

503 16  
1997  
127

N° d'ordre : 1963

# THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I

Spécialité : Chimie Organique et Macromoléculaire

par

Philippe CHAMPAGNE



**Réactivité des carbones benzyliques sous micro-ondes:  
Alkylation, oxydation et cyclisation**

Soutenue le 13 Mars 1997 devant la commission d'examen

Président:	Pr. D. VILLEMIN	Université de Caen
Rapporteurs:	Pr. G. LHOMMET	Université de Paris VI
	Pr. D. VILLEMIN	Université de Caen
Examineurs:	Pr. D. BARBRY	Université de Lille
	Pr. C. FOLLET	Université de Valenciennes
	Dr. B. RIGO	Docteur d'Etat, HEI

## REMERCIEMENTS

*Cette étude a été réalisée dans le laboratoire de Chimie Organique et Environnement de l'Université des Sciences et Technologies de Lille. J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur le Professeur Didier Barbry, qui a proposé et dirigé ce travail. De par sa disponibilité et ses précieux conseils, il m'a apporté un soutien permanent et efficace.*

*Je suis très honoré de la présence dans le jury de Monsieur Villemin, Professeur à l'Université de Caen ainsi que de Monsieur Lhomme, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) et leur témoigne toute ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie vivement Madame Follet, Professeur à l'Université du Haut Cambrésis (Valenciennes) et Monsieur Rigo, Docteur es Sciences Physiques, enseignant à H.E.I (Lille), d'avoir examiné ce mémoire.*

*J'adresse enfin toute ma sympathie aux camarades et au personnel du laboratoire, en remerciant plus particulièrement Guillaume et Séverine pour leur soutien moral.*

*A ma famille*  
*A mes parents*

# Table des matières

---

INTRODUCTION .....	001
BIBLIOGRAPHIE .....	002

## CHAPITRE I

### LES MICRO-ONDES

I.	Généralités sur l'activation micro-onde	
I.1	Spectre électromagnétique .....	003
I.2	Principe du chauffage micro-onde et intérêt	
	1.2.1. Principe .....	004
	1.2.2. Intérêt .....	005
I.3	Effet micro-onde ? .....	006
II.	Technologie	
II.1	Principe d'un four micro-onde .....	008
II.2	Les appareils micro-ondes .....	009
III.	Utilisation des micro-ondes en synthèse organique	
III.1	Synthèse organique en milieu acide	
	3.1.1. Transestérification et estérification .....	011
	3.1.2. Réaction de Hinsberg .....	011
	3.1.3. Hydrolyse d'amide .....	012
	3.1.4. Réaction d'hydrosilylation .....	012
	3.1.5. Hydrogénation .....	012
	3.1.6. Substitution électrophile aromatique .....	013
	3.1.7. Synthèse de Fischer .....	014
	3.1.8. Acétalisation .....	014
	3.1.9. Réarrangement pinacolique .....	014
III.2	Synthèse organique sous micro-ondes en milieu basique	
	3.2.1. Synthèse d'ester .....	015

3.2.2.	Réactions d'Alkylation .....	015
3.2.3.	Condensation de Knoevenagel .....	017
3.2.4.	Condensation aldolique .....	017
3.2.5.	Synthèse des cis et trans $\alpha$ -vinyl $\beta$ -lactames..	018
3.2.6.	Substitution nucléophile aromatique .....	018
III.3	Réactions péricycliques	
3.3.1.	Cycloaddition d'oxyde de nitrile .....	019
3.3.2.	Réactions thermiques .....	019
III.4	Autres réactions	
3.4.1.	Oxydation .....	020
3.4.2.	Synthèse d'amide .....	022
3.4.3.	Décarboxylation .....	022
3.4.4.	Synthèse d'oxazaborolidine .....	023
3.4.5.	Synthèse d'oximes ferrocèniques .....	023
	BIBLIOGRAPHIE .....	024

## CHAPITRE II

### *ALKYLATION DE CARBONES EN $\alpha$ D'UN CYCLE AROMATIQUE SOUS CHAMP DE MICRO-ONDES*

I.	Analyse des composés	
I.1	Acidité relative .....	028
I.2	Analyse quantitative par résonance magnétique nucléaire.	032
I.3	Etude conformationnelle .....	035
I.4	Diastéréotopie	
1.4.1	Présence d'un centre d'asymétrie .....	038
1.4.2	Absence d'un centre d'asymétrie .....	040
II.	Comportement des dérivés à méthylène actif sous micro-ondes	
II.1	Rappels sur la catalyse par transfert de phase.....	041
II.2	Alkylation de composés à méthylène actif .....	042
III.	Alkylation du phénylacétonitrile sous micro-ondes	
III.1	Méthodes classiques d'alkylation des phénylacétonitriles...	047

III.2	Résultats expérimentaux	
3.2.1.	Alkylation par le bromure de benzyle.....	048
3.2.2.	Alkylation par les haloacétates d'éthyle .....	049
3.2.3.	Alkylation par le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane .....	055
IV.	Alkylation du 2-thiénylacétonitrile sous micro-ondes	
IV.1	Généralités .....	056
IV.2	Alkylation du 2-thiénylacétonitrile	
4.2.1	Réactivité du 2-thiénylacétonitrile .....	058
4.2.2	Méthode d'optimisation	
a)	Principe de la méthode du Simplex.....	059
b)	Application .....	060
4.2.3	Résultats expérimentaux .....	061
V.	Alkylation du 2-pyridylacétonitrile sous micro-ondes .....	068

#### **PARTIE EXPERIMENTALE**

I.	Alkylation par le 1-bromopentane .....	074
II.	Produits d'alkylation du phénylacétonitrile .....	077
III.	Produits d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile .....	082
IV.	Produits d'alkylation du 2-pyridylacétonitrile .....	086

BIBLIOGRAPHIE .....	093
---------------------	-----

#### **CHAPITRE III**

##### *CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES SOUS MICRO-ONDES*

I.	Cyclisation en série benzylique	
1.1	Synthèse de la 2-phényl-indanone .....	094
1.2	Synthèse de la 3-cyano-indanone .....	095
II.	Cyclisation en série thiophénique .....	098

#### **PARTIE EXPERIMENTALE**

I.	Synthèse des substrats .....	100
II.	Cyclisation .....	105

BIBLIOGRAPHIE .....	107
---------------------	-----

## CHAPITRE IV

### OXYDATION DE COMPOSES HALOGENES EN ALDEHYDES SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

I. Utilisation de N-Oxydes .....	108
II. Réactions d'oxydation sous champ de micro-ondes	
II.1 Oxydation de dérivés du bromure de benzyle.....	110
II.2 Oxydation des dérivés halogénés aliphatiques .....	116

### PARTIE EXPERIMENTALE

I. Synthèse des bromures benzyliques parasubstitués .....	119
II. Synthèse du N-oxyde de 4-diméthylaminopyridine .....	123
III. Synthèse d'aldéhydes à partir des sels de pyridiniums .....	124

BIBLIOGRAPHIE .....	132
---------------------	-----

CONCLUSION GENERALE .....	133
---------------------------	-----

## INTRODUCTION

---

C'est en 1986 qu'apparaissent les premières publications traitant de la synthèse organique à l'aide de fours micro-ondes domestiques<sup>1,2</sup>, technologie développée antérieurement dans le domaine biologique comme l'analyse de taux d'humidité<sup>3</sup>, la dissolution de matériaux géologiques<sup>4</sup>, le domaine inorganique comme la régénération de charbon actif<sup>5</sup> voire biochimique dans le cadre de la lyophilisation. L'activation micro-ondes se traduit par des réactions très rapides et des puretés accrues des produits par rapport au chauffage traditionnel. Nous avons entrepris au laboratoire d'exploiter cette technique dans le cadre de réactions sans solvant en catalyse par transfert de phase solide-liquide à pression atmosphérique au sein d'un four domestique.

Nos premiers travaux ont porté sur l'alkylation du phénylacétonitrile par différents dérivés halogénés, avant d'être étendus aux composés thiophéniques et pyridiniques correspondants. Les tentatives de cyclisation de quelques produits de monoalkylation en indanones  $\alpha$  et  $\beta$ -substituées sous irradiation de micro-ondes font l'objet du chapitre suivant. Nous nous sommes finalement intéressés à la synthèse d'aldéhydes à partir de composés halogénés aliphatiques et aromatiques à l'aide d'oxydants organiques, en particulier le N-oxyde de pyridine, sous irradiation micro-ondes en absence de solvant.

Avant d'exposer l'ensemble des résultats expérimentaux, nous avons choisi d'introduire un premier chapitre bibliographique sur la technologie des micro-ondes et leurs utilisations en synthèse organique.

## INTRODUCTION

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldiser, A.L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279
2. Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945
3. Heseck, J.A.; Williams, R.C. *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 1160
4. Abu-Samra, A.; Morris, J.S.; Koirtyohann, S.R. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 1475
5. Katsuta, A. **Japan. Kokai JP 51027893**; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 70374v

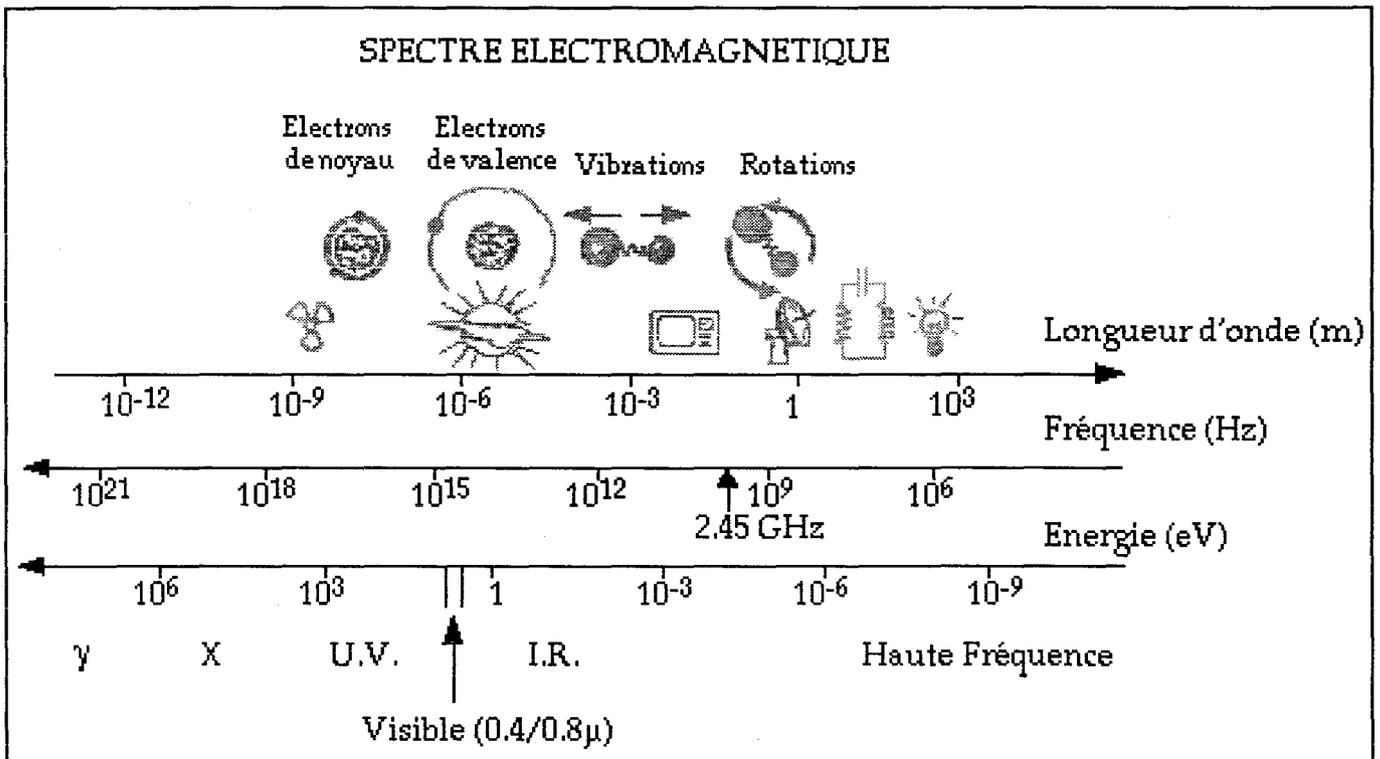
# CHAPITRE I

## LES MICRO-ONDES

### I. Généralités sur l'activation micro-onde

#### 1.1 Spectre électromagnétique<sup>1</sup>

Le domaine des micro-ondes couvre une bande de fréquences allant de 300GHz à 300MHz, entre les fréquences infrarouge et radio. Les longueurs d'ondes associées vont de 1m à 1mm. On parle couramment de fréquence pour les ondes électriques, de longueur d'onde pour les rayons optiques et d'énergie des photons pour les rayonnements ionisants. Les micro-ondes se situent entre les ondes électriques et les rayons optiques, d'où leurs propriétés électriques au cours de leur production et optiques au cours de leur propagation. Les fours domestiques à micro-ondes fonctionnent en France à la fréquence de 2450MHz ( $\lambda = 12,24\text{cm}$ ), afin d'éviter les interférences (radars, télécommunications).



## 1.2 Principe du chauffage micro-ondes et intérêt

### 1.2.1 Principe

Les rayonnements électromagnétiques de type infra-rouge ou lumière visible, de faible longueur d'onde, ont une pénétration extrêmement limitée dans la matière. Les micro-ondes possèdent des longueurs d'ondes du même ordre de grandeur que les dimensions des objets à échauffer. Il s'ensuit des profondeurs de pénétration également du même ordre. De ce fait, les phénomènes thermiques de conduction, convection et rayonnement ne jouent plus qu'un rôle secondaire d'équilibrage de température, et le dégagement de chaleur dans la masse est instantané.

De part leur localisation dans le spectre électromagnétique, les micro-ondes peuvent comme les ondes acoustiques se propager à travers un guide métallique. Elles sont réfléchies entre les parois d'un four domestique avec une énergie captée uniquement par les molécules polaires.

En absence de champ électrique, les molécules dipolaires ont une orientation aléatoire; elle s'aligne sur celle du champ appliqué si celui-ci est continu. Dans le cas d'un champ alternatif, les dipôles pivotent afin de suivre les orientations imposées. Dans un four domestique, ce changement d'orientation a lieu  $2,45 \cdot 10^9$  fois par seconde.

Le phénomène de rotation moléculaire s'effectue après le changement d'orientation du champ. La polarisation de la matière présente toujours un retard (hystérésis diélectrique) par rapport au champ électrique qui en est la cause. Ceci entraîne des torsions au niveau des dipôles s'ajoutant à la friction moléculaire et il en résulte un échauffement très rapide de l'échantillon. Une partie de l'onde électromagnétique s'est donc transformée en chaleur.

Physiquement, il est possible d'apprécier la capacité électrique des molécules irradiées par le facteur de dissipation d'énergie de l'échantillon  $\delta$  exprimé par la relation<sup>2</sup>:

$$\varepsilon''/\varepsilon' = \tan \delta$$

$\epsilon''$  représente la perte diélectrique. Elle rend compte de l'efficacité avec laquelle la radiation électromagnétique est convertie en chaleur.

$\epsilon'$  est la constante diélectrique de la molécule qui rend compte de sa capacité à être polarisée dans le champ.

$\tan \delta$  représente ainsi l'aptitude des molécules à transformer l'énergie électromagnétique en chaleur (à une température et une fréquence données).

Sur le plan macroscopique, la production de chaleur a toujours lieu à l'intérieur des produits ou des matériaux absorbants irradiés. La température est plus faible à la périphérie de l'objet car l'air environnant n'absorbe pas l'énergie électromagnétique et participe à une convection naturelle. La vitesse de chauffage est très importante en raison de la densité d'énergie générée "in-situ". Typiquement 1KW pour 0,5 litre de réactif conduit à une augmentation moyenne de 1,25 degré par seconde. Dans les micro-autoclaves (quelques mL), on peut atteindre 60 degrés par seconde.

### 1.2.2 Intérêt

L'activation micro-onde en synthèse organique tire profit, outre des effets thermiques, d'éventuels effets propres au rayonnement. Contrairement au chauffage traditionnel, on constate une montée rapide<sup>3</sup> de la température et une meilleure pureté des produits par l'absence de surchauffes en surface, ce qui évite les décompositions locales (croûtage). Dans de nombreux cas, les grandeurs d'activation sont considérablement modifiées, entraînant une augmentation de la réactivité.

Une simplification des modes opératoires est manifeste: matériel simple (erlen, béchers, flacons à vis), nombre de lavages et d'extractions diminué ou inexistant. Certaines réactions sont menées sans solvant, réduisant ainsi le coût

et l'énergie à utiliser. Ces réactions effectuées la plupart du temps en système ouvert permettent de limiter d'éventuelles surpressions. D'autre part, l'utilisation de solvants polaires souvent polluants et difficiles à éliminer (diméthylformamide, diméthylsulfoxyde...) est évitée.

Les applications chimiques qui en découlent s'adressent essentiellement aux réactions qui nécessitent de hautes températures et (ou) des temps de réaction longs ainsi qu'aux réactions équilibrées engendrant des molécules polaires volatiles (ex:H<sub>2</sub>O). Les rendements sont souvent améliorés en quelques minutes par l'activation micro-onde en présence ou en absence de solvants, dans des réacteurs fermés ou ouverts voire à reflux dans des fours modifiés. La technologie micro-ondes permet de bénéficier, en plus du gain de temps, d'une réduction du coût en électricité et des quantités de solvants. D'autre part, les applications chimiques permettent facilement l'automatisation<sup>4</sup> notamment dans le domaine de la radiochimie ou radiopharmacie<sup>5</sup>, évitant ainsi l'exposition des humains aux radiations.

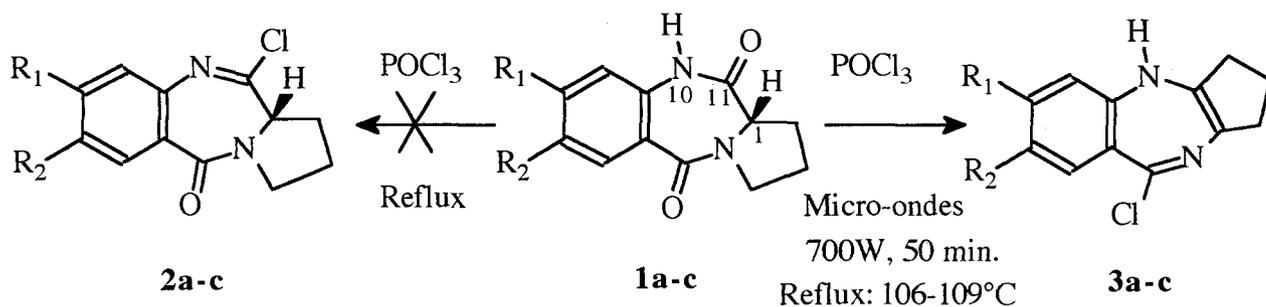
### 1.3 Effet micro-ondes?

La position des micro-ondes dans le spectre électromagnétique permet d'éliminer l'hypothèse d'un éventuel phénomène photochimique ou d'ionisation. En effet l'énergie d'activation associée au photon micro-onde (2,45GHz) correspond à 1 Joule par mole, ce qui est 20000 fois plus faible que la plus faible liaison chimique (de 20 à 40 kJ/mole). Il ne semble pas exister d'effets moléculaires directs ainsi qu'une dénaturation des produits autre que celle associée à la température. L'hypothèse d'un effet de chauffage diélectrique issu du couplage entre les micro-ondes et les molécules dipolaires est contestée, en particulier par Raner<sup>6</sup> et Gedye<sup>7</sup>. Les résultats non conventionnels annoncés dans certaines publications sont supposés être liés au chauffage des solvants au delà de leur point d'ébullition<sup>8</sup>. Pour vérifier cette théorie, il est difficile actuellement de mesurer rigoureusement la température interne du milieu

réactionnel car les micro-ondes engendrent une répartition inégale de la chaleur. Berlan, Laurent et ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence de points chauds témoignant d'une répartition ponctuelle de la chaleur<sup>9</sup>.

A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de résultats suffisants pour conclure sur l'existence ou non "d'effet spécifique". Berlan<sup>9</sup> et al se posent ainsi le problème du "mythe ou réalité". Des effets spécifiques aux micro-ondes, non attribuables à de simples effets thermiques, sont envisageables compte tenu de l'orientation mutuelle imposée aux dipôles par le champ électromagnétique. C'est ainsi que des résines époxy ayant des propriétés mécaniques différentes sont obtenues selon que la polymérisation est conduite thermiquement par voie classique ou sous micro-ondes<sup>10</sup>. Ce comportement témoigne d'organisations moléculaires différentes selon le mode d'activation thermique utilisé.

Par définition, l'effet micro-onde a lieu si une réaction chimique conduit à un (ou des) produit(s) différent(s) de celui (ou ceux) obtenu(s) par chauffage conventionnel dans les mêmes conditions opératoires. Suite à une étude expérimentale sur le véritable effet du chauffage micro-ondes, Rault et ses collaborateurs<sup>11</sup> ont récemment publié la synthèse d'un nouveau produit de réarrangement obtenu uniquement sous micro-ondes.



**a**,  $R_1=R_2=H$  ;    **b**,  $R_1=Cl, R_2=H$  ;    **c**,  $R_1=H, R_2=Cl$

Il a été établi par Kamal<sup>12</sup> que la liaison carboxamide N10-C11 des pyrrorobenzodiazépines **1** (famille des antibiotiques antitumoraux) ne pouvait être transformée en chloroimidates par le chlorure de phosphoryle dans les conditions conventionnelles (aucune transformation après 14 heures de reflux). Afin d'augmenter la réactivité de cette liaison, l'expérience a été tentée pendant

quelques minutes sous micro-ondes avec une quantité catalytique de pyridine. Le produit **1a** se transforme complètement en cyclopenta(b)(1,4)benzodiazépine **3a** après 50 minutes d'exposition (60%) au lieu du chloroimidate **2a** initialement attendu. Cette réaction étendue à **1b** et **1c** conduit au même réarrangement (**3b** et **3c**).

Les auteurs n'apportent pas d'explication mécanistique mais posent la question suivante: les micro-ondes sont-ils capables d'aider la molécule polaire à dépasser les barrières d'énergie d'activation pourtant inaccessibles dans des conditions conventionnelles de chauffage, à pression normale et avec des températures de reflux a priori identiques ?

## II. Technologie

### 2.1 Principe d'un four micro-ondes

Dans le domaine des micro-ondes, les ondes électromagnétiques se propagent comme les ondes acoustiques dans des cavités métalliques. Cette propriété est utilisée pour générer des ondes stationnaires dans une cavité résonante. Les maxima et minima d'intensité du champ confèrent aux ondes stationnaires une répartition d'énergie spatiale hétérogène. Afin de pallier ce problème au sein de la cavité résonante, il existe deux types de fours micro-ondes:

- *Fours monomodes*: L'excitation d'un mode de résonance est focalisée dans un guide d'ondes avec des paramètres déterminés. L'échantillon est placé aux endroits correspondant à un maximum d'ondes stationnaires de manière à obtenir une efficacité d'irradiation optimale.

- *Fours multimodes*: Une répartition spatiale moyenne quasiment homogène est obtenue par l'excitation simultanée de nombreux modes de résonance. De manière à minimiser le caractère hétérogène résiduel lors de l'échauffement, on utilise un ventilateur métallique (brasseur de mode) qui

reflète les ondes dans le four ou un plateau tournant permettant d'homogénéiser l'absorption par rotation de l'échantillon.

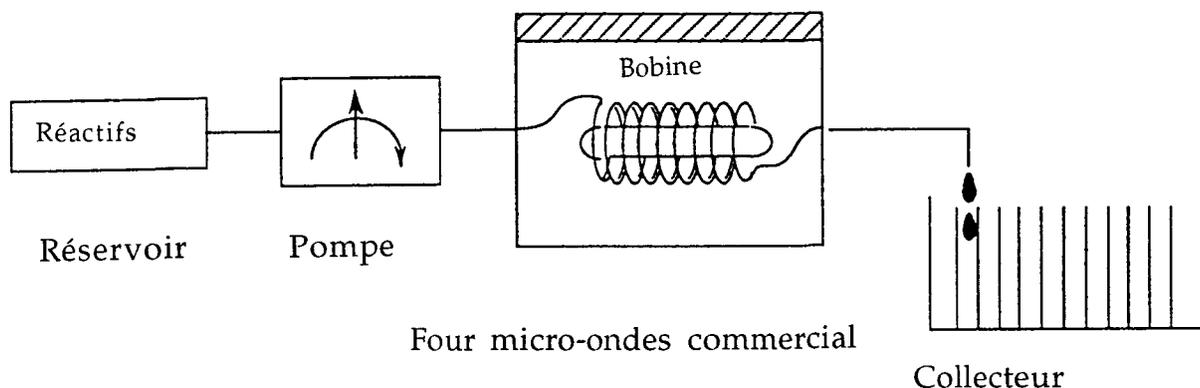
## 2.2 Les appareils micro-ondes

### 2.2.1 Fours domestiques (multimodes)

Fréquemment utilisés en raison de leur faible coût, les fours domestiques ne permettent aucun accès au réacteur durant l'irradiation sauf s'il y a modification du four. L'utilisation de réacteurs ouverts présente l'inconvénient de rejeter les solvants ou les réactifs dans l'atmosphère; ils sont toutefois préférés aux récipients fermés sujet aux risques d'explosion. La puissance d'irradiation est réglée par l'alternance de cycles d'irradiation d'énergie constante et de cycles d'attente.

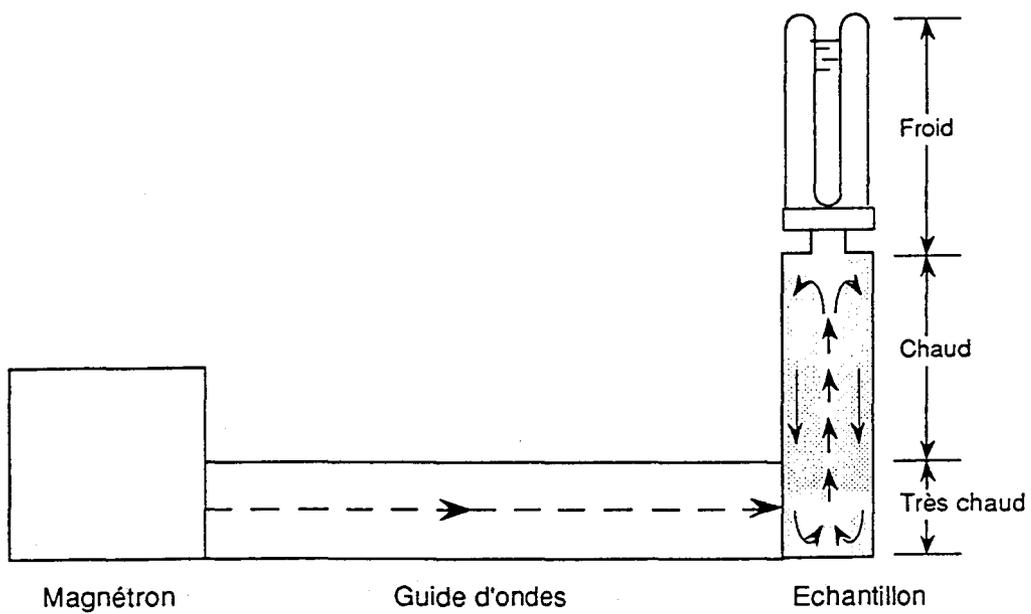
Le grand inconvénient lié à l'évaporation du solvant a été éliminé par Mingos<sup>13</sup> en 1990 en transformant un four domestique afin de condenser les solvants à l'extérieur du four.

Un système d'irradiation avec circulation continue des réactifs a été mis au point par Chen<sup>14</sup>:



## 2.2.2. Fours micro-ondes monomodes

Il existe sur le marché un four instrumenté à micro-ondes focalisées sur un réacteur ouvert en rotation muni d'un réfrigérant. Le four peut être complété par un système de mesure et de programmation de température.

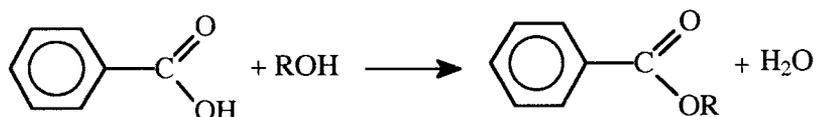


### III. Utilisation des micro-ondes en synthèse organique

L'utilisation des micro-ondes en synthèse organique fait suite aux travaux de Gedye et Majetich en 1986<sup>15,16</sup>. Seules quelques utilisations des micro-ondes pour générer des espèces réactives<sup>17,18,19</sup> telles que l'oxygène singulet ont pu être décrites dès 1973. A l'heure actuelle, le nombre de publications est important et croît régulièrement. L'ensemble de ces travaux est décrit succinctement en comparant dans la mesure du possible, les rendements obtenus par chauffage conventionnel avec ceux résultant d'une exposition aux micro-ondes.

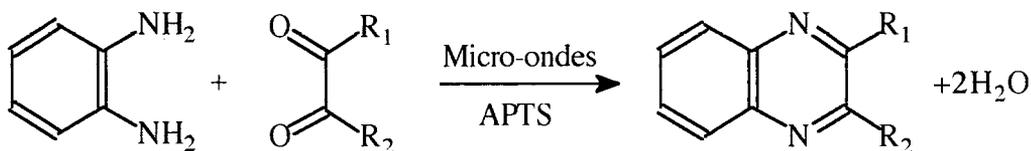
#### III.1 Synthèse organique en milieu acide

##### 3.1.1. Les réactions de transestérification et d'estérification acido-catalysées



Elles peuvent être menées sans solvant sous micro-ondes sur des supports solides acides (Montmorillonites, zéolithes) ou mieux, par une quantité catalytique d'acide p-toluène sulfonique. L'estérification de l'acide benzoïque par différents alcools en récipient Téflon fermé a été récemment décrite<sup>20</sup> avec de bons rendements (R=CH<sub>3</sub>, 5min, en position 7/10 sur un four 800W, rdt=76%; chauffage classique: 8h reflux, rdt=74%)

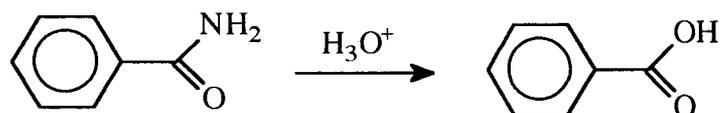
##### 3.1.2. Réaction de Hinsberg <sup>21</sup>



Les quinoxalines sont obtenues quantitativement par condensation d' $\alpha$ -diones et d'*o*-diaminobenzènes sans solvant sous irradiation micro-ondes en

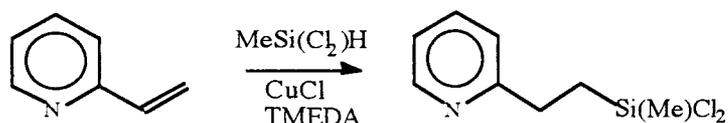
présence d'acide p-toluène sulfonique<sup>22</sup>.

### 3.1.3. Hydrolyse d'amide



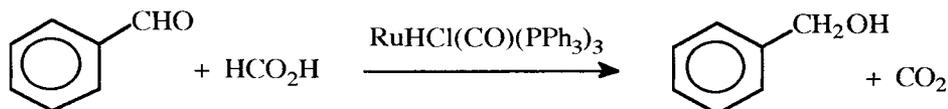
Dans un réacteur fermé en téflon, le benzamide est hydrolysé en milieu acide en acide benzöique<sup>15,23</sup> dans un four micro-ondes avec un rendement de 99% en 10mn. Par chauffage classique, dans le même réacteur, le rendement est de 90% en 1h.

### 3.1.4. Réaction d'hydrosilylation

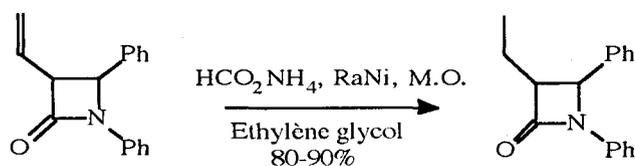


La réaction d'hydrosilylation<sup>24</sup> de la 2-vinylpyridine par le méthyldichlorosilane en présence de chlorure cuivreux et de TMEDA sous pression conduit après six fois trente secondes d'irradiation micro-ondes à un rendement de 75% (Rdt=5% par chauffage classique à 180°C durant 18h).

### 3.1.5. Hydrogèneation <sup>25</sup>



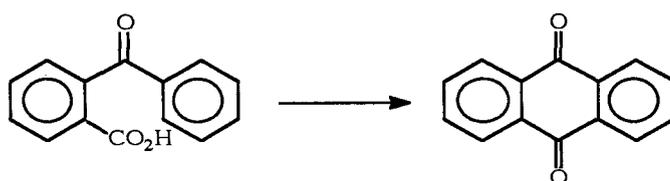
La réduction du benzaldéhyde en alcool benzylique est réalisée en 7 minutes sous micro-ondes en présence d'acide formique et d'un complexe de ruthénium au lieu de 3 heures sous reflux standard.



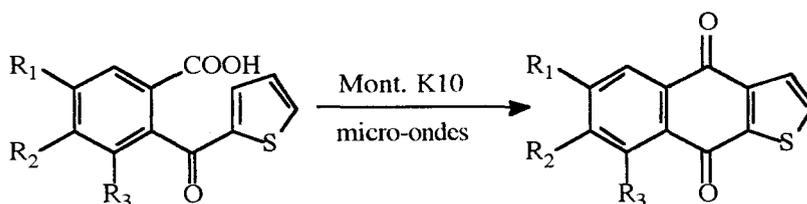
La réduction de dérivés éthyléniques par le charbon palladié ou le Nickel de Raney en présence de formiate d'ammonium a été appliquée par Bose<sup>26</sup> et ses collaborateurs aux  $\beta$ -lactames substituées (80-90%).

### 3.1.6. Réactions de substitution électrophile aromatique

#### a) Réaction de Friedel et Craft

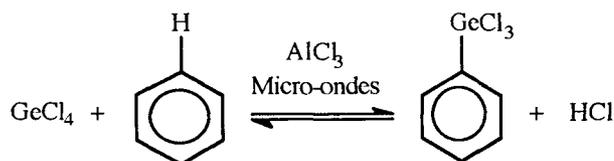


L'antraquinone, composé de base dans la fabrication des colorants, est synthétisée industriellement par oxydation de l'antracène provenant des goudrons de houille. Bram, Loupy et ses collaborateurs<sup>27,28</sup> ont étudié un procédé de synthèse de l'antraquinone sans solvant par activation micro-ondes d'un mélange d'argile (bentonite) et d'acide orthobenzoylbenzoïque. On obtient ainsi en 5mn à 600W un rendement supérieur à 90% sans dégrader l'argile qui peut être totalement régénérée après une quinzaine d'utilisations.



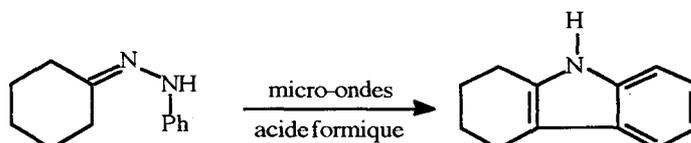
La cyclisation de quelques acides 2-thiénoyl-benzoïques en quinones hétérocycliques correspondantes a été étudiée par Loupy<sup>28bis</sup> et ses collaborateurs en présence de montmorillonite K-10. Lorsque  $R_1=R_2=R_3=H$ , on obtient 60% de rendement en quinone à 780W après 3 minutes d'exposition sous micro-ondes.

## b) Germylation du benzène



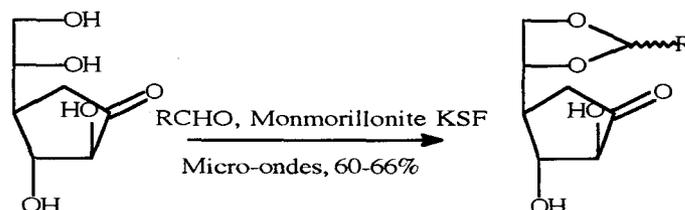
La germylation du benzène dans les conditions standard de reflux conduit à 20% de rendement en 24 heures. Il est possible d'obtenir 25% de produit sous irradiation micro-ondes après 2 heures d'exposition<sup>29</sup>.

## 3.1.7. Synthèse de Fischer 30



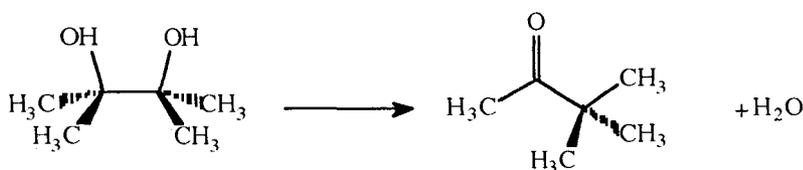
Les réarrangements (3,3)-sigmatropiques conduisent en milieu acide à des rendements proches de 100% dans le cas particulier de la synthèse de Fischer des indoles.

## 3.1.8. Acétalisation



La préparation d'acétals dans la famille des hydrates de carbones<sup>31</sup> a été mise au point sous micro-ondes à l'aide d'un support solide acide (Montmorillonite KSF) en présence d'aldéhyde avec des rendements satisfaisants (60-66%); la méthode classique (DMF, 40°C, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>) ne permettait pas de dépasser 38%.

## 3.1.9. Réarrangement pinacolique



A l'aide de montmorillonite dopée par  $\text{Al}^{3+}$ , Bram<sup>32</sup> et Coll. ont converti en 15mn à 450W le pinacol en pinacolone avec un rendement de 99%. Le chauffage classique conduit à 98% de rendement après 15h à 100°C.

### III.2 Synthèse organique en milieu basique

L'activation anionique est couramment rencontrée en synthèse organique. Elle nécessite soit l'utilisation de la catalyse par transfert de phase (CTP) liquide-liquide, soit l'utilisation de solvants aprotiques polaires tels que le HMPT, le DMF et le DMSO: dans ce dernier cas, la toxicité des solvants, leur élimination difficile et leur coût ont justifié une recherche bénéficiant de l'énergie micro-ondes en milieu hétérogène en l'absence de solvant.

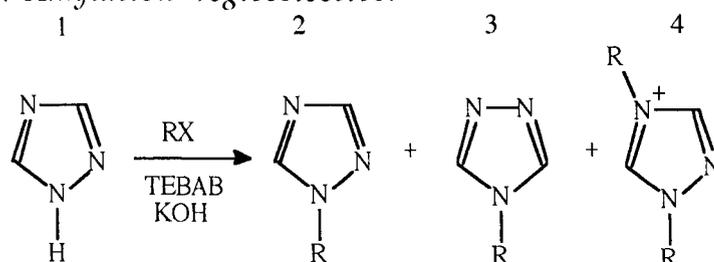
#### 3.2.1. Synthèse d'ester



Comme l'acétate de potassium solide n'absorbe pratiquement pas les micro-ondes, la réaction d'alkylation anionique<sup>13</sup>  $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{K}^+ + \text{RX}$  (avec  $\text{R} = \text{nC}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{nC}_{16}\text{H}_{33}$ , et  $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ ) a été réalisée sous micro-ondes à l'aide d'alumine (Rdt=80% à 94%). Bram et Loupy<sup>28</sup> ont décrit une méthode par CTP qui a permis par la suite de synthétiser des esters encombrés ou à chaînes longues<sup>33</sup>. Ainsi, le bromure d'octyle conduit à 99% d'ester en présence d'acétate de potassium après une minute d'exposition à 600W (chauffage classique: 60°C, 2h, 98%).

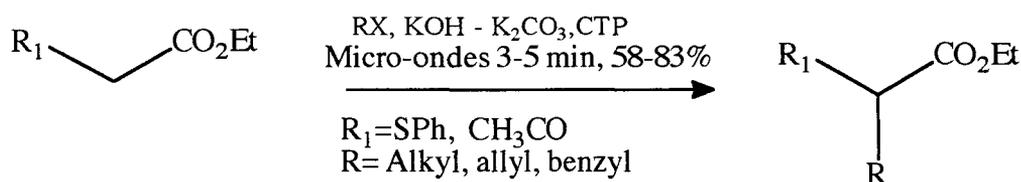
#### 3.2.2. Réactions d'Alkylation

. *N*-Alkylation régiosélective:

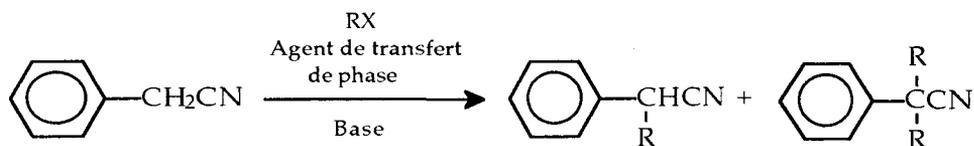


L'alkylation du 1,2,4-triazole<sup>34</sup> est réalisée sous micro-ondes de manière sélective sans solvant en milieu basique par transfert de phase solide-liquide. De plus, la formation du produit indésirable 3 détectée dans des conditions conventionnelles de chauffage peut être évitée. Le 1,2,4-triazole conduit à 100% de dérivé 2 en présence de chlorure de benzyle sous irradiation de micro-ondes (450W, 5min, 70%). Par chauffage classique, les produits formés se décomposent (1h à 120°C, 0%).

*. C-Alkylation de composés à méthylène actif*

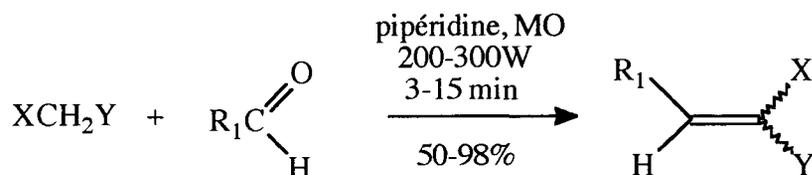


La C-Alkylation de dérivés aliphatiques à méthylène actif par des dérivés halogénés en catalyse par transfert de phase est décrite par Yaozhong et ses collaborateurs<sup>35</sup> avec une bonne sélectivité pour la monoalkylation. Le comportement de l'acétylacétate d'éthyle ( $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ) en fonction de la nature de l'alkylant <sup>36</sup> a été étudié dans un four domestique (650W maximum, niveaux 1-10). Lorsque le dérivé halogéné est le bromure d'allyle, on obtient 81% de produit monoalkylé en trois minutes au niveau 2



L'alkylation du phénylacétonitrile par divers dérivés halogénés a été réalisée au laboratoire sans solvant par catalyse de transfert de phase solide-liquide avec une bonne sélectivité mono/di sous irradiation de micro-ondes<sup>36bis</sup>. En présence de bromure de n-hexyle, le phénylacétonitrile est totalement converti en dérivé monoalkylé à 160W au bout de 3 minutes (Voie conventionnelle: 1h, 25°C, 93% de conversion).

## 3.2.3. Condensation de Knoevenagel

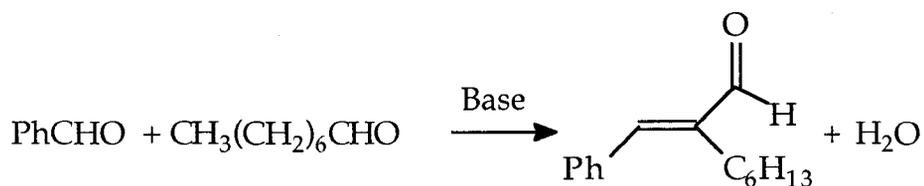


La condensation d'aldéhydes avec des composés à méthylène actif en présence d'une quantité catalytique de pipéridine ou de benzylidène aniline a pu être réalisée sans solvant sous micro-ondes par Hamelin, Ayoubi et Texier-Boullet<sup>37</sup>.



L'obtention des cyanoalcènes à température ambiante par adsorption sur alumine<sup>38</sup> est possible mais moins efficace. Par exemple, dans le cas où X=Y=COMe, R<sub>1</sub>=Ph, le rendement est de 70% après quelques jours (73% après 3 minutes dans un four domestique).

## 3.2.4. Condensation aldolique

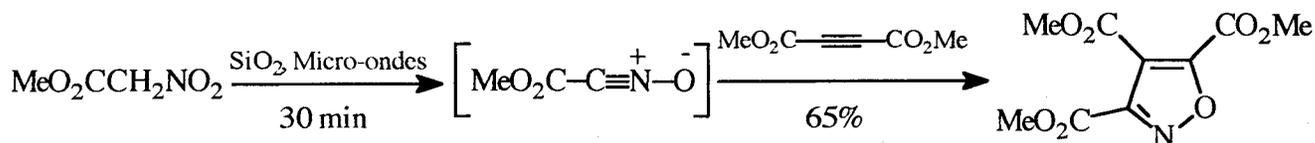


Abenhaïm et ses collaborateurs<sup>34</sup> ont obtenu la jasminaldehyde, utilisé en parfumerie, par condensation de benzaldéhyde avec l'octanal en présence d'un agent de transfert de phase solide-liquide sans solvant sous irradiation micro-ondes avec un rendement de 82% en 1 minute à 600W. Ce rendement est atteint à température ambiante au bout de trois jours.



### III.3 Réactions péricycliques

#### 3.3.1. Cycloaddition d'oxyde de nitrile

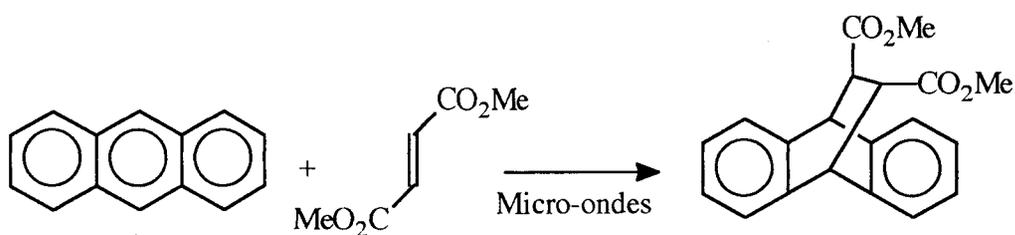


Hamelin et ses collaborateurs<sup>41</sup> ont synthétisé des oxydes de nitrile par déshydratation de nitroacétate de méthyle sous irradiation micro-ondes en présence d'acide de Lewis ( $\text{SiO}_2$  ou tamis moléculaire) et de butynedioate de diméthyle.

#### 3.3.2. Réactions thermiques

Les réactions de *Diels-Alder*, de réarrangement de *Claisen* et les *ènes réactions* ont pu être considérablement accélérées par activation micro-ondes en solution dans différents solvants<sup>42,43,44</sup>.

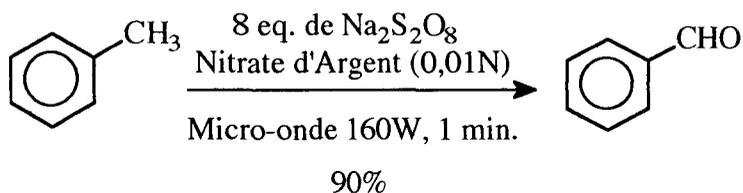
##### - Réaction de Diels Alder:



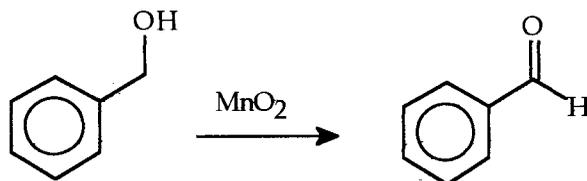
Guigere et ses collaborateurs<sup>42</sup> ont étudié la réaction de Diels Alder entre l'anthracène et le fumarate de diméthyle. L'adduit est obtenu (87%) en 10 minutes au lieu de 4 heures (67%) par chauffage conventionnel.



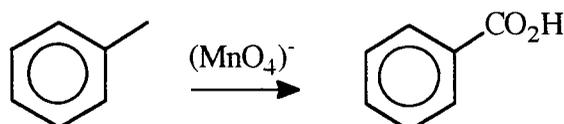
pu être étendue au laboratoire à d'autres composés aromatiques sous champ de micro-ondes.



Dans le cas du toluène, il est possible d'atteindre des rendements presque quantitatifs avec des quantités de persulfate de sodium conséquentes (8 eq.) sous micro-ondes (160W, 1 min.). Il est difficile d'accéder aux aldéhydes benzyliques para-substitués par cette méthode.



L'oxydation d'alcools en aldéhydes par le dioxyde de manganèse s'effectue plus efficacement en réacteur fermé dans un four micro-ondes<sup>47</sup> qu'en système ouvert par chauffage traditionnel. Cette réaction n'a été explorée que sur des dérivés benzyliques ou allyliques. L'oxydation de l'alcool benzylique sous micro-ondes conduit dans le diéthyl éther à 52% de benzaldéhyde (chauffage classique: 8h à reflux, 20%).

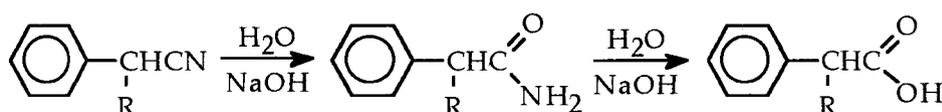
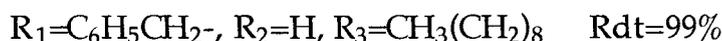


L'oxydation du toluène en acide benzoïque par le permanganate de potassium en milieu basique dans une enceinte fermée a été rapportée par Gedye et coll<sup>15</sup>. Il faut toutefois souligner que les tentatives d'optimisation furent abandonnées car la forte pression engendrée au cours de la réaction a conduit à l'explosion du réacteur.

## 3.4.2. Synthèse d'amide 48

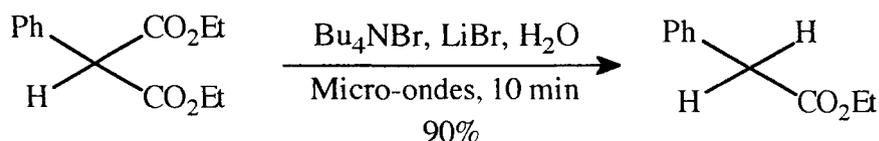


Le chauffage de sels d'acides carboxyliques en présence d'amines primaires ou secondaires à hautes températures durant une heure permet d'obtenir les amides correspondants par chauffage classique. Dans un four à micro-ondes domestique, il ne faut que 5 minutes d'exposition à 650W pour obtenir des rendements variant de 20 à 99%.



Les nitriles synthétisés au laboratoire ont été hydrolysés en réacteur ouvert sous micro-ondes en amides ou acides carboxyliques correspondants selon le temps d'exposition choisi: le diphenylpropionitrile conduit en présence de 1,2-propanediol dilué et d'hydroxyde de sodium à l'amide après 2 minutes d'exposition à 160W (70% conversion). La conversion du diphenylpropionitrile en acide carboxylique est totale par chauffage classique au bout de 2,5 heures à reflux (micro-ondes: 160W, 8min, 100% conversion, Rdt=80%).

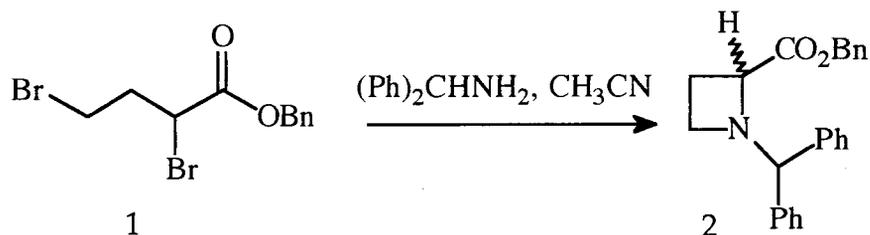
## 3.4.3. Décarboxylation



Les travaux de Loupy et ses collaborateurs<sup>49</sup> ont montré que la réaction de déalkoxycarboxylation est rapidement menée sous irradiation micro-ondes en

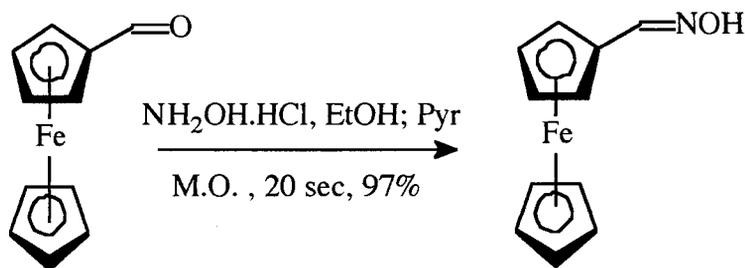
présence d'un catalyseur de transfert de phase.

#### 3.4.4. Synthèse d'oxazaborolidine 50



Le protocole rencontré dans la littérature permettant de transformer **1** en **2** nécessite 24 heures de reflux (82%). L'irradiation micro-ondes permet d'isoler l'oxazaborolidine **2** avec un rendement de 92% en 15 minutes.

#### 3.4.5. Synthèse stéréosélective d'oximes ferrocéniques



La préparation des oximes ferrocéniques sous micro-ondes en système ouvert décrite par Puciova et Toma<sup>51</sup> permet d'obtenir uniquement l'isomère thermodynamiquement le plus stable.

# CHAPITRE I

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abramovitch, R.A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23(6), 685
2. Neas, E.D.; Collins, M.J. "Introduction to Microwave Sample Preparation" ACS Professional Reference Book, Washington, D.C. **1988**.
3. Stuerger, D.; Gonon, K.; Lallemand, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6229
4. Guette, J.P.; Crenne, N.; Bulliot, H.; Desmurs, J.R.; Igersheim, F. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, 60, 1669
5. Hwang, D.R.; Moerlin, S.M.; Lang, L.; Welch, M.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1799
6. Raner, K.D.; Strauss, C.R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 950
7. Gedye, R.N.; Rank, W.; Westaway, K.C. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 706
8. Baghurst, D.R.; Mingos, D.J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 674
9. Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S.; Audhuy, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7099
10. Singer, S.M.; Jow, J.; Delong, J.D.; Hawley, M.C. *Polym. Mater. Ser. Engl.* **1989**, 60, 869
11. Rault, S.; Gillard, A.C.; Foloppe, M.P.; Robba, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6673
12. Kamal, A.; Thurston, D.E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6221
13. Mingos, D.; Barghurst, D.R. *J. Organometal. Chem.* **1990**, 384, C.57
14. Chen, S.T.; Chiou, S.H.; Wang, K.T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 807
15. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K. Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L. Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1279.
16. Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
17. Gollnick, K.; Shade, G. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 857
18. Zadock, E.; Amar, D.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6369
19. Zadock, E.; Rubinraut, S.; Frolow, F.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2467
20. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L., Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279

21. Hinsberg, O.; *Ann.*, **1887**, 237, 334; *Ber.*; **1884**, 17, 320; McLaughlin, J. *Org. Syn.* **1950**, 30, 86
22. Villemin, D., Martin, B. *Synth. Comm.* **1995**, 25(15), 231
23. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K. *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 17
24. Abramovitch, R.A.; Abramovitch, D.A.; Iyanar, K.; Tamareselvy, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5251
25. Gordon, E.M.; Gaba, D.C.; Jebber, K.A.; Zacharias, D.M. *Organometallics* **1993**, 12, 5020
26. Bose, A.K.; Banik, B.K; Barakat, K.J.; Manhas, M.S. *Synlett.* **1993**, 575
27. Bram G., Decodts G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5011
28. Bram G., Loupy A., Majdoub M. *Synth. Comm.* **1990**, 20, 125
- 28bis. Acosta, A.; De la Cruz., P; De Miguel, P.; Diez-Barra, E.; De la Hoz, A.; Langa, F.; Loupy, A.; Majdoub, M.; Martin, N.; Sanchez, C.; Seoane, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 12, 2165
29. Laurent, R.; Laporterie, A; Dubac., J. *Organometallics* **1994**, 13, 2493
30. Abramovitch, R.A.; Bulman, A. *Synlett.* **1992**, 795
31. Csiba, M.; Cleophax, J.; Loupy, A.; Malthête, J.; Gero, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1787
32. Gutterriez, E.; Loupy, A.; Bram, G.; Ruitz-Hitzky, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 945
33. Bram G.; Labiad B.; Loupy A.; Majdoub M.; Villemin D. *Journées de Chimie Organique SCF*, Palaiseau 19-21 Sept. **1989**, A 79
34. Abenhaïm, D.; Diez-Barra E.; Antonio de la Hoz, Loupy, A. *Heterocycles* **1994**, 38(4), 793.
35. Runhua, D.; Yuliang, W.; Yaozhong, J. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1917; Yuliang, W.; Yaozhong, J. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2287
36. Runhua, D.; Yuliang, W.; Yaozhong, J. *Synth. Commun.* **1994**, 24(1), 111
- 36bis. Barbry, D.; Pasquier, C.; Faven, C. *Synth. Commun.* **1995**, 25 (19), 3007
37. Ayoubi, A.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synthesis* **1993**, 258
38. Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4927
39. Abenhaïm, D.; Son, N.; Loupy; A., Ba Hiep, N. *Synth. Commun.* **1994**, 24(9), 1199

40. Yuncheng, Y.; Dabin, G.; Yulin, J. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2117
41. Touaux, B.; Klein, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *J. Chem. Research (S)* **1994**, 116
42. Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945
43. Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefevre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363
44. Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Ghosh, M.; Shah M.; Raju, V.S.; Bari, S.S.; Newaz, S.N.; Banik, B.K.; Ghaudhary, A.G.; Barakat, K.J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6968
45. Takano, S.; Kijima, A.; Sugihara, T.; Sathoh, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 87
46. Bakon, R.; Doggart, J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1332
47. Majetich, G.; Hicks, R. *Res. Chem. Intermed.* **1994**, *20*(1), 61
48. Pilar Vàsquez-Tato, M. *Synlett.* **1993**, 506
49. Loupy, A.; Pigeon, P.; Ramdani, M.; Jacquault, P. *J. Chem. Research (S)* **1993**, 36
50. Rama Rao, A.V.; Gurjar, M.K.; Kaiwar, V. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 859
51. Puciova, M.; Toma, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 2407

## CHAPITRE II

# ALKYLATION DE CARBONES EN $\alpha$ D'UN CYCLE AROMATIQUE SOUS CHAMP DE MICRO-ONDES

---

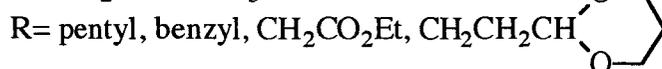
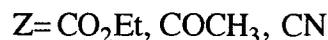
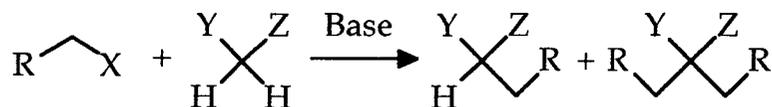
La réaction d'alkylation d'esters maloniques, de cétones benzyliques, d'arylacétonitriles et d'autres composés à méthylène actif est largement décrite dans la littérature par chauffage conventionnel. Très utilisée dans ces synthèses, la catalyse par transfert de phase conduit souvent à de bons rendements et une grande sélectivité en faveur de la monoalkylation. Nous nous sommes principalement intéressés à la substitution d'hydrogènes benzyliques par une chaîne alkylée fonctionnalisée dans le but d'accéder à des molécules plus complexes. Notre principal objectif est de simplifier davantage les modes opératoires, c'est pourquoi nous avons choisi de réaliser ces réactions sous micro-ondes en absence de solvant à l'aide de la catalyse par transfert de phase. Nous avons abordé cette étude par l'alkylation du phénylacétonitrile puis nous avons étendu la méthode à d'autres noyaux aromatiques. L'alkylation du phénylacétonitrile, du 2-thiénylacétonitrile et du 2-pyridylacétonitrile représente une partie d'un travail plus général sur la réactivité des composés à méthylène actif sous champ de micro-ondes, entrepris au laboratoire. Les résultats expérimentaux témoignent dans la plupart des cas d'une grande sélectivité en faveur de la monoalkylation.

### I Analyse des composés

Avant d'exposer nos travaux sur la réaction d'alkylation sous micro-ondes, nous avons choisi d'introduire les diverses utilisations de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, plus particulièrement dans l'analyse quantitative et conformationnelle des produits de réaction synthétisés dans ce travail.

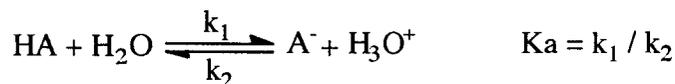
## Schéma 1

Equation générale de la réaction d'alkylation étudiée



## I.1 Acidité relative

Afin d'expliquer les différences de comportement de quelques composés à méthylène actif vis à vis d'un dérivé halogéné (schéma 1), nous avons cherché à classer chacun d'entre eux par ordre d'acidité relative (pKa). L'acidité des hydrogènes benzyliques d'un grand nombre de composés participant aux réactions étudiées n'a pas été mesurée ou a pu être estimée dans des solvants différents de l'eau. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire peut dans ce cas constituer une méthode approximative pour accéder aux valeurs de pKa de ces composés. Les constantes d'acidité des pseudo-acides sont difficiles à évaluer dans l'eau. L'équilibre mis en jeu est réalisé avec des vitesses différentes  $k_1$  et  $k_2$ .



Pearson et Dillon<sup>1</sup> ont pu accéder aux constantes d'acidité de composés aliphatiques à méthylène actif en mesurant les constantes de vitesse de bromation de chacun d'entre eux par titration conductimétrique du brome n'ayant pas réagi. Peu de méthodes spectroscopiques sont proposées dans la

littérature: Lee et Sadar<sup>2</sup> ont évalué les constantes de basicité des esters aliphatiques en solution aqueuse d'acide sulfurique par spectroscopie d'absorption. La détermination des pKa de composés à méthylène actif par résonance magnétique nucléaire du proton ou du carbone 13 n'a pas été reportée jusqu'à présent. Nous avons entrepris cette étude afin de corrélérer le déplacement chimique et la constante d'acidité de chaque dérivé étudié.

### *Rappels théoriques sur le déplacement chimique $\delta$ :*

Les noyaux de même espèce n'ont pas exactement la même fréquence de résonance; ils sont donc soumis à des champs magnétiques  $B_i$  différents du champ magnétique  $B_0$  imposé par l'appareil. Le champ réel  $B_i$  agissant au niveau du noyau  $i$  est exprimé par la relation:

$$B_i = B_0 - B_0 \cdot \sigma_i$$

où le terme  $B_0 \cdot \sigma_i$  représente la somme des champs locaux. La constante d'écran  $\sigma$  caractéristique d'une molécule donnée est la résultante de plusieurs phénomènes distincts. De manière qualitative, on peut exprimer  $\sigma$  sous la forme:

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{aniso}} + \sigma_{\text{milieu}}$$

La contribution diamagnétique  $\sigma_{\text{dia}}$ , grandeur algébrique liée à la densité électronique au voisinage du noyau  $i$ , est très importante dans le cas du proton car ne dépend que de l'état fondamental du système (orbitale s). La densité électronique est fonction des effets attracteurs ou donneurs des groupements voisins.

La contribution paramagnétique  $\sigma_{\text{para}}$  prend en compte la perte de symétrie sphérique des charges. La présence d'orbitales p contribue donc fortement à ce

phénomène (cas du  $^{13}\text{C}$ ). Cette contribution est inversement proportionnelle à l'énergie d'excitation moyenne des électrons  $\Delta E$ . Ainsi,  $\sigma_{\text{para}}$  sera dominant dans le cas du  $^{13}\text{C}$ , les valeurs de  $\Delta E$  étant plus faibles que dans le cas du proton  $^1\text{H}$ .

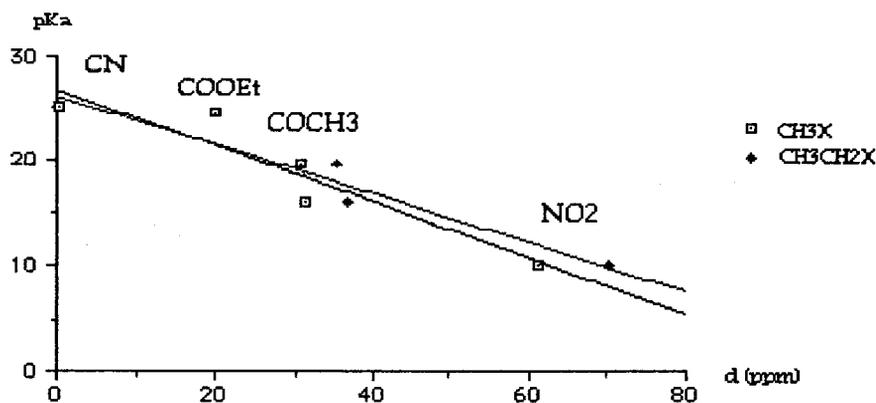
Le troisième paramètre  $\sigma_{\text{aniso}}$  prend en compte l'anisotropie magnétique des liaisons chimiques et des cycles. Elle est ainsi responsable du déblindage des protons du cycle benzénique.

La contribution  $\sigma_{\text{milieu}}$  dépend essentiellement d'effets intermoléculaires: forces de Van der Waals entre solvant et soluté, liaisons hydrogène, anisotropie magnétique des molécules de solvant conduisant à une orientation privilégiée des molécules de soluté. Les protons sont particulièrement sensibles aux phénomènes d'échanges. Ces effets sont faibles devant la contribution paramagnétique en RMN du carbone.

D'une manière générale, deux noyaux chimiquement différents ont deux constantes d'écran différentes. En pratique, la position du noyau est repérée par rapport à une référence de constante d'écran  $\sigma_{\text{R}}$ . Le déplacement chimique correspond ainsi à  $\delta_1 = \sigma_{\text{R}} - \sigma_1$ . Notre objectif étant d'apprécier l'acidité relative de composés à méthylène actif par résonance magnétique nucléaire, le  $^{13}\text{C}$  apparaît le mieux adapté à cette étude car le déplacement chimique dépend essentiellement de la densité de charges autour des carbones ( $\sigma_{\text{para}}$ ).

La résonance magnétique du proton  $^1\text{H}$  fait intervenir toutes les autres contributions: elle n'a donc pas permis d'obtenir une relation simple entre les constantes pKa et  $\delta$ . Nous avons tenté d'établir dans un premier temps une corrélation entre les déplacements chimiques et les valeurs de pKa connues dans une série aliphatique simple: la relation est linéaire entre ces deux paramètres dans les séries  $\text{CH}_3\text{X}$  et  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$  (graphe 1).

graphe 1

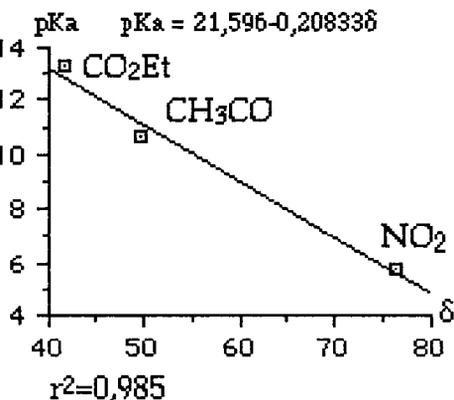
Relation Acidité -Déplacement chimique en RMN du  $^{13}\text{C}$ 

$$\text{pKa}_{\text{CH}_3\text{X}} = 26,599 - 0,26458 \delta \quad r^2=0,88$$

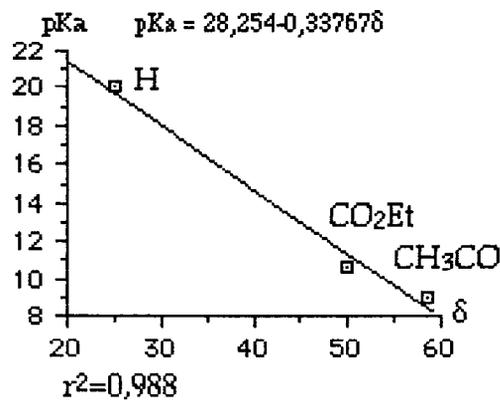
$$\text{pKa}_{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}} = 25,979 - 0,22796 \delta \quad r^2=0,89$$

Ce comportement linéaire n'est pas généralisable à tous les composés présentant des protons acides. Toutefois, il semble vérifié pour les composés appartenant à une même famille:

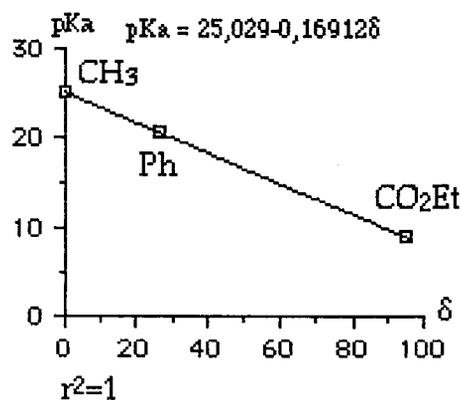
graphe 2a

Série  $\text{XCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 

graphe 2b

Série  $\text{XCH}_2\text{COCH}_3$ 

graphe 2c

Série  $\text{XCH}_2\text{CN}$ 

Cette méthode présente des limites: le nombre de produits nécessaires à la construction des graphes 2a, 2b et 2c n'est pas suffisant pour confirmer l'existence

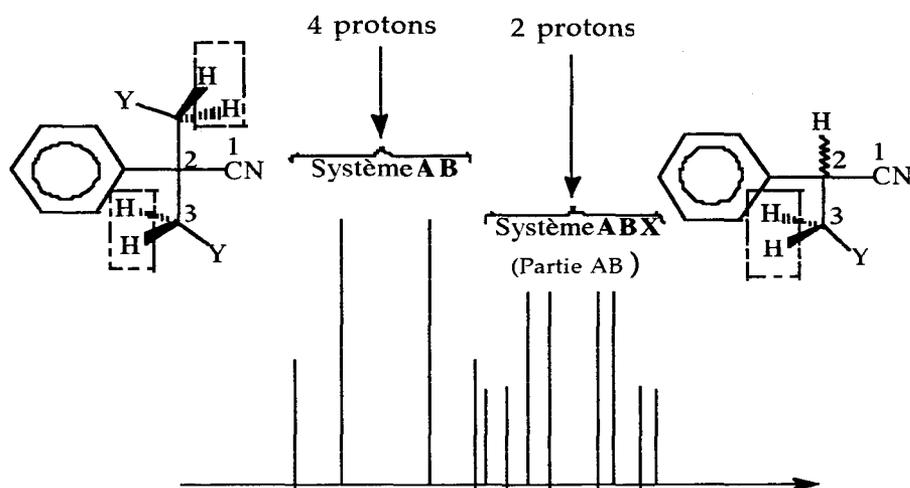
d'une loi linéaire entre  $pK_a$  et  $\delta$ . Si nous la supposons vérifiée dans le cas des familles de produits qui nous intéressent, elle conduit à des valeurs de  $pK_a$  des phényl, 2-thiényl et 2-pyridylacétonitrile très proches ( $pK_a=20-22$ ), ce qui est cohérent.

## I.2 Analyse quantitative par résonance magnétique nucléaire

Après chaque essai d'alkylation sous micro-ondes, le mélange de dérivés issus de l'extraction du milieu réactionnel se compose de produits monoalkylés et dialkylés et des réactifs non transformés. Nous avons choisi d'étudier la composition du mélange par une méthode spectroscopique. Cette dernière nous a permis dans un premier temps de confirmer la structure des produits attendus. Les spectres de corrélations homonucléaires autorisent l'attribution des signaux de tous les composés mono et dialkylés de cette série.

Schéma 2

Aspect des signaux aliphatiques des dérivés monoalkylé et dialkylé du phénylacétonitrile en RMN du proton  $^1H$



Les signaux des protons aliphatiques ont été retenus pour estimer les proportions relatives des produits contenus dans le mélange. L'utilisation des valeurs d'intégration de chaque signal n'est pas toujours possible à partir du

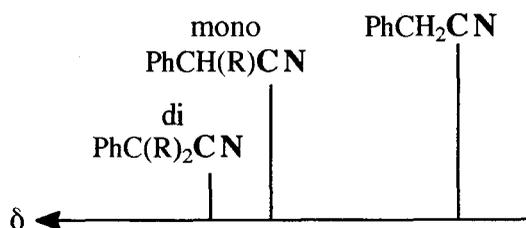
spectre  $^1\text{H}$ : l'alkylation du phénylacétonitrile par un dérivé halogéné engendre des spectres de type ABX dans le cas du produit monoalkylé et de type AB dans le cas du produit dialkylé (schéma 2).

Les différences de déplacement chimique des deux systèmes dépendent de la structure du dérivé halogéné. La quantification du mélange s'avère difficile lorsqu'il y a chevauchement des signaux de chaque partie aliphatique. On accède au rapport mono/di par l'intégration du proton le plus blindé du système ABX et le plus déblindé du système AB.

Lorsque le chevauchement des raies  $^1\text{H}$  ne permet pas l'analyse, celle-ci sera réalisée à l'aide d'un spectre de carbone  $^{13}\text{C}$  avec découplage protonique et suppression de l'effet Overhauser (Inverse Gated). Les phénylacétonitriles présentent des signaux de nitriles distincts en déplacement chimique et dont les intensités relatives permettent une quantification des mélanges bruts d'alkylation dans des conditions de mesure adaptées (schéma 3).

Schéma 3

Aspect des signaux de nitriles des dérivés monoalkylé et dialkylé du 2-phénylacétonitrile en RMN du proton  $^{13}\text{C}$



Pour accéder au taux de conversion du substrat à méthylène actif utilisé, en l'occurrence le phénylacétonitrile, nous avons utilisé une relation générale fonction de la masse expérimentale du mélange et des proportions relatives de chaque produit.

Pour un mélange de produits donné, nous avons posé:

$n$	Nombre de produits du mélange	$k_i$	Pourcentage molaire de produit $i$
$n_i$	Nombre de moles de produit $i$	$M_{\text{exp}}$	Masse expérimentale du mélange
$n_0$	Nombre de moles de substrat de départ	$M_i$	Masse moléculaire du produit $i$
$n_f$	Nombre de moles de substrat dans mélange		
$\tau$	Taux de conversion du substrat		

Le nombre de moles de produit  $i$  obtenu en fin de réaction est déterminé à l'aide de la relation suivante:

$$n_i = \frac{k_i M_{\text{exp}}}{\sum_{i=1}^n k_i M_i} \quad ; \quad \tau = \frac{n_0 - n_f}{n_0}$$

*Démonstration:*

Le nombre de moles total du mélange de  $n$  produits s'exprime par:

$$(1) N = n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_i + \dots + n_n$$

Les proportions relatives de chaque produit  $i$  de masse  $m_i$  sont notée  $k_i$  tels que:

$$(2) k_i = n_i / N = m_i / (N \cdot M_i)$$

La masse expérimentale du mélange est donc exprimée par la relation:

$$(3) M_{\text{exp}} = m_1 + m_2 + \dots + m_i + \dots + m_n = N \cdot (k_1 M_1 + k_2 M_2 + \dots + k_i M_i + \dots + k_n M_n) \\ = N \cdot \sum_{i=1}^n k_i M_i \quad i=1 \text{ à } n$$

De l'équation (2), on déduit  $N = n_i / k_i$ . L'expression (3) devient:

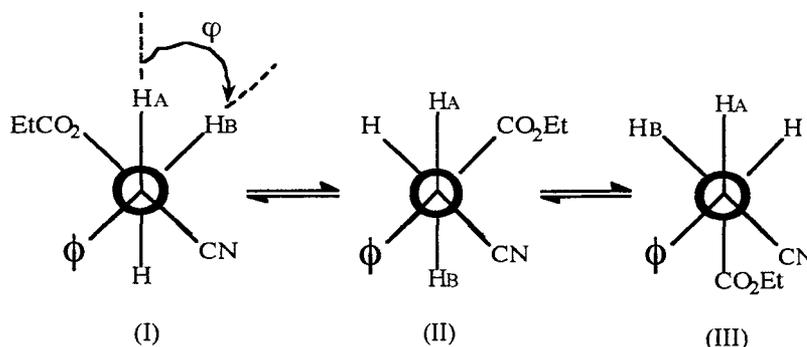
$$M_{\text{exp}} = \frac{\sum_{i=1}^n k_i M_i}{k_i} \cdot n_i$$

$n_i$  est simplement déduit de cette relation.

Cette expression nécessite la connaissance exacte de toutes les espèces présentes (formule brute et proportion relative). L'ensemble des résultats expérimentaux des différentes alkylations sous micro-ondes a été établi à l'aide de ces méthodes spectroscopiques.

### I.3 Etude conformationnelle

Dans cette étude, nous avons cherché à apprécier les proportions relatives des conformères au niveau de la liaison 2-3 d'un produit de monoalkylation du phénylacétonitrile, le 3-cyano-3-phényl-propanoate d'éthyle (4b), par résonance magnétique nucléaire du proton  $^1\text{H}$ .



L'analyse des systèmes du 2<sup>ème</sup> ordre permet d'extraire les couplages géminés et vicinaux. Les composés mono et dialkylés présentent les spectres suivants:

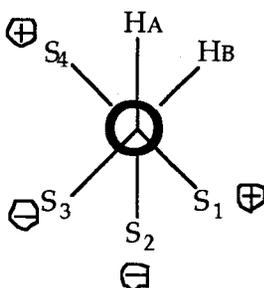
$$\text{ABX: } {}^2J_{33} = -16,60\text{Hz} \quad J_{23} = 8,15\text{Hz} \quad J_{23'} = 6,99\text{Hz} ; \delta_{\text{H-3}} = 2,90 \quad \delta_{\text{H-3'}} = 2,84 \quad \delta_{\text{H-2}} = 4,26$$

$$\text{AB: } {}^2J_{33} = -16,46\text{Hz}$$

Les proportions relatives des conformères majoritaires (I) et (II) ont pu être estimées à l'aide de l'équation de Haasnoot<sup>3</sup>. Celle-ci permet de corréler l'angle dièdre formé par les atomes  $\text{H}_\text{A}-\text{C}_\text{A}-\text{C}_\text{B}-\text{H}_\text{B}$  et la constante de couplage  ${}^3J_{\text{HA,HB}}$  correspondante en tenant compte des valeurs d'électronégativité de chacun des substituants et de leur position relative dans l'espace.

$${}^3J_{\text{HA,HB}} = P_1 \cos^2 \varphi + P_2 \cos \varphi + P_3 + \sum \Delta \chi_i \{ P_4 + P_5 \cos^2 (\xi_i \varphi + P_6 \cdot |\Delta \chi_i|) \}$$

Les valeurs empiriques des paramètres  $P_1$  à  $P_6$  dépendent du nombre de substituants considérés, chacun étant affecté d'un signe mathématique  $\xi_i$  qui rend compte de leur position relative par rapport à  $H_A$  et  $H_B$  selon les règles de Pachler<sup>4</sup>:



Pour le conformère (I):

$$S_1=\text{CN}; S_2=\text{H}; S_3=\phi; S_4=\text{CO}_2\text{Et}$$

$$\xi_1=+1; \xi_2=-1; \xi_3=-1; \xi_4=+1$$

$$\Delta\chi_1=0.3; \Delta\chi_2=0; \Delta\chi_3=0.45; \Delta\chi_4=0.42$$

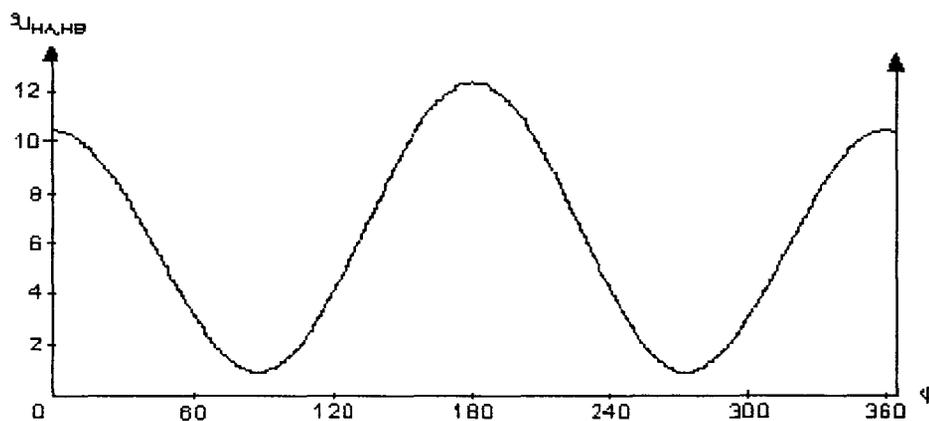
$$P_1=13.22, P_2=-0.99, P_3=0, P_4=0.87, P_5=-2.46, P_6=19.9$$

L'équation simplifiée ci dessous permet de construire la courbe de Karplus correspondante (graphe 3):

$${}^3J=13.22\cos^2\varphi-0.99\cos\varphi-0.738\cos^2(\varphi+5.97)-1.033\cos^2(\varphi+8.35)-1.107\cos^2(-\varphi+8.955)+1.018$$

Graphe 3

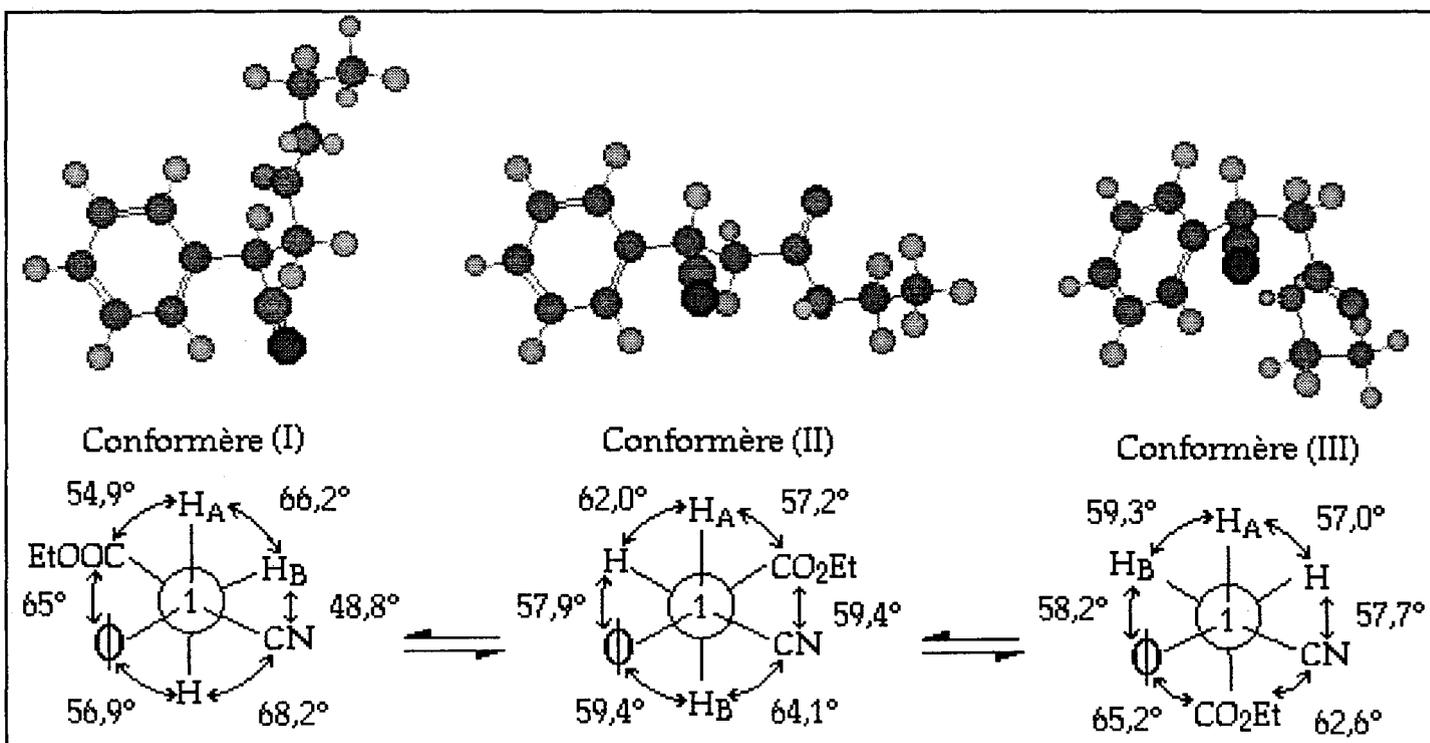
Courbe de type 'Karplus' obtenue par la méthode de Haasnoot



Les constantes de couplages vicinaux déterminés au second ordre à partir du spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $^3J_{\text{H,H}} = 8.15\text{Hz}$  et  $^3J_{\text{H,H}} = 6.99\text{Hz}$ ) représentent des valeurs moyennes qui dépendent de la participation de chacun des conformères dans le couplage global des protons concernés. Le couplage moyen entre  $\text{H}_\text{A}$  et  $\text{H}_\text{B}$  est donc fonction des proportions relatives de (I), (II) et (III):

$$^3J_{\text{H,H}} = x \cdot ({}^{\text{I}}J_{\text{HA,HB}}) + y \cdot ({}^{\text{II}}J_{\text{HA,HB}}) + z \cdot ({}^{\text{III}}J_{\text{HA,HB}}) \quad \text{avec } x+y+z=1$$

L'utilisation d'un logiciel de modélisation (Chem 3D+, v.3.0) a permis de visualiser les conformères les plus stables par minimisation des énergies d'interactions intramoléculaires et d'apprécier des valeurs plus précises d'angle dièdre  $\varphi$ .



Les valeurs des constantes de couplage  ${}^{\text{I}}J_{\text{HA,HB}}$ ,  ${}^{\text{II}}J_{\text{HA,HB}}$  et  ${}^{\text{III}}J_{\text{HA,HB}}$  de chacun des conformères (I), (II) et (III) sont déterminées à l'aide du graphe 3:

$$I J_{\text{HA,HB}} = 2.4 \text{ Hz} \quad \text{pour } \varphi = 66,2^\circ$$

$$II J_{\text{HA,HB}} = 12.6 \text{ Hz} \quad \text{pour } \varphi = 180,7^\circ$$

$$III J_{\text{HA,HB}} = 3.0 \text{ Hz} \quad \text{pour } \varphi = 300,7^\circ$$

Le conformère (III) présentant de fortes gênes stériques peut être considéré comme négligeable ( $z=0$ ). Le problème se limite aux deux cas suivant:

$${}^3J_{\text{H,H}} = 6.99 = 2.4x + 12.6y \quad \text{et} \quad {}^3J_{\text{H,H}} = 8.15 = 2.4y + 12.6x \quad \text{soit } x=0.55 \quad y=0.45$$

Cette approche spectroscopique permet de supposer l'existence de deux conformères (I) et (II) pour le 3-cyano-3-phényl-propanoate d'éthyle dans des proportions qui avoisinent 55/45. Les groupements  $\phi$  et CN ont donc des volumes sensiblement équivalents. Les écarts d'énergie totale estimées par le logiciel entre les conformères (I), (II) et (III) sont  $\Delta E_{\text{II/I}} = 0,2$  et  $\Delta E_{\text{III/I}} = 1,3$  Kcal/mole. La modélisation a de plus permis d'approcher avec plus de précision les valeurs d'angle dièdre imposées par la structure spatiale.

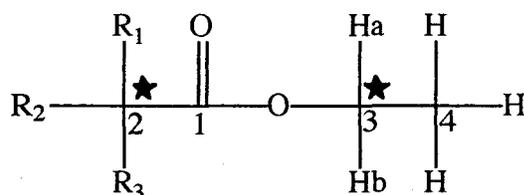
#### I.4 Diastéréotopie

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton nous a également permis d'explicitier les propriétés spatiales de certains produits d'alkylation synthétisés dans ce travail. Le phénomène de diastéréotopie a été constaté pour des molécules présentant un centre d'asymétrie ou un encombrement stérique important.

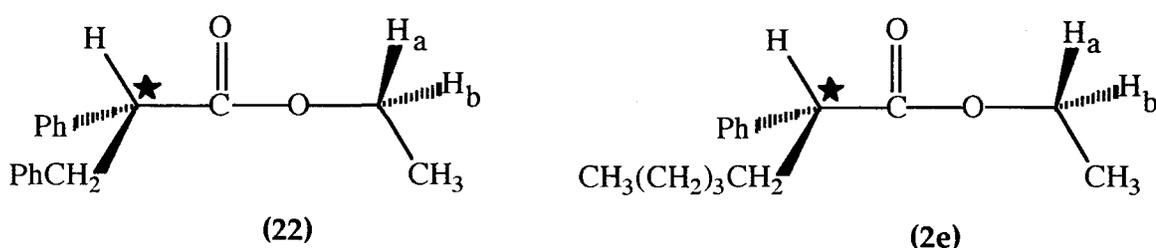
##### 1.4.1 Présence d'un centre d'asymétrie

La monoalkylation du phénylacétate d'éthyle nous a conduit à des composés présentant des spectres de RMN  ${}^1\text{H}$  d'esters éthyliques très différents: en effet, le

méthylène lié à l'oxygène se présente parfois sous la forme classique d'un quadruplet, parfois avec une multiplicité supérieure.



Les deux protons du carbone 3 sont diastéréotopiques comme le présente toute molécule présentant un centre d'asymétrie, situé ici en  $\alpha$  du carbonyle (C-2). La distance du centre d'asymétrie par rapport au groupement analysé et la nature des substituants du carbone chiral sont responsables des écarts plus ou moins grands dans les déplacements chimiques des protons analysés: dans notre cas, la substitution du carbone benzylique du phénylacétate d'éthyle par un groupement n-pentyle ne différencie pas les deux protons du méthylène éthylique ( $A_2X_3$ ) alors qu'un groupement benzyle conduit à un spectre de type  $ABX_3$ : le découplage du méthyle conduit à un spectre AB qui n'évolue pas avec la température. Les composés (22) et (2e) synthétisés au laboratoire illustrent bien cette propriété:



Un phénomène analogue a été très succinctement signalé par Mosher<sup>5</sup> dans le cas des esters mandéliques et Parker<sup>6</sup> dans la détermination de la pureté énantiomérique d'acides, d'amines et d'alcools primaires.



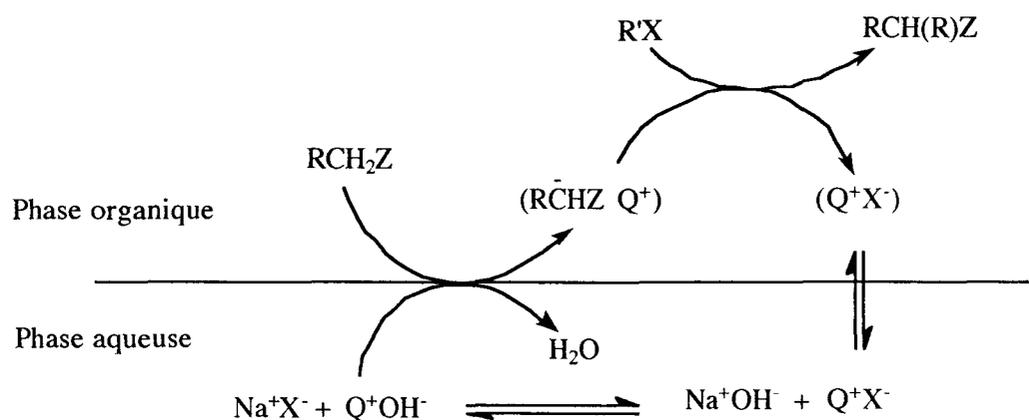
## II Comportement de dérivés à méthylène actif sous micro-ondes

### II.1 Rappels sur la Catalyse par Transfert de Phase (CTP)

La catalyse par transfert de phase présente un grand intérêt de part sa simplicité de mise en oeuvre et sa haute sélectivité. Elle permet par exemple de substituer à des bases telles que l'amidure de sodium, les hydrures métalliques ou le tertiobutanolate de potassium, des composés d'une mise en oeuvre plus commode (hydroxydes de sodium ou potassium). Les premières études ont porté sur des systèmes biphasiques liquide-liquide, puis se sont développées ultérieurement vers les systèmes solide-liquide. La CTP couvre un ensemble important de réactions chimiques, des plus générales (alkylation, addition, élimination, réarrangement, oxydation, réduction...) aux plus spécifiques (Wittig, isomérisation, échange H/D...). En milieu basique, l'ionisation des molécules organiques est facilitée par la présence d'un agent de transfert (ammonium, phosphonium, etc...) en quantité catalytique: ce dernier noté  $Q^+X^-$  permettra par exemple d'extraire l'anion de la phase aqueuse et de favoriser la formation de carbanion en milieu organique à partir de molécules de type  $RCH_2Z$  (schéma 4).

Schéma 4

*Processus d'alkylation en milieu biphasique: Catalyse par transfert de phase*

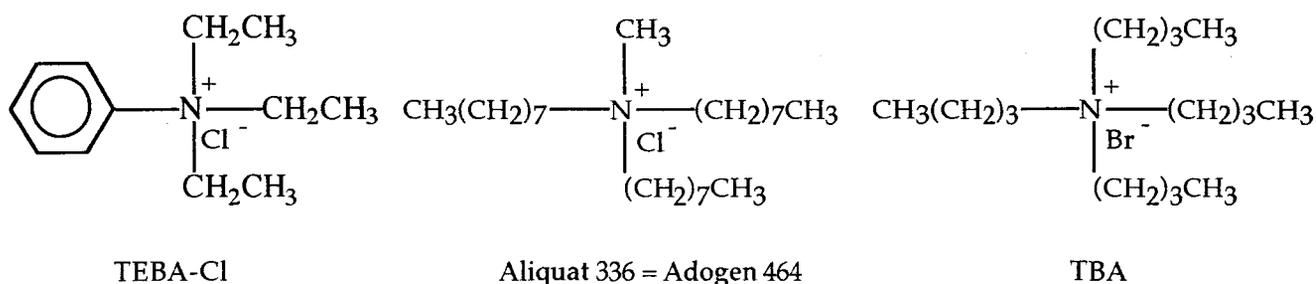


## II.2 Alkylation de composés à méthylène actif sous micro-ondes

Dans un premier temps, nous avons cherché à mettre au point un mode opératoire efficace pour réaliser des réactions d'alkylation de divers composés à méthylène actif par un dérivé halogéné. Nous avons opté pour l'utilisation du 1-bromopentane: celui-ci présente une bonne réactivité dans les réactions de substitution nucléophile. La simplicité de sa structure limite les phénomènes d'encombrement stérique au cours des réactions d'alkylation. D'autre part, l'absence de fonctions chimiques sur le groupement pentyle évite la formation de réactions parasites intra ou intermoléculaires. Ainsi, nous pouvons supposer que le 1-bromopentane n'induit aucun facteur limitant dans les réactions d'alkylation étudiées et que seules l'acidité des composés à méthylène actif et la nature du catalyseur de transfert de phase permettent d'expliquer les résultats expérimentaux.

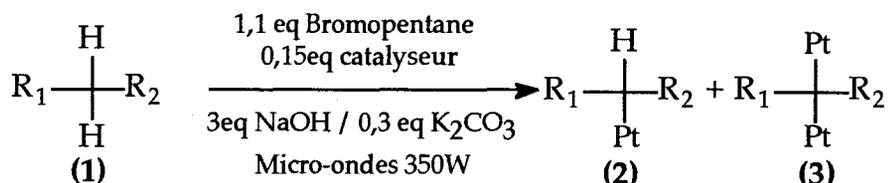
Schéma 5

Structures de catalyseurs de transfert de phase



Les catalyseurs de transfert de phase couramment utilisés (schéma 5) sont les ammoniums quaternaires tels que le bromure de tétrabutylammonium (TBA), le chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBA-Cl) ou le chlorure de méthyltrioctylammonium (Aliquat 336).

Le tableau 1 permet de comparer la réactivité de cinq composés à méthylène actif vis à vis du 1-bromopentane sous micro-ondes en fonction de la nature du catalyseur. Nous nous sommes limités à l'emploi du TEBA-Cl et de l'Aliquat 336.



a :  $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{CO}$  ;  $\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$

d :  $\text{R}_1 = \text{Ph}$  ;  $\text{R}_2 = \text{COCH}_3$

b :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$

e :  $\text{R}_1 = \text{Ph}$  ;  $\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$

c :  $\text{R}_1 = \text{Ph}$  ;  $\text{R}_2 = \text{CN}$

Tableau 1

Alkylation de composés à méthylène actif par le 1-bromopentane par CTP solide-liquide sous champ de micro-ondes

n°	Substrat	Catalyseurs: A= Aliquat T=TEBA-Cl	Taux de conversion du substrat	t (s)	Proportions (%) Monoalkylé / Dialkylé
1	<b>1a</b>	A	100%	60	77 / 23
		T	100%	60	87 / 13
2	<b>1b</b>	A	100%	60	100 / 0
		T	100%	60	100 / 0
3	<b>1c</b>	A	95%	60	100 / 0
		T	82%	60	95 / 5
4	<b>1d</b>	A	91%	60	100 / 0
		T	35%	60	100 / 0
5	<b>1e</b>	A	35%	50	100 / 0
		T	0%	30	-

Chaque expérience met en jeu 5 mmol de substrat, 0,75 mmol de catalyseur, 5,5 mmol de 1-bromopentane en présence d'hydroxyde de sodium (15 mmol) et de carbonate de potassium (1,5 mmol), tous deux sous forme de billes. Les expériences sont réalisées dans un erlenmeyer surmonté d'un réfrigérant dont la hauteur est limitée par l'enceinte du four domestique. Les temps d'exposition correspondent à la mise au reflux des produits: il n'a pas toujours été possible de maintenir le reflux à 60 secondes, les réactifs ayant tendance à se volatiliser dans le four (expérience 5). Durant ces expériences, les fonctions esters ne sont pas saponifiées.

En considérant que les substrats les plus réactifs sont ceux qui conduisent aux taux de conversion et aux proportions de dérivés dialkylés les plus importants, le classement des pseudo-acides étudiés par ordre de réactivité est le suivant:



Cet ordre de réactivité est la résultante des plusieurs facteurs:

1° *La solubilité du catalyseur au sein des réactifs:*

Le chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBA-Cl) et l'Aliquat 336 présentent des propriétés directement liées à leur différences de solubilité dans les solvants organiques. L'Aliquat 336 est un chlorure de tricaprilméthylammonium possédant des groupes alkyles. Cette molécule possédant à la fois un groupement ammonium hydrophile et un ensemble de groupements hydrophobes se solubilise aisément dans l'eau et les produits organiques. Le transfert des anions d'une phase à l'autre est plus facile en présence d'Aliquat 336; le TEBA-Cl n'étant très soluble que dans l'eau conduit en général à de moindres taux de conversion.

2° *L'acidité relative des substrats:*

Pour les deux composés aliphatiques étudiés, elle joue un rôle prépondérant. Le plus réactif des deux est celui qui présente la plus grande mobilité des hydrogènes du méthylène actif. Dans ce cas précis, l'ordre de réactivité suit l'ordre d'acidité relative. Les valeurs de pKa ne sont pas toutes connues pour les composés benzyliques étudiés. Nous avons tenté de les déterminer par RMN du  $^{13}\text{C}$ . La corrélation entre le pKa et le déplacement chimique du carbone qui porte les hydrogènes acides ne semble vérifiée que pour des molécules de même famille. Il est donc difficile d'avancer des valeurs absolues de pKa par cette méthode. Pour des composés aliphatiques présentant les mêmes fonctions chimiques, les méthylcétones apparaissent plus acides que les nitriles ou les esters:

Pseudo-acides	pKa (H <sub>2</sub> O)	Références
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	10,7	7
$\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	13,3	7
$\text{RCH}_2\text{COR}$	19-20	7
$\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{R}$	24-25	1
$\text{RCH}_2\text{CN}$	25	1

La réactivité plus élevée du phénylacétonitrile par rapport aux deux autres composés benzyliques est pourtant constatée expérimentalement.

D'autres facteurs peuvent expliquer ce classement:

3° *La sensibilité des substituants vis à vis de la base minérale:*

La réaction d'alkylation de ces composés peut s'accompagner de sous-produits issus de l'énolisation de la phénylacétone, de la saponification des

fonctions esters ou de l'hydrolyse des fonctions nitriles.

#### 4° *La stéréochimie des substituants:*

Elle conditionne l'accès aux sites benzyliques. Le groupement nitrile masque moins les hydrogènes du méthylène actif que les groupements méthylcétone ou ester éthylique. Le phénylacétonitrile apparaît donc meilleur candidat dans la réaction d'alkylation étudiées malgré sa faible acidité relative.

L'utilisation de l'Aliquat 336 prend tout son intérêt dans le cadre de l'alkylation de composés à méthylène actif de faible acidité. Toutefois, il est difficile de l'éliminer complètement de la phase organique contenant les produits de réaction. L'absorption de l'Aliquat sur gel de silice s'avère efficace mais conduit à des pertes non négligeables de produits. Le TEBA-Cl, solide et soluble dans l'eau, sera adopté pour les réactions ultérieures d'alkylation du phénylacétonitrile.

### **III Alkylation du phénylacétonitrile sous micro-ondes**

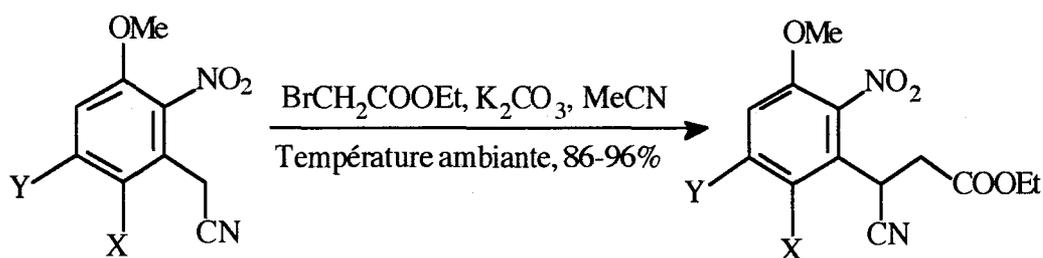
L'alkylation de quelques composés à méthylène actif par le 1-bromopentane conduit sous micro-ondes à de bons rendements avec une haute sélectivité en dérivé monoalkylé. Afin d'appliquer cette méthode à la synthèse de dérivés aromatiques présentant des chaînes latérales fonctionnalisées, nous avons porté notre intérêt sur l'alkylation du phénylacétonitrile. Dans un premier temps, nous présenterons succinctement les méthodes classiques rapportées dans la littérature.

### III.1 Méthodes classiques d'alkylation des phénylacétonitriles

#### Méthode 1: *Système biphasique avec catalyseur de transfert de phase*

L'utilisation d'un agent de transfert de phase, le benzyltriéthylammonium (TEBA), pour alkyler le phénylacétonitrile date des travaux de Jarousse<sup>8</sup> qui utilise comme réactif le chlorure de benzyle en milieu basique. L'alkylation du phénylacétonitrile par le bromure d'éthyle en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et de TEBA est décrite par Makosza<sup>9</sup>. Cette réaction nécessite 3 à 5 heures à 28-35°C (Rdt=78-84%). En général, les solvants tels que les alcools ont tendance à ralentir la réaction. Lorsque les températures dépassent 90°C, l'hydrolyse des groupements nitriles et esters est possible: les agents d'alkylation tels que les haloacétates de méthyle ou d'éthyle, sont trop rapidement hydrolysés.

#### Méthode 2: *Système monophasique*



X=NO<sub>2</sub>, Y=H      4h

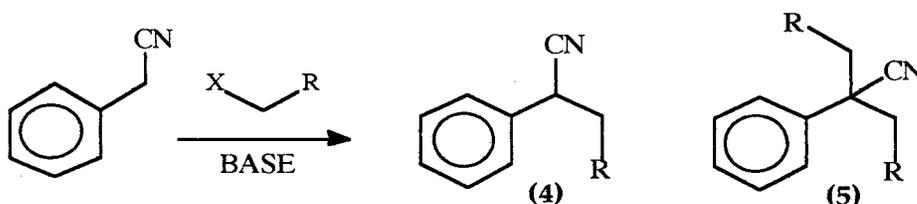
X=H, Y=Br      12h

Plus récemment, Makosza et Stalewski<sup>10</sup> se sont intéressés à l'alkylation de la (3-méthoxy-2,6-dinitrophényl)acétonitrile par le bromoacétate d'éthyle afin d'obtenir l'O-méthyl Nordéhydrobufoténine. Ces réactions sont aisées par chauffage conventionnel: l'acidité des hydrogènes du méthyle des o-

nitrotoluènes est largement utilisée en synthèse; elle est ici accentuée par l'effet électroattracteur du groupement nitrile. Le carbanion est de plus opposé à un dérivé halogéné très réactif.

### III.2 Résultats expérimentaux

L'alkylation du phénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle à l'aide de la méthode 2 nous a conduit à des taux de conversion proches de 25%, la formation du dérivé monoalkylé étant prépondérante (mono/di=4,9). Il n'a pas été possible en présence d'un agent de transfert de phase d'obtenir de meilleurs résultats par chauffage conventionnel, le taux de conversion ne dépassant pas 4% (100% de dérivés monoalkylés). Compte tenu des résultats précédemment obtenus au laboratoire<sup>11</sup>, il nous a paru intéressant d'entreprendre l'étude de cette réaction sous micro-ondes en présence d'un agent de transfert de phase.



a: R=Ph      b: R=CO<sub>2</sub>Et

#### 3.2.1. Alkylation du phénylacétonitrile par le bromure de benzyle

L'alkylation du phénylacétonitrile par le bromure de benzyle (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sous irradiation de micro-ondes conduit à un mélange de dérivés mono (4a) et dialkylé (5a). Il est difficile de favoriser la monoalkylation au delà de 62%, résultat obtenu à 350W après une minute d'exposition (Taux de conversion

$T_c=100\%$ ). Lorsque le bromure est de moindre réactivité, il est possible d'obtenir une meilleure sélectivité:

R=n-Hexyl 74% mono, 0% di,  $T_c=100\%$ , 160W, 2min

L'augmentation de la puissance ne modifie pas de manière significative la distribution des produits mais conduit à de meilleurs taux de transformation du produit de départ indépendamment de la nature du catalyseur utilisé.

### 3.2.2. Alkylation du phénylacétonitrile par les halo-acétates d'éthyle

A titre de rappel, l'alkylation du phénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle conduit à de faibles taux de conversion par chauffage conventionnel (4 à 25%, CTP liquide/liquide): la réaction évolue vers l'hydrolyse des réactifs en amide, acide carboxylique voire  $\alpha$ -hydroxyacide. La méthode utilisée par Makosza et Stalewski<sup>10</sup> n'a pas permis d'améliorer les résultats expérimentaux, le taux de transformation n'excédant pas 5%. Notre étude s'est donc à nouveau portée sur l'alkylation du phénylacétonitrile en système ouvert sous champ de micro-ondes par catalyse de transfert de phase solide/liquide.

L'utilisation des micro-ondes permet d'obtenir une amélioration significative du taux de transformation (tableau 2 ci-après). Un excès de phénylacétonitrile tend à favoriser la monoalkylation mais la transformation du nitrile évolue de façon inverse. Toutes les expériences micro-ondes sont systématiquement réalisées en présence d'un catalyseur pour conserver le plus de facteurs favorables possible dans la réaction d'alkylation entreprise. Dans le tableau 2, nous nous sommes limités à des expériences de courte durée afin d'éviter la présence de sous-produits dans le milieu réactionnel. Ces expériences sont reproductibles à condition de respecter rigoureusement les temps d'exposition imposés.

Tableau 2

Alkylation du phénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle: comparaison résultats expérimentaux selon le mode de chauffage

Réactifs	Reflux dans acétonitrile 4 h	CTP 4 h à 40°C	Micro-ondes 350W, 30s	Micro-ondes 350W, 30s	Micro-ondes 350W, 30s
$\phi\text{CH}_2\text{CN}$	1eq	1eq	1eq	1eq	1eq
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	1,03eq	1,03eq	0,9eq	1,03eq	2eq
$\text{K}_2\text{CO}_3$	2,8eq	2,8eq	2,8eq	2,8eq	2,8eq
TEBA-Cl	0eq	0,15eq	0,15eq	0,15eq	0,15eq
Conversion de $\phi\text{CH}_2\text{CN}$	25%	4%	27%	33%	60%
(4b)/(5b)	83 / 17	100 / 0	89 / 11	80 / 20	51 / 49

Afin d'améliorer le rendement molaire en dérivé monoalkylé, nous avons entrepris une série d'expériences homogènes visant à montrer l'influence de chacun des paramètres expérimentaux sur cette réaction d'alkylation.

*. Influence de la nature de l'halogène et de sa stoechiométrie*

En diminuant la réactivité de l'haloester  $\text{X-CH}_2\text{COOEt}$  ( $\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$ ), il est possible d'améliorer le rapport monoalkylé/dialkylé. Nous avons choisi d'utiliser l'hydroxyde de sodium comme base pour favoriser la formation du carbanion. Celle-ci doit être associée sous micro-ondes au carbonate de potassium dans le but d'éviter tout arc électrique.

Lorsque les quantités de réactifs ne présentent pas un volume suffisant vis à vis de la base solide, le reflux est observé plus rapidement: le temps d'exposition doit être adapté de manière à éviter toute perte de réactifs. Ceci explique les

temps d'exposition peu homogènes présentés dans le tableau 3 . Les résultats permettent toutefois d'appréhender les différences de comportement des haloesters vis à vis du phénylacétonitrile. Ce dernier réagit beaucoup plus rapidement avec le bromoacétate d'éthyle qu'avec le chloroacétate d'éthyle: avec 2 équivalents de dérivé bromé, on obtient un taux de conversion 2,5 fois plus important. Ainsi, le chloroacétate d'éthyle sera plus favorable à la monoalkylation mais le temps d'exposition court imposé par les conditions expérimentales (apparition de sous-produits pour des temps plus longs) ne permet pas d'accéder à des taux de conversion acceptables.

Tableau 3

*Influence de la nature de l'halogène dans la réaction d'alkylation du phénylacétonitrile par un halo-acétate sous micro-ondes*

$\phi\text{CH}_2\text{CN}$	1eq	1eq	1eq	1eq	1eq	1eq
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	1eq	2eq	3eq	-	-	-
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	-	-	1eq	2eq	3eq
$\text{NaOH}/\text{K}_2\text{CO}_3$	3eq/0,3eq	3eq/0,3eq	3eq/0,3eq	3eq/0,3eq	3eq/0,3eq	3eq/0,3eq
TEBA-Cl	0,15eq	0,15eq	0,15eq	0,15eq	0,15eq	0,15eq
t(s) à 350W	20	30	30	20	20	20
<b>(4b)/(5b)</b>	53 / 47	42 / 58	38 / 62	77 / 23	75 / 25	77 / 23
PhCH <sub>2</sub> CN converti (%)	34%	54%	59%	21%	22%	5%

Le bromoacétate d'éthyle conduit à une quantité de dérivés dialkylés plus importante, les bromures étant plus réactifs dans les substitutions nucléophiles. La stoechiométrie idéale doit conduire simultanément au taux de conversion et au rapport mono/di les plus élevés; il suffit dans ce cas précis d'utiliser le nombre d'équivalent de bromoacétate d'éthyle repéré à l'intersection des courbes 'taux de conversion' et '% mono'. Ainsi, on obtient théoriquement 45% de taux

de conversion du phénylacétonitrile en produits alkylés dans les proportions (4b)/(5b) = 45/55 en utilisant 1,4 équivalent de dérivé bromé dans les conditions précédemment définies. Nous avons réalisé l'expérience correspondante: le temps d'exposition doit être prolongé à 50 secondes pour s'approcher des résultats attendus, ce qui entraîne la formation non négligeable de sous-produits (ss. pdts) non identifiés liés à la dégradation des produits d'alkylation:

1eq PhCH<sub>2</sub>CN ; 1,4 eq BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et ; 3/0,3 eq NaOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ; 0,15 eq TEBA-Cl

	(4b)/(5b)	Taux de conversion	Conditions Exp.
Micro-ondes	49/51	38%	350W, 30s
Micro-ondes	48/52 + ss. pdts	42%	350W, 50s
Chauffage conv.	56/44	8%	60°C, 3h

Pour réaliser une étude comparative plus complète sur l'influence du dérivé halogéné, il faudrait être en mesure de faire varier aisément le temps d'exposition quelque soit la stoechiométrie mise en jeu. Il n'est pas possible de le réaliser dans un four domestique non modifié: un reflux prolongé des produits au sein du réacteur ouvert utilisé conduit à la perte des produits les plus volatils.

#### *. Influence de l'agent de transfert de phase*

Nous avons pu vérifier l'efficacité de l'Aliquat 336 pour 5 composés comportant un méthylène actif lors de leur alkylation par le bromure de pentyle sous champ de micro-ondes. Le TEBA-Cl s'est avéré être un agent de transfert efficace pour l'alkylation du phénylacétonitrile par un bromure d'alkyle, ce qui se confirme lorsqu'on utilise un haloester tel que XCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et.

Tableau 4

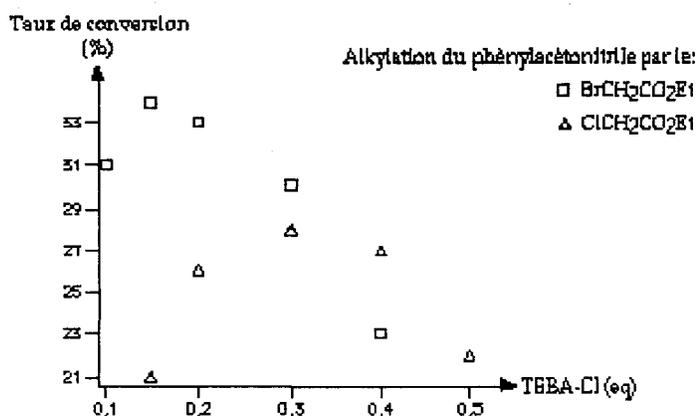
Etude comparative de trois catalyseurs dans la réaction d'alkylation du phénylacétonitrile par le chloroacétate d'éthyle et le bromoacétate d'éthyle  
 $1\text{eq } \phi\text{CH}_2\text{CN} ; 1\text{eq } \text{XCH}_2\text{CO}_2\text{Et} ; 3\text{eq} / 0,1\text{eq } \text{NaOH} / \text{K}_2\text{CO}_3$  à 350W pendant 20s

		Catalyseurs		
		TEBA-Cl 0,15eq	ALIQAT 0,15eq	TBA 0,15eq
X=Cl	(4b)/(5b)	77 / 23	60 / 40	70 / 30
	% de $\phi\text{CH}_2\text{CN}$ converti	21	20	20
X=Br	(4b)/(5b)	53 / 47	46 / 54	50 / 50
	% de $\phi\text{CH}_2\text{CN}$ converti	33	37	35

Le taux de conversion est ici indépendant de la nature du catalyseur (Tableau 4). Afin de bénéficier au mieux du catalyseur utilisé sous champ de micro-ondes, il convient d'adapter la stoechiométrie des réactifs.

Graphe 4

Evolution du taux de conversion en fonction de la stoechiométrie du catalyseur (TEBA-Cl) dans la réaction d'alkylation du phénylacétonitrile par les haloacétates d'éthyle sous micro-ondes



Dans le cas précis de l'alkylation du phénylacétonitrile par le chloroacétate d'éthyle, la contribution du TEBA-Cl est bénéfique jusqu'à 0,3 équivalents

(graphe 4). Au delà, la température augmente brusquement dès les premières secondes d'irradiation de micro-ondes, entraînant une perte importante du dérivé halogéné par évaporation dans l'enceinte du four ainsi qu'une dégradation des produits d'alkylation par thermolyse. Comparativement, l'alkylation du phénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle nécessite 0,15 équivalents de TEBA-Cl. Cette valeur a ainsi été conservée pour la suite des expériences.

Le TEBA-Cl présente un seuil d'efficacité en catalyse par transfert de phase solide-liquide que nous avons mis en évidence sous micro-ondes.

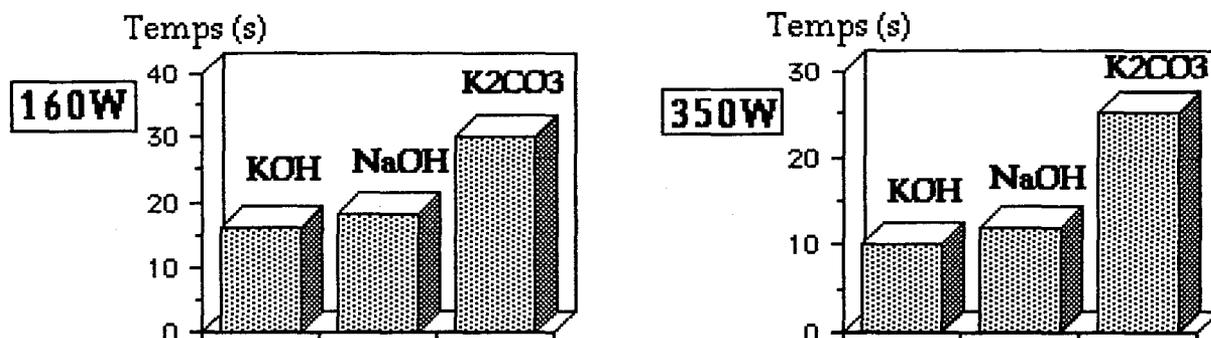
#### *. Influence de la base*

L'utilisation de bases fortes en permettant la formation rapide du carbanion à alkyler doit limiter le temps d'exposition aux micro-ondes. Il convient de réduire au maximum l'excès de base par rapport au substrat pour éviter les phénomènes de calcination à la surface du solide et de limiter les réactions indésirables. Ceux-ci se produisent lorsque l'ensemble des réactifs ne présentent pas un volume suffisant pour immerger la base minérale: elle perd son efficacité et entraîne la thermolyse des molécules à son contact. Le taux de conversion en substrat est amélioré sous micro-ondes par la nature et la stoechiométrie de la base utilisée. Nous avons testé au laboratoire le carbonate de potassium et les hydroxydes de sodium et de potassium. Les hydroxydes utilisés, vis à vis du carbonate de potassium, permettent une montée en température plus rapide des réactifs en absence de solvant.

Le graphe 5 ci-après permet d'apprécier qualitativement les différences de comportement de trois bases sous micro-ondes. Les temps relevés à chaque expérience correspondent à la durée nécessaire pour visualiser le reflux du milieu réactionnel:

Graphe 5

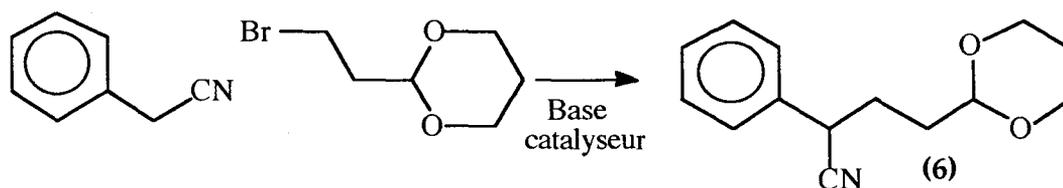
1eq phénylacétonitrile/1,1eq Bromoacétate d'éthyle/3eq base/0,15eq TEBA-Cl



Le carbonate de potassium évite une dégradation trop rapide des produits lorsque l'on cherche à prolonger les temps d'exposition à haute puissance. De plus, il a été montré que l'adjonction de carbonate à de la potasse augmente l'activité de la potasse <sup>12</sup>. Le carbonate de potassium a permis d'éviter la saponification des esters mis en jeu. Nous ne sommes toutefois pas parvenu à des règles générales en ce qui concerne le choix de la base.

### 3.2.3 Alkylation du phénylacétonitrile par le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane

Nous avons finalement entrepris l'alkylation du phénylacétonitrile par le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane dans le but d'hydrolyser puis cycliser ultérieurement l'acétal (6) obtenu.



Le 2-(3-cyano-3-phénylpropyl)-1,3-dioxane (6) est obtenu à l'aide d'un catalyseur de transfert de phase (TEBA-Cl) et d'une solution concentrée

d'hydroxyde de sodium (18N) par chauffage traditionnel. Cette réaction hautement sélective peut être menée sous irradiation de micro-ondes sans solvant en présence d'un excès de 2-phénylacétonitrile:

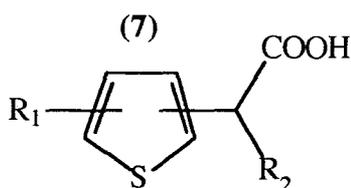
Chauffage	temps	Bromure (eq)	NaOH (eq)	TEBA-Cl (eq)	Rdt (%)
Conventionnel (40°C)	1h	0,66	3,6	0,1	75
Micro-ondes (160W)	3mn	0,66	3	0,1	80

## CONCLUSION

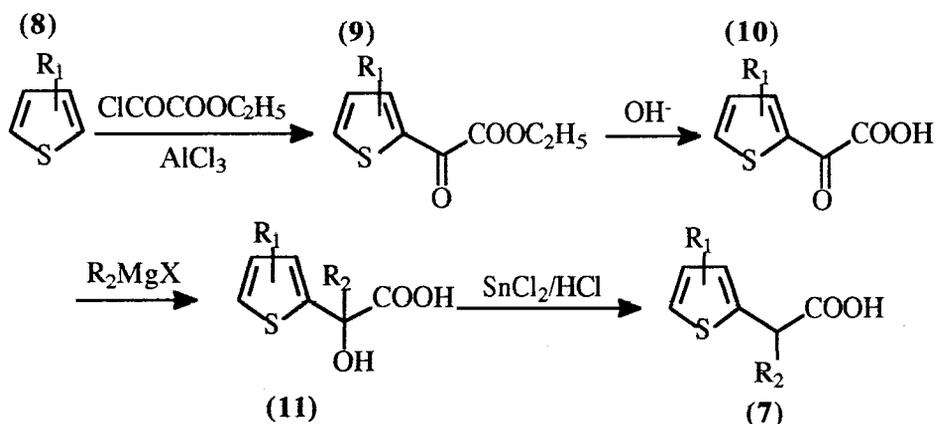
Les réactions d'alkylation du phénylacétonitrile mises en oeuvre sous micro-ondes ont permis de cerner rapidement les avantages et les limites de la méthode adoptée. D'une manière générale, le chauffage micro-ondes a permis d'améliorer les taux de conversion avec des temps très courts (30s à 3mn). La sélectivité de la réaction est toutefois difficile à améliorer dans ces conditions. Elle dépend essentiellement de la nature du dérivé halogéné utilisé.

## IV. Alkylation du 2-thiénylacétonitrile

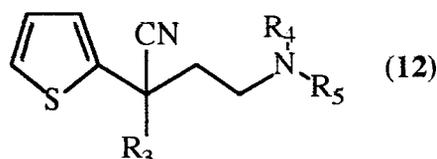
### IV.1 Généralités



De nombreux acides thiényl-acétiques de formule générale (7) constituent des substances anti-inflammatoires et analgésiques ( $R_1=H, PhCO, \dots$ ;  $R_2=CH_3, alkyl, \dots$ ). La préparation de ces composés à partir du thiophène ou d'un alkyl-thiophène est décrite par Fournex et al<sup>13</sup>:



Les acides de formule générale (7) sont physiologiquement plus intéressants que les esters correspondants. Ils sont obtenus par réaction de Friedel et Crafts entre le thiophène (8) et le chlorure d'éthoxyalyle: après saponification, l'acide thiényl-glyoxylique (10) est condensé avec un organomagnésien ( $\text{R}_2=\text{CH}_3 \dots$ ) pour conduire à l'hydroxyacide (11) dont la fonction alcool est hydrogénolysée par le chlorure stanneux en milieu acide.



Les 2-thiényl-amino-butrylonitriles de formule générale (12) présentent une activité spasmolytique *in vitro*. Tron-Loisel et ses collaborateurs<sup>14</sup> ont préparé ces composés par réaction entre un dérivé halogéné aliphatique présentant une fonction amine disubstituée (ex:  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{CH}_3$ ) et le carbanion en  $\alpha$  de l'hétérocycle dérivé du 2-thiénylacétonitrile.

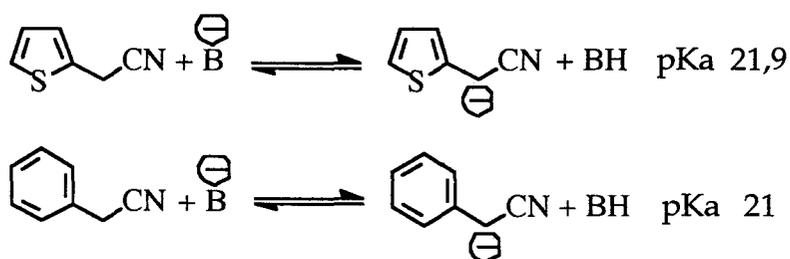
La série du 2-thiénylacétonitrile présente un grand intérêt sur le plan pharmacologique. Afin d'accéder plus facilement à cette famille de composés, nous nous sommes intéressés aux réactions d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par des dérivés halogénés aliphatiques ou aromatiques sous irradiation de micro-ondes.



## IV.2 Alkylation du 2-thiénylacétonitrile sous micro-ondes

### 4.2.1 Réactivité du 2-thiénylacétonitrile

En milieu basique, les protons du méthylène du 2-thiénylacétonitrile ont la même mobilité que les hydrogènes benzyliques du phénylacétonitrile. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 permet d'apprécier le pKa approximatif de ce composé à l'aide du graphe  $pK_a=f(\delta)$  (graphe 2c):



Le 2-thiénylacétonitrile se comporte de façon équivalente au phénylacétonitrile vis à vis des dérivés halogénés: la catalyse par transfert de phase liquide-liquide ne permet pas d'améliorer les taux de conversion par chauffage conventionnel dans les deux cas. Les rendements ont pu être considérablement améliorés par chauffage micro-ondes. Nous avons cherché dans cette étude à favoriser la monoalkylation du 2-thiénylacétonitrile en nous efforçant de conserver des taux de transformation élevés.

### 4.2.2 Méthode d'optimisation

Nous nous sommes efforcés dans un premier temps d'effectuer une approche traditionnelle consistant à évaluer de façon méthodique l'influence de chaque facteur pris isolément, les autres étant maintenus constants. Cette méthode présente l'inconvénient d'exiger un très grand nombre d'expériences pour atteindre des valeurs optimales de rendements. La méthode du simplex<sup>15</sup>

est un complément intéressant et suffisant appliqué à l'optimisation dans les laboratoires de développement en chimie qui permet de trouver l'optimum d'un processus dépendant de plusieurs facteurs. Dans notre cas, la puissance et le temps d'exposition aux micro-ondes sont les facteurs les plus influents.

#### a) Principe de la méthode du simplex

Un simplex est une matrice d'expériences représentant les coordonnées de points d'un système sans dimension dans lequel chaque variable, appelée variable centrée réduite, est associée à une variable réelle. Les points du simplex sont équidistants d'un point central et répartis uniformément sur un cercle si le nombre de variables  $k$  est égal à 2, une sphère ( $k=3$ ) ou une hypersphère ( $k>3$ ). Le Simplex, toujours constitué de  $k+1$  points est un triangle équilatéral dans un espace à deux dimensions, un tétraèdre ou un hypertétraèdre dans un espace à trois ou  $k$  dimensions. Le point de départ de l'optimisation est placé à l'origine des axes, et l'unité de variation en coordonnées réduites représente le pas de variation du paramètre correspondant.

Les coordonnées réelles d'un point sont déduites de leur valeurs réduites:

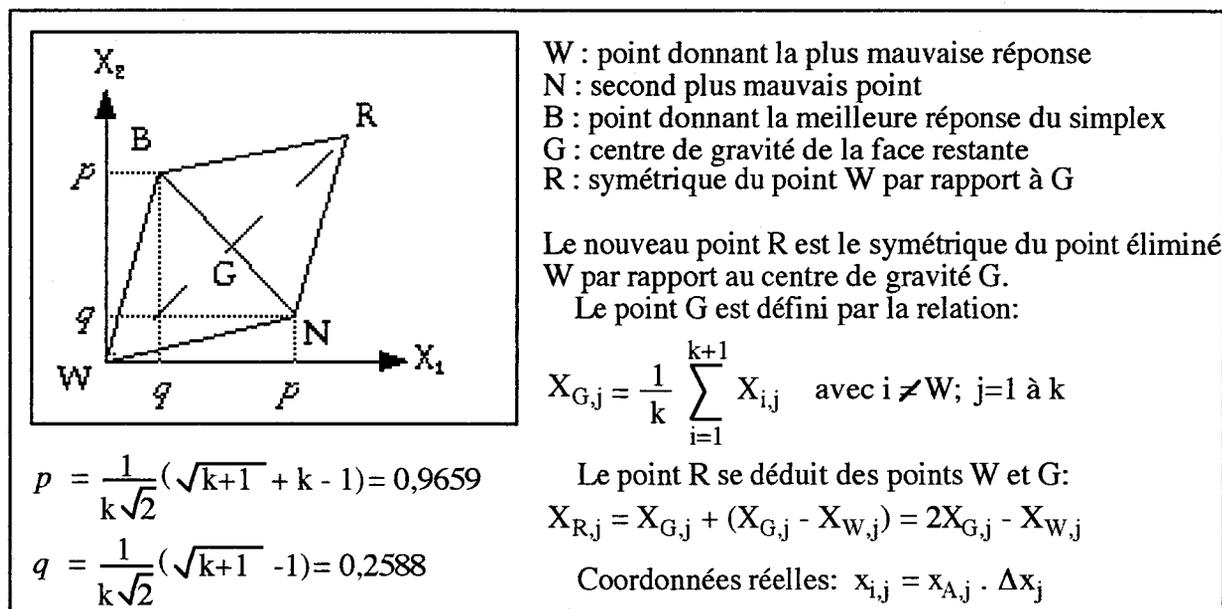
$$x_{i,j} = x_{0,j} + X_{i,j} \cdot \Delta x_j \quad \begin{array}{l} i \text{ varie de } 1 \text{ à } k+1 \\ j \text{ varie de } 1 \text{ à } k \end{array}$$

- .  $x_{i,j}$  : coordonnée réelle  $x_j$  du point  $i$
- .  $x_{0,j}$  : coordonnée réelle  $x_j$  du point de départ
- .  $X_{i,j}$  : valeur réduite  $X_j$  du point  $i$
- .  $\Delta x_j$  : pas de variation choisi pour la coordonnée  $j$

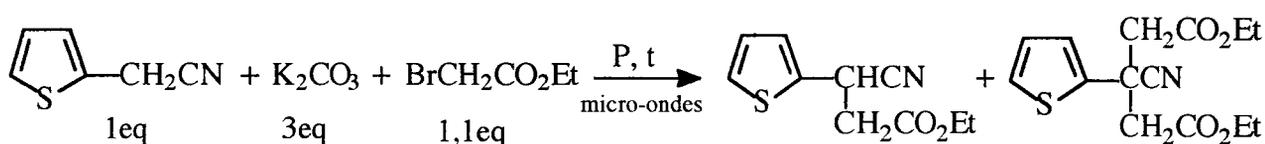
Le principe de la méthode consiste à éliminer le point donnant la plus mauvaise réponse et à le remplacer par son symétrique par rapport à l'espace

formé par les autres points, de façon à obtenir le nouveau simplexe avec les points restants. Le rendement expérimental est mesuré en ce nouveau point et le processus est répété jusqu'au résultat souhaité et lorsque l'amélioration n'est plus possible.

Pour  $k=2$ , le simplexe prend l'aspect suivant:



### b) Application



Nous avons optimisé le taux de conversion de la réaction d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle dans un simplexe à deux variables  $X_1$  et  $X_2$  correspondant à la puissance imposée et au temps d'exposition au cours des expériences.

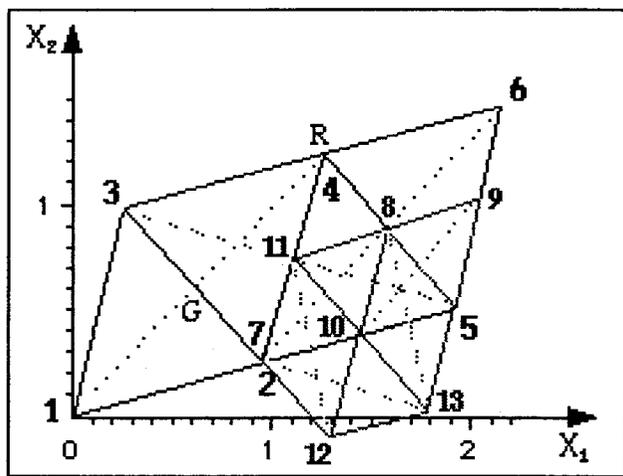
Valeur des paramètres:  $X_1$ : P(W) avec  $\Delta x_1=90$   
 $X_2$ : t(s) avec  $\Delta x_2=35$   
 $k=2$   $p=0,966$  et  $q=0,259$

Evolution du 1<sup>er</sup> Simplex

Simplex	N°Exp.	Rdt (%)
1	2...3...4	40...38...55
2	2...5...4	40...52...55
3	6...5...4	48...52...55
4	7...5...4	40...52...55

Evolution du 2<sup>ième</sup> Simplex

Simplex	N°Exp.	Rdt (%)
5	10...5...8	59...52...58
6	10...11...8	59...56...58
7	10...12...7	59...56...40
8	10...12...13	59...56...49



Le meilleur taux de transformation a été obtenu lors d'une exposition de deux minutes à une puissance proche de 300W sous micro-ondes (60%).

## 4.2.3 Résultats expérimentaux

La synthèse de dérivés monoalkylés et dialkylés du 2-thiénylacétonitrile est réalisée en présence de dérivés bromés à l'aide d'une base minérale et d'une quantité catalytique de chlorure de benzyltriéthylammonium sous champ de micro-ondes en système ouvert. Cette méthode permet d'améliorer jusqu'à 10 fois les taux de transformation comparativement à une catalyse par transfert de phase en milieu biphasique (eau-toluène) ou à l'utilisation d'un solvant polaire (acétonitrile) sous chauffage conventionnel.

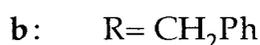
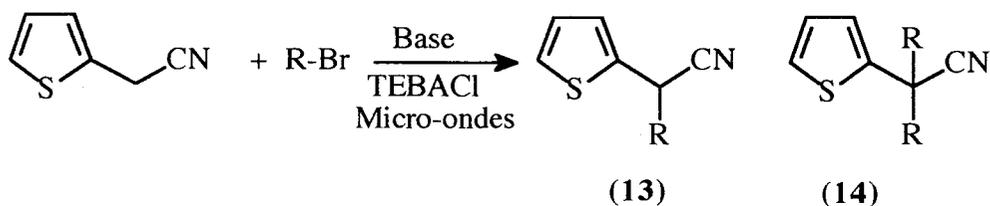


Tableau 5

Comparaison des résultats de l'alkylation du 2-thiénylacétonitrile et du phénylacétonitrile par différents dérivés bromés sous micro-ondes

	2-Thiényl			2-Phényl		
	P(W)/t(s)	$\tau$ (%)	mono/di	P(W)/t(s)	$\tau$ (%)	mono/di
a	350/50	93	70/30	350/60	82	95/5
b	350/15	94	30/70	350/60	100	40/60
c	280/120	60	60/40	350/30	60	51/49
d	280/120	90	100/0	160/180	80	100/0

Nous avons constaté une similitude des résultats concernant l'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par les dérivés bromés sous micro-ondes avec ceux obtenus lors de nos travaux sur le phénylacétonitrile (tableau 5).

Tableau 6

Etude comparative des méthodes d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par divers dérivés bromés

R	Conditions	t	TEBACl (eq)	RBr (eq)	NaOH/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq)	(13)/(14)	$\tau_{\text{transf.}}$
a	40°C (eau+toluène)	3h	0,15	1,1	3/0	0/0	0%
	Acétonitrile à reflux	3h	0	1,1	3/0	80/20	15%
	M.O., 350W	50s	0,15	1,1	3/0,3	<b>70/30</b>	<b>93%</b>
b	40°C (eau+toluène)	3h	0,15	1,1	3/0	50/50	87%
	Acétonitrile à reflux	3h	0	1,1	3/0	50/50	96%
	M.O., 350W	15s	0,15	1,1	3/0,3	<b>30/70</b>	<b>94%</b>
c	40°C (eau+toluène)	3h	0,15	1,1	0/3	100/0	8%
	Acétonitrile à reflux	3h	0	1,1	0/3	85/15	30%
	M.O., 280W	120s	0,15	1,1	0/3	<b>60/40</b>	<b>60%</b>
d	40°C (eau+toluène)	1h	0,15	0,66	4/0	100/0	70%
	M.O., 280W	120s	0,15	0,66	3,6/0,4	<b>100/0</b>	<b>90%</b>

Les expériences présentées dans le tableau 6 font suite à l'élaboration d'un plan d'expérience optimisé selon la méthode du Simplex. Seules les résultats obtenus par voie conventionnelle n'ont pas fait l'objet de calculs d'optimisation. Les méthodes conventionnelles utilisées s'appuient sur des modes opératoires traitant des réactions d'alkylation de phénylacétonitriles par des dérivés halogénés <sup>8,9,16</sup>. La littérature ne fournit pas de résultats concernant les réactions d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile étudiées. L'utilisation d'un solvant tel que l'acétonitrile ou le N,N-diméthylformamide est souhaitable par chauffage traditionnel car favorise les substitutions nucléophiles de type  $SN_2$ . Dans ces solvants polaires et aprotiques, les espèces nucléophiles sont très peu solvatées et par conséquent très réactives.

Le 2-thiénylacétonitrile réagit plus rapidement avec le 1-bromopentane sous irradiation de micro-ondes qu'à reflux dans l'acétonitrile par chauffage conventionnel. Un temps d'exposition plus court, avec la même stoechiométrie des réactifs, limite la formation de (14a) mais aussi le taux de transformation:

1eq 1-Bromopentane/ 3eq NaOH/ 0,3eq  $K_2CO_3$ / 0,15eq TEBA-Cl

30s, 350W  $\tau_{\text{transf}} = 55\%$  (13a)/(14a) = 90/10

Le bromure de benzyle, nettement plus réactif vis à vis du substrat que le 1-bromopentane favorise la dialkylation du 2-thiénylacétonitrile malgré des temps d'exposition très courts. Le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane conduit exclusivement au produit (13d) qui devrait permettre l'accès à des molécules plus complexes par hydrolyse de l'acétal. Ce dernier est obtenu avec de bons rendements après 1 heure d'agitation sous chauffage conventionnel: l'expérience n'a donc pas été reprise avec un temps de chauffage plus élevé.

- Cas de l'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle

Le 3-cyano-3-thiényl-propanoate d'éthyle (13c) conduit par saponification de

l'ester à une structure proche des acides thiényl-acétiques (**7**) à propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, structure accessible par alkylation de la position benzylique de (**13c**). Il apparaît intéressant d'accéder en une seule étape à cet ester: l'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle étant très difficile par chauffage conventionnel, nous avons cherché à optimiser cette réaction sous irradiation de micro-ondes dans des conditions de catalyse par transfert de phase solide-liquide. Dans cette étude, les résultats expérimentaux sont dictés par l'utilisation d'un simplex (paragraphe 4.2.2). Afin de mieux comprendre la répartition des résultats, nous avons associé à chacun d'entre eux l'énergie apportée par l'appareil micro-ondes.

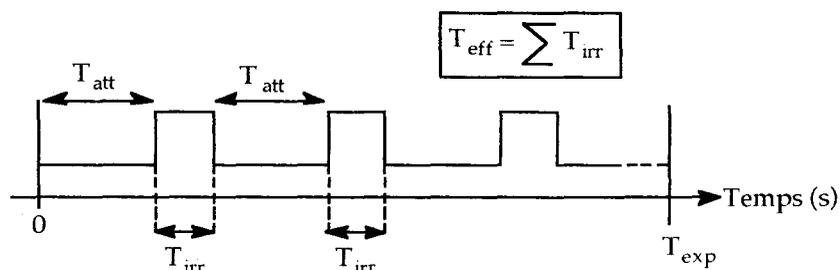
*Calcul de l'énergie apportée par les micro-ondes au cours des expériences:*

La formation préférentielle du dérivé monoalkylé (**7c**) dépend à la fois de la puissance 'P' et du temps d'exposition 't' imposés. D'une manière générale, la puissance correspond à:

$$P = dE/dT$$

*E* représente l'énergie fournie au système pendant le temps '*T*'. Cette loi a été appliquée pour différentes expériences réalisées sous micro-ondes de manière à établir une échelle d'énergie à unité arbitraire (u.a.). L'énergie mise en jeu au cours d'une irradiation de micro-ondes est donnée par la relation simple  $E = P.T$ .

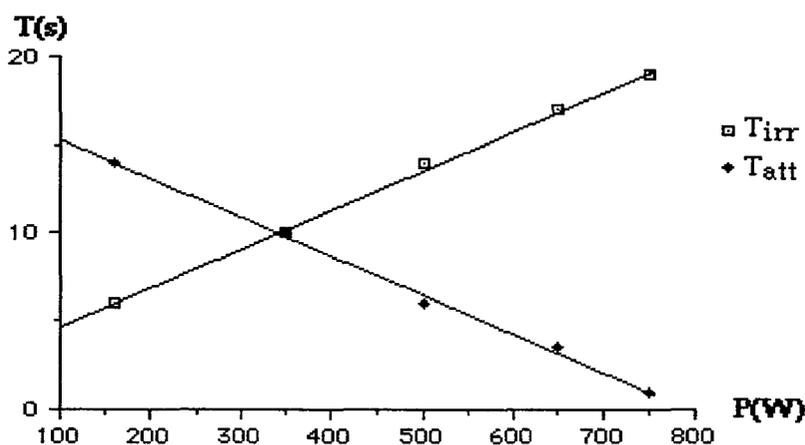
Notre objectif est ici d'étudier graphiquement les résultats macroscopiques tels que le rapport (mono)/(di) en fonction de l'énergie apportée par le système.



Le temps de fonctionnement du four ( $T_{\text{exp}}$ ) correspond à un cycle d'exposition discontinue de micro-ondes dont les temps d'interruption  $T_{\text{att}}$  et d'irradiation  $T_{\text{irr}}$  varient selon la puissance  $P$  imposée par l'appareil. Les fonctions  $T_{\text{att}} = f(P)$  et  $T_{\text{irr}} = g(P)$  sont linéaires. Il est donc possible de connaître le temps réel ou efficace  $T_{\text{eff}}$  d'irradiation à partir du temps de fonctionnement du four à une puissance donnée.

Graphe 6

Représentation des temps d'irradiation  $T_{\text{irr}}$  et d'attente  $T_{\text{att}}$  en fonction de la puissance  $P$  indiquée par le four micro-ondes



$$T_{\text{irr}} = 2,4318 + 2,2341 \cdot 10^{-2} P \quad (r^2=0,998)$$

$$T_{\text{att}} = 17,485 - 2,1961 \cdot 10^{-2} P \quad (r^2=0,998)$$

Les deux estimations de l'énergie sont comparables:

*cas 1°* On considère une production continue de micro-ondes dans le four domestique, ignorant ainsi les périodes d'inactivité du magnétron au cours du processus d'exposition:  $E = P \cdot T_{\text{exp}}$

*cas 2°* Le calcul d'énergie n'est à considérer que dans les périodes d'activité du magnétron:  $E = P \cdot T_{\text{irr}}$

Ces énergies  $E$  ont ainsi été calculées dans le cas de l'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle (tableau 7). Les résultats obtenus,

illustrés par le graphe 7a sont peu éloquentes. Nous avons donc repris quelques points expérimentaux correspondant à la variation d'un seul paramètre (graphe 7b).

Tableau 7

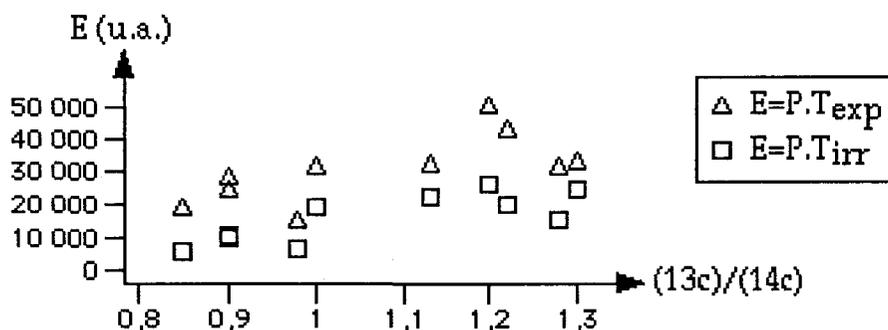
*Estimation de l'énergie imposée au cours d'expériences d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle sous micro-ondes*

1,1eq Bromoacétate d'éthyle		3eq $K_2CO_3$	0,15eq TEBA-Cl		
P (W)	$T_{exp}$ (s)	$\tau_{transf.}$ (%)	(13c)/(14c)	E=P.T <sub>exp</sub>	E=P.T <sub>irr</sub>
160	120	31	0,85	19200	5880
250	60	35	0,98	15000	6000
250	100	40	0,90	25000	10000
250	120	55	0,89	28750	10750
410	79	27	1	32390	19024
360	90	40	1,28	32400	15120
280	120	59	1,30	33600	24448
650	50	28	1,13	32500	22100
360	120	43	1,22	43200	20520
360	140	45	1,20	50400	26280

L'alkylation du 2-thiénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle conduit aux dérivés monoalkylé (13c) et dialkylé (14c) dont les proportions dépendent sensiblement du couple Puissance-Temps (graphe 7a). Les variations de (13c)/(14c) ne correspondent qu'à des différences de pourcentages relatifs de chaque constituant de l'ordre de 10%.

Grappe 7a

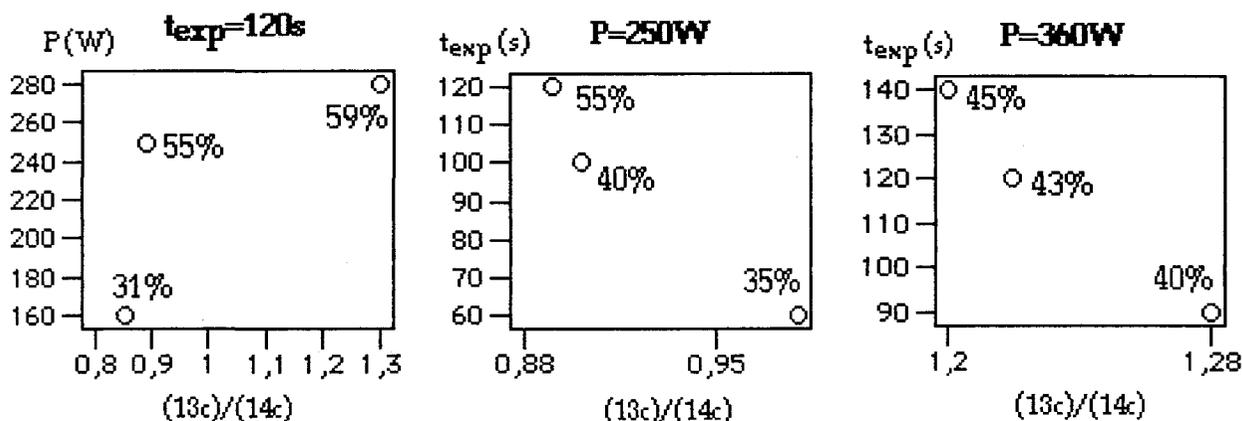
Evolution du rapport (13c)/(14c) en fonction de l'énergie imposée



Pour des énergies imposées comparables, un temps d'exposition prolongé permet d'améliorer le taux de conversion de manière significative. Dans ces conditions, le milieu réactionnel peut être sujet aux phénomènes de calcination de la base minérale ou de croûtage sur les parois du réacteur.

Grappe 7b

Evolutions du rapport (13c)/(14c) à temps d'exposition ou puissance constants



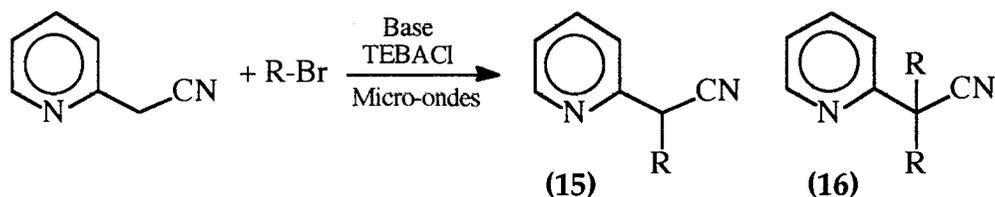
Pour la réaction étudiée, il est préférable d'utiliser des puissances voisines de 300W pour atteindre de meilleurs taux de transformation. D'autre part, pour une puissance donnée, il est possible d'améliorer la sélectivité de la réaction en adaptant simplement le temps d'exposition aux micro-ondes. Les expériences

reportées dans le tableau 7 ont été regroupées de façon homogène de manière à apprécier l'évolution du rapport (13c)/(14c) (graphes 7b).

D'une manière générale, les temps d'exposition les plus courts permettent d'accéder préférentiellement au dérivé monoalkylé (13c) à une puissance donnée mais correspondent souvent aux plus mauvais taux de transformation. La méthode du simplex a permis de cerner rapidement les conditions expérimentales qui offrent un bon compromis. Une étude similaire a donc été adoptée dans le cas de l'alkylation du 2-pyridylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle.

## V. Alkylation du 2-pyridylacétonitrile

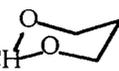
La dernière série aromatique que nous avons étudiée est celle de la pyridine. Nous nous sommes donc intéressés à l'alkylation du 2-pyridylacétonitrile sous champ de micro-ondes et en particulier à la synthèse du 3-cyano-3-pyridyl-propanoate d'éthyle non décrit dans la littérature.



a: R = CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>

b: R = CH<sub>2</sub>Ph

c: R = CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

d: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH 

## V. 1 Résultats expérimentaux

Tableau 8

Alkylation du 2-pyridylacétonitrile par différents dérivés bromés

R	Conditions	t	TEBA-Cl (eq)	RBr (eq)	NaOH/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq)	(15)/(16)	$\tau_{\text{transf}}$
a	45°C (eau)	3h	0,15	1,1	0/3	100/0	90%
	M.O., 350W	50s	0,15	1,1	3/0,3	<b>56/44</b>	<b>90%</b>
	M.O., 350W	20s	0,15	1,1	3/0,3	<b>100/0</b>	<b>36%</b>
b	40°C (eau)	3h	0,15	1,1	3/0	56/44	90%
	M.O., 350W	20s	0,15	1,1	3/0,3	<b>52/48</b>	<b>62%</b>
c	40°C (eau)	4h	0,15	1,1	0/3	0/0	0%
	M.O., 280W	120s	0,15	1,1	0/2	<b>60/40</b>	<b>40%</b>
d	M.O., 160W	180s	0,15	0,66	3,6/0,4	<b>100/0</b>	<b>50%</b>

La catalyse par transfert de phase liquide-liquide ne permet pas d'alkyler le 2-pyridylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle sous chauffage conventionnel. Bien que l'alkylation soit sous champ de micro-ondes peu sélective, nous avons cherché à optimiser parallèlement la formation de (15c) et le taux de transformation du 2-pyridylacétonitrile. Le carbonate de potassium est dans ce cas une meilleure base que l'hydroxyde de sodium:

1eq 2-pyridylacétonitrile/ 1,1eq bromoacétate d'éthyle/ 0,15eq TEBA-Cl

3eq NaOH; 0,3eq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 350W, 35s, (15c)/(16c)=0/100  $\tau_{\text{transf.}}=25\%$

3eq NaOH; 0,3eq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 160W, 30s, (15c)/(16c)=30/70  $\tau_{\text{transf.}}=45\%$

3eq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 280W, 120s, (15c)/(16c)=60/40  $\tau_{\text{transf.}}=40\%$

Les expériences présentées dans le tableau 9 sont réalisées sous micro-ondes

avec 1,1eq de bromoacétate d'éthyle et 0,15eq deTEBA-Cl en système ouvert. La répartition hasardeuse des résultats est liée à l'évolution du simplex.

Tableau 9

*Alkylation du 2-pyridylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle*

P (W)	t (s)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq)	$\tau_{\text{transf.}}$ (%)	(9c)/(10c)
350	60	1,5	33	1,5
220	58	2	24	1,23
235	59	2,5	43	0,96
500	27	2	40	1,35
460	25	2,4	39	1,43
650	20	2	39	1,26
380	33	3,1	42	0,85

Il apparaît clairement que le taux de transformation  $\tau$  et la formation du dérivé monoalkylé évolue de manière antagoniste dans le domaine de puissance 200W-500W lorsque les expériences sont réalisées avec des quantités de base éloignées de 2 équivalents. Cette valeur semble être un bon compromis à haute et basse puissance. Toutefois, la méthode ne permet pas d'accéder à des taux de transformation supérieurs à 40%.

## V. 2 Réactivité du 2-pyridylacétonitrile

La réactivité du 2-pyridylacétonitrile vis à vis des différents dérivés bromés peut être comparée à celle de ses homologues benzéniques et thiophéniques en terme de sélectivité ( $s = (15)/(16)$ ) dans les mêmes conditions opératoires (tableau 10). Il présente des protons sensiblement plus acides que ceux du 2-thiénylacétonitrile ( $pK_a \approx 21,9$ ): le  $pK_a$  estimé par résonance magnétique nucléaire du carbone 13 à l'aide du graphe 2c est de 20,6.

Tableau 10

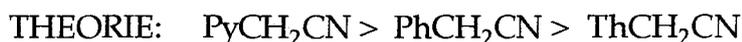
Sélectivité estimées au cours de l'alkylation de dérivés aromatiques

Substrats		a	b	c	d
2-thiénylacétonitrile	1s	2,3	0,4	1,5	$+\infty$
phénylacétonitrile	2s	19	1,5	4	$+\infty$
2-pyridylacétonitrile	3s	1,3	1,1	1,5	$+\infty$

Le phénylacétonitrile est beaucoup moins sensible à la dialkylation que ses analogues pyridinique et thiophénique. Seul le 2-(2-bromoéthyl)-1,3 dioxane transforme sélectivement les trois nitriles en dérivé monoalkylé.

Les différences de réactivité des hétéroarylacétonitriles dépendent essentiellement des facteurs suivants:

1° *La nature de l'hétéroatome:* sachant que les protons aliphatiques de la 2-méthyl pyridine sont plus acides que ceux du 2-méthyl-thiophène, le 2-pyridylacétonitrile doit être plus réactif que le thiophène acétonitrile:

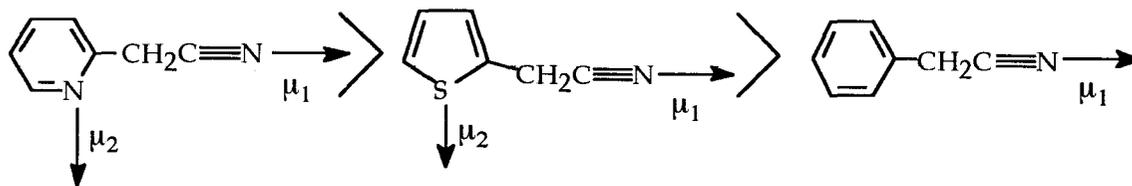


Nous avons pu le vérifier par chauffage conventionnel en présence de 1-bromopentane ou de bromure de benzyle.

2° *La température du milieu réactionnel:* en système liquide-liquide, elle se stabilise au point d'ébullition du solvant utilisé. En système solide-liquide, les réactions sont menées jusqu'à reflux des réactifs.

3° *La polarité des substrats:* La capacité d'absorption de l'énergie micro-ondes est liée aux différences de polarisation des réactifs. Les molécules les plus réactives sont donc celles qui présentent le plus grand moment dipolaire. Le phénylacétonitrile est moins polaire que les dérivés hétérocycliques, ce qui explique sa moindre réactivité sous micro-ondes vis à vis des ses homologues pyridiniques et thiophéniques.

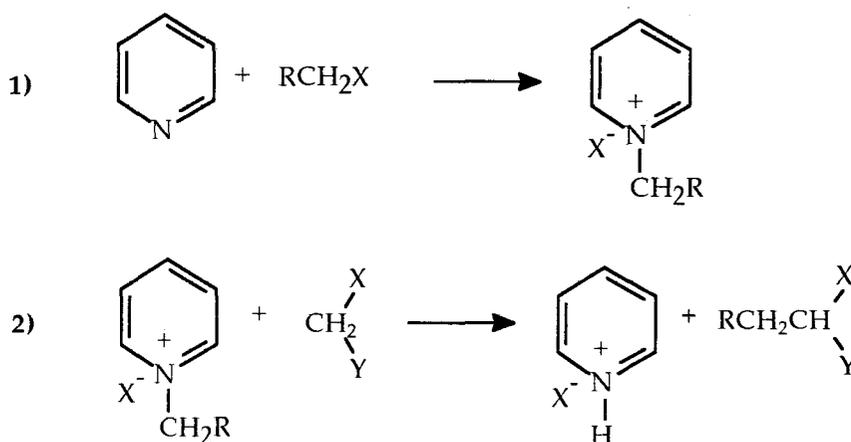
Classement des substrats par ordre polarité décroissante:



Le 2-pyridylacétonitrile n'est pourtant pas le plus réactif sous irradiation micro-ondes. En effet, la réaction d'alkylation du 2-pyridylacétonitrile par un dérivé halogéné peut avoir lieu en deux étapes. Ce comportement est connu dans le cas de la pyridine: la première étape correspond à la formation du sel de pyridinium par quaternarisation de l'atome d'azote cyclique. Ce sel devient alors un agent d'alkylation<sup>17</sup> en présence d'un composé à méthylène actif. Ces deux réactions successives sont en compétition avec la réaction d'alkylation menée directement à partir du dérivé bromé.

Quaternisation de N suivie de l'alkylation du C $\alpha$

- Cas de la pyridine -



La première étape correspond à la formation du sel de pyridinium par quaternarisation de l'atome d'azote cyclique. Ce sel devient alors un agent

d'alkylation en présence d'un composé à méthylène actif. Ces deux réactions successives sont en compétition avec la réaction d'alkylation menée directement à partir du dérivé bromé.

## CONCLUSION

L'utilisation de la catalyse par transfert de phase solide-liquide sous irradiation micro-ondes a permis d'augmenter la réactivité des arylacétonitriles étudiés vis à vis des dérivés halogénés. Pour chaque série aromatique étudiée, nous avons cherché à obtenir simultanément une sélectivité en faveur de la monoalkylation et des taux de transformation optimum. Dans ce travail, le phénylacétonitrile conduit à de meilleurs résultats que ses analogues thiophénique et pyridinique. Les différences de comportement de ces substrats vis à vis d'un même dérivé halogéné ne sont liées qu'à la nature du noyau aromatique dans des conditions expérimentales comparables.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## GENERALITES

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutérié sur un appareil BRUKER AC300 ou un appareil BRUKER AM 400WB.

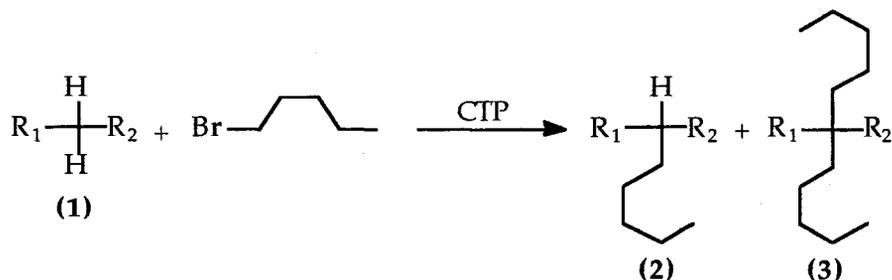
Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur Silica Gel 60F<sub>254</sub> Merck. La révélation a lieu sous lampe à ultraviolet ou par vaporisation d'acide sulfurique dans l'éthanol (1/9), suivie d'un chauffage vers 140-150°C.

Les séparations sont effectuées sur des colonnes de gel de silice Merck 70-230 mesh (63-200µm)

Les expériences micro-ondes sont réalisées dans un Four Whirpool M600 à l'aide de réacteurs de 50 ou 100ml, de forme conique ou sphérique, surmontés d'un réfrigérant à Hexane.

## PARTIE EXPERIMENTALE

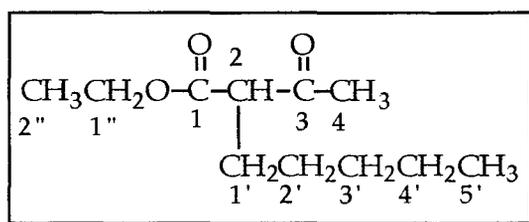
### I. Alkylation par le 1-bromopentane



*Mode opératoire général:*

5 mmol de substrat **(1)** et 5,5 mmol de 1-bromopentane sont respectivement ajoutés à un mélange d'hydroxyde de sodium (15 mmol), de carbonate de potassium (1,5 mmol) et de chlorure de benzyltriéthylammonium (0,75 mmol). Le mélange est irradié 30 à 60s sous micro-ondes à 350W, solubilisé dans 10 mL d'eau distillée puis extrait deux fois par 5 mL de chloroforme. Après lavage à l'acide chlorhydrique, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite jusqu'à disparition complète du solvant. Les rendements molaires en dérivés **(2)** et **(3)** sont appréciés à l'aide des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton.

#### . 2-oxo-3-(n-pentyl)-butanoate d'éthyle **(2a)**



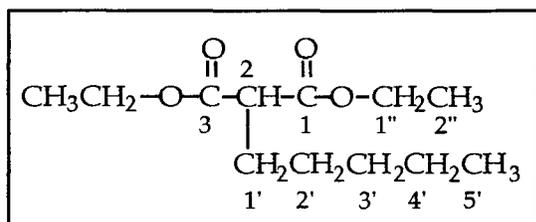
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,75 (t, 3H, H-5'); 1,20-1,40 (m, 9H, H-2', H-3', H-4', H-2'');  
 1,60-1,80 (m, 2H, H-1'); 2,08 (s, 3H, H-4); 3,25 (t, 1H, H-2,  
 $J=7,4\text{Hz}$ ); 4,05 (q, 2H, H-1')

$^{13}\text{C}$  13,8 et 13,9 (C-2''; C-5'); 22,2 (C-4'); 26,9 (C-2'); 28 (C-1'); 32 (C-3'); 60,8 (C-2); 61,8 (C-1''); 169,8 (C-1); 203 (C-3)

Rdt=80%

Lit.<sup>18</sup>: Eb=237-242°

. 2-pentyl-propanedioate de diéthyle (**2b**)



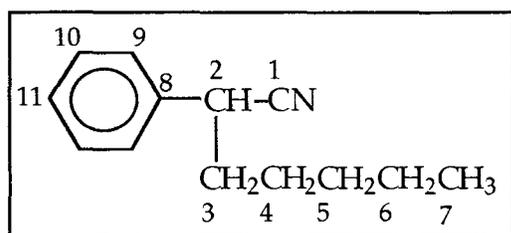
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,80 (t, 3H, H-5'); 1,18 (t, 6H, H-2''); 1,17-1,4 (m, 6H, H-2', H-3', H-4'); 1,70 - 1,82 (m, 2H, H-1'); 3,30 (t, 1H, H-2, J=6,9 Hz); 4,1 (q, 4H, H-1'')

$^{13}\text{C}$  13,9 (C-5'; C-2''); 22,5 (C-4'); 26,8 (C-2'); 28,4 (C-1'); 31,3 (C-3'); 52,2 (C-2); 61,1 (C-1''); 169,4 (C-1, C-3)

Rdt=95%

Lit.<sup>18</sup>: Eb=248-253°

. 2-phényl heptanenitrile (**2c**)



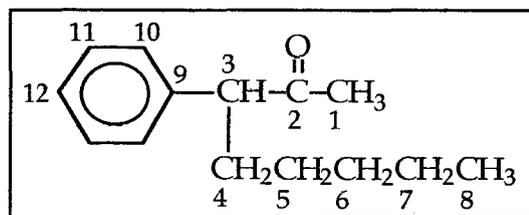
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,90 (t, 3H, H-7); 1,20-1,50 (m, 6H, H-4, H-5, H-6); 1,82-1,9 (m, 2H, H-3); 3,75 (dd, 1H, H-2, J=6,3 et 8,3Hz); 7,2-7,4 (m, 5H Arom.)

$^{13}\text{C}$  13,9 (C-7); 22,3 (C-6); 26,7 (C-3); 31,1 (C-5); 35,9 (C-4); 37,3 (C-2); 121 (C-1); 126 (C-9); 127,5 (C-11); 129 (C-10); 136 (C-8)

Rdt=92%

Lit.<sup>19</sup>: Eb=118-121°/1

. 3-phényl-octan-2-one (**2d**)



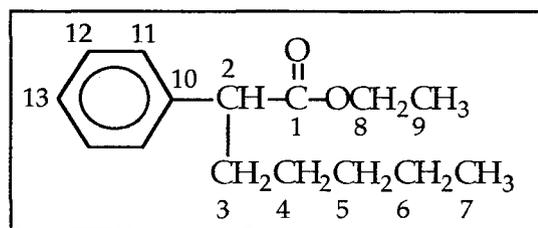
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,90 (t, 3H, H-8); 1,20-1,40 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 1,80-1,88 (m, 2H, H-4); 2 (s, 3H, H-1); 3,58 (t, 1H, H-3,  $J=7,4\text{Hz}$ ); 7,20-8,05 (m, 5H Arom.)

$^{13}\text{C}$  13,9 (C-8); 22,6 (C-7); 28 (C-4); 28,9 (C-4); 31,7 (C-6); 33,9 (C-5); 60,1(C-3); 127,5 (C-10); 128 (C-12); 129,7 (C-11); 208,5 (C-2)

Rdt=90%

Lit.<sup>20</sup>: Eb=152-153°/20.  $n_{\text{D}20}^{\text{D}}=1,4951$

. 2-phényl-heptanoate d'éthyle (**2e**)



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,90 (t, 3H, H-7); 1,20-1,40 (m, 9H, H-4, H-5, H-6, H-9); 1,80-1,90 (m, 2H, H-3); 3,55 (t, 1H, H-2,  $J=7,9\text{Hz}$ ); 4,15 (q, 2H, H-8); 7,2 - 7,35 (m, 5H Arom.)



$^{13}\text{C}$  13,9 (C-7, C-9); 22,4 (C-6); 27,2 (C-3); 31,6 (C-5); 33,6 (C-4);  
51,8 (C-2); 60,6 (C-8); 127 (C-13); 129.8 et 130 (C-11, C-12);  
139,5 (C-10); 174,15 (C-1)

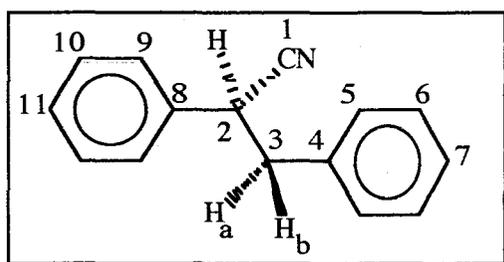
Rdt=35%

Lit.<sup>21</sup> : EI MS

Les faibles quantités de produits dialkylés (3a) et (3c) obtenues expérimentalement n'ont pas permis d'obtenir une description complète de ces structures par résonance magnétique nucléaire.

## II. Produits d'alkylation du phénylacétonitrile

### . 2-benzyl-2-phénylacétonitrile (4a)



*Mode opératoire:*

*Chauffage conventionnel:* Le phénylacétonitrile (3.5g, 60mmol) et le bromure de benzyle (3.5g, 40mmol) sont respectivement ajoutés à un mélange de d'hydroxyde de sodium (5g, 125mmol), de TEBA-Cl (0.1g, 0.45mmol) et d'eau (5mL). Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec 10mL d'eau puis extrait trois fois par 10mL d'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique et d'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée sous pression réduite.

Rdt=80%

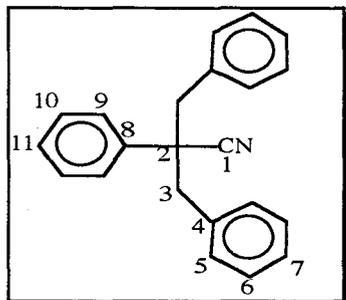
Eb=150°C/1

Lit<sup>22</sup> : F=54°C ; Eb=147°C/0,7

*Chauffage micro-ondes:* Un mélange d'hydroxyde de sodium (1.44g, 36mmol), de TEBA-Cl (0.2g, 0.9mmol), de phénylacétonitrile (1.07g, 9mmol) et de bromure de benzyle (1.05g, 6mmol) est maintenu sous agitation pendant deux minutes à température ambiante dans un erlenmeyer. Ce dernier est irradié une minute à 350W puis traité comme précédemment (Rdt=60%)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3,14 (dd, 1H, H-3a, J<sub>AB</sub>=-13,5Hz, J<sub>AX</sub>=6,7Hz); 3,21 (dd, 1H, H-3b, J<sub>BX</sub>=8,1Hz); 4,02 (dd, 1H, H-2); 7,12-7,36 (m, 10H, arom.)  
<sup>13</sup>C 39,8 (C-2); 42,2 (C-3); 120,4 (C-1); 127,4 et 128,2 (C-7 et C-11), 127,5-129,3 (C-5, C-6, C-9, C-10); 135,2 et 136,3 (C-4 et C-8)

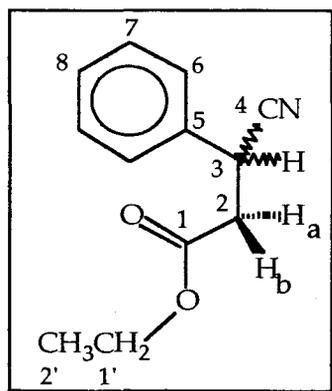
. 2,2-dibenzyl-2-phénylacétonitrile (5a)



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3,34 (s, 4H, H-3); 7,12-7,36 (m, 10H, arom.)  
<sup>13</sup>C 46,5 (C-2); 51,2 (C-3); 121,2 (C-1); 126,9 (C-11); 128,4 (C-9); 128,6 (C-7); 129,0 (C-6); 129,8 (C-10); 130,4 (C-5); 135,0 (C-4); 137,2 (C-8)

Eb=189°C/1

Lit.<sup>23</sup> : Eb=185°C/0,7

. 3-cyano-3-phényl-propanoate d'éthyle (**4b**)*Mode opératoire:*

Un mélange de phénylacétonitrile (1,07g, 9 mmol), de bromoacétate d'éthyle (3g, 18 mmol), de carbonate de potassium (2,8g, 25,2 mmol), de TEBA-Cl (0,3g, 1,35 mmol) est maintenu sous agitation pendant deux minutes à température ambiante puis irradié 30s à 350W. Après refroidissement, le mélange est dilué avec 15 mL d'eau et extrait trois fois par 10 mL d'éther. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et finalement distillée sous pression réduite.

RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	1,2 (t, 3H, H-2'); 2,85 (dd, 1H, H-2a, $J_{AB}=-16,55\text{Hz}$ ; $J_{AX}=6,9\text{Hz}$ ); 2,9(dd, 1H, H-2b, $J_{AB}=-16,55\text{Hz}$ ; $J_{BX}=8,05\text{Hz}$ ); 4,1 (q, 2H, H-1'); 4,25 (dd, 1H, H-3, $J_{AX}=6,9\text{Hz}$ ; $J_{BX}=8,05\text{Hz}$ ); 7,35 (m, 5H, Arom.)
$^{13}\text{C}$	14 (C-2'); 33 (C-3); 39,9 (C-2); 61,4 (C-1'); 120 (C-4); 127,0 (C-6); 127,3 (C-8); 129 (C-7); 134,5 (C-5); 169,1 (C-1)

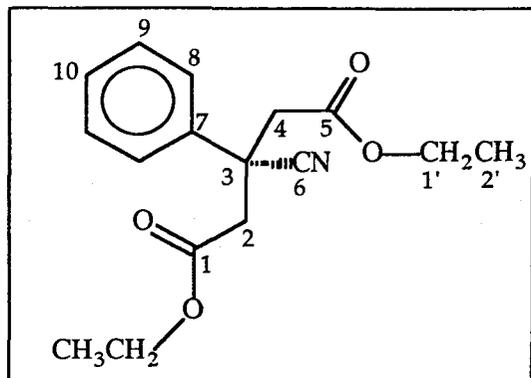
Rdt=35%

Eb=130°C/1

Lit.<sup>18</sup>: 150°C/4

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	calculé:	C, 70,91	H, 6,45	N, 6,89
	trouvé:	C, 70,9	H, 6,47	N, 6,81

## . 3-cyano-3-phényl pentane-1,5 dioate de diéthyle (5b)



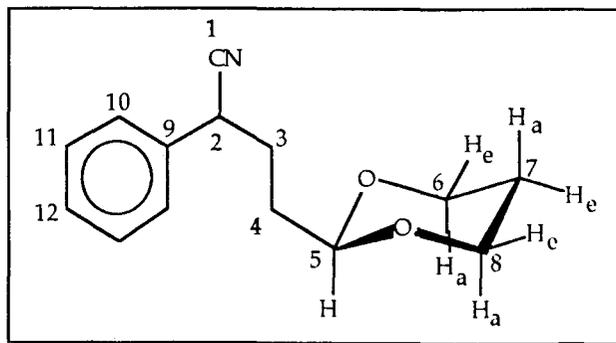
RMN	$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	1.15 (t, 6H, H-2'); 3.15 (2d, 4H, $J_{AB} = -16.46\text{Hz}$ , H-2; H-4); 4.05 (q, 4H, H-1'); 7.20-7.4 (5H, Arom.)
	$^{13}\text{C}$	13.9 (C-2'); 43.2 (C-3); 61.2 (C-1'); 120.8 (C-6); 126.7 (C-10); 128.2 (C-8); 129.0 (C-9); 137 (C-7); 168.3 (C-1; C-5)

Rdt=28%

Eb=180°C/1

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	calculé:	C, 66.42	H, 6.62	N, 4.84
	trouvé:	C, 66.36	H, 6.55	N, 4.98

## . 2-(3-cyano-3-phénylpropyl)-1,3-dioxane (6)



*Mode opératoire:*

*Chauffage conventionnel:* A un mélange d'hydroxyde de sodium (7.5g, 187 mmol), d'eau (15 mL) et de TEBA-Cl (1.5g, 0.067 mmol) sont successivement additionnés le phénylacétonitrile (5.3 g, 45 mmol) et le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane (5.8g, 30 mmol) à température ambiante. Le mélange est maintenu 1heure à 50°C sous agitation magnétique puis extrait par trois fois 20 mL d'éther. La phase étherée est lavée par une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à neutralisation, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. L'excès de phénylacétonitrile est distillé sous pression réduite. La chromatographie sur couche mince ne révèle qu'un seul produit ( $R_f=0.6$  ; éther/éther de pétrole (1/2)).

Rdt=75%

*Chauffage micro-ondes:* Le phénylacétonitrile (1,07g, 9 mmol) et le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane (1,15g, 5.9 mmol) sont versés dans un réacteur contenant 1.1g (27 mmol) d'hydroxyde de sodium, 0.37g (2.7 mmol) de carbonate de potassium et 0.3g de TEBA-Cl (1.35 mmol). Après deux minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est irradié 3 minutes à 160W. 15 mL d'eau distillée sont versés dans le milieu réactionnel que l'on extrait ensuite par trois fois 10 mL d'éther. La phase organique est finalement traitée comme précédemment.

Rdt=80%

Eb: 168°C/2

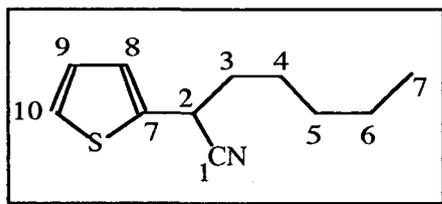
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.2 (m, 1H, H-7a); 1.65 (m, 2H, H-4); 1.95 (m, 3H, H-3 et H-7e); 3.65 (m, 2H, H-8a;H-6a); 3.8 (t, 1H, H-2); 4.0 (m, 2H, H-6e; H-8e); 4.45 (t, 1H, H-5); 7.25 (m, 5H, H-10 à H-14 )

$^{13}\text{C}$  25.6 (C-7); 30.0, 32.1 (C-2,C-3); 66.7 (C-6,C-8); 100.9 (C-5); 121 (C-1); 127.0 (C-10); 128.1 (C-12); 130.0 (C-11); 135.8 (C-9)

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	calculé:	C, 72.70	H, 7.40	N, 6.05
	trouvé:	C, 72.99	H, 7.45	N, 6.10

### III. Produits d'alkylation du 2-thiénylacétonitrile

#### . 2-thiophènepentanenitrile (13a)



*Mode opératoire:*

1g (8.1 mmol) de 2-thiénylacétonitrile et 1.3g (8.9 mmol) de bromure de pentyle sont respectivement ajoutés à un mélange d'hydroxyde de sodium (1g, 24.3 mmol), de carbonate de potassium (0.1g, 0.8 mmol) et de TEBA-Cl (0.25g, 1.2 mmol). Après deux minutes d'agitation, le mélange est placé sous micro-ondes pendant 50s à 350W: 15 mL d'eau distillée sont versés dans le milieu réactionnel que l'on extrait ensuite deux fois par 10 mL de chloroforme. La phase organique est neutralisée par une solution d'acide chlorhydrique 0.1N, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le dérivé monoalkylé (13a) est isolé par chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un mélange d'éther/éther de pétrole (1/1). Les fractions sont réunies puis concentrées jusqu'à disparition complète des solvants.

Rdt=58% Rf=0.80

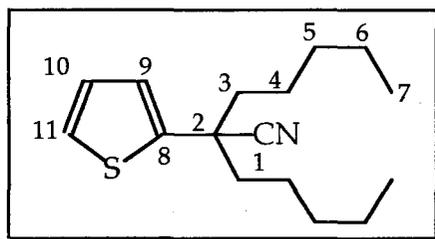
$C_{11}H_{15}NS$  calculé: C, 68.34 H, 7.82 S, 16.58

trouvé: C, 68.80 H, 7.58 S, 16.98

RMN  $^1H$ ( $CDCl_3$ ) 0.89 (t, 3H, H-7); 1.32 (m, 4H, H-5, H-6); 1.51 (m, 2H, H-4);  
1.95 (m, 2H, H-3); 4.06 (dt, 1H,  $J=6.89Hz$ ,  $J=|1.1| Hz$ , H-2);  
6.95 (m, 1H, H-9); 7.10 (m, 1H, H-8); 7.21 (m, 1H, H-10)

$^{13}C$  14.0 (C-7); 22.4 (C-6); 26.6 (C-4); 31.0 (C-5); 32.5 (C-2); 35.8 (C-3); 120.0 (C-1); 125.4 (C-10); 125.9 (C-8); 127 (C-9); 138 (C-7)

## . 2-pentyl-2-(2-thiényl)-heptanenitrile (14a)

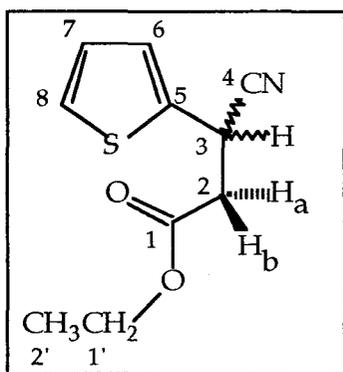


RMN	$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	0.86 (t, 6H, H-7); 1.25 (m, 8H, H-5, H-6); 1.51 (m, 4H, H-4); 1.89 (m, 4H, H-3), 6.96 (m, 1H, H-10); 7.10 (m, 1H, H-9); 7.24 (m, 1H, H-11)
	$^{13}\text{C}$	13.7 (C-7); 24.9 (C-6); 26.7 (C-4); 31.5 (C-5); 42.3 (C-3); 45.5 (C-2); 121.9 (C-1); 124.8 (C-11); 125.9 (C-9); 126.5 (C-10); 143.7 (C-8)

Rdt=25%

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NS}$	calculé:	C, 72.94 H, 9.56 S, 12.17
	trouvé:	C, 72.32 H, 9.09 S, 12.36

## . 3-cyano-3-(2-thiényl)-propanoate d'éthyle (13c)

*Mode opératoire:*

A un mélange de 6.7g (48.6 mmol) de carbonate de potassium et de 0.5g (2.4 mmol) de TEBA-Cl sont ajoutés successivement 2g (16.2 mmol) de 2-

thiénylacétonitrile et 3g (17.8 mmol) de bromoacétate d'éthyle sous agitation magnétique. Après deux minutes d'exposition à 280W, 20mL d'eau distillée sont versés dans le milieu réactionnel. Les produits sont extraits deux fois par 10 mL de chloroforme. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée sous pression réduite.

Rdt=40%

Eb=117°C/0,8

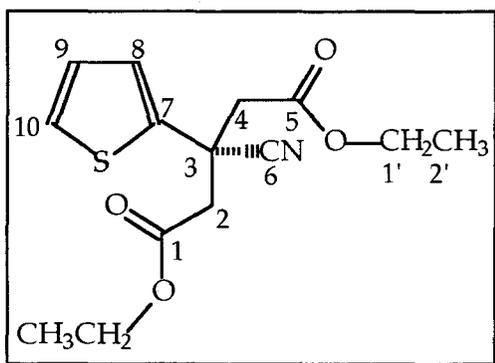
$C_{10}H_{11}NO_2S$  calculé: C, 57.39 H, 5.29 N, 6.69 S, 15.32

trouvé: C, 57.25 H, 5.52 N, 6.71 S, 15.21

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1.19 (t, 3H, H-2'); 2.93 (2dd, 2H, H-2); 4.13 (q, 2H, H-1'); 4.52 (t, 1H,  $J_{BX}=J_{AX}=7.5\text{Hz}$ , H-3); 6.91 (t, 1H, H-6); 7.04 (dd, 1H,  $J_{5,6}=3.5\text{Hz}$ , H-7); 7.22 (dd, 1H,  $J_{6,7}=5.13$ ,  $J_{5,7}=|1.2|$  Hz, H-8)

$^{13}C$  14.1 (C-2'); 28.3 (C-3); 39.9 (C-2); 61.5 (C-1'); 119.2 (C-4); 126.1 (C-8); 126.7 (C-6); 127.2 (C-7); 136.2 (C-5); 168.8 (C-1)

. 3-cyano-3-(2-thiényl)-pentane-1,5 dioate de diéthyle (14c)



RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1.17 (t, 6H, H-2'); 3.21 (dd, 4H, H-2; H-4); 4.07 (q, 4H, H-1'); 6.94(t, 1H, H-9); 7.15 (dd, 1H,  $J_{8,9}=3.66\text{Hz}$ , H-8); 7.25 (dd, 1H,  $J_{8,10}=|1.2|$  Hz;  $J_{9,10}=5.13\text{Hz}$ ; H-10)

$^{13}C$  14.0 (C-2'); 38.8 (C-3); 43.8 (C-2; C-4); 61.3 (C-1'); 120 (C-6); 125.7 (C-10); 126.1 (C-8); 127.0 (C-9); 141 (C-7); 168.1(C-1; C-5)

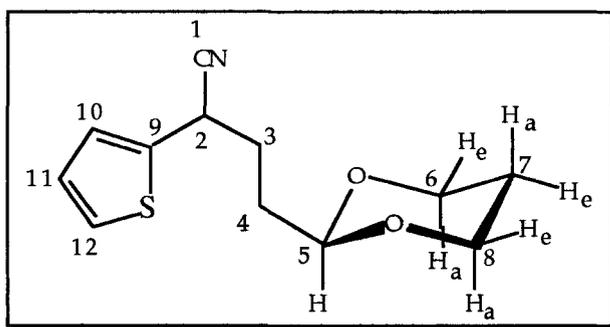
$C_{14}H_{17}NO_4S$  calculé: C, 56.93 H, 5.80 S, 10.85

trouvé: C, 56.79 H, 5.73 S, 10.94

$E_b=98^\circ C/0,8$

Rdt=22%

. 2-(3-cyano-3-thiénylpropyl)-1,3-dioxane (13d)



Le dérivé (13d) est obtenu à partir du 2-thiénylacétonitrile dans les mêmes conditions expérimentales que (6) avec un rendement de 90% sous irradiation de micro-ondes et de 70% par chauffage conventionnel.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) 1.39 (dd, 1H,  $J=13.43$ ,  $J=1.12$ Hz, H-7a); 1.75 (m, 2H, H-4); 2.04 (m, 2H, H-3, H-7eq, ); 3.70 (td, 2H,  $J=-11.65$ Hz,  $J=2.1$ Hz, H-6a, H-8a); 4.04 (dd, 2H,  $J=4.86$ ,  $J=-11.55$ , H-6e, H-8e); 4.15 (t, 1H,  $J_{AX}=J_{BX}=7.39$ , H-2); 4.56 (t, 1H,  $J_{45}=4.73$ , H-5); 6.91 (m, 1H, H-11); 6.99 (m, 1H, H-10); 7.21 (dd, 1H, H-12)

$^{13}C$  25.7 (C-7); 32.1-30.2 (C-2, C-3, C-4); 66.8 (C-6, C-8); 100.9 (C-5); 120.0 (C-1); 125.5 (C-12); 126.2 (C-10); 126.7 (C-11); 137.8 (C-9)

$E_b=145^\circ C/1.5$

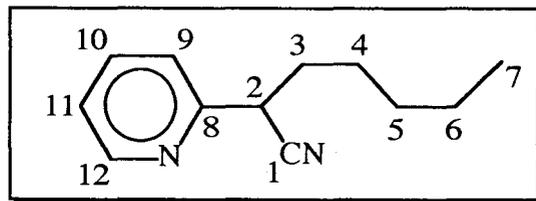
$C_{14}H_{17}NO_4S$  calculé: C, 60.73 H, 6.37 N, 5.90 S, 13.51

trouvé: C, 61.04 H, 6.20 N, 5.94 S, 13.45

$C_{12}H_{15}NO_2S$  (m/z): 237 (  $M^+$ , 12,5%); 181 (  $C_9H_{11}NOS^+$ , 39%); 161 (  $C_9H_7NS^+$ , 43%); 135 (  $C_7H_5NS^+$ , 89%); 122 (  $C_6H_4NS^+$ , 38%); 87 (  $C_4H_7O_2^+$ , 76%); 58 (  $C_3H_6O^+$ , 100%)

#### IV. Produits d'alkylation du 2-pyridylacétonitrile

##### . 2-pyridylpentanenitrile (15a)



*Mode opératoire:*

*Chauffage conventionnel:* 1.5 g (12.7 mmol) de 2-pyridylacétonitrile et 2.1 g (14 mmol) de bromure de pentyle sont additionnés successivement à 15 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (5.2 g, 38.1mmol) en présence de TEBA-Cl (0.4g, 1.9mmol). Le mélange est chauffé pendant 3 heures à 45°C sous agitation magnétique puis extrait deux fois par 10mL de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis éluee sur colonne chromatographique par un mélange (1/2) éther / éther de pétrole.

Rdt=90%

*Chauffage micro-ondes:* A un mélange d'hydroxyde de sodium (1 g, 25.5 mmol), de carbonate de potassium (0.34 g, 2.5 mmol) et de TEBA-Cl (0.27 g, 1.27 mmol), 1g (8.5 mmol) de 2-pyridylacétonitrile et 1.4 g (9.3 mmol) de bromure de pentyle sont additionnés sous agitation magnétique. Après 50 s d'exposition à 350W puis traitement classique, le produit monoalkylé (15a) est finalement isolé par chromatographie sur colonne à l'aide d'un mélange (1/1) éther/éther de pétrole.

Rdt=50%

Rf=0.42

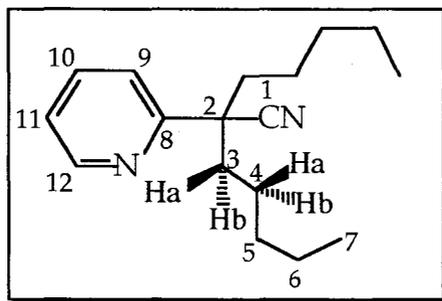
$C_{12}H_{16}N_2$  Spectre de masse: (m/z): 188 ( $M^+$ , 32%); 145 (Py-CH(CN)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 20%); 131 (Py-CH(CN)CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 98%); 118 (Py-CHCN<sup>+</sup>, 100%)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0.75 (t, 3H, H-7); 1.2 (m, 4H, H-5, H-6); 1.4 (m, 2H, H-4); 1.9 (q, 2H, H-3); 3.95 (t, 1H,  $J_{2,3}=7.5\text{Hz}$ , H-2); 7.2 (td, 1H,  $J_{10,11}=4.9\text{Hz}$ ,  $J_{9,11}=|0.9|\text{Hz}$ , H-11); 7.7 (td, 1H,  $J_{9,10}=7.3\text{Hz}$ , H-10); 7.5 (d, 1H,  $J_{9,10}=7.3\text{Hz}$ , H-9); 8.5 (d, 1H,  $J_{11,12}=7.9\text{Hz}$ , H-12)

<sup>13</sup>C 13.8 (C-7); 22.3 (C-6); 26.7 (C-4); 31 (C-5); 34.1 (C-3); 39.8 (C-2); 120.2 (C-1); 121.6 (C-11); 122.9 (C-9); 137.3 (C-10); 149.8 (C-12); 155.4 (C-8)

$C_{12}H_{16}N_2$  calculé: C, 76.55 H, 8.56  
trouvé: C, 76.60 H, 8.64

. 2-pentyl-2-(2-pyridyl)-heptanenitrile (**16a**)



Rdt=38%

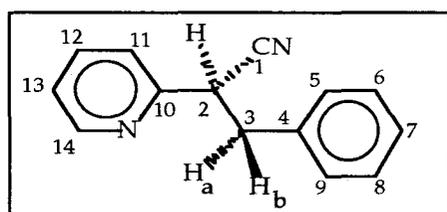
Rf=0.84

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0.70 (t, 6H, H-7); 0.9 (m, 2H, H-4a); 1.1 (m, 8H, H-5; H-6); 1.3 (m, 2H, H-4b); 1.8 (m, 2H, H-3a); 2.0 (m, 2H, H-3b); 7.1 (td, 1H,  $J_{10,11}=7.4\text{Hz}$ ;  $J_{9,11}=|1.2|\text{Hz}$ , H-11); 7.5 (d, 1H,  $J_{11,12}=8\text{Hz}$ , H-12); 7.65 (td, 1H,  $J_{9,10}=7.5\text{Hz}$ ;  $J_{10,12}=|1.9|\text{Hz}$ , H-10); 8.5 (d, 1H, H-9)

$^{13}\text{C}$  13.7 (C-7); 24.9 (C-6); 26.7 (C-4); 31.5 (C-5); 42.3 (C-3); 45.5 (C-2); 121.9 (C-1); 124.8 (C-11); 125.9 (C-9); 126.5 (C-10); 143.7 (C-8)

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2$  calculé: C, 79.01 H, 10.14  
trouvé: C, 79.39 H, 8.24

. 2-benzyl-2-phénylacétonitrile (**15b**)



Le dérivé (**15b**) est préparé à partir du 2-pyridylacétonitrile avec la même stoechiométrie que le dérivé (**15a**) sous micro-ondes à 350W pendant 20s et isolé par chromatographie sur colonne à l'aide d'un mélange (1/2) d'éther/éther de pétrole. Après évaporation des solvants, les cristaux orangés (**15b**) sont séchés sous pression réduite.

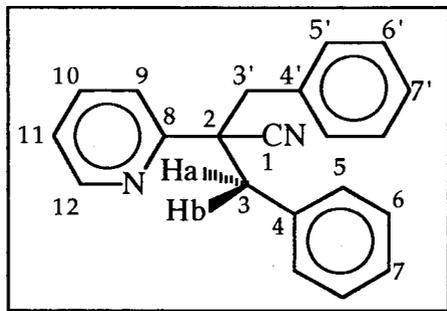
Rdt=45% Rf=0.6

F= 69°C

Lit24: 66-7°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.25 (dd, 1H,  $J_{\text{AX}}=8.45\text{Hz}$ , H-3a); 3.3 (dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=-13.55\text{Hz}$ ;  $J_{\text{BX}}=6.1\text{Hz}$ , H-3b); 4.25 (dd, 1H, H-2); 7.15 (t, 1H, H-13); 7.3 (m, 6H, H-5,6,7,8,9,11); 7.65 (td, 1H, H-12); 8.65 (d, 1H, H-14)

$^{13}\text{C}$  40.0 (C-3); 42.0 (C-2); 119.6 (C-1); 122.2 (C-13); 123.1 (C-11); 127.4 (C-7); 128.6 (C-6); 129.2 (C-5); 136.2 (C-12); 137.2 (C-4); 150.0 (C-14); 154.4 (C-10)

. 2,2-dibenzyl-2-phénylacétonitrile (**16b**)

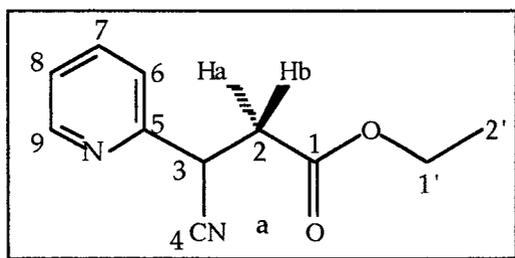
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.32 (d,  $J_{\text{HaHb}} = -13.25\text{Hz}$ , 2H, H-3a); 3.62 (d, 2H, H-3b); 7.05-7.2 (m, 12H, H-5,6,7,5',6',7',9,10); 7.42 (td, 1H, H-11); 8.76 (d, 1H, H-12)

$^{13}\text{C}$  45.3(C-3, C-3'); 53.1(C-2); 121.3(C-1); 122.8(C-9); 123.2(C-11); 127.2(C-6, C-6'); 128.1(C-7, C-7'); 130.2(C-5, C-5'); 135.4(C-4, C-4'); 136.6(C-10); 149.4(C-12); 156.0(C-8)

F=90-91°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2$  calculé: C, 84.53 H, 6.08

trouvé: C, 84.42 H, 6.01

. 3-cyano-3-(2-pyridyl)-propanoate d'éthyle (**15c**)*Mode opératoire:*

A un mélange de 4.5g (32.5 mmol) de carbonate de potassium et de 0.5g (mmol) de TEBA-Cl sont ajoutés successivement 1.9g (16.2 mmol) de 2-pyridylacétonitrile et 1.4g (17.9 mmol) de bromoacétate d'éthyle sous agitation

magnétique. Après deux minutes d'exposition à 280W, 20 mL d'eau distillée sont versés dans le milieu réactionnel. Les produits sont extraits deux fois par 10 mL de chloroforme. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée sous pression réduite. Le dérivé monoalkylé (**15c**) cristallise lentement à température ambiante.

Rdt=24%

Eb=120-125°C/1

F=120-122°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.15 (t, 3H, H-2'); 3.01 (dd, 1H,  $J_{\text{AB}}=-16.85\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}=7.9\text{Hz}$ , H-2a); 3.1(dd, 1H,  $J_{\text{BX}}=6.3\text{Hz}$ , H-2b); 4.1 (q, 2H, H-1'); 4.4 (dd, 1H, H-3); 7.2 (t, 1H, H-8); 7.45 (d, 1H, H-6); 7.7 (t, 1H, H-7); 8.5 (d, 1H, H-9)

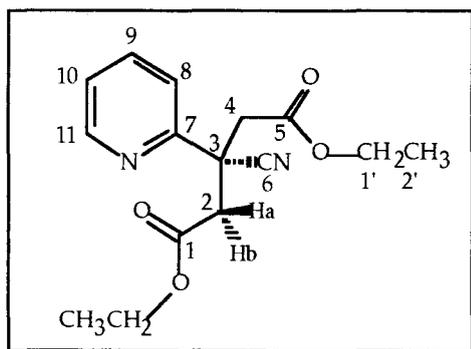
$^{13}\text{C}$  13 (C-2'); 35 (C-3); 38 (C-2); 61 (C-1'); 119 (C-4); 122 (C-7); 123 (C-8); 137 (C-6); 149 (C-9); 153 (C-5); 169 (C-1)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$

calculé: C, 69.45 H, 6.36 N, 7.36

trouvé: C, 69.29 H, 6.38 N, 7.40

. 3-cyano-3-(2-pyridyl)-pentane-1,5 dioate de diéthyle (**16c**)



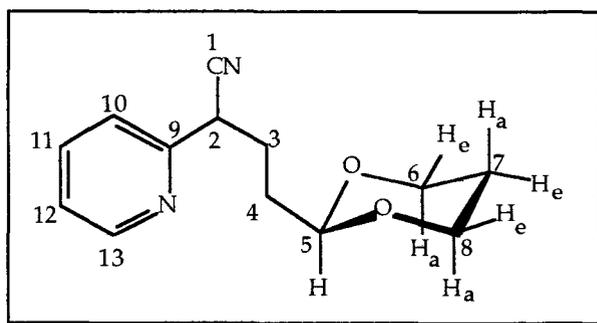
RMN	$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	1.1 (t, $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ ; 6H, H-2'); 3.15 (d, 2H, $J_{AB}=-16.46\text{Hz}$ , H-2a; H-4a); 3.2 (d, 2H, H-2b; H-4b); 4.05 (qd, $J_{AB}=7.5\text{Hz}$ ; $J_{AA}\approx J_{BB}=2,65\text{Hz}$ , 4H, H-1'); 7.2 (t, 1H, H-10); 7.7 (t, 1H, H-9); 7.8 (d, 1H, H-8); 8.45 (dd, 1H, H-11)
	$^{13}\text{C}$	14 (C-2'); 42.6; 42.8 (C-4; C-2); 61 (C-1'); 120 (C-6); 122 (C-9); 123 (C-10); 138 (C-8); 149 (C-11); 156 (C-7); 169 (C-5; C-1)

$E_b=138^\circ\text{C}/1$

Rdt=15%

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	calculé:	C, 62.06 H, 6.25 N, 9.65
	trouvé:	C, 62.30 H, 6.21 N, 9.64

. 2-(3-cyano-3-pyridylpropyl)-1,3-dioxane (15d)



*Mode opératoire:*

Le dérivé (15d) est obtenu à partir du 2-pyridylacétonitrile dans les mêmes conditions expérimentales que (6) avec un rendement de 50% sous irradiation de micro-ondes.

RMN	$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	1.2 (m, 1H, H-7a); 1.65 (m, 2H, H-4); 1.95 (q, 3H, H-3; H-7e); 3.65 (m, 2H, H-6a; H-8a); 3.8 (t, 1H, H-2); 4.0 (m, 2H, H-6e; H-8e); 4.45 (t, 1H, H-5); 7.25 (m, 5H, Arom.)
-----	----------------------------------	--

$^{13}\text{C}$  25.6 (C-7); 30.0; 32.1 (C-3; C-2); 36.9 (C-4); 66.7 (C-6; C-8);  
100.9(C-5) 121 (C-1); 121.9 (C-12); 122.1(C-10); 135.8 (C-11);  
149.6 (C-13); 149.8 (C-9)

Eb=170°C/3

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  Spectre de masse: (m/z): 232 ( $\text{M}^+$ , 8.8%); 205 ( $\text{PyC}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$ ,  
5,3%); 173 ( $\text{PyCH}(\text{CN})\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}^+$ , 23%); 118 ( $\text{PyCH}_2\text{CN}^+$ , 85.5%);  
87 ( $\text{CH}(-\text{OC}_3\text{H}_6\text{O})^+$ , 100%)

## CHAPITRE II

### BIBLIOGRAPHIE

1. Pearson, R.G.; Dillon, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2439
2. Lee, D.G.; Sadar, M.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2862
3. Haasnoot, C.A.; De Leeuw, A.M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, 36(19), 2783
4. Pachler, K.G. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1972**, 1936
5. Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 512
6. Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1983**, 83
7. Tapuhi; Jencks *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5758
8. Jarousse, J. C.R. *Acad. Sci.* **1951**, 232, 1424
9. Makosza, M.; Jonczyk, A. *Org. Synth.* **1976**, 55, 91
10. Makosza, M.; Stalewski, J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7263
11. Barbry, D.; Pasquier, C.; Faven, C. *Synth. Commun.* **1995**, 25 (19), 3007
12. Dehmlov, E.; Lipka, B. *J. Chem. Research* **1985**, 107(5)
13. Clémence, F.; Le Martret, O.; Fournex, R.; Plassard, G.; Dagnaux, M. *Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica* **1974**, 9(4), 390
14. Tron-Loisel, H.; Brossier, P.; Compagnon, P.L.; Branceni, D. *Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica* **1978** 13(4), 351
15. Deming, S.N; Morgan, S.L *Anal. Chim. Acta* **1983**, (150) 183
16. Makosza, M.; *Rocz. Chem.*, **1969**, 43, 79
17. Lee; Swan *J. Chem. Soc.* **1956**, 771
18. Thompson, D.; Reeves, P. *J. Chem. Educ.* **1985**, 69, 907
19. Xu, C.; Mao, X; Shen, H. Chen, W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 153
20. Jonczyk, A.; Sefarin, B. Makosza, M. *Rocz. Chem.* **1971**, 45, 1027
21. Huth, A.; Dettner, K. Froessbl, C.; Boland, W. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **1993**, 23, 927
22. Jarousse, J. C. R. *Acad. Sci.* **1951**, 232, 1424
23. Asami, R. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1958**, 61, 1238
24. *Yakugaku Zasshi* **1969**, 89(2), 188; *Chem. Abst.* 70: 87346j, 106329z

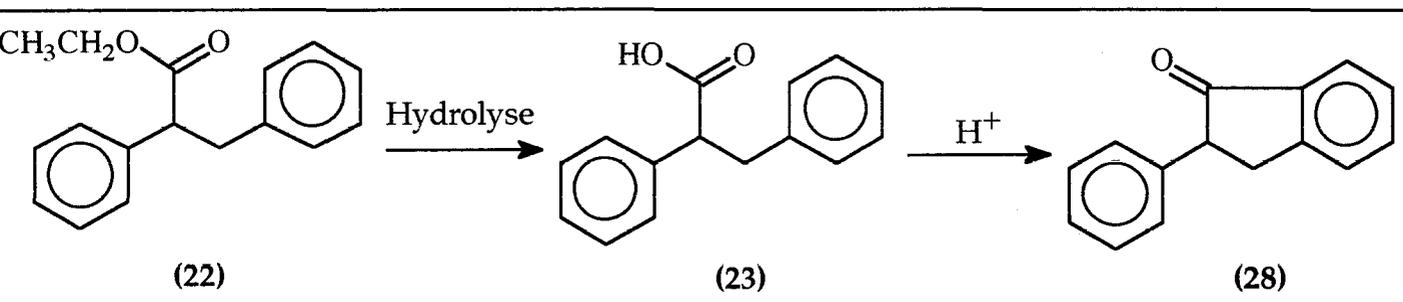
## CHAPITRE III

### CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

Nous avons envisagé la synthèse de dérivés cycliques aromatiques sous irradiation micro-ondes en présence d'acide polyphosphorique (PPA). Ce dernier est un réactif très efficace vers 100° pour réarranger un amide<sup>1,2</sup> ou cycliser acides<sup>3</sup>, esters<sup>4</sup>, aldéhydes<sup>5</sup> et acétals<sup>6</sup> avec ou sans co-solvants (xylène, benzène...). Dans cette étude, les tentatives de cyclisations intramoléculaires entreprises sous-micro-ondes à partir de produits précédemment étudiés ont pour but de faciliter la préparation de cétones cycliques.

#### I Cyclisations en série benzylique

##### 1.1 Synthèse de la 2-phényl-indanone (28)



Les réactions de substitution électrophile aromatique ont fait l'objet d'études sous micro-ondes en milieu hétérogène: Loupy et ses collaborateurs ont ainsi transformé l'acide orthobenzoylbenzoïque en anthraquinone à l'aide d'argile<sup>27,28</sup>. Il n'a pas été possible d'accéder à la 2-phényl-indanone (28) avec la montmorillonite ou la bentonite dans des conditions similaires à partir de l'acide (23) ou directement à partir de l'ester (22); ce dernier conduit uniquement à l'acide carboxylique (23) avec de faibles taux de transformation. Les expériences présentées ci-après sont réalisées à partir de 5mmol d'ester (22) :

1eq (22) / 10 eq Montmorillonite K10 ; 500W, 20 min.;  $T_{\text{transf. (23)}} = 38\%$

1eq (22) / 10 eq Montmorillonite K10 ; 650W, 20 min.;  $T_{\text{transf. (23)}} = 20\%$

L'acide polyphosphorique a permis d'accéder à la 2-phényl-indanone (28) sans solvant (Tableau 12) à partir de l'acide (23) sous irradiation micro-ondes. Pour chaque expérience reportée dans le tableau 12, les taux de transformation en 2-phényl-indanone sont estimés à partir des spectres RMN du brut de réaction. Le produit de cyclisation a pu être isolé par cristallisation (Rdt=40%).

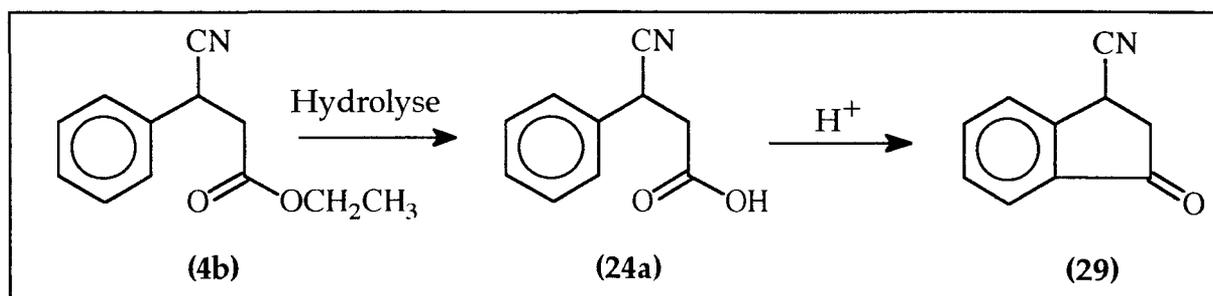
Tableau 12

Cyclisation de l'acide (23) en 2-Phényl-indanone sous micro-ondes

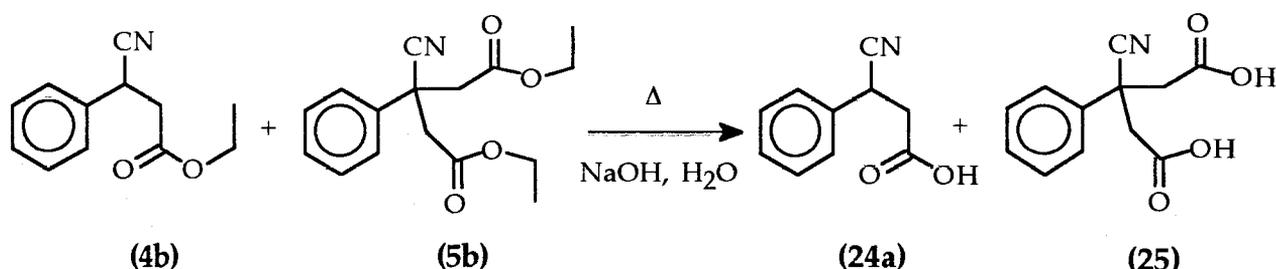
N°	Acide (23)	PPA	tps	Chauffage	$T_{\text{transf}}$ de (23) en (26)
1	1eq	1eq	3h	Reflux dans éthylbenzène	10 %
2	1eq	4,2eq	3h	Reflux dans éthylbenzène	62 %
3	1eq	4,2eq	20s	350W	13 %
4	1eq	3eq	60s	350W	35 %
5	1eq	1eq	120s	350W	58 %

Les expériences 2 et 5 ont fourni la 2-phényl-indanone avec des taux de transformation comparables. Le chauffage micro-onde a permis d'éviter l'emploi d'un solvant et de réduire d'une part le temps de réaction, d'autre part la quantité d'acide polyphosphorique à utiliser.

## 1.2 Synthèse de la 3-cyano-indanone (29)



L'acide **(24a)** peut être préparé à partir de l'ester **(4b)** en milieu basique sous chauffage conventionnel. Il est plus commode de partir d'un mélange de **(4b)** et **(5b)** :

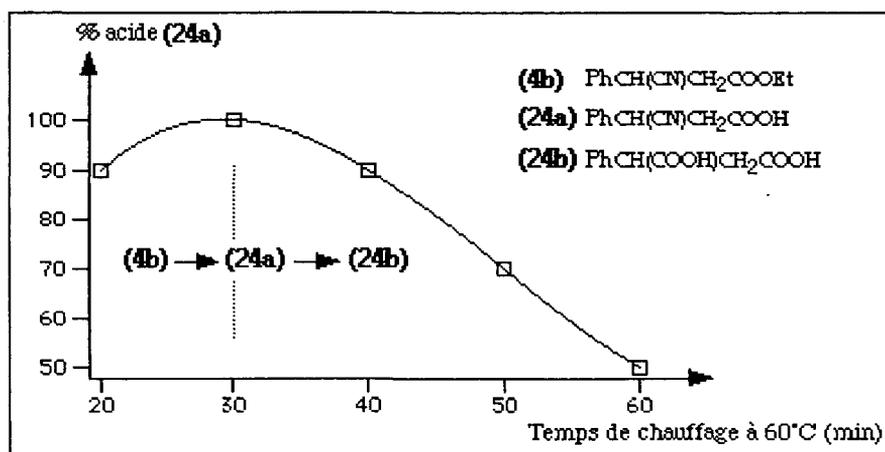


L'alkylation de phénylacétonitrile par le bromoacétate d'éthyle conduit sous micro-ondes à un mélange équimolaire des produits de mono et dialkylation **(4b)** et **(5b)** ; après évaporation des réactifs en excès du brut de réaction, on obtient un mélange d'acides carboxyliques **(24a)** et **(25)** par hydrolyse des fonctions esters.

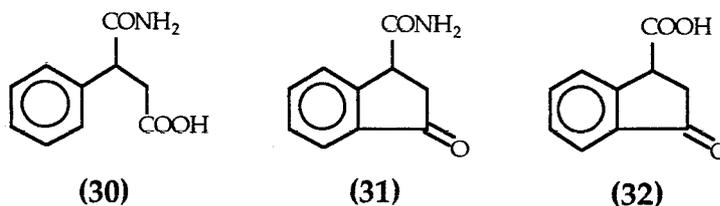
Le monoacide **(24a)** est isolé du diacide par salification sélective (pH 5-6) des fonctions acides. Nous avons suivi l'hydrolyse de **(4b)** (pur) en fonction du temps à  $60^\circ\text{C}$  (schéma 6). Le maximum d'acide **(24a)** est obtenu après 30 minutes de chauffage en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Pour des temps de réaction supérieurs, **(24a)** est transformé en diacide **(24b)** par hydrolyse de la fonction nitrile.

Schéma 6

*Hydrolyse sélective des fonctions ester et nitrile du dérivé (4b)*



La cyclisation de **(24a)** en 3-cyano-indanone **(29)** s'avère difficile en présence d'acide polyphosphorique quelque soit le mode de chauffage. Les expériences sont réalisées à partir de 8 à 10 mmol d'acide **(24a)** et 1 à 10 équivalents d'acide polyphosphorique. De faibles quantités de produits cycliques se sont formées sous micro-ondes. Le spectre de RMN de  $^{13}\text{C}$  du brut correspondant présente des raies caractéristiques de faible intensité: les signaux à 206.8, 206.9 et 207.2 ppm témoignent d'au moins 3 fonctions cétones formées; un produit présente une fonction nitrile à 118.2 ppm. Deux acides carboxyliques sont présents comme le montrent les spectres  $^{13}\text{C}$  (175.9 et 176.5 ppm) et  $^1\text{H}$  (singulet large à 9.2 ppm). Un autre singulet à 5.9 ppm laisse supposer la présence d'amides.

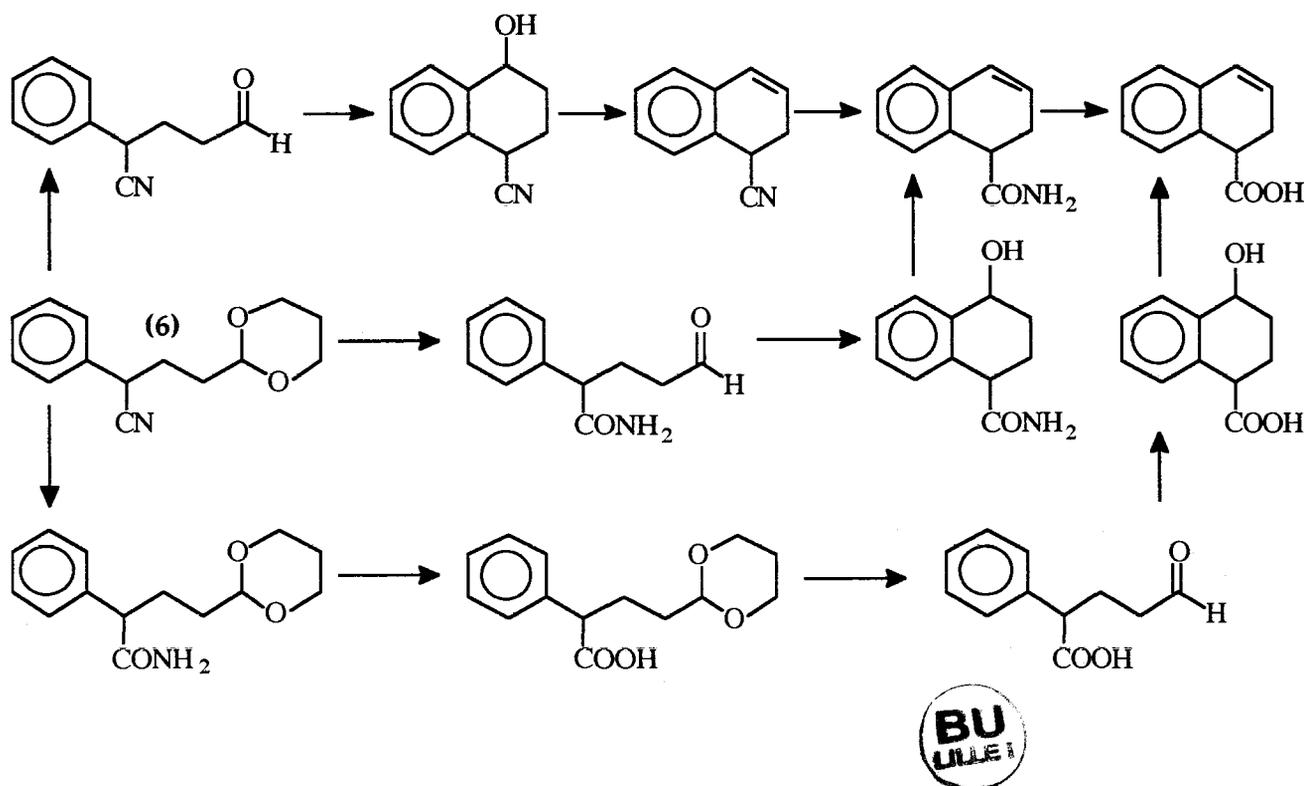


Les produits **(30)**, **(31)**, **(32)** sont les structures hypothétiques avancées à l'aide des spectres RMN du brut réactionnel. Aucun produit de réaction n'a été isolé compte tenu de la complexité du mélange et des petites quantités d'acide carboxylique engagées. Ceux-ci peuvent résulter de:

- l'hydrolyse de la fonction nitrile de **(4b)** ou **(29)** en amide **(30)** ou **(31)** généralement constatée à 100-110°C en présence de PPA<sup>7</sup>, puis de l'amide en acide carboxylique **(32)**
- la cyclisation de l'amide **(30)** en dérivé de l'indanone **(31)**

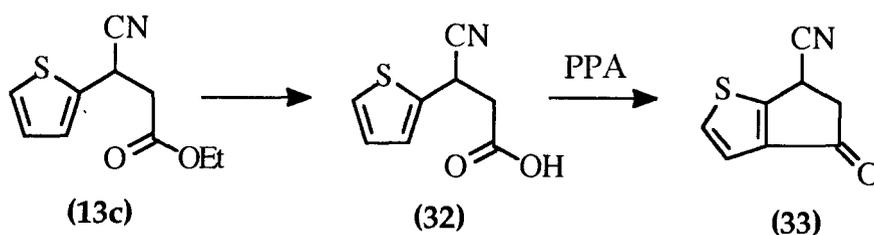
La 3-cyano-indanone **(29)** n'étant pas accessible à partir de l'acide **(24a)**, nous avons envisagé l'utilisation d'un acétal. La désacétalisation du composé **(6)** en aldéhyde correspondant s'est avérée être d'une mise en oeuvre difficile par chauffage conventionnel: l'emploi d'acide trifluoroacétique, d'acide sulfurique, de

résines acides ou d'acide chlorhydrique ne permettent pas d'accéder à l'aldéhyde recherché. Nous avons donc tenté la cyclisation de l'acétal (6) sans hydrolyse préalable, en présence d'un excès d'acide polyphosphorique (2 à 10 équivalents). Le dérivé (29) n'a pu être détecté au sein des milieux réactionnels. Les spectres de RMN de  $^{13}\text{C}$  et de  $^1\text{H}$  nous ont donné des informations sur les fonctions chimiques formées (amide, acide carboxylique, aldéhyde). Un schéma d'évolution possible serait donc le suivant:



## II Cyclisation en série thiophénique

Nous avons tenté de cycliser le composé (13c) sous micro-ondes avec la même stratégie utilisée précédemment au cours de la synthèse de cycles benzéniques.



L'acide 3-cyano, 3-(2-thiényle)-propanoïque (26), obtenu facilement par saponification de l'ester correspondant (13c), n'a pas permis d'accéder au 6-cyano, 4-oxo cyclopenta(b) thiophène (33) en présence d'acide polyphosphorique (PPA) et de co-solvants (toluène ou éthylbenzène) par chauffage conventionnel. De faibles quantités de (33) obtenues sous micro-ondes (5-10 minutes à 160W) à l'aide un excès de PPA ne nous ont pas permis de confirmer sa structure: l'existence d'un faible signal de RMN du  $^{13}\text{C}$  à 207ppm met en évidence la présence d'une fonction cétone.

## CONCLUSION

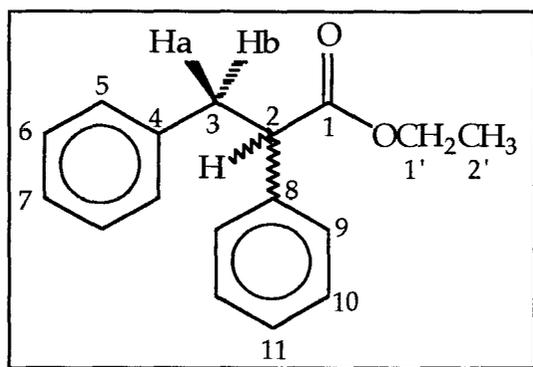
Dans ce travail, l'utilisation des micro-ondes n'a pu être généralisée à la cyclisation intramoléculaire des  $\gamma$ -acides aryl carboxyliques. Bien que les supports acides tels que la montmorillonite K10 utilisée par Loupy<sup>27, 28, 28bis</sup> permettent de cycliser les acides orthobenzoyl et 2-thiénoylbenzoïques sous micro-ondes, nous n'avons pas constaté un comportement similaire dans le cas des acides carboxyliques (24a) et (32). La trop forte acidité du PPA ne permet pas d'utiliser des substrats présentant une fonction nitrile: ceux-ci fournissent rapidement de nombreux sous-produits d'hydrolyse. Le PPA transforme les acides carboxyliques en ion acylium; ce dernier peut conduire à une réaction de substitution électrophile aromatique si la disposition spatiale le permet. Nous l'avons vérifié dans la synthèse de la 2-phényl-indanone (28) sous micro-ondes.

## PARTIE EXPERIMENTALE

---

### I. Synthèse des substrats

#### . 2,3-diphényl-propanoate d'éthyle (22)



#### *Mode opératoire:*

7,8 g (194 mmol) d'hydroxyde de sodium et 15,6 g (48 mmol) de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) sont progressivement solubilisés à froid (0-5°C) par addition de 8 mL d'eau. Le phénylacétate d'éthyle (8 g, 48 mmol) et le bromure de benzyle (12,5 g, 72 mmol) sont alors additionnés successivement goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu à 40°C pendant 5 heures sous agitation magnétique. Après ajout de 10 mL d'eau, on extrait à l'éther (2x10 mL). La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique diluée puis séchée sur sulfate de magnésium. La solution étherée est concentrée sous pression réduite puis distillée.

Rdt=80%

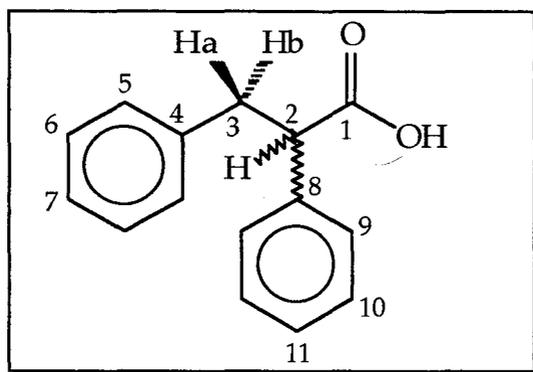
Eb=120°C/0,8

Lit.<sup>8</sup> : Eb=134-136°C/1

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,17 (t, 3H, H-2'); 3,10 (dd, 1H, H-3a); 3,51 (dd, 1H,  $J_{3a,3b} = -13,7\text{Hz}$ , H-3b); 3,95 (dd, 1H,  $J_{2,3a} = 9\text{Hz}$ ;  $J_{2,3b} = 6,6\text{Hz}$ , H-2); 4,15 (dq, 2H, H-1'); 7,2-7,45 (m, 10H, Arom.)

$^{13}\text{C}$  14,1 (C-2'); 40 (C-3); 53,9 (C-2); 60,9 (C-1'); 127,5 et 127,9 (C-11 et C-5); 129 (C-6); 130,8 et 131 (C-10 et C-9); 132 (C-7); 136,5 (C-4); 138,9 (C-8); 173,6 (C-1)

. Acide 2,3-diphényl-propanoïque (23)



*Mode opératoire:*

5g (24mmol) de 2,3-diphényl-propanoate d'éthyle (22) sont additionnés à une solution de 5ml d'hydroxyde de sodium (2,9g, 72mmol) en présence de 1,2-propanediol (20ml). Le mélange est porté à reflux pendant une heure puis neutralisé à 5°C par une solution d'acide chlorhydrique 5N (20mL). Les cristaux sont filtrés, rincés à l'eau distillée (25ml), recristallisés dans le cyclohexane puis séchés à l'étuve.

Rdt=90%

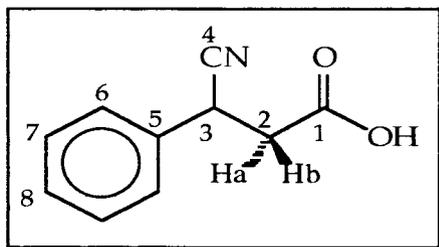
F=93-94°C

Lit.<sup>9</sup> : 95-96°C

RMN  $^1\text{H}$  3,25 (dd,  $J_{AX} = 7,1\text{Hz}$   $J_{AB} = -13,7\text{Hz}$ , H-3a); 3,65 (dd, 1H,  $J_{BX} = 8,3\text{Hz}$ , H-3b); 4,10 (t, 1H, H-2); 7,25-7,50 (m, 10H, Arom.); 10,9 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  39,4 (C-3); 53,6 (C-2); 126,5 (C-5); 128 (C-11); 129,1 (C-6); 130,2 et 130,4 (C-10 et C-9); 133,1 (C-7); 135,5 (C-4); 138,9 (C-8); 179,1 (C-1)

## . Acide 3-cyano-3-phényl-propanoïque (24a)

*Mode opératoire:*

1g (5.7 mmol) de 3-cyano-3-phényl-propanoate d'éthyle (**4b**) est porté à 60°C pendant une heure en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium (0.7g, 17.5 mmol) dans 15 mL d'eau. Après addition d'une solution d'acide chlorhydrique 5N (5 mL), le mélange est extrait trois fois par 10 mL d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans le cyclohexane, filtré, puis abandonné une heure à l'étuve (60°C).

RMN <sup>1</sup>H 2.95 (dd, 1H, J<sub>AB</sub>=17.25Hz, J<sub>AX</sub>=6.7Hz, H-2a ); 3.0 (dd, 1H, J<sub>BX</sub>=8.2Hz, H-2b); 4.25 (dd, 1H, H-3); 7.35 (m, 5H, Arom.); 9.85 (s, 1H, OH)

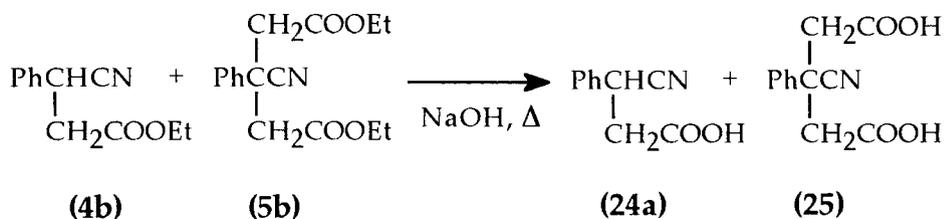
<sup>13</sup>C 32.9 (C-3); 39.5 (C-2); 120.2 (C-4); 125.7 (C-7); 127.2 (C-8); 129.2(C-6); 134.2 (C-5); 173.5 (C-1)

Rdt=90%

F=158°C

Lit.<sup>10</sup>

## - Séparation des acides carboxyliques par pHmètrie



*Mode opératoire:*

Un mélange de 1,5g de 3-cyano-3-phényl-propanoate d'éthyle (**4b**) (0.8g, 5mmol) et de 3-cyano-3-phényl pentane-1,5 dioate de diéthyle (**5b**) (0.7g, 3mmol) est porté à 60°C pendant 30 minutes en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium (1g, 25mmol) dans 20mL d'eau. Le milieu réactionnel est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique normale jusqu'à pH=5-6 puis extrait trois fois par 10mL d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu solide (**4b**) est recristallisé dans le cyclohexane, filtré, puis abandonné une heure à l'étuve (60°C).

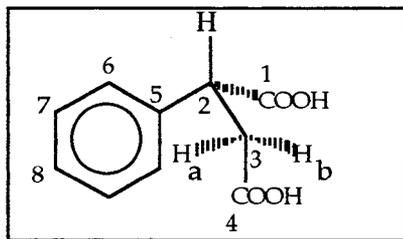
Rdt (**24a**) = 70%

La solution mère est amenée à pH=1-2; le diacide (**25**) est extrait à l'éther et isolé selon le même procédé que (**4b**).

Rdt (**25**) = 78%

. Acide 2-phényl-butane-1,3-dioïque (**24b**)

L'hydrolyse de (**4b**) conduit au sous-produit (**24b**) dans les conditions opératoires précédemment décrites lorsque le temps de chauffage est supérieur à 30 minutes:

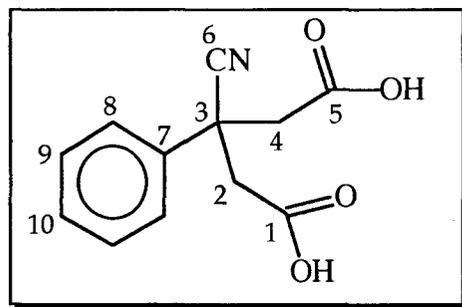


F=99-100°C

Lit.11 : 97-98°C

RMN  $^1\text{H}$  2.96 (dd, 1H,  $J_{AB}=16,96\text{Hz}$ ,  $J_{AX}=7.3\text{Hz}$ , H-3a ); 3.10 (dd, 1H,  $J_{BX}=8.8\text{Hz}$ , H-3b); 3.98 (dd, 1H, H-3); 7.2-7.4 (m, 5H, Arom.); 11.5 (s, 2H, OH)

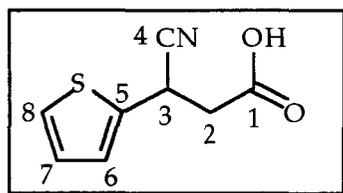
$^{13}\text{C}$  37.5 (C-3); 46.9 (C-2); 127.2 (C-7); 127.7 (C-8); 128.6 (C-6); 138.7 (C-5); 172,7 et 174.1 (C-1 et C-4)

. Acide 3-cyano, 3-phényl-pentane-1,5-dioïque (25) <sup>10</sup>

RMN <sup>1</sup>H 3.26 (dd, 4H,  $J_{AB}=16,88\text{Hz}$ , H-2 et H-4); 7.3-7.5 (m, 5H, Arom.); 10.2 (s, 2H, H-1)

<sup>13</sup>C 29.5 (C-3); (C-2 et C-4); 128.7 (C-10); 128.7 et 128.3 (C-8 et C-9); 137.2 (C-8)

## . Acide 3-cyano, 3-(2-thiényl)-propanoïque (26)

*Mode opératoire:*

1g (4.8mmol) de 3-cyano-3-(2-thiényl)-propanoate d'éthyle (13c) est porté à 60°C pendant 15 minutes en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium (0.6g, 14.3mmol /10ml eau). Le mélange est extrait trois fois par 10mL d'éther après acidification avec une solution d'acide chlorhydrique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans l'éther de pétrole, filtré, puis séché à l'étuve.

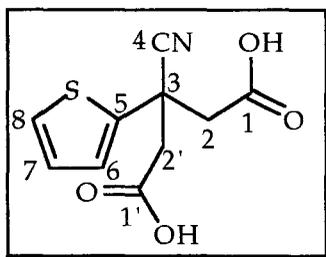
Rdt=95%

L'hydrolyse peut être réalisée sur un mélange de 3-cyano-3-(2-thiényle)-propanoate d'éthyle (**13c**) et de 3-cyano-3-(2-thiényle)-pentane-1,5 dioate de diéthyle (**14c**) dans les mêmes conditions expérimentales. Le chloroforme est ici choisi comme solvant d'extraction, le diacide (**27**) n'étant pas soluble dans celui-ci. La phase organique conduit donc après filtration et évaporation complète du solvant au monoacide (**26**).

RMN  $^1\text{H}$  3.06 (2dd, 2H,  $J_{AB}=-16.8\text{Hz}$ , H-2); 4.55 (t, 1H,  $J_{AX}=J_{BX}=7.33\text{ Hz}$ , H-3); 6.95 (dd, 1H, H-7); 7.11 (dd, 1H,  $J_{6,7}=3.17\text{ Hz}$ , H-6); 7.28 (dd, 1H,  $J_{6,8}=0.98\text{ Hz}$ ;  $J_{7,8}=5.13\text{ Hz}$ , H-8); 10.4 (s, 1H, OH)

Lit. 12

. Acide 3-cyano, 3-(2-thiényle) pentane-1,5-dioïque (**27**)



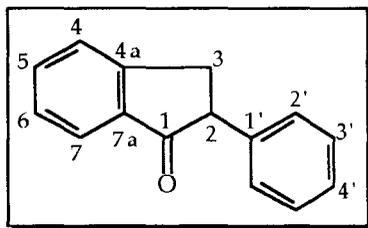
RMN  $^1\text{H}$  3.41 (dd, 4H,  $J=-16.48\text{ Hz}$ , H-2;H-2'); 7.04 (dd, 1H, H-7); 7.14 (dd, 1H, H-6); 7.44 (m, 1H, H-8); 7.54 (s, 1H, H-1'); 7.56 (s, 1H, H-1)

F=130-131°C

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NSO}_4$ calculé:	C, 50.20	H, 3.79	N, 5.85	S, 13.40
trouvé:	C, 49.95	H, 3.95	N, 5.95	S, 13.50

## II. Cyclisations

. 2-phényl-indanone (**28**)



*Mode opératoire:*

*Chauffage conventionnel:* L'acide polyphosphorique (2 g, 8,8 mmol) et l'acide 2,3-diphényl-propanoïque (**23**) (1,24 g, 8,8 mmol) sont portés 3 heures au reflux de l'éthylbenzène (15ml). Après refroidissement, 20 mL d'eau ajoutés au milieu réactionnel qui est extrait à l'éther (2x10 mL). La phase organique est lavée par une solution d'hydroxyde de sodium 3N (2x10 mL), séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée (taux de transformation: 60%).

*Chauffage micro-ondes:* L'acide polyphosphorique (1 g, 4,4 mmol) et l'acide 2,3-diphényl-propanoïque (**23**) (0,62 g, 4,4 mmol) y sont chauffés (5 à 10 min) au bain-marie, jusqu'à obtention d'un liquide homogène. Le mélange est irradié sous micro-ondes pendant 2 minutes à une puissance de 350W. Après refroidissement, 10 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel qui est extrait à l'éther (2x10 mL). La phase organique est lavée par une solution d'hydroxyde de sodium 3N (2x10 mL), séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le solide est recristallisé dans l'éther de pétrole (40-60°C).

Taux de transformation: 58% Rdt=40%

F=97°C

Lit.<sup>13</sup>: 93-94°C

RMN 1H 3,32 (dd, 1H, J=4Hz J=-17,4Hz, H-3a); 3,68 (dd, 1H, J=8,4Hz J=17,4Hz, H-3b); 3,96 (dd, 1H, J=8,4Hz J=4Hz, H-2); 6,9-8,0 (m, 9H, Arom.)

13C 36,0 (C-3); 53,5 (C-2); 121.6 (C-7); 125.5 (C-4); 127.0 (C-6); 127.4 (C-4'); 128.1 (C-4a); 129.3 (C-2'); 130.1 (C-3'); 136.2 (C-5); 137.3 (C-7a); 139.2 (C-1'); 206.7 (C-1)

### CHAPITRE III

### BIBLIOGRAPHIE

1. Uhlig, F.; Snyder, H. R. *Adv. Org. Chem.* **1960**, 1, 35
2. Horning, E. C.; Stromberg, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2680
3. Gilmore, Jr., J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5879
4. Horii, Z.; Ninomiya, K.; Tamura, Y. *J. Pharm. Soc. Japan* **1956**, 76, 163
5. Newman, M. S.; Seshadri, S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 76
6. Spagnolo, P.; Tiecco, M.; Tundo, A.; Martelli, G. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1971**, 556
7. Snyder, H.R.; Elston, C.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3039
8. Mc Elvain, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1922
9. Pettersson, K. *Arkiv Kemi* **1956**, 10, 297
10. Novikov, B.M.; Andreeva, O.A.; Avlessi, F.; Zobacheva, M.M. *Sint. Str. Khim. Prevrashch Org. Soedin Azota: Nitrosoedin, Aminov Aminokislot* **1991**, 83
11. Ramart-Lucas, M.; Papadakis, M. *Ann. Chim.* **1932**, 18, 32
12. Debernadis, J.F.; Zelle, R.E.; Basha, F.Z. **US 5128362** (Cl. 514-408; A61K31/40), 07 Jul. **1992** **US Appl. 144364**, 15 Janv **1988**; 28 pp. *Cont. in part of US Ser N° 555501*
13. Plattner, P. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1604

# CHAPITRE IV

## OXYDATION DE COMPOSES HALOGENES EN ALDEHYDES SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

---

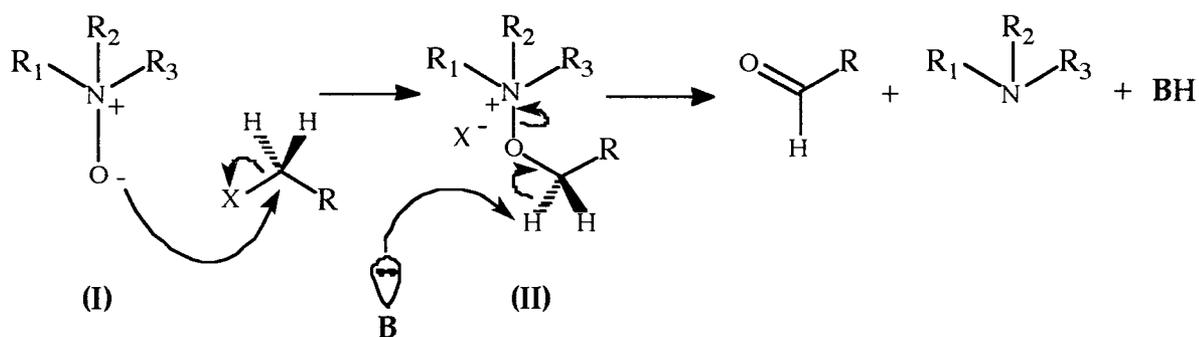
Un des problèmes rencontrés lors de l'oxydation de dérivés halogénés en dérivés carbonylés est de se limiter à la formation d'aldéhyde. La conversion de composés halogénés aliphatiques et aromatiques en aldéhydes est décrite par Kornblum<sup>1</sup>, en présence de diméthylsulfoxyde par chauffage conventionnel. Villemin<sup>2</sup> s'est intéressé plus récemment à l'oxydation d' $\alpha,\beta$ -dibromures en  $\alpha,\beta$ -dicétones sous micro-ondes à l'aide du même oxydant. Nous avons entrepris la transformation de dérivés bromés et iodés en aldéhydes par les N-oxydes sous irradiation micro-ondes.

### I Utilisation de N-Oxydes

Les N-oxydes sont des oxydants sélectifs qui permettent de convertir en deux étapes les bromures et iodures aliphatiques primaires en aldéhydes. Les bromures de benzyle et tosylates<sup>9</sup>, les bromures et chlorures d'allyle réagissent de manière analogues<sup>3,4</sup>. Les N-oxydes couramment utilisés sont ceux de triméthylamine, de pyridine, de diméthylaminopyridine ou de 4-méthylmorpholine.

Schéma 7

*Mécanisme de formation d'aldéhydes à partir de N-oxydes d'amines*



L'évolution des sels en présence de base peut donner lieu à 3 types de réaction:

- Régénération du N-oxyde
- Formation d'un alcène par élimination d'un proton porté par un carbone en  $\beta$  de l'oxygène
- Formation d'un dérivé carbonylé par abstraction d'un proton porté par un carbone en  $\alpha$  de l'oxygène

La formation d'aldéhyde à partir d'un dérivé halogéné en présence de N-oxyde avancée par Abramovitch<sup>5</sup> s'effectue en deux étapes: l'attaque nucléophile de l'atome d'oxygène du N-oxyde (**I**) sur le carbone porteur de l'halogène conduit au produit de O-alkylation **2**. Le méthylène porté par l'oxygène du composé (**II**) présente des hydrogènes dont le caractère acide permet d'envisager leur élimination en présence d'une base appropriée. L'aldéhyde est donc obtenu parallèlement à l'amine libre après rupture de la liaison N-O (schéma 7).

Mukaiyama et ses collaborateurs<sup>8</sup> ont obtenu de bons résultats avec le N-oxyde de 4-diméthylaminopyridine (**DMAP**) dans l'acétonitrile en utilisant comme base le 1,8-diazabicyclo-(5.4.0)undec-7-ène (**DBU**). Dans le DMAP, le groupement 'diméthyl-amino' porté par le noyau pyridinique favorise la formation du sel O-alkylé en stabilisant la charge positive portée par l'atome d'azote intracyclique; celle-ci est délocalisée par résonance sur l'atome d'azote de l'amine exocyclique.

L'étape de déprotonation qui conduit à l'aldéhyde nécessite une base telle que le 1,8-diazabicyclo-(5.4.0) undec-7-ène (**DBU**). Cette dernière présente un encombrement stérique suffisant pour éviter l'attaque nucléophile de l'atome d'azote  $sp_2$  sur la fonction aldéhyde. Le caractère basique du **DBU** est accentué par la présence du doublet de l'atome d'azote ( $sp_3$ ) en équilibre avec sa forme imine tautomère. Selon Mukaiyama<sup>8</sup>, l'utilisation du N-oxyde de pyridine<sup>6,7</sup> **1** ou du N-oxyde de triméthylamine dans l'acétonitrile ne serait efficace qu'avec les dérivés aromatiques tels que le bromure de benzyle<sup>6</sup>. La transformation du bromure de benzyle en benzaldéhyde en présence de DMAP est effectuée en deux

étapes: le sel de pyridinium est obtenu à température ambiante dans l'acétonitrile pendant 1,5 heure; après addition du DBU, le milieu réactionnel est porté à reflux durant 20 minutes (Rdt: 98%). L'utilisation du N-oxyde de pyridine et d'hydroxyde de sodium selon le même procédé conduit à 86% de benzaldéhyde<sup>7</sup>.

Dans le cas du bromure d'octyle, 15 heures de reflux sont nécessaires pour former le sel O-alkylé dans l'acétonitrile en présence de DMAP. Après 40 minutes de reflux en présence de DBU, 83% d'octanal sont isolés<sup>8</sup>.

Un solvant très polaire comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) permet d'éviter dans certain cas l'addition d'une base. Le N-Oxyde de triméthylamine (TMANO) utilisé par Godfrey et Ganem<sup>4</sup> permet d'obtenir le dodécanal à température ambiante dans le DMSO à partir du bromure de dodécyle (83%).

## II Réactions d'oxydation sous champ de micro-ondes

Peu d'oxydations ont pu être menées sous irradiation micro-ondes: Gedye et ses collaborateurs<sup>10</sup> ont décrit la transformation du toluène en acide benzoïque par le permanganate en système fermé en soulignant les risques importants d'explosion. Nous avons entrepris au laboratoire la préparation d'aldéhydes aromatiques à partir de dérivés bromés sous champ de micro-ondes. Des rendements satisfaisants ont pu être obtenus sans solvant avec le N-oxyde de pyridine.

### II.1 Oxydation de dérivés parasubstitués du bromure de benzyle

La synthèse d'aldéhydes à partir de dérivés halogénés sous champ de micro-ondes présente un grand intérêt de part sa simplicité de mise en oeuvre. Elle permet d'accéder rapidement et proprement aux aldéhydes aromatiques fonctionnalisés. Pour l'ensemble des travaux expérimentaux, les rendements molaires ont été calculés à partir des spectres de résonance magnétique nucléaire

du  $^1\text{H}$  des bruts réactionnels. Le rendement est calculé à partir des signaux singulets attribués aux protons du méthylène benzylique et du groupement aldéhyde.

*. Oxydation du bromure de benzyle*

L'oxydation du bromure de benzyle par le N-oxyde de pyridine sous micro-ondes permet d'accéder rapidement en absence de base à un benzaldéhyde de haute pureté (Tableau 14).

Tableau 14

*Comparaison quantitative de méthodes de synthèse du benzaldéhyde à partir du bromure de benzyle*

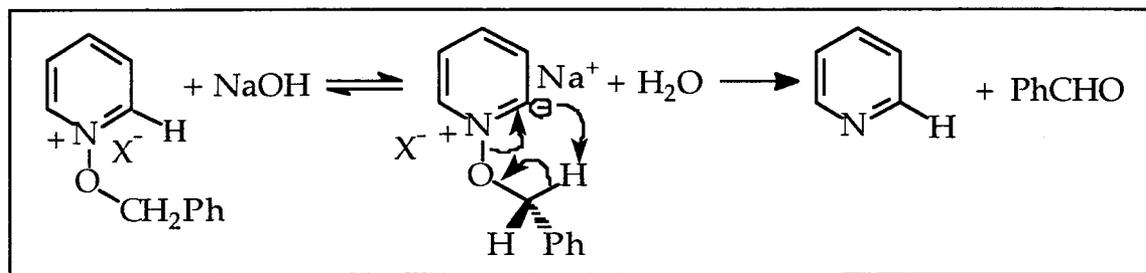
Chauffage	Conditions	Rdt en benzaldéhyde
Conventionnel dans l'acétonitrile	2h reflux	0%
Conventionnel dans l'acétonitrile	2h reflux puis 20min de reflux avec DBU	88%
Micro-ondes	120s , 160W	90%

Une analyse spectroscopique systématique des bruts réactionnels a permis de mettre en évidence l'absence de bromure de 1-benzyloxy pyridinium obtenu par Mukaiyama<sup>8</sup> sous chauffage conventionnel. Une décomposition thermique immédiate du sel en aldéhyde a lieu sous irradiation de micro-ondes. Ce phénomène n'a pas été constaté par chauffage classique (Tableau 14). Pour Manning<sup>11</sup>, la formation du benzaldéhyde résulte de la décomposition intramoléculaire du sel de pyridinium (schéma 8): un des protons en  $\alpha$  du cycle pyridinique est arraché par une base minérale (l'hydroxyde de sodium ou de potassium); l'anion formé libère l'aldéhyde par déprotonation du méthylène benzylique et récupération du doublet de l'azote cyclique. Ce mécanisme est fondé sur la deutération d'un des carbones en  $\alpha$  de l'azote dans la pyridine,

lorsque le carbone benzylique lié à l'oxygène est au départ porteur de deux atomes de deutérium.

Schéma 8

Décomposition du sel de N-Benzyloxypyridinium en benzaldéhyde

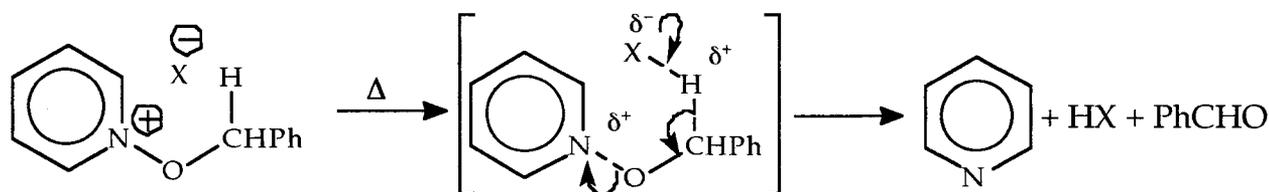


D'autres schémas réactionnels peuvent être envisagés:

1° Intervention de l'anion associé au sel O-alkylé

On peut supposer que l'énergie apportée au système s'avère suffisante pour favoriser la dissociation ionique du bromure de 1-benzyloxypyridinium; le doublet électronique de l'ion bromure n'étant plus sollicité par la liaison N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, celui-ci se comporte comme une base et permet d'accéder au benzaldéhyde par déprotonation du méthylène porté par l'oxygène du dérivé O-alkylé intermédiaire:

Schéma 9



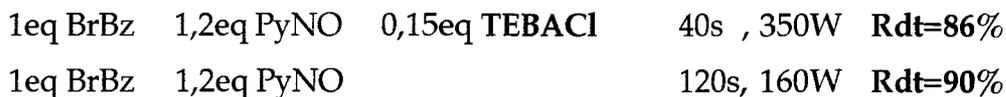
Les hydrogènes benzyliques présentent une acidité assez forte pour être arrachés même par des bases assez faibles comme les halogénures; lorsque ces mêmes hydrogènes ne sont pas benzyliques, l'élimination n'a pas lieu.

Les rendements en benzaldéhyde sont améliorés en présence d'une quantité catalytique de chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBACl). La décomposition de l'ion 1-benzyloxypyridinium en aldéhyde, selon le mécanisme

supposé ci-dessus, est facilité par le caractère plus basique de l'ion chlorure ( dans ce cas, les fluorures ( $X=F$ ) devraient être plus efficaces).

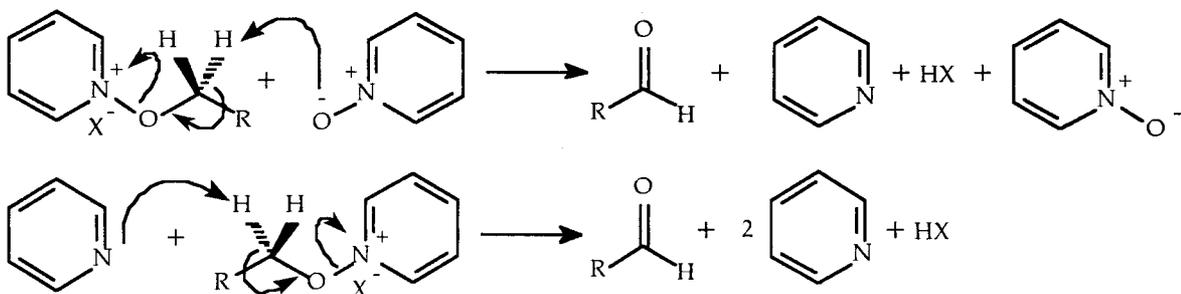
Un excès de N-oxyde de pyridine s'avère bénéfique au cours de la transformation du bromure de benzyle en benzaldéhyde (N-oxyde/ $C_6H_5CH_2Br=2$  ;  $t=40s$ ;  $350W$ ;  $T_c=58\%$ ). La présence de chlorure de benzyltriéthylammonium permet d'améliorer le taux de conversion et de réduire la quantité d'oxydant nécessaire sur un temps très court (30s-40s).

Dans cette étude, le temps d'exposition correspond toujours à un maximum de conversion en aldéhyde. La réaction n'a lieu que pendant l'irradiation micro-ondes. En adoptant une puissance moins importante, il est possible d'augmenter ce temps d'exposition, ce qui conduit à de sensibles augmentations du taux de transformation. Dans ces conditions, le catalyseur ne s'impose plus si le temps d'irradiation de micro-ondes est suffisant:



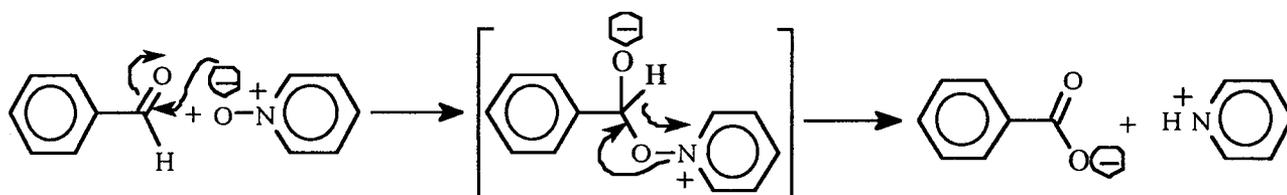
## 2° Action du N-oxyde de pyridine et de la pyridine sur le sel O-alkylé

Schéma 10



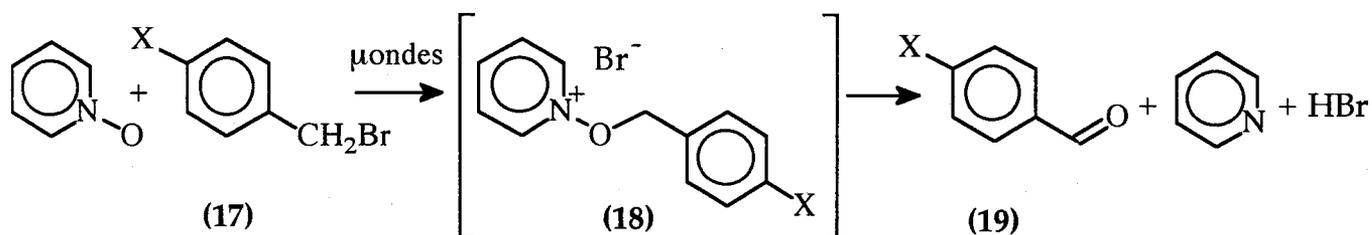
Le sel O-alkylé doit également être sensible aux bases telles que la pyridine et le N-oxyde de pyridine lors de réaction d'élimination (schéma 10).

La formation d'acide benzoïque à partir du benzaldéhyde en présence d'un large excès de N-oxyde pyridine met toutefois en évidence le caractère nucléophile de l'oxygène porté par l'azote:



. Généralisation de la méthode

La préparation des aldéhydes aromatiques à partir de N-oxyde de pyridine et des bromures benzyliques correspondants est réalisée en une seule étape sous irradiation de micro-ondes en absence de solvant avec de bons rendements (tableau 15).



(17a); (18a); (19a) : X=H      (17c); (19c) : X=OCH<sub>3</sub>

(17b); (19b)      : X=NO<sub>2</sub>      (17d); (19d) : X=CH<sub>3</sub>      (17e); (19e) : X=CH<sub>3</sub>COO

L'analyse spectroscopique des produits de réaction en fin d'exposition micro-ondes montre l'absence des sels O-alkylés (18) rencontrés lors d'un chauffage conventionnel. La décomposition thermique de ces sels aromatiques a donc lieu très rapidement car la vitesse de chauffage sous micro-ondes est liée à la densité d'énergie importante générée "in situ".

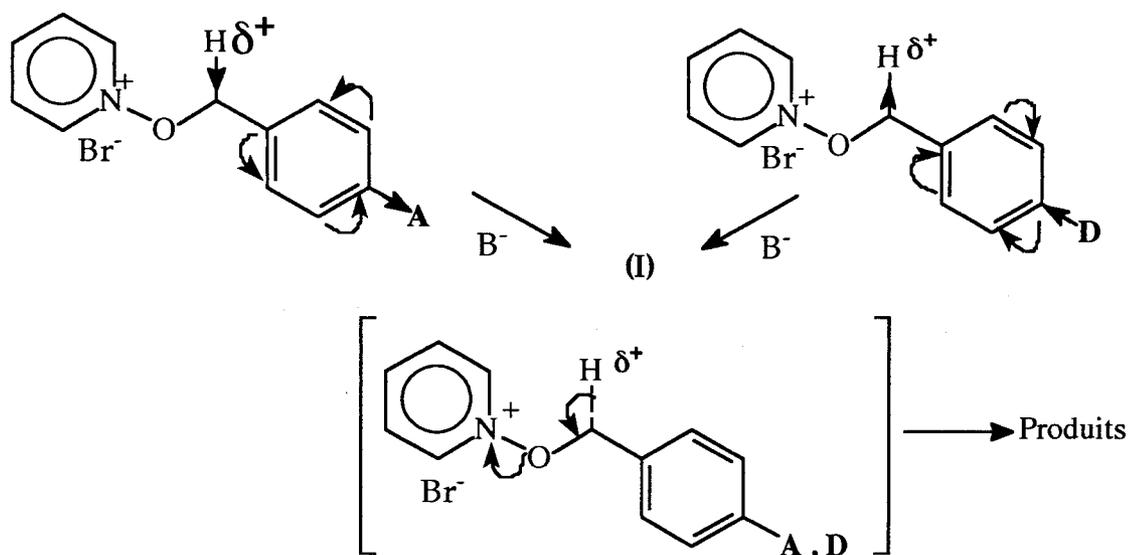
Tableau 15

*Synthèse d'aldéhydes aromatiques parasubstitués à partir des bromures correspondants sous irradiation micro-ondes*

Substrats	N-Oxyde de pyridine (équivalent vis à vis du substrat)	Puissance (W)	Temps (s)	Rendement en (19) (%)
(17a)	1,2	160	120	90
(17b)	1,2	160	120	90
(17c)	2	350	40	92
(17c)	1,2	160	120	3
(17d)	1,2	160	120	80
(17e)	1,2	350	40	40

La nature du substituant X modifie la réactivité du substrat vis à vis du N-oxyde: lorsque X est très électrodonneur, l'attaque nucléophile de l'atome d'oxygène du N-oxyde sur le méthylène benzylique est plus difficile; de bons rendements en aldéhyde sont obtenus avec un excès de N-oxyde pendant un court temps d'exposition à plus forte puissance. Lorsque X est très électroattracteur, l'étape de formation du sel O-alkylé nécessite moins d'énergie (160W). Les résultats expérimentaux sont donc liés aux différences de polarisation de la liaison C-Br. D'un point de vue général, la formation du sel O-alkylé constitue l'étape lente de la réaction.

Dans le cas des composés aromatiques étudiés, le sel (18) est transformé en aldéhyde dès sa formation par l'intermédiaire d'une base. On peut toutefois supposer qu'un groupement attracteur A favorise l'étape de déprotonation, les protons benzyliques étant plus acide qu'en présence d'un groupement donneur D sur le cycle benzénique.



Dans ce cas, la formation du sel de N-alcoxy pyridinium est l'étape la plus rapide.

## II.2 Oxydation des dérivés halogénés aliphatiques

La préparation d'aldéhydes aliphatiques à partir des dérivés aliphatiques bromés correspondants en présence de N-oxyde de 4-diméthylaminopyridine est décrite par Mukaiyama et ses collaborateurs<sup>8</sup> dans l'acétonitrile. Nous avons tenté d'oxyder quelques dérivés halogénés aliphatiques non ramifiés par la N-oxyde de pyridine sous champ de micro-ondes en absence de solvant. Il n'a pas été possible de convertir les substrats en aldéhyde en une seule étape. La synthèse s'effectue en deux temps:

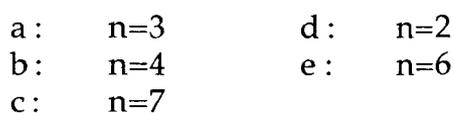
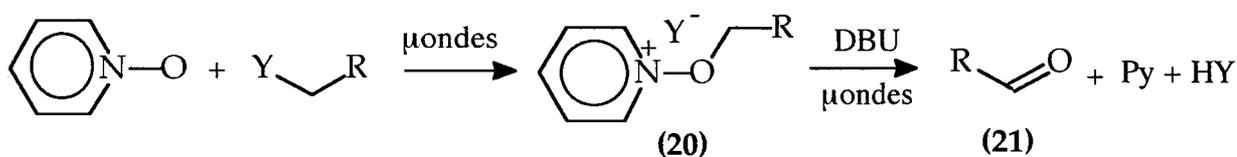


Tableau 16

Evolution des halogénures aliphatiques en présence de N-oxyde de pyridine sous micro-ondes

Y	Substrat (1eq) (nature de R)	N-oxyde de pyridine (eq)	TEBACl (eq)	P (W)	t (s)	(20)/RCH <sub>2</sub> Y/(21)
Br	a	2	0,15	350	120	20/77/3
Br	b	1,5	0,15	350	120	30/65/5
Br	c	1,5	0,15	350	120	10/87/3
I	d	1	0,15	160	120	50/45/5
I	b	2	0,15	160	120	85/10/5
I	e	2	0,15	160	120	20/78/2

Tableau 17

Evolution des bromures et iodures d'hexyle (b) et d'octyle (e) en fonction du mode de chauffage et du N-oxyde utilisé

Substrat (1eq)	PyNO(eq)	DMAPNO(eq)	Cond. expérimentales	Rdt (21)
Y=Br, b	-	1,2	12h reflux dans acétonitrile puis 40mn reflux avec 1,2eq DBU	85%
Y=Br, b	-	1,2	2min, 160W, 0,15eq TEBACl puis 1min 160W avec 2eq DBU	70%
Y=I, b	2	-	2min, 160W, 0,15eq TEBACl puis 1min 160W avec 2eq DBU	80%
Y=Br, e	-	1,2	15h reflux dans acétonitrile puis 40mn reflux avec 1,2eq DBU	80%
Y=I, e	-	1,2	3min, 160W, 0,15eq TEBACl puis 1min 160W avec 2eq DBU	25%
Y=I, e	2	-	3min, 160W, 0,15eq TEBACl puis 1min 160W avec 2eq DBU	35%

Un dérivé aliphatique halogéné conduit essentiellement au sel de pyridinium O-alkylé correspondant en présence de N-oxyde de pyridine sous

irradiation de micro-ondes (3 à 5% d'aldéhyde formé). Dans le cas des dérivés bromés (Y=Br), le taux de transformation est peu satisfaisant malgré un temps d'exposition et une puissance élevée. La présence de catalyseur de transfert de phase (TEBACl) n'a pas permis d'améliorer les rendements en sels O-alkylés. Les dérivés iodés (Y=I), plus sensibles aux attaques nucléophiles, s'avèrent plus intéressants. Les différences de réactivité entre les dérivés halogénés aliphatiques et aromatiques étudiés sont liées au caractère plus ou moins électrophile du carbone situé en  $\alpha$  de l'halogène. D'autre part, l'attaque nucléophile de ce dernier par l'oxygène du N-oxyde est très difficile lorsque la chaîne carbonée du substrat présente un volume stérique important. Toutefois, l'encombrement stérique ne semble pas être déterminant car il entraînerait la formation d'alcènes. La synthèse de (21) nécessite des temps d'exposition aux micro-ondes suffisamment importants pour conduire à l'halogénure de pyridinium O-alkylé. La méthode est limitée par la formation de produits de dégradation lors d'une exposition prolongée des dérivés iodés aux micro-ondes. L'utilisation du N-oxyde de 4-diméthylaminopyridine n'a pas permis d'améliorer les taux de conversion (Tableau 17).

## CONCLUSION

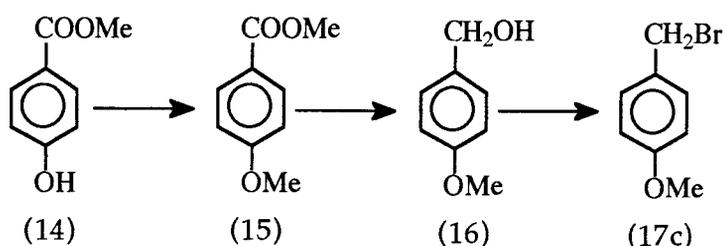
Dans la continuité de nos travaux sur les réactions d'alkylation en milieu hétérogène (solide-liquide), nous avons utilisé un catalyseur de transfert de phase dans les réactions d'oxydation étudiées, celui-ci facilitant l'ionisation des substrats. Les dérivés bromés benzéniques parasubstitués sont très réactifs vis à vis du N-oxyde de pyridine sous micro-ondes et conduisent directement aux aldéhydes correspondants en absence d'agent de transfert de phase. Des conditions expérimentales analogues s'avèrent insuffisantes pour oxyder les dérivés halogénés aliphatiques malgré la présence d'un sel d'ammonium.

## PARTIE EXPERIMENTALE

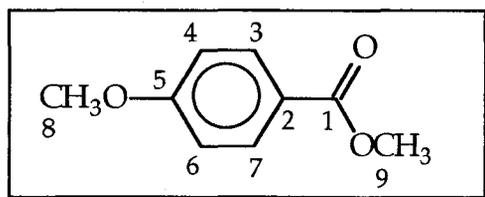
---

### I. Synthèse des bromures benzyliques parasubstitués

#### 1.1 Synthèse du 4-(bromométhyl)-anisole (17c) par voie chimique:



##### 1.1.1 Synthèse de la 4-méthoxy benzoate de méthyle (15)



##### Mode opératoire:

10g de 4-hydroxybenzoate de méthyle (14) (56 mmol) sont solubilisés dans une solution de soude 2,5N (26mL). Le sulfate de diméthyle (7g, 56 mmol) est ensuite additionné goutte à goutte à une température de 10°C. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures puis, après refroidissement, extrait à l'éther (2 fois 25mL). La phase organique est lavée avec une solution d'acide sulfurique diluée, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée jusqu'à précipitation du produit. Les cristaux (7,9g) sont séchés sous pression réduite (10 Torr) durant une heure.

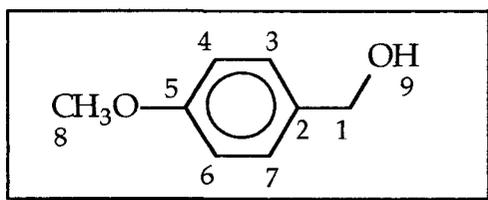
Rdt: 85%

F=48-49°C

Lit<sup>12</sup>: Eb=132-133°C/15; F=49-50°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3.84 (s, 3H, H-8); 3.87 (s, 3H, H-9); 6.9 (d, 2H, H-4, H-6);  
7.98 (d, 2H, H-3;H-7)

### 1.1.2 Synthèse du 4-méthoxyphényl méthanol (16)



*Mode opératoire:*

8,3 g (50 mmol) de 4-méthoxybenzoate de méthyle (15) en solution dans le tétrahydrofurane (10 mL) sont additionnés goutte à goutte à un mélange de 7,2g d'aluminohydruure de lithium (4,7 g, 125mmol) et de 80 mL de tétrahydrofurane à une température de 0°C. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. L'excès d'hydruure est détruit par 20 mL de méthanol puis 20 mL d'acide chlorhydrique (6N). Après filtration, le solide est lavée avec 30 mL de tétrahydrofurane; le filtrat est concentré puis extrait avec 2 fois 10 mL de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis distillée sous pression réduite.

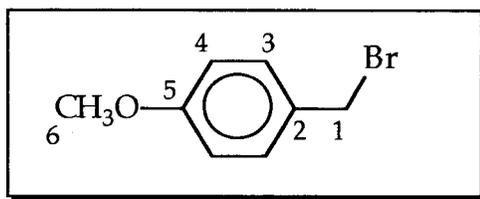
Rdt: 95%

Eb=134-135°C/12

Lit<sup>13</sup>: Eb=150-151°C/27

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3.3 (s, 1H, H-9); 3.75 (s, 3H, H-8); 4.50 (s, 2H, H-1); 6.82 (d, 2H, H-4 ; H-6); 7.2 (d, 2H, H-3 ; H-7)

## 1.1.3 Synthèse du 4-(bromométhyl)-anisole (17c)

*Mode opératoire:*

4,35 g de tribromure de phosphore (16 mmol) sont placés dans un tricol surmonté d'un réfrigérant ascendant. Après addition à 0°C d'un mélange de 4-(hydroxyméthyl)-anisole (5 g, 36,2 mmol) et de 1g de pyridine, les réactants sont abandonnés une nuit à température ambiante. La masse laiteuse est ensuite portée 3 heures au bain-marie à 60°C, hydrolysée à froid par de l'eau glacée puis filtrée et lavée à l'éther. Après décantation et extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées, séchées sur chlorure de calcium puis distillées.

Rdt: 55%

Eb: 126-127°C/12

Lit<sup>14</sup>: 110°C/0.05

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3,8 (s, 3H, H-6) ; 4,5 (s, 2H, H-1) ; 6,9 (d, 2H, H-4, J= 8,6 Hz) ; 7,3 (d, 2H, H-3)

<sup>13</sup>C 33.9 (C-1) ; 55.2 (C-6) ; 114.7 (C-4) ; 129.9 (C-3) ; 130.3 (C-2) ; 159.7 (C-5).

1.2 Synthèse du 4-(bromométhyl)-anisole (17c) par voie photochimique<sup>15</sup>:*Mode opératoire:*

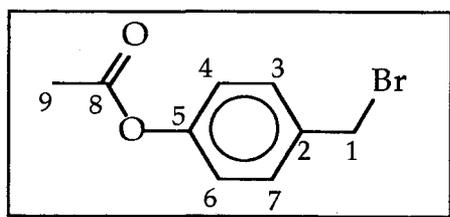
2g (16,4 mmol) de 4-méthylanisole et 1,5g (8,2 mmol) de N-bromo-succinimide sont ajoutés à 100 mL de tétrachlorure de carbone anhydre et à

quelques grains de pierre ponce dans un ballon muni d'un réfrigérant. L'ensemble est maintenu à reflux par exposition à la lumière de deux spots de 500W pendant 1heure. Après refroidissement, la solution est filtrée, concentrée puis distillée sous pression réduite.

Rdt=50% (Taux de transformation=70%)

Eb=125-126°C/10mm

### 1.3 Synthèse du l'acétate de (4-bromométhyl)phényle (17e)



*Mode opératoire:*

3g (20 mmol) de p-acétoxytoluène et 5.3g (30 mmol) de N-bromo-succinimide sont ajoutés à 100 mL de tétrachlorure de carbone anhydre. L'ensemble est maintenu à reflux à l'aide de deux lampes de 500W pendant 1heure. Après refroidissement, la solution est filtrée, puis concentrée jusqu'à disparition complète du solvant. Les cristaux sont recristallisés dans l'éther de pétrole, filtrés puis séchés à 40°C.

Rdt: 95% (Taux de transformation de 100%)

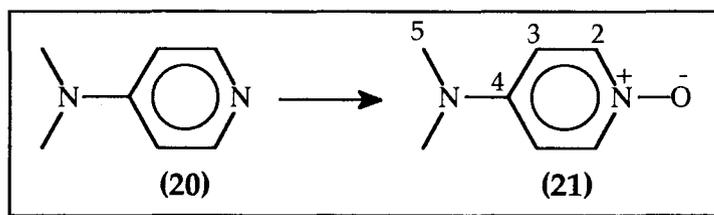
F=54-55°C

Lit16: F=53-56°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,3 (s, 3H, H-9) ; 4,45 (s, 2H, H-1) ; 7,4 (d, 2H, H-3 et H-7,  $J = 8,5 \text{ Hz}$ ) ; 7,6 (d, 2H, H-4 et H-6)

$^{13}\text{C}$  21,2(C-9); 32,8 (C-1); 121,8(C-4 et C-6) ; 129.4 (C-3 et C-7); 135,4(C-2) ; 151,3 (C-5) ; 169,1 (C-8)

## II. Synthèse du N-oxyde de 4-diméthylaminopyridine



### Mode opératoire:

50mmol d'eau oxygénée à 30% (5.6g) sont additionnés pendant une heure à un mélange de 3.6g (30mmol) de 4-diméthylaminopyridine (20), 4.6g (44mmol) de benzonitrile et 1.5g (18mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium en solution dans le méthanol (70mL). Après 12 heures d'agitation magnétique, 100mL d'eau sont ajoutés au mélange; celui-ci est abandonné 5h à 0°C. Le benzamide formé est ensuite filtré: la solution aqueuse évaporée sous pression réduite conduit à un résidu jaunâtre que l'on extrait ensuite six fois par 20mL de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis portée à reflux dans 50mL d'acide sulfurique (20%) pendant deux heures. Après filtration de l'acide benzoïque formé et extraction de la solution aqueuse au chloroforme (3x15mL), la phase organique est lavée trois fois par 10mL d'hydroxyde de sodium (0.5N), séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée pour conduire au N-oxyde pur (21).

Rdt=50%

F=213-215°C

lit<sup>17</sup>: F=216-218°C

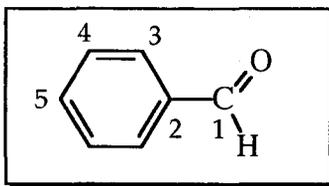
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3.1 (s, 6H, H-5); 6.5 (2H, d, J=5.8Hz, H-3); 8,0 (d, 2H, J=5.8Hz, H-2)

<sup>13</sup>C 39.0 (C-5); 107.1(C-3); 138,0 (C-2); 147.4 (C-4)

### III. Synthèse d'aldéhydes à partir des sels de pyridiniums

#### 3.1 Synthèses des aldéhydes aromatiques (19)

##### 3.1.1 Benzaldéhyde (19a)



*Modes opératoires:*

*Chauffage conventionnel:* 1 g ( 5.8 mmol) de bromure de benzyle et 0.7g ( 7.3 mmol) de N-oxyde de pyridine en solution dans l'acétonitrile sont maintenus à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est de nouveau porté à reflux durant 20 minutes en présence de 7.3 mmol de 1,8-diazabicyclo-(5.4.0) undec-7-ène (DBU). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite jusqu'à disparition complète de l'acétonitrile, puis dilué par 20 mL d'éther. La phase organique est lavée par une solution 0.5N d'acide chlorhydrique, à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée sous pression réduite.

Rdt=88%

Eb=60°C/10

Lit<sup>18</sup>: 178°-179°C; 74°C/24

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7.5-7.8 (m, 5H, Arom.); 10.1 (s, 1H, H-1)

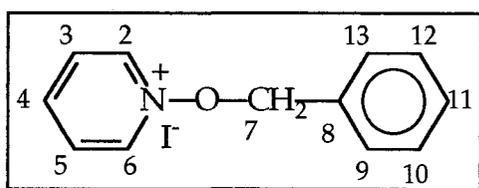
<sup>13</sup>C 129 (C-4); 129.4 (C-3); 134.5 (C-5); 136.6 (C-2); 192.15 (C-1)

*Chauffage micro-ondes:* 1.25 g ( 5.8 mmol) de bromure de benzyle et 0.67g ( 7 mmol) de N-oxyde de pyridine sont intimement mélangés

sous agitation magnétique. Après 120 s d'exposition sous micro-ondes à 160W, 10 mL d'eau sont versés dans le milieu réactionnel: la phase aqueuse est extraite trois fois par 10 mL d'éther. Suite aux lavages successifs avec une solution 0.5N d'acide chlorhydrique et à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée jusqu'à disparition complète du solvant.

Rdt=90%

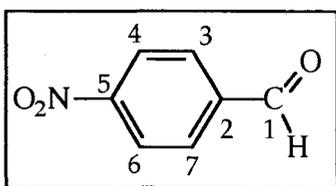
. Structure de l'iodure de benzyloxypyridinium (**18a**)



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.83 (s, 2H, H-7); 7.2 (m, 5H, H-9,10,11,12,13); 8.15 (m, 2H, H-3, H-5); 8.45 (m, 1H, H-4); 9.55 (d, 2H, H-2, H-6)  
 $^{13}\text{C}$  84.9 (C-7); 128.7 (C-9, C-13); 128.9 (C-11); 129.1 (C-10, C-12); 130.7 (C-3, C-5); 142.0 (C-2, C-6); 145.0 (C-4)

### 3.1.2 Dérivés parasubstitués du benzaldéhyde

. p-nitrobenzaldéhyde (**19b**)



*Mode opératoire:*

1 g ( 5.8 mmol) de 1-bromométhyl 4-nitrobenzène et 0.67g ( 7 mmol)

de N-oxyde de pyridine sont mélangés sous agitation magnétique. Après 120 s d'exposition sous micro-ondes à 160W, 10 mL d'eau sont versés dans le milieu réactionnel: la phase aqueuse est extraite trois fois par 10 mL d'éther. Suite aux lavages successifs avec une solution 0.5N d'acide chlorhydrique et à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée jusqu'à la formation de cristaux.

Rdt=90%

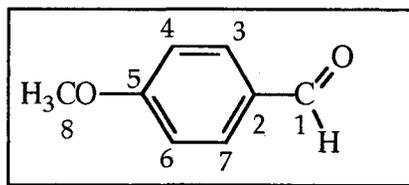
F=104-105°C

Lit<sup>19</sup>: 105°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7.9-8.3 (2d, 4H, arom.); 10.1 (s, 1H, H-1)

<sup>13</sup>C 124.1 (C-3, C-7); 130.4 (C-2); 140.0 (C-4, C-6); 151.0 (C-5);  
190.1 (C-1)

. p-anisaldéhyde (19c)



*Mode opératoire:*

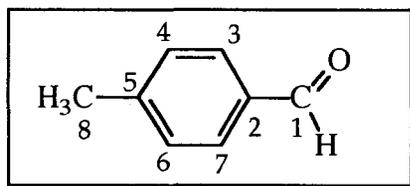
1.15 g ( 5.8 mmol) de 4-(bromométhyl)-anisole (17c) et 1.10 g ( 11.6 mmol) de N-oxyde de pyridine sont mélangés sous agitation magnétique puis irradiés pendant 40 s sous micro-ondes à 350W: 10 mL d'eau sont versés dans le milieu réactionnel qui est extrait trois fois par 10 mL d'éther. La phase organique est lavée par une solution 0.5N d'acide chlorhydrique puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et enfin distillée sous pression réduite.

Rdt=92%

Eb=85-86°C/2

lit<sup>20</sup>: 116-116.5°C/10

RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	3.92 (s, 3H, H-8); 7.05 (d, 2H, H-4, H-6); 7.83 (d, 2H, H-3, H-7); 9.95 (s, 1H, H-1)
$^{13}\text{C}$	55.5 (C-8); 114.1 (C-5); 130.0 (C-4, C-6); 132.1 (C-3, C-7); 164.8 (C-2); 190.5 (C-1)

. p-tolualdéhyde (**19d**)*Mode opératoire:*

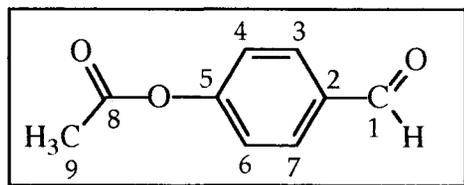
1.07 g ( 5.8 mmol) de 4-(bromométhyl)-toluène et 0.67 g ( 7 mmol) de N-oxyle de pyridine sont mélangés sous agitation magnétique puis irradiés pendant 120 s sous micro-ondes à 160W. L'aldéhyde (**19d**) formé est isolé comme précédemment.

Rdt=80%

Eb= 105-106°C/10

lit<sup>21</sup>: 106°C/10

RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	2.42 (s, 3H, H-8); 7.32 (d, 2H, H-4, H-6); 7.75 (d, 2H, H-3, H-7); 10.0 (s, 1H, H-1)
$^{13}\text{C}$	21.7 (C-8); 129.6 (C-5); 129.8 (C-4, C-6); 134.2 (C-3, C-7); 145.3 (C-2); 191.8 (C-1)

. p-acétoxy-benzaldéhyde (**19e**)

*Mode opératoire:*

1.33 g ( 5.8 mmol) d'acétate de (4-bromométhyl)phényle (**17e**) et 0.67 g ( 7 mmol) de N-oxyde de pyridine sont mélangés sous agitation magnétique puis irradiés pendant 40 s sous micro-ondes à 350W: 10 mL d'eau sont versés dans le milieu réactionnel, extraits trois fois par 10 mL d'éther. Après lavage par une solution 0.5N d'acide chlorhydrique et à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et distillée sous pression réduite.

Rdt=40%

Eb= 149-150°C/15

lit<sup>22</sup>: 153°C/17

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2.30 (s, 3H, H-9); 7.25 (d, 2H, H-4, H-6); 7.90 (d, 2H, H-3, H-7); 10.05 (s, 1H, H-1)

<sup>13</sup>C 21.1 (C-9); 122.3 (C-5); 131.2 (C-4, C-6); 134.0 (C-3, C-7); 155.3 (C-2); 168.5 (C-8); 190.8 (C-1)

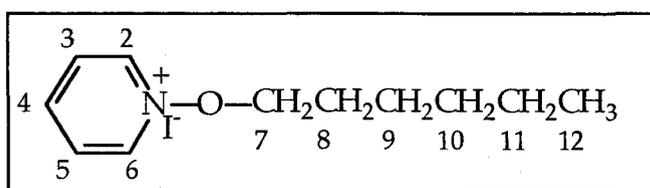
### 3.2 Synthèses des sels d'alcoypyridiniums et des aldéhydes correspondants

*Chauffage conventionnel:* 16 mmol d'iodure (ou bromure) d'alkyle et 19.2 à 32 mmol de N-oxyde de pyridine (ou 4-diméthylaminopyridine) en solution dans l'acétonitrile sont maintenus à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est de nouveau porté à reflux durant 40 minutes en présence de 19.2 mmol de 1,8-diazabicyclo-(5.4.0) undec-7-ène (DBU). Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite jusqu'à disparition complète de l'acétonitrile, puis dilué par 20 mL d'éther. La phase organique est lavée successivement par une solution 0.5N d'acide chlorhydrique et à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée sous pression réduite.

*Chauffage micro-ondes:* 8 mmol d'iodure d'alkyle sont introduits dans

un réacteur contenant 16 mmol de N-oxyde de pyridine et 1.2 mmol de chlorure de benzyltriéthylammonium. Après deux minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est porté à 160W sous irradiation de micro-ondes pendant 2 ou 3 minutes. L'analyse des produits de réaction par résonance magnétique nucléaire à ce stade ont permis d'estimer le taux de conversion en sel d'alcoypyridinium. Le mélange est de nouveau irradié pendant 1min à 160W en présence de 16 mmol de DBU. Après refroidissement, 10 mL d'eau distillée sont versés dans le réacteur puis on extrait ensuite à l'éther (3x10 mL). La phase organique est finalement séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée jusqu'à disparition complète du solvant.

### 3.2.1 Iodure de hexyloxyypyridinium (20b)

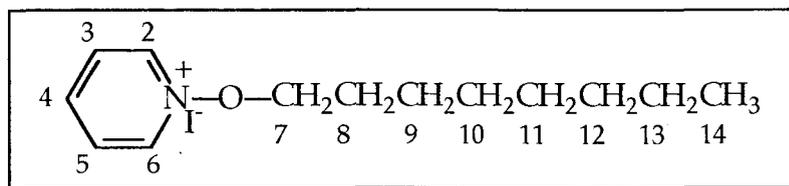


Taux de transformation: 90%

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.71 (t, 3H, H-12); 1.05 (m, 4H, H-10, H-11); 1.25 (m, 2H, H-9); 1.68 (m, 2H, H-8); 4.62 (t, 2H, H-7); 8.25 (m, 2H, H-3, H-5); 8.5 (m, 1H, H-4); 9.35 (d, 2H, H-2, H-6)

$^{13}\text{C}$  13.9 (C-12); 22.3 (C-11); 24.8 et 27.5 (C-8, C-9); 31.2 (C-10); 84.5 (C-7); 130.3 (C-3, C-5); 141.4 (C-2, C-6); 145.1 (C-4)

### 3.2.2 Iodure d'octyloxyypyridinium (20e)

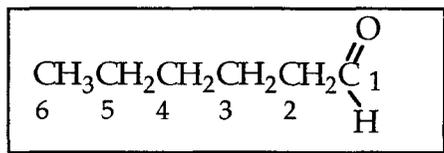


Taux de transformation: 22%

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.7 (t, 3H, H-14); 1.05 (m, 4H, H-10, H-11, H-12, H-13);  
1.25 (m, 2H, H-9); 1.68 (m, 2H, H-8); 4.62 (t, 2H, H-7);  
8.25 (m, 2H, H-3, H-5); 8.5 (m, 1H, H-4); 9.35 (d, 2H, H-2,  
H-6)

$^{13}\text{C}$  13.3 (C-14); 21.8 (C-13); 30.9 (C-12); 24.5, 26.9, 28.2 et 28.4  
(C-8, 9, 10, 11); 31.2 (C-10); 83.9 (C-7); 129.7 (C-3, C-5);  
140.7 (C-2, C-6); 144.5 (C-4)

### 3.2.3 Hexanal (21b)



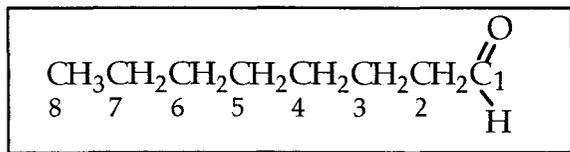
Eb=30-31°C/12

Lit<sup>23</sup>: 128°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.87 (t, 3H, H-6); 1.30 (m, 4H, H-4, 5); 1.65 (m, 2H, H-3);  
2.42 (td, 2H, H-2); 9.75 (t, 1H, H-1)

$^{13}\text{C}$  13.7 (C-6); 21.7 (C-5); 22.3 (C-3) et ; 31.2(C-4); 43.8 (C-2);  
202.8 (C-1)

### 3.2.4 Octanal (21e)



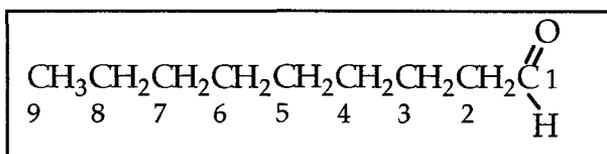
Eb=70-71°C/20

Lit<sup>22</sup>: 167-169°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.87 (t, 3H, H-8); 1.30 (m, 8H, H-4, 5, 6, 7); 1.65 (m, 2H, H-3); 2.42 (td, 2H, H-2); 9.75 (t, 1H, H-1)

$^{13}\text{C}$  14.0 (C-8); 22.1 (C-3); 22.6 (C-7); 29.0 et 29.1 (C-4 ; C-5); 31.7 (C-6); 43.9 (C-2); 202.8 (C-1)

### 3.2.5 Nonanal (21c)



Eb=89-90°C/20

Lit<sup>24</sup>: 190-192°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.87 (t, 3H, H-9); 1.30(m, 10H, H-4, 5, 6, 7, 8); 1.65 (m, 2H, H-3); 2.42 (td, 2H, H-2); 9.75 (t, 1H, H-1)

$^{13}\text{C}$  14.0 (C-9); 22.1 (C-3); 22.6 (C-8); 29.1 (C-4, C-5); 29.3 C-6); 31.8 (C-7); 43.9 (C-2); 202.7 (C-1)

## CHAPITRE IV

### BIBLIOGRAPHIE

1. Kornblum, N.; Jones W.J.; Anderson, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4113
2. Villemin, D.; Hammadi, M. *Synth. Commun.* **1995**, 25(20), 3145
3. Franzen, V. ; Otto, S. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1360
4. Godfrey, A. ; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4825
5. Abramovitch, R.A.; *Pyridine and its derivatives* Vol. 14, supplement, Part 2, 81 Wiley & Sons, New York
6. Feely, W. ; Lehn, L.; Boekelheide, V. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1135
7. Sliwa, H. ; Tartar, A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 160
8. Mukaiyama, S. ; Inanaga, J. ; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2221
9. Johnson, C.R. ; Phillips, W. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1926
10. Gedye, R. ; Smith, F. ; Westaway, K. ; Humera, A. ; Baldisera, L. ; Laberge, L. ; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279
11. Manning, R. ; Schaefer, F. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3, 213
12. Marshall, E. ; Elderfield, R. *J. Org. Chem.* **1942**, 7, 444
13. Mazingo, R. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 229
14. Brunner, O. ; Müllner, E. *Monatsh. Chem.* **1952**, 83, 1477
15. Gert-Jan, M. ; Gruter, O. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4473
16. Barnes, J. ; Elks, J. ; Stephens, F. ; Waller, G. *J. Chem. Soc.* **1953**, 764
17. Katritzky, A. ; Rasala, D. ; Brito-Palma, F. *J. Chem. Research (S)* **1988**, 42
18. Baker, W. ; Hopkins, H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1089, 1096
19. Lindpainter, E. *Mikroch.* **1939**, 27, 21
20. Coombs, E.; Evans, D. *J. Chem. Soc.* **1940**, 1295
21. Stephen, H. *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1874
22. Sen, R. ; Sharma, R. *J. Indian Chem. Soc.* **1953**, 30, 505
23. Rodionov, V.; Alekseeva, E.; Vaver, V. *Zhur. Obshchei Khim.* **1953**, 23, 1842
24. Rigby, W. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1907

## CONCLUSION GENERALE

L'étude de la réactivité des carbones benzyliques sous micro-ondes a permis d'améliorer dans de nombreux cas les rendements de produits difficilement accessibles par chauffage conventionnel, avec une grande simplification des modes opératoires (réactions en système ouvert, absence de solvant, temps de réaction très courts). Lors des réactions d'alkylation par divers dérivés halogénés, le phénylacétonitrile s'avère beaucoup plus sensible aux substitutions nucléophiles que ses homologues thiophénique et pyridinique: les taux de transformation sont très souvent supérieurs ou comparables aux résultats obtenus par des méthodes classiques. Toutefois, la sélectivité de la réaction en faveur de la monoalkylation est très variable. Des critères d'acidité relatives de composés à méthylène actif et d'encombrement stérique ne suffisent pas à expliquer les différences de comportements de ces substrats vis à vis des dérivés halogénés. Dans des conditions de transfert de phase solide-liquide, le rôle du catalyseur utilisé dans ces réactions d'alkylation doit dépendre de sa solubilité au sein des produits qui le solvatent.

Nous avons ensuite tenté de cycliser en présence de PPA et sous micro-ondes des acides  $\gamma$ -arylcarboxyliques, aisément accessibles à partir des produits précédemment obtenus: seule la 2-phényl-indanone a pu être obtenue, à partir de l'acide 2,3-diphényl-propanoïque (**23**) avec un taux de transformation de 58% en absence de solvant. Les dérivés thiophéniques ne se prêtent pas à ce type de réaction dans les conditions opératoires choisies.

Les réactions d'oxydation de dérivés bromés benzyliques en aldéhydes par la N-oxyde de pyridine se sont avérées faciles sous micro-ondes. Les aldéhydes sont obtenus en une seule étape avec ou sans catalyseur de transfert de phase. Cette méthode paraît plus limitée dans le cas des dérivés halogénés aliphatiques:

les aldéhydes, obtenus ici en deux étapes, sont obtenus avec de meilleurs rendements en présence d'un solvant polaire.

Ces résultats illustrent tout le profit que l'on peut tirer d'une activation micro-ondes: temps de réaction abrégés, sélectivité accrue, rendements améliorés, protocoles simplifiés. C'est le cas des réactions d'alkylation et d'oxydation dont peu d'exemples avaient fait l'objet d'études antérieures. Les réactions de cyclisation qui se sont avérées peu fructueuses seront reconsidérées ultérieurement avec d'autres réactifs.

