réduction employés en industrie

¹ http://www.uic.fr/imageProvider.asp?private_resource=34432. b) *Les enjeux de la Chimie Verte : entre innovation et défis du développement durable*, Maison de la Chimie, 2010.

² <http://www.lyon-entreprises.com/News/L-article-du-jour/Les-bonnes-perspectives-de-la-chimie-verte-en-Rhone-Alpes.i16073.html>

³ Anastas, P. T. ; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1989. *Pollution Prevention Act*, 1990.

pharmaceutique.⁴ Le tonnage annuel de NaBH_4 et KBH_4 est de l'ordre de 2000-3000 tonnes et celui de LiAlH_4 atteint plusieurs centaines de tonnes par an.

Cependant malgré leur efficacité d'un point de vue technologique (sélectivités et rendements) ils possèdent plusieurs inconvénients posant des problèmes de sécurité et d'environnement :

- Ils peuvent potentiellement libérer de l'hydrogène de manière violente (installations industrielles spécifiques)
- Ils réagissent violemment avec l'eau et l'air
- Les solvants utilisés sont souvent des éthers (THF, glymes, éther diéthylique ...) ou des alcools (hydrures de bore)⁵ qui sont hydrosolubles et qui possèdent un impact élevé sur la sécurité et l'environnement⁶ nécessitant des unités industrielles spécifiques
- L'hydrolyse des hydrures d'aluminium et de bore est très exothermique avec production d'hydrogène, ce qui pose des problèmes de sécurité
- La quantité de sels produits lors de l'hydrolyse et leur potentielle toxicité, comme les borates (classés reprotoxiques catégorie 2)⁷ ou les dérivés de l'aluminium souvent considérés comme en partie responsables de la maladie d'Alzheimer.⁸
- La complexité du traitement qui est long et délicat et qui implique des opérations de lavage produisant des quantités importantes d'effluents à traiter.

L'hydrogène gazeux est sans doute le réducteur de choix pour remplacer les hydrures métalliques du point de vue économie d'atomes et non-toxicité des sous-produits de réaction. Cependant son utilisation peut être limitée par des problèmes de sélectivité vis-à-vis d'autres fonctions organiques et des conditions de réactions souvent drastiques (hautes températures et pressions) qui nécessitent un équipement spécifique et coûteux. Par exemple la réduction de l'oléate de méthyle s'effectue industriellement à 250-300°C et 200-300 bar à l'aide de $\text{CuO/Cr}_2\text{O}_3$ ou Ru/Sn/B (Schéma 1).

⁴ Carey, J. S. ; Laffan, D. ; Thomson, C. ; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337-2347.

⁵ Seyden-Penne, J. *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd Ed. ; Wiley-VCH, N. Y ; 1997.

⁶ Spencer, P. J. *Toxicol. Lett.* **2005**, *156*, 181-188.

⁷ Xu, Y. ; Jiang, J.-Q. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 16-24.

⁸ Sakamoto, T. ; Saito, H. ; Ishii, K. ; Takahashi, H. ; Tanabe, S. ; Ogasawara, Y. *FEBS Letters* **2006**, *580*, 6543-6549.

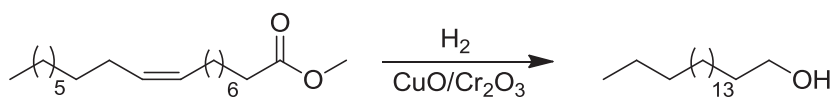


Schéma 1. Réduction industrielle de l'oléate de méthyle

Depuis plusieurs années les hydrosilanes (possédant une liaison Si-H), dérivés du silicium et dont le déchet ultime est la silice, ont été développés comme alternative intéressante aux méthodes classiques de réduction. Les alkyl-, alkoxy-, et chlorosilanes tels que PhSiH_3 , $(\text{OEt})_3\text{SiH}$ et HSiCl_3 ont été les premiers étudiés car ils présentent l'avantage d'être commerciaux et faciles à préparer. Activés par des métaux de transition ou des fluorures, ils ont été employés pour la réduction de plusieurs fonctions organiques.⁹ Cependant malgré des résultats intéressants, le coût des hydrosilanes, leur faible tension de vapeur, leur inflammabilité et leur toxicité limitent leur utilisation à l'échelle industrielle. De plus, certains peuvent générer, par redistribution,¹⁰ du silane (SiH_4) qui est un gaz dangereux, toxique, pyrophorique et explosif.¹¹

Comme alternative à l'utilisation d'hydrosilanes, les hydrosiloxanes (possédant des liaisons Si-O-Si) issus de l'industrie du silicone sont utilisés depuis quelques années. Dans la littérature les hydrosiloxanes les plus étudiés sont le PMHS (Polyméthylhydrosiloxane), un polymère linéaire de 40 unités, et le TMDS (1,1,3,3-Tétraméthylidisiloxane)¹² (Figure 1). Ces agents réducteurs ont déjà été employés comme sources d'hydrures, associés à des complexes métalliques, pour la réduction de plusieurs fonctions organiques.

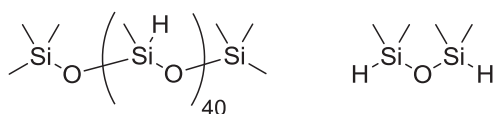


Figure 1. Structures du PMHS et du TMDS

⁹ Larson, G. L. ; Fry, J. L. *Ionic and Organometallics-Catalyzed Organosilane Reductions*, John Wiley and sons, Inc., 2010 by Organic Reactions.

¹⁰ (a) Kourad, M. ; Werner, G. ; Gudrun, T. Patent WO2010049395, **2010**. (b) Lepage, J.-L. ; Gérard, S. EP Patent N° 0138670, **1985**. (c) Lockhart, J. C. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 131-151. (d) Sadow, A. D. ; Tilley, T. D. *Organometallics* **2001**, *20*, 4457-4459.

¹¹ (a) Berk, S. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751-3753. (b) Wells, A. S. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 484.

¹² Laval, S. ; Pehlivan, L. ; Dayoub, W. ; Méta y, E. ; Lemaire, M. *1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane*, e-EROS, DOI : 10.1002/047084289X.rn01391, 2012.

Cette thèse est issue du projet FUI RedSup (Réducteurs Sûrs et Propres), collaboration entre deux entreprises chimiques (MINAKEM et RHODIA) et le laboratoire CASYEN (ICBMS, UMR 5246). Elle a pour objectif d'explorer les potentialités offertes par des réducteurs de types hydrosiloxanes dans le but de trouver des substituts aux hydrures de bore et d'aluminium. Pour ce faire, la stratégie planifiée vise à l'emploi d'huiles de silicone à motif Si-H tels que le PMHS ou le TMDS. Ces hydrures doivent être utilisés avec des quantités les plus proches de la stœchiométrie de la fonction à réduire et en présence de métaux de transition peu ou non toxiques.

Ce projet qui s'inscrit dans une démarche respectueuse du Développement Durable s'appuie sur des résultats obtenus par la société RHODIA et le laboratoire CASYEN dans le domaine de la réduction des oxydes de phosphine. En effet M. Berthod et C. Petit ont montré au cours de leurs thèses que le TMDS en présence de 10 %mol de $Ti(OiPr)_4$ réduit les oxydes de phosphine avec d'excellents rendements.¹³ Ce complexe de titane a également été employé en quantités stœchiométriques dans la thèse de S. Laval effectuée en collaboration avec les sociétés MINAKEM et RHODIA pour la réduction de nitriles en amines et d'amides en aldéhydes ou en amines.¹⁴

Il a donc été intéressant d'étudier l'influence de la nature du métal sur la chimiosélectivité vis-à-vis des différentes fonctions organiques à réduire. Cette étude a conduit au développement de différentes conditions expérimentales.

Le projet de cette thèse s'est articulé autour de l'utilisation d'hydrosiloxanes comme sources d'hydrures et de complexes métalliques employés en quantités catalytiques. Ce présent mémoire se divise en cinq chapitres :

- Réduction de la fonction nitro par le système $Fe(acac)_3/TMDS$
- Synthèse d'alcoxyloxydes par le système $Pd/C / TMDS$
- Réduction de la fonction ester par les systèmes $MoO_2(acac)_2/OPPh_3/TMDS$ ou $V(O)(OiPr)_3/TMDS$
- Réduction de la fonction acide carboxylique et cyclisation de diacide par le système $InBr_3/TMDS$
- Réduction d'oxydes de phosphines par le système $InBr_3/TMDS$

¹³ (a) Berthod, M. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, 2004, n° d'ordre 193-2004. (b) Petit, C. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, 2009, n° d'ordre 318-2009.

¹⁴ Laval, S. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, 2011, n° d'ordre 193-2011.

CHAPITRE 1

REDUCTION DE LA FONCTION NITRO

1. Introduction	7
2. Rappels bibliographiques	8
2.1. Réduction de la fonction nitro aromatique en amine	8
2.1.1. Réductions de nitroarènes en amines par les procédés non catalytiques	8
2.1.2. Réductions catalytiques de nitroarènes par des hydrures de bore	12
2.1.3. Réductions de nitroarènes par hydrogénation catalytique	13
2.1.4. Réductions de nitroarènes par d'autres sources d'hydrures	15
2.1.5. Réductions de nitroarènes par les hydrosilanes ou hydrosiloxanes	16
2.2. Conclusion	18
3. Nouvelle méthode de réduction de nitro aromatiques en amines par les hydrosiloxanes	18
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	18
3.1.1. Essais de réduction avec différentes sources de fer	19
3.1.2. Essais de réduction dans différents solvants	20
3.1.3. Etude de la stœchiométrie en hydrures	21
3.1.4. Réduction par les sels de cuivre	22
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	22
3.3. Essais d'application sur des nitro aliphatiques	27
3.4. Proposition de mécanisme	29
4. Conclusion	33
5. Partie expérimentale	34
5.1. General methods	34
5.2. General procedure for the reduction of aromatic nitro compounds	35

CHAPITRE 1. REDUCTION DE LA FONCTION NITRO

1. Introduction

Si la fonction nitro présente un intérêt de part sa présence sur des molécules bioactives, son utilisation comme intermédiaire de synthèse est encore plus grand quand elle offre aux chimistes organiciens diverses possibilités pour accéder à de nouveaux composés. A titre d'exemple, les dérivés du 5-nitro-imidazole sont des dérivés antibactériens (Figure 2).

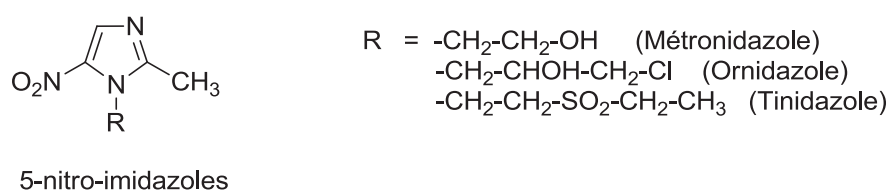


Figure 2. Structure de nitro antibactériens

Les dérivés nitro aromatiques sont d'importants précurseurs dans la synthèse de colorants, d'isocyanates ou d'explosifs. Différents composés peuvent être obtenus à partir de la fonction nitro. Plus précisément lors de l'attaque d'un hydrure (Eq. 1, schéma 2), la liaison N-O est clivée conduisant ainsi à la formation de composés nitroso, hydroxylamine ou amine. En revanche dans le cas où l'hydrure attaque un dérivé nitro aliphatique, deux voies de réduction sont possibles : (1) le clivage de la liaison N-O qui permet l'obtention du nitroso, de l'hydroxylamine, de l'amine, de l'oxime ou de la cétone correspondant (2) ou alors le clivage de la liaison C-N qui dans ce cas conduit à l'alcane correspondant. (Eq. 2, schéma 2).¹⁵

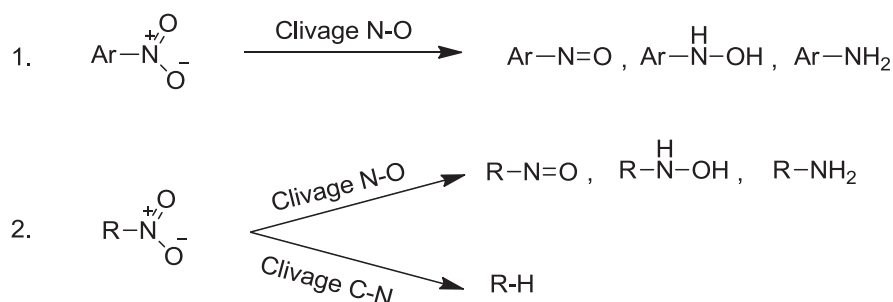


Schéma 2. Réductions de nitro aromatiques et aliphatiques

¹⁵ Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH; 2001; pp 170-175.

Un grand nombre de méthodes sont décrites pour réduire cette fonction de façon sélective, cependant la recherche de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement, moins coûteux, sélectifs et compatibles avec d'autres groupements fonctionnels reste importante. C'est dans ce contexte qu'après un rappel bibliographique, les travaux réalisés au laboratoire seront détaillés.

2. Rappels bibliographiques

2.1. Réduction de la fonction nitro aromatique en amine

Plusieurs méthodes sont référencées dans la littérature pour la réduction de nitroarènes en anilines correspondantes. Parmi les procédés décrits, les hydrures de bores associés à un métal restent très souvent utilisés. D'autres méthodes plus traditionnelles utilisent soit des procédés non catalytiques comme les conditions de Béchamp ou en présence de sulfures de sodium, soit l'hydrogénation à l'aide d'un catalyseur homogène ou hétérogène. D'autres sources d'hydrures ont également fait l'objet d'études, notamment les hydrosilanes et les hydrosiloxanes. Bien que des méthodes telles que les transferts électrochimiques ou d'hydrures existent,¹⁶ les plus utilisées seront décrites ci-dessous.

2.1.1. Réduction de nitroarènes en amines par les procédés non catalytiques

Le tétrahydroaluminate de lithium LiAlH_4 est connu pour réduire les fonctions organiques de manière non sélective. Employé pour la réduction de nitro, il conduit généralement à un mélange de composé azo et d'amine. Dans certains cas cependant, l'amine est le seul produit obtenu (Schéma 3).¹⁷

¹⁶ (a) Kabalka, G. W. ; Verma, R. S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. ; Fleming, I., Eds. ; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, pp 363-379; (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparation*, 2nd ed. ; Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp 821-828; (c) Schilling, S. L. *Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology*, 4th ed. ; John Wiley & Sons, Inc., 1991, Vol. 2, pp 482-503.

¹⁷ (a) Anet, F. A. L. ; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 2526-2528. (b) Ramirez, F. A. ; Burger, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2781-2782. (c) Ho, B. T. ; Melsaac, W. M. ; An, R. ; Tansey, L. W. ; Walker, K. E. ; Englert, L. F. ; Noel, M. B. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 26-30.

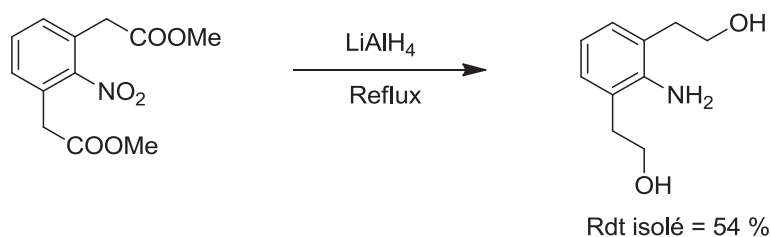


Schéma 3. Réduction non sélective d'un nitro en amine par LiAlH_4

Le borohydrure de sodium NaBH_4 est, parmi les hydrures de bore, l'un des plus produits dans l'industrie chimique. Le problème des hydrures de bore, outre le traitement des déchets induits et la toxicité de ceux-ci, concerne leur utilisation en large excès (H^- par fonction) et l'absence de sélectivité vis-à-vis de certaines fonctions. T. Severin¹⁸ démontre par exemple en 1969 que la réduction de composés dinitrobenzoyles par NaBH_4 dans un mélange formamide/méthanol réduit sélectivement le noyau aromatique pour donner un cyclohexène ; les fonctions nitro ne sont pas réduites dans ces conditions (Schéma 4).

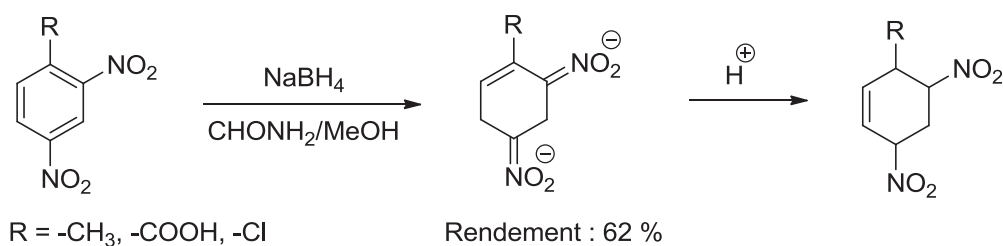


Schéma 4.

En 1971, R. O. Hutchins décrit la réduction de nitro aromatiques avec NaBH_4 soit dans le DMSO, soit dans un sulfolane à des températures comprises entre 85 et 110°C.¹⁹ La réduction du nitrobenzène mène dans un premier temps à la formation d'un azoxybenzène qui va par la suite se transformer en azobenzène. Celui-ci donne enfin l'aniline correspondante. En fin de réaction la sélectivité n'est cependant pas en faveur de l'amine puisqu'un mélange amine/azo ou amine/azo/azoxy, selon le substrat, est généralement observé (Schéma 5). L'amine n'est jamais formée seule. De plus certains substrats tels que la *p*-nitroaniline ne sont pas réduits.

¹⁸ Severin, T. ; Loske, J. ; Scheel, D. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3909-3914.

¹⁹ Hutchins, R.O. ; Lamson, D. W. ; Rua, L. ; Milewski, C. ; Maryanoff, B. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 803-805.

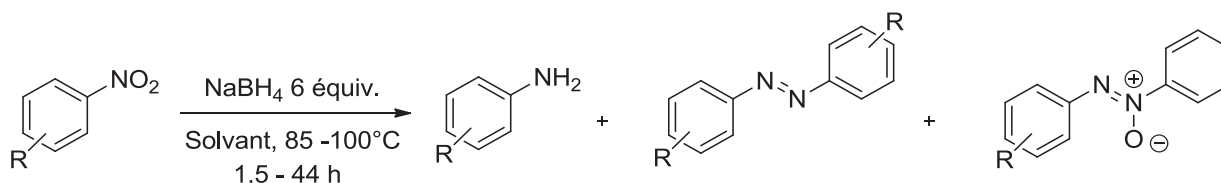


Schéma 5. Formation d'amines, azo et azoxy.

Le borohydrure de sodium a également été associé à différents métaux pour cette transformation chimique. Des combinaisons telles que NiCl_2 ,²⁰ SnCl_2 ,²¹ $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2$ ²² et très récemment CuBr_2 ²³ ont été décrites pour la réduction de nitro aromatiques. L'étain et le nickel permettent une bonne sélectivité ce qui n'est pas le cas pour les complexes de cuivre, les doubles liaisons, les nitriles et les aldéhydes étant également réduits. L'association de NaBH_4 avec ZrCl_4 ,²⁴ décrite en 2000, permet d'obtenir les amines avec de bons rendements (Schéma 6). Cette transformation est sélective en présence de fonctions hydroxy ou des fonctions chlorées. La sélectivité n'a pas été étudiée en présence d'autres groupements tels que des fonctions carbonylées par exemple.

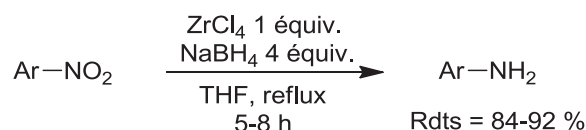


Schéma 6. Réduction de nitroarènes avec le zirconium et NaBH_4

Le nickel sous forme de nanoparticules : le nickel-polyvinylamine/ SBA-15 (silice mésoporeuse) associé à NaBH_4 ²⁵ a permis de catalyser la réduction efficace de nitrobenzènes en anilines. D'autres hydrures comme BH_3 -THF ont également été employés pour cette transformation.²⁶

D'autres procédés non catalytiques n'employant pas les hydrures de bore ou d'aluminium sont également utilisés pour la réduction de nitro aromatiques.

²⁰ Kudo, T. ; Nose, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1159-1161.

²¹ Satoh, T. ; Mitsuo, N. ; Nishiki, N. ; Inoue, Y. ; Ooi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1443-1445.

²² Yoo, S. ; Lee, S. *Synlett.* **1990**, 419-421.

²³ Kadam, H. K. ; Tilve, S. G. *RSC Adv.* **2012**, 2, 6057-6060.

²⁴ Purushothama Chary, K. ; Raja Ram, S. ; Iyengar, D. S. *Synlett.* **2000**, 5, 683-685.

²⁵ Kalbasi, R. J. ; Nourbakhsh, A. A. ; Babaknezhad, F. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 955-960.

²⁶ Varma, R. S. ; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 843-847.

Tout d'abord, le procédé de Béchamp²⁷ fait intervenir un large excès de fer (0) en présence de quantités catalytiques d'acides (chlorhydrique ou acétique). Les anilines sont formées avec de bons rendements cependant la présence d'un milieu acide peut être limitant pour certaines fonctions sensibles. Industriellement, par ce procédé l'aniline est le coproduit de formation d'un pigment : l'oxyde de fer (Schéma 7). D'autres procédés similaires remplaçant le fer par le zinc,²⁸ l'étain,²⁹ le samarium en présence d'I₂³⁰ ou l'indium³¹ ont aussi été décrits.

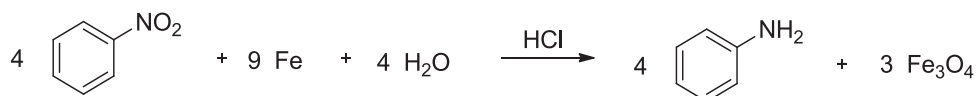


Schéma 7. Conditions de Béchamp pour la réduction de nitrobenzènes.

Ce procédé continue à être étudié puisque récemment la source d'acide a été remplacée par l'ajout d'un équivalent de chlorure de calcium.³² La réaction nécessite un milieu alcoolique dans l'eau et s'effectue à 60°C. Les sélectivités de ces conditions de réaction et les rendements isolés en anilines sont excellents (Schéma 8).

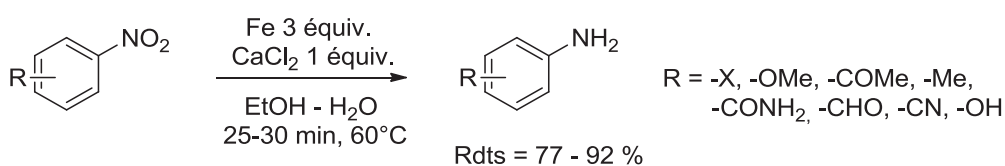


Schéma 8. Réduction de nitroarènes par le fer et CaCl₂.

La réduction de Zinin,³³ non catalytique se fait en présence de sulfure de sodium, de polysulfures ou d'hydrosulfures en milieu basique. Bien que son coût soit plus élevé que pour la réduction de Béchamp, cette réaction présente une grande tolérance fonctionnelle (Schéma 9). De plus les substrats sensibles aux milieux acides ne se dégradent pas dans ces conditions. Ce procédé est utilisé pour la réduction de nitrophénol, nitroanthraquinone et nitro-

²⁷ Béchamp, A. J. *Ann. Chim. Phys.* **1854**, 42, 186-196.

²⁸ Martin, E. L. *Org. Synth.* **1943**, 2, 501-503.

²⁹ (a) Hartman, W. W. ; Clarke, H. T. *Org. Synth.* **1941**, 1, 455-457. (b) Hartman, W. W. ; Dickey, J. B. ; Stampfli, J. G. *Org. Synth.* **1943**, 2, 175-177. (c) Gamble, A. B. ; Garner, J. ; Gordon, C. P. ; O'Conner, S. M. J. ; Keller, P. A. *Synth. Commun.* **2007**, 16, 2777-2786.

³⁰ Banik, B. K. ; Mukhopadhyay, C. ; Venkattman, M. S. ; Becker, F. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7243-7246.

³¹ Cho, Y. S. ; Jun, B. K. ; Kim, S. ; Cha, J. H. ; Pae, A. N. ; Koh, H. Y. ; Chang, M. H. ; Han, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 653-654.

³² Chandrappa, S. ; Vinaya, K. ; Ramakrishnappa, T. ; Rangappa, K. S. *Synlett.* **2010**, 20, 3019-3022.

³³ (a) Boyer, J. H. ; Buriks, R. S. *Org. Synth.* **1973**, 5, 1067-1069. (b) Hartman, W. W. ; Silloway, H. L. *Org. Synth.* **1955**, 3, 82-83.

azobenzène et pour la réduction de mono- ou poly-nitroarènes. Cette méthode est applicable à pratiquement tous les nitroarènes et la facilité de cette réaction dépend surtout de la position sur le noyau aromatique des différents substituants.

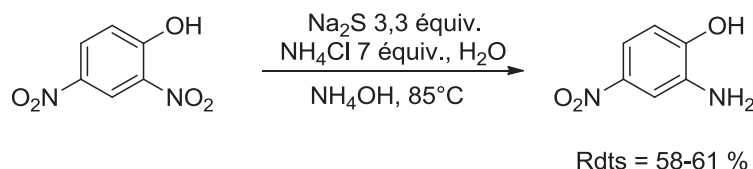


Schéma 9. Conditions de Zinin pour la réduction de nitroarènes.

2.1.2. Réduction catalytique de nitroarènes par des hydrures de bore

Comme vu précédemment NaBH_4 a été associé à différents métaux pour cette transformation mais ceux-ci sont employés en quantités stœchiométriques. D'autres complexes métalliques ont été rapportés pour réduire les fonctions nitro en amines dans des quantités catalytiques avec NaBH_4 ; par exemple Ni Raney (Schéma 10),³⁴ $\text{Ni}(\text{OAc})_2$,³⁵ CoCl_2 /résine échangeuse³⁶ ou encore Pd/C.³⁷ Avec le nickel de Raney les temps de réaction sont très courts et une bonne sélectivité vis-à-vis des esters, les amides, les liaisons carbone-halogènes ou les hydroxyles est observée; en revanche les aldéhydes sont réduits en alcools.

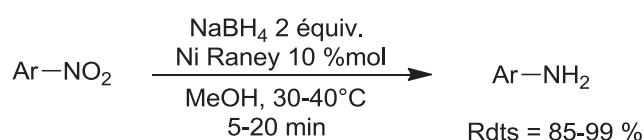


Schéma 10. Réduction de nitroarènes par le nickel de Raney et NaBH_4 .

En revanche les sélectivités obtenues avec le cobalt ou le palladium ne sont pas bonnes; toutefois l'utilisation d'une amine-borane avec le palladium améliore la sélectivité (Schéma 11).³⁸

³⁴ Litvic, M.; Pogorelic, I.; Filipan-Litvic, M.; Ljubic, G.; Cepanec, I. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *274*, 202-207.

³⁵ Yoon, N. M.; Choi, J. *Synlett.* **1993**, 135-136.

³⁶ Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4555-4558.

³⁷ Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1987**, 713-714.

³⁸ Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dubé, E.; Brenek, S. J.; Negri, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2285-2288.

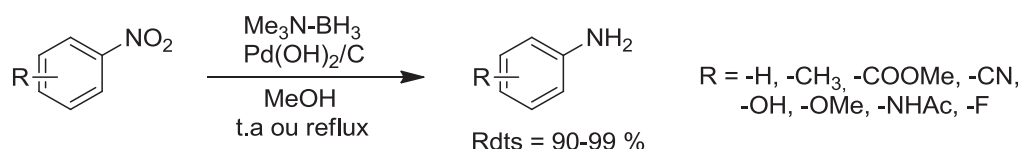


Schéma 11. Réduction sélective de nitro avec Pd(OH)₂/C

2.1.3. Réduction de nitroarènes par hydrogénation catalytique.

La réduction de nitroarènes peut être effectuée par hydrogénation catalytique pour la formation d'anilines. Bien que ces procédés soient simples et efficaces, peu de catalyseurs peuvent réduire sélectivement un nitro lors d'une hydrogénation. Les hydrogénations catalytiques du nitrobenzène peuvent avoir lieu en phase liquide ou vapeur avec du cuivre ou du palladium sur charbon associés à d'autres métaux (plomb, vanadium, phosphore, chrome) ou en phase liquide avec un catalyseur de platine-palladium. Dopé avec du fer, le catalyseur est actif plus longtemps, présente une meilleure activité et est plus sélectif vis-à-vis du noyau aromatique.³⁹

Les métaux généralement employés sont le palladium,⁴⁰ le ruthénium,⁴¹ le nickel,⁴² le platine⁴³ et le cuivre⁴⁴ aussi bien dans des systèmes homogènes qu'hétérogènes. Une publication récente décrit l'hydrogénation avec une quantité catalytique de Pd/AlO(OH) (boehmite) pour la réduction de nitroarènes. Les sélectivités étudiées montrent que le système est plus efficace que le Pd/C puisque les cétones, acides carboxyliques, hydroxy, nitriles, esters etc. ne sont pas réduits. En revanche les doubles liaisons sont elles aussi réduites (Schéma 12).⁴⁵

³⁹ Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed. ; chemie: Weinheim, NY ; 2003 ; vol. 3, pp. 161-175.

⁴⁰ Kantam, M. L. ; Bandyopadhyay, T. ; Rahman, A. ; Reddy, N. M. ; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **1998**, *133*, 293-295.

⁴¹ Deshmukh, A. A. ; Prashar, A. T. ; Kinage, A. K. ; Kumar, R. ; Meijboom, R. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2010**, *49*, 12180-12184.

⁴² Du, Y. ; Chen, H. ; Chen, R. ; Xu, N. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *277*, 259-264.

⁴³ Xu, K. ; Zhang, Y. ; Chen, X. ; Huang, L. ; Zhang, R. ; Huang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1260 - 1264.

⁴⁴ Gharda, K. H. ; Slipecevic, C. M. *Ind. Eng. Chem.* **1960**, *52*, 417-420.

⁴⁵ Chang, F. ; Kim, H. ; Lee, B. ; Park, S. ; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4250-4252.

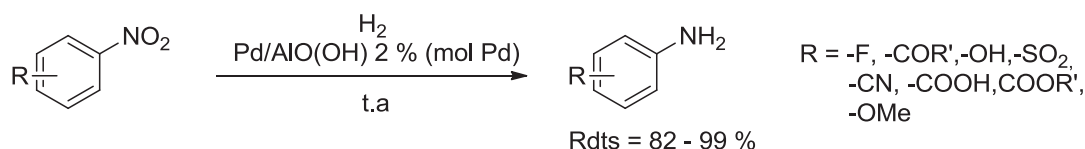
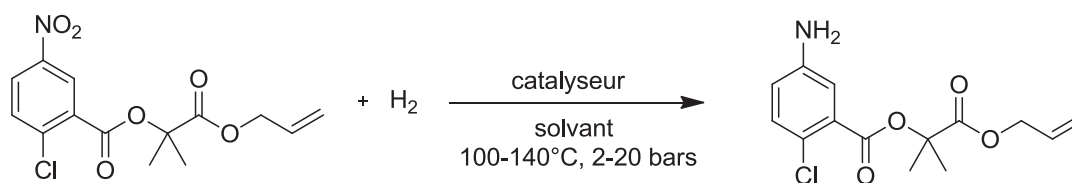


Schéma 12. Réduction sélective de nitroarènes par le Pd/AlO(OH).

En utilisant une quantité catalytique d'or supporté sur du dioxyde de titane TiO₂ ou de l'oxyde de fer Fe₂O₃, la chimiosélectivité est améliorée ; les nitro sont réduits avec de bonnes sélectivités en présence de doubles liaisons, d'aldéhydes, de nitriles ou d'amides.⁴⁶ Un autre exemple intéressant a permis la réduction sélective du nitro sur un composé comportant un chlore et une double liaison. L'hydrogénation a été testée avec deux catalyseurs : le platine sur charbon Pt/C en présence d'acide hypophosphoreux H₃PO₂ et de V(O)(acac)₂ ainsi que PtPb/CaCO₃ en présence de FeCl₂ et de NBu₄Cl. L'ajout de vanadium ou de fer limite la formation de l'hydroxylamine et de sous produits (Schéma 13).⁴⁷



Catalyseur	Sélectivité	Rendements
Pt/C – H ₃ PO ₂ – V(O)(acac) ₂	> 99.7 %	> 98 %
PtPb/CaCO ₃ – FeCl ₂ – NBu ₄ Cl	> 99 %	> 92 %

Schéma 13. Réduction sélective de nitroarènes par des catalyseurs de platine.

Un autre système fait intervenir du nickel sur silice Ni/SiO₂. Ce catalyseur nécessite une activation à haute température (préparation du catalyseur sous hydrogénation à 500°C). Les auteurs ont effectué une large étude de la sélectivité de la réaction sur les nitroarènes avec des substituants variés en positions *-ortho*, *-méta* et *-para*. Ainsi, les hydroxy, méthoxy, amides et aldéhydes (*-méta*) ne sont pas modifiés ; les cétones, les aldéhydes (*-para*) et les substrats chlorés sont partiellement réduits. Dans ces trois cas les sélectivités sont en faveur du nitro avec des sélectivités 9/1 ou 8/2 par exemple.⁴⁸

⁴⁶ (a) Corma, A. ; Serna, P. *Science* **2006**, *313*, 332-334. (b) Corma, A. ; Serna, P. ; Concepcion, P. ; Calvino, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8748-8753.

⁴⁷ (a) Baumeister, P. ; Blaser, H. U. ; Studer, M. *Catal. Lett.* **1997**, *49*, 219-222. (b) Blaser, H. U. ; Steiner, H. ; Studer, M. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 210-221.

⁴⁸ Zheng, Y. ; Ma, K. ; Wang, H. ; Sun, X. ; Jiang, J. ; Wang, C. ; Li, R. ; Ma, J. *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 268-276.

2.1.4. Réduction de nitroarènes par d'autres sources d'hydrures.

Deux autres sources d'hydrures moins réactifs sont employées à ce jour et font l'objet de plus en plus d'attention. Il s'agit des formates et des hypophosphites. Un exemple est donné pour chacune de ces sources d'hydrures.

En 1977, Johnstone⁴⁹ décrit la réduction de nitro en amine en présence de Pd/C. Les sources d'hydrures employées dans cette étude sont l'acide hypophosphoreux et l'hypophosphite de sodium. Dans ce dernier cas, les réactions sont effectuées en milieu eau/THF (Schéma 14).

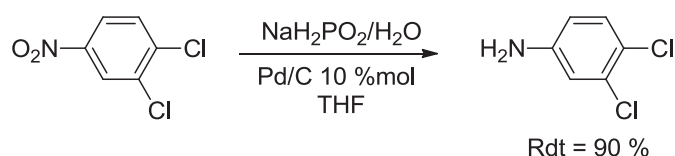


Schéma 14. Réduction de nitro en amines

L'un des intermédiaires pour accéder du nitro à l'amine est l'hydroxylamine qui peut être obtenue dans les mêmes conditions avec 5 % de Pd/C en diminuant la quantité de réactif. Cependant selon le nitro, la réaction continue jusqu'à l'amine.⁵⁰ L'association du sulfate de fer II (FeSO₄) avec de l'hypophosphite de sodium sous activation micro-ondes permet aussi la réduction de nitro en amines. La réaction est sélective vis-à-vis de nombreuses fonctions telles que les cétones, amides, méthoxy, nitriles et hydroxy.⁵¹ De la même façon l'acide phosphinique (ou acide hypophosphoreux) H₃PO₂ en présence de Pd/C a été utilisé en milieu aqueux pour la préparation de *para*-aminophénol avec un rendement de 47 % à partir de nitrobenzène.⁵²

D'autres systèmes de réduction utilisent de l'acide formique comme donneur d'hydrures. L'acide formique en présence de ruthénium dichlorotris(triphénylphosphine) (RuCl₂(PPh₃)₃), de Pd/C et de triéthylamine réduit sélectivement les nitro aromatiques en amines (Schéma 15).⁵³ Dans ces conditions les acides carboxyliques, les nitriles, les esters et les cétones ne sont pas réduits. En revanche les aldéhydes sont réduits en alcools.

⁴⁹ Entwistle, I. D. ; Jackson, A. E. ; Johnstone, R. A. W. ; Telford, R. P. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1977**, 443-444.

⁵⁰ Entwistle, I. D. ; Gilkerson, T. ; Johnstone, R. A. W. ; Telford, R. P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 213.

⁵¹ Meshram, H. M. ; Ganesh, Y. S. S. ; Chandra Sekhar, K. ; Yadav, J. S. *Synlett.* **2000**, *7*, 993-994.

⁵² Zoran, A. ; Khodzhaev, O. ; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2239-2240.

⁵³ Khai, B. T. ; Arcelli, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309*, C63-C66.

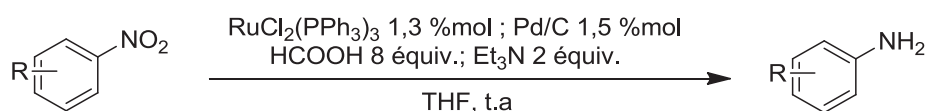


Schéma 15. Réduction de nitrobenzènes par l'acide formique

2.1.5. Réduction de nitroarènes par les hydrosilanes ou hydrosiloxanes.

Depuis quelques années les silanes sont utilisés pour la réduction de plusieurs fonctions organiques⁵⁴ dont la fonction nitro aromatique. Pour ce dernier cas plusieurs métaux comme le palladium⁵⁵ et le rhodium⁵⁶ ont été associés à un silane de type PhSiH_3 , Et_3SiH etc.

A. C. Fernandes a étudié l'utilisation de complexes de rhénium et de molybdène associés à un silane. Deux complexes de rhénium utilisés en quantité catalytique (5 %) en présence de 3,6 équivalents de diméthylphénylsilane ont ainsi été étudiés pour la réduction de nitro aromatiques en amines (Schéma 16). Les réactions s'effectuent au reflux du toluène et permettent la réduction d'une large variété de substrats. Les liaisons carbone-halogènes ainsi que les fonctions ester, amide, sulfone et nitrile ne sont pas réduites. Les doubles liaisons ne sont pas touchées excepté lorsqu'elles sont conjuguées. Dans les mêmes conditions, la réduction des composés nitroso, azoxy, diazo et des hydroxylamines a été étudiée et les amines ont été obtenues avec des conversions comprises entre 60 et 100 %.⁵⁷

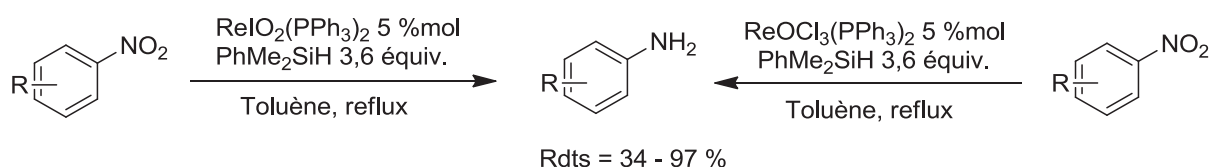


Schéma 16. Réduction de nitro aromatiques par le rhénium

Dans une publication antérieure A. C. Fernandes a décrit la réduction d'esters par un catalyseur de molybdène MoO_2Cl_2 associé à un silane. Les conditions ont été appliquées à différents esters dont un possédant une fonction nitro aromatique. Le nitro de ce substrat a été réduit en amine et l'ester n'a pas été modifié.⁵⁸

⁵⁴ Larson, G. L. ; Fry, J. L. *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, Hoboken, N. J : Wiley, 2010.

⁵⁵ Rahaim, R. J. ; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5087-5090.

⁵⁶ Brinkman, H. R. ; Miles, W. H. ; Hilborn, M. D. ; Smith, M.C. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 973-980.

⁵⁷ De Noronha, R. G. ; Romao, C.C. ; Fernandes, A. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6960-6964.

⁵⁸ Fernandes, A. C. ; Romao, C.C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 96-98.

En milieu hétérogène le PMHS a été associé au Pd/C pour la réduction de nitro aromatiques.⁵⁹ L'acétate de palladium II a été employé en présence de KF pour réduire les nitroarènes substitués. Le domaine d'application a été étudié et ce système est sélectif vis-à-vis de nombreuses fonctions, cependant les liaisons carbone-halogène sont réduites et certaines fonctions sont partiellement réduites (Schéma 17).⁶⁰ Les ions fluorures sont ici utilisés pour activer le PMHS et ainsi accélérer la réaction. En effet R. Corriu avait mis en évidence qu'un silane en présence d'un nucléophile permettait la formation de silicium pentavalent, qui est un puissant donneur d'hydrures.⁶¹

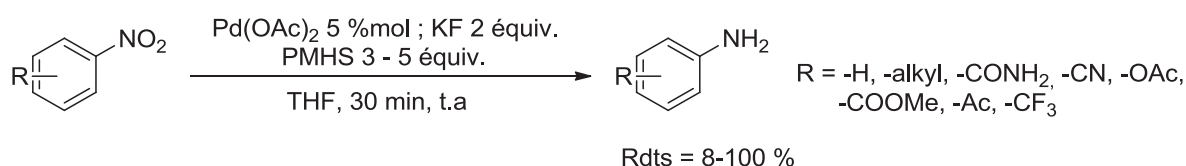


Schéma 17. Réduction sélective de nitroarènes par le système Pd/ PMHS

Peu d'articles décrivent l'utilisation de fer en quantité catalytique associé à un dérivé du silicium pour la réduction de nitro aromatiques. Récemment, après la publication de nos travaux, M. Beller a décrit la réduction de nitroarènes en utilisant du bromure de fer II en présence de triphénylphosphine et d'un excès de phénylsilane PhSiH₃.⁶² Les conditions présentées permettent l'obtention sélective d'anilines avec des rendements compris entre 25 et 99 % (Schéma 18).

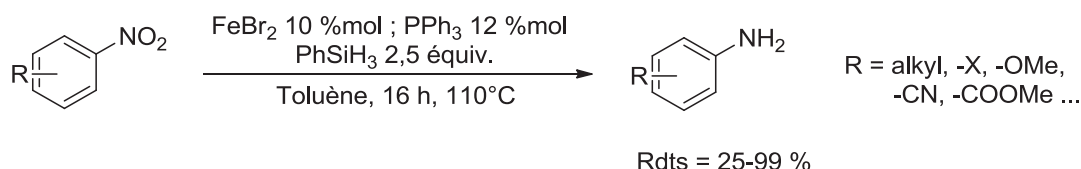


Schéma 18. Réduction sélective de nitroarènes par le système Fe/Silane

Durant notre étude, H. Nagashima a reporté la réduction d'amides en amines et a noté la forte réactivité du groupe nitro aromatique en présence d'un amide lors de l'utilisation d'un complexe de fer carbonyle et de TMDS (Schéma 19).⁶³

⁵⁹ Lipowitz, J. ; Bowman, S. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 162-165.

⁶⁰ Rahaim, R. J. ; Maleczka, R. E. *Synthesis* **2006**, *7*, 3316-3340.

⁶¹ (a) Brefort, J.L. ; Corriu, R. ; Guérin, C. ; Henner, B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 9-15. (b) Chuit, C. ; Corriu, R.J.P. ; Reye, C. ; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448.

⁶² Junge, K. ; Wendt, B. ; Shaikh, N. ; Beller, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1769-1771.

⁶³ Sunada, Y. ; Kawakami, H. ; Imaoka, T. ; Motoyama, Y. ; Nagashima, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511-9514.

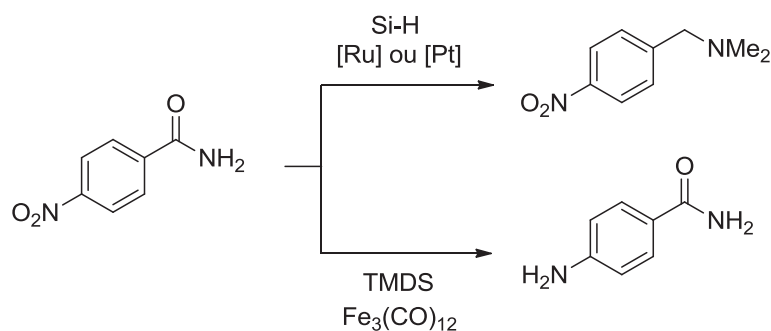


Schéma 19. Réduction d'amides aromatiques et de nitro aromatiques.

2.2. Conclusion

La littérature fournit de nombreux exemples pour la réduction de nitro aromatiques en anilines correspondantes. Nombre d'entre eux présentent des limitations: l'utilisation de réactifs coûteux, la production d'une quantité importante de sels métalliques toxiques, les conditions parfois peu adaptées pour avoir de bonnes sélectivités etc.

Pour palier à ces inconvénients, les hydrosiloxanes, peu toxiques et relativement peu coûteux, associés à des métaux sont de plus en plus utilisés pour les réductions de fonctions organiques telles que les doubles liaisons, les carbonyles, les nitriles, les amides etc. Ils ont été en revanche peu utilisés pour la réduction de nitro aromatiques en amines. Le PMHS a été associé à des catalyseurs de palladium en présence ou non de fluorure de potassium et H. Nagashima a noté la réactivité du fer carbonyle avec le TMDS sur les nitro aromatiques.

Le fer étant un métal abondant et peu toxique, nos efforts seront concentrés vers la mise au point d'une méthodologie pouvant être sélective et utilisant un hydrosiloxane.

3. Nouvelle méthode de réduction de nitro aromatiques en amines par les hydrosiloxanes

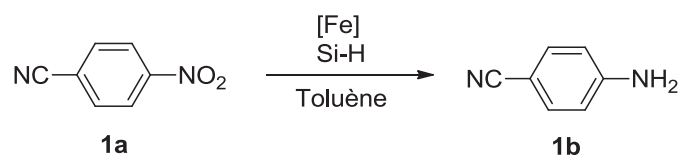
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

Afin de déterminer la faisabilité de la réduction des nitro aromatiques en anilines correspondantes le 4-nitrobenzamide **1a** a été utilisé comme substrat modèle. En effet ce substrat a été employé par Stéphane Laval au cours de sa thèse pour la réduction sélective de

nitriles avec le système réducteur $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{TMDS}$,⁶⁴ par conséquent trouver une manière sélective de réduire le nitro en changeant le métal nous a paru intéressant. Dans un premier temps, les essais ont été réalisés en tubes scellés dans le toluène anhydre en présence de différents complexes de fer (Tableau 1).

3.1.1. Essais de réduction avec différentes sources de fer

Tableau 1. Réduction avec différents sources de fer



Entrée	Si-H	équiv. Si-H	[Fe]	%mol [Fe]	T (°C)	Conv. ^a (%)	Tps (h)
1	PMHS	2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	100	90	90	24
2		2	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	100	90	44	24
3		2	FeCl_3	100	90	0	24
4		2	FeCl_2	100	90	0	24
5		2	K_3FeCN_6	100	90	0	24
6		3	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	100	90	0	24
7		4	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	10	90	0	17
8		4	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	10	90	55	17
9		4	$\text{Fe}(\text{acac})_2$	10	90	51	17
10	TMDS	4	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	10	60	>98	48

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a été en premier lieu employé comme source d'hydrures avec différentes sources de fer en quantités stœchiométriques à 90°C dans le toluène anhydre. Après 24 heures de réaction, deux complexes de fer ont donné des résultats intéressants : Le fer acétylacétonate III $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et l'acétate de fer II $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ avec des conversions respectives en amines de 90 et 44 % (Tableau 1, entrées 1 et 2). Les autres sources de fer testées n'ont donné aucun résultat et dans chaque cas seul le produit de départ a été observé (Tableau 1, entrées 3, 4, 5 et 6).

⁶⁴ Laval, S. ; Dayoub, W. ; Favre-Réguillon, A. ; Berthod, M. ; Demonchaux, P. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7005-7007.

Les complexes de fer $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ ayant donné des résultats intéressants en quantités stœchiométriques, ils ont ensuite été mis en réaction en quantité catalytique (10 %mol) et en présence de 4 équivalents de PMHS. Avec le complexe $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ la conversion en amine n'a pas eu lieu (Tableau 1, entrée 7) ; en revanche une conversion de 55 % a pu être observée avec $\text{Fe}(\text{acac})_3$ après un temps de réaction de 17 h. Des résultats similaires ont été obtenus avec $\text{Fe}(\text{acac})_2$ (Tableau 1, entrées 8 et 9) cependant le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ étant plus intéressant d'un point de vue économique, la suite de l'optimisation a été réalisée avec ce catalyseur.

Les conversions non totales en 4-aminobenzonitrile observées avec le PMHS peuvent être en partie expliquées par la formation d'un « gel » insoluble au cours de la réaction qui pourrait empêcher la réduction de se poursuivre et accroître la difficulté du traitement pour isoler l'aniline. La formation de ce « gel » apparaît comme étant l'inconvénient majeur du PMHS pour certaines réactions.⁶⁵ Par conséquent une autre source d'hydrures, le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS), a été testée avec le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ en quantités catalytiques. La réaction a été effectuée à 60°C pour s'affranchir du tube scellé (car le point d'ébullition du TMDS est de 71°C) et une conversion totale en 4-aminobenzonitrile a été observée après 48 h de réaction (Tableau 1, entrée 10). A la vue de ce résultat, le TMDS a été employé comme source d'hydrures pour la réduction de nitro aromatiques.

3.1.2. Essais de réduction dans différents solvants

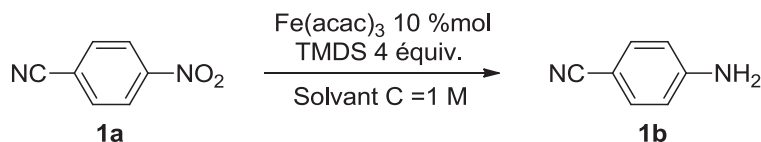
Le temps de réaction étant de 48 h dans le toluène, le diminuer en testant la réduction dans d'autres solvants a par la suite été envisagée. Les résultats sont décrits dans le tableau 2.

Pour débiter, un essai à température ambiante a été réalisé en gardant le toluène (Tableau 2, entrée 1). Dans ce cas, une faible conversion (< 5 %) a pu être observée, le reste correspondant au nitro de départ. D'autres solvants ont ensuite été utilisés, ainsi les réactions dans le THF (Tableau 2, entrée 3) et dans le 2-MeTHF (Tableau 2, entrée 4) ont conduit à une conversion totale en amine après 24 h. Dans le diéthylcarbonate, le 4-nitrobenzonitrile a été convertit à 50 % après 24 h (Tableau 2, entrée 5) et enfin une conversion complète du nitro a

⁶⁵ Lipshultz, B. H. *Synlett*. **2009**, 509-524.

été obtenue dans le *tert*-butanol mais avec un temps de réaction plus long (96 h) (Tableau 2, entrée 6).

Tableau 2. Réduction dans différents solvants.



Entrée	Solvant	Tps (h)	T (°C)	Conv. ^a (%)
1	Toluène	36	t.a	< 5
2	Toluène	48	60	> 98
3	THF	24	60	> 98
4	Me-THF	24	60	> 98
5	DEC ^b	24	60	50
6	<i>t</i> -BuOH	96	60	> 98

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Diéthylcarbonate.

3.1.3. Etude de la stœchiométrie en hydrures

La nature du catalyseur, du solvant et de l'hydrure ayant été fixée, la quantité nécessaire d'hydrures a ensuite été étudiée. Plusieurs expériences ont donc été effectuées dans le THF en diminuant la quantité de TMDS (Tableau 3).

Tableau 3. Réduction de la quantité d'hydrures.

Entrée	TMDS (équiv. Si-H)	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	8	24	> 98
2	6	24	> 98
3	3	24	> 98
4	2	24	60
5	1	40	30

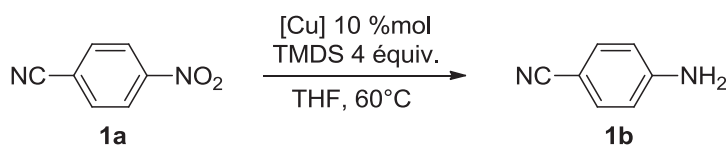
^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

En diminuant le nombre d'hydrures à 6 (soit 3 Si-H de TMDS), la conversion en 4-aminobenzonitrile est toujours complète (Tableau 3, entrée 2). La même observation a pu être faite avec 3 hydrures (soit 1,5 équiv. de TMDS) (Tableau 3, entrée 3). Abaisser la quantité d'hydrures (Tableau 3, entrées 4 et 5) ne conduit plus à une conversion totale.

3.1.4. Réduction par des sels de cuivre

Dans la littérature, la présence de traces de cuivre dans certains complexes de fer a été démontrée et a remis en cause les résultats observés dans des réactions catalysées par le fer.⁶⁶ Bien que la pureté du catalyseur de fer Fe(acac)₃ utilisé soit de 99 %, la réduction du substrat modèle a été testée avec différents catalyseurs de cuivre afin de s'assurer que seul le fer et non la présence éventuelle de cuivre catalysait la réaction (Tableau 4).

Tableau 4. Réduction par des catalyseurs de cuivre.



Entrée	[Cu]	%mol [Cu]	Ligand (30 %mol)	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	Cu(OAc) ₂	10	--	24	<10
2	Cu(acac) ₂	10	--	24	<10
3	Cu(OMe) ₂	10	--	24	<10
4	Cu(OAc) ₂	10	PPh ₃	24	85

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Après 24 h de réaction à 60°C dans le THF, soit les conditions optimales avec le Fe(acac)₃, les trois catalyseurs de cuivre testés avec une quantité catalytique de 10 % (soit en excès par rapport à ce que pourrait contenir le fer) ont donné des conversions en amines inférieures à 10 % (Tableau 4, entrées 1, 2 et 3). Pour observer une conversion de 85 %, l'ajout de 30 % de triphénylphosphine a été nécessaire avec du Cu(OAc)₂ (Tableau 4, entrée 4). Ces résultats semblent montrer que la réaction de réduction optimisée est bien catalysée par le fer, cependant une analyse ICP-MS nous permettrait de connaître la composition exacte en métal du complexe de fer.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

Les résultats préliminaires satisfaisants nous ont conduits à examiner le système réducteur Fe(acac)₃/TMDS pour la réduction de différents nitro aromatiques fonctionnalisés. Le solvant et les réactifs ont été ajoutés successivement et ont été agités à 60°C, les temps de réaction

⁶⁶ Buchwald, S. L. ; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.

étant supérieurs à 10 h. Lorsque le substrat a été totalement consommé (conversions en % déterminées par RMN ^1H), un traitement avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther (C = 2 M) suivi d'une filtration sur fritté ont permis d'isoler l'aniline sous forme de chlorhydrate. Les conditions décrites sur le schéma 20 ont été appliquées à différents nitro aromatiques sauf si mentionné.

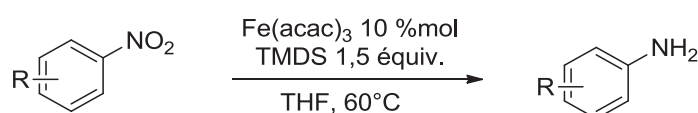


Schéma 20. Conditions de réduction de nitroarènes

La réaction a dans un premier temps été effectuée sur le 4-nitrobenzonnitrile puis sur le nitrobenzène (Tableau 5). Les conversions sont déterminées par RMN ^1H .

Tableau 5.

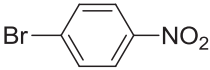
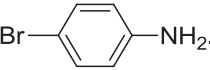
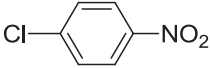
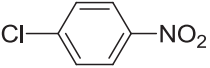
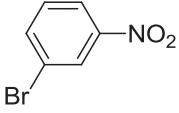
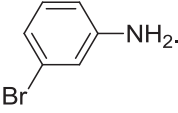
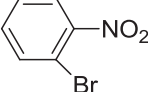
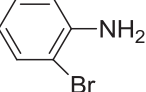
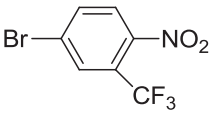
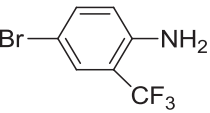
Entrée	Substrat	Amine	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt isolé
1	1a	1b	24	100	92 %
2	2a	2b	24	100	98 %*

* 80°C dans le 2-MeTHF

Après 15 h, la fonction nitro de départ est réduite sélectivement en amine correspondante. Le groupement nitrile n'est pas réduit. Le 4-aminobenzonnitrile est obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement isolé de 92 % (Tableau 5, entrée 1). Lorsque la réaction s'effectue sur le nitrobenzène, la réaction est totale après 24 h et le rendement isolé du chlorhydrate correspondant est quantitatif (Tableau 5, entrée 2).

Les conditions de réduction ont ensuite été testées sur des nitro aromatiques substitués par un halogène (brome ou chlore) (Tableau 6).

Tableau 6. Réduction de nitro aromatiques substitués par un halogène

Entrée	Substrat	Amine	Tps (h)	Conv.(%)	Rdt isolé
1	 3a	 3b	24	>98	80 %
2	 4a	 4b	48	>98	>98 %
3	 5a	 5b	44	>98	>98 %
4	 6a	 6b	24 48	44 85	n.d 66 %
5	 7a	 7b	24	46	20 %

Lorsque le nitroarène est substitué par un brome ou un chlore en position *para* aucune déhalogénéation n'a été observée en comparaison aux conditions classiques d'hydrogénation avec le Pd/C.⁶⁷ Les 4-aminobromobenzène et 4-aminochlorobenzène ont été isolés après 24 h de réaction avec des rendements respectifs de 80 et 99 % (Tableau 6, entrées 1 et 2).

Une différence de réactivité a cependant été observée avec les *-méta* et *-ortho* bromonitrobenzène (Tableau 6, entrées 3 et 4). Les temps de réaction sont en effet plus longs et dans le cas de la position *ortho* la conversion en amine n'est pas totale après 48 h de réaction. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique du brome et non à un effet électronique puisque le composé *para* a été efficacement réduit. Le 3-aminobromobenzène a pu être isolé avec un rendement quantitatif et le 2-aminobromobenzène avec 66 %.

Enfin, la réduction d'un nitroarène comportant un brome en *para* et un groupement CF₃ en *ortho* a été testée. Dans ce cas-ci la réduction est elle aussi lente puisque après 24 h, une conversion de 46 % est observée. L'encombrement stérique du groupement CF₃ a probablement une influence sur la cinétique de la réaction. Le 4-amino-3-(trifluorométhyl)bromobenzène a été isolé avec un rendement de 20 % (Tableau 6, entrée 5).

La présence d'autres groupements fonctionnels (carbonyles et méthoxy) a par la suite été étudiée (Tableau 7).

⁶⁷ Tafesh, A. M. ; Weiguny, J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2035-2052.

Tableau 7. Réduction de nitro aromatiques substitués par un méthoxy ou un groupement carbonyle

Entrée	Substrat	Amine	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt isolé
1			48	>98	95 % ^a
2			24	87	62 % ^b
3			24	>98	80 % ^b
4			24	>98	72 %
5			24	30	25 %

^a Réaction effectuée dans le toluène à 90°C. ^b Réactions effectuées avec 4 équiv. de TMDS.

Etonnament, la réduction du 4-nitrobenzoate de méthyle (Tableau 7, entrée 1) est plus lente en comparaison avec le dérivé nitrile (Tableau 5, entrée 1). En effet un temps de réaction de 48 h a été nécessaire à la réduction du nitro afin d'obtenir une conversion complète. La réaction a été effectuée dans le toluène à 90°C. Après 48 h de réaction le nitro est sélectivement réduit en amine qui a été isolée avec un rendement de 95 %. En présence d'une fonction acide carboxylique en position *para* du nitro, la réaction est complète en 24 h et le rendement isolé est de 62 %. Il a fallu toutefois effectuer la réaction avec un excès de TMDS (Tableau 7, entrée 2).

Lorsque le nitroarène est substitué par un aldéhyde, en position *para*, ce dernier est réduit en alcool (Tableau 7, entrée 3). Dans ce cas particulier, l'aldéhyde, substitué par un nitro (groupement électroattracteur) est probablement réduit en premier suivi par la réduction du nitro en amine. En effet, M. Beller a précédemment décrit que Fe(acac)₃ n'était pas un bon catalyseur pour la réduction du benzaldéhyde en alcool.⁶⁸ Dans ce cas particulier l'aldéhyde est probablement plus facilement réduit en raison de l'effet électronique attracteur du nitro.


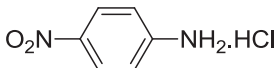

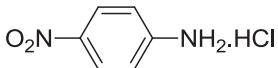
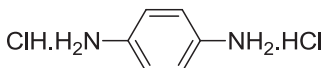
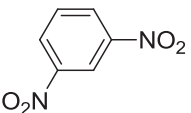
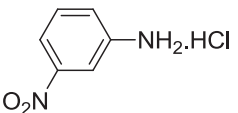
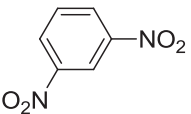
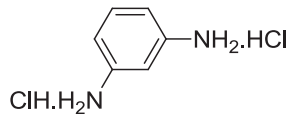
Enfin la réduction des nitro aromatiques substitués par un méthoxy est sélective. Le groupement électrodonneur n'a pas d'influence notable sur la réaction et le 4-aminoanisole a été isolé avec un rendement de 72 % après 24 h (Tableau 7, entrée 4). En position *méta* et

⁶⁸ Shaikh, N. S. ; Junge, K. ; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429-5432.

avec la présence d'un brome en *ortho* du nitro, la réaction est beaucoup plus lente et après 24 h, seulement 25 % d'amine ont été isolés (Tableau 7, entrée 5).

Pour terminer, des composés comportant deux fonctions nitro ont été mis en réaction (Tableau 8). Lorsque deux fonctions nitro sont présentes, plusieurs résultats peuvent être attendus : aucune réduction des groupements nitro, la transformation d'un seul nitro, ou la conversion des deux nitro. Deux substrats ont donc été étudiés : le 1,4- et 1,3-dinitrobenzène.

Tableau 8. Réduction de dinitro aromatiques

Entrée	Substrat	Amine	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt isolé
1	 13a	 13b	48	>98	95 %
2		 13b	>72	17	80 % ^a
		 13c		83	
3	 14a	 14b	48	>98	98 %
4		 14c	24	>98	> 98 % ^a

^a Réaction faite avec 20 %mol Fe(acac)₃ et 8 équiv. de TMDS à 80°C dans le 2-MeTHF. Rdt isolé de **13c**.

Sous les conditions optimisées le 1,4 et 1,3-dinitrobenzène ont donné les aminonitrobenzènes correspondants. Un seul des nitro a été réduit mais les temps de réaction sont plus longs (48 h). Les composés sont isolés avec des rendements de 95 et 98 % (Tableau 8, entrées 1 et 3). En augmentant la quantité de fer et d'hydrures ainsi que la température de réaction à 80°C, les deux fonctions nitro ont pu être réduites après 72 h et l'amine **13c** isolée avec 80 % de rendement (Tableau 8, entrée 2). La réaction nécessite au moins 72 h car des mélanges de composés mono et di- réduits se forment. En revanche la réduction du dinitro **14a** s'effectue en 24 h et le composé di-aminé **14c** a été isolé avec un rendement quantitatif (Tableau 8, entrée 4).

3.3. Essais d'application sur des nitro aliphatiques

La réduction de nitro aliphatiques est plus délicate que pour les aromatiques. Certaines méthodes présentées dans les rappels bibliographiques ci-dessus peuvent être appliquées au nitro aromatiques et aliphatiques.

Afin d'étudier la réduction des composés aliphatiques, les nitro de départ ont du être préparés car très peu sont commerciaux. Les nitro aliphatiques peuvent être synthétisés par réaction entre un composé bromé ou iodé et du nitrite de sodium ou d'argent dans le DMF (Schéma 21).

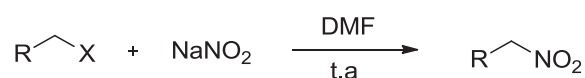


Schéma 21. Synthèse de nitroalcanes

N. Kornblum a décrit la préparation de nitroalcanes en utilisant deux ou trois équivalents de nitrite de sodium avec un substrat halogéné.⁶⁹ Le produit attendu est obtenu avec un rendement moyen et le produit secondaire formé correspond au nitrite.

Ces conditions ont été testées mais les rendements isolés n'ont pas été suffisants et la formation du nitrite est rapide. Afin d'améliorer ces conditions et éviter la formation de nitrite, un suivi GC a été réalisé chaque heure sur le bromododécane à 0°C (Tableau 9). Après 7 h de réaction, 73 % du réactif est consommé en nitroalcane et le nitrite n'est pas observé alors que dans les mêmes conditions à température ambiante N. Kornblum observait 29 % de nitrite après 6 h de réaction.

Tableau 9. Suivi GC de la synthèse du nitrododécane

Temps de réaction	Ratio R-Br/ R-NO ₂
30 min	80/20
1 h	80/20
2 h	60/40
3 h	55/45
4 h	44/56
5 h	35/65
6 h	29/71
7 h	27/73

⁶⁹ Kornblum, N. ; Larson, H. O. ; Blackwood, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 78, 1497-1501.

La température de la réaction a été maintenue à 0°C pendant une nuit et après extraction le brut est obtenu avec un rendement de 90 %. Une faible quantité d'ester de nitrite était présente dans le brut réactionnel et a été facilement séparée par chromatographie sur colonne.

La méthodologie pour la réduction des nitro aromatiques a donc ensuite été testée sur le nitrododécane. Très peu d'amine a pu être observée et les analyses de spectrométrie de masse montrent la présence majoritaire de didodécylamine (Schéma 22). Bien que d'autres essais aient été réalisés soit en diluant le milieu réactionnel ou en augmentant la quantité de fer, l'amine aliphatique n'a jamais pu être isolée. La même observation a pu être faite sur des nitroalcanes à plus courte chaîne.

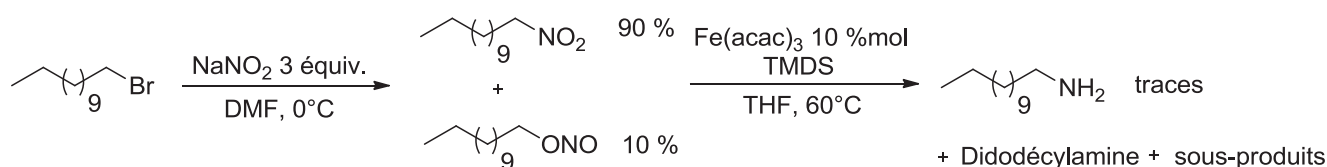


Schéma 22. Essai de réduction de nitroalcanes

Un autre type de réaction, la réaction de Nef,⁷⁰ pourrait éventuellement s'effectuer. En effet en milieu réducteur les nitroalcanes peuvent se transformer en carbonyle *via* le passage par une oxime comme intermédiaire (Schéma 23).

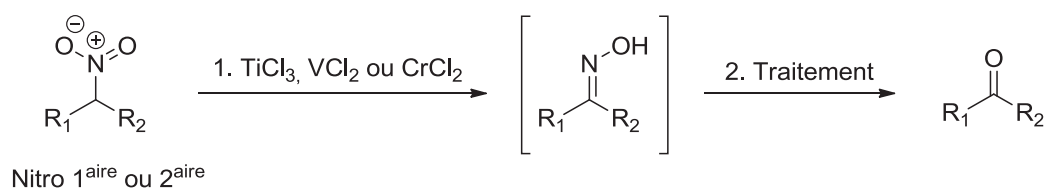


Schéma 23. Réaction de Nef

Dans notre cas, la réaction effectuée sur le 3-nitrobutanoate de *tert*-butyle pourrait avoir transformé le nitro en oxime puis en cétone d'après les analyses RMN du proton effectuées (Schéma 24).

⁷⁰ Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-342.

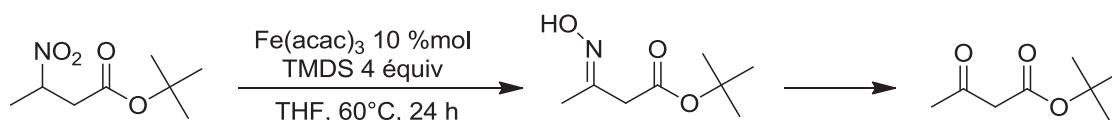


Schéma 24. Réaction effectuée sur le 3-nitrobutanoate de *tert*-butyle

Le fer ne permettant pas de former l'amine souhaitée, d'autres essais ont été effectués en utilisant une quantité catalytique (1 %) de Pd/C. Après 24 h de réaction, le produit attendu n'est pas observé par RMN du proton, cependant un autre produit dont les déplacements chimiques correspondent à ceux du butanol s'est formé. Les analyses par spectrométrie de masse ont montré qu'il s'agissait de butoxysiloxane. L'association du TMDS avec le Pd/C a en effet ouvert le THF utilisé alors comme solvant de réaction (Schéma 25). Ce résultat intéressant fait l'objet du second chapitre de ce manuscrit

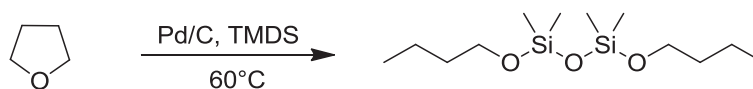


Schéma 25. Ouverture du THF

3.4. Proposition de mécanisme

Les mécanismes décrits dans la littérature concernant la réduction de nitro font intervenir des intermédiaires de type nitroso et hydroxylamine pour conduire aux amines correspondantes. L'une des possibilités est un mécanisme de type transfert mono-électronique SET pour la réduction de nitro par le zinc en milieu acide (Schéma 26).⁷¹

⁷¹ http://www.ch.ic.ac.uk/widdowson/teach_files/nitrogen/dw1.html

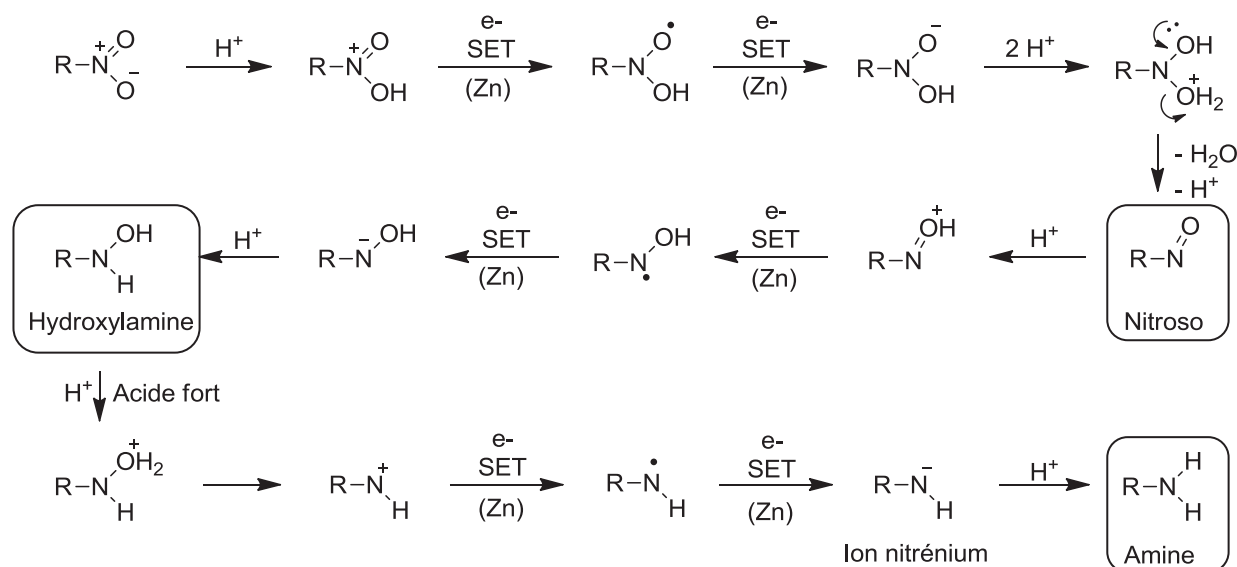


Schéma 26. Mécanisme de transfert électronique

Le mécanisme de Béchamp, effectué à partir de fer 0 propose la formation d'hydroxyde de fer II puis III au cours de la réaction. Après réaction entre ces derniers, le pigment oxyde de fer Fe_3O_4 est formé comme co-produit (Schéma 27).⁷²

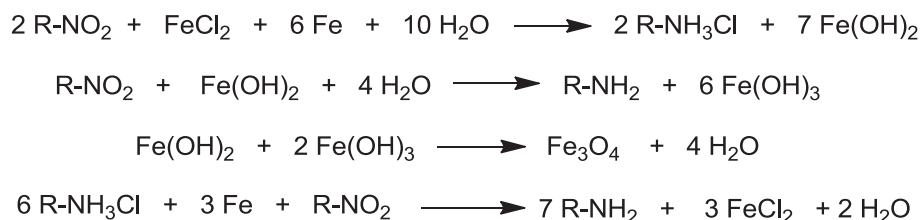


Schéma 27. Mécanisme de réduction de Béchamp

Quant au mécanisme par hydrogénation, il suggère le passage par les intermédiaires nitroso et hydroxylamine ainsi que la formation d'un azoxy, d'un azo et d'un hydrazo.⁷³

Dans notre cas, après ajout du fer et du TMDS le milieu réactionnel est rouge-orangé. Après réaction, aucune particule de fer 0 n'a été observée même en présence d'un équivalent de complexe de fer.

⁷² Schilling, S. L. "Amines By Reduction", ECT (online), 4th Ed. (2000), vol. 2, pp 489, Wiley & Sons.

⁷³ Figueras, F. ; Coq, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 173, 223-230.

Des analyses UV ont également été effectuées sur trois types de solutions :

- Fe(acac)₂/ TMDS/ THF/ 60°C (1)
- Fe(acac)₃/ THF (2)
- Fe(acac)₃/ TMDS/ THF/ 60°C (3)

Les spectres obtenus ont des allures similaires ; dans les cas (2) et (3) les bandes d'absorbance sont identiques tandis qu'un léger décalage des paliers est observé dans le cas (1) (Figure 3). Cette analyse semble donc montrer que le catalyseur de la réaction présente un environnement de coordination similaire au complexe de Fe(acac)₃.

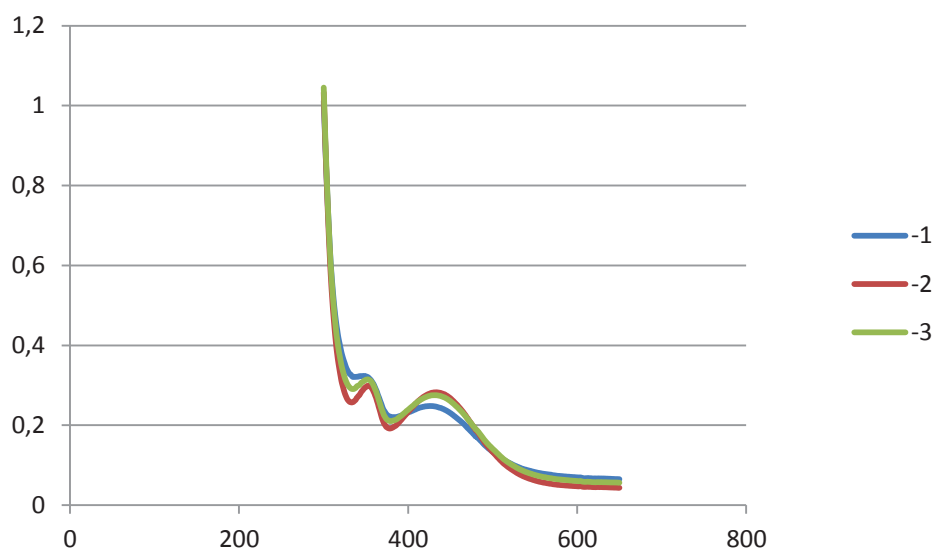
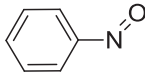
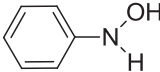
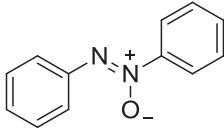
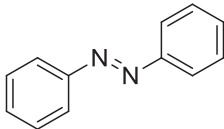


Figure 3. Spectres UV des solutions (1), (2) et (3)

Lors de notre étude nous n'avons jamais pu observer d'intermédiaires, probablement à cause de leur rapide réduction en amine. Nous avons par conséquent indépendamment testé la réduction du nitrosobenzène, de la phénylhydroxylamine, de l'azoxybenzène et de l'azobenzène avec le système réducteur développé au laboratoire (Tableau 10).

Tableau 10. Essais de réduction de composés nitroso, hydroxylamine, azoxy et azobenzène.

Entrée	Substrat	Produit	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1		azobenzène	24	>98
2		aniline	24	>98
3		azobenzène	24	> 95
4		azobenzène	24	0

Conditions : substrat (2 mmol), Fe(acac)₃ (10 %mol), TMDS (4 équiv.), 2-MeTHF (1M), 80°C.

^aConversion estimée par ¹H RMN.

D'après ces expériences, le passage par une espèce nitroso, azoxy et azobenzène ne semble pas s'effectuer, ce qui exclut un mécanisme de type transfert mono-électronique. En revanche la phénylhydroxylamine a été convertie en aniline. Après traitement, la formation de l'aniline a été confirmée.

Dans la littérature, les mécanismes de réductions de certaines fonctions organiques par un système réducteur complexe métallique/ hydrure (y compris les silanes) proposent la formation d'une espèce métal-hydrure. En effet l'interaction entre les hydrosilanes et les métaux de transition est facile et s'effectue dans des conditions douces. De plus, la force de la liaison Si-H (la force de liaison dépend des substituants présents sur l'atome de silicium) est plus faible que la liaison C-H, ce qui implique que les additions sont plus faciles entre un hydrosilane et un métal de transition. Des complexes de fer ont également été rapportés pour former ce type d'espèce.⁷⁴ Dans notre cas nous pourrions également envisager la formation d'un Fer-Hydrure dans le milieu réactionnel et proposer un mécanisme de ce type (Schéma 28) : Après addition oxydante entre le complexe métallique et le TMDS (représenté par H-SiR₃ pour des facilités d'écriture) pour former l'espèce **A** suivi de la perte d'un ligand acac, l'espèce active [Fe]-H **B** est générée. L'insertion du composé nitro aromatique puis la migration de l'hydrure conduisent à la formation de l'intermédiaire **C**. Une nouvelle addition oxydante permet ensuite d'accéder à l'intermédiaire **D** qui subit une élimination réductrice.

⁷⁴ (a) Corey, J. Y. ; Braddock-Wilking, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 175-292, pp. 176-179. (b) Corey, J. Y. *J. Chem. Rev.* **2011**, *111*, 863-1071, pp. 951-953. (c) Peruzzini, M. ; Poli, R. *Recent advances in Hydride Chemistry*, 1st Ed. ; Elsevier ; 2001.

Une addition oxydante entre le composé **E** alors formé et le complexe de fer **B** mène ensuite à l'intermédiaire **F**. L'élimination réductrice sur ce dernier permet de générer l'hydroxylamine **G** ainsi qu'un complexe de fer qui après addition oxydante avec le TMDS mène à la formation d'un autre complexe de fer. L'élimination réductrice de ce dernier libère le complexe **B** ainsi que des méthicones. Après coordination de l'hydroxylamine **G** sur le complexe de fer et attaque de l'hydruire sur l'azote, l'aniline attendue **I** est libérée.

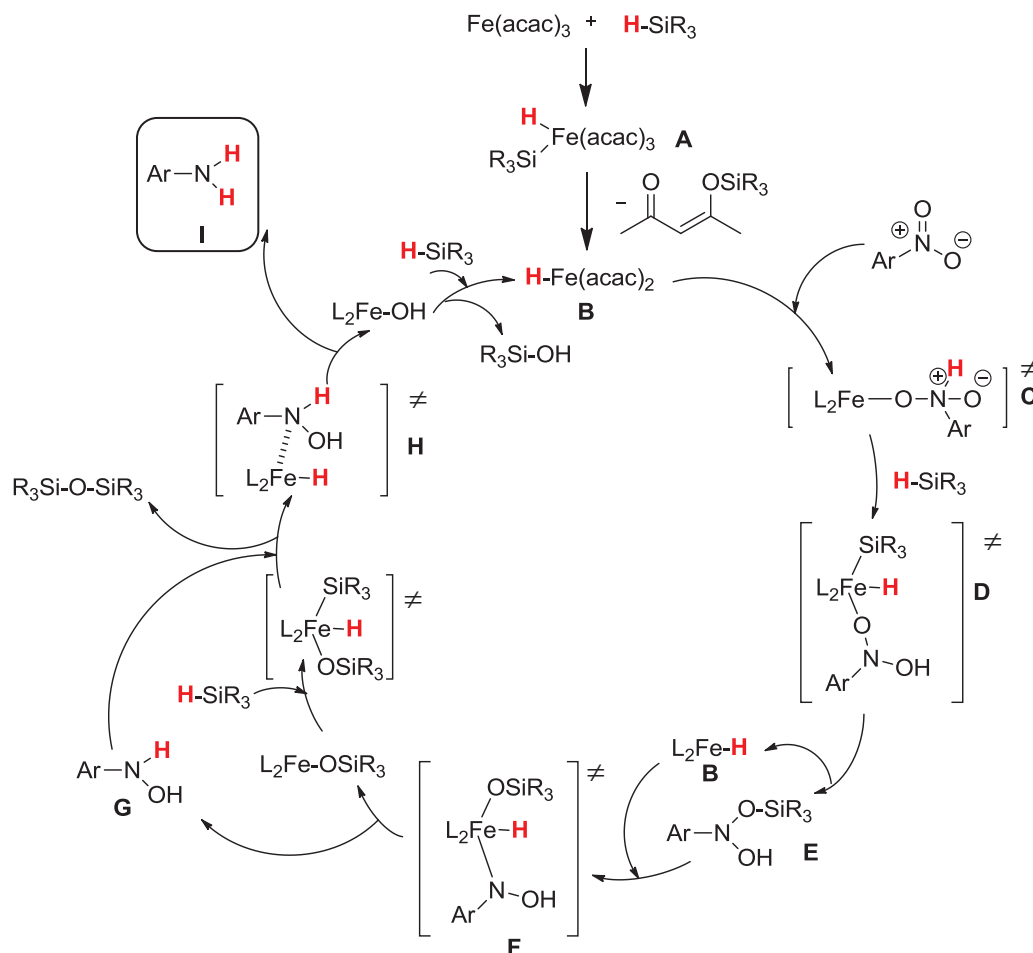


Schéma 28. Proposition de mécanisme pour la réduction de nitroarènes

4. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité des hydrosiloxanes TMDS (1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane) et PMHS (polyméthylhydrosiloxane) a été étudiée en présence de différents complexes de fer. Nous avons développé le système réducteur $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMDS}$ qui nous a donné les meilleurs résultats sur le substrat modèle 4-nitrobenzonnitrile avec 10 %mol de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et 3 Si-H/ nitro (1,5 équiv.) dans le THF ou le 2-MeTHF qui est un solvant plus écologiquement viable.

Nous avons pu montrer que ce système catalytique réduisait les nitro aromatiques en amines correspondantes. Plusieurs amines ont pu être synthétisées et facilement isolées sous forme de chlorhydrate après un simple ajout d'acide chlorhydrique en solution dans l'éther suivi d'une filtration. Le système décrit a montré une bonne efficacité et une bonne sélectivité vis-à-vis de plusieurs fonctions telles que les nitriles, les liaisons carbone-halogènes, les esters, acides carboxyliques et les méthoxy.

Les conditions ont également été testées pour la réduction de nitroalcanes mais dans ce cas l'amine n'a jamais pu être isolée. Les analyses de masse ont montré la présence de didodécylamine mais en faible quantité. Sur le 3-nitrobutanoate de *tert*-butyle, une réaction de type Nef pourrait avoir donné le 3-oxobutanoate de *tert*-butyle.

En remplaçant le complexe de fer par une quantité de 1 % de Pd/C, aucune réduction de nitro aliphatiques n'a été notée, cependant la formation d'un nouveau produit correspondant à un dérivé silylé du butanol a été observée. Après vérification cet alcool silylé a été obtenu après ouverture du THF utilisé alors comme solvant de réaction. Ce résultat nous a conduits à étudier l'ouverture de différents éthers cycliques.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet de deux publications.⁷⁵

5. Partie expérimentale

5.1. General methods

All reagents were obtained commercially. Tetramethyldisiloxane, 97 % (TMDS) was purchased from Acros, anhydrous THF from Aldrich, acetylacetonate iron III, 99 % from Strem Chemicals and the nitro compounds were supplied from Acros, Sigma-Aldrich and Alfa Aesar. HCl in ether (2 M) was purchased from Aldrich. All reagents and reactants were used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere (argon) in a sealed tube except when the reaction was made in the gramme scale. In this case the reaction was performed in a round bottom flask under inert atmosphere.

¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a BRUKER DRX 300 or a BRUKER ALS 300 (except when mentioned) in MeOD and measurements are given in parts per million. Chemical shifts δ are given in ppm. "s" means singlet, "d" doublet, "t" triplet, « q » quadruplet, « Q » quintuplet, « m » massive. *J* coupling constants are expressed in Hertz (Hz)

⁷⁵ (a) Pehlivan, L. ; Métay, E. ; Laval, S. ; Dayoub, W. ; Demonchaux, P. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939-1941. (b) Pehlivan, L. ; Métay, E. ; Laval, S. ; Dayoub, W. ; Demonchaux, P. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1971-1976.

Infra-red analyses were made on a Spectro Nicolet iS10 Smart ITR equipped with an ATR diamond. Measurement ν_{max} is made in cm^{-1} .

ESI-MS spectra were recorded - in a positive ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray ionization (ESI) ion source. The gas flow of spray gas is 0.6 bar and the capillary voltage is 4.5 kV. The solutions are infused at 180 $\mu\text{L}/\text{h}$ in a mixture of solvents (methanol/ dichloromethane/ water 45/40/15). The mass range of the analysis is 50-1000 m/z .

or - on an ion trap mass spectrometer (LCQ, Thermo, Bremen, Germany) equipped with an electrospray (ESI) ion source in the positive and negative ion mode. The spray voltage for the positive and negative ion mode is respectively 4kV and -3kV. The capillary transfer temperature is 200°C.

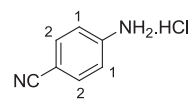
CI analyzes spectra were recorded on a double-focusing mass spectrometer (ThermoFinnigan MAT95XL, Bremen, Germany) equipped with a chemical ionization (CI) source. The reagent gas is isobutene and the calibrations for high resolution mass spectra were done with perfluorotributylamine (FC43).

Ei analyzes spectra were recorded on a double-focusing mass spectrometer (ThermoFinnigan MAT95XL, Bremen, Germany) equipped with a electron ionization (EI) ion source. Electron energy is 70eV, calibration are done with PFK.

5.2. General procedure for the reduction of aromatic nitro compounds

In a solution of nitro compound (2 mmol) in 0.6 mL of anhydrous THF were added $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (10 mol %, 70 mg) and TMSD (1.5 equiv. or three Si-H, 0.53 mL). After 24 h (unless otherwise indicated) under heating the reaction mixture was diluted in a minimum of diethylether and poured in an erlenmeyer with a constant stirring. HCl (2 equiv.) in diethylether was then added dropwise. The mixture was stirred for two hours. The precipitate was filtered, washed several times with diethylether and dried to afford the desired amine as a hydrochloride salt.

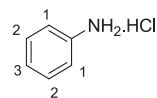
4-cyanoaniline hydrochloride (1b) [2570-98-1]



$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2$
154.60 g/mol

Light brown solid, 285mg, 92 %. m.p : 168°C. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ = 7.63 (d, 2H, H_2 , J = 8.5), 7.10 (d, 2H, H_1 , J = 8.3). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ = 137.8, 135.2, 124.3, 111.6. EIMS m/z (% relative abundance): 118 [M] $^{++}$; IR (cm^{-1}) ν_{max} = 2800, 2544, 2235, 1606, 1501, 833.

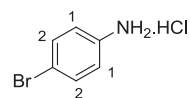
Aniline hydrochloride (2b) [142-04-1]



$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}$
129.59 g/mol

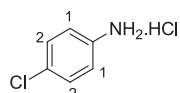
Yellow solid, 258 mg, > 98 %. m.p : 189°C (m.p Litt.: 188 to 198 °C). ^1H NMR δ = 7.60-7.50 (m, 3H, H_2 , H_3), 7.43 (d, 2H, H_1 , J = 6.8). ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ = 132.3, 132.0, 130.9, 124.8. EIMS m/z (% relative abundance): 93 [M] $^{++}$. IR ν_{max} = 2814, 2569, 1489, 740, 685.

4-bromoaniline hydrochloride (3b) [624-19-1]



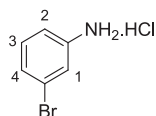
$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrClN}$
208.48 g/mol

Beige solid, 335 mg, 80 %. m.p : 190°C (m.p Litt.: 194 °C). ^1H NMR δ = 7.74 (d, 2H, H_2 , J = 8.8), 7.35 (2, 2H, H_1 , J = 8.8). ^{13}C NMR δ = 134.9, 131.6, 127.0, 124.2. MS-ESI m/z (% relative abundance) : 173.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 171.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. IR ν_{max} = 2845, 2566, 1564, 1484, 1116, 1070, 1016, 815.

4-chloroaniline hydrochloride (4b) [20265-96-7]

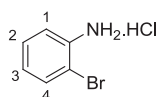
$C_6H_7Cl_2N$
164.03 g/mol

Brown solid, 326 mg, > 98 %. m.p : 194°C. 1H NMR δ = 7.57 (d, 2H, H_2 , J = 8.5), 7.39 (d, 2H, H_1 , J = 8.7). ^{13}C NMR δ = 136.2, 132.2, 130.9, 127.0. EIMS m/z (% relative abundance) : 127 [M] $^{++}$, 129 [M] $^{++}$ (33 %). IR ν_{max} = 2808, 2602, 2571, 1488, 1092, 1010, 818.

3-bromoaniline hydrochloride (5b) [56967-17-0]

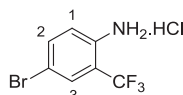
C_6H_7BrClN
208.48 g/mol

Brown solid, 380 mg, > 98 %. m.p : 177°C. 1H NMR δ = 7.64 (d, 1H, H_4 , J = 8.3), 7.56 (s, 1H, H_1), 7.45 (t, 1H, H_3 , J = 8.0), 7.35 (d, 1H, H_2 , J = 8.0). ^{13}C NMR δ = 134.0, 133.9, 133.7, 128.0, 124.6, 124.0. EIMS m/z (% relative abundance) : 173 [M] $^{++}$, 171 [M] $^{++}$. IR ν_{max} = 2869, 2563, 1553, 1472, 1071, 783, 672.

2-bromoaniline hydrochloride (6b) [94718-79-3]

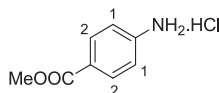
C_6H_7BrClN
208.48 g/mol

Brown solid, 276 mg, 66 %. m.p : 163°C (m.p Litt.: >200 °C decomposition). 1H NMR δ = 7.79 (d, 1H, H_4 , J = 7.8), 7.47 (m, 2H, H_2 , H_3), 7.37 (d, 1H, H_1 , J = 8.0). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ = 136.0, 132.8, 131.7, 131.5, 126.8, 118.4. EIMS m/z (% relative abundance) : 173 [M] $^{++}$, 171 [M] $^{++}$. IR ν_{max} = 2797, 2575, 1471, 751.

4-bromo-2-trifluoromethylaniline hydrochloride (7b) [1214372-39-0]

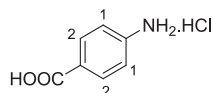
$C_7H_6BrClF_3N$
276.48 g/mol

Orange solid, 110 mg, 20 %. m.p : 114°C. 1H NMR δ = 7.58 (s, 1H, H_3), 7.50 (d, 2H, H_2 , J = 8.9), 6.92 (d, 2H, H_1 , J = 8.6), ^{13}C NMR δ = 138.9, 134.0, 132.1, 127.5, 126.1, 124.4 (q, 1C, J_{C-F_3} = 34.5), 123.3, 120.7. CI m/z (% relative abundance) : 242 [$M+H$] $^+$, 242 [$M+H$] $^+$. IR ν_{max} = 2768, 2488, 1487, 1300, 1122, 839.

Methyl-4-aminobenzoate hydrochloride (8b) [63450-84-0]

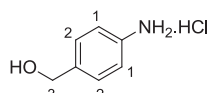
$C_8H_{10}ClNO_2$
187.62 g/mol

White solid, 360 mg, 95 %. m.p : 121°C (m.p Litt.: > 200 °C). 1H NMR δ = 7.85 (d, 2H, H_2 , J = 8.7), 6.64 (d, 2H, H_1 , J = 8.8). ^{13}C NMR δ = 170.2, 155.6, 133.3, 119.4, 115.2, 52.8. MS-ESI m/z (% relative abundance) : 152 [$M+H$] $^+$. IR ν_{max} = 2860, 1720, 1703, 1316, 1109, 755.

4-aminobenzoic acid hydrochloride (9b) [22669-27-8]

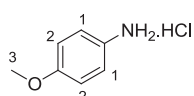
$C_7H_8ClNO_2$
173.60 g/mol

White solid, 253 mg, 73 %. m.p : 227°C (m.p Litt.: 164-166 °C). 1H NMR δ = 8.10 (d, 2H, H_2 , J = 8.3), 7.36 (d, 2H, H_1 , J = 8.0). ^{13}C NMR δ = 168.4, 137.1, 133.0, 132.2, 124.6. EIMS m/z (% relative abundance) : 137 [M] $^{++}$, 120 [M] $^{++}$ - OH. IR ν_{max} = 2892, 1576, 1521, 1507, 1245, 1110, 755, 741.

(4-aminophenyl)-methanol hydrochloride (10b) [170926-25-7]

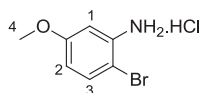
$C_7H_{10}ClNO$
159.61 g/mol

Black solid, 250 mg, 80 %. m.p : >250°C. 1H NMR δ = 7.56 (d, 2H, H_2 , J = 8.5), 7.40 (d, 2H, H_1 , J = 8.7), 4.69 (s, 2H, H_3). ^{13}C NMR δ = 141.6, 131.2, 130.5, 124.9, 75.4. EIMS m/z (% relative abundance) : 123 [M] $^{++}$, 122 [M] $^{++}$ - H, 106 [M] $^{++}$ - OH. IR ν_{max} = 1587, 1563, 1538, 1330, 1168, 1015, 798.

4-methoxyaniline hydrochloride (11b) [20265-97-8]

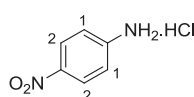
C₇H₁₀ClNO
159.61 g/mol

Blue solid, 230 mg, 72 %. m.p : 182°C (m.p Litt.: 185 to 236 °C). ¹H NMR δ = 7.34 (d, 2H, H₂, J = 9.0), 7.10 (d, 2H, H₁, J = 9.1), 3.86 (s, 3H, H₃). ¹³C NMR δ = 126.1, 117.2, 57.0. MS-ESI *m/z* (% relative abundance): 124 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2837, 2590, 1510, 1267, 1172, 1023, 835.

2-bromo-5-methoxyaniline hydrochloride (12b) [129968-11-2]

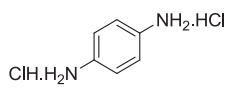
C₇H₉BrClNO
238.51 g/mol

Beige solid, 125 mg, 27%. m.p : 162°C (m.p Litt.: 186 °C). ¹H NMR δ = 7.64 (d, 2H, H₃, J = 8.9), 7.00 (s, 1H, H₁), 6.94 (d, 2H, H₂, J = 8.9), 3.86 (s, 3H, H₄). ¹³C NMR δ = 162.1, 136.3, 132.7, 118.2, 112.9, 108.7, 57.6. CI *m/z* (% relative abundance) : 204 [M+H]⁺, 202 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2736, 2525, 1544, 1478, 1325, 1248, 1169, 1013, 846, 823.

4-nitroaniline hydrochloride (13b) [15873-51-5]

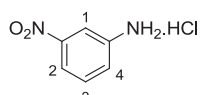
C₆H₇ClN₂O₂
174.58 g/mol

Brown solid, 331 mg, 95 %. m.p : 156°C (m.p Litt.: 145-146 °C). ¹H NMR δ = 8.21 (d, 2H, H₂, J = 8.7), 7.17 (d, 2H, H₁, J = 8.8). ¹³C NMR δ = 142.8, 141.6, 127.1, 123.6. MS-ESI *m/z* (% relative abundance): 139 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2808, 2558, 1595, 1520, 1347, 1323, 1133, 1110, 860, 741.

1,4-benzenediamine hydrochloride (13c) [624-18-0]

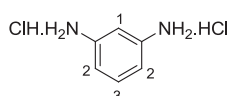
ClH.H₂N
C₆H₁₀Cl₂N₂
181.06 g/mol

Brown solid, 292 mg, 80 %. m.p > 250°C (decomposition) (m.p Litt.: 192 to 290 °C). ¹H NMR δ = 7.63 (m, 4H, H_{arom}). ¹³C NMR δ = 132.8, 127.8. MS-ESI *m/z* (% relative abundance): 109 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2817, 2500, 2549, 1569, 1500, 1491, 1310, 1098, 827, 531.

3-nitroaniline hydrochloride (14b) [33240-96-9]

C₆H₇ClN₂O₂
174.58 g/mol

Brown solid, 341 mg, 98 %. m.p : 166°C (m.p Litt.: 225-227 °C). ¹H NMR δ = 8.19 (d, 1H, H₂, J = 8.3), 8.12 (s, 1H, H₁), 7.71 (t, 1H, H₃, J = 8.2), 7.64 (d, 1H, H₄, J = 9.0). ¹³C NMR δ = 149.4, 134.2, 132.9, 131.5, 125.3, 119.5. CI *m/z* (% relative abundance): 139 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2819, 2572, 1541, 1530, 1488, 1350, 1093, 732.

1,3-diaminobenzene hydrochloride (14c) [541-69-5]

ClH.H₂N
C₆H₁₀Cl₂N₂
181.06 g/mol

Brown solid, 287 mg, > 99 %. m.p : > 250°C (decomposition). ¹H NMR δ = 7.54 (t, 1H, H₃, J = 8.2), 7.23 (d, 2H, H₂, J = 8.2), 7.21 (s, 1H, H₁). ¹³C NMR (D₂O) δ = 132.8, 132.2, 124.9, 119.2. CI *m/z* (% relative abundance): 109 [M+H]⁺. IR *v*_{max} = 2806, 2584, 1528, 1487, 1100, 671.

CHAPITRE 2

SYNTHESE D'ALCOXYSILOXANES PAR 3 VOIES D'ACCES DIFFERENTES

1. Introduction	41
2. Ouverture d'éthers cycliques	41
2.1. Ouverture d'éthers cycliques à 5 chaînons	42
2.1.1. <i>Rappels bibliographiques</i>	42
2.1.1.1. <i>Ouverture par les hydrures d'aluminium</i>	42
2.1.1.2. <i>Ouverture sous pression d'hydrogène</i>	42
2.1.1.3. <i>Ouverture par des métaux</i>	43
2.1.2. <i>Résultats et discussions : Synthèse de dibutoxysiloxanes</i>	45
2.2. Ouverture d'éthers cycliques à 3 chaînons	49
2.2.1. <i>Rappels bibliographiques</i>	49
2.2.1.1. <i>Ouverture par les hydrures de bore et d'aluminium</i>	49
2.2.1.2. <i>Ouverture sous pression d'hydrogène</i>	51
2.2.2. <i>Résultats et discussions : Synthèses d'alcoxysiloxanes par ouverture d'époxydes</i>	51
2.2.3. <i>Proposition de mécanisme</i>	53
3. Déshydrogénécondensation	54
3.1. Etat de l'Art	54
3.2. Résultats et discussion : Synthèses d'alcoxysiloxanes par déshydrogénécondensation	55
3.3. Proposition de mécanisme	58
4. Réduction de cétones et d'aldéhydes en alcools	59
4.1. Rappels bibliographiques	59
4.1.1. <i>Réductions par les hydrures de bores et d'aluminium</i>	59
4.1.2. <i>Réductions par hydrogénation</i>	60
4.1.3. <i>Réductions par des formates et des hypophosphites</i>	61
4.1.4. <i>Réductions par les hydrosilanes et hydrosiloxanes</i>	62
4.2. Résultats et discussion : Synthèses d'alcoxysiloxanes par réduction de cétones et aldéhydes	65
4.3. Proposition de mécanisme	66
5. Conclusion	67
6. Partie expérimentale	68
6.1. General methods	68
6.2. General procedures	69

CHAPITRE 2. Synthèse d'alcoxysiloxanes par 3 voies d'accès différentes

1. Introduction

La liaison Si-O est classée parmi les liaisons fortes (452 kJ/mol),⁷⁶ ainsi ce motif est souvent rencontré aussi bien en chimie organique qu'en chimie inorganique. Les alcoxysilanes et alcoxysiloxanes peuvent par exemple être employés pour la préparation de vernis ou de gommes mais ils sont surtout utilisés pour la protection hydrofuge de matériaux en empêchant ou en retardant un grand nombre de détériorations dues aux conditions climatiques.⁷⁷

Différentes approches sont décrites pour la synthèse d'alcoxysiloxanes et alcoxysilanes. Des structures polymériques de poids moléculaires compris entre 1000 et 10000 peuvent être préparées par polycondensation de siloxanes et d'un alcoxysilane à des températures élevées en présence d'un catalyseur.⁷⁸ Ces composés sont employés pour les adhésifs, le caoutchouc ou encore les revêtements. Les alcoxysiloxanes ou silanes peuvent aussi être issus d'une réaction entre un silane et un alcool ou encore entre un éther cyclique et un silane. Les méthodes de préparation d'alcoxysilanes ou siloxanes sont décrites ci-après.

Dans ce chapitre, la synthèse d'alcoxysiloxanes est décrite par trois voies d'accès différentes : la première consiste en l'ouverture d'éthers cycliques à petits chaînons, la seconde en la protection d'alcools et la dernière en la réduction de cétones et aldéhydes.

2. Ouverture d'éthers cycliques

Le travail réalisé dans ce chapitre est issu des résultats observés lors de la réduction de nitro aliphatiques en présence de Pd/C. Lors de cette réaction, le THF a été ouvert pour conduire à un dérivé silylé du butanol : le dibutoxysiloxane. Il est donc intéressant de vérifier qu'il ne s'agissait pas d'un cas particulier.

⁷⁶ Zumdahl, S. S. « *Chimie Générale* », 2nd Ed. (1998), DeBoeck Université, pp. 265

⁷⁷ http://www.wacker.com/cms/media/publications/downloads/6187_FR.pdf

⁷⁸ (a) Chojnowski, J. ; Rubinsztajn, S. ; Fortuniak, W. ; Kurjata, J. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7352-7358. (b) Wakabayashi, R. ; Kawahara, K. ; Kuroda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5273-5277.

2.1. Ouverture d'éthers cycliques à 5 chaînons

2.1.1. Rappels bibliographiques

Peu de publications décrivent l'ouverture d'éthers cycliques pour l'obtention d'alcools primaires. Les différentes voies d'ouverture du THF sont résumées ci-dessous.

2.1.1.1. Ouverture par les hydrures d'aluminium

Au début des années 60, LiAlH_4 a été employé en présence d'un acide de Lewis : AlCl_3 pour l'hydrogénolyse du THF en *n*-butanol par W. J. Bailey.⁷⁹ La réaction a lieu à des températures comprises entre 100 et 110°C pendant 24 h. Le rendement estimé par chromatographie en phase gaz est de 64 % en *n*-butanol. L'utilisation par H. C. Brown, 20 ans après, de tri-*t*-butoxy hydrure d'aluminium $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ avec du triéthylborane a permis l'ouverture du THF et de dérivés, du THP et d'oxétane pour l'obtention d'alcools.⁸⁰ Les conditions employées ont montré une bonne efficacité pour certains substrats (Schéma 29), en revanche sur d'autres tels que l'oxépane ou encore le 4,5-dihydro-2-méthylfurane les conversions sont très faibles.

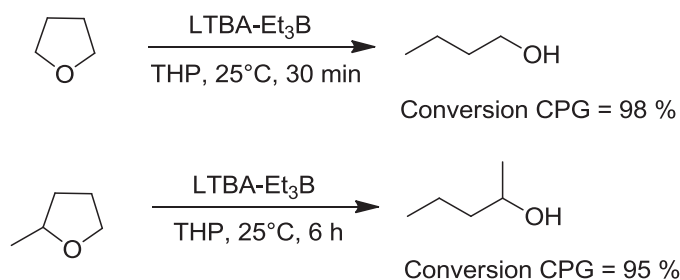


Schéma 29. Ouverture du THF et du 2-MeTHF par un tétrahydroaluminate de lithium

2.1.1.2. Ouverture sous pression d'hydrogène

Un exemple d'hydrogénolyse d'éthers cycliques ou linéaires est reporté utilisant un catalyseur de rhodium associé à de l'oxyde de rhénium et supporté sur silice. La réaction est réalisée à

⁷⁹ Bailey, W. J. ; Marktscheffel, F. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1797-1800.

⁸⁰ Krishnamurthy, S. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3678-3682.

120°C sous une pression d'hydrogène de 80 bar. Selon le catalyseur employé, les ouvertures sont observées avec des conversions faibles à moyennes.⁸¹

2.1.1.3. Ouverture par des métaux

Différents métaux ont également été employés pour transformer le THF. E. Bartmann a décrit en 1985 l'ouverture du THF et le clivage d'éthers linéaires avec du magnésium, activé ou en poudre, et en présence d'un autre complexe métallique.⁸² Les temps de réactions sont très longs (24 à 455 h) et plusieurs métaux (du titane au nickel) ont été testés. Les réactivités des différents métaux employés ont été étudiées et suivent cet ordre : Ti ~ Co > V > Cr > Mn > Fe ~ Ni (> Cu, Zn). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec du magnésium activé selon Rieke⁸³ en présence de TiCl₄. Après 285 h, des conversions de 72 % en butanol sont obtenues (Schéma 30).

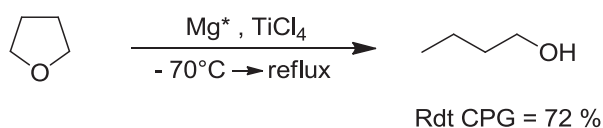


Schéma 30. Ouverture du THF par du Mg activé en présence de TiCl₄.

Les intermédiaires ont été isolés et la réaction aurait lieu selon ces étapes (Schéma 31) :

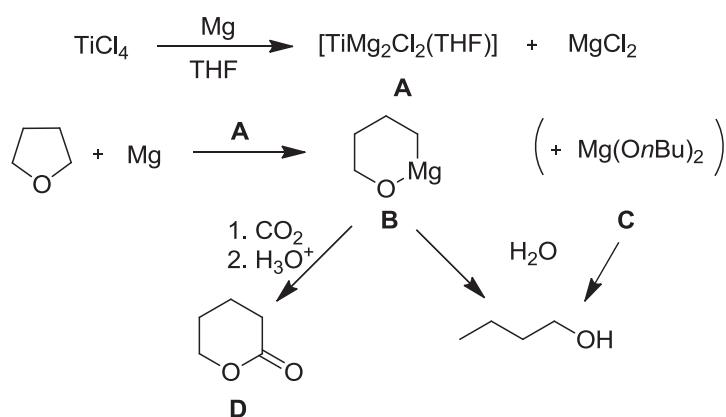


Schéma 31. Etapes d'ouverture du THF

⁸¹ Koso, S. ; Nakagawa, Y. ; Tomishige, K. *J. Catal.* **2011**, *280*, 221–229.

⁸² Bartmann, E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *284*, 149-158.

⁸³ Rieke, R.D. *Act. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301-306.

Après activation du magnésium avec un métal, ici TiCl_4 , le complexe de magnésium **A** est formé. Une insertion de magnésium dans la liaison C-O du THF consiste en l'étape suivante. Cette insertion nécessite soit la présence du magnésium activé **A**, soit la présence de TiCl_4 . Le clivage de la liaison n'a pas lieu lorsque du magnésium non activé est employé. L'organomagnésien cyclique **B** fournit, après hydrolyse, le butanol souhaité. Une partie de celui-ci pourrait cependant être issu de l'hydrolyse du butoxyde de magnésium **C** potentiellement formé par hydrolyse. Le mélange réactionnel peut également être piégé par introduction de CO_2 , ce qui donne la δ -valérolactone **D**.

En 2010, A. Aouissi a décrit l'emploi d'un catalyseur d'acide tungstophosphorique, préalablement préparé, pour la polymérisation par ouverture cationique du THF en présence d'anhydride acétique.⁸⁴ D'après l'auteur l'espèce catalytique serait l'ion acylium selon le schéma suivant (Schéma 32).

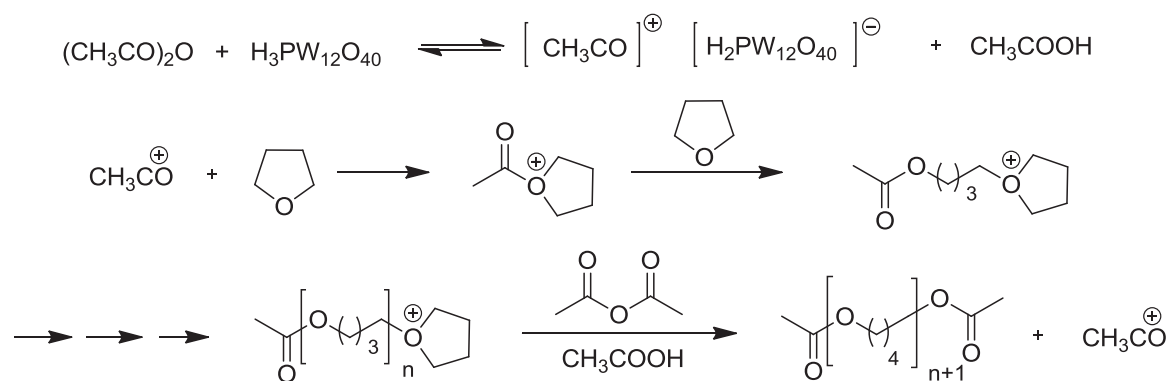


Schéma 32. Polymérisation du THF par ouverture cationique

Enfin, la préparation de carboxylate de 4-bromobutyle par ouverture du THF en présence de bromure d'acyloxyphosphonium et catalysée par ZnBr_2 a été publiée en 2002 par H. Y. Wu.⁸⁵ La réaction s'effectue en deux étapes qui consistent tout d'abord à former un intermédiaire très réactif de bromure d'acyloxyphosphonium $[\text{RCOOP}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-]$ à partir de carboxylate de sodium (RCOONa), de PPh_3 et de Br_2 . L'ouverture du THF a ensuite lieu avec ZnBr_2 (10 %). Plusieurs substrats (différents R) ont pu être préparés pour les synthèses de carboxylate de 4-bromobutyle (Schéma 33).

⁸⁴ Aouissi, A. ; Al-Deyab, S. *Molecules* **2010**, *15*, 1398-1407

⁸⁵ Wang, S. ; Ding, J. C. ; Wu, H. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 589-592.

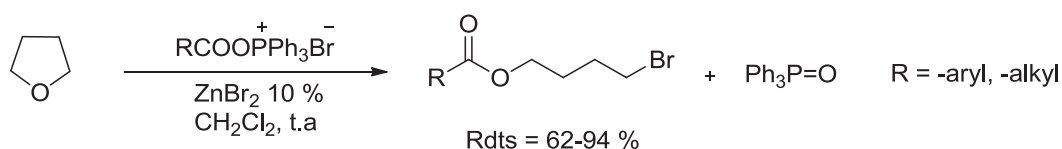


Schéma 33. Synthèse de 4-bromobutyl esters par ouverture du THF

2.1.2. Résultats et discussions : Synthèses de dibutoxysiloxanes

Le TMDS étant un hydrosiloxane symétrique possédant deux hydrures, des alcoxysilanes symétriques de structure R-O-Si(CH₃)₂-O-Si(CH₃)₂-O-R à partir de dérivés du THF sont attendus. D'autres métaux ont été mis en réaction dans les mêmes conditions afin de vérifier qu'il s'agissait d'une réactivité propre au palladium (Tableau 11).

Tableau 11. Ouverture du THF avec d'autres métaux

Entrée	Métal	Quantité (%mol)	T (°C)	Rdt ^a (%)
1	Pt/C	0,1	t.a	0
2	Rh/C	1	t.a	0
3	Ru/C	1	t.a	0
4	Cu(OTf) ₂	3	t.a	20
5	Cu(OTf) ₂	3	50	27


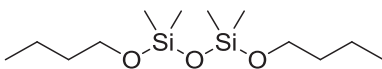
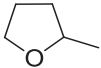
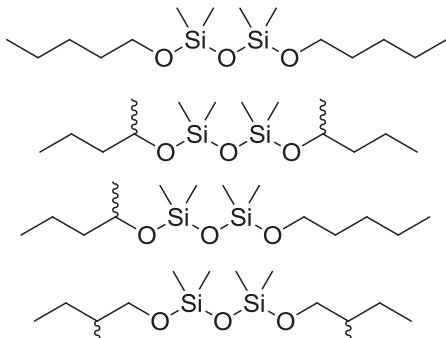
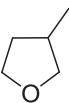
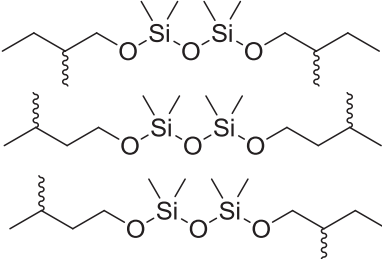
^a Rendements déterminés par RMN ¹H.

Pour les systèmes hétérogènes, aucune conversion n'a été observée (Tableau 11, entrées 1, 2 et 3). En revanche en présence de quantité catalytique de triflate de cuivre la formation de 20 % de produit est notée. Cette valeur est légèrement améliorée en augmentant la température. Le palladium sur charbon donnant les meilleures conversions, des dérivés du THF ont été mis en réaction.

Le THF, le 2-MeTHF et le 3-MeTHF ont été mis en réaction en utilisant pour chacun des substrats une quantité catalytique (1,2 %) de palladium sur charbon (5 % de Pd) et un demi-équivalent de TMDS par rapport au cycle oxygéné, à température ambiante. Les éthers cycliques choisis étant liquides, les réactions ont été effectuées sans solvant (Tableau 12).

Les conditions appliquées à l'ouverture du tétrahydrofurane **15a** ont permis une conversion en dérivé silylé du butanol de 70 %. Après filtration sur célite et évaporation du THF résiduel, le butoxyloxyloxane **15b** est obtenu avec 56 % de rendement (Tableau 12, entrée 1). En effectuant l'ouverture du 2- et 3-MeTHF, des mélanges de trois isomères (linéaires, ramifiés, mélange linéaire et ramifié) sont obtenus. Dans le premier cas, le mélange **16b**, **16c** et **16d** est obtenu avec une conversion de 50 % et isolé avec 48 % de rendement massique (Tableau 12, entrée 2). Le ratio respectif est 31:20:49 (le ratio statistiquement attendu est 25:25:50). Concernant le 3-MeTHF la conversion et le rendement massique sont quantitatifs (Tableau 12, entrée 3) mais le ratio n'a pu être déterminé. En effet le spectre RMN du proton montre bien la formation des trois isomères **17b**, **17c** et **17d**, en revanche les analyses GC-MS ne montrent qu'un seul pic.

Tableau 12. Ouverture du tétrahydrofurane et de ses dérivés.

Entrée	Ether	Produit	Conv. ^a (%)	Rdt ^b (%)
1			70	56
2			50	48
3			>98	>98

^a Conversions déterminées par RMN ¹H et GC-MS. ^b Rendements massiques.

L'ouverture de l'alcool tétrahydrofurfurylique **18a** a par la suite été envisagée. La transformation sélective de ce produit bio-sourcé permettrait la préparation de diols d'intérêts. Le pentane-1,2-diol est par exemple très utilisé en cosmétique⁸⁶ alors que le pentane-1,5-diol

⁸⁶ Agostini, I. ; Cupferman, S. EP Patent N° 0 935 960, 1998.

est utilisé dans la préparation de polyesters et est également un plastifiant.⁸⁷ L'alcool tétrahydrofurfurylique est obtenu par hydrogénation du furfural qui est lui-même issu de la dégradation de l'hémicellulose en milieu acide (Schéma 34).⁸⁸

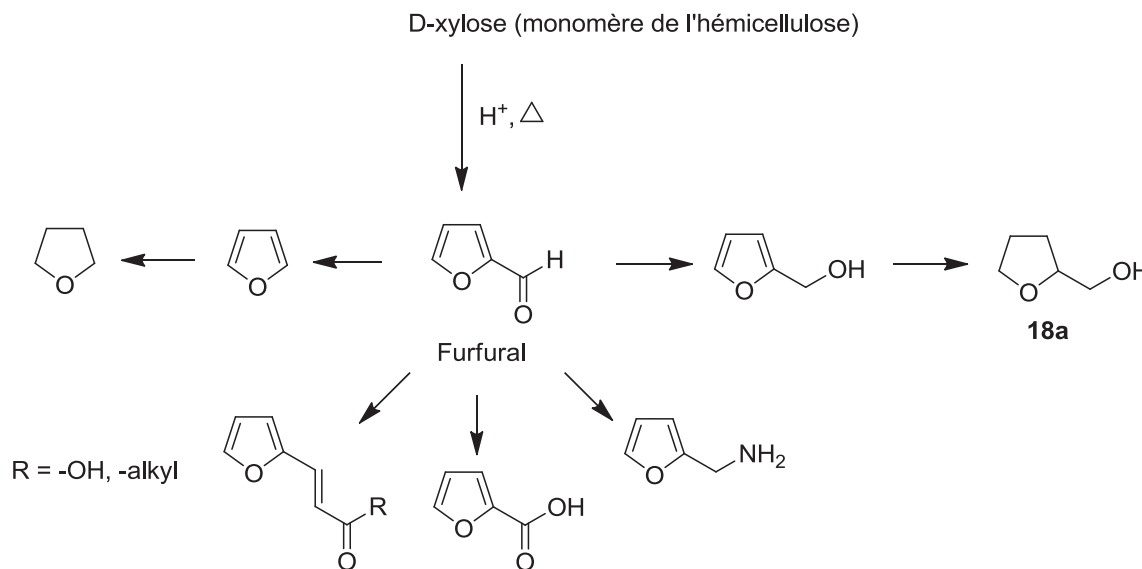


Schéma 34. Synthèse de différents cycles oxygénés à partir du furfural

L'accès aux diols à partir de l'alcool tétrahydrofurfurylique **18a** peut être réalisé sous pression d'hydrogène en présence de chromite de cuivre.⁸⁹ Cette réaction nécessite des conditions plutôt drastiques: des températures élevées (250-300°C) et des pressions comprises entre 200 et 400 bar. Un autre catalyseur déjà mentionné pour l'ouverture du THF a été employé, il s'agit de rhodium associé avec de l'oxyde de rhénium et supporté sur silice (Rh-ReO_x/ SiO₂). Sous une pression de 80 bar d'hydrogène et à 120°C après 24 h, le taux de conversion de l'alcool atteint environ 96 % dont 80 % correspondent au pentane-1,5-diol, 16 % au pentane-1-ol et 4 % à d'autres produits. Une très bonne sélectivité est donc observée.⁹⁰

L'accès au pentane-1,5-diol a également été rapporté au début des années 20 par hydrogénation du furfural en présence de chlorure de fer et d'oxyde de platine.⁹¹

⁸⁷ http://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA/Catalog/ChemicalsNAFTA/doc4/BASF/PRD/30077262/.pdf?title=&asset_type=pds/pdf&language=EN&urn=urn:documentum:eCommerce_sol_EU:09007bb280063b4f.pdf

⁸⁸ Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728-737.

⁸⁹ Kaufman, D. ; Reeve, W. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 693-695.

⁹⁰ Koso, S. ; Furikado, I. ; Shimao, A. ; Miyazawa, T. ; Kunimoria, K. ; Tomishige, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2035-2037.

⁹¹ Kaufmann, W. E. ; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 3029-3044.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'ouverture de l'alcool tétrahydrofurfurylique dans des conditions plus douces, ne nécessitant pas d'hydrogène. D'après les résultats obtenus avec le 2-Me et 3-MeTHF (Tableau 12), un mélange de trois isomères était attendu avec l'alcool **18a**. Après réaction ce mélange n'a pas été observé. De plus les analyses GC-MS ne montrent qu'un seul pic dont les fragmentations ne correspondent pas aux produits attendus. Dans ce cas le cycle n'est pas touché, seule la fonction alcool a été « protégée » et l'alcoxsiloxane **18b** a été obtenu quantitativement (Schéma 35). En augmentant la quantité de palladium et/ou de TMDS, le même produit est obtenu et l'ouverture n'a jamais été observée.

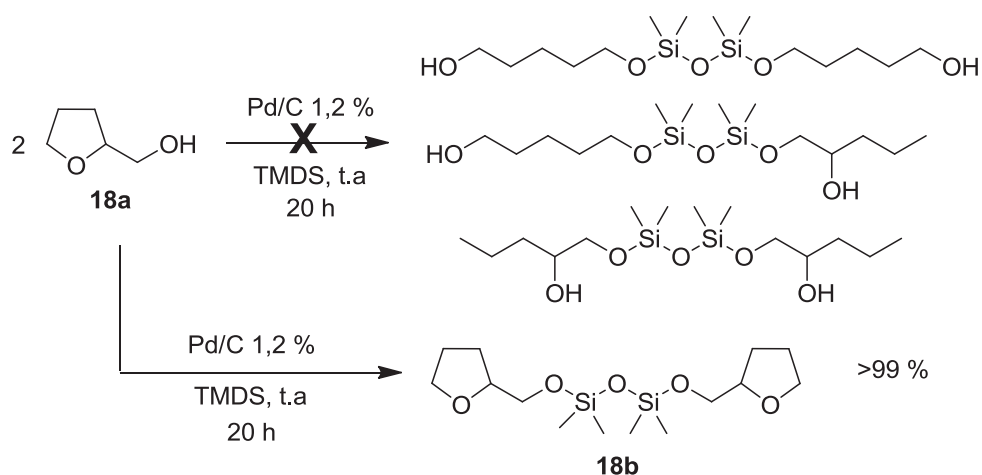


Schéma 35. Essai d'ouverture de l'alcool tétrahydrofurfurylique.

Puisque l'alcool empêche l'ouverture du cycle oxygéné, la protection de celui-ci a été envisagée. Le groupement benzyle a été retenu comme groupement protecteur sachant que dans les conditions réactionnelles il n'est pas déprotégé. La stratégie présentée ci-dessous pourrait ainsi permettre l'accès à des dérivés de pentane-1,2-diol ou 1,5-diol (Schéma 36).

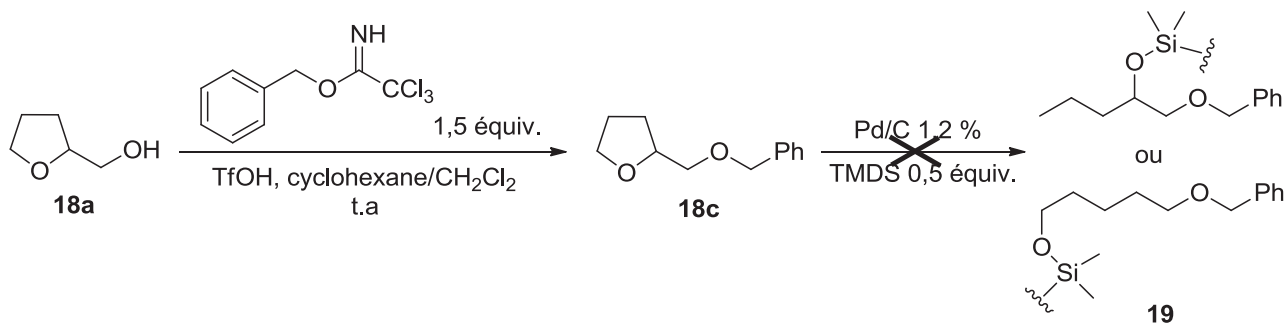


Schéma 36. Stratégie d'accès à des dérivés de pentane diols

Le composé **18c** a pu être isolé facilement avec un rendement de 74 %. Les conditions d'ouverture de cycles éthers ont été appliquées à **18c** pour la seconde étape. Après 20 h de réaction et traitement les analyses RMN ^1H et la GC-MS n'ont pas montré la formation des diols attendus. Seul le produit **18c** a été observé.

Les conditions ont été également appliquées à d'autres éthers cycliques et non cycliques tels que le THP, le 1,3-benzodioxole et le phénylbenzyléther (Schéma 37) mais aucune ouverture ou coupure de liaison n'ont été observées. Seuls les produits de départ ont été détectés en fin de réaction.

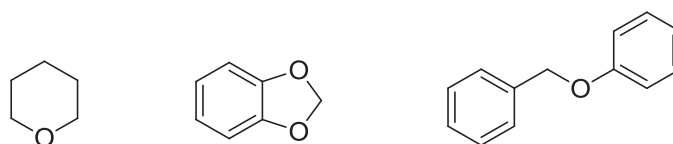


Schéma 37. Structures des THP, 1,3-benzodioxole et phénylbenzyléther

Une application intéressante développée par R. Martin en 2010 en présence de TMDS et de $\text{Ni}(\text{COD})_2$ ⁹² permet la coupure de la liaison C-O d'éthers qui pourrait à l'origine être employés comme groupement directeur sur des cycles aromatiques.

2.2. Ouverture d'éthers cycliques à 3 chaînons

Les conditions TMDS/ Pd/C permettant l'ouverture de cycles oxygénés à 5 chaînons, l'ouverture d'autres cycles tels que les époxydes a été étudiée. Cette ouverture de cycle est plus répandue dans la littérature pour les petits cycles, notamment en présence d'hydrures de bore et d'aluminium ainsi que dans des conditions d'hydrogénation.

2.2.1. Rappels bibliographiques

2.2.1.1. Ouverture par les hydrures de bore et d'aluminium

L'ouverture d'époxydes par des hydrures de bore ou d'aluminium pour la préparation d'alcools est une méthode répandue.^{5, 93} En 1960, H. C. Brown décrit l'ouverture de l'oxyde de styrène par NaBH_4 et le trifluorure de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Il obtient un mélange de 2-phényléthanol et de 1-phényléthanol qui est obtenu majoritairement (Schéma 38). Sous ces

⁹² Martin, R. Álvarez-Bercedo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17352–17353.

⁹³ Hajos, A. *Complex Hydrides*, Elsevier ; New York ; 1979.

conditions les acides carboxyliques et les nitriles sont réduits. Dans la même publication, le diborane est également employé pour l'ouverture non sélective d'époxydes.⁹⁴

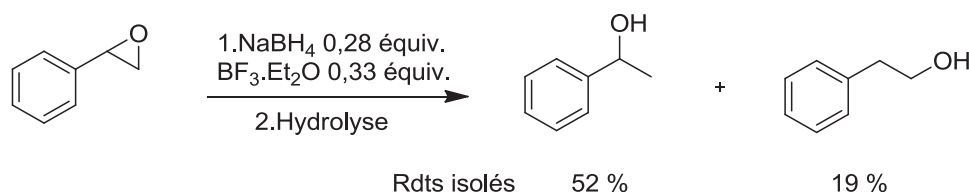


Schéma 38. Réduction de l'oxyde de styrène

Le système de réduction tétrachlorure d'hafnium $\text{HfCl}_4/\text{KBH}_4$ est décrit par J. Zhang pour l'hydrogénolyse de l'oxyde de styrène en 2-phényléthanol. Le système employé permet également la réduction d'acides carboxyliques et de leurs dérivés.⁹⁵ L'association du chlorure de palladium PdCl_2 avec NaBH_4 décrite par S. Yakabe en 2010 permet de réduire différents époxydes en alcools. L'alcool le moins encombré est généralement obtenu sauf exception (Schéma 39).⁹⁶

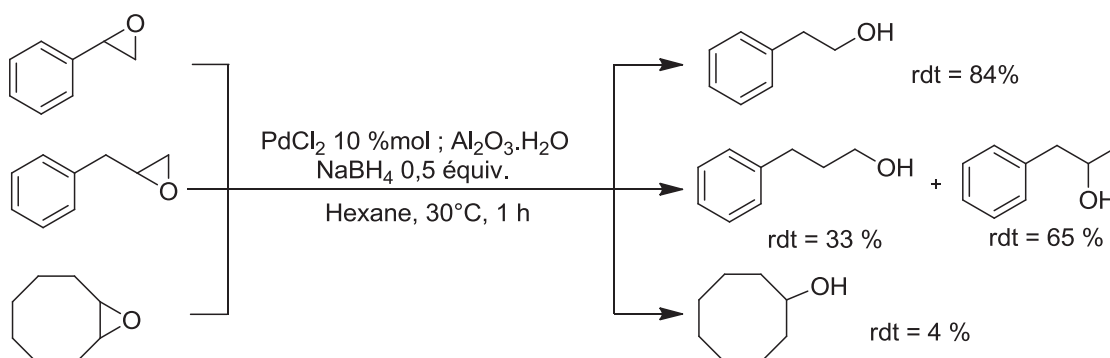


Schéma 39. Réduction d'époxydes.

L'utilisation du tétraborohydruure de zinc ZnBH_4 et de zéolites effectuée par R. Sreekumar permet l'ouverture d'époxydes avec des ratios d'environ 80/20 en faveur de l'alcool primaire. Cette méthodologie réduit aussi les carbonyles α - β insaturés en alcools.⁹⁷ D'autres

⁹⁴ (a) Herbert, C. B. ; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681-686. (b) Herbert, C. B. ; Korytnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3866-3869.

⁹⁵ Zhang, J. ; Gao, D. *Z. Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1640-1654.

⁹⁶ Yakabe, S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1339-1344.

⁹⁷ Sreekumar, R. ; Padmakumar, R. ; Rugmini, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5151-5154.

méthodologies incluant les cyclodextrines, ayant alors un potentiel rôle de catalyseur de transfert de phase, associées à NaBH_4 ont été récemment publiées.⁹⁸

2.2.1.2. Ouverture par hydrogénation

Par hydrogénation, l'ouverture d'époxydes donne de meilleurs rendements en alcools. J. Park décrit l'ouverture d'époxydes en alcools avec d'excellents rendements et de bonnes sélectivités en utilisant un complexe métallique préparé à partir d'acétate de palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.⁹⁹ Ce métal a également été employé par K. Treacher sur les époxydes (Schéma 40) et pour la réduction de carbonyles en alcool¹⁰⁰ ainsi que par J. Muzart pour l'hydrogénolyse d'époxydes benzyliques dans l'eau.¹⁰¹

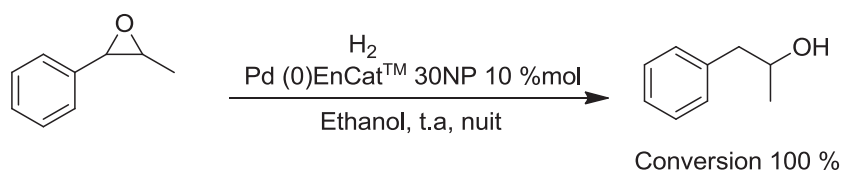


Schéma 40. Réduction d'époxydes par le palladium

2.2.2. Résultats et discussion : Synthèses d'alcoxysiloxanes par ouverture d'époxydes

Les conditions employées pour l'ouverture du THF ont donc été appliquées à l'ouverture d'époxydes (Tableau 13).

L'ouverture de l'oxyde de styrène sous ces conditions a permis d'obtenir sélectivement l'isomère **20b** (Tableau 13, entrée 1) avec une conversion complète après 20 h. Après filtration sur célite, afin d'éliminer le palladium, l'alcoxysiloxane **20b** a été isolé avec 92 % de rendement. Sous les conditions classiques, avec NaBH_4 et PdCl_2 ou encore par hydrogénation en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (cf rappels bibliographiques) l'hydrogénolyse de l'oxyde de styrène donne un mélange des deux isomères. Le 1-phényléthanol est en revanche

⁹⁸ (a) Doussot, J. ; Guy, A. ; Siaugue, J-M. ; Ferroud, C. ; Guières, A. F. *Chirality* **1999**, *11*, 541-545. (b) Kiasat, A. R. ; Sayyahi, S. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 484-486.

⁹⁹ Kwon, M. S. ; Park, I. S. ; Jang, J. S. ; Lee, J. S. ; Park, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3417-3419.

¹⁰⁰ Ley, S. V. ; Stewart-Liddon, A. J. P. ; Treacher, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 15.

¹⁰¹ Thiery, E. ; Le Bras, J. ; Muzart, J. *Green Chem.* **2007**, *9*, 326-327.

obtenu sélectivement en utilisant des aluminohydrures de sodium NaAlH_4 ¹⁰² ou encore des aluminohydrures de lithium LiAlH_4 .¹⁰³

L'ouverture d'un époxyde aliphatique a ensuite été considérée. Le 1,2-époxyhexane **21a** a été totalement converti en alcoxysiloxane après 20 h de réaction. Dans ce cas-ci, la réaction n'est pas sélective et un mélange de trois isomères **21b**, **21c**, **21d** (linéaire, ramifié, mélange linéaire et ramifié) est obtenu (Tableau 13, entrée 2) avec un ratio respectif de 20:20:60. Le rendement massique global est quantitatif. Dans la littérature l'hydrogénation d'un époxyde aliphatique avec le palladium est décrite pour donner l'alcool ramifié comme produit majoritaire. Les mêmes résultats sont obtenus avec $\text{NaBH}_4/\text{PdCl}_2$ en revanche le système $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{zéolite}$ permet d'obtenir l'alcool linéaire (cf rappels bibliographiques). Enfin, l'ouverture du 1,2-époxyoctane **22a** a donné le produit **22b** désiré. L'alcoxysiloxane a été obtenu avec une conversion de 75 %, l'ouverture d'époxyde accolé à un cycle semble donc moins facile (Tableau 13, entrée 3). Afin de vérifier si l'alcool pouvait être obtenu, un traitement au TBAF 1M dans le THF a été effectué. Après purification le cyclooctanol a pu être isolé avec un rendement de 65 %.

Tableau 13. Ouverture d'époxydes

Entrée	Epoxyde	Produit	Conv. ^a (%)	Rdt ^b (%)
1	20a	20b	>98	92
2	21a	20 20 60 21b 21c 21d	>98	>98
3	22a	22b	75	65 ^c

^a Conversions déterminées par RMN ¹H et GC-MS. ^b Rendements massiques. ^c Rendement du cyclooctanol après déprotection au TBAF suivi par une purification sur gel de silice.

¹⁰² Cha, J. S. ; Yu, S. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 2379-2381.

¹⁰³ Fuller, J. C. ; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1515-1518.

2.2.3. Proposition de mécanisme

L'hydrosilylation d'époxydes catalysée par un complexe d'iridium a récemment été rapportée par M. Brookhart.¹⁰⁴ Le mécanisme proposé fait intervenir l'espèce **B**, très électrophile, générée *in situ* à partir du complexe **A** et d'un excès de Et_3SiH et qui après réaction avec l'époxyde mène au carbocation **C**. Le complexe $\text{H}[\text{Ir}]\text{H}$ libéré réagit sur **C** pour conduire au produit souhaité **D** (Schéma 41).

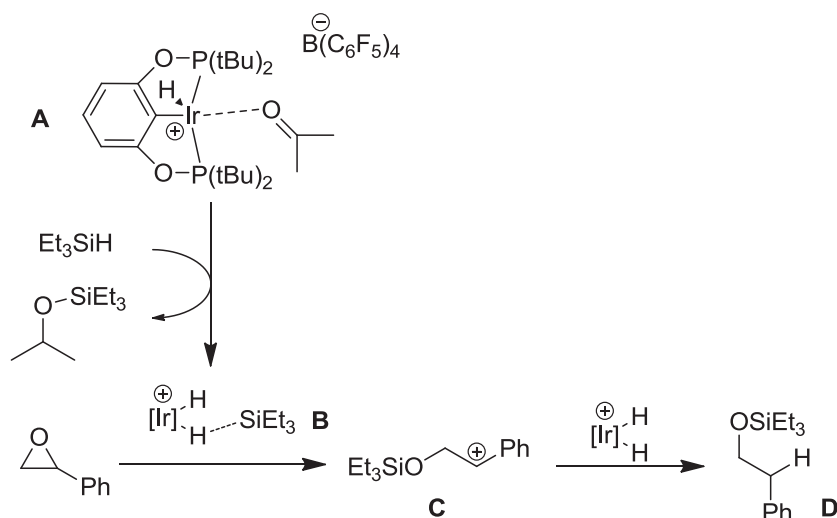


Schéma 41. Mécanisme d'ouverture d'époxydes proposé par M. Brookhart

Dans notre cas, pour l'hydrogénolyse des cycles de types THF et époxydes, nous proposons le passage par le Pd-H **E** obtenu par addition oxydante entre le Pd/C et le TMDS (Schéma 42). Le TMDS est abrégé H-SiR_3 dans le schéma ci-dessous et le modèle représenté est l'oxyde de styrène. L'intermédiaire **F** est ensuite généré après coordination entre l'époxyde et **E**. L'attaque de l'hydrure porté par le palladium sur l'époxyde conduit à l'ouverture du cycle et au composé **G** qui après une étape d'élimination réductrice mène à l'alcoxysiloxane **H**.

¹⁰⁴ Park, S. ; Brookhart, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3643-3645.

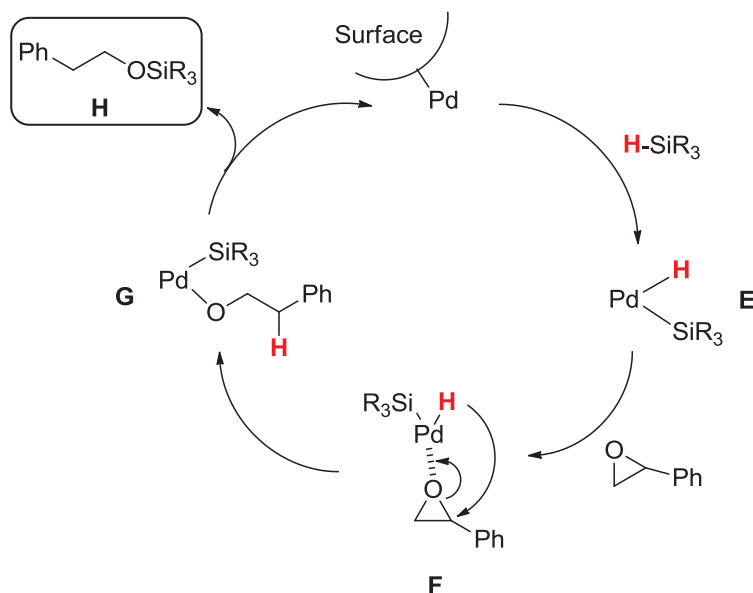


Schéma 42. Mécanisme proposé pour l'ouverture de cycles oxygénés

Le système Pd/C (1,2 %)/ TMSD (0,5 équivalent) a permis la synthèse de dérivés silylés d'alcools primaires ou secondaires à partir de cycles oxygénés à 5 (THF et dérivés) ou 3 (époxydes) chaînons. Cependant l'ouverture de l'alcool tétrahydrofurfurylique **18a** n'a pas donné les résultats attendus (cf schéma 35). L'alcool présent sur le substrat a été protégé sélectivement puisqu'aucune ouverture de cycle n'a été détectée.

La protection de l'alcool sous forme benzylée a de ce fait été envisagée afin d'empêcher la formation de **18b** et ainsi permettre l'ouverture du cycle tétrahydrofurfurylique et l'accès à des dérivés de pentane-1,2-diol ou pentane-1,5-diol mais aucune ouverture de cycle n'a été observée, seul le produit **18c** a été obtenu.

La protection inattendue de l'alcool tétrahydrofurfurylique nous a cependant incités à tester sous les mêmes conditions la protection d'autres alcools, ce qui permettrait l'accès à d'autres alcoxysiloxanes. Cette étude a fait l'objet de la partie suivante.

3. Déshydrogénécondensation

3.1. Déshydrogénécondensation : Etat de l'art

La protection d'alcools par des organosilanes est une étape très employée en synthèse organique notamment en raison de différences de réactivités et de stabilités liées à la nature

des substituants portés par l'atome de silicium. Les organosilanes les plus utilisés pour ces étapes de protection sont les chlorosilanes tels que le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle TBDMS-Cl (Schéma 43), le triéthylchlorosilane TES-Cl ou encore le chlorométhoxysilane etc...¹⁰⁵ Les conditions permettent la protection d'alcools en éthers silylés qui peuvent par la suite de la synthèse être déprotégés en présence de fluorures ou en milieu acide.

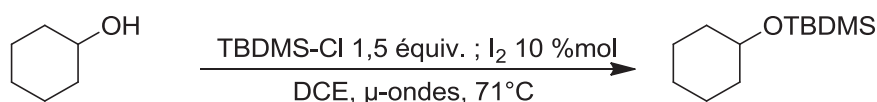


Schéma 43. Protection d'alcools avec TBDMS-Cl

D'autres chlorosilanes sont capables de protéger les alcools encombrés comme le chlorure de hexyldiméthylsilyle TDS-Cl¹⁰⁶ ou encore le chlorure de (triméthylsilyl)éthoxyméthyle SEM-Cl.¹⁰⁷ En revanche la déprotection traditionnelle à l'aide d'ions fluorures semble plus difficile dans ce dernier cas.¹⁰⁸

3.2. Résultats et discussions : Synthèses d'alcoxysiloxanes par déshydrogénécondensation

Pendant notre étude sur la synthèse d'alcoxysiloxanes, des conditions similaires ont été rapportées dans un brevet.¹⁰⁹ Les ratios alcools/ TMDS sont différents (1/0,34) et les réactions sont effectuées à 50°C. Afin de confirmer que le palladium était le meilleur catalyseur pour cette transformation différents complexes métalliques ont été mis en réaction avec du butanol et du TMDS (tableau 14).

Les complexes de fer, cobalt et manganèse n'ont permis aucune conversion des produits de départ. Dans le cas des complexes de cuivre, le butanol est consommé pendant la formation du produit attendu est observée mais en mélange.

¹⁰⁵ (a) Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley, 1998. (b) D'Sa, B. A. ; McLeod, D. ; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057-5061. (c) Saxena, I. ; Deka, N. ; Sarma, J. C. ; Tsuboi, S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4185-4191. (d) Gundersen, L. L. ; Benneche, T. ; Undheim, K. *Acta. Chem. Scand.* **1989**, *43*, 706-709.

¹⁰⁶ Wetter, H. ; Oertle, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515-5518.

¹⁰⁷ Lipshultz, B. H. ; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343-3346.

¹⁰⁸ Kozikowski, A. P. ; Wu, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5125-5128.

¹⁰⁹ Stepp, M. ; Merget, M. Patent WO 2010/112350A1, **2010**.

Tableau 14. Protection du butanol avec d'autres métaux

Entrée	Métal	Quantité (%mol)	T (°C)	Rdt ^a (%)
1	Fe(acac) ₃	5	t.a	0
2	Fe(OAc) ₂	5	t.a	0
3	Co(acac) ₃	5	t.a	0
4	Mn(acac) ₃	5	t.a	0
5	Cu(OAc) ₂	5	t.a	> 90 ^b
6	Cu(SCN) ₂	5	t.a	0
7	Cu(OTf) ₂	5	t.a	Mélange complexe

^a Rendements déterminés par RMN ¹H. ^b Mélange (~ 50:50) du produit attendu et de

Le système initial a donc été conservé et différents alcools primaires ont été mis en réaction (Tableau 15).

Tableau 15. Protection d'alcools primaires

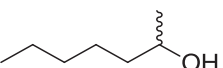
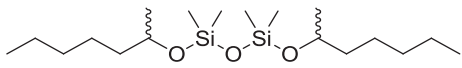
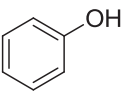
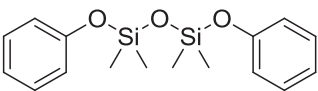
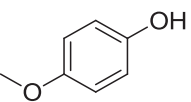
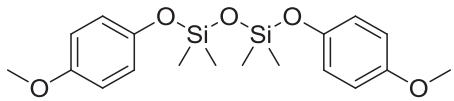
Entrée	Alcool	Produit	Rdt ^a (%)
1	18a	18b	>98
2	23a	23b	>98
3	24a	24b	93
4 ^b	25a	25b	29
		25c	52
		25d	19
5 ^c	25a	25d	>98

^a Rendements déterminés par RMN ¹H et GC-MS. ^b Après 1 h de réaction à t.a. ^c Réaction effectuée à 50°C.

La protection de l'alcool **18a** a été effectuée avec une conversion complète en alcool protégé après 20 h. L'ouverture du cycle n'a pas lieu et seul l'alcoxysiloxane **18b** est obtenu. Un second essai réalisé sur le butan-1-ol a permis d'obtenir le butoxysiloxane **23b** avec une conversion complète (Tableau 15, entrée 2). Avec une chaîne alkyle possédant un phényle, l'alcool primaire est converti à 93 % en produit désiré **24b** (Tableau 15, entrée 3). Le système réducteur a ensuite été testé sur l'alcool 1,2,3,6-tétrahydrobenzylique qui possède une double liaison (Tableau 15, entrée 4). Après une heure de réaction, le produit de départ est entièrement consommé et un mélange de trois produits **25b**, **25c** et **25d** est formé avec un ratio de 29:52:19. Le système n'est donc pas sélectif envers les doubles liaisons qui sont partiellement réduites. En effectuant la réaction à 50°C, seul le composé **25d** est obtenu (Tableau 15, entrée 5). Dans ce cas il est intéressant de noter que la double liaison n'a pas été silylée, ce qui nous a amené à penser que de l'hydrogène était bien généré lors de la réaction.

Les protections d'alcools secondaires et de phénols ont ensuite été considérées (Tableau 16).

Tableau 16. Protection d'un alcool secondaire et de phénols.

Entrée	Alcool	Produit	Rdt ^a (%)
1			89
2			60
3			50

^a Rendements déterminés par RMN ¹H et GC-MS.

La réaction sur l'octan-2-ol a permis la formation du composé **26b** avec une conversion de 89 % (Tableau 16, entrée 1). Afin de tester les conditions sur le phénol, celui-ci étant solide à température ambiante, il a été nécessaire de chauffer la réaction à 50°C puis après l'ajout du phénol, la réaction est laissée à température ambiante. Après 20 h de réaction, 60 % du phénol de départ est converti en phénoxysiloxane **27b** (Tableau 16, entrée 2). Avec le *para*-méthoxyphénol, le composé **28b** est obtenu avec une conversion de 50 % (Tableau 16, entrée 3). Le reste de produit correspond au substrat de départ et la présence de composé mono réduit n'a pas été observée.

La protection d'alcool par le système TMDS/ Pd/C est donc applicable aux alcools primaires et secondaires qui sont convertis en alcoxyloxyanes correspondants avec de bons rendements. Appliquée à des phénols, la protection reste possible, cependant les rendements sont plus faibles.

La protection d'alcools primaires étant efficace, il nous a paru intéressant de tester la polymérisation du propan-1,3-diol avec le même système réducteur (Schéma 44).

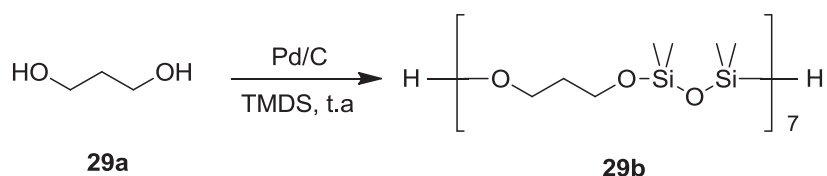


Schéma 44. Oligomérisation du propan-1,3-diol.

Après réaction, filtration sur célite et analyses (chromatographie par exclusion stérique), la formation du polymère a été confirmée. La masse moléculaire moyenne en nombre est égale à 1348 et le poids moléculaire moyen à 1825. L'oligomère possède un degré de polymérisation moyen de 9 équivalents en polystyrène.

3.3. Proposition de mécanisme

Un mécanisme d'alcoolyse de silanes à l'aide de précatalyseurs de manganèse et de triéthylsilane a été proposé par G. J. Kubas.¹¹⁰ Lors de la formation du produit **25d** (Tableau 15, entrée 5), la double liaison étant réduite et non silylée, la formation d'hydrogène est probable. Un mécanisme similaire peut donc être proposé dans notre cas (Schéma 45).

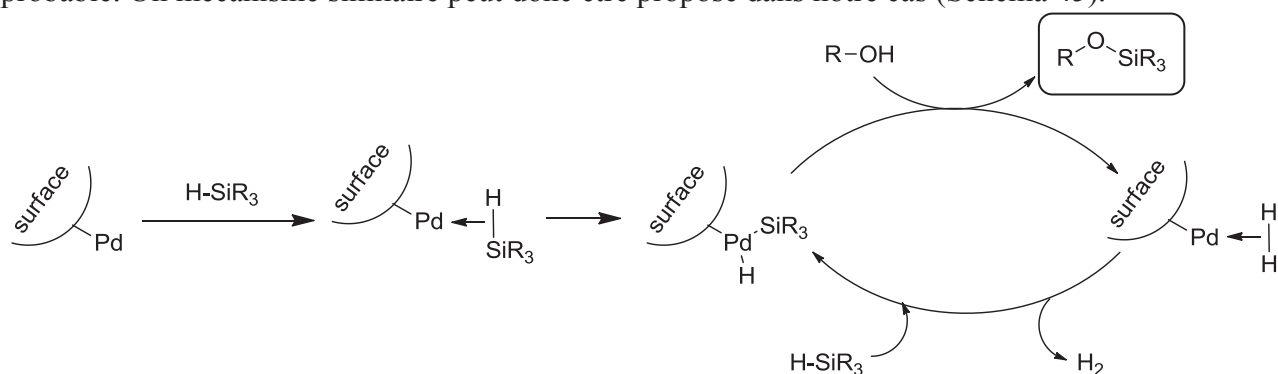


Schéma 45. Mécanisme proposé par G. J. Kubas pour l'alcoolyse de silanes

¹¹⁰ Fang, X. G.; Huhmann-Vincent, J.; Scott, B. L.; Kubas, G. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 609, 95-103.

4. Réduction de composés carbonylés en alcools

La formation du composé **25d** pouvant s'apparenter à une réaction tandem (réduction de la double liaison – protection de l'alcool), nous avons souhaité vérifier qu'une telle réaction pouvait également se produire à partir de cétones ou d'aldéhydes. Des essais avec du benzaldéhyde ont donc été effectués et après 20 h les analyses RMN et GC-MS ont confirmé que le produit obtenu correspondait à l'alcool benzylique protégé sous forme de benzyloxysiloxane (Schéma 46).

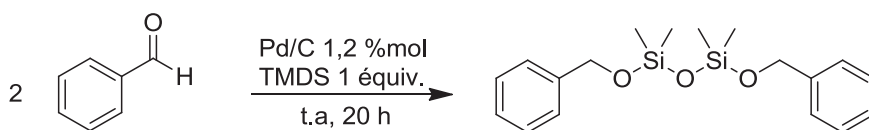


Schéma 46. Formation du benzyloxysiloxane

Le benzaldéhyde a par conséquent été réduit en alcool et protégé directement. Nous nous sommes donc intéressés à cette réaction et avons appliqué le système réducteur Pd/C/ TMDS à différents carbonyles.

4.1. Rappels bibliographiques

Les aldéhydes et cétones sont classés parmi les fonctions les plus faciles à réduire. Ainsi de nombreux systèmes réducteurs ont été mis en place pour la formation d'alcools à partir d'aldéhydes ou de cétones.

4.1.1. Réductions par les hydrures de bores et d'aluminium

La réduction d'aldéhydes et cétones par les hydrures de bores et d'aluminium en alcools correspondants offre généralement de bons rendements. Pour des substrats contenant une fonction cétone et une fonction aldéhyde, la réduction sélective de l'un ou de l'autre est possible en utilisant des hydrures de bore différents. Ainsi les conditions de Luche permettent de réduire sélectivement une cétone en présence d'un aldéhyde et d'un ester (Schéma 41).¹¹¹ En revanche l'utilisation du tétraborohydrure de zinc $Zn(BH_4)_2$ permet d'obtenir

¹¹¹ Luche, J. L. ; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848-5849.

sélectivement l'alcool à partir d'un aldéhyde sans toucher à la fonction cétone (Schéma 47).¹¹² D'autres hydrures de bore permettent ces réductions sélectives y compris de façon énantiosélective.⁵

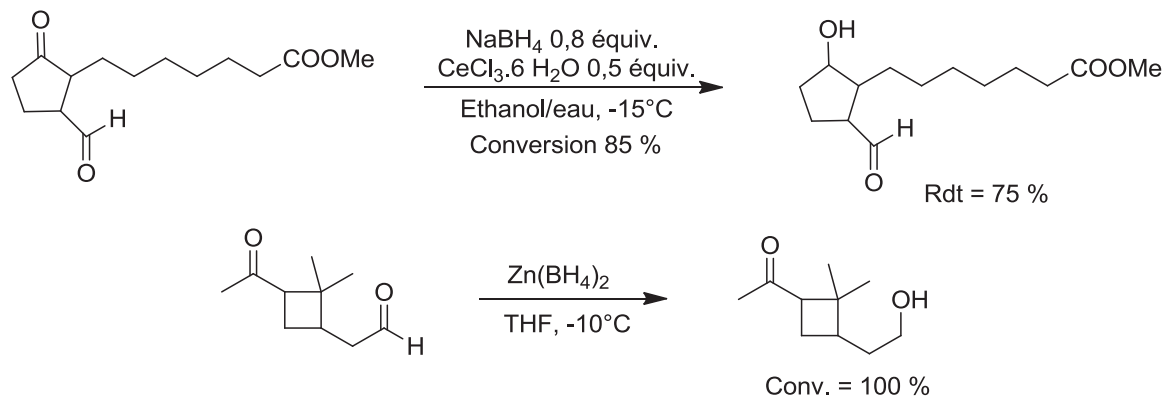


Schéma 47. Réduction sélective de cétones ou d'aldéhydes

4.1.2. Réductions par hydrogénation

Les catalyseurs pour réduire les aldéhydes et les cétones sous hydrogène moléculaire sont variés. Ainsi la nature du métal va principalement dépendre de la nature des autres fonctions présentes sur la molécule. Cette transformation peut également se faire de manière énantiosélective y compris sur des quantités industrielles. De nombreux ligands ont été développés pour cette transformation.¹¹³

Récemment, en 2008, A. Baiker a décrit l'utilisation de palladium pour l'hydrogénation du benzaldéhyde en alcool benzylique en milieu supercritique scCO_2 sous pression à 60°C . Différentes sources de palladium ont été testées et une sélectivité totale envers la formation de l'alcool a été obtenue avec du palladium supporté sur alumine ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$). Des mélanges d'alcool, de toluène, de dibenzyléther et d'acétal sont obtenus en utilisant d'autres sources de palladium. Sous ces conditions les doubles liaisons sont également réduites alors que les aldéhydes aliphatiques restent intacts.¹¹⁴

¹¹² Ranu, B. C. *Synlett*. **1993**, 12, 885-892.

¹¹³ (a) Noyori, R. ; Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856-5858. (b) Mashima, K. ; Kusano, K.-h. ; Sato, N. ; Matsumura, Y.-i. ; Nozaki, K. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3064-3076. (c) Noyori, R. ; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73. (d) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022. (e) Ohkuma, T. ; Ooka, H. ; Ikariya, T. ; Noyori, R. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417-10418. (f) Tranchier, J. P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2951-2954. (g) Cao, P. ; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2127-2129. (h) Tang, W. ; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029-3069.

¹¹⁴ Seki, T. ; Grunwaldt, N. ; Van Vegten, N. ; Baiker, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 691-705.

4.1.3. Réductions par des formates et des hypophosphites

De la même façon, les formates associés à différents métaux ont été étudiés pour ces réductions. Le ruthénium est l'un des métaux le plus employé¹¹⁵ mais d'autres conditions employant le rhodium,¹¹⁶ l'iridium¹¹⁷ ou du phosphate de potassium¹¹⁸ ont aussi été décrites. Une méthode employant le palladium sur charbon et le formate de potassium HCOOK donne les alcools avec de bonnes sélectivités alcool/méthylène à partir de benzaldéhydes substitués ou non (Schéma 48).

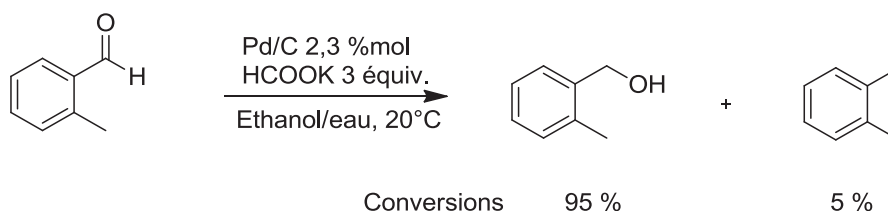


Schéma 48. Exemple de réduction par le formate de potassium et le Pd/C.

Lorsque le cycle aromatique est substitué par des fonctions hydroxy la réduction du benzaldéhyde ne conduit pas majoritairement à l'alcool benzylique mais au produit de déoxygenation. Ces conditions sont efficaces sur les aldéhydes aromatiques mais de faibles conversions sont obtenues avec les aldéhydes aliphatiques ainsi qu'avec les cétones.¹¹⁹

Des observations similaires sont notées pour la réduction d'aldéhydes et cétones lorsque le palladium sur charbon est utilisé en présence d'hypophosphite de sodium et de carbonate de potassium.¹²⁰

¹¹⁵ (a) Basu, B. ; Mandal, B. ; Das, S. ; Das, P. ; Nanda, A. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4* (53). (b) Bar, R. ; Sasson, Y. *J. Mol. Catal.* **1984**, *26*, 327-332. (c) Mao, J. ; Wan, B. ; Wu, F. ; Lu, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7341-7344.

¹¹⁶ Barrón-Jaime, A. ; Aguirre, G. ; Parra-Hake, M. ; Chávez, D. ; Madrigal, D. ; Sanders, B. ; Cooksy, A. L. ; Somanathan, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2011**, *55*, 16-20.

¹¹⁷ Wu, X. ; Li, X. ; Zanotti-Gerosa, A. ; Pettman, A. ; Liu, J. ; Mills, J. A. ; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209 – 2222.

¹¹⁸ Babler, J. H. ; Sarussi, S. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3367-3369.

¹¹⁹ Mubeen, B. ; Joshi, A. V. ; Sasson, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 643-650.

¹²⁰ Boyer, S. K. ; Bach, J. ; McKenna, J. ; Jagdmann, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3408-3411.

4.1.4. Réductions par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

Enfin, les réductions de carbonyles par les silanes en présence de différents catalyseurs ont été très étudiées depuis ces dernières années. Avec la découverte du catalyseur de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, de nombreux systèmes catalytiques à base de rhodium ont été développés pour une version asymétrique de la réaction d'hydrosilylation. Une grande variété de ligands chiraux a été testée notamment des ligands aminés¹²¹. L'utilisation de ligands phosphorés tels que la DuPHOS¹²² ou les ferrocénylphosphines bidentates TRAP¹²³ ont permis d'atteindre de hautes énantiosélectivités (Schéma 49). Ces associations ont permis les réductions efficaces d'alkylarylcétones, de dialkylcétones, de cétones α,β -insaturées, de dicétones et des α - et β -cétoesters.

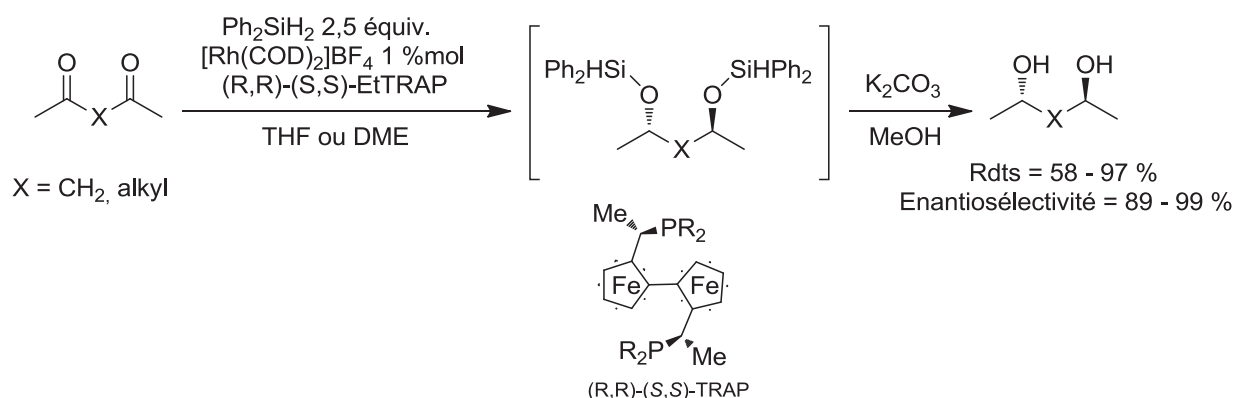


Schéma 49. Réduction énantiosélective de dicétones par le système $[\text{Rh}]/\text{Ph}_2\text{SiH}_2$

L'introduction de phosphines chirales¹²⁴ ainsi que l'association d'une phosphine et de groupements oxazolines ont également conduit à de bonnes énantiosélectivités.¹²⁵

En présence de trichlorosilane et d'une base de Lewis chirale de type N-formamide, les cétones et les imines sont réduits en alcools et amines asymétriques (Schéma 50). Les halogènes et les nitro ne sont pas affectés par ces conditions réductrices.

¹²¹ (a) Brunner, H. ; Becker, R. Riepl, G. (b) Brunner, H. ; Kürzinger, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413-424. (c) Nishiyama, H. ; Sakaguchi, H. ; Nakamura, T. ; Horihata, M. ; Kondo, M. ; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846-848.

¹²² Burk, M. J. ; Feaster, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2099-2102.

¹²³ (a) Kuwano, R. ; Sawamura, M. ; Shirai, J. ; Takahashi, M. ; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239-5242. (b) Kuwano, R. ; Uemura, T. ; Saitoh, M. ; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327-1330.

¹²⁴ (a) Yamanoi, Y. ; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989. (b) Tsuruta, H. ; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 877-882.

¹²⁵ (a) Sudo, A. ; Yoshida, H. ; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3205-3208. (b) Lee, S. G. ; Lim, C. W. ; Song, C. E. ; Kim, I. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4027-4031. (c) Nishibayashi, Y. ; Segawa, K. ; Ohe, K. ; Uemura, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 5486-5487.

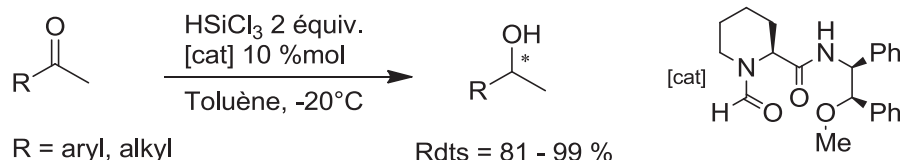


Schéma 50. Réduction asymétrique de cétones en présence d'une base de Lewis

Avec le système réducteur PdCl₂ (10 %)/ Et₃SiH (2 équiv.) la réduction mène majoritairement au produit de déoxygenation et non à l'alcool. Par exemple le benzaldéhyde est réduit en toluène¹²⁶ alors qu'une solution préparée de triphénylsilane Ph₃SiH et de tris(pentafluorophényl)borane B(C₆F₅)₃ permet la synthèse efficace et sélective d'alcools silylés à partir d'aldéhydes et cétones aromatiques ou aliphatiques (Schéma 51). Ces conditions tolèrent les fonctions nitro, ester, les liaisons carbone-chlore et brome.¹²⁷

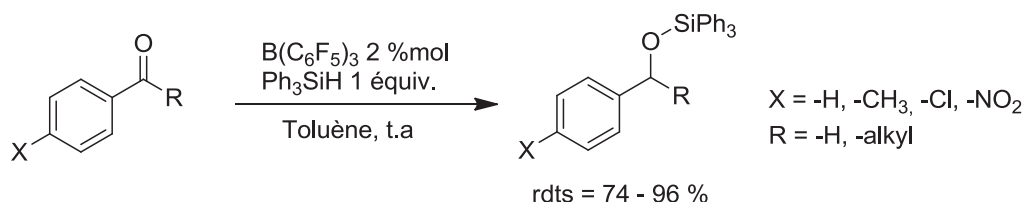


Schéma 51. Hydrosilylation de cétones et aldéhydes aromatiques en alcools silylés.

L'hydrosilylation de cétones et aldéhydes avec différents silanes en présence de sels fluorés¹²⁸ ainsi que le système oxorhénium (V) salen (Figure 4)/ Et₃SiH est effectuée avec des rendements moyens à très bons. Les conditions décrites dans le dernier cas sont sélectives vis-à-vis de nombreuses fonctions.¹²⁹

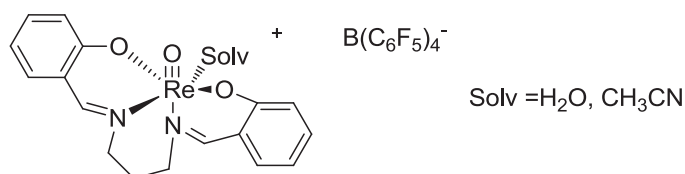


Figure 4. Catalyseur oxorhénium salen pour l'hydrosilylation de carbonyles

Le fer a été employé au milieu des années 2000 par H. Nishiyama pour la réduction de cétones aromatiques ou aliphatiques. Le complexe de fer Fe(OAc)₂ (5 %) mis en présence

¹²⁶ Mirza-Aghayan, M. ; Boukherroub, R. ; Rahimifard, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3567-3570.

¹²⁷ Parks, D. J. ; Blackwell, J. M. ; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3090-3098.

¹²⁸ Boyer, J. ; Corriu, R. J. P. ; Perz, R. ; Reye, C. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2165-2170.

¹²⁹ Du, G. ; Abu-Omar, M. *Organometallics* **2006**, 25, 4920-4923.

d'un ligand azoté tel que le TMEDA (10 %) et de (EtO)₂MeSiH (2 équiv.) a permis la formation d'alcools avec des rendements compris entre 48 et 94 %.¹³⁰ Un autre complexe de fer II a été employé pour l'hydrosilylation énantiosélective de l'acétophénone en présence de PhSiH₃ et d'un ligand azoté chiral.¹³¹

Le PMHS est une source d'hydrures qui a également été employée pour ce type de transformation. Plusieurs métaux ont été associés à cet hydrosiloxane tels que le titane, le zinc, l'étain, le fer etc. Dans les années 90, S. L. Buchwald a utilisé un titanocène chiral activé par du *n*-BuLi¹³² ou du phénylsilane¹³³ en présence de pyrrolidine et de méthanol. L'ajout de la cétone à réduire et du PMHS est ensuite suivi d'une addition lente de méthanol. Les alcools chiraux sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques et rendements isolés.

Dès la fin des années 90, le zinc a fait l'objet d'un grand intérêt pour cette réaction en version asymétrique, avec des ligands généralement azotés, ou racémique en présence du PMHS.¹³⁴ Par exemple, la préparation du catalyseur [Zn-dbea] à partir du diéthyle de zinc et de la N,N'-dibenzyléthylenediamine a permis de synthétiser avec de très bons rendements des alcools à partir de cétones ainsi que des amines à partir d'imines. Les halogènes, les esters ou encore les amides ne sont pas réduits sous ces conditions (Schéma 52).¹³⁵ La version asymétrique a été décrite en 2004 avec ZnEt₂ et un ligand de type diamine.¹³⁶

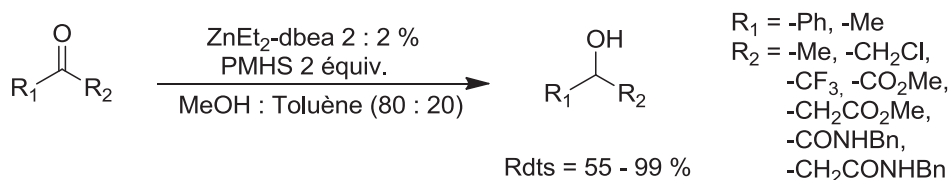


Schéma 52. Réduction de cétones avec du zinc

¹³⁰ Nishiyama, H. ; Furuta, A. *Chem. Commun.* **2007**, 760–762.

¹³¹ Flückiger, M. ; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4353-4360.

¹³² Carter, M. B. ; Schiott, B. ; Gutiérrez, A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667-11670.

¹³³ Yun, J. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640-5644.

¹³⁴ (a) Mimoun, H. ; de Saint Laumer, J. Y. ; Giannini, L. ; Scopelliti, R. ; Floriani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158-6166. (b) Mimoun, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2582-2589. (c) Mastranzo, V. M. ; Quintero, L. ; Anaya de Parrodi, C. ; Juaristic, E. ; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1781–1789. (d) Gérard, S. ; Pressel, Y. ; Riant, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1889–1891.

¹³⁵ Bette, V. ; Mortreux, A. ; Lehmann, C. W. ; Carpentier, J. F. *Chem. Commun.* **2003**, 332–333.

¹³⁶ Bette, V. ; Mortreux, A. ; Savoia, D. ; Carpentier, J. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2837–2842.

Des études incorporant de l'étain,¹³⁷ du cuivre¹³⁸ et du fer¹³⁹ en présence de ligands azotés ou phosphorés ont également donné des résultats très satisfaisants d'un point de vue efficacité et sélectivité.

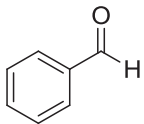
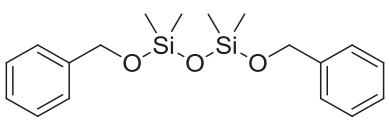
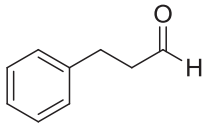
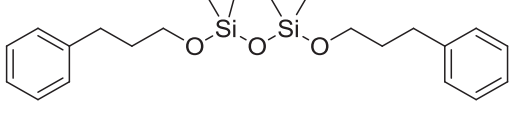
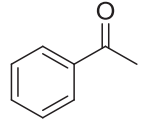
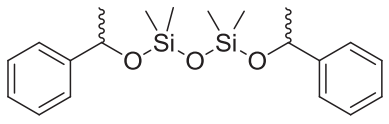
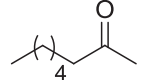
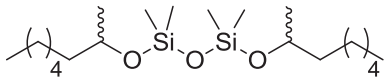
4.2. Résultats et discussions : Synthèses d'alcoxysiloxanes par réduction de carbonyles

Dans cette dernière partie, le système TMDS/Pd/C a été employé pour tester la formation d'alcoxysiloxanes à partir de cétones ou d'aldéhydes (Tableau 17).

Tableau 17. Réduction de cétones et d'aldéhydes.

$$2 \text{ R}_1\text{-C(=O)-R}_2 \xrightarrow[\text{t.a, 20 h}]{\text{Pd/C 1,2 \%mol, TMDS 1 \text{ \text{equiv.}}}} \text{R}_1\text{-CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-R}_2$$

R₁ = aryl, alkyl
R₂ = H, alkyl

Entrée	Carbonyle	Produit	Rdt ^a (%)
1	 30a	 30b	92
2	 31a	 31b	89
3	 32a	 32b	80
4	 33a	 33b	74

^a Rendements déterminés par RMN ¹H et GC-MS.

Comme mentionné dans le schéma 40, un premier essai effectué sur le benzaldéhyde a permis de former, après réduction du benzaldéhyde en alcool et protection de ce dernier, le benzyloxysiloxane **30b**. Celui-ci a été obtenu avec une conversion en alcoxysiloxane de 92 % (Tableau 17, entrée 1). Les conditions ont par la suite été appliquées à un aldéhyde aliphatique et après 20 h, la réduction suivie de la protection du 3-phénylpropanal **31a** a été observée avec une conversion en alcoxysiloxane **31b** de 89 % (Tableau 17, entrée 2).

¹³⁷ Lawrence, N. J. ; Bushell, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4507-4512.

¹³⁸ Rendler, S. ; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504.

¹³⁹ Shaikh, N. S. ; Junge, K. ; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429-5432.

L'étude menée sur une cétone aromatique et une cétone aliphatique montre que le système, bien qu'applicable aux cétones, est un peu moins efficace que sur les aldéhydes. A partir de l'acétophénone, l'alcoxysiloxane **32b** est obtenu avec une conversion de 80 % (Tableau 17, entrée 3) et dans le cas de l'octan-2-one, 74 % de conversion en produit désiré sont obtenus (Tableau 17, entrée 4).

De la même manière que pour la polymérisation du 1,3-propanediol, la polymérisation du téréphtalaldéhyde **34a** a été effectuée (Schéma 53) dans les mêmes conditions.

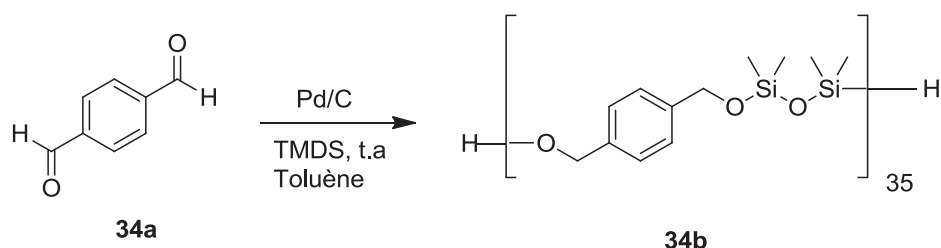


Schéma 53. Polymérisation du téréphtalaldéhyde.

Après une heure de réaction, une « gelée » incolore s'est formée. Après analyses (chromatographie par exclusion stérique par diffusion de lumière), la masse moléculaire moyenne en nombre est égale à 9476 et le poids moléculaire moyen à 17400. Le polymère possède un degré de polymérisation moyen en nombre de 43, soit plus élevé que dans le cas du 1,3-propanediol.

4.3. Proposition de mécanisme

Pour faciliter l'écriture du mécanisme, le TMDS est abrégé H-SiR₃. La réduction de cétones et aldéhydes pourrait s'effectuer selon le mécanisme ci-dessous (Schéma 54). Celui-ci est inspiré du mécanisme d'hydrosilylation de cétones proposé par I. Ojima¹⁴⁰ qui débute par une addition oxydante du TMDS sur le métal **A** suivie de l'insertion du carbonyle dans la liaison [M]-Si qui mène à la formation de l'intermédiaire **C**. L'éther silylé **D** est ensuite formé après élimination réductrice.

¹⁴⁰ Ojima, I. ; Kogure, T. ; Kumagai, M. ; Horiuchi, S. ; Sato, T. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 122, 83-97.

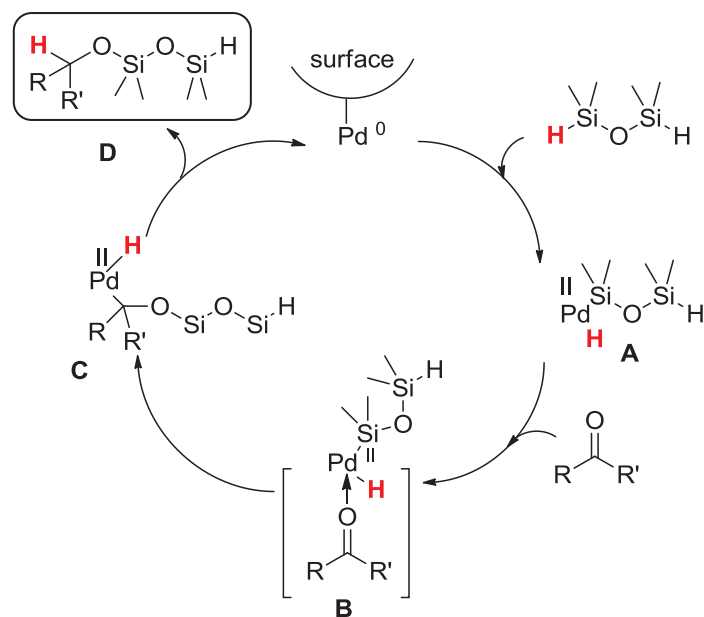


Schéma 54. Proposition de mécanisme d'hydrosilylation de cétones selon I. Ojima.

5. Conclusion

Le système réducteur TMDS/ Pd/C a montré une bonne efficacité pour la synthèse d'alcoxysiloxanes symétriques. Plusieurs voies d'accès à ces composés ont été étudiées et ont permis d'obtenir les alcoxysiloxanes avec de bonnes conversions.

La première voie d'accès est issue de l'ouverture ou hydrogénéolyse d'époxydes et de cycles tétrahydrofuraniques. L'ouverture d'époxydes est décrite dans la littérature en utilisant les sources d'hydrures classiques qui réagissent violemment au contact d'eau ou de l'air (LiAlH_4). Les conditions utilisées dans ce chapitre ne nécessitent pas l'ajout de solvant et aucun sous produit n'est à traiter. Le traitement ne nécessite qu'une filtration sur célite pour éliminer le palladium présent dans le produit final. Pour la réduction de l'oxyde de styrène, une bonne sélectivité en faveur de la formation du dérivé du 2-phénylpropanol a été observée, en revanche des mélanges de trois isomères sont obtenus pour l'ouverture du 1,2-époxyhexane et des 2- et 3-MeTHF. Le système présente cependant des limitations pour l'ouverture du THP par exemple et pour les éthers acycliques qui ne sont pas coupés.

La seconde voie d'accès a consisté en la déshydrogénécondensation d'alcools pour obtenir les alcoxysiloxanes. Les conditions ont été appliquées à une série d'alcools primaires qui ont été protégés avec de bonnes conversions. Ces conditions sont aussi applicables aux alcools

secondaires et aux phénols. Cependant pour ces derniers les conversions sont plus faibles et n'excèdent pas 60 %.

Enfin, la synthèse d'alcoxysiloxanes par réduction puis protection *in situ* de cétones et aldéhydes a été mise en œuvre. Les réductions d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques ainsi que de cétones aromatiques et aliphatiques ont pu être effectuées avec des conversions comprises entre 74 et 92 %.

Appliqué à un diol ou un dialdéhyde, le système décrit a permis l'obtention d'un oligomère de 9 unités à partir du 1,3-propanediol et d'un polymère de 43 unités à partir du téréphtalaldéhyde.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication.

6. Partie expérimentale

6.1. General methods

All reagents were obtained commercially. Tetramethyldisiloxane, 97 % (TMDS) was purchased from Acros, Pd/C 5 % from Strem Chemicals. All reagents and reactants were used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere (argon) in a round bottom flask. All compounds were characterized by spectroscopic data. NMR data are the same as the chapter 1. ¹³C NMR analyzes were made on a BRUKER DRX 400 apparatus (100 MHz).

GC-MS were measured on a focus DSQ electronic ionization with a DBS phase. Column dimension 30 m, 0.25 mm. Initial temperature 70°C (except for **15a** and **16a** compounds: 40°C), initial time 2 minutes, rate 15 deg/min.

Average molecular weights for compound **29b** were determined on a size exclusion chromatography (SEC) system (Waters) equipped with an isocratic pump (Waters 515) operated at a flow rate of 1 mL/min with THF (Aldrich), an autosampler (Waters 717 Plus), a column oven, and a refractive index detector (Waters 410) with integrated temperature controller maintained at 30°C. Data collection and data process were performed with the software Empower Pro version 5.0 from Waters Corporation. For molecular mass separation a guard column (PL gel 5 μm), three polymer Laboratory columns [2 × PLgel 5 μm Mixed C (300 × 7.5 mm), and 1 × PLgel 5 μm 500 A (300 × 7.5 mm)] (Shropshire, UK) were used in series at 30°C. Calibration was carried out using narrow distributed polystyrene standards. The mobile phase was THF (HPLC grade) from Acros Organics. Polymer samples were dissolved in THF to form a homogeneous solution. Chromatography was carried out after sample filtration through a 0.45 μm cellulose membrane filter. Absolute molecular weights of copolymer **34b** were determined on a Waters Size Exclusion Chromatography system coupled with • an RI detector Model (Waters 410) with integrated temperature controller maintained at 30°C, • a triple-angle light scattering (LS) detector (MiniDAWN Tristar; Wyatt Technology, Santa Barbara, CA, USA). The two signals were measured simultaneously because of the online multiangle laser light scattering/refractive index (SEC—MALLS/RI) arrangement; so the absolute molecular weight of the copolymers could be deduced. Data collection and processing were performed using two softwares; ASTRA® version 4.5 from Wyatt Technology and the software Empower Pro version 5.0 from Waters Corporation.

6.2. General procedures

General procedure for the ring opening of cyclic ethers, epoxides and for the protection of alcohols

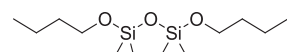
On the substrate (17 mmol) were added Pd/C (1.2 %, 217 mg) and with caution the TMDS (8.5 mmol, 1.5 mL) at room temperature. The reaction is exothermic. After 20 h of reaction the reaction mixture was diluted in diethylether and filtered through a plug of celite by flushing with diethylether. The filtrate was concentrated to afford the desired product as colorless oil. The products were identified by NMR and GC-MS.

General procedure for the reduction of carbonyl compounds

On the substrate (10 mmol) were added Pd/C (1.2 %, 127 mg) and with caution the TMDS (5 mmol, 0.88 mL) at room temperature. The reaction is exothermic. After 20 h of reaction the reaction mixture was diluted in diethylether and filtered through a plug of celite by flushing with diethylether. The filtrate was concentrated to afford the desired product as colorless oil. The products were identified by NMR and GC-MS.

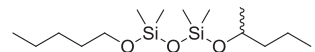
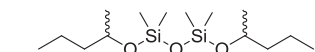
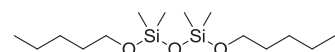
General procedure for the preparation of polymers

On the substrate (10 mmol) were added Pd/C (1.2 %, 127 mg) and with caution the TMDS (5 mmol, 0.88 mL) at room temperature. The reaction is exothermic. After one hour of reaction the reaction mixture was diluted in diethylether for the compound **16b** and in dichloromethane for the compound **11b**. After filtration through a plug of celite and evaporation of the filtrate, polymers were obtained as viscous colorless oil. The products were identified by NMR and GPC analyses.

1,3-dibutoxy-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (15b) [18043-98-6]

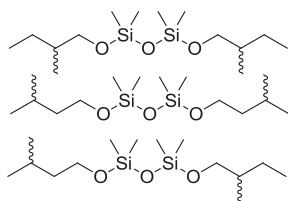
$C_{12}H_{30}O_3Si_2$
278.54 g/mol

Colorless oil; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.1 (m, 12H, 2 $Si(CH_3)_2$), 0.90 (t, J = 7.3, 6H, CH_3), 1.30-1.38 (sextuplet, 4H, CH_2), 1.47-1.56 (q, 4H, CH_2), 3.65 (t, J = 6.6, 4H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = -0.8, 1.93, 14.1, 19.3, 35.0, 62.3. GC-MS : RT = 9.54 min. m/z (intensity %) = 263.1 (45) $[M - CH_3]^+$, 205.0 (40) $[M - C_4H_9O]^+$, 151.0 (100).

2,2,4,4-tetramethyl-1,5-dipentylidisiloxane (16b) [191108-98-2]**1,1,3,3-tetramethyl-1,3-bis(pentan-2-yloxy)disiloxane (16c)****1,1,3,3-tetramethyl-1-(pentan-2-yloxy)-3-(pentyloxy)disiloxane (16d)**

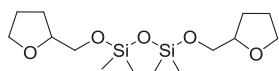
$C_{14}H_{34}O_3Si_2$
306.59 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.1 (m, 36H, $Si(CH_3)_2$), 0.90 (t, 18H, CH_3 , J = 6.8), 1.16 (d, 9H, CH_3 , J = 6.2). 1.28-1.38 (m, 24H, CH_2), 1.53-1.58 (m, 8H, CH_2), 3.66 (t, 6H, CH_2 , J = 6.8), 3.89-3.93 (m, 3H, CH), ^{13}C NMR δ = -0.8, 14.3, 23.0, 24.0, 25.8, 28.3, 32.0, 32.9, 39.6, 62.6, 68.7. GC-MS : RT : 8.12 min (**16c**). m/z (intensity %) = 291.2 (5) $[M - CH_3]^+$, 263.1 (5) $[M - C_3H_7]^+$, 219.0 (95) $[M - C_5H_{10}O]^+$, 148.9 (100) ; 8.59 min (**16d**). m/z (intensity %) = 291.2 (12) $[M - CH_3]^+$, 263.1 (3) $[M - C_3H_7]^+$, 219.0 (98) $[M - C_5H_{10}O]^+$, 150.9 (100) ; 9.04 min (**16b**). m/z (intensity %) = 291.2 (45) $[M - CH_3]^+$, 219.0 (35) $[M - C_5H_{10}O]^+$, 150.9 (100).

1-(isopentyloxy)-1,1,3,3-tetramethyl-3-(2-methylbutoxy)disiloxane (17b)**2,2,4,4-tetramethyl-1,5-bis(3-methylbutyl)disiloxane (17c) [131357-84-1]****1,3-bis(isopentyloxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (17d)**

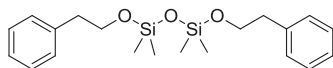
$C_{14}H_{34}O_3Si_2$
306.59 g/mol

Colorless oil; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07-0.1 (m, 36H, $Si(CH_3)_2$), 0.86-0.91 (t, 9H, CH_3 , $J = 7.2$ and d, 27H, CH_3 , $J = 7.2$), 1.10-1.18 (q, 6H, CH_2 , $J = 6.2$), 1.39-1.50 (q, 6H, CH_2), 1.53-1.60 (m, 3H, CH), 1.65-1.75 (m, 3H, CH), 3.00 (2 dd, 6H, CH_2), 3.70 (t, 6H, CH_2 , $J = 7.2$). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = -0.8, 11.7, 16.5, 22.9, 25.0, 26.2, 37.5, 41.9, 61.0, 67.6, 68.2. GC-MS : RT = 8.36 min. m/z (intensity %) = 263.1 (45) $[M - CH_3]^+$, 205.0 (40) $[M - C_4H_9O]^+$, 151.0 (100).

1,1,3,3-tetramethyl-1,3-bis((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)disiloxane (18b)

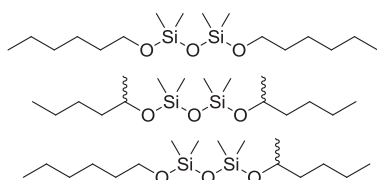
$C_{14}H_{30}O_5Si_2$
334.56 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.10-0.12 (m, 12H, 2 $Si(CH_3)_2$), 1.61-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.97 (m, 6H, CH_2), 3.63 (d, 4 H, CH_2 , $J = 6.0$), 3.74-3.79 (m, 2H, CH_2), 3.82-3.89 (m, 2H, CH_2), 3.96-4.00 (m, 2H, 2 CH). GC-MS : RT = 11.66 min. m/z (intensity %) = 319.5 (1) $[M - CH_3]^+$, 233.1 (14) $[M - C_5H_9O_2]^+$, 159.1 (23) $[M - C_7H_{15}O_3Si]^+$, 149.0 (45), 85 (86), 70.9 (100).

1,1,3,3-tetramethyl-1,3-diphenoxydisiloxane (20b)

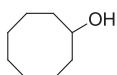
$C_{20}H_{30}O_3Si_2$
374.62 g/mol

Pale yellow oil; 1H NMR δ = 0.07-0.17 (m, 12H, 2 $Si(CH_3)_2$), 2.91 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.2$), 3.91 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.2$), 7.23-7.33 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C NMR δ = -0.9, -0.8, 39.6, 67.3, 126.5, 128.5, 129.3, 139.4. GC-MS : RT = 14.14 min. m/z (intensity %) = 359.3 (1) $[M - CH_3]^+$, 283.2 (2) $[M - C_7H_7]^+$, 253.1 (17) $[M - C_8H_9O]^+$, 105 (100).

1,5-dihexyl-2,2,4,4-tetramethyldisiloxane (21b) [564453-35-6]**1,3-bis(hexan-2-yloxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (21c)****1-hexan-2-yloxy)-3-(hexyloxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (21d)**

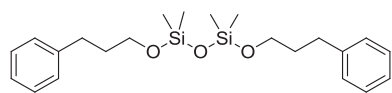
$C_{16}H_{38}O_3Si_2$
334.64 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.07-0.17 (m, 12H, 2 $Si(CH_3)_2$), 0.88-0.90 (t, 18H, CH_3 , $J = 6.8$), 1.16 (d, 9H, CH_3 , $J = 6.2$), 1.25-1.39 (m, 28H, CH_2), 1.53-1.58 (m, 10H, CH, CH_2). ^{13}C NMR δ = -0.8, 0.0, 1.3, 14.4, 23.0, 24.0, 25.8, 28.4, 32.0, 32.9, 39.6, 62.7, 68.7. GC-MS : RT : 8.2 min (**21c**). m/z (intensity %) = 319.3 (2) $[M - CH_3]^+$, 277.2 (4) $[M - C_4H_9]^+$, 233.1 (68) $[M - C_6H_{13}O]^+$, 149.0 (100). RT : 8.59 min (**21d**). m/z (intensity %) = 319.3 (5) $[M - CH_3]^+$, 277.2 (2) $[M - C_4H_9]^+$, 233.1 (95) $[M - C_6H_{13}O]^+$, 151.0 (100). RT : 9.04 min (**21b**). m/z (intensity %) = 319.3 (25) $[M - CH_3]^+$, 233.1 (29) $[M - C_6H_{13}O]^+$, 151.0 (100).

Cyclooctanol (22b') [696-71-9]

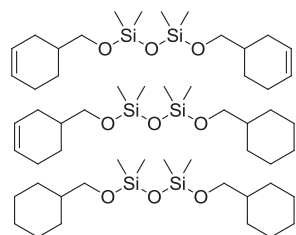
$C_8H_{16}O$
128.21 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 1.39-1.57 (m, 9H, CH_2), 1.62-1.79 (m, 4H, CH_2), 1.81-1.83 (m, 2H, CH_2), 3.82-3.89 (m, 1H, CH). ^{13}C NMR δ = 22.9, 25.4, 27.6, 34.8, 72.2. GC-MS : RT = 6.26 min. m/z (intensity %) = 127.0 (1) $[M - H]^+$, 110.0 (10), 95.0 (22), 67.0 (64), 56.9 (100).

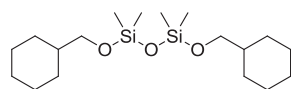
1,1,3,3-tetramethyl-1,3-bis(3-phenylpropoxy)disiloxane (24b)

$C_{22}H_{34}O_3Si_2$
402.67 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.05-0.15 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 1.84-1.90 (m, 4H, CH₂), 2.67 (t, 6H, CH₂, J = 6.6), 3.69 (t, 6H, CH₂, J = 6.6), 7.17-7.27 (m, 10H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ = -0.8, 0.6, 1.3, 32.3, 34.3, 62.2, 65.2, 126.1, 128.7, 142.1. GC-MS : RT : 15.34 min. m/z (intensity %) = 387.3 (1) [M - CH₃]⁺, 267.2 (2) [M - C₉H₁₁O]⁺, 163.1 (1), 118.1 (100).

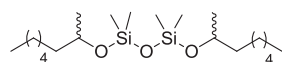
1,3-bis(cyclohex-3-en-1-ylmethoxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (25b)**1-(cyclohex-3-en-1-ylmethoxy)-3-(cyclohexylmethoxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (25c)****1,3-bis(cyclohexylmethoxy)1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (25d)**

(At r.t after 1h). Colorless oil; 1H NMR δ = 0.09-0.16 (m, 36H, Si(CH₃)₂), 1.19-1.28, 1.65-1.82, 2.01-2.15 (m, 36H, CH₂ and CH), 3.44 and 3.52-3.55 (d and m, 12H, J = 6.6, CH₂). GC-MS : RT = 12.54 min (**25d**). m/z (intensity %) = 343.2 (19) [M - CH₃]⁺, 245.1 (20) [M - C₇H₁₃O]⁺, 151.0 (100), 97.1 (30). RT = 12.65 min (**25c**). m/z (intensity %) = 341.2 (10) [M - CH₃]⁺, 288.2 (1) [M - C₆H₉]⁺, 245.1 (40) [M - C₇H₁₁O]⁺, 149.0 (60), 94.1 (100). RT = 12.75 min (**25b**). m/z (intensity %) = 339.1 (1) [M - CH₃]⁺, 243.1 (98) [M - C₇H₁₁O]⁺, 149.0 (95), 95.1 (100).

1,3-bis(cyclohexylmethoxy)1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (25d)

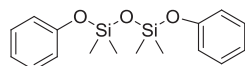
$C_{18}H_{38}O_3Si_2$
358.56 g/mol

(At 50°C after 18h). Colorless oil; 1H NMR δ = 0.09-0.15 (m, 12H, Si(CH₃)₂), 1.16-1.25, 1.46-1.48, 1.68-1.73 (m, 11H, CH₂ and CH), 3.44 (d, 4H, J = 6.6, CH₂). ^{13}C NMR δ = -0.8, 1.3, 26.2, 27.0, 29.9, 40.5, 68.3. GC-MS : RT = 12.75 min (**16b**). m/z (intensity %) = 343.2 (19) [M - CH₃]⁺, 245.1 (20) [M - C₇H₁₃O]⁺, 151.0 (100), 97.1 (30).

1,1,3,3-tetramethyl-1,3-bis(octan-2-yloxy)disiloxane (26b)

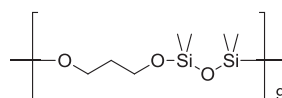
$C_{20}H_{46}O_3Si_2$
390.75 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.07-0.16 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 0.88 (t, 6H, CH₃, J = 7.0), 1.16 (d, 6H, CH₃, J = 6.2), 1.22-1.35 (m, 20H, CH₂), 1.83-1.97 (sextuplet, 2H, CH, J = 6.0), 1.95-2.00 (m, 4H, CH₂), 3.70 (t, 4H, CH₂, J = 7.4), 5.08 (t, 2H, CH₂=CH, J = 7.4). ^{13}C NMR δ = -0.1, 0.03, 1.0, 1.3, 14.3, 22.9, 23.7, 26.2, 29.7, 32.2, 39.8, 68.7. GC-MS : RT = 12.14 min. m/z (intensity %) = 375.3 (3) [M - CH₃]⁺, 261.1 (50) [M - C₈H₁₇O]⁺, 149.0 (100).

1,1,3,3-tetramethyl-1,3-diphenoxydisiloxane (27b) [116401-29-7]

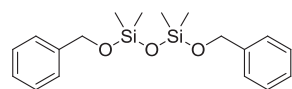
$C_{16}H_{22}O_3Si_2$
318.52 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.07-0.38 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 6.83 (d, 4H, CH, J = 6.4), 6.91 (t, 2H, CH, J = 7.3), 7.20-7.27 (m, 4H, CH). ^{13}C NMR δ = -0.3, 1.2, 115.7, 120.9, 129.9, 155.8. GC-MS : RT = 11.67 min. m/z (intensity %) = 318.1 (25) [M]⁺, 303.1 (13) [M - CH₃]⁺, 225.1 (100).

3-((1,1,3,3-tetramethyldisiloxanyl)oxy)propan-1-ol (29b)

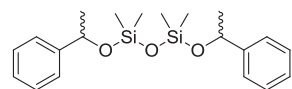
Mn = 1348
Mw = 1825

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.08-0.13(m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 1.77(Q, 2H, CH₂, J = 6.2), 3.79 (t, 4H, CH₂, J = 6.2). ^{13}C NMR δ = -0.9, 1.0, 34.4, 61.2. GPC (polystyren equivalent) : Mn = 1348, Mw = 1825, IP = 1.35.

1,3-bis(benzyloxy)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (30b)

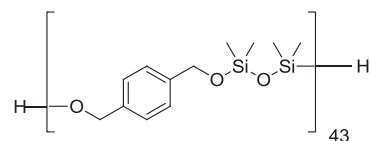
$C_{18}H_{26}O_3Si_2$
346.57 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.07-0.12 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 4.72 (s, 2H, CH₂), 7.19-7.32 (m, 10H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ = -0.7, 64.4, 126.7, 126.8, 128.5, 140.8. GC-MS : RT = 13.10 min. m/z (intensity %) = 255.1 (70) [M-C₇H₇]⁺, 239.1 (5) [M - C₇H₇O]⁺, 149.1 (100).

1,1,3,3-tetramethyl-1,3-bis(1-phenylethoxy)disiloxane (32b)

$C_{20}H_{30}O_3Si_2$
374.62 g/mol

Colorless oil; 1H NMR δ = 0.05-0.17 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 1.43-1.45 (d, 6H, CH₃, $J=5.3$), 4.94 (q, 2H, CH), 7.19-7.35 (m, 10H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ = -0.4, 27.1, 70.5, 125.6, 127.1, 128.4, 146.5.

Poly(4-(((1,1,3,3-tetramethyldisiloxanyl)oxy)methyl)phenyl)methanol (34b)

Mn = 9476
Mw = 17400

Colorless jelly; 1H NMR δ = 0.20-0.28 (m, 12H, 2 Si(CH₃)₂), 4.88 (s, 4H, CH₂), 7.39-7.41 (s, 4H, C₆H₄). ^{13}C NMR δ = -0.6, 1.3, 64.3, 126.8, 139.9. GPC (SEC-multiangle laser light scattering/refractive index): Mn = 9476, Mw = 17400, IP = 1.83.

CHAPITRE 3

REDUCTION DE LA FONCTION ESTER

1. Introduction	75
2. Rappels bibliographiques	76
2.1. Réduction de la fonction ester en alcool	76
2.1.1. Réduction de la fonction ester par les hydrures de bore et d'aluminium	76
2.1.2. Réduction de la fonction ester par hydrogénation	78
2.1.3. Réduction de la fonction ester par les hydrosilanes et hydrosiloxanes	80
2.2. Conclusion	85
3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction ester	85
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	85
3.1.1. Essais de réductions avec différents métaux	86
3.1.2. Essais de réductions dans différents solvants	88
3.1.3. Etude de la stœchiométrie d'hydrures	89
3.1.4. Influence d'un ligand	90
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	94
3.3. Cas particulier de la réduction d'un céto-ester	99
3.4. Essai d'application synthétique : synthèse du 2-carbamate-2-cyclobutyléthanol	100
4. Proposition de mécanisme	102
5. Conclusion	105
6. Partie expérimentale	106
6.1. General methods	106
6.1. Procedure for the reduction of aromatic and aliphatic esters into alcohols	106

CHAPITRE 3. REDUCTION DE LA FONCTION ESTER

1. Introduction

La réduction de la fonction ester est une transformation importante en synthèse organique. Les esters sont des dérivés d'acides carboxyliques et peuvent être facilement préparés à partir de ceux-ci. La réduction des fonctions ester peut mener à différents produits selon les conditions employées. Spécifiquement, dans le cas de réduction par des silanes, des aldéhydes, des éthers ou encore des alcools peuvent être synthétisés (Schéma 55).

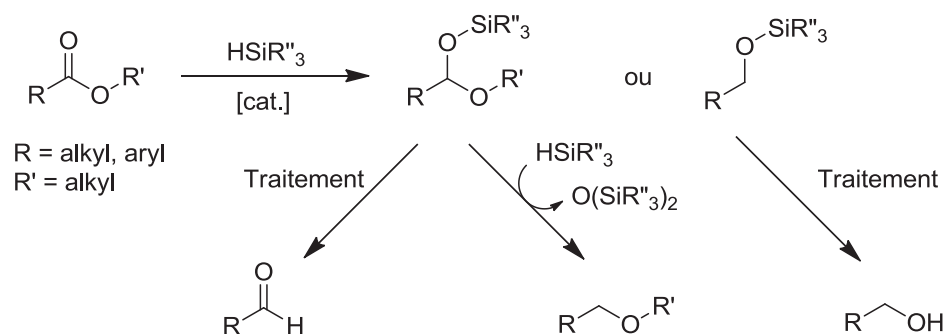


Schéma 55. Réductions d'esters

Nous nous intéresserons dans ce chapitre à la réduction d'esters en alcools exclusivement. La transformation des esters en alcools est un défi intéressant, les esters étant présents dans de nombreux produits naturels, comme les triglycérides par exemples ainsi que dans la chimie du parfum. De leur côté les alcools sont très utilisés dans l'industrie chimique en tant que solvants (éthanol), combustibles (éthanol, méthanol), antigels (éthylène glycol) ou encore en tant que précurseurs d'autres molécules. Les alcools gras quant à eux sont utilisés pour la production de tensioactifs. Ils sont industriellement obtenus par hydrogénation d'esters gras de manière assez drastique (250-300°C, 200-300 bar) et à l'aide de catalyseurs de chrome (CuO/ Cr₂O₃) ou d'étain (Ru/Sn/B). La réduction d'esters gras dans des conditions plus douces est donc un véritable défi.

Dans une première partie, la bibliographie concernant les différentes méthodes employées pour la réduction d'esters sera exposée. Les résultats obtenus seront ensuite décrits dans une seconde partie et enfin les perspectives et la conclusion du chapitre seront discutées.

2. Rappels bibliographiques

2.1. Réduction de la fonction ester en alcool

Si différents procédés peuvent être employés pour la préparation d'alcools à partir d'esters, les hydrures de bore et d'aluminium sont les réactifs les plus utilisés pour cette réaction. Les hydrogénations en présence de catalyseurs hétérogènes ou homogènes sont également effectuées, pour la réduction d'ester gras par exemple. Les hydrosilylations ont été très étudiées en présence de différents métaux, cependant l'utilisation de siloxanes pour ce type de transformation est moins courante. Ces derniers ont déjà été employés avec des catalyseurs tels que le titane ou le zirconium. Dans ce chapitre les méthodes les plus appliquées ainsi que celles associant des hydrosilanes et hydrosiloxanes à des métaux seront discutées.

2.1.1. Réduction de la fonction ester par les hydrures de bore et d'aluminium

Pour la préparation d'alcools à partir d'esters, les hydrures de bore et d'aluminium sont les réducteurs les plus employés.⁵ LiAlH_4 a été décrit pour cette réduction mais d'autres fonctions organiques sont également réduites *via* cet hydrure.¹⁴¹ A la fin des années 60, N. M. Yoon a décrit l'utilisation d'hydrures d'aluminium AlH_3 pour des réductions sélectives. La réduction de plusieurs fonctions organiques telles que les acides carboxyliques, les oximes, les amides, les nitriles et les esters ont été effectuées avec le trihydrure d'aluminium AlH_3 . Les rendements ont été comparés à ceux obtenus en utilisant le tétrahydroaluminate de lithium LiAlH_4 et sont généralement meilleurs. A 0°C les acides carboxyliques et les esters sont réduits efficacement et les halogènes ou les nitro ne sont pas touchés.¹⁴² Le borohydrure de lithium LiBH_4 et de sodium NaBH_4 utilisés en présence de méthanol permettent la réduction d'esters aromatiques éthyliques, isopropyliques ou benzyliques au reflux de l'éther ou du THF (Schéma 56).¹⁴³ Les alcools sont obtenus avec de bons rendements mais les doubles liaisons sont réduites lorsque la réduction est effectuée avec LiBH_4 .¹⁴⁴

¹⁴¹ Nystrom, R. F. ; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197-1199.

¹⁴² Yoon, N. M. ; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-2938.

¹⁴³ Da Costa, J. C. S. ; Pais, K. C. ; Fernandes, E. L. ; De Oliveira, P. S. M. ; Mendonça, J. S. ; De Souza, M. V. N. ; Peralta, M. A. ; Vasconcelos, T. R. A. *ARKIVOC* (Gainesville, FL, U.S.) **2006**, *1*, 128-133.

¹⁴⁴ Soai, K. ; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000-4005.

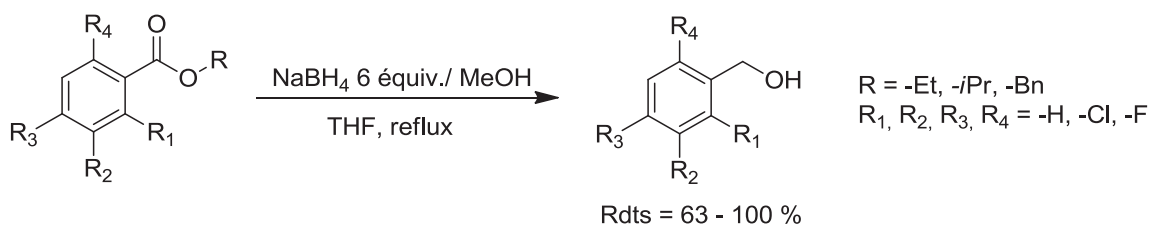


Schéma 56. Réduction d'esters par $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$

Un système identique a été décrit pour la réduction de céto-esters en utilisant une quantité moins importante d'hydrures. Les céto-esters réduits mènent à des diols obtenus avec des rendements bons à excellents.¹⁴⁵

L'association de NaBH_4 avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ décrite en 2004 ne permet pas la réduction sélective d'esters. En effet les acides carboxyliques, les carbonyles, les chlorures d'acides, les nitriles et les amides sont également réduits en alcools ou en amines selon le substrat de départ.¹⁴⁶ En utilisant une quantité catalytique de CoCl_2 , les esters α -cyano- α,β -insaturés sont réduits en alcools avec de très bons rendements. Sur les esters α,β -insaturés l'ajout d'une quantité catalytique de diisopropylamine permet de réduire l'ester en alcool et la double liaison est simultanément hydrogénée. Sans amine, seule la double liaison est réduite.¹⁴⁷ D'autres systèmes réducteurs tels que le borane-diméthyl sulfure ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$),¹⁴⁸ LiBH_4 associé à une quantité catalytique de 9-méthoxy-9-BBN¹⁴⁹ ou à du diisopropylamine borane,¹⁵⁰ le triéthylborohydrure de potassium¹⁵¹ etc. ont également été utilisés pour la réduction d'esters.

Au début des années 80, H. C. Brown a étudié la réactivité de LiBH_4 et $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ pour la réduction d'esters. Dans les deux cas les réductions sont effectuées efficacement, il note cependant une meilleure réactivité de LiBH_4 . De plus ou moins bons rendements sont obtenus selon la nature du solvant. Le THF et l'éther par exemple semblent être de bons solvants pour la réduction d'esters en alcools alors que l'éthanol décomposerait les borohydrures rapidement ce qui donne des rendements en alcools moins élevés. Les systèmes étudiés

¹⁴⁵ Kim, J. ; De Castro, K. A. ; Lim, M. ; Rhee, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3995-4001.

¹⁴⁶ Cho, S. D. ; Park, Y. D. ; Kim, J. J. ; Falck, J. R. ; Yoon, Y. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 407-409.

¹⁴⁷ Jagdale, A. R. ; Paraskar, A. S. ; Sudalai, A. *Synthesis* **2009**, 660-664.

¹⁴⁸ Brown, H. C. ; Choi, Y. M. ; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153-3163.

¹⁴⁹ Brown, H. C. ; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1604-1606.

¹⁵⁰ Pasumansky, L. ; Haddenham, D. ; Clary, J. W. ; Fisher, G. B. ; Goralski, C. T. ; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898-1905.

¹⁵¹ Yoon, N. M. ; Yang, H. S. ; Hwang, Y. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*, 205-206.

montrent de bonnes sélectivités vis-à-vis des nitro, des nitriles et des liaisons carbone-halogènes (Cl et Br) (Schéma 57).¹⁵²

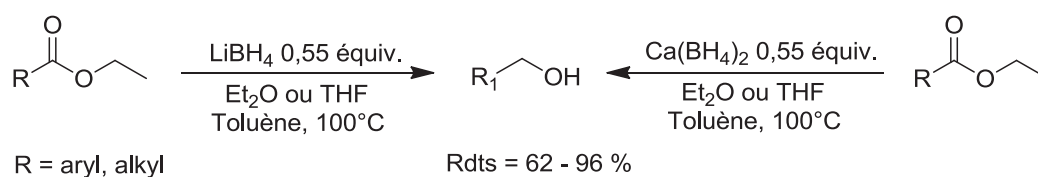


Schéma 57. Réduction d'esters avec LiBH₄ ou Ca(BH₄)₂

2.1.2. Réduction de la fonction ester par hydrogénation

L'hydrogénation d'esters en milieu hétérogène ou homogène est une méthode employée depuis plusieurs décennies. Industriellement l'hydrogénation d'esters gras, comme l'oléate de méthyle est réalisée à des températures voisines de 200-300°C sous des pressions d'hydrogène comprises entre 203 et 304 bar et en présence de catalyseurs.¹⁵³ Dans ce domaine, le chromite de cuivre est l'un des catalyseurs le plus employé,¹⁵⁴ cependant d'autres métaux tels que le palladium supporté sur de l'oxyde de zinc ont été rapportés.¹⁵⁵

Les catalyseurs bi- ou trimétalliques ont également été utilisés pour l'hydrogénation d'esters en alcools. Le catalyseur bimétallique Ru-Pt supporté sur de la boehmite (AlO(OH)) a notamment permis l'hydrogénation du propionate de méthyle en propan-1-ol.¹⁵⁶ Le catalyseur bimétallique a pu être testé dans différents solvants à 180°C et sous une pression de 5 bar. L'eau s'est révélée être le solvant le plus adapté et dans ces conditions le propionate de méthyle est converti à 89 % dont 97,8 % correspondent à l'alcool souhaité, 1 % à l'acide correspondant et le reste au produit de transestérification (Schéma 58).

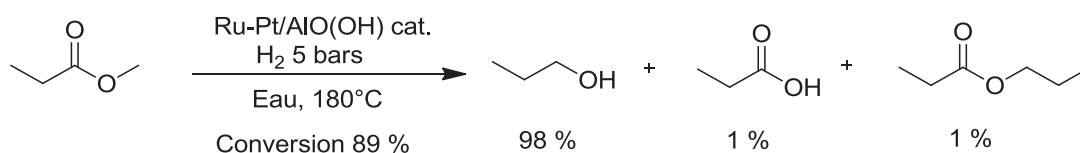


Schéma 58. Réduction du propionate de méthyle par un catalyseur bimétallique

¹⁵² Brown, H. C. ; Narasimhan, S. ; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.

¹⁵³ Pouilloux, Y. ; Autin, F. ; Barrault, J. *Catal. Today* **2000**, *63*, 87-100.

¹⁵⁴ Adkins, H. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 1095-1097.

¹⁵⁵ Wehner, P. S. ; Gustafson, B. L. *J. Catal.* **1992**, *135*, 420-426.

¹⁵⁶ Zhou, Y. ; Zheng, F. X. ; Li, R. ; Li, C. X. *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 137-141.

Le catalyseur trimétallique Ru-Sn-B supporté sur alumine décrit au début des années 90 a permis la réduction d'esters en alcools à une température de 270°C et sous une pression inférieure à 5 bar. Les doubles liaisons sont partiellement réduites.¹⁵⁷

En milieu homogène, la réduction nécessite des températures et des pressions moins élevées. Le métal le plus souvent employé dans ces conditions est le ruthénium. Ru(acac)₃ utilisé en quantités stœchiométriques ou substœchiométriques en présence d'une phosphine MeC(CH₂PPh₂)₃ permet la réduction du benzoate de méthyle, du maléate de diméthyle et du palmitate de méthyle en alcools correspondants. La double liaison du maléate de diméthyle est aussi réduite. L'ajout d'un additif tel que l'acide tétrafluoroborique HBF₄ en présence de propan-2-ol est nécessaire.¹⁵⁸ Le même complexe de ruthénium associé à une trialkylphosphine et du zinc (ratio 1/10/2,5) a été utilisé en quantité catalytique (20 %) pour la réduction du phénylacétate de méthyle en 2-phényléthanol.¹⁵⁹

La réduction d'esters aromatiques et aliphatiques a été décrite en 2007 par L. A. Saudan avec un complexe de ruthénium, en présence de méthylate de sodium, qui catalyse la réaction avec d'excellents conversions et rendements isolés. Sur des esters aliphatiques comportant une insaturation, les sélectivités sont très bonnes en faveur de l'alcool insaturé. Les sélectivités sont en revanche plus faibles lorsque la double liaison est terminale ou conjuguée à l'ester (Schéma 59).¹⁶⁰

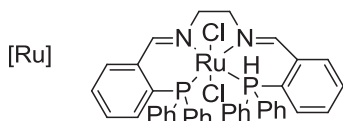
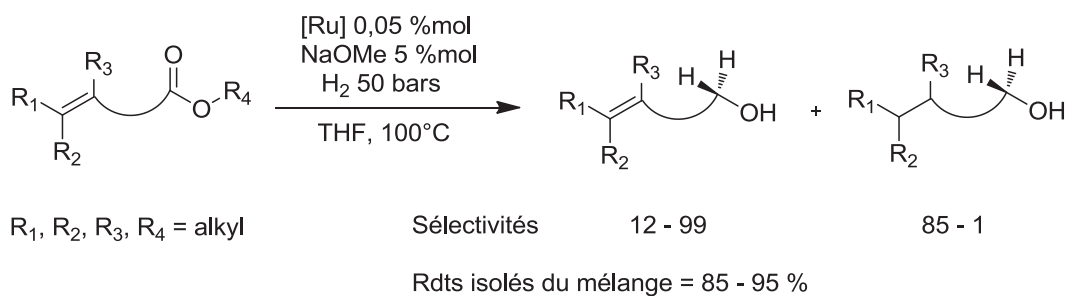


Schéma 59. Réduction d'esters insaturés par hydrogénation en milieu homogène

¹⁵⁷ Deshpande, V. M. ; Ramnarayan, K. ; Narasimhan, C. S. *J. Catal.* **1990**, *121*, 174-182.

¹⁵⁸ Teunissen, H. T. ; Elsevier, C. J. *Chem. Commun.*, **1998**, 1367-1368.

¹⁵⁹ Nomura, K. ; Ogura, H. ; Imanishi, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *178*, 105-114.

¹⁶⁰ Saudan, L. A. ; Saudan, C. M. ; Debieux, C. ; Wyss, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7473-7476.

D'autres catalyseurs de ruthénium (Schéma 60) préalablement préparés ont été utilisés pour obtenir des alcools à partir d'esters.¹⁶¹

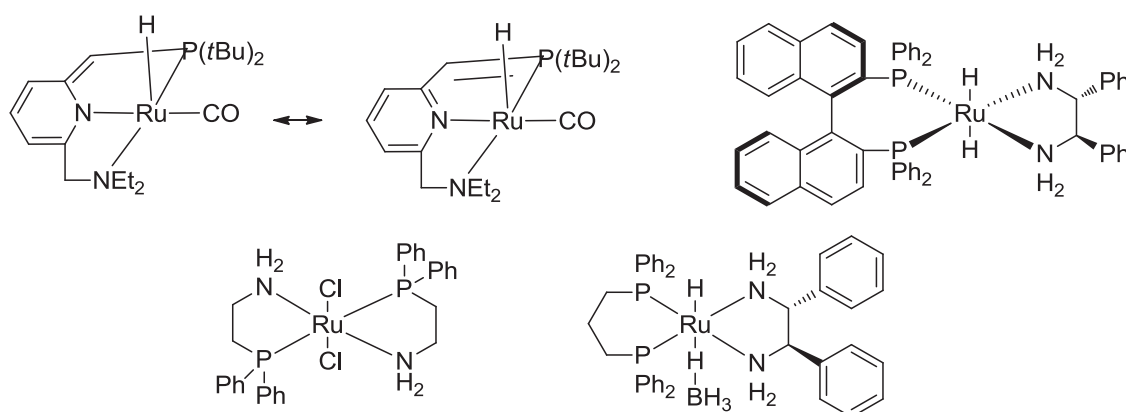


Schéma 60. Catalyseurs de ruthénium préparés pour l'hydrogénation d'esters

2.1.3. Réduction de la fonction ester par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

L'hydrosilylation a constitué une avancée majeure pour la réduction d'esters. Pour cette transformation, le titane a été l'un des premiers métaux utilisés. Associés au triéthoxysilane $(\text{EtO})_3\text{SiH}$, plusieurs complexes de titane ont été décrits pour l'hydrosilylation d'esters.¹⁶² En 1992, S. L. Buchwald a montré l'efficacité d'un système réducteur associant une quantité catalytique (5 %) de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ avec $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (3 équiv.). Après hydrolyse, les alcools sont obtenus avec de bons rendements. Les sélectivités étudiées montrent que les doubles et triples liaisons ne sont pas réduites ainsi que les époxydes, les nitro et les liaisons carbone-brome. Les conditions ont été appliquées aux esters aromatiques et aliphatiques.¹⁶³

H. Nagashima a récemment étudié l'utilisation d'un complexe de ruthénium en présence de diméthyléthylsilane EtMe_2SiH pour l'hydrosilylation d'esters aromatiques et aliphatiques. Selon le substrat à réduire, un mélange alcool/ éther est obtenu. Le ratio est principalement dépendant de la structure de l'ester à réduire mais peut dans certains cas être contrôlé en changeant le silane et le solvant de la réaction. L'étude menée permet de conclure que selon l'encombrement du silane utilisé, la réduction sera efficace ou non. Ainsi les silanes peu encombrés tel que EtMe_2SiH sont plus efficaces (Schéma 61) tandis que les silanes tels que

¹⁶¹ (a) Zhang, J. ; Leitius, G. ; Ben-David, Y. ; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1113-1115. (b) Takebayashi, S. ; Bergens, S. H. *Organometallics* **2009**, *28*, 2349-2351. (c) Kuriyama, W. ; Ino, Y. ; Ogata, O. ; Sayo, N. ; Saito, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 92-96.

¹⁶² Berk, S. C. ; Kreutzer, K. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5095-5097.

¹⁶³ Berk, S. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3751-3753.

Et₃SiH ou *i*Pr₃SiH ne permettent pas de réduire les esters. Appliqué aux lactones, le système réducteur permet d'obtenir l'éther cyclique correspondant et non le diol. La liaison carbone-brome reste intacte, en revanche la sélectivité n'est pas marquée en présence d'amides primaires, de lactames et d'acides carboxyliques qui sont également réduits.¹⁶⁴

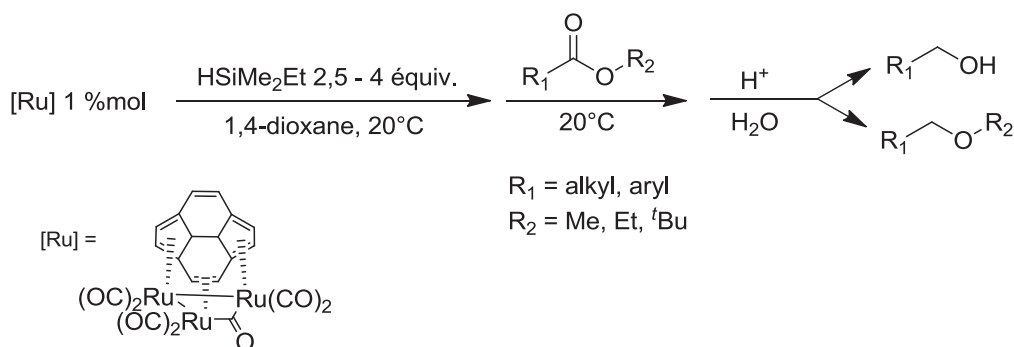


Schéma 61. Réduction d'esters par le système HSiMe₂Et/ [Ru]

L'utilisation d'une quantité catalytique de rhodium (1,2 %) avec Ph₂SiH₂ (3 équiv. soient 6 hydrures) a montré une bonne efficacité pour la synthèse d'alcools à partir d'esters. Deux catalyseurs de rhodium peuvent être employés : [RhCl(COD)]₂ avec un ajout de PPh₃ ou le catalyseur de Wilkinson RhCl(PPh₃)₃. Les alcools sont isolés avec de bons rendements.¹⁶⁵

En 2006, A. C. Fernandes a étudié un système de réduction avec du molybdène. Le dioxodichlorure de molybdène MoO₂Cl₂ a pu être testé avec différents hydrosilanes et solvants. Les tests réalisés sur le substrat modèle, le *para*-(trifluorométhyl)benzoate de méthyle, démontrent une bonne efficacité du système MoO₂Cl₂/PhSiH₃ au reflux du toluène. Ces conditions ont été appliquées à différents esters aromatiques et aliphatiques avec des rendements isolés compris entre 72 et 82 % (Schéma 62). Il est à noter cependant que la réaction effectuée sur le *para*-nitrobenzoate de méthyle n'a pas donné l'alcool désiré. Le nitro a été réduit et la fonction ester est restée intacte. Les liaisons carbone-halogène ne sont pas réduites contrairement aux sulfoxydes.⁵⁸

¹⁶⁴ Matsubara, K. ; Jura, T. ; Maki, T. ; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985-4988.

¹⁶⁵ Ohta, T. ; Kamiya, M. ; Kusui, K. ; Michibata, T. ; Nobutomo, M. ; Furukawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6963-6966.

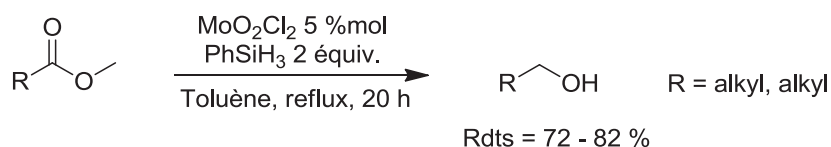


Schéma 62. Réduction d'esters aromatiques et aliphatiques par le molybdène.

Très récemment, l'utilisation d'un complexe de fer $\text{CpFe}(\text{CO})_2(\text{PCy}_3)^+$ avec PhSiH_3 (4 équiv., soient 12 hydrures) a été rapportée pour la réduction d'esters aliphatiques en alcools. Les conditions appliquées aux esters aromatiques mènent en revanche à des mélanges d'alcools, d'éthers et d'alcanes.¹⁶⁶

M. Beller a également récemment décrit l'utilisation d'un complexe de zinc avec un silane pour la synthèse d'alcools benzyliques ou aliphatiques. Les conditions $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (10 %)/ $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ (3 équiv.) au reflux du THF permettent de réduire les esters avec des conversions en alcool comprises entre 65 et 91 %. Les rendements isolés des produits ne sont pas précisés. Cette étude permet de montrer l'efficacité de ce système réducteur en termes de sélectivités. En effet d'autres fonctions organiques telles que les groupements méthoxy, fluor, nitro, nitrile ainsi que les doubles et triples liaisons ne sont pas affectés par les conditions.¹⁶⁷

L'utilisation de zinc avait déjà été décrite dans les années 90 dans un brevet déposé par H. Mimoun en présence d'un hydrosiloxane : le PMHS. Plusieurs complexes de zinc en présence d'un ligand et de PMHS avaient été testés et certains s'étaient révélés efficaces pour la réduction du benzoate de méthyle en alcool benzylique. Finalement, le diéthylacétate de zinc associé à du diméthylaminoéthanol et du PMHS a été employé pour la réduction sélective de plusieurs esters aromatiques et aliphatiques (Schéma 63).

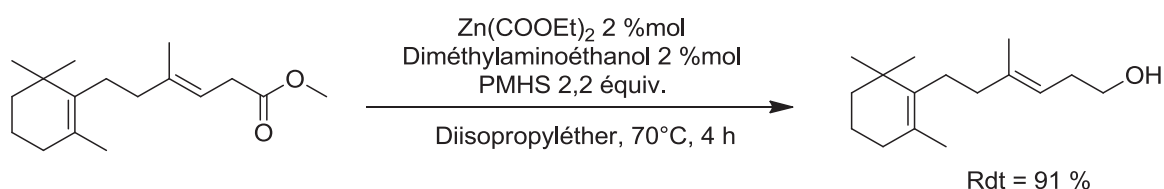


Schéma 63. Exemple de réduction sélective d'un ester par $[\text{Zn}]/\text{PMHS}$

¹⁶⁶ Bézier, D. ; Venkanna, G. T. ; Castro, L. C. M. ; Zheng, J. ; Roisnel, T. ; Sortais, J-B. ; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1879-1884.

¹⁶⁷ Das, S. ; Möller, K. ; Junge, K. ; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7414-7417.

Avec un ligand de type diméthyléthylènediamine, le système décrit permet de réduire les aldéhydes et cétones en présence de doubles liaisons.¹⁶⁸

L'emploi du PMHS avec deux complexes de titane différents a été décrit par S. L. Buchwald en 1994 et 1995. Le premier système s'inspire de ses précédents travaux concernant la réduction d'esters en présence d'un titanocène et d'un silane.¹⁶⁹ Ce même titanocène Cp_2TiCl_2 a donc été testé avec le PMHS et le *n*-BuLi précédemment employé a été remplacé par du bromure d'éthylmagnésium. Ces nouvelles conditions ont été appliquées à plusieurs substrats avec d'excellents rendements et sélectivités. Un exemple de réduction de l'oléate de méthyle est présenté dans le schéma ci dessous (Schéma 64).¹⁷⁰ Le magnésien peut être substitué au profit de *n*-BuLi mais l'utilisation de 5 % de titanocène est nécessaire.

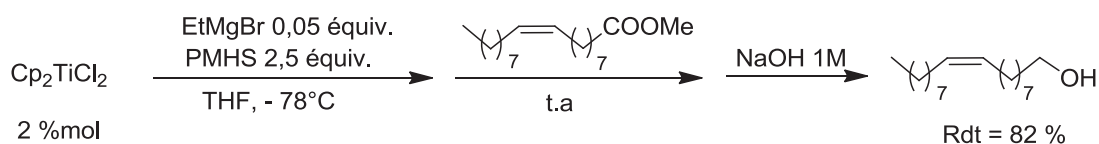


Schéma 64. Exemple d'application du système réducteur Cp_2TiCl_2 / EtMgBr/ PMHS

Le second complexe de titane décrit est le tétraisopropoxyde de titane. Selon l'ester à réduire les conditions nécessitent une quantité catalytique à stœchiométrique de titane en présence de 2,5 équivalents de PMHS (excès d'hydrures par fonction ester). Les rendements isolés et les sélectivités vis-à-vis d'autres fonctions sont bons.¹⁷¹ Ces conditions ne permettent cependant pas une réduction efficace du 2-thiophène acétate de méthyle. Dans ces conditions l'oléate de méthyle est également réduit avec un bon rendement (Schéma 65). Un mécanisme réactionnel propose le passage par une espèce $(\text{OiPr})_3\text{Ti-H}$ qui serait l'espèce active.

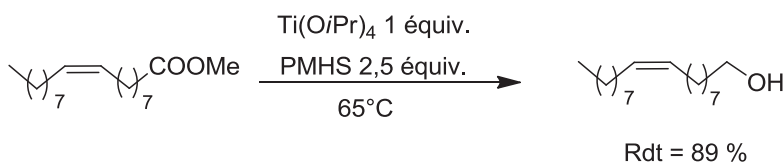


Schéma 65. Réduction de l'oléate de méthyle par le système $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ / PMHS

¹⁶⁸ Mimoun, H. Firmenich SA, Switzerland, Patent WO 99/50211.

¹⁶⁹ Berk, S. C. ; Kreutzer, K. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093-5095.

¹⁷⁰ Barr, K. J. ; Berk, S. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4323-4326.

¹⁷¹ Reding, M. T. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884-7890.

Le même système de réduction a été décrit par N. J. Lawrence dans une publication parue la même année et dans laquelle il précise que un équivalent de zirconium $Zr(OEt)_4$ associé à dix équivalents de PMHS permet également la réduction d'esters en alcool.¹⁷²

Enfin, les ions fluorures ont été employés avec le PMHS pour la transformation d'esters en alcools correspondants. N. J. Lawrence a ainsi utilisé le TBAF en quantités catalytiques (20 %) ou encore le Triton[®] B avec du PMHS (3 équiv.). La sélectivité n'est pas marquée en présence d'acides carboxyliques, de cétones et d'aldéhydes.¹⁷³

Des conditions similaires ont été utilisées pour la réduction du phtalate de diéthyle en diol dans le but d'appliquer les conditions sur le 5-hydroxy-6-méthyl-pyridine-3,4-dicarboxylate d'éthyle pour la synthèse de la vitamine B6. Sur le phtalate de diéthyle, le TBAF en présence de PMHS ou de diéthoxyméthylsilane $(OEt)_2MeSiH$ réduit le substrat en diol (Eq.1, schéma 66), en revanche lors de l'application sur un dérivé de la vitamine B6, la source d'hydrure la plus efficace est le silane $(OEt)_2MeSiH$ (Eq. 2, schéma 66). En effet, avec le PMHS une conversion n'excédant pas 11 % est alors observée.¹⁷⁴

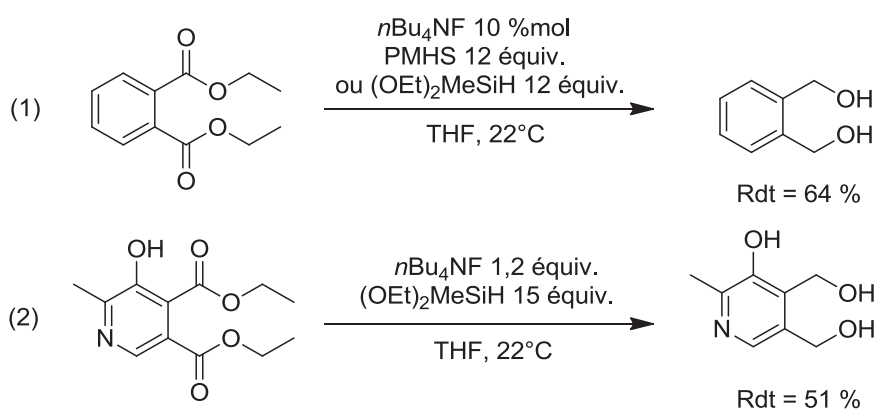


Schéma 66. Réduction de diester pour la synthèse de la vitamine B6

D'autres sources d'ions fluorures comme le fluorure de césium utilisé en quantités stœchiométriques et en présence de $(EtO)_3SiH$ ont également permis l'accès à des alcools à partir d'esters.¹⁷⁵

¹⁷² Breeden, S. W. ; Lawrence, N. J. *Synlett* **1994**, 833-835.

¹⁷³ Drew, M. D. ; Lawrence, N. J. ; Fontaine, D. ; Sehkri, L. *Synlett* **1997**, 989-991.

¹⁷⁴ Dumond, Y. R. ; Gum, A. G. *Molecules* **2003**, 8, 873-881.

¹⁷⁵ Boyer, J. ; Corriu, R. J. P. ; Perz, R. ; Poirier, M. ; Reye, C. *Synthesis* **1981**, 558-559.

2.2. Conclusion

De nombreux systèmes réducteurs ont été décrits pour la synthèse d'alcools à partir d'esters. Plusieurs sources d'hydrures ont ainsi pu être employées en présence ou non d'un métal. Les hydrures de bore et d'aluminium restent très souvent employés et donnent de bons résultats, cependant les sélectivités ne sont pas toujours très bonnes.

La réduction par hydrogénation catalytique est une bonne méthode pour la réduction d'esters mais les conditions parfois drastiques en catalyse hétérogène (hautes pressions et températures) ainsi que la faible tolérance vis-à-vis de certaines fonctions organiques limitent le champ d'application.

Les hydrosilylations catalytiques d'esters offrent l'avantage d'être simples à effectuer et d'offrir souvent une bonne sélectivité. Plusieurs métaux tels que le ruthénium, le rhodium, le titane, le molybdène, le zinc ainsi que des ions fluorures ont ainsi été employés en présence de différents hydrosilanes.

Peu de publications décrivent cependant l'utilisation d'autres hydrosiloxanes pour ce type de transformation. Seul le PMHS a été employé associé à des complexes de titane, de zirconium ou de zinc et à des ions fluorures. A notre connaissance le TMDS n'a jamais été employé comme source d'hydrures pour la réduction d'esters. Une nouvelle méthodologie pouvant être sélective utilisant un catalyseur associé au TMDS a été développée au laboratoire. Les résultats obtenus sont développés dans les parties suivantes.

3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction ester

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

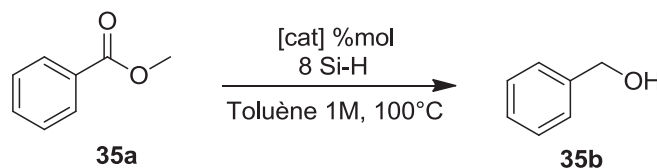
L'étude de la faisabilité de la réaction d'hydrosilylation des esters a été réalisée sur le benzoate de méthyle comme substrat modèle, celui-ci étant simple et ne subissant pas l'influence électronique de substituants. Les essais ont dans un premier temps été effectués en tubes scellés dans le toluène anhydre.

3.1.1. Essais de réduction avec différents métaux

En présence de PMHS et de TMDS, plusieurs complexes de cobalt, fer, manganèse, palladium, rhodium ou encore de nickel ont été testés pour la réduction du benzoate de méthyle **35a** en alcool benzylique **35b**. Après 24 h de réaction à 100°C, seul le produit de départ a été observé. Cependant les métaux appartenant aux colonnes V et VI du tableau périodique, ainsi que le ruthénium, ont donné des résultats intéressants. Ces résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 18 et 19).

A. C. Fernandes avait montré que le molybdène MoO₂Cl₂ de degré d'oxydation +VI en présence d'un silane réduisait les esters. L'utilisation de métaux à hauts degrés d'oxydation a donc été envisagée.

Tableau 18. Screening de différents catalyseurs de la colonne VI



Entrée	Métal	Quantité (% mol)	Si-H	Conv. ^a (%)
1	Mo(CO) ₆	5	TMDS	12
2	MoO ₃	10	TMDS	0
3	MoO ₂ (acac) ₂	5	TMDS	>98
4	MoO ₂ (acac) ₂	5	PMHS	0
5	W(CO) ₆	10	TMDS	34
6	WO ₃	10	TMDS	0
7	WO ₂ Cl ₂	5	TMDS	0

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Après 24 h de réaction, les complexes hexacarbonyles (Tableau 18, entrées 1 et 5) ont donné des conversions de 12 % avec le molybdène et de 34 % avec le tungstène. Ces débuts de conversions sont intéressants mais la toxicité du complexe liée à la libération de monoxyde de carbone nous a amené à tester d'autres complexes.

Les oxydes de molybdène et de tungstène en présence de TMDS n'ont donné aucun résultat et seul le benzoate de méthyle est observé (Tableau 18, entrées 2 et 6). L'utilisation de 5 % de

molybdényl acétylacétonate $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ avec le TMDS a en revanche permis la réduction totale de l'ester en alcool benzylique (Tableau 18, entrée 3) alors qu'en présence de PMHS aucune conversion n'est observée (Tableau 18, entrée 4). Il est intéressant de noter que le PMHS associé au complexe de molybdène MoO_2Cl_2 utilisé par A. C. Fernandes (cf rappels bibliographiques) permettait de réduire des esters avec de bonnes conversions. Le même complexe de tungstène WO_2Cl_2 a été testé sans succès (Tableau 18, entrée 7).

Les métaux de la colonne V et le ruthénium ont ensuite été mis en réaction (Tableau 19).

Tableau 19. Screening de différents catalyseurs de la colonne V et du ruthénium

Entrée	Métal	Quantité (%mol)	Si-H	Conv. ^a (%)
1	$\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$	10	TMDS	>98
2	$\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$	10	PMHS	>98
3	$\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$	5	TMDS	>98
4	NbO_5	10	TMDS	0
5	$\text{Nb}(\text{OEt})_5$	10	TMDS	>98
6	$\text{Nb}(\text{OEt})_5$	5	TMDS	77
7	$\text{Ta}(\text{OEt})_5$	5	TMDS	20
8	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	5	TMDS	40
9	$\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2$	5	TMDS	0
10	RuO_2	10	TMDS	0

^a Conversions déterminées par RMN ^1H .

Le triisopropoxyde de vanadium $\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$ (10 %) associé au TMDS ou au PMHS a permis d'obtenir une conversion totale en alcool benzylique (Tableau 19, entrées 1 et 2). En diminuant de moitié la quantité catalytique de vanadium la conversion reste aussi efficace (Tableau 19, entrée 3).

Les oxydes de niobium et de ruthénium (10 %) en présence du TMDS ne réduisent pas le benzoate de méthyle (Tableau 19, entrées 4 et 10), cependant le penta-éthoxyde de niobium $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ en quantités catalytiques (10 %) permet la réduction totale de l'ester (Tableau 19, entrée 5). Diminuer la quantité catalytique à 5 % occasionne une baisse de conversion en alcool (Tableau 19, entrée 6). Dans les mêmes conditions, le penta-éthoxyde de tantale $\text{Ta}(\text{OEt})_5$ a été moins efficace et l'alcool **35b** a été obtenu avec 20 % de conversion (Tableau 19, entrée 7).

Enfin 5 % de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ont permis une conversion de 40 % en alcool benzylique (Tableau 19, entrée 8), en revanche le complexe $\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2$ n'a permis aucune conversion de l'ester (Tableau 19, entrée 9).

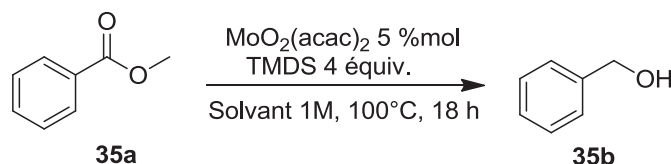
La formation d'un gel insoluble au cours de la réaction a été observée avec le PMHS et certains métaux. Ainsi le TMDS a été privilégié pour la suite de l'optimisation.

Les complexes les plus prometteurs pour cette transformation sont ceux du molybdène $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ et du vanadium $\text{V}(\text{O})(\text{OiPr})_3$. La suite de l'étude portant sur l'influence du solvant et la stœchiométrie nécessaire en hydrures a cependant été effectuée avec le catalyseur de molybdène seul.

3.1.2. Essai de réduction dans différents solvants

L'influence du solvant a été étudiée en utilisant une quantité de 5 % de $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (Tableau 20). Les réactions ont été effectuées à 100°C pendant 18 h avec un excès d'hydrures (8 Si-H).

Tableau 20. Influence du solvant



Entrée	Solvant	Conv. ^a (%)
1	Toluène	>98
2	2-MeTHF	32
3	THF	29
4	MCH ^b	77
5	CPME ^c	>98
6	DMC ^d	69
7	Anisole	>98
8	<i>t</i> BuOH	0

^a Conversions déterminées par RMN ^1H . ^b Méthylcyclohexane. ^c Cyclopentylméthyléther.

^d Diméthylcarbonate

Après 18 h de réaction, des conversions totales en alcool benzylique **35b** ont été obtenues avec le toluène, le cyclopentylméthyléther et l'anisole (Tableau 20, entrées 1, 5 et 7). En revanche avec le THF le 2-MeTHF, les conversions n'excèdent pas 32 % (Tableau 20, entrées

2 et 3). La réaction effectuée dans le méthylcyclohexane et le diméthylcarbonate permet l'accès à l'alcool avec des conversions moyennes respectives de 77 et 69 % (Tableau 20, entrées 4 et 6).

En effectuant la réaction dans le *tert*-butanol, seul le produit de départ est observé (Tableau 20, entrée 8).

Trois solvants de réaction ont montré leur efficacité pour la réduction complète du benzoate de méthyle. Parmi ces trois solvants le toluène reste le plus accessible économiquement, c'est donc dans ce solvant qu'a été effectuée la suite de l'optimisation de la réaction.

3.1.3. Etude de la stœchiométrie d'hydrures

Les études préliminaires concernant le screening de métaux et l'influence des solvants de réaction ont montré des conversions complètes en alcool benzylique dans le toluène anhydre avec 4 équivalents de TMDS soit 8 hydrures par fonction ester. Cette quantité d'hydrures est importante (en théorie 2 hydrures par ester suffisent), il a donc été nécessaire de la réduire. Aussi, plusieurs tests ont été effectués en abaissant la quantité de TMDS (Tableau 21).

Tableau 21. Réduction du nombre d'hydrures pour la réduction du benzoate de méthyle

Entrée	TMDS (Si-H)	Conv. ^a (%)
1	8	>98
2	1	40
3	3	71
4	4	>98

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Conditions : **35a** (2 mmol), MoO₂(acac)₂ (5 %mol), toluène (1 M), 100°C, 18 h.

La réduction du benzoate de méthyle **35a** avec un seul hydrure n'est pas totale et conduit à une conversion de 40 % en alcool benzylique **35b** (Tableau 21, entrée 2). En augmentant le nombre d'hydrures à 3 (1,5 équiv. de TMDS), l'alcool est obtenu avec une conversion de 71 % et finalement la conversion est complète avec 4 hydrures (2 équiv. de TMDS) (Tableau 21, entrées 3 et 4). Cette quantité d'hydrures sera par conséquent conservée pour la suite de l'optimisation et l'application à d'autres substrats. En théorie 2 hydrures devraient être suffisant pour la réduction des esters en alcools. En effet un premier hydrure devrait permettre

d'accéder à un aldéhyde masqué après addition suivi de l'élimination de R'OH, puis un second de réduire l'aldéhyde en alcool après hydrolyse (Schéma 67).

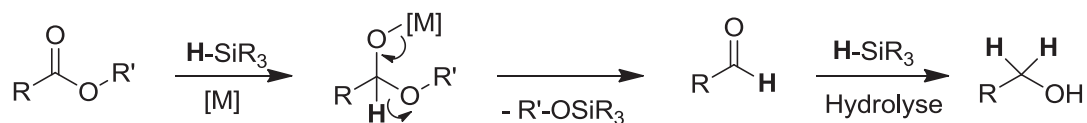


Schéma 67. Stœchiométrie théorique nécessaire pour la réduction d'esters en alcools

3.1.4. Influence d'un ligand

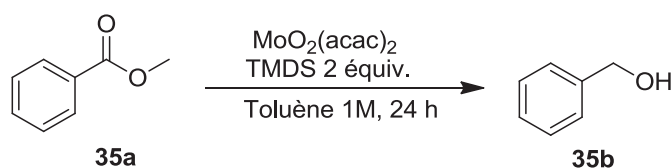
Par la suite l'ajout d'un ligand a également été envisagé. En effet à plus grande échelle la charge catalytique de métal employée se doit d'être la plus faible possible pour des raisons économiques. Plusieurs essais ont été réalisés à des températures de 70°C avec 5 % de catalyseur en présence de différents ligands, par la suite la diminution de la quantité de molybdène à 1 % a été effectuée.

Des essais réalisés avec des ligands azotés de type pyridine, bipyridine, benzonitrile, ou encore diméthyléthylènediamine n'ont donné aucun résultat, seul le substrat de départ était observé dans le brut réactionnel.

Des ligands phosphorés ont donc ensuite été étudiés. Les résultats sont décrits dans le tableau 22.

La conversion en alcool benzylique **35b** est totale avec 5 % de complexe de molybdène MoO₂(acac)₂, 2 équivalents de TMDS (soient 4 hydrures), dans le toluène anhydre et à 100°C (Tableau 22, entrée 1). En diminuant la température à 70°C la conversion en alcool n'atteint plus que 29 % (Tableau 22, entrée 2).

L'ajout d'un ligand s'est donc avéré nécessaire afin d'obtenir une meilleure conversion en alcool. La triphénylphosphine TPP a tout d'abord été employée avec une quantité de 5 %. L'utilisation de ce ligand a permis d'augmenter le taux de conversion à 56 % (contre 29 % sans ligand) (Tableau 22, entrée 3). Finalement, l'emploi d'un excès de TPP comparé au catalyseur s'est avéré utile pour la production totale d'alcool après 24 h de réaction (Tableau 22, entrée 4). Un effet identique est obtenu avec le *para*- tritolylphosphine (Tableau 22, entrée 5).

Tableau 22. Influence de ligands

Entrée	Quantité [Mo](%mol)	Ligand (%mol)	T (°C)	Conv. ^a (%)
1	5	--	100	>98
2	5	--	70	29
3	5	PPh ₃ (5)	70	56
4	5	PPh ₃ (15)	70	>98
5	5	P(<i>p</i> -tolyl) ₃ (15)	70	>98
6	5	OPPh ₃ (10)	70	>98
7	5	OPHCyPh (10)	70	58
8	5	dpppO (5)	70	40
9	2	OPPh ₃ (4)	70	79
10	1	OPPh ₃ (2)	100	>98
11	1	--	100	48

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Lors de la réduction en présence de TPP, les analyses RMN du phosphore ont montré la formation partielle d'oxyde de triphénylphosphine au cours de la réaction. Ces informations nous ont donc conduits à tester l'oxyde de triphénylphosphine OTPP comme ligand. En employant 10 % de OTPP à 70°C, l'alcool benzylique est obtenu avec une conversion supérieure à 99 % (Tableau 22, entrée 6). Ceci est en accord avec la littérature qui décrit l'utilisation d'oxyde de phosphine comme ligand du molybdène.¹⁷⁶

En présence d'un oxyde de phosphine secondaire (Tableau 22, entrée 7) la réaction s'effectue avec une conversion moyenne de 58 %. De même, la réduction est moins favorable en utilisant un ligand bidenté (Tableau 22, entrée 8).

Un test réalisé à 70°C avec une quantité catalytique de molybdène de 2 % et en présence de 4 % de OTPP a permis l'accès à environ 80 % d'alcool (Tableau 22, entrée 9). Afin de diminuer la charge de complexe à 1 %, une température de réaction plus élevée a été essentielle. Ainsi avec une température de 100°C, la quantité de MoO₂(acac)₂ a pu être réduite à 1 % en

¹⁷⁶ (a) Chandras, L. ; Rodley, G. A. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1360-1361. (b) Trindade, A. F. ; Petrovski, Ž. ; Afonso, C. A. M. *ARKIVOC* **2007**, 127-141. (c) Szczepura, L. F. ; Ooro, B. A. ; Wilson, S. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3112-3116.

présence de 2 % de OTPP et a pu conduire à une conversion totale (Tableau 22, entrée 10). La présence du ligand est importante car seulement 48 % d'alcool benzylique ont pu être observés sans OTPP (Tableau 22, entrée 11).

Dans le tableau 18 les métaux de la colonne V du tableau périodique et le ruthénium avaient donné des résultats intéressants, ainsi ces métaux ont également été testés avec des quantités catalytiques moins importantes et en présence ou non de OTPP (Tableau 23).

Tableau 23. Influence de ligands

Entrée	Métal	Quantité (%mol)	Ligand (%mol)	T (°C)	Conv. ^a (%)
1	Nb(OEt) ₅	5	--	70	77
2	Nb(OEt) ₅	2	OPPh ₃ (4)	70	11
3	V(O)(OiPr) ₃	10	--	100	>98
4	V(O)(OiPr) ₃	1	--	100	>98
5	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	5	--	100	40
6	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	5	OPPh ₃ (10)	100	54

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

En effectuant la réduction avec 5 % de Nb(OEt)₅ à 70°C et sans ligand, une conversion de 77 % a été notée (Tableau 23, entrée 1). Cependant en diminuant la quantité de niobium à 2 % en présence de OPPh₃, la conversion chute à 11 % (Tableau 23, entrée 2).

Des résultats très intéressants ont pu être notés en employant 10 % de complexe de vanadium V(O)(OiPr)₃ (Tableau 23, entrée 3) puis 1 % (Tableau 23, entrée 4) sans ligand. En effet dans les deux cas la conversion en alcool est complète.

Enfin, les conversions observées en utilisant le ruthénium en présence ou non de OPPh₃ n'excèdent pas 54 % (Tableau 23, entrées 5 et 6).

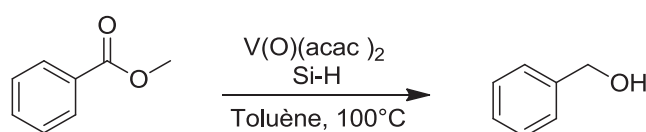
Plusieurs métaux ont permis l'accès à l'alcool benzylique **35b** *via* la réduction du benzoate de méthyle **35a**. Le complexe de molybdène MoO₂(acac)₂ utilisé en quantité catalytique (1 %) en présence de OTPP (2 %) et de TMDS à 100°C a permis la transformation de l'ester en alcool. Le vanadium V(O)(OiPr)₃ a quant à lui pu être utilisé avec une quantité de 1 % sans ajout de ligand pour effectuer la réduction.

Ces deux catalyseurs ont été ensuite employés avec ou sans OTPP pour la réduction d'autres substrats aromatiques et aliphatiques.

Suite à une faible disponibilité du complexe de vanadium $V(O)(OiPr)_3$, notre partenaire industriel MINAKEM a souhaité que des essais de réduction soient testés avec le vanadyl acétylacétonate $V(O)(acac)_2$ qui avait déjà été employé par cette société pour d'autres types de transformation. En effet sa disponibilité et son coût en font un catalyseur potentiellement intéressant.

Des essais ont donc été effectués sur le benzoate de méthyle en présence ou non de ligand. Les résultats sont résumés dans le tableau 24.

Tableau 24. Essais avec $V(O)(acac)_2$



Entrée	$V(O)(acac)_2$ (%mol)	Ligand (%mol)	Si-H (équiv.)	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	5	--	TMDS (2)	17	12
2	5	--	PMHS (4)	17	83
3	2	--	PMHS (4)	17	20
4	2	OPPh ₃ (4)	PMHS (4)	17	76
5	1	OPPh ₃ (2)	TMDS (2)	72	15
6	1	OPPh ₃ (2)	PMHS (4)	72	88
7	1	--	PMHS (4)	17	< 5*

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. *Réaction testée dans le 2-MeTHF

Le premier essai a été effectué avec 5 % de complexe de vanadium $V(O)(acac)_2$ en présence de TMDS. Après 17 h de réaction, la conversion en alcool benzylique n'atteint que 12 % (Tableau 24, entrée 1). La conversion en alcool est cependant largement améliorée en remplaçant le TMDS par le PMHS. L'alcool benzylique est dans ce cas obtenu avec 83 % de conversion (Tableau 24, entrée 2).

En diminuant la charge catalytique de vanadium à 2 % l'ajout d'oxyde de triphénylphosphine devient indispensable. En effet sans OTPP l'alcool benzylique est obtenu avec 20 % de conversion après 17 h. Avec OTPP la conversion en alcool atteint 76 % (Tableau 24, entrées 3 et 4).

D'autres tests ont par la suite été réalisés avec 1 % de catalyseur. Avec du TMDS associé à OTPP, seulement 15 % d'alcool sont obtenus après 72 h (Tableau 24, entrée 5). Après le même temps de réaction, la réaction effectuée avec le PMHS et OTPP atteint une conversion en alcool de 88 % (Tableau 24, entrée 6).

Enfin, un essai réalisé dans le 2-MeTHF avec du PMHS n'a pas amélioré les conversions, moins de 5 % d'alcool étant observés dans ce cas.

L'emploi de $V(O)(acac)_2$ s'est avéré très intéressant pour ce type de transformation. En effet même si les conversions en alcool benzylique n'excèdent pas 88 %, la disponibilité et le coût du complexe ainsi que ceux du PMHS, quatre fois moins coûteux que le TMDS, sont des arguments avantageux.

Dans cette étude, trois conditions expérimentales se sont révélées intéressantes avec des conversions en alcool voisines de 80 %. Les premières conditions s'effectuent avec 5 % de complexe $V(O)(acac)_2$ et 4 équivalents de PMHS (4 Si-H par fonction ester) en 17 h (tableau 24, entrée 2). Les secondes conditions sont réalisées avec une charge catalytique de $V(O)(acac)_2$ de 2 % en présence de 4 % de OTPP et 4 équivalents de PMHS (Tableau 24, entrée 4). Enfin, les dernières conditions sont effectuées avec 1 % de complexe $V(O)(acac)_2$, 2 % de OTPP et 4 équivalents de PMHS mais la réaction est plus lente (Tableau 24, entrée 6).

Ces conditions ont été testées au stade pilote dans la société MINAKEM et les résultats obtenus sont encourageants.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

L'optimisation réalisée sur le benzoate de méthyle **35a** a permis la mise au point de trois systèmes catalytiques, parmi lesquels deux ont été appliqués à la réduction d'esters fonctionnalisés aromatiques et aliphatiques :

système catalytique A

■	$MoO_2(acac)_2$	1 %mol
■	$OPPh_3$	2 %mol
■	TMDS	4 Si-H
■	Toluène	2 M

système catalytique B

■	$V(O)(OiPr)_3$	1 %mol
■	TMDS	4 Si-H
■	Toluène	2 M

Le solvant et les réactifs ont été ajoutés successivement et ont été agités à 100°C pendant une nuit ou plus selon le substrat. Après consommation totale de l'ester, une solution de TBAF 1

M dans le THF est ajoutée afin de couper les éventuelles liaisons Si-O présentes dans le milieu réactionnel et ainsi faciliter la purification. Après extraction, le brut réactionnel obtenu dans les conditions A est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Les conditions décrites dans le schéma 68 ont été appliquées à différents esters (sauf si mentionné).

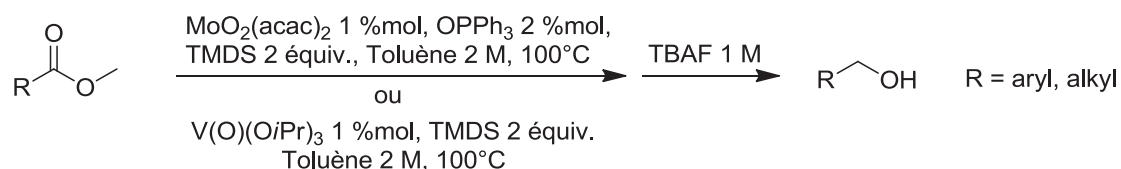
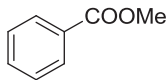
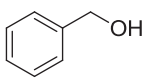
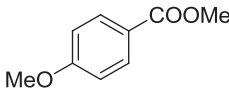
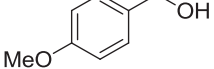
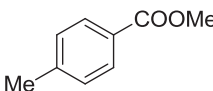
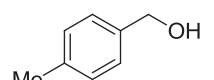
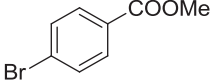
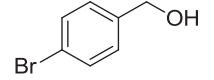
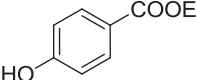
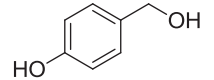


Schéma 68. Conditions générales pour la réduction d'esters

Dans un premier temps les réductions d'esters aromatiques substitués en *para* par un groupement neutre, un hydroxy ou un brome ont été étudiées (Tableau 25).

Tableau 25. Réduction d'esters aromatiques

Entrée	Ester	Produit	MoO ₂ (acac) ₂			V(O)(O <i>i</i> Pr) ₃			
			Tps (h)	Conv. (%)	Rdt (%) ^b	Tps (h)	Conv. (%) ^a		
1			35a	35b	< 15	> 99	90	18	>98
2			36a	36b	< 15	> 99	80	16	65
3			37a	37b	7	> 99	79	16	>98
4			38a	38b	19	> 99	89	19	>98
5			39a	39b	17	< 5	n.d.*	17	21 ^c

Conditions A : Ester (8 mmol), MoO₂(acac)₂ (1 %mol), OPPh₃ (2 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M)

B : Ester (8 mmol), V(O)(O*i*Pr)₃ (1 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M).

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Rendements isolés des conditions A. ^c Avec 10 %mol de catalyseur 47 % de conversion après 60 h. * Non déterminé

La réduction d'esters aromatiques substitués par des groupements neutres ou électrodonneurs a pu être effectuée de manière efficace. Pour la réduction du benzoate de méthyle **35a** en

alcool benzylique **35b**, les deux conditions permettent d'obtenir des conversions complètes après une nuit de réaction et l'alcool **35b** a pu être isolé avec un rendement de 90 % (Tableau 25, entrée 1).

La présence de groupements électrodonneurs en *para* n'affecte pas la réduction puisque avec un groupement méthoxy la réaction est totale après une nuit en présence de molybdène. En présence de vanadium en revanche, la conversion n'atteint que 65 % après le même temps de réaction. L'alcool **36b** obtenu avec le molybdène a été isolé avec un rendement de 80 % (Tableau 25, entrée 2). Avec un méthyle en *para*, l'ester **37a** est efficacement réduit après 7 h et l'alcool **37b** est isolé avec un rendement de 79 %. Les deux conditions ont permis une conversion complète (Tableau 25, entrée 3).

La présence d'un brome sur le cycle aromatique augmente légèrement le temps de réaction. Après 19 h, l'alcool **38b** est isolé avec 89 % de rendement (Tableau 25, entrée 4).

Enfin, la réduction du *para*-hydroxybenzoate d'éthyle **39a** a donné moins de 5 % de conversion en présence de molybdène et 21 % en présence de vanadium. En chauffant plus longtemps et en augmentant la quantité de vanadium à 10 %, l'alcool souhaité n'est observé qu'avec 47 % de conversion (Tableau 25, entrée 5). La présence d'un groupement hydroxy semble bloquer la réduction de l'ester.

Les deux systèmes réducteurs ont ensuite été appliqués à des esters aromatiques substitués en position *para* par un groupement électroattracteur (Tableau 26).

Tableau 26. Réduction d'esters aromatiques

Entrée	Ester	Produit	MoO ₂ (acac) ₂			V(O)(OiPr) ₃	
			Tps (h)	Conv. (%)	Rdt (%) ^b	Tps (h)	Conv. (%) ^a
1			24	> 99	67	21	>98
2			16	66	53 ^c	17	0
3			24	< 5	n.d	24	0

Conditions A : Ester (8 mmol), MoO₂(acac)₂ (1 %mol), OPPh₃ (2 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M)

B : Ester (8 mmol), V(O)(OiPr)₃ (1 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M).

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Rendements isolés des conditions A. ^c Isolé en tant que chlorhydrate. * Non déterminé

La réduction de l'ester **40a** a fourni l'alcool correspondant après 24 h de réaction en présence de molybdène et 21 h avec le vanadium. L'alcool **40b** a été isolé avec un rendement de 67 % (Tableau 26, entrée 1).

En revanche en présence d'un composé nitro le produit attendu n'est pas observé. En effet après 16 h de réaction l'ester n'est pas converti et seule la fonction nitro est en partie réduite (Tableau 26, entrée 2). La même observation avait été notée par A. C. Fernandes avec le système réducteur $\text{MoO}_2\text{Cl}_2/\text{silane}$. Dans ce cas, seul le nitro avait été réduit et la fonction ester était restée intacte. L'amine **41b** a pu être isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 53 %. En utilisant le vanadium aucune conversion du nitro ou de l'ester n'est observée.

La réduction a par la suite été testée avec le *para*-cyanobenzoate de méthyle **42a** et dans ce cas aucun des deux systèmes réducteurs n'a permis la réduction de la fonction ester. Le produit de départ est intact après 24 h de réaction (Tableau 26, entrée 3). La présence d'un azote sur le substrat pourrait agir comme un poison du catalyseur ce qui expliquerait que pour la réduction du *para*-nitrobenzoate de méthyle **41a** l'ester n'est pas réduit.

Les deux systèmes réducteurs ont par la suite été utilisés pour la réduction d'esters aliphatiques à courte ou longue chaîne carbonée (Tableau 27).

La réduction du 3-thiophèneacétate de méthyle **44a** s'effectue lentement en présence de molybdène. Après 34 h de réaction, seulement 38 % de l'alcool souhaité **44b** sont observés alors que lors de la réaction avec le vanadium, la réaction est complète après 26 h (Tableau 27, entrée 1). Des résultats similaires sont obtenus lors de la réduction du phénylacétate de méthyle **45a** puisqu'avec le molybdène au moins 48 h de chauffage sont nécessaires pour obtenir une conversion totale de l'ester alors que la réduction avec le vanadium nécessite seulement 22 h. L'alcool **45b** a été isolé avec un rendement de 70 % (Tableau 27, entrée 2).

La réduction d'un ester comportant une chaîne carbonée linéaire semble plus rapide que lorsqu'un cycle aromatique est présent sur le substrat. En effet avec les deux systèmes réducteurs la réduction du tridécanoate de méthyle n'a nécessité que 20 h de réaction pour obtenir une conversion totale. Le tridécanol est isolé avec un rendement de 94 % (Tableau 27, entrée 3).

Un essai sur l'oléate de méthyle a été réalisé avec le complexe de molybdène. Une conversion totale a été obtenue avec un rendement de 88 % en alcool oléique **47b** après 24 h (Tableau 27,

entrée 4). La double liaison est isomérisée durant la réaction avec 55 % d'isomère (*Z*) et 45 % du (*E*).

La réduction du cinnamate d'éthyle a permis d'isoler 82 % d'alcool cinnamique. Cependant la réaction en présence de molybdène nécessite 72 h de chauffage et la double liaison est partiellement réduite. En revanche l'utilisation des conditions employant le vanadium permet de diminuer le temps de réaction et dans ce cas la double liaison n'est pas réduite (Tableau 27, entrée 5).

De la même façon que sur l'ester aromatique **39a**, la présence du groupement hydroxy en α de l'ester racémique **49a** semble bloquer le système réducteur. Après 48 h de réaction, l'alcool **49b** est obtenu avec 48 % de conversion avec le molybdène alors qu'aucune conversion n'est observée avec le vanadium. Le diol **49b** a été isolé avec un rendement de 20 % (Tableau 27, entrée 6).

Tableau 27. Réduction d'esters aliphatiques

Entrée	Ester	Produit	MoO ₂ (acac) ₂		V(O)(OiPr) ₃		Rdt (%) ^b
			Tps (h)	Conv. (%)	Tps (h)	Conv. (%) ^a	
1			24	38	26	>98	74 ^c
2			48	>98	22	>98	70
3			20	>98	20	>98	94
4			24	>98	24	>95	88
5			72	91	48	>98	82
				9		0	
6			48	48	48	0	20

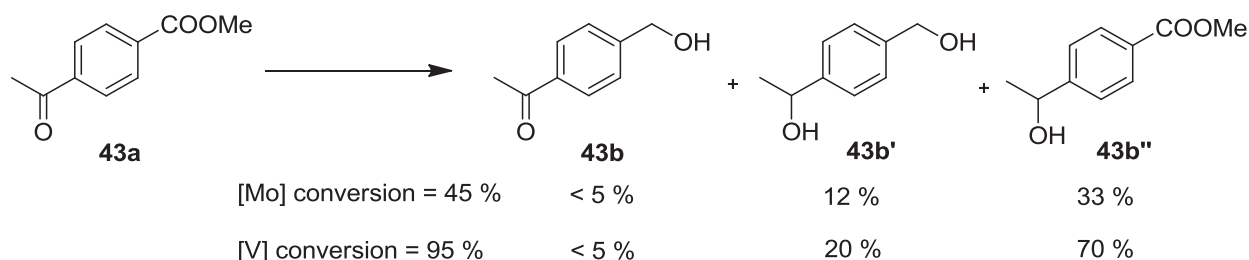
Conditions A : Ester (8 mmol), MoO₂(acac)₂ (1 %mol), OPPh₃ (2 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M)

B : Ester (8 mmol), V(O)(OiPr)₃ (1 %mol), TMDS (2 équiv.), Toluène (2 M).

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Rendements isolés des conditions A. ^c Rendements isolés des conditions B. * Non déterminé

3.3. Cas particulier de la réduction d'un céto-ester

La réduction d'un ester porteur d'une fonction cétone a par la suite été étudiée. La réaction a été en premier lieu effectuée sur le 4-acétylbenzoate de méthyle **43a** dans les conditions employant le molybdène (Conditions A) et le vanadium (Conditions B). Après 24 h à 100°C, 45 % du substrat de départ sont convertis dans les conditions A et environ 95 % dans les conditions B. Dans les deux cas, le composé **43b''** est majoritaire et l'ester est très peu réduit (Schéma 69).

Schéma 69. Réduction de l'ester **43a**.

Afin de vérifier la réactivité d'une cétone non appauvrie, la réduction de l'acétophénone dans les conditions **A** (avec le molybdène) a été testée. Dans ce cas, après 24 h seulement 33 % de l'acétophénone ont été convertis en phényléthan-1-ol, le reste correspondant au substrat initial (Schéma 70) alors que le benzoate de méthyle est totalement converti en alcool benzylique après 15 h.

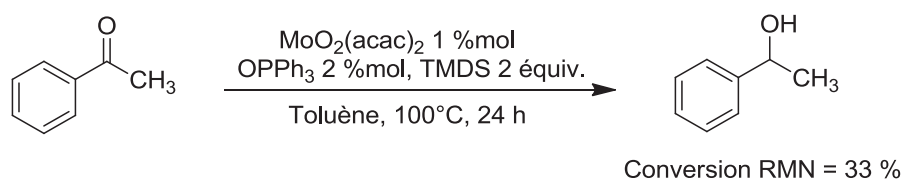


Schéma 70. Réduction de l'acétophénone dans les conditions optimisée de réduction d'esters

L'effet électroattracteur de l'ester joue par conséquent un rôle important pour la réduction de la cétone, celle-ci n'étant pas réduite avec efficacité sans substituant (Schéma 70). Lors de la réduction du composé **43a**, les conditions sont donc plus favorables pour réduire la cétone appauvrie en électrons.

Un second essai a ensuite été effectué sur un céto-ester aliphatique, le 4-oxopentanoate d'éthyle **50a**. Dans ce cas les fonctions cétone et ester sont partiellement réduites en alcool

(Schéma 71), cependant les conversions étant difficiles à analyser par RMN du proton, les ratios ne sont pas déterminés.

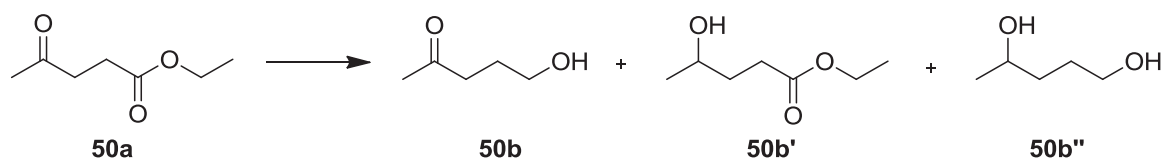


Schéma 71. Mélange de produit obtenu après réduction de l'ester **50a**.

3.4. Essai d'application synthétique : synthèse du 2-carbamate-2-cyclobutyléthanol

La synthèse du 2-carbamate-2-cyclobutyléthanol (Figure 5) nous a été proposée par Minakem.

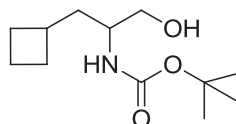


Figure 5.

Cette molécule est un intermédiaire pour la synthèse du 3-amino-3-cyclobutylméthyl-2-hydroxy-propionamide (Figure 6) qui est lui-même un intermédiaire clé pour la synthèse d'une protéase (A) inhibitrice du virus de l'hépatite C (HCV) (Figure 7).¹⁷⁷

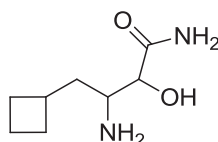


Figure 6. Structure du 3-amino-3-cyclobutylméthyl-2-hydroxy-propionamide

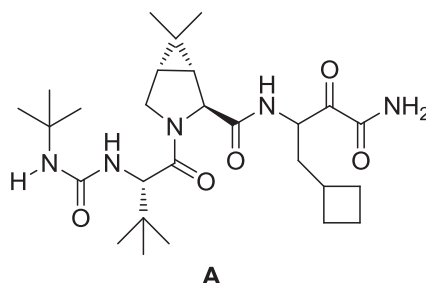


Figure 7. Structure de la protéase inhibitrice du virus de l'hépatite C

¹⁷⁷ (a) Chen, M. ; Green, M. D. ; Zhang, F. *PCT Int.* WO 2004/113272 A1, **2004**. (b) Dong, S. ; Park, J. ; Vater, E. J. *PCT Int.* WO 2009/085858 A1, **2009**.

Les données bibliographiques ne recensent qu'une méthode pour la synthèse de cet alcool primaire. A partir de l'ester d'éthyle, l'alcool est obtenu avec un rendement de 43 % après action de LiBH_4 , NaBH_4 ou LiAlH_4 dans un solvant étheré et préférentiellement dans le THF (Schéma 72).

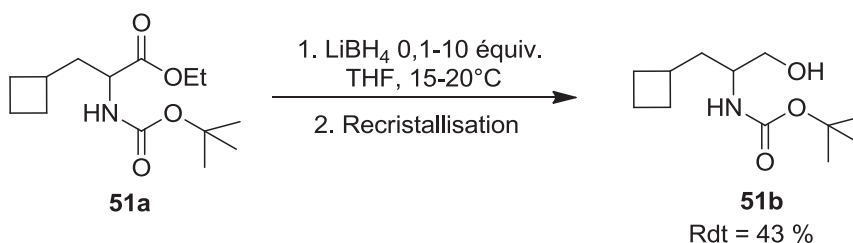


Schéma 72. Réduction par LiBH_4

Afin d'éviter les inconvénients liés à l'utilisation des hydrures de bore et d'aluminium, notre partenaire industriel a souhaité appliquer les conditions développées dans ce chapitre pour la réduction d'esters aromatiques et aliphatiques.

Les différentes expériences menées lors du développement de notre étude ont montré que la présence d'un atome d'azote dans la molécule considérée diminuait la réactivité du système réducteur. La présence du carbamate sur l'ester **51a** devrait donc limiter la réaction.

Le système $\text{MoO}_2(\text{acac})_2 / \text{OPPh}_3 / \text{TMSD}$ développé au laboratoire a été employé pour synthétiser en une étape l'alcool primaire **51b** *via* la réduction de l'ester **51a**. Plusieurs essais ont été réalisés en faisant varier les quantités de réactifs employés (Tableau 28).

La réaction a dans un premier temps été réalisée avec les conditions mises au point précédemment à 70°C, c'est-à-dire avec 5 % de molybdène. En utilisant ces conditions en présence de TPP ou OTPP, après 24 h les conversions sont faibles (Tableau 28, entrées 1 et 4). L'azote du carbamate limite donc bien la réduction de l'ester.

En augmentant significativement la quantité de complexe de molybdène (50 %) et par conséquent celle du ligand TPP à 70°C un début de conversion de 16 % a été notée après 48 h (Tableau 28, entrée 2). Une conversion correcte en alcool est finalement obtenue après 7 jours de réaction (Tableau 28, entrée 3). Les analyses RMN du proton et GC-MS ont confirmé la structure de l'alcool **51b** attendu.

Avec 5 % de catalyseur et en utilisant OTTPP comme ligand à une température de 100°C, 10 % de l'ester sont convertis en alcool (Tableau 28, entrée 5). Avec un temps de réaction plus long (5 jours) une légère amélioration de la conversion a pu être notée (Tableau 28, entrée 6).

En augmentant la quantité de molybdène à 50 %, la conversion n'excède pas 23 % après 48 h (Tableau 28, entrée 8).

De même, en présence de 50 % de complexe de vanadium les conversions en alcool sont lentes, un taux d'alcool de 30 % a pu être observé après 48 h de chauffage.

Tableau 28. Réduction de l'ester **51a**



Entrée	MoO ₂ (acac) ₂ (%mol)	Ligand (%mol)	T (°C)	Tps (h)	Conv.(%) ^a
1	5	PPh ₃ (15)	70	24	0
2	50	PPh ₃ (150)	70	48	16
3	50	PPh ₃ (150)	70	168 (7j)	71
4	5	OPPh ₃ (10)	70	24	< 5
5	5	OPPh ₃ (10)	100	24	10
6	5	OPPh ₃ (10)	100	120 (5j)	19
7	50	OPPh ₃ (100)	100	24	19
8	50	OPPh ₃ (100)	100	48	23
	V(O)(OiPr)₃ (%mol)				
9	50	--	100	24	22
10	50	--	100	48	30

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

4. Proposition de mécanisme

Plusieurs types de mécanismes peuvent être envisagés pour la réduction des esters en alcools : un mécanisme par voie radicalaire et un mécanisme passant par une espèce métal-hydrure [M]-H.

Plusieurs méthodes peuvent conforter l'une ou l'autre de ces deux voies. En effet l'ajout d'un piège à radicaux ou une RMN du silicium du milieu réactionnel devraient nous indiquer s'il s'agit d'un mécanisme radicalaire.

Quant à la seconde voie, de manière générale dans la littérature, les mécanismes proposés pour la réduction d'esters ou de cétones en alcools en présence d'un complexe métallique et d'un silane font intervenir la formation d'une espèce $[M]-H$.^{162, 58} La formation d'une espèce $[Mo]-H$ est également proposée dans la littérature.⁷⁴

Dans notre cas, lors de la réaction avec $MoO_2(acac)_2$, le milieu réactionnel, de couleur brune, devient bleu foncé puis de nouveau brun jusqu'à la fin de la réaction. La couleur bleue pourrait être due à un mélange de molybdène de degrés d'oxydation + V et + VI. Dans ce cas une des fonctions oxo deviendrait OH ou O-SiR₃¹⁷⁸ (espèce de degré d'oxydation + V (**A**)) puis le complexe (**B**) se formerait (Figure 8).

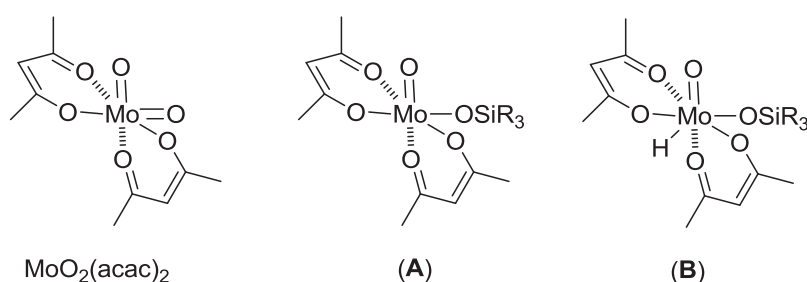


Figure 8. Structures possibles du complexe de molybdène pendant la réaction

Nous pourrions par conséquent envisager la formation d'une espèce $[V]-H$ similaire avec le vanadium $V(O)(OiPr)_3$ pour le mécanisme de la réaction (Schéma 73).

¹⁷⁸ Stiefel, E. I. *Molybdenum compounds*, ECT (online) : <http://www.scribd.com/doc/30122133/Molybdenum-Compounds>

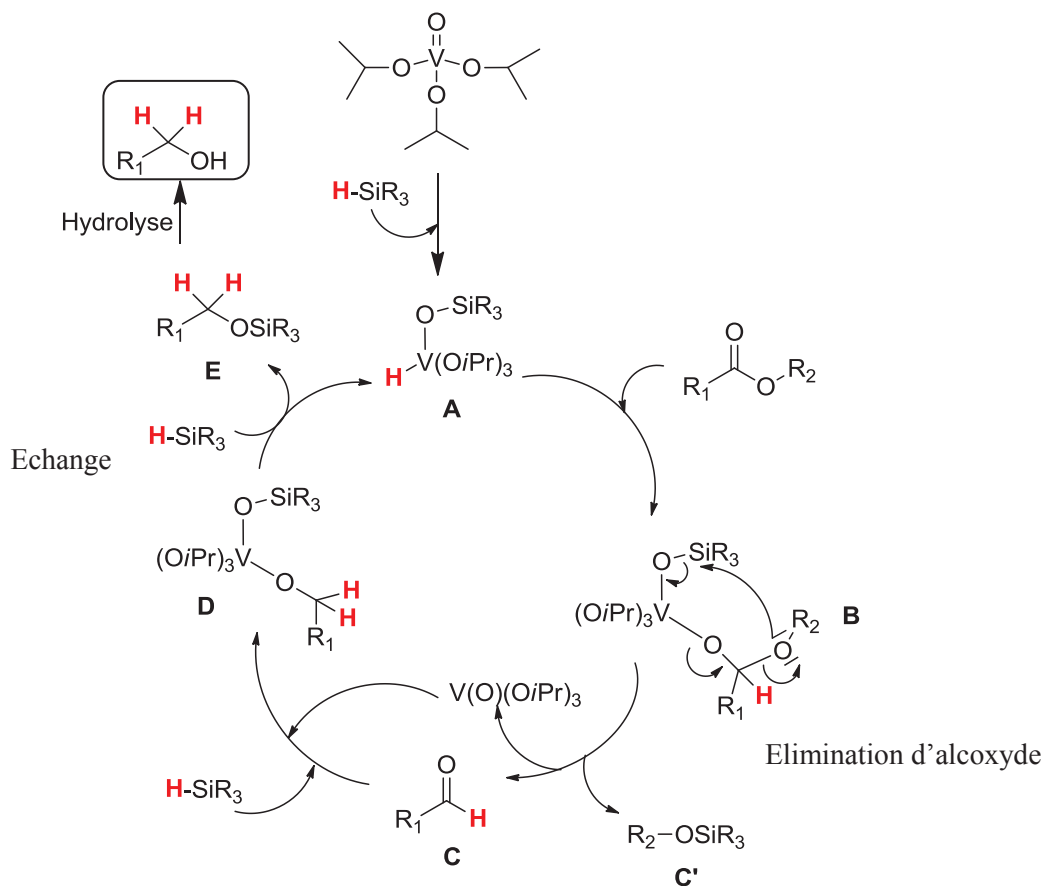


Schéma 73. Mécanisme plausible pour la réduction d'esters en alcools avec le vanadium

Dans un premier temps la réaction entre $V(O)(OiPr)_3$ et le TMDS (abrégé $H-SiR_3$) mène à l'espèce $[V]-H$ A. Celle-ci réagit ensuite sur l'ester pour conduire à l'acétal intermédiaire B qui après une élimination d'alkoxyde donne l'aldéhyde C et l'éther silylé C'. Un essai concluant de réduction du benzaldéhyde a été effectuée afin d'appuyer cette hypothèse. Une seconde espèce $[V]-H$ régénérée *in situ* réagit sur l'aldéhyde C et mène à l'intermédiaire D. Une réaction d'échange permet de générer l'éther silylé E qui après hydrolyse mène à l'alcool désiré. Ce mécanisme est inspiré des travaux de S. L. Buchwald sur la réduction des esters avec le système $Ti(OiPr)_4/PMHS$.¹⁷¹

Pour appuyer notre hypothèse, une analyse par RMN ^{29}Si a été réalisée sur le brut de la réaction de réduction du 4-méthylbenzoate de méthyle. Les sous-produits siliciés générés ont ainsi pu être identifiés. Le benzène deutéré a été introduit dans le milieu *via* une sonde afin de ne pas modifier le milieu réactionnel.

Après conversion totale de l'ester, sans aucun traitement, plusieurs espèces siliciées ont été détectées dans le milieu réactionnel, parmi lesquelles des polymères cycliques dont le monomère possède le motif $[Si(CH_3)_2O]_n$ à -22 ppm ainsi que le composé D4 $[Si(CH_3)_2O]_4$ à -

20 ppm. Ces polymères sont appelés cyclométhicones et sont notamment utilisées comme additifs de formulation. D'autres pics peuvent être attribués à différents hydrosiloxanes (-6 ppm, -7 ppm) ou à d'autres espèces siliciées (-15 ppm, -12 ppm) cependant aucun pic pouvant correspondre à une espèce Si-Si n'a été détecté. La présence de ce pic aurait pu indiquer le passage par des Si[•] et donc laisser présager un mécanisme radicalaire.

De plus, l'ajout d'un piège à radicaux¹⁷⁹ (TEMPO) dans la réaction n'a pas empêché la réduction de l'ester en alcool.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité du TMDS et du PMHS a été étudiée avec différents métaux afin de mettre en œuvre une nouvelle méthode de réduction des esters qui pourrait être une alternative aux conditions classiques utilisées.

Suite aux expériences menées, deux complexes de métaux ($\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ et $\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$) ont permis de synthétiser l'alcool benzylique à partir du benzoate de méthyle avec le TMDS. Après optimisation, trois systèmes réducteurs ont été développés, dont deux A et B qui ont été retenus pour l'étendue des limitations :

système catalytique A

MoO ₂ (acac) ₂	1 %mol
OPPh ₃	2 %mol
TMDS	4 Si-H
Toluène	2 M

système catalytique B

V(O)(O <i>i</i> Pr) ₃	1 %mol
TMDS	4 Si-H
Toluène	2 M

L'emploi de 1 % de $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ nécessite la présence d'une quantité catalytique de OTPP alors qu'aucun ligand n'est nécessaire avec 1 % du complexe de vanadium $\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_3$. Trois solvants ont permis des réductions totales en alcools : le cyclopenthylméthyléther, le toluène et l'anisole. Le toluène étant le moins coûteux, il a été choisi pour effectuer les réductions d'esters.

¹⁷⁹ (a) Ba, Y. ; Mathias, E. V. US Patent N° 20120065230, **2012**. (b) Carvalho, L. C. ; Estevao, M. S. ; Ferreira, L. M. ; Fernandes, E. ; Marques, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6475-6478.

Les conditions A et B développées au laboratoire ont ensuite été appliquées à la réduction en alcools de différents esters aromatiques et aliphatiques. Les deux systèmes présentent globalement les mêmes réactivités et les mêmes limitations lors de la présence d'un azote qui semble agir comme un poison du catalyseur.

Sous les conditions **A** ($\text{MoO}_2(\text{acac})_2 + \text{OPPh}_3 + \text{TMDS}$) et **B** ($\text{V}(\text{O})(\text{OiPr})_3 + \text{TMDS}$) les doubles liaisons sont conservées et la déhalogénéation n'a pas été observée.

En présence d'une cétone, une double réduction est observée avec un temps de réaction assez long et avec un nitro, seule la réduction de celui-ci a lieu, l'ester restant intact. Une réactivité nulle ou faible a été observée avec les deux systèmes réducteurs lorsqu'un atome d'azote ou un hydroxy est présent sur la molécule.

Appliquées sur une cible proposée par Minakem, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir avec satisfaction de bonnes conversions en l'alcool attendu. Ce résultat est très probablement lié à la présence du groupement carbamate.

D'autres métaux de transition ont été évalués pour la réduction d'esters en présence de TMDS ou de PMHS. Seuls $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ et $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ ont donné des résultats intéressants. Une étude plus approfondie avec ces métaux associés à des ligands pourrait être envisagée et faire l'objet d'un travail ultérieur.

6. Partie expérimentale

6.1. General methods

All reagents were obtained commercially. Tetramethyldisiloxane, 97 % (TMDS) was purchased from Aldrich, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ and $\text{V}(\text{O})(\text{OiPr})_3$ from Strem Chemicals. All reagents and reactants were used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere (argon) in a sealed tube.

All compounds were characterized by spectroscopic data. For NMR and IR analyzes see general methods of chapter 1). For GC-MS see general methods of chapter 2)

6.2. Procédure for the reduction of aromatic and aliphatic esters into alcohols

Procedure A

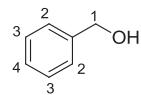
To a solution of ester (8 mmol) in anhydrous toluene (1.5-2 M) were added $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (1 mol%, 0.08 mmol, 26.1 mg), OPPh_3 (2 mol%, 0.16 mmol, 44.5 mg) and tetramethyldisiloxane (2 eq., 16 mmol, 2.8 mL). The reaction mixture was stirred at 100°C for 7 to 48 h depending on the substrate. Thereafter 10 mL of THF and TBAF 1 M in THF (1 equiv., 8 mL) were added in the medium. The mixture was stirred for 2 h. The organic phase was diluted with dichloromethane and washed with water, dried over MgSO_4 and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by

column chromatography on silica gel (cyclohexane 99.9 %, Ethyl Acetate 0.1 % to 90/10) to yield alcohols **b**.

Procedure B

Same procedure as A was followed. MoO₂(acac)₂ and OPPh₃ were replaced by V(O)(OiPr)₃.

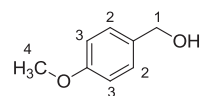
Benzyl alcohol (35b) [100-51-6]



C₇H₈O
108.14 g/mol

Yellow oil, 90 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.38-7.29 (m, 5H, H_{2,3,4}), 4.70 (s, 2H, H₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 141.0, 133.3, 128.5, 127.6, 127.1 and 64.8. GC-MS : RT= 5.32 min. m/z (intensity %) = 108 (72) [M⁺], 137 (31), 79 (100), 77 (62) [M - CH₂OH]⁺. IR (cm⁻¹) *v*_{max} : 3311, 3064, 3030, 2923, 285, 1496, 1453, 1207, 1011, 911, 806, 732, 695.

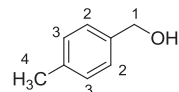
4-methoxybenzyl alcohol (36b) [105-13-5]



C₈H₁₀O₂
138.16 g/mol

Colorless oil, 80 %. ¹H NMR δ= 7.29 (d, 2H, H₂, *J* = 8.9), 6.89 (d, 2H, H₃, *J* = 8.7), 4.62 (s, 2H, H₁), 3.81 (s, 3H, H₄), 1.58 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR δ= 158.9, 133.3, 128.6, 113.8, 64.3 and 55.1. GC-MS : RT= 7.89 min. m/z (intensity %) = 138 (100) [M⁺], 137 (31), 109 (39), 107 (10) [M - CH₂OH]⁺, 77 (11). IR *v*_{max} : 3328, 2934, 2835, 1611, 1512, 1243, 1172, 1030, 1003, 813.

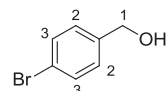
4-methylbenzyl alcohol (37b) [589-18-4]



C₈H₁₀O
122.16 g/mol

White crystalline solid, 79 %, m.p : 64°C (m.p Litt.: 50 to 63 °C). ¹H NMR δ = 7.27 (d, 2H, H₃, *J* = 7.9), 7.18 (d, 2H, H₂, *J* = 7.9), 4.66 (s, 2H, H₁), 2.37 (s, 3H, H₄), 1.61 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR δ= 138.2, 137.2, 129.2, 127.2, 64.8 and 21.3. GC-MS : RT= 6.38 min. m/z (intensity %) = 122 (100) [M⁺], 121 (20), 107 (100) [M - CH₃]⁺, 93 (32), 91 (62) [M - CH₂OH]⁺, 79 (70), 77 (32). IR *v*_{max} : 3347, 2921, 1517, 1444, 1340, 10207, 1453, 1027, 1012, 802.

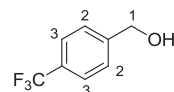
4-bromobenzyl alcohol (38b) [873-75-6]



C₇H₇BrO
187.03 g/mol

White crystalline solid, 89 %, m.p : 77°C (m.p Litt.: 76 to 79 °C). ¹H NMR δ= 7.48 (d, 2H, H₃, *J* = 8.3), 7.24 (d, 2H, H₂, *J* = 7.9), 4.66 (s, 2H, H₁), 1.57 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR δ= 140.0, 131.9, 128.9, 121.7 and 64.7. GC-MS : RT= 8.36 min. m/z (intensity %) = 186 (24) [M - H]⁺, 157 (8) [M - CH₂OH]⁺, 107 (66) [M - Br]⁺, 79 (100), 77 (70). IR *v*_{max} : 3260, 2921, 1591, 1486, 1446, 1403, 1021, 1007, 827, 791.

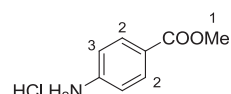
4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol (40b) [349-95-1]



C₈H₇F₃O
176.14 g/mol

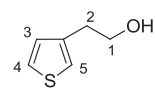
Colorless oil, 67 %. ¹H NMR δ= 7.62 (d, 2H, H₃, *J* = 8.1), 7.48 (d, 2H, H₂, *J* = 8.1), 4.78 (s, 2H, H₁), 1.75 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR δ= 144.9, 129.7 (Cq, *J* = 32.1), 127.0, 125.5, 124.1 (Cq, *J* = 218.2) and 64.2. GC-MS : RT= 5.91 min. m/z (intensity %) = 176 (100) [M⁺], 145 (10) [M - CH₂OH]⁺, 127 (76), 107 (100) [M - CF₃]⁺, 79 (94), 77 (42). IR *v*_{max} : 3316, 2929, 1419, 1322, 1100, 1065, 1015, 816.

Methyl-4-aminobenzoate hydrochloride (41b) [619-45-4]



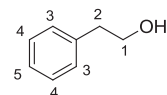
HCl.H₂N
C₈H₁₀ClNO₂
187.62 g/mol

Beige solid, 53 %. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ= 8.13 (d, 2H, H₂, *J* = 8.9), 7.37 (d, 2H, H₃, *J* = 8.9), 3.94 (s, 3H, H₁). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ = 168.0, 137.4, 133.3, 132.8, 125.3, 53.8. IR *v*_{max} : 2849, 2551, 1725, 1611, 1557, 1507, 1436, 1279, 1110, 756.

3-thiopheneethanol (44b) [13781-67-4]

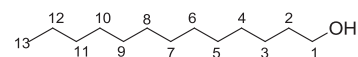
C_6H_8OS
128.19 g/mol

Yellow oil, 74 %. 1H NMR δ = 7.27 (d, 1H, H_4 , $J = 4.0$), 7.02 (s, 1H, H_5), 6.95 (d, 1H, H_3 , $J = 4.0$), 3.82 (t, 2H, H_1 , $J = 6.4$), 2.88 (t, 2H, H_2 , $J = 6.20$), 1.47 (br s, 1H, OH). ^{13}C NMR δ = 139.0, 128.4, 125.6, 121.5, 62.6 and 33.5. GC-MS : RT = 6.34 min. m/z (intensity %) = 128 (28) [M^{+*}], 110 (3), [$M - H_2O$] $^{+*}$, 97 (100) [$M - CH_2OH$] $^{+*}$. IR ν_{max} : 3329, 2929, 1409, 1044, 1018, 834, 769.

2-phenylethanol (45b) [60-12-8]

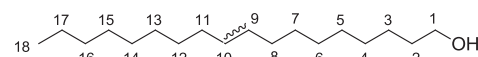
$C_8H_{10}O$
122.16 g/mol

Orange oil, 70 %. 1H NMR δ = 7.32-7.22 (m, 5H, $H_{3,4,5}$), 3.87 (t, 2H, H_1 , $J = 6.6$), 2.88 (t, 2H, H_2 , $J = 6.6$), 1.45 (br s, 1H, OH). ^{13}C NMR δ = 138.6, 129.4, 128.9, 126.8, 64.0 and 39.5. GC-MS : RT = 6.16 min. m/z (intensity %) = 122 (52) [M^{+*}], 92 (82), 91 (100) [$M - CH_2OH$] $^{+*}$. IR ν_{max} : 3329, 3026, 2937, 2875, 1496, 1453, 1043, 745, 697.

Tridecanol (46b) [112-70-9]

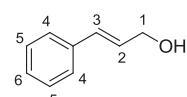
$C_{13}H_{28}O$
200.36 g/mol

Colorless oil, 94 %. 1H NMR δ = 3.64 (t, 2H, H_1 , $J = 6.4$), 1.54-1.60 (m, 2H, H_2), 1.19-1.39 (m, 21H, H_3-H_{12}), 0.88 (t, 3H, H_{13} , $J = 6.4$). ^{13}C NMR δ = 62.9, 33.0, 32.2, 30.0, 29.7, 26.1, 22.9, 14.3. GC-MS : RT = 9.49 min. m/z (intensity %) = 183 (0.5) [$M - OH$] $^{+*}$, 140 (8), 111 (23), 97 (37), 83 (54), 69 (60), 55 (57). IR ν_{max} : 3329, 2921, 2852, 1466, 1056, 720.

(Z), (E)-octadec-9-enol (47b) [84286-21-5]

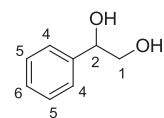
$C_{18}H_{36}O$
268.48 g/mol

Colorless oil, 88 %. 1H NMR δ = 5.34-5.47 (m, 2H, $H_{9,10}$), 3.63 (t, 2H, H_1 , $J = 6.6$), 1.92-2.09 (m, 3H, H_2 , OH), 1.56 (t, 2H, H_3 , $J = 6.6$), 1.17-1.40 (m, 26H, H_4-H_{17}), 0.88 (t, 3H, H_{18} , $J = 6.4$). ^{13}C NMR δ = 130.6, 130.1, 62.9, 33.0, 32.2, 30.0-29.4, 27.5, 26.1, 23.0 and 14.3. GC-MS : RT = 13.75 min and 13.78 min. m/z = 250 (5) [$M - H_2O$] $^{+*}$. IR ν_{max} : 3328, 2921, 2852, 1465, 1056, 965.

Cinnamyl alcohol (48b) [104-54-1]

$C_9H_{10}O$
134.18 g/mol

Yellow oil, 82 %. 1H NMR δ = 7.41-7.21 (m, 5H, $H_{4,5,6}$), 6.63 (d, 1H, H_3 , $J = 16$), 6.42-6.33 (m, 1H, H_2), 4.33 (d, 2H, H_1 , $J = 7.2$), 1.55 (br s, 1H, OH). ^{13}C NMR δ = 136.9, 130.9, 128.8, 128.5, 127.7, 126.6 and 63.3. GC-MS : RT = 7.87 min. m/z (intensity %) = 134 (82) [M^{+*}], 115 (50), 105 (50), 92 (100), 91 (83), 78 (58). IR ν_{max} : 3315, 2923, 2854, 1494, 1448, 1091, 1008, 965, 732, 691.

1-phenyl-1,2-ethanediol (49b) [93-56-1]

$C_8H_{10}O_2$
138.16 g/mol

Yellow crystalline solid, 20 %, m.p : 63°C (m.p Litt.: 54 to 70 °C). 1H NMR δ = 7.36-7.30 (m, 5H, $H_{4,5,6}$), 4.82 (dd, 1H, H_2 , $J = 3.6$, $J = 8.1$), 3.78-3.63 (m, 2H, H_1), 2.49 (br s, 2H, 2 OH). ^{13}C NMR δ = 140.8, 128.7, 128.1, 126.4, 75.0 and 68.2. GC-MS : RT = 7.98 min. m/z (intensity %) = 138 (6) [M^{+*}], 107 (88) [$M - CH_2OH$] $^{+*}$, 79 (100), 77 (72). IR ν_{max} : 3199, 2932, 1148, 1340, 1033, 1023, 747, 1027, 697.

CHAPITRE 4

REDUCTION DE LA FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE – CYCLISATION DE DIACIDES

I. Réduction de la fonction acide carboxylique	111
1. Introduction	111
2. Rappels bibliographiques	112
2.1. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrures de bore et d'aluminium	112
2.2. Réduction des acides carboxyliques en alcools par hydrogénation	116
2.3. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrosilanes	119
3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction acide carboxylique	120
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	120
3.1.1. <i>Passage par un éther silylé</i>	120
3.1.2. <i>Réduction d'acides carboxyliques en une étape</i>	122
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	125
3.3. Essai d'application synthétique : synthèse du cyclobutylméthanol	127
3.3.1. <i>Réduction de l'acide cyclobutane carboxylique : état de l'art</i>	127
3.3.2. <i>Réduction de l'acide cyclobutane carboxylique : application du système $InBr_3/$</i>	128
<i>TMDS</i>	129
4. Conclusion	
II. Cyclisation de diacides	130
1. Introduction	130
2. Synthèse d'éthers cycliques à 5 ou 6 chaînons substitués en position 3- ou 4- :	131
rappels bibliographiques	
2.1. Synthèse par hydrogénation	132
2.2. Synthèse par cyclisation radicalaire	133
2.3. Synthèse à partir de diols ou d'alcools	135
2.3.1. <i>A partir de diols</i>	135
2.3.2. <i>A partir de d'alcools</i>	137
2.4. Synthèse par cyclisation de type ène	139
2.5. Autres méthodes d'accès aux cycles oxygénés	140
3. Nouvelle méthode d'accès aux cycles oxygénés à 5 et 6 chaînons	140
3.1. Faisabilité de la réaction de cyclisation	141
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	141

3.3. Essai d'application synthétique : synthèse de 4-oxo ou 4-hydroxyTHP et de 3-hydroxyTHF	144
3.3.1. <i>Formation de ces cycles oxygénés : état de l'art</i>	145
3.3.2. <i>Synthèses des cibles Minakem : application du système InBr₃/TMDS</i>	146
3.3.2.1. <i>Synthèse de l'acétal</i>	149
3.3.2.2. <i>Synthèse de l'oxime</i>	150
3.3.2.3. <i>Synthèse du benzyloxy</i>	151
3.3.2.4. <i>Synthèse en version racémique</i>	152
3.3.2.5. <i>Synthèse en version asymétrique</i>	153
4. Mécanisme	154
5. Conclusion	156
6. Partie expérimentale	157
6.1. General methods	157
6.2. Procedures	157

CHAPITRE 4. REDUCTION DE LA FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE – CYCLISATION DE DIACIDES

I. REDUCTION DE LA FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE

1. Introduction

Précurseurs d'esters facilement réductibles, les acides carboxyliques sont des molécules moins réactives, donc moins faciles à réduire, comprenant un groupement carboxyle COOH. Le groupe carboxyle est constitué d'un carbone lié par une double liaison à un oxygène et par une simple liaison à un hydroxyle.

Les acides carboxyliques sont abondamment présents dans la nature, notamment sous la forme d'acides gras. Ils sont importants en industrie, comme l'acide adipique (en industrie des polymères), l'acide acétique ou encore l'aspirine.

Selon les systèmes réducteurs employés, les acides carboxyliques peuvent être réduits en aldéhydes, en alcools ou en alcanes (Schéma 74).

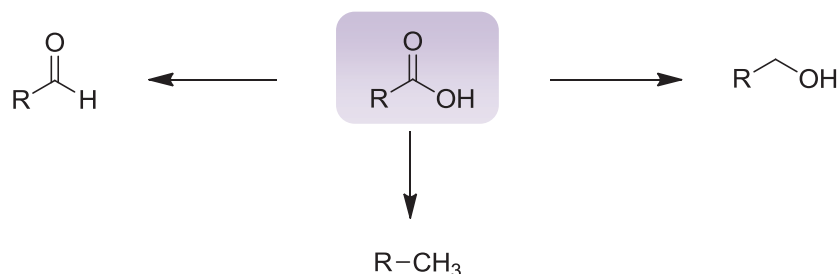


Schéma 74. Différentes voies de réductions d'acides carboxyliques

Dans notre cas nous nous sommes intéressés à la réduction des acides en alcools. Plusieurs méthodes ont été développées à ce jour pour cette transformation, en effet les alcools étant des fonctions très présentes en synthèse organique et également dans le milieu industriel, la réduction d'acides carboxyliques en alcools est donc un défi intéressant. Les alcools sont plus facilement préparés à partir d'esters qui sont eux-mêmes issus des acides carboxyliques correspondants.

De ce fait, nos partenaires industriels ont souhaité la mise en œuvre d'un nouveau système réducteur pour la synthèse du cyclobutylméthanol à partir de l'acide cyclobutane carboxylique (Schéma 75) actuellement réduit par préparation *in situ* de BH₃ (NaBH₄ + acide).

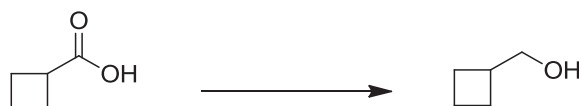


Schéma 75.

Un rappel bibliographique suivi des travaux réalisés au laboratoire sur la réduction d'acides carboxyliques en alcools seront détaillés dans la première partie de ce chapitre.

2. Rappels bibliographiques

Dans la littérature, la réduction de la fonction acide carboxylique en alcool est le plus souvent réalisée par des hydrures de bore et d'aluminium, ainsi que par hydrogénation. D'autres systèmes n'utilisant pas ces conditions ont également été décrits, et peu d'exemples mentionnant l'utilisation d'hydrosiloxanes comme source d'hydrures ont été publiés.

2.1. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrures de bore et d'aluminium

De nombreuses études permettant l'accès à des alcools à partir de leurs acides carboxyliques correspondants ont été menées avec des hydrures d'aluminium et de bore.⁵ Les premières expérimentations ont été effectuées avec LiAlH_4 , qui a montré une bonne efficacité pour la réduction d'acides carboxyliques ; cependant la réactivité de cet hydrure métallique est si élevée que celui-ci réduit une très grande partie des fonctions organiques et ne permet donc aucune sélectivité.¹⁸⁰ Depuis, d'autres hydrures d'aluminium ont été développés tels qu'un complexe LiAlH_4 -*N*-méthylpyrrolidine,¹⁸¹ $\text{Li}(t\text{BuS})_3\text{AlH}$ ¹⁸² ou encore *i*- $\text{Bu}_2\text{AlO}_2\text{CCH}_3$ et *i*- $\text{Bu}_2\text{AlO}_2\text{CCF}_3$,¹⁸³ LiAlH_3CN (Schéma 76) ou NaAlH_3CN .¹⁸⁴

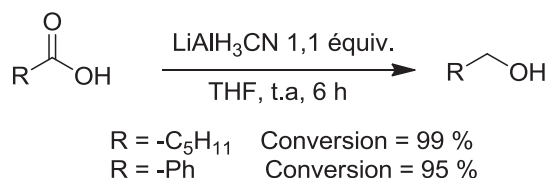
¹⁸⁰ Brown, H. C. ; Weissman, P. M. ; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458-1463.

¹⁸¹ Fuller, J. C. ; Stangeland, E. L. ; Jackson, T. C. ; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1515-1518.

¹⁸² Cha, J. S. ; Yu, S. J. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *65*, 7-13.

¹⁸³ Cha, J. S. ; Yu, S. J. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *65*, 15-23.

¹⁸⁴ Cha, J. S. ; Yu, S. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1588-1592.

Schéma 76. Réduction par LiAlH₃CN

La nature du contre ion ne semble avoir que peu d'influence puisqu'avec NaAlH₃CN des conversions similaires sont obtenues ; la même observation a pu être notée par J. S. Cha et H. C. Brown qui ont étudié la réactivité de NaAlH₄ par rapport à LiAlH₄.¹⁸⁵

Ces nouveaux hydrures ne sont cependant pas plus sélectifs que LiAlH₄, de nombreuses fonctions organiques étant partiellement voire totalement réduites ; et dans certains cas la réduction des acides carboxyliques s'effectue avec de faibles et moyennes conversions.

Des alanes complexés à des amines ont également été rapportés dans les années 90 sans amélioration nette de la sélectivité vis-à-vis des esters, chlorures d'acides, d'amides ou de nitriles.¹⁸⁶

Contrairement à LiAlH₄ qui est un agent réducteur puissant et non sélectif, NaBH₄ est plus doux et n'est vraiment efficace que sur les aldéhydes et cétones. Sur les autres fonctions organiques les réactions sont lentes et sur les acides carboxyliques NaBH₄ est inerte¹⁸⁷ ou nécessite l'utilisation de diglyme et des températures élevées.¹⁸⁸

Cependant l'ajout d'un additif permet d'utiliser cet agent réducteur sur les acides carboxyliques. Dans les années 90, M. Periasamy a ainsi associé I₂ à NaBH₄ ce qui a permis de réduire avec efficacité des acides carboxyliques en alcools en présence d'esters et de doubles liaisons. L'ordre d'addition des réactifs pour la réduction d'un acide insaturé a une grande importance. En effet I₂ doit être nécessairement ajouté en dernier ;¹⁸⁹ si cela n'est pas le cas, une perte de la chimiosélectivité est observée et un mélange de diol et d'acide hydroxyundécanoïque est obtenu par hydroboration de la double liaison (Schéma 77).¹⁹⁰

¹⁸⁵ Cha, J. S. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4121-4131.

¹⁸⁶ (a) Marlett, E. M. ; Park, W. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2968-2969. (b) Marlett, E. M. ; Park, **1992**, W. S. US Patent N° 5,113,025. (c) Cha, J. S. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3974-3979.

¹⁸⁷ Chaikin, S. W. ; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122-125.

¹⁸⁸ Zhy, H. J. ; Pittman Jr, C. U. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1733-1750.

¹⁸⁹ Kanth, J. V. B. ; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964-5965.

¹⁹⁰ Prasad, A. S. B. ; Kanth, J. V. B. ; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623-4628.

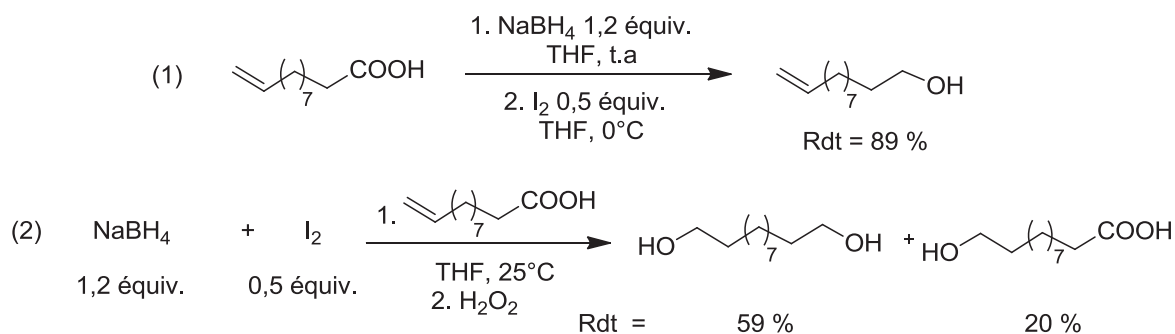
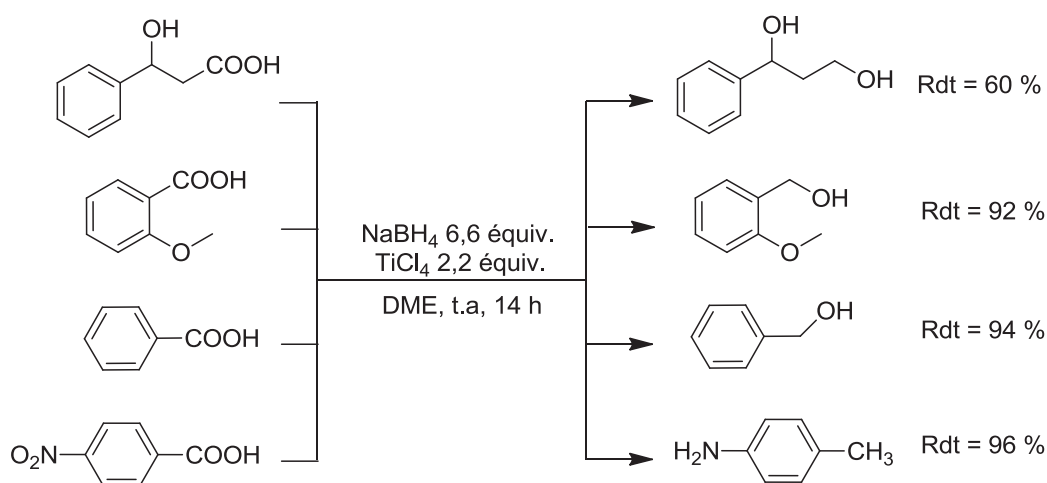


Schéma 77. Réduction d'acide undécanoïque

L'association de NaBH_4 avec Br_2 a également été rapportée pour la réduction des acides aromatiques.¹⁹¹

En présence de TiCl_4 , les acides sont réduits en alcools avec de bons rendements de manière non sélective. Les conditions réductrices ont été appliquées à des acides aliphatiques et aromatiques. Selon la nature des substituants de l'acide benzoïque, les réductions du cycle aromatique ou de l'acide en alcool ou en alcane ont été observées (Schéma 78).¹⁹²

Schéma 78. Réduction de différents acides carboxyliques avec $\text{NaBH}_4/\text{TiCl}_4$

La réduction efficace d'amino acides en amino alcools a également été décrite par A. Abiko en utilisant $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ comme système réducteur. L'acide sulfurique peut être remplacé par HCl , $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, I_2 , MeI , Me_2SO_4 , MeOTs et MeSO_3H avec des rendements moyens à bons selon l'additif employé. L'auteur précise cependant que l'acide sulfurique offre plus d'avantages, les conditions étant moins onéreuses, simples et applicables à grande échelle

¹⁹¹ Zhang, S. J. ; Hu, W. X. ; Chen, H. Q. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1463–1465.

¹⁹² Kano, S. ; Tanaka, Y. ; Sugino, E. ; Hibino, S. *Synthesis*, **1980**, 695-697.

sans risques d'explosions.¹⁹³ La littérature fournit encore d'autres exemples d'associations avec NaBH₄.¹⁹⁴

Afin de faciliter la réduction d'acides carboxyliques, le passage par un anhydride mixte a été envisagé par plusieurs équipes de recherches. Les anhydrides mixtes sont synthétisés par action du chloroformate d'éthyle en présence de triéthylamine sur l'acide carboxylique puis réduits en alcool par NaBH₄. Par ce biais plusieurs acides carboxyliques ont pu être transformés en alcools de façon sélective, cependant la réduction d'un acide benzoïque porteur d'un ester en position *ortho*- mène à une cyclisation pour donner une lactone (Schéma 79).¹⁹⁵

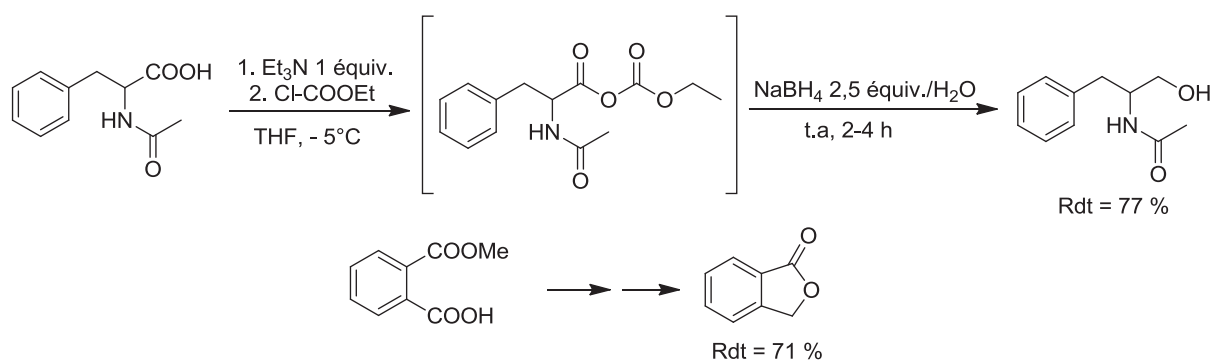


Schéma 79. Réduction sélective d'acides carboxyliques

Ce chemin d'accès aux alcools a également été décrit avec NaBH₄ associé à différents additifs : NaBH₄/SmI₃,¹⁹⁶ NaBH₄/ MeOH¹⁹⁷ ou encore BER-Ni(OAc)₂ (résine échangeuse synthétisée par action de NaBH₄ avec une résine échangeuse d'anion).¹⁹⁸ L'activation d'acides carboxyliques a également été réalisée par G. Kokotos en préparant le fluorure d'acyle correspondant qui subit ensuite l'attaque de NaBH₄ en présence de méthanol. Les alcools formés sont obtenus avec de très bons rendements et la réduction est sélective par rapport aux doubles liaisons, aux nitro, aux amides et aux lactones.¹⁹⁹

¹⁹³ Abiko, A. ; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.

¹⁹⁴ (a) Brown, H. C. ; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 567-607. (b) Cho, S. D. ; Park, Y. D. ; Kim, J. J. ; Falck, J. R. ; Yoon, Y. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 407-409.

¹⁹⁵ Ishizumi, K. ; Koga, K. ; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 492-497.

¹⁹⁶ Jung, M. E. ; Usui, Y. ; Vu, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5977-5980.

¹⁹⁷ Soai, K. ; Yokoyama, S. ; Mochida, K. *Synthesis* **1987**, 647-648.

¹⁹⁸ Bandgar, B. P. ; Modhave, R. K. ; Sande, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1996**, 1993-1994.

¹⁹⁹ Kokotos, G. ; Noula, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6994-6996.

Des borohydrures de zinc²⁰⁰ ou de titane²⁰¹ ont aussi été rapportés pour la réduction non sélective d'acides carboxyliques.

Enfin, des boranes ont été utilisés pour la préparation d'alcools à partir d'acides carboxyliques. $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a été employé par N. M. Yoon²⁰² et H. C. Brown qui a utilisé un excès d'hydrures. Un intermédiaire tricycloxyborane est formé puis hydrolysé en alcool avec l'excès de borane présent dans le milieu (Schéma 80).²⁰³

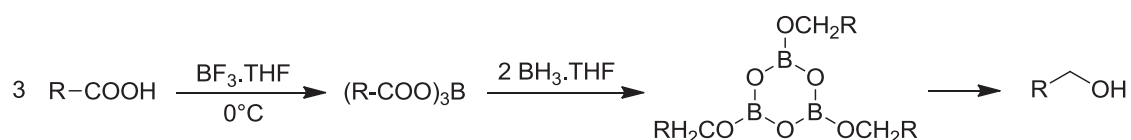


Schéma 80.

Contrairement aux borohydrures métalliques, les réductions d'acides effectuées à l'aide de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ sont beaucoup plus rapides.^{194a} Cet hydrure est capable de réduire plusieurs fonctions organiques de façon plus ou moins rapide. L'emploi de diphénylamine borane ne permet pas d'améliorer la sélectivité.²⁰⁴

2.2. Réduction des acides carboxyliques en alcools par hydrogénation

De nombreux systèmes métalliques sont référencés dans la littérature pour l'hydrogénation d'acides en alcools en milieu hétérogène. Dans les années 30 des catalyseurs aux chromites métalliques contenant des oxydes de cuivre, zinc et cadmium ont été rapportés dans un brevet de W. A. Lazier.²⁰⁵ Après préparation du catalyseur, l'hydrogénation de plusieurs acides carboxyliques à des températures élevées (390°C) et sous des pressions voisines de 200 bar a permis d'obtenir des mélanges composés d'alcools et d'esters. L'ajout d'une quantité catalytique d'oxyde de fer (0,1 à 10 %) au chromite de cuivre rapportée par A. Guyer quelques années plus tard permet d'activer le catalyseur et ainsi d'accélérer les temps de

²⁰⁰ (a) Ranu, B. C. *Synlett*. **1993**, 885-892. (b) Narasimhan, S. ; Madhavan, S. ; Prasad, K. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5314-5315. (c) Narasimhan, S. ; Balakumar, R. *Aldrichimica Acta*. **1998**, *31*, 19-26.

²⁰¹ Ravikumar, K. S. ; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 826-830.

²⁰² Yoon, N. M. ; Cho, B. T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2475-2478.

²⁰³ Yoon, N. M. ; Pak, C. S. ; Brown, H. C. ; Krishnamurthy, S. ; Stocky, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.

²⁰⁴ Camacho, C. ; Uribe, G. ; Contreras, R. *Synthesis* **1982**, 1027-1030.

²⁰⁵ Lazier, W. A. US Patent N° 1,839,974, **1932**.

réaction et conversions.²⁰⁶ Des catalyseurs mixtes de cobalt contenant au moins un élément tel que le cuivre, le chrome, le manganèse ou molybdène employés à températures et pressions élevées ont également été décrits.²⁰⁷ De la même manière, des catalyseurs mixtes à base de tungstène ou molybdène,²⁰⁸ de ruthénium²⁰⁹ ont pu être utilisés pour ce type de transformation ainsi que des systèmes bimétalliques comme Ru-Sn/Al₂O₃ décrits pour la synthèse d'alcools ou de diols obtenus généralement en mélange avec des lactones et d'autres sous produits.²¹⁰

L'hydrogénation hétérogène ou homogène d'acides carboxyliques décrite au milieu des années 90 par T. Fuchikami à l'aide de catalyseurs bimétalliques a permis d'obtenir des alcools avec de bons rendements. Plusieurs complexes de métaux : rhodium et rhénium, molybdène ou tungstène ainsi que de ruthénium/molybdène, ruthénium/ rhénium, platine/ rhénium ont été couplés et testés sur différents acides aliphatiques (Schéma 81). L'alcool est obtenu en présence de faibles quantités d'alcane.²¹¹

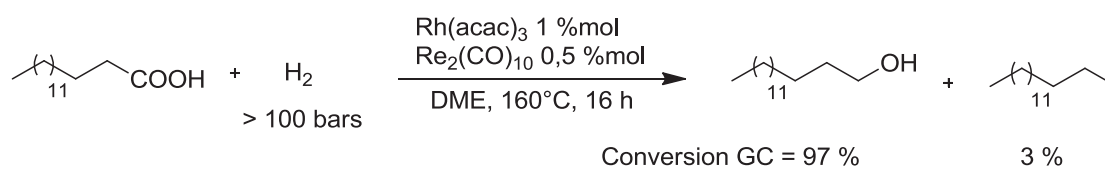


Schéma 81. Exemple d'hydrogénation de l'acide pentadécanoïque avec un catalyseur Rh/Re

En 1959, l'utilisation de rhénium « black » ou heptoxyde réduit *in situ* a été envisagée pour la synthèse d'alcools à partir des acides correspondants. Des essais de réduction ont été réalisés sur plusieurs acides. La formation parfois importante d'ester limite l'utilisation de ces conditions pour la synthèse d'alcools.²¹² Cette observation a également été notée dans certaines conditions citées précédemment. L'association de rhénium (le plus souvent heptoxyde) avec des complexes de palladium,²¹³ de platine²¹⁴ ou d'osmium²¹⁵ avec ou sans

²⁰⁶ Guyer, A. US Patent N° 2,110,483, **1938**.

²⁰⁷ (a) Adam, K. ; Haarer, E. ; Dorfner, K. US Patent N° 3,478,112, **1969**. (b) Schuster, L. ; Mueller, F. J. ; Anderlohr, A. ; Blei, P. ; Eigenberger, G. ; Höppner, B. ; Kaibel, G. ; Steiner, W. US Patent N° 4,517,391, **1985**.

²⁰⁸ Kitson, M. ; Williams, P. S. US Patent N° 4,777,303, **1988**.

²⁰⁹ Pesa, F. A. ; Graham, A. M. ; Kliewer, W. R. US Patent N° 4,398,039, **1983**.

²¹⁰ Toba, M. ; Tanaka, S. I. ; Niwa, S. I. ; Mizukamia, F. ; Koppány, Z. ; Guczi, L. ; Cheah, K. Y. ; Tang, T. S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, 189, 243-250.

²¹¹ He, D. H. ; Wakasa, N. ; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1059-1062.

²¹² Broadbent, H. S. ; Campbell, G. C. ; Bartley, W. J. ; Johnson, J. H. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1847-1854.

²¹³ (a) Wunder, F. ; Freudenberg, D. ; Fernholz, H. Patent FR 76 13115, **1976**. (b) Disteldorf, J. ; Huebel, W. ; Wessendorf, R. ; Broschinski, L. FR Patent 77 03643, **1977**.

²¹⁴ (a) Trivedi, B. C. US Patent N° 4,104,478, **1978**. (b) Haresh, G. M. ; Paun, C. ; Pilus, R. ; Rooney, D. W. ; Thompson, J. M. ; Hardacre, C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6279-6281.

support permet d'augmenter considérablement le taux de conversion de l'acide de départ. Les alcools sont obtenus majoritairement en présence soit d'ester, soit d'alcane. Contrairement aux autres méthodes, l'hydrogénation en présence du catalyseur Re/ Pt ou Pt supporté sur TiO₂ décrit par C. Hardacre permet la formation plus douce d'alcools (formation secondaire d'alcane par décarboxylation), les températures et pressions employées étant de 60 à 130°C et 5 à 20 bar (Schéma 82).^{214b}

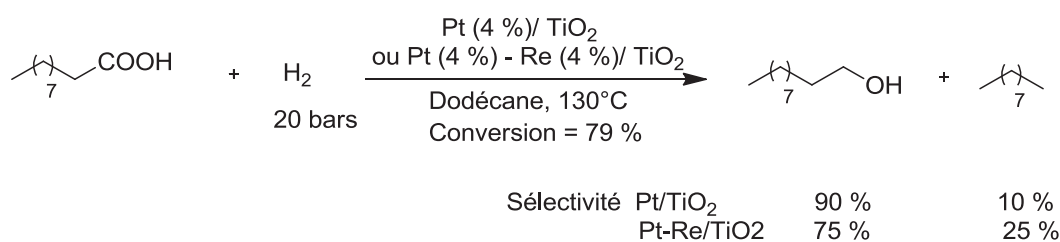


Schéma 82. Exemple de réduction avec le platine ou platine-rhénium

Des complexes de ruthénium, notamment du RuO₂, ont également été employés avec efficacité pour l'hydrogénation d'acides sous des températures comprises entre 120 et 200°C et des pressions supérieures à 500 bar.²¹⁶ Un complexe poly- γ -aminopropylsiloxane de ruthénium décrit par B. W. Mao en 2003 permet d'accéder à des alcools de manière efficace (Schéma 83).²¹⁷

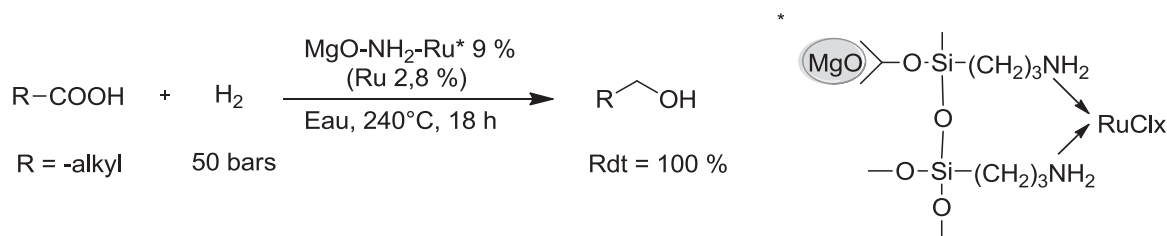


Schéma 83. Réduction d'acides aliphatiques par un complexe de ruthénium

D'autres catalyseurs de nickel ou palladium ont aussi été rapportés pour effectuer cette réaction dans des conditions douces (25°C, 1-10 bar).²¹⁸

²¹⁵ Yoshino, K. ; Kajiwara, Y. ; Takaishi, N. ; Inamoto, Y. ; Tsuji, J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1990**, *67*, 21-24.

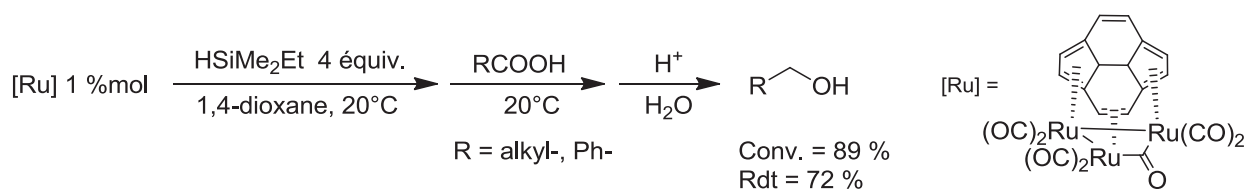
²¹⁶ (a) Ford, T. A. US Patent N° 2,607,807, **1952**. (b) Carnahan, J. E. ; Ford, T. A. ; Gresham, W. F. ; Grigsby, W. E. ; Hager, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3766-3768.

²¹⁷ Mao, B. W. ; Cai, Z. Z. ; Huang, M. Y. ; Jiang, Y. Y. *Polym. Adv. Technol.* **2003**, *14*, 278-281.

²¹⁸ Lee, D. ; Cho, S. I. ; Kim, G. J. ; Kim, H. ; Lee, I. M. *J. Ind. Eng. Chem.* **2007**, *13*, 1067-1075.

2.3. Réduction des acides carboxyliques en alcools par les hydrosilanes

Contrairement aux autres fonctions organiques, l'hydrosilylation d'acides carboxyliques pour l'accès à des alcools, ou des éthers silylés, a été peu rapportée. En 2001, la préparation d'alcane à partir d'aldéhydes, de chlorure d'acides, d'esters ou d'acides a été décrite par combinaison de Et_3SiH / $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$. Il est cependant noté que selon le traitement de la réaction, les acides benzoïques peuvent être transformés en éthers silylés avec d'excellents rendements isolés.²¹⁹ Nagashima a peu de temps après décrit l'hydrosilylation d'amides, d'esters et d'acides en amines ou alcools correspondants grâce à un complexe de ruthénium (1 %) associé à EtMe_2SiH (4 équiv.). A titre d'exemple, la réduction de l'acide 3-phénylpropionique est présentée ci-dessous (Schéma 84).¹⁶⁴

Schéma 84. Réduction d'acides carboxyliques par Ru/ EtMe_2SiH

N. J. Lawrence a mis en évidence l'utilisation de PMHS (10 équiv.) dans les années 90 pour cette transformation catalysée par un complexe de titane $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ employé en quantités stœchiométriques. Les acides aromatiques et aliphatiques sont réduits en alcools avec de bons rendements.¹⁷² Des résultats comparables à partir d'acides benzoïques ont pu être obtenus en substituant le complexe de titane par une quantité catalytique de TBAF (2 %)¹⁷³ (Schéma 85).

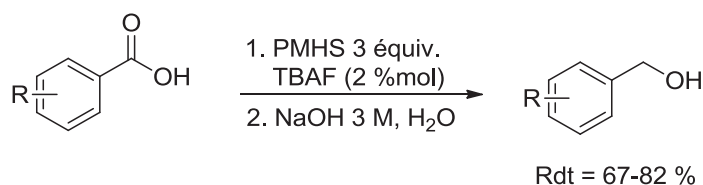


Schéma 85. Réduction d'acides benzoïques par le système PMHS/TBAF

²¹⁹ Gevorgyan, V. ; Rubin, M. ; Liu, J. X. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1672-1675.

3. Nouvelle méthode de réduction de la fonction acide carboxylique

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

3.1.1. Passage par un ester silylé

Dans le chapitre précédent, la réduction de la fonction ester a été étudiée. Les conditions mises en œuvre utilisent un catalyseur de molybdène ou de vanadium en présence de TMDS comme source d'hydrures.

Dans un premier temps, il nous a paru intéressant de préparer à partir d'un acide carboxylique l'ester silylé correspondant, le but étant ensuite de réduire ce dernier en alcool grâce aux conditions développées pour la réduction d'esters comme le montre le schéma 86.

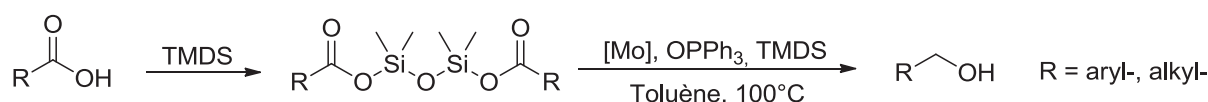


Schéma 86. Méthode envisagée pour l'accès aux alcools

La synthèse d'esters silylés à partir d'acides a été décrite sous différentes conditions. Des complexes de cuivre,²²⁰ de ruthénium,²²¹ de zinc,²²² de rhodium²²³ ou encore de palladium²²⁴ ont été rapportés associés à un hydrosiloxane ou hydrosilane de formule générale R_3SiH où R peut représenter des groupements différents. A titre d'exemple la silylation de l'acide acétique par $Pd(OAc)_2$ et l'octaméthyltétrasiloxane OMTS est présentée ci-dessous (Schéma 87).

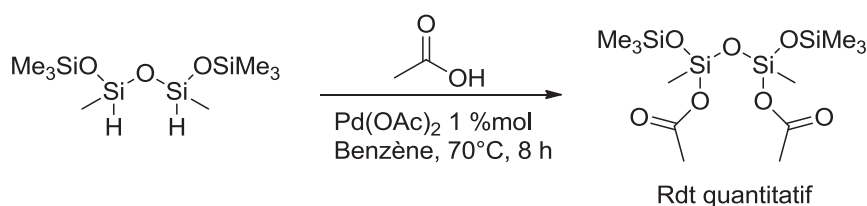


Schéma 87. Préparation d'ester silylé avec $Pd(OAc)_2$ /OMTS

²²⁰ (a) Lipshutz, B. H. ; Frieman, B. ; Birkedal, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2305-2308. (b) Liu, G. B. ; Zhao, H. Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2717-2727. (c) Schubert, U. ; Lorenz, C. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1258-1259.

²²¹ Liu, G. B. ; Zhao, H. Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4* (27).

²²² Liu, G. B. *Synlett.* **2006**, *9*, 1431-1433.

²²³ Iovel, I. ; Popelis, J. ; Gaukhan, A. ; Lukevics, E. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 123-130.

²²⁴ (a) Li, Y. ; Kawakami, Y. *Macromolecules* **1999**, *32*, 8768-8773. (b) Chauhan, M. ; Chauhan, B. P. S. ; Boudjouk, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1027-1029.

La réaction sans complexes métalliques est également possible en présence d'Et₃SiH et d'une quantité catalytique de TPP dans le DMF.²²⁵

Dans le cadre de notre étude, certaines conditions décrites dans la littérature ont été testées en présence de TMDS. Les essais ont été réalisés sur l'acide octanoïque et l'acide benzoïque (Tableau 29) et les solvants ont été préalablement séchés et désoxygénés.

Tableau 29. Essais réalisés pour la formation d'ester silylé



Entrée	R	Métal (%mol)	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	CuCl(PPh ₃) ₃ (4)	CH ₃ CN	80	16	0
2	Ph	CuCl(PPh ₃) ₃ (5,6)	CH ₃ CN	80	24	0
3	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Pd(OAc) ₂ (1)	Toluène	t.a	20	25
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Pd(OAc) ₂ (1)	Toluène	50	20	21
5	Ph	Pd(OAc) ₂ (1)	Toluène	70	20	39
6	Ph	PPh ₃ (4)	DMF	120	20	0

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Les résultats obtenus montrent qu'il est difficile de préparer efficacement l'ester silylé avec du TMDS. Deux complexes de métaux décrits pour cette transformation ont été testés : le cuivre, qui n'a permis de convertir ni l'acide octanoïque ni l'acide benzoïque (Tableau 29, entrées 1 et 2), et le palladium. Avec ce dernier, les conversions en esters silylés restent faibles ; les taux de conversions n'excédant pas 39 % d'ester (Tableau 29, entrées 3, 4 et 5), le reste correspondant à l'acide. L'utilisation de TPP dans le DMF n'a pas permis d'améliorer les conversions (Tableau 29, entrée 6).

Les mélanges d'acide et d'ester obtenus (Tableau 29, entrées 3, 4 et 6) ont été mis en réaction dans les conditions réductrices pour les esters. Pour ces premiers essais, les quantités de molybdène, OTTP et TMDS ont cependant été augmentées. Les résultats sont présentés dans le tableau 30.

²²⁵ Liu, G. B. ; Zhao, H. Y. ; Thiemann, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 807-811.

Tableau 30. Essais réalisés pour la formation d'ester silylé

Entrée	R	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	-Ph	16	9
2	- <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	48	26 ^b
3	- <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	24	50

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^bEssai réalisé sans OPPh₃.

La réduction des esters silylés avec le système réducteur [Mo]/OPPh₃/TMDS n'a pas été effectuée avec efficacité. Avec R = phényle, le taux de conversion du substrat en alcool n'excède pas 9 % (Tableau 30, entrée 1) tandis que 50 % d'alcool ont pu être observés lorsque R = *n*-C₇H₁₅ (Tableau 30, entrée 3).

Les taux de conversions des produits de départ étant peu élevés pour les deux étapes, cette voie d'accès aux alcools a été abandonnée au profit d'une méthode de réduction directe.

3.1.2. Réduction d'acides carboxyliques en une étape

Afin de déterminer la faisabilité de la réduction d'acides carboxyliques en alcools, l'acide octanoïque **52a** a été choisi comme substrat modèle, cet acide étant peu volatile et aliphatique. Plusieurs complexes métalliques ont été testés dans le toluène anhydre en présence de PMHS ou de TMDS à 60°C. Les résultats obtenus après 15 h de réaction sont présentés dans le tableau 31.

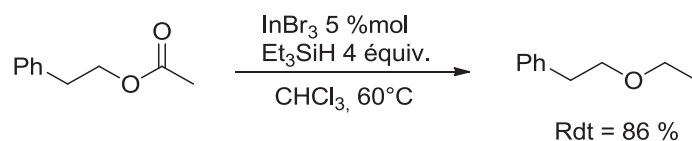
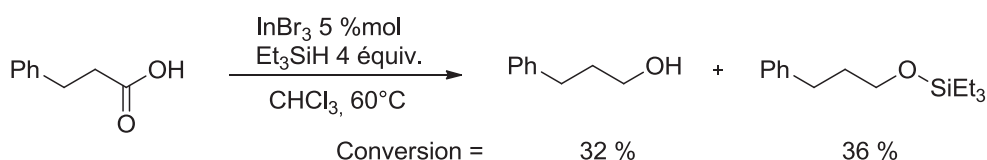
Les complexes de palladium et de vanadium Pd(OAc)₂ et V(O)(OiPr)₃ ont tout d'abord été employés pour tester la réduction avec le TMDS mais la réaction n'a pas conduit à l'alcool escompté **52b** (Tableau 31, entrées 1 et 2). Suite à ces échecs, l'emploi de triflates métalliques a été envisagé. Les deux premiers essais réalisés avec le cuivre et le cérium ont donné des résultats intéressants, le cérium permettant d'accéder à 36 % d'alcool (Tableau 31, entrées 3 et 4). Les triflates de bismuth et d'indium ainsi que In(OAc)₃ n'ont pas donné de résultats concluants (Tableau 31, entrées 5, 6 et 7).

Tableau 31. Essais de réduction de l'acide octanoïque avec différents métaux

Entrée	Métal	Quantité (%mol)	Si-H	Si-H équiv.	Conv. ^a (%) (Alcool/Ether)
1	Pd(OAc) ₂	1	TMDS	1	0
2	V(O)(OiPr) ₃	1		1,5	0
3	Cu(OTf) ₂	5		1,5	26 (26/0)
4	Ce(OTf) _x	5		1,5	36 (36/0)
5	Bi(OTf) ₃	5		1,5	0
6	In(OTf) ₃	1		1,5	0
7	In(OAc) ₃	1		1,5	0
8	InBr ₃	5		3	100 (97/3)
9	InBr ₃	1	PMHS	3	58
10	In(acac) ₃	1	TMDS	1,5	0
11	GaBr ₃	1		1,5	75(60/15)

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Lors de notre recherche bibliographique une publication traitant de la réduction d'esters en éthers par Et₃SiH (4 équiv.) et catalysée par InBr₃ (5 %) a retenu notre attention (Schéma 88).²²⁶ Dans cet article, N. Sakai précise que le système réducteur réduit également les amides tertiaires en amines, les cétones en éthers symétriques et partiellement les acides carboxyliques (Schéma 89).

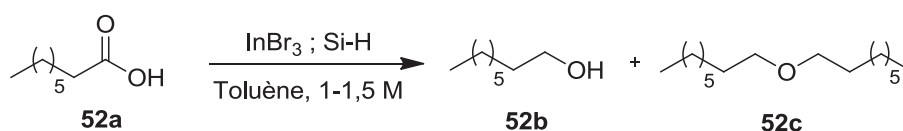
**Schéma 88.** Réduction d'ester en éthers par N. Sakai**Schéma 89.**

²²⁶ Sakai, N. ; Moriya, T. ; Fujii, K. ; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5920-5922.

L'utilisation d'indium InBr_3 (5 %) a donc par la suite été envisagée avec le TMDS (3 équiv.) et a conduit à la formation d'octanol **52b** et d'une faible quantité d'éther **52c** avec un ratio 97/3 (Tableau 31, entrée 8). En utilisant le PMHS un gel insoluble se forme assez rapidement ce qui est probablement responsable de la conversion incomplète observée de 58 % (Tableau 31, entrée 10). Le complexe d'indium $\text{In}(\text{acac})_3$ n'a donné aucune conversion avec le TMDS (Tableau 31, entrée 11) et un essai avec du gallium a permis de convertir l'acide en alcool à 75 %. Cependant la formation d'éther est plus importante qu'avec InBr_3 (Tableau 31, entrée 12), de plus il est très hygroscopique et se détériore rapidement.

La conversion d'acide octanoïque a pu être totale avec une combinaison de InBr_3 / TMDS dans le toluène à 60°C. L'alcool a été obtenu avec une très bonne sélectivité. Une charge catalytique de complexe métallique de 5 % étant encore trop importante à l'échelle industrielle, il a été nécessaire d'améliorer ces conditions afin d'avoir un procédé permettant l'utilisation de 1 % de catalyseur. Les paramètres modifiés ont été la température, la quantité d'hydrures et la charge catalytique en InBr_3 . Les essais réalisés sur l'acide octanoïque **52a** sont résumés dans le tableau 32 ci-dessous.

Tableau 32. Optimisation des conditions de réduction de l'acide octanoïque



Entrée	InBr_3 (%mol)	Si-H (équiv.)	T (°C)	Conv. ^a (%) 52a : 52b : 52c
1	5	4 (2)	60	0 : 97 : 3
2	5	2 (1)	t.a	80 : 18 : 2
3	1	4 (2)	60	0 : 100 : 0
4	1	3 (1,5)	60	0 : 100 : 0
5	0,2	3 (1,5)	60	15 : 85 : 0

^a Conversions déterminées par RMN ^1H .

Dans un premier temps les conditions de réduction de l'acide octanoïque **52a** en alcool **52b** ont été testées avec 2 équivalents de TMDS soient 4 Si-H par COOH à 60°C. Sous ces conditions, 100 % de l'acide sont transformés dont 97 % en produit souhaité **52b** (Tableau 32, entrée 1). En diminuant la quantité d'hydrures de moitié et dans des conditions de réaction à température ambiante la conversion d'acide en alcool et éther chute à 20 % (Tableau 32,

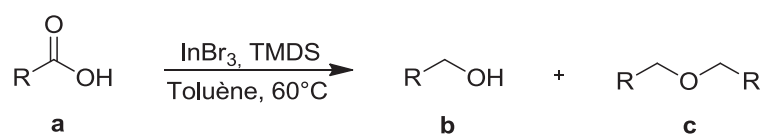
entrée 2). Dans ce cas 2 % d'éther **52c** et 18 % d'octanol **52b** ont été observés, la température semble donc être un paramètre important pour cette transformation.

La quantité de complexe d'indium a par la suite été abaissée à 1 % en présence tout d'abord de 2 équivalents de TMDS (4 Si-H par COOH) à 60°C ce qui a permis non seulement une conversion complète de l'acide, mais également une sélectivité totale envers l'octanol (Tableau 32, entrée 3). L'utilisation d'une quantité plus faible de catalyseur permet donc d'améliorer la sélectivité alcool/ éther. En effectuant cette même réaction en présence de 1,5 équivalents (3 Si-H par COOH), des résultats aussi concluants ont pu être observés (Tableau 32, entrée 4). Enfin, avec 0,2 % d' InBr_3 , des résultats encourageants sont obtenus puisque 85 % d'alcool **52b** ont été détectés, le reste correspondant à l'acide de départ (Tableau 32, entrée 5). Les conditions optimales (Tableau 32, entrée 4) ont été appliqués à différents substrats.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

Les résultats précédents nous ont incités à étendre le système réducteur InBr_3 (1 %)/ TMDS (1,5 équiv.) pour la réduction de différents acides carboxyliques. Les solvants et les réactifs ont été ajoutés successivement sous agitation et ont été placés à 60°C pendant une nuit (17 h), les conditions n'étant pas complètes avant 10 h de réaction. Dans tous les cas, le milieu réactionnel est devenu orange vif (devient parfois jaune avant de devenir orange). En fin de réaction, un échantillon est prélevé puis analysé par RMN du proton afin de déterminer le taux de conversion de l'acide carboxylique en alcool. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 33.

Tableau 33. Application des conditions



Entrée	Substrat	C (M)	Alcool	Conv. ^a (%) b	Conv. ^a (%) c
1		1,5		100	0
2		1,5		84	0
3		1,5		76	0
4		1		100	0
5		1		100	0
6		1		100	0
7		1,5		20	0

Conditions : Acide (7 mmol), InBr₃ (1 %mol ; 35,5 mg), TMDS, (1,5 équiv. ; 1,9 mL), Toluène. ^a Conversions déterminées par RMN ¹H. * Configuration de la double liaison (Z)

Comme lors de l'optimisation des conditions, la réaction est complète et totalement sélective envers l'octanol **52b** (Tableau 33, entrée 1). L'acide **53a** a ensuite été testé et a conduit à une conversion de l'acide en alcool **53b** de 84 %. Aucune formation d'éther n'a été constatée (Tableau 33, entrée 2).

La réduction de l'acide hex-3-énoïque **54a** n'a également pas été totale, 76 % d'alcool **54b** ont été préparés sans aucunes traces d'éther **54c** (Tableau 33, entrée 3). Les conditions ont permis de conserver la double liaison.

La réaction effectuée sur l'acide oléique **55a**, l'acide 8-bromooctanoïque **56a** et sur l'acide 3-thiophène acétique **57a** s'est avérée concluante, les alcools respectifs ont été synthétisés avec une conversion complète sans formation d'éther. La double liaison de l'alcool **55b** ainsi que la liaison C-Br de l'alcool **56b** n'ont pas été affectées par les conditions réactionnelles (Tableau 33, entrées 4, 5 et 6).

La méthodologie a ensuite été appliquée à l'acide benzoïque et n'a étonnamment pas donné les résultats espérés. En effet seul 20 % d'alcool benzylique **58b** ont été détectés, le reste correspondant à l'acide benzoïque (Tableau 33, entrée 7). La réduction des acides

aromatiques a cependant été décrite par la suite par Y. J. Zhang avec le système $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{TMDs}$ au laboratoire.²²⁷

Les conditions ne sont pas adaptées pour la réduction efficace d'acides aromatiques, cependant les acides aliphatiques sont réduits de manière très efficace et les doubles liaisons ainsi que les liaisons carbone-brome restent intactes.

3.3. Essai d'application synthétique : synthèse du cyclobutylméthanol

La synthèse du cyclobutylméthanol (Figure 9) à partir de l'acide cyclobutane carboxylique nous a été proposée par notre partenaire industriel Minakem.

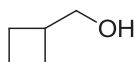


Figure 9. Structure du cyclobutylméthanol

Industriellement cette molécule est préparée à partir de l'acide cyclobutane carboxylique par préparation *in situ* de BH_3 provenant d'une réaction entre NaBH_4 et de l'acide.

3.3.1. Réduction de l'acide cyclobutane carboxylique : état de l'art

Les données bibliographiques recensent quelques méthodes d'accès au cyclobutylméthanol (source Scifinder web). A partir de l'ester éthylique correspondant, des conditions employant un complexe de zinc avec un silane $\text{Me}(\text{OEt})_2\text{SiH}$ sont décrites pour donner le cyclobutylméthanol avec 85 % de rendement.¹⁶⁷

A partir de l'acide cyclobutane carboxylique, LiAlH_4 ²²⁸ est rapporté pour cette transformation.

Outre les synthèses par réduction, des cyclisations intramoléculaires de bromo- ou iodoépoxydes sont rapportées dans la littérature à l'aide essentiellement de lithium.²²⁹ Cependant des mélanges de composé exo et endo sont obtenus (Schéma 90).

²²⁷ Zhang, Y-J. ; Dayoub, W. ; Chen, G-R. ; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7400- 7407.

²²⁸ Schull, V. ; Hopf, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3439-3442.

²²⁹ (a) Wu, T. C. ; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6753-6756. (b) Cooke, M. P. ; Houppis, I. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3643-3646.

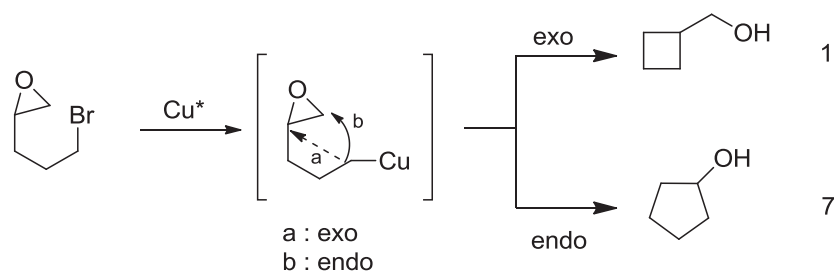
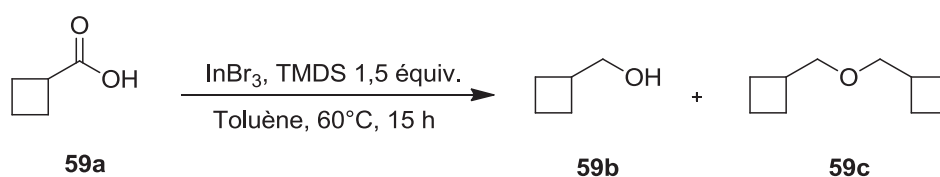


Schéma 90. Cyclisation intramoléculaire de bromoépoxydes

3.3.2. Réduction de l'acide cyclobutane carboxylique : application du système $InBr_3/TMDS$

Le système réducteur $InBr_3$ (1 %)/ $TMDS$ (1,5 équiv.) a donc été appliqué à la synthèse de cyclobutylméthanol à partir de l'acide cyclobutane carboxylique. Afin de mener à bien cette réduction, plusieurs essais ont été réalisés. Les résultats sont détaillés dans le tableau 34 ci-dessous.

Tableau 34. Réduction de l'acide cyclobutane carboxylique



Entrée	$InBr_3$ (%mol)	C (M)	Conv. ^a (%) 59a : 59b : 59c
1	1	1,5	26 : 67 : 7
2	1	--	29 : 61 : 10
3	2	1,5	20 : 72 : 8
4	1	0,7	< 5 : 90 : 5
5	1	1 ^b	35 : 51 : 14

^a Conversions déterminées par RMN 1H . ^b Réaction effectuée dans le chloroforme

La réaction effectuée dans les conditions optimisées n'a pas permis une conversion totale de l'acide cyclobutane carboxylique dont 26 % sont encore présents dans le milieu réactionnel. Des conversions de 67 % en alcool **59b** et de 7 % en éther **59c** ont été relevées (Tableau 34, entrée 1). Afin d'améliorer le taux de conversion de l'acide en alcool, plusieurs essais ont été effectués en modifiant la concentration en acide **59a**.

La réaction effectuée sans solvant, soit en milieu très concentré, a donné des résultats similaires ; en effet 29 % d'acide sont encore présents dans le brut réactionnel, 61 % d'alcool

et 10 % d'éther (Tableau 34, entrée 2). En augmentant la charge catalytique d'indium à 2 % à une concentration de 1,5 M les résultats sont légèrement améliorés (Tableau 34, entrée 3). Il semble donc que la réaction effectuée à une concentration de 1,5 M en acide ou plus concentrée ne mène pas à une conversion complète de l'acide, de plus le ratio alcool/ éther de 6/ 1 n'est pas satisfaisant.

C'est finalement en diluant le milieu réactionnel à 0,7 M que les résultats, ont été concluants. En effet plus de 95 % d'acide **59a** de départ ont été convertis dont 90 % correspondent à l'alcool souhaité **59b** et 5 % à l'éther **59c**.

4. Conclusion

Dans cette première partie du chapitre nous avons développé un système réducteur permettant la synthèse d'alcools à partir d'acides carboxyliques et pouvant être une alternative aux conditions classiques de réduction.

Pour cela plusieurs sources de métaux associés à du PMHS ou TMDS ont été employées et l'indium sous forme de complexe InBr_3 a donné les résultats les plus intéressants. Un travail d'optimisation permettant l'usage d'une quantité de 1 % de InBr_3 avec du TMDS a été réalisé avec succès.

Les conditions développées ont permis la réduction efficace de plusieurs acides carboxyliques aliphatiques en alcools avec des sélectivités notées vis-à-vis des doubles liaisons et des composés bromés. Les acides aromatiques peuvent également être réduits mais la réaction s'effectue plus lentement et nécessiterait un travail d'optimisation des conditions mises en place.

Appliquées sur une cible Minakem, ces conditions ont permis après optimisation d'obtenir l'alcool souhaité avec de bonnes sélectivités alcool/ éther.

Durant notre travail, N. Sakai a publié la réduction d'acides carboxyliques dans des conditions similaires, les seules différences étant la quantité d'indium (5 %) et le solvant utilisé (chloroforme)²³⁰ (Schéma 91). Nos conditions, nettement meilleurs d'un point de vue industriel, ne sont cependant pas assez différentes pour justifier un dépôt de brevet ou une publication.

²³⁰ Sakai, N. ; Kawana, K. ; Ikeda, R. ; Nakaike, Y. ; Konakahara, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3178-3183.

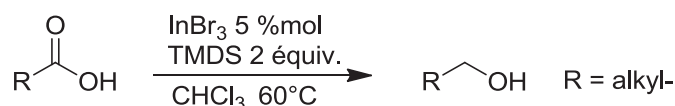


Schéma 91. Réduction d'acides carboxyliques aliphatiques par N. Sakai

La formation d'éthers comme co-produit de la réaction nous a conduits à évaluer la réactivité des diacides dans nos conditions.

II. CYCLISATION DE DIACIDES

1. Introduction

Les éthers sont des molécules polaires de structure R-O-R' ou R et R' sont des chaînes carbonées. Ils peuvent être linéaires, comme l'éther diéthylique, ou cycliques, comme le tétrahydrofurane. Ils sont surtout employés en tant que solvant de réaction.

Dans ce chapitre nous nous intéresserons principalement à la synthèse d'éthers cycliques, et plus particulièrement aux éthers substitués autrement qu'en position 2.

Les éthers cycliques peuvent être préparés selon plusieurs protocoles. Par synthèse intramoléculaire de Williamson²³¹ ou encore par déshydratation d'un alcool²³² (Schéma 92) par exemple.

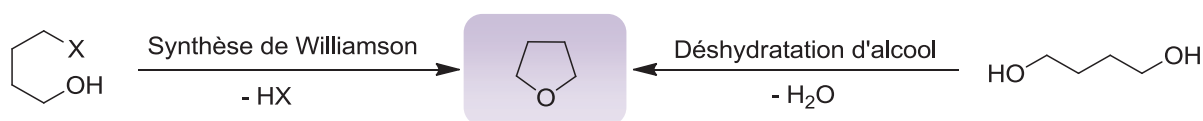


Schéma 92. Voies d'accès au THF

De la même façon, de très nombreuses méthodes sont décrites pour la synthèse de cycles oxygénés substitués en position 2-²³³ en effet beaucoup de structures de produits naturels possèdent des éthers cycliques substitués en cette position (Figure 10), d'où l'intérêt en synthèse totale.

²³¹ NGuyen, V. T. H. ; Appel, B. ; Langer, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7674-7686.

²³² Kasashima, Y. ; Uzawa, A. ; Nishida, T. ; Mino, T. ; Sakamoto, M. ; Fujita, T. *J. Oleo Sci.* **2009**, 58, 421-427.

²³³ Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2002**, 2301-2323.

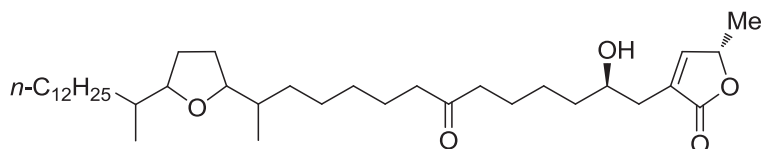


Figure 10. Structure du Mosin B

Dans le cadre de la préparation d'éthers cycliques, notre partenaire industriel Minakem a souhaité la mise en place d'une méthode permettant la synthèse de 3-hydroxyTHF et de 4-hydroxyTHP voire de 4-oxoTHP (Figure 11) habituellement préparés en plusieurs étapes avec des rendements assez faibles.

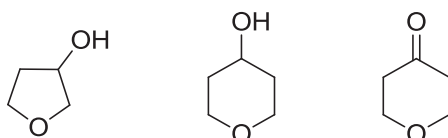


Figure 11. Structures des 3-hydroxyTHF, 4-hydroxyTHP, 4-oxoTHP

Les synthèses d'éthers cycliques substitués en position 3- ou 4- sont moins développées car moins faciles d'accès. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la préparation de ces éthers cycliques. Dans ce contexte les travaux réalisés au laboratoire portant sur cette étude seront présentés après une synthèse bibliographique.

2. Synthèse d'éthers cycliques à 5 ou 6 chaînons substitués en positions 3- ou 4- :

Rappels bibliographiques

Dans la littérature plusieurs méthodes sont référencées pour la préparation de THF ou THP à partir de diacides, diesters ou encore de diols,²³⁴ outre la préparation de dihydrofuranes ou dihydropyranes²³⁵ pouvant par la suite être réduits, les méthodes permettant la synthèse de THF ou le THP substitués en position 3- ou 4- seront discutées dans cette partie.

²³⁴ (a) Mabry, M. A. ; Prichard, W. W. ; Ziemecki, S. B. ; EP Patent N° 0 147 219, **1984**. (b) Fruchey, O. S. ; Manzer, L. E. ; Dunuvila, D. ; Keen, B. T. ; Albin, B. A. ; Clinton, N. A. ; Dombek, B. D. EP Patent N° 2 371 797, **2011**. (c) Ding, G. ; Zhu, Y. ; Zheng, H. ; Chena, H. ; Lia, Y. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2011**, *86*, 231–237. (d) Hans, K. DE Patent N° 10 2008 053 315, **2008**. (e) Bugrayev, A. ; Al-Haq, N. ; Okopie, R. A. ; Qazi, A. ; Suggate, M. ; Sullivan, A. C. ; Wilson, J. R. H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *280*, 96–101. (f) Hyde, J. R. ; Poliakoff, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1482-1483. (g) Gray, W. K. ; Smail, F. R. ; Hitzler, M. G. ; Ross, S. K. ; Poliakoff, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10711-10718. (h) Patel, S. A. ; Chudasama, U. V. ; Ganeshpure, P. A. *Green Chem.* **2001**, *3*, 143-145.

²³⁵ (a) Schweizer, E. E. ; Liehr, J. G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 583-584. (b) Botteghi, C. ; Consiglio, G. ; Ceccarelli, G. ; Stefani, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1835-1837.

2.1. Synthèse par hydrogénation

La préparation de THF substitué en 3- tel que le 3-MeTHF par hydrogénation catalytique a fait l'objet de plusieurs brevets et publications. Par exemple un brevet canadien datant de 1976 décrit la préparation de diols par hydroformylation et hydrogénation d'alcools insaturés à l'aide d'un complexe de rhodium. Les résidus de la réaction subissent ensuite une hydrogénation catalysée par du nickel de Raney pour donner le diol souhaité. Le 3-MeTHF peut par la suite être formé par hydrolyse acide (H_2SO_4) sur ce diol (Schéma 93). La réaction n'est cependant pas sélective, une large quantité de THF étant également produite.²³⁶

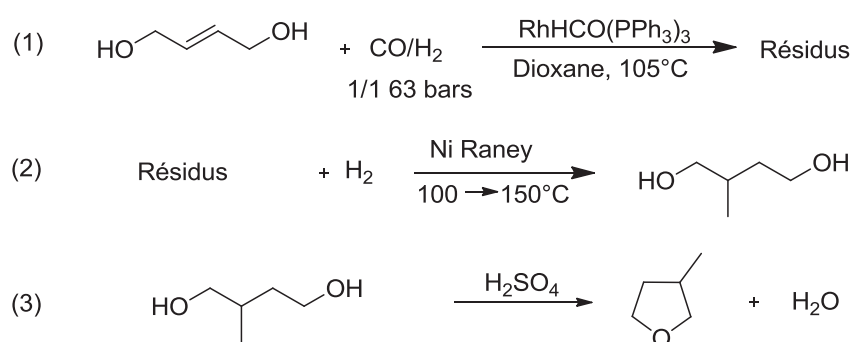


Schéma 93. Hydroformylation de but-ène diol

L'hydrogénation d'acide citrique à l'aide de catalyseurs de palladium (1 %) et rhénium (4 %) supportés sur TiO_2 , ZrO_2 ou carbone a été rapportée en 1988. Des mélanges de 3-MeTHF ainsi que de 3- et 4-méthylbutyrolactone sont obtenus mais selon les conditions les ratios peuvent être en faveur d'un produit ou de l'autre. Dans les meilleures conditions la sélectivité en 3-MeTHF atteint 70 %.²³⁷

Cette transformation peut également s'effectuer par hydrogénation à partir de méthyle succinate de diméthyle préalablement synthétisé par réaction d'hydroformylation catalysée du méthacrylate de méthyle. De meilleurs rendements en 3-MeTHF (95 %) sont obtenus par ce biais (Schéma 94).²³⁸

²³⁶ Copelin, H. B. US Patent N° 3,859,369, 1973.

²³⁷ Rao, V. N. M. EP Patent N° 277 562, 1988.

²³⁸ Masaki, T. ; Yoshikazu, S. ; Takafumi, A. EP Patent N° 0 773 215, 1996.

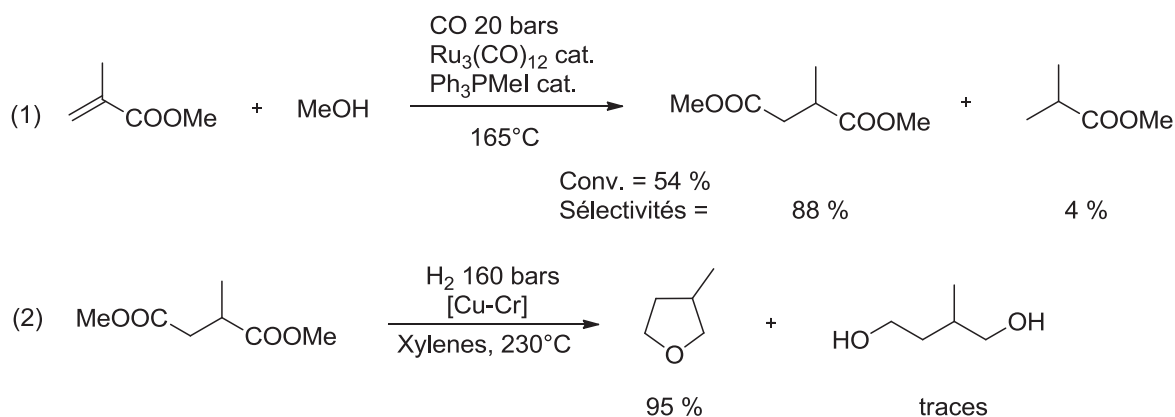


Schéma 94. Synthèse de 3-MeTHF par hydrogénation de succinate de diméthyle

D'autres synthèses effectuées à partir d'hydroxyépoxydes en présence de Pd/C,²³⁹ de 3-formyl-2-méthylpropionate de méthyle en présence d'un catalyseur trimétallique (Cu-Cr-Ba), (Cu-Zn-Al₂O₃), bimétallique CuO-Al₂O₃,²⁴⁰ ou encore d'acide itaconique en présence d'un complexe de ruthénium²⁴¹ sont également référencées (Figure 12).

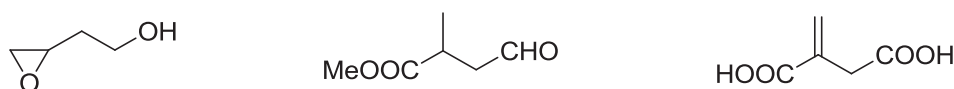


Figure 12. Autres produits de départ à la synthèse de 3-MeTHF

2.2. Synthèse par cyclisation radicalaire

Quelques exemples de préparation de dérivés de 3-MeTHF *via* une cyclisation radicalaire sont également rapportés. A partir d'un époxyde substitué subissant une ouverture par NaBH₄ et (PhSe)₂, l'alcool alors formé réagit en présence de NaH et d'un bromure allylique pour créer un précurseur radicalaire. Ce dernier mis en réaction avec de l'AIBN et *n*-Bu₃SnH sous irradiation se cyclise et donne un dérivé du 3-MeTHF (Schéma 95).²⁴²

²³⁹ Suzuki, S. US Patent N° 3,956,318, **1976**.

²⁴⁰ Weyer, H. J. ; Fisher, R. ; Merger, F. ; Franck, J. ; Henkelmann, J. ; Siegel, H. ; Ruehl, T. US Patent N° 5,536,854, **1996**.

²⁴¹ Geilen, F. M. A. ; Engendahl, B. ; Hölscher, M. ; Klankermayer, J. ; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14349-14358.

²⁴² Ericsson, C. ; Engman, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3459-3462.

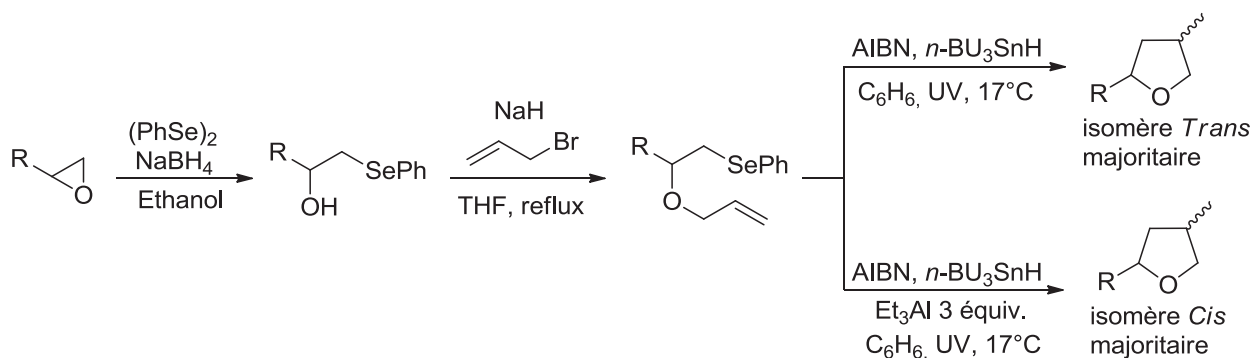


Schéma 95. Synthèse de 3-MeTHF par cyclisation radicalaire

La cyclisation de iodoéthoxyalcènes par le biais d'un initiateur VA-061 (2,2'-azobis[2-(imidazolin-2-yl)propane], d'hypophosphite et d'un surfactant CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium) permet également d'obtenir des molécules possédant le squelette du 3-MeTHF. Cette méthodologie est aussi applicable à la synthèse de pyrrolidines substituées.²⁴³

A partir d'un alcool et à l'aide de N-iodosuccinimide sous UV, la synthèse de THF s'effectue avec de bons rendements. Selon l'alcool de départ, le THF peut être substitué en position 2- ou 3-. Des présences assez faibles d'iodoalcane et d'aldéhydes sont observées après réaction.²⁴⁴ L'ajout d'argent à ces conditions n'améliore pas les résultats.²⁴⁵

Des THF substitués en positions 3- et 4- peuvent être formés à partir de bis(allènes) avec *p*-TsSePh ou *p*-TsBr en présence d'AIBN (Schéma 96 (1)), ou à partir de diallyléther *via* la formation d'un radical phosphonylé par action de phosphites (Schéma 96 (2)).²⁴⁶ Ces derniers étant une alternative à l'emploi de *n*-Bu₃SnH habituellement utilisé pour les réactions radicalaires.

²⁴³ Kita, Y. ; Nambu, H. ; Ramesh, N. G. ; Anilkumar, G. ; Matsugi, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1157-1160.

²⁴⁴ Beebe, T. R. ; Adkins, R. L. ; Bogardus, C. C. ; Champney, B. ; Hii, P. S. ; Reinking, P. ; Shadday, J. ; Weatherford III, W. D. ; Webb, M. W. ; Yates, S. W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3126-3128.

²⁴⁵ Beebe, T. R. ; Hensley, V. L. ; Ng, F. W. ; Noe, R. A. ; Scott, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3015-3016.

²⁴⁶ Barks, J. M. ; Gilbert, B. C. ; Parsons, A. F. ; Upeandran, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3137-3140.

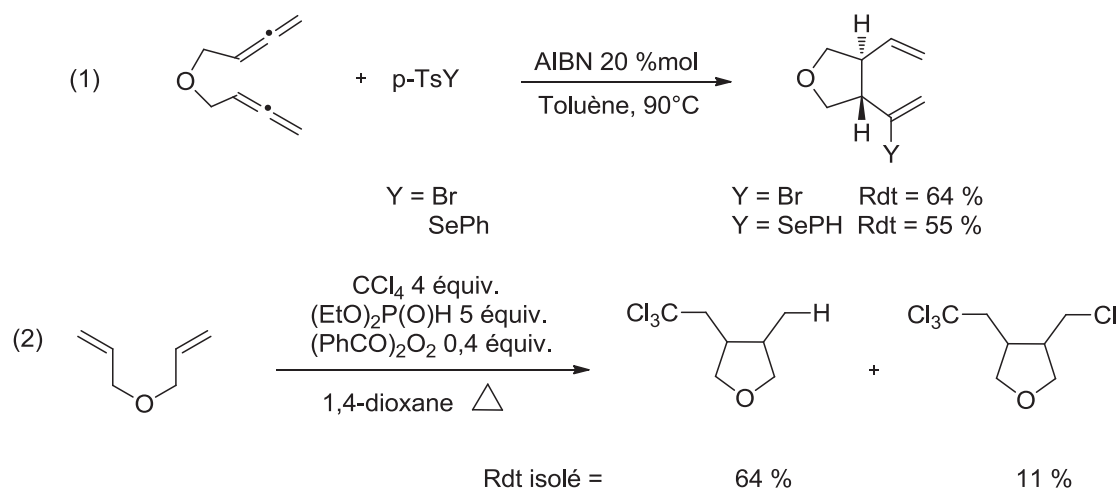


Schéma 96. Préparation de THF substitués en 3- et 4-

2.3. Synthèse à partir de diols ou d'alcools

2.3.1. A partir de diols

Plusieurs publications et brevets décrivent la préparation de THF ou de THP par déshydratation à partir de 1,4-butanediol ou de 1,5-pentanediol.^{234[c,e,f,g,h],247} A partir d'alcools substitués, la synthèse de cycles oxygénés à 5 ou 6 chaînons substitués est donc possible. Les cyclodéshydratations permettant l'obtention de cycles oxygénés substitués s'effectuent généralement en présence d'un acide tel que H₂SO₄, HCl, d'anhydride triflique (CF₃SO₂)₂O ou encore de Nafion-H (acide résinesulfonique).²⁴⁸ Cette transformation peut également avoir lieu avec l'assistance de BuSnCl₃²⁴⁹ ou d'un complexe métallique de type Cp_xMCl_{4-x} (x = 0-2 ; M = Ti, Zr, Hf)²⁵⁰ ou encore par action de *p*-TsCl/ pyridine en milieu dilué ; dans ce cas un des hydroxy est transformé en bon groupe partant qui subit l'attaque nucléophile du second hydroxy. Cette réaction a été employée plusieurs fois, notamment en synthèse totale (Schéma 97).²⁵¹

²⁴⁷ Fruchey, O. S. ; Manzer, L. E. ; Dunuwila, D. ; Keen, B. T. ; Albin, B. A. ; Clinton, N. A. ; Dombek, B. D. US Patent N° 0095241, **2011**.

²⁴⁸ (a) Wang, Q. ; Yang, Y. ; Li, Y. ; Yu, W. ; Hou, Z. J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6107–6112. (b) Olah, G. A. ; Fung, A. P. ; Malhotra, R. *Synthesis* **1981**, 6, 474-476. (c) Hendrickson, J. B. ; Hussoin, M. S. *Synlett*. **1990**, 423-424.

²⁴⁹ Marton, D. ; Slaviero, P. ; Tagliavini, G. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7099-7108.

²⁵⁰ Wali, A. ; Ganeshpure, A. ; Pillai, S. M. ; Satish, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1994**, 33, 444-447.

²⁵¹ (a) Xia, Y. ; Zhang, Y. ; Wang, W. ; Ding, Y. ; He, R. *J. Serb. Chem. Soc.* **2010**, 75, 1325–1335. (b) Yamauchi, S. ; Hayashi, Y. ; Nakashima, Y. ; Kirikihira, T. ; Yamada, K. ; Masuda, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1459-1470.

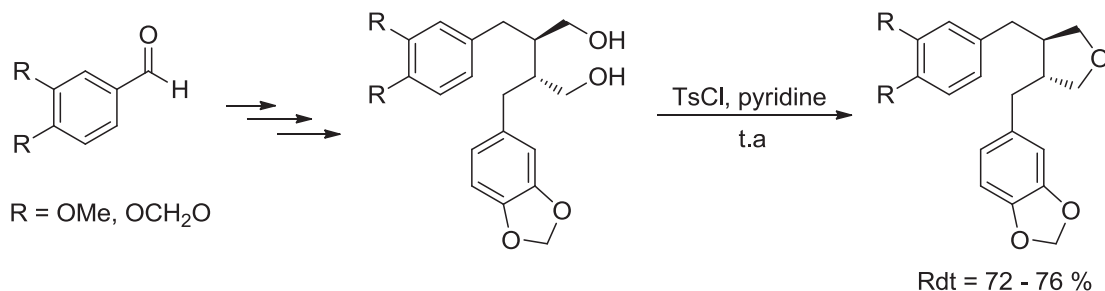


Schéma 97. Accès à un THF substitué en 3- et 4- à partir d'un diol en synthèse totale

Les synthèses de phthalanes ou d'isochromans réalisées à partir de diols aliphatiques peuvent être effectuées sous différentes conditions. A titre d'exemple la déshydratation de l'alcool phthalyle à 300°C dont les vapeurs passent à travers un tube d'alumine permet l'accès au phthalane.²⁵² Cette réaction peut également être effectuée en présence de sulfate de potassium KHSO₄.²⁵³

Ces produits sont également accessibles *via* des réactions tandem d'oxydation-réduction à l'aide d'un système MnO₂/ Et₃SiH/ CF₃COOH. Les différents produits obtenus sont isolés avec des rendements compris entre 73 et 93 %. Un exemple issu de la publication est présenté dans le schéma 98.²⁵⁴

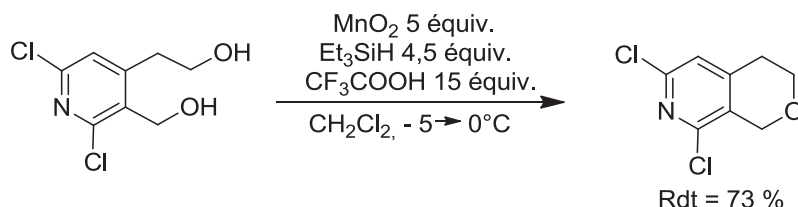


Schéma 98. Réaction d'oxydation-réduction sur un *ortho* diol

Pour ces synthèses d'autres méthodologies impliquant l'emploi d'un complexe de niobium²⁵⁵ ou des conditions de la réaction de Mitsunobu (Schéma 99)²⁵⁶ permettent aussi d'obtenir les produits attendus avec de bons rendements.

²⁵² Entel, J. ; Ruof, C. H. ; Howard, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 441-444.

²⁵³ Weinheimer, A. J. ; Kantor, S. W. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 801-805.

²⁵⁴ Panda, B. ; Sarkar, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6701-6703.

²⁵⁵ Nagashima, S. ; Kamiguchi, S. ; Kudo, K. ; Sasaki, T. ; Chihara, T. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 78-80.

²⁵⁶ Prakash, G. K. S. ; Do, C. ; Wang, F. ; Mathew, T. ; Olah, G. A. *Synthesis* **2010**, *11*, 1891-1898.

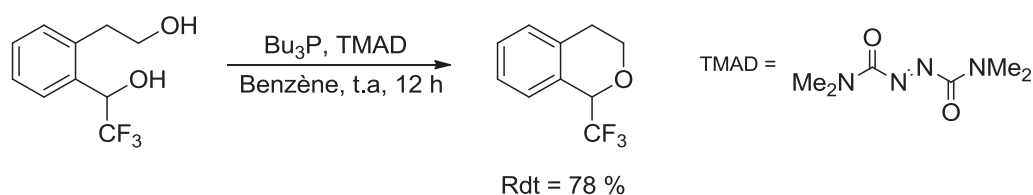


Schéma 99. Synthèse d'isochroman trifluorométhylé

2.3.2. A partir d'alcools

L'approche de THF substitués en 3- à partir d'un alcool a été développée en présence notamment de H_2O_2 , de *p*-TsOH et d'un catalyseur par T. Tatsumi, I. Hideharu et N. H. C De Vries et al. en 2000. La zéolite TS-1 catalyse alors la cyclisation d'hydroxyalcènes²⁵⁷ et $PtCl_4$ catalyse la cyclisation de l'alcool isoamylique (Schéma 100).²⁵⁸

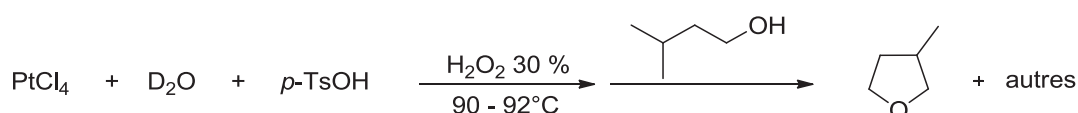


Schéma 100. Cyclisation de l'alcool isoamylique

Le passage par un alcoxyétain, après réaction entre un oxirane-éthanol et Bu_3SnOMe , a permis par chauffage d'obtenir un THF substitué en 3- par $OSnBu_3$ qui après action d'acide isophtalique permettant la coupure de la liaison O-Sn, est transformé en hydroxy.²⁵⁹

La synthèse de tétrahydropyranes trisubstitués peut s'effectuer par cyclisation d'un acétal homoallylique à l'aide d'acide triflique (substitution en 2-,3-,5-),²⁶⁰ ainsi que par réaction entre un alcool homoallylique et un aldéhyde catalysé par $InCl_3$ (substitution en 2-,3-,4-).²⁶¹ Un mécanisme de cette dernière réaction est évoqué dans la publication et est représenté dans le schéma 101.

²⁵⁷ (a) Bhaumik, A. ; Tatsumi, T. *J. Catal.* **1999**, *182*, 349-356. (b) Hideharu, I. EP Patent N° 1 057 823, **2000**.

²⁵⁸ De Vries, N. H. C. ; Garnett, D. I. ; Thorn, D. L. US Patent N° 6,262,280, **2000**.

²⁵⁹ Bats, J. P. ; Moulines, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *26*, 2249-2250.

²⁶⁰ Al-Mutairi, E. H. ; Crosby, S. R. ; Darzi, J. ; Harding, J. R. ; Hughes, R. A. ; King, C. D. ; Simpson, T. J. ; Smith, R. W. ; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2001**, 835-836.

²⁶¹ Yang, X. F. ; Mague, J. T. ; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739-747.

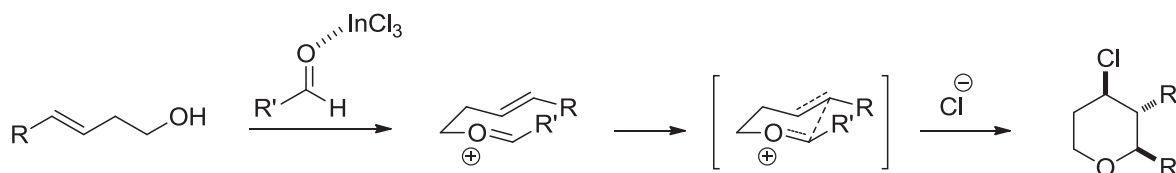


Schéma 101. Formation de THP trisubstitué avec un alcool trans-homoallylique

La réaction doit s'effectuer sur des alcools homoallyliques de géométrie *trans* pour que la réaction du cycle à 6 soit favorisée. En effet sur des alcools homoallyliques *cis* un mélange de cycles THF et THP (majoritaire) est observé qui est dû à une gêne stérique entre le groupement R (chaîne alkyle) et un proton tous deux placés en position axiale (Schéma 102).

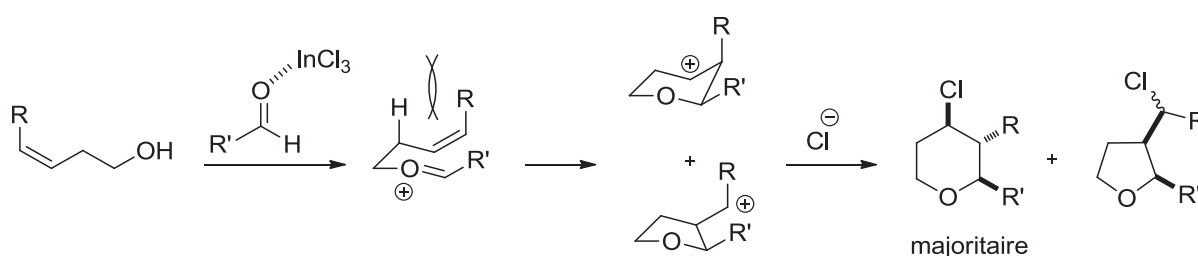


Schéma 102. Formation de THP trisubstitué et de THF disubstitué avec un alcool *cis*-homoallylique

Des complexes de rhodium en présence d'une base dans le DMSO pour la cyclisation d'hydroxycènes²⁶² ou encore de palladium pour la formation d'éthers cyclique par cycloaddition d'oléfines activées (Schéma 103)²⁶³ sont également rapportés. Cette dernière réaction a aussi été testée en version asymétrique.

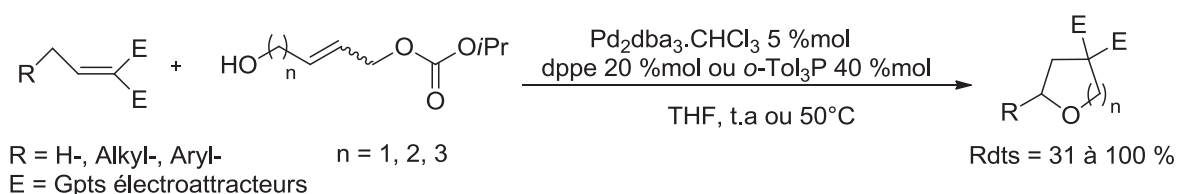


Schéma 103. Cycloaddition d'oléfines activées par un carbonate allylique

²⁶² Sanford, M. S. ; Groves, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 588-590.

²⁶³ Sekido, M. ; Aoyagi, K. ; Nakamura, H. ; Kabuto, C. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7142-7147.

2.4. Synthèse par cyclisation de type ène

L'utilisation de palladium $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ et de *R*-BINAP a été décrite en 2001 pour la carbocyclisation hautement énantiosélective de type ène de 1,6-ényne. La réaction a mené à du THF substitué en 3- et 4- par un alcène avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 93 % (Schéma 104).

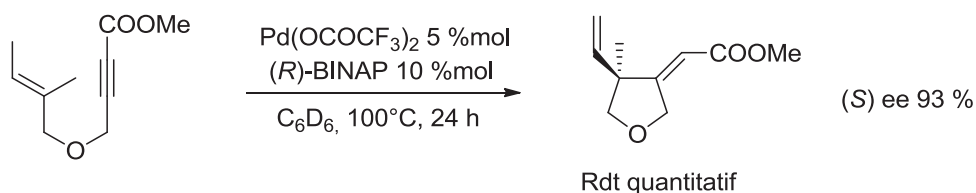


Schéma 104. Cyclisation d'ényne

Une réaction effectuée avec un excès de D_2O a permis de mettre en évidence la formation d'une espèce Pd-D, l'espèce active de la réaction serait donc Pd-H. Un mécanisme réactionnel a été proposé dans lequel l'espèce Pd-H est formé dans un premier temps et se coordine ensuite à l'acétylène **A**. Une étape d'insertion **B** puis de cyclisation **C** ont ensuite lieu suivies d'une β -H élimination conduisant au THF et à l'espèce Pd-H régénérée (Schéma 105).²⁶⁴

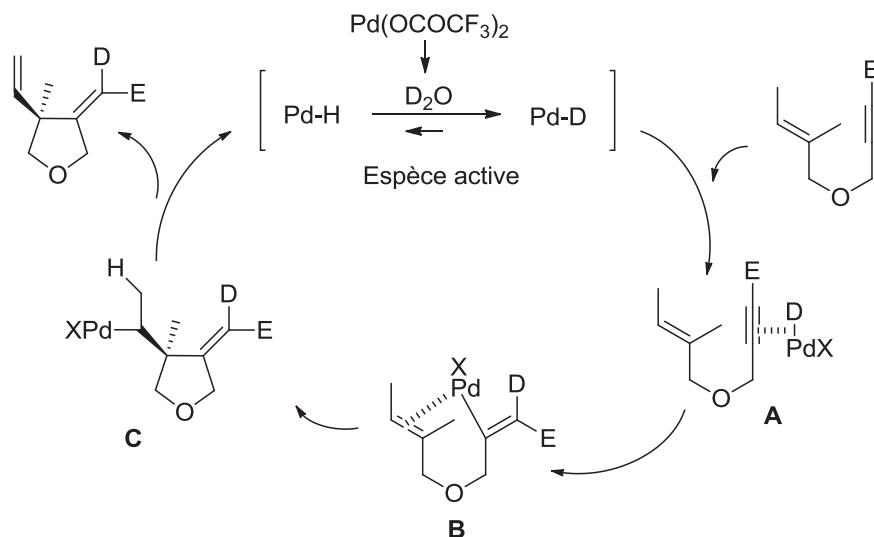


Schéma 105. Mécanisme proposé

²⁶⁴ Hatano, M. ; Terada, M. ; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249-253.

Une réaction similaire à partir d'un d'alkylidène cyclopropane catalysée par un complexe de rhodium a également été décrite pour synthétiser de manière diastéréosélective des cycles oxygénés à 5 chaînons portant en position 3- et 4- des alcènes.²⁶⁵

2.5. Autres méthodes d'accès aux cycles oxygénés

L'accès à des molécules comportant un squelette THF ou THP *via* d'autres méthodologies développées à partir de composés dihalogénés en présence d'alumine,²⁶⁶ de diazo en présence de $ZrCl_4$ ²⁶⁷ ou par catalyse à l'or (Schéma 106)²⁶⁸ sont référencées.

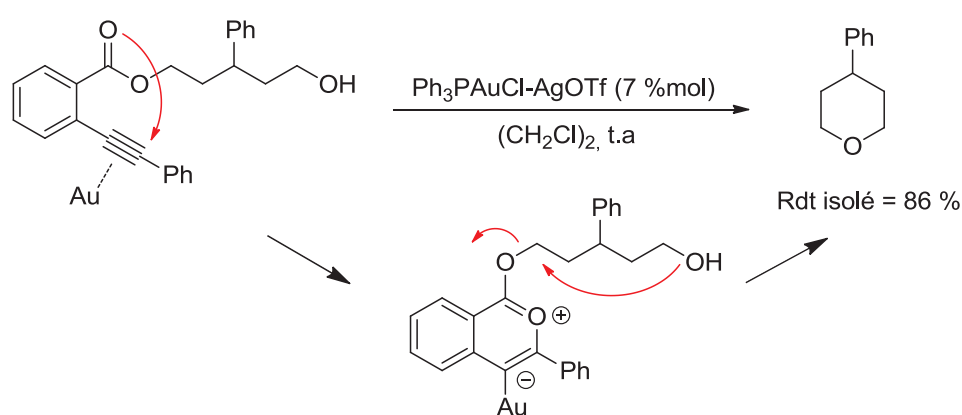


Schéma 106. Synthèse de THP 4-substitué par catalyse à l'or

3. Nouvelle méthode de synthèse de cycles oxygénés à 5 et 6 chaînons

L'étude préliminaire sur la réduction d'acides carboxyliques nous a permis la mise en évidence de conditions réduisant les acides en alcools correspondants avec de bons résultats. Le système alors développé était le suivant :

- InBr₃ (1 %mol)
- TMDS (1,5 équiv.)
- Toluène anhydre (C = 1-1,5 M), 60°C

²⁶⁵ Evans, P. A. ; Inglesby, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3635-3638.

²⁶⁶ Masatoshi, M. ; Ishino, Y. ; Minakata, S. ; Komatsu, M. *Synlett.* **2002**, *9*, 1526-1528.

²⁶⁷ Angle, S. R. ; Chann, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1819-1822.

²⁶⁸ Aikawa, H. ; Tago, S. ; Umetsu, K. ; Haginiwa, N. ; Asao, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1774-1784.

Ces conditions ont par la suite été testées sur un diacide dans le but de synthétiser un éther cyclique. Les résultats développés au laboratoire sont présentés ci-après.

3.1. Faisabilité de la réaction de cyclisation

Le premier essai a été effectué sur l'acide 3-phénylglutarique **60a** avec 2 % de InBr_3 (1 %/COOH) et 3 équivalents de TMDS (1,5/COOH) dans le toluène anhydre à 60°C (Schéma 107).

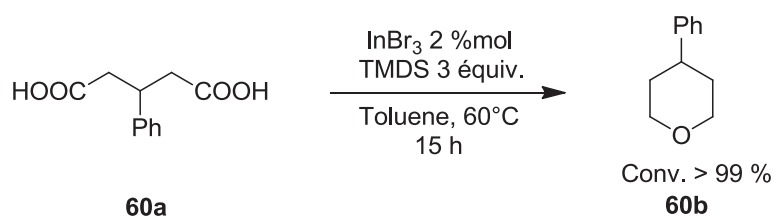


Schéma 107. Essai de cyclisation de l'acide 3-phénylglutarique

Après 15 h un prélèvement du brut réactionnel nous a permis de confirmer la formation du 4-phénylTHP de manière totale ce qui nous a incités à étudier l'étendue des conditions en les appliquant à la synthèse d'autres cycles oxygénés.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

De la même manière que pour la réduction d'acides, les réactions ont été effectuées en tubes scellés (réalisable en ballon) sous atmosphère d'argon. Après ajout du complexe d'indium à la solution de diacide dans le toluène anhydre, le TMDS a ensuite été ajouté lentement. Une coloration orange vif est généralement observée au cours de la réaction. Après 15 à 17 h, un échantillon est prélevé puis analysé en RMN du proton afin de déterminer le taux de conversion. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 35.

Tableau 35. Application des conditions à la synthèse de différents cycles oxygénés

Entrée	Substrat	Produit	Conv. ^a (%) (pdt + autres)	Rdt ^b (%)
1			>98	>98
2			>98	53 ^c
3			>98	73
4			>95	80
5			>95	40 ^c
6			>95	34
7			>98	n.d ^{d,e}
8			50	n.d ^d
9			>95	54
10			>95	
				65

Conditions : Diacide (5 mmol), InBr₃ (2 %mol, 0,1 mmol.), TMDS (3 équiv., 15 mmol), toluène (C=1 M), 60°C, 15 h.

^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Rendements isolés après purification sur colonne de silice.

^c Produits très peu visibles en UV et autres révélateurs. ^d Non purifié car trop volatil. ^e réaction effectuée en 1 h.

La conversion de l'acide 3-phénylglutarique est totale après 15 h de réaction. Après purification sur gel de silice, le 4-phénylTHP **60b** a été isolé quantitativement (Tableau 35, entrée 1). La présence d'un chlore en *para* du cycle aromatique n'affecte pas la réaction, une conversion complète de l'acide étant observée. Le 4-arylTHP **61b** est formé majoritairement mais n'est isolé qu'avec 53 % de rendement. Le produit révélant très faiblement en UV et autres révélateurs, la purification a été plus difficile. En RMN ¹H du brut la formation d'un

produit secondaire très minoritaire non identifié est également observée (Tableau 35, entrée 2). Un produit secondaire est également observé dans les réactions suivantes.

La réaction effectuée sur l'acide 3,3-tétraméthylène-glutarique **62a** a également été réalisée avec une conversion totale de l'acide et le dérivé du THP **62b** a été isolé avec 73 % de rendement (Tableau 35, entrée 3). D'aussi bons résultats ont été obtenus pour la synthèse de l'isochroman **63b** isolé avec 80 % de rendement (Tableau 35, entrée 4).

Malgré les excellentes conversions des diacides observées, les synthèses de dérivés du THF ont donné de modestes rendements isolés. Le 3-cyclohexylTHF **64b** issu de l'acide **64a** a été purifié avec 40 % de rendement. Le produit **64b** est très peu visible en UV et autres révélateurs ce qui ne permet pas une bonne purification et qui peut expliquer ce résultat (Tableau 35, entrée 5). Le 3-phénylTHF **65b** a été isolé avec 34 % de rendement (Tableau 35, entrée 6).

Un essai de cyclisation de l'acide succinique pour préparer du THF a par la suite été réalisé. La conversion totale de l'acide a été observée après une heure de réaction. Le THF **66b** est formé majoritairement (Tableau 35, entrée 7) mais celui-ci étant très volatil sa purification n'a pas été effectuée. La présence d'un produit secondaire, non identifié et ne correspondant pas au butanediol, est observé.

La même réaction effectuée sur l'acide itaconique **67a** a conduit majoritairement au 3-MeTHF **67b**. Lors de la réduction d'acides insaturés, la double liaison n'était pas réduite à 60°C, cependant dans le cas de l'acide itaconique la double liaison étant activée, celle-ci est réduite au cours de la réaction (Tableau 35, entrée 8).

Les synthèses d'oxétanes et d'oxépanes ont également été envisagées. La réaction sur l'acide phénylmalonique **68a** n'a malheureusement pas conduit à l'oxétane souhaité mais à 54 % du diol **68b** (Tableau 35, entrée 9).

Sur l'acide 1,2-phénylènediacétique **69a** des résultats similaires sont observés. Après une conversion supérieure à 95 %, le diol **69c**, obtenu majoritairement, est isolé avec 65 % de rendement. Dans ce cas la formation de l'oxépane **69b** est cependant observée (Tableau 35, entrée 10).

Le système réducteur $\text{InBr}_3/\text{TMDS}$ s'est avéré efficace pour permettre la formation de cycles à 5 et 6 chaînons. Un premier essai concluant sur l'acide phénylglutarique nous a conduits à tester la cyclisation d'autres diacides afin d'accéder à différents cycles oxygénés substitués.

La formation de cycles oxygénés à 6 chaînons a été efficace, les conversions des diacides étant complètes et les THP substitués isolés avec des rendements de 53 % à quantitatifs. La formation de cycles à 5 chaînons bien qu'efficace en termes de conversions des diacides a donné de moins bons rendements isolés.

Enfin la formation d'oxétanes n'a pas pu être observée, le diol est en effet formé majoritairement ce qui est probablement dû à la tension de cycle des oxétanes, leur formation semblant dans notre cas être limitée. La préparation de cycles plus grands tels les oxépanes a quant à elle pu être observée, cependant le composé cyclique est minoritaire et le diol majoritaire.

Les conditions développées sont également applicables à la réduction de lactones et d'anhydrides cycliques (Figure 13) pour donner le cycle oxygéné attendu.

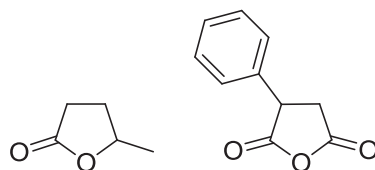


Figure 13. Structures d'une lactone et d'un anhydride cyclique pouvant être réduits en éthers

3.3. Application synthétique : synthèse de 4-oxo ou 4-hydroxyTHP et de 3-hydroxyTHF.

A la vue de nos résultats, la synthèse de 4-oxoTHP ou 4-hydroxyTHP ainsi que de 3-hydroxyTHF (Figure 14) nous a été proposée par notre partenaire industriel Minakem.

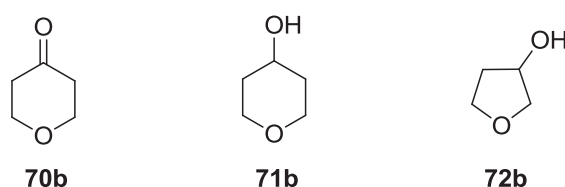


Figure 14. Structures des 4-oxoTHP, 4-hydroxyTHP et 3-hydroxyTHF.

Industriellement, ces molécules sont préparées en plusieurs étapes et sont obtenues avec un faible rendement.

Par ailleurs leur synthèse nécessite de nombreuses précautions, c'est pourquoi l'application de nos conditions pour leur synthèse nous a été proposée.

Ces molécules sont vendues en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de molécules bioactives.

3.3.1. Formation de ces cycles oxygénés : état de l'art

Plusieurs publications et brevets décrivent la synthèse de ces trois produits. Quelques unes sont présentées ci-dessous.

C. B. Reese a rapporté en 1970 la préparation en deux étapes du 4-oxoTHP à partir de chlorure de 3-chloropropionyle. Celui-ci est transformé en 1,5-dichloropentan-3-one par réaction avec de l'éthylène et AlCl_3 . L'étape de cyclisation s'effectue par action de NaH_2PO_4 dans l'eau et le dioxane. Le produit attendu est obtenu avec 45 % de rendement (Schéma 108).²⁶⁹

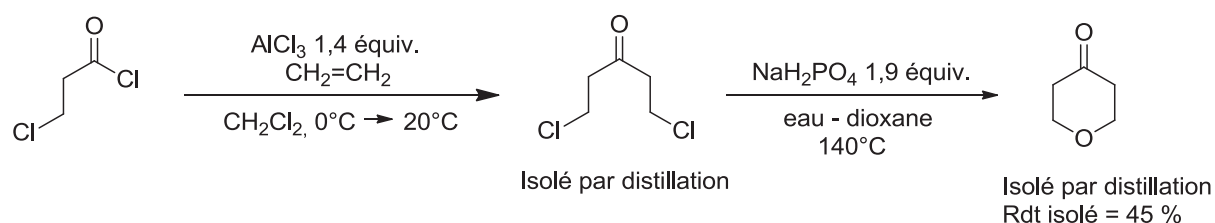


Schéma 108. Préparation de 4-oxoTHP à partir d'un composé dichloré

Ce produit peut également être préparé en 3 étapes à partir de 1-méthoxybut-1-ène-3-one qui réagit avec du formate de méthyle en présence de CH_3ONa pour former du tétraméthoxypentan-3-one. Ce dernier se cyclise par ajout de HCl concentré afin de former le pyran-4-one pouvant par la suite être réduit en 4-oxoTHP par hydrogénation catalytique avec Pd/C (Schéma 109).²⁷⁰

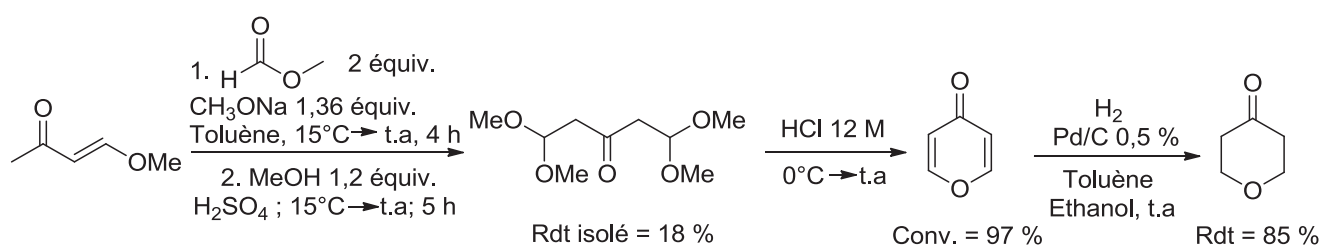


Schéma 109. Synthèse du 4-oxoTHP à partir d'un alcène

²⁶⁹ Owen, G. R. ; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. (C)*. **1970**, 2401-2403.

²⁷⁰ Nishino, S. ; Hirotsu, K. ; Shima, H. ; Suzuki, S. EP Patent N° 1 700 853, **2004**.

La même équipe avait antérieurement breveté la synthèse du 4-hydroxyTHP consistant à cycliser le but-3-èn-1-ol avec du formaldéhyde en présence d'acide formique puis à effectuer une solvolysse du formate 4-tétrahydropyranyle formé.²⁷¹

Enfin, plusieurs publications rapportent la synthèse de 3-hydroxyTHF (exemples dans les rappels bibliographiques). Deux exemples sont présentés ci-dessous.

Par réaction entre un chloropropène et du formaldéhyde, du 4-chlorométhyl-1,3-dioxane est formé. Celui-ci se transforme après hydrolyse acide (H_2SO_4 concentré) en 3-hydroxyTHF via un intermédiaire chloroglycol.²⁷²

La déshydratation intramoléculaire permet en une étape de préparer le 3-hydroxyTHF à partir du 1,2,4-trihydroxybutane en présence de *p*-TsOH avec des rendements de 81 à 89 % (Schéma 110).²⁷³

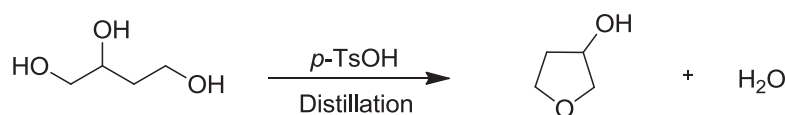


Schéma 110. Synthèse du 3-hydroxyTHP à partir de trihydroxybutane

3.3.2. Synthèse des cibles Minakem : application du système $InBr_3/TMDS$

Le système réducteur $InBr_3/TMDS$ a été appliqué à la synthèse des trois cibles Minakem. Le premier essai a été effectué sur l'acide acétonedicarboxylique en vue de former le 4-oxoTHP (Schéma 111).

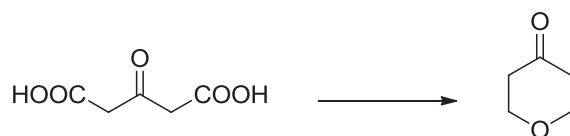


Schéma 111. Stratégie d'accès au 4-oxoTHP

Plusieurs tests ont été réalisés en faisant varier la quantité d' $InBr_3$ et la concentration mais aucun n'a donné le produit souhaité bien que les conversions du diacide soient supérieures à 90 % (Tableau 36).

²⁷¹ Nishino, S. ; Hirotsu, K. ; Shima, H. ; Suzuki, S. EP Patent N° 1 533 307, **2003**.

²⁷² Price, C. C. ; Krishnamurti, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5335-5336.

²⁷³ Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 364-366.

Tableau 36. Essai de cyclisation de l'acide 1,3-acétonedicarboxylique.

Entrée	InBr ₃ (%mol)	TMDS (équiv.)	Toluène	T (°C)	Tps (h)	Conv. (%) ^a
1	2	3	1 M	60	20	> 95
2	1	3	0,7 M	60	20	> 95
3	5	3	0,7 M	60	20	> 95
4	2	3	1 M	t.a	1	> 95

^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

En effectuant la réaction dans les conditions optimisées, la conversion du diacide est quasiment complète mais le spectre RMN du proton ne correspond pas à celui du produit attendu (Tableau 36, entrée 1). Aucune amélioration n'a été observée en utilisant moins ou plus d'InBr₃ (Tableau 36, entrées 2 et 3). Il est cependant intéressant de noter que la réaction effectuée à température ambiante atteint les mêmes taux de conversions après 1 h de réaction (Tableau 36, entrée 4).

Les spectres RMN du proton des produits obtenus et du produit attendu sont présentés dans la figure 13. Les deux triplets caractéristiques du 4-oxoTHP à 4 et 2,5 ppm ne sont pas présents sur le spectre ¹H du brut réactionnel. En revanche d'autres massifs entre 3,5 et 4 ppm ainsi que 1,5 et 2 ppm indiquent la présence d'un autre produit.

La comparaison par la suite du spectre RMN du brut réactionnel avec le spectre théorique du 4-hydroxyTHP s'est avérée concluante. En effet plusieurs des massifs observés correspondent aux protons du 4-hydroxyTHP (Figure 15). Un produit secondaire pouvant correspondre au 3-hydroxy- δ -valérolactone est également formé.

Les conditions de cyclisation appliquées à l'acide acétonedicarboxylique n'ont donc pas permis d'accéder au 4-oxoTHP mais ont été efficaces pour la préparation de 4-hydroxyTHP **71b**.

Ce produit étant très miscible à l'eau il n'a pas été envisagé d'effectuer une extraction, le produit **71b** a été purifié par colonne chromatographique et isolé avec 17 % de rendement, une partie du produit pouvant s'évaporer ou former un azéotrope lors de la concentration sous vide des solvants de purification (Tableau 37).

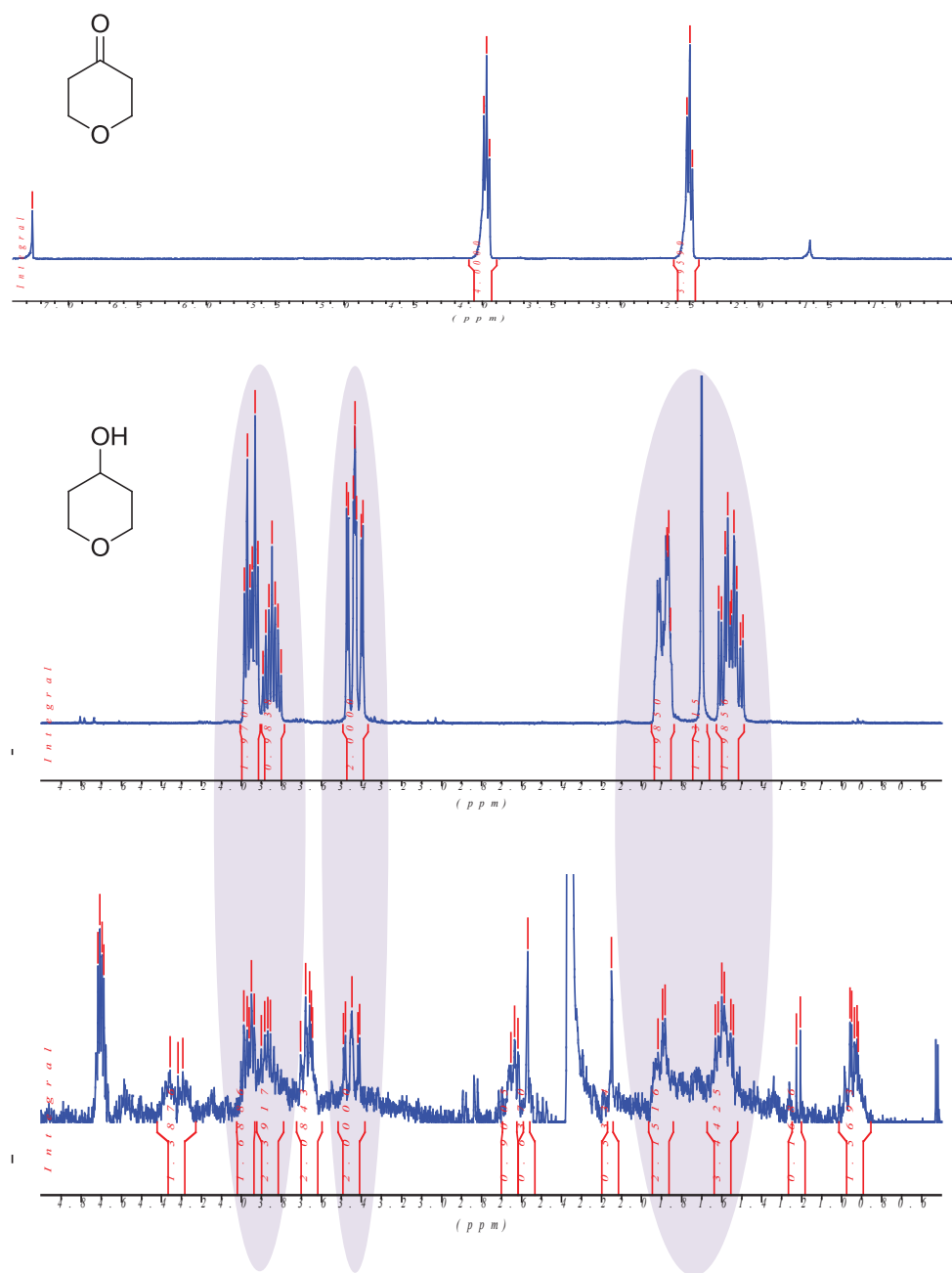


Figure 15. Spectres RMN ^1H du 4-oxoTHP, 4-hydroxyTHP et du brut réactionnel

Tableau 37. Application des conditions à la synthèse de différents cycles oxygénés

Substrat	Produit	Conv. ^a (%) Totale (pdt + autres)	Rdt ^b (%)
<chem>HOOC-CH2-C(=O)-CH2-COOH</chem> 70a	<chem>O-CH2-CH2-CH2-CH2-O</chem> 71b	> 95	17 ^c

Conditions : Diacide (5 mmol), InBr_3 (2 %mol ; 0,1 mmol.), TMSD (3 équiv. ; 15 mmol), toluène (C = 1 M), 60°C, 15 h. ^a Conversions déterminées par RMN ^1H . ^b Rendements isolés après purification sur colonne de silice. ^c réaction effectuée en 1 h.

Afin éviter de perdre le produit sous pression réduite, la protection de la fonction hydroxy a été envisagée. Pour cela différentes méthodes ont été appliquées directement sur le brut réactionnel : la benzylation, la benzylation ou encore la tosylation mais sans succès. Ces échecs peuvent être dus à la forte présence de cyclométhicones et à la présence de toluène, celui-ci n'ayant pas été évaporé.

C'est pourquoi des synthèses en plusieurs étapes ont été considérées. En effet les groupements protecteurs tels que les acétals, les oximes ou les benzyles (Figure 16) peuvent être considérés comme des alternatives, les cétones ou alcools pouvant être facilement déprotégés.

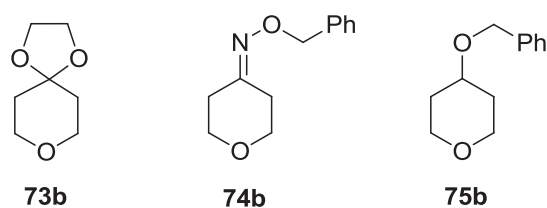


Figure 16. Protections envisagées en acétal, oxime et benzyle

3.3.2.1. Synthèse de l'acétal

La synthèse de l'acétal **73b** a été effectuée à partir du 3-oxopentanoate de diméthyle **73a**. Celui-ci après protection par l'éthylène glycol a permis d'obtenir l'acétal **73a1** avec 70 % de rendement. Après saponification le diacide **73a2** formé a été mis en réaction dans les conditions mises en œuvre (Schéma 112). La dernière étape n'a pas conduit au produit attendu, le diacide étant très majoritaire après 24 h de réaction.

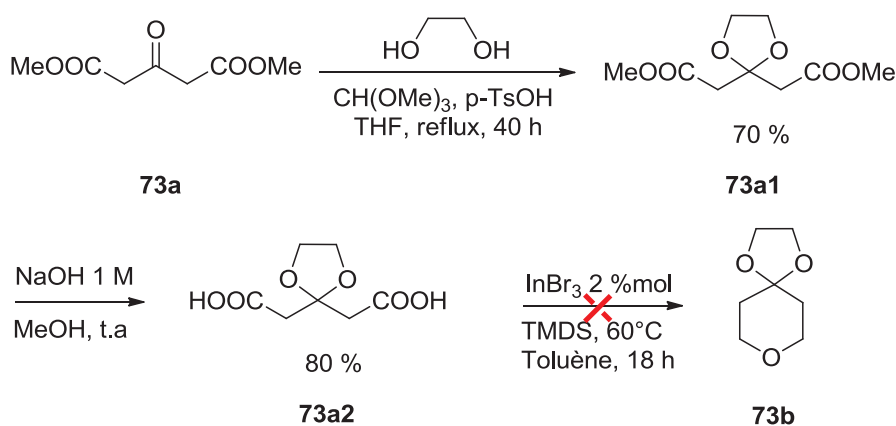
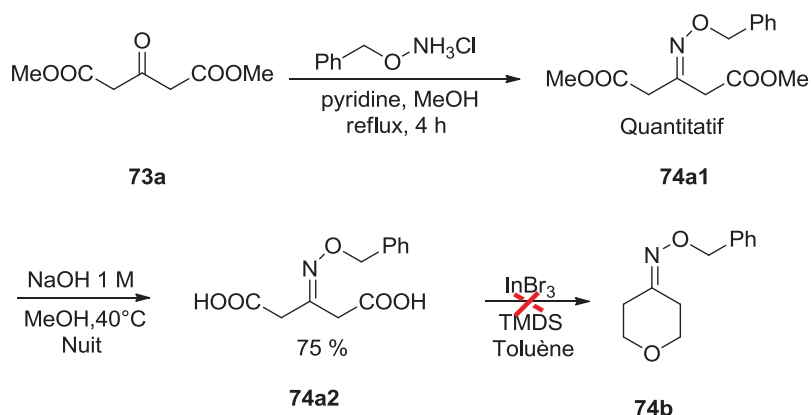


Schéma 112. Synthèse de l'acétal **73b**

3.3.2.2. Synthèse de l'oxime

La synthèse de l'oxime **74b** a débuté par le même diester **73a**. La protection de la cétone en oxime **74a1** a été effectuée à l'aide du chlorhydrate d'O-benzylhydroxylamine de façon quantitative. L'oxime a ensuite été saponifiée pour donner le diacide **74a2** auquel a été appliqué le système réducteur $\text{InBr}_3/\text{TMDS}$ (Schéma 113).

Schéma 113. Synthèse de l'oxime **74b**

Lors de l'étape de cyclisation les pics correspondants à l'oxime **74b** en RMN ^1H n'ont pas été observés cependant la présence d'un autre produit très majoritaire a été décelée. Plusieurs expériences ont été réalisées et les mêmes résultats sont obtenus dans chaque cas (Tableau 38).

Tableau 38. Essai de cyclisation de l'oxime **74a2**.

Entrée	InBr_3 (%mol)	TMDS (équiv.)	Toluène	T ($^\circ\text{C}$)	Tps (h)
1	2	3	1 M	t.a	1
2	4	3	0,7 M	60	18
3	1	3	1 M	60	1
4	10	3	1 M	t.a	1

La purification sur colonne chromatographique d'une de ces expériences a permis de mettre en avant la formation non pas de l'oxime **74b** souhaitée mais du produit de décarboxylation (Figure 17) dont la structure a été confirmée après analyses (RMN ^1H , ^{13}C et GC-MS).

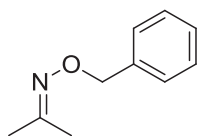


Figure 17. Produit de décarboxylation formé

Ce type de réaction est connu, c'est le cas de la décarboxylation de Barton-Motherwell²⁷⁴ dont le mécanisme radicalaire est similaire à celui de la désoxygénation de Barton-McCombie.²⁷⁵

3.3.2.3. Synthèse du benzyloxy

Contrairement aux deux précédentes synthèses, l'accès au dérivé benzyloxy **75b** a débuté par la protection benzylique du 3-hydroxyglutarate de diéthyle **75a** et a été isolé avec 78 % de rendement. Le 3-benzyloxyglutarate **75a1** de diéthyle ainsi obtenu a ensuite été saponifié pour conduire à 89 % du diacide **75a2** (Schéma 114).

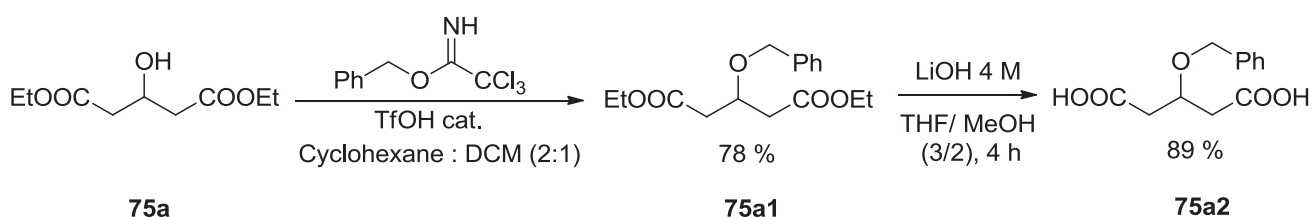


Schéma 114. Préparation du diacide **75a2**

Les conditions réductrices ont par la suite été appliquées à ce dernier afin d'accéder au cycle oxygéné **75b**. Dans un premier cas, après 15 h à 60°C, seulement 38 % de conversion du diacide en dérivé du THP **75b** ont été observés. Une seconde expérience a permis d'augmenter la conversion à 80 % après 4 h de réaction. Pour cela la quantité d'indium employée a été de 5 % (Schéma 115 et Tableau 39).

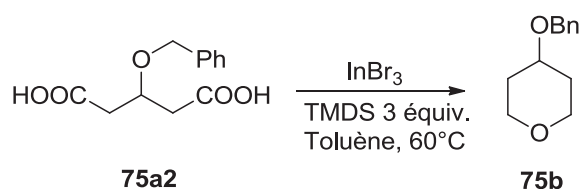


Schéma 115. Cyclisation du diacide **75a2**

²⁷⁴ Barton, D. H. R. ; Crich, D. ; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941.

²⁷⁵ Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, 16, 1574-1585.

Tableau 39. Essai de cyclisation du diacide **75a2**.

Entrée	InBr ₃ (%mol)	TMDS (équiv.)	Toluène	T (°C)	Tps (h)	Conv. ^a (%)
1	2	3	0,9	60	15	38
2	5	3	0,9	60	4	80

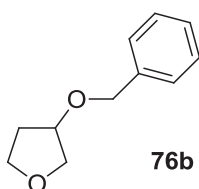
^a Conversions déterminées par RMN ¹H.

Après purification sur gel de silice, le produit **75b** a été isolé avec un rendement de 76 %.

Cette voie de protection s'est avérée être la plus efficace, le produit attendu étant préparé avec un rendement global de 53 %. Une hydrogénation avec Pd/C devrait permettre d'obtenir l'alcool **71b** qui serait industriellement isolé par distillation.

Cette synthèse du 4-benzyloxyTHP **75b** a été reproduite au stade pilote au sein de la société MINAKEM et a donné des résultats similaires.

Cette approche a été conservée pour la synthèse du cycle oxygéné à 5 chaînons. En effet les voies d'accès *via* les acétals et les oximes ayant échoué lors de l'étape de cyclisation et d'obtention du cycle oxygéné à 6 chaînons, elles n'ont pas été retenues pour la préparation du cycle à 5 chaînons **76b** (Figure 18).

**Figure 18.** 3-benzyloxyTHF

Deux synthèses ont été réalisées : - la première en version racémique
- la seconde en version asymétrique

3.3.2.4. Synthèse en version racémique

La première étape a consisté en la protection de l'acide malique (*DL*) **76a**. Le diester **76a1** ainsi formé a été isolé avec 60 % de rendement et a ensuite été protégé à l'aide de 1,1,1-trichloroacétimide pour préparer 66 % de diester benzylé **76a2**. La saponification quantitative de ce dernier a permis d'isoler le diacide **76a3**. Les conditions de cyclisation

(avec 5 % d' InBr_3) ont par la suite été appliquées au diacide **76a3** et le 3-benzyloxyTHF **76b** a été isolé avec 20 % de rendement (Schéma 116).

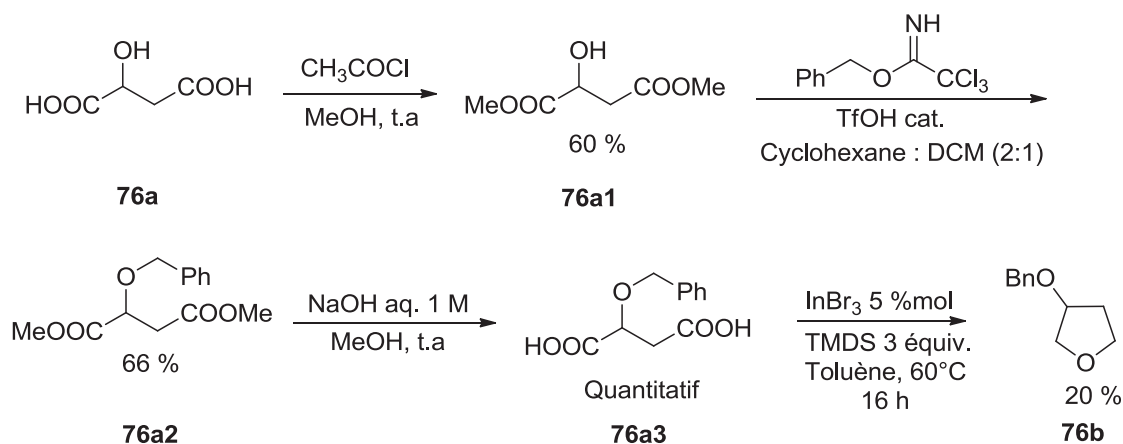


Schéma 116. Synthèse du 3-benzyloxyTHF **76b**

3.3.2.5. Synthèse en version asymétrique

La première étape consiste en la protection du (*S*)-malate de diméthyle **76a'** par action du bromure de benzyle et Ag_2O . Cette méthode est décrite pour la conservation de la chiralité²⁷⁶ mais nécessite cependant 5 jours de réaction dans le noir et n'a pas permis dans notre cas d'obtenir le (*S*)-benzyloxysuccinate de diméthyle **76a4** avec un bon rendement. La saponification a ensuite été effectuée et le diacide **76a5** isolé avec 73 % de rendement. Après cyclisation dans nos conditions, le 3-benzyloxyTHF **76b'** a été isolé avec 26 % de rendement et une conversion de l'acide initial non complète (Schéma 117).

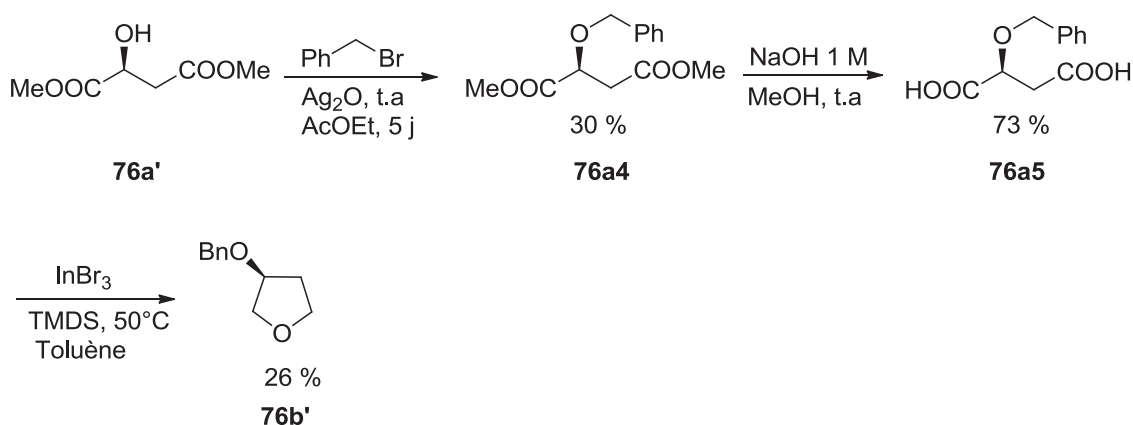
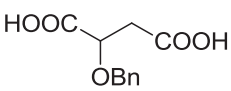
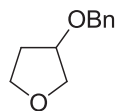


Schéma 117. Synthèse du (*S*)-3-benzyloxyTHF **76b'**

²⁷⁶ Ye, Z. B. ; Chen, J. ; Meng, W. H. ; Huang P. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 895-902.

Le cycle oxygéné à 5 chaînons attendu a ainsi pu être obtenu avec une conversion de 70 % et un rendement isolé de 20 à 26 % (Tableau 40).

Tableau 40. Application des conditions à la synthèse de différents cycles oxygénés

Substrat		Produit		Conv. ^a (%) (pdt + autres)	Rdt ^b (%)
	76a3		76b	70	20-26

Conditions : Diacide (5 mmol), InBr₃ (5 %mol ; 0,25 mmol.), TMDS (3 équiv. ; 15 mmol), toluène (C = 0,9 M), 60°C, 16 h. ^a Conversions déterminées par RMN ¹H. ^b Rendement isolé après purification sur colonne de silice.

Le pouvoir rotatoire des produits purs **76b** et **76b'** a été mesurée à l'aide d'un polarimètre. L' α [D] a été mesuré et une valeur de + 3,19 (c = 2.0, CH₂Cl₂, 589 nm à 20°C) a été trouvée, ce qui indique qu'un minimum de chiralité a été conservé au cours de la synthèse du composé **76b'**, cependant le pouvoir rotatoire de ce produit n'étant pas décrit, nous ne pouvons pas conclure quant à une grande perte ou non de l'excès énantiomérique. Une analyse GC sur colonne chirale a également été envisagée, cependant aucune séparation des deux énantiomères n'a été possible.

4. Mécanisme

N. Sakai a proposé, lors de son étude pour la réduction d'acides carboxyliques en alcools, un mécanisme réactionnel faisant intervenir une espèce H-InBr₂. Cette hypothèse a été étayée par le fait que la réaction effectuée avec InCl₃ ne permet pas de réduire l'acide carboxylique, excepté si celle-ci s'effectue en présence de Me₃SiCl. A partir du diacide, un mécanisme semblable pourrait être supposé (Schéma 118). Pour faciliter l'écriture du mécanisme, le TMDS est noté R₃Si-H.

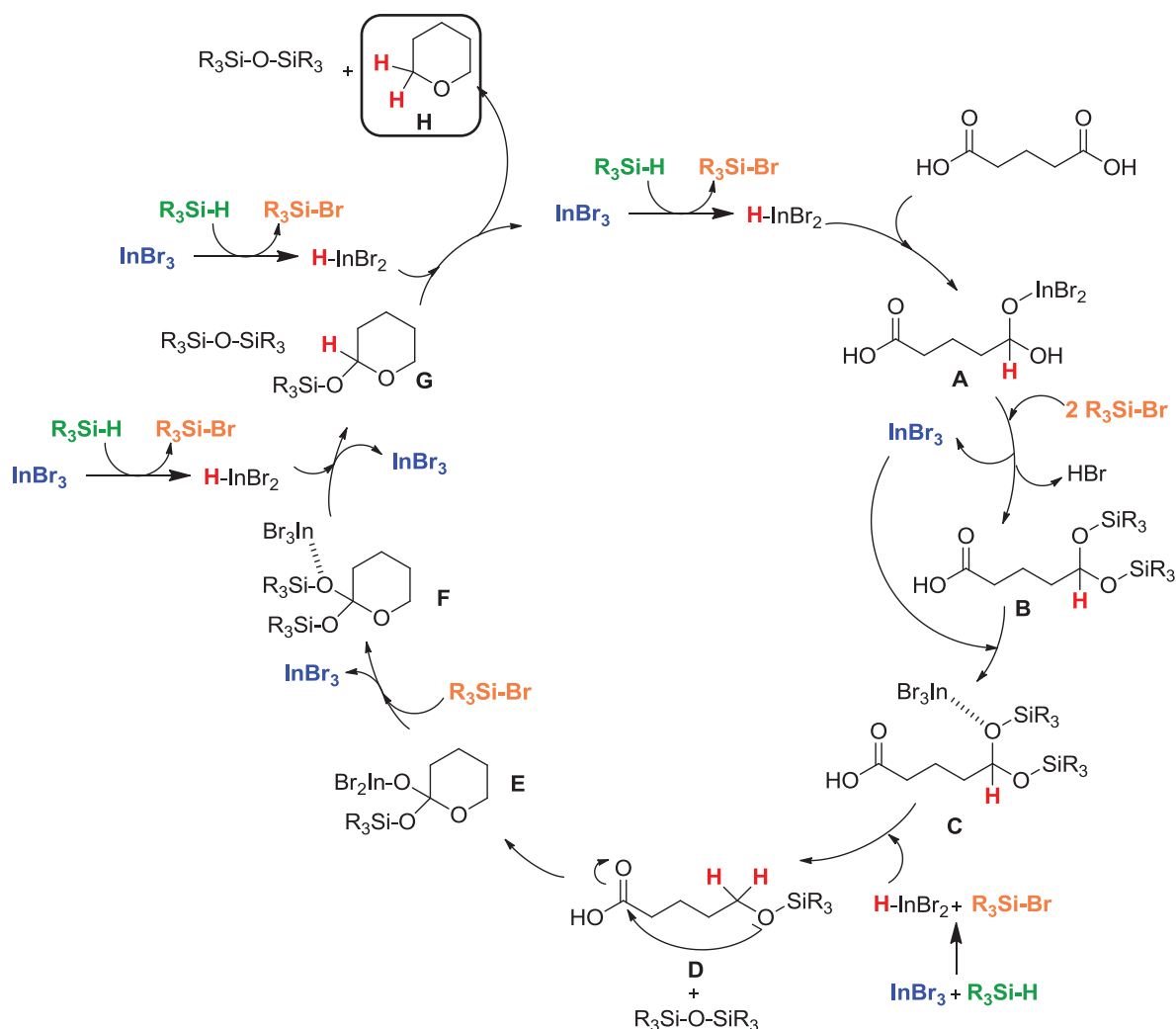


Schéma 118. Mécanisme proposé pour la cyclisation de diacides

Après formation d'une espèce H-InBr_2 (étape 1), l'hydroindation de l'acide carboxylique avec H-InBr_2 (étape 2) suivi d'une réaction d'échange de l'intermédiaire avec le bromure de silyle généré *in situ* (étape 3) mènent à un intermédiaire acétal silylé **B** puis **C** (étape 4). Ce dernier subit ensuite une seconde réduction par H-InBr_2 . Une cyclisation intramoléculaire de l'espèce **D** a ensuite lieu pour conduire à **E** puis l'échange entre l'espèce silylée et l'indium conduit au cycle oxygéné **F**. Cet intermédiaire réagit à nouveau avec un hydruide d'indium conduisant au composé **G**. Le produit attendu oxygéné **H** est obtenu après une dernière étape de réduction.

Un second mécanisme dans lequel il y aurait libération d'hydrogène pourrait également être proposé, la formation d'un gaz pendant l'ajout du TMDS étant observée (Schéma 119).

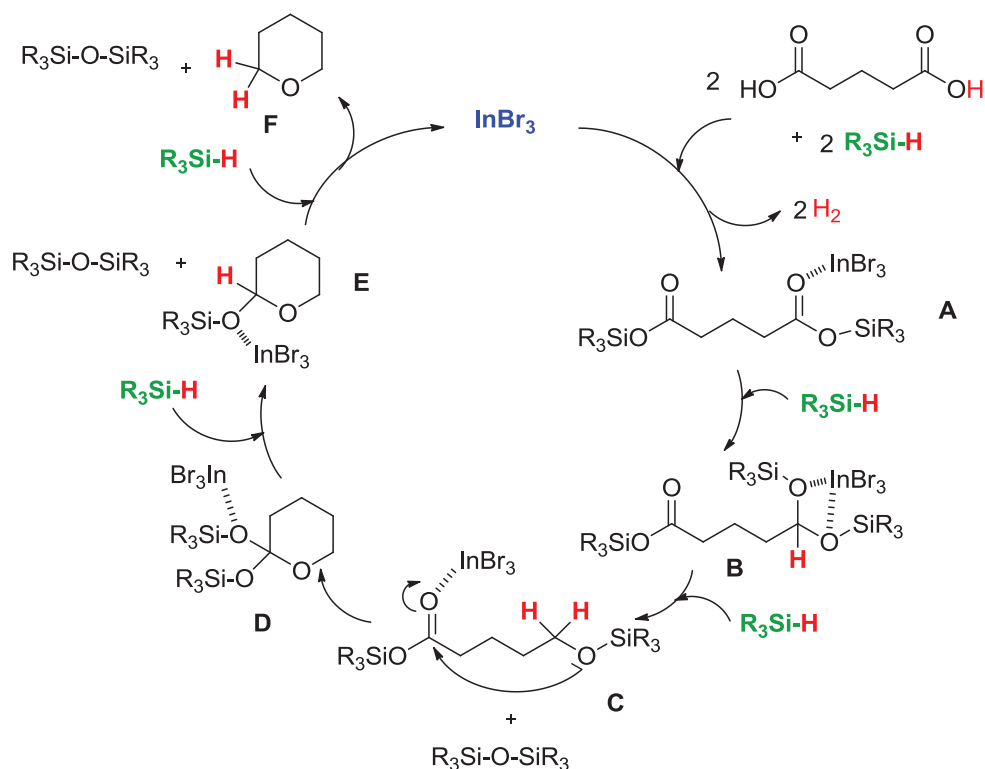


Schéma 119. Autre possibilité de mécanisme de formation de cycles oxygénés

Après réaction entre InBr_3 , le diacide et le TMDS, la formation d'hydrogène et de l'ester silylé **A** est envisagée. La formation de l'ester silylé a été mise en évidence par suivi RMN du carbone. Le TMDS réagit ensuite sur **A** et l'acétal **B** est formé. Celui-ci est ensuite réduit et conduit à la formation du composé **C**. Ce dernier se cyclise intramoléculairement pour mener au cycle **D** qui subit l'attaque d'hydrures pour libérer l'éther cyclique attendu **F**.

5. Conclusion

Le système réducteur mis en place pour la réduction d'acides carboxyliques en alcools a été appliqué à la cyclisation de diacides.

Cette réaction s'est avérée efficace pour la synthèse de cycles oxygénés à 6 chaînons avec des rendements isolés compris entre 53 et 99 %. La formation de dérivés du THF a donné en revanche des rendements isolés moins bons (20 à 40 %).

Les conditions développées au laboratoire ont ensuite été appliquées à la synthèse de composés cibles Minakem.

A partir de l'acide acétonedicarboxylique, le 4-oxoTHP attendu n'a pas été observé. Cependant les conditions réactionnelles ont conduit à la formation du 4-hydroxyTHP. Celui-ci étant soluble dans l'eau et volatil, il a été isolé après colonne sur gel de silice avec un rendement de 17 %.

La protection sous forme d'acétal, d'oxime ou de benzyloxy a été effectuée afin d'augmenter le poids moléculaire du substrat final et pouvoir isoler un dérivé du produit attendu avec un meilleur rendement. La meilleure voie de protection a été la benzylation, ainsi le 4-benzyloxyTHP **75b** a pu être isolé avec 53 % de rendement global. Cette voie d'accès a également été employée à la synthèse du 3-benzyloxyTHF **76b** avec plus de difficultés. Le produit attendu a été obtenu avec des rendements isolés de 20 à 26 %.

6. Partie expérimentale

6.1. General methods

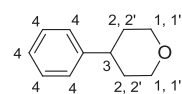
All reagents were obtained commercially. Tetramethyldisiloxane, 97 % (TMDS) and InBr_3 (99.999 %) were purchased from Aldrich. Anhydrous toluene was purchased from Acros Organics. All reagents and reactants were used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere (argon) in a sealed tube or in a round bottom flask. All compounds were characterized by spectroscopic data (For NMR see the general methods of chapter 1 and for GC-MS see the general methods of chapter 2).

6.2. Procedures

Procedure for the cyclization of dicarboxylic acids

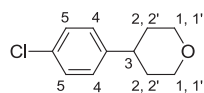
To a solution of dicarboxylic acid **a** (5 mmol) in anhydrous toluene (0.7-1 M) were added InBr_3 (2 mol %, 0.1 mmol, 35.5 mg). The TMDS (3 equiv., 15 mmol, 2.7 mL) is then carefully and slowly added (formation of bubbles) during several minutes. The color should turn to a bright orange color. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 to 15 h depending on the substrate. After 15 h, a ^1H NMR of an aliquot was made in order to check the complete conversion of the starting material. The toluene was then evaporated and the crude was purified by column chromatography on silica gel. Cyclic ethers were in general apolar so the purification was done with pure cyclohexane. UV light and Pancaldi were used as revelators for tlc. After evaporation, the cyclic ether **b** was obtained as oil or a solid.

3-phenyltetrahydropyran (60b) [20638-52-2]



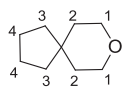
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$
162.23 g/mol

White solid, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.22 (m, 5H, H_4), 4.09 (m, 2H, H_1), 3.52 (dt, 2H, H_2 , J = 3.3, 11.5), 2.80-2.70 (m, 1H, H_3), 1.75-1.86 (m, 4H, $\text{H}_{2,2'}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 146.1, 128.8, 127.0, 126.6, 68.7, 41.9, 34.2. GC-MS : RT = 8.62 min. m/z (intensity %) = 162 (94) [M^+], 129 (34), 118 (84), 117 (100), 115 (32), 104 (84), 103 (34), 91 (75), 78 (36).

4-(4-chlorophenyl)tetrahydropyran (61b) [1187926-98-2]

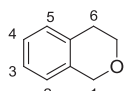
$C_{11}H_{13}ClO$
196.67 g/mol

Colorless oil, 1H NMR δ = 7.28 (d, 2H, H_5 , J = 8.4), 7.15 (d, 2H, H_4 , J = 9.0), 4.08 (m, 2H, H_1), 3.52 (m, 2H, $H_{1'}$), 2.78-2.68 (m, 1H, H_3), 1.82-1.73 (m, 4 H, $H_{2,2'}$). ^{13}C NMR δ = 144.4, 131.9, 128.6, 128.1, 68.2, 41.0 and 33.9. GC-MS : RT = 11.13 min. m/z (intensity %) = 196 (76) [M^{+}], 152 (34), 143 (100), 125 (46), 117 (78), 103 (59), 77 (39).

8-oxaspiro[4.5]decane (62b) [176-65-8]

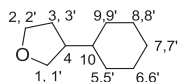
$C_{11}H_{13}ClO$
196.67 g/mol

Colorless oil, 1H NMR δ = 3.65 (m, 4H, H_1), 1.64-1.59 (m, 4H, H_2), 1.48-1.44 (m, 8H, $H_{3,4}$). ^{13}C NMR δ = 65.9, 40.5, 38.5 and 24.4. GC-MS : RT = 6.81 min. m/z (intensity %) = 140 (58) [M^{+}], 112 (32), 94 (48), 83 (100), 79 (36), 67 (50).

Isochroman (63b) [493-05-0]

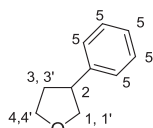
$C_9H_{10}O$
134.18 g/mol

White oil, 1H NMR δ = 7.18-7.12 (m, 3H, $H_{3,4,5}$), 7.00-6.97 (m, 1H, H_2), 4.78 (s, 2H, H_1), 3.98 (t, 2H, H_7 , J = 5.6), 2.87 (t, 2H, H_6 , J = 5.6). ^{13}C NMR δ = 135.2, 133.4, 129.2, 126.6, 126.2, 124.6, 68.2, 65.6 and 28.6. GC-MS : RT = 7.55 min. m/z (intensity %) = 134 (82) [M^{+}], 133 (40), 105 (43), 104 (100), 78 (19).

3-cyclohexyltetrahydrofuran (64b) [2434-69-7]

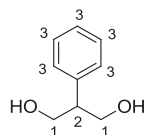
$C_{10}H_{18}O$
154.25 g/mol

Colorless oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.92 (t, 1H, H_1 , J = 8.1), 3.85 (dt, 1H, H_2 , J = 2.6, 12.4), 3.72 (q, 1H, H_2' , J = 8.3), 3.36 (t, 1H, H_1' , J = 8.3), 2.04-1.88 (m, 2H, $H_{3,3'ou4}$), 1.74-1.48 (m, 6H, $H_{3'ou4,cyclohexyl}$), 1.25-1.10 (m, 4 H, $H_{cyclohexyl}$), 0.98 (m, 2H, $H_{cyclohexyl}$). ^{13}C NMR δ = 72.4, 68.4, 46.2, 41.9, 32.7, 32.4, 31.0, 26.8, 26.5, and 26.4. GC-MS : RT = 7.74 min. m/z (intensity %) = 154 (8) [M^{+}], 136 (14), 83 (32), 82 (100), 81 (48), 67 (72), 55 (64), 41 (86).

3-phenyltetrahydrofuran (65b) [16766-63-5]

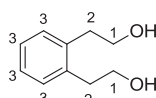
$C_{10}H_{12}O$
148.20 g/mol

Colorless oil, 1H NMR δ = 7.35-7.20 (m, 5H), 4.15 (m, 1H, H_1), 4.11-4.04 (m, 1H, H_1), 3.92 (q, 1H, H_4 , J = 8.3), 3.73 (m, 1H, H_4'), 3.41 (Q, 1H, H_2 , J = 7.9), 2.43-2.32 (m, 1H, H_3), 2.08-1.96 (m, 1H, H_3'). ^{13}C NMR δ = 142.9, 128.8, 127.5, 126.7, 74.9, 68.7, 45.2 and 34.9. GC-MS : RT = 8.41 min. m/z (intensity %) = 148 (46) [M^{+}], 118 (70), 117 (100), 91 (34).

2-phenyl-1,3-propanediol (68b) [1570-95-2]

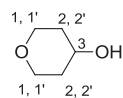
$C_9H_{12}O_2$
152.19 g/mol

Yellow solid, 1H NMR δ = 7.39-7.23 (m, 5H, H_5), 3.90 (dq, 4H, H_1 , J = 10.7), 3.12 (Q, 1H, H_2 , J = 7.5), 2.23 (s br, 2H, OH). ^{13}C NMR δ = 139.8, 128.9, 128.2, 127.2, 65.6 and 49.8. GC-MS : RT = 9.99 min. m/z (intensity %) = 134 (2) [M^{+} - H_2O], 104 (100), 103 (44), 91 (22), 77 (21).

1,2-benzenediethanol (69c) [17378-99-3]

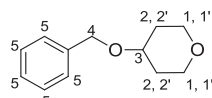
$C_{10}H_{14}O_2$
166.22 g/mol

Brown oil, 1H NMR δ = 7.21 (m, 4H, H_3), 3.87 (t, 4H, H_1 , J = 6.8), 2.94 (t, 4H, H_2 , J = 6.6), 2.01 (s br, 2H, OH). ^{13}C NMR δ = 137.2, 130.1, 126.8, 63.4 and 35.8. GC-MS : RT = 11.16 min. m/z (intensity %) = 148 (18) [M^{+} - H_2O], 136 (60), 119 (44), 118 (52), 117 (100), 105 (66), 91 (56), 77 (25).

4-hydroxytetrahydropyran (71b) [2081-44-9]

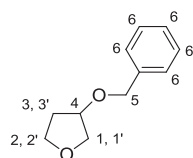
$C_5H_{10}O_2$
102.13 g/mol

Yellow oil, 1H NMR δ = 3.99-3.92 (m, 2H, H_1), 3.90-3.81 (m, 1H, H_3), 3.44 (dt, 2H, $H_{1'}$, J = 2.6, 12.4), 2.01 (br, 1H, OH), 1.93-1.87(m, 2H, H_2), 1.62-1.50 (m, 2H, $H_{2'}$). ^{13}C NMR δ = 66.4, 65.7 and 35.2. GC-MS : RT= 3.76 min. m/z (intensity %) = 102 (5) [M^{+}], 84 (46), 44 (100).

4-benzyloxytetrahydropyran (75b)

$C_{12}H_{16}O_2$
192.25 g/mol

Yellow oil, 1H NMR δ = 7.33-7.28 (m, 5H, H_5), 4.57 (s, 2H, H_4), 4.00-3.93 (m, 2H, H_1), 3.60 (sept., 1H, H_3 , J = 4.0), 3.45 (dt, 9.6, 2H, $H_{1'}$, J = 2.9), 1.97-1.90 (m, 2H, H_2), 1.72-1.59 (m, 3H, $H_{2'}$, OH). ^{13}C NMR δ = 138.9, 128.6, 127.74, 127.71, 73.5, 69.8, 65.9 and 32.6. GC-MS : RT= 10.84 min. m/z (intensity %) = 192 (64) [M^{+}], 107 (42), 91(100).

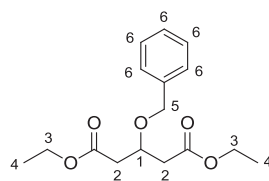
3-benzyloxytetrahydrofuran (76b) [68363-71-3]

$C_{11}H_{14}O_2$
178.23 g/mol

Yellow oil, 1H NMR δ = 7.38-7.28 (m, 5H, H_5), 4.52 (s, 2H, H_5), 4.23-4.20 (m, 1H, H_4), 3.98-3.79 (m, 4H, $H_{1,1',2,2'}$), 2.07-1.99 (m, 2H, $H_{3,3'}$). ^{13}C NMR δ = 138.4, 128.7, 127.9, 79.2, 73.0, 71.3, 67.3 and 32.7. GC-MS : RT = 10.16 min. m/z (intensity %) = 178 (10) [M^{+}], 107 (42), 91 (100).

Procedure for the preparation of compound 75a1

To a solution of diester **75a** in a mixture of cyclohexane / dichloromethane (100/50 mL) were successively added the benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (2 equiv.) and the triflic acid (cat.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered through a buchner and washed several times with a mixture of cyclohexane/dichloromethane. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and of NaCl. Organic phases were then dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuum. The crude was purified by silica gel chromatography with cyclohexane. Compound **75a1** was isolated as a yellow oil (78 %).

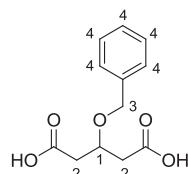
Diethyl-3-benzyloxyglutarate (75a1) [838906-52-8]

$C_{16}H_{22}O_5$
294.34 g/mol

Yellow oil, 1H NMR δ = 7.36-7.29 (m, 5H, H_6), 4.59 (s, 2H, H_5), 4.34 (Q, 1H, H_1 , J = 6.8), 4.12 (q, 4H, H_3 , J = 6.8), 2.71-2.56 (m, 4H, H_2), 1.24 (t, 6H, H_4 , J = 6.9).

Procedure for the preparation of compound 75a2

To a solution of diester **75a1** (11.5 mmol) in a mixture of THF (60 mL)/ methanol (40 mL) (3/2) was added an aqueous solution of LiOH 4 M. An exothermic reaction occurred during after the addition of LiOH. The mixture was stirred at room temperature. After 4 hours of reaction the solvent was evaporated under vacuum and the residual was diluted in 300 mL of diethylether. The mixture was acidified to pH 1 by a solution of HCl 1 M. The phases were separated and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NaCl (300 mL) and water (300 mL). The organic phase was dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuum. The dicarboxylic acid was obtained as a yellow solid (89 %) and did not required further purification.

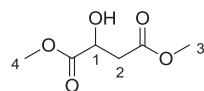
3-benzyloxyglutaric acid (75a2)

$C_{16}H_{22}O_5$
294.34 g/mol

Yellow solid, RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ = 7.35-7.28 (m, 5H, H_4), 4.63 (s, 2H, H_3), 4.35 (Q, 1H, H_1 , J = 6.4), 2.65 (qd, 4H, H_2 , J = 6.2, 15.8). ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD): δ = 175.6, 140.4, 130.1, 129.8, 129.5, 73.9 and 41.4.

Procedure for the preparation of compound 76a1

To a solution of DL-malic acid **76a** (60 mmol) in methanol was added acetyl chloride (2.5 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 24 h. After reaction the methanol was evaporated under vacuum and the residual was diluted in dichloromethane. The solution was washed with water and the organic phase was dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated to offer the diester **76a1** as yellow oil (60 % yield).

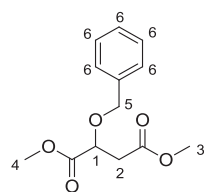
Hydroxy dimethylsuccinate (76a1) [1587-15-1]

$C_6H_{10}O_5$
162.14 g/mol

Yellow oil, RMN 1H δ = 4.51 (m, 1H, H_1), 3.82 (s, 3H, H_4), 3.72 (s, 3H, H_3), 3.20 (s br, OH), 2.91-2.76 (m, 2H, H_2).

Procedure for the preparation of compound 76a2

To a solution of diester **76a1** (34 mmol) in a mixture of cyclohexane / dichloromethane (70/ 35 mL) were successively added the benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (1.5 equiv.) and the triflic acid (cat.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered through a buchner and washed several times with a mixture of cyclohexane/dichloromethane. The filtrate was then washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and of $NaCl$. Organic phases were then dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuum. The crude was purified by silica gel chromatography with cyclohexane. Compound **76a2** was isolated as yellow oil (66 %).

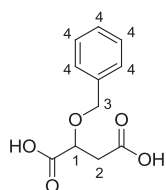
Dimethylbutoxysuccinate (76a2) [134356-95-9]

$C_{13}H_{16}O_5$
252.26 g/mol

Yellow oil, 1H NMR δ = 7.35-7.29 (m, 5H, H_6), 4.66 (dd, 2H, H_5 , J = 11.5, 69.7), 4.42-4.38 (m, 1H, H_1), 3.77 (s, 3H, H_4), 3.69 (s, 3H, H_3), 2.82-2.79 (m, 2H, H_2).

Procedure for the preparation of compound 76a3

To a solution of the diester **76a2** (22 mmol) in methanol (66 mL) was added a solution of $NaOH$ 1 M (34 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 h. After reaction the methanol was evaporated under vacuum and the residual was diluted in ethyl acetate (70 mL). The solution was acidified to pH 1 with a solution of HCl 1 M and then extracted with ethyl acetate (4*100 mL). The collected organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated to offer the dicarboxylic acid **76a3** as pale viscous yellow oil with a quantitative yield.

3-benzyloxyglutaric acid (76a3)

C₁₁H₁₂O₅
224.21 g/mol

Pale yellow oil, RMN ¹H δ =7.41-7.21 (m, 5H, H₄), 4.66 (dd, 2H, H₃, *J* = 11.3, 61.2), 4.40 (t, 1H, H₁, *J* = 6.4), 2.78 (d, 2H, H₂, *J* = 7.3). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ= 175.7, 174.6, 139.5, 130.0, 129.9, 129.6, 76.6, 74.6 and 39.5.

Procedure for the preparation of compound 76a4

To a solution of dimethyl-(*S*)-malate **76a'** (20 mmol) in ethyl acetate (70 mL) were added Ag₂O (2 equiv.) and benzyl bromide (1.8 equiv.). The round bottom flask was covered with aluminum foil and the reaction mixture stirred for 5 days. After reaction the solvent was evaporated under vacuum and the residue was purified by silica gel chromatography to afford the compound **76a4** as colorless oil (30 %). For ¹H NMR see compound **76a2**.

Procedure for the preparation of compound 76a5

To a solution of the diester **76a4** (22 mmol) in methanol (66 mL) was added a solution of NaOH 1 M (34 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 h. After reaction the methanol was evaporated under vacuum and the residual was diluted in ethyl acetate (70 mL). The solution was acidified to pH 1 with a solution of HCl 1 M and then extracted with ethyl acetate (4*100 mL). The collected organic phases were dried with MgSO₄, filtered and evaporated to offer the dicarboxylic acid **76a5** as pale yellow oil (73 %). For ¹H NMR see compound **76a3**.

CHAPITRE 5

REDUCTION D'OXYDES DE PHOSPHINE

1. Introduction	165
2. Rappels bibliographiques	166
2.1. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrures d'aluminium	166
2.2. Préparation de phosphines par réduction indirecte	168
2.3. Réduction d'oxydes de phosphine par d'autres méthodes	169
2.4. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrosilanes et hydrosiloxanes	170
2.4.1. <i>Réduction par les hydrosilanes</i>	170
2.4.2. <i>Réduction par les hydrosiloxanes</i>	173
3. Nouvelle méthode de réduction d'oxydes de phosphine en phosphines	175
3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction	175
3.2. Application de la méthodologie à différents substrats	177
4. Conclusion	181
5. Partie expérimentale	182
5.1. General methods	182
5.2. General procedure for the reduction of phosphine oxides derivatives	182

CHAPITRE 5. REDUCTION D'OXYDES DE PHOSPHINE

1. Introduction

Les phosphines secondaires et tertiaires, de formule générale PR_3 ($R = H$, alkyle ou aryle), sont des composés importants en synthèse organique. Ils sont très souvent utilisés coordonnés à un métal, plusieurs complexes métalliques portant des phosphines ou des diphosphines comme ligands.²⁷⁷ Ces derniers peuvent alors être employés comme catalyseur d'hydrogénation, d'hydroformylation, de couplages pallado-catalysés etc.

On les trouve également, notamment la triphénylphosphine PPh_3 , dans plusieurs réactions telles que Mitsunobu,²⁷⁸ Wittig,²⁷⁹ Staudinger (Schéma 120),²⁸⁰ Appel,²⁸¹ etc.

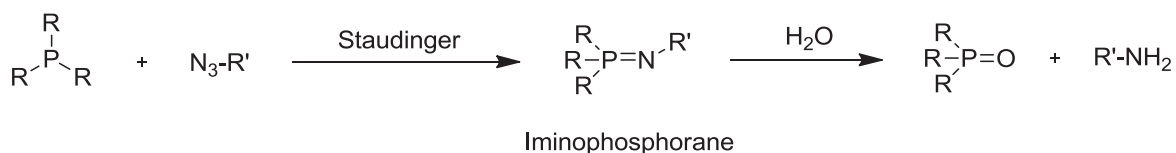


Schéma 120. Préparation d'amines par réaction de Staudinger

L'oxyde de triphénylphosphine $OPPh_3$ (OTPP) est le sous-produit au cours de ces réactions et est considéré comme un déchet, même si des progrès impliquant des versions catalytiques ont été réalisés.²⁸²

Par conséquent, trouver une méthode appropriée pour réduire ces oxydes de phosphine en phosphines correspondantes s'avère nécessaire ; la phosphine initialement employée pouvant ainsi être régénérée et réutilisée.

²⁷⁷ (a) Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer: Berlin, 1999. (b) Buchwald, S. L. ; Mauger, C. ; Mignani, G. ; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23-39. (c) Berthod, M. ; Mignani, G. ; Woodward, G. ; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801-1836.

²⁷⁸ (a) Mitsunobu, O. ; Yamada, M. ; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939. (b) But, T. Y. S. ; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-1355.

²⁷⁹ (a) Wittig, G. ; Geissler, G. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Maryanoff, B. E. ; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

²⁸⁰ Staudinger, H. ; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 635-646.

²⁸¹ (a) Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874. (b) Appel, R. *Green. Chem.* **1975**, *14*, 801-811. (c) Buchanan, J. G. ; Sable, H. Z. I. ; Thyagarajan, B. S. ; Ed. *Selective Organic Transformations*; Wiley-Interscience: New York, 1972; vol. 2, pp 1-95.

²⁸² Van Kalker, H. A. ; Leenders, S. H. A. M. ; Hommersom, C. R. A. ; Rutjes, F. P. J. T. ; Van Delft, F. L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11290-11295.

Plusieurs méthodes de réductions sont rapportées dans la littérature. En industrie la réduction de phosphines secondaires s'effectue généralement par des silanes à une température élevée (210°C) ou par les hydrures d'aluminium.

La réduction d'oxydes de phosphine a déjà été étudiée au laboratoire. Les thèses de Mikaël Berthod et de Christelle Petit ont en effet porté sur la mise au point d'une méthode de réduction d'oxydes de phosphine, par le système réducteur Ti/ TMDS, en collaboration avec l'entreprise Rhodia. Ces résultats ont alors fait l'objet d'un dépôt de brevet et de publications.²⁸³

Dans notre cas, nous nous sommes également intéressés à cette transformation en modifiant la nature du complexe métallique. Dans ce contexte, les résultats obtenus au laboratoire seront discutés après un bref rappel bibliographique.

2. Rappels bibliographiques

Parmi les procédés décrits dans la littérature pour la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines, les silanes, les hydrures d'aluminium et les réductions impliquant un intermédiaire chloré sont les plus employés. Cependant d'autres méthodologies incluant l'électroréduction ou encore l'utilisation de métaux de faible valence ont été développées ces dernières années.

2.1. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrures d'aluminium

L'utilisation de LiAlH_4 sur l'oxyde de triphénylphosphine OTPP pour la réduction de la triphénylphosphine TPP n'étant pas concluante (rendement < 4 %), l'ajout d'un additif employé comme activateur a été envisagé par plusieurs équipes de recherche. Au milieu des années 80, T. Imamoto a décrit par exemple le système réducteur $\text{LiAlH}_4\text{-CeCl}_3$ (4,5 équiv./ 1,5 équiv.) permettant de réduire les liaisons carbone-halogènes et les oxydes de phosphine

²⁸³ (a) Petit, C. ; Favre-Réguillon, A. ; Albel, B. ; Bonneviot, L. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6379–6382. (b) Petit, C. ; Favre-Réguillon, A. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326–330. (c) Petit, C. ; Favre Réguillon, A. ; Lemaire, M. ; Mignani, G. FR Patent N° 2 932 181, **2008**.

grâce au caractère acide de Lewis du cérium. Plusieurs oxydes de phosphine ont été réduits avec des rendements isolés de 87 à 98 %.²⁸⁴

En 2001, la même équipe a publié des conditions utilisant le triflate de méthyle comme agent de méthylation suivi de la réduction de l'ion phosphonium formé au LiAlH₄. Des oxydes de phosphine aromatiques et aliphatiques ont ainsi pu être réduits avec de bons rendements isolés (Schéma 121).²⁸⁵

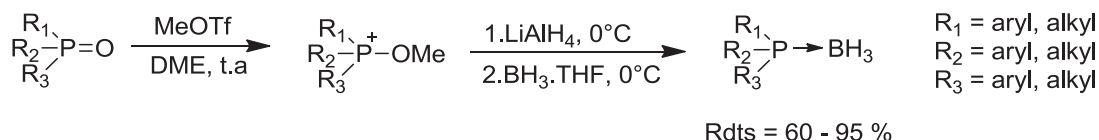


Schéma 121. Réduction d'oxydes de phosphine avec MeOTf/ LiAlH₄

Les alanes (AlH₃) ont également fait l'objet d'attention pour effectuer ce type de réduction. Contrairement à LiAlH₄, la présence d'un additif n'est pas nécessaire et la quantité d'hydrures utilisée est moins importante. Ainsi après préparation de l'alane.THF (selon la méthode de H. C. Brown : LiAlH₄ dans le THF + H₂SO₄ concentré²⁸⁶) une série d'oxydes de phosphine ont été réduits avec d'excellents rendements.²⁸⁷

Le même groupe a par ailleurs montré que malgré la grande réactivité des alanes (réduction d'esters, amides, époxydes, disulfures et sulfoxydes), la réduction d'oxydes de phosphine s'effectue sélectivement lorsqu'un sulfoxyde, un ester, un amide ou un époxyde est présent dans le milieu réactionnel (Schéma 122). En revanche les disulfures, les cétones et les aldéhydes sont partiellement réduits.²⁸⁸

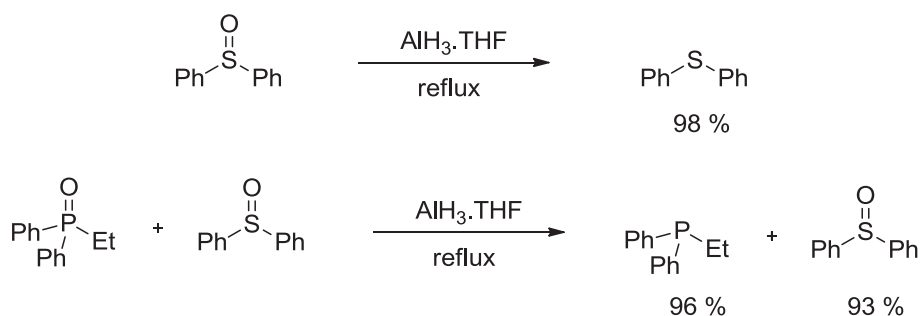


Schéma 122. Réduction des oxydes de phosphine par AlH₃

²⁸⁴ Imamoto, T. ; Takeyama, T. ; Kusumoto, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1491-1492.

²⁸⁵ Imamoto, T. ; Kikuchi, S. I. ; Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1491-1492.

²⁸⁶ Brown, H. C. ; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1464-1472.

²⁸⁷ Griffin, S. ; Heath, L. ; Wyatt, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4405-4406.

²⁸⁸ Bootle-Wilbraham, A. ; Head, S. ; Longstaff, J. ; Wyatt, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5267-5270.

Les aminoalanes décrits antérieurement et étudiés en vue de réductions asymétriques ont également permis l'accès à des phosphines par réduction.²⁸⁹

D'autres hydrures tels que NaAlH₄²⁹⁰ ou le DIBAL-H ont été employés²⁹¹ avec de bonnes sélectivités notamment envers les halogènes.²⁹² Les sulfures de phosphine et les oxydes d'arsine sont aussi réduits par cet hydrure.²⁹³

2.2. Préparation de phosphines par réduction indirecte

De nombreux brevets et publications décrivent la synthèse de phosphines à partir de l'oxyde correspondant *via* la formation d'un composé chloré (dichlorure de phosphine), plus facilement réduit. Le chlorure d'oxalyle et le phosgène sont les agents de chloration les plus souvent employés dans ce cas. Une fois le dichlorure de phosphine préparé, plusieurs méthodes peuvent permettre l'accès aux phosphines. Par exemple, celles-ci peuvent être synthétisées par hydrogénation de l'intermédiaire chloré en présence ou non d'un catalyseur (platine).²⁹⁴ A titre d'exemple, la préparation de triphénylphosphine effectuée selon cette stratégie est représentée ci-dessous (Schéma 123).²⁹⁵

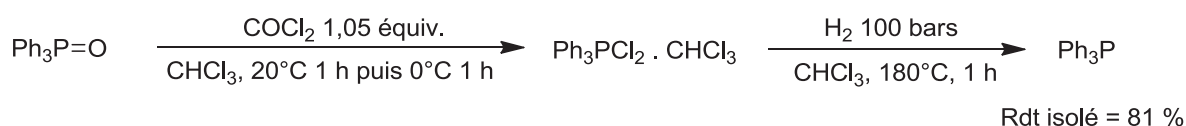


Schéma 123. Préparation de TPP par COCl₂ suivie d'une hydrogénation

Cette étape peut également être réalisée sans hydrogène, en présence de différents composés tels que le phosphore blanc,²⁹⁶ le silicium,²⁹⁷ PbBr₂²⁹⁸ ou encore l'aluminium²⁹⁹ mais aussi

²⁸⁹ Cernia, E. ; Giongo, G. M. ; Marcati, F. ; Marconi, W. ; Palladino, N. *Inorg. Chim. Acta.* **1974**, *11*, 195-200.

²⁹⁰ Nelson, G. E. US Patent N° 4,507,502, **1985**.

²⁹¹ Malpass, D. B. ; Yeargin, G. Scott. US Patent N° 4,113,783, **1978**.

²⁹² Busacca, C. A. ; Lorenz, J. C. ; Grinberg, N. ; Haddad, N. ; Hrapchak, M. ; Latli, B. ; Lee, H. ; Sabila, P. ; Saha, A. ; Sarvestani, M. ; Shen, S. ; Varsolona, R. ; Wei, X. ; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4277-4280.

²⁹³ Busacca, C. A. ; Raju, R. ; Grinberg, N. ; Haddad, N. ; James-Jones, P. ; Lee, H. ; Lorenz, J. C. ; Saha, A. ; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524-1531.

²⁹⁴ (a) Fukui, K. ; Kakeya, N. US Patent N° 4,301,301, **1980**. (b) Fukui, K. ; Kakeya, N. JP Patent N° 55-149293, **1980**. (c) Broger, E. A. US Patent N° 4,246,204, **1979**.

²⁹⁵ Broger, E. A. US Patent N° 4,249,023, **1979**.

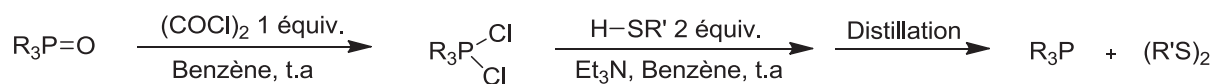
²⁹⁶ Wünsch, G. ; Wintersberger, K. ; Geierhaas, H. US Patent N° 3,481,988, **1967**.

²⁹⁷ Wettling, T. EP Patent N° 0 548 682, **1992**.

²⁹⁸ (a) Tanaka, H. ; Kuroboshi, M. ; Yano, T. ; Hoshino, M. ; Kawakubo, H. EP Patent N° 2 278 048, **2009**. (b) Yano, T. ; Hoshino, M. ; Kuroboshi, M. ; Tanaka, H. *Synlett.* **2010**, *5*, 801-803.

²⁹⁹ Hermeling, D. ; Hugo, R. ; Lechtken, P. ; Siegel, H. EP Patent N° 0 761 676, **1996**.

avec le DIBAL-H³⁰⁰ ou LiAlH₄.³⁰¹ Cette étape effectuée par des thiols en présence de triéthylamine a été rapportée par M. Masaki et fournit les phosphines avec de bons rendements (Schéma 124).³⁰²



R = aryl, alkyl

R' = aryl, alkyl

Schéma 124. Préparation de phosphines par le chlorure d'oxalyle suivi de thiols

L'utilisation de PCl₃ ou PCl₅ comme agent de chloration est également décrite suivie d'une réduction par du fer,³⁰³ du sodium,³⁰⁴ PhMgBr ou le BuLi.³⁰⁵

2.3. Réduction d'oxydes de phosphine par d'autres méthodes

Quelques brevets et publications décrivent cette transformation par électroréduction.³⁰⁶ Cette réaction peut être effectuée par préparation au préalable du dérivé chloré à partir de l'oxyde de phosphine ou bien directement à partir de ce dernier. A titre d'exemple H. Tanaka a récemment publié l'électroréduction indirecte, avec une anode d'aluminium et une cathode de platine en présence d'AlBr₃ (Schéma 125 (1)),³⁰⁷ puis directe de l'oxyde de phosphine en phosphine, avec une anode de zinc et une cathode de platine en présence de TMSCl et Bu₄NBr (Schéma 125 (2)).³⁰⁸

³⁰⁰ Kobayashi, S. ; Suzuki, M. ; Saegusa, T. *Polym. Bull.* **1982**, 8, 417-420.

³⁰¹ Horner, L. ; Hoffman, H. ; Beck, P. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1583-1588.

³⁰² Masaki, M. ; Fukui, K. *Chem. Lett.* **1977**, 151-152.

³⁰³ Young, D. A. ; Brannock, K. C. US Patent N° 3,780,111, **1972**.

³⁰⁴ Chopdekar, V. M. FR Patent N° 2 322 153, **1976**.

³⁰⁵ Denney, D. B. ; Gross, F. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3710-3711.

³⁰⁶ (a) Griesbach, U. DE Patent N° 103 44 434, **2003**. (b) Kuroboshi, M. ; Yano, T. ; Kamenoue, S. ; Kawakubo, H. ; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5825-5831.

³⁰⁷ Yano, T. ; Kuroboshi, M. ; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 698-701.

³⁰⁸ Tanaka, H. ; Yano, T. ; Kobayashi, K. ; Kamenoue, S. ; Kuroboshi, M. ; Kawakubo, H. *Synlett.* **2011**, 4, 582-584.

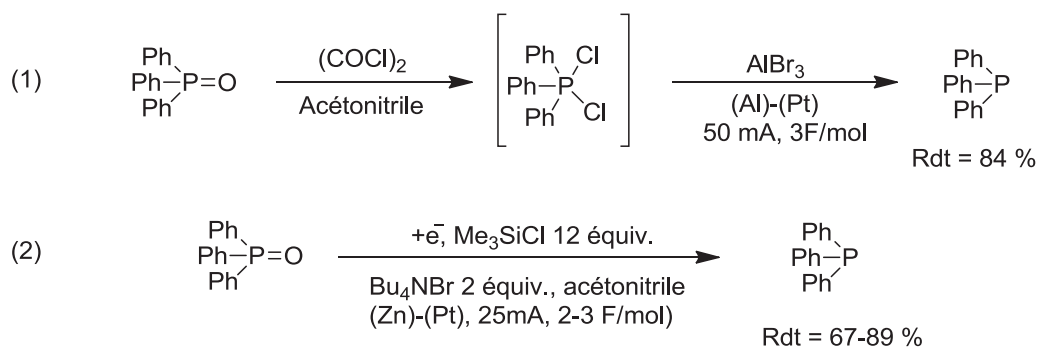
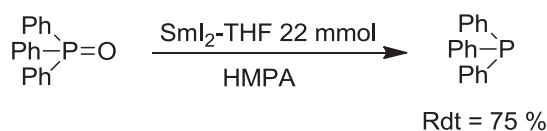


Schéma 125. Electroréduction indirecte et directe de OTPP en TPP

Des métaux à bas degré d'oxydation sont aussi décrits pour la réduction d'oxydes de phosphine parmi lesquels SiCl_4/Al ou Zn ,³⁰⁹ Bi/TiO_2 ,³¹⁰ $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mg}$ ³¹¹ ou encore SmI_2/HMPA (Schéma 126).³¹² Ces dernières conditions réduisent aussi les sulfoxydes et les N-Oxydes et l'utilisation de HMPA est nécessaire auquel cas aucune conversion en phosphine n'est observée. Les phosphines sont obtenues avec des rendements de l'ordre de 70 %.

Schéma 126. Réduction de OPPh_3 par SmI_2/HMPA

D'autres méthodologies de réduction impliquant les hydrocarbures³¹³ ou l'utilisation d'anhydride triflique en présence d'un thiol³¹⁴ ont été décrites.

2.4. Réduction d'oxydes de phosphine par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

2.4.1. Réduction par les hydrosilanes

Les silanes sont connus pour effectuer cette transformation depuis les années 60, le trichlorosilane est encore aujourd'hui le silane le plus employé pour la réduction d'oxydes de

³⁰⁹ Fritzsche, H. ; Hasserodt, U. ; van Olmen, J. ; Korte, F. W. A. G. K. US Patent N° 3,280,195, **1963**.

³¹⁰ Hagemeyer, A. ; Rieker, C. W. ; Lautensack, T. ; Hermeling, D. US Patent N° 5,689,005, **1995**.

³¹¹ Mathey, F. ; Maillet, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2525-2226.

³¹² Handa, Y. ; Inanaga, J. ; Yamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 298-299.

³¹³ Dockner, T. US Patent N° 4,727,193, **1986**.

³¹⁴ Petersson, M. J. ; Loughlin, W. A. ; Jenkins, I. D. *Chem. Commun.* **2008**, 4493-4494.

phosphine tertiaire.³¹⁵ Nombres de publications rapportent son utilisation, par exemple pour la réduction d'oxydes de BINAP modifiés.³¹⁶ Certaines de ces conditions sont effectuées en présence d'amine ; un mécanisme proposé sans amine permet d'expliquer la conservation de configuration (Schéma 127).

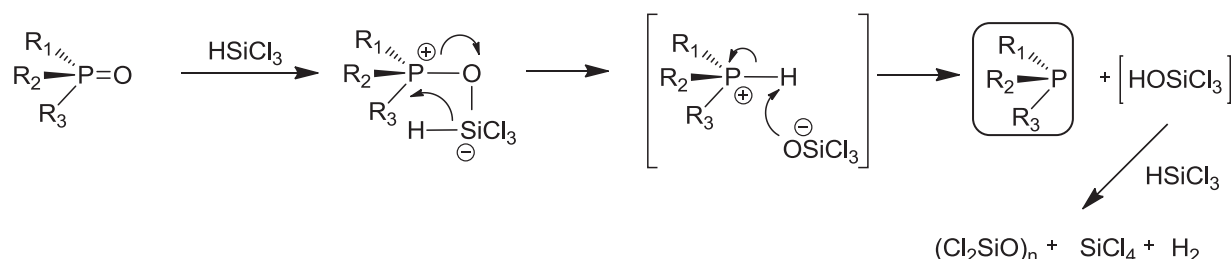


Schéma 127. Mécanisme proposé pour la réduction par le trichlorosilane sans amine

Le mécanisme proposé suggère le passage par une espèce doublement chargée après réaction entre l'oxyde de phosphine et le trichlorosilane. Cette espèce conduit ensuite à la formation d'un phosphonium sans inversion de configuration qui après réaction avec l'espèce silylée mène à la phosphine.

En présence d'une amine en revanche une inversion de configuration a lieu, celle-ci pouvant être expliquée par le mécanisme proposé ci-dessous (Schéma 128).^{315b}

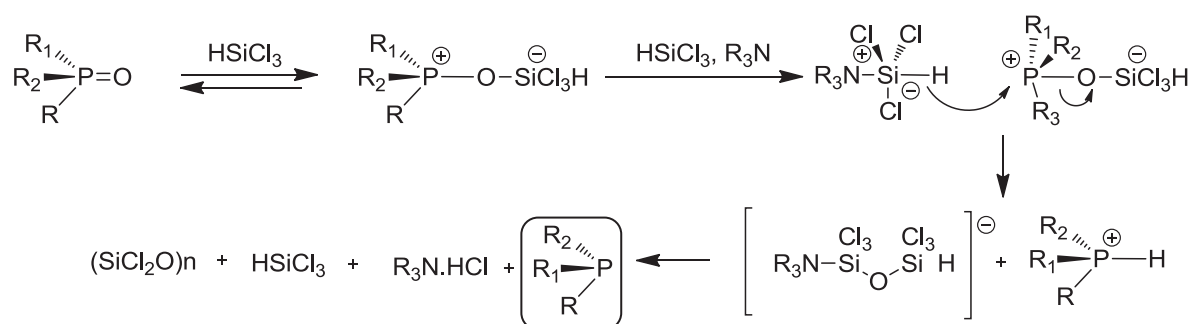


Schéma 128. Mécanisme proposé pour la réduction par le trichlorosilane avec amine

³¹⁵ (a) Wu, H.-C. ; Yu, J.-Q. ; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675-4678. (b) Horner, L. ; Balzer, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1157-1162. (c) Davis, W. R. ; Gordon, M. D. BE Patent N° 868462, **1978**. (d) Davis, W. R. ; Gordon, M. D. US Patent N° 4,131,624, **1977**.

³¹⁶ (a) Uozumi, Y. ; Suzuki, N. ; Ogiwara, A. ; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4293-4302. (b) Cho, S. Y. ; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1773-1776. (c) Ito, K. ; Eno, S. ; Saito, B. ; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3981-3985. (d) Gladiali, S. ; Dore, A. ; Fabbri, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1143-1146. (e) Keglevich, G. ; Chuluunbaatar, T. ; Ludányi, K. ; Toke, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1-6. (f) RajanBabu, T. V. ; Nomura, N. ; Jin, J. ; Nandi, M. ; Park, H. ; Sun, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431-8446. (g) Uozumi, Y. ; Kawatsura, M. ; Hayashi, T. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 1-7.

Le mécanisme proposé en présence d'amine fait intervenir une étape de substitution de type S_N2 au cours de laquelle a lieu l'inversion de configuration.

D'autres silanes sont utilisés pour la réduction d'oxydes de phosphine parmi lesquels le triéthoxysilane alors associé au complexe de titane $Ti(OiPr)_4$ (10 %) et pour lequel le passage par un hydrure de titane a été envisagé. Les phosphines sont obtenues avec d'excellents rendements (Schéma 129).³¹⁷ La substitution du silane par 10 équivalents de PMHS permet également d'accéder aux phosphines.



Schéma 129. Réduction d'oxydes de phosphine par $(EtO)_3SiH/ Ti(OiPr)_4$

La réduction d'oxydes de phosphine cycliques à 5 ou 6 chaînons, tels que les oxydes de phospholane, a été effectuée à l'aide de diphenylsilane dans le dioxane. Sur des cycles de tailles plus importantes les réductions n'ont pas lieu,²⁸² en revanche elles sont possibles avec le phénylsilane.³¹⁸ Sous ces conditions les phosphines sont obtenues avec de très bons rendements (Schéma 130).

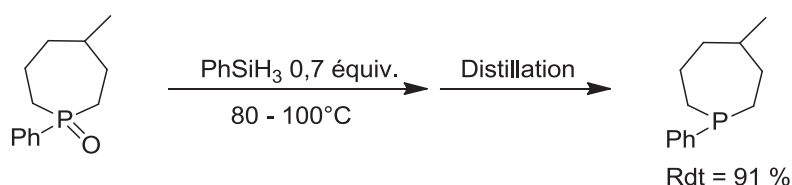


Schéma 130. Réduction d'un oxyde de phosphine cyclique à 7 chaînons par le phénylsilane

L'hexachlorodisilane³¹⁹ qui permet de réduire les oxydes de phosphine acycliques chiraux avec un haut degré de stéréospécificité et inversion de configuration est également rapporté.

³¹⁷ Coumbe, T. ; Lawrence, N. J. ; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625-628.

³¹⁸ Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 265-267.

³¹⁹ (a) Krenske, E. H. ; *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1-4. (b) Naumann, K. ; Zon, G. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7012-7023.

2.4.2. Réduction par les hydrosiloxanes

Les hydrosiloxanes peuvent être une alternative aux hydrures métalliques et aux silanes pour cette transformation, cependant ceux-ci étant moins réactifs que les silanes, ils nécessitent d'être activés lors de leur utilisation soit par une température élevée, soit par un catalyseur.

Précédemment nous avons vu que le PMHS avait été employé par N. Lawrence pour la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines à l'aide d'une quantité stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. Cependant la formation d'un gel lors de l'hydrolyse a été observée, rendant le traitement plus difficile.

Au laboratoire, le TMDS a également été étudié pour cette réduction en présence du même complexe de titane. M. Berthod a ainsi étudié la réactivité de ce siloxane avec une quantité catalytique (10 %) de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ dans le méthylcyclohexane à 100°C (Schéma 131). Des phosphines aliphatiques et aromatiques sont réduites avec d'excellents rendements.³²⁰

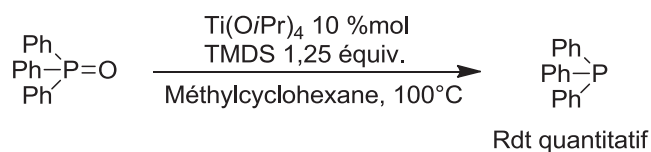


Schéma 131. Réduction d'oxydes de phosphine par le TMDS

Cette étude a par la suite été reprise au laboratoire par C. Petit, qui a cherché à améliorer ces conditions de réduction afin d'abaisser la température de réaction, le TMDS ayant un point d'ébullition de 71°C . Une étude mécanistique a permis de montrer que la réaction s'effectuait de façon radicalaire et que l'espèce active était un cluster Titane III et IV, ce qui implique de travailler à la concentration où le cluster peut se former (Schéma 132).

³²⁰ (a) Berthod, M. ; Lemaire, M. ; Mignani, G. ; (Rhodia Chimie, Fr. ; Centre National de la Recherche Scientifique CNRS), FR Patent N°2869313, **2005**. (b) Berthod, M., Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2004** n° d'ordre 193-2004. (c) Berthod, M. ; Favre-Réguillon, A. ; Mohamad, J. ; Mignani, G. ; Docherty, G. ; Lemaire, M. *Synlett* **2007**, 1545-1548.

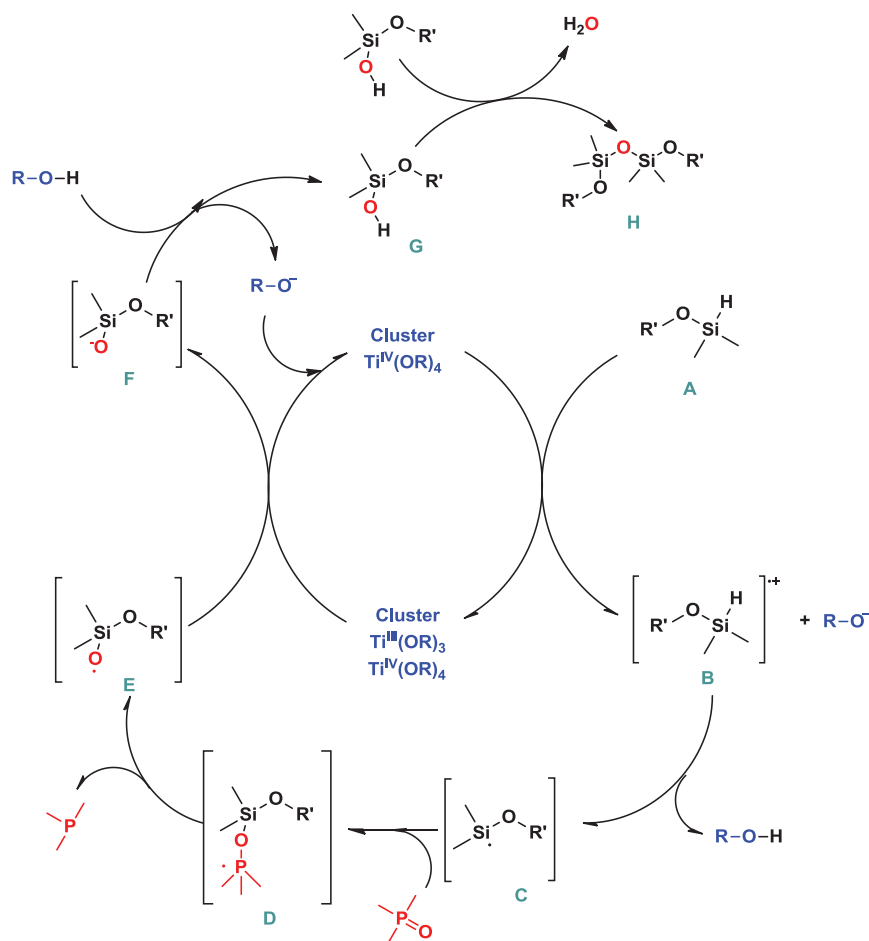


Schéma 132. Mécanisme réactionnel proposé de réduction d'oxydes de phosphine par le TMDS

Le mécanisme consiste en la réduction du Ti (IV) en Ti (III) par le TMDS **A** afin de générer une espèce radicalaire cationique **B** et un alcoolate. La réaction entre l'alcoolate et l'espèce **B** conduit à une espèce radicalaire neutre **C** où le radical est porté par l'atome de silicium. Cette espèce réagit ensuite avec l'oxyde de phosphine pour donner l'espèce **D**, le radical est alors situé sur l'atome de phosphore. Cette espèce **D** conduit ensuite à l'espèce radicalaire **E**, le radical étant localisé sur l'oxygène, et à la libération de la phosphine réduite. Le titane (IV) est ensuite régénéré par oxydation du Ti(III) par l'espèce **E**. Les hydrosiloxanes **G** formés à l'issue de la réduction de l'oxyde de phosphine réagissent sur eux-mêmes pour conduire à d'autres hydrosiloxanes et à d'une molécule d'eau.

L'ajout d'un desséchant a par conséquent été envisagé avec succès puisque l'addition de Na_2SO_4 (10 %) a permis ainsi de réduire la température de réaction à 60°C au lieu de 100°C .²⁸³

Enfin, après publication de notre travail, M. Beller a décrit la réduction d'oxydes de phosphine par $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{TMDS}$ ainsi que la synthèse domino de phosphines à partir d'oxydes de phosphine secondaires (Schéma 133).³²¹ L'utilisation de $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ ou de PMHS en présence d'acide phosphorique a également récemment été décrite.³²²

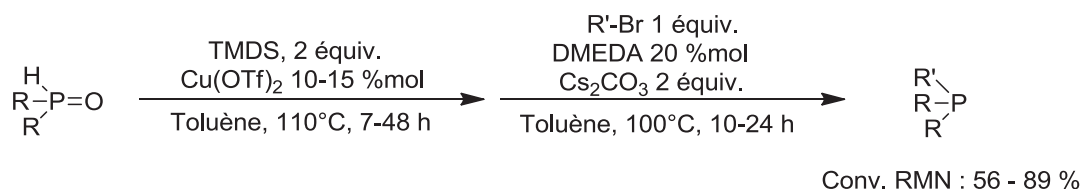


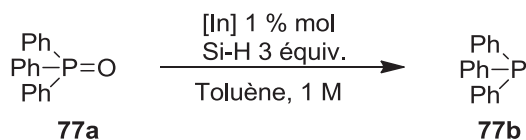
Schéma 133. Synthèse domino de phosphines à partir d'oxydes de phosphine secondaires

3. Nouvelle méthode de réduction d'oxydes de phosphine en phosphines

3.1. Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

L'association d'un complexe d'indium avec le TMDS n'ayant jamais été rapportée pour cette transformation, plusieurs sources d'indium III (1 %) ont été testées pour la réduction de OTPP **77a** dans le toluène anhydre (Tableau 41).

Tableau 41. Essai de réduction de la OTPP par des complexes d'indium.



Entrée	Indium	Si-H (équiv.)	T (°C)	Conv. ^a (%)
1	$\text{In}(\text{OTf})_3$	TMDS (1,5)	100	28 %
2	InBr_3	TMDS (1,5)	60	10 % (50 %) ^b
3	InBr_3	TMDS (1,5)	100	>98 %
4	InBr_3	TMDS (1)	100	90 %
5	InBr_3	PMHS (3)	100	0 %
6	$\text{In}(\text{OAc})_3$	TMDS (1,5)	100	< 5 %
7	$\text{In}(\text{acac})_3$	TMDS (1,5)	100	0 %

^a Conversions déterminées par RMN ^{31}P après 18 h de réaction (excepté pour entrée 3 : après 7 h de réaction).

^b Après 3 jours.

³²¹ Li, Y. ; Das, S. ; Zhou, S. ; Junge, K. ; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9727-9732.

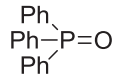
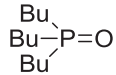
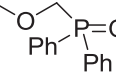
³²² Li, Y. ; Lu, L-Q. ; Das, S. ; Pisiewicz, S. ; Junge, K. ; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325-18329.

A 100°C, avec le TMDS et le triflate d'indium, 28 % de TPP ont pu être observés après 18 h (Tableau 41, entrée 1). En remplaçant ce complexe par InBr₃, à 60°C seuls 10 % de TPP sont obtenus après 18 h et 50 % après 3 jours (Tableau 41, entrée 2). La réaction étant très lente, la température de réaction a été augmentée à 100°C, ce qui a permis d'obtenir la TPP avec une conversion totale en 7 h (Tableau 41, entrée 3). L'utilisation de 1,5 équivalents de TMDS (3 Si-H/ P=O) est nécessaire pour obtenir une conversion totale puisqu'en diminuant la quantité à 1 équivalent (2 Si-H/ P=O) la conversion de OTPP en TPP atteint 90 % (Tableau 41, entrée 4). Un essai effectué dans ces conditions avec le PMHS nous a permis d'éliminer ce dernier comme potentiel agent réducteur. En effet aucune conversion de OTPP n'a été détectée (Tableau 41, entrée 5). D'autres complexes d'indium comme In(OAc)₃ (Tableau 41, entrée 6) et In(acac)₃ (Tableau 41, entrée 7) n'ont pas conduit à la TPP attendue, seul OTPP étant observé.

Un essai supplémentaire avec du triflate de cuivre (5 %) a été effectué (Tableau 42).

Tableau 42. Essai de réduction avec le triflate de cuivre.

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}-\text{P}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{R} \\ \mathbf{77a} \end{array} & \xrightarrow[\text{Toluène, 100}^\circ\text{C}]{\text{Cu(OTf)}_2 \text{ 5 \% mol} \\ \text{TMDS, 1,5 \text{ \text{equiv.}}} & \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}-\text{P} \\ \diagup \\ \text{R} \\ \mathbf{77b} \end{array}
 \end{array}$$

Entrée	Substrat	Conv. ^a (%)
1		80 %
2		28 %
3		82 %

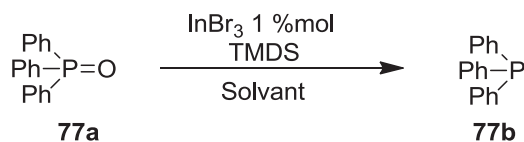
^a Conversions déterminées par RMN ³¹P après 23 h de réaction

Avec un temps de réaction plus long (23 h), seulement 80 % de TPP ont été observés (Tableau 42, entrée 1). Cette faible réactivité a également été observée pour la réduction d'oxyde de tributylphosphine et l'oxyde de (méthoxyméthyl)diphénylphosphine (Tableau 42, entrées 2 et 3).

Basée sur ces résultats, la suite de l'optimisation a été effectuée avec InBr₃ (1 %) et le TMDS comme agent réducteur. Dans le but de comparer nos résultats à ceux décrits par C. Petit

(Ti(O*i*Pr)₄ 10 %/ Na₂SO₄/ TMDS), la réduction de OTTP a été testée dans le méthylcyclohexane (Tableau 43).

Tableau 43. Essai de réduction de l'OTTP dans le méthylcyclohexane.



Entrée	Solvant	TMDS (équiv.)	Température	Desséchant	Conv. ^a (%)
1	Toluène	1,5	100 °C	--	>98 %
2	Méthylcyclohexane	1,25	60 °C	--	0 %
3	Méthylcyclohexane	1,5	60 °C	Na ₂ SO ₄ (10 %)	0 %
4	Méthylcyclohexane	1,5	100 °C	--	79 %
5	--	1,5	100 °C	--	0 %

^a Conversions déterminées par RMN ³¹P après 18 h de réaction

Comme vu précédemment, la conversion de l'OTTP en TPP est totale dans le toluène à une température de 100°C (Tableau 43, entrée 1). Cependant dans le méthylcyclohexane à 60°C seul l'OTTP initial a été observé (Tableau 43, entrée 2). Durant l'étude réalisée par C. Petit avec le système Ti/TMDS, la formation d'eau avait été supposée et l'ajout de Na₂SO₄ comme desséchant avait permis d'améliorer les conditions de la réaction. L'addition de ce desséchant a donc été considérée mais aucune amélioration n'a été constatée, la TPP attendue n'étant pas observée (Tableau 43, entrée 3).

En augmentant la température à 100°C et sans desséchant, la conversion d'OTTP en TPP a atteint 79 % (Tableau 43, entrée 4). Ce résultat est cependant moins intéressant que ceux obtenus dans le toluène.

Enfin, la réaction effectuée sans solvant n'a pas permis la formation de la TPP (Tableau 43, entrée 5).

Les meilleures conditions de réduction (Tableau 41, entrée 3) ont donc été conservées et employées pour l'étude des limites de la réaction sur différents oxydes de phosphine.

3.2. Application de la méthodologie à différents substrats

Les résultats précédents nous ont incités à étendre le système réducteur InBr₃ (1 %)/ TMDS (1,5 équiv.) pour la réduction de différents oxydes de phosphine. Le toluène anhydre et les réactifs ont été ajoutés successivement sous agitation et ont été placés à 100°C pendant 17 h.

Dans tous les cas, le milieu réactionnel est resté incolore ou blanchâtre, contrairement à la réduction d'acides effectuée sous des conditions similaires. En fin de réaction, un échantillon est prélevé puis analysé par RMN du phosphore afin de déterminer le taux de conversion de l'oxyde de phosphine en phosphine. Un traitement avec $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (borane diméthylsulfure) a permis d'isoler les phosphines complexées à BH_3 (sauf si mentionné). Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux ci-dessous (44 à 46).

Les conditions ont tout d'abord été appliquées à la réduction d'oxydes de phosphine aromatiques, tertiaires ou secondaires (Tableau 44).

Tableau 44. Réduction d'oxydes de phosphine aromatiques

Entrée	Substrat	Produit	Tps (h)	Conv. ^a (%)	Rdt (%)
1			7	>98 ^b	84
2			18	>98	>98
3			18	>98	>98
4			18	98	21
5			40	> 95	95
6			22	72 ^c	55
7			18	92	70
8			18	>98	33

Conditions : substrat 5 mmol, InBr_3 (1 %mol), TMSD (1,5 équiv.), Toluène (1 M), 100°C. ^a Conversions déterminées par RMN ^{31}P . ^b Rendements après chromatographie sur gel de silice. ^c 10 %mol InBr_3 .

Le système réducteur employé a permis d'obtenir la TPP **77b** avec une conversion totale et avec un rendement isolé de 84 % (Tableau 44, entrée 1). La réduction de l'oxyde de diphénylméthylphosphine **78a** a également été effectuée de manière efficace, ce qui a permis d'isoler quantitativement la phosphine **78b** correspondante après 18 h (Tableau 44, entrée 2). Cette phosphine se réoxydant aisément au contact de l'air, elle a été protégée et isolée comme phosphine borane. Cette méthode de protection a été appliquée à toutes les phosphines peu stables à l'air.

La réduction d'un oxyde de phosphine contenant un groupement méthoxy **79a** a été réalisée avec une conversion complète en phosphine. La phosphine borane **79b** a été isolée avec un rendement quantitatif (Tableau 44, entrée 3).

Les conditions ont ensuite été testées sur un substrat comportant une double liaison. L'oxyde de phosphine **80a** a été converti totalement cependant la réduction de la double liaison a également eu lieu. La phosphine **80b** a été isolée avec 21 % de rendement (Tableau 44, entrée 4). Ce faible rendement est dû à la réoxydation rapide de cette phosphine.

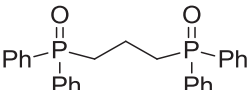
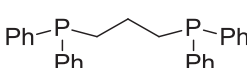
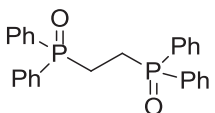
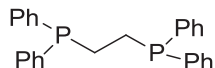
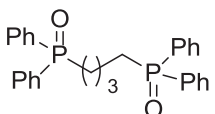
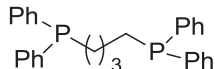
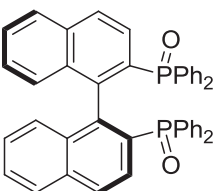
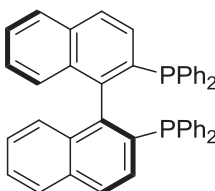
La même observation concernant la double liaison a été notée pour la réduction de l'oxyde de phosphine cyclique **81a**. La réduction totale de l'oxyde de phosphine ainsi que de la double liaison a nécessité un temps de réaction plus long (Tableau 44, entrée 5). Le 3-méthyl-1-phényl-2-phospholène borane **81b** a été obtenu avec un rendement de 95 %.

La réaction a ensuite été effectuée sur l'oxyde de cyclohexyldiphénylphosphine **82a**. La réactivité de ce substrat est particulière puisque l'utilisation de 10 % de complexe InBr_3 ont été nécessaires pour sa réduction. En effet avec 1 % de catalyseur aucune réaction n'a été observée. En augmentant la quantité d'indium, l'oxyde de phosphine **82a** a été converti en phosphine **82b** à 72 % et cette dernière a été isolée avec 55 % de rendement (Tableau 44, entrée 6).

Un essai concluant sur l'oxyde de diphénylphosphine **83a**, oxyde de phosphine secondaire, a été réalisé. La phosphine borane secondaire **83b** a été obtenue avec 70 % de rendement (Tableau 44, entrée 6). Cette même phosphine a pu être synthétisée à partir de l'acide phosphinique **84a** après conversion complète (Tableau 44, entrée 7).

La réduction de diphosphines a ensuite été étudiée (Tableau 45).

Tableau 45. Réduction d'oxydes de diphosphine

Entrée	Substrat	Produit	Tps (h)	Conv. ^a (%)	Rdt (%)
1	 85a	 85b	22	>98 ^b	80
2	 86a	 86b	24	0 ^c	--
3	 87a	 87b	24	0 ^c	--
4	 88a	 88b	24	0 ^c	--

Conditions : substrat 5 mmol, InBr₃ (2 %mol), TMSD (3 équiv.), Toluène (1 M), 100°C. ^a Conversions déterminées par RMN ³¹P. ^b Rendements après chromatographie sur gel de silice. ^c 10 %mol InBr₃.

L'oxyde de diphénylphosphinopropane (dppp(O)) **85a** a ainsi été converti totalement en diphosphine **85b**. Celle-ci a été isolée sans protection avec 80 % de rendement (Tableau 45, entrée 1). Étonnamment la réaction effectuée sur le dppe(O) **86a** (Tableau 45, entrée 2) et le dppb(O) **87a** (Tableau 45, entrée 3) n'ont donné aucune conversion, même en présence de 10 % de complexe d'indium. Ces substrats n'étant pas (ou peu) solubles dans le toluène, ceci peut expliquer les résultats obtenus.

De la même façon, le (*S*)-BINAP(O) **88a** n'est pas réduit, quelque soit le solvant employé (Tableau 45, entrée 4).

Enfin, les conditions réductrices ont été testées avec succès sur des oxydes de phosphine aliphatiques (Tableau 46). La tricyclohexylphosphine **89b** obtenue à partir de l'oxyde correspondant a été isolée, après protection, avec un rendement quantitatif (Tableau 46, entrée 1). La réaction effectuée sur l'oxyde de tributylphosphine **90a** a permis de convertir 86 % de l'oxyde en phosphine **90b**, isolée avec un rendement de 80 % (Tableau 46, entrée 2). Enfin, la réduction de l'oxyde de phosphine **91a** a été effectuée quantitativement et la phosphine borane **91b** attendue a été obtenue avec 96 % de rendement (Tableau 46, entrée 3).

Tableau 46. Réduction d'oxydes de phosphine aliphatiques

Entrée	Substrat	Produit	Tps (h)	Conv. ^a (%)	Rdt (%)
1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cy}-\text{P}-\text{Cy} \\ \\ \text{Cy} \end{array}$ 89a	$\begin{array}{c} \text{BH}_3 \\ \uparrow \\ \text{Cy}-\text{P}-\text{Cy} \\ \\ \text{Cy} \end{array}$ 89b	30	>95	95
2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{nBu}-\text{P}-\text{nBu} \\ \\ \text{nBu} \end{array}$ 90a	$\begin{array}{c} \text{BH}_3 \\ \uparrow \\ \text{nBu}-\text{P}-\text{nBu} \\ \\ \text{nBu} \end{array}$ 90b	18	86	80
3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OctylIn}-\text{P}-\text{nOctyl} \\ \\ \text{nOctyl} \end{array}$ 91a	$\begin{array}{c} \text{BH}_3 \\ \uparrow \\ \text{OctylIn}-\text{P}-\text{nOctyl} \\ \\ \text{nOctyl} \end{array}$ 91b	18	99	96

Conditions : substrat 5 mmol, InBr₃ (1 %mol), TMDS (1,5 équiv.), Toluène (1 M), 100°C. ^a Conversions déterminées par RMN ³¹P.

4. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité des hydrosiloxanes TMDS (1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane) et PMHS (polyméthylhydrosiloxane) a été étudiée en présence de différents complexes d'indium. Pour la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines correspondantes, le triflate de cuivre peut également être employé en plus grande quantité. Ces conditions ont d'ailleurs été décrites récemment par M. Beller (cf schéma 133). Le système réducteur InBr₃/TMDS nous a donné les meilleurs résultats sur l'oxyde de triphénylphosphine qui avait été choisi comme substrat modèle. Les conditions retenues ont été : 1 % d'InBr₃ et 3 Si-H/ oxyde de phosphine (1,5 équiv. de TMDS) dans le toluène anhydre. Pour plus d'efficacité et de rapidité, la réaction s'effectue à une température de 100°C.

Nous avons montré que ce système catalytique réduisait les oxydes de phosphine aromatiques et aliphatiques et également les oxydes de phosphine secondaires ainsi que les acides phosphiniques (Tableau 44, entrée 8). Plusieurs phosphines ont ainsi été synthétisées et facilement isolées après protection par le borane disulfure. Le système décrit a montré une bonne efficacité, les rendements isolés étant compris entre 21 et 99 %. En revanche aucune sélectivité vis-à-vis des doubles liaisons n'a été notée à cette température, celles-ci étant également réduites par le système réducteur, ce qui n'était pas le cas lors de la réduction d'acides à 60°C.

Les conditions ont également été testées pour la réduction d'oxydes de diphosphine, cependant malgré une excellente conversion du dppp(O) en dppp, les réactions se sont avérées inefficaces sur les autres oxydes de diphosphine non solubles dans le milieu réactionnel.

Le mécanisme dans ce cas ne fait probablement pas intervenir les mêmes espèces actives que dans le cas de la réduction des acides carboxyliques, la coloration du milieu réactionnel étant différente. Comme pour le mécanisme décrit par C. Petit, la réduction d'oxydes de phosphine dans nos conditions pourrait également s'effectuer de manière radicalaire.

En comparaison avec le système réducteur développé par C. Petit, la méthode que nous avons développée au laboratoire permet d'employer de plus faibles quantités de complexe métallique et l'ajout d'un desséchant n'est pas nécessaire dans notre cas. En revanche les conditions décrites par C. Petit permettent d'effectuer les réductions à 60°C et également de réduire les diphosphines en accédant ainsi au BINAP, au dppb etc.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication.³²³

5. Partie expérimentale

5.1. General methods

All reagents were obtained commercially. Tetramethyldisiloxane, 97 % (TMDS) was purchased from Aldrich, anhydrous Toluene from Acros, indium bromide (III), 99.999 % from Aldrich, borane disulfide from Aldrich and the phosphine oxide derivatives from Aldrich and Alfa Aesar. All reagents and reactants were used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere (argon) in a sealed tube. (For ¹H, ¹³C and ³¹P NMR see general methods of chapter 1).

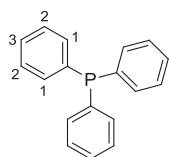
5.2. General procedure for the reduction of phosphine oxides derivatives

In a sealed tube containing a solution of the phosphine oxide derivative (5 mmol) in anhydrous toluene (1M) was added InBr₃ (1 mol%, 0.05 mmol) and the TMDS (1.5 equiv., 7.5 mmol) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 100°C during 7 to 40 h depending on the substrate (the reaction was monitored by ³¹P NMR). After complete consumption of the reagent the mixture was kept under argon and cooled to 0°C. A solution of BH₃.SMe₂ (2 M in THF, 1 equiv.) was then slowly added. After 1 h at room temperature, ³¹P NMR analysis of an aliquot indicates complete conversion to phosphine borane adduct. The crude was poured in an erlenmeyer flask and silica gel was carefully added while stirring. The reaction mixture was then filtered on silica gel and washed several times with ethyl acetate. After evaporation of the ethyl acetate, the residue was purified by flash chromatography on silica gel with pure cyclohexane to afford the desired phosphine-borane with 21 to 99 % yield.

³²³ Pehlivan, L. ; Métay, E. ; Delbrayelle, D. ; Mignani, G. ; Lemaire, M. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3151-3155.

Compounds **77b** and **85b** were purified without the BH_3 protection and directly purified by flash chromatography.

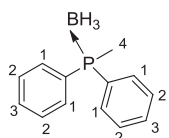
Triphenylphosphine (77b) [603-35-0]



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$
262.29 g/mol

White solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.36$ (m, 15 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.5$ (s, $J_{\text{CP}} = 10.5$), 134.1 (d, $J_{\text{CP}} = 19.1$), 128.9 (d, $J_{\text{CP}} = 19.1$), 128.8 (s). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$.

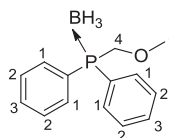
Methyldiphenylphosphine-borane (78b) [54067-17-3]



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{P.BH}_3$
214.05 g/mol

Colorless oil. ^1H NMR $\delta = 7.51\text{--}7.58$ (m, 4 H, H_1), 7.26-7.34 (m, 6 H, $\text{H}_{2,3}$), 1.72 (d, 3H, H_4 , $J = 10.2$). ^{13}C NMR $\delta = 131.9$ (d, $J_{\text{CP}} = 9.2$), 131.3, 130.2, 129.0 (d, $J_{\text{CP}} = 9.8$), and 12.0 (d, $J_{\text{CP}} = 40$). ^{31}P NMR $\delta = 11.2$.

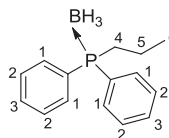
Diphenyl(methoxymethyl)phosphine-borane (79b)



$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OP.BH}_3$
244.08 g/mol

White oil. ^1H NMR $\delta = 7.73\text{--}7.80$ (m, 4 H, H_1), 7.42-7.54 (m, 6 H, $\text{H}_{2,3}$), 4.27 (s, 2H, H_4), 3.42 (s, 3H, H_5). ^{13}C NMR $\delta = 133.3$ (d, $J_{\text{CP}} = 9.2$), 131.7 (d, $J_{\text{CP}} = 2.5$), 129.0 (d, $J_{\text{CP}} = 10.5$), 127.8 (d, $J_{\text{CP}} = 55.9$), 70.4 (d, $J_{\text{CP}} = 43.8$), 62.1 (d, $J_{\text{CP}} = 8.6$). ^{31}P NMR $\delta = 16.5$.

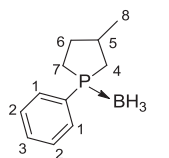
n-Propyldiphenylphosphine-borane (80b) [1013636-31-1]



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{P.BH}_3$
242.10 g/mol

White viscous oil. ^1H NMR $\delta = 7.65\text{--}7.72$ (m, 4 H, H_1), 7.40-7.51 (m, 6H, $\text{H}_{2,3}$), 2.15-2.24 (m, 2 H, H_4), 1.46-1.62 (m, 2 H, H_5), 1.01 (t, 3H, H_6 , $J = 7.1$). ^{13}C NMR $\delta = 132.4$ (d, $J_{\text{CP}} = 8.6$), 131.3 (d, $J_{\text{CP}} = 2.5$), 130.3, 129.1 (d, $J_{\text{CP}} = 9.9$), 28.0 (d, $J_{\text{CP}} = 36.4$), 17.0, and 16.1 (d, $J_{\text{CP}} = 14.5$). ^{31}P NMR $\delta = 16.9$.

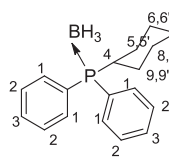
3-methyl-1-phenylphospholane-borane (81b) [313478-78-3]



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{P.BH}_3$
192.05 g/mol

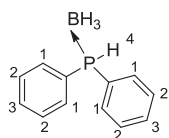
Colorless oil. ^1H NMR $\delta = 7.64\text{--}7.71$ (m, 2 H, H_1), 7.39-7.41 (m, 3 H, $\text{H}_{2,3}$), 1.92-2.30 (m, 5 H, $\text{H}_{7,4,5}$), 1.50-1.64 (m, 2 H, H_6), 1.13 (t, 3H, H_8 , $J = 6.6$). ^{13}C NMR $\delta = 131.5$ (d, $J_{\text{CP}} = 9.2$), 131.3 (d, $J_{\text{CP}} = 2.5$), 129.1 (d, $J_{\text{CP}} = 9.2$), 38.7, 36.6, 28.4 (d, $J_{\text{CP}} = 36.4$), 27.2, and 21.4. ^{31}P NMR $\delta = 31.6$.

Diphenylcyclohexylphosphine borane (82b) [127686-90-2]



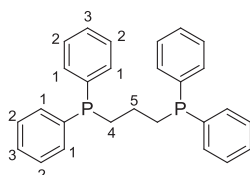
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{P.BH}_3$
282.17 g/mol

White solid. ^1H NMR $\delta = 7.70\text{--}7.77$ (m, 4 H, H_1), 7.41-7.48 (m, 6 H, $\text{H}_{2,3}$), 2.33-2.46 (m, 1H, H_4), 1.56-1.85 (m, 5H, $\text{H}_{5,6,7,8,9}$), 1.40-1.53 (m, 2H, $\text{H}_{5',9'}$), 1.23-1.30 (m, 3H, $\text{H}_{8',7',6'}$). ^{13}C NMR $\delta = 132.9$ (d, $J_{\text{CP}} = 8.6$), 131.2 (d, $J_{\text{CP}} = 2.4$), 128.9 (d, $J_{\text{CP}} = 9.9$), 33.9 (d, $J_{\text{CP}} = 35.8$), 26.0-30.0 (m, Cy). ^{31}P NMR $\delta = 22.3$.

Diphenylphosphine-borane (83b) [41593-58-2]

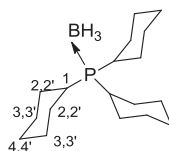
$C_{12}H_{11}P.BH_3$
200.02 g/mol

White solid. 1H NMR $\delta = 7.50-7.57$ (m, 4 H, H_1), 7.27-7.37 (m, 6 H, $H_{2,3}$), 6.2 (dq, P-H, $J = 378.7, 7.0$ H). ^{13}C NMR $\delta = 133.1$ (d, $J_{CP} = 9.2$), 131.8 (d, $J_{CP} = 2.5$), 129.2 (d, $J_{CP} = 10.5$), and 126.3 (d, $J_{CP} = 56.7$). ^{31}P NMR $\delta = 2.2$ (d).

1,3-bis(diphenylphosphino)propane (85b) [6737-42-4]

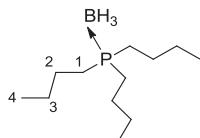
$C_{27}H_{26}P_2$
412.44 g/mol

White viscous oil. 1H NMR $\delta = 7.34-7.40$ (m, 8 H, H_1), 7.26-7.28 (m, 12 H, $H_{2,3}$), 2.20 (t, 4H, H_4 , $J = 7.7$), 1.57-1.68 (m, 2 H, H_5). ^{13}C NMR $\delta = 138.8$ (d, $J_{CP} = 12.9$), 132.9 (d, $J_{CP} = 18.5$), 128.7 (d, $J_{CP} = 11.7$), 128.67, 29.8 (t, $J_{CP} = 12.3$), and 27.2. ^{31}P NMR $\delta = -16.2$.

Tricyclohexylphosphine-borane (89b) [101965-91-7]

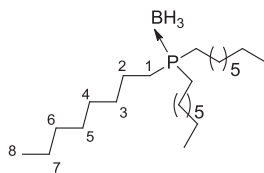
$C_{18}H_{33}P.BH_3$
294.26 g/mol

White solid. 1H NMR $\delta = 1.71-1.84$ (m, 18 H, $H_{1,2,3,4}$), 1.23-1.41 (m, 15 H, $H_{2',3',4'}$). ^{13}C NMR $\delta = 31.2$ (d, $J_{CP} = 30.2$), 28.2 (d, $J_{CP} = 1.8$), 27.6 (d, $J_{CP} = 10.5$) and 26.5. ^{31}P NMR $\delta = 29.3$.

Tri-*n*-butylphosphine-borane (90b) [4259-20-5]

$C_{12}H_{27}P.BH_3$
216.15 g/mol

Colorless oil. 1H NMR $\delta = 1.38-1.58$ (m, 18 H, $H_{1,2,3}$), 0.93 (t, 9 H, H_4 , $J = 7.2$). ^{13}C NMR $\delta = 24.6$ (d, $J_{CP} = 2.5$), 24.2 (d, $J_{CP} = 12.3$), 22.8 (d, $J_{CP} = 34.5$), and 13.5 (s). ^{31}P NMR $\delta = 15.6$.

Tri-*n*-octylphosphine-borane (91b) [101965-92-8]

$C_{18}H_{43}P.BH_3$
303.34 g/mol

Colorless oil. 1H NMR $\delta = 1.39-1.54$ (m, 12 H, $H_{1,2}$), 1.21-1.37 (m, 30 H, $H_{3,4,5,6,7}$), 0.85 (t, 9 H, H_8 , $J = 6.8$). ^{13}C NMR $\delta = 32.0, 29.3$ (d, $J_{CP} = 3.7$), 22.8 and 14.3. ^{31}P NMR $\delta = 15.6$.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce mémoire était de montrer que les siloxanes et plus particulièrement le TMDS pouvaient être proposés comme sources d'hydrures sûres et facilement manipulables pour remplacer les hydrures actuellement utilisés dangereux et générant des sels potentiellement toxiques.

Le TMDS et le PMHS avaient déjà été employés au laboratoire comme agents réducteurs associé à un complexe de titane : $Ti(OiPr)_4$. Selon les conditions opératoires, les réductions sélectives d'oxydes de phosphine, de nitriles et d'amides ont été effectuées (Schéma 134).

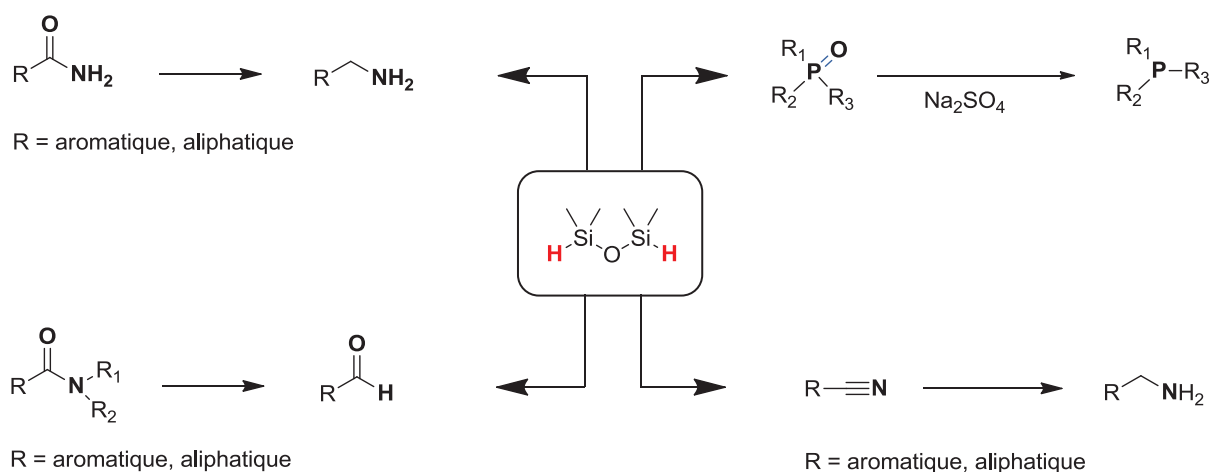


Schéma 134. Précédentes réductions effectuées avec le titane et le TMDS

La réduction d'autres fonctions organiques azotées et oxygénées en présence d'autres complexes métalliques a fait l'objet de mon projet de thèse.

Dans un premier temps, la réaction de réduction de nitro aromatiques a été étudiée. L'utilisation d'un complexe de fer, métal abondant et peu toxique, associé au TMDS ou au PMHS était souhaitée. Après un travail d'optimisation, un nouveau système réducteur a pu être développé. Ces conditions permettent de réduire sélectivement les nitro en amines, isolées sous forme de chlorhydrate avec des rendements compris entre 20 et 99 % (Schéma 135). Cette méthodologie n'est cependant pas applicable à la réduction de nitro aliphatiques.

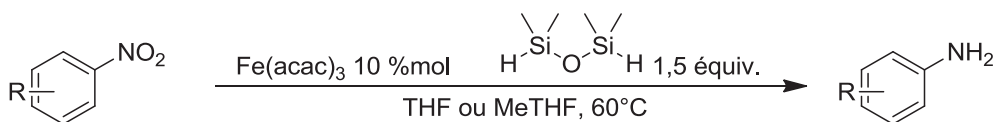


Schéma 135. Conditions de réduction de nitro aromatiques

Dans un second temps, une nouvelle méthodologie de synthèse d'alcoxysiloxanes *via* trois voies d'accès différentes a été mise au point (Schéma 136). Les alcoxysiloxanes peuvent être préparés à partir de l'ouverture d'éthers (THF et dérivés) ou d'époxydes. Dans certains cas les ouvertures ne sont pas sélectives et conduisent à des mélanges de trois produits.

La seconde voie d'accès aux alcoxysiloxanes a été développée à partir d'alcools par déshydrogénécondensation. Il a également été montré qu'il était possible de polymériser un diol.

La dernière voie d'accès a été effectuée à partir de composés carbonylés. Des aldéhydes et cétones aromatiques et aliphatiques ont ainsi été réduits en alcoxysiloxanes. Comme dans le cas du diol, un essai concluant de polymérisation du téréphtalaldéhyde a été réalisé.

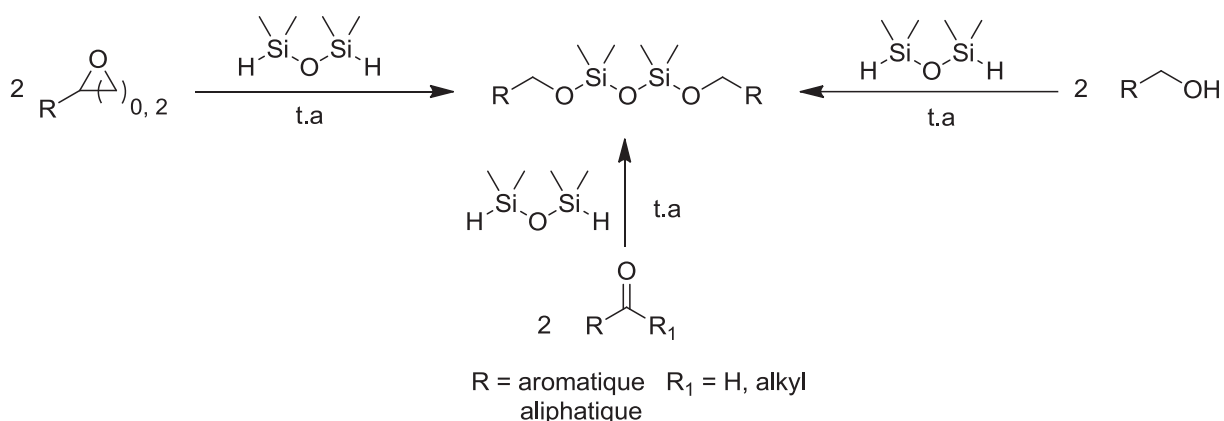


Schéma 136. Conditions de synthèse d'alcoxysiloxanes

Dans une troisième partie, la réduction de la fonction ester en alcool a été étudiée. Après un travail d'optimisation, deux systèmes réducteurs ont été développés avec deux complexes métalliques différents. Le premier requiert l'utilisation d'un complexe de molybdène en présence d'OPPh₃ et le second d'un complexe de vanadium (Schéma 137). Le vanadium n'avait jusqu'à présent jamais été utilisé pour la réduction de fonctions organiques. Les conditions développées au laboratoire ont été appliquées à la réduction de différents esters fonctionnalisés aromatiques et aliphatiques en alcools correspondants avec des rendements compris entre 21 et 94 %. Les systèmes présentent cependant des limitations, en effet la

présence d'un azote sur le substrat n'est pas favorable à la réduction. De plus en présence d'un nitro, seul celui-ci est réduit, l'ester restant intact.

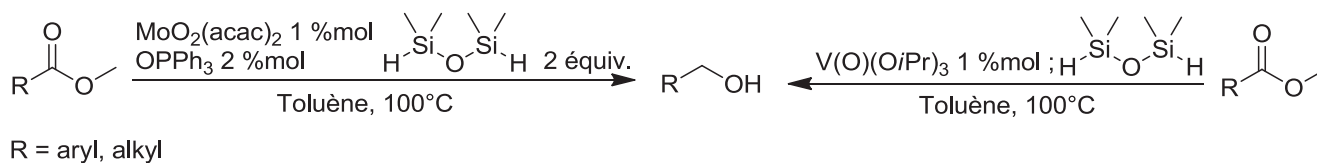


Schéma 137. Conditions de réduction d'esters aromatiques et aliphatiques

La partie suivante a porté sur la réduction d'acides carboxyliques en alcools. Une nouvelle méthodologie impliquant l'utilisation d'un complexe d'indium a été développée et appliquée à plusieurs acides fonctionnalisés. De bonnes sélectivités et conversions ont été observées. Nos conditions opératoires n'ont en revanche pas pu être publiées, N. Sakai ayant décrit des conditions similaires durant notre étude.

Cependant ces conditions ont été appliquées à des diacides en vue de les cycliser et d'accéder ainsi à des éthers cycliques substitués. Un essai concluant a été réalisé et les conditions ont par la suite été appliquées à la synthèse efficace de cycles oxygénés à 6 chaînons. La préparation de dérivés du THF a également été effectuée cependant malgré des conversions totales des diacides, les rendements isolés sont modestes (Schéma 138). Quant aux oxépanes ils sont obtenus en mélange avec le diol, et un essai de cyclisation de l'acide phénylmalonique n'a pas permis d'accéder à l'oxétane souhaité. Le diol est le seul composé formé dans ce cas.

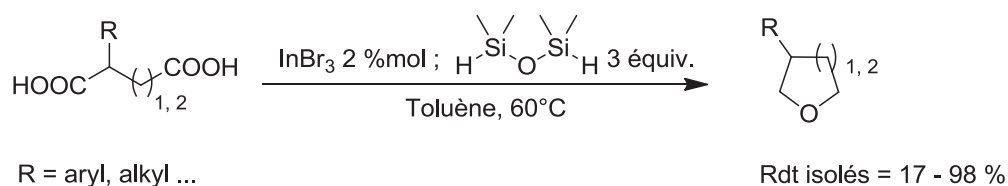


Schéma 138. Conditions de cyclisation de diacides

Dans une dernière partie, la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines a été étudiée. Cette réaction a été effectuée sous des conditions similaires à celles employées pour la réduction d'acides carboxyliques. En effet le TMDS et le complexe d'indium InBr_3 se sont avérés efficaces pour cette transformation, cependant une augmentation de la température de réaction a été nécessaire pour avoir une conversion totale en phosphine. Plusieurs phosphines

ont ainsi été synthétisées et protégées par le borane disulfure avec des rendements compris entre 21 et 99 % (Schéma 139). Les doubles liaisons sont cependant réduites à cette température.

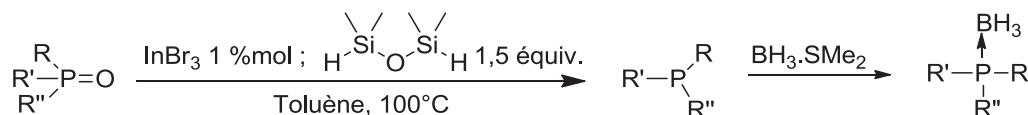


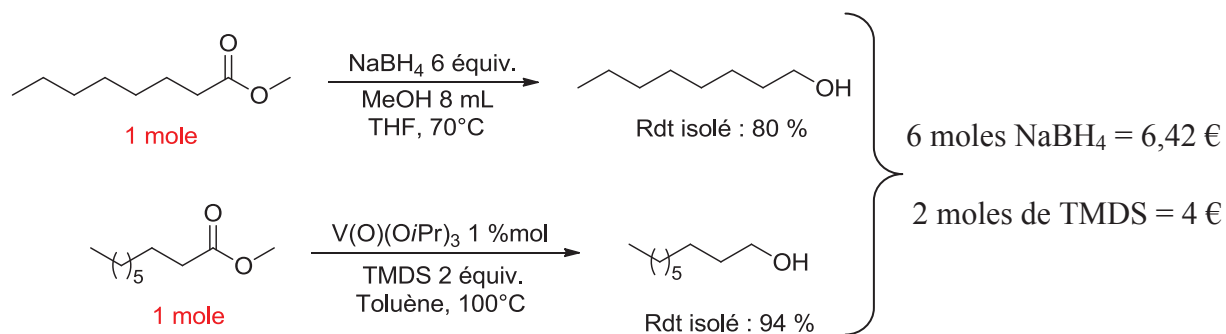
Schéma 139. Conditions de réduction d'oxydes de phosphine

Ce travail a montré que le TMDS associé à un complexe métallique pouvait être une source d'hydrures efficace pour la réduction de fonctions organiques. Celui-ci a été utilisé au plus proche de la stœchiométrie nécessaire en hydrures avec des complexes utilisés en quantités catalytiques. D'un point de vue économique, son utilisation reste intéressante. Les prix industriels des hydrures de bore et d'aluminium classiques ainsi que ceux du TMDS sont présentés ci-dessous :

- $\text{LiAlH}_4 = 250 \text{ €/ Kg}$ (soit $2,37 \text{ €/ H}^-$)
- $\text{NaBH}_4 = 25\text{-}30 \text{ €/ Kg}$ (soit $\sim 0,27 \text{ €/ H}^-$)
- $\text{TMDS} = 15 \text{ €/ Kg}$ (soit 1 €/ H^-)
- $\text{PMHS} = 3\text{-}4 \text{ €/ Kg}$ (soit $0,19 \text{ €/ H}^-$)

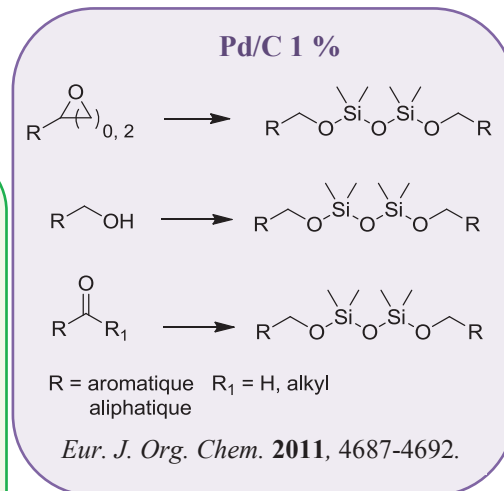
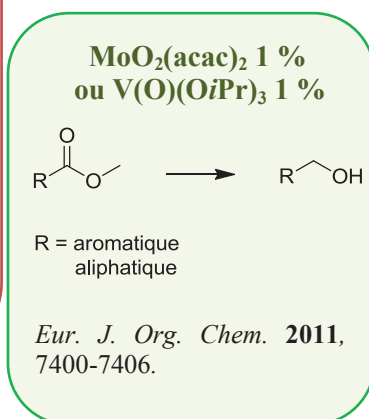
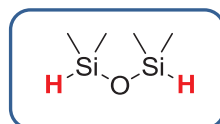
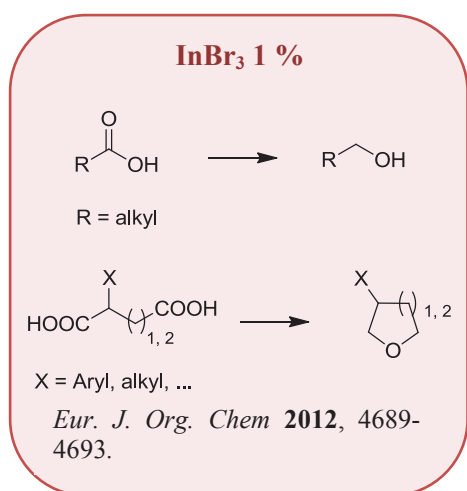
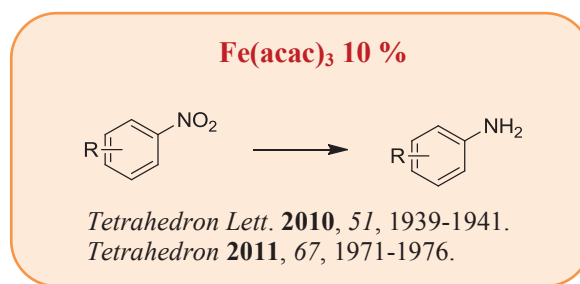
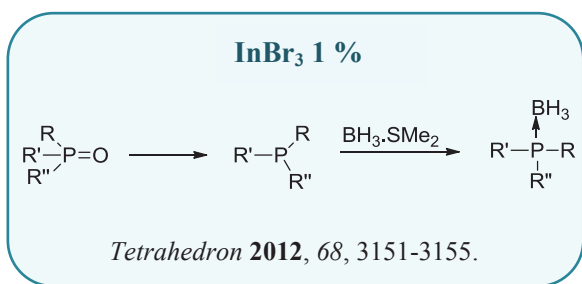
Economiquement, l'agent réducteur le plus intéressant en termes d'hydrures est le PMHS. Cependant il n'a pas montré de réelle efficacité dans notre cas pour la réduction des fonctions organiques étudiées. NaBH_4 , beaucoup moins coûteux que LiAlH_4 est également intéressant par rapport au TMDS. Cependant le TMDS est utilisé avec des quantités d'hydrures proches de la stœchiométrie, contrairement à certaines réductions effectuées par les hydrures de bore et d'aluminium. Il s'avère donc dans ce cas moins coûteux. A titre d'exemple, le calcul du coût en hydrures sur la réduction d'esters a été effectué en comparant un exemple de la littérature³²⁴ et nos conditions (Schéma 140).

³²⁴ da Costa, J. C. S. ; Pais, K. C. ; Fernandes, E. L. ; de Oliveira, P. S. M. ; Mendonça, J. S. ; de Souza, M. V. N. ; Peralta, M. A. ; Vasconcelos, T. R. A. *ARKIVOC* **2006**, (i), 128-133.



Sch\u00e9ma 140. Calculs du co\u00fbt en hydrures pour la r\u00e9duction d'esters

La r\u00e9duction de cinq fonctions organiques a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e en associant le TMDS \u00e0 diff\u00e9rents complexes m\u00e9talliques :



FICHES DONNEES DE SECURITE (SIGMA-ALDRICH)

1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane

1. IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE/ DU MÉLANGE ET DE LA SOCIÉTÉ/ L'ENTREPRISE

1.1 Identificateurs de produit

Nom du produit : 1,1,3,3-Tétraméthylidisiloxane
Code Produit : 235733
Marque : Aldrich
No.-CAS : 3277-26-7

1.2 Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées : Substances chimiques de laboratoire, Fabrication de substances

1.3 Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Société : Sigma-Aldrich Chimie S.a.r.l
L'Isle D'Abeau Chesnes
F-38297 ST. QUENTIN FALLAVIER

Téléphone : +33 (0)4 74 82 28 40

Fax : +33 (0)4 74 95 68 08

Adresse e-mail : eurtechserv@sial.com

1.4 Numéro d'appel d'urgence

Numéro d'Appel d'Urgence : I.N.R.S.:+33 (0)1 45 42 59 59

2. IDENTIFICATION DES DANGERS

2.1 Classification de la substance ou du mélange

Classification en accord avec la réglementation (EC) No 1272/2008 [EU-GHS/CLP]

Liquides inflammables (Catégorie 2)

Classification conformément aux Directives UE 67/548/CEE ou 1999/45/CE

Facilement inflammable. Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.

2.2 Contenance d'étiquette

Étiquetage en accord avec la réglementation (EC) No 1272/2008 [EU-GHS/CLP]

Pictogramme



Mention d'avertissement

Danger

Mention de danger H225

Liquide et vapeurs très inflammables.

Conseils de prudence P210

Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes. - Ne pas fumer.

Informations Additionnelles sur les dangers

Aucun(e)

Selon la Directive 67/548/CEE, comme modifiée.

Symbole(s) de danger



Phrase(s) R

R11

Facilement inflammable.

R16

Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.

Phrase(s) S

S16

Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles - Ne pas fumer.

2.3 Autres dangers - aucun(e)

3. COMPOSITION/ INFORMATIONS SUR LES COMPOSANTS

3.1 Substances

Formule : C₄H₁₄OSi₂

Poids moléculaire : 134,32 g/mol

4. PREMIERS SECOURS

4.1 Description des premiers secours

Conseils généraux

Consulter un médecin. Montrer cette fiche de données de sécurité au médecin traitant.

En cas d'inhalation

En cas d'inhalation, transporter la personne hors de la zone contaminée. En cas d'arrêt respiratoire, pratiquer la respiration artificielle. Consulter un médecin.

En cas de contact avec la peau

Laver au savon avec une grande quantité d'eau. Consulter un médecin.

En cas de contact avec les yeux

Rincer les yeux à l'eau par mesure de précaution.

En cas d'ingestion

Ne PAS faire vomir. Ne jamais rien faire avaler à une personne inconsciente. Se rincer la bouche à l'eau. Consulter un médecin.

4.2 Principaux symptômes et effets, aigus et différés

Le produit risque d'engendrer la formation d'un polysiloxane sur la peau ou les yeux ou au niveau des poumons. En cas de contact direct entre le liquide et les tissus mentionnés, obtenir du secours médical.

Vertiges, Migraine.

A notre connaissance, les propriétés chimiques, physiques et toxicologiques n'ont pas été complètement étudiées.

4.3 Indication des éventuels soins médicaux immédiats et traitements particuliers nécessaires

donnée non disponible

5. MESURES DE LUTTE CONTRE L'INCENDIE

5.1 Moyens d'extinction

Moyens d'extinction appropriés

En cas de début d'incendie, utiliser de la mousse ou du CO₂. Pour des incendies plus importants, appliquer de l'eau le plus rapidement possible. Utiliser de grandes quantités d'eau sous forme de brume ou de pulvérisation ; jets bâtons inefficaces. Noyer les containers concernés avec de grandes quantités d'eau

5.2 Dangers particuliers résultant de la substance ou du mélange

Oxydes de carbone, oxydes de silicium

5.3 Conseils aux pompiers

Porter un appareil de protection respiratoire autonome pour la lutte contre l'incendie, si nécessaire.

5.4 Information supplémentaire

Les récipients fermés peuvent être refroidis par eau pulvérisée.

6. MESURES À PRENDRE EN CAS DE DISPERSION ACCIDENTELLE

6.1 Précautions individuelles, équipement de protection et procédures d'urgence

Utiliser un équipement de protection individuelle. Éviter de respirer les vapeurs, les brouillards de pulvérisation ou les gaz. Assurer une ventilation adéquate. Enlever toute source d'ignition. Évacuer le personnel vers des endroits sûrs. Attention aux vapeurs qui s'accumulent en formant des concentrations explosives. Les vapeurs peuvent s'accumuler dans les zones basses.

6.2 Précautions pour la protection de l'environnement

Éviter un déversement ou une fuite supplémentaire, si cela est possible sans danger. Empêcher le produit de pénétrer dans les égouts.

6.3 Méthodes et matériel de confinement et de nettoyage

Contenir et collecter le matériel répandu à l'aide d'un aspirateur antistatique ou d'une brosse humide et le placer dans un conteneur pour l'élimination conformément aux réglementations locales (voir chapitre 13).

6.4 Référence à d'autres sections

Pour l'élimination, voir section 13.

7. MANIPULATION ET STOCKAGE

7.1 Précautions à prendre pour une manipulation sans danger

Éviter de respirer les vapeurs ou le brouillard.

Conservé à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles - Ne pas fumer. Prendre des mesures pour éviter l'accumulation de charges électrostatiques.

7.2 Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités

Entreposer dans un endroit frais. Tenir le récipient bien fermé dans un endroit sec et bien aéré. Refermer soigneusement tout récipient entamé et le stocker verticalement afin d'éviter tout écoulement.

7.3 Utilisation(s) finale(s) particulière(s)

donnée non disponible

8. CONTRÔLES DE L'EXPOSITION/ PROTECTION INDIVIDUELLE

8.1 Paramètres de contrôle

Composants avec valeurs limites d'exposition professionnelle

Ne contient pas de substances avec des valeurs limites d'exposition professionnelle.

8.2 Contrôles de l'exposition

Contrôles techniques appropriés

À manipuler conformément aux bonnes pratiques d'hygiène industrielle et aux consignes de sécurité. Se laver les mains avant les pauses et à la fin de la journée de travail.

Équipement de protection individuelle

Protection des yeux/du visage

Protection faciale et lunettes de sécurité Utilisez un équipement de protection des yeux, testé et approuvé selon normes gouvernementales en vigueur, telles que NIOSH (US) or EN 166(EU).

Protection de la peau

Manipuler avec des gants. Les gants doivent être contrôlés avant l'utilisation. Utiliser une technique de retrait des gants appropriée afin d'éviter que la peau entre en contact avec le produit (i.e. sans toucher la surface extérieure du gant). Jeter les gants contaminés après l'utilisation conformément aux lois en vigueur et aux bonnes pratiques de laboratoire. Laver et Sécher les mains.

Les gants de protection sélectionnés doivent satisfaire aux spécifications de la Directive EU 89/686/CEE et au standard EN 374 qui en dérive.

Protection du corps

Vêtements étanches, Tenue de protection antistatique ignifuge, Le type d'équipement de protection doit être sélectionné en fonction de la concentration et de la quantité de la substance dangereuse au lieu de travail.

Protection respiratoire

Quand l'évaluation des risques montre que le port d'appareils respiratoires est approprié, utiliser un masque facial total avec cartouche polyvalente (US) ou de type ABEK (EN 14387). Si le masque est le seul moyen de protection utiliser un appareil respiratoire autonome à écran facial total. Utiliser du matériel testé et approuvé par des normes telles que NIOSH (US) ou CEN (EU).

9. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

9.1 Informations sur les propriétés physiques et chimiques essentielles

a) Aspect	Forme: clair, liquide Couleur: incolore
b) Odeur	donnée non disponible
c) Seuil olfactif	donnée non disponible
d) pH donnée	non disponible
e) Point de fusion/point de congélation	Point/intervalle de fusion: < -78 °C
f) Point initial d'ébullition et intervalle d'ébullition	70 - 71 °C - lit.
g) Point d'éclair	-26 °C - coupelle fermée
h) Taux d'évaporation	donnée non disponible
i) Inflammabilité (solide, gaz)	donnée non disponible
j) Limites supérieure/inférieure d'inflammabilité ou d'explosivité	Limite d'explosivité, supérieure: 62,9 %(V) Limite d'explosivité, inférieure: 0,8 %(V)
k) Pression de vapeur	500 hPa à 50 °C 150,0 hPa à 20 °C
l) Densité de vapeur	donnée non disponible
m) Densité relative	0,76 g/cm ³ à 25 °C
n) Hydrosolubilité	donnée non disponible
o) Coefficient de partage: n-octanol/eau	donnée non disponible
p) Température d'autoinflammabilité	donnée non disponible
q) Température de décomposition	donnée non disponible
r) Viscosité	donnée non disponible
s) Propriétés explosives	donnée non disponible
t) Propriétés comburantes	donnée non disponible

9.2 Autres informations concernant la sécurité

donnée non disponible

10. STABILITÉ ET RÉACTIVITÉ

10.1 Réactivité

donnée non disponible

10.2 Stabilité chimique

donnée non disponible

10.3 Possibilité de réactions dangereuses

donnée non disponible

10.4 Conditions à éviter

Chaleur, flammes et étincelles. Températures extrêmes et lumière du soleil directe.

10.5 Matières incompatibles

Acides forts, Des bases fortes, Oxydants forts

10.6 Produits de décomposition dangereux

Autres produits de décomposition - donnée non disponible

11. INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES

11.1 Informations sur les effets toxicologiques

Toxicité aiguë

DL50 Oral(e) - souris - 3.000 mg/kg

CL50 Inhalation - souris - 2 h - 400.000 mg/m³

Corrosion cutanée/irritation cutanée

donnée non disponible

Lésions oculaires graves/irritation oculaire

donnée non disponible

Sensibilisation respiratoire ou cutanée

donnée non disponible

Mutagénicité sur les cellules germinales

donnée non disponible

Cancérogénicité

IARC: Aucun composant de ce produit présent à des concentrations plus grandes que ou égales à 0,1% n'a été identifié comme cancérogène probable, possible ou reconnu pour l'homme par IARC.

Toxicité pour la reproduction

donnée non disponible

Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique

donnée non disponible

Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée

donnée non disponible

Danger par aspiration

donnée non disponible

Effets potentiels sur la santé

Inhalation

Peut être nocif par inhalation. Peut irriter le système respiratoire.

Ingestion

Peut être nocif par ingestion.

Peau

irritation de la peau.

Peut être nocif en cas d'absorption par la peau. Peut provoquer une

Yeux

Peut provoquer une irritation des yeux.

Signes et Symptômes d'une Exposition

Le produit risque d'engendrer la formation d'un polysiloxane sur la peau ou les yeux ou au niveau des poumons. En cas de contact direct entre le liquide et les tissus mentionnés, obtenir du secours médical., Vertiges, Migraine, A notre connaissance, les propriétés chimiques, physiques et toxicologiques n'ont pas été complètement étudiées.

Information supplémentaire

RTECS: JN1000000

12. INFORMATIONS ÉCOLOGIQUES

12.1 Toxicité

donnée non disponible

12.2 Persistance et dégradabilité

donnée non disponible

12.3 Potentiel de bioaccumulation

donnée non disponible

12.4 Mobilité dans le sol

donnée non disponible

12.5 Résultats des évaluations PBT et VPVB

donnée non disponible

12.6 Autres effets néfastes

donnée non disponible

13. CONSIDÉRATIONS RELATIVES À L'ÉLIMINATION

13.1 Méthodes de traitement des déchets

Produit

Brûler dans un incinérateur chimique équipé d'un système de postcombustion et d'épuration mais faire très attention en allumant puisque ce produit est hautement inflammable. Remettre les excédents et les solutions non recyclables à une entreprise d'élimination des déchets agréée. Se mettre en rapport avec une entreprise spécialisée dans l'élimination de déchets pour procéder à l'élimination de ce produit.

Emballages contaminés

Éliminer comme produit non utilisé.

14. INFORMATIONS RELATIVES AU TRANSPORT

14.1 Numéro ONU

ADR/RID: 1993 IMDG: 1993 IATA: 1993

14.2 Nom d'expédition des Nations unies

ADR/RID: LIQUIDE INFLAMMABLE, N.S.A. (1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane)

IMDG: FLAMMABLE LIQUID, N.O.S. (1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane)

IATA: Flammable liquid, n.o.s. (1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane)

14.3 Classe(s) de danger pour le transport

ADR/RID: 3 IMDG: 3 IATA: 3

14.4 Groupe d'emballage

ADR/RID: II IMDG: II IATA: II

14.5 Dangers pour l'environnement

ADR/RID: non IMDG Marine polluant: no IATA: no

14.6 Précautions particulières à prendre par l'utilisateur

donnée non disponible

15. INFORMATIONS RÉGLEMENTAIRES

Cette fiche de données de sécurité est conforme aux exigences du Règlement (CE) No. 1907/2006

15.1 Réglementations/législation particulières à la substance ou au mélange en matière de sécurité, de santé et d'environnement

donnée non disponible

15.2 Évaluation de la sécurité chimique

donnée non disponible

16. AUTRES INFORMATIONS

Information supplémentaire

Copyright 2011 Sigma-Aldrich Copies en papier autorisées pour usage interne uniquement.

Les informations ci-dessus ont été préparées sur la base des renseignements disponibles les plus sûrs. Elles ne prétendent pas être exhaustives et devront être considérées comme un guide. Le groupe Sigma-Aldrich, ne pourra être tenu responsable des dommages résultant de l'utilisation ou de tout contact avec le produit sus-mentionné. Voir verso de la facture ou du bulletin de livraison pour nos termes et conditions de vente.

FICHES DONNEES DE SECURITE (SIGMA-ALDRICH)

Poly(methylhydrosiloxane)

1. IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE/ DU MÉLANGE ET DE LA SOCIÉTÉ/ L'ENTREPRISE

1.1 Identificateurs de produit

Nom du produit : Poly(methylhydrosiloxane)
Code Produit : 176206
Marque : Aldrich
No.-CAS : 63148-57-2

1.2 Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Utilisations identifiées : Substances chimiques de laboratoire, Fabrication de substances

1.3 Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Société : Sigma-Aldrich Chimie S.a.r.l
L'Isle D'Abeau Chesnes
F-38297 ST. QUENTIN FALLAVIER

Téléphone : +33 (0)4 74 82 28 40

Fax : +33 (0)4 74 95 68 08

Adresse e-mail : eurtechserv@sial.com

1.4 Numéro d'appel d'urgence

Numéro d'Appel d'Urgence : I.N.R.S.:+33 (0)1 45 42 59 59

2. IDENTIFICATION DES DANGERS

2.1 Classification de la substance ou du mélange

N'est pas une substance ni un mélange dangereux conformément au règlement (CE) No. 1272/2008.

Cette substance n'est pas classée comme dangereuse au sens de la Directive 67/548/CEE.

2.2 Contenue d'étiquette

Le produit ne nécessite pas d'étiquetage conformément aux directives de la CE et aux réglementations nationales du pays concerné.

2.3 Autres dangers - aucun(e)

3. COMPOSITION/ INFORMATIONS SUR LES COMPOSANTS

3.1 Substances

Synonymes : PMHS
Methylhydrogensiloxane polymer

4. PREMIERS SECOURS

4.1 Description des premiers secours

En cas d'inhalation

En cas d'inhalation, transporter la personne hors de la zone contaminée. En cas d'arrêt respiratoire, pratiquer la respiration artificielle.

En cas de contact avec la peau

Laver au savon avec une grande quantité d'eau.

En cas de contact avec les yeux

Rincer les yeux à l'eau par mesure de précaution.

En cas d'ingestion

Ne jamais rien faire avaler à une personne inconsciente. Se rincer la bouche à l'eau.

4.2 Principaux symptômes et effets, aigus et différés

A notre connaissance, les propriétés chimiques, physiques et toxicologiques n'ont pas été complètement étudiées.

4.3 Indication des éventuels soins médicaux immédiats et traitements particuliers nécessaires

donnée non disponible

5. MESURES DE LUTTE CONTRE L'INCENDIE

5.1 Moyens d'extinction

Moyens d'extinction appropriés

Utiliser de l'eau pulvérisée, de la mousse résistant à l'alcool, de la poudre sèche ou du dioxyde de carbone.

5.2 Dangers particuliers résultant de la substance ou du mélange

La nature des produits de décomposition n'est pas connue.

5.3 Conseils aux pompiers

Porter un appareil de protection respiratoire autonome pour la lutte contre l'incendie, si nécessaire.

5.4 Information supplémentaire

donnée non disponible

6. MESURES À PRENDRE EN CAS DE DISPERSION ACCIDENTELLE

6.1 Précautions individuelles, équipement de protection et procédures d'urgence

Éviter de respirer les vapeurs, les brouillards de pulvérisation ou les gaz.

6.2 Précautions pour la protection de l'environnement

Empêcher le produit de pénétrer dans les égouts.

6.3 Méthodes et matériel de confinement et de nettoyage

Conserver dans des récipients adaptés et fermés pour l'élimination.

6.4 Référence à d'autres sections

Pour l'élimination, voir section 13.

7. MANIPULATION ET STOCKAGE

7.1 Précautions à prendre pour une manipulation sans danger

Mesures préventives habituelles pour la protection contre l'incendie.

7.2 Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités

Entreposer dans un endroit frais. Tenir le récipient bien fermé dans un endroit sec et bien aéré. Refermer soigneusement tout récipient entamé et le stocker verticalement afin d'éviter tout écoulement.

7.3 Utilisation(s) finale(s) particulière(s)

donnée non disponible

8. CONTRÔLES DE L'EXPOSITION/ PROTECTION INDIVIDUELLE

8.1 Paramètres de contrôle

Composants avec valeurs limites d'exposition professionnelle

Ne contient pas de substances avec des valeurs limites d'exposition professionnelle.

8.2 Contrôles de l'exposition

Contrôles techniques appropriés

Pratiques générales d'hygiène industrielle.

Équipement de protection individuelle

Protection des yeux/du visage

Utilisez un équipement de protection des yeux, testé et approuvé selon normes gouvernementales en vigueur, telles que NIOSH (US) or EN 166(EU).

Protection de la peau

Manipuler avec des gants. Les gants doivent être contrôlés avant l'utilisation. Utiliser une technique de retrait des gants appropriée afin d'éviter que la peau entre en contact avec le produit (i.e. sans toucher la surface extérieure du gant). Jeter les gants contaminés après l'utilisation conformément aux lois en vigueur et aux bonnes pratiques de laboratoire. Laver et Sécher les mains.

Les gants de protection sélectionnés doivent satisfaire aux spécifications de la Directive EU 89/686/CEE et au standard EN 374 qui en dérive.

Protection du corps

Vêtements étanches, Le type d'équipement de protection doit être sélectionné en fonction de la concentration et de la quantité de la substance dangereuse au lieu de travail.

Protection respiratoire

Protection respiratoire non exigée. Cartouches respiratoires conseillées en cas d'exposition: type OV/AG (US) ou de type ABEK (EU EN 14387). Utiliser du matériel testé et approuvé par des normes telles que NIOSH (US) ou CEN (EU).

9. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

9.1 Informations sur les propriétés physiques et chimiques essentielles

- | | | |
|---|---------|-----------------------|
| a) Aspect | Forme | : liquide |
| | Couleur | : incolore |
| b) Odeur | | donnée non disponible |
| c) Seuil olfactif | | donnée non disponible |
| d) pH | | donnée non disponible |
| e) Point de fusion/point de congélation | | donnée non disponible |

f) Point initial d'ébullition et intervalle d'ébullition	donnée non disponible
g) Point d'éclair	204 °C - coupelle fermée
h) Taux d'évaporation	donnée non disponible
i) Inflammabilité (solide, gaz)	donnée non disponible
j) Limites supérieure/inférieure d'inflammabilité ou d'explosivité	donnée non disponible
k) Pression de vapeur	donnée non disponible
l) Densité de vapeur	donnée non disponible
m) Densité relative	1,006 g/cm ³ à 25 °C
n) Hydrosolubilité	donnée non disponible
o) Coefficient de partage: n-octanol/eau	donnée non disponible
p) Température d'autoinflammabilité	donnée non disponible
q) Température de décomposition	donnée non disponible
r) Viscosité	donnée non disponible
s) Propriétés explosives	donnée non disponible
t) Propriétés comburantes	donnée non disponible

9.2 Autres informations concernant la sécurité

donnée non disponible

10. STABILITÉ ET RÉACTIVITÉ

10.1 Réactivité

donnée non disponible

10.2 Stabilité chimique

donnée non disponible

10.3 Possibilité de réactions dangereuses

donnée non disponible

10.4 Conditions à éviter

donnée non disponible

10.5 Matières incompatibles

Acides forts, Des bases fortes, Oxydants forts

10.6 Produits de décomposition dangereux

Autres produits de décomposition - donnée non disponible

11. INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES

11.1 Informations sur les effets toxicologiques

Toxicité aiguë

donnée non disponible

Corrosion cutanée/irritation cutanée

donnée non disponible

Lésions oculaires graves/irritation oculaire

donnée non disponible

Sensibilisation respiratoire ou cutanée

donnée non disponible

Mutagénicité sur les cellules germinales

donnée non disponible

Cancérogénicité

IARC: Aucun composant de ce produit présent à des concentrations plus grandes que ou égales à 0,1% n'a été identifié comme cancérigène probable, possible ou reconnu pour l'homme par IARC.

Toxicité pour la reproduction

donnée non disponible

Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique

donnée non disponible

Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée

donnée non disponible

Danger par aspiration

donnée non disponible

Effets potentiels sur la santé

Inhalation

Peut être nocif par inhalation. Peut irriter le système respiratoire.

Ingestion Peut être nocif par ingestion.
Peau Peut être nocif en cas d'absorption par la peau. Peut provoquer une irritation de la peau.
Yeux Peut provoquer une irritation des yeux.
Signes et Symptômes d'une Exposition
A notre connaissance, les propriétés chimiques, physiques et toxicologiques n'ont pas été complètement étudiées.
Information supplémentaire
RTECS: donnée non disponible

12. INFORMATIONS ÉCOLOGIQUES

12.1 Toxicité
donnée non disponible
12.2 Persistance et dégradabilité
donnée non disponible
12.3 Potentiel de bioaccumulation
donnée non disponible
12.4 Mobilité dans le sol
donnée non disponible
12.5 Résultats des évaluations PBT et VPVB
donnée non disponible
12.6 Autres effets néfastes
donnée non disponible

13. CONSIDÉRATIONS RELATIVES À L'ÉLIMINATION

13.1 Méthodes de traitement des déchets
Produit
Remettre les excédents et les solutions non recyclables à une entreprise d'élimination des déchets agréée.
Emballages contaminés
Éliminer comme produit non utilisé.

14. INFORMATIONS RELATIVES AU TRANSPORT

14.1 Numéro ONU
ADR/RID: - IMDG: - IATA: -
14.2 Nom d'expédition des Nations unies
ADR/RID: Marchandise non dangereuse
IMDG: Not dangerous goods
IATA: Not dangerous goods
14.3 Classe(s) de danger pour le transport
ADR/RID: - IMDG: - IATA: -
14.4 Groupe d'emballage
ADR/RID: - IMDG: - IATA: -
14.5 Dangers pour l'environnement
ADR/RID: non IMDG Marine pollutant: no IATA: no
14.6 Précautions particulières à prendre par l'utilisateur
donnée non disponible

15. INFORMATIONS RÉGLEMENTAIRES

Cette fiche de données de sécurité est conforme aux exigences du Règlement (CE) No. 1907/2006
15.1 Réglementations/législation particulières à la substance ou au mélange en matière de sécurité, de santé et d'environnement
donnée non disponible
15.2 Évaluation de la sécurité chimique
donnée non disponible

16. AUTRES INFORMATIONS

Information supplémentaire
Copyright 2011 Sigma-Aldrich Copies en papier autorisées pour usage interne uniquement. Les informations ci-dessus ont été préparées sur la base des renseignements disponibles les plus sûrs.

Elles ne prétendent pas être exhaustives et devront être considérées comme un guide. Le groupe Sigma-Aldrich, ne pourra être tenu responsable des dommages résultant de l'utilisation ou de tout contact avec le produit sus-mentionné. Voir verso de la facture ou du bulletin de livraison pour nos termes et conditions de vente.

Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substituts des hydrures de bore et d'aluminium. Application à la réduction de fonctions azotées et oxygénées.

Ces dernières années, les recherches industrielles et académiques ont connu des bouleversements sans précédents liés à la notion de Développement Durable. Le choix des matières premières, des réactions, des procédés, et la caractérisation du produit final obligent les industriels à repenser leur mode de production. Ce changement peut notamment s'effectuer par « la conception de produits et de procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de leurs substances dangereuses. » Les travaux de recherche décrits dans cette thèse s'inscrivent dans ce contexte et concernent la mise au point de nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substituts des hydrures d'aluminium et de bore.

Dans cet objectif, plusieurs systèmes réducteurs basés sur l'utilisation du 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) associé à un complexe métallique ont pu être développés au laboratoire. Selon la nature du métal employé, les réductions sélectives de diverses fonctions organiques ont été effectuées. Ainsi, le fer (III) acétylacétonate associé au TMDS a permis la réduction de nitro aromatiques en anilines correspondantes ; le palladium sur charbon la synthèse d'alcoxysiloxanes à partir de cycles oxygénés, d'alcools ou de carbonyles ; les esters ont également été réduits en alcools par action d'un complexe de molybdène ou de vanadium ; la réduction d'acides ainsi que la cyclisation de diacides ont pu être effectuées à l'aide de tribromure d'indium et ce dernier complexe a également montré une bonne efficacité pour la réduction d'oxydes de phosphine.

New reducing systems using hydrosiloxanes as substitutes of boron and aluminum hydrides. Application to the reduction of nitrogenous and oxygenated organic functions.

In recent years, industrial and academic researches have experienced unprecedented changes related to the concept of sustainable development. The choice of raw material, reactions, processes, and characterization of final products are constraining the industrials to rethink their production methods. This change can be accomplished by “the conception of chemical products and processes that reduce or eliminate the use and synthesis of hazardous materials.” The research work described in this thesis is focused on the development of new reducing systems using hydrosiloxanes as substitutes for aluminum and boron hydrides.

In this context, several reducing systems based on the use of 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS) associated with a metal complex have been developed in the laboratory. Depending on the metal, selective reductions of various organic functions were performed. Thus, iron (III) acetylacetonate and TMDS allowed the reduction of aromatic nitro compounds; palladium on charcoal was used for the synthesis of alcoxysiloxanes from oxygenated rings, alcohols or carbonyl compounds; esters were also reduced into alcohols by the action of a molybdenum or a vanadium complex; reduction of carboxylic acids as well as the cyclization of dicarboxylic acids have been carried out using indium tribromide and the latter complex also proved efficiency for the reduction of phosphine oxides derivatives.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES : Réduction, nitro, alcoxysiloxane, esters, acides carboxyliques, diacides, amines, alcools, cyclisation, fer, palladium, molybdène, vanadium, indium, hydrosiloxanes

KEY-WORDS : Reduction, nitro, alcoxysiloxane, esters, carboxylic acids, diacids, amines, alcohols, cyclization, iron, palladium, molybdenum, vanadium, indium, hydrosiloxanes

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)
UMR 5246 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1
Domaine scientifique de la Doua - Bât. CPE (Curien 308) - 2ème et 3ème étage
43 boulevard du 11 novembre 1918 - F-69622 Villeurbanne cedex France