

Département de Chimie
Université de Fribourg (Suisse)

Synthèse organique et procédés utilisant le soleil

THESE

Présentée à la Faculté des Sciences
de l'Université de Fribourg (Suisse) pour l'obtention du grade de

Doctor rerum naturalium

Par

Nicolas Charbonnet

de Nendaz (VS)

Thèse n° 1704

UniPrint
2011

Acceptée par la Faculté des Sciences de l'Université de Fribourg (Suisse) sur la proposition du Prof. Christian G. Bochet, du Dr. Kurt Dietliker (BASF), du Prof. Titus A. Jenny et du Prof. Katharina M. Fromm, présidente du jury.

Fribourg, le 21.02.2011

Le Directeur de thèse



Prof. Christian G. Bochet

Le Doyen



Prof. Rolf Ingold

A Céline

A Lucas et Marc

Remerciements

Dans un premier temps, je tiens à remercier le Prof. Christian G. Bochet pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant au sein de son groupe, ainsi que tout au long de ces trois années de travail. Je le remercie également infiniment pour sa disponibilité et tous les conseils qu'il m'a prodigués pendant ces années. Malgré mes nombreuses questions et mes résultats parfois désespérants, sa porte est toujours restée ouverte et il n'a pas compté son temps pour m'aider. Il a su ainsi me faire partager son enthousiasme et une partie de ses connaissances dans le domaine de la photochimie.

Je remercie également le Dr. Kurt Dietliker, de l'entreprise BASF à Bâle et le Prof. Titus A. Jenny d'avoir accepté de lire ce manuscrit et de s'être engagé comme expert lors de l'examen de soutenance. Je voudrais aussi exprimer ma gratitude au Prof. Katharina M. Fromm d'avoir bien voulu présider le jury de thèse.

Un énorme merci à Monsieur Freddy Nydegger pour les analyses par spectrométrie de masse, ainsi qu'à Monsieur Felix Fehr pour les mesures de spectrométrie de résonance magnétique nucléaire.

J'adresse des remerciements tous particuliers à Anne pour les nombreuses aides apportées durant ce travail, sans oublier tous les collaborateurs et apprentis du laboratoire central.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mon team de relecteur et correcteur : Monique Charbonnet, Céline Diserens, Françoise Diserens, Gaëlle Diserens, Henri Diserens, Valentine Grandchamp, Antoine Dayer, Elia Janett et Isak Alimi.

Un grand merci à toutes les personnes passées et présentes du groupe du Prof. Bochet : Aspa, Fred, Séb, Claire-Lise, Manu, Jean-Luc, Tatiana, Elvira, Sophie, Michael, Rina, Elia, Isak et Olivier. Un énorme merci à Ursula pour tout, tu as été une excellente partenaire de laboratoire et je ne t'aurais remplacée pour rien au monde.

Mes vifs remerciements vont également à tous les autres collaborateurs et amis du département de chimie pour les excellents moments que nous avons pu passer ensemble. J'adresse une mention particulière à Nicolas, Patrick et Sofia du groupe du Prof. Jenny et Karine du groupe du Prof. Belser.

Cependant, que serait le département sans l'aide précieuse des membres du service central ? Par conséquent, un grand merci à Lucienne Rouiller, Noëlle Chassot, Xavier Hanselmann et Hubert Favre ainsi qu'à son remplaçant Nicolas Hoyler. Merci aussi à Olivier Graber pour les dépannages constants et son excellente humeur, à Michel Piccard qui est l'as de l'informatique et des impressions et à nos super secrétaires Verena, Emerith et Maja.

Je remercie également le Prof. Olivier Zürcher de l'Ecole d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg (filiale génie mécanique) pour nous avoir cédé le SPK. Merci à Luc Grandjean pour m'avoir formé à un software d'astronomie me permettant de comprendre la course du soleil. Finalement, un grand merci à David Crettenand de RedElec SA pour m'avoir permis de résoudre un problème électrochimique.

Finalement, je profite de cette occasion pour remercier mes parents qui m'ont soutenu et encouragé sans cesse depuis le début de mes études. Ce travail est dédié tout particulièrement à Céline qui malgré les longues journées, les inévitables périodes de doutes, son soutien a été constant et inconditionnel, ainsi qu'à Lucas et Marc pour m'avoir, de par leur présences, encouragé. Enfin, je voudrais exprimer toute ma gratitude à la famille Diserens pour leurs appuis et soutiens. Et je profite également pour remercier ici Umberto Piantini, mon mentor et ami qui m'a toujours donné d'excellents conseils.

Nicolas Charbonnet

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé | 1 |
| Abstract | 3 |
| Abréviations | 5 |
| Introduction générale | 7 |
| Chapitre 1. Etat de la recherche | 11 |
| 1.1. Les débuts de la photochimie | 11 |
| 1.1.1. Priestley : photochimie au 18 ^{ème} siècle | 11 |
| 1.1.2. Döbereiner | 12 |
| 1.1.3. Trommsdorff : première réaction photochimique organique | 12 |
| 1.1.4. Fritzsche et Liebermann : les premières photodimères | 13 |
| 1.1.5. Isomérisation géométrique des oléfines : Perkin comme photochimiste | 14 |
| 1.1.6. Halogénéation photoinduite : Schramm | 14 |
| 1.1.7. Klinger, photoréduction des composés carbonyle | 14 |
| 1.1.8. Photochimie des composés diazo et diazonium | 15 |
| 1.1.9. Conclusion | 15 |
| 1.2. Principes de bases de la photochimie | 16 |
| 1.2.1. Etats excités | 16 |
| 1.2.2. Photosensibilisateur | 18 |
| 1.3. Oxygène singulet (¹ O ₂) | 19 |
| 1.3.1. Méthodes pour générer l'oxygène singulet | 20 |
| 1.3.2. Durée de vie de l'oxygène singulet | 22 |
| 1.3.3. Chimie de l'oxygène singulet | 23 |
| 1.4. Etat de la recherche concernant les réactions photochimiques solaires | 30 |
| 1.4.1. Qualité et quantité du flux photonique solaire | 30 |
| 1.4.2. Réacteurs solaires | 32 |
| 1.4.3. Principaux projets de synthèse organique semi-industrielle solaire | 33 |
| 1.4.4. Réactions solaires impliquant l'oxygène singulet | 35 |
| 1.4.5. [2+2] cycloadditions d'alcène | 37 |
| 1.4.6. Réaction de Paternò-Büchi | 38 |
| 1.4.7. Synthèse de pyridines substituées en position 2 | 39 |
| 1.4.8. Photoacylation de Friedel-Crafts acylation | 39 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.9. Isomérisation <i>cis/trans</i> | 40 |
| 1.4.10. Formation de liaison C-C en présence de TiO ₂ sur des hétérocycles basiques | 41 |
| 1.4.11. Oxydation aérobie d'alcools | 42 |
| 1.4.12. Alkylation solaire à travers le cation 4-aminophenyle | 42 |
| 1.4.13. Réaction radicalaire des alcènes et des alcynes initiée par le soleil | 43 |
| 1.5. Grands procédés photochimiques industriels | 44 |
| 1.5.1. Caprolactame : photonitrosation | 44 |
| 1.5.2. L'oxyde de rose | 45 |
| 1.5.3. Vitamine D ₃ | 45 |
| 1.6. Principes de la "green chemistry" | 46 |
| Chapitre 2. Réaction des 1,3-diènes cycliques avec l'oxygène singlet | 49 |
| 2.1. Introduction | 49 |
| 2.1.1. Agents réducteurs | 49 |
| 2.1.2. Réduction électrochimique | 50 |
| 2.1.3. Formation énantiosélective du 4-hydroxycyclopentenone | 50 |
| 2.2. Recherche d'un agent réducteur alternatif à la thiourée | 51 |
| 2.3. Réduction électrochimique | 52 |
| 2.3.1. Description de l'appareillage et de la cellule électrochimique | 53 |
| 2.3.2. Essais de réductions électrochimiques de l'endoperoxyde 123 | 54 |
| 2.4. Formation énantiosélective du 4-hydroxycyclopentenone | 55 |
| 2.4.1. A l'aide d'une base chirale | 55 |
| 2.4.2. A l'aide d'un complexe de Cobalt | 57 |
| 2.5. Conclusion | 58 |
| Chapitre 3. Oxydation radicalaire de dérivés benzyliques | 59 |
| 3.1. Introduction | 59 |
| 3.2. Essais préliminaires | 61 |
| 3.3. Scale-up | 64 |
| 3.4. Conclusion | 66 |
| Chapitre 4. Réarrangement de dérivés furanes | 67 |
| 4.1. Introduction | 67 |
| 4.1.1. Réaction de furanes et d'oxygène singlet | 67 |
| 4.1.2. Réarrangement oxydatif des 2-hydroxyméthylène-furanes | 68 |
| 4.1.3. Réarrangement oxydatif de dérivés 3-hydroxyméthylène-furanes par le NBS | 69 |
| 4.2. Essais préliminaires | 70 |

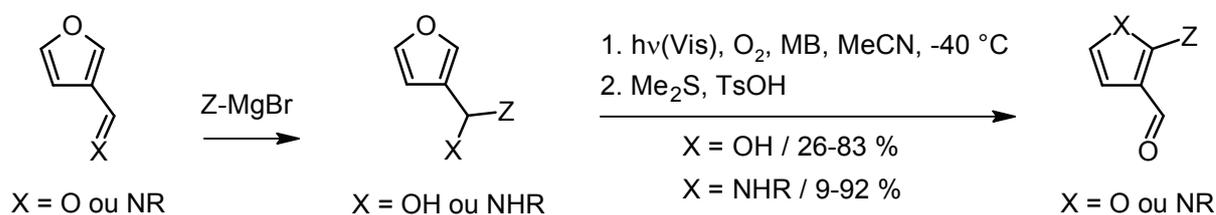
| | | |
|--------------------|---|------------|
| 4.3. | Proposition de mécanismes..... | 71 |
| 4.4. | Optimisation de la réaction..... | 72 |
| 4.5. | Effet du substituant..... | 74 |
| 4.6. | 3-Furaldéhyde portant des cycles pyrroles et indoles en position 2..... | 76 |
| 4.6.1. | Construction du 3-(2-(<i>N</i> -Boc-pyrrole)hydroxyméthyle)furane..... | 77 |
| 4.6.2. | Construction du 3-(2-(<i>N</i> -Boc-indole)hydroxyméthyle)furane..... | 78 |
| 4.6.3. | Réaction des indoles 181 et pyrroles 184 au réarrangement à l'oxygène singulet..... | 78 |
| 4.7. | Double séquence réactionnelle..... | 79 |
| 4.8. | Formation d'un sous-produit dérivé de la furanone..... | 80 |
| 4.9. | Formation des cycles pyrroles par la méthodologie développée..... | 82 |
| 4.9.1. | Synthèse des substrats test..... | 82 |
| 4.9.2. | Réarrangement oxydatif des substrats test azotés..... | 85 |
| 4.10. | Conclusion..... | 86 |
| Chapitre 5. | Synthèse totale de la patuline..... | 87 |
| 5.1. | Introduction..... | 87 |
| 5.2. | Test one-pot permettant d'obtenir le 2-vinyle-3-furaldéhyde..... | 89 |
| 5.3. | Synthèse de l'intermédiaire 2-(2-hydroxyéthyl)-3-furfural (203)..... | 90 |
| 5.4. | Lactolisation du 2-(2-hydroxyéthyl)-3-furfural (203)..... | 93 |
| 5.5. | Réaction avec l'oxygène singulet..... | 94 |
| 5.6. | Conclusion et perspectives..... | 97 |
| Chapitre 6. | Synthèses totales de la Whisky lactone..... | 99 |
| 6.1. | Introduction..... | 99 |
| 6.2. | Etapas initiales..... | 103 |
| 6.3. | Route A..... | 105 |
| 6.4. | Route B..... | 108 |
| 6.5. | Route C..... | 110 |
| 6.6. | Conclusion..... | 115 |
| 6.7. | Perspectives..... | 116 |
| Chapitre 7. | Addition du MeOH sur le 4-butylbuténolide..... | 119 |
| 7.1. | Introduction..... | 119 |
| 7.2. | Revue de littérature..... | 119 |
| 7.3. | Essais préliminaires..... | 123 |
| 7.4. | Développement de la réaction sensibilisée..... | 124 |
| 7.5. | Etudes mécanistiques..... | 130 |

| | |
|--|------------|
| 7.6. Conclusion et perspectives | 136 |
| Chapitre 8. SPR (Solar PhotoReactor) | 139 |
| 8.1. Réarrangement de dérivés furanes par l'oxygène singulet | 142 |
| 8.2. Synthèse solaire de la lactone du Whisky lactone..... | 143 |
| 8.3. Conclusion..... | 146 |
| Conclusion générale..... | 147 |
| Experimental part..... | 153 |
| General remarks | 155 |
| Experimental part for chapter 2 | 156 |
| Experimental part for chapter 3 | 160 |
| Experimental part for chapter 4 | 161 |
| Experimental part for chapter 5 | 179 |
| Experimental part for chapter 6 | 186 |
| Experimental part for chapter 7 | 197 |
| Experimental part for chapter 8 | 204 |
| Annexes | 206 |
| Références | 211 |
| Curriculum Vitae..... | 221 |

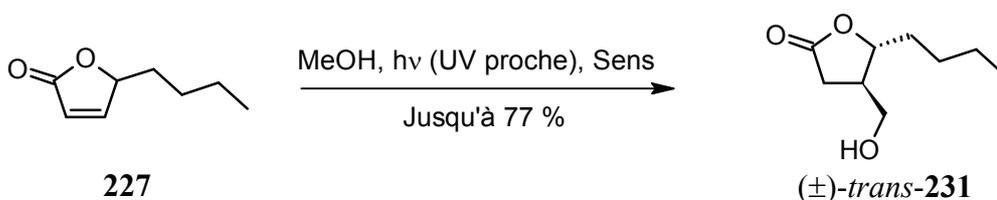
Résumé

La chimie organique nécessite, en général, l'utilisation de substances toxiques et/ou de quantités massives d'énergie. L'impact environnemental est amplifié lorsque ces réactions chimiques sont pratiquées à l'échelle industrielle. Un nouveau concept, appelé "green chemistry", a émergé et a pour but de minimiser l'effet néfaste de la chimie sur l'environnement. La photochimie peut entrer dans la catégorie "green chemistry" car le photon nécessaire n'est pas toxique et ne produit pas de déchet. Si la réaction photochimique utilise une source de lumière renouvelable telle que le soleil, elle devient écologique. C'est pourquoi notre travail s'articule autour de réactions photochimiques solaires avec une attention toute particulière sur la possibilité de transférer nos réactions au niveau industriel. Deux piliers constituent ce travail. Le premier vise à la mise au point de nouvelles méthodologies et le deuxième envisage la mise au point de procédés synthétiques concrets.

Après avoir recherché de nouvelles méthodes synthétiques ou tenté la réalisation de réactions photochimiques connues avec de la lumière solaire, nous nous sommes arrêtés sur un réarrangement inédit initié par l'oxygène singulet. Cette nouvelle méthode permet de substituer les 3-furaldéhydes en position 2 en deux étapes. La première étape est une réaction classique d'un organomagnésien sur le 3-furaldéhyde, tandis que l'étape suivante est un réarrangement oxydatif initié par l'oxygène singulet. Nous avons développé et optimisé cette réaction et l'avons appliquée à un grand nombre de substrats avec des rendements allant de 26 à 83 %. Nous avons montré que cette réaction est tolérante envers les substituants (Z) alkyle, phényle et avec des hétérocycles azotés protégés par des groupes *N*-Boc. Nous avons également montré que si l'alcool (X = OH) est remplacé par une amine (X = NHR), nous obtenons un cycle pyrrole qui est formé avec des rendements pouvant aller jusqu'à 92 %.

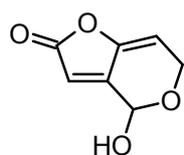


La méthodologie suivante qui a été développée dans nos laboratoires, nous permet d'obtenir l'alcool *trans* **231** par addition photochimique du méthanol sur le 4-butylbuténolide **227**. Après évaluation d'un grand nombre de photosensibilisateurs, il nous est apparu que la DMBP (4,4'-diméthoxybenzophénone) permet d'obtenir le meilleur rendement (77 %) alors que c'est le TBADT (tétrabutylammonium decatungstate) qui offre le meilleur *turnover* avec seulement 1 % molaire.

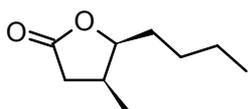


Sur la base de ces deux méthodes synthétiques nous avons entrepris deux synthèses totales. La première a comme cible l'antibiotique patuline. Le plan de synthèse de cette dernière molécule utilise comme étape clé le réarrangement oxydatif des cycles furanes précédemment développés, suivi par une oxydation du cycle furane en buténolide par l'oxygène singulet.

La synthèse totale suivante est celle de la Whisky lactone, un arôme utilisé industriellement. Nous avons synthétisé les deux diastéréoisomères de la Whisky lactone. La synthèse du premier stéréoisomère (*cis*) contient une étape photochimique alors que la synthèse du deuxième (*trans*) en contient deux. Dans cette dernière stratégie c'est l'addition photochimique du méthanol qui constitue l'étape clé.



Patuline



(±)-cis-Whisky lactone



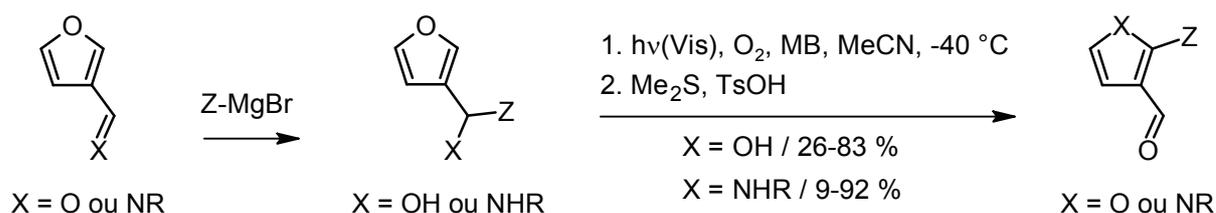
(±)-trans-Whisky lactone

Finalement, toutes les réactions photochimiques développées à l'échelle du laboratoire avec de la lumière artificielle ont été testées sur notre SPR (Solar Photo Reactor). Cette installation pilote permettant la photochimie solaire à une échelle plus importante (1 à 5 litres) est constituée d'un miroir parabolique d'un mètre carré concentrant les rayons sur un tube collecteur, dans lequel circule le mélange réactionnel. Après avoir construit et testé cette installation, nous l'avons utilisée avec succès pour produire les intermédiaires nécessaires aux synthèses totales préalablement développées.

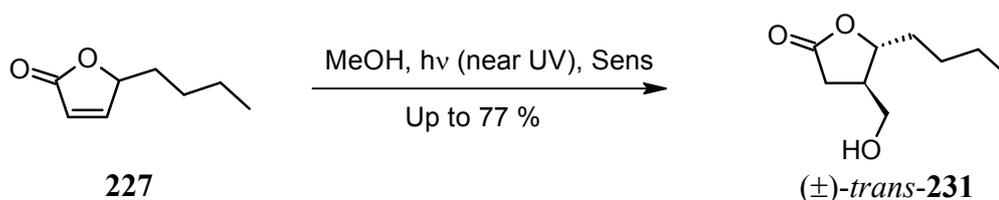
Abstract

Organic chemistry may require the use of toxic substances and/or massive amount of energy. The environmental impact is amplified when such chemical reactions are scaled-up to the industrial level. A new concept, called green chemistry, has emerged and aims to minimize the negative effects of chemistry on the environment. Photochemistry fits in green chemistry, because the required photons are not toxic and do not produce waste. If the photochemical reaction uses a renewable light source such as the sun, it becomes ecologic. With this consideration in mind, our work deals with photochemistry using solar light with a particular emphasis on the possibility of transferring our reactions at the industrial level. Two principal axes constitute this thesis. The first one aims to develop new methodologies and the second one consider the design of innovative synthetic processes.

After evaluation of some new methodologies, we attempted to transfer known photoreactions to sunlight, unfortunately without significant result. We spent more time on an unprecedented rearrangement driven by singlet oxygen. This new methodology allows the substitution of 3-furaldehydes in position 2 in two steps. The first step is a classical reaction of an organomagnesium with an aldehyde. The second step is an oxidative rearrangement using singlet oxygen. We have developed and optimized this latter reaction and applied it to a large number of substrates, with yields ranging from 26 to 83 %. We showed that this reaction tolerates the following substituents (Z): alkyl, phenyl and *N*-protected nitrogen heterocycles. We also demonstrated that if the alcohol (X = OH) is replaced by an amine (X = NHR), we obtain a pyrrole product with yields up to 92 %.

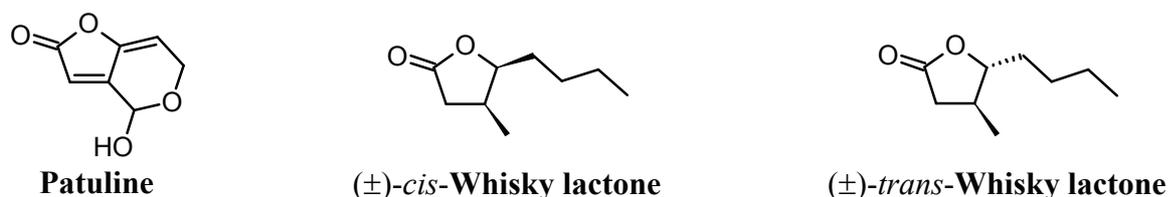


The following new methodology developed in our laboratory allowed us to obtain the *trans* alcohol **231** by the photochemical addition of methanol to the 4-butylbutenolide **227**. After evaluation of a large number of photosensitizers, it appeared that DMBP (4,4'-dimethoxybenzophenone) leads to the best yield (77 %), while the TBADT (tetrabutylammonium decatungstate) allows the best turnover with just 1 % molar.



With these two methodologies in hand, we designed two new total syntheses. The first target is the antibiotic patuline. The synthetic plan uses as the key chemical steps the singlet oxygen driven furane rearrangement, followed by a second singlet oxygen addition to the furane, yielding a butenolide-type structure.

The next target is the total synthesis of Whisky lactone, a fragrance used industrially, of which we have synthesized the two diastereoisomers. The synthesis of the first diastereoisomer (*cis*) includes one photochemical step. The synthesis of the other diastereoisomer (*trans*) contains two photochemical steps, including the photochemical addition of methanol over the 4-butylbutenolide.



Finally, all the photochemical reactions previously developed at the laboratory scale were tested with our SPR (Solar Photo Reactor). This pilot installation allows solar photochemistry at larger scale (1 to 5 liters). The SPR is constituted by a one square meter parabolic mirror. The sun light is concentrated on a collecting pipe in which the reaction mixture passes through. After setting up and validation of our installation, we used it successfully in the production of intermediate substances needed for our total syntheses.

Abréviations

| | | | |
|------------------|---|----------|---|
| Ac | acétyle | MsCl | chlorure d'acide méthanesulfonique |
| ADN | acide désoxyribonucléique | μ -W | micro-ondes (microwave) |
| aq. | aqueux | Ox | oxydant |
| Bn | benzyle | ppm | partie par million |
| Boc | tert-butyloxycarbonyle | PVC | polychlorure de vinyle |
| Cat. | Catalytique | py | pyridine |
| CCM | chromatographie sur couche mince | r.t. | température ambiante (Room Temperature) |
| CF | chromatographie colonne « flash » | RB | Rose Bengal |
| conc. | concentré | Red | réducteur |
| Δ | chauffage, ou à reflux | RMN | résonance magnétique nucléaire |
| DCM | dichlorométhane | sat. | saturé |
| DIEA | N,N-diisopropyléthylamine | Sens | sensibilisateur |
| DMBP | 4,4'-diméthoxybenzophénone | SM | produit de départ (starting material) |
| DMF | diméthylformamide | SPR | photoréacteur solaire (Solar PhotoReactor) |
| DMSO | diméthylsulfoxyde | TBADT | tétrabutyl ammonium décatungstate |
| EI-MS | spectrométrie de masse en mode impact électronique (Electron Impact-Mass Spectrometry) | TBAF | fluorure de tétrabutylammonium |
| eq. | équivalent molaire | TFA | acide trifluoroacétique |
| ESI-MS | spectrométrie de masse en mode électrospray (Electrospray ionisation-Mass Spectrometry) | TFAA | anhydride trifluoroacétique |
| HR-MS | spectrométrie de masse à haute résolution (High Resolution-Mass Spectrometry) | TfOH | acide trifluorométhanesulfonique |
| IR | infrarouge | THF | tétrahydrofurane |
| λ | longueur d'onde | TLC | Chromatographie sur couche mince (thin-layer chromatography) |
| λ_{\max} | longueur d'onde maximale d'absorption | TMP | 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine |
| MB | Bleu de Méthylène (Methylene blue) | TMS | triméthylsilyle |
| | | Ts | tosyle |
| | | TsOH | acide <i>para</i> -toluènesulfonique |
| | | UV | ultraviolet |

Introduction générale

Le soleil illumine notre terre depuis le début de son existence, et a été sa principale source d'énergie. Le soleil a permis la croissance de la vie, à travers notamment la photosynthèse permettant à partir de CO_2 et d'eau de former le glucose utilisé comme support et source d'énergie par les organismes vivants. Le soleil a réchauffé les hommes et leur a donné à manger, indirectement grâce à la chaîne alimentaire. Puis, le soleil a été oublié de l'homme au profit du charbon, puis du pétrole, nécessaire à une industrialisation frénétique. Si l'industrialisation amène ses solutions, elle génère également ses problèmes, la pollution entre autre... Devant ces faits, l'homme est obligé de réagir et de se tourner à nouveau vers une énergie abondante et sans impact : le soleil. Virage que l'homme commence à entreprendre maintenant. Les cellules photovoltaïques (génératrices d'électricité) et les chauffages solaires (générateurs d'eau chaude) apportent une solution à l'énergie que l'homme a besoin pour continuer son développement.

La production chimique a aussi pris part à cette industrialisation frénétique avec comme motivation la production maximale au coût le plus faible, les considérations environnementales étant placées au second plan. Récemment un nouveau concept, nommée "Green Chemistry" est apparu. Cette notion a pour but d'utiliser des produits renouvelables (issus de la biomasse) comme substrat de départ, d'utiliser des réactifs non nocifs et de supprimer les sous-produits, ou plus simplement, d'arriver au même but en accord avec notre environnement.

De nombreuses stratégies peuvent être utilisées pour parvenir à une production chimique pratiquement sans impact : remplacer les réactions stœchiométriques par des réactions catalytiques, effectuer les réactions à température ambiante, utiliser des solvants peu toxiques ou pas de solvants... En observant la nature et le soleil à nouveau, on observe que la réaction la plus importante, la photosynthèse permet de créer des quantités colossales d'hydrates de carbone chaque jour et cela sans impact. En utilisant cette stratégie, activer les réactifs avec le soleil pour initier la réaction chimique, il est possible de faire une production chimique sans impact. C'est dans cette voie que s'insère ce travail de recherche en photochimie.

Avant la présentation du travail scientifique proprement dit, il est nécessaire d'avoir une vue d'ensemble sur les différents aspects impliqués dans cette thèse. Les premières observations de réactions photochimiques seront présentées, suivies par quelques principes de base de la photochimie, y compris la génération et la chimie de l'oxygène singulet. Puis, l'état de la recherche sur les réactions organiques effectuées au soleil sera présenté. Ensuite, les procédés photochimiques industriels seront exposés. Finalement, les principes de la chimie verte ("Green Chemistry") seront énumérés et commentés.

Chapitre 1. Etat de la recherche

1.1. Les débuts de la photochimie

Les réactions induites sur notre planète par la lumière sont significativement antérieures à la vie elle-même. L'atmosphère terrestre a été exposée à la radiation du jeune soleil, dont le spectre était différent de celui d'aujourd'hui avec une composante UV mille fois plus intense que maintenant.¹ Durant le premier milliard d'années, les plantes commencèrent à produire de l'oxygène et construisirent l'atmosphère actuelle. La photolyse de l'oxygène dans la stratosphère générera la couche d'ozone protectrice pour les hommes et les animaux contre les composants UV énergétiques du spectre du soleil. Ces derniers rayons endommagent l'ADN, en causant entre autre la dimérisation des unités thymiques et peut conduire au cancer de la peau chez l'homme.² Toutes ces réactions photochimiques se sont déroulées sans intervention humaine et en fait, sans que l'homme ne les remarque.

Comment l'homme s'est convaincu de l'idée d'une interaction entre la lumière et la matière ? Les premiers scientifiques à avoir remarqué ces phénomènes n'avaient que trois types de changements pouvant éveiller leur curiosité. : Un changement de couleur, le développement de bulles dans un liquide et la précipitation d'un photoproduit moins soluble que son prédécesseur.

1.1.1. Priestley : photochimie au 18^{ème} siècle

C'est à Joseph Priestley que l'on attribue les deux premières observations reportées de réaction photochimique durant le 18^{ème} siècle. Durant ses célèbres expériences sur les "différentes sortes d'air", il utilise des lentilles pour concentrer la chaleur du soleil. Sur une cible de mercure dans un récipient clos, il observe, après avoir chauffé avec son système de lentille, une diminution du volume d'air et une augmentation de la masse de mercure et un changement de couleur vers le rouge. Il s'agit, comme Lavoisier l'expliquera plus tard, d'une combinaison entre l'oxygène de l'air et du mercure, une oxydation, une réaction purement thermique.³

En fait, la première réaction photochimique fut observée lorsque Priestley exposa partiellement des fioles remplies d'acide nitrique aux rayons du soleil. Il observa que le liquide prit une coloration rouge. Il exclut la réaction thermique par une expérience similaire en l'absence de lumière.

¹ Canuto, V. M.; Levine, J. S.; Augustsson, T. R.; Imhoff, C. L.; Giampapa, M. S., *Nature (London)* **1983**, 305, 281-286.

² Roth, H. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28(9), 1193-1207.

³ A. Lavoisier, *Traite Élémentaire de Chimie* **1789**, 2nd édition.

La deuxième description photochimique rentre dans la découverte de la photosynthèse. Joseph Priestley observa avec certitude l'influence de la lumière dans la production d'oxygène dans l'eau en présence d'une substance verte. Un collègue de Priestley identifia sous microscope la matière verte comme étant une plante. En 1804, Nicholas Theodore de Saussure résolut ce problème en faisant grandir des plantes dans un espace fermé permettant de suivre l'évolution gazeuse quantitativement. Il démontra que l'influence de la lumière oblige les plantes à consommer du CO₂ et de l'eau pour former de l'oxygène.⁴

1.1.2. Döbereiner

En Aout 1831, J.W. Döbereiner exposa une solution aqueuse d'acide oxalique et d'ion fer (III) aux rayons du soleil. Il observa la formation de petites bulles de gaz qu'il identifia comme du CO₂. Il observa également un oxyde de fer (II). Avec les modifications appropriées, cette réaction deviendra la base de l'actinométrie ferrioxalate.²

1.1.3. Trommsdorff : première réaction photochimique organique

Il est accepté qu'Hermann Trommsdorff a été le premier à reporter une réaction photochimique organique initiée par la lumière.⁵ Il s'agit de la réaction de la santonine **1**, une lactone sesquiterpénique. En 1834, il reporta une curieuse observation. Lorsqu'il exposa des cristaux de santonine à la lumière du soleil, ces derniers virèrent au jaune et les cristaux se fracturèrent. La caractérisation de la santonine et de son photoproduit conduit Trommsdorff à conclure, sur la base des analyses élémentaires, que ces deux substances ont la même composition, mais sont différentes dans leur structure.

L'histoire devait se poursuivre jusqu'au années 60, par une série d'études complètes de cette réaction en solution et la caractérisation des produits de photoréarrangement dont la lumisantonine **2** et la mazdasantonine **3** (Schéma 1).⁶ Cette étude propose une explication des résultats obtenus par Trommsdorff.

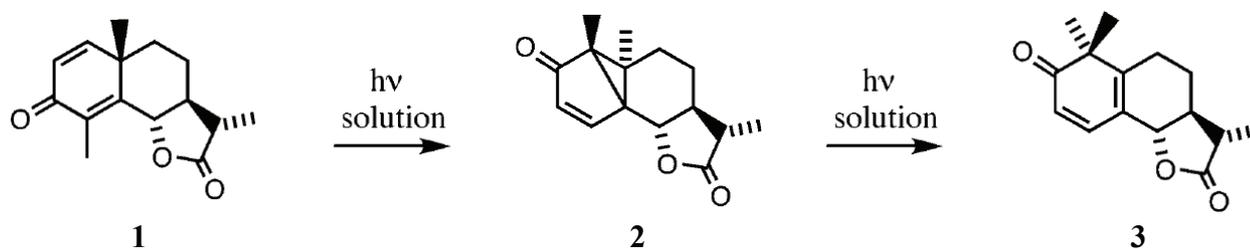
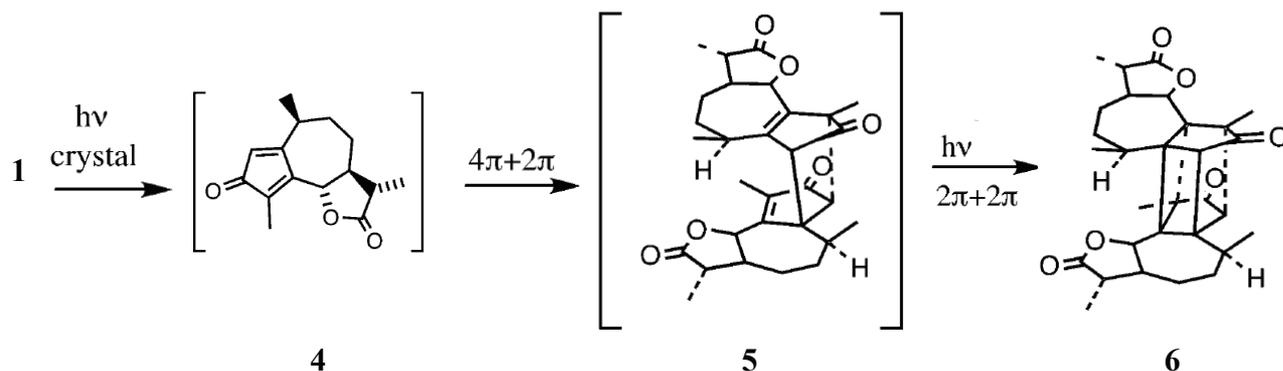


Schéma 1⁵

⁴ Priestley, J. : Experiments and Observations on Different Kinds of Air, T. Pearson, Birmingham 1790.

⁵ Natarajan, A.; Tsai, C. K.; Khan, S. I.; McCarren, P.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(32), 9846-9847.

⁶ (a) Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Shafiq, M., *J. Chem. Soc.* **1957**, 929. (b) Arigoni, D.; Bosshard, H.; Bruderer, H.; Buchi, G.; Jeger, O.; Krebaum, L. *J. Helv. Chim. Acta* **1957**, 180, 1732. (c) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4527.



Mais ce n'est qu'en 2007, que l'article de Garcia-Garibay clos le débat par la caractérisation de tous les intermédiaires pour la réaction sous forme de cristal.⁵ Ces intermédiaires sont différents de ceux obtenus en solution (Schéma 2). La Santonine, par réaction photochimique dans son cristal, donne la cyclopentadiénone **4**, instable, qui après une réaction [4+2] aboutit à l'intermédiaire **5**. Finalement, une ultime étape photochimique [2+2] donne le composé cage dimérique **6**. C'est de cette transformation structurale de **1** à **6**, qui demande un volume et une forme différente, que les fissures apparaissent dans le cristal.

1.1.4. Fritzsche et Liebermann : les premières photodimères

En 1857, Julius Fritzsche travaillait sur le goudron de houille. Durant ces expériences, il a noté que quelques fractions de goudron perdaient leur couleur orange après exposition au soleil. Aucune réaction spécifique n'est associée avec cet effet blanchissant. Il est probable qu'un endoperoxyde se forme entre ces composés aromatiques polycycliques et de l'oxygène singulet.⁷ De plus, Fritzsche nota que l'anthracène est sensible à la lumière. Après les expériences de contrôle appropriées, Fritzsche établit qu'il s'agissait d'une réaction induite par la lumière. Il reporta également qu'en chauffant au dessus du point de fusion, l'anthracène est régénéré.

La dimérisation suivante a été découverte en 1877 par Carl Theodor Liebermann à Berlin. Alors qu'il travaillait avec la thymoquinone **7** (Schéma 3), il observa que les cristaux jaunes viraient en une masse blanche porcelaine sous l'influence de la lumière. Après les expériences de contrôles appropriées, il établit que la conversion était photochimique.⁸ Liebermann considéra ce composé comme un "polymère", un terme qui, à cette époque, comprenait aussi les dimères ou les trimères. Ce n'est que plus tard que la structure exacte fut élucidée comme le dimère **8**.

⁷ Fritzsche J., *Petersb. Acad. Bull.* **1858**, 17, 68.

⁸ Liebermann, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, 10, 2177-2179.

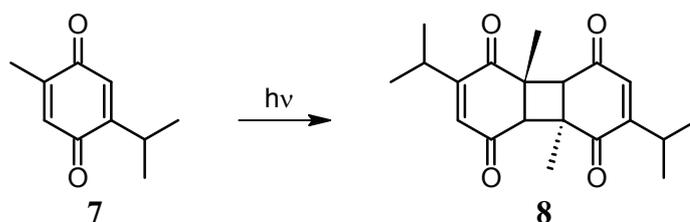


Schéma 3

1.1.5. Isomérisation géométrique des oléfines : Perkin comme photochimiste

L'isomérisation géométrique est l'une des réactions photochimiques les plus courantes pour les oléfines. Le crédit pour sa première observation est attribué à William Henry Perkin en 1881. Il étudiait les acides 2-alkoxycinnamique obtenus de la coumarine et observa la conversion de certains " α -acides" dans leur " β -isomères" après exposition à la lumière du soleil. Concernant le contenu photochimique, Perkin ne dérivait pas seulement une isomérisation *cis-trans* induite par la lumière, mais aussi l'étude de la dépendance vis-à-vis de la longueur d'onde de cette réaction. Dans le but de "voir quels rayons de lumière provoquent le changement", il utilisa de nombreuses solutions "colorées" comme filtres telles que du sulfate de quinine et du sulfate ammoniacal de cuivre. Il conclut que cette altération est due à l'action des rayons violets et ultraviolets.⁹

1.1.6. Halogénéation photoinduite : Schramm

Les réactions d'halogénéation des hydrocarbures aromatiques ont été investiguées entre 1884 et 1888 par Julian Schramm. A cette période, il était connu que les produits d'halogénéation des hydrocarbures aromatiques variaient avec la température. La bromation du toluène donne les dérivés *ortho* et *para* à froid, mais le bromure de benzyle à température élevée. Schramm trouve que la lumière directe du soleil ou la lumière diffuse du jour cause la bromation de la chaîne latérale même à basse température.¹⁰ Schramm prévoyait aussi le potentiel commercial de la photohalogénéation. Cette prévision se révéla correcte : La photochloration a été longtemps utilisée commercialement.

1.1.7. Klinger, photoréduction des composés carbonyle

Heinrich Klinger (1853-1945) observa la photoréduction de nombreuses quinones en solution. Après ces premiers essais et en remplaçant le solvant (diéthyléther) par de l'acétaldéhyde, il obtient du monoacétylphénanthrènehydroquinone **10** en partant de la phénanthrenequinone **9**, ce qui était en fait un nouveau type de photoproduit (Schéma 4).

⁹ Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.* **1881**, 39, 409-452.

¹⁰ Schramm, J., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 212-218.

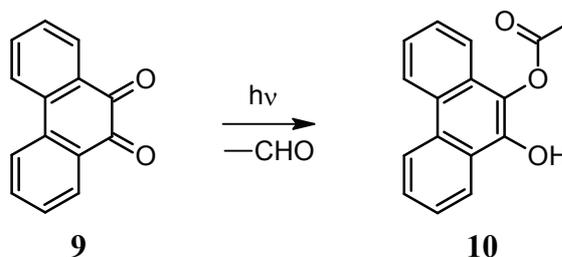


Schéma 4

Klinger étendit sa réaction à une série d'aldéhydes et de cétones et investiga aussi d'autres quinones. La réaction de la benzoquinone **11** avec le benzaldéhyde s'est révélée particulièrement intéressante (Schéma 5). Le produit isolé de cette réaction est le 2-benzoylhydroquinone **12**. Klinger élaborait le concept de synthèse avec de la lumière solaire, il peut être considéré comme étant le premier à avoir exploité les méthodes photochimiques à des fins synthétiques. Il perçut ces réactions comme similaires à la photosynthèse dans les plantes vivantes.¹¹

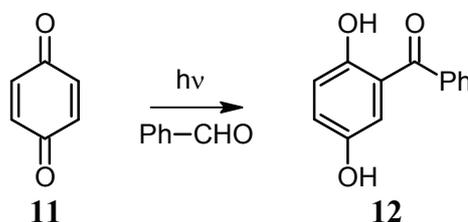


Schéma 5

1.1.8. Photochimie des composés diazo et diazonium

Cette classe de composés devint accessible à travers les études de Peter Griess en 1858.¹² Bien qu'il ne soit pas clair quand leur sensibilité à la lumière a été spécifiée, les premiers essais pour la production d'images sont documentés dès 1889. Adolf Feer nota que l'irradiation des sulfonates de diazonium, R-N=N-SO₃Na, en présence de phénolates ou d'arylamines forme des colorants azo, probablement à travers le diazonium libre. Après qu'un film contenant ces réactifs soit exposé, le sulfonate non réagi peut être enlevé par lavage, laissant un négatif coloré.

1.1.9. Conclusion

A la fin du 19^{ème} siècle, la photochimie était une modeste facette de la chimie qui devenait de plus en plus excitante et en croissance rapide. Les principaux contributeurs étudièrent la photochimie seulement à côté des travaux pour lesquels ils sont principalement connus. Seulement un nombre limité de réactions étaient connues et le soleil était la source de lumière exclusive pour leurs travaux. Seul Liebermann expérimenta des sources de lumière alternatives telles que lampe à arc, brûleur à gaz avec un manteau d'oxyde métallique et flamme au magnésium, les résultats étaient loin d'être prometteurs.

¹¹ Klinger, H., Standke O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1340-1346.

¹² Griess, P., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 106, 123-125.

Avec les avancées technologiques du 20^{ème} siècle, Ciamician et Silber entrèrent dans une investigation systématique des réactions photochimiques. Leurs réalisations dépassèrent de loin tous les efforts précédents et établirent la photochimie comme une branche majeure de la chimie. En particulier, de nombreux exemples de photochimie de cétones. Ils découvrirent la photopinacolisation, les cycloadditions intramoléculaires et les clivages α et β . Ces découvertes vont être de grande importance pour le développement de la photochimie moléculaire. Ils vont relever de nombreux concepts fondamentaux, par exemple, le concept de singulet et de triplet ainsi que les états n,π^* et π,π^* . De plus, au début du siècle dernier, Ciamician *et al.*¹³ ont découvert dans un premier temps l'isomérisation photochimique du *o*-nitrobenzaldéhyde en acide *o*-nitrosobenzoïque sous l'action de la lumière du soleil. Ils se sont ensuite aperçus que les dérivés *o*-nitrobenzyliques sous irradiation peuvent arracher un hydrogène en position benzylique, réactions qui se révélèrent d'une importance capitale pour les recherches menées dans notre groupe.¹⁴

Lors du congrès de chimie appliquée de New York en 1912, Ciamician, sous le titre "the photochemistry of the future", résuma le statut atteint par la photochimie en un petit peu plus qu'une dizaine d'années, principalement par ses efforts et ceux de Silber et révéla ses prédictions pour le futur. Il insista particulièrement sur l'utilisation future de l'énergie solaire qu'il jugea comme la deuxième énergie après l'énergie nucléaire. Ciamician a été le premier à prendre conscience de la puissance (au sens large du terme) du soleil.¹⁵ Maintenant, près d'un siècle plus tard, il est temps de rendre les prédictions et les rêves de Ciamician réalité.

1.2. Principes de bases de la photochimie

La lumière est juste un autre terme pour se référer à une radiation électromagnétique, une source d'énergie. La première loi de la photochimie connue sous le nom de loi de Grotthus-Draper, stipule que la lumière doit être absorbée par une substance chimique pour qu'une réaction photochimique se fasse. La deuxième loi de la photochimie, la loi de Stark-Einstein, définit que pour chaque photon de lumière absorbé par un système chimique, seulement une molécule est activée pour une réaction photochimique. Cette loi, aussi connue comme la loi de photoéquivalence, provient d'Albert Einstein au moment où il développait la théorie des quantas de lumière.

1.2.1. États excités

En photochimie, une réaction est induite par excitation du réactif par absorption d'un photon. L'absorption entraîne la molécule de l'état fondamental (S_0) (Schéma 6) vers un de ses états excités (S_1 , S_2 , S_n). Les états atteints dépendent de l'énergie du photon absorbé, qui doit

¹³ Ciamician, G.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2040-2046.

¹⁴ Lage Robles, J.; Bochet, C. G., *Org. Lett.* **2005**, *7(16)*, 3545-3547.

¹⁵ Ciamician, G., *Science* **1912**, *36*, 385-394.

correspondre à la différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état excité. Une molécule excitée peut exécuter les processus suivants: Elle peut émettre un photon et retourner à l'état fondamental, ce procédé est appelé fluorescence (**F**). La règle de Kasha établit que la fluorescence se déroule toujours de l'état singulet excité le plus bas, à cause de la rapide conversion interne (internal conversion (**IC**)). Alternativement elle peut aussi effectuer un croisement inter système (intersystem crossing (**ISC**)), en modifiant son état de spin pour atteindre l'état triplet (**T₁**), duquel elle peut retourner à l'état fondamental par phosphorescence (**P**), qui est une autre méthode de désexcitation.¹⁶

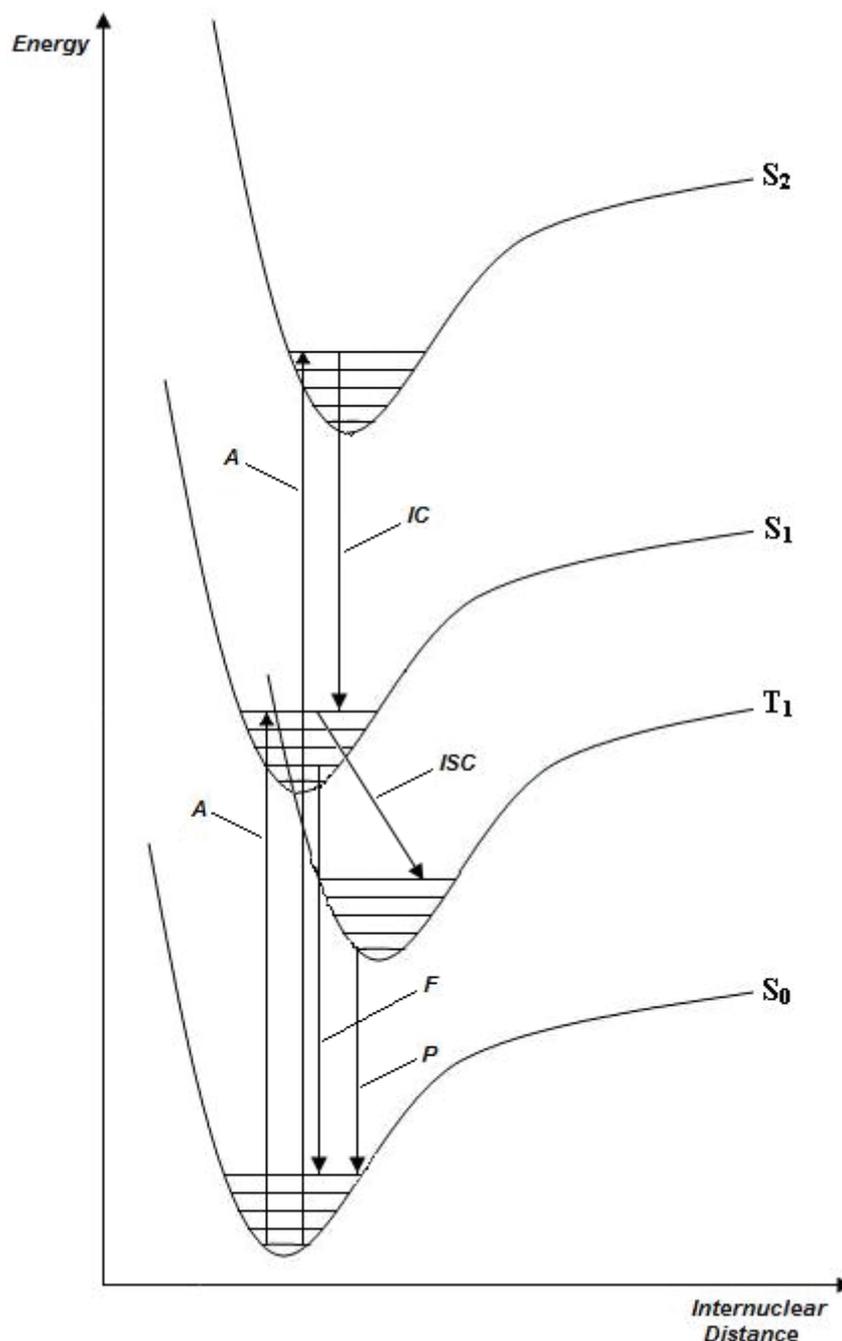


Schéma 6

¹⁶ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books: Sausalito, 1991.

Les composés excités peuvent aussi se déplacer sur sa surface de potentiel pour atteindre l'état excité d'un produit, puis retomber dans l'état fondamental du produit par émission d'un photon. Ce processus est appelé réaction adiabatique.

Un minimum de la surface de potentiel de l'état excité peut aussi être près de la surface d'un état de transition d'un composé à son état fondamental. Ce composé peut ensuite suivre une transition non radiative pour atteindre la surface de l'état fondamental et ensuite aboutir au produit. Ce processus est appelé réaction diabatique.

Une dernière possibilité est que la surface de potentiel de l'état excité croise la surface de potentiel d'un produit. Cette intersection semble correspondre à une géométrie où les deux états ont la même énergie. A ce type de points, appelés intersections coniques, le composé peut suivre un processus très efficace non radiatif de désexcitation et passe dans la surface de potentiel du produit. Ces trois derniers processus correspondent à une réaction chimique, car ils aboutissent à un produit distinct du réactif.¹⁷

1.2.2. Photosensibilisateur

Un sensibilisateur est une molécule qui, après excitation, peut transférer son énergie à une autre molécule accepteuse. Ce processus commence avec l'excitation du sensibilisateur à son état singulet, suivi par un transfert d'énergie à un accepteur, ce qui nous donne un produit à l'état singulet. Mais, si le singulet du sensibilisateur initialement formé se change dans un état triplet (comme beaucoup de composés carbonyles le font), le transfert d'énergie peut se passer avec conservation du spin total et l'accepteur sera élevé directement dans son état excité triplet. L'accepteur peut ensuite réagir photochimiquement de cet état excité. En fait, presque tous les photosensibilisateurs sont des sensibilisateurs d'état triplet. Cela peut avoir une influence sur le produit final, car la réaction à travers un état triplet peut être différente du chemin emprunté par l'état singulet.¹⁸

¹⁷ Wells, C. H. J., *Introduction To Molecular Photochemistry*, Chapman and Hall, Chemistry Textbook Series, **1972**.

¹⁸ (a) Engel, P. S.; Schexnayder, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9252-9254.; (b) Engel, P. S.; Schexnayder, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 145-153.

1.3. Oxygène singulet ($^1\text{O}_2$)

Durant ce travail, un réactif généré photochimiquement sera de nombreuses fois utilisé. Il s'agit d'un état excité de l'oxygène, l'oxygène singulet. L'oxygène moléculaire est un participant important dans les processus photochimiques car il contient un haut potentiel chimique.¹⁶

Deux structures de Lewis pour la molécule d'oxygène (**13** et **14**) servent de base pour les discussions ayant trait à sa chimie (Schéma 7). La structure **13**, dans laquelle tous les électrons sont appariés, correspond à l'état électronique singulet. Alors que la structure **14**, dans laquelle deux électrons ne sont pas appariés, peut correspondre à un état singulet ou triplet.

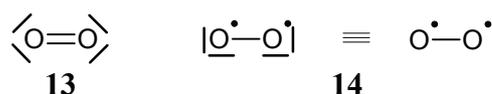
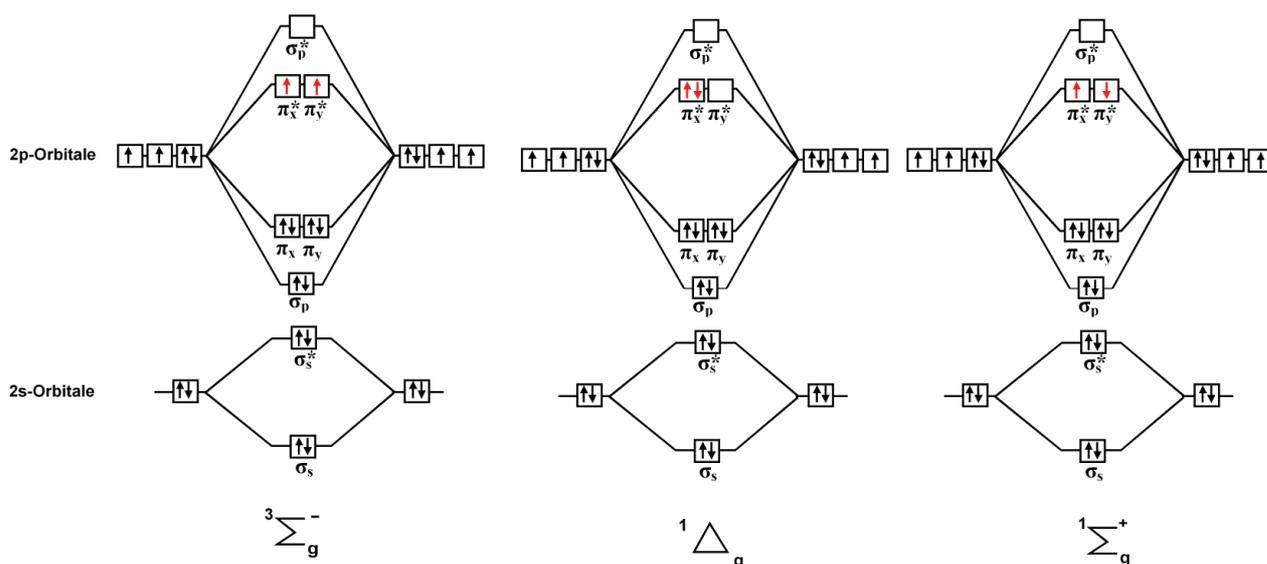


Schéma 7

Les propriétés électroniques de l'oxygène sont déterminées par les six électrons dans les orbitales π et π^* montés dans le diagramme d'orbitale moléculaire (schéma 8). Le terme spectroscopique pour l'état fondamental triplet est noté $^3\Sigma_g^-$. Les deux électrons non appariés dans les deux différentes orbitales moléculaires sont responsables du comportement paramagnétique de l'oxygène. Les deux électrons appariés qui occupent les mêmes orbitales π^* dans l'état excité $^1\Delta_g$ correspondent à l'espèce excitée d'énergie la plus faible qui réagit chimiquement comme l'oxygène singulet. L'énergie d'excitation est de 22.5 kcal/mol (= 1270 nm, proche infrarouge). L'espèce excitée d'énergie supérieure est notée $^1\Sigma_g^+$. Dans cet état les deux électrons de spin contraire occupent deux orbitales moléculaires différentes. L'énergie d'excitation est de 37.5 kcal/mol. La durée de vie de cet état excité est faible de sorte que cet état excité est rapidement converti dans l'état $^1\Delta_g$.¹⁹



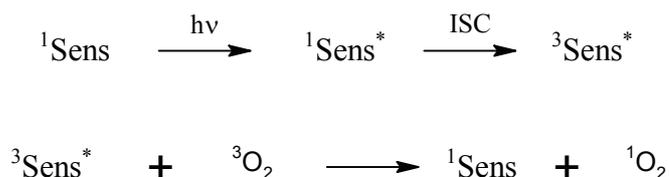
¹⁹ Wasserman, H. H., Murray, R. W., Singlet oxygen – Organic chemistry, vol. 40 : Academic press New York, 1979.

Schéma 8

Pour les discussions ultérieures, l'oxygène à l'état fondamental est appelé oxygène triplet ($^3\text{O}_2$) alors que son premier état excité est appelé oxygène singulet ($^1\text{O}_2$). Cette simplification est généralement suffisante pour la chimie organique.¹⁶

1.3.1. Méthodes pour générer l'oxygène singulet

De nombreuses méthodes ont été développées pour générer de l'oxygène singulet. Il existe des méthodes photochimiques ainsi que chimiques.²⁰ Bien qu'une photoexcitation directe de l'oxygène moléculaire soit possible, ce n'est pas une méthode photochimique pratique,²¹ du fait des faibles rendements quantiques obtenus. Utiliser un photosensibilisateur dans le but de produire de l'oxygène est une méthode plus efficace. Communément, un colorant avec un fort pouvoir d'absorption (les plus courants sont le Rose Bengal (RB), le bleu de méthylène (MB) et la tétraphénylène porphyrine (TPP)) est utilisé comme photosensibilisateur. Certains complexes de Ruthénium portant des ligands bipyridine ont également été décrits comme sensibilisateur.²²

**Schéma 9**

Comme montré dans le schéma 9, le sensibilisateur (Sens) est excité par absorption d'un photon. Après un croisement intersystème, le sensibilisateur est dans un état triplet. Une annihilation triplet-triplet entre l'oxygène à l'état fondamental ($^3\text{O}_2$) et le sensibilisateur dans son état triplet fournit l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et laisse le sensibilisateur dans son état initial. Ce dernier peut effectuer ce cycle un grand nombre de fois, de sorte que, généralement, seule une quantité minime de sensibilisateur est nécessaire. Le diagramme énergétique (schéma 10), montre à nouveau le schéma énergétique parcouru pour la production d'oxygène singulet. La production d'oxygène singulet par sensibilisation avec un colorant est la plus simple.

²⁰ Denney, R. M., Nickon A., *Org React.* **1973**, *20*, 133-336.

²¹ Matheson, I. B. C., Yamanashi, J. L. B. S., and Wolbarsht M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3343-3348

²² Kühni, J.; Debieux, J.-L.; Belser, P., *Synthesis* **2007**, *09*, 1421-1425.

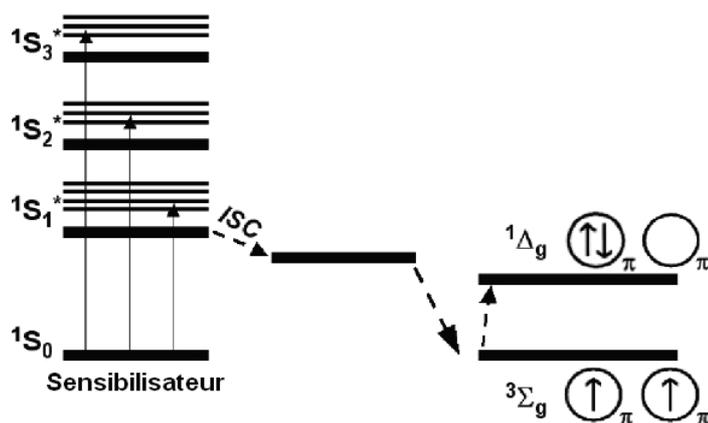


Schéma 10

L'une des nombreuses réactions thermiques qui se sont avérées génératrices d'oxygène singulet ayant une utilité synthétique implique la décomposition thermique d'un endoperoxyde.²³ Dans le schéma 11, l'endoperoxyde **15** est traité thermiquement pour générer de l'oxygène singulet et du 1,4-diméthyl-naphthalène **16**.

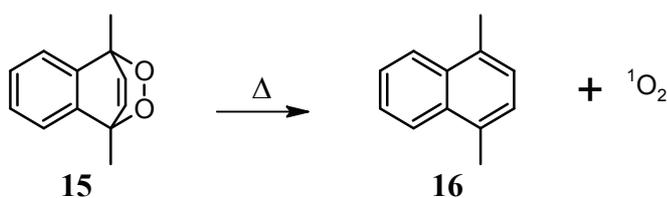


Schéma 11

La décomposition des ozonides phosphates ((RO)₃PO₄) ainsi que la plus controversée décomposition des peroxinitrites permettent également la formation d'oxygène singulet (schéma 12).²⁴

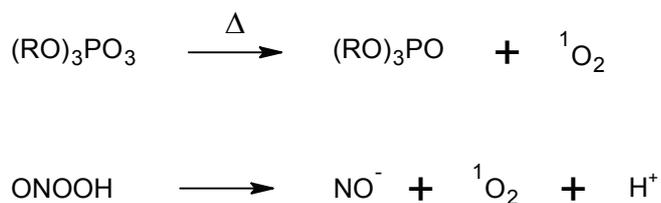


Schéma 12

²³ Schafer-Ridder, M., Brocker, U., Vogel, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1976**, *15*, 228-229.

²⁴ Miyamoto, S.; Martinez, G. R.; Martins, A. P. B.; Medeiros, M.H.G.; Di Mascio, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4510-4517.

1.3.2. Durée de vie de l'oxygène singulet

La réaction entre l'oxygène singulet et son substrat est une réaction biomoléculaire; elle nécessite donc la rencontre de ces deux réactifs. La durée de vie de l'oxygène singulet est variable selon les milieux. L'oxygène singulet interagit avec les solvants de telle manière à permettre un croisement intersystème. Les plus longues durées de vie sont observées dans les solvants considérés comme chimiquement inertes (p. ex. les solvants fluorés) (Tableau 1).

Tableau 1 ¹⁶

| Solvant | τ (in μ sec) |
|--|-----------------------|
| H ₂ O | 2 |
| CH ₃ OH | 7 |
| EtOH | 10 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br | 10 |
| D ₂ O | 20 |
| C ₆ H ₆ | 24 |
| (CH ₃) ₂ CO | 25 |
| CH ₃ CN | 30 |
| CHCl ₃ | 60 |
| CDCl ₃ | 300 |
| C ₆ F ₆ | 600 |
| CCl ₄ | 700 |
| CF ₃ Cl | 1'000 |
| Vapor (1 atm) | 80'000 |
| Radiative (zero pressure) | 2'700'000'000 |

Il n'est pas inutile de souligner que la durée de vie de l'oxygène singulet est significativement plus longue dans les solvants deutérés en comparaison avec les mêmes solvants non-deutérés. Différence que B. König *et al.* utilisent dans une récente étude mécanistique²⁵ afin d'exclure un mécanisme initié par de l'oxygène singulet. En ne mesurant aucune différence de vitesse réactionnelle en utilisant comme solvant l'acétonitrile deutéré et l'acétonitrile non deutéré, les auteurs ont écarté l'oxygène singulet du mécanisme de leur réaction.

²⁵ Lechner, R.; Kummel, S.; König, B., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9(10), 1367-1377.

1.3.3. Chimie de l'oxygène singulet

La plupart des réactions connues de l'oxygène singulet peuvent être classées sous forme de quatre types : 1) abstraction d'hydrogène et addition (la réaction ène), 2) cycloadditions [2+2], 3) cycloaddition [4+2] et finalement 4) oxydation d'un hétéroatome. Pour un nombre plus important le lecteur est invité à voir les revues de Clennan²⁶ et de Vassilikogiannakis²⁷. Cette dernière publication a reçu le plus d'accès dans le journal *Accounts of chemical research* durant le deuxième quart 2010, montrant l'attractivité qu'exerce l'oxygène singulet.

1.3.3.1. La réaction ène

La réaction ène (aussi connue sous le nom de réaction Alder-ène), est une réaction entre un alcène avec un hydrogène allylique (le ène) et une liaison multiple (l'énophile). Le produit est un alcène substitué avec la double liaison déplacée en position allylique. Dans la réaction suivante, (Schéma 13) le ène est l'alcène **17** et l'énophile est l'oxygène singulet. Le produit de cette réaction est l'hydroperoxyde **18**. Lorsque l'énophile est l'oxygène singulet, cette réaction prend le nom de réaction de Schenck.^{28, 29}

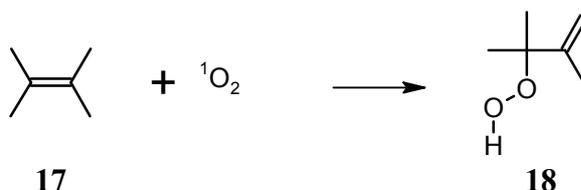


Schéma 13

La régiochimie de la réaction ène est modifiée par les effets stériques des substituants, les effets électroniques, par les effets de pont-H et par des effets environnementaux comme le solvant.²⁶

Les effets directifs de Markonikov ne jouent pas un rôle déterminant dans la régiochimie de la réaction ène. En effet, suivant cette règle c'est le carbone de l'alcène le plus substitué qui recevrait le groupe peroxyde (OOH). Si cette règle est valable pour la réaction présentée schéma 14 avec l'alcène **19**, elle ne l'est plus avec l'alcène **23** (Schéma 15).³⁰

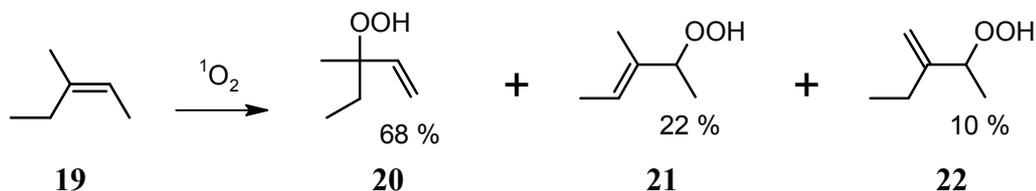


Schéma 14

²⁶ Clennan, E. L., *Tetrahedron* **2000**, 56, 9151-9179.

²⁷ Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G., *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41(8), 1001-1011.

²⁸ Adam, W.; Brünker, H.-G.; Kumar, A. S.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schneider, U.; von Schnering, H. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(8), 1899-1905.

²⁹ Schenck, G. O., *Angew. Chem.* **1952**, 64, 12-23.

³⁰ Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. dans *The singlet Oxygen Ene Reaction*, Frimer, A. A.; Ed.; CRC: Boca Raton, FL, 1985; Vol. II.

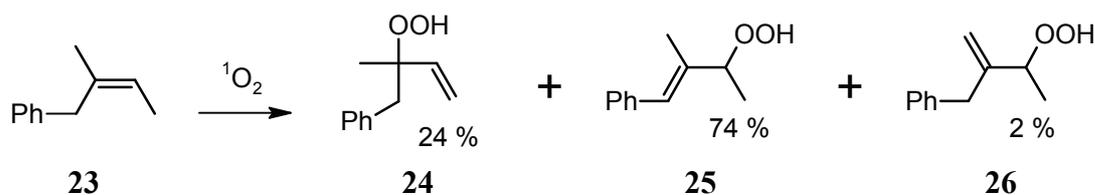


Schéma 15

Il est connu que les effets stériques jouent un grand rôle dans les réactions utilisant l'oxygène singulet. Par exemple Jefford a reporté que ratio *exo/endo* de l'hydroperoxyde est renversé si du 7,7-diméthyl-2-méthylnorborn-2-ène est utilisé à la place du 2-méthylnorborn-2-ène (Schéma 16 et 17).³¹

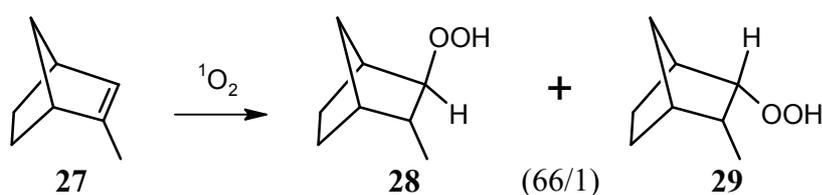


Schéma 16

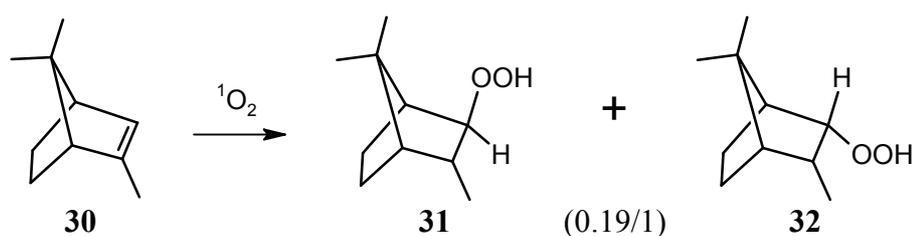
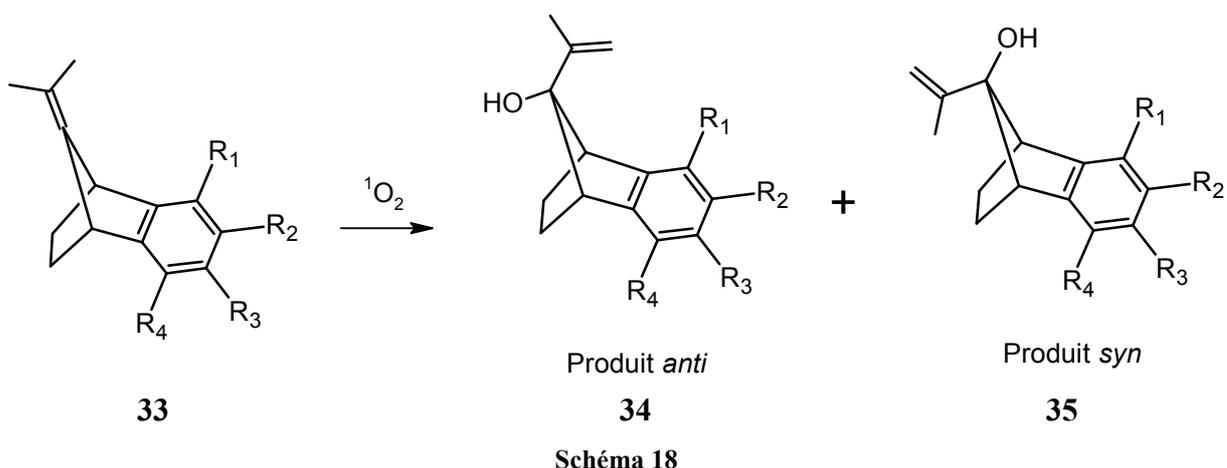


Schéma 17

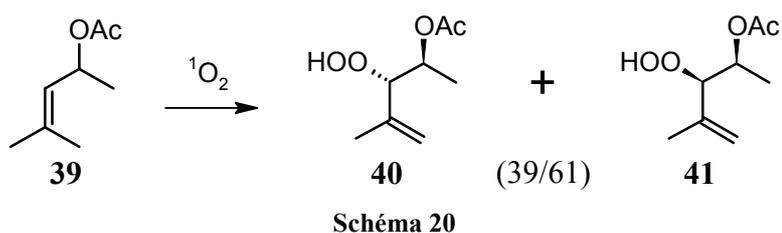
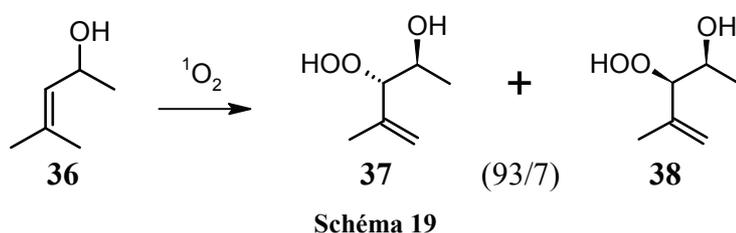
Les effets électroniques quant à eux, sont montrés avec cette série d'expériences menées par Paquette (Schéma 18).³² En variant les substituants sur le noyau aromatique du 7-isopropylidenebenzonorbornène **33**, il est possible d'influencer le rapport du produit *anti* **34** et *syn* **35** allant jusqu'à l'inverser. Par exemple, avec le substrat **33** portant $R_1 = R_4 = \text{MeO}$ - le rapport *anti/syn* est de 79/21, alors que celui portant $R_{1,2,3,4} = \text{F}$ - ce rapport devient 46/54. Une répulsion électrostatique entre l'oxygène singulet et le nuage π du noyau aromatique modulé par les substituants explique ces résultats.

³¹ Jefford, C. W.; Laffer, M. H.; Boschung, A. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*(25), 8904-8905.

³² Paquette, L. A.; Bellamy, F.; Wells, G. J.; Boehm, M. C.; Gleiter, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(24), 7122-7133.



Les ponts H peuvent servir avec succès pour contrôler la diastéréosélectivité faciale d'une réaction ène avec des alcènes acycliques. Néanmoins, cet effet doit être couplé à une particularité conformationnelle pour produire une diastéréosélectivité utilisable synthétiquement. L'effet des ponts H est illustré facilement avec l'énol **36**, qui après réaction avec l'oxygène singulet offre une bonne diastéréosélectivité pour le produit thréo **37** (93/7) (Schéma 19). Si le dérivé acétyle de ce dernier alcool **39** et soumis à l'oxygène singulet, la diastéréosélectivité est inversée pour produire modestement le composé érythro **41** (Schéma 20).

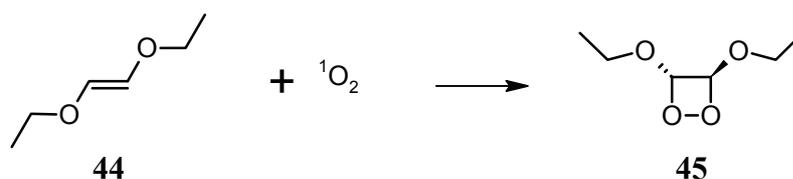
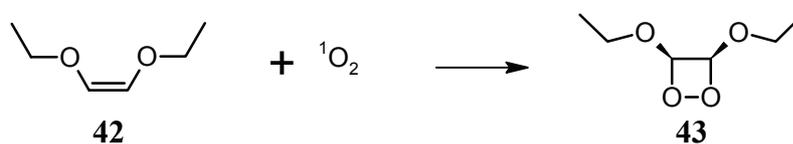


Les effets dus au solvant ont déjà été reportés. Ils sont cependant faibles. Pour exemple, Orfanopoulos et Stratakis ont reporté un effet dû au solvant durant la photooxydation d'un ester α,β insaturé.³³

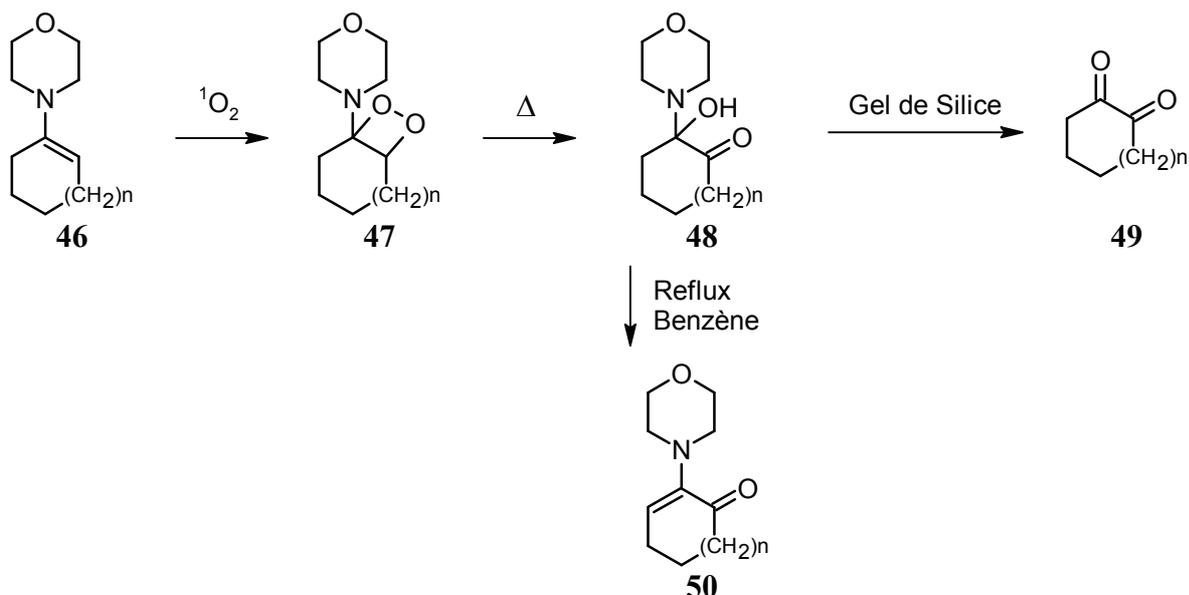
³³ Orfanopoulos, M.; Stratakis, M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7321-7324.

1.3.3.2. La cycloaddition [2+2] avec l'oxygène singulet

Le type de réactions suivantes correspond à des cycloadditions. La première réaction présentée est une [2+2] entre l'alcène *cis* **42** (enrichie en électron par 2 restes éthoxy) et l'oxygène singulet (Schéma 21). Le produit de cette réaction est le dioxétane **43**. Lorsque l'alcène est *trans* (**44**) le diastéréoisomère opposé **45** est obtenu (Schéma 22).³⁴



L'utilité synthétique de ce type de réaction est limitée par le réarrangement contrôlé du cycle à 4 membres dioxétane. Wasserman et Terao proposent une méthode pour former deux intermédiaires synthétiques à partir d'une énamine et d'une cycloaddition [2+2] avec l'oxygène singulet (Schéma 23).³⁵ L'énamine **46** est soumise à froid à l'action de l'oxygène singulet pour former le dioxétane **47** qui se réarrange sous la forme de l'hémiaminal **48** après que la solution ait été chauffée à température ambiante. Ce dernier intermédiaire aboutit à la dicétone **49** après traitement avec du gel de silice ou à l'énamine **50** après déshydratation à reflux dans du benzène.



³⁴ Bartlett, P. D., Schaap, A. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3223-2325.

³⁵ Wassermann, H. H.; Terao, S., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1735-1738.

Le dioxétane formé par cycloaddition [2+2] avec l'oxygène singulet, peut aussi être réduit avec un réactif soufré. Dans l'exemple suivant, le dioxétane **51** dérivé de l'addition de l'oxygène singulet sur le *cis*-diméthoxystilbène est réduit par le diphenyle sulfure pour obtenir l'intermédiaire acyclique **52** qui après élimination du diphenyle sulfoxyde fournit la cétone **53** (Schéma 24).³⁶

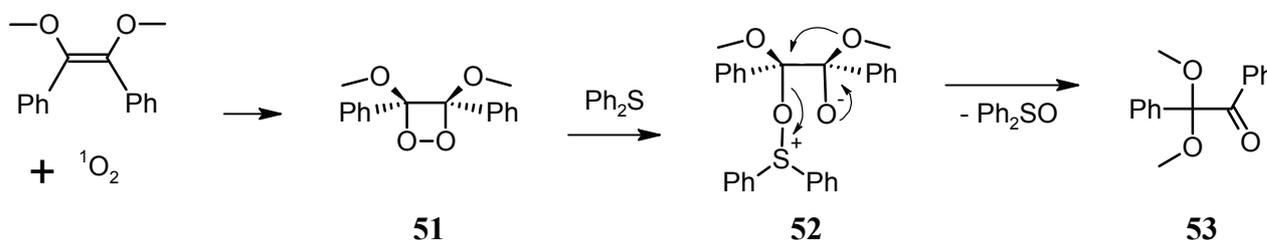


Schéma 24

1.3.3.3. La cycloaddition [4+2] avec l'oxygène singulet

La réaction de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2] correspond à une réaction où un diène et un dienophile réagissent ensemble pour former un cycle à six membres. Lorsque l'oxygène singulet est impliqué dans cette réaction, il joue le rôle du dienophile. Dans le Schéma 25, l'oxygène singulet réagit avec le cyclohexadiène **54** pour fournir le cycloadduit **55**.³⁷

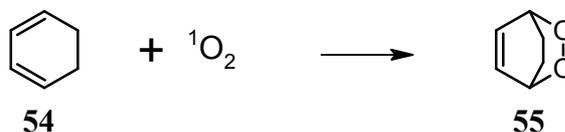


Schéma 25

Il est possible d'utiliser cette réaction pour former des cycles furanes à partir d'1,3-diènes (Schéma 26). Pour ce faire, le 1,3-diène **56** est soumis à l'oxygène singulet et forme l'endoperoxyde **57** qui après réduction avec du Zn fournit le cycle furane **58** (Schéma 26).³⁸

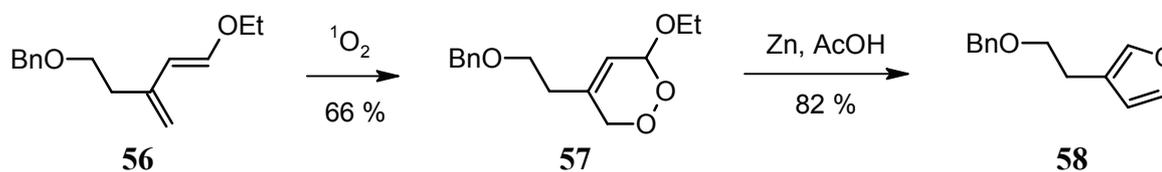


Schéma 26

³⁶ Wasserman, H. H.; Saito, I., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(4), 905-906.

³⁷ Schenck, G. O.; Dunlap, D. E., *Angew. Chem.* **1956**, 68, 248-249.

³⁸ Giessert, A. J.; Brazis, N. J.; Diver, S. T., *Org. Lett.* **2003**, 5(21), 3819-3822.

Cette réaction entre un 1,3-diène et l'oxygène singulet est également utilisée en synthèse totale, par exemple lorsque le produit cible comporte un endoperoxyde dans un cycle à six membres dans sa structure. C'est la stratégie que Vassilikogiannakis a utilisé pour la synthèse totale de la Chinensine D (Schéma 27).³⁹ En effet, en soumettant la Chinensine C **59** à l'oxygène singulet, Vassilikogiannakis a pu former la Chinensine D **60**.

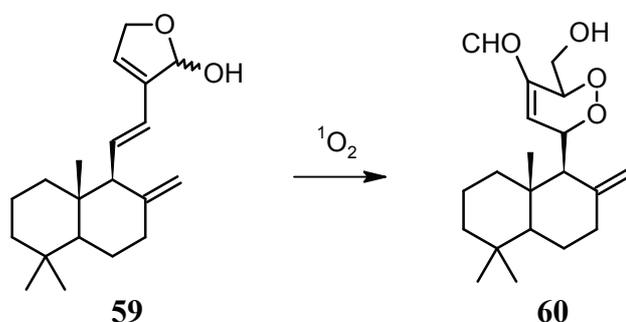


Schéma 27

Toujours en synthèse totale, lorsque le produit final comprend une entité buténolide, ce dernier cycle est fréquemment formé par réaction de l'oxygène singulet avec le furane correspondant (Schéma 28). Parmi les synthèses totales utilisant cette stratégie on peut citer : la synthèse totale de l'acuminolide et du 17-*O*-acétylacuminolide par Zoretic,⁴⁰ la synthèse de sesterterpénolides par Marcos⁴¹ et la synthèse du (+)-Uerumin B par Vassilikogiannakis.⁴²

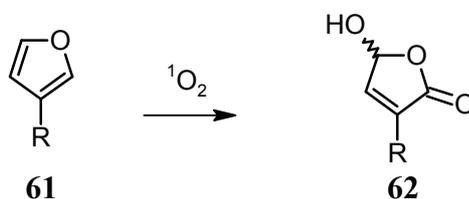


Schéma 28

La régiochimie de ce type de réaction est en faveur de l'isomère portant le carbonyle du buténolide à côté du substituant R (Schéma 28). Il est cependant possible de l'inverser pour obtenir l'autre régioisomère (ayant l'hydroxyde à côté du substituant R). C'est ce qu'a montré Liu en ajoutant au mélange réactionnel l'anion fluorure (sous forme de TBAF).⁴³ Il a été possible dans ces conditions sur les substrats de Liu d'inverser cette régiochimie.

³⁹ Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G., *J. Org. Chem.* **2007**, 72(13), 4826-4831.

⁴⁰ Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A.; Dubay, G., *J. Org. Chem.* **1998**, 63(4), 1156-1161.

⁴¹ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G., *J. Org. Chem.* **2003**, 68(19), 7496-7504.

⁴² Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G., *J. Org. Chem.* **2008**, 73(5), 2021-2023.

⁴³ Patil, S. N.; Liu, F., *J. Org. Chem.* **2007**, 72(16), 6305-6308.

Finalement l'oxygène singulet réagit avec un grand nombre d'hétérocycles aromatiques, parmi lesquels on peut citer : les furanes et benzofuranes, les pyrroles et indoles, les thiophènes, les oxazoles et les thiazoles⁴⁴

1.3.3.4. Oxydation d'un hétéroatome.

Le dernier type de réaction abordé avec l'oxygène singulet sont les réactions d'oxygénation. Dans celle-ci, un élément se retrouve, après réaction, dans un état d'oxydation plus élevé. Dans le Schéma 29, le soufre d'un thioéther se fait oxyder pour aboutir à un sulfoxyde (ou sulfinyle).⁴⁵

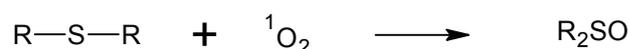


Schéma 29

Parmi les hétéroatomes pouvant être oxydés par l'oxygène singulet on peut encore citer le sélénium, le phosphore et l'azote.²⁶ Ce dernier élément mérite un commentaire. La capacité des amines de "neutraliser" l'oxygène singulet a été bien établie. Une considérable quantité de données implique un complexe de transfert de charge entre l'oxygène singulet et les amines comme constituant clé de ce processus.⁴⁶ Dans certains cas, le dérivé N-peroxyde a été formé comme intermédiaire réactionnel.⁴⁷

Les complexes de métaux sont également connus pour réagir avec l'oxygène singulet. C'est, par exemple, le cas du complexe d'iridium **63** qui fournit le complexe peroxy **64** après traitement à l'oxygène singulet (Schéma 30).⁴⁸ Les auteurs ont démontré que le complexe peroxy régénère le complexe **63** et libère l'oxygène dans son état triplet.

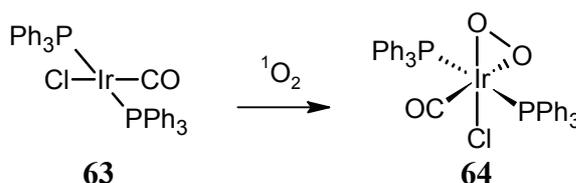


Schéma 30

⁴⁴ Clennan, E. L.; Pace, A., *Tetrahedron* **2005**, 61(28), 6665-6691.

⁴⁵ Foote, C., *Am. N.Y. Acad. Sci.* **1970**, 171, 139-148.

⁴⁶ Clennan, E. L.; Noe, L. J.; Szneler, E.; Wen, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112(13), 5080-5085.

⁴⁷ Shi, Y.; Gan, L.; Wei, X.; Jin, S.; Zhang, S.; Meng, F.; Wang, Z.; Yan, C., *Org. Lett.* **2000**, 2(5), 667-669.

⁴⁸ Seip, M.; Brauer, H. D., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, 79(1-2), 19-24.

1.4. Etat de la recherche concernant les réactions photochimiques solaires

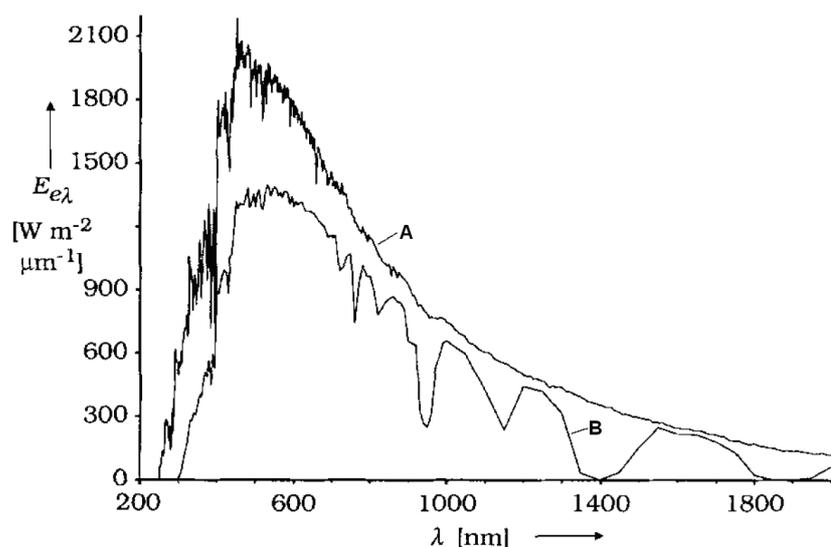
Toutes les réactions photochimiques présentées dans le début de la photochimie (19^{ème} siècle) se sont faites avec de la lumière solaire car les sources de lumières artificielles efficaces pour la photochimie n'existaient simplement pas. Par la suite (durant le 20^{ème} siècle), de nombreuses sources de lumières valables se sont imposées, à commencer par la lampe à mercure (basse, moyenne et haute pression de mercure), possédant un spectre d'émission allant du presque monochromatique (254nm) pour la basse pression au quasi-continuum (domaine UV et VIS) pour la haute pression. Puis les tubes fluorescents avec des spectres d'émissions plus ou moins larges centrés autour d'une longueur d'onde (250, 300, 350 et 420 nm) équipant les Rayonet Photochemical Reactors[®] produits depuis 1947. Ensuite on citera les lampes halogènes, pour les réactions photochimiques efficaces dans le domaine visible. Finalement, la technologie LED avec ses caractéristiques telles qu'une excellente monochromaticité, un haut rendement et un large choix de longueur d'onde disponible semble s'installer comme la source de lumière synthétique du futur. Dans ce paragraphe, on s'attardera donc, sur les processus récents n'utilisant que la lumière solaire comme vecteur de réaction. Avant de citer les différentes réactions solaires référencées, une discussion préliminaire sur les caractéristiques du spectre solaire au niveau du sol est nécessaire.

1.4.1. Qualité et quantité du flux photonique solaire

La lumière touche l'atmosphère terrestre avec une intensité de 1367 W/m^2 (constante solaire⁴⁹ : déviation standard $\pm 1.6 \text{ W/m}^2$, déviation maximum : 7 W/m^2), mais son intensité et sa distribution spectrale change par son passage à travers l'atmosphère. Le schéma 31 donne une comparaison entre la distribution spectrale extraterrestre courbe (A) et la distribution spectrale régnant à Almeria (B), Espagne (latitude 37.1°N , 500m au dessus du niveau de la mer, le 28 septembre 1992 à 12h (au moment du soleil à son zénith)).⁵⁰

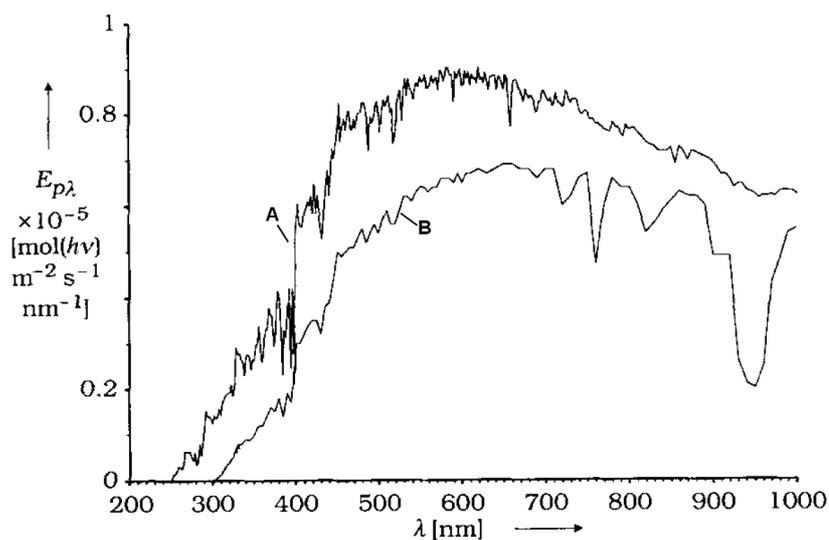
⁴⁹ Iqbal M., *An Introduction to Solar Radiation*, Academic Press: New York, **1983**.

⁵⁰ Esser, P.; Pohlmann, B.; Scharf, H. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33(20), 2009-2023.

Schéma 31⁵⁰

Le spectre B présent sur le schéma 31 donne une bonne idée du flux de photons pouvant être reçus à Fribourg (46.8°N, 650m au dessus du niveau de la mer). L'intégrale sous la courbe A permet de retrouver la valeur de 1367 W/m^2 . L'intégrale sous la courbe B correspond à une puissance de 892 W/m^2 . La différence entre ces deux valeurs est l'énergie absorbée par l'atmosphère terrestre.

Le schéma 32 représente le flux de photons incidents (A) et reçus au niveau du sol terrestre (B). Il est différent du précédent (schéma 31) de par le fait que sur l'axe des *ordonnées*, l'unité est $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{nm}^{-1}]$. Cette unité indique quel est le nombre de mol de photon d'une certaine longueur d'onde qui touche une surface d'un mètre carré pendant une seconde. Ce graphique nous montre qu'à des longueurs d'ondes inférieures à 300 nm, presque aucun photon solaire n'est détectable au niveau du sol.⁵⁰ De sorte que les réactions photochimiques nécessitant une longueur d'onde proche de 300 nm ne sont pas possibles à l'aide de la lumière solaire.

Schéma 32⁵⁰

Le tableau 2 exprime le nombre de mol de photons disponibles en dessous d'une certaine longueur d'onde (1 mol de photon = 1 Einstein). Si on trouve peu de photons à 330nm et en dessous (0.03 mol de photons par mètre carré par heure), on peut espérer un maximum de 0.38 mol m⁻²h⁻¹ dans le domaine UV, correspondant à 5% de l'énergie solaire au niveau du sol, soit une quantité utilisable photochimiquement. Finalement, ce nombre croît rapidement dans la partie visible du spectre pour atteindre à 700nm, longueur d'onde d'absorption maximum du bleu de méthylène par exemple, une valeur de plus de 6 mol de photons par mètre carré et par heure.⁵⁰

Partant du fait que seule une faible partie du spectre solaire (région UV) est utilisée dans une réaction photochimique nécessitant ce type de lumière, il est possible d'imaginer le chemin suivant : soleil → électricité → lumière UV artificielle. La production de lumière UV par cette stratégie est possible avec une efficacité d'environ 3% (soleil → électricité (photovoltaïque par ex.) 10%; électricité → lumière artificiel 30%). Cette approximation justifie l'investigation de l'utilisation de lumière UV solaire dans des processus photochimiques.⁵⁰

Tableau 2⁵⁰

| λ [nm] | Radiation molaire [mol(hv)m ⁻² h ⁻¹] |
|----------------|---|
| 330 | 0.03 |
| 400 | 0.38 |
| 500 | 1.97 |
| 600 | 4.21 |
| 700 | 6.65 |

1.4.2. Réacteurs solaires

Il existe plusieurs types de réacteurs (montages) utilisés en photochimie solaire, les trois plus courants sont :

- Le premier type est un réacteur ou récipient usuellement utile pour la chimie. Ce type utilise sa surface (en pyrex) pour absorber directement la lumière du soleil sans concentration des rayons du soleil. L'avantage de ce type de montage est sa simplicité, son universalité et le fait qu'il permette de travailler avec la lumière solaire directe comme la lumière diffuse. Son désavantage est que l'intensité de la radiation est limitée à celle du soleil. De ce fait le rendement spatio-temporel est faible.

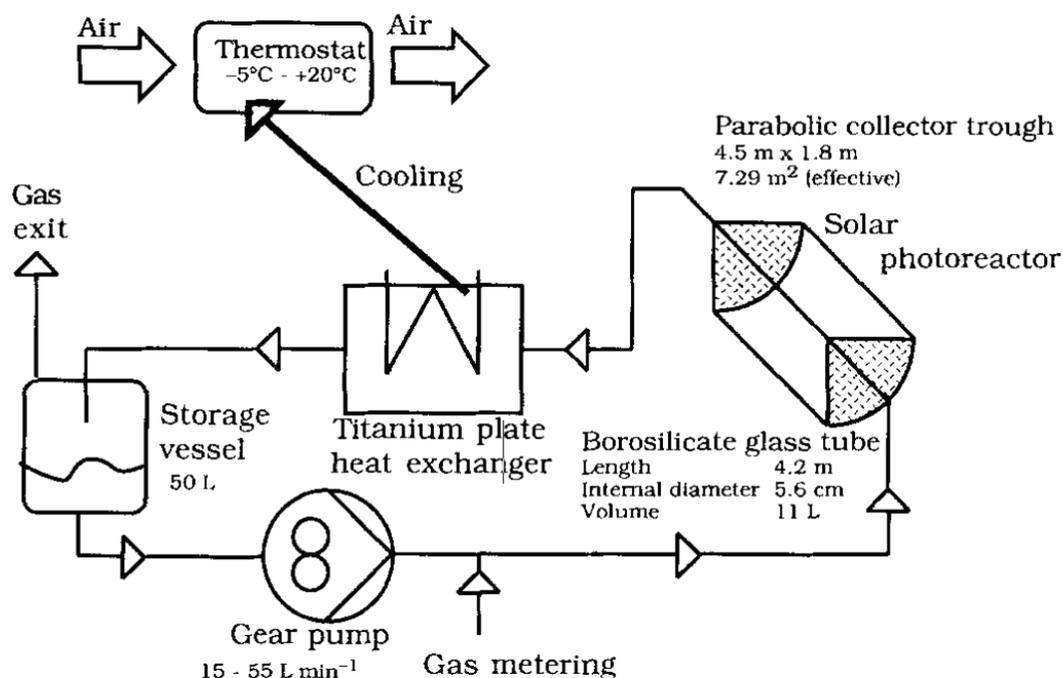
- Le type suivant est appelé "flatbed". Il correspond à une série de tuyaux transparents parallèles posés sur un support réfléchissant, le tout étant orienté de manière à ce que les rayons directs du soleil atteignent le montage le plus perpendiculairement possible. Le mélange réactionnel est mis en circulation dans ces tuyaux durant l'irradiation. Son avantage est construction moyennement difficile et qu'il permet de travailler avec les rayons directs comme avec la lumière diffuse. Son désavantage concerne le volume mort important du système qui oblige à pousser le mélange réactionnel brut avec beaucoup de solvant de rinçage. Ce système est également difficile à nettoyer (grande longueur de tuyaux)

- Le dernier montage consiste en un collecteur solaire fait de miroirs paraboliques concentrant la lumière du soleil sur une ligne focale endroit auquel est placé un tube transparent dans lequel la solution à irradier est mise en circulation. L'avantage est un haut rendement spatio-temporel atteint grâce à la multiplication de la surface de collecte de la lumière. De plus, ce type de concentrateur est commercialement disponible, depuis qu'il est utilisé pour la production d'électricité (en Californie par ex.).⁴⁹ Son désavantage est qu'il ne tire pas profit de la lumière solaire diffuse, mais uniquement de la lumière directe.

1.4.3. Principaux projets de synthèse organique semi-industrielle solaire

1.4.3.1. SOLARIS

L'expérience SOLARIS pour la synthèse photochimique de composés synthétiques fins a été effectuée sur la Plateforme solaire d'Almeria en Espagne par l'Institut de chimie organique d'Aachen en Allemagne. Les essais ont eu lieu entre 1991 et 1992. L'installation utilisée par les deux principaux projets de ce type (SOLARIS et PROPHIS (décrite ci-après)) est similaire à celle présentée sur le schéma 33 (SOLARIS). Cette installation consiste en une boucle faisant circuler à l'aide d'une pompe le mélange réactionnel dans le collecteur solaire (de type miroir parabolique). On trouve également sur cette boucle un échangeur de chaleur (pour évacuer l'énergie thermique amenée par le soleil).

Schéma 33⁵⁰

1.4.3.2. PROPHIS

Plus récemment, Le PROPHIS (Parabolic trough-facility for organic photochemical syntheses) a été développé par le Centre Allemand pour l'Aérospatial (DLR). Il est une évolution et une reconstruction (déplacement) de la précédente expérience SOLARIS.⁵¹ Il est composé de 4 miroirs paraboliques totalisant une surface de 32 m² (Schéma 34). Le module sur lequel sont fixés les miroirs permet un suivi du soleil sur les 2 axes. Le facteur de concentration est de l'ordre de 30 fois comparé à l'ensoleillement solaire direct. Le système complet est également constitué d'une boucle équipée pour accueillir des volumes de réaction de 35 à 120 litres. La couleur rose dans les tubes collecteurs est due au colorant Rose Bengal (Schéma 34).⁵¹

Schéma 34⁵¹

⁵¹ Jung, C.; Funken, K.-H.; Ortner, J., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, 3, 409-411.

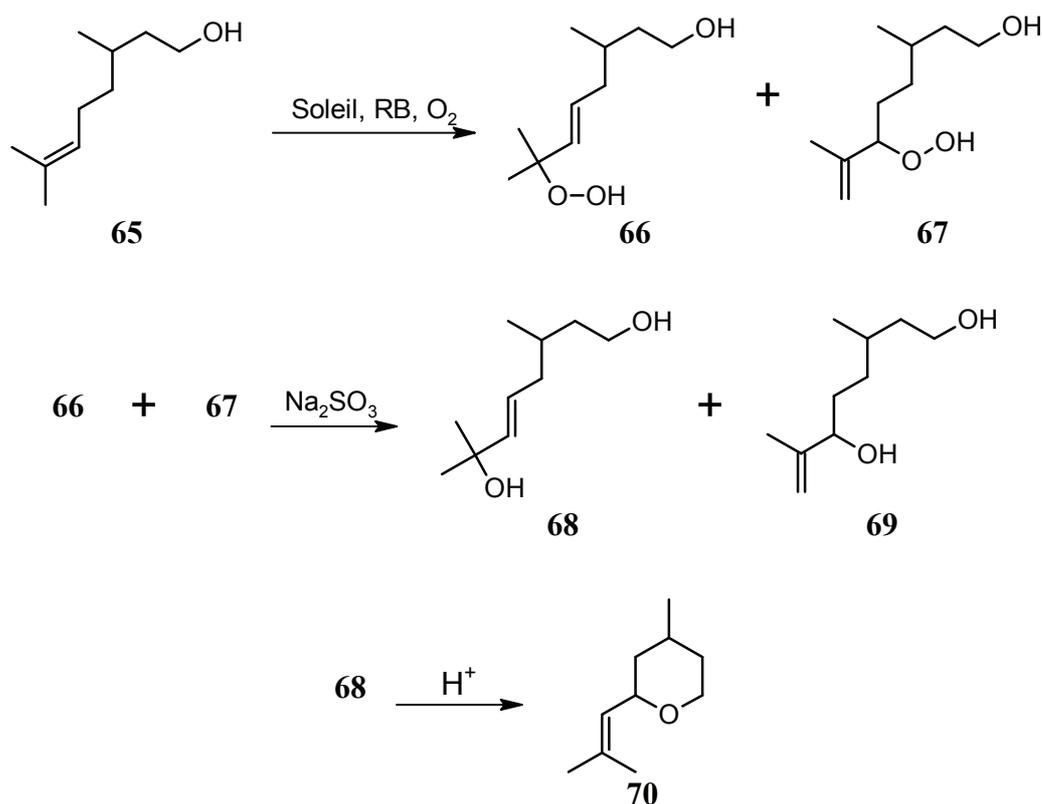
1.4.4. Réactions solaires impliquant l'oxygène singulet

Le premier type de réaction solaire utilise l'oxygène singulet comme réactif. La génération de ce réactif est très aisée au soleil car les abondants photons de la partie visible du spectre solaire peuvent être utilisés par le colorant sensibilisateur. Toutes les réactions décrites dans la littérature utilisant l'oxygène singulet comme réactif clé ne sont pas référencées dans ce paragraphe car largement trop nombreuses. Au vu de la facilité avec laquelle l'oxygène singulet est généré, il est possible de transférer presque toutes les réactions décrites dans la littérature au soleil. Seul subsistant comme principal obstacle les températures basses (-78 °C par ex.) qu'il est techniquement difficile d'obtenir en parallèle à une exposition solaire intense. Les réactions présentées ci-après utilisant l'oxygène singulet sont celles effectuées au soleil, dans des quantités relativement importantes.

1.4.4.1. Synthèse de l'oxyde de rose

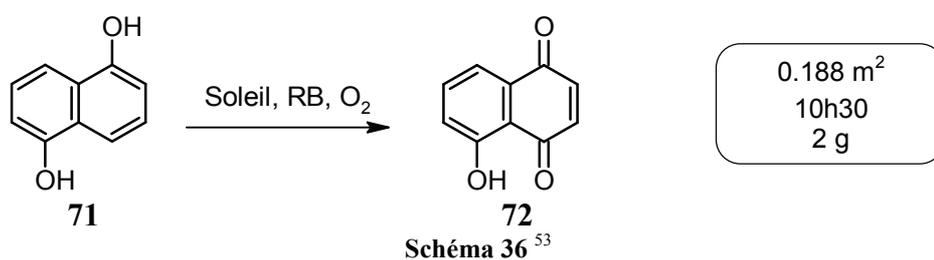
Un des procédés le plus connu utilisant l'oxygène singulet est la synthèse de l'oxyde de rose, un composant utilisé dans l'industrie des parfums. Si cette réaction a été autant étudiée, c'est que c'est l'un des cas connus où la réaction photochimique permet rapidement et simplement d'obtenir le parfum en partant d'un produit de départ accessible et peu cher. Les données industrielles seront présentées dans la section suivante. Le citronellol **65** (Schéma 36) est soumis aux conditions permettant la génération de l'oxygène singulet (lumière, sensibilisateur et oxygène). Après une réaction de type ène, les deux peroxydes allyliques **66** et **67** sont formés dans des ratios 55:45.⁵² Une réduction à l'aide de sulfite de sodium de ces derniers fournit les alcools correspondants **68** et **69**. Un traitement acide (généralement H₂SO₄ ou HCl) fournit l'oxyde de rose **70** recherché. Cette synthèse a été effectuée à l'aide du soleil. Dans les essais effectués par Oelgemöller *et al.* en utilisant 32 m² de collecteur solaire (miroir parabolique) il a été possible de convertir jusqu'à 8 l de citronellol en 7h45 d'ensoleillement (expérience PROPHIS).⁵²

⁵² Oelgemöller, M.; Jung, C.; Ortner, J.; Mattay, J.; Zimmermann, E., *Green Chem.* **2005**, 7(1), 35-38.



1.4.4.2. Synthèse du 5-hydroxy-1,4-naphtoquinone (Juglone)

Le procédé suivant, aussi testé à la lumière du soleil, correspond à la synthèse d'un important intermédiaire la juglone **72** en partant du 1,5-dihydroxynaphtalène **71** (Schéma 36).^{53, 54} Ici l'oxygène singulet réagit sur **71** pour former le produit de cycloaddition [4+2]. Après réarrangement la juglone **72** est obtenue. Cette synthèse a été effectuée sur 2 grammes convertis en 10h30 (sur 2 jours) en utilisant 0.188m² de miroir parabolique.⁵³

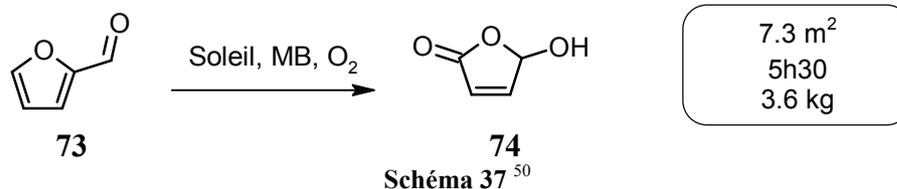


⁵³ Oelgemoller, M.; Healy, N.; de Oliveira, L.; Jung, C.; Mattay, J., *Green Chemistry* **2006**, 8(9), 831-834.

⁵⁴ Suchard, O.; Kane, R.; Roe, B. J.; Zimmermann, E.; Jung, C.; Waske, P. A.; Mattay, J.; Oelgemöller, M., *Tetrahedron* **2006**, 62(7), 1467-1473.

1.4.4.3. Synthèse du 4-hydroxy-buténolide

La photooxygénation suivante fait réagir le furfural **73**. Ce dernier est produit industriellement par l'action d'acide minéral sur des sous-produits agricoles tels que des balles d'avoine, des épis de maïs, des balles de riz, des coques d'arachide et de roseaux.⁵⁰ L'oxygène singulet réagit sur le furfural **73** par cycloaddition [4+2] et fournit le 4-hydroxy-buténolide **74** avec des rendements quasi quantitatifs (Schéma 37).⁵⁰

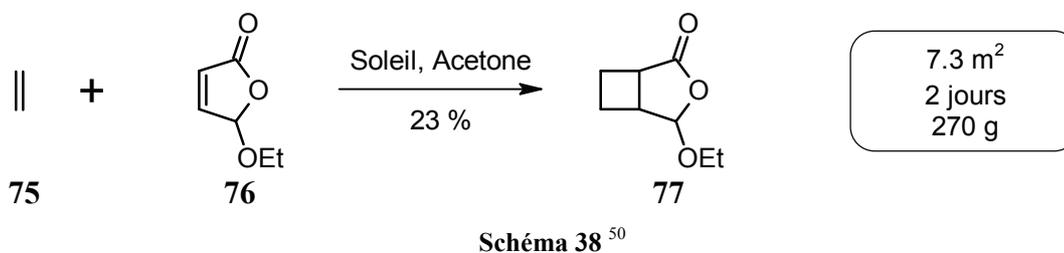


Durant la meilleure expérience, il a été possible de convertir 37.6 mol (3.6 kg) de furfural **73** en 5h30 d'ensoleillement en utilisant 7.3 m² de réflecteur solaire.⁵⁰ Ces valeurs font de cette synthèse un procédé très efficace. Ces résultats ont été obtenus durant le projet SOLARIS.

Dans les procédés utilisant le soleil et l'oxygène singulet comme réactifs notons encore les efforts effectués dans le domaine de la désinfection de l'eau par l'oxygène singulet généré avec des sensibilisateurs de Ru(II) déposés sur polymère.⁵⁵

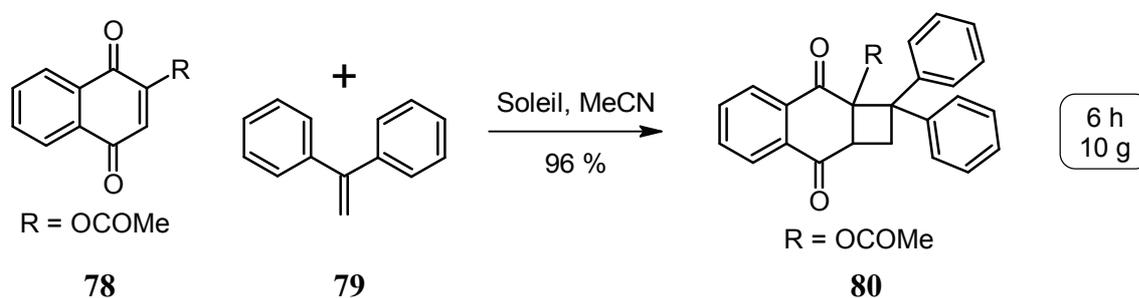
1.4.5. [2+2] cycloadditions d'alcène

Durant l'expérience SOLARIS une photocycloaddition [2+2] sensibilisée par l'acétone a été testée. Le défi de cette réaction est qu'elle nécessite une lumière très énergétique pour exciter l'acétone (330nm et moins) utilisé comme sensibilisateur et solvant. En faisant réagir l'éthylène **75** avec le 4-ethoxybuténolide **76**, il a été possible d'obtenir le cycloadduit **77** avec un rendement de 23 % en 2 jours d'irradiation, en chargeant 270 g de produit de départ dans 36 litres de solvant (Schéma 38). Pour rappel, la surface du miroir est de 7.3 m². Cette réaction, bien que progressant, montre la limite de l'utilisation de lumière UV dans la région 330 nm et moins.



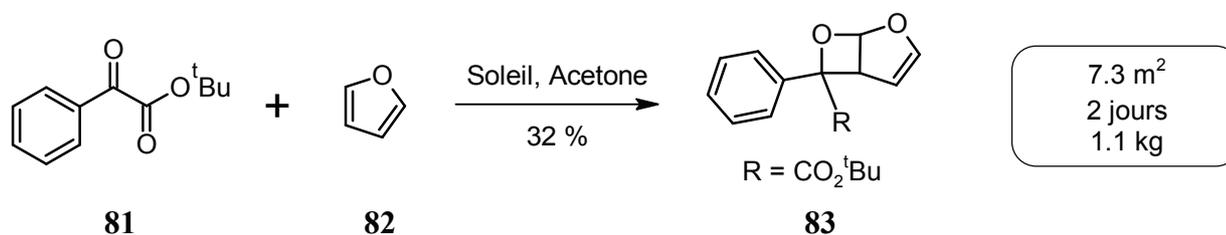
⁵⁵ Jiménez-Hernández, M. E.; Manjón, F.; García-Fresnadillo, D.; Orellana, G., *Solar Energy* **2006**, 80(10), 1382-1387.

La cycloaddition suivante est similaire à la précédente, par le fait que c'est une cycloaddition [2+2] avec un alcène. Néanmoins, elle diffère par l'absence de sensibilisateur car l'un des substrats peut être directement excité par la lumière solaire et ce dans une région plus favorable (jusqu'à 430nm). Dans la synthèse d'Andrew Gilbert *et al.*, la 1,4-naphthoquinone **78** absorbe la lumière et réagit avec l'alcène disubstitué **79** dans l'acétonitrile pour produire le cyclobutane **80** (Schéma 39).⁵⁶ Cette réaction a été testée avec un petit collecteur solaire (l'article de Gilbert ne donne pas sa surface) (facteur de concentration de 2) en collaboration avec la plateforme solaire d'Almeria. 10 g de **78** ont été converti en **80** en 6 h d'exposition solaire avec un rendement de plus de 96 %. Ces chiffres montrent à quel point le changement de longueur d'onde d'excitation par moins de 100 nm dans la région UV/VIS change le rendement spatio-temporel.

Schéma 39⁵⁶

1.4.6. Réaction de Paternò-Büchi

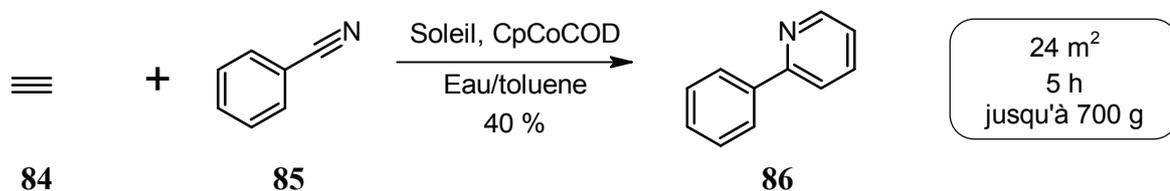
La cycloaddition [2+2] d'un carbonyle avec un alcène pour former des oxétanes est connue sous le nom de réaction de Paternò-Büchi. La réaction du (*tert*-butyl)phenylgloxylate **81** avec le furane **82** dans le cyclohexane a été testée durant l'expérience SOLARIS (Schéma 40). Dans ce cas le (*tert*-butyl)phenylgloxylate **81** absorbe la lumière jusqu'à 400nm. Il a été possible d'atteindre un rendement de 32% de l'oxétane **83** en deux jours d'irradiation en partant avec 1.1 kg de phenylgloxylate **81**, env. 6 eq. du furane **82** et 33 litres de cyclohexane.⁵⁰

Schéma 40⁵⁰

⁵⁶ Covell, C.; Gilbert, A.; Richter, C., *J. Chem. Research (S)* **1998**, 0(6), 316-317.

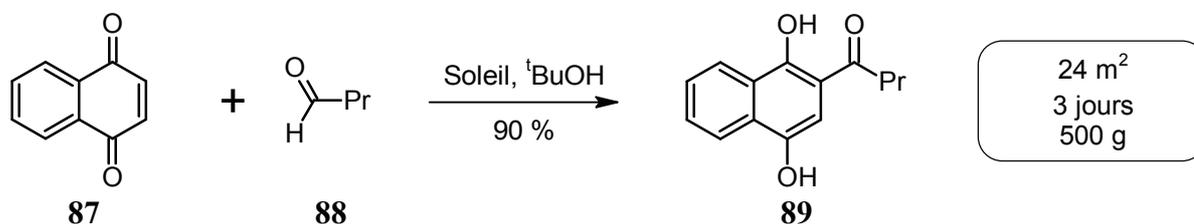
1.4.7. Synthèse de pyridines substituées en position 2

Les pyridines substituées en position 2 peuvent être synthétisées par cyclisation catalytique d'acétylène et de nitrile avec une grande économie d'atomes. Cette réaction nécessite de travailler sous haute température et haute pression, selon le protocole de Bönemann *et al.*⁵⁷ Il est également possible d'exciter le catalyseur CpCoCOD (cycloocta-1,5-diene)(cyclopentadienyl)cobalt avec de la lumière visible et de travailler proche de la pression et de la température ambiante.⁵⁸ Comme le catalyseur est détruit par les radiations UV, la photochimie solaire est particulièrement valable pour cette réaction,⁵¹ comme la majorité de l'énergie est concentrée dans la partie visible. Les expériences typiques menées sur PROPHIS engagent 1 à 7 mol de benzonitrile **85**, de 0.1 à 0.6 %mol de CpCoCOD dans 0.5 à 0.7 litres de toluène émulsionné dans 40 litres d'eau sous atmosphère argon + acétylène **84** (Schéma 41). Dans les réactions test, un rendement jusqu'à 40 % de 2-phenylpyridine **86** a été obtenu après 5 h.⁵¹

Schéma 41⁵¹

1.4.8. Photoacylation de Friedel-Crafts acylation

Reprenant les résultats obtenus par Klinger à la fin de 19^{ème} siècle, Mattay *et al.*⁵⁹ ont appliqué ces résultats en utilisant l'installation PROPHIS. Deux réactions similaires ont été testées. La première fait réagir la 1,4-naphthoquinone **87** avec le butanal **88** dans le *tert*-butanol (Schéma 42). En partant de 500 g de 1,4-naphthoquinone **87** et après 3 jours d'irradiation solaire en utilisant 24 m² de collecteur solaire, il est possible d'obtenir le photoproduit **89** avec un rendement de 90 %.

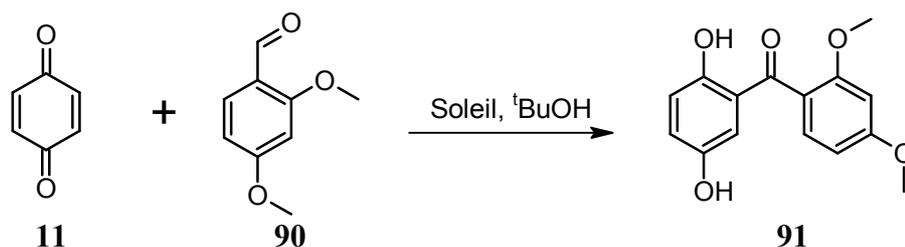
Schéma 42⁵⁹

⁵⁷ Bönemann H.; Brijoux W. J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 48, 177–222.

⁵⁸ Schulz W.; Pracejus H.; Oehme G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1229–1232.

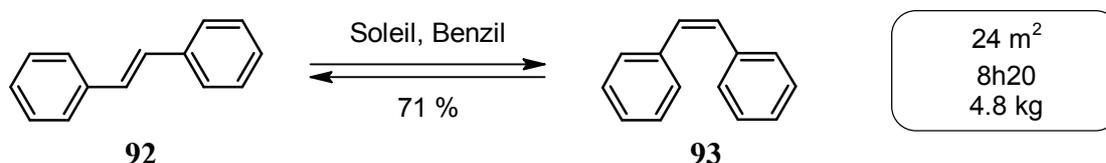
⁵⁹ Schiel, C.; Oelgemoller, M.; Ortner, J.; Mattay, J., *Green Chem.* **2001**, 3(5), 224–228.

La photoacylation suivante, fait réagir la quinone **11** avec le 2,4-diméthoxybenzaldéhyde **90** pour donner dans des rendements élevés la cétone **91**. (Schéma 43).

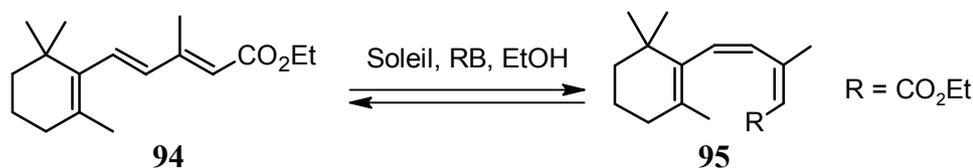
Schéma 43⁵⁹

1.4.9. Isomérisation *cis/trans*

La synthèse des oléfines avec l'orientation *cis* est souvent difficile à effectuer.⁵¹ L'isomérisation sensibilisée photochimique par le soleil des alcènes correspondant *trans* peut être une stratégie attractive. Raison pour laquelle une isomérisation *cis/trans* a été testée avec le PROPHIS. 4.8 kg de *trans*-stilbène **92** dans 85 l de toluène ont été illuminés durant 8h20 en présence de benzil comme sensibilisateur, 77% du stilbène formé est du *cis*-stilbène **93**, ce qui est proche de l'état photostationnaire. Sans optimisation de la procédure d'isolement 71% de *cis*-stilbène **93** ont été obtenus (Schéma 44).⁵¹

Schéma 44⁵¹

L'isomérisation solaire de diènes et de triènes dans la série de la vitamine A a été accomplie par irradiation solaire par Liu.⁶⁰ L'utilisation du Rose Bengal comme photosensibilisateur pour le triène permet cette transformation avec la partie visible du spectre solaire. En 30 minutes, une solution composée de 100 mL de méthanol, 1.2 g de produit de départ **94** et de 10 mg de Rose Bengal est transformée majoritairement dans la forme all-*cis* **95** (Schéma 45).

Schéma 45⁶⁰

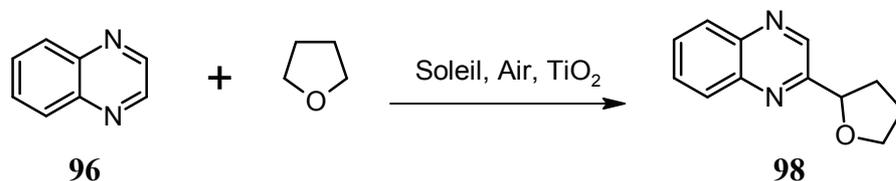
⁶⁰ Zhao, Y.-P.; Campbell, R. O.; Liu, R. S. H., *Green Chem.* **2008**, *10*(10), 1038-1042.

1.4.10. Formation de liaison C-C en présence de TiO₂ sur des hétérocycles basiques

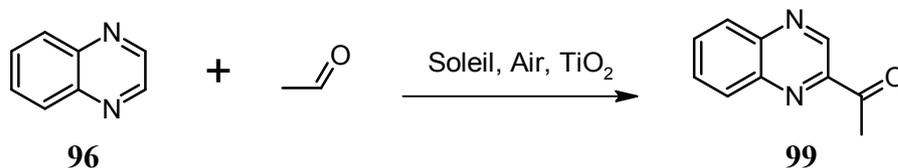
L'introduction sélective d'un groupe amido (sous la forme de formamide) en utilisant la lumière du soleil et de l'air en présence de TiO₂, permet d'obtenir le produit désiré dans des conditions douces avec des conversions importantes.⁶¹ Typiquement l'expérience se présente de la sorte 10 mg d'anatase polycristalline TiO₂, 1 mmol de base **96** et 1 mmol d'H₂SO₄ sont mélangés avec 40 mL de formamide et exposés sous agitations au soleil. Après 10h le produit attendu **97** est obtenu avec des rendements allant jusqu'à 100 %. (Schéma 46). Parmi les hétérocycles ayant montré une réactivité, on peut citer la quinoxaline, la quinoline, la lepidine, la quinaldine et l'isoquinoline.

Schéma 46⁶¹

Des partenaires réactionnels autres que le formamide ont été testés avec succès. On peut citer, pour commencer, les éthers. En effet, les éthers cycliques et acycliques ont montré une réactivité vis-à-vis des hétérocycles basiques en présence de TiO₂. Dans une solution généralement composée de l'éther, le mélange réactionnel est exposé au soleil et fournit dans des bons rendements, le cycle basique **98** (Schéma 47).⁶²

Schéma 47⁶²

Finalement, les aldéhydes se sont aussi montrés efficaces et permettent d'obtenir à l'aide de la lumière solaire le cycle basique **99** avec de bons rendements (Schéma 48).⁶³

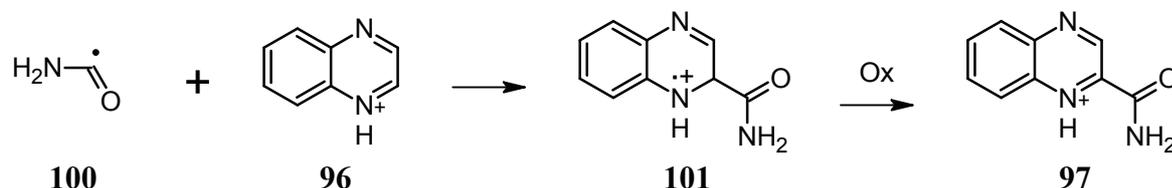
Schéma 48⁶³

⁶¹ Caronna, T.; Gambarotti, C.; Mele, A.; Pierini, M.; Punta, C.; Recupero, F., *Res. Chem. Intermed.* **2007**, 33(3), 311-317.

⁶² Caronna, T.; Gambarotti, C.; Palmisano, L.; Punta, C.; Recupero, F., *Photochem. Photobiol. A* **2005**, 171(3), 237-242.

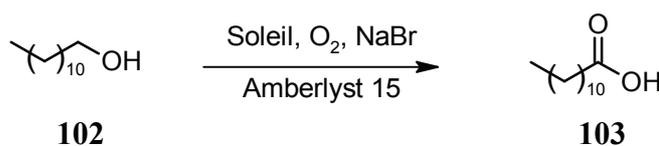
⁶³ Caronna, T.; Gambarotti, C.; Palmisano, L.; Punta, C.; Pierini, M.; Recupero, F., *Photochem. Photobiol. A* **2007**, 189, 322-328.

Le mécanisme proposé pour ces trois dernières réactions implique la formation d'un radical **100**. Ce radical se forme après réaction avec le TiO₂ excité par la lumière. Après formation de la liaison carbone-carbone le radical cation **101**. Ce dernier intermédiaire est oxydé ce qui permet de reformer l'aromaticité du cycle quinoxaline (Schéma 49).⁶¹

Schéma 49⁶¹

1.4.11. Oxydation aérobie d'alcools

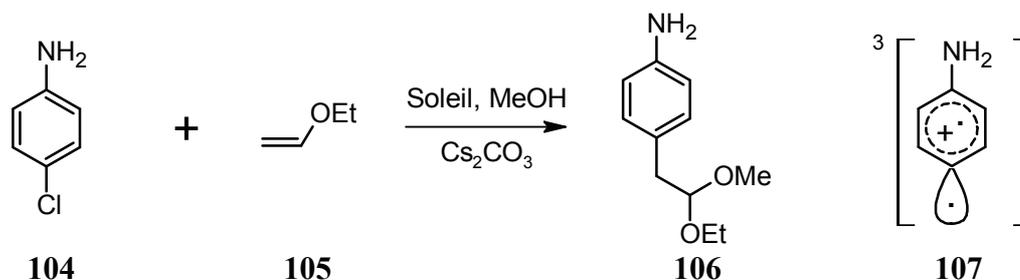
Une méthode utilisée pour l'oxydation directe des alcools dans l'acide carboxylique correspondant avec une combinaison de bromure de sodium et d'Amberlyst 15 sous irradiation solaire est reporté par Itoh *et al.*⁶⁴ (Schéma 50).

Schéma 50⁶³

Dans la méthode reportée, des alcools primaires **102** et benzyliques (0.27 mmol) sont oxydés avec des rendements élevés au soleil (10h, exposition directe du mélange réactionnel) et forment les acides carboxyliques correspondants tels que l'acide **103**.

1.4.12. Alkylation solaire à travers le cation 4-aminophenyle

Après une optimisation, portant sur la concentration des réactifs, la diminution du nombre d'équivalent du partenaire réactionnel et une modification des solvants pour de plus écologiques, Fagnoni *et al.* ont reporté une méthode d'alkylation solaire de *p*-chloroaniline.⁶⁵

Schéma 51⁶⁵

⁶⁴ Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kuwabara, K.; Kodama, T.; Masaki, Y., *Green Chem.* **2005**, 7(12), 830-832.

⁶⁵ Dichiarante, V.; Fagnoni, M.; Albini, A., *J. Org. Chem.* **2010**, 75(4), 1271-1276.

640 mg de chloroaniline **104**, réagit avec l'alcène **105** pour donner l'acétal **106** après 1.5 jours d'exposition à la lumière solaire sur le bord de la fenêtre (Schéma 51). Le mécanisme de cette réaction est centré autour du radical cation triplet **107** formé après la rupture de la liaison carbone chlore de la chloroaniline **104**.⁶⁵

1.4.13. Réaction radicalaire des alcènes et des alcynes initiée par le soleil

Il a été montré que les alcynes peuvent réagir avec des hydrocarbures cycliques en présence d'un sensibilisateur et de lumières solaires.⁶⁶ En plaçant le propiolate d'éthyle **108**, avec le cyclopentane **109** et de la benzophénone au soleil dans un récipient en pyrex, 26 % de l'alcène **110** (majoritairement *trans*) sont formés en 32 heures d'irradiation.

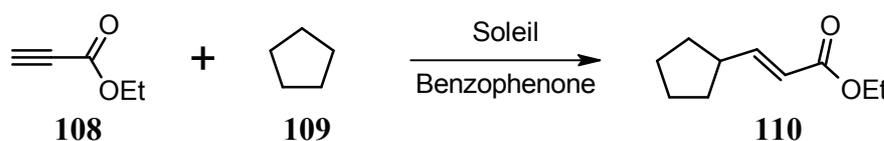


Schéma 52⁶⁷

L'article suivant⁶⁷ présente une étude comparative, de la réaction d'alcyne électrodéficient avec un hydrocarbure cyclique, entre la lumière du soleil et un réacteur photochimique. La réaction étudiée est du même type que celle présentée dans le schéma 52. Cette étude conclut que l'utilisation de lumière solaire et d'un sensibilisateur soluble, comme la benzophénone, donne les résultats similaires à ceux obtenus avec un photoréacteur conventionnel.

La réaction avec les alcènes a montré une similitude avec celle des alcynes. De sorte qu'il est possible de faire réagir des cycloalcanes, des éthers, des aldéhydes ou des amides sur un alcène.⁶⁸ Dans cette réaction c'est le TBADT (Tetrabutyl ammonium decatungstate) qui est utilisé comme sensibilisateur. En laissant sur le bord de la fenêtre un récipient contenant 0.2 mol de l'aldéhyde **111**, 0.25 mol de cyclohexèneone **112** et 1 %mol de TBADT (tetrabutylammonium decatungstate), il est possible d'obtenir après 8 jours d'exposition solaire, 88 % du produit d'addition **113** (Schéma 53).

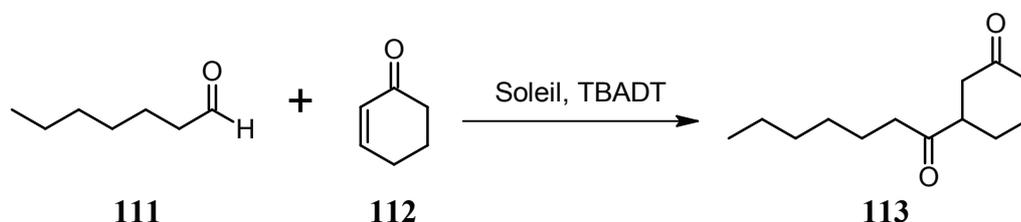


Schéma 53⁶⁸

⁶⁶ Geraghty, N. W. A.; Hannan, J. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(18), 3211-3213

⁶⁷ Doohan, R. A.; Geraghty, N. W. A., *Green Chem.* **2005**, 7(2), 91-96.

⁶⁸ Protti, S.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Chem. Commun.* **2009**, (47), 7351-7353.

La liste de réactions présentées ci-dessus, permet de se faire une image sur les réactions photochimiques, plus ou moins récentes, effectuées au soleil. La section suivante s'intéressera aux réactions photochimiques industrielles utilisant généralement la lumière artificielle et parfois une comparaison entre lumière artificielle et le soleil sera exposée.

1.5. Grands procédés photochimiques industriels

Un certains nombres de réactions photochimiques se font au niveau industriel, généralement à l'aide de lumière artificielle. Pour les détails technologiques (arrangement, choix, nombre et puissance des sources lumineuse, types de photoréacteur,...) il est intéressant de lire l'excellente revue de M. Fischer.⁶⁹, ainsi que celle de Scharf.⁷⁰

1.5.1. Caprolactame : photonitrosation

Le procédé photochimique le plus largement utilisé est la photonitrosation⁷¹ du cyclohexane **114** pour produire l'oxime de la cyclohexanone **115** un intermédiaire dans la formation du caprolactame **116**, le monomère utilisé pour la production du nylon 6 (Schéma 54). La photonitrosation donne une synthèse beaucoup plus courte que les autres voies existantes.

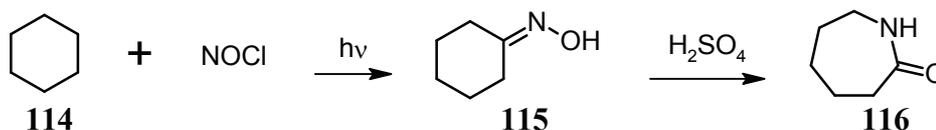


Schéma 54

La société japonaise Toray Ltd a été responsable du développement de cette réaction jusqu'à un procédé à grande échelle industrielle. Environ 140'000 t/année de caprolactame **116** ont été produites par ce procédé.

Même si la production de caprolactame n'a jamais, à notre connaissance, été effectuée industriellement à l'aide de lumière solaire, deux études^{72,73} ont comparés les coûts énergétiques d'une production à l'aide de lampe ou grâce à la lumière solaire concentrée par des miroirs paraboliques. La société Toray utilise des réacteurs photochimiques composés de lampe au mercure haute pression (dopé à l'iodure de thallium) consommant 60 kW, ce qui consomme 48 GW de puissance électrique par lampe par année, pour une production annuelle de 10'000 t/année par lampe. Cette réaction utilise la radiation dans la bande 350-600 nm. Les longueurs d'ondes plus courtes doivent être filtrées, dans le cas contraire un film noir se dépose à la surface des lampes à

⁶⁹ Fischer, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, 17(1), 16-26.

⁷⁰ Pohlmann, B.; Scharf, H. D.; Jarolimek, U.; Mauermann, P., *Solar Energy* **1997**, 61(3), 159-168.

⁷¹ Hulme, P.; Turner, P. E., *Chem. Process eng.* **1967**, 11, 96.

⁷² Funken, K.-H.; Müller, F.-J.; Ortner, J.; Riffelmann, K.-J.; Sattler, C., *Energy* **1999**, 24(8), 681-687.

⁷³ Funken, K.-H.; Becker, M., *Renewable Energy* **2001**, 24(3-4), 469-474.

immersion et diminue la quantité de lumière entrant dans le mélange réactionnel.⁷² La partie principale de la radiation solaire est dans le visible de sorte que la quantité de rayons UV est négligeable.⁷² Les études concluent que la production de caprolactame **116** via un procédé solaire montre des avantages par rapport au procédé utilisant les lampes. La production solaire nécessite 4 fois moins d'électricité et 8 fois moins d'énergie de refroidissement. Le procédé solaire permettrait de réduire les émissions de CO₂ de 1.5 à 2.5 tonnes par tonne de caprolactame **116**, selon la source d'énergie primaire utilisée.

1.5.2. L'oxyde de rose

Comme présenté précédemment, l'oxyde de rose est produit à partir de citronellol et d'oxygène singulet. La société Dragoco, basée à Holzminden en Allemagne produit entre 60 et 100 tonnes par année d'oxyde de rose.⁷⁴ Des lampes artificielles (Mercure haute pression) sont utilisées comme source de lumière. Basée sur cette productivité, une étude comparative entre lumière solaire et artificielle a été entreprise.⁷⁴ Les données d'ensoleillement ont été calculées pour la ville de Cologne, ville proche de Holzminden et possédant des données météorologiques précises. En 1996, il y a eu à Cologne 1523 heures d'ensoleillement utiles. Le calcul prédit qu'il faut 1'836 m² de réflecteur solaire. Les auteurs concluent que la production solaire d'oxyde de rose est économiquement rentable comparé au procédé utilisant des lampes. La production, en Allemagne, est 11 % plus avantageuse et pourrait l'être encore bien plus si l'usine solaire était située dans des régions plus favorables (plus au sud).

1.5.3. Vitamine D₃

Une des plus anciennes réactions industrielles qui ne soit pas radicalaire est la synthèse de la vitamine D.⁶⁹ La vitamine D₃ est nécessaire à la croissance des os et lutte contre le rachitisme. De nos jours, la vitamine D₃ est plus utilisée comme additif dans l'alimentation animale.⁶⁹ Le produit de départ de la synthèse photochimique de la vitamine D₃ est le 7-dehydrocholesterol **117** (Schéma 55) accessible en quatre étapes depuis le cholestérol. L'ouverture photochimique de **117** donne la prévitamine D₃ **118**. Après chauffage à 50-80 °C, un déplacement d'hydrogène (1,7) survient et fournit la vitamine D₃ **119**. La réaction photochimique se fait entre 240 et 300nm, c'est pourquoi ce sont des lampes à mercure qui sont utilisées.

⁷⁴ Monnerie, N.; Ortner, J., *J. Solar Energy Engin* **2001**, *123*, 171-174.

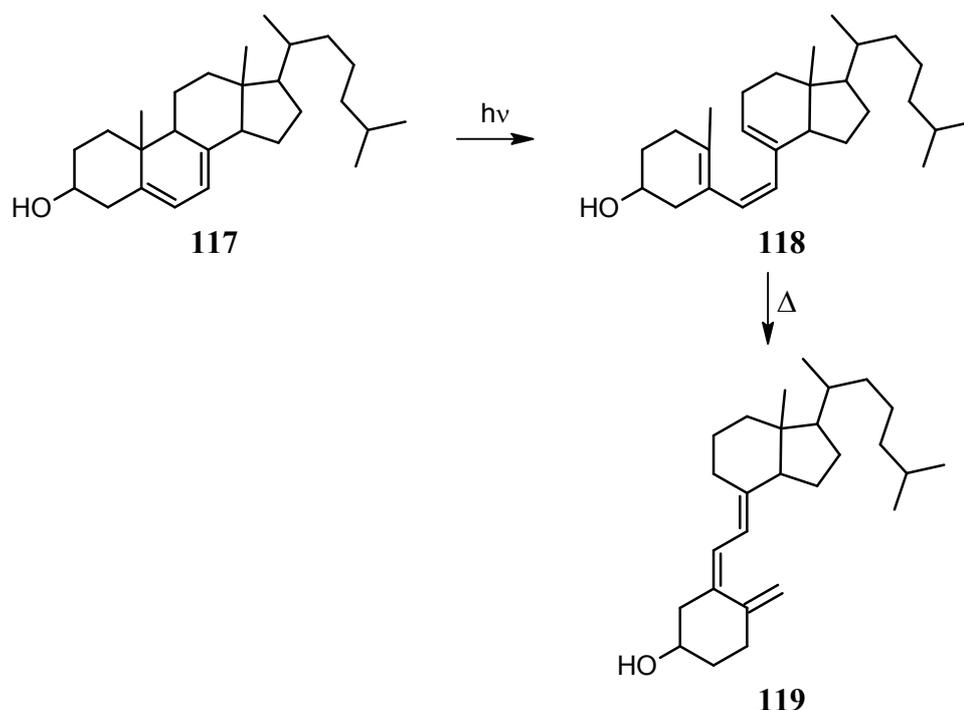


Schéma 55

1.6. Principes de la "green chemistry"

Dans les années 1990, le concept de "green chemistry", chimie verte, a été initié en Amérique ainsi qu'en Europe. La chimie verte joue avec le design de produits chimiques et de procédés qui génèrent et utilisent peu (ou pas) de substances dangereuses. En appliquant les principes de la chimie verte, les compagnies favorisent les technologies propres et efficaces. En 1998, Anastas and Werner⁷⁵ ont formulé les 12 principes de la chimie verte :

1. Prévention

Il est préférable de prévenir les déchets plutôt que de traiter et nettoyer les déchets après qu'ils aient été créés.

2. Economie d'atome

Les méthodes synthétiques doivent être pensées dans le but de maximiser l'incorporation de tous les réactifs utilisés durant le processus dans le produit final.

3. Synthèses chimiques moins dangereuses

Lorsque c'est possible, les méthodes synthétiques doivent être conçues afin d'utiliser et de générer des substances qui possèdent peu ou pas de toxicité envers la santé humaine et l'environnement.

⁷⁵ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.

4. Produits chimiques plus sûr

Les produits chimiques doivent être conçus pour réaliser leurs fonctions en minimisant leur toxicité.

5. Solvants et auxiliaires plus sûr

L'utilisation de substances auxiliaires (par ex. solvants, agents de séparation,...) doit être rendu non nécessaire si possible et inoffensif si utilisé.

6. Efficacité énergétique

L'impact environnemental et économique des besoins énergétiques d'un procédé chimique doit être connu et minimisé. Si possible, les méthodes synthétiques devraient être conduites à température et pression ambiante.

7. Utilisation de matières premières renouvelables

Le produit de départ ou les matières premières devraient être renouvelables plutôt que limitées lorsque c'est techniquement et économiquement faisable.

8. Diminution des dérivatisations

Les dérivatisations non nécessaires (utilisation de groupes bloquants, protection/déprotection, processus temporaire de modifications chimiques/physiques) devraient être minimisés ou supprimés si possible, car chaque étape demande des réactifs additionnels et peut générer des déchets.

9. Diminution des dérivatisations

Les réactifs catalytiques (aussi sélectifs que possible) sont supérieurs aux réactifs stœchiométriques.

10. Dégradation programmée

Les produits chimiques devraient être conçus de la sorte qu'à la fin de leurs fonctions, ils se décomposent dans des produits de dégradation inoffensifs et ne persistent pas dans l'environnement.

11. Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution

Les méthodologies analytiques doivent être développées pour permettre l'enregistrement en temps réel sur le procédé et réagir avant la formation de substances dangereuses.

12. Chimie fondamentalement plus sûre pour la prévention des accidents

Les substances et la forme de celles utilisées dans des procédés chimiques doivent être choisies pour minimiser le potentiel d'accident chimique, incluant fuites, explosions et feux.

La chimie verte offre une alternative à la traditionnelle protection de l'environnement, principalement car elle vise la suppression des substances nocives, plutôt que la résolution des problèmes d'exposition. Trois forces poussent la chimie verte : La législation gouvernementale, les pressions sociales et les bénéfices économiques.

La photochimie, à savoir la chimie avec de la lumière (UV ou visible), peut entrer dans la catégorie "green chemistry". En effet, le photon nécessaire à initier la réaction chimique n'est ni toxique, ni une source de déchet. Reste le choix de la source de lumière, si celle-ci est artificielle, la provenance de l'électricité nécessaire à la produire peut-être problématique (central au charbon p. ex.). Alors que si elle provient du soleil, elle est intrinsèquement gratuite, écologique et abondante. C'est pourquoi étudier les réactions pouvant être effectuées grâce à la lumière solaire peut rentrer dans cette catégorie de chimie.

Chapitre 2. Réaction des 1,3-diènes cycliques avec l'oxygène singulet

2.1. Introduction

Les alcènes insaturés en 1,3 (**120**, **121**) réagissent facilement avec l'oxygène singulet (Schéma 56). Ils sont peu onéreux, comme par exemple le cyclopentadiène sous forme de dimère. Après réaction avec l'oxygène singulet, des produits fonctionnalisés intéressants sont obtenus soit thermiquement (**124**, **125**), soit après réduction (**126**, **127**). C'est pourquoi il est intéressant d'explorer ce type de substrat de départ.

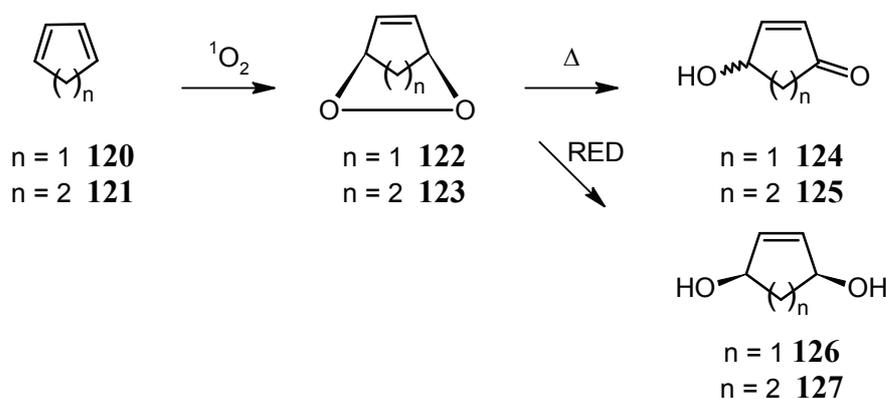


Schéma 56

2.1.1. Agents réducteurs

Les peroxydes et endoperoxydes obtenus facilement par la chimie de l'oxygène singulet (Schéma 13, 21 et 25), sont fréquemment transformés dans leur dérivé hydroxylé. La réaction présentée dans le chapitre précédent est un bon exemple (Schéma 35). Les agents réducteurs utilisés sont généralement soufrés. Parmi les plus courants on peut citer: la thiourée,⁷⁶ l'anion sulfite^{52,77} (généralement de sodium), la méthylthiourée supportée sur résine de polystyrène⁷⁸ et le diméthyle sulfure.⁷⁹

Le premier développement sera la recherche d'un agent réducteur pouvant remplacer la thiourée dans la réduction de l'adduit du cyclopentadiène **120** et oxygène singulet aboutissant au diol **126**.

⁷⁶ Kaneko, C.; Sugimoto, A.; Tanaka, S., *Synthesis* **1974**, 12, 876.

⁷⁷ Zhang, D.; Wu, L.-Z.; Yang, Q.-Z.; Li, X.-H.; Zhang, L.-P.; Tung, C.-H., *Org. Lett.* **2003**, 5(18), 3221-3224.

⁷⁸ Spivey, A. C.; Manas, C. G.; Mann, I., *Chem. Commun.* **2005**, (35), 4426-4428.

⁷⁹ Kishali, N. H.; Kara, Y., *Tetrahedron* **2008**, 64(34), 7956-7959.

2.1.2. Réduction électrochimique

Dans un concept de chimie verte, la réduction devrait utiliser le réactif le moins nocif et le plus petit (économie d'atome). Le réducteur absolu réunissant ces deux dernières caractéristiques est l'électron. C'est pourquoi la réduction électrochimique d'un endoperoxyde tel que **123** a été étudiée.

A notre connaissance il n'a jamais été décrit dans la littérature de réductions électrochimiques préparatives d'endoperoxydes. Les références les plus proches correspondent à des études autour de l'artémisinine **128** (Schéma 57) et d'autres modèles médicamenteux portant tous un endoperoxyde. L'artémisinine, extraite de l'armoise annuelle (*Artemisia Annua*), possède une activité anti-malaria.⁸⁰ Ces travaux étudient la facilité avec laquelle l'endoperoxyde est réduit en fonction de la structure l'entourant. C'est justement autour de cet endoperoxyde que se fait l'activité biologique. Les études utilisent généralement la volt-ampérométrie pour caractériser le potentiel de réduction des endoperoxydes.⁸¹ De ce fait une réduction a bel et bien lieu, mais sur des quantités analytiques.

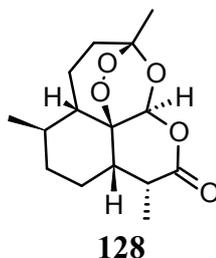


Schéma 57

2.1.3. Formation énantiosélective du 4-hydroxycyclopentenone

La 4-hydroxycyclopentenone **124** est un building block important et a été utilisée de nombreuses fois avec succès dans de nombreuses synthèses totales aboutissant par exemple à des prostaglandines,^{82, 83} telles que la PGE₁ **129** (Schéma 58). Partant de ces constatations, il serait intéressant de former synthétiquement en une étape la 4-hydroxycyclopentenone **124** de manière énantiosélective. La méthode usuelle est la réaction de l'acétate de l'alcool **124** par des lipases.^{84, 85}

⁸⁰ O'Neill, P. M.; Stocks, P. A.; Pugh, M. D.; Araujo, N. C.; Korshin, E. E.; Bickley, J. F.; Ward, S. A.; Bray, P. G.; Pasini, E.; Davies, J.; Verissimo, E.; Bachi, M. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43(32), 4193-4197.

⁸¹ Najjar, F.; Fréville, F.; Desmoulin, F.; Gorrichon, L.; Baltas, M.; Gornitzka, H.; Tzedakis, T.; André-Barrès, C., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(37), 6919-6922.

⁸² Chen, S.; Janda, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8724-8725.

⁸³ Johnson, C. R.; Penning, T. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(14), 4726-4735.

⁸⁴ Tanaka, T.; Kurozumi, S.; Toru, T.; Miura, S.; Kobayashi, M.; Ishimoto, S., *Tetrahedron* **1976**, 32(14), 1713-1718.

⁸⁵ Tietze, L. F.; Stadler, C.; Böhnke, N.; Brasche, G.; Grube, A., *Synlett* **2007**, 2007(03), 485-487.

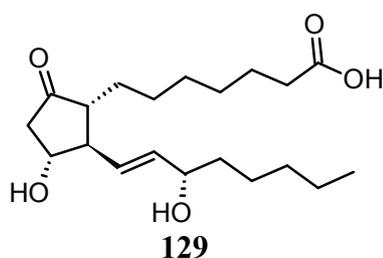


Schéma 58

Pour cela, l'idée est d'utiliser une base chirale (idéalement en quantité catalytique). L'endoperoxyde **122** s'ouvre spontanément lorsque la réaction est effectuée à température ambiante.⁸⁶ Dans la méthodologie imaginée, la réaction se fait à basse température. Dans ces conditions l'endoperoxyde **122** est stable et a l'occasion de rencontrer une base chirale (B^* , dans le schéma 59). L'intermédiaire **122** est méso, de ce fait la base chirale peut avoir une préférence pour l'un ou l'autre des protons (explicité sur le schéma 59). Cette méthodologie permettrait une conversion aboutissant au buténolide énantiomériquement pur désiré **124**.

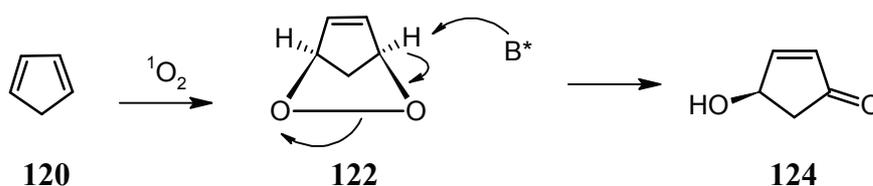


Schéma 59

Le seul précédent dans la littérature utilisant l'endoperoxyde **122** pour produire **124** a été réalisé par R. Scheffold⁸⁷ en utilisant la vitamine B12 (un complexe de cobalt) comme catalyseur chiral. Le mécanisme proposé est une ouverture radicalaire de l'endoperoxyde **122** par le cobalt de la vitamine B12. Il a obtenu un rendement de 70% avec un excès énantiomérique de 17.5 %.

2.2. Recherche d'un agent réducteur alternatif à la thiourée

Pour rappel, dans l'introduction (Schéma 56) nous avons vu que la réaction permettant de former des diols **126** à partir du cyclopentadiène **120** utilise fréquemment la thiourée comme agent réducteur (Schéma 60). La thiourée est parfaitement soluble dans le MeOH et agit comme agent réducteur de l'endoperoxyde intermédiaire **122**.

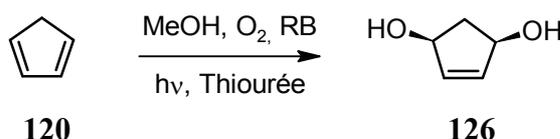


Schéma 60

⁸⁶ Adams, W. R.; Trecker, D. J., *Tetrahedron* **1971**, 27(13), 2631-2637.

⁸⁷ Scheffold, R.; Essig, E., *Chimia* **1991**, 45, 30-32.

La thiourée est dangereuse pour l'environnement (symbole de danger N). Elle entraîne des complications lors du work up, expliquées par la formation de soufre élémentaire solide et de la cyanamide (Schéma 61). Un des paramètres à prendre en compte est la vitesse de réaction entre l'endoperoxyde et le réducteur. En effet, à température ambiante l'endoperoxyde **122** n'est pas particulièrement stable,⁸⁶ il faut donc qu'il réagisse rapidement avec l'agent réducteur.

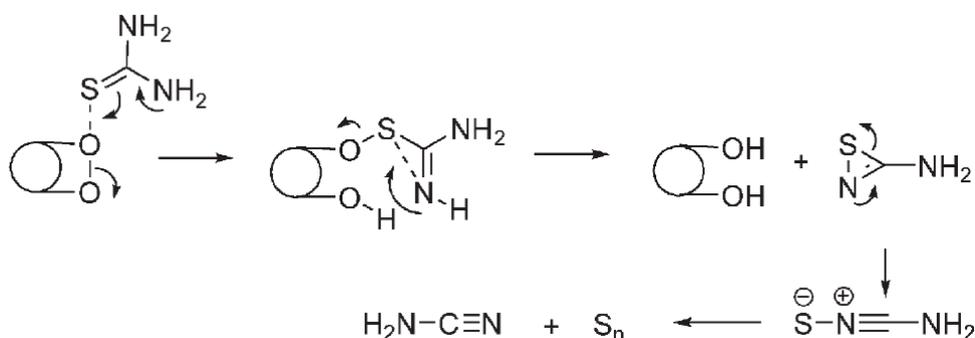


Schéma 61⁵¹

Parmi la liste des réactifs réducteurs soufrés disponibles, nous avons écartés immédiatement certains d'entre eux. La méthylthiourée supportée sur résine de polystyrène⁷⁸ est trop onéreuse et beaucoup d'atomes non nécessaires sont emmenés pour 1 mol de soufre réducteur. Le diméthyle sulfure⁷⁹ est également écarté car nocif, inflammable, volatile et difficile à manipuler.

Le premier réducteur que nous avons testé est le sulfite de sodium. Après réaction au laboratoire avec une source de lumière visible, le diol désiré **126** ne s'est pas formé. Le produit de départ ayant bien été consommé. L'insolubilité du sulfite dans le méthanol est une première explication à cet échec. Le réducteur suivant que nous avons évalué est le thiosulfate de sodium pentahydraté (meilleure solubilité) a donné de meilleurs résultats. En effet, 15 % RMN du diol **126** se sont formés. Finalement nous nous sommes tournés vers le chlorure de fer (II), sans succès. La difficulté à réduire l'endoperoxyde de manière efficace avec un réducteur alternatif au thiosulfate nous a obligés à poursuivre avec une autre stratégie : l'électrochimie.

2.3. Réduction électrochimique

Nous avons effectué une réduction électrochimique d'un endoperoxyde en collaboration avec RedElec, une start-up valaisanne spécialisée en technologie électrochimique industrielle de pointe. Cette société, dirigée par David Crettenand, possède la technologie et les compétences pour tester cette réaction, c'est pourquoi nous avons ensemble effectué les essais dans les locaux de RedElec à Riddes (VS). Comme l'endoperoxyde du cyclopentadiène **122** est instable à température ambiante, nous nous sommes tournés vers l'endoperoxyde du cyclohexa-1,3-diene **123**, transportable à *r.t.*

La photooxygénation du diène **121** s'est déroulée facilement. Sur la base d'une méthode précédemment décrite,⁸⁸ une solution de DCM/MeOH 80/20 recouvrant le fond (1cm) d'un erlenmeyer a été exposée durant 2 jours au soleil sur le bord de la fenêtre (Schéma 62). Après purification sur silice, nous avons obtenus l'endoperoxyde désiré **123**. Afin d'obtenir un échantillon du diol **127**, l'endoperoxyde **123** est réduit quantitativement par la thiourée dans le méthanol (Schéma 62).

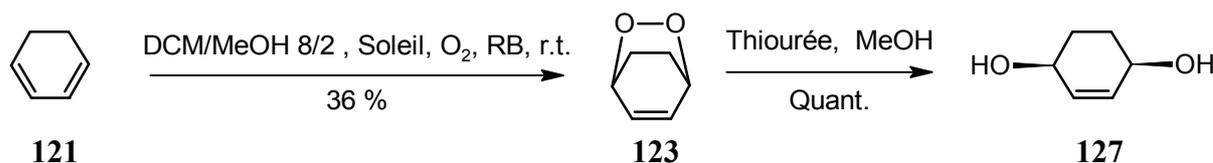


Schéma 62

2.3.1. Description de l'appareillage et de la cellule électrochimique

L'installation de laboratoire est représentée sur les images schéma 63. La cellule de laboratoire (4x6x3 cm) se trouve sur la gauche de l'image. La cathode est constituée d'un lit de particule de carbone qui est contacté électriquement par une plaque d'oxyde de titane. L'anode est constituée par une plaque d'oxyde de titane. La catholyte est contenue dans un réacteur en verre de 250 mL et l'anolyte dans un de 500 mL. Les électrolytes sont circulés au moyen de pompe à engrenage au travers de la cellule qui est alimentée électriquement par un potentiostat.

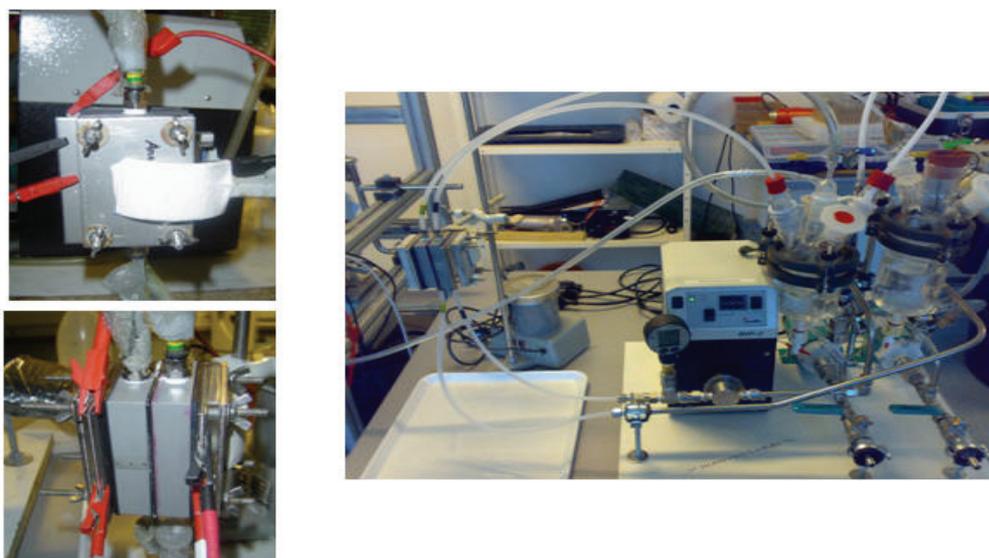


Schéma 63

⁸⁸ Fuchter, M. J.; Hoffman, B. M.; Barrett, A. G. M., *J. Org. Chem.* **2005**, 71(2), 724-729.

Les réactions attendues dans la cellule électrolytique sont celles décrites sur le schéma 64. A la cathode est chargée l'endoperoxyde dissout dans l'électrolyte qui subit la réduction. S'il y a une réduction à la cathode, il faut toujours qu'une oxydation ait lieu à l'anode. Dans ce cas, c'est l'oxygène de l'eau qui est oxydé en dioxygène gazeux. L'équilibre des charges est assuré par le passage des ions H^+ à travers la membrane semi-perméable en Nafion.

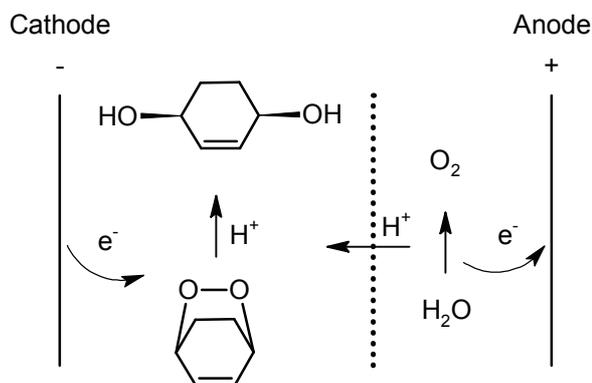


Schéma 64

2.3.2. Essais de réductions électrochimiques de l'endoperoxyde 123

Nous avons effectués quatre essais. La principale différence entre ceux-ci est la nature de l'électrolyte. Lors des deux moins probants ($NaOH$ 1 N et H_2SO_4 1 N) c'est l'électrolyte qui est responsable de la disparition du produit de départ, l'endoperoxyde **123** n'étant pas stable dans ces conditions. L'essai le plus probant que nous avons réalisé fut dans une solution de Na_2SO_4 1 M (Schéma 65). En dissolvant 100 mg de l'endoperoxyde **123** dans 150 mL d'électrolyte, les électrolytes (anode et cathode) sont mis en circulation et une différence potentielle de 1.4 V est appliquée entre l'anode et la cathode. Après 5 heures, le courant est à nouveau presque nul (valeur max. 35 mA). La charge utilisée correspond à 130 C, alors que la charge théorique nécessaire à la réduction des 100 mg de **123** est de 180 C, correspondant à 72 %. L'électrolyte est séché, le résidu est repris dans de l'acétonitrile, concentré à nouveau et chromatographie sur silice. Nous avons isolé le diol **127** pur dans un rendement de 75 %. Ce rendement est en accord avec la charge électrique consommée.

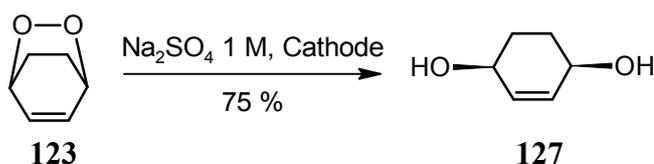


Schéma 65

Le dernier essai nous a également permis d'obtenir le produit désiré **127** mais seulement dans un rendement faible de 10 % (Schéma 66). L'électrolyte utilisé était une solution de LiClO_4 dans de l'éthanol qui a été utilisé. L'avantage de l'utilisation d'un solvant organique est la grande solubilité de l'endoperoxyde **123** comparé à l'eau et la facilité d'évaporation, de plus l'EtOH est un solvant peu toxique. En plus du diol désiré **127**, une impureté (8 %) a pu être isolée et entièrement caractérisée comme dérivé du cyclohexénone **130**. La présence de ce dernier produit est surprenante. En effet, si l'on peut expliquer sa structure de base comme étant la réaction du substrat ou de l'un de ses dérivés avec l'éthanol. Le produit correspond à une oxydation, alors qu'une réduction est attendue à la cathode. D'autres essais seraient nécessaires afin de comprendre la formation du produit **130**.

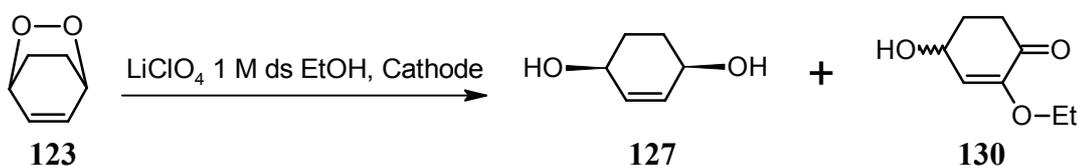


Schéma 66

2.4. Formation énantiosélective du 4-hydroxycyclopentenone

2.4.1. A l'aide d'une base chirale

Avant que nous soumettions l'endoperoxyde **122** à l'action d'une base chirale, nous avons testé sa résistance vis-à-vis de bases fortes, c'est pourquoi les essais suivants ont été effectués (Schéma 67). L'endoperoxyde **122** a été formé à -40°C dans le THF pour garantir sa stabilité. Puis une solution de pyrrolidine préalablement déprotonée par BuLi dans THF a été additionnée. Après réchauffement à *r.t.*, une dégradation totale a été observée. L'essai suivant avec un alcoolate de sodium a donné les mêmes résultats. De manière identique, après formation de l'endoperoxyde **122**, une solution de mentholate de sodium dans MeCN (NaH sur le menthol dans MeCN) est ajoutée sur l'intermédiaire **122** à -40°C . Le résultat fut une dégradation totale. Si le mentholate de sodium est ajouté au cyclopentadiène **120** au début de l'irradiation, le mélange réactionnel abouti également à une dégradation. L'utilisation d'alcoolates et de bases plus fortes ne fournit pas le produit **124**.

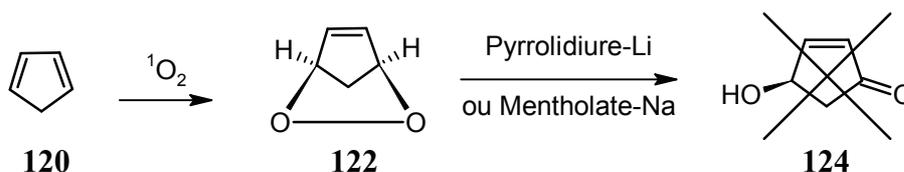


Schéma 67

Le résultat est différent lorsque nous utilisons des bases moins fortes telles que des amines. En effet, dans ces conditions nous obtenons le produit désiré (Schéma 68). La base énantiopure utilisée pour les essais suivants est la quinine. Nous l'avons choisie car elle est disponible et peu chère. Cette dernière est libérée de son chlorhydrate (forme sous laquelle elle est habituellement commercialisée) par extraction liquide/liquide avec NaOH 10 M et DCM.

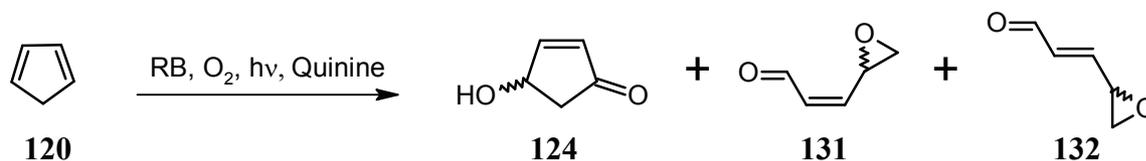


Schéma 68

En plus du 4-hydroxycyclopentenone **124** attendu, nous obtenons également un alcène de configuration *Z* **131** dans ces conditions réactionnelles. Ce dernier alcène s'isomérise déjà à température ambiante de telle sorte qu'il est généralement accompagné de son isomère *E* **132** (Schéma 69).

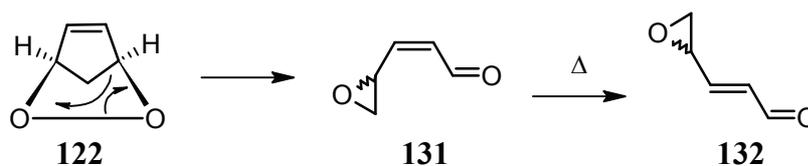


Schéma 69

Dans les essais suivants, nous utilisons 0.2 équivalent de quinine. Cette quantité est faible et correspond à la limite de solubilité de la quinine dans 50 mL de MeOH. Nous avons ajouté la quinine au mélange réactionnel avant l'irradiation (Tableau 3). Avec la quinine comme base, nous pouvons constater que le rendement en 4-hydroxycyclopentenone **124** est le plus élevé dans le méthanol (entrée 1 et 2) et en particulier à -20°C. La température n'a qu'un rôle mineur lorsque l'acétonitrile est utilisé comme solvant (entrée 3, 4 et 5). Le DCM entraîne une durée de réaction largement plus longue ainsi qu'un faible rendement pour **124** (entrée 6). Finalement, l'éphédrine dans l'acétonitrile à -20 °C entraîne un rendement de 31 % pour les 2 produits recherchés (Entrée 7), résultat significativement différent de ceux obtenus avec le couple MeCN/Quinine (Entrée 4). L'une des premières constatations est que généralement, le produit majoritaire (**131** + **132**) n'est pas le produit désiré **124**. L'aldéhyde **131** se forme à partir de l'endoperoxyde **122** (montré expérimentalement), signifiant que la base n'a pas d'effet sur l'endoperoxyde, pouvant signaler que cette dernière n'est pas suffisamment forte.

Tableau 3

5.6 mmol de cyclopentadiène **120** dans 50 mL de solvant et 0.2 eq. de quinine

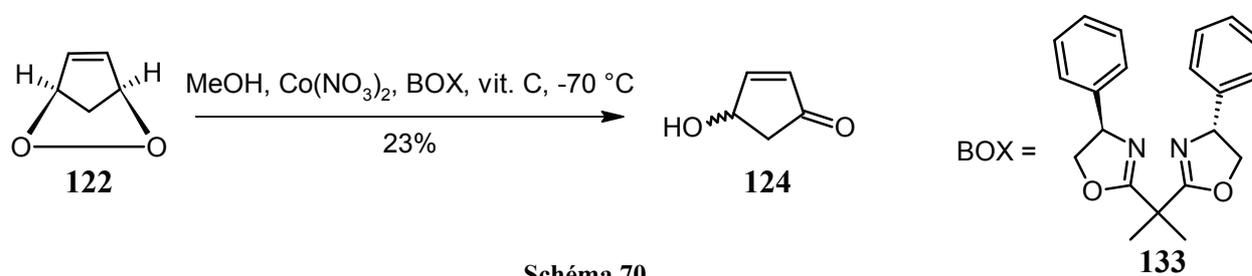
| Entrée | Solvant | T / °C | h ν / h ^c | η (124) / % ^a | η (131 + 132) / % ^a |
|--------|---------|-------------|--------------------------|---|--|
| 1 | MeOH | -70 | 2 | 22 | 27 |
| 2 | MeOH | -20 | 2 | 39 | 29 |
| 3 | MeCN | -40 | 2 | 13 | 56 |
| 4 | MeCN | -20 | 2 | 9 | 48 |
| 5 | MeCN | <i>r.t.</i> | 1.4 | 12 | 46 |
| 6 | DCM | -60 | 8.5 | 22 | 0 |
| 7 | MeCN | -20 | 2 | 31 ^b | 31 ^b |

^a Rendement isolé^b 1 équivalent d'éphédrine a été utilisé à la place de la quinine comme base.^c Durée nécessaire à la consommation complète du cyclopentadiène.

Les solutions (2 % dans l'acétonitrile) des différents produits isolés (**124**, **131** et **132**) durant les 7 essais (Tableau 3) sont soumises à l'analyse polarimétrique. Tous les échantillons ont montrés une déviation de l'angle nulle ou trop faible pour être considéré comme distincte du bruit de fond de la mesure. De plus, nous avons analysé certains des ces produits par HPLC sur phase chirale, analyses confirmant un mélange racémique (Hex/IPA 95/5 1 mL/min, REGIS (R,R) Whelk-O 1, 250x4.6 cm 5 μ m, UV = 220 nm). Ce résultat indique que la base chirale n'a aucune influence sur la composition énantiomérique du produit, pouvant indiquer que la quinine ou l'éphédrine sont trop faibles pour arracher l'un des protons (les bases plus fortes entraînant une dégradation totale).

2.4.2. A l'aide d'un complexe de Cobalt

En s'inspirant de la procédure décrite par Scheffold⁸⁷ avec la vitamine B₁₂, un complexe de cobalt avec un ligand chiral (BOX = (R,R)-2,2'-Isopropylidenebis(4-phenyl-2-oxazoline)) a été mis en présence avec l'endoperoxyde **6** (Figure 70).



En utilisant le cobalt en conjonction avec ce ligand, nous n'avons pas pu induire un quelconque excès énantiomérique. Cette voie visant à obtenir du 4-hydroxycyclopentenone **124** énantiomériquement enrichi en partant de l'adduit entre le cyclopentadiène et l'oxygène singulet est abandonnée car aucune induction asymétrique, même faible, n'a été observée.

2.5. Conclusion

Aucun agent réducteur (de l'endoperoxyde **122**) soufré meilleur que la thiourée n'a été trouvé. Seul le thiosulfate de sodium a permis d'obtenir dans des rendements modestes le diol **126**. La méthode qui s'est avérée prometteuse est la réduction électrochimique de l'endoperoxyde qui, sans optimisation particulière, a permis d'obtenir un excellent rendement de 75 %. Son adaptation au SPR est réalisable pour autant que l'endoperoxyde soit stable à température ambiante.

Finalement, les essais de formation énantiosélective du 4-hydroxycyclopentenone se sont montrés infructueux du point de vue enrichissement énantiomérique, que ce soit avec une base chirale ou un complexe de cobalt chiral. Ces essais ont néanmoins permis d'obtenir dans de bons rendements combinés le 4-hydroxycyclopentenone et le 3-oxiran-2-ylacryaldéhyde *Z* ou *E*.

Chapitre 3. Oxydation radicalaire de dérivés benzyliques

3.1. Introduction

L'oxydation, typiquement sous forme d'acide carboxylique, des dérivés de la distillation fractionnée du pétrole constitue l'une des premières étapes vers de futures transformations chimiques. Les dérivés du méthyle benzène proviennent du pétrole et sont relativement peu onéreux. Il serait intéressant d'utiliser l'oxygène de l'air et la lumière pour effectuer cette oxydation.

L'oxygène de l'air est synthétisé par les plantes, produit peu de déchets, est bon marché et a une efficacité atomique plus grande que les autres oxydants, ce qui fait de lui l'oxydant ultime. De nombreux précédents, effectués à petite échelle avec de la lumière artificielle, rendent ces oxydations à l'air très prometteuses. Parmi les récentes publications d'Itoh *et al.*^{64, 89, 90} concernant l'oxydation aérobie, ce dernier article⁹¹ nous parut particulièrement intéressant. En effet, sous irradiation visible, il est montré qu'il est possible d'oxyder des dérivés du toluène **134** dans leur acide carboxylique correspondant **135** en utilisant de l'air et de la lumière dans l'acétate d'éthyle (Schéma 71). Après un vaste screening de source de bromure, c'est le bromure de magnésium étherate en quantité catalytique qui donne les meilleurs rendements. Parmi les groupements R testés on peut citer le groupe ^tBu, Ph, MeO, CN, NO₂ (Schéma 71).

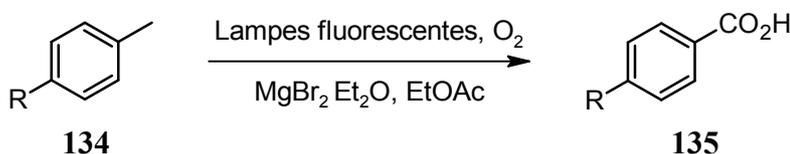


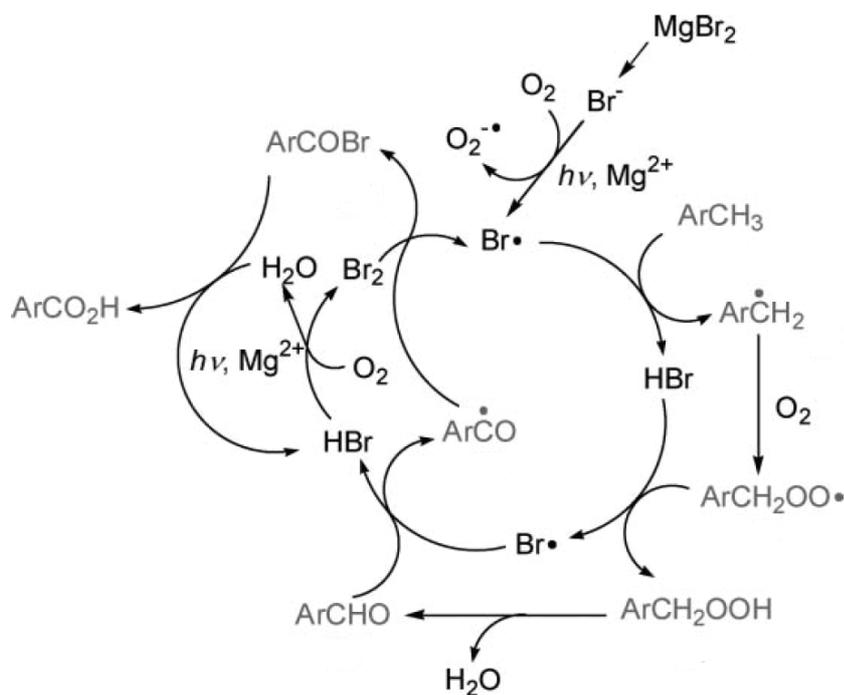
Schéma 71⁹¹

Le mécanisme proposé par Itoh fait intervenir une réaction radicalaire (Schéma 72). Le radical benzyle est généré par abstraction d'un radical hydrogène par un radical brome, formé par photooxydation aérobie de l'anion bromure provenant de MgBr₂ · Et₂O. L'oxygène piège le radical benzyle pour former un peroxyradical puis est transformé en aldéhyde. Le radical brome arrache alors un hydrogène de l'aldéhyde pour former le radical carbonyle, qui à l'aide d'un Br₂, l'oxyde en bromure d'acide évoluant finalement sous forme d'acide carboxylique à l'aide d'eau.

⁸⁹ Tada, N.; Ban, K.; Hirashima, S.-i.; Miura, T.; Itoh, A., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8(20), 4701-4704.

⁹⁰ Sugai, T.; Itoh, A., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(52), 9096-9099.

⁹¹ Hirashima, S.-i.; Itoh, A., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, 6(5), 521-524.

Schéma 72 ⁹¹

Sur la base de ce travail nous avons envisagé de nombreuses cibles, ayant directement ou après quelques étapes synthétiques, une importance commerciale (Schéma 73). Nous avons choisis l'acide salicylique **136** car il est le produit de départ de l'aspirine **137**. L'acide aminé **138** permet d'obtenir des anesthésiques locaux structurellement simples tels que la benzocaïne **139** ou la procaïne **140** (aussi appelée novocaïne). L'acide téréphtalique **141** est l'un des monomères dans la fabrication du PET. Finalement, l'acide *p*-anisique **142** est un antiseptique et est aussi utilisé dans l'industrie des parfums.

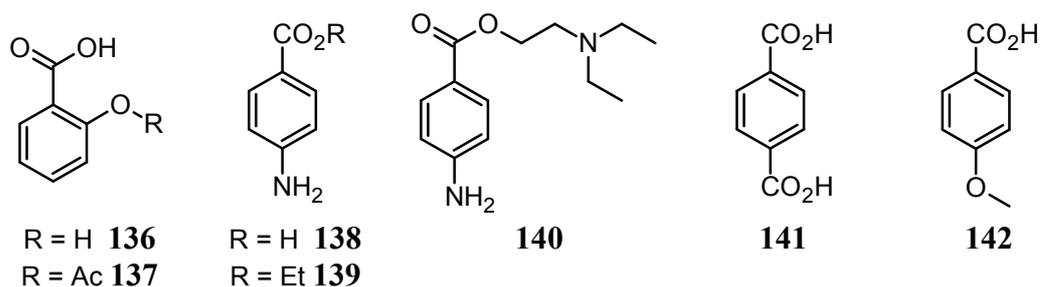


Schéma 73

3.2. Essais préliminaires

Dans ce contexte, la première réaction en reprenant les conditions décrites par Itoh⁹¹ (0.2 eq. $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 2.5 mL EtOAc) fut celle visant à obtenir l'acide salicylique **136** en partant de l'*o*-crésol **143** (Schéma 74). Cette réaction, après irradiation, n'évolue pas (analyses ^1H -RMN).

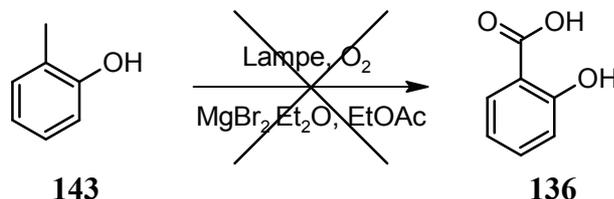


Schéma 74

Afin de tester les conditions d'Itoh avec un des substrats connus, la réaction suivante fait réagir le *p*-méthoxytoluène **144** (Schéma 75). Ce substrat fait partie des produits de départ décrits par Itoh. En 3 h, le produit de départ **144** a entièrement réagi, le spectre RMN du mélange brut montre en grande majorité l'acide désiré **142**, mais aussi des traces du bromure de benzyle et de l'aldéhyde correspondant (comparaison avec les déplacements chimiques RMN d'échantillons authentiques). Cette réaction réussie valide la méthode décrite par Itoh.

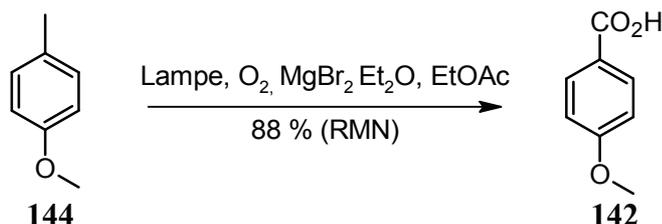


Schéma 75

Poursuivant sur cette stratégie visant l'obtention de l'acide salicylique **136** en partant de l'*o*-crésol **143**, un screening de différentes sources d'halogénure a été effectué (Schéma 76). Durant ces essais les sources d'halogènes ($[\text{X}]$) (0.2 éq.) furent HI, HBr, LiBr, I_2 , Br_2 , MgBr_2 . Ces substances ont été choisies car entrant dans le cycle catalytique supposé (Schéma 72) ou car elles ont déjà été utilisées par Itoh. Ces donneurs d'halogénures ne montrèrent pas de meilleurs comportements que le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Seule la bromation du noyau aromatique a été observée lorsque le Br_2 est utilisé.

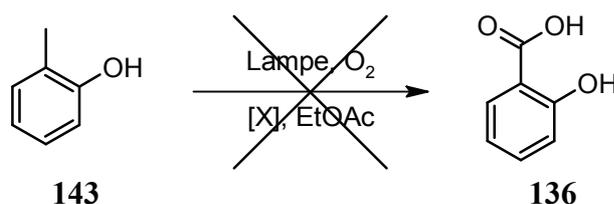


Schéma 76

L'hypothèse proposée est que le proton de l'alcool du crésol **143** soit la cause de cette perte de réactivité. Afin de tester cette hypothèse le crésolate de sodium **145** a été soumis aux conditions typiques. Après une longue irradiation, le mélange réactionnel ne montre pas d'évolution (Schéma 77).

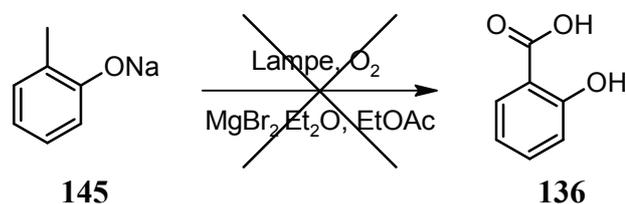


Schéma 77

Poursuivant dans cette hypothèse, le crésol **143** a été dérivé sous la forme d'acétate **146** à l'aide de chlorure d'acétyle dans le DCM en présence de pyridine (Schéma 78). Ce qui aurait permis d'obtenir, après oxydation photochimique directement l'acide acétylsalicylique (l'aspirine) **137**.

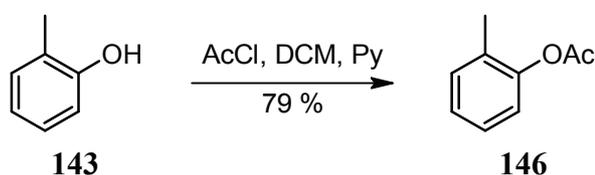


Schéma 78

Ce dernier acétate **146** ne réagit pas aux conditions d'oxydations photochimiques pour former d'acide carboxylique correspondant **137** (Schéma 79). Néanmoins des traces de l'aldéhyde correspondant **147** ont été observées par RMN. Cette même réaction a été abandonnée aux rayons du soleil, afin de tester une source de lumière alternative. Le résultat a été identique.

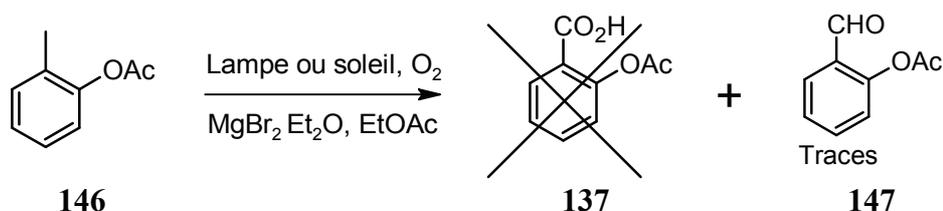


Schéma 79

L'encourageante observation de l'aldéhyde **147** a poussé à effectuer un nouveau screening de conditions (Schéma 80). Le donneur d'halogénure a été varié (HI, HBr, LiBr, I₂, Br₂, MgBr₂). L'expérience nous montra que brome est le meilleur de la série. Dans ce cas la bromation du noyau aromatique n'a pas eu lieu. En conservant le brome, ce sont les solvants (hexane, chloroforme, acétone, isopropanol, éthanol, méthanol, acide acétique, acétonitrile) qui ont été variés. Ces essais ont montré que le brome dans l'acétonitrile correspond aux meilleures conditions. Dans ce dernier cas, après 6 heures d'irradiation avec la lampe OSRAM (ULTRA-VITALUX©, brûleur à quartz et filament de tungsten, 300 W), nous avons obtenu 6 % (RMN) de l'aldéhyde **147** et 6 % (RMN) de l'acide acétylsalicylique recherche **137**. En utilisant un Rayonet à 350 nm les résultats ont été

similaires, après 8 heures d'irradiation, nous indiquant que le résultat est indépendant de la source de lumière. Dans les mêmes conditions, en absence de lumière, aucune réaction n'est observée, montrant que le brome ne peut être l'oxydant de la réaction et qu'il s'agit bel et bien d'une réaction photochimique. La lenteur de cette réaction et les difficultés d'optimisation font que ce substrat n'est pas retenu pour un développement ultérieur.

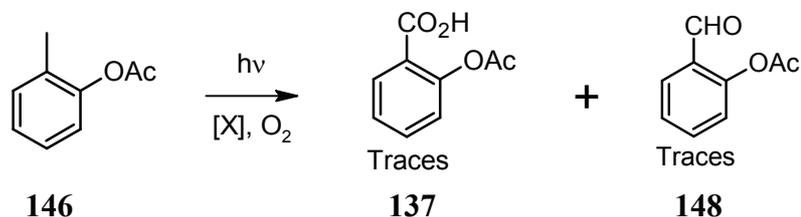


Schéma 80

La cible suivante est l'acide 4-aminobenzoïque **138**. En comparaison des essais précédents, le produit de départ la toluidine **149** est plus proche des substrats présentés par Itoh par 2 éléments. Le premier: le méthyle est en position *para* par rapport à l'amine. Le second est que la réaction est décrite comme plus rapide pour les noyaux aromatiques portant des groupes électrodonneurs, comme l'amine ici. L'inconvénient est que les anilines ne sont pas des substrats idéaux en photochimie de part leur tendance à effectuer facilement des transferts électroniques. Raison pour laquelle l'expérience a été double, une fois avec un acide fort (1 éq. TFA), une fois sans (Schéma 81). Après 6 h d'irradiation, l'essai sans acide n'a pas évolué. L'essai avec acide a permis d'obtenir 17 % (RMN) de l'aldéhyde **150**, mais aucune trace de l'acide 4-aminobenzoïque désiré **138**. Si la présence de l'acide fort (TFA), en protonant l'aniline, permet la réaction photochimique (menant à un faible rendement de l'aldéhyde **150**), elle prive aussi le cycle aromatique du comportement électrodonneur de l'amine libre. Ce substrat ne se comportant photochimiquement pas nettement mieux que le précédent, cette voie n'est pas poursuivie.

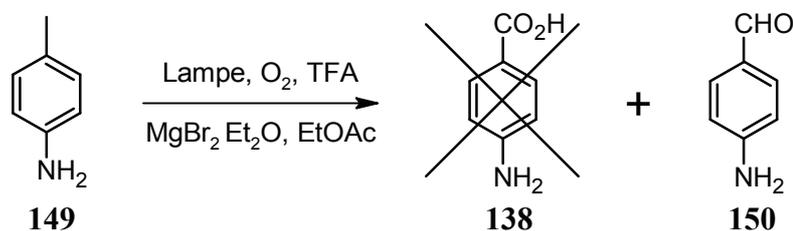
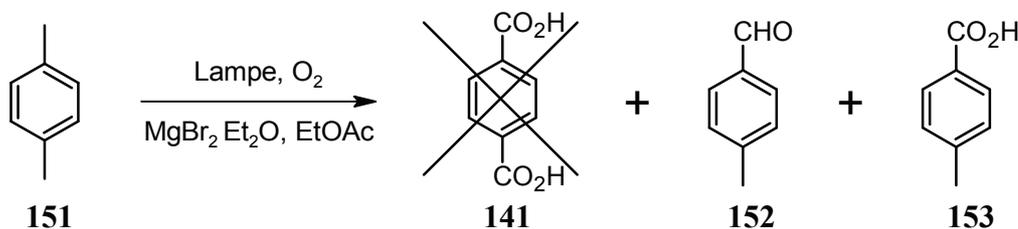


Schéma 81

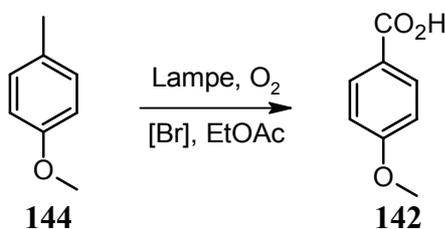
Le substrat-test suivant est le *p*-xylène **151**. Il semble intéressant car le noyau est relativement riche électroniquement (2 groupes méthyles). La réaction devrait mener à l'acide téréphtalique **141** (Schéma 82). L'aldéhyde **152** est formé avec un rendement de 31 % (RMN) et l'acide **153** avec un rendement de 15 % (RMN), en 6 h d'irradiation. La réaction est toujours

relativement lente. Elle ne permet pas d'obtenir le diacide désiré **141** ni même un intermédiaire attendu, à savoir l'acide 4-formylbenzoïque. Ce dernier comportement peut à nouveau être expliqué par l'inversion de comportement électronique entre un méthyle (inducteur donneur) et un acide ou un aldéhyde (mésomère attracteur). Cette réaction ne permet pas d'obtenir le produit désiré, raison pour laquelle son développement n'est pas poursuivi.



3.3. Scale-up

Les échecs des précédentes réactions nous ont réorienté vers la réaction ayant montré la meilleure réactivité (Schéma 83), à savoir la réaction formant l'acide *p*-anisique **142** à partir de *p*-méthoxytoluène **144**. Après un screening de donneur de bromure (MgBr_2 , LiBr , Br_2 , KBr , HBr , NH_4Br , Bu_4NBr ainsi que le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Il a été confirmé que le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ était le plus efficace. L'expérience en l'absence d'un donneur de bromure n'a pas évolué. La conversion et la sélectivité étant bonne, nous avons entrepris de tester la réaction à l'échelle supérieure.



L'étape suivante correspond au montage présenté sur le schéma 84. Ce montage d'approche d'une installation solaire pilote (telle qu'exposé sur le schéma 33) de par le fait que le mélange réactionnel est mis en mouvement, à travers un réfrigérant modifié, par une pompe à engrenage. La première réaction fut un échec du point de vue technique. Le matériel utilisé pour les tubulures souples était en silicone qui s'est avéré non compatible avec l'acétate d'éthyle. Puis, la solution à irradier circulait à l'extérieur du condensateur et l'eau de réfrigération à l'intérieur (l'inverse de ce qui est présenté sur le schéma 84). Ce montage ne permet pas d'évacuer suffisamment la chaleur de sorte que l'acétate d'éthyle atteint le point d'ébullition. Les solutions furent d'utiliser des tubulures en PVC et de faire circuler le mélange réactionnel à l'intérieur du réfrigérant.

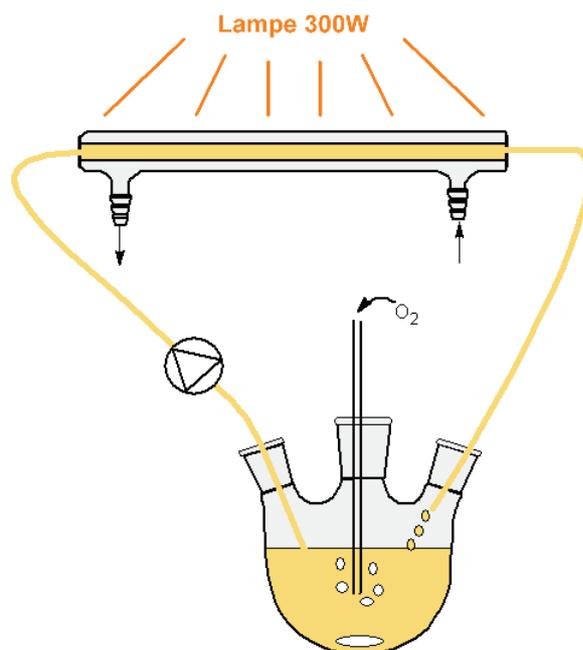


Schéma 84

L'essai suivant dans le même montage, engage 500 mg de *p*-méthoxytoluène **144** dans 150mL d'acétate d'éthyle avec 0.2 eq. de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (schéma 85). L'essai se déroule sans problème technique. Après 7h d'irradiation la réaction n'évolue plus et se stabilise à 60 % de produit de départ **144**, 30 % de l'aldéhyde **154**, le reste étant l'acide désiré **142** et l'alcool **155**.

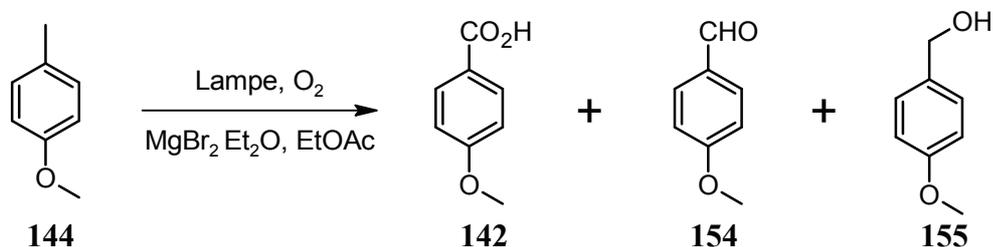
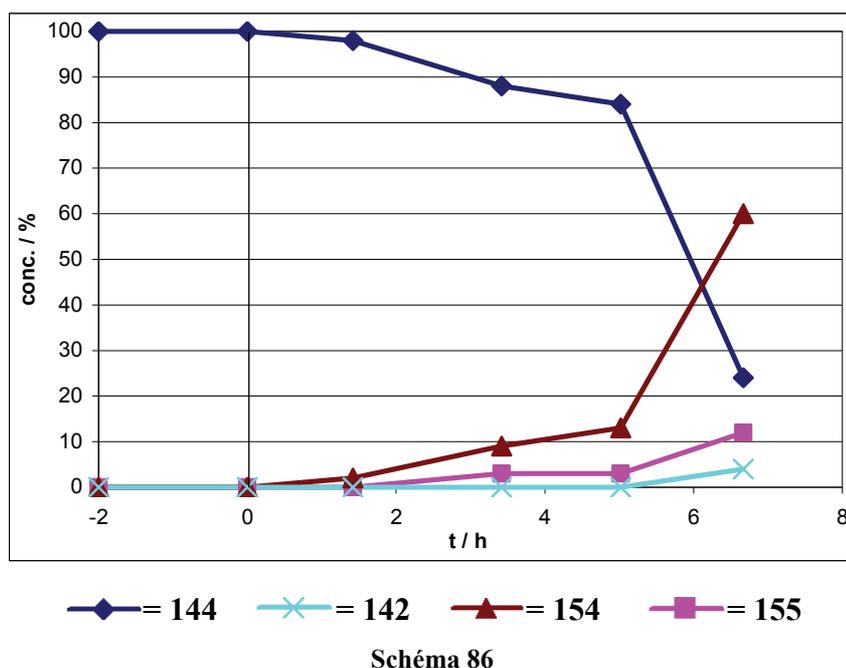


Schéma 85

Après un nouveau screening visant à optimiser les concentrations des réactifs dans le mélange réactionnel est effectué. De nouvelles concentrations furent trouvées, finalement assez peu différentes des précédentes. Dans le montage du schéma **84**, sont introduit 730 mg de *p*-méthoxytoluène **144** dans 120mL d'acétate d'éthyle avec 0.09 eq. de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le suivi RMN des concentrations au cours du temps est présent sur le schéma 86. A l'instant 0, le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est ajouté entraînant dans un premier temps (0 à 5 h) une lente consommation du produit de départ **144**. Ce n'est qu'à partir de 5 h que la réaction s'accélère pour obtenir une majorité de l'aldéhyde **154**. La concentration de l'acide recherché **142**, n'est à ce moment que marginale.



Le lendemain avec des concentrations identiques, nous avons lancé à nouveau cette réaction avec les mêmes paramètres, mais presque aucune évolution en 7 h d'irradiation ne s'est produite. Cet essai nous montre cette réaction n'est pas reproductible.

3.4. Conclusion

Bien que prometteuse, cette oxydation aérobie initiée par la lumière solaire, n'a pu être transférée sur un appareil pilote solaire car les réactions ne fonctionnent pas avec les substrats choisis ou la réaction n'est pas reproductible. Il a été montré que cette réaction, dans les conditions d'Itoh⁹¹ sur les substrats décrits, fonctionne. Cette réaction reste très sensible aux substrats. Ce qui fait d'elle une réaction non générale pour l'oxydation des méthyles benzènes.

Puis, lors du transfert de l'oxydation aérobie avec le *p*-méthoxytoluène **144** sur l'installation à circulation, la réaction qui fonctionnait bien sur de petits volumes, a vu son comportement complètement changé lors du scale-up. Une explication peut venir de l'agitation. Les essais sont effectués sans agitation lors des tests préliminaires, alors que le mélange réactionnel est fortement brassé dans le montage avec circulation.

Le comportement imprévisible et non reproductible de cette oxydation radicalaire initiée par la lumière fait que cette voie est abandonnée. De plus, même dans les essais les plus favorables, la vitesse de la réaction a toujours été faible. Cela ne permet pas de convertir une grande quantité de substance avec une grande efficacité en utilisant la lumière solaire.

Chapitre 4. Réarrangement de dérivés furanes

4.1. Introduction

Les dérivés furanes sont d'excellents substrats pour la cycloaddition [4+2] avec l'oxygène singlet. Dans cette famille, une réaction inédite a été mise au point dans nos laboratoires. Il s'agit d'un réarrangement oxydatif de furane portant un groupement hydroxyméthylène en position 3 initié par l'oxygène singlet (Schéma 87). Le substrat soumis à l'oxygène singlet est obtenu simplement par réaction entre un organométallique et le 3-furaldéhyde. Cette réaction est un nouvel outil synthétique permettant d'obtenir facilement des 3-furaldéhyde substitués en position 2. Afin de comprendre le mécanisme de cette réaction, un aperçu des réactions des furanes avec l'oxygène singlet est présenté, ci-après.

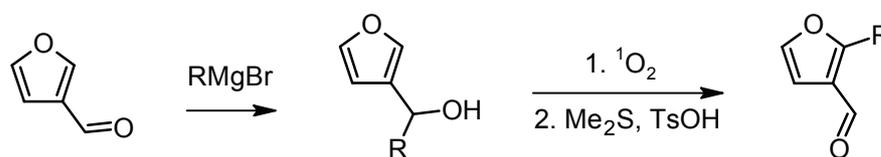


Schéma 87

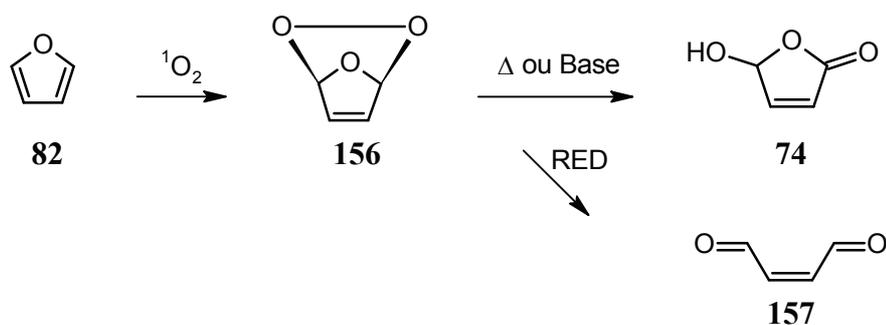
4.1.1. Réaction de furanes et d'oxygène singlet

En 1983, Edward L. Clennan *et al.* ont publié une étude sur la formation de l'endoperoxyde entre un furane et l'oxygène singlet.⁹² Les auteurs suggèrent que la densité électronique non symétrique dans les furanes substitués en position α a pour conséquence la formation d'un état de transition non-synchrone alors que les furanes symétriques réagissent via un état de transition de type Diels-Alder synchronisé. Tout comme le cyclopentadiène, le furane **82** réagit avec l'oxygène singlet et forme l'endoperoxyde **156** intermédiaire (Schéma 88) qui peut se réarranger thermiquement ou à l'aide d'une base pour former le 4-hydroxybuténolide **74**⁹³ ou peut être réduit pour former le dialdéhyde **157**.⁹⁴ Le réducteur est généralement le diméthylsulfure qui est oxydé en DMSO.

⁹² Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5932-5933.

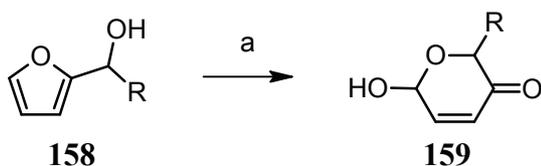
⁹³ Cottier, L.; Descotes, G.; Nigay, H.; Parron, J. C.; Gregoire, V., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *5*, 844-850.

⁹⁴ Saito, I.; Kuo, Y.-H.; Matsuura, T., *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*(24), 2757-2760.



4.1.2. Réarrangement oxydatif des 2-hydroxyméthylène-furanes

Lee *et al.* ont développé un réarrangement induit par l'oxygène singlet pour les 2-hydroxyméthylène-furanes **158** (Schéma 89).⁹⁵ Cette transformation a déjà été décrite en utilisant d'autres oxydants parmi lesquels on peut citer : Br₂/MeOH,⁹⁶ PCC⁹⁷ et ^tBuOOH.⁹⁸ Ce réarrangement aboutit à des structures de type pyranone **159**.



a = Br₂/MeOH⁹⁶ ou PCC⁹⁷ ou ^tBuOOH⁹⁸ ou ¹O₂ suivit de Me₂S

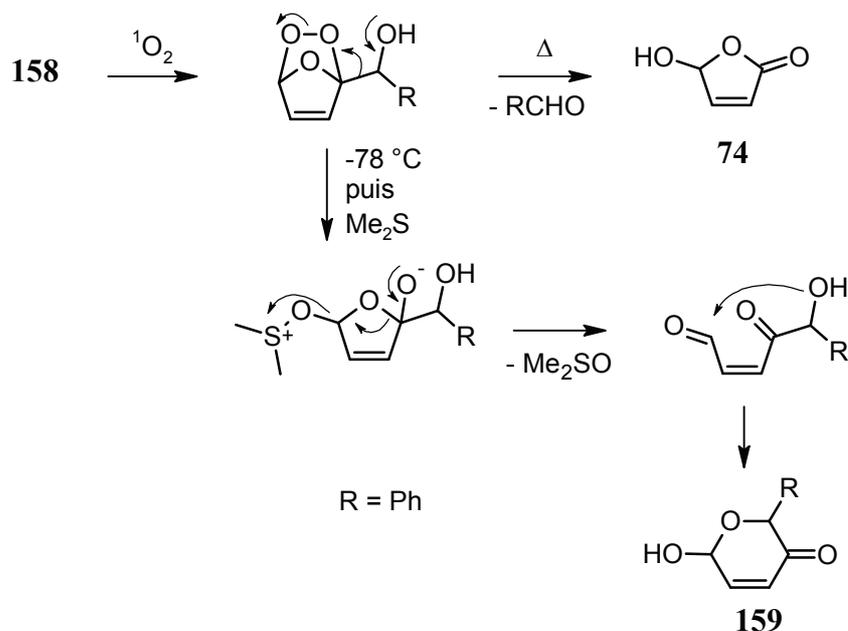
Exposer les 2-hydroxyméthylène-furanes **158** à l'oxygène singlet dans les conditions usuelles à température ambiante aboutit à la formation de benzaldéhyde et d'hydroxybuténolide **74** (Schéma 90). Lorsque la réaction est effectuée à -78 °C, suivie d'un traitement avec un excès de diméthyle sulfure, le pyranone **159** est obtenu.⁹⁵ Il est également reporté que la formation réussie du pyranone **159** nécessite un traitement au diméthylsulfure à basse température. A de plus hautes températures l'endoperoxyde se décompose déjà pour former l'hydroxybuténolide **74**. Un mécanisme plausible est donné dans le schéma 90. L'addition de l'oxygène singlet à l'alcool de départ **159** fournit l'endoperoxyde intermédiaire. En présence de Me₂S, l'endoperoxyde est converti en un intermédiaire, qui après élimination de DMSO, donne un céto-aldéhyde insaturé. Après cyclisation, ce dernier fournit le lactol **159**.

⁹⁵ Lee, G. C. M.; Syage, T. E.; Harcourt, D.A.; HomLes, J. M.; Garst, M. E., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7007-7014.

⁹⁶ Sammes, P. G.; Street, L. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 666-701.

⁹⁷ Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M., *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3071-3074.

⁹⁸ Ho, T. L.; Sapp, S. G., *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 207-211.

Schéma 90⁹⁵

4.1.3. Réarrangement oxydatif de dérivés 3-hydroxyméthylène-furanes par le NBS

En 2008, Walsh *et al.* ont publié un article dans lequel ils présentent le réarrangement des dérivés 3-hydroxyméthylène-furanes (Schéma 91).⁹⁹ La meilleure condition trouvée utilise le N-bromosuccinimide comme agent oxydant. Il obtient le dérivé du 3-furaldéhyde après un post-traitement acide. Il obtient de bon rendement avec une large gamme de substituant R.

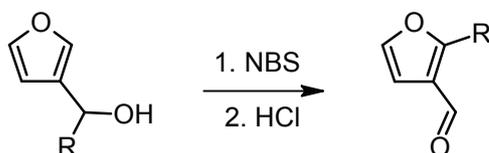
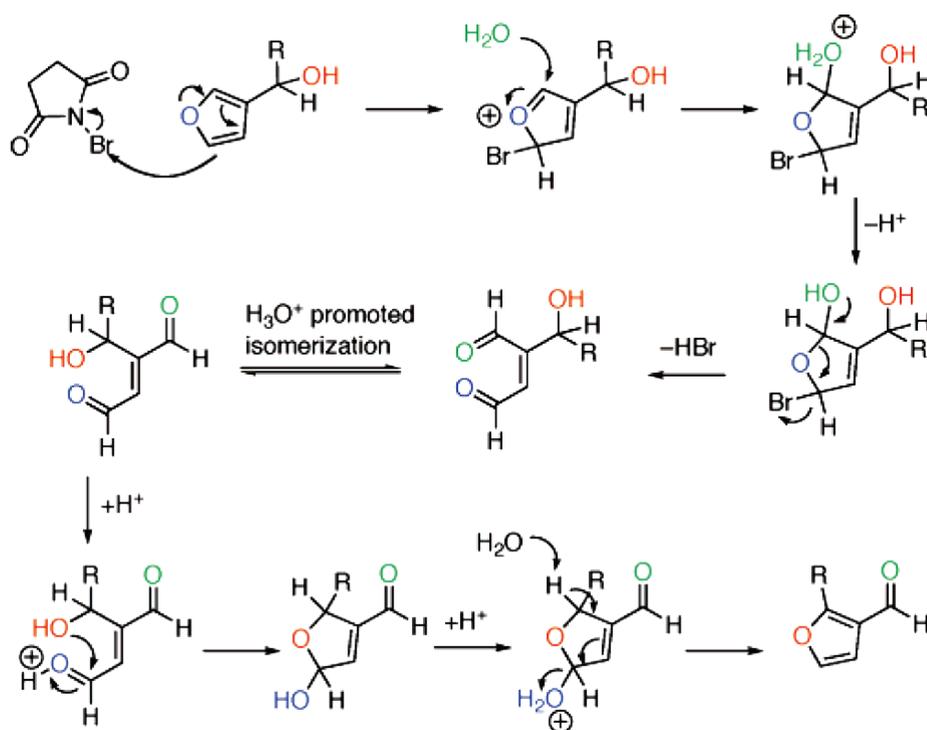


Schéma 91

Un mécanisme est également proposé (Schéma 92). Ce dernier commence par la bromation du cycle furane. L'auteur propose ensuite une addition d'eau en position 2 suivie par la perte d'un proton, l'ouverture du cycle furane et la génération du 1,4-dialdéhyde insaturé clé. Le système π de ce dernier dialdéhyde s'isomérise grâce à H_3O^+ autour de la liaison 2,3. Finalement la protonation du carbonyle et l'attaque de l'alcool reforme l'hétérocycle, qui après déshydratation catalysée par H^+ fournit le 3-furaldéhyde substitué. Ce mécanisme a été testé par marquage isotopique. Le proton en position 2 a été remplacé par un deutérium. En suivant le chemin réactionnel ce proton devrait se retrouver sur le carbone de l'aldéhyde, ce qui est effectivement observé.

⁹⁹ Kelly, A. R.; Kerrigan, M. H.; Walsh, P. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(12), 4097-4104.

Schéma 92⁹⁹

Comme l'intermédiaire clé (1,4-dialdéhyde insaturé) peut aussi être obtenu photochimiquement par addition d'oxygène singlet sur le furane suivi par sa réduction (Schéma 88, **157**), cette idée de base a été testée.

4.2. Essais préliminaires

Le développement de cette réaction s'est effectué avec le 3-furyl(phenyl)méthanol **161**. Ce dernier a été choisi car il fait partie des substrats présentés par Walsh.⁹⁹ De plus, ce substrat est facilement accessible. L'alcool **161** est obtenu simplement par réaction du phényle Grignard sur le 3-furaldéhyde **160**. Les premiers essais de réarrangement oxydatif ont été couronnés de succès de sorte que le 3-furaldéhyde **162** substitué en position 2 a été rapidement obtenu (Schéma 93).

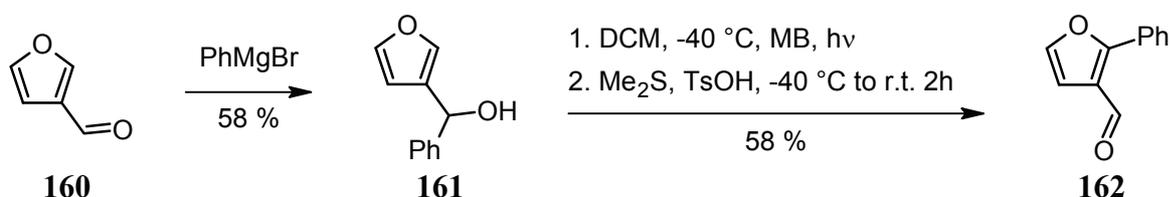


Schéma 93

4.3. Proposition de mécanismes

Sur la base des mécanismes proposés par Lee⁹⁵ et Walsh,⁹⁹ il est possible d'imaginer celui à l'œuvre dans notre réaction (Schéma 94). L'oxygène singulet s'additionne en [4+2] sur le furane **161** à basse température garantissant la stabilité de l'intermédiaire **163** avant l'adjonction de Me₂S. Après réduction et réarrangement, l'intermédiaire 1,4-dialdéhyde insaturé **164** est obtenu. La suite du mécanisme suit celui de Walsh⁹⁹ (Schéma 92) et aboutit au 3-furaldéhyde **162**.

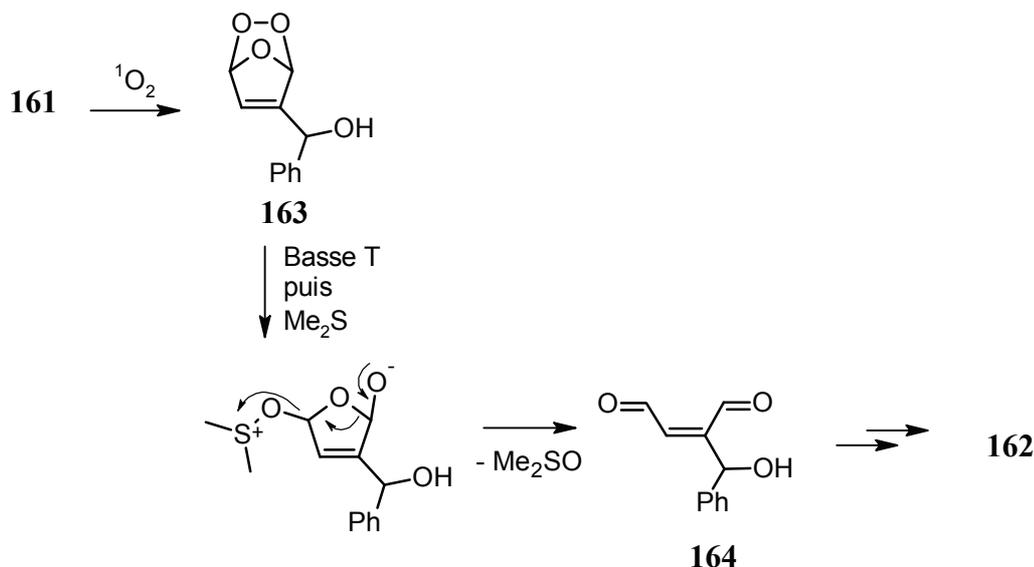


Schéma 94

Durant les essais préliminaires une impureté a pu être isolée et caractérisée. Il s'agit du *E*-3-benzylidenefuran-2(3H)-one **165**. La structure est caractérisée sans ambiguïté par comparaison avec les données spectrales du même composé (isomère *E*) publié par Boukouvalas.¹⁰⁰ Le mécanisme proposé part du même intermédiaire 1,4-dialdéhyde insaturé **164** (Schéma 95). La différence réside cette fois dans le fait que l'alcool attaque l'aldéhyde le plus proche pour former le lactol à 4 membres. Puis l'alcool attaque l'aldéhyde restant pour former un composé bicyclique. Après protonation de ce dernier et déshydratation le sous produit **165** est obtenu.

¹⁰⁰ Boukouvalas, J.; Marion, O., *Synlett* **2006**, 10, 1511-1514.

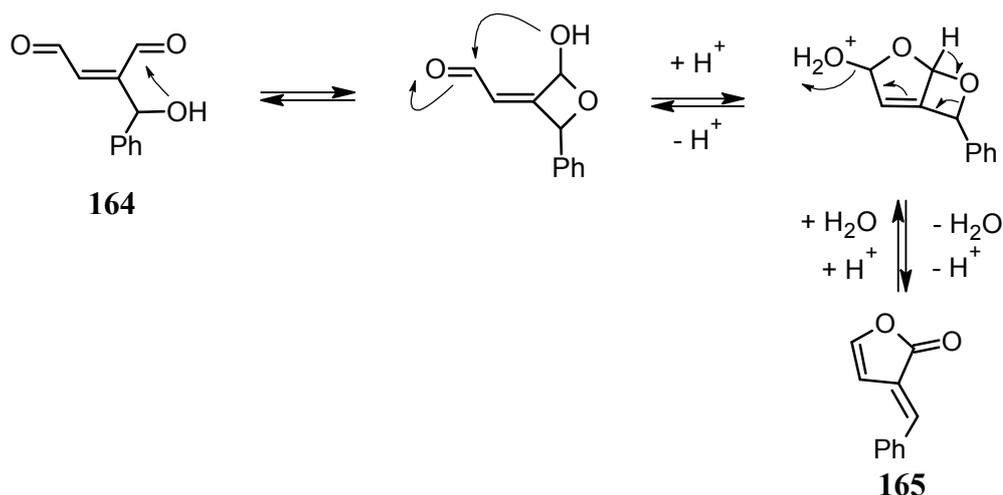


Schéma 95

4.4. Optimisation de la réaction

Pour l'optimisation, la procédure a été la suivante (Schéma 96): le produit de départ **161** a été dissout avec des traces de bleu de méthylène (MB). La solution a été irradiée (lampe halogène) généralement à basse température, de l'oxygène est barboté durant toute la réaction jusqu'à disparition du produit de départ (généralement 2 h). L'agent réducteur, immédiatement suivi par l'acide, sont ajoutés au mélange réactionnel puis la solution est laissée se réchauffer jusqu'à atteindre la température ambiante. La solution est encore agitée 2 h. Dans la partie optimisation, les rendements donnés sont calculés à partir des intégrales ^1H -RMN après l'ajout post-réaction de 2,4-dinitro-1-fluorobenzène comme standard interne.

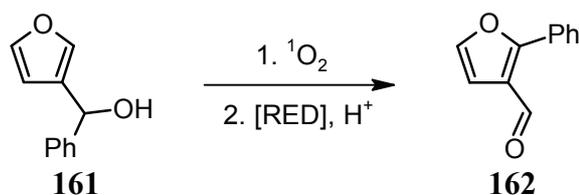


Schéma 96

Usuellement ce type de réaction est effectué dans le DCM comme solvant, ce qui a été notre point de départ pour l'optimisation (Tableau 4, entrée 1). L'acide acétique n'est pas suffisamment fort pour induire la formation du furane **162** (entrée 3), cependant l'ajout de l'acide *para*-toluènesulfonique dans le même mélange réactionnel permet d'obtenir dans le rendement attendu (58 %) le furane **162**. Cela signifie que l'un des intermédiaires après réduction par le Me₂S (probablement : le 1,4-dialdéhyde insaturé **164**) est stable à température ambiante et qu'un acide suffisamment fort est nécessaire pour que la réaction aboutisse.

C'est pourquoi deux acides forts, l'acide trifluoroacétique ainsi que l'acide triflique, entrées 4 et 5 respectivement ont été testés. Ces deux derniers essais ont permis d'obtenir l'aldéhyde **162** mais dans des rendements inférieurs à l'acide *para*-toluènesulfonique.

Tableau 4

1.15 mmol de **161** dans 10 mL de solvant et 5.6 mg de MB

| Entrée | Solvant | T / °C | Acide / 1 eq. | Agent réducteur en excès | $\eta(\mathbf{162}) / \%$ ^a |
|----------|-----------------------------|-------------|---------------|--------------------------|--|
| 1 | DCM | -80 | TsOH | Me ₂ S | 58 |
| 2 | DCM | <i>r.t.</i> | TsOH | Me ₂ S | 0 |
| 3 | DCM | -80 | AcOH → TsOH | Me ₂ S | 0 → 58 ^b |
| 4 | DCM | -80 | TFA | Me ₂ S | 40 |
| 5 | DCM | -80 | TfOH | Me ₂ S | 38 |
| 6 | CHCl ₃ | -80 | TsOH | Me ₂ S | 36 |
| 7 | Acétone | -80 | TsOH | Me ₂ S | 40 |
| 8 | MeOH | -80 | TsOH | Me ₂ S | 0 |
| 9 | MeCN | -40 | TsOH | Me₂S | 69 |
| 10 | MeCN + 10% H ₂ O | -15 | TsOH | Me ₂ S | 69 ^c |
| 11 | MeCN | -40 | TsOH | Triméthyle phosphite | 0 |
| 12 | MeCN | -40 | TsOH | Diphényle sulfure | 0 ^e |
| 13 | MeCN | -40 | TsOH | Thiourée | 8 ^e |
| 14 | MeCN | -40 | TsOH | Me ₂ S | 71 ^d |
| 15 | MeCN | <i>r.t.</i> | TsOH | Me ₂ S | 0 |

^a Rendements ¹H-RMN

^b Après 2 h a *r.t.* de post-réaction, le produit désiré n'apparaît pas sur CCM, après ajout d'un éq. de TsOH et une nouvelle période de post-réaction de 2 h le produit se forme.

^c Post-réaction plus longue (4 h au lieu de 2 h)

^d De l'air a été utilisé au lieu de l'O₂ pur

^e Réducteur ajouté au début de la réaction

La réaction effectuée dans le méthanol (entrée 8) ne donne aucun produit, probablement dû à une ouverture nucléophile intermoléculaire.⁷¹ entre l'endoperoxyde **163** et le méthanol. Le chloroforme et l'acétone, entrée 6 et 7, respectivement donnent des rendements faibles (36 et 40 %). C'est l'acétonitrile qui s'est révélé le meilleur (entrée 9) avec un rendement de 69 % (contre 58 % avec le DCM). Si l'acétonitrile n'est pas bien sec (entrée 10, MeCN + 10 % d'eau) le rendement est identique, seul change le temps nécessaire pour la post-réaction. Cette présence importante d'eau diminue la force de l'acide *para*-toluènesulfonique ce qui explique ce temps plus long. Cela montre également qu'il n'est pas nécessaire de travailler dans des conditions strictement sèches avec des solvants anhydres.

Concernant l'agent réducteur, la triméthyle phosphite (entrée 11), s'est révélée inefficace. Le diphényle sulfure (entrée 12) est ajoutée avec l'addition de l'oxygène singulet afin de tenter de piéger l'endoperoxyde intermédiaire **163** aussitôt qu'il se forme. Il a été reporté¹⁰¹ que le diphényle sélényde est plus stable que les sélénydes aliphatiques vis-à-vis de l'oxygène singulet. En utilisant la similarité entre le soufre et le sélénium, cet essai a été effectué sans succès. Le réducteur suivant, la thiourée (entrée 13) a aussi été ajoutée au début de la réaction, permettant d'obtenir le produit désiré **162** dans un très faible rendement de 8 %.

L'importance du gaz injecté a été testé en remplaçant l'habituel ballon d'oxygène pur par de l'air (entrée 14), ce changement n'affecte pas le rendement final, ni la vitesse de la réaction du furane **161** avec l'oxygène singulet. Ce fait laisse à penser que le paramètre cinétiquement déterminant de vitesse n'est pas la dissolution de l'oxygène dans la solution.

Comme attendu, effectuer la réaction à température ambiante n'aboutit pas au produit dû à la décomposition thermique de l'endoperoxyde **163** (entrée 2 et 15). Les endoperoxydes de cycles à 5 membres ne sont pas stables à température ambiante. Néanmoins leur stabilité à température ambiante n'est certainement pas nulle, car dans le cas de la thiourée (entrée 13) la réduction de l'endoperoxyde **163** est une réaction bimoléculaire, nécessitant la rencontre de 2 réactifs. A -15 °C, (entrée 10) le rendement est le même qu'à -40 °C indiquant une parfaite stabilité de l'endoperoxyde à -15 °C (l'irradiation durant environ 2 h, avant l'ajout de Me₂S).

Avec ces paramètres testés, les conditions optimales sont listées ci-dessous. Ces conditions seront celles utilisées pour les expériences suivantes.

- MeCN comme solvant
- Entre -15 et -40 °C comme température (en pratique -40 °C est utilisé)
- TsOH comme acide
- Me₂S en excès comme agent réducteur
- 2 h de post-réaction à *r.t.* sont nécessaires

4.5. Effet du substituant

La réaction étant optimisée, l'effet du substituant est investigué. Les substrats sont synthétisés en partant de 3-furaldéhyde **160** et du réactif de Grignard (Schéma 97) selon une procédure similaire à celle décrite par Pawlicki.¹⁰² Dans le cas du composé **168** l'aldéhyde **160** est traité avec ^tBuLi. L'alcool **169** s'est révélé peu stable, Après une rapide purification par chromatographie sur colonne, le composé est stocké à -30 °C, tenu éloigné des acides et utilisé le plus rapidement possible pour l'étape suivante.

¹⁰¹ Krief, A.; Lonez, F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(35), 6255-6257.

¹⁰² Pawlicki, M.; Grazynski, L. L.; Szterenber, L., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5644-5653.

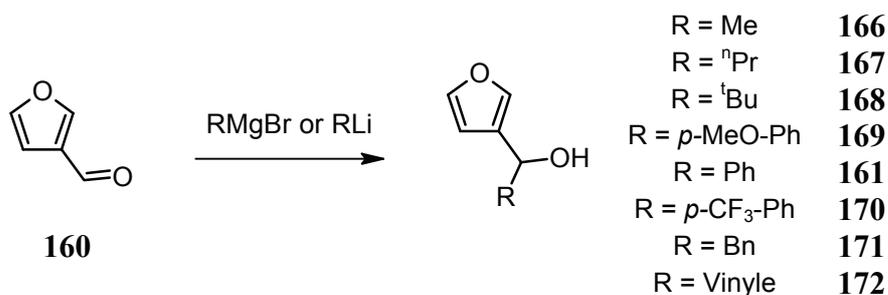


Schéma 97

L'alcool **172** est instable. Après le traitement avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée suivit d'une extraction liquide/liquide, le mélange réactionnel brut est concentré sous vide, puis placé au congélateur. Après quelques minutes un bruit se fit entendre. Il s'agissait de la décomposition rapide de l'alcool **172**. Le mélange brut s'est transformé d'une huile incolore en un résidu noir. Il est imaginable que sous l'effet du froid une amorce de cristallisation débute entraînant une exothermie locale initiant le processus de décomposition. Des essais ultérieurs ont montré que la seule stratégie valable est de ne pas l'isoler et de le conserver en solution étherée pouvant néanmoins aller jusqu'à env. 50 %, valeur estimée par ¹H-RMN. Un comportement similaire a déjà été reporté par Gebauer¹⁰³ pour ce même alcool **172**.

En utilisant les paramètres optimisés le réarrangement oxydatif initié par l'oxygène singulet est testé sur les différents substrats précédemment préparés (Schéma 98).

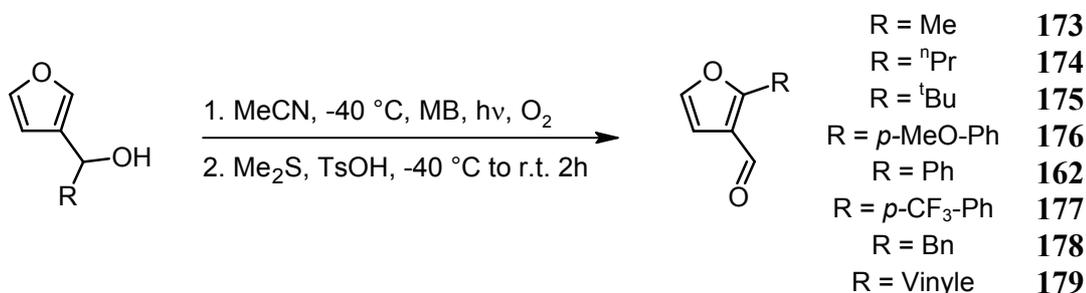


Schéma 98

Lorsque R est aliphatique (Tableau 5, entrée 1, 2, 3), le produit désiré est isolé avec un rendement faible à modéré. Il semble que plus le reste aliphatique est volumineux, plus le rendement est faible (de 40 à 26%). Dans la série des cycles aromatiques (entrées 4,5 et 6), si le cycle aromatique est enrichi en électron (R = *p*-MeO-Ph) le rendement est faible (29 %), par contre si ce dernier est sans substituant ou avec un substituant électroattracteur (R = *p*-CF₃-Ph) le rendement est bon (68 et 71 %, respectivement). De bons rendements sont également obtenus avec le substituant benzyle (entrée 7). Lorsque R est un vinyle (entrée 8) un excellent rendement (83 %) est conservé.

¹⁰³ Gebauer, J.; Blechert, S., *Synlett* **2005**, 2005(18), 2826-2828.

Tableau 5

1.15 mmol de SM dans 10 mL de MeCN et 5.6 mg de MB

| Entrée | Substrat | Produit | Substituant | η / % ^a |
|--------|------------|------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 1 | 166 | 173 | R = Me | 40 |
| 2 | 167 | 174 | R = ⁿ Pr | 38 |
| 3 | 168 | 175 | R = ^t Bu | 26 |
| 4 | 169 | 176 | R = <i>p</i> -MeO-Ph | 29 |
| 5 | 161 | 162 | R = Ph | 68 |
| 6 | 170 | 177 | R = <i>p</i> -CF ₃ -Ph | 71 |
| 7 | 171 | 178 | R = Bn | 73 |
| 8 | 172 | 179 | R = Vinyle | 83 |

^a Rendements isolés

En résumé, on peut constater que la réaction est tolérante vis-à-vis de nombreux groupes. Son rendement est meilleur avec des substituants électrodéficients et stériquement petits. Parmi ces substrats le **161** donnant le furane **162** est commun à notre travail et à celui de Walsh.⁹⁹ 72 % et le rendement reporté pour le réarrangement oxydatif initié par le NBS, nous obtenons un rendement similaire de 68 %. Les deux méthodologies apparaissent semblables.

Finalement, cette réaction est tout à fait valable dans un but préparatif. Il a en effet été possible de convertir 4.6 g (26.4 mmol) de l'alcool **161** dans l'aldéhyde **162** en 7 h d'irradiation avec l'habituelle lampe halogène 300 W avec un rendement de 62 %. Cette quantité représente un facteur de scale-up de 23.

4.6. 3-Furaldéhyde portant des cycles pyrroles et indoles en position 2

Afin de diversifier la gamme des substrats testés, nous nous sommes tournés vers les hétérocycles indoles et pyrroles protégés par un groupe protecteur Boc (Schéma 99). Ces derniers sont intéressants car ce type d'hétérocycle azoté se trouve dans de nombreuses substances biologiquement actives. Il représente un défi intéressant car les pyrroles¹⁰⁴ et les indoles¹⁰⁵ sont connus pour réagir avec l'oxygène singulet, ils rentreraient donc en compétition avec le cycle furane adjacent.

¹⁰⁴ Lightner, D. A.; Pak, C.-S., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*(19), 2724-2728.

¹⁰⁵ Saito, I.; Imuta, M.; Matsugo, S.; Matsuura, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*(24), 7191-7193.

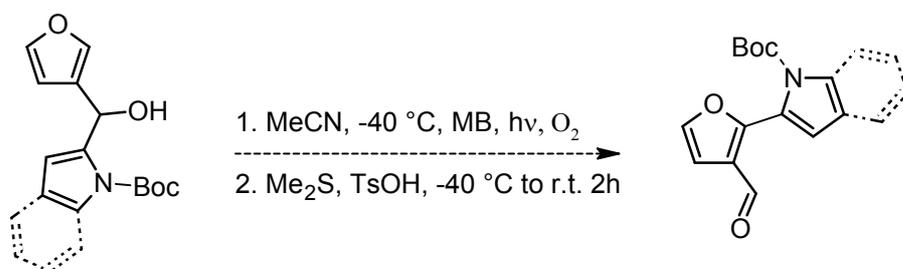


Schéma 99

4.6.1. Construction du 3-(2-(*N*-Boc-pyrrole)hydroxyméthyle)furane

La première stratégie pour additionner le dérivé du cycle furane est de déprotoner le *N*-Boc-pyrrole **180** en position 2 à l'aide de ^tBuLi, puis le faire réagir ensuite avec le 3-furaldéhyde **160** (Schéma 100). L'alcool désiré **181** ne s'est pas formé. Le ^tBuLi a uniquement déprotégé le *N*-Boc-pyrrole **180** pour fournir le pyrrole **182**.

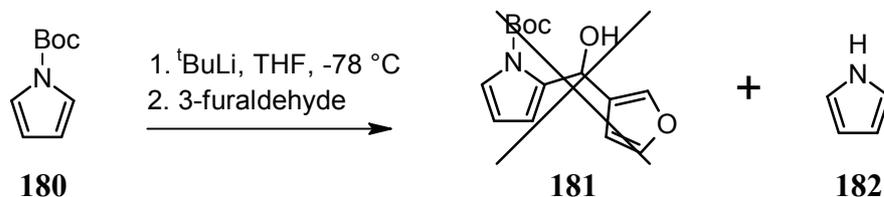


Schéma 100

La solution à ce problème est venue d'une publication de Levy,¹⁰⁶ dans laquelle il obtient les meilleurs résultats en utilisant le 2,2,6,6-tétraméthylpiperidure lithium comme base pour la déprotonation des *N*-Boc-pyrrole tels que **180**. C'est cette stratégie qui a été adoptée avec succès et permet d'obtenir l'alcool **181** dans un excellent rendement de 84 % (Schéma 101).

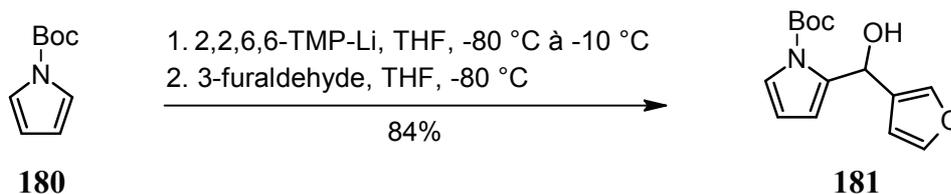


Schéma 101

¹⁰⁶ Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L.-C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B., *J. Org. Chem.* **1981**, 46(1), 157-164.

4.6.2. Construction du 3-(2-(*N*-Boc-indole)hydroxyméthyle)furane

En appliquant la stratégie développée pour les *N*-Boc-pyrrole **180** au *N*-Boc-indole **183** il était attendu d'obtenir l'alcool **184**, ce qui ne fut pas le cas (Schéma 102). À l'aide d'une neutralisation de l'indole déprotonée avec du CD₃OD, l'analyse ¹H-RMN montre une incorporation quasi-complète de deutérium en position 2. Cette manipulation montre que ce n'est pas l'étape de déprotonation qui est défaillante mais l'addition sur le 3-furaldéhyde **160**.

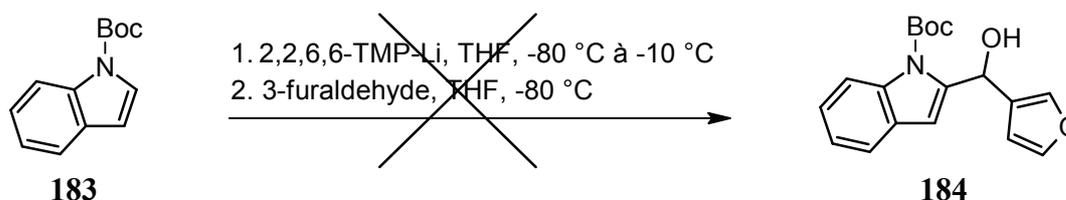


Schéma 102

La stratégie suivante a été de soumettre le *N*-Boc-indolure de lithium **185** formé à l'aide de 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine lithium au 3-furoate d'éthyle **186** (Schéma 103). Cette procédure permet d'obtenir la cétone **187** dans un rendement modeste mais suffisant dans un but expérimental. Finalement, cette dernière cétone est classiquement réduite en alcool **184** à l'aide de NaBH₄.

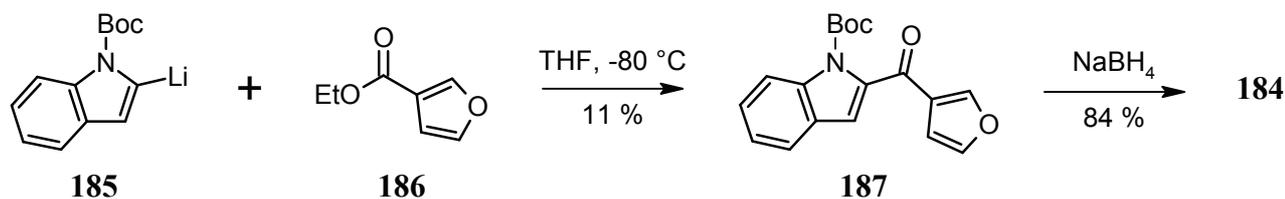


Schéma 103

4.6.3. Réaction des indoles **181** et pyrroles **184** au réarrangement à l'oxygène singulet

Les deux alcools **181** et **184** en main, ces derniers ont été soumis aux conditions de réarrangement oxydatif initié par l'oxygène singulet en commençant par le furane portant le *N*-Boc-Pyrrole **181** (Schéma 104). L'essai n'a pas rendu le produit de réarrangement désiré **188**, mais uniquement des traces de deux lactames C4 insaturés protégés par un *N*-Boc (**189** et **190**). Le reste du produit brut correspond à de la dégradation. Le fait de retrouver ces deux lactames **189** et **190**, deux produits de réaction entre le pyrrole et l'oxygène singulet, indique donc que ce cycle réagit probablement plus vite que le cycle furane avec l'oxygène singulet.

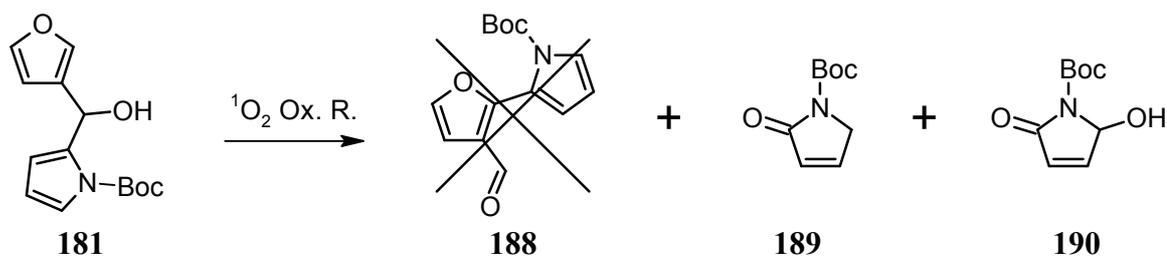


Schéma 104

L'essai suivant utilise le dérivé *N*-Boc indole **184** (Schéma 105). Cette fois avec succès l'aldéhyde **191** a été obtenu dans un rendement de 53 %. L'oxygène singulet a réagi par cycloaddition [4+2] sur le furane et non pas sur l'indole. Ce résultat est envisageable car l'indole est un moins bon substrat pour la cycloaddition [4+2] car un mauvais diène (une des deux doubles liaisons est impliquée dans l'aromaticité du cycle benzénique fusionné). On notera également que cette méthodologie est compatible avec les groupes protecteurs Boc. En effet, 1 éq. de TsOH est ajouté avant les 2 h de post-réaction, cette quantité d'acide n'entraîne pas la déprotection.

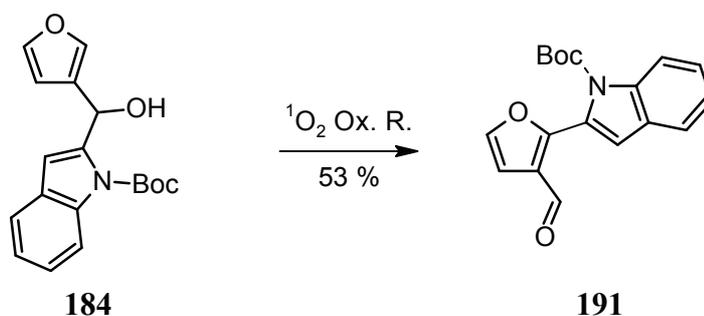


Schéma 105

4.7. Double séquence réactionnelle

La réaction développée permet en 2 étapes une substitution formelle de l'aldéhyde **160** en position 2. De ce fait, la fonction aldéhyde en position 3 est présente sur le substrat d'arrivée comme sur celui de départ (**160** et **162**, respectivement). Il est en effet tentant d'effectuer la séquence réactionnelle une nouvelle fois en partant de l'aldéhyde **162** (Schéma 106). C'est ce travail qui a été effectué.

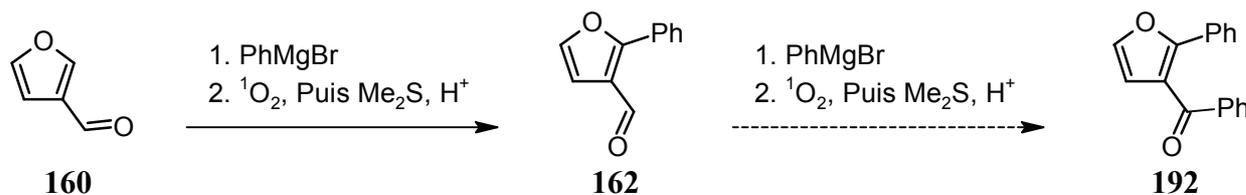


Schéma 106

Le phényle Grignard sur l'aldéhyde **162** a permis d'obtenir l'alcool **193** dans un rendement quantitatif (Schéma 107). L'alcool **193** en main, celui-ci a été soumis aux conditions développées précédemment. La cétone attendue **192** a été isolée et entièrement caractérisée. Néanmoins, le rendement de la réaction de 2 %, ne permet pas d'utiliser cette méthodologie dans un but préparatif. La majorité du produit brut correspond à de la dégradation, aucune autre substance n'a pu être isolée pure.

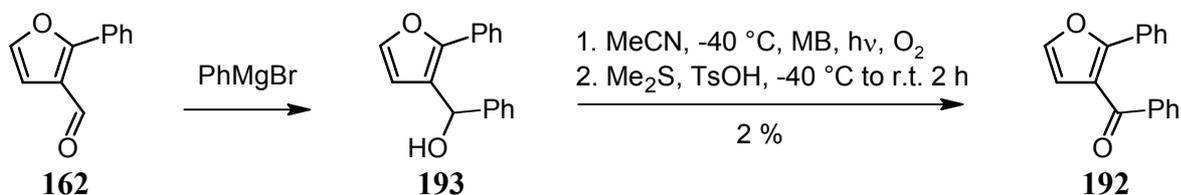


Schéma 107

4.8. Formation d'un sous-produit dérivé de la furanone

Assez rapidement durant les essais préliminaires, en plus de l'aldéhyde **162**, des traces d'un sous-produit dérivé de la furanone **165** ont été isolées et caractérisées (Schéma 108). Un mécanisme de formation probable est décrit ci-dessus (Schéma 95). Des investigations ont été effectuées autour de cette substance **165**.

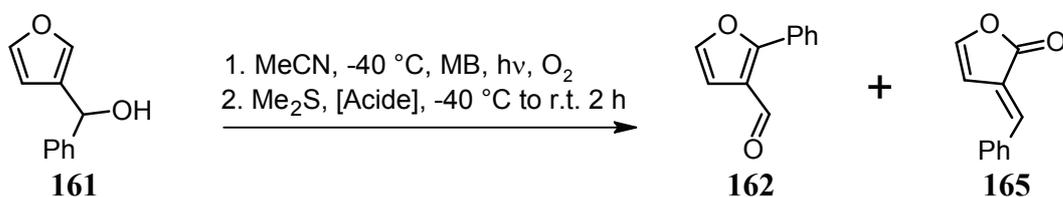


Schéma 108

Dans le tableau 6, en utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique on obtient quasi exclusivement l'aldéhyde **162** et la furanone **165** uniquement sous forme de traces (entrée 1). En utilisant le chlorure de tosylo ou le chlorure de mésyle (entrée 2 et 3) le rendement de la furanone **165** augmente à près de 30 %. Le chlorure d'acétyle ne permet pas la formation ni de l'aldéhyde **162** ni de la furanone **162** (entrée 4). Un résultat identique est obtenu lorsque la triméthyle amine est utilisée en conjonction avec le chlorure de tosylo (entrée 5).

Tableau 6

1.15 mmol de **161** dans 10 mL de MeCN et 5.6 mg de MB

| Entrée | Acide | $\eta(\mathbf{162}) / \% ^a$ | $\eta(\mathbf{165}) / \% ^a$ |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 | TsOH | 69 | Traces |
| 2 | TsCl | 33 | 27 |
| 3 | MsCl | 34 | 28 |
| 4 | AcCl | 0 | 0 |
| 5 | TsCl, NEt ₃ | 0 | 0 |

^a Rendements estimés par ¹H-RMN

L'explication de cette sélectivité est délicate. Comme l'acide est ajouté après le Me₂S, le TsCl ou le MsCl ne peuvent agir qu'en aval. C'est donc à partir du dialdéhyde **164** (Schéma 95) qu'une voie divergente peut apparaître. Si l'alcool du dialdéhyde **164** est transformé en un tosylate ou mésylate il ne peut plus attaquer l'aldéhyde voisin. Si l'alcool est bel et bien tosylé, une explication viendrait que ce dernier est attaqué par l'hydrate de l'aldéhyde **164**. On remarquera finalement que le rendement combiné pour les entrées (1,2 et 3) est similaire, pouvant suggérer que du produit est perdu lors de l'étape de réduction, où une partie de l'endoperoxyde ne serait pas réduit efficacement entraînant une décomposition partielle.

La formation du dérivé mésyle ou tosylole de l'alcool **161** a été tenté dans les conditions classiques (pyridine, 4-DMAP à froid, puis à chaud). Malgré nos efforts, ce dérivé n'a jamais pu être obtenu. Il aurait probablement permis d'éclaircir certains aspects du mécanisme de formation du furanone **165**.

En modifiant l'alcool de départ pour un groupement méthyle **166**, qu'advient-il de la répartition des produits entre l'aldéhyde **173** et la furanone **194** (Schéma 109) ?

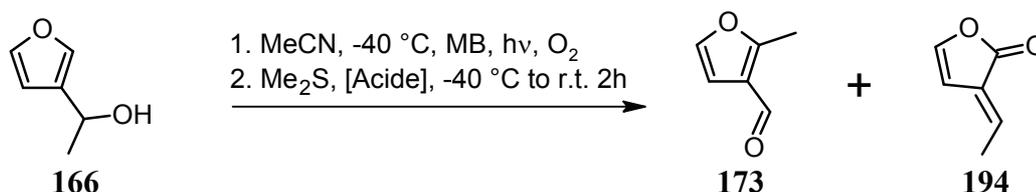


Schéma 109

Comme remarqué précédemment le rendement combiné des deux produits **173** et **194** reste similaire (Tableau 7) entre les entrées 1 et 2. Cette fois on observe qu'avec le chlorure de tosylole la furanone **194** est majoritaire par rapport à l'aldéhyde **173**, 45 % contre 18 %, respectivement.

Tableau 7

1.15 mmol de **166** dans 10 mL de MeCN et 5.6 mg de MB

| Entrée | Acide | $\eta(\mathbf{173}) / \% ^a$ | $\eta(\mathbf{194}) / \% ^a$ |
|--------|-------|------------------------------|------------------------------|
| 1 | TsOH | 53 | 6 |
| 2 | TsCl | 18 | 45 |

^a Rendements estimés par ¹H-RMN

4.9. Formation des cycles pyrroles par la méthodologie développée

Dans l'article publié par Walsh, des cycles pyrroles protégés par un groupement tosylé sont obtenus (Schéma 110).⁹⁹ Il explique que la déprotection des groupes tosylés est difficile, mais qu'il est un excellent groupe protecteur pour les pyrroles car il ne modifie que faiblement la haute réactivité des pyrroles et qu'il est facilement enlevé sous conditions basiques. Sa stratégie passe par la formation de la sulfonimine **195** qui, après réaction avec le réactif de Grignard, fournit l'amine protégée par le tosylate. Puis en appliquant sa stratégie de réarrangement oxydatif initié par le NBS suivit du réarrangement acide il obtient le cycle pyrrole désiré dans des rendements allant de 54 à 73 %, dépendant du substituant R.

Il s'agit de tester notre méthodologie, basée sur l'oxygène singulet, à ce type de substrats et dans un deuxième temps, de l'étendre à des amines portant d'autres groupes que le groupement tosylate et finalement à des amines primaires.

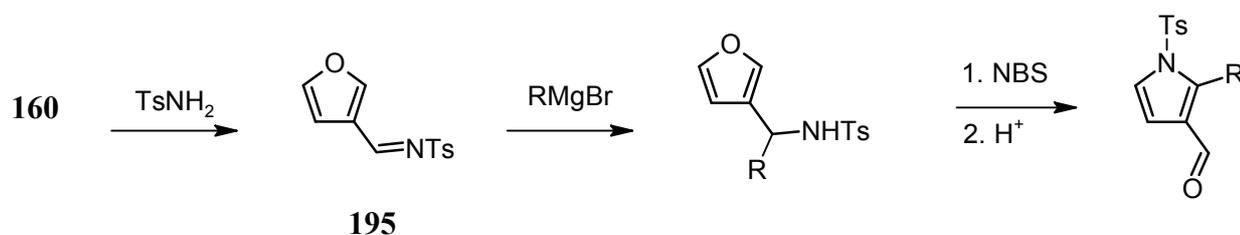


Schéma 110

4.9.1. Synthèse des substrats test

La synthèse de ces amines, soumises ultérieurement au réarrangement initié par l'oxygène singulet, est maintenant présentée. Les réactions organiques utilisées ont été plus variées que celle aboutissant aux alcools étudiés dans les sections précédentes (attaque d'un nucléophile sur l'aldéhyde correspondant).

Le premier intermédiaire synthétisé dans cette séquence est la tosylimine **195**. Cette méthode s'appuie sur les travaux de Kim.¹⁰⁷ Il s'agit de placer l'aldéhyde **160** à reflux dans le DCM avec 1.1 éq. de *N*-tosylamine et 1.1 éq. d'anhydride trifluoroacétique (Schéma 111). Après quelques heures, bien que l'aldéhyde **160** et le *N*-tosylamine soient encore présents dans le mélange réactionnel, la réaction n'évolue plus, l'addition de TFAA est sans effet. Après isolement et purification par CF, la tosylimine **195** est obtenue avec un modeste rendement de 29 %.

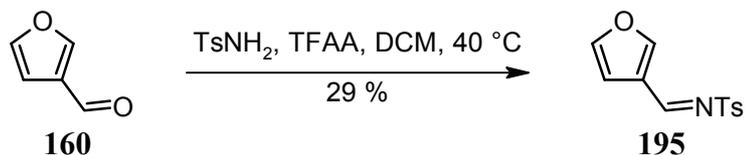


Schéma 111

L'attaque d'un Grignard sur la *N*-tosylimine **195** fournit quasi-quantitativement la tosylamine **196** (Schéma 112).

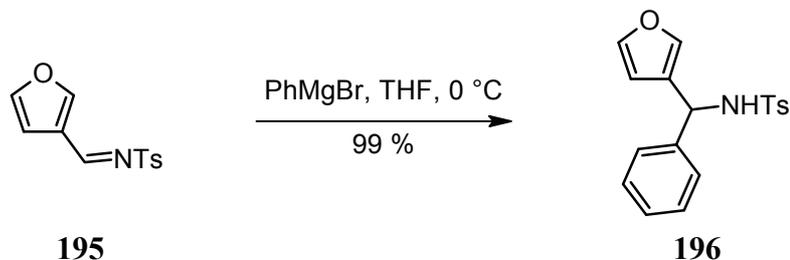


Schéma 112

Il faut encore signaler que la formation de la tosylimine **195** peut s'effectuer avec des conversions plus élevées. En effet, lors d'un essai ultérieur, la réaction formant la tosylimine (Schéma 113) a offert un rendement plus élevé, il semble que le reflux doit être démarré le plus tôt possible. Dans l'essai ultérieur décrit, la tosylimine **195** a été isolée et utilisée sans purification pour la réaction avec le phényle Grignard en excès. Le rendement isolé pour ces deux étapes est de 74 % (Schéma 113).

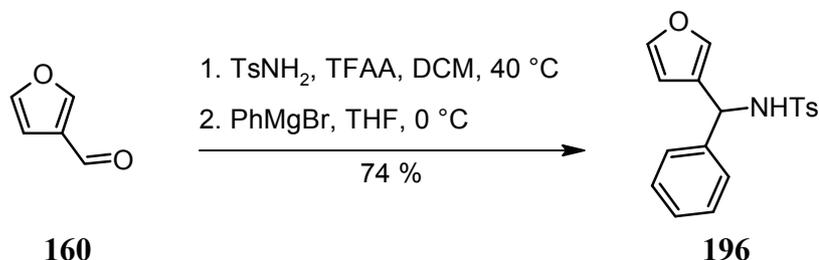


Schéma 113

¹⁰⁷ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(6), 1231-1234.

Afin de tester le réarrangement initié par l'oxygène singulet avec un substrat différent d'une amine secondaire portant un groupe protecteur tosylate, la synthèse d'une amine secondaire non protégée a été entreprise. C'est l'amine **197** qui a été synthétisée par animation réductrice en partant du 3-furaldéhyde **160** (Schéma 114). Après condensation entre l'aldéhyde et l'aniline, l'imine (une Base de Schiff ici) est réduite *in situ* par adjonction de NaBH₄. Cette méthodologie permet d'obtenir l'amine désirée avec un excellent rendement de 94 %.

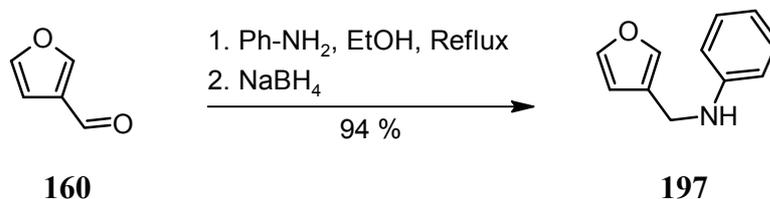


Schéma 114

Le substrat désiré suivant correspond à l'amine primaire **198** (Schéma 115). Suivant les procédures des essais précédents, il a été testé la possibilité d'isoler l'imine entre la 3-furaldéhyde et l'ammoniaque, suivit de l'attaque par le bromure de phénylmagnésium devant aboutir au produit **198**. Cet essai a été sans succès.

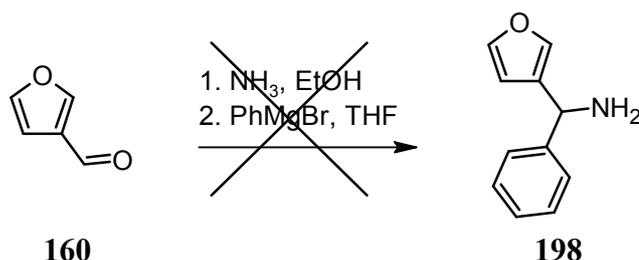


Schéma 115

La stratégie suivante fut la déprotection du groupement tosylate du substrat **196** aboutissant à l'amine **198**. De nombreuses méthodes de déprotection de tosylamine sont proposées dans l'ouvrage de Greene.¹⁰⁸ Un certain nombre ont été testées sans succès, parmi celles-ci on peut citer: Traitement acide avec HBr 48 % en présence de phénol,¹⁰⁹ sous irradiation (254 nm) dans un mélange Et₂O/MeOH,¹¹⁰ en utilisant l'hydruide de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium (Red-Al).¹¹¹

¹⁰⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. dans "Protective Groups in Organic Synthesis" **1999**, 3rd Edn., John Wiley, New York.

¹⁰⁹ Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C.-H., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(29), 5139-5142.

¹¹⁰ Yuan, W.; Fearon, K.; Gelb, M. H., *J. Org. Chem.* **1989**, 54(4), 906-910.

¹¹¹ Gold, E. H.; Babad, E., *J. Org. Chem.* **1972**, 37(13), 2208-2210.

C'est la méthode décrite par Alonso¹¹² *et al.* qui a été la première méthode valable. Il s'agit d'un clivage réductif en présence de lithium métallique et de naphthalène (Schéma 116). Cette méthodologie a permis la déprotection avec un rendement de 54 %.

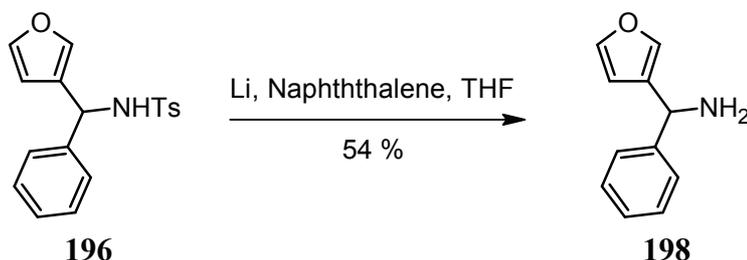


Schéma 116

4.9.2. Réarrangement oxydatif des substrats test azotés

Les substrats test en main, il s'agit maintenant de les soumettre à la méthode de réarrangement oxydatif précédemment développée (Schéma 117).

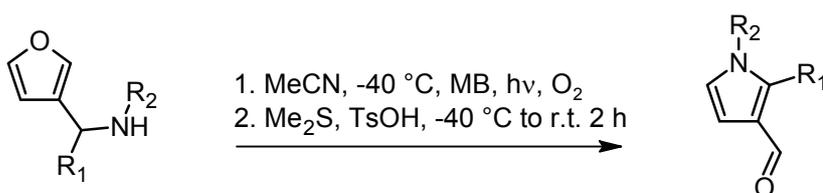


Schéma 117

L'amine secondaire protégée par un groupe tosyloxy **196** donne, avec un excellent rendement de 92 % l'aldéhyde désiré **199**. (Tableau 8, entrée 1) Ce résultat va au delà de nos attentes, car ce rendement est notablement plus élevé de celui obtenu par Walsh⁹⁹ (70 %) pour le même substrat.

Tableau 8

1.15 mmol de substrat dans 10 mL de MeCN et 5.6 mg de MB

| Entrée | Substrat | Produit | R ₁ | R ₂ | Durée hv / h | η / % ^a |
|--------|------------|------------|----------------|----------------|--------------|--------------------|
| 1 | 196 | 199 | Ph | Ts | 1 | 92 |
| 2 | 197 | 200 | H | Ph | 2 | 44 ^b |
| 3 | 197 | 200 | H | Ph | 6 | 64 ^c |
| 4 | 198 | 201 | Ph | H | 3 | 9 |

^a Rendements isolés

^b Substrat **197** récupéré : 38 %

^c Substrat **197** récupéré : 18 %

¹¹² Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M., *Tetrahedron* **1997**, 53(42), 14355-14368.

La réaction est plus lente et moins efficace lorsque l'amine est secondaire et conjuguée à un noyau aromatique (Tableau 8, entrée 2 et 3). Le rendement peut être augmenté en augmentant la durée d'irradiation classique (1-2 h) à 6h. La plus grande difficulté de réaction de l'amine **197** est imputée à la tendance des amines (en particulier du type aniline) à former des radicaux cations en conditions photochimiques. Finalement, lorsqu'une amine primaire est utilisée (entrée 4) la réaction ne donne pas dans de bons rendements le cycle pyrrole libre attendu **201** (9 %). Si c'est ce type de substrat qui est désiré, effectuer le réarrangement avec le dérivé tosylé tel que **196**, (entrée 1, rendement 92 %) puis cliver le groupe tosylate du cycle pyrrole semble une meilleure alternative.

4.10. Conclusion

La réaction développée ici a été minutieusement développée et optimisée. Les paramètres suivants sont les paramètres optimaux trouvés:

- MeCN comme solvant
- Entre -15 et -40 °C comme température (en pratique -40 °C est utilisé)
- TsOH comme acide
- Me₂S en excès comme agent réducteur
- 2 h de post-réaction à *r.t.* sont nécessaires

La réaction s'est montrée relativement tolérante aux groupes rattachés au furane de départ. Les meilleurs rendements ont été obtenus pour les groupes stériquement petits et électroniquement pauvres. Il a été également montré que la réaction est tolérante aux cycles indoles mais pas aux cycles pyrroles qui réagissent avant le furane avec l'oxygène singulet. Effectuer une fois de plus la séquence réactionnelle sur le 3-furaldéhyde déjà substitué en position 2 ne permet pas d'obtenir le produit désiré dans des rendements préparatifs.

Un sous-produit a été isolé, caractérisé et correspond à un dérivé de la furanone. Une explication de sa formation a été proposée à partir d'un intermédiaire commun au produit et au sous-produit. Il est également montré que la formation du sous-produit peut être augmentée par l'utilisation de chlorure de tosyloxy ou de mésyloxy. L'effet est particulièrement important si le substrat de départ porte des restes stériquement petits tels que le méthyle.

Finalement, utiliser une amine en lieu et place de l'alcool sur le substrat de départ aboutit à la formation de cycles pyrroles. Cette formation est très favorable si l'amine est secondaire et protégée par un groupement tosylate. La réaction est lente mais offre de bons rendements si l'amine est secondaire et porte un phényle. L'utilisation d'une amine primaire avec cette méthodologie est à prescrire car seuls de faibles rendements sont obtenus.

Chapitre 5. Synthèse totale de la patuline

5.1. Introduction

Afin d'utiliser la méthodologie développée ci-dessus, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la patuline **202** (Schéma 118). Cette molécule est un antibiotique dérivé de métabolites d'un certain nombre de champignons.¹¹³ Cette substance a été décrite comme ayant une activité carcinogénique.¹¹⁴ Plusieurs pays européens ont, par principe de précaution, limité la concentration maximale de patuline à 50 µg/kg dans le jus de pomme qui est la source la plus importante de patuline dans l'alimentation humaine.¹¹⁵ Il n'y a cependant pas d'évidence concernant sa toxicité et les investigations biologiques sont en cours.¹¹⁶ Les effets thérapeutiques avérés sont le traitement des dermatomycoses.¹¹⁷ Diluée, la patuline **202** procure un spray nasal efficace pour le traitement de rhumes communs.¹¹⁸ Finalement, des études ont montré que cette molécule est aussi efficace que la mitomycin C (utilisé dans les chimiothérapies) contre la tumeur d'Ehrlich, pathologie présente chez les souris.¹¹⁹

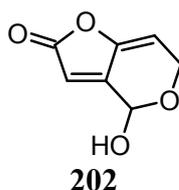


Schéma 118

L'analyse rétrosynthétique est la suivante (Schéma 119). La patuline **202** contient la fonction lactol, qui est obtenue par réaction entre un aldéhyde et un alcool, et une fonction lactone qui est obtenue par oxydation du furane par l'oxygène singulet. La chaîne carbonée en position 2 sur le furane est installée par la méthodologie développée précédemment partant du 3-furaldéhyde **160**.

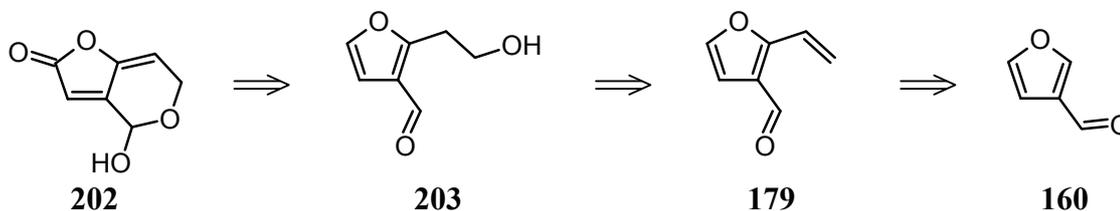


Schéma 119

¹¹³ The Merck index – tenth edition, Merck & CO., Inc.: Rahway, **1983**.

¹¹⁴ *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, WHO, Geneva, **40**, **1986**, 83.

¹¹⁵ Rovira, R.; Ribera, F.; Sanchis, V.; Canela, R., *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 214-216.

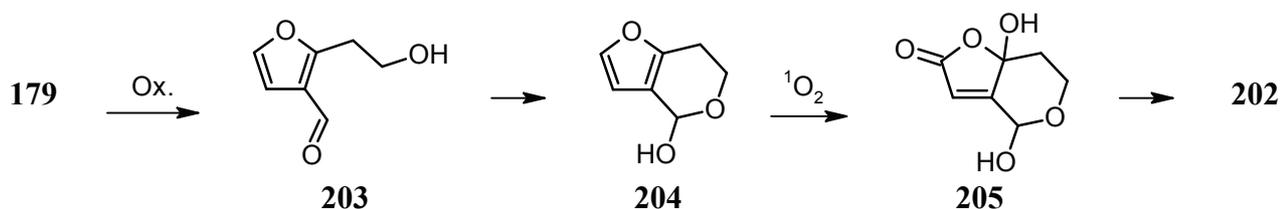
¹¹⁶ Arafat, W.; Musa, M. N., *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.* **1995**, *87*, 177-186.

¹¹⁷ Oosterhuis, H. K., *Lab. Physiol. Chem., Univ. Amsterdam Ned. Inst. Volksvoed.* **1945**, *10*, 290.

¹¹⁸ Bayd, E. M., *Can. Med. Assoc. J.* **1944**, *50*, 159.

¹¹⁹ Seigle-Murandi, F.; Steiman, R.; Krivobok, S.; Beriel, H.; Benoit-Guyod, J.-L., *Pharmazie* **1992**, *47*, 288-291.

En utilisant le réarrangement oxydatif initié par l'oxygène singulet comme étape-clé, nous arrivons à l'intermédiaire **179** avec un excellent rendement, comme montré au chapitre 4. Puis nous projetons de transformer le groupe vinyle en 2-hydroxyéthyle. La fonction lactol pourrait se former spontanément aboutissant à l'intermédiaire **204** (Schéma 120). Une consécutive réaction à l'oxygène singulet permettrait de transformer le furane en lactone **205**. Une ultime déshydratation (éventuellement spontanée) fournirait le système insaturé **202** désiré. Cette stratégie proposée, en assumant que la lactolisation et la déshydratation de l'intermédiaire **205** soient spontanées, permettrait la synthèse totale de la patuline **202** en seulement quatre étapes à partir du 3-furaldéhyde **160**. Dans ce cas, la séquence projetée serait la suivante, 1) attaque du vinyle Grignard sur le 3-furaldéhyde, 2) réarrangement initié par l'oxygène singulet, 3) oxydation du vinyle en alcool terminal, 4) oxydation du furane par l'oxygène singulet. Parmi les autres synthèses de la patuline, on peut citer celle de Tada en huit étapes,¹²⁰ et celle de Boukouvalas en six étapes.¹²¹



Les deux premières étapes, menant à l'intermédiaire **179**, ont déjà été effectuées. La transformation du vinyle en alcool terminal **203** se fait par hydroboration suivie par oxydation avec de l'eau oxygénée. Cette réaction est décrite par Brown comme étant presque quantitative.¹²² Dans cette dernière référence, le produit étant quasi exclusivement celui avec la régiochimie en faveur de l'alcool terminal avec le 2-vinylfurane comme substrat. De plus, Kabalka a montré qu'il est possible d'effectuer des hydroborations sélectivement sur des alcènes terminaux avec des substrats possédant aussi les fonctions aldéhydes ou cétones.¹²³ Quant à la seconde réaction avec l'oxygène singulet elle a déjà été de nombreuses fois effectuée sur des substrats possédants un furane fusionné avec un cycle à six membres et permettrait d'obtenir le dérivé du 4-hydroxybuténolide comme **205**. Un tel exemple est donné par Faulkner.¹²⁴

¹²⁰ Tada, M.; Ohtsu, K.; Chiba, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42(10), 2167-2169.

¹²¹ Boukouvalas, J.; Maltais, F., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(40), 7175-7176.

¹²² Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. H., *J. Org. Chem.* **1986**, 51(4), 439-445.

¹²³ Kabalka, G. W.; Yu, S.; Li, N.-S., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(31), 5455-5458.

¹²⁴ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J., *J. Org. Chem.* **1988**, 53(12), 2773-2776.

5.2. Test one-pot permettant d'obtenir le 2-vinyle-3-furaldéhyde

Nous avons évalué la possibilité d'effectuer les deux premières étapes one-pot. Dans la méthodologie que nous avons développée, l'aldéhyde **160** est transformé en l'alcool **172** par réaction avec le réactif de Grignard, puis après isolement il est réarrangé dans le composé **172** avec l'oxygène singulet avec un rendement de 83 % (Schéma 121). On rappellera que le dérivé vinyle **172** est peu stable et qu'il est habituellement utilisé brut en solution après les étapes d'extraction liquide/liquide pour la seconde étape. La procédure one-pot permettrait également de gérer au mieux cette instabilité, l'alcool **172** étant manipulé au minimum. Cette manière de faire est aussi décrite par Walsh⁹⁹ pour son réarrangement oxydatif initié par le NBS. Il obtient des rendements similaires, qu'il effectue cette transformation en deux étapes synthétiques distinctes ou en une seule.

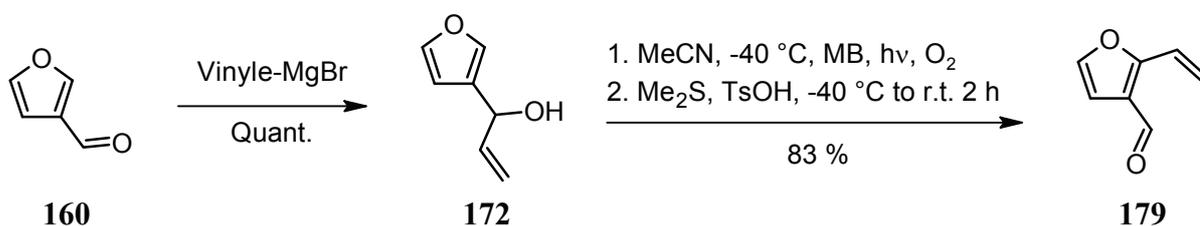


Schéma 121

Notre premier essai correspond à la combinaison exacte des deux étapes synthétiques indépendantes comme décrites dans la partie expérimentale. La seule différence est que la réaction avec le réactif de Grignard est neutralisée avec uniquement un équivalent d'eau (Schéma 122). En utilisant cette méthode seulement 27 % de l'aldéhyde **179** sont formés. L'insolubilité de l'hydroxyde de magnésium résultant du réactif de Grignard rend l'agitation difficile pour les parties point 3 et 4 du schéma 122.

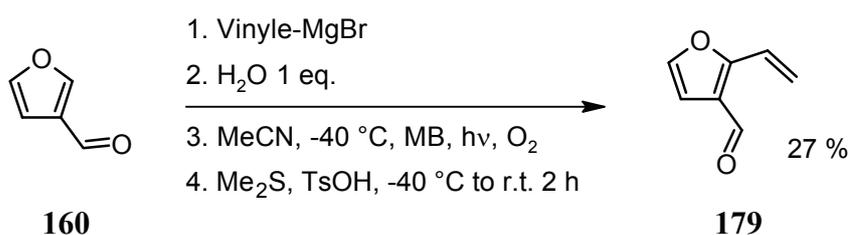


Schéma 122

Afin de supprimer ces insolubles hydroxyde de magnésium, nous avons réévalué notre précédente stratégie en remplaçant l'eau par 1 eq. d'HCl (25 % aq.) pour neutraliser la réaction avec le réactif de Grignard (Schéma 123). L'ajout d'eau avec l'HCl n'est pas problématique pour le réarrangement induit par l'oxygène singulet comme montré dans la section précédente. Cette stratégie n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement de l'aldéhyde **179** (21 %). Dans ces conditions il a été possible d'isoler deux sous-produits **206** et **207** avec un rendement combiné

de 3 %. L'atome de brome provient du réactif de Grignard. Il est difficile d'expliquer la formation de ces deux produits. Premièrement ces dérivés halogénés correspondent à une addition anti-Markonikov sur l'alcène **179**. Deuxièmement, ces derniers possèdent deux halogènes sur un carbone ce qui n'est pas explicable par un mécanisme d'addition sur une double liaison.

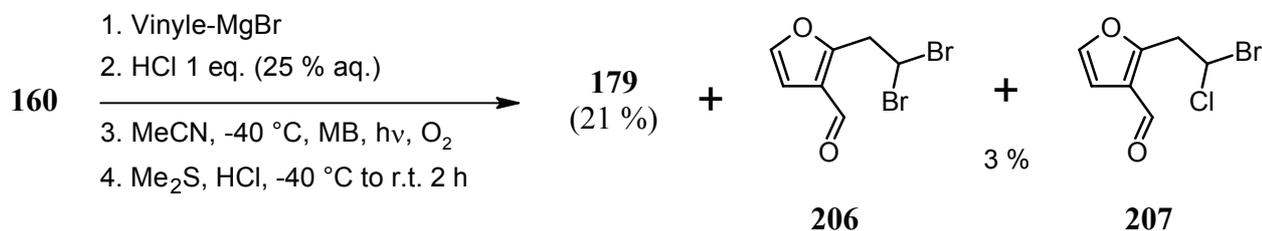


Schéma 123

5.3. Synthèse de l'intermédiaire 2-(2-hydroxyéthyl)-3-furfural (**203**)

Avant d'utiliser l'hydroboration suivie de traitement à l'eau oxygénée pour obtenir l'alcool **203** à partir du vinyle **179**, nous avons testé une voie qui aurait permis d'obtenir directement le lactol **179** (Schéma 124) En effet, constatant que le vinyle **179** possède les bonnes connexions C-C et le bon état d'oxydation global, nous avons testé la possibilité d'obtenir directement le lactol **204** par traitement acide aqueux.

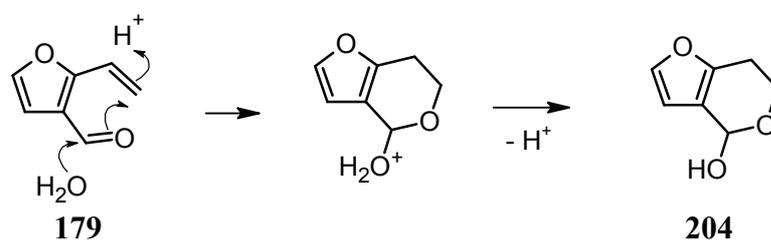


Schéma 124

C'est donc cette réaction en milieu acide que nous avons effectuée (Schéma 125). Nous avons choisi l'HCl aqueux 1 M, le mélange HCl aqueux 1 M / MeCN (0.2/1.5) et l'HBr 48 %. Dans tous les cas nous l'avons chauffé à l'aide d'un appareil à micro-onde parfois jusqu'à 190 °C. Dans tous ces essais nous n'avons jamais observé le lactol **204** mais uniquement du produit de décomposition et une trace de dimère **208**.

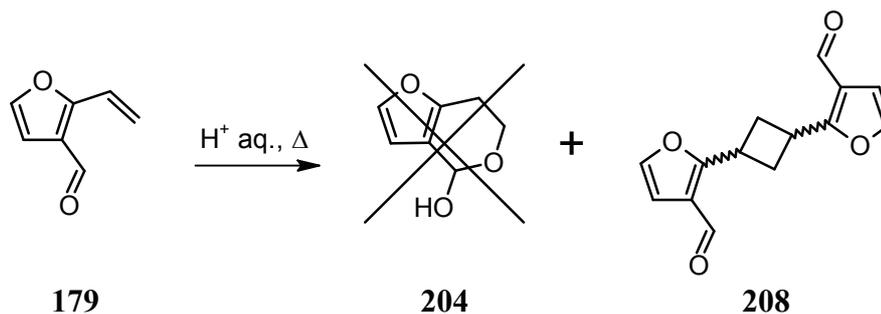


Schéma 125

Nous avons poursuivi dans cette voie de conversion directe du vinyle **179** en tentant d'appliquer la méthodologie publiée par Sonawane.¹²⁵ Dans cette référence, des alcènes sont convertis dans leurs alcools correspondants dans un mélange H₂O₂/MeCN sous irradiation UV. L'eau oxygénée est clivée sous forme de deux radicaux hydroxyles qui attaquent la fonction alcène, l'hydrogène manquant provient de l'acétonitrile présent dans le mélange.

Nous avons reproduit cette méthodologie avec notre vinyle **179** et utilisé le Rayonet à la longueur d'onde de 300 nm comme source de lumière (Schéma 126). La réaction est complète après un temps court (env. 1 h). Après chromatographie les deux dimères **208** et **209** sont obtenus avec un rendement combiné proche de 100 %. Des essais indépendants nous ont montré que la présence de l'eau oxygénée n'a pas d'importance. Il s'agit donc d'une dimérisation photochimique (cycloaddition [2+2] en l'occurrence). Comme le furane **179** a un chromophore délocalisé comprenant l'aldéhyde et le vinyle, son spectre d'absorption UV est fortement déplacé dans les longueurs d'ondes longues de sorte qu'il absorbe les rayons UV proches de la zone visible du spectre. Ce dernier fait explique pourquoi, dans l'essai présenté sur le schéma 125, nous avons également isolé ce dimère. Après recherche bibliographique, nous avons découvert que ce type de photodimérisation est déjà connu pour des 2-vinylfuranes.¹²⁶

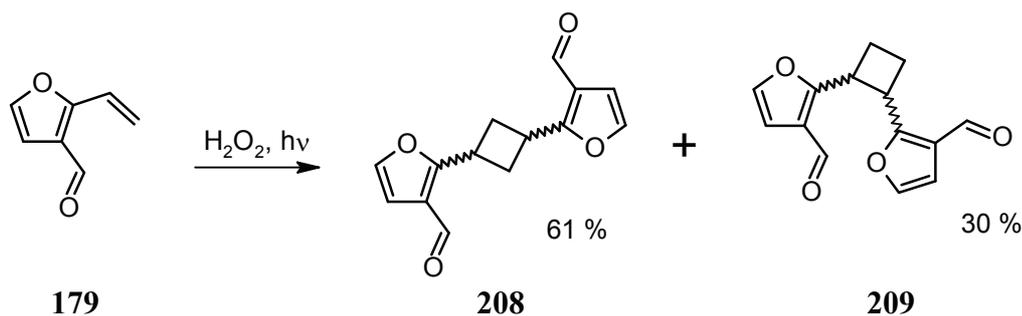


Schéma 126

Devant l'impossibilité d'obtenir l'intermédiaire **203** nous nous sommes résolus à utiliser l'hydroboration suivie d'un traitement oxydatif à l'eau oxygénée. Notre premier essai utilisant 1.05 éq. de 9-BBN (Schéma 127) en appliquant la procédure de Josyula.¹²⁷ Cet essai ne nous a pas permis d'obtenir l'hydroxyaldéhyde **203**, mais uniquement l'alcool **210**. L'aldéhyde est plus réactif que le vinyle.

¹²⁵ Sonawane, H. R.; Bellur, N. S.; Shah, V. G., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, (22), 1603-1605.

¹²⁶ Viallet, A.; Gandini, A., *J. Photochem. Photobiol., A* **1990**, 54(1), 129-130.

¹²⁷ Potyen, M.; Josyula, K. V. B.; Schuck, M.; Lu, S.; Gao, P.; Hewitt, C., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11(2), 210-214.

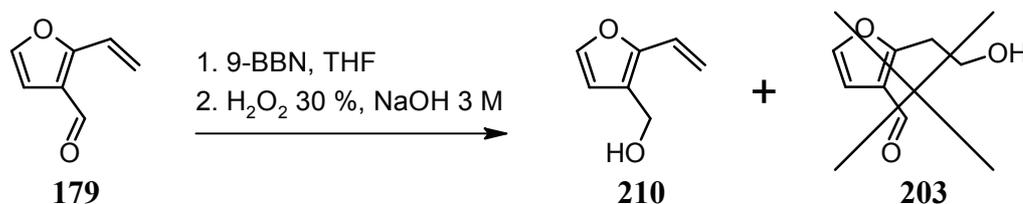


Schéma 127

En utilisant 4 éq. de 9-BBN (Schéma 128), il est possible de transformer le vinyle en alcool terminal, avec comme inconvénient que l'aldéhyde est aussi réduit sous forme d'alcool, de sorte que le diol **211** est obtenu avec un rendement de 75 %.

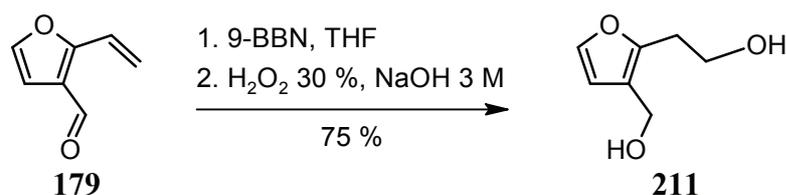


Schéma 128

Il est maintenant possible d'obtenir l'aldéhyde **203**. Pour ce faire, nous traitons le diol **211** avec 7.5 éq. de MnO₂ (Schéma 129). Nous obtenons avec un rendement de 57 % l'aldéhyde **203**. L'utilisation de MnO₂ génère beaucoup de déchets et nous oblige de passer par une étape de réduction (9-BBN) suivie d'une étape d'oxydation (MnO₂). De ce fait, nous avons évalué une stratégie alternative pour obtenir l'intermédiaire **203**.

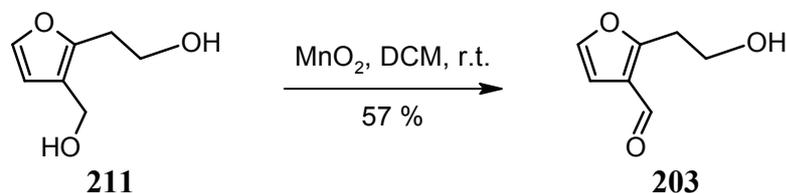


Schéma 129

Nous avons protégé l'aldéhyde **179** sous la forme d'un acétal (Schéma 130). Après quelques essais, nous avons remarqué qu'il est nécessaire d'utiliser une grande quantité de solvant en présence d'une trace d'HCl (provenant d'une solution d'HCl 4 N dans le dioxane). Une fois la réaction terminée, elle est traitée avec du carbonate de potassium anhydre. La solution est filtrée, concentrée et l'acétal **212** est conservé sur une trace de carbonate de potassium anhydre.

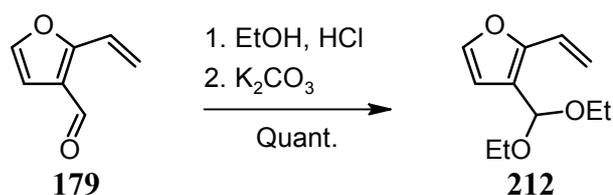


Schéma 130

Lorsque le vinyle protégé **212** est soumis à l'hydroboration suivi d'une oxydation en milieu basique, l'aldéhyde **203** est obtenu après un traitement aqueux acide (Schéma 131).

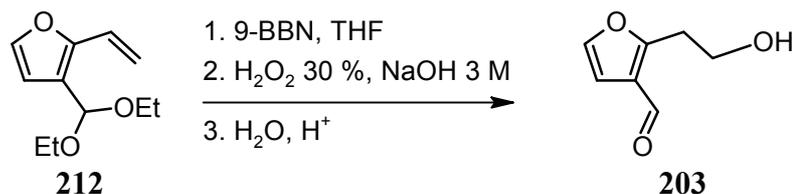


Schéma 131

5.4. Lactolisation du 2-(2-hydroxyéthyl)-3-furfural (**203**)

Avec l'intermédiaire **203** en main nous pouvons effectuer la lactolisation. Nous n'avons pas observé une lactolisation spontanée comme espéré. Nous avons donc tenté de provoquer cette cyclisation par traitement en solution (MeCN, CHCl₃, CCl₄) avec un acide de Brønsted, un acide de Lewis ou par un milieu basique. Tous ces essais ont été sans succès. Il n'a pas été possible d'observer le moindre indice signalant la présence du lactol **204** (Schéma 132).

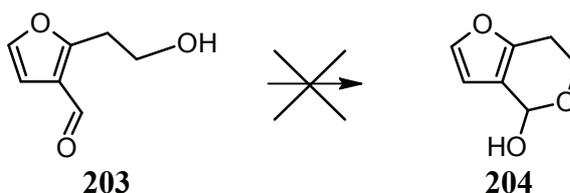


Schéma 132

Un indice intéressant a été observé durant les manipulations de la substance **203** en milieu anhydre. Une structure montrant un cycle à 6 membres comportant un oxygène a été isolée. Après caractérisation, il s'avérait être un dimère du produit de départ possédant la structure **213** (Schéma 133). Si le cycle s'est bel et bien formé, ce n'est pas le lactol espéré mais un acétal cyclique. Cette substance ne peut pas convenir pour les étapes suivantes car il n'y a que la moitié du dimère qui est dans la forme bicyclique nécessaire.

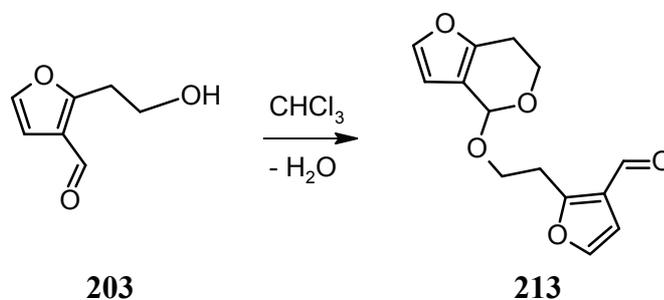
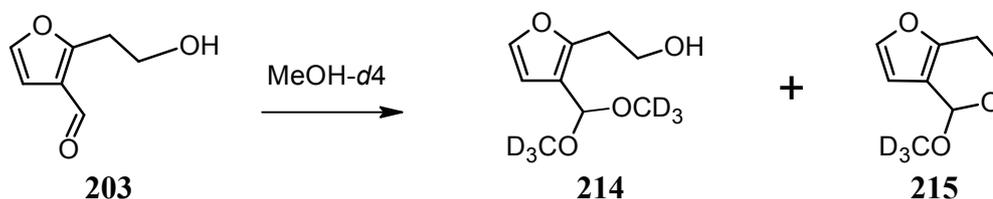
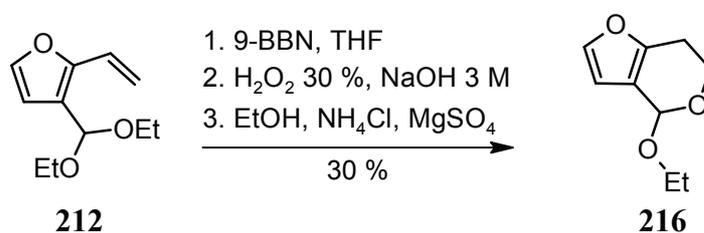


Schéma 133

Poursuivant dans cette voie formant un acétal cyclique, nous avons dissout le furane **203** dans du méthanol deutéré (Schéma 134), après que le mélange se soit mis en équilibre (3 jours) nous avons observé le spectre RMN du proton. Notre première constatation est que le produit de départ est quasiment absent (légère trace de l'aldéhyde). Les deux produits qui se sont formés dans un ratio proche de 1/1 sont l'alcool **214** et l'acétal cyclique **215**.



Fort de cette expérience, nous nous sommes concentrés sur la formation de cet acétal cyclique du type **215**, car le lactol désiré **204** n'est pas thermodynamiquement favorisée. Comme le composé **203** ne semble pas particulièrement stable (formation d'un solide insoluble lorsque stocké pur) nous avons décidé de ne pas isoler ce composé et de partir directement du vinyle protégé **212** pour l'hydroboration (Schéma 135). En traitant le produit brut obtenu après l'hydroboration suivi du traitement à l'eau oxygénée avec de l'éthanol contenant une trace de chlorure d'ammonium (un sel légèrement acide, catalyseur) et du $MgSO_4$ (afin de garantir un milieu sec) nous obtenons, après chromatographie, l'acétal cyclique pur **216**.



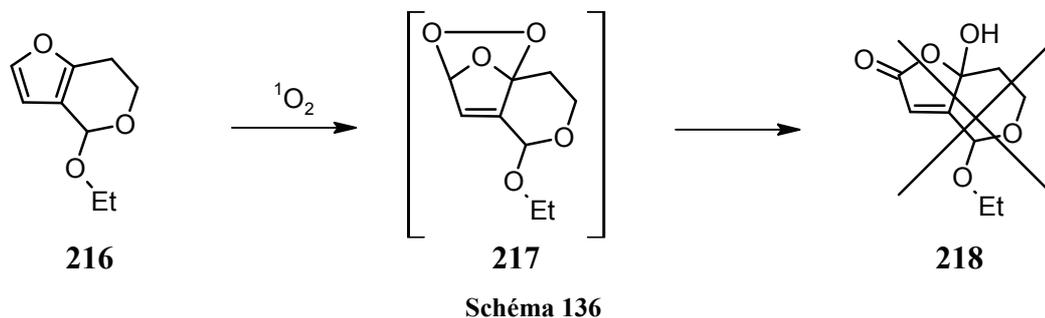
Travailler avec l'acétal cyclique **216** au lieu et place du lactol **204** n'est certainement pas problématique. Le produit obtenu après l'étape à l'oxygène singulet serait l'éthyle patuline. Ce dérivé peut être facilement transformé en patuline par traitement TFA/eau.¹²⁰

5.5. Réaction avec l'oxygène singulet

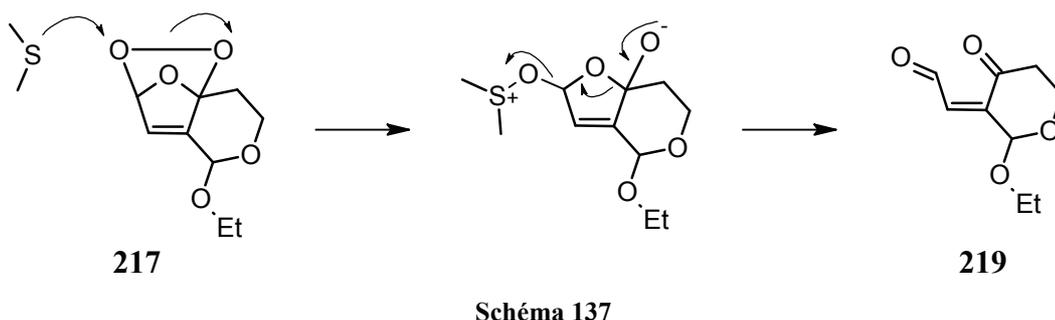
Le substrat **216** en main, nous l'avons soumis aux conditions typiques pour la chimie de l'oxygène singulet^{124, 128} (Schéma 136). Le buténolide **218** n'a jamais été créé. Nous avons fait ces irradiations à froid (-40 à -80 °C, dépendant du solvant) en l'absence d'une base ou avec une base telle que K_2CO_3 ou le diisopropylethylamine (DIEA) dans des solvants tels que $CHCl_3$, DCM et

¹²⁸ Corey, E. J.; Roberts, B. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(51), 12425-12431.

MeCN. La présence de la base facilite la déprotonation de l'endoperoxyde intermédiaire **217** et aide ainsi la formation du composé **218**. Dans chacun de ces essais, la réaction n'a rendu qu'un mélange complexe.



Comme le produit de départ **216** n'est pas retrouvé à la fin de la réaction, il est imaginable que ce soit le réarrangement de l'endoperoxyde intermédiaire **217** qui soit la cause du problème. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons formé à froid l'endoperoxyde **217** et réduit ce dernier en utilisant le Me_2S . Le produit attendu est l'aldéhyde cétone **219** (Schéma 137).



Bien que nous n'ayons pas pu isoler pure la substance **219**, car elle est instable lors de la procédure d'isolement (en particulier sur la silice), des analyses RMN du mélange brut (proton, carbone) montrent la structure **219**. Ces analyses montrent que relativement peu d'impuretés accompagnent la substance **219** rendant sa caractérisation non ambiguë. Cet essai nous prouve que la difficulté ne provient pas de l'addition de l'oxygène singulet sur le furane mais bel et bien de son réarrangement dans le buténolide **218**. Une base telle que DIEA, très fréquemment utilisée dans la littérature pour la formation de buténolide à partir de furane, ne suffit donc pas pour assister le réarrangement de l'endoperoxyde **217**. La stratégie suivante utilisée dans la littérature est de placer un groupe TMS sur le carbone du furane devenant le carbonyle du buténolide après réarrangement. Baldwin utilise cette stratégie pour convertir un substrat très proche du nôtre (un cyclohexane fusionné en 1,3 avec un furane) dans son équivalent buténolide.¹²⁹ Nous appliquons donc sa méthodologie pour la mise en place du groupe TMS comme pour l'étape d'oxydation à l'oxygène singulet.

¹²⁹ Bagal, S. K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Marquez, R., *J. Org. Chem.* **2004**, 69(26), 9100-9108.

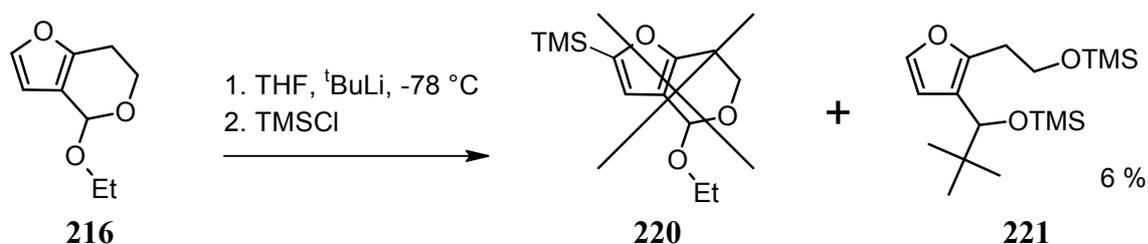


Schéma 138

La déprotonation du furane en position 2 se fait avec du ^tBuLi à froid (Schéma 138). Puis, toujours à froid, du chlorure de triméthylsilyle est ajouté au mélange réactionnel. Après isolation, le furane avec incorporation de la fonction TMS **220** n'a pas été obtenu. Le principal sous-produit est le furane **221** ayant incorporé une chaîne *tert*-butyle et deux TMS. Ce composé se forme de la sorte (Schéma 139) : d'abord 1 équivalent de *tert*-butyle lithium arrache un proton terminal à la chaîne éthoxy pour former l'alcool déprotoné **203** puis un deuxième *tert*-butyle lithium attaque l'aldéhyde fraîchement formé. Finalement les deux alcoolates sont piégés par le chlorure de TMS.

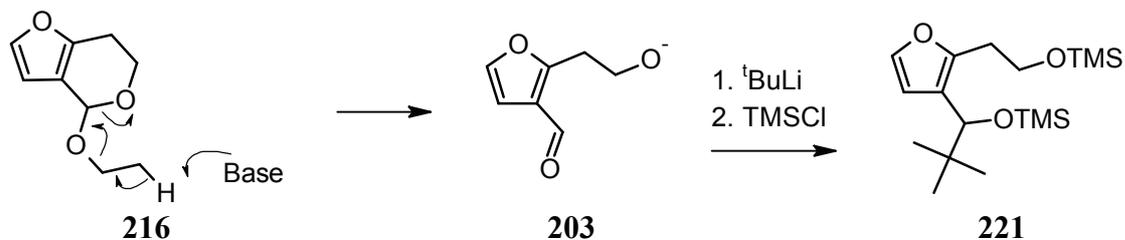


Schéma 139

Devant les difficultés à former le dérivé TMS avec l'intermédiaire avancé **216**, nous avons tenté d'effectuer cette réaction à l'oxygène singulet sur des intermédiaires précédents. Le premier de cette série est l'alcool **203** (Schéma 140). En utilisant les conditions typiques le buténolide **222** ne s'est pas formé. Le produit de départ a été ici aussi intégralement consommé et a fourni un mélange complexe.

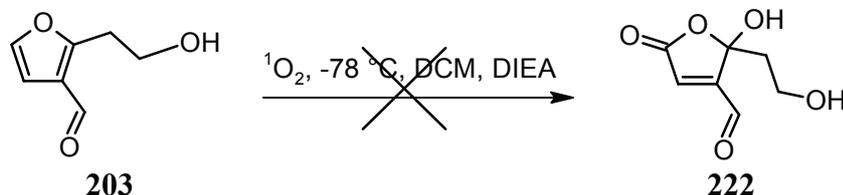


Schéma 140

L'intermédiaire suivant que nous avons testé est le diol **211** devant fournir le buténolide **223** (Schéma 141). En utilisant les conditions standards dans le DCM et dans le chloroforme à basse température, nous n'avons obtenu qu'une dégradation totale du produit de départ.

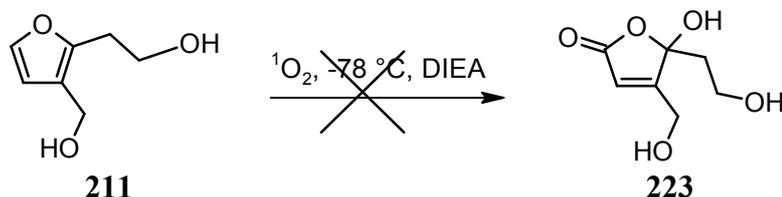


Schéma 141

L'essai suivant, à nouveau avec le diol **211** dans l'acétonitrile comme solvant et sans base ne nous a toujours pas permis d'obtenir le buténolide **223**. Nous avons néanmoins pu isoler et caractériser l'époxyde **224** (Schéma 141). Cette dernière structure est un produit connu de l'oxydation à l'oxygène singulet des furanes.¹²⁴

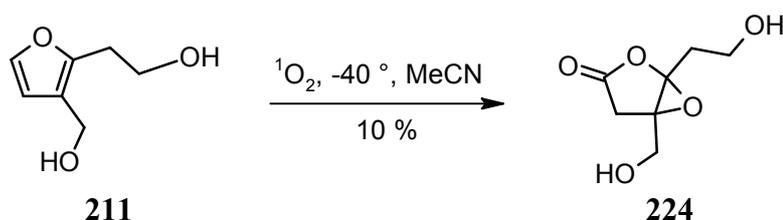


Schéma 142

Le travail entrepris avec l'oxygène singulet sur les intermédiaires (**203** et **211**) menant à la patuline n'a pas été concluant. En effet, une structure de type buténolide n'a jamais été isolée. Ce résultat est similaire à celui obtenu précédemment pour le plus avancé des intermédiaires (**216**).

5.6. Conclusion et perspectives

Cette synthèse aurait pu se dérouler en 4 étapes à partir de l'aldéhyde **160**. Sur ces 4 étapes deux étaient déjà connues, maîtrisées et offraient des rendements excellents. Un test non concluant a été tenté en réalisant ces 2 premières étapes *one-pot*. Par la suite, de grosses difficultés nous ont obligés à rallonger de plusieurs étapes le plan de synthèse. Parmi les plus grandes difficultés rencontrées on peut citer: 1) impossibilité de former en une étape l'intermédiaire **203**, nous obligeant à effectuer 2 étapes. 2) le lactol **204** est thermodynamiquement défavorisé par rapport à l'intermédiaire **203**, nous obligeant à passer par l'hémiacétal cyclique **216**. 3) Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas pu obtenir de structure type buténolide avec nos substrats. Tous ces inconvénients rendent la synthèse totale de la patuline, selon notre stratégie, moins élégante et moins concise qu'espéré. C'est pour cela que cette synthèse n'est pas poursuivie.

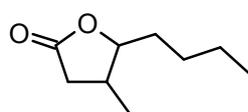
Si nous tentons de poursuivre sur la base du plan de synthèse présenté ici, la principale difficulté concerne la formation de la structure type buténolide à partir du furane ou plus précisément à partir de l'endoperoxyde formé après réaction du furane avec l'oxygène singulet. Il est imaginable de tester d'autres bases que le K_2CO_3 et la DIEA sur l'intermédiaire **217** tel que (DBU, NaOH ou KOH ou encore une base de Schwesinger telle que le Phosphazene base P₄-t-B, base particulièrement forte).

L'alternative plus vraisemblable est de placer un groupe silyle en position 2 sur le furane **216**. Ce groupe TMS favoriserait la formation du buténolide. Plusieurs stratégies permettraient d'installer ce TMS. 1) Reproduire la réaction du schéma 139 avec une base moins forte que ^tBuLi tel que ⁿBuLi. 2) Former l'acétal cyclique avec le méthanol au lieu et place de l'éthanol (Schéma 135), cela empêcherait la déprotonation par le ^tBuLi du proton terminal de la chaîne éthoxy (Schéma 139). 3) Ajouter le groupe TMS sur un intermédiaire précédent tel que sur l'aldéhyde protégé **212**.

Chapitre 6. Synthèses totales de la Whisky lactone

6.1. Introduction

Afin d'utiliser la photochimie solaire dans un but productif au sens commercial du terme, il est nécessaire d'effectuer la synthèse d'un composé d'importance industrielle. La lactone du Whisky **225** (Schéma 143) a été choisie comme cible synthétique pour deux raisons développées plus largement ci-après. Premièrement, il s'agit bien d'un produit avec une valeur commerciale. Deuxièmement, cette synthèse apporte une valorisation du 4-hydroxybuténolide formé très facilement par photochimie solaire.



225
Schéma 143

La lactone du Whisky **225**, appelée aussi lactone du chêne ou encore lactone de quercus, a été isolée dans le Whisky, le vin et le brandy.¹³⁰ Il provient des fûts de chêne utilisés pour stocker ou affiner ces boissons. Un autre membre de cette famille de lactone est la lactone du cognac **226** (Schéma 144) isolée dans le cognac.¹³¹ Ces lactones sont d'importants constituants des arômes d'affinage et sont jusqu'à maintenant considérées comme se formant durant l'affinage en fût à partir du bois de chêne qui constitue les barriques.¹³² La lactone du Whisky **225** existe sous la forme de diastéréoisomères, la forme *cis* et la forme *trans* (Schéma 144). Bien que la configuration *cis* soit considérée comme ayant une activité sensorielle supérieure à la configuration *trans*,¹³³ ce sont les deux diastéréoisomères qui sont présents dans les boissons listées ci-dessus.¹³⁴ La Whisky lactone est décrite comme ayant des caractères olfactifs tels que la noix de coco, le citron et la vanille.¹³⁴ La lactone du Whisky est commercialisée par plusieurs sociétés chimiques (telle que Nanning Venusson ou Dalian JinJu perfume) généralement sous forme de mélange des deux diastéréoisomères, dans des quantités allant jusqu'à 50 kg. Son utilisation industrielle va de la parfumerie fine aux arômes alimentaires.

¹³⁰ Armstrong, A.; Chung, H., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(10), 1617-1619.

¹³¹ Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Boukouvalas, J., *Helvetica Chimica Acta* **1989**, 72(6), 1362-1370.

¹³² Tanaka, T.; Kouno, I., *J. Nat. Prod.* **1996**, 59(10), 997-999.

¹³³ Mago, J. A., *Food Rev. int.* **1996**, 12, 105-130.

¹³⁴ Brown, R. C.; Taylor, D. K.; Elsey, G. M., *Org. Lett.* **2006**, 8(3), 463-466.

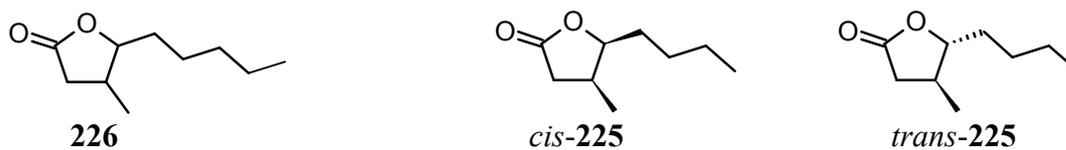
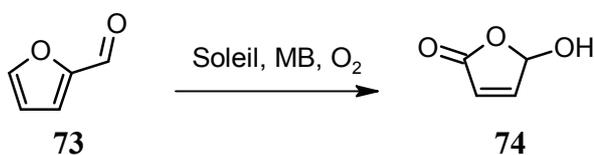
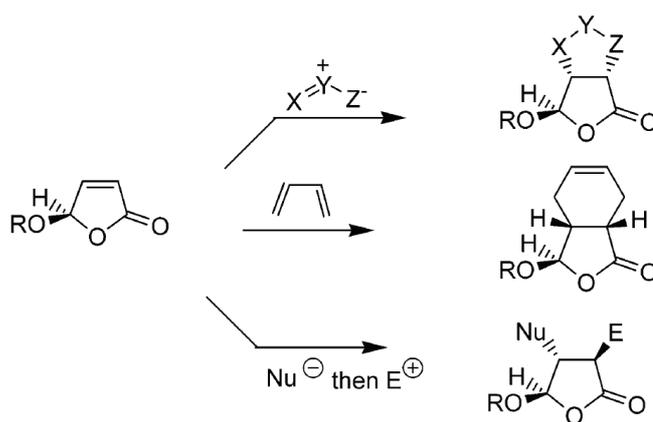


Schéma 144

Comme cité précédemment, la synthèse de la Whisky lactone est une valorisation du 4-hydroxybuténolide **74** (Schéma 145). Ce dernier intermédiaire est très facilement obtenu par photochimie à l'oxygène singulet. Pour rappel, Esser a montré qu'il était possible de convertir 3.6 kg de l'aldéhyde **73** avec 7.3 m² de réflecteur solaire en 5h30 d'ensoleillement, ce qui fait de cette réaction un des exemples de photoréaction solaire les plus efficaces.⁵⁰ De plus, le furfural **73** provient de sous-produit agricole, il constitue donc une source de carbone renouvelable.

Schéma 145⁵⁰

Le buténolide **74** est un building block important et a été utilisé de nombreuses fois avec succès comme produit de départ dans de nombreuses synthèses totales aboutissant, par exemple, à des aflatoxines.¹³⁵ Généralement, le dérivé du buténolide **74** est utilisé sous une forme énantiopure. L'utilité de ce synthon est qu'il permet de former trois centres chiraux contigus par diverses méthodes synthétiques (Schéma 146). La première méthode synthétique est une cycloaddition dipolaire [3+2], la deuxième est une cycloaddition Diels-Alder et la dernière une attaque 1,4 d'un nucléophile suivit du piégeage de l'énolate intermédiaire par un électrophile.

Schéma 146¹³⁵

¹³⁵ Trost, B. M.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090-3100.

Les méthodes disponibles pour obtenir le buténolide **74** dans une forme énantiopure sont nombreuses. La première et la plus attractive¹³⁵ est l'estérification enzymatique catalysée du mélange racémique.¹³⁶ La suivante est d'effectuer un dérivé du buténolide **74**, généralement sous forme d'un acétal avec le menthol *d*- ou *l*-, puis de séparer les deux diastéréoisomères, généralement par cristallisation.¹³⁷ Par essence, le principal désavantage de ces techniques est que la moitié du produit (correspondant à l'énantiomère non désiré) est perdu.

L'analyse rétrosynthétique de la Whisky lactone **225**, nous montre qu'il est nécessaire de créer deux nouvelles liaisons C-C pour installer les deux chaînes latérales (méthyle et butyle) à partir de l'hydroxybuténolide **74** pour obtenir le produit désiré **225** (Schéma 147).

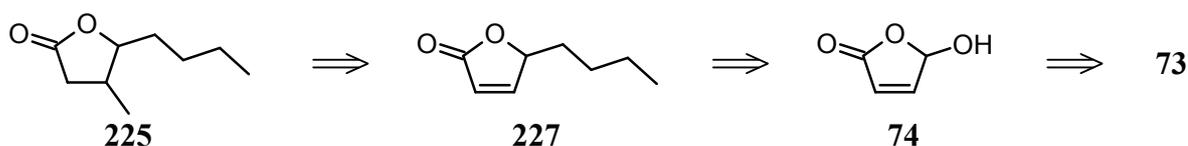


Schéma 147

Plusieurs stratégies ont été élaborées pour parvenir à la formation de la lactone du Whisky **225** (Schéma 148). Ces stratégies ont en commun la transformation photochimique à l'aide de l'oxygène singulet du furfural **73** en l'hydroxybuténolide **74**⁵⁰ et la conversion de ce dernier en 4-butylbuténolide **227** à l'aide de butyle lithium selon la méthode reportée par Gore.¹³⁸ A partir de ce point, trois stratégies ont été élaborées. La première (Route A) utilise le diazométhane pour effectuer une cycloaddition dipolaire [3+2], puis la pyrolyse de l'adduit **228** permet d'obtenir le buténolide méthylé en position 3 (**229**). C'est une ultime étape d'hydrogénation qui permet d'obtenir la Whisky lactone **225**. Cette première stratégie reprend les travaux de Jefford.¹³¹ La stratégie suivante (Route B) est la cyclopropanation de Corey-Chaykovsky¹³⁹ de l'alcène **227** pour former le composé bicyclique **230**, déjà reporté avec des cétones α,β -insaturées,¹⁴⁰ des dérivés de cyclohexènone,^{141, 142} ainsi que de dérivés de buténolide.^{143, 144} L'ouverture réductive du cycle à trois membres **230** aboutit au produit désiré **225**. Une ouverture du cyclopropane avec H₂ en

¹³⁶ Feringa, B. L.; de Lange, B.; de Jong, J., C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.

¹³⁷ Marinkovic, S.; Brulé, C.; Hoffmann, N.; Prost, E.; Nuzillard, J.-M.; Bulach, V., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(5), 1646-1651.

¹³⁸ Welbancide Machado-Araujo, F.; Gore, J., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*(21), 1969-1972.

¹³⁹ Corey, E. J., Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.

¹⁴⁰ Bajgrowicz, J. A.; Berg-Schultz, K.; Brunner, G., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*(13), 2931-2946.

¹⁴¹ Thompson, S. K.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(22), 5979-5989.

¹⁴² Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawajiri, T.; Takada, A.; Inagaki, Y.; Nakano, H.; Tomiyama, M.; Ohnaka, A.; Terayama, I.; Kawasaki, I.; Ohta, S., *Tetrahedron* **2002**, *58*(8), 1497-1505.

¹⁴³ Duvold, T.; Jørgensen, A.; Andersen, N. R.; Henriksen, A. S.; Dahl Sørensen, M.; Björkling, F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*(24), 3569-3572.

¹⁴⁴ Janini, T. E.; Sampson, P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(15), 5069-5073.

présence de catalyseur,^{145, 146} avec du lithium dans l'ammoniac¹⁴⁴ ou encore avec le système lumière 254 nm + Et₃N^{147, 148, 149, 150, 151} fournit systématiquement le produit d'ouverture avec la bonne régiochimie.

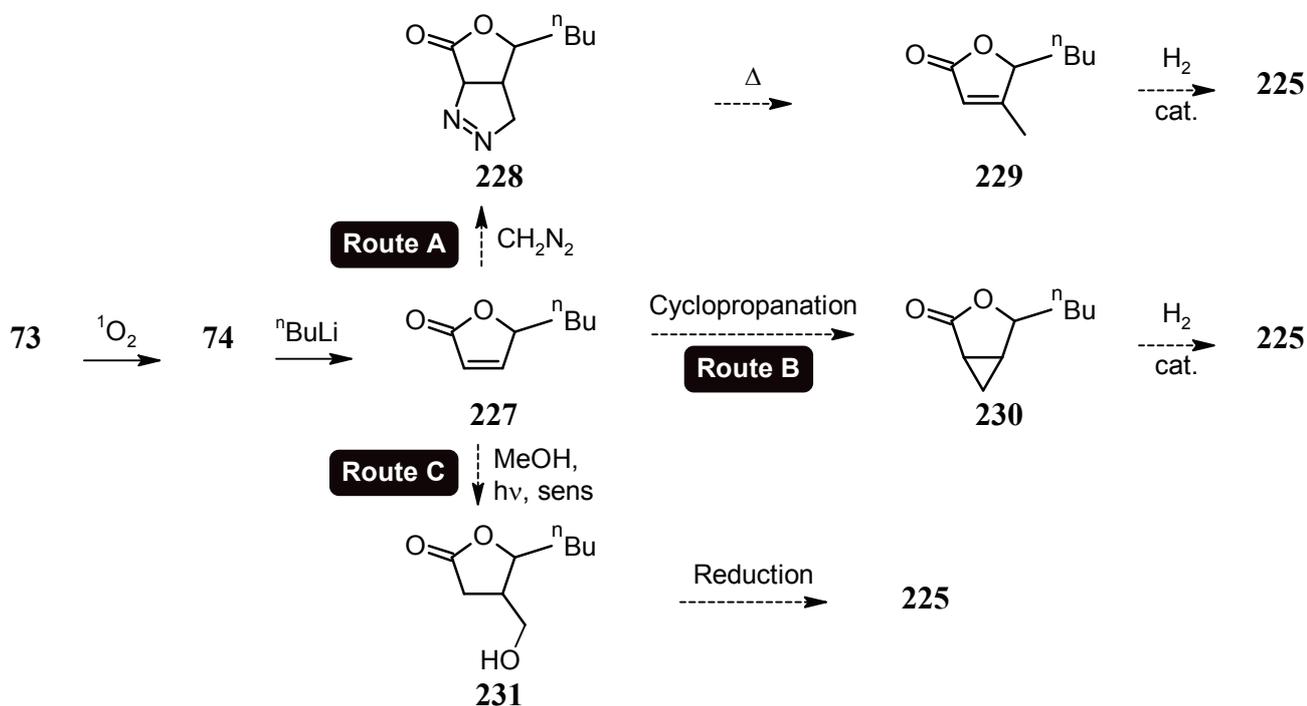


Schéma 148

La troisième et dernière stratégie (Route C) utilise la méthode que nous avons développée durant ce travail. Cette stratégie consiste à additionner photochimiquement le méthanol sur le 4-butylbuténolide **227** pour former l'alcool **231**. Cette nouvelle méthodologie de synthèse est présentée en détail au chapitre 7. La Whisky lactone **225** est finalement obtenue après réduction de l'hydroxyméthyle en méthyle.

¹⁴⁵ Attah-Poku, S. K.; Alward, S. K.; Fallis, A. G., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24(7), 681-684.

¹⁴⁶ Srikrishna, A.; Nagaraju, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, (3), 657-658.

¹⁴⁷ Cossy, J.; Aclinou, P.; Bellosta, V.; Furet, N.; Baranne-Lafont, J.; Sparfel, D.; Souchaud, C., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(10), 1315-1316.

¹⁴⁸ Cossy, J.; Furet, N., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(50), 8107-8110.

¹⁴⁹ Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S., *Tetrahedron* **1995**, 51(43), 11751-11764.

¹⁵⁰ Cossy, J.; BouzBouz, S., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(11), 1931-1932.

¹⁵¹ Marchueta, I.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A., *Org. Lett.* **2001**, 3(20), 3193-3196.

6.2. Etapes initiales

Nous avons testé la formation du 4-hydroxybuténolide **74** telle que décrite de nombreuses fois dans la littérature. Nous avons sélectionné la méthode d'Esser,⁵⁰ qui a effectué cette réaction au soleil. Notre premier essai a été effectué au laboratoire avec la lampe OSRAM comme source de lumière dans un ballon tricol (Schéma 149). Après 20 h d'irradiation, les 14 g de furfural **73** ont été consommés. Après concentration sous vide un nouveau composé apparut. Il s'agit du 4-éthoxybuténolide **232** qui a été obtenu avec un rendement de 56 %. Le composé cible **74** a été isolé avec un rendement de 42 %.

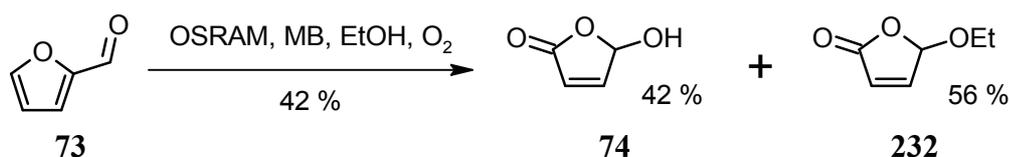


Schéma 149

Nous avons tenté de convertir le 4-éthoxybuténolide **232** dans le dérivé hydroxyle correspondant par traitement aqueux acide (Schéma 150) tel décrit par Bourguignon¹⁵² pour un 4-éthoxybuténolide substitué similaire au nôtre. Bien que cette réaction permette d'obtenir le produit désiré **74**, le rendement n'est que de 18 %. L'hypothèse est que le carbocation intermédiaire réagisse aussi avec un partenaire autre que l'eau et forme ainsi des sous-produits. Il est donc préférable de modifier la procédure d'isolement du 4-hydroxybuténolide **74** plutôt que de traiter le sous-produit **232**.

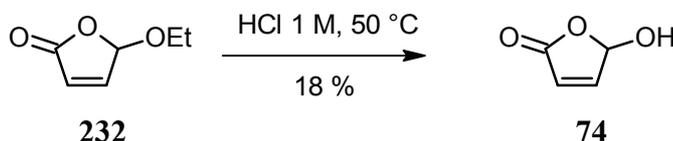


Schéma 150

Nous avons répété cette réaction photochimique avec cette fois un engagement plus important de 48 g de furaldéhyde **73** (Schéma 151). Nous avons testé le montage avec circulation du mélange réactionnel similaire à celui présenté sur le schéma 84 à *r.t.*. Après 46 h d'irradiation, nous avons concentré le mélange réactionnel brut sans chauffage. Après 3 cristallisations successives, nous avons obtenu le buténolide **74** avec un rendement de 70 %. Ce rendement, supérieur au précédent (42 %, Schéma 149), s'explique par l'absence de chauffage durant la concentration. Néanmoins et malgré nos précautions, une partie de produit s'est transformé en 4-éthoxybuténolide **232**.

¹⁵² Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*(24), 4889-4894.

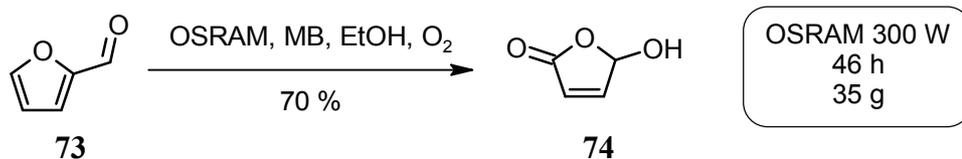


Schéma 151

L'étape suivante est la substitution formelle de l'hydroxyde par une chaîne butyle telle que proposée par Gore.¹³⁸ Le mécanisme est le suivant¹³⁸ (Schéma 152) : Un premier équivalent de butyle lithium déprotonne l'hydroxyle. Après ouverture du cycle, l'aldéhyde formé est attaqué par un deuxième équivalent de butyle lithium. Finalement, après traitement acide, le buténolide se reforme avec élimination d'une molécule d'eau.

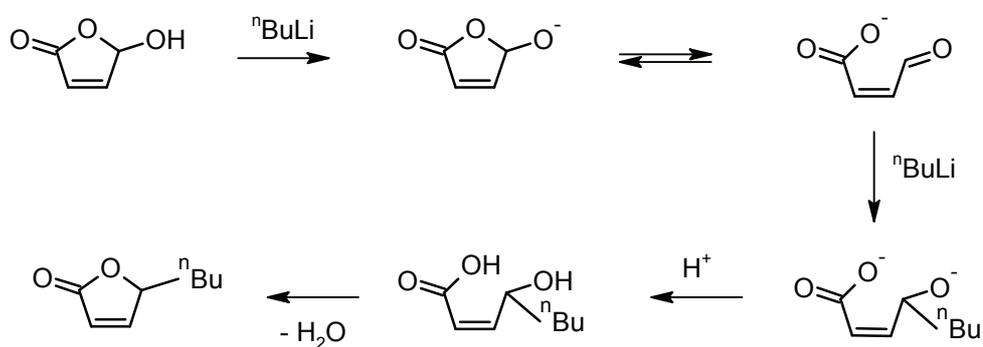


Schéma 152

Lors des premiers essais que nous avons entrepris, l'addition du butyle lithium a été trop rapide, de sorte que seul 2 % du 4-butylbuténolide **227** ont été isolés par chromatographie (Tableau 9, entrée 1). Les principaux sous-produits sont le 2,5-dibutylfurane **233** et le 3,4-dibutylbutyrolactone **234** (Schéma 153), tout deux formés suite à l'incorporation de deux chaînes butyles. Le premier (**233**) provient de l'attaque du butyle lithium sur le carboxylate intermédiaire. Le second provient quant à lui de l'attaque en 1,4 sur le même intermédiaire que précédemment. Afin de comprendre et d'optimiser cette réaction, une série d'essais a été entreprise en variant la vitesse d'addition, la température et la concentration.

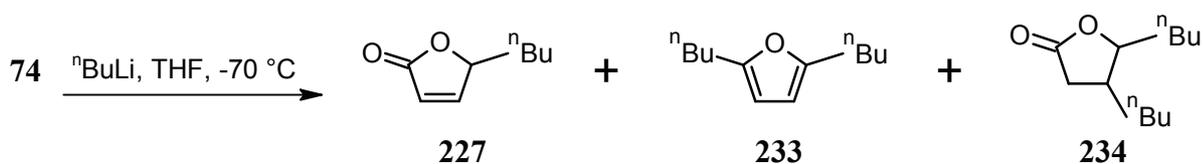


Schéma 153

La vitesse d'addition semble être le paramètre le plus critique (Tableau 9, entrée 1 et 5), puis vient la température (entrée 2 et 3 ainsi que 4 et 5). Finalement la concentration ne semble jouer qu'un rôle secondaire bien que l'augmentation de concentration semble être positive (entrée 3 et 4 ainsi que 2 et 5) jusqu'à 0.1 M puis être négative jusqu'à 1 M (entrée 6), le meilleur compromis semble 0.5 M (entrée 7), réaction effectuée ici sur une échelle de 40 mmol. L'utilisation du NaH à la place d'une partie du BuLi (entrée 8) donne le même résultat qu'avec uniquement du BuLi (entrée 4). Malgré nos efforts, nous n'avons pas pu atteindre le rendement publié par Gore¹³⁸ (75 %).

Tableau 9

1.5 mmol de substrat **74**; 2.1 eq. de BuLi; agitation vigoureuse

| Entrée | Addition BuLi / h | T / °C | c(74) / M | η (227) / % ^a |
|--------|-------------------|-------------|--------------------|--|
| 1 | 0.03 | -70 | 10 ⁻¹ | 2 |
| 2 | 1 | -70 | 10 ⁻² | 53 |
| 3 | 1 | <i>r.t.</i> | 10 ⁻² | 20 |
| 4 | 1 | <i>r.t.</i> | 10 ⁻¹ | 30 |
| 5 | 1 | -70 | 10 ⁻¹ | 60 |
| 6 | 1 | -70 | 1 | 50 |
| 7 | 4 ^b | -70 | 0.5 | 63 |
| 8 | 0.47 ^c | <i>r.t.</i> | 10 ⁻¹ | 33 |

^a Rendement isolé^b Echelle 40 mmol^c 1.1 équivalent de BuLi a été remplacé par 1.2 eq de. NaH pour l'étape de déprotonation; la vitesse de dosage du BuLi restant identique aux entrées 2 à 6.

6.3. Route A

Cette stratégie implique la formation du composé bicyclique **228** par addition de diazométhane. Ce dernier réactif est fabriqué *in situ* par traitement de la nitrosométhylurée avec une solution concentrée de KOH selon la procédure d'Arndt.¹⁵³ Après une nuit à température ambiante le composé **228** est obtenu pur après chromatographie (Schéma 154). Nous avons observé qu'il est impératif de travailler avec des solutions étherées de diazométhane sèches (passage de la solution sur des comprimés de NaOH) afin d'obtenir de meilleurs rendements. La présence d'eau en milieu basique semble dégrader le produit **228**, vraisemblablement par hydrolyse de la lactone.

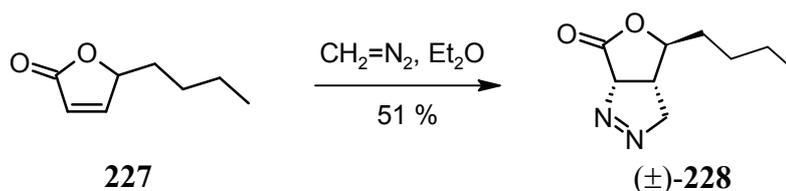


Schéma 154

¹⁵³ Arndt, F., *Organic Syntheses* **1943**, Coll. Vol. 2, 165.

Après pyrolyse du composé bicyclique **228** (150 °C, 30 min) le buténolide bisubstitué **229** est obtenu quantitativement (Schéma 155). De nombreux exemples dans la littérature montrent qu'il est possible d'effectuer une extrusion d'azote photochimiquement.¹⁵⁴ Nous avons donc tenté cette alternative. Le composé **228** possède 2 groupes chromophores, le groupe carbonyle avec un λ_{\max} inférieur à 200 nm et le groupe $-N=N-$ avec un λ_{\max} de 315 nm.

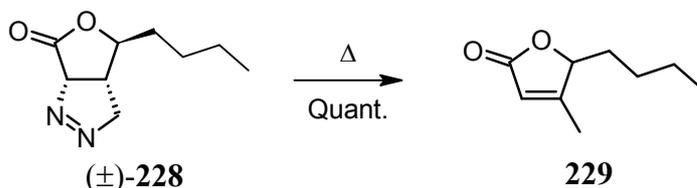


Schéma 155

Afin de tester cette réaction photochimique 1 mg du composé bicyclique est mis en solution dans un vial HPLC avec 2 mL de solvant. A l'aide de la méthode HPLC standard, l'évolution de la réaction est suivie et le rapport des produits **227** et **229** est effectué par comparaison des aires des pics respectifs (Schéma 156). Cette analyse basée sur l'absorbance UV est possible car les chromophores de **227** et **229** sont similaires, que chacun de ces essais a été mené jusqu'à ce que la réaction soit complète et qu'aucun autre produit ne se forme.

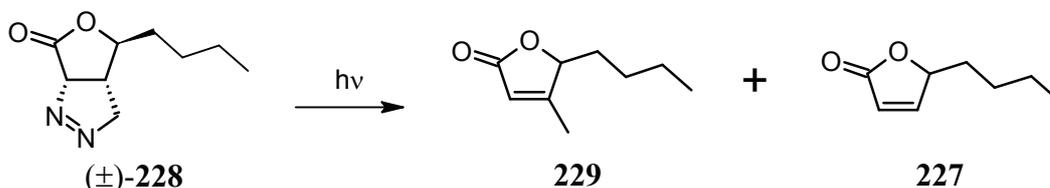


Schéma 156

Après irradiation, si le produit désiré et bel est bien formé en majorité, une importante partie s'est transformée dans le produit de départ de l'étape précédent le 4-hydroxybuténolide **227** (Tableau 10, entrée 1,2,4 et 5). La réaction n'a pas une sélectivité différente selon que l'on irradie à 300 nm (entrée 1) ou 350 nm (entrée 2). Ce résultat est prévisible car ces deux longueurs d'ondes excitent le même chromophore ($-N=N-$ à 315 nm). Lorsque la lumière utilisée est la lumière visible du soleil aucune réaction ne se produit (entrée 3). Ce résultat s'explique car la lumière solaire contient trop de photons avoisinant les 315 nm. Le solvant ne modifie que marginalement le ratio **229/227** en faveur du produit désiré (entrée 4 et 5). Finalement, lorsque le méthanol est utilisé comme solvant, c'est le composé correspondant à la solvolysse de la lactone **228** qui est rapidement et uniquement obtenu. Nous expliquons la faible stabilité de la lactone **228** dans le méthanol, par rapport au composé **229** et **227** de part la tension qu'exerce le cycle azoté sur la lactone, facilitant

¹⁵⁴ Mitchell, G., Rees, C. W., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 5, 399-401.

ainsi son ouverture par le méthanol. Comme la pyrolyse est totalement sélective envers la formation de l'intermédiaire **229**, c'est cette dernière méthode qui est choisie au détriment du procédé photochimique.

Tableau 10

1 mg de substrat **228** dans 2 mL de solvant dans un vial HPLC

| Entrée | Solvant | h ν / nm | $\eta(\mathbf{229}) / \% ^a$ | $\eta(\mathbf{227}) / \% ^a$ |
|--------|---------|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 | MeCN | 300 | 68 | 32 |
| 2 | MeCN | 350 | 68 | 32 |
| 3 | MeCN | Vis | 0 | 0 |
| 4 | EtOAc | 300 | 73 | 27 |
| 5 | DCM | 300 | 72 | 28 |
| 6 | MeOH | 300 | 0 ^b | 0 ^b |

^a Ratio évalué par comparaison de l'aire des pics HPLC

^b Formation d'un sous produit par solvolysse dans le MeOH

Avec le composé **229** en main, nous pouvons passer à la dernière étape de la synthèse de la lactone du Whisky. Cette ultime étape correspond à l'hydrogénation de la lactone α,β -insaturée **229** pour former la lactone **225** (Schéma 157). Cette réaction s'effectue dans des conditions douces (*r.t.* et 1 bar d'H₂) en 24 h avec le commun et peu onéreux Nickel de *Raney*. De part le mécanisme et comme observé sur le produit isolé, la réaction offre une diastéréosélectivité quasi exclusive pour le produit de conformation *cis*. La structure *cis* a été confirmée par comparaison de nos spectres RMN avec les spectres reportés par Brown.¹³⁴

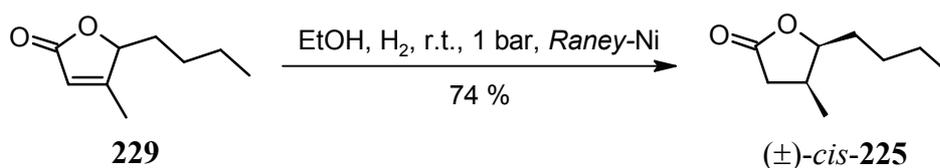


Schéma 157

Si la lactone du Whisky a été obtenue, une étape de la route A n'est pas compatible avec une augmentation de l'échelle de la réaction. Il s'agit de l'étape utilisant le diazométhane. Ce dernier réactif est explosif, toxique et gazeux, ce qui le rend particulièrement difficile à manipuler. Une récente communication de Stark permet d'envisager l'utilisation de diazométhane dans l'industrie en procédant en mode continu avec un montage fait de micro-réacteur.¹⁵⁵ Cette stratégie oblige à de lourds investissements. C'est pourquoi une autre route est imaginée. Cette dernière doit pouvoir être effectuée dans des conditions plus classiques pour l'industrie.

¹⁵⁵ Struempel, M.; Ondruschka, B.; Daute, R.; Stark, A., *Green Chem.* **2008**, 10(1), 41-43.

6.4. Route B

Le principal défi est d'installer un carbone en position 3 sur le buténolide **227**. La route B utilise la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky¹³⁹ pour installer ce carbone, puis le clivage réductif libère le méthyle en position 3 (Schéma 148). La cyclopropanation de Corey-Chaykovsky utilise l'iodure de trimethylsulfoxonium (CH_3SOI) comme réactif. Lorsque ce dernier réactif est placé en milieu basique, le groupe méthyle est déprotonné formant ainsi l'ylure qui réagit sur le buténolide **227** pour former l'intermédiaire **235** (Schéma 158). Après cyclisation et élimination du DMSO, le cyclopropane **230** est formé. La cyclopropanation de Corey-Chaykovsky a été préférée à celle de Simmons-Smith ($\text{CH}_2\text{I}_2 + \text{Zn}$), car la première est plus répandue dans la littérature pour des ènones, utilise un réactif recyclable ($\text{DMSO} + \text{CH}_3\text{I} \rightarrow \text{CH}_3\text{SOI}$) et n'utilise pas de quantité importante de métal (Zn).

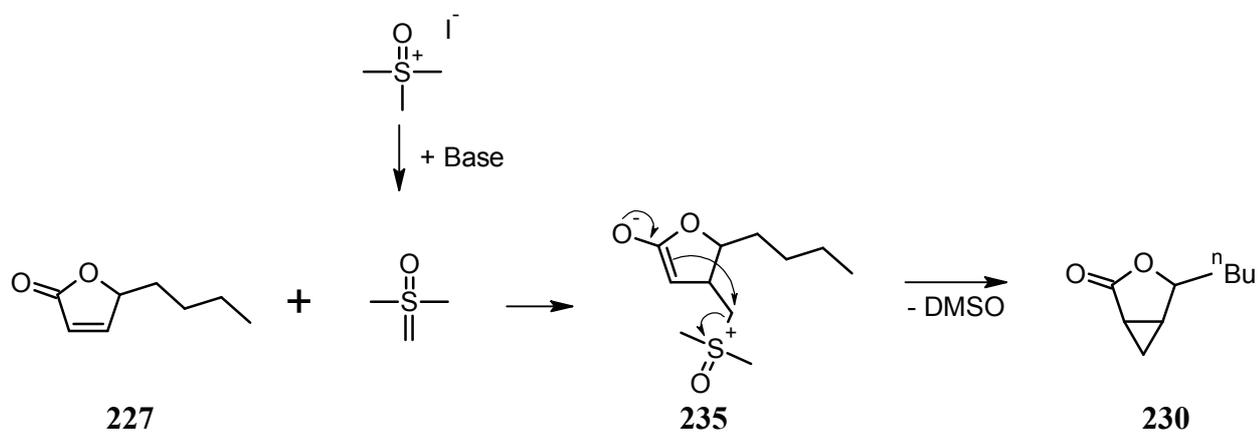
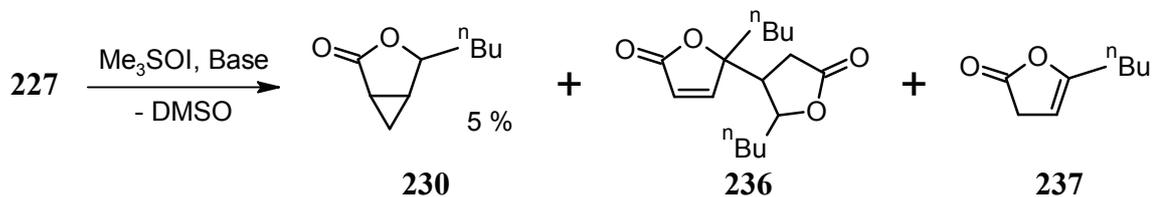


Schéma 158

Les trois premiers essais (Tableau 11, entrées 1 à 3) ont été faits avec le NaH. Cette base correspond à la base usuelle pour une cyclopropanation de Corey-Chaykovsky.¹³⁹ Le cyclopropane désiré n'a pas été obtenu mais majoritairement le dimère **236** (Schéma 159). Ce dimère se forme par déprotonation du buténolide **227**, puis attaque du carbanion sur un buténolide voisin. Les deux essais suivants sont réalisés avec le KOH comme base dans le DMSO (entrée 4) et le DMSO + 10 % d'eau (entrée 5). Dans ces deux essais, le cyclopropane s'est formé avec un rendement faible (4 %), le dimère **236** reste, pour ces deux essais, le produit majoritaire. L'essai suivant (entrée 6) est effectué dans le liquide ionique (bmim)PF₆ (hexafluorophosphate de 1-Butyl-3-méthylimidazolium). Nous reprenons donc les conditions développées par Chandrasekhar¹⁵⁶ mais nous n'avons pas pu former le cyclopropane désiré.

¹⁵⁶ Chandrasekhar, S.; Narasimulu, C.; Jagadeshwar, V.; Venkatram Reddy, K., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(18), 3629-3630.

Après le NaH et la KOH, une base encore plus faible, la triéthylamine (entrée 7) est testée. Cette dernière ne permet pas non plus de former le produit désiré. Finalement, le butyl lithium (entrée 8) utilisé comme base sur le Me₃SOI, permet la formation d'une faible quantité de cyclopropane (5 %), mais c'est majoritairement un isomère du buténolide (**236**) qui est obtenu.



Cette stratégie passant par un cyclopropane n'est donc pas valable. L'acidité du proton en position γ du buténolide **227** est trop importante vis-à-vis de l'ylure du soufre dérivant du Me₃SOI. Ce fait rend la réaction non favorable pour la cyclopropanation.

Tableau 11

140 mg (1mmol) de substrat **227**

| Entrée | Solvant | T °C | base | Addition | η (227) % ^a | η (236) % ^a | η (230) % ^a | η (237) % ^a |
|--------|-------------------------------|-------------|-------------------|---|---|---|---|---|
| 1 | DMSO | 10 | NaH | SM + DMSO 5min | | 11 | | |
| 2 | THF | <i>r.t.</i> | NaH | SM + THF 5min | | 33 | | |
| 3 | Et ₂ O | -78 | NaH | Me ₃ SOI + NaH + Et ₂ O / 5min | 3 ^b | 52 ^b | | |
| 4 | DMSO | <i>r.t.</i> | KOH | SM + DMSO 5min | | 36 | 4 | |
| 5 | DMSO +10% H ₂ O | <i>r.t.</i> | KOH | SM + DMSO 1h30 | | 16 | 4 | |
| 6 | (bmim)PF ₆ | <i>r.t.</i> | KOH | SM / 5min | 18 ^b | 34 ^b | | |
| 7 | DMSO | <i>r.t.</i> | Et ₃ N | Et ₃ N / 1 min | 18 ^b | 34 ^b | | |
| 8 | THF | <i>r.t.</i> | BuLi | SM + THF 1 h30 | 2 | | 5 | 42 |

^a Rendement isolé^b Rendement estimé par ¹H-RMN en utilisant le triplet à 0.87 ppm comme référence interne

Afin de comprendre si toutes les bases produisent le même résultat, le buténolide **227** a été soumis au méthyle lithium, un bon nucléophile (Schéma 160). En utilisant le MeLi, aucune trace du dimère **236** n'a été observée, mais uniquement le butylméthylfurane **238** avec un modeste rendement. Donc, si le nucléophile est suffisamment bon il est tout de même possible de faire réagir le buténolide **227** avec celui-ci, ce qui n'est manifestement pas le cas de l'ylure dérivé de Me₃SOI.

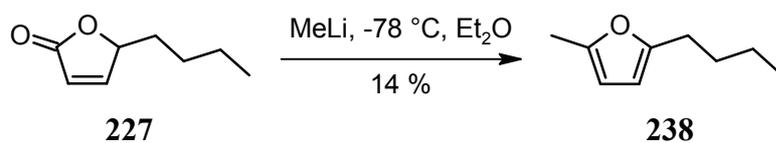


Schéma 160

L'hydroxybuténolide **74** (initialement déprotoné par NaH) a lui aussi été soumis aux conditions de cyclopropanation typique. En cas de succès, cela nécessiterait une inversion de deux étapes synthétiques peu dommageables par rapport à la stratégie générale. Malgré nos efforts, le composé bicyclique **239** n'a pas été observé (Schéma 161).

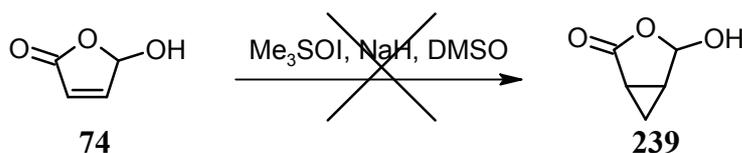


Schéma 161

Comme nous n'avons pas pu produire le composé bicyclique **236** avec des rendements correctes, nous n'avons pas investigué l'ouvert réductrice du cyclopropane. Pour la raison invoquée ci-dessus, nous écartons la route B de notre stratégie de synthèse, afin de nous concentrer sur la route C.

6.5. Route C

Une efficace méthode d'addition photochimique du méthanol a été trouvée et optimisée. Une discussion complète de cette réaction, décrite sur le schéma 162, est effectuée dans le chapitre suivant. Il est ainsi possible d'obtenir avec un rendement de 77 % l'alcool **231** de manière photochimique avec une parfaite diastéréosélectivité *trans*.

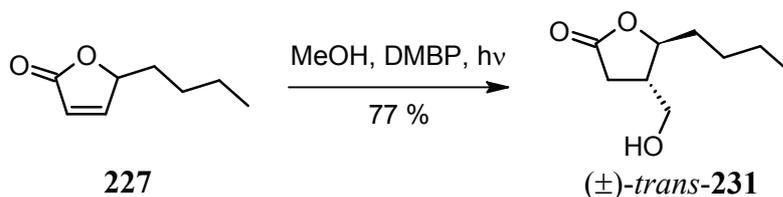


Schéma 162

Le défi est de convertir cet alcool **231** dans la Whisky lactone **225**. La première méthode testée est la réduction directe de l'alcool en méthyle, en présence d'hydrogène et de palladium dans l'acide acétique (Schéma 163). Kozikowska décrit ce type de transformation pour un hydroxyméthyle aromatique.¹⁵⁷ Dans ces conditions, la lactone **225** n'a pas été formée mais c'est l'alcool qui a été acétylé pour former le dérivé **240** avec un rendement de 44 %. Les essais suivants

¹⁵⁷ Kozikowski, A. P.; Mugrage, B. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, (3), 198-200.

dans le méthanol et dans l'acétonitrile n'ont pas non plus permis de former le produit désiré. Cette voie de réduction directe par l'hydrogène est abandonnée.

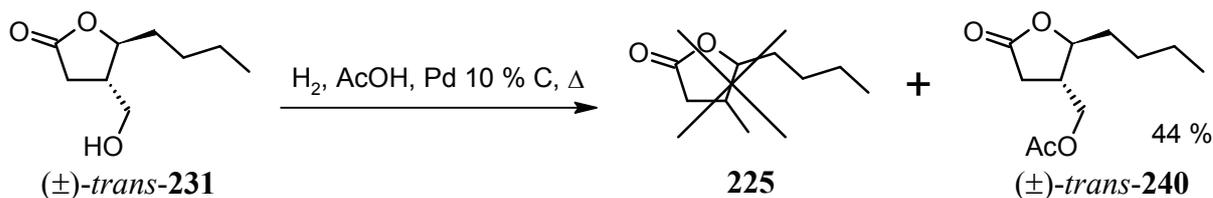


Schéma 163

La stratégie suivante consiste à déshydrater l'alcool pour former un alcène. Ce dernier devrait facilement se laisser réduire par l'hydrogène en présence d'un catalyseur. Le premier essai est effectué à l'aide des micro-ondes avec de l'acétonitrile comme solvant en présence d'acide sulfurique (Schéma 164). Aucun signal RMN d'alcène n'a été observé à aucun moment de la réaction. En plus de produits de dégradation, le dérivé acétylé **240** est aussi isolé de cette réaction. Il provient certainement de la réaction de l'alcool **231** avec l'acide acétique formé à partir de l'acétonitrile dans ces conditions réactionnelles.

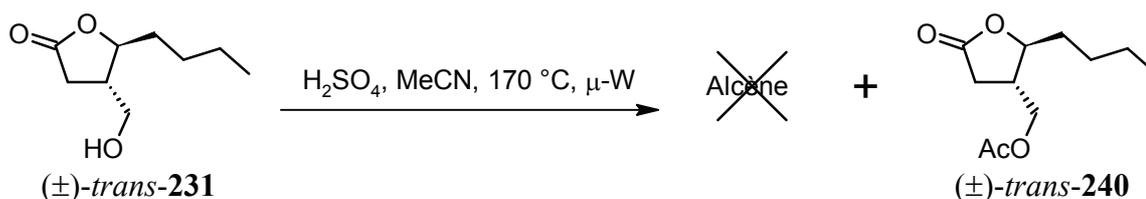


Schéma 164

Lorsque la réaction est effectuée dans de l'acide sulfurique dilué ou concentré à chaud ou à froid, le résultat est le même : pas de trace d'alcène mais uniquement de la décomposition (Schéma 165). En utilisant une solution d'acide chlorhydrique 4 M anhydre dans du dioxane comme solvant, la réaction ne produit toujours pas l'alcène désiré.

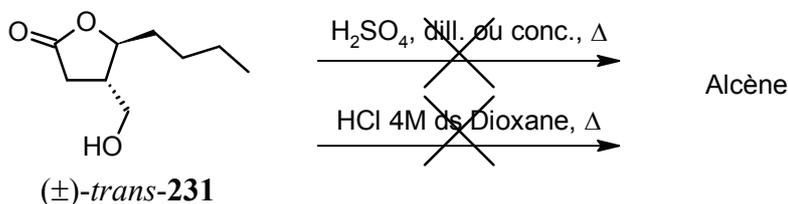


Schéma 165

Devant l'impossibilité de déshydrater l'alcool, nous avons choisi de transformer l'alcool dans les dérivés tosylates, bromures ou iodures. Le premier de la série, le tosylate a été synthétisé selon la procédure classique à partir de l'alcool **231** et a abouti avec un rendement de 59 % du dérivé **241** (Schéma 166).

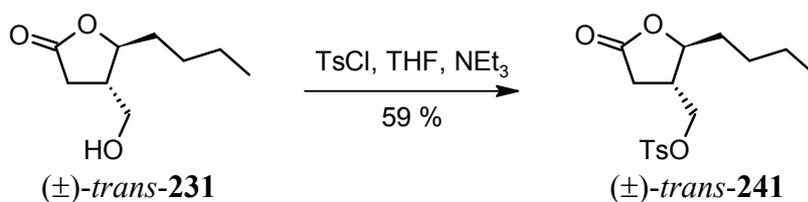


Schéma 166

Les dérivés halogénés suivants ont été réalisés avec l'acide concentré correspondant afin de limiter les sous-produits. En procédant de la sorte, seul de l'eau est formée comme sous-produit. Après quelques essais d'orientation, nous avons pu former le dérivé bromé **242** par action directe de l'acide bromhydrique 48 % sur l'alcool **231** (Schéma 167).

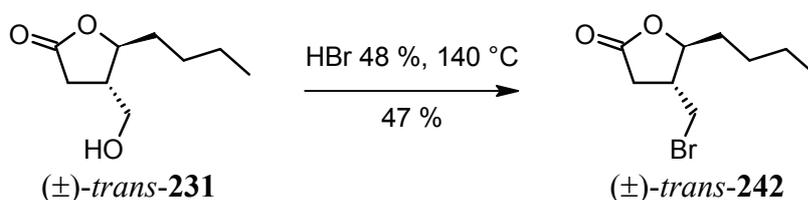


Schéma 167

Cette réaction se déroule à 140 °C sous légère pression (point d'ébullition HBr 48 % = 125 °C). Il est nécessaire de travailler légèrement au-dessus du point d'ébullition, bien que dans ces conditions une partie de l'alcool **231** se dégrade déjà. L'isolement se fait par extraction avec de l'hexane permettant de recycler la solution d'HBr 48 %.

En utilisant l'iodure d'hydrogène 57 %, il est cette fois possible de travailler à des températures inférieures (Schéma 167), ce qui permet d'obtenir le dérivé iodé **243** avec un rendement de 80 %. Aussi dans ce cas, la solution d'HI conc. est recyclée après extraction à l'hexane du produit **243**.

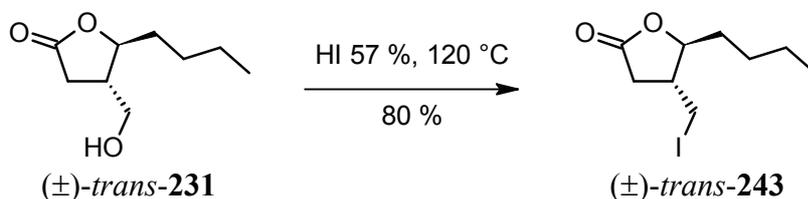


Schéma 168

Afin d'obtenir le dérivé iodure **243** directement à partir du butylbuténolide **227**, nous avons tenté d'appliquer la méthodologie d'addition photochimique du méthanol en utilisant le iodométhane comme réactif et solvant (Schéma 169). Cette méthodologie ne fonctionne pas avec le iodométhane, vraisemblablement dû à la plus faible stabilité du radical $\cdot\text{CH}_2\text{I}$ par rapport à $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$.

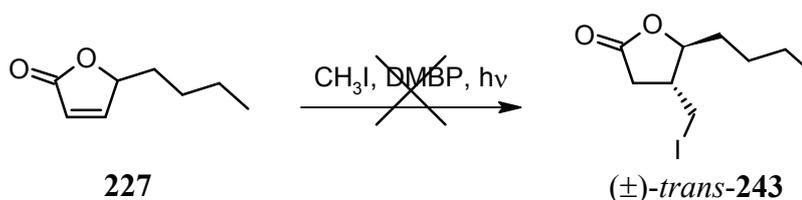


Schéma 169

Il s'agit maintenant de réduire ces dérivés **241**, **242** et **243** afin d'obtenir la Whisky lactone. Le réducteur de choix pour la chimie "verte" est l'hydrogène, c'est pourquoi il a été choisi. Pour commencer le dérivé tosylate est soumis aux conditions d'hydrogénation (Schéma 170). Malgré de nombreuses heures d'agitation à température ambiante, nous n'avons pas observé d'évolution. C'est pourquoi nous avons chauffé le mélange réactionnel à l'aide de micro-ondes avec une atmosphère d' H_2 . En atteignant les $185\text{ }^\circ\text{C}$ nous avons pu convertir le produit de départ. Le produit isolé s'est avéré être l'alcool **231**. C'est pourquoi nous avons exclu le dérivé **241**.

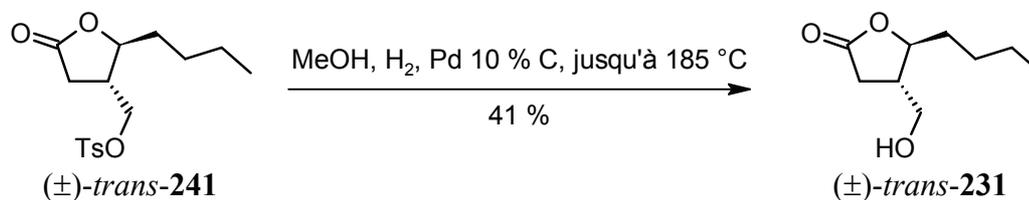


Schéma 170

Avant de réduire les dérivés bromure **242** et iodure **243** nous avons tenté d'effectuer l'halogénéation et la réduction par H_2 *one-pot* (Schéma 171). Que ce soit avec ou sans méthanol la lactone **225** n'a jamais été observée, mais uniquement le dérivé iodure **243**.

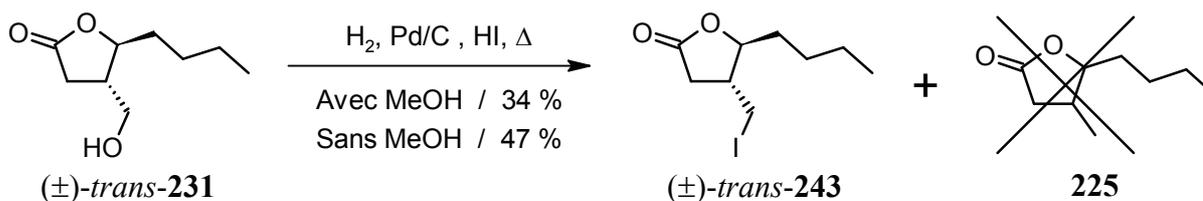
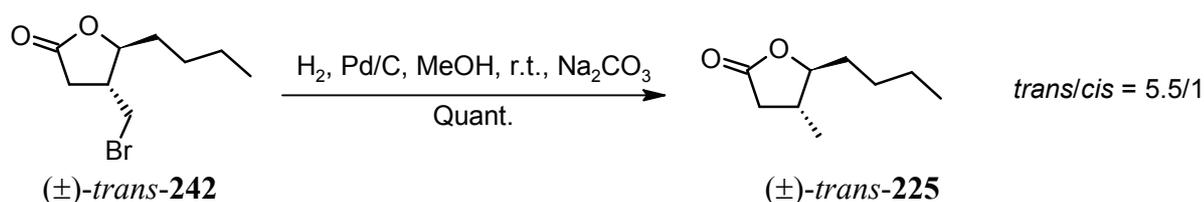


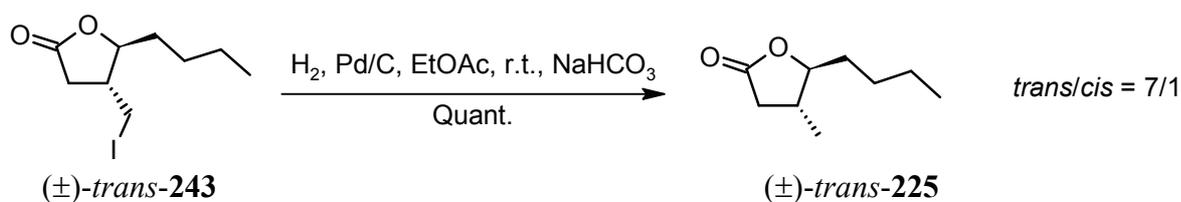
Schéma 171

Il s'agit maintenant de réduire les dérivés bromure **242** et iodure **243** par l'hydrogène. Durant les essais préliminaires (1 atm. H_2 , Pd/C, MeOH ou EtOAc), nous avons constaté que lorsque le substrat est en trop grande quantité ou que la charge de catalyseur est trop faible, la conversion s'arrête. La réactivité peut être partiellement retrouvée par ajout de palladium sur charbon. Nous avons identifié la source du problème comme étant la libération d'HI ou d'HBr venant gêner le catalyseur, raison pour laquelle l'ajout stœchiométrique d'une base, neutralisant l'acide libéré, a été nécessaire pour restaurer totalement la réactivité observée au début du processus d'hydrogénation. Les bases testées sont le NaHCO_3 et le Na_2CO_3 tous deux donnent les mêmes

résultats. Le deuxième est plus intéressant car il permet de capter 2 équivalents molaires d'acide. Durant le processus, le suivi de la pression devient peu relevant, car du CO_2 (g) est libéré, nécessitant le renouvellement du gaz afin de maintenir une concentration d' H_2 élevée. Cette désactivation du catalyseur en milieu acide explique également pourquoi les essais précédents (Schéma 171) ont été un échec. Les dérivés halogénés (**242** et **243**) conservent totalement la stéréochimie *trans* provenant de l'alcool **231** ce qui n'est pas le cas durant l'étape d'hydrogénation où une partie du produit *trans* se transforme en *cis*. Le premier dérivé halogène hydrogéné est le bromure **242** qui fournit quantitativement la Whisky lactone **225** (Schéma 172). Le rapport *trans/cis* s'établit à 5.5/1.



Le même type de réactivité est observé pour le dérivé iodure **243** (Schéma 173). Le rapport des deux diastéréoisomères est légèrement plus favorable pour le *trans* (7/1) qu'avec le dérivé bromure **242** (5.5/1). C'est la voie utilisant le dérivé iodure **243** qui est retenue, essentiellement car sa formation à partir de l'alcool **231** a un rendement nettement supérieur (80 % contre 47 % pour le bromure **242**).



La route C permet d'obtenir la Whisky lactone majoritairement sous la forme *trans*. La structure a été confirmée par comparaison de nos spectres RMN avec les spectres reportés par Brown.¹³⁴

6.6. Conclusion

Nous avons pu former les deux diastéréoisomères de la Whisky lactone **225**, par deux stratégies de synthèse inédites et novatrices en partant d'un produit de départ identique (Schéma 174). Le produit de départ de ces 2 synthèses totales est le 2-furfural, matière première abondante, peu onéreuse et provenant de déchets de bois. Les deux stratégies ont pour point commun la formation photochimique du 4-hydroxybuténolide **74** et sa conversion dans le 4-butylbuténolide **227**. Pour la première étape, correspondant à la réaction de l'oxygène singulet, nous avons obtenu un rendement de 70 %, ce dernier peut être augmenté de manière certaine en optimisant la procédure d'isolement (par exemple en utilisant la lyophilisation). La seconde étape pour laquelle nous avons obtenu un rendement maximum de 63 % sera assurément plus difficilement optimisé.

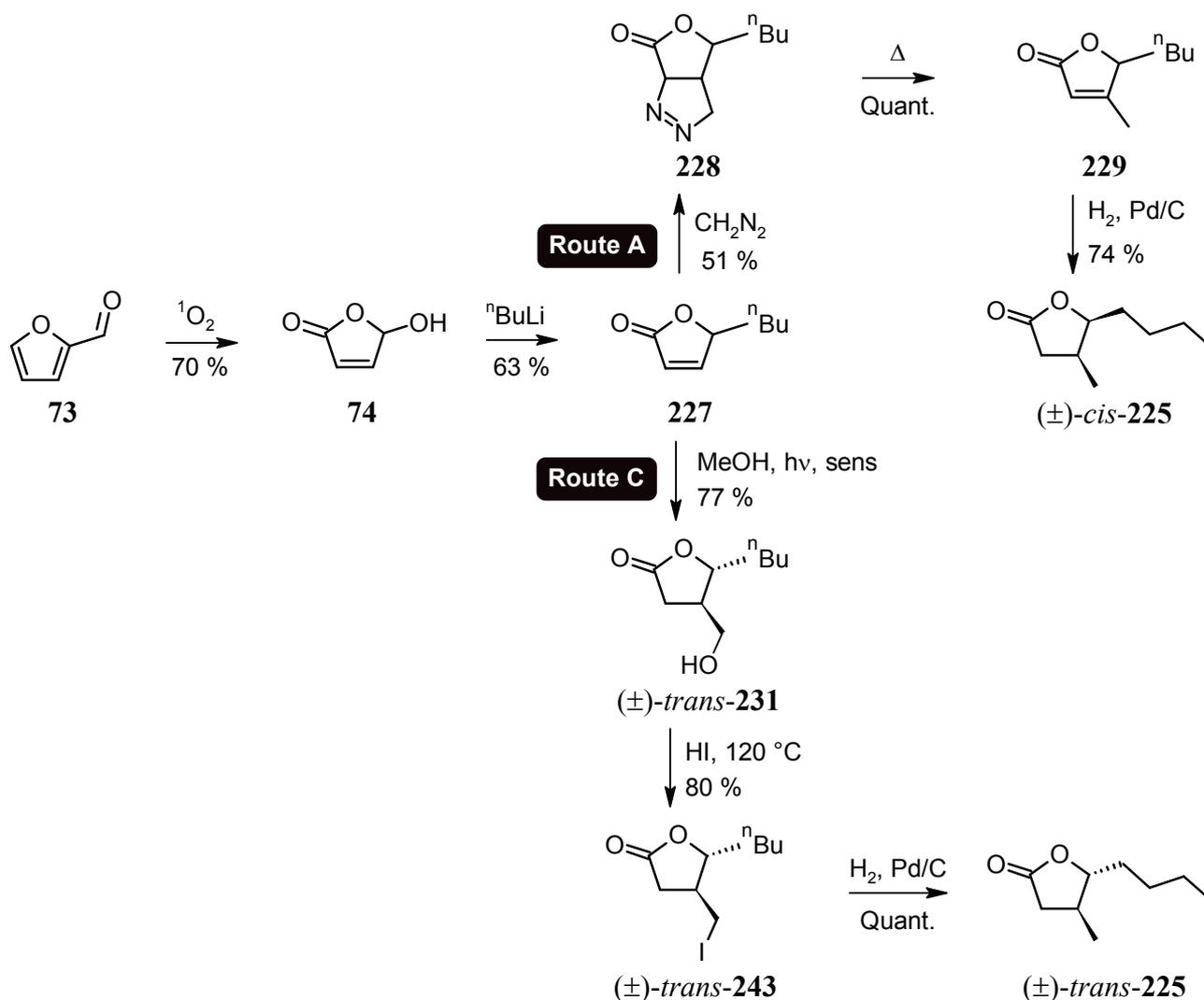


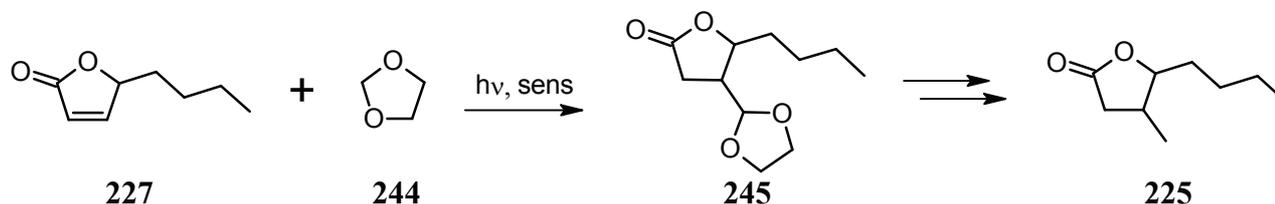
Schéma 174

La première stratégie (Route A) permettant de former la *cis*- Whisky lactone utilise le diazométhane comme réactif permettant d'installer de manière régiosélective un carbone en position 3 sur le cycle à 5 membres avec un rendement de 51 %. Après une étape de pyrolyse et d'hydrogénation catalytique la Whisky lactone **225** est obtenue avec une stéréochimie *cis* avec un rendement global de 17 %.

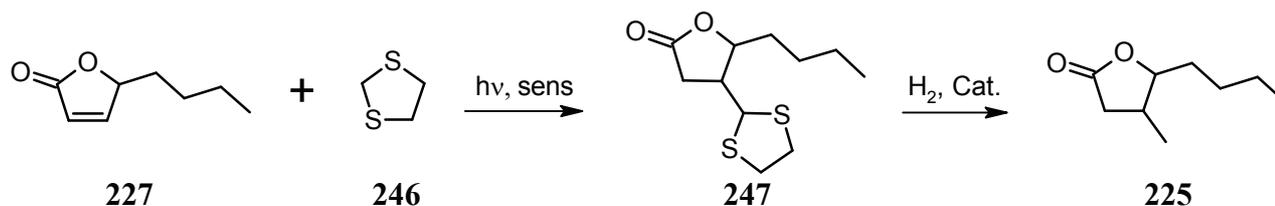
La stratégie suivante (Route C), utilise l'inédite addition photochimique de méthanol sur le 4-alkylbuténolide **227** permettant d'obtenir l'alcool **231** avec un rendement de 77 %. Ce dernier alcool est dérivé sous forme d'iodure avant de subir une hydrogénation catalytique et aboutir à la Whisky lactone **225** majoritairement *trans* avec un rendement global de 27 %.

6.7. Perspectives

Une des clés de cette synthèse est l'installation d'un carbone en position 3. Nous avons testé 3 méthodes dont 2 ayant été un succès. D'autres réactions permettraient d'effectuer l'ajout de ce carbone. La première utilisant la stratégie photochimique radicalaire développée pourrait permettre l'addition de 1,3-dioxolane **244** sur le 4-butylbuténolide **227** fournissant le dérivé **245** (Schéma 175) tel qu'effectué par Dondi¹⁵⁸. Des manipulations organiques de cet hétérocycle fourniraient la Whisky lactone **225**.



L'idée suivante serait d'effectuer cette même réaction photochimique avec l'équivalent soufré du dioxolane **246** qui fournirait le dérivé **247** (Schéma 145). Avec ce substrat, une hydrogénation catalytique permettrait d'obtenir la Whisky lactone **225** en une étape. L'inconvénient de cette stratégie est que l'utilisation des composés soufrés dans l'industrie des parfums est très problématique concernant les traces olfactives résiduelles.



¹⁵⁸ Dondi, D.; Protti, S.; Albini, A.; Carpio, S. M.; Fagnoni, M., *Green Chem.* **2009**, 11(10), 1653-1659.

Finalement, la stratégie suivante permettrait de détourner la patente de Liu déposée en 2007.¹⁵⁹ Dans cette dernière stratégie, la lactone du Whisky est obtenue en deux étapes à partir d'acide crotonique **248** et de *n*-valéraldéhyde **249**. La première étape correspond à une addition radicalaire de l'aldéhyde **249** sur l'alcène électroniquement pauvre **248** initié par le peroxyde de dibenzoyle. Une hydrogénation de la cétone **250** suivie de la cyclisation de la lactone fournit quasi exclusivement le diastéréoisomère *cis* de la Whisky lactone avec un rendement global de 87 %.

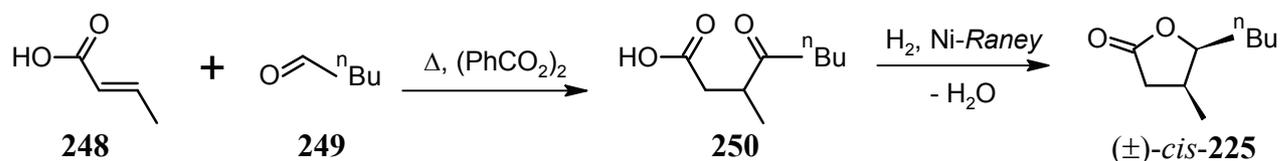


Schéma 177

Comme la réaction photochimique que nous avons développée suit aussi un mécanisme radicalaire, il est tout à fait concevable que l'initiateur de radical utilisé dans cette patente soit remplacé par un sensibilisateur tel que le TBADT ou la DMBP avec de la lumière. L'étape de réduction pourrait quant à elle se faire simplement avec un hydrure ou énantiosélectivement en utilisant la levure du boulanger, tel qu'utilisé sur le même substrat (**250**) par Brenna.¹⁶⁰ En agissant de la sorte, il serait possible de ne former qu'un seul des 4 stéréoisomères possible de la Whisky lactone **225**.

¹⁵⁹ Liu, S, Z., Method for preparing whisky lactone. CN 1915984, 21.02.2007.

¹⁶⁰ Brenna, E.; Dei Negri, C.; Fuganti, C.; Serra, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12(13), 1871-1879.

Chapitre 7. Addition du MeOH sur le 4-butylbuténolide

7.1. Introduction

La formation de liaison C-C est une réaction fondamentale en chimie organique. Durant la synthèse totale de la Whisky lactone une intéressante réaction d'addition photochimique du méthanol a été utilisée afin d'ajouter un carbone au substrat 4-butylbuténolide **227** et ainsi se rapprocher du produit final avec l'intermédiaire **231** (Schéma 178). Comme ce type de réaction fonctionne également avec de la lumière solaire, elle revêt une grande importance pour ce travail. Nous avons donc entrepris une étude de ce type de réaction.

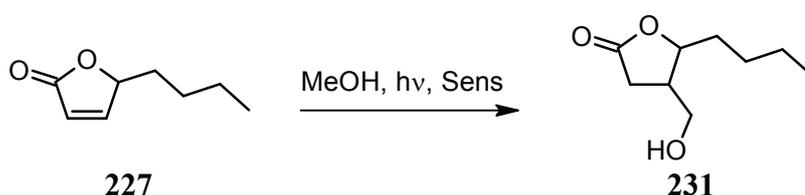


Schéma 178

7.2. Revue de littérature

John Mann montra qu'il est possible d'additionner de l'isopropanol sur des buténolides en l'absence de sensibilisateur avec des rendements allant jusqu'à 94 %.¹⁶¹ Il propose un processus par transfert d'un électron (SET = single-electron-transfert) comme point de départ du mécanisme (Schéma 179). Il utilise une lampe à mercure basse pression. Cette lampe émet principalement sur la bande 254 nm. Le buténolide peut absorber cette lumière et passer dans un état excité. C'est de cet excité que se produit le transfert d'un électron entre le buténolide et l'isopropanol pour former un couple radical anion sur le buténolide et radical cation sur le méthanol. Puis, après échange d'un proton entre les deux partenaires, les deux radicaux restants se combinent pour former la liaison C-C.

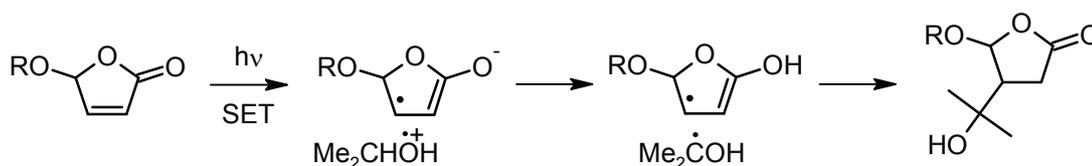


Schéma 179¹⁶¹

¹⁶¹ Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, (21), 3141-3148.

Mann relève aussi que cette réaction fonctionne uniquement avec l'isopropanol et pas avec le méthanol. Il l'explique par la plus faible stabilité du radical $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ par rapport au radical tertiaire $\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. Il parvient cependant à effectuer l'addition du méthanol sur le buténolide en utilisant la benzophénone comme sensibilisateur et une lampe mercure moyenne pression.

D'autres additions de méthanol sur des buténolides dans des conditions photochimiques sensibilisées de la benzophénone ont été reportées,^{162,163,164} utilisant des quantités variables de benzophénone allant de 0.2 éq.¹⁶⁵ à 1 éq.¹⁶⁶

Des substrats cycliques autres que les buténolides ont été décrits comme pouvant subir l'addition de méthanol en présence de lumière et de benzophénone. Les plus importants travaux ont été effectués par Fraser-Reid sur des dérivés de sucres tels que présenté sur le schéma 180.^{167,168} Dans cette réaction la cyclohexénone **251** réagit avec le méthanol pour former le dérivé **252**.

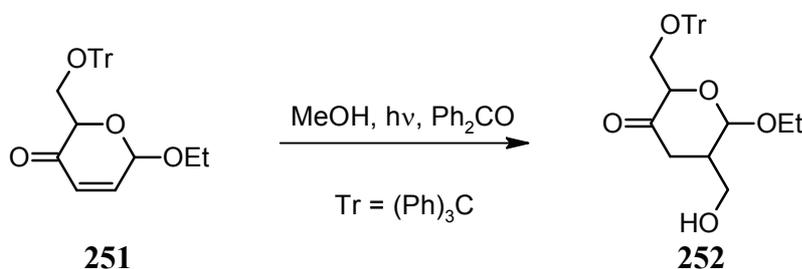


Schéma 180

Fraser-Reid étudia plus attentivement ce type de réaction.¹⁶⁹ Selon le mécanisme proposé, le radical méthanol **256** est formé selon le schéma 181. La benzophénone **253** après absorption d'un photon se retrouve dans l'état excité singulet **254**, après un croisement intersystème (ISC) l'espèce biradicalaire **255** est formée. C'est cette dernière qui arrache un hydrogène au méthanol pour former le radical méthanol **256** et le radical cétyle **257**. Grâce à la nature nucléophile du radical méthanol **256** l'addition sur la cyclohexénone **251** s'effectue pour former le radical **258**. L'auteur signale que l'alcool final **252** est obtenu après transfert d'un hydrogène soit du méthanol, soit du radical cétyle **257**. Durant ces travaux, il identifia deux sous-produits pinacoliques résultant de la recombinaison de deux radicaux cétyles **257** pour former le 1,1,2,2-tetraphénylthane-1,2-diol ou d'un radical cétyle **257** et d'un radical méthanol **256** pour former le 1,1-diphénylthane-1,2-diol.

¹⁶² Mann, J.; Weymouth-Wilson, A., *Synlett* **1992**, 1992(01), 67-69.

¹⁶³ Mann, J.; Weymouth-Wilson, A., *Organic Syntheses* **2004**, Coll. Vol. 10, 152.

¹⁶⁴ Vázquez-Romero, A.; Rodríguez, J.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Riera, A., *Org. Lett.* **2008**, 10(20), 4509-4512.

¹⁶⁵ Wang, J.; Gossauer, A., *Helvetica Chimica Acta* **1994**, 77(2), 533-542.

¹⁶⁶ Hirtz, C.; Leumann, C. J., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, 22(5), 1203 - 1206.

¹⁶⁷ Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Yunker, M. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, (23), 1286-1287.

¹⁶⁸ Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.* **1988**, 53(9), 2131-2132.

¹⁶⁹ Benko, Z.; Fraser-Reid, B.; Mariano, P. S.; Beckwith, A. L. J., *J. Org. Chem.* **1988**, 53(9), 2066-2072.

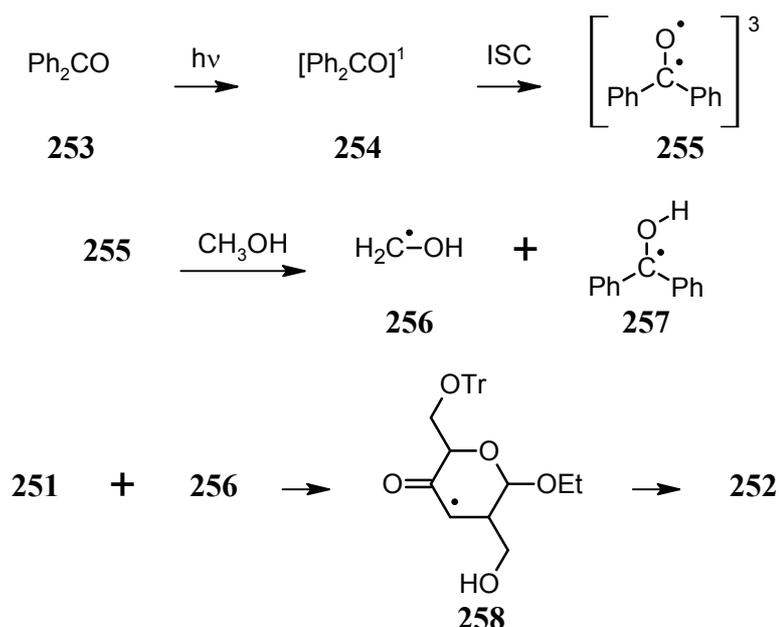


Schéma 181

Finalement, l'auteur reporta les rendements quantiques pour diverses photoréactions impliquant des cyclohexènonnes dérivés de sucres dont celle présentée sur le schéma 180, pour laquelle il obtient le rendement quantique le plus élevé de la série, à savoir 0.139 (13.9 %).

Outre la benzophénone comme sensibilisateur, la 4,4'-diméthoxybenzophénone a également été utilisée avec succès dans ce type de transformation en utilisant de l'isopropanol (au lieu du méthanol) dans ces cas.¹⁷⁰ Son utilisation est utile car elle permet de travailler à des longueurs d'ondes moins énergétiques (dans les UV proches) en comparaison à la benzophénone.

Assez récemment, un composé de nature inorganique a émergé comme photosensibilisateur : Le tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate (VI) ($(\text{tBu}_4\text{N})_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$), abrégé : TBADT. Sa préparation et ses caractérisations par ^{17}O -RMN ont été reportées par Klemperer.¹⁷¹ Son comportement photochimique et sa stabilité à de longues durées d'irradiation en solution ont été étudiés par Yamase.¹⁷²

Albini a publié de nombreux articles dans lesquels il décrit l'utilisation de TBADT comme photosensibilisateur. Dans le mécanisme proposé¹⁷³ (Schéma 182), le TBADT est excité par la lumière UV région 300-400 nm. De cet état excité, il peut arracher un hydrogène (R-H) pour former un radical (PH•) coloré en bleu et (R•) qui peut réagir avec un alcène portant un substituant

¹⁷⁰ Shvydkiv, O.; Yavorsky, A.; Nolan, K.; Youssef, A.; Riguet, E.; Hoffmann, N.; Oelgemoller, M., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9(12), 1601-1603.

¹⁷¹ Filowitz, M.; Ho, R. K. C.; Klemperer, W. G.; Shum, W., *Inorg. Chem.* **1979**, 18(1), 93-103.

¹⁷² Yamase, T.; Takabayashi, N.; Kaji, M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (5), 793-799.

¹⁷³ Esposti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46(14), 2531-2534.

électroattracteur (EWG = electron withdrawing group). Puis, le produit de couplage radicalaire échange un hydrogène avec le sensibilisateur radicalaire (RH•) pour former le produit désiré et retourner le sensibilisateur dans son état fondamental. La mise en route de la réaction est facile à observer, quelques secondes après le début de l'irradiation une couleur bleue apparaît, signalant la présence de (PH•).

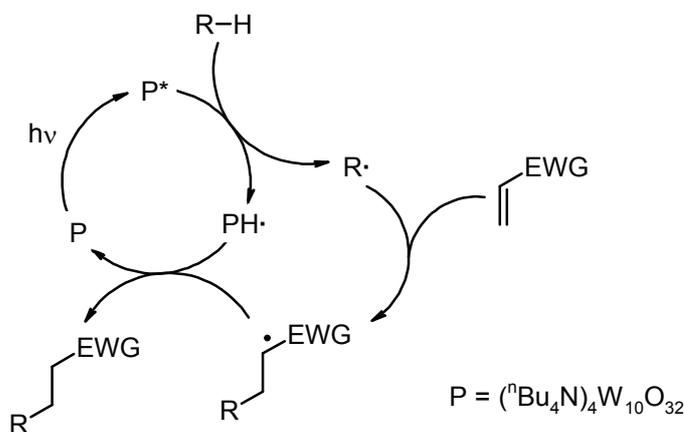


Schéma 182 ¹⁷³

La gamme de substrats (R-H) pouvant se faire arracher un hydrogène par le TBADT excité va des aldéhydes (H de -CHO), ^{68, 174} au éthers cycliques (H sur le carbone en α de l'oxygène) et hydrocarbures cycliques (Cyclohexane)¹⁷⁵ en passant par les formamides.⁶⁸ Les alcools (H sur le carbone en α de l'oxygène) sont peut représentés, seul l'isoporpanol¹⁷⁵ est décrit comme aboutissant au produit attendu. Dans cette dernière publication,¹⁷⁵ l'auteur explique que les autres alcools tels que le méthanol sont oxydés dans ces conditions et provoquent un rapide développement de la couleur bleue.¹⁷⁵

On peut encore signaler que le TBADT permet arracher des H des toluènes (H du CH₃), des anisoles (H du O-CH₃) et des thioanisoles (H du S-CH₃). Dans la communication d'Orfanopoulos¹⁷⁶ ces trois derniers substrats réagissent de leur forme radicalaire avec du fullerène C₆₀ avec des rendements allant jusqu'à 50 %.

¹⁷⁴ Ravelli, D.; Zema, M.; Mella, M.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8(18), 4158-4164.

¹⁷⁵ Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12(15), 4153-4163.

¹⁷⁶ Tzirakis, M. D.; Orfanopoulos, M., *Org. Lett.* **2008**, 10(5), 873-876.

7.3. Essais préliminaires

En utilisant la méthode d'irradiation directe en l'absence de sensibilisateur montrée par Mann,¹⁶¹ nous avons additionné directement l'alcool au buténolide **227** (Schéma 183).

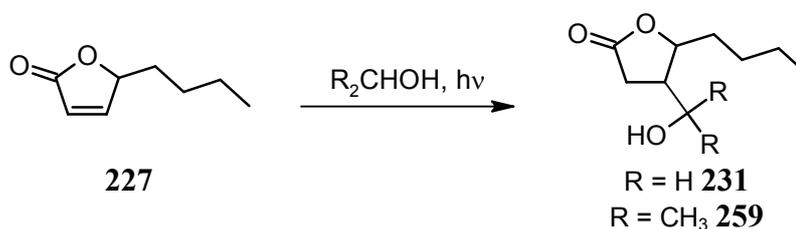


Schéma 183

Comme décrit par Mann,¹⁶¹ l'addition d'isopropanol sur des buténolides par excitation directe du substrat **227** fonctionne également dans notre cas (tableau 12, entrée 1) et fournit l'alcool **259** avec un rendement de 59 %. Lorsque, nous avons remplacé l'isopropanol par du méthanol la réaction est aussi rapide que précédemment mais seulement 13 % de l'alcool **231** a été formé (entrée 2). Lorsque les lampes à 254 nm de Rayonet sont remplacées par des lampes à 300 nm, la réaction donne un rendement similaire, mais nécessite environ 10 fois plus de temps (entrée 3). Cette augmentation de la durée de la réaction est due au fait que la substance **227** n'absorbe quasiment plus à cette longueur d'onde.

Tableau 12

0.5 mmol de substrat **227** dans 10 mL de l'alcool correspondant

| Entrée | alcool | Produit | λ / nm | Durée hv / h | η / % ^a |
|--------|-------------------|------------|----------------|--------------|-------------------------|
| 1 | ⁱ PrOH | 259 | 254 | 1.50 | 59 |
| 2 | MeOH | 231 | 254 | 1.50 | 13 |
| 3 | MeOH | 231 | 300 | 14 | 10 |

^a Rendements isolés

Ces derniers essais nous fournissent un rendement faible dans l'alcool **231**, ces réactions sont lentes et n'utilisent pas de longueurs d'ondes disponibles dans le rayonnement solaire. C'est pourquoi une évolution de cette réaction doit passer par un sensibilisateur utilisant des longueurs d'ondes moins énergétiques.

7.4. Développement de la réaction sensibilisée

Le premier sensibilisateur testé est la benzophénone (sensibilisateur courant) dans le méthanol au Rayonet avec des lampes émettant à 350 nm (Schéma 184). Le premier essai (tableau 13, entrée 1) a été immédiatement couronné de succès. A une longueur d'onde proche du visible (350 nm), en 5 h d'irradiation le buténolide **227** a été transformé en alcool **231** avec un rendement de 57 %. Durant cette réaction la benzophénone a été entièrement consommée (0.5 éq.) entraînant l'arrêt de la réaction. Du 1,1,2,2-tetraphényléthane-1,2-diol **260** a été isolé et caractérisé comme principal sous-produit de la réaction. Dans les trois essais suivants (entrée 2,3 et 4), de la benzophénone a été ajoutée lors de l'irradiation par portion jusqu'à disparition complète du buténolide **227**. Afin de tester l'évolution du comportement de la réaction en fonction de la dilution, le volume de MeOH a été modifié allant de 5 mL (entrée 3) à 500 mL (entrée 4). Les changements induits sont faibles. Les différences de temps d'irradiation ne sont pas importantes, tout comme la quantité de benzophénone (entre 0.6 et 0.75 éq.). Seul le rendement est notablement meilleur pour la réaction la plus concentrée (5 mL, 68 %, entrée 3). Des essais ultérieurs ont montré que l'ajout de benzophénone par portion ou en une fois au temps 0 n'influence ni le rendement ni la quantité de benzophénone consommée, c'est pourquoi le sensibilisateur sera désormais ajouté en une fois. On peut encore signaler que lors de l'essai le plus dilué (500 mL) c'est le 1,1-biphényléthane-1,2-diol **261** qui a été isolé comme sous-produit principal, bien que du 1,1,2,2-tetraphényléthane-1,2-diol **260** a aussi été formé.

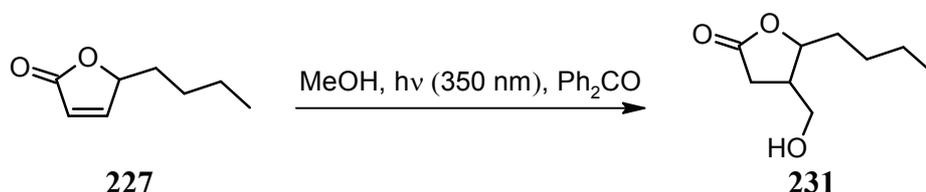


Schéma 184

Tableau 13

1.07 mmol, 150 mg de substrat **227** dans le MeOH à 350 nm

| Entrée | MeOH / mL | Benzophénone / éq. | Durée hv / h | η / % ^a |
|--------|------------------|--------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | 14 | 0.50 | 5 | 57 ^{b,c} |
| 2 | 14 | 0.70 ^d | 7 | 56 |
| 3 | 5 | 0.75 ^d | 10 | 68 |
| 4 | 500 ^e | 0.60 ^d | 8 | 54 |

^a Rendements isolés.

^b Conversion estimée par ¹H-RMN.

^c Produit de départ **227** encore présent dans le mélange réactionnel.

^d Benzophénone ajoutée par portion de 0.1 éq. à intervalle régulier jusqu'à disparition du buténolide **227**.

^e 40 μ l d'HCl 4N dans du dioxane a été ajouté avant l'irradiation.

Lors des essais présentés dans le tableau 13, de l'HCl a été ajouté au solvant pour l'entrée 4. Cela est nécessaire pour protéger le buténolide **227**. Nous avons constaté que lorsque le buténolide **227** est placé dans le méthanol en concentrations très diluées ou lorsqu'il est chauffé, l'ester **262** se forme de manière irréversible (Schéma 185). Cette réaction est curieuse car dans le tableau 13, aucun problème de stabilité du substrat de départ dans le MeOH ne s'est présenté pour les entrées 2 et 3, mais uniquement pour l'entrée 4. Afin d'exclure une catalyse due aux groupes Si-OH du verre, le ballon d'irradiation a été silylé avec TMSCl, action sans effet sur notre réaction. Afin de tester l'influence des acides et des bases, le buténolide **227** a été solubilisé dans du MeOH en présence de K_2CO_3 pour un échantillon et d'HCl pour l'autre. L'échantillon en milieu basique s'est dégradé quasi-instantanément pour donner l'ester **262**, alors que celui en milieu acide est stable pour des semaines. C'est pourquoi lorsque le buténolide **227** est très dilué dans le méthanol, il est nécessaire d'acidifier le solvant avec peu d'HCl (ex. 80 μ l d'HCl 4N dans du dioxane par litre de MeOH).

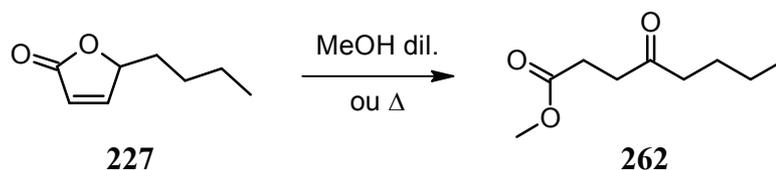


Schéma 185

Afin de disposer d'une référence de l'ester **262**, ce dernier a été synthétisé simplement en diluant le buténolide **227** dans une grande quantité méthanol. Après quelques heures à *r.t.* l'ester a été concentré et chromatographié (Schéma 185).

Devant les encourageants résultats obtenus avec la benzophénone, un screening de divers sensibilisateurs a été effectué. Les objectifs principaux sont de diminuer la quantité nécessaire de sensibilisateur et d'augmenter au maximum la longueur d'onde d'absorption afin de s'approcher au plus du visible.

Tous les sensibilisateurs utilisés ci-après sont commercialement disponibles à l'exception du 2,2',4,4'-tetraméthoxybenzophénone **264**. Nous avons synthétisé ce dernier à partir du 2,2'-dihydroxy-4,4'-diméthoxybenzophénone **263** (Schéma 186) selon la procédure de Cushman.¹⁷⁷

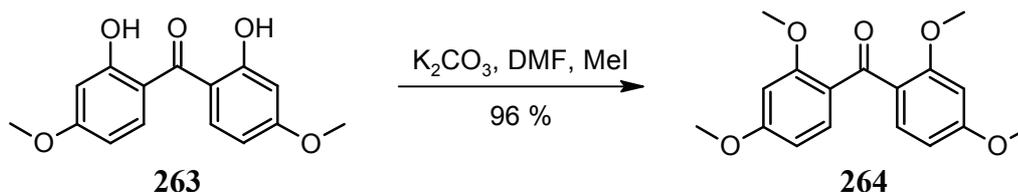


Schéma 186

¹⁷⁷ Silvestri, M. A.; Nagarajan, M.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Cushman, M., *J. Med. Chem.* **2004**, 47(12), 3149-3162.

Avant d'évaluer des sensibilisateurs moins connus, les plus usuels sont testés. A commencer par l'acétophénone (tableau 14, entrée 1) qui donne le produit désiré dans des rendements similaires à la benzophénone. Son désavantage est une absorption des rayons plus éloignés du visible (le Rayonet utilisant des lampes émettant à 300 nm a été utilisé au lieu des lampes émettant à 350 nm) et une quantité sensiblement supérieure (0.8 par rapport à 0.6) est nécessaire. Le sous produit photochimique est le 2,3-diphénylbutane-2,3-diol (**265**). L'acétone figure également parmi la liste des sensibilisateurs courant. Ce dernier, lorsqu'il est mélangé à hauteur de 20 % volume avec le méthanol entraîne durant l'irradiation une dégradation du mélange (entrée 2). Lorsqu'il est utilisé à hauteur de 2 eq. il permet de former l'alcool recherché dans un faible rendement de 23 % (entrée 3). Lors de cette réaction, 25 % de l'alcool **259** ont également été formés. Cette formation s'explique par la réaction entre le radical diméthyle cétyle avec le buténolide **227**. Durant les essais avec les autres sensibilisateurs un pareil substrat n'a jamais été observé. L'encombrement stérique plus faible du radical diméthyle cétyle en comparaison avec, par exemple, le diphényle cétyle **257** peut expliquer que celui-ci puisse effectuer une attaque 1,4 sur le buténolide **227**.

Tableau 14

1.07 mmol, 150 mg de substrat **227** dans 14 mL de MeOH

| Entrée | Sensibilisateur | Eq. | Source | t / h | η / % ^a |
|-----------|---|----------------------|--------------|----------|-------------------------|
| 1 | Acétophénone | 0.8 | R - 300 nm | 5 | 64 |
| 2 | Acétone | 20 % _{vol.} | R - 300 nm | 2 | 0 ^b |
| 3 | Acétone | 2 | R - 300 nm | 5 | 23 ^c |
| 4 | Biacétyle | 2 | OSRAM | 6 | 0 ^d |
| 5 | Rose Bengal | Traces | OSRAM | 12 | 0 ^e |
| 6 | 1,4-benzoquinone | 1 | OSRAM | 36 | 0 ^e |
| 7 | Anthraquinone | 1 | OSRAM | 65 | 20 |
| 8 | Anthraquinone | 0.25 | R - 350 nm | 65 | 29 |
| 9 | 1-aminoanthraquinone | 0.1 | OSRAM | 20 | 0 ^e |
| 10 | Benzophénone | 0.6 | OSRAM | 5 | 63 |
| 11 | 4,4'-diméthoxybenzophénone | 0.5 | OSRAM | 3 | 79 |
| 12 | 4,4'-diméthoxybenzophénone | 0.2 | OSRAM | 4 | 77 |
| 13 | 4,4'-dihydroxybenzophénone | 0.1 | OSRAM | 10 | 0 ^e |
| 14 | 2-aminobenzophénone | 0.2 | OSRAM | 10 | 0 ^e |
| 15 | 2,2'-dihydroxy-4,4'-diméthoxybenzophénone | 0.15 | OSRAM | 5 | 0 ^e |
| 16 | 2,2',4,4'-tetraméthoxybenzophénone | 0.15 | OSRAM | 15 | 19 ^f |

^a Rendements isolés.

^b Dégradation

^c 25 % de l'alcool **259** ont été isolés.

^d 38 % du composé **266** ont été formés.

^e Pas de réaction.

^f Conversion estimée par ¹H-RMN.

Afin d'être le plus proche possible du rayonnement solaire, nous avons remplacé le Rayonet par la source de lumière OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W. Cette lampe émet principalement dans le visible, mais à la différence d'un filament tungstène aussi dans l'UV proche (jusqu'à env. 350 nm). C'est pourquoi les essais suivants ont utilisés cette lampe. Nous avons sélectionné le biacétyl comme sensibilisateur suivant (tableau 14, entrée 4). Après 6 h d'irradiation et l'utilisation de 2 eq. de biacétyl, le produit de départ **227** a été consommé. Ce n'est pas l'alcool **231** qui a été obtenu mais la cétone **266**. (Schéma 187) Ce produit s'explique par une scission Norrish type I du biacétyl formant deux radicaux acétyles qui s'additionnent au butylbuténolide **227**.

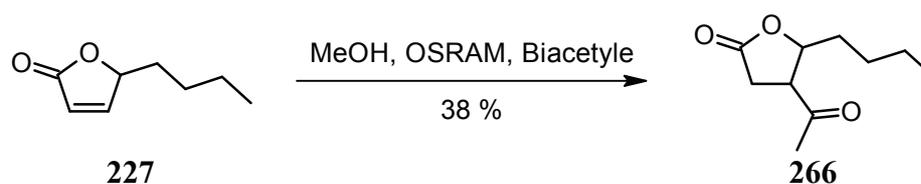


Schéma 187

Le Rose Bengal, tout comme la benzoquinone (entrée 5 et 6, respectivement) ne permettent pas d'obtenir l'alcool **231**. L'antraquinone permet d'obtenir le produit désiré uniquement après une longue période d'irradiation (65 h) et dans des rendements modestes (29 %) (Entrée 7). Nous avons obtenus des résultats similaires en utilisant le Rayonet 350 nm (entrée 8). La 1-aminoanthraquinone (entrée 9) n'est pas un sensibilisateur efficace pour cette réaction (entrée 9). Nous nous orientons donc vers des sensibilisateurs ayant comme squelette celui de la benzophénone. L'ajout de substituants électrodonneurs sur un chromophore déplace la bande d'absorption de ce dernier vers les énergies les plus faibles (les longueurs d'ondes visibles donc). L'entrée 10 montre que la benzophénone avec la lampe OSRAM produit des résultats similaires à ceux obtenus avec un Rayonet à 350 nm.

La diméthoxybenzophénone (entrée 11), s'est montré un remarquable sensibilisateur et a permis de convertir le buténolide **227** en 3 heures seulement. De plus, seulement 0.2 eq. sont nécessaires à une conversion totale (entrée 12). Comme attendu, avec la DMBP c'est le 1,1-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol **267** et le 1,1,2,2-tetra(4methoxyphenyl)ethane-1,2-diol **268** qui ont été caractérisés comme étant les photo-sous-produits. L'introduction des substituants amino (entrée 13) ou hydroxyde (entrée 13, 14, 16) sur la benzophénone supprime toute réactivité. Une faible réactivité a pu être obtenue avec la tetraméthoxybenzophénone (entrée 15). Le sensibilisateur le plus performant est la diméthoxybenzophénone (DMBP).

En utilisant les énergies de l'état triplet tabulés dans la littérature pour certains de ces sensibilisateurs il est possible de montrer une corrélation avec les résultats que nous avons obtenus dans le tableau 14. Les sensibilisateurs offrant les meilleurs rendements, l'acétophénone, la benzophénone et la DMBP ont comme énergie de l'état triplet 74,¹⁶ 69¹⁶ et 70¹⁷⁸ kcal/mol, respectivement. L'antraquinone qui permet d'effectuer la réaction avec des rendements faibles et une durée d'irradiations longue, possède un état triplet avec une énergie de 62¹⁶ kcal/mol. Finalement, le biacétyle, la benzoquinone et le Rose Bengal avec des énergies de 55,¹⁶ 53¹⁷⁹ et 45¹⁸⁰ kcal/mol, respectivement ne permettent plus d'initier la réaction. Afin d'évaluer ces valeurs d'énergie, nous avons utilisé des méthodes de chimie computationnelle en particulier la DFT (Density functional theory). La question que nous avons posée est la suivante : Quelle est l'énergie minimum qu'il faut engager pour transformer la benzophénone **253** et le méthanol dans leur état fondamental dans leurs formes radicalaires **256** et **257** (Schéma 188). Pour ce faire, les quatre molécules ci.-dessous ont subi une optimisation géométrique avec la méthode B3LYP et le set de base 6-31+G*, puis l'analyse de l'énergie de la conformation la plus stable obtenue précédemment et effectuée au niveau ROMPW95 (avec le MeOH comme solvant) avec le set de base 6-311+G(3df,2p) pour chacune des quatre molécules. Le résultat est qu'il faut 60 kcal/mol pour obtenir les deux molécules radicalaires. Cette énergie provient de la lumière au travers de l'état excité triplet de la benzophénone **255**. Cette énergie rend très plausible la valeur de 70 kcal/mol pour l'état triplet du sensibilisateur. La différence entre ces deux valeurs (10 kcal/mol) est absorbée par l'énergie d'activation nécessaire pour passer par l'état de transition entre le méthanol et la benzophénone triplet **255**.

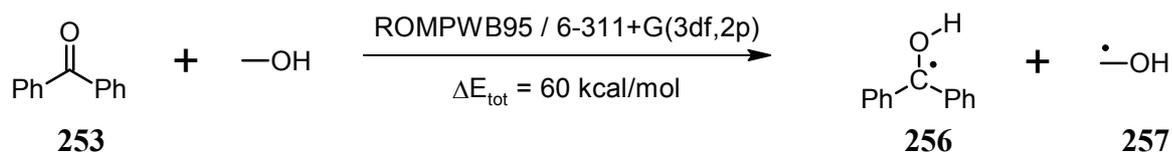


Schéma 188

Il semble donc nécessaire d'utiliser un sensibilisateur triplet ayant une énergie de triplet d'environ 70 kcal/mol au minimum pour avoir une bonne réactivité. La 2,2',4,4'-tetraméthoxybenzophénone ne suit pas cette tendance. L'énergie de son état triplet devrait également se trouver dans la région des 70 kcal/mol. Si nous nous référons à la faible différence induite par l'introduction de deux groupes méthoxy sur la benzophénone (de 69 à 70 kcal/mol en faveur de la DMBP), il est acceptable que l'introduction de 2 groupes supplémentaires ne modifie

¹⁷⁸ Leigh, W. J.; Arnold, D. R.; Humphreys, R. W. R.; Wong, P. C., *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2537-2549.

¹⁷⁹ Sharpless, K. B.; Snyder, T. E.; Spencer, T. A.; Maheshwari, K. K.; Nelson, J. A.; Clayton, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*(12), 3394-3396.

¹⁸⁰ Samanta, A.; Fessenden, R. W., *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*(15), 5823-5827.

que marginalement la valeur de l'énergie de triplet. Ce que nous observons expérimentalement (rendement faible et temps de réaction long) va à l'encontre de cette dernière théorie. Nous expliquons ce phénomène par un transfert de charge entre un groupe méthoxy et l'oxygène de la cétone, ce transfert étant favorisé par la grande richesse électronique des cycles aromatiques due aux deux groupes méthoxy supplémentaires.

Après cette série de sensibilisateurs dérivés de cétones, nous avons testé le TBADT. Nous avons procédé à la synthèse du TBADT à partir de bromure de tétrabutyle ammonium et de tungstate de sodium dihydraté, selon la procédure de Protti.⁶⁸ Afin de tester ce photosensibilisateur nous avons reproduit avec succès une des réactions décrites par Protti (Schéma 189). Le rendement que nous avons obtenu est de 79 % contre 88 % pour Protti. Nous considérons notre TBADT comme bon.

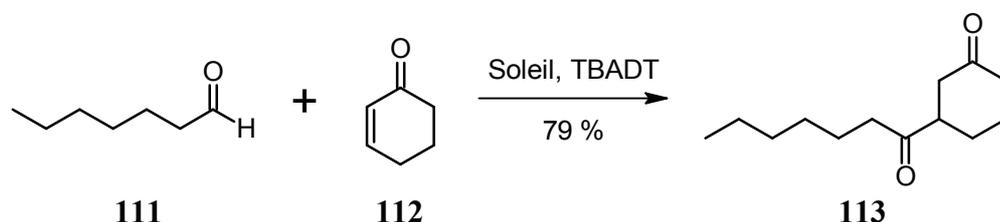


Schéma 189

Ce nouveau sensibilisateur en main, nous l'avons testé avec notre réaction (Schéma 190). Après quelques minutes d'irradiation, une coloration bleue apparaît, signalant la formation de l'intermédiaire TBADTH[•]. Après 15 h d'irradiation, lors du premier essai, avec la lampe OSRAM, nous avons pu isoler 62 % de l'alcool **231**, 8 % du produit de départ et 18 % de l'isomère **237**.

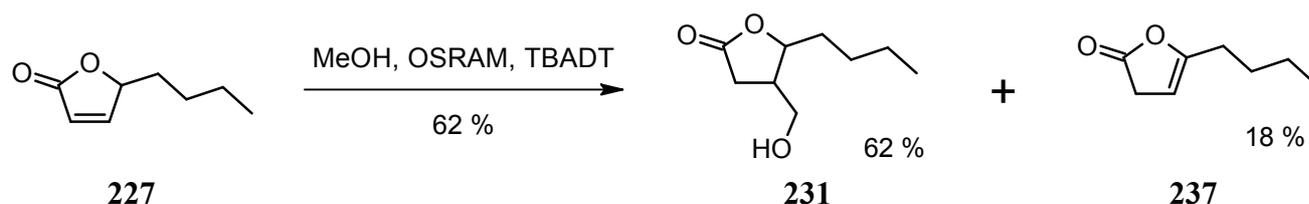


Schéma 190

Ce résultat est intéressant, car Dondi signalait dans sa publication que l'isopropanol avec le TBADT fournissait le produit d'addition sur un alcène pauvre en e⁻, mais que la réaction était inefficace avec le MeOH.¹⁷⁵ Ce qui fait de notre réaction la première décrivant l'utilisation du TBADT comme sensibilisateur pour l'addition de méthanol sur une lactone α,β-insaturée. L'avantage du TBADT, est la faible quantité nécessaire, 1 % molaire suffit. Il est imaginable d'en utiliser moins, mais cela se ferait au détriment de la densité optique du mélange réactionnel, ce qui entraînerait qu'un plus grand nombre de photons traverseraient le mélange réactionnel sans être absorbés.

7.5. Etudes mécanistiques

Lorsque nous utilisons la DMBP comme sensibilisateur, seul 20 % mol sont nécessaires. Ce qui indique un phénomène de type catalyse ou réaction en chaîne. Pour expliquer ce phénomène nous avons imaginé deux mécanismes. Le premier (Schéma 191) implique une réaction en chaîne entre le radical méthanol et le radical de la lactone. La réaction commence par la formation du biradical excité de la DMBP (P^* dans le schéma). Ce biradical forme un premier radical méthanol et le radical cétyle de la DMBP qui par dimérisation aboutit au pinacol (PH-PH). Le radical méthanol formé par le sensibilisateur s'additionne sur le buténolide pour former le radical lactone. Ce dernier fournit le produit final par abstraction d'un hydrogène du méthanol et reforme le radical méthanol nécessaire au cycle suivant. Les 0.2 eq. de DMBP nécessaires, signifient que le cycle radicalaire fait en moyenne 5 tours (turnover = 5). Dans ce processus une mole de photons entraîne la formation de 5 mol de produit.

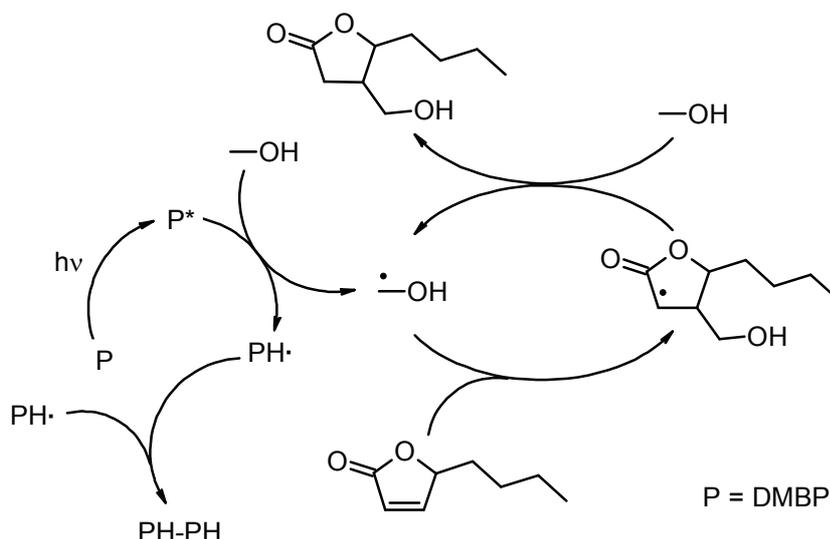


Schéma 191

Le mécanisme alternatif est le suivant (Schéma 192). Ici aussi le radical méthanol est obtenu par réaction entre le photosensibilisateur excité (P^*) et le méthanol. Le radical lactone est également formé par addition du radical méthanol sur le buténolide. La divergence avec le mécanisme précédent est que le radical lactone arrache l'hydrogène du radical cétyle ($PH\cdot$) pour former le produit final et le sensibilisateur sous la forme de départ. Dans ce mécanisme, la formation du pinacol s'explique par la rencontre occasionnelle de deux radicaux ($PH\cdot$). Concernant le nombre de moles de photons nécessaire pour créer une mole de produit, il ne peut pas être supérieur à 1.

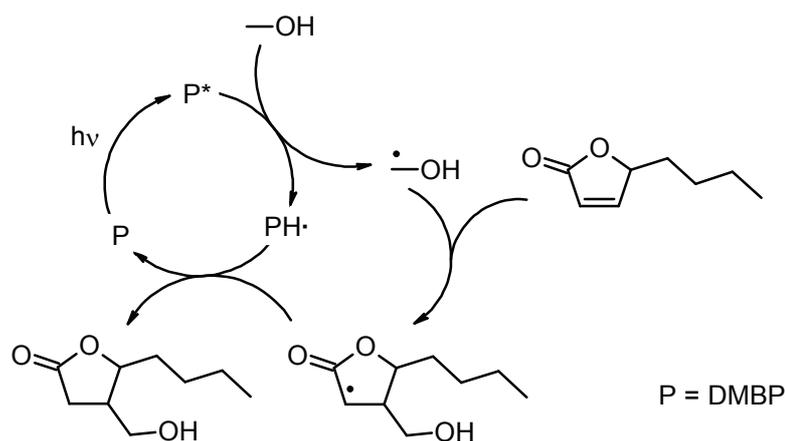


Schéma 192

La première expérience permettant de départager les deux mécanismes est la détermination du rendement quantique (expliqué ci-après) de la réaction. En effet, dans le premier mécanisme proposé (Schéma 191), ce rendement peut aller jusqu'à 5 et est de ce fait supérieur à 1. Dans le deuxième, (Schéma 192), ce rendement quantique ne peut excéder 1.

Le rendement quantique est défini comme le rapport du nombre de molécules excitées participant au processus sur le nombre de molécules excitées initialement. Cela signifie que pour une réaction photochimique ayant un rendement quantique Φ de 0,5, 50 photons sur les 100 absorbés conduiront à une réaction photochimique. Pour déterminer facilement le nombre de photons absorbés, deux conditions sont nécessaires : connaître le flux de photons de la source de lumière et s'assurer que tous les photons émis soient absorbés par la solution. La première condition peut être remplie par la détermination du flux de photons en utilisant un actinomètre. La deuxième en s'assurant que la densité optique du mélange réactionnel soit supérieure à 2 (assurant que plus que 99 % des photons émis soit absorbés par la solution).

Un actinomètre chimique est un système chimique susceptible de subir une réaction induite par la lumière à une certaine longueur d'onde et dont le rendement quantique est connu à cette longueur d'onde.¹⁸¹ Ainsi, il est possible de déterminer, grâce à ce type de système le flux de photons d'une source lumineuse, généralement exprimée en Einstein par heure (E/h), (un Einstein = 1 mole de photons)

En pratique, le flux de photons a été déterminé en utilisant une LED (Light-Emitting Diode - Diode électroluminescente) ayant une émission centrée sur 360 nm et une cuvette de 1 cm en quartz remplie avec 2,5 mL de mélange réactionnel. L'actinomètre choisi, ayant déjà été utilisé avec succès dans notre groupe, est l'acide phénylglyoxylique **269** qui se transforme en benzaldéhyde **270** et CO₂ sous l'action de la lumière avec un rendement quantique de 0,728 à

¹⁸¹ Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R., *Pure appl. Chem.* **2004**, 76(12), 2105-2146.

365 nm dans un mélange MeCN/eau 3 pour 1 (Schéma 193).¹⁸² La procédure adoptée est similaire à celle décrite par Defoin.¹⁸²

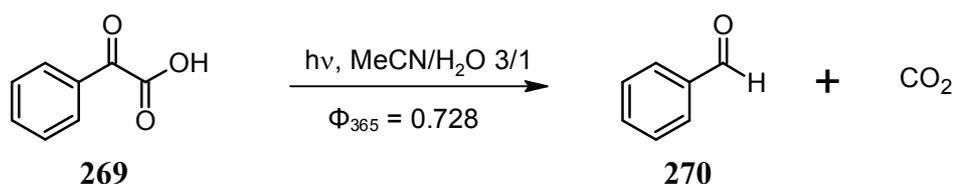


Schéma 193

La cuvette contenant l'actinomètre à la concentration de 0.05 mol/l est irradiée par la LED 360 nm (densité optique = 3), l'analyse est effectuée par spectrophotomètre UV/VIS à 390 nm (absorbance initiale = 0.81) après 3 heures nous obtenons une absorbance de 0.58. Comme l'absorbance est proportionnelle à la concentration, il est possible de connaître le nombre de moles consommées. Comme le rendement quantique de la réaction est connu il est aisé de connaître le flux de la lampe qui s'établit à $1.56 \cdot 10^{-5}$ E/h.

Avec le flux de la source en main, il est désormais possible de déterminer le rendement quantique de notre réaction. Pour cette détermination, il n'est plus possible d'effectuer une analyse UV/VIS, car l'absorption UV du butylbuténolide **227** ($\lambda_{\text{max}} = 204$ nm) est recouverte par l'absorption du sensibilisateur (DMPB). Nous nous sommes donc tournés vers l'HPLC en phase inverse et l'utilisation d'un standard interne. Le standard interne ne doit pas absorber la longueur d'onde d'irradiation (360 nm), être chimiquement et photochimiquement inerte vis-à-vis de notre système et posséder un temps de rétention HPLC différent des réactifs, des produits et des sous-produits de notre réaction. Nous avons porté notre choix sur le mésitylène (1,3,5-triméthylbenzène). La longueur d'onde de détection de notre méthode HPLC standard a été modifiée à 220 nm et l'évolution de l'aire relative du pic du butylbuténolide **227** par rapport à l'aire du pic du standard interne a été utilisée. Il est nécessaire d'effectuer la détermination de ce rendement quantique à de faible conversion (env. 10 %) car certains produits ou sous-produits peuvent potentiellement absorber les rayons à 360 nm. La densité optique de la cuve au début est de 2.2 Absorbance à 360 nm. Après 7h30, l'analyse HPLC indique que 12.1 % du produit de départ **227** ont été consommés. Sachant que la cuve de 1 cm contient 2.5 mL d'une solution 0.07 mol/l, il est possible de connaître le rendement quantique qui s'établit à 0.18 (18 %).

Ce résultat offre une bonne confiance pour l'adoption du deuxième mécanisme (Schéma 192). Cette valeur de $\Phi = 0.18$ est du même ordre de grandeur de celle trouvée par Fraser-Ried¹⁶⁹ (0.14) pour une addition de méthanol sensibilisée par la benzophénone (Schéma 180). Théoriquement, si la réaction fonctionne au mieux, comme décrit sur le mécanisme (Schéma 192)

¹⁸² Defoin, A.; Defoin-Straatmann, R.; Hildenbrand, K.; Bittersmann, E.; Kreft, D.; Kuhn, H. J., *J. Photochem.* **1986**, *33*, 237-255.

un rendement quantique de 1 peut être atteint. Or en pratique il n'est que de 18 %, cette différence s'explique par des phénomènes de désexcitation du sensibilisateur ($P^* \rightarrow P$) (par désexcitation non-radiative, par phosphorescence ou par fluorescence bien que peu probable car le rendement quantique du croisement intersystème est de 1 pour les dérivés de benzophénone)¹⁶ ou encore par des réactions retour telles que $\cdot\text{CH}_2\text{OH} + \text{PH}\cdot \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{P}$.

La série d'essais suivante vise à observer comment se placent les hydrogènes dans ce mécanisme. Pour ce faire, trois méthanols deutérés différents suivant on été utilisés: CD_3OD , CD_3OH et CH_3OD (Schéma 194). Les essais ont été effectués avec la lampe OSRAM comme source de lumière. Afin de valider les essais, deux tests de contrôles ont été effectués. Le premier est une réaction sans lumière dans laquelle aucune évolution n'a été constatée après plusieurs jours. Le suivant consista à prendre l'alcool **231**, et le soumettre pour une durée longue aux conditions réactionnelles utilisées pour cette série d'essais (Schéma 194) avec le MeOH-*d*4 (CD_3OD) comme solvant. Malgré de très nombreuses heures d'irradiation aucune incorporation de deutérium n'a été constatée par ^1H -RMN.

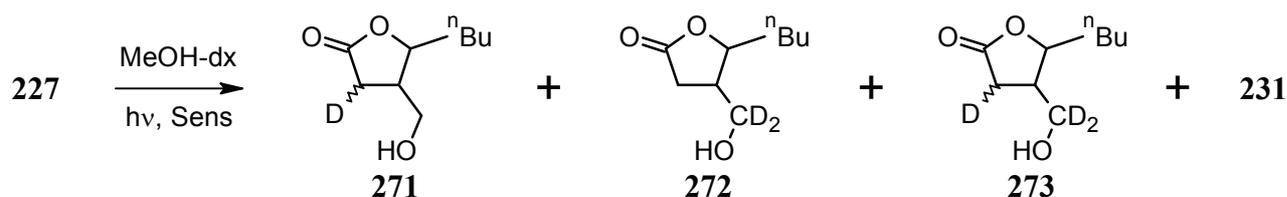


Schéma 194

La procédure que nous avons utilisée pour les réactions avec le méthanol deutéré (Schéma 194) est la suivante : la réaction s'effectue dans un tube RMN avec 1 mL de méthanol. L'évolution de la réaction est effectuée par ^1H -RMN. Après une chromatographie flash, méthode de purification permettant de séparer les quatre alcools **231**, **271**, **272** et **273** des autres impuretés, le mélange est analysé par spectroscopie de masse et par RMN. La spectroscopie de masse nous permet de déterminer le ratio entre les quatre alcools. L'analyse s'effectue dans du $\text{MeCN} + \text{NaCl}_{(s)}$ ce qui fait que le composé est observé sous la forme de $\text{M} + \text{Na}$). L'analyse RMN, quant à elle, nous permet de déterminer la stéréochimie du deutérium sur les produits. Dans toutes les expériences d'additions photochimiques d'alcools, nous avons observé une diastéréosélectivité totale en faveur de la configuration *trans* entre le groupe hydroxyméthyle et le substituant butyle. Dans les expériences avec les méthanols deutérés, un nouveau stéréocentre apparaît pour les produits **271** et **273** avec l'incorporation d'un deutérium en α du carbonyle qui peut être placé de *cis* ou en *trans* par rapport à l'hydroxyméthyle voisin. Le spectre RMN du deutérium couplé avec le proton montre 2 signaux possédant un déplacement chimique différent pour les deux deutériums, l'un pour le *cis* et

l'autre pour le *trans*. L'attribution des signaux ^2H -RMN a été effectuée sur la base des couplages deutérium-proton (Schéma 195).

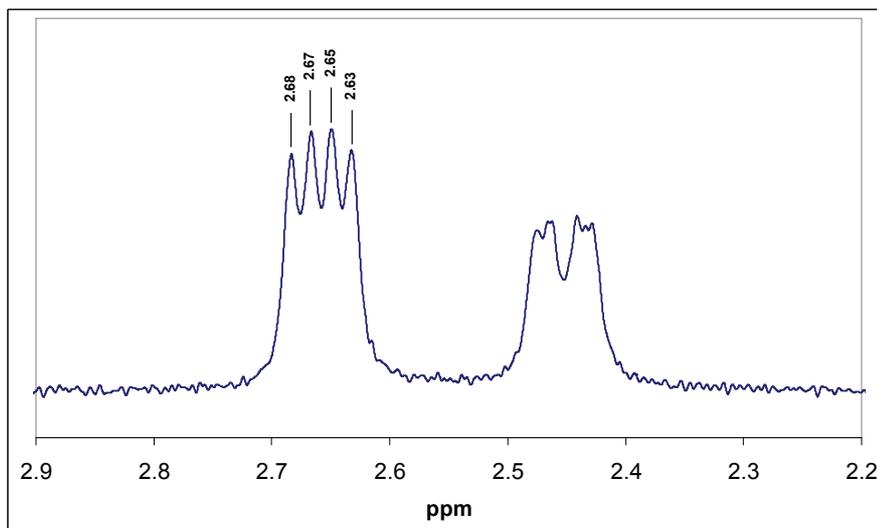


Schéma 195

Dus à la différence de constante gyromagnétique entre l'hydrogène et le deutérium, les couplages deutérium-hydrogène sont 6.514 fois plus petits que les couplages hydrogène-hydrogène.¹⁸³ Dans le schéma 195, le doublet de doublet entre 2.7 et 2.6 ppm est attribué au produit *trans* par rapport au reste hydroxyméthyle. La plus grande constante ($^2J = 2.6$ Hz) est le couplage géminé entre le deutérium et l'hydrogène (sur le même carbone). La constante de couplage suivante ($^3J = 1.3$ Hz) est le couplage entre le deutérium et l'hydrogène voisin. Si l'on multiplie cette dernière valeur de constante de couplage par la différence entre les constats gyroscopiques H et D, nous obtenons un équivalent de constante de couplage H-H de 8.5 Hz correspondant à une valeur pour des angles dièdres proches de 0 en faveur d'une relation *trans* pour le signal entre 2.6 et 2.7 ppm.

Revenons aux essais avec le MeOH deutéré. La première série utilise la DMPB comme sensibilisateur (0.2 eq.) (Tableau 15, entrée 1,2,3). En utilisant le CD_3OH comme solvant, le produit ayant deux deutériums **272** est exclusivement obtenu (entrée 1). Dans l'essai utilisant le MeOH-*d*4 (entrée 2), nous obtenons bien un produit ayant incorporé trois deutériums. Deux deutériums sont sur le méthylène et le troisième est en α du carbonyle comme attendu, selon le mécanisme imaginé précédemment (Schéma 192). La surprise vient de l'essai suivant (entrée 3), en nous fiant au mécanisme proposé, aucune incorporation de deutérium ne devrait apparaître et nous aurions dû observer uniquement le produit **231**. Or si ce dernier s'est bel et bien formé, il n'est pas le produit majoritaire. En fait, c'est le produit avec un deutérium **271** qui est majoritaire. Une explication de ce phénomène sera donnée plus loin.

¹⁸³ Friebolin, H., *Basic One- and Two-Dimensional NMR spectroscopy*, VCH: Weinheim, 1991.

Tableau 15

0.077 mmol, 10.7 mg de substrat **227** dans 1 mL de MeOH-*dx*; hv = lampe OSRAM

| Entrée | Sensibilisateur | MeOH- <i>dx</i> | 231 ^a / % | 271 ^a / % | 272 ^a / % | 273 ^a / % |
|--------|-----------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 1 | DMBP | CD ₃ OH | 0 | 0 | 100 | 0 |
| 2 | DMBP | CD ₃ OD | 0 | 0 | 0 | 100 r.d. ^b = 61/39 |
| 3 | DMBP | CH ₃ OD | 29 | 71 r.d. ^b = 62/38 | 0 | 0 |
| 4 | TBADT | CD ₃ OH | 0 | 0 | 100 | 0 |
| 5 | TBADT | CD ₃ OD | 0 | 0 | 0 | 100 r.d. ^b = 57/43 |
| 6 | TBADT | CH ₃ OD | 5 | 95 r.d. ^b = 57/43 | 0 | 0 |

^a Ratio déterminé par MS (spectroscopie de masse en évaluant l'intensité relative des pics)^b Déterminé par ²H-RMN découplé du proton. r.d. (ratio diastéréoisomérique) = *trans/cis*

Les trois entrées suivantes (Tableau 15, entrée 4,5,6) utilisent le TBADT comme sensibilisateur. Lorsque le CD₃OH et le CD₃OD sont utilisés, les résultats sont identiques à ceux obtenus précédemment (entrée 1 et 2). Lorsque le solvant est le CH₃OD (entrée 6), le résultat est similaire au précédent (entrée 3) si ce n'est que le produit avec un deutérium en α du carbonyle **271** est obtenu quasi uniquement (95 %).

Pour les essais 2,3,5,6, le ration diastéréoisomérique *trans/cis* est déterminé par RMN du deutérium, dans tous les cas le produit *trans* est légèrement favorisé environ 60 %. Ce ratio semble être plus élevé lorsque la DMBP est utilisée.

La présence majoritaire du produit **271** lorsque le CH₃OD est utilisé comme solvant est expliquée en modifiant le mécanisme proposé antérieurement sous la forme de celui présenté sous le schéma 196. La formation parallèle du produit non deutéré **231** (Tableau 15, entrée 3 et 6) peut quant à elle toujours s'expliquer par le précédent mécanisme (Schéma 192). Ce mécanisme modifié tient compte du fait que le radical de la lactone possède deux formes de résonance. La première forme de résonance possède le radical centré sur le carbone et la deuxième forme a le radical centré sur l'oxygène du carbonyle. C'est cette dernière forme de résonance qui réagit avec le photosensibilisateur radicalaire (PH•) pour former l'énol cyclique. Après réaction, avec le deutérium porté sur l'oxygène du méthanol, le carbonyle de la lactone est retrouvé avec incorporation du deutérium en α. Suites aux manipulations post-réactions avec des solvants protiques et une purification par chromatographie flash (H₂O contenu dans la silice) le deutérium sur l'alcool **231** est perdu au profit d'un proton.

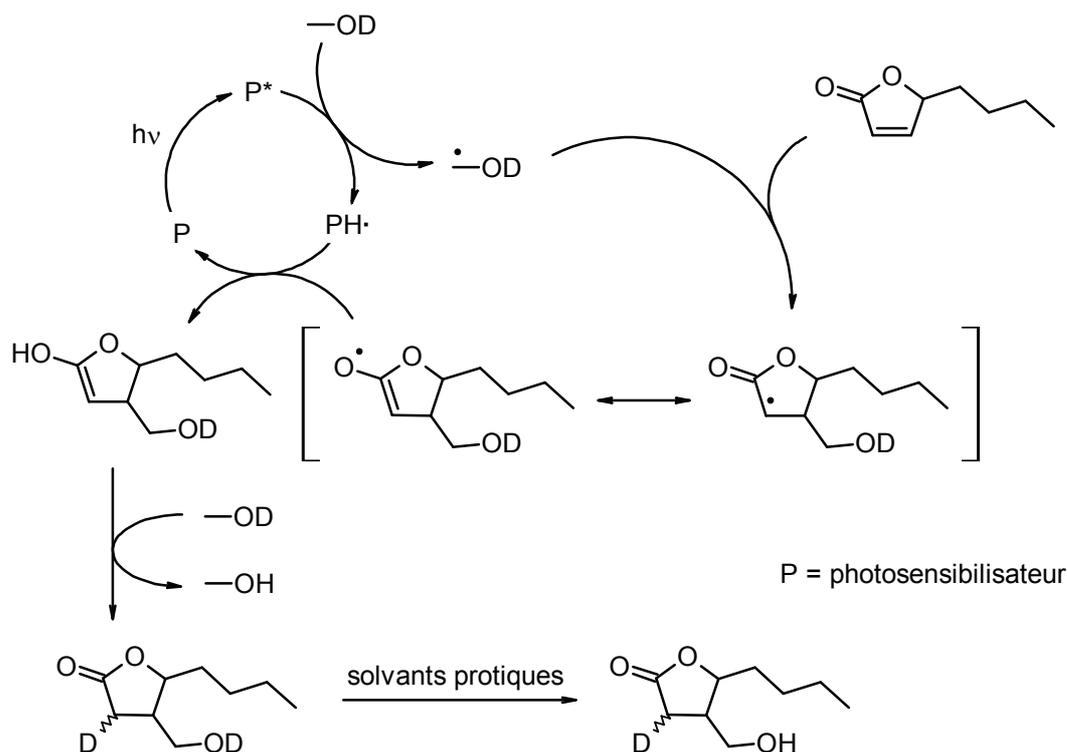


Schéma 196

Nous expliquons la différence de ratio entre les produits **231** et **271** (entrée 3 et 6, tableau 15) de par la différence d'affinité entre les deux sensibilisateurs radicalaires ($\text{PH}\cdot$) pour l'une ou l'autre extrémité des formes mésomères du radical de la lactone. En effet, il semble que le $\text{TBADTH}\cdot$ ait une préférence plus forte pour le radical lorsqu'il est centré sur l'oxygène.

7.6. Conclusion et perspectives

Nous avons montré que l'addition photochimique de méthanol peut se faire sur le 4-butylbuténolide de manière directe ou sensibilisée. De manière directe, en utilisant une lumière de 254 nm, nous avons obtenus le produit désiré avec des rendements faibles. Lorsqu'un sensibilisateur est utilisé, nous pouvons travailler avec des longueurs proches du visible (350 – 400 nm) et nous obtenons des rendements excellents. 13 photosensibilisateurs organiques ont été testés. La DMBP, le sensibilisateur le plus efficace du groupe, permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 77 % pour 20 % molaire engagé.

Un autre sensibilisateur inorganique a été synthétisé, validé avec une réaction connue et appliquée à notre réaction. Il s'agit du TBADT qui permet d'obtenir un bon rendement de 62 % pour 1 % molaire engagé. C'est la première fois qu'une addition de méthanol sur une cétone α,β -insaturée sensibilisée par le TBADT est reportée.

Le mécanisme de cette réaction a été étudié et a abouti à une proposition vraisemblable basée sur quatre observations. Premièrement, le rendement quantique de la réaction sensibilisée par le DMBP est de 18 %, donc inférieur à 1, ce qui indique qu'au moins une mole de photon est nécessaire pour produire une mole de produit. Deuxièmement, la quantité nécessaire de photosensibilisateur est inférieure à 1 éq., signifiant que le sensibilisateur est recyclé et effectue donc plusieurs cycles. Troisièmement, l'expérience avec le méthanol partiellement ou totalement deutéré, va dans le sens des observations précédentes et reflète les formes de résonance du radical intermédiaire. Finalement, le mécanisme proposé, compatible avec le TBADT et la DMBP est en accord avec le mécanisme communément admis¹⁷³ pour les réactions impliquant le TBADT avec d'autres substrats. Ces évidences fortes nous permettent de proposer le mécanisme suivant. Le sensibilisateur excité arrache un hydrogène au méthanol, ce radical méthanol s'additionne au 4-butylbuténolide. Ce dernier radical conjugué récupère l'hydrogène stocké sur le sensibilisateur par son extrémité oxygène ou par son extrémité carbone et recycle le photosensibilisateur. Finalement, si l'hydrogène a été arraché par l'extrémité oxygène, l'équilibre céto-énol avec le solvant permet également d'obtenir la lactone finale.

Comme c'est la première fois que ce type de réaction est observée avec le TBADT, une étude de la réaction appliquée à d'autres alcènes électropauvres serait une perspective intéressante. Le TBADT a une solubilité acceptable dans le MeCN ainsi que dans des mélanges eau/acétone 4 pour 1. Dans le MeOH sa solubilité est faible. Utiliser des mélanges de solvants (tel que MeOH/MeCN) permettrait de dissoudre plus de TBADT, augmentant ainsi la densité optique et la facilité d'utilisation. Développer un cation autre que le (ⁿBu₄N) permettrait probablement d'ajuster la solubilité dans le MeOH. Optimiser la réaction avec le TBADT (concentration, nombre d'équivalent) pourrait être également un intéressant travail. Afin d'exclure définitivement le mécanisme de réaction radicalaire en chaîne, tester une série d'initiateurs tels que le peroxyde de dibenzoyl en quantité substœchiométrique serait intéressant (des essais avec AIBN et le système Et₃B/O₂ ont été conduits sans succès).

Chapitre 8. SPR (Solar PhotoReactor)

Afin de valider, à une échelle plus importante et à l'aide de la lumière solaire les réactions développées au laboratoire, le SPR (Solar PhotoReactor) a été construit (ici sur le toit du département de chimie (Schéma 197)).



Schéma 197

Il porte comme pièce maîtresse un réflecteur parabolique d'un mètre carré, faisant converger les rayons du soleil sur un collecteur en verre (réfrigérant modifié). Dans ce collecteur refroidi à l'eau circule le mélange réactionnel (solution rose sur le schéma 198). La partie inférieure de la boucle du SPR est composée du récipient de stockage, d'une pompe pour la circulation du mélange réactionnel et, si nécessaire, d'un système d'injection de gaz.

**Schéma 198**

Le châssis ainsi que le miroir parabolique en film plastique réfléchissant ont été réalisés à l'Ecole d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg (filiale génie mécanique) par les étudiants du professeur Olivier Zürcher. Leur projet était de produire de la vapeur grâce au soleil. Cette pression de vapeur devait entraîner un piston, créant un mouvement mécanique. Le but final était d'utiliser cette énergie mécanique dans un pays très ensoleillé et ne disposant pas de système d'irrigation (typiquement les pays d'Afrique centrale et du nord) afin d'actionner une pompe à eau.

Les modifications apportées à l'appareil initial sont au nombre de deux. La première est le retrait du système de piston/moteur présent initialement dans le châssis et remplacé par les contenants et autres installations nécessaires à la chimie. La seconde concerne le remplacement du tube en cuivre dans lequel était générée la vapeur par un collecteur de lumière en pyrex. Ce dernier est un réfrigérant intensif modifié aux deux extrémités afin de pouvoir recevoir une connectique en plastique à visser manuellement. Il est ainsi possible de créer un système fermé à l'intérieur du réfrigérant dans lequel circule le mélange réactionnel. Le matériau utilisé pour les tuyaux est le PVC en raison de sa résistance chimique. Le suivi manuel du soleil s'effectue sur les deux axes, longitudinalement en tournant le SPR sur sa base et azimutalement en modifiant l'inclinaison du miroir parabolique. A l'exception de la taille, du suivi automatique du soleil ainsi que du lieu de refroidissement, cette installation est similaire aux installations SOLARIS et PROPHIS. En effet, dans le SPR, le refroidissement se déroule dans le collecteur en verre alors que dans les deux autres installations mentionnées ci-dessus, le refroidissement s'effectue sur la boucle après l'irradiation (Schéma 33). L'avantage du SPR réside dans le fait que la chaleur est évacuée là où elle est introduite (dans le collecteur en pyrex). Son inconvénient est que le collecteur est plus complexe, plus lourd (d'avantage encore en tenant compte de l'eau de réfrigération) et plus difficile à nettoyer. Ces dernières contraintes sont malgré tout gérables à l'échelle du SPR (1 m^2).

Afin de tester l'installation pilote permettant de faire de la photochimie solaire, une réaction bien décrite dans la littérature a été prise comme modèle (Schéma 199).⁷⁶

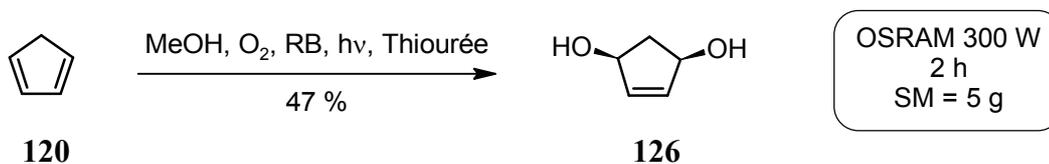


Schéma 199

Dans un premier temps, la réaction a été testée en laboratoire, avec un montage à circulation tel que celui présenté sur le schéma 84. Le diol désiré **126** a été obtenu facilement en partant du cyclopentadiène **120** avec un rendement isolé de 47 % (Schéma 199). La réaction commence par la cycloaddition [4+2] sur le diène, après réduction de l'endoperoxyde intermédiaire par la thiourée le diol **126** est obtenu. La réaction étant un succès au laboratoire, elle a été transférée sur le SPR.

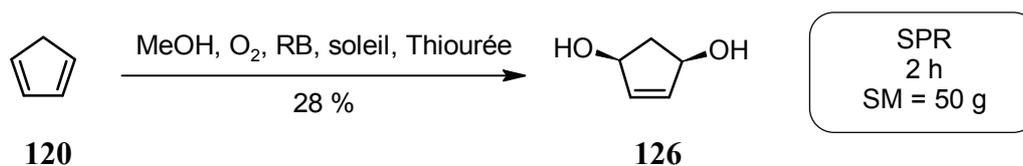


Schéma 200

50 g de cyclopentadiène **120** fraîchement craqués dissout dans 1 l de méthanol ont été consommés dans le SPR grâce à la lumière du soleil en à peine deux heures (Schéma 200). Durant la partie photochimique tout s'est déroulé sans surprise, ce qui prouve la parfaite viabilité de l'installation SPR. Les difficultés sont apparues lors du work-up. En effet, les sous produits de la réduction par la thiourée ont empêché l'isolement total du diol **126** (28 %). Néanmoins, l'efficacité de la photochimie solaire à l'oxygène singulet est démontrée (utilisation de la partie visible du spectre). On notera que pour une durée identique de 2 h, 10 x plus de cyclopentadiène **274** sont convertis en utilisant le SPR par rapport à ce qui a été réalisé à l'échelle du laboratoire. Bien que prévisible, le résultat de cette réaction est intéressant car, à notre connaissance, cette réaction n'a jusqu'à ce jour encore jamais été effectuée au soleil.

8.1. Réarrangement de dérivés furanes par l'oxygène singulet

Le réarrangement développé au chapitre 4 est particulièrement prometteur et son transfert vers le SPR (photoréacteur solaire) l'est encore plus. En effet, au laboratoire, à l'aide d'une lampe halogène (OSRAM 300 W) et en 1 journée d'irradiation (7 h), près de 5 grammes de l'alcool **161** sont convertis dans le dérivé du 3-furfural **162** (Schéma 199). De précédents essais avec la réaction exposée sur le schéma 199 (photooxygénation du cyclopentadiène **120**) indiquent que pour une réaction à l'oxygène singulet, on peut estimer d'un facteur 10 l'augmentation de la vitesse de réaction entre l'échelle du laboratoire et le SPR. Cette approximation permettrait d'atteindre 50 g d'aldéhyde **162** par jour avec le SPR.

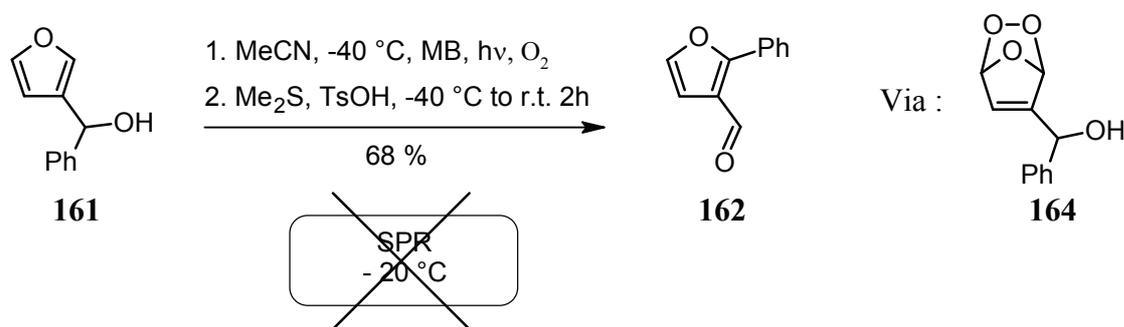


Schéma 201

Un essai engageant 25 g de l'alcool **161** a donc été entrepris. Pour l'occasion, le SPR a subi une modification : l'eau de réfrigération a été remplacée par un fluide caloporteur refroidi à l'aide d'un cryostat. Les tuyaux dans lesquels circule le mélange réactionnel ont été isolés avec de la mousse. Le collecteur en verre, dans lequel le mélange réactionnel et le fluide caloporteur circulent, a également été modifié par l'ajout d'un cylindre en pyrex supplémentaire à l'extérieur du collecteur. Le vide permanent effectué entre cette nouvelle couche de pyrex et l'ancien réfrigérant intensif assure une parfaite isolation.

Malgré l'ajout d'azote liquide au fluide caloporteur, il n'a jamais été possible de maintenir une température suffisamment basse conjuguée avec l'irradiation solaire. Cette basse température est pourtant nécessaire afin de garantir la stabilité de l'endoperoxyde intermédiaire **163**. Pour transférer avec succès cette réaction au soleil trois variantes sont envisageables : 1) Modifier la réaction afin de la rendre viable à *r.t.* 2) Augmenter la puissance du cryostat de manière conséquente 3) Travailler sur les matériaux (collecteur solaire et/ou miroir) afin de sélectionner uniquement les longueurs d'ondes utiles (rayons rouges entre 600 et 750 nm dans le cas du Bleu de Méthylène).

8.2. Synthèse solaire de la lactone du Whisky lactone

Dans la synthèse totale de la lactone du Whisky développée au chapitre 6, deux étapes ont été proposées afin d'assurer leur compatibilité avec la lumière solaire. Il s'agit maintenant de les transférer vers notre SPR. La première étape est celle permettant de convertir le 2-furfural **73** dans l'hydroxybuténolide **74**. Cette réaction effectuée sur 48 g de produit de départ (0.5 mol) a permis, au laboratoire et en utilisant la lampe OSRAM 300 W, d'obtenir une conversion totale après 46 h (Schéma 151). Lorsque nous avons effectué le transfert vers le SPR, nous avons conservé rigoureusement les mêmes conditions qu'au laboratoire. À notre satisfaction, la réaction a été totale après 5 h d'irradiation solaire. Cette irradiation effectuée un jour d'été par un ciel dégagé montre la même augmentation de vitesse de réaction entre le laboratoire et le SPR (10 x) que celle déjà obtenue précédemment lors d'autres réactions à l'oxygène singulet telles que celles présentées dans les schémas 199 et 200.

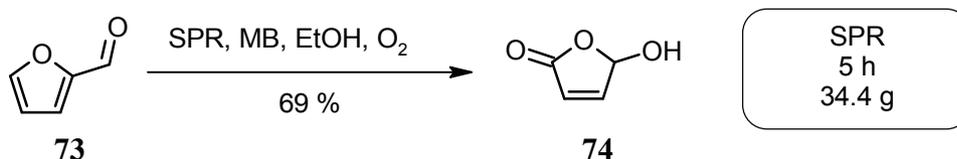


Schéma 202

Après la réaction à l'oxygène singulet décrite ci-dessus, la seconde réaction solaire sur la route menant à la patuline est l'addition photochimique de méthanol sur le buténolide **227** afin de former l'alcool **231** (Schéma 203). Pour rappel, les sensibilisateurs utilisés pour initier cette réaction sont la DMPB et le TBADT. Ces deux sensibilisateurs sont actifs dans l'UV proche. Comme les rayons UV sont moins abondants que les rayons visibles nous nous attendons donc à un rendement spatiotemporel inférieur à celui obtenu lors des réactions effectuées avec l'oxygène singulet.

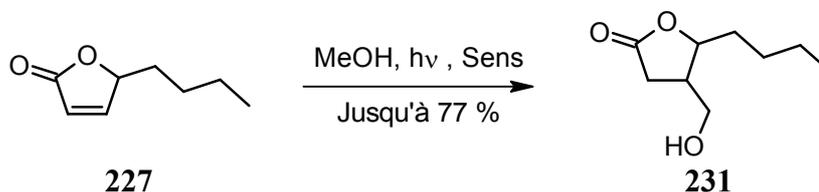


Schéma 203

Pour le premier essai, nous avons engagé 1g de buténolide **227**. Nous l'avons dissout dans 600 mL de MeOH avec une trace d'HCl afin de prévenir la formation du sous-produit de solvolysé **262**. Cet ajout d'HCl est nécessaire car le buténolide **227** est dans ce cas fortement dilué. Après 5 h d'un ensoleillement continu, aucune trace de l'alcool **231** n'apparaît (Schéma 204).

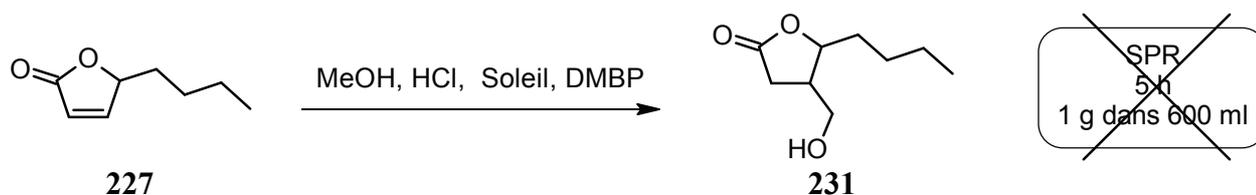


Schéma 204

Afin de s'adapter au SPR, nous avons dû apporter certaines modifications aux conditions réactionnelles développées au laboratoire. La principale modification concerne le volume du mélange réactionnel engagé (600 mL). Dans le cas du SPR, nous devons travailler avec un volume supérieur à 500 mL afin de combler les volumes morts de la boucle dans laquelle circule le mélange réactionnel. Ces volumes morts sont contenus dans le collecteur en pyrex, dans les tuyaux ainsi que dans la pompe. Avec 1 gramme de substance de départ et en utilisant les conditions standard précédemment développées au chapitre 7, nous aurions dû utiliser seulement 100 mL de méthanol, quantité insuffisante pour couvrir le volume minimum nécessaire au fonctionnement de la boucle du SPR. L'augmentation du volume nous a également obligé à ajouter de l'HCl afin de préserver le produit de départ **227** de la solvolysse.

De retour au laboratoire, nous avons effectué de nombreux essais afin de déterminer les paramètres critiques nous permettant de comprendre les raisons ayant mené à l'échec de la réaction présentées ci-dessus. Nous avons retenu comme paramètres importants : présence d'HCl, concentration du mélange réactionnel et nécessité du dégazage. Les résultats sont les suivants : la présence d'HCl n'a pas d'impact, le dégazage à l'argon est nécessaire afin d'éliminer l'oxygène, mais surtout la concentration du mélange est critique. En effet, afin de garantir une absorption maximale des photons UV, la solution doit être la plus concentrée possible. La concentration finalement retenue reste donc celle utilisée lors du développement au laboratoire (10 g du composé **227** dans 1 litre de MeOH). Cette concentration est également retenue car elle correspond à la limite de solubilité du sensibilisateur (DMBP) à la quantité minimale nécessaire de 0.2 équivalents.

En utilisant cette concentration et le volume minimal de 600 mL, il nous faudrait engager 6 g du produit de départ **227**. Cette quantité nous semble, comme nous le vérifierons plus tard, trop importante pour être convertie en une seule journée d'ensoleillement. C'est pourquoi nous optons pour une autre stratégie : nous allons utiliser 0.5 grammes du buténolide **227** dans 50 mL de méthanol. Pour ce faire, nous devons utiliser notre SPR différemment. Plutôt que de faire circuler la solution dans le collecteur en pyrex, nous plaçons la solution préalablement désoxygénée dans le collecteur en pyrex que nous purgeons à l'argon avant de l'installer à son emplacement habituel sur le SPR. La solution est donc immobile durant l'irradiation. Cette modification nous permet donc toujours d'utiliser la concentration des rayons solaires grâce à la parabole et le refroidissement grâce à l'eau fraîche circulant dans le collecteur solaire. En effectuant cet essai nous avons, comme

attendu, retrouvé une réactivité (Schéma 205). En irradiant le mélange durant 5 h nous avons pu isoler par chromatographie 43 % de l'alcool **231**. La réaction n'est cependant pas totalement terminée de sorte que du produit de départ est encore présent. Si nous basons notre rendement sur le produit de départ consommé, nous obtenons un rendement de 59 % (analyse ^1H -RMN du mélange brut). Au laboratoire, en utilisant la DMBP comme sensibilisateur, nous avons obtenu un rendement isolé de 77 %. La différence de rendement est difficilement explicable et nécessiterait une investigation plus minutieuse.

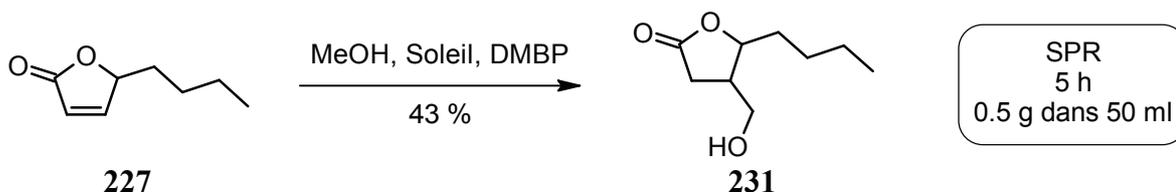


Schéma 205

Après la DMBP, nous avons testé le sensibilisateur qui avait également montré une bonne activité à l'échelle du laboratoire, à savoir le TBADT. Nous avons donc repris les conditions développées ci-dessus et nous avons utilisé 1 % molaire de TBADT (quantité usuelle). Avant de commencer l'irradiation solaire, une remarque doit être faite sur la nature du gaz en contact avec le mélange réactionnel : si avec le sensibilisateur précédent (DMPB) il semble important de travailler sous atmosphère inerte (Ar), ce n'est pas le cas avec le TBADT. Des essais avec le TBADT dans un environnement sans oxygène montrent une évolution de la réaction jusqu'à une conversion d'environ 25 %. A ce point, la réaction n'évolue plus et, fait plus remarquable, la coloration bleue provenant du radical $\text{PH}\cdot = \text{TBADTH}\cdot$ (Schéma 196) ne disparaît plus même après de nombreux jours. Cette dernière solution peut néanmoins être décolorée en introduisant de l'oxygène dans la solution. Après 1 à 2 minutes la coloration bleue disparaît et l'activité sensibilisante du TBADT est à nouveau retrouvée. Il est probable que l'oxygène (une espèce biradicalaire) neutralise par oxydation le radical $\text{TBADTH}\cdot$ et permet de retrouver le sensibilisateur dans son état initial. A l'opposé, si la réaction est effectuée sous une atmosphère composée uniquement d'oxygène, son évolution est lente. Dans ce deuxième cas, nous expliquons ce phénomène par la réaction de l'oxygène fondamental avec le sensibilisateur excité (P^*). Après expérimentation, le meilleur gaz semble l'air avec ses 21 % d'oxygène. C'est pourquoi aucune précaution particulière n'est prise concernant l'atmosphère entourant la réaction utilisant le TBADT dans le SPR.

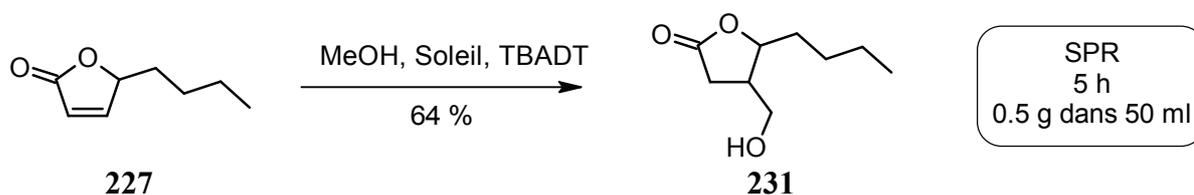


Schéma 206

Visuellement, notre dernier essai dans le SPR (Schéma 206) est conforme à nos attentes. La couleur bleue se développe durant l'irradiation et disparaît dans la minute si l'irradiation cesse (passage d'un nuage ou lors des manipulations de la parabole). A notre surprise et à notre satisfaction, la réaction fut complète en 5 heures. Après isolement, l'alcool **231** est obtenu avec un rendement de 64 %. Ce rendement est légèrement supérieur à celui obtenu au laboratoire (62 %) mais surtout, l'isomère du produit de départ **237** ne s'est pas formé dans ces conditions, alors qu'il a été observé précédemment au laboratoire (Schéma 190). Le TBADT est supérieur au DMBP car seul 1 % molaire est nécessaire (contre 20 % molaire). De plus, le rendement obtenu avec le TBADT est supérieur à celui de la DMPB (64 % contre 43 %). Finalement, le TBADT permet de convertir une quantité identique de produit de départ **227** plus rapidement qu'avec la DMBP.

8.3. Conclusion

Notre SPR, sur la base d'une installation existante, a été modifiée et adaptée aux réactions chimiques avec succès. Une première réaction impliquant l'oxygène singulet et le cyclopentadiène a permis de tester l'installation, de valider le transfert de procédés entre le laboratoire et l'installation solaire ainsi que de définir le facteur de scale-up qui s'établit à 10 x pour ce type de réaction modèle impliquant l'oxygène singulet. Nous avons également montré que, en l'état, l'installation ne permet pas de travailler avec des températures basses (- 20 °C).

Avec comme objectif la synthèse totale de la lactone du Whisky, nous avons transféré les étapes photochimiques au SPR. Pour la première étape, nous avons reproduit avec succès la réaction utilisant l'oxygène singulet formant l'hydroxybuténolide **74** à partir du furfural **73**. Nous avons ainsi formé près de 35 g de produit en à peine 5 heures d'irradiation solaire en utilisant notre SPR, confirmant notre facteur d'accélération de 10 x entre le laboratoire et l'installation solaire. Pour la deuxième étape, nous avons été contraints de modifier notre installation pour travailler de manière statique et non plus avec une circulation en boucle. Cette deuxième étape utilise la DMBP et le TBADT comme sensibilisateur afin d'ajouter le méthanol sur le 4-butylbuténolide **227**. Le TBADT a permis d'obtenir avec une conversion totale et un bon rendement de l'alcool désiré, alors que le DMBP a, quant à lui, donné des résultats mitigés comparés au laboratoire. La dernière réaction présentée en utilisant le TBADT comme sensibilisateur, est la première description de son utilisation dans une addition photochimique de méthanol sur un alcène. De plus, cette réaction a montré sa viabilité en utilisant le soleil comme source de lumière.

Conclusion générale

Durant ce travail de thèse, nous avons œuvré dans la photochimie en général et en particulier dans la photochimie utilisant le soleil comme source de lumière. Notre but était de rendre ce type de transformation organique plus accessible et de montrer que la chimie organique avec du soleil fonctionne. Les deux grands objectifs de ce travail étaient le développement de nouvelles méthodologies de chimie organique et la synthèse de produits ayant une utilité industrielle. Ces deux derniers objectifs doivent pouvoir utiliser la lumière solaire comme source d'énergie.

Le développement de nouvelles méthodologies a été testé aux chapitres 2,4 et 7. Au chapitre 2, nous avons tout d'abord évalué la possibilité de réarrangement énantiosélectif à l'aide d'une base chirale d'un endoperoxyde obtenu à l'aide de lumière visible et d'oxygène. Ces tests ont été sans succès. Puis, toujours avec le même endoperoxyde, nous avons tenté d'utiliser un agent réducteur moins nocif que la thiourée pour obtenir un diol, toujours sans succès. Finalement, et à notre satisfaction, nous avons montré que la réduction électrochimique de ce type d'endoperoxyde est une méthodologie de choix et permet d'obtenir un diol sans un ajout équimolaire d'un réducteur chimique.

La méthodologie étudiée au chapitre 4, permet de substituer en position 2 les 3-furaldéhyde par une séquence de 2 étapes (Schéma 207). La première étape est une classique réaction d'un organomagnésien sur un aldéhyde, tandis que l'étape suivante est une inédite réaction de réarrangement oxydatif initié par l'oxygène singulet. Cette nouvelle méthodologie a été optimisée et appliquée avec succès sur un grand nombre de substrats.

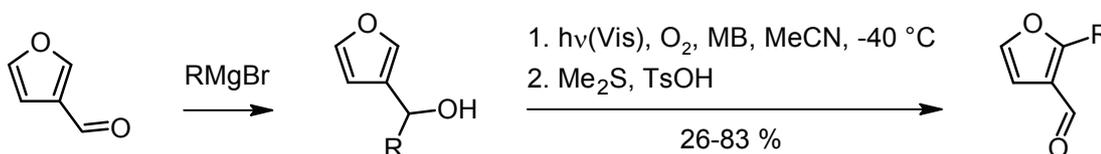


Schéma 207

La dernière méthodologie étudiée est l'addition photochimique de méthanol sur le substrat test 4-butybuténolide (Schéma 208) (chapitre 7). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les sensibilisateurs DMBP et TBADT. Une étude mécanistique a été effectuée et permet de mieux comprendre ce type de réaction radicalaire. Cette méthodologie est la première description d'addition photochimique utilisant le méthanol sur des cétones α,β insaturées avec le TBADT comme sensibilisateur. Ce dernier a comme avantage sur les autres sensibilisateurs le fait qu'il n'est pas consommé durant l'irradiation.

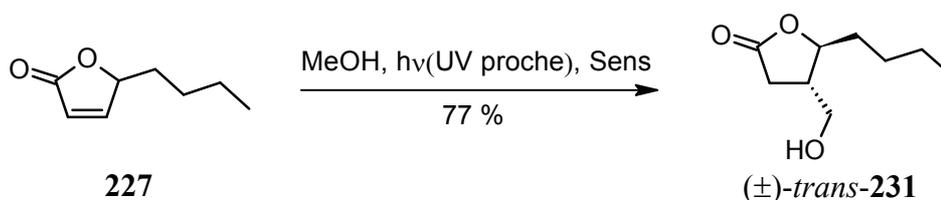


Schéma 208

Après le développement de méthodologie nous nous sommes attelés à produire photochimiquement avec de la lumière solaire une substance utilisée dans l'industrie. Au chapitre 3, nous nous sommes concentrés sur l'oxydation de dérivé du toluène sous forme de l'acide carboxylique correspondant en utilisant l'oxygène et de la lumière visible. Les résultats ont été probants au laboratoire avec certains substrats, mais n'ont jamais pu être transférés sur des quantités plus importantes.

Au chapitre 5, nous avons évalué la possibilité de produire l'antibiotique patuline par un processeur synthétique multiétapes utilisant le réarrangement initié par l'oxygène singulet étudié au chapitre 4 et la formation d'entité buténolide par addition d'oxygène singulet comme étapes clés. Nous avons écarté cette synthèse totale car nous avons dû considérablement allonger notre plan initial rendant notre stratégie inélégante.

Le produit synthétisé au chapitre 6 est la lactone du whisky, un arôme utilisé industriellement. Nous avons pu la produire en utilisant des réactions photochimiques comme étapes clés. De plus, à partir d'une stratégie commune qui se sépare, nous avons formé les deux formes diastéréoisomériques de la whisky lactone (*cis* et *trans*). Ces deux synthèses, toutes deux effectuées en 5 étapes, utilisent entre autre la chimie de l'oxygène singulet et la méthodologie d'addition photochimique de méthanol développées au chapitre 7.

Finalement comme dernier chapitre, les réactions photochimiques développées ci-dessus ont été transférées sur notre SPR (installation de photochimie solaire pilote). Les réactions développées au laboratoire et supportant l'augmentation d'échelle ont pu être transférées avec succès sur notre SPR, nécessitant au besoin une adaptation de l'installation. Il est décrit dans la littérature que les réactions impliquant l'oxygène singulet comme réactif sont parmi les plus efficaces au soleil. Nous avons pu vérifier ce fait.

L'oxygène singulet lorsqu'il réagit avec un 1,3-diène forme un endoperoxyde. Nous avons pu constater que la formation de ce dernier n'est jamais un problème. Par contre son évolution avec une grande sélectivité est parfois problématique. Un grand nombre d'endoperoxydes formés à partir d'hétérocycle à 5 membres (tel que le furane) se dégradent à température ambiante, ce qui oblige à travailler à basse température (-40 °C suffit généralement). Température permettant à l'endoperoxyde de rencontrer un réactif orientant sa transformation vers le produit désiré. Comme nous l'avons vu, travailler avec l'oxygène singulet et de la lumière solaire offre des rendements

spatiotemporels très intéressants. Ne pas pouvoir utiliser cette chimie en dehors de la température ambiante est une limitation sérieuse. Deux voies sont à considérer pour s'affranchir de cette limitation. La première concerne la recherche de réactifs chimiques (externes ou directement branchés sur le substrat de départ) suffisamment efficaces pour permettre la transformation de l'endoperoxyde à température ambiante dans le produit désiré avant qu'il ne se dégrade. La seconde solution est d'ordre technique; Elle consiste à modifier l'installation solaire afin de la rendre utilisable à ces températures basses. A notre connaissance, la photochimie solaire avec des installations pilotes permettant le travail à basse température n'a jamais été testée.

Une autre perspective ouverte par ce travail de thèse concerne la réduction électrochimique d'endoperoxyde. Si ce processeur peut être couplé à une installation solaire type SPR, il serait possible de réaliser des photooxygénations suivies de la réduction *in situ* de l'endoperoxyde. Ce processus serait donc au plus proche de la philosophie de la chimie verte, car elle ne nécessite que des photons et des électrons comme réactif. Ces deux derniers ne sont pas toxiques et ne laissent pas de déchets comparés aux autres réactifs chimiques classiques.

Nous avons également montré que la photochimie solaire ne se limite pas à la chimie de l'oxygène singulet. La formation d'une liaison C-C entre un alcène et le méthanol est un parfait exemple. Cette réaction solaire est la plus efficace avec le TBADT comme sensibilisateur, un réactif utilisé qu'assez récemment dans les processus photochimiques. Cette dernière substance montre l'importance de l'innovation autour des sensibilisateurs. Cela permettant de repousser toujours plus loin (ou toujours plus près du spectre visible du soleil) les possibilités de réactions avec de la lumière solaire.

Les outils de la chimie organique classiques ont bénéficié de plusieurs dizaines d'années de recherches intensives et ont abouti à des réactions incroyables de diversité, permettant virtuellement la synthèse de n'importe quelle substance aussi complexe soit-elle. Parallèlement à ces recherches, le développement des procédés industriels a permis une réduction des coûts drastiques. La photochimie (solaire en particulier) n'a pas pu bénéficier de toute cette puissance de recherche et développement. Si une volonté aussi grande était injectée dans cette discipline de la chimie qu'est la photochimie il est certain que des résultats spectaculaires pourraient être atteints, dans un avenir plus au moins proche. Notre travail, bien que modeste, s'est inscrit sous cet objectif, avec des résultats encourageants que ce soit dans les recherches de nouvelles méthodologies ou dans le développement de procédés solaires innovants.

Experimental part

General remarks

All reactions were carried out under nitrogen or argon using flame dried glassware. Solvents were dried by filtration, under argon atmosphere, through a purification system similar to the one proposed by Grubbs *et al.*¹⁸⁴ Analytical thin layer chromatography was performed on Kieselgel F-254 pre-coated on aluminum sheet (TLC) plates by Merck. Visualization was performed with, either a 254 nm UV lamp, or a KMnO₄ solution. Unless specified otherwise: Flash column chromatography (FC) was carried out using Brunschwig silica gel 60 Å (32-63 mesh) following the general recommendation of Still¹⁸⁵. Commercially available solid products were used without further purification and liquids were freshly distilled before use, unless specified otherwise.

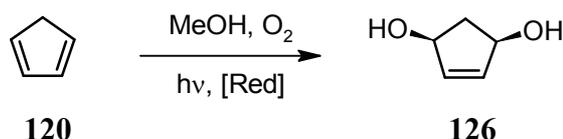
NMR spectra were recorded with Bruker Avance DRX 500 (¹H: 500 and ¹³C: 125.77 MHz) or Bruker Avance DPX 360 (¹H: 360 and ¹³C: 90.55 MHz) or Bruker Ultrashield 300 (¹H: 300 and ¹³C: 75.45 MHz) spectrometers using CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃CN, acetone-d₆, THF-d₈ or CD₃OD as solvents. Chemical shifts are given in ppm, calibrated on the residual solvent peak (7.27 and 77.16 ppm for CDCl₃, 1.94 and 1.30 ppm for CD₃CN respectively for ¹H and ¹³C), coupling constants “J” are expressed in Hertz (multiplicity: s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, dt = double triplet, q = quadruplet, quint = quintet, sext = sextet, m = multiplet). IR spectroscopy was performed with a Bruker Tensor 27 equipped with a Golden Gate single reflection ATR system as a neat or with a Mattson Galaxy Series 500 FT-IR as a film. Elemental analysis was done on a CHNS EA1110 by CE Instrument. Electrospray ionization (ESI) high resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a FT/ICR mass spectrometer Bruker 4.7T BioApex II, relative intensities are given in parenthesis. Electrospray ionization (LRMS-ESI) mass spectra (MS) were performed on Bruker Esquire HCT (ion trap) by direct infusion.

Liquid chromatography mass spectrometry routine analysis (LC-MS) were performed on a Dionex HPLC equipped with a photodiode array detector (PDA-100) and a Thermo Finnigan AQA mass spectrometer detector. Gradient elution was performed using two solvents: A: H₂O + 7 mM formic acid and B: MeCN + 5 mM formic acid. The flow was set at 0.5 mL/min. Gradient table was 0 min 5 %B; 4 min 100 % B; 7 min 100 %B. The column was an InterChrom Strategy 3 μm C18-2 50 x 2.0 mm equipped with a precolumn. The UV detection set at 250 nm with a span of 100 nm.

¹⁸⁴ Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518-1520.

¹⁸⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(14), 2923-2925.

Experimental part for chapter 2

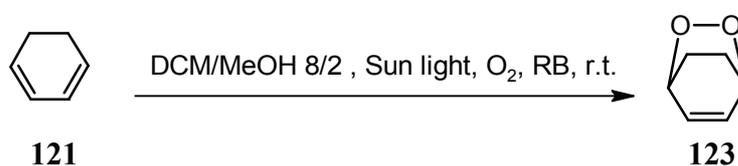


General procedure for alternative reducing agent testing

A 100 mL two necked round-bottomed flask was loaded with freshly redistilled cyclopentadiene (500 mg, 7.6 mmol), Rose Bengal (25 mg, 0.023 mmol), reducing agent (7.6 mmol) and methanol. Oxygen was bubbled through the solution while it was irradiating with an OSRAM ULTRA-VITALUX[®] lamp placed 20 cm away. The reaction mixture was maintained at *r.t.* using a water bath. Reaction evolution was followed by ¹H-NMR. When the starting material had disappeared, DMF (556 mg 7.6 mmol) was added as internal ¹H-NMR standard. Yield of diol **126** was estimated using ¹H-NMR integration data.

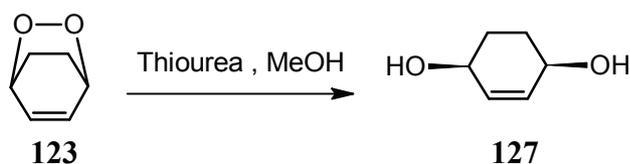
(1R,3S)-cyclopent-4-ene-1,3-diol (**126**)

Following the general procedure for alternative reducing agent testing, using 1.890 g of pentahydrated sodium thiosulfate, the desired diol **126** was obtained with a ¹H-NMR yield of 15 %.



2,3-dioxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene (**123**)

In a 500 mL Erlenmeyer flask, a solution of cyclohexadiene **121** (1 g, 12.5 mmol), Rose Bengal (10 mg, 0.009 mmol) in CHCl₃/MeOH 8/2 was flushed with O₂ and capped with a septum. The solution was sunlight irradiated during 2 days on the window ledge while aerated with an O₂-balloon. SM **121** consumption was followed by HPLC. Reaction mixture was concentrated under vacuum and chromatographed using DCM as eluant to yield an off-white solid (497 mg, 4.44 mmol, 36 %) characterized as desired endoperoxyde **123**. *R_f*=0.35 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.48 (d, *J*=9.08 Hz, 2 H) 2.28 (d, *J*=9.08 Hz, 2 H) 4.66 (br. s., 2 H) 6.68 (t, *J*=3.86 Hz, 2 H). LC-MS: 1.83 min.

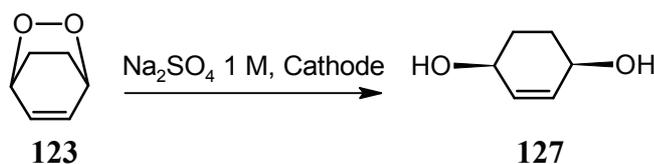


(1R,4S)-cyclohex-2-ene-1,4-diol (**127**)

In a 25 mL round-bottomed flask, endoperoxyde **123** (50 mg, 0.45 mmol), thiourea (68 mg, 0.9 mmol) and MeOH (5 mL) were stirred at *r.t.* for 18h. Reaction progress was monitored by TLC (DCM). Reaction mixture was concentrated and chromatographed with MeCN/DCM 50/50 as eluant to yield the diol **127** (51 mg, 0.45 mmol, quant.) as a colourless oil. $R_f=0.20$ (MeCN/DCM 50/50). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.50 - 1.97 (m, 4 H) 3.39 (br. s., 2 H) 4.10 (br. s., 2 H) 5.82 (s, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 28.16, 65.18, 132.38.

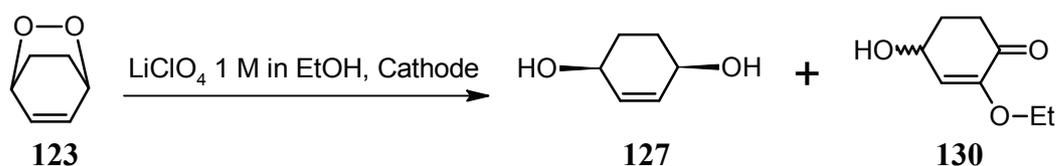
Typical procedure for electrochemical reduction of endoperoxyde **123**

150 mL of electrolyte was poured into the cathode flask and 250 mL of the same electrolyte was poured into the flask dedicated to the anode. Flasks were flushed with a stream of nitrogen maintained all the reaction time. Circulation of electrolytes was started and potential (1400 mV) was applied between the anode and the cathode. After 5 min, an endoperoxyde **123** (100 mg, 0.89 mmol) suspension in water (5 mL) was added to the electrolyte in the cathode part. The reaction progress was monitored by current evolution (from 35 mA at the beginning to less than 1 mA at the end) and by TLC (MeCN/DCM 50/50). At the end, the reaction mixture was collected, concentrated under vacuum and the solid residue was ready for further treatment. For more information see annexes.



(1R,4S)-cyclohex-2-ene-1,4-diol (**127**)

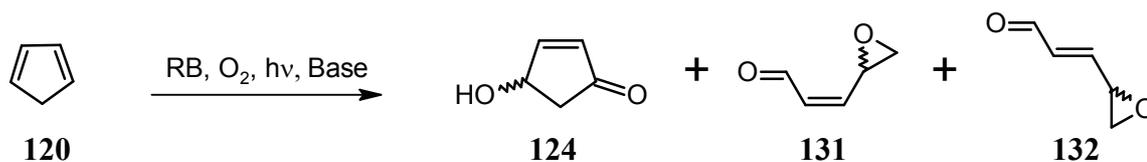
Following the general procedure for electrochemical reduction of endoperoxyde **123**, After 5 hours the reaction was complete. The solid residue obtained after concentration under vacuum was washed 3 times with MeCN. Organic solution was concentrated under vacuum to yield the desired pure diol **127** (76 mg, 0.67 mmol, 75%) as a colourless oil.



2-ethoxy-4-hydroxycyclohex-2-en-1-one (130)

Following the general procedure for electrochemical reduction of endoperoxide **123**, After 2 hours at 1.8V the reaction was complete. The solid residue obtained after concentration under vacuum was washed 3 times with DCM. Organic solution was concentrated under vacuum to yield the crude product. After flash chromatography (gradient DCM /MeCN 80/20 → 50/50) two pure products were isolated. The first colourless oil was identified as the diol **127** (10 mg, 0.088 mmol, 10 %). The second colourless oil was characterized as the product **130** (11 mg, 0.07 mmol, 8 %). $R_f=0.44$ (MeCN/DCM 50/50). ^1H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.38 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 2.16 (br. s., 1 H) 2.25 - 2.33 (m, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.64 - 2.85 (m, 1 H) 3.78 (q, $J=6.96$ Hz, 2 H) 4.67 (br. s., 1 H) 5.80 (d, $J=2.72$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 14.34, 32.36, 35.05, 63.46, 66.23, 118.73, 150.43, 193.78. IR (neat): 3422, 2981, 2932, 2874, 1682, 1621, 1395, 1205, 1143, 1051, 1022, 938, 860. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$, 179.0678; found, 179.0678. LC-MS: 1.74 min.

Typical procedure for the reaction of cyclopentadiene with singlet oxygen



Freshly distilled cyclopentadiene (0.5 g, 7.6 mmol), Rose Bengal (25 mg, 0.0023 mmol) and quinine (487 mg, 1.5 mmol) were dissolved in MeOH (50 mL) in a flame dried, argon flushed, 100 mL two-necked round-bottomed flask. The solution was stirred and cooled down to -20°C . Oxygen was bubbled through the solution using a needle while irradiated using an OSRAM ULTRA-VITALUX[®] lamp (Quartz burner and tungsten filament, 300 W). The reaction progress was monitored by LC-MS. After 2 hours the lamp was switched off and the reaction mixture stirred for 2 more hours at -20°C , after that it was allowed to warm up to *r.t.* Reaction mixture was concentrated and chromatographed using a gradient of DCM \rightarrow DCM/Et₂O 50/50 to yield the compound **124** (165 mg, 1.67 mmol, 22 %) as yellow oil and (**131** + **132**) (201 mg, 2.05 mmol, 27 %) as a yellow oil. The *Z* form (**3**) isomerises quickly at room temperature to yield the *E* form (**132**).

4- Hydroxycyclopentenone (**124**).

¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.11 (d, *J*=6.36 Hz, 1 H) 2.29 (dd, *J*=18.39, 2.04 Hz, 1 H) 2.79 (dd, *J*=18.62, 5.90 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 6.24 (d, *J*=5.45 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J*=5.90, 2.27 Hz, 1 H), ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 44.44, 70.67, 135.50, 163.02, 206.45. Characterisation is in accordance with lit.¹⁸⁶

Z-3-oxiran-2-ylacrylaldehyde (**131**).

Z-form has not been isolated as a pure product, but always with a small amount of *E*-form. Structural confirmation was done by comparing the mixture spectrum of (*Z* + *E*) with ¹H NMR description of **3** in lit.¹⁸⁷

E-3-oxiran-2-ylacrylaldehyde (**132**).

¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.79 (dd, *J*=5.45, 2.27 Hz, 1 H) 3.15 (t, *J*=4.77 Hz, 1 H) 3.58 (br. s., 1 H) 6.26 - 6.77 (m, 2 H) 9.57 (d, *J*=6.81 Hz, 1 H) Characterisation is in accordance with lit.¹⁸⁷

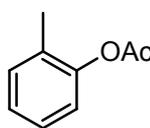
¹⁸⁶ Carreira, E. M.; Becker, N., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3857.

¹⁸⁷ Adams, W. R.; Trecker, D.J., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2631.

Experimental part for chapter 3

General procedure for the aerobic oxidation using light in test tube

Toluene derivative **134** (0.3 mmol), bromide source (0.06 mmol) and EtOAc (2.5 mL) were placed in a PYREX test tube and sealed with a septum. The test tube was sonicated. During irradiation (OSRAM ULTRA-VITALUX[®] placed at 20 cm) the reaction mixture was aerated using an O₂-balloon. Reaction evolution was monitored using ¹H-NMR, after evaporation under reduced pressure of a small portion of the reaction mixture. Yield and intermediary reaction evolution are estimated using ¹H-NMR integration data. Authentication of products **136** to **155**, except **146** was done by comparison of the spectroscopic data (NMR chemicals shifts) with authentic samples.



146

2-methylphenyl acetate (146)

Under argon, *o*-cresol (1 g, 9.25 mmol) was dissolved in DCM (20 mL). AcCl was added dropwise at *r.t.* while stirring, followed by pyridine (1 mL) and heated under reflux for 1 h. The progress was followed by TLC (DCM). The reaction was quenched with water and the organic phase was washed with CuSO₄ sat and dried with MgSO₄ sat. After concentration under vacuum (*r.t.*, 100 mbar), the crude material was distilled (120°C, 80 mbar) to yield the desired product (1.101 g, 79%) as a colourless liquid. Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁸⁸

General Procedure for the aerobic oxidation using light in the circulation setup

Toluene derivative **134**, MgBr₂ · Et₂O and EtOAc were placed in the circulation setup (depicted on scheme 84), O₂ was bubbled gently through the reaction mixture. The pump was started at 500 mL/min, followed by the lamp (OSRAM ULTRA-VITALUX[®]). Reaction evolution was monitored using ¹H-NMR.

¹⁸⁸ Chen, Y.-Z.; Weiss, R. G., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8(7), 916-925.

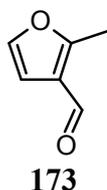
Experimental part for chapter 4

General procedure A for the oxidation with $^1\text{O}_2$ followed by the rearrangement of 3-(1-hydroxysubstituted)furan derivatives.

A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the corresponding 3-(1-hydroxysubstituted)furan (1.15 mmol), methylene blue (5.6 mg, 0.013 mmol) and MeCN (10 mL). The solution was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and oxygen was bubbled gently through the solution while irradiated (OSRAM ULTRA-VITALUX©, Quartz burner and tungsten filament, 300 W) The consumption of 3-hydroxymethylfuran was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). After 1h30, dimethyl sulfide (1 mL, 13.6 mmol) was added at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, rapidly followed by *para*-toluene sulfonic acid (218 mg, 1.15 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred for 2 h. A saturated solution of sodium carbonate (30 mL) and DCM (50 mL) were added. The layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography to obtain the desired aldehyde.

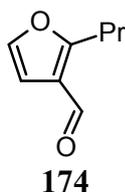
Procedure followed in order to obtain the ^1H -NMR yield using internal standard

After 2h at *r.t.* the reaction mixture was diluted to 25 mL with DCM in a measuring flask. 1 mL was placed in a 10 mL round bottomed flask with 1 mL of a 0.046 M solution of 2,4-dinitro-1-fluorobenzene (Internal Standard = IS) in CHCl_3 . The solution was concentrated under vacuum (100 mbar) and the residue was put in CDCl_3 . The yield was calculated knowing that the number of mole of IS is the same as the number of mole of SM. The ^1H -NMR signals used for the IS calculation are 8.96 ppm (m, 1H), 8.52 ppm (m, 1H) and for the aldehyde (e.g. **162**) 10.1 ppm (s, 1H), 6.9 ppm (s, 1H).



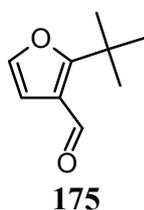
2-methyl-3-furaldehyde (173)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)ethanol **166** (129 mg) yielded a yellow liquid as the desired aldehyde (51 mg, 40%) after flash chromatography (SiO_2 , DCM/Hex, 60/40). $R_f = 0.47$ (DCM). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , δ): 9.92 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 185.0, 162.1, 142.1, 122.7, 108.1, 12.7. IR (film): 3155, 3128, 2926, 2840, 2744, 1687, 1579, 1526, 1426, 1397, 1235, 1124, 1040, 948, 895, 786, 754. Anal. calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$: C, 65.45; H, 5.49. Found: C, 65.10; H, 5.76.



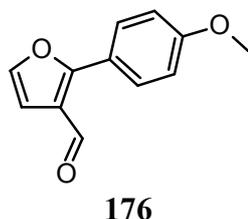
2-propyl-3-furaldehyde (174)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)butan-1-ol **167** (161 mg) yielded the desired aldehyde as a colourless liquid (60 mg, 38%) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). $R_f = 0.47$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 9.93 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (tq, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 184.9, 166.1, 142.2, 122.8, 107.9, 28.8, 24.8, 19.7. IR (film): 3153, 3126, 2966, 2935, 2876, 1682, 1584, 1524, 1424, 1396, 1248, 1206, 1125, 1018, 899, 754. Anal. calcd for C₈H₁₀O₂: C, 69.54; H, 7.30. Found: C, 69.17; H, 7.40.



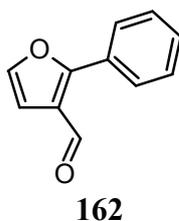
2-tert-butyl-3-furaldehyde (175)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol **168** (177 mg) yielded the desired aldehyde as a yellow liquid (45 mg, 26%) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). $R_f = 0.49$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 10.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 186.2, 171.4, 141.0, 122.6, 109.3, 35.9, 30.5. IR (film): 3130, 2974, 2935, 2910, 2874, 1674, 1567, 1523, 1479, 1464, 1407, 1367, 1266, 1159, 1064, 894, 758. Anal. calcd for C₉H₁₂O₂: C, 71.03; H, 7.94. Found: C, 70.90; H, 8.18.



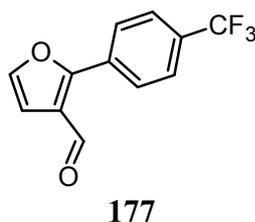
2-(4-methoxyphenyl)-3-furaldehyde (176)

Following the general procedure A from 3-furyl(4-methoxyphenyl)methanol **169** (235 mg) yielded the desired aldehyde as a yellow solid (68 mg, 29%) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). $R_f = 0.33$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 10.07 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 185.8, 161.9, 161.3, 142.3, 129.7, 122.1, 121.7, 114.6, 109.5, 55.6. IR (film): 2840, 2672, 1610, 1528, 1498, 1664, 2423, 1395, 1305, 1297, 1179, 1143, 1031, 836, 759, 690. Anal. calcd for C₁₂H₁₀O₃: C, 71.28; H, 4.98. Found: C, 71.36; H, 5.20.



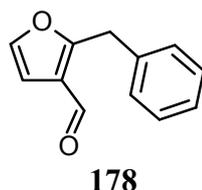
2-(phenyl)-3-furaldehyde (162)

Following the general procedure A from of 3-furyl(phenyl)methanol **161** (200 mg) yielded the desired aldehyde as a yellow solid (146 mg, 68%) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). R_f = 0.68 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 10.11 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 6.90 (s, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 185.8, 161.7, 145.9, 130.3, 129.1, 129.0, 128.2, 123.1, 109.5. IR (film): 3128, 3058, 2926, 2853, 2751, 1679, 1566, 1520, 1489, 1448, 1417, 1395, 1269, 1145, 1068, 1042, 890, 770, 693. Anal. calcd for C₁₁H₈O₂: C, 76.73; H, 4.68. Found: C, 76.47; H, 5.03.



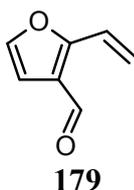
2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-furaldehyde (177)

Following the general procedure A from of 3-furyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanol **170** (279 mg) yielded the desired aldehyde as a colourless solid (196 mg, 71%) after flash chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc, 99/1). R_f = 0.51 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 10.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.17, 2H), 7.77 (d, J = 8.17, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.95 (s, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 185.2, 158.9, 143.6, 132.3, 128.3, 126.2, 125.4, 124.1, 122.4, 110.4. IR (film): 3129, 2858, 1679, 1620, 1500, 1422, 1327, 1267, 1170, 1126, 1069, 1017, 891, 847, 759, 688. Anal. calcd for C₁₂H₇F₃O₂: C, 60.01; H, 2.94. Found: C, 60.20; H, 3.04.



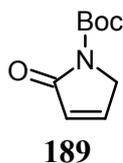
2-benzyl-3-furaldehyde (178)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)-2-phenylethanol **171** (216 mg) yielded the desired aldehyde as a yellow liquid (156 mg, 73%) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). R_f = 0.53 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 9.97 (s, 1H), 7.28 (3, 6H), 6.71 (s, 1H), 4.29 (s, 2H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 185.0, 163.1, 142.7, 136.3, 128.9, 128.7, 127.2, 122.9, 108.4, 33.2. IR (film): 3125, 3067, 3031, 2836, 2748, 1681, 1582, 1521, 1495, 1455, 1423, 1243, 1179, 1124, 1079, 1030, 888, 802. Anal. calcd for C₁₂H₁₀O₂: C, 77.40; H, 5.41. Found: C, 77.01; H, 5.59.

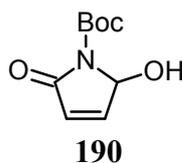


2-vinyl-3-furaldehyde (179)

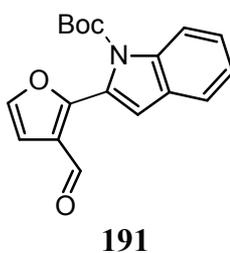
Following the general procedure A from THF/Et₂O solution of 1-(3-furyl)-2-phenylethanol **172** (260 mg) yielded the desired aldehyde as a slightly yellow oil (116 mg, 83%) after flash chromatography (SiO₂, DCM). R_f = 0.28 (DCM). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 5.59 (d, J =11.37 Hz, 1 H) 6.07 (d, J =17.43 Hz, 1 H) 6.76 (d, J =2.02 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J =17.31, 11.24 Hz, 1 H) 7.36 (d, J =1.77 Hz, 1 H) 10.05 (s, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 109.26, 119.86, 122.32, 122.84, 143.02, 158.82, 184.55. IR (neat): 3127, 2918, 2849, 1678, 1554, 1505, 1405, 1257, 1129, 893, 734, 631. LC-MS: 3.20 min.

***tert*-butyl 2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (189)**

Following the general procedure A from *tert*-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **181** (302 mg) yielded product **189** as a brown oil (5 mg, 2 %) after flash chromatography (SiO₂, Gradient: DCM→ Et₂O). R_f = 0.22 (DCM/Et₂O 90/10). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.55 (s, 9 H) 4.35 (t, J =1.98 Hz, 2 H) 6.16 (dt, J =6.18, 1.91 Hz, 1 H) 7.18 (dt, J =6.23, 2.08 Hz, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 28.23, 51.76, 83.14, 128.13, 145.20, 149.74, 169.23. IR (neat): 3090, 2974, 2932, 1768, 1737, 1714, 1358, 1291, 1155, 1102, 1052, 845, 810. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₉H₁₃NO₃Na, 206.0788; found, 206.0789. LC-MS: 2.85 min.

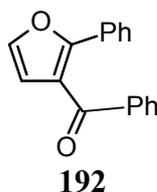
***tert*-butyl 2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (190)**

Following the general procedure A from *tert*-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **181** (302 mg) yielded product **190** as a brown oil (4 mg, 2 %) after flash chromatography (SiO₂, Gradient: DCM→ Et₂O). R_f = 0.10 (DCM/Et₂O 90/10). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.58 (s, 9 H) 4.02 (d, J =4.09 Hz, 1 H) 5.97 - 6.02 (m, 1 H) 6.17 (d, J =6.13 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J =6.13, 1.82 Hz, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 28.29, 82.33, 84.29, 128.94, 146.18, 150.37, 166.36. IR (neat): 3428, 2980, 2934, 1770, 1719, 1368, 1315, 1257, 1160, 1106, 1046, 982, 828, 702. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₉H₁₃NO₄Na, 222.0737; found, 222.0736. LC-MS: 2.50 min.

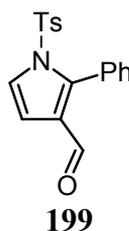


***tert*-butyl 2-(3-formyl-2-furyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (191)**

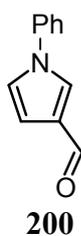
A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with *tert*-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1*H*-indole-1-carboxylate **184** (81 mg, 0.26 mmol), methylene blue (1.3 mg, 0.003 mmol) and MeCN (2.5 mL). The solution was cooled to -40 °C and oxygen was bubbled gently through the solution while irradiated (OSRAM ULTRA-VITALUX®, Quartz burner and tungsten filament, 300 W). The consumption of *tert*-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1*H*-indole-1-carboxylate **184** was followed by LC-MS. After 1h30, dimethyl sulfide (0.25 mL, 3.07 mmol) was added at -40 °C, rapidly followed by *para*-toluene sulfonic acid (50 mg, .26 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred for 2 h. A saturated solution of sodium carbonate (10 mL) and DCM (20 mL) were added. The layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography (DCM/Hex 80/20) to obtain the desired aldehyde (43 mg, 0.95 mmol, 83 %) as a yellow solid. R_f = 0.40 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 6.91 (d, J =8.63 Hz, 2 H) 7.32 (t, J =7.49 Hz, 1 H) 7.45 (t, J =7.95 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.64 (d, J =7.72 Hz, 1 H) 8.27 (d, J =8.17 Hz, 1 H) 9.94 (s, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 27.89, 84.44, 108.34, 115.71, 116.16, 121.58, 123.63, 125.37, 125.39, 126.50, 128.23, 137.84, 143.45, 149.32, 155.98, 185.51. IR (neat): 3105, 2975, 2835, 1742, 1675, 1617, 1454, 1367, 1317, 1231, 1137, 1071, 1013, 847, 745, 708. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₈H₁₇NO₄Na, 334.1050; found, 334.1057. LC-MS: 4.63 min.

**phenyl(2-phenyl-3-furyl)methanone (192)**

Following the general procedure A from phenyl(2-phenyl-3-furyl)methanol **193** (288 mg) yielded the desired aldehyde as a brown liquid (5 mg, 2 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 50/50). $R_f = 0.55$ (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 6.70 (d, $J=1.89$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 3 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.79 - 7.85 (m, 2 H). ¹³C NMR (75 MHz, DICHLOROMETHANE-*d*₂) δ ppm 114.21, 121.50, 128.01, 128.83, 128.85, 129.51, 130.14, 130.41, 133.33, 138.64, 141.97, 156.32, 192.04. IR (neat): 3252, 3061, 1652, 1482, 1447, 1294, 1155, 1062, 880, 772, 724, 690. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₇H₁₂O₂Na, 271.0730; found, 271.0730. LC-MS: 4.46 min.

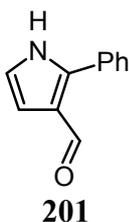
**1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (199)**

Following the general procedure A from *N*-[3-furyl(phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide **196** (377 mg) yielded the desired aldehyde as a colourless liquid (309 mg, %) after flash chromatography (SiO₂, DCM). $R_f = 0.19$ (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 6.77 (d, $J=3.59$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 6 H) 7.36 (t, $J=7.55$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 9.34 (s, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 21.82, 108.52, 123.77, 127.19, 127.73, 127.75, 128.17, 129.83, 129.99, 132.31, 134.90, 143.22, 145.88, 186.87. IR (neat): 3151, 3064, 2830, 2746, 1674, 1596, 1472, 1424, 1376, 1303, 1176, 1127, 956, 763, 682. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₈H₁₆N₁O₃SNa, 326.0845; found, 326.0848. LC-MS: 4.34 min.



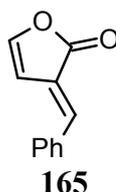
1-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (200)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)-1-phenylmethanamine **197** (199 mg) yielded a mixture of desired aldehyde as a yellow oil (125 mg, 64 %) and starting material (35 mg, 18 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM). $R_f = 0.17$ (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 6.81 (dd, $J=3.02, 1.70$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=2.36$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.52 (m, 5 H) 7.67 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 9.86 (s, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 109.76, 121.30, 122.47, 127.29, 127.50, 128.30, 130.02, 139.71, 185.65. IR (neat): 3120, 2920, 2851, 1671, 1599, 1537, 1510, 1461, 1355, 1272, 1208, 1082, 1050, 806, 750, 690. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₁H₉NONa, 194.0576; found, 194.0582. LC-MS: 3.50 min.



2-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (201)

Following the general procedure A from 1-(3-furyl)-1-phenylmethanamine **198** (199 mg) yielded the desired aldehyde as a yellow solid (18 mg, 9 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Et₂O 95/5). $R_f = 0.08$ (DCM). ¹H NMR (300 MHz, DICHLOROMETHANE-*d*₂) δ ppm 6.73 (t, $J=2.74$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.43 - 7.56 (m, 5 H) 9.04 (br. s., 1 H) 9.85 (s, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, DICHLOROMETHANE-*d*₂) δ ppm 109.12, 120.27, 122.92, 129.33, 129.43, 129.52, 131.08, 186.76. IR (neat) : 3185, 3115, 3003, 2829, 1633, 1602, 1481, 1447, 1373, 1283, 1269, 1189, 1076, 892, 773, 689. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₁H₉NONa, 194.0576; found, 194.0573. LC-MS: 3.16 min.

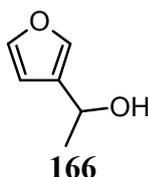


3-benzylidenefuran-2(3H)-one (165)

A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the 3-furyl(phenyl)methanol **161** (200 mg, 1.15 mmol), methylene blue (5.6 mg, 0.013 mmol) and MeCN (10 mL). The solution was cooled to -40 °C and oxygen was bubbled gently through the solution while irradiated (OSRAM ULTRA-VITALUX[®], Quartz burner and tungsten filament, 300 W) Consumption of 3-furyl(phenyl)methanol was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). After 1h30, dimethyl sulfide (1 mL, 13.6mmol), rapidly followed by *para*-toluene sulfonic chloride (218 mg, 1.15 mmol) were added at -40°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred for 2 h. A saturated solution of sodium carbonate (30 mL) and DCM (50 mL) were added. The layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography (DCM/Hex, 50/50) to obtain the desired product (53mg, 27%) as a yellow liquid. $R_f = 0.53$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.58 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 169.5, 147.4, 137.8, 134.7, 130.7, 130.3, 129.2, 123.2, 106.3. IR (film): 3127, 2922, 2854, 1764, 1624, 1597, 1563, 1451, 1346, 1291, 1224, 1174, 1138, 1057, 980, 756, 690.

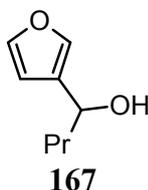
General procedure B for reaction of 3-furaldehyde derivative with Grignard reagent

A 100 mL, three-necked, flame dried round-bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with 3-furaldehyde (50 mmol) and dried diethylether (25 mL) under argon. The solution was cooled to -15 °C and a solution of the corresponding Grignard reagent (55 mmol) in THF was added gently. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred during 15 minutes. Consumption of 3-furaldehyde was followed by TLC (DCM/MeOH, 95/5). After 15 minutes, NH₄Cl sat. (15 mL) was added and the reaction mixture was transferred in a separating funnel. The resulting emulsion was suppressed with small amount of HCl 1M (Never get to acidic conditions). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). Organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography to obtain the desired product. Grignard reaction procedure is in accordance with procedure published by Pawlicki.¹⁰²



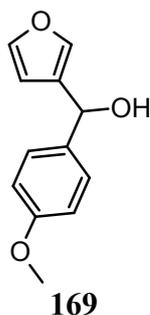
1-(3-furyl)ethanol (166)

Following the general procedure B from 3-furaldehyde and methyl magnesium bromide yielded the desired alcohol as a colourless liquid after flash chromatography (SiO₂, DCM). $R_f = 0.22$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.36 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.83 (q, $J = 6.36$ Hz, 1H), 2.09 (bs, 1H), 1.46 (d, $J = 6.36$ Hz, 3H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 143.4, 128.6, 130.4, 108.6, 63.0, 24.0. IR (film): 3359, 2977, 2931, 2876, 1596, 1503, 1449, 1371, 1331, 1293, 1161, 1100, 1065, 1025, 961, 874, 794.



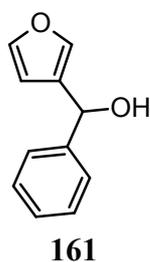
1-(3-furyl)butan-1-ol (167)

1-furan-3-ylbutan-1-one (0.478g, 34.6mmol) was reduced using an excess of NaBH₄ in MeOH. The reaction was quenched with water. After extraction with DCM and concentration a slightly yellow oil was obtained in quantitative yield. (SiO₂, DCM). $R_f = 0.17$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 6.58$ Hz, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 143.4, 139.1, 129.4, 108.6, 66.8, 40.0, 19.0, 14.0. IR (film): 3371, 2990, 2935, 2874, 1595, 1502, 1467, 1380, 1291, 1160, 1101, 1065, 1022.



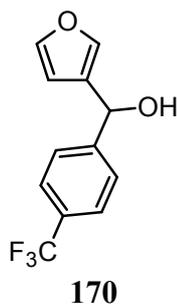
3-furyl(4-methoxyphenyl)methanol (**169**)

Following the general procedure B from 3-furaldehyde (2.29 g, 23.8 mmol) and 4-methoxyphenyl magnesium bromide (0.5 M in THF, 50 mL, 25 mmol) yielded the desired alcohol (3.01g, 62%) as a yellow liquid after flash chromatography (SiO₂, DCM/MeOH, 99/1 + trace of Net₃). Alcohol (**169**) was not stable; when transferred, the product was filtered through basic aluminium oxide. It was quickly analysed and used for the next step. R_f = 0.43 (DCM/MeOH, 98/2). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 (s, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (bs, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 159.3, 143.5, 135.5, 129.3, 113.9, 109.4, 69.3, 55.4. IR (film): 3371, 2990, 2935, 2874, 1595, 1502, 1467, 1380, 1291, 1160, 1101, 1065, 1022.



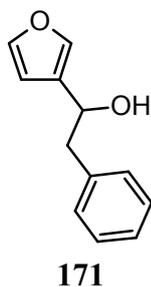
3-furyl(phenyl)methanol (**161**)

Following the general procedure B from 3-furaldehyde (4.8 g) and phenyl magnesium bromide (1 M in THF, 55 mL) yielded the desired alcohol (5.07g, 58%) as an off white powder after flash chromatography (SiO₂, DCM/MeOH, 99/1). R_f = 0.27 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 (m, 7H), 6.34 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.16 (s, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 143.6, 143.1, 139.9, 129.0, 128.7, 128.0, 126.5, 109.3, 69.6. IR (film): 3365, 3031, 2874, 1602, 1502, 1454, 1197, 1157, 1024. Anal. calcd for C₁₁H₁₀O₂: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.84; H, 5.87.



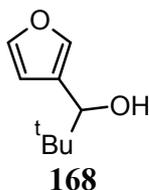
3-furyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanol (170)

Following the general procedure B from 3-furaldehyde and 4-trifluoromethylphenyl magnesium bromide yielded the desired alcohol as a slightly yellow liquid after flash chromatography (SiO₂, DCM/Hex, 90/10). $R_f = 0.33$ (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.31 (bs, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 146.9, 144.0, 140.1, 130.1 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.5, 126.7, 125.6 (q, $J = 3.3$ Hz), 122.7, 109.1, 68.8. IR (film): 3339, 2891, 1927, 1621, 1504, 1418, 1328, 1161, 1126, 1068, 1029, 1016, 965, 876, 806, 771, 733.



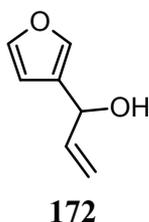
1-(3-furyl)-2-phenylethanol (171)

Following the general procedure B from 3-furaldehyde and benzyl magnesium bromide yielded the desired alcohol as an orange liquid after flash chromatography. $R_f = 0.53$ (DCM/MeOH 98/2). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 (s, 1H), 7.25 (m, 6H), 6.39 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.03 (bs, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 134.3, 139.21, 137.8, 129.6, 128.6, 126.8, 108.7, 68.0, 44.7. IR (film): 3549, 3386, 3029, 2922, 1951, 1882, 1814, 1604, 1496, 1454, 1159, 1078, 1027, 875, 793, 731, 700.



1-(3-furyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (168)

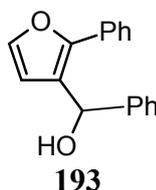
A 50 mL, three-necked, flamedried roundbottomed flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with 3-furaldehyde (0.8 g, 8.3 mmol) and dried THF (20 mL) under Argon. The solution was cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of tert-butyllithium (20 mL, 1.7M in Hexane, 12.5 mmol) was added gently. Consumption of 3-furaldehyde was followed by TLC (DCM). After 5 min, a saturated solution of NH_4Cl (20 mL) was added slowly. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. DCM was added. Organic phase was separated and washed with water (50 mL) dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by reduces pressure distillation to yielded the desired alcohol (0.94g, 74%) as a colourless liquid. $R_f = 0.27$ (DCM). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , δ): 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.09 (bs, 1H), 0.91 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , δ): 142.4, 140.0, 126.7, 110.1, 75.6, 35.3, 25.8. IR (film): 3441, 2956, 2908, 2871, 1501, 1480, 1465, 1365, 1215, 1159, 1047, 1022, 1007.



1-(3-furyl)prop-2-en-1-ol (172)

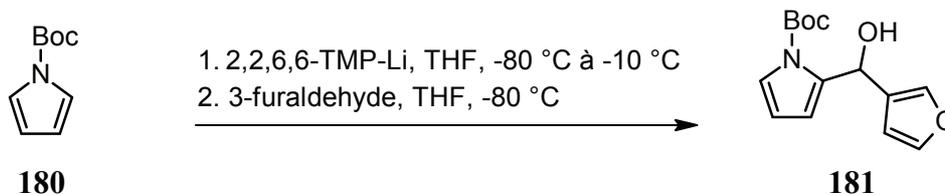
A 100 mL, three-necked, flamed-dried round bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with 3-furaldehyde (874 mg, 9.1 mmol) and dried diethylether (10 mL) under argon. The solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of the vinyl Grignard 1 M in THF (10 mL; 10 mmol) was added gently. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for 5 minutes. The progress was monitored by LC-MS. After 5 minutes, the reaction was quenched by addition of water (15 mL). The amount of the resulting emulsion was decrease with HCl 1M without reaching into acidic conditions. The reaction mixture was transferred in a separating funnel. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (1 x 50 mL). Organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , and partially concentrated under reduced pressure in order to obtain a solution of **15** in a THF and diethyl ether mixture. This solution is used as crude for the next step.

Data from a solution of 55% (^1H NMR estimation) of **172** in THF and diethyl ether mixture. $R_f = 0.90$ (DCM). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.95 (br. s., 1 H) 5.17 (t, $J = 5.18$ Hz, 1 H) 5.21 (dt, $J = 10.11, 1.26$ Hz, 1 H) 5.36 (dt, $J = 17.18, 1.26$ Hz, 1 H) 5.95 - 6.18 (m, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.28 - 7.56 (m, 2 H). ^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 68.21, 109.08, 115.56, 127.72, 139.47, 139.53, 143.59. LC-MS: 2.58 min.



Phenyl(2-phenyl-3-furyl)methanol (**193**)

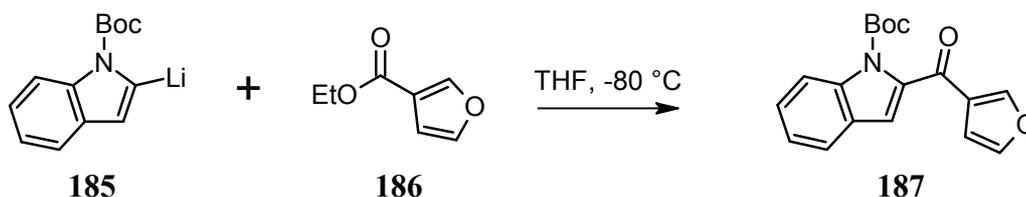
Following the general procedure B from 2-(phenyl)-3-furaldehyde (100 mg, 0.58 mmol) (**162**) and phenyl lithium (0.36 mL Sol. 1.8 M in Bu_2O , 0.64 mmol) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ yielded the desired alcohol (144 mg, 0.58 mmol, 99 %) as a yellow oil after flash chromatography (DCM). $R_f = 0.19$ (DCM). ^1H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.16 (d, $J = 4.09$ Hz, 1 H) 6.08 (d, $J = 4.09$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J = 1.82$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.48 (m, 8 H) 7.66 (d, $J = 7.27$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 68.60, 111.50, 123.64, 126.48, 126.65, 127.76, 128.05, 128.64, 128.83, 130.76, 141.83, 142.99, 150.45. IR (neat): 3332, 3061, 3030, 1595, 1511, 1486, 1446, 1152, 1060, 1016, 892, 768, 964. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$, 273.0886; found, 273.0891. LC-MS: 4.19 min.



tert-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1H-pyrrole-1-carboxylate (**181**)

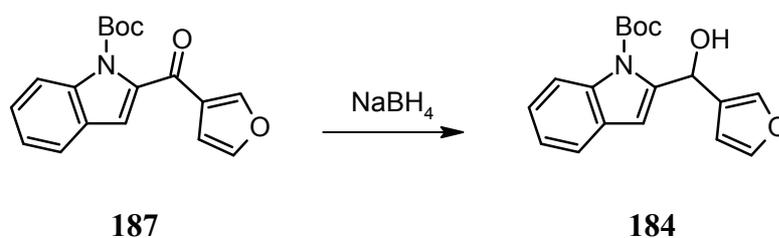
To a dry 100 mL round-bottomed flask was added 8 mL of THF and 0.68 mL (4 mmol) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine. The mixture was cooled to $-80\text{ }^\circ\text{C}$, and 4 mmol of n-butyllithium was added. The mixture was stirred 5 min at $-80\text{ }^\circ\text{C}$ and 5 min at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ and then cooled to $-80\text{ }^\circ\text{C}$. To this mixture was added 0.67 mL (4 mmol) of **180**, and the mixture was stirred a further 45 min at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. 3-furaldehyde (0.34 mL, 4.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. The consumption of 3-furaldehyde was monitored by LC-MS and after 2 h 3 mL of 1 N NaOH was added to the mixture at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was immediately allowed to warm to room temperature, the organic layer separated, and 20 mL of ether was added. The organic layer was

washed twice with NH_4Cl sat. Removal of the solvent on the rotary evaporator yielded an oil which was chromatographed (SiO_2 , DCM) to obtain 0.882 g (3.35 mmol, 84 %) of brown oil. $R_f=0.21$ (DCM). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.59 (s, 9 H) 4.49 (d, $J=5.85$ Hz, 1 H) 5.98 - 6.01 (m, 1 H) 6.02 - 6.04 (m, 1 H) 6.07 (t, $J=3.40$ Hz, 1 H) 6.40 (dd, $J=1.79, 0.66$ Hz, 1 H) 7.19 (dd, $J=3.40, 1.70$ Hz, 1 H) 7.39 (t, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 28.00, 62.94, 84.88, 109.80, 110.35, 113.87, 122.47, 126.60, 137.21, 139.90, 142.82, 150.32. IR (neat): 3468, 2981, 1720, 1371, 1339, 1324, 1159, 1122, 1066, 1021, 1009, 873, 846, 759, 726. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$, 286.1050; found, 286.1047. LC-MS: 4.07 min.



***tert*-butyl 2-(3-furoyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (187)**

To a dry 100 mL round-bottomed flask was added 8 mL of THF and 0.68 mL (4 mmol) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine. The mixture was cooled to -80 °C, and 4 mmol of *n*-butyllithium was added. The mixture was stirred 5 min at -80 °C and 5 min at -10 °C and then cooled to -80 °C. To this mixture was added 0.67 mL (4 mmol) of *N*-Boc-indole **183**, and the mixture was stirred a further 45 min at -80 °C. Ethyl 3-furoate **186** (0.54 mL, 4.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -80 °C. The consumption of ethyl 3-furoate was monitored by LC-MS and after 2.3 h, water was added to the mixture at -80 °C. The solution was immediately allowed to warm to room temperature, the organic layer separated, and 20 mL of ether was added. The organic layer was washed twice with NH_4Cl sat. Removal of the solvent on the rotary evaporator yielded an oil which was chromatographed (SiO_2 , Gradient: DCM/Hex 50/50 \rightarrow DCM) to obtain 0.139 mg (0.446 mmol, 11 %) of brown oil. $R_f=0.40$ (DCM). ^1H NMR (360 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 6.94 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=8.17$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.17 (d, $J=8.63$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (91 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 27.69, 84.96, 109.35, 114.18, 115.14, 122.31, 123.56, 126.97, 127.73, 128.09, 137.68, 137.85, 144.53, 148.95, 149.27, 180.74. IR (neat): 3132, 2980, 1737, 1651, 1394, 1368, 1324, 1257, 1219, 1154, 1103, 1020, 872, 789, 746. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$, 334.1050; found, 334.1055. LC-MS: 4.61 min.



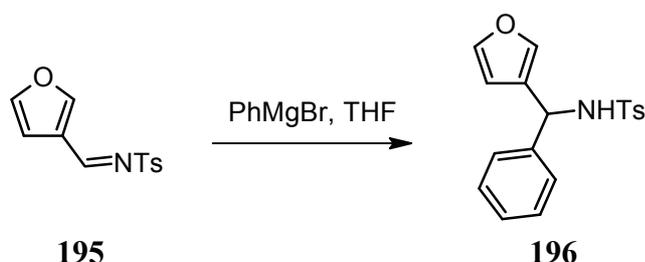
tert-butyl 2-[3-furyl(hydroxy)methyl]-1H-indole-1-carboxylate (184)

tert-butyl 2-(3-furoyl)-1H-indole-1-carboxylate (**187**) (0.135 g, 0.434 mmol) was reduced using an excess of NaBH₄ in MeOH. The reaction was quenched with water. After extraction with DCM and concentration, a brown oil (114 mg, 0.364 mmol, 84 %) was characterized as the desired compound and used without purification for further reaction. *R_f* = 0.33 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.70 (s, 9 H) 4.69 (d, *J* = 5.00 Hz, 1 H) 6.17 (d, *J* = 4.54 Hz, 1 H) 6.47 (d, *J* = 9.54 Hz, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.31 (t, *J* = 7.72 Hz, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 3 H) 8.00 (d, *J* = 8.17 Hz, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 28.58, 64.25, 85.80, 110.18, 110.51, 116.08, 121.51, 123.55, 125.04, 126.84, 129.10, 136.90, 140.44, 142.90, 143.32, 151.99. IR (film): 3435, 2979, 1730, 1711, 1453, 1370, 1328, 1157, 1118, 1026, 874, 745. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₈H₁₉NO₄Na, 336.1206; found, 336.1207. LC-MS: 4.41 min.



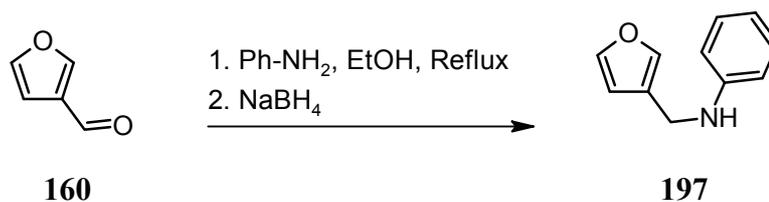
***N*-[(1E)-3-furylmethylene]-4-methylbenzenesulfonamide (195)**

To a stirred mixture of 3-furaldehyde **160** (480 mg, 5 mmol) and *p*-tosylamide (942 mg, 5.5 mmol) in methylene chloride (25 mL) was added trifluoroacetic anhydride (1.155 g, 5.5 mmol) and heated to reflux for 12 h. The reaction mixture was poured into cold water and extracted with DCM. The organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to obtain crude product. Flash column chromatography (Hex/ Et₂O 65/35) yielded pure **195** as a white solid, (365 mg, 1.47 mmol, 88%). *R_f* = 0.19 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.43 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.34 (d, *J* = 8.17 Hz, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.85 (d, *J* = 8.17 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 21.79, 108.18, 123.42, 128.16, 129.93, 135.26, 144.70, 145.56, 152.17, 161.93. IR (neat): 3219, 3158, 1594, 1549, 1351, 1316, 1283, 1160, 1143, 1086, 978, 869, 827, 810, 745, 665. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₂H₁₁N₁O₃SNa, 272.0352; found, 272.0354. LC-MS: 3.80 min.



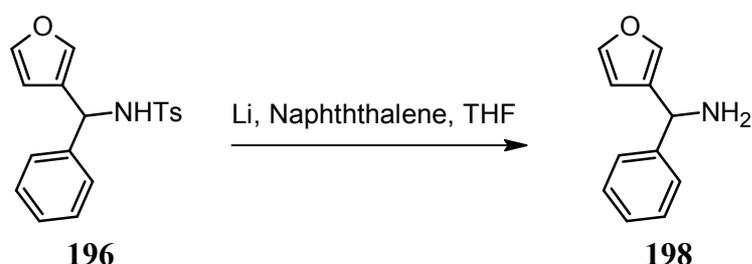
***N*-[3-furyl(phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (196)**

Following the general procedure B from **195** (300 mg, 1.2 mmol) and phenyl Grignard (1.26 mmol) yielded the desired tosylamine **196** (389 mg, 99 %) as a white solid after flash chromatography (SiO₂, DCM). *R_f* = 0.22 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.43 (s, 3 H) 5.34 (d, *J* = 7.72 Hz, 1 H) 5.53 (d, *J* = 7.72 Hz, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.12 - 7.39 (m, 8 H) 7.63 (d, *J* = 8.17 Hz, 2 H), ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 21.62, 54.24, 109.60, 126.38, 127.16, 127.24, 127.89, 128.64, 129.51, 137.54, 139.83, 140.64, 143.39, 143.72. IR (neat): 3244, 3032, 2922, 2868, 1598, 1497, 1434, 1316, 1153, 1095, 1049, 1018, 931, 874, 835, 811, 681. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₈H₁₇N₁O₃SNa, 350.0821; found, 350.0816. LC-MS: 4.16 min.



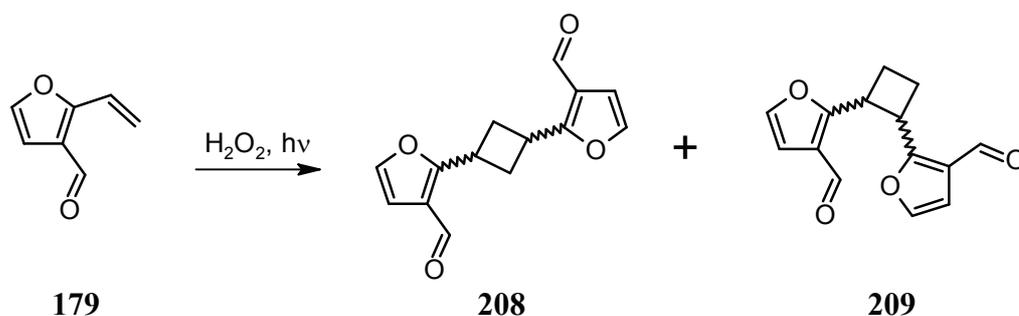
***N*-(3-furylmethyl)aniline (153)**

A 100 mL three-necked flame-dried round-bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with 3-furaldehyde **160** (2 g, 20.8 mmol), aniline (2.09 g, 22.9 mmol) and dried ethanol (50 mL) under argon. The reaction mixture was warmed up to reflux. The progress was monitored using NMR. After 4h, NaBH₄ (787 mg, 20.8 mmol) was added in portion while stirring at 0°C. The reaction mixture was warmed up to reflux for 30 min. The reaction mixture was carefully quenched by addition of water and then extracted with ether, dried and concentrated under vacuum to yield a brown liquid (3.377 g, 94%). The product is pure enough for further use without purification. *R_f* = 0.50 (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.84 (br. s., 1 H) 4.18 (s, 2 H) 6.43 (d, *J* = 1.51 Hz, 1 H) 6.68 (dd, *J* = 8.59, 1.04 Hz, 2 H) 6.75 (dt, *J* = 14.64, 0.99 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J* = 8.50, 7.36 Hz, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 39.51, 110.31, 113.11, 117.94, 123.46, 129.40, 140.11, 143.45, 148.11. IR (neat): 3410, 3050, 2847, 1602, 1503, 1432, 1316, 1247, 1157, 1063, 1020, 873, 751, 693. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₁H₁₂N₁O₁Na, 174.0913; found, 174.0914. LC-MS: 3.43 min.



1-(3-furyl)-1-phenylethanamine (**198**)

To a green suspension of lithium wire (60 mg, 8.58 mmol), and naphthalene (6.3 mg, 0.05 mmol) in THF (5 mL) was slowly added (*ca.* 10 min) a solution of the tosylamine **196** (200 mg, 0.61 mmol) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stirring was carried on for 1 h and the solution was allowed to warm up to *r.t.* and stirred for 1 night. The reaction progress was monitored by TLC (DCM). The resulting mixture was then hydrolysed with water (5 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 20 mL), washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. After chromatography (DCM/MeOH sat. NH_3 98/2) a yellow oil (57 mg, 54 %) was obtained. $R_f = 0.20$ (DCM/MeOH sat. NH_3 98/2). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DICHLOROMETHANE-}d_2$) δ ppm 1.95 (br. s., 2 H) 5.08 (s, 1 H) 6.29 (dd, $J=1.70, 0.76$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.63 (m, 7 H). ^{13}C NMR (91 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 52.57, 109.70, 126.78, 127.34, 128.65, 130.44, 139.24, 143.34, 145.28. IR (neat): 3370, 3300, 31061, 3027, 2918, 2850, 1601, 1500, 1493, 1453, 1156, 1018, 873, 701. LRMS-ESI (m/z): Molecular peak not visible due to formation of the corresponding benzylic cation. Calcd for (corresponding benzylic cation) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}$, 157.06; found, 157.06. LC-MS: 2.06 min.



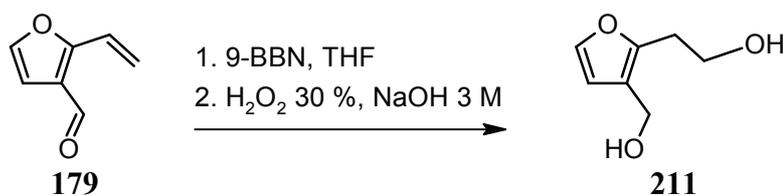
In a 2 mL HPLC vial, 2-vinyl-3-furaldehyde (**179**) (10 mg, 0.08 mmol), H₂O₂ 30% (0.1 mL, 1mmol) and 1 mL of THF were placed. The vial was capped with a septum, homogenised by manual agitation and then irradiated using the Rayonet PhotoReactor at 300nm. The consumption of 2-vinyl-3-furaldehyde **179** was followed by LC-MS. After 1 hour, the reaction was completed. Water was added and after extraction with diethyl ether and concentration, the crude material was chromatographed using a gradient DCM/Et₂O (99/1) → (95/5) to yield the dimer **208** (6 mg, 61%) and the dimer **209** (3 mg, 30%) both as a white solid.

2,2'-cyclobutane-1,3-diyl-di(3-furaldehyde) (**208**)

R_f = 0.30 (DCM/Et₂O 95/5). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.45 - 2.69 (m, 2 H) 4.20 - 4.76 (m, 2 H) 6.70 (s, 2 H) 7.39 (s, 2 H) 9.82 (s, 2 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 24.34, 37.63, 108.66, 122.62, 142.90, 163.48, 184.41. IR (neat): 3122, 2918, 2851, 1662, 1582, 1426, 1399, 1250, 1129, 902, 796, 755, 733, 397. HRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₄H₁₂O₄Na, 267.0620; found, 267.0628. LC-MS: 3.65 min.

2,2'-cyclobutane-1,2-diyl-di(3-furaldehyde) (**209**)

R_f = 0.20 (DCM/Et₂O 95/5). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.22 - 2.62 (m, 2 H) 2.71 - 3.10 (m, 2 H) 4.58 (br. s., 2 H) 6.55 (s, 2 H) 7.21 (s, 2 H) 9.75 (s, 2 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 22.74, 37.67, 108.87, 122.78, 142.32, 162.73, 184.99. IR (neat): 2917, 2850, 1662, 1563, 1423, 1312, 1257, 1127, 1074, 1036, 903, 760, 736. LRMS-ESI (*m/z*): Calcd for C₁₄H₁₂O₄Na, 267.1; found, 267.0. LC-MS: 3.61 min.



A 50 mL, three-necked, flame dried round bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with 2-vinyl-3-furaldehyde **179** (331 mg, 2.71 mmol) and dried THF (10 mL) under argon. The solution was cooled to 0 °C and a solution of 9-BBN (21.68 mL, 10.84 mmol, 0.5 M in THF) was added gently. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred under argon. The progress was monitored by LC-MS. After 12 hours, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and treated by addition of NaOH 10 M (3 mL) followed by H₂O₂ 30 % (2 mL). The reaction mixture was warmed at 50 °C for 2 hours under vigorous stirring. The reaction mixture was poured into a separating funnel and extracted three times with diethyl ether. Organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 90/10) to yield the desired diol **211** as a colourless oil (290 mg, 2.04 mmol, 75 %).

2-[3-(hydroxymethyl)-2-furyl]ethanol (**211**)

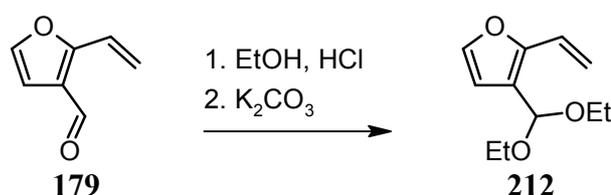
R_f = 0.39 (DCM/MeOH 90/10). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.72 (br. s., 2 H) 2.89 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.43 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 29.70, 56.13, 60.57, 111.52, 121.28, 141.05, 150.56. LC-MS: 1.57 min.



The diol **211** (645mg, 4.54 mmol) was dissolved in DCM (10 mL) and treated with activated MnO₂ (2.96 g, 34 mmol) at *r.t.*. The reaction progress was monitored by LC-MS. After 24 h the reaction mixture was filtered through *celite* with MeCN. After concentration under vacuum the crude was purified by column chromatography (DCM/MeOH 98/2) to obtain (362 mg, 2.58 mmol, 57 %) of the desired aldehyde **6** as a yellow oil which is stocked diluted in CHCl₃ (without EtOH as stabilizer) and used rapidly for further steps.

2-(2-hydroxyethyl)-3-furaldehyde (203)

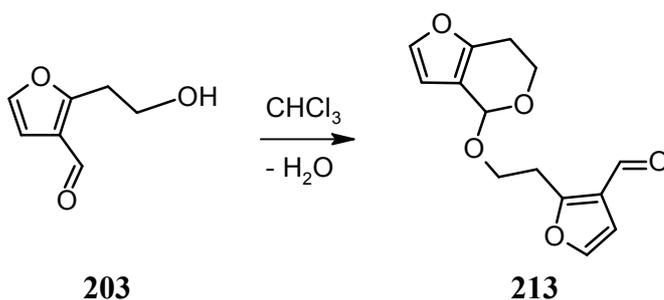
$R_f = 0.49$ (DCM/MeOH 90/10). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.90 (br. s., 1 H) 3.22 (t, $J=6.14$ Hz, 2 H) 3.97 (t, $J=6.14$ Hz, 2 H) 6.73 (d, $J=1.89$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 9.95 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 30.77, 60.78, 108.64, 123.87, 142.69, 162.32 185.51. LC-MS: 1.95 min.



The aldehyde **179** (1000 mg, 8.19 mmol) is stirred in dried ethanol (50 mL) in presence of a trace of hydrochlorhydric acid (0.02 mL of a 4 M solution in 1,4-dioxane). The reaction progress was monitored using NMR. After 24h, the reaction is stopped by addition of dried K_2CO_3 . The reaction mixture was filtered and concentrated to obtain a brown liquid (1255 mg, 6.4 mmol, 78%) which was used without purification for the next step.

3-(diethoxymethyl)-2-vinylfuran (212)

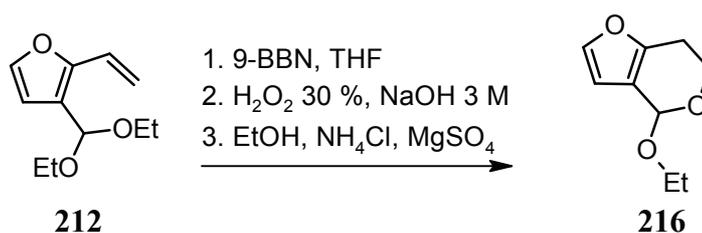
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.22 (t, $J=6.99$ Hz, 6 H) 3.45 - 3.68 (m, 4 H) 5.20 (dd, $J=11.43, 1.61$ Hz, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.69 (dd, $J=17.56, 1.51$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 6.75 (dd, $J=17.47, 11.43$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=1.89$ Hz, 1 H)



The aldehyde **203** is stored in CHCl_3 . After three days the dimer **213** was formed. Purification by FC (DCM/EtOAc 85/15) yield a yellow oil characterized as compound **213**.

2-[2-(6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyran-4-yloxy)ethyl]-3-furaldéhyde (213)

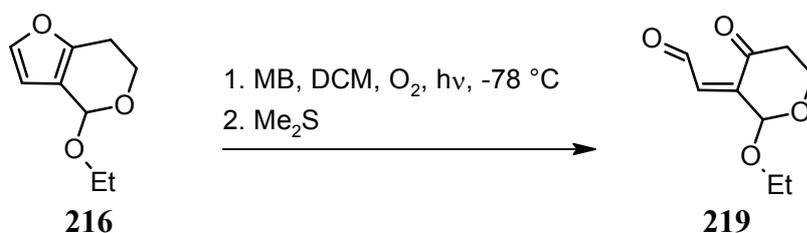
$R_f = 0.28$ (DCM/EtOAc 95/5). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.52 (dd, $J=16.58$, 3.41 Hz, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 3.29 (t, $J=6.36$ Hz, 2 H) 3.87 - 4.00 (m, 3 H) 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 5.48 (s, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 9.95 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 24.27, 28.26, 58.09, 65.41, 95.65, 108.31, 108.67, 116.42, 123.77, 141.56, 142.56, 150.62, 162.31, 185.28. IR (neat): 3124, 2883, 2752, 1677, 1584, 1522, 1428, 1320, 1247, 1124, 1082, 1041, 896, 756. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$, 285.0733; found, 285.0734. LC-MS: 3.59 min.



A 100 mL, three-necked, flame dried round bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the vinyl **212** (1255 mg, 6.4 mmol) and dried THF (25 mL) under argon. The solution was cooled to 0 °C and a solution of 9-BBN (21.25 mL, 10.88 mmol, 0.5 M in THF) was gently added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred under argon. The progress was monitored by LC-MS. After 12 hours, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and treated by addition of NaOH 10M (5 mL) followed by H₂O₂ 30% (5 mL). The reaction mixture was warmed at 50 °C for 2 hours under vigorous stirring. The reaction mixture was poured into a separating funnel and extracted three times with diethyl ether. Organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil is taken in dry ethanol (100 mL) and a small amount of NH₄Cl and MgSO₄ were added. The solution was stirred at *r.t.* under argon. The progress was monitored using NMR. After 24h, the reaction mixture was filtered, concentrated to yield, after flash chromatography (DCM), a yellow liquid (319 mg, 1.9 mmol, 30%) characterized as the desired product.

4-ethoxy-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyran (216)

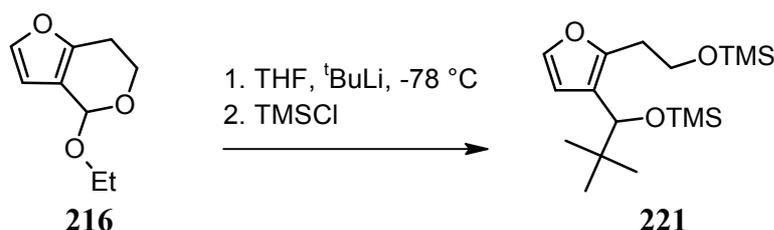
$R_f = 0.49$ (DCM/EtOAc 95/5). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.27 (t, $J=7.18$ Hz, 3 H) 2.54 (ddd, $J=16.19$, 3.92, 1.42 Hz, 1 H) 2.86 (ddd, $J=16.24$, 11.14, 6.04 Hz, 1 H) 3.64 (dq, $J=9.63$, 7.11 Hz, 1 H) 3.83 - 3.98 (m, 2 H) 4.12 (td, $J=11.3$, 4.0 Hz, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.33 (d, $J=1.89$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 15.51, 24.38, 57.83, 63.60, 95.20, 107.93, 117.00, 141.42, 150.52. IR (neat): 3119, 2976, 2932, 2882, 1505, 1432, 1398, 1319, 1251, 1114, 1083, 1039, 1007, 963, 897, LC-MS: 3.59 min.



A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the starting material **216** (20 mg, 0.12 mmol), methylene blue (1 mg, 0.002 mmol) and DCM (10 mL). The solution was cooled to -78 °C and oxygen was bubbled gently through the solution while it was irradiated (OSRAM ULTRA-VITALUX©, Quartz burner and tungsten filament, 300 W). The consumption of **216** was followed by TLC (DCM). After 30 min, dimethyl sulfide (0.09 mL, 12 mmol) was added at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature then stirred during 2 h. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure and immediately taken in deuterated DCM and analysed by NMR.

(2Z)-(2-ethoxy-4-oxodihydro-2H-pyran-3(4H)-ylidene)acetaldehyde (**219**)

Due to the instability of compound **219**, spectroscopic data comes for crude product. ¹H NMR (300 MHz, DICHLOROMETHANE-*d*₂) δ ppm 1.23 (t, *J*=7.08 Hz, 3 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 5.37 (s, 1 H) 6.03 (dd, *J*=7.08, 0.85 Hz, 1 H) 9.95 (d, *J*=6.99 Hz, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, DICHLOROMETHANE-*d*₂) δ ppm 15.24, 43.23, 58.54, 64.16, 101.13, 133.87, 148.79, 192.91, 197.34.

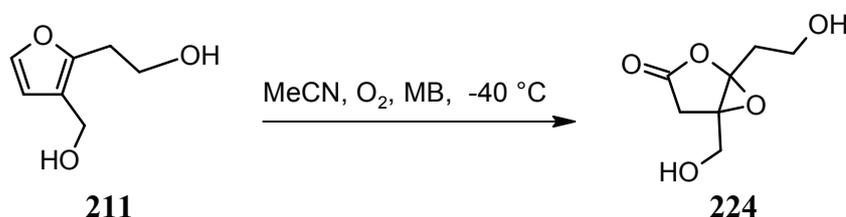


A 25 mL, three-necked, flame dried round bottom flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with compound **216** (40 mg, 0.238 mmol) and dried THF (5 mL) under argon. The solution was cooled to -78 °C and a solution of ^tBuLi (0.17 mL, 0.262 mmol, 1.6 M in THF) was gently added. 5 min after the addition, TMSCl (31 mg, 0.286 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred under argon. Water was gently added and the reaction mixture was poured into a separating funnel and extracted three times with diethyl ether. Organic phases were combined, washed with Na₂CO₃ sat., dried over anhydrous MgSO₄, and

concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was chromatographed (DCM) to yield a colourless liquid (5 mg, 0.015 mmol, 6 %) characterized as the compound **221**.

(2-(3-(2,2-dimethyl-1-((trimethylsilyl)oxy)propyl)furan-2-yl)ethoxy)trimethylsilane (221)

R_f = 0.67 (DCM). ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -0.03 (s, 9 H) 0.11 (s, 9 H) 0.85 (s, 9 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 3.81 - 3.87 (m, 2 H) 4.19 (s, 1 H) 6.27 (d, J =1.70 Hz, 1 H) 7.20 (d, J =1.89 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm -0.44, 0.09, 26.05, 30.72, 36.73, 60.77, 75.23, 111.49, 122.25, 139.88, 148.00. IR (neat): 2956, 2908, 2870, 1516, 1481, 1390, 1361, 1250, 1089, 1072, 1040, 880, 837, 747. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$, 365.1939; found, 365.1938.

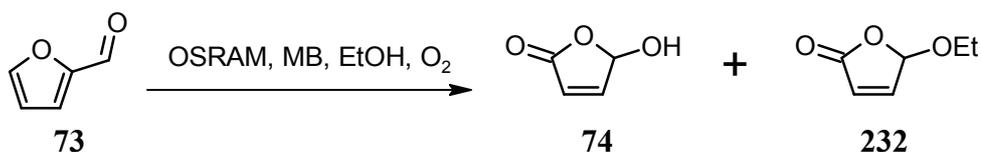


A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the starting material **211** (52 mg, 0.365 mmol), methylene blue (1 mg, 0.002 mmol) and MeCN (10 mL). The solution was cooled to -40 °C and oxygen was bubbled gently through the solution while it was irradiated (OSRAM ULTRA-VITALUX©, Quartz burner and tungsten filament, 300 W). The consumption of **211** was followed by LC-MS and TLC (DCM/MeOH 90/10). After 15 min. of irradiation, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Reaction mixture was concentrated under reduced pressure and chromatographed (EtOAc/MeOH 99/1) to yield the compound **224** (6 mg, 0.034 mmol, 10 %) as a yellow oil.

1-(2-hydroxyethyl)-5-(hydroxymethyl)-2,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-3-one (224)

Spectroscopic data comes for partially contaminated product R_f = 0.40 (DCM/MeOH 90/10). ^1H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 2.29 (br. s., 1 H) 2.63 (d, J =14.99 Hz, 1 H) 2.87 (d, J =19.07 Hz, 1 H) 3.17 (d, J =19.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J =12.72 Hz, 1 H) 3.90 - 4.07 (m, 3 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 29.79, 34.30, 57.83, 59.34, 64.69, 90.37, 172.83. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5\text{Na}$, 197.0420; found, 197.0429.

Experimental part for chapter 6



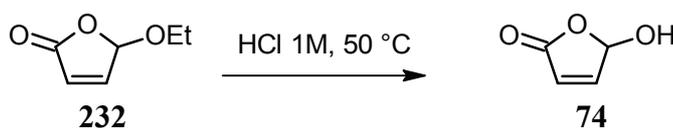
In a 250 mL two-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, 2-furaldehyde (13.9 g, 0.145 mol), methylene blue (3.5 mg, $9.4 \cdot 10^{-5}$ mol) and hydrochlorhydric acid 37 % (20 μ l, $2 \cdot 10^{-4}$ mol) were dissolved in ethanol (135 mL). The reaction mixture was stirred and maintained at 20°C with a water bath. Oxygen was bubbled through the solution using a needle while the round-bottomed flask was irradiated using by OSRAM ULTRA-VITALUX[®] lamp (Quartz burner and tungsten filament) 300 W. The reaction progress was monitored by LC-MS. After 20 h, the lamp was switched off and the reaction mixture was concentrated and chromatographed using DCM/MeOH 95/5 as an eluant to yield the desired compound **74** (6.04 g, 0.0604 mol, 42%) as a white crystalline solid after crystallisation in DCM and the 4-ethoxybutenolide **232** as a slightly yellow liquid (10.35 g, 0.0808 mol, 56%).

4-hydroxybutenolide (74)

$R_f = 0.25$ (DCM/MeOH 95/5). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 5.07 (br. s., 1 H) 6.23 (d, $J=5.90$ Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=5.45$ Hz, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 99.06, 124.67, 152.37, 171.88. IR (neat): 3252, 3114, 2913, 2728, 1722, 1275, 1194, 1128, 1082, 984, 897, 827, 679. LC-MS: 0.58 min.

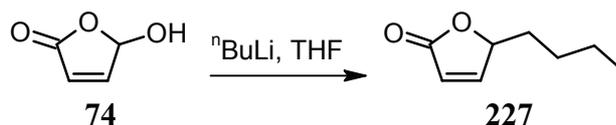
4-ethoxybutenolide (232)

$R_f = 0.75$ (DCM/MeOH 95/5). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.27 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 3.30 - 4.22 (m, 2 H) 5.93 (s, 1 H) 6.22 (d, $J=5.45$ Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=5.45$ Hz, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 15.14, 66.33, 103.33, 125.11, 150.49, 170.72. LC-MS: 2.20 min.



In a 100 mL two-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, were placed the 4-ethoxybutenolide **232** (10.6 g, 82.7 mmol) and 50 mL of HCl 1M. The reaction was stirred and progress was monitored by LC-MS. The reaction mixture was warmed up to 50°C for 1h. After cooling down at *r.t.*, DCM was added and the hydrochloric acid was removed by extraction with NaOH. Organic phases were concentrated, cooled down to -20°C for crystallisation. The precipitate was filtered, dried under vacuum to obtain the desired product **74** (1.45g, 14.5 mmol, 18 %) as a white crystalline powder.

Typical procedure for the reaction of 4-hydroxybutenolide with n-butyllithium



In a 25 mL two-necked flame-dried Argon flushed round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, were placed the 4-hydroxybutenolide **74** (150 mg, 1.5 mmol) and 15 mL of dried THF. The reaction was stirred and cooled down to -78°C. ⁿBuLi solution 1.6M in hexane (1.97 mL, 3.15 mmol) was added over 1h using a dispenser (press syringe). The reaction was warmed up to 0°C and slowly quenched with HCl 1M. Diethyl ether was added and the organic phases were washed with water, dried and concentrated under vacuum. The resulting oil was allowed to stand at 4°C overnight. Chromatography was performed using DCM as solvent and yielded a colourless oil, characterized as the desired product (127 mg, 0.906 mmol, 60%).

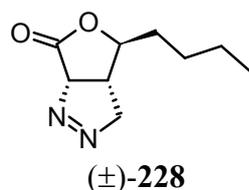
4-butylbutenolide (227)

R_f = 0.16 (DCM). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.90 (t, J =6.58 Hz, 3 H) 1.30 - 1.53 (m, 4 H) 1.53 - 1.96 (m, 2 H) 5.03 (t, J =5.68 Hz, 1 H) 6.09 (d, J =5.90 Hz, 1 H) 7.45 (d, J =5.45 Hz, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.78, 22.35, 26.99, 32.80, 83.39, 121.45, 156.33, 173.16. LC-MS: 3.38 min.

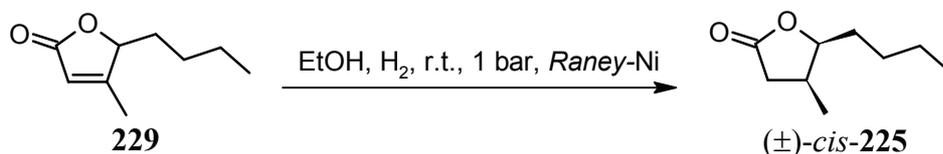
5-butyl-4-methylfuran(5 H)-one (229)

$R_f = 0.12$ (DCM). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.88 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.16 - 1.61 (m, 5 H) 1.72 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 4.57 - 5.01 (m, 1 H) 5.77 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.93, 13.98, 22.47, 26.48, 31.68, 84.71, 116.94, 168.84, 173.47. LC-MS: 3.51 min.

From separated experiment was isolated:

**4-butyl-3,4-dihydro-6H-furo[3,4-c]pyrazol-6-one (228)**

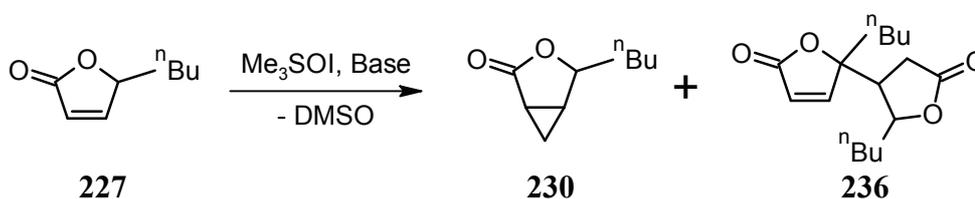
228 was isolated and purified by column chromatography (Hex/EtOAc (66/33)) as a yellow oil. $R_f = 0.30$ (Hex/EtOAc (50/50)). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.92 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.25 - 1.51 (m, 4 H) 1.57 - 1.84 (m, 2 H) 2.53 - 2.77 (m, 1 H) 3.91 (dt, $J=7.33, 5.31$ Hz, 1 H) 4.65 - 4.91 (m, 2 H) 5.51 (dt, $J=9.03, 2.18$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.99, 22.43, 27.02, 36.27, 37.61, 85.39, 86.27, 94.52, 168.29. LC-MS: 3.55 min.



A vigorously stirred solution of **229** (326mg, 21.1 mmol) in EtOH (10 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure in presence of *Raney Ni* (ca. 650 mg of a 50 % aqueous solution after washed three times with EtOH) for 20 h at *r.t.* The mixture was filtered through *Celite* and evaporated. The crude mixture was chromatographed using (Hex/Et₂O (75/25)) as an eluant. The desired product was isolated as a slightly yellow oil (243 mg, 15.6 mmol, 74%).

(±)-cis-Whisky lactone (225)

$R_f = 0.20$ (DCM). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.91 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.00 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.41 (m, 2 H) 1.43 - 1.57 (m, 2 H) 1.58 - 1.76 (m, 2 H) 2.19 (dd, $J=16.81$, 3.78 Hz, 1 H) 2.45 - 2.64 (m, 1 H) 2.68 (dd, $J=16.71$, 7.85 Hz, 1 H) 4.42 (ddd, $J=9.35$, 5.38, 4.53 Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.96, 14.06, 22.65, 28.14, 29.69, 33.12, 37.68, 83.82, 177.11. IR (neat): 2959, 2874, 1779, 1466, 1384, 1294, 1210, 1170, 973, 928, 633. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$, 179.1043; found, 179.1043.

Typical procedure for the reaction of 4-butylfuran-2(5H)-one (227) with Me_3SOI 

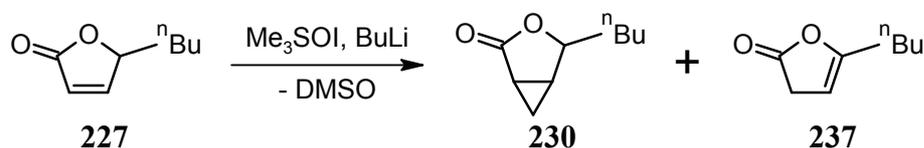
In a 25 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, KOH (56 mg, 1 mmol), Me_3SOI (220 mg, 1 mmol) and DMSO (2 mL) were stirred under argon at *r.t.*. A solution of 5-butylfuran-2(5H)-one **227** (140 mg, 1 mmol) in DMSO (2 mL) was added drop-wise at *r.t.* over 1 min. The reaction mixture was stirred at *r.t.* and monitored by LC-MS. After 5 min the reaction was quenched with water (5 mL). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). After flash chromatography (gradient: DCM \rightarrow DCM/ Et_2O 95/5) two products were obtained. At first one the desired 4-butyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1(5)-en-2-one (**230**) (6 mg, 0.04 mmol, 4%) as a yellow liquid and then the dimeric compound 2,2'-dibutyl-3',4'-dihydro-2,3'-bifuran-5,5'(2H,2'H)-dione (**236**) (50 mg, 0.18 mmol, 36%) as a yellow liquid.

4-butyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1(5)-en-2-one (230)

$R_f = 0.24$ DCM. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.84 - 0.89 (m, 1 H) 0.92 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.16 - 1.27 (m, 1 H) 1.31 - 1.48 (m, 4 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 4.33 (t, $J=6.23$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 12.59, 14.05, 17.85, 22.44, 22.59, 26.51, 35.99, 81.44, 176.26. IR (neat): 3081, 2957, 2931, 2862, 1762, 1466, 1344, 1183, 1085, 1012, 979, 950, 823, 733. 629. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$, 177.0886; found, 177.0886.

2,2'-dibutyl-3',4'-dihydro-2,3'-bifuran-5,5'(2H,2'H)-dione (236)

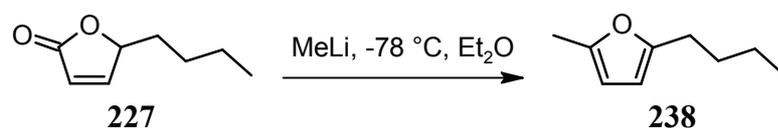
Spectroscopic data from a inseparable mixture of 2 diastereoisomers (ratio 5:1) $R_f = 0.14$ (DCM). ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.81 - 0.92 (m, 6 H) 1.17 - 1.47 (m, 8 H) 1.59 - 1.92 (m, 4 H) 2.27 - 2.37 (m, 1 H) 2.51 - 2.76 (m, 2 H) 4.11 - 4.30 (m, 1 H) 6.21 (d, $J=5.67$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=5.58$ Hz, 1 H). Selected data of the minor stereoisomere: 6.18 (d, $J=5.67$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.89, 13.93, 22.33, 22.66, 25.20, 27.35, 30.35, 35.01, 35.93, 45.62, 80.52, 90.65, 123.87, 155.78, 171.53, 174.78. Selected data of the minor stereoisomere: 27.50, 30.08, 34.90, 46.59, 80.13, 90.05, 123.41, 156.41, 171.45, 174.82. IR (neat): 2957.8, 2932.5, 2872, 1753, 1467, 1189, 1122, 1009, 980, 933, 823, 753. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$, 303.1567; found, 303.1566.



In a 25 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, Me_3SOI (220 mg, 1 mmol) in THF (20 mL) was stirred under argon at 0°C and treated with BuLi 1.6 M in Hexane (0.63 mL, 1 mmol). A solution of 5-butylfuran-2(5H)-one (**227**) (140 mg, 1 mmol) in THF (4 mL) was added drop-wise at *r.t.* over 1 h while vigorously stirred. The reaction mixture was monitored by LC-MS. After 5 min of post-reaction, the reaction mixture was quenched with NH_4Cl sat. (5 mL). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). After flash chromatography (gradient: $\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$ 95/5) two products were obtained. At first one the desired 4-butyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1(5)-en-2-one (**230**) (8 mg, 0.06 mmol, 5%) as a yellow liquid and then the 5-butylfuran-2(3H)-one (**237**) (59 mg, 0.42 mmol, 42%) as a yellow liquid.

5-butylfuran-2(3H)-one (237)

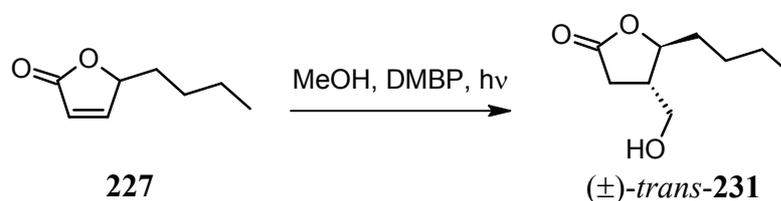
$R_f = 0.38$ DCM. ^1H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.89 (t, $J=7.49$ Hz, 3 H) 1.26 - 1.40 (m, 2 H) 1.42 - 1.63 (m, 2 H) 2.26 (t, $J=7.04$ Hz, 2 H) 3.14 (d, $J=2.27$ Hz, 2 H) 5.08 (br. s., 1 H) ^{13}C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.76, 22.14, 27.83, 27.96, 33.98, 98.24, 157.33, 177.10. IR (neat): 2957, 2932, 2862, 1761, 1465, 1343, 1183, 1013, 979, 951, 822, 629. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$, 163.0730; found, 163.0734. LC-MS: 3.80 min.



In a 10 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, 5-butylfuran-2(5H)-one (**227**) (200 mg, 1.43 mmol) in Et₂O (3 mL) was stirred under argon at -78 °C and treated over 1h with MeLi 1.6 M in Et₂O (0.9 mL, 1.43 mmol). The reaction mixture was monitored by LC-MS. After 5 min of post reaction at -78 °C., the reaction mixture was quenched using H₂O (5 mL). The reaction mixture was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). After flash chromatography (DCM) furane (**238**) (27 mg, 0.2 mmol, 14%) was isolated as a yellow liquid.

2-butyl-5-methylfuran (**238**)

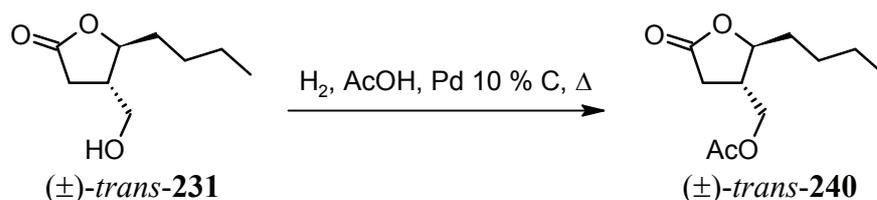
$R_f = 0.38$ (Hex). ¹H NMR (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.93 (t, $J=7.27$ Hz, 3 H) 1.32 - 1.41 (m, 2 H) 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.57 (t, $J=7.49$ Hz, 2 H) 5.84 (s, 2 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.65, 13.98, 22.44, 27.90, 30.45, 105.20, 105.84, 150.15, 154.93. IR (neat): 2957, 2926, 2861, 1570, 1457, 1380, 1252, 1220, 1056, 1020, 946, 842, 776, 667. LC-MS: 4.80 min.



A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirrer, was loaded with 4-butylbutenolide **227** (150 mg, 1.07 mmol), the sensitizer (52 mg, 0.214 mmol) and 14 mL of methanol. The solution was degassed 5 min with N₂ and irradiated with an OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp at *r.t.* The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). When the starting material was consumed (*ca.* 2 h) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash chromatography (CCM/ Et₂O 80/20) to yield the desired alcohol **231** (142 mg, 0.825 mmol, 77 %) as a slightly yellow oil.

(±)-trans-5-butyl-4-(hydroxymethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**231**)

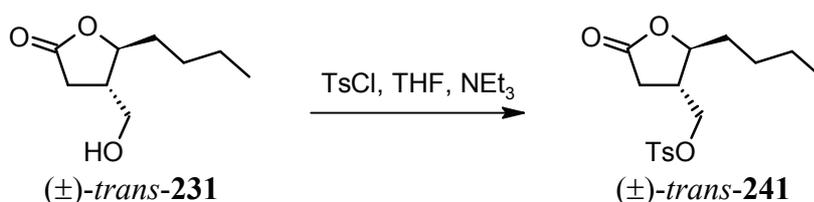
$R_f = 0.15$ (DCM/MeOH 98/2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.90 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.30 - 1.48 (m, 3 H) 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 2.06 (br. s., 1 H) 2.31 - 2.49 (m, 2 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 3.68 (d, $J=5.48$ Hz, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 14.02, 22.54, 27.67, 31.57, 35.04, 42.65, 63.05, 83.09, 176.87. IR (neat): 3444, 2956, 2932, 2872, 1750, 1465, 1421, 1189, 1075, 980, 928, 744, 666. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$, 195.0992; found, 195.1000.



In a 50 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer, starting material **231** (20 mg, 0.116 mmol), Pd/C (5 mg), acetic acid (5 mL) and HCl 37% (20 μL) were vigorously stirred under 1 bar of H_2 . The solution was heated at 110°C . The reaction progress was monitored by LC-MS. After 15 h the reaction was quenched with K_2CO_3 sat. (5 mL). The reaction mixture was extracted with DCM (3 x 10 mL). After flash chromatography (DCM/Et₂O 98/2) the acetate **240** (11 mg, 0.05 mmol, 44%) was obtained as a colourless liquid.

(±)-*trans*-(2-butyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl acetate (240)

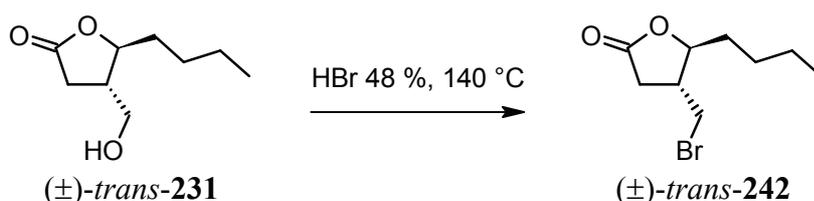
$R_f = 0.07$ (DCM). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.91 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.31 - 1.50 (m, 4 H) 1.59 - 1.73 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.34 - 2.43 (m, 1 H) 2.44 - 2.56 (m, 1 H) 2.70 (dd, $J=16.90, 8.59$ Hz, 1 H) 4.11 (dd, $J=5.67, 0.76$ Hz, 2 H) 4.27 (q, $J=6.04$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 14.00, 20.86, 22.50, 27.57, 31.90, 34.85, 39.91, 64.35, 82.77, 170.84, 175.65. IR (neat): 2919, 2850, 1774, 1739, 1467, 1424, 1367, 1228, 1173, 1037, 994, 797. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$, 237.1097; found, 237.1098.



In a flame-dried 25 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, starting material (**231**) (33 mg, 0.192 mmol), TsCl (55 mg, 0.287 mmol), NEt_3 (47 μL , 0.384 mmol) and THF (5 mL) were stirred under argon at reflux temperature. The reaction progress was monitored by TLC (DCM/ Et_2O 90/10). After 5 h the reaction was quenched with HCl 1 M (5 mL). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). After flash chromatography (DCM) the desired tosylate (**241**) (37 mg, 0.113 mmol, 59%) was obtained as a yellow oil.

(±)-*trans*-(2-butyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (241)

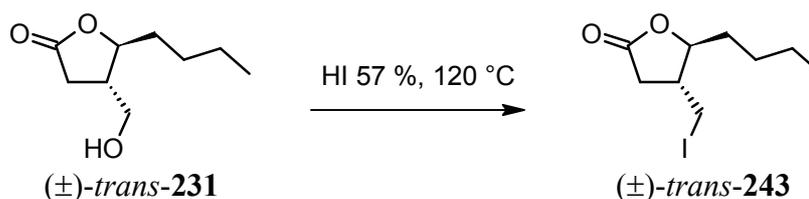
$R_f = 0.16$ DCM. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 0.88 (t, $J=6.81$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.37 (m, 4 H) 1.60 (q, $J=6.81$ Hz, 2 H) 2.30 (dd, $J=17.48, 7.04$ Hz, 1 H) 2.39 - 2.54 (m, 4 H) 2.58 - 2.72 (m, 1 H) 4.02 (d, $J=6.36$ Hz, 2 H) 4.20 (q, $J=6.36$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=8.17$ Hz, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 13.95, 21.80, 22.40, 27.47, 31.29, 34.69, 40.11, 69.13, 81.94, 128.00, 130.23, 145.61, 174.94. IR (neat): 2957, 2932, 2872, 1772, 1598, 1466, 1360, 1189, 1174, 1096, 962, 814, 665. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{SNa}$, 349.1080; found, 349.1075. LC-MS: 4.2 min.



In a 25 mL two-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, starting material (20 mg, 0.116 mmol) and hydrobromic acid 48% (5 mL) were stirred under Ar. The solution was heated up to 140 °C. The reaction progress was monitored by TLC (DCM/ Et_2O 98/2). After 1 h the reaction was quenched with K_2CO_3 sat. (10 mL). The reaction mixture was extracted with DCM (3 x 10 mL). After flash chromatography (DCM) the bromide derivative **242** (8 mg, 0.034 mmol, 29%) product was obtained as a yellow oil.

(±)-*trans*-4-(bromomethyl)-5-butyldihydrofuran-2(3H)-one (242)

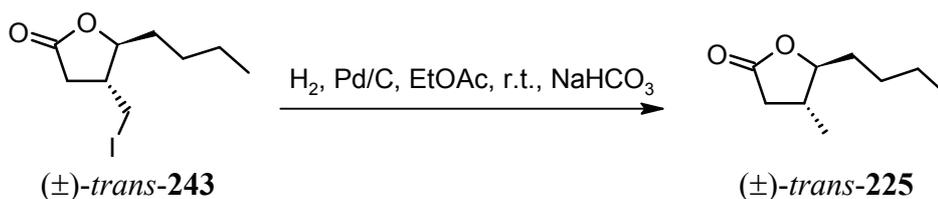
$R_f = 0.26$ DCM. ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.92 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.30 - 1.50 (m, 4 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 2.45 - 2.61 (m, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 3.38 - 3.51 (m, 2 H) 4.29 - 4.36 (m, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 14.01, 22.52, 27.56, 33.74, 34.15, 34.71, 42.52, 83.82, 175.14. IR (neat): 2957, 2931, 2832, 1770, 1465, 1420, 1256, 1206, 1175, 1077, 994, 925, 733, 672, 636. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{BrNa}$, 257.0148; found, 257.0150.



In a 25 mL two-necked round bottomed-flask equipped with a magnetic stirrer, starting material **231** (20 mg, 0.116 mmol) and hydriodic acid 57% (5 mL) were stirred under Ar. The solution was heated to reflux. The reaction progress was monitored by TLC (DCM/Et₂O 98/2). After 1 h the reaction was quenched with K₂CO₃ sat. (10 mL). The reaction mixture was extracted with DCM (3 x 10 mL). After flash chromatography (DCM) the iodine derivative **243** (8 mg, 0.034 mmol, 29%) product was isolated as a yellow oil.

(±)-*trans*-4-(iodomethyl)-5-butyldihydrofuran-2(3H)-one (243)

$R_f = 0.31$ DCM. ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.92 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.32 - 1.50 (m, 4 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.66 - 2.79 (m, 1 H) 3.15 - 3.22 (m, 1 H) 3.25 - 3.32 (m, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.14, 14.00, 22.52, 27.57, 34.49, 36.40, 42.75, 85.29, 174.90. IR (neat): 2955, 2930, 2861, 1767, 1465, 1418, 1358, 1215, 1172, 1074, 981, 924, 732. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{INa}$, 305.0009; found, 305.0007. LC-MS: 4.07 min.

Typical procedure for hydrogenation of halogenated derivative (242 and 243)

A vigorously stirred solution of **243** (33 mg, 0.117 mmol) in EtOAc (5 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure in presence of 10% Pd/C (5 mg) and sodium hydrogenocarbonate (20 mg, 0.234 mmol) for 36h at *r.t.* The reaction progress was monitored using by (DCM). The reaction mixture was filtered through *Celite* and concentrated to obtain the desired product as a slightly yellow oil (24 mg, quant.).

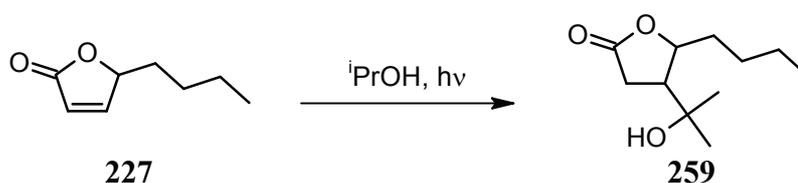
(±)-*trans*-Whisky lactone (225)

$R_f = 0.22$ (DCM). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.91 (t, $J=7.18$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.42$ Hz, 3 H) 1.25 - 1.52 (m, 4 H) 1.58 - 1.71 (m, 2 H) 2.13 - 2.27 (m, 2 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 14.05, 17.65, 22.63, 27.99, 33.85, 36.22, 37.29, 87.61, 176.77. IR (neat): 2959, 2931, 2864, 1775, 1459, 1423, 1382, 1331, 1283, 1255, 1210, 1071, 1124, 1078, 984, 942, 926, 855, 733, 662. HRMS-ESI (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$, 179.1043; found, 179.1044.

Experimental part for chapter 7

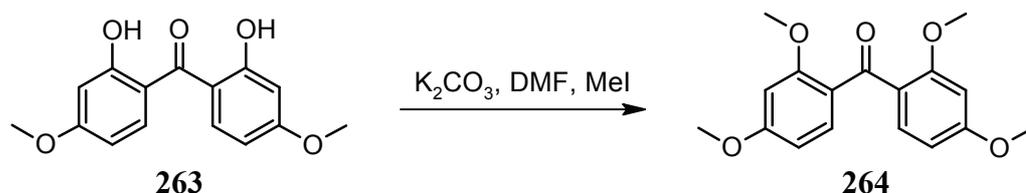
General procedure C for photoaddition of alcohols with 4-butylbutenolide without sensitizer

A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with a magnetic stirring bar, was loaded with the 4-butylbutenolide **227** (0.5 mmol, 70 mg) and 10 mL of the desired alcohol. The solution was degassed 5 min with N₂ and irradiated using the Rayonet photochemical reactor at *r.t.* The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). When the starting material was consumed, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography to yield the desired alcohol.



5-butyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**259**)

Following the general procedure C using isopropanol as solvent, rayonet 254 nm as light source and DCM/MeOH, 98/2 as eluant for CF, the desired alcohol (59 mg, 0.30 mmol, 59 %) was obtained as colourless oil. $R_f = 0.34$ (DCM/MeOH 96/4). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.87 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.26 - 1.43 (m, 4 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 2.08 - 2.25 (m, 2 H) 2.43 - 2.66 (m, 2 H) 4.42 - 4.63 (m, 1 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.96, 22.43, 27.18, 27.53, 27.76, 30.61, 36.46, 50.22, 70.74, 82.18, 177.40. IR (neat): 3447, 3960, 2933, 2873, 1749, 1467, 1365, 1182, 985, 953, 871, 673. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₁H₂₀O₃Na, 223.1305; found, 223.1307.

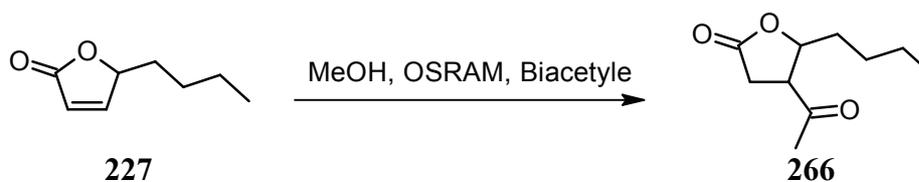


2,2',4,4'-tetraméthoxybenzophénone (264)

2,2'-dihydroxy-4,4'-diméthoxybenzophénone **263** (1.0 g, 3.65 mmol) was added to an oven-dried 250 mL round-bottom flask equipped with a stirbar and rubber septum. N,N-Dimethylformamide (50 mL) was added to the flask. An inert argon atmosphere was then introduced in the reaction flask. Potassium carbonate (2.52 g, 18.25 mmol) was added to the flask. Iodomethane (0.57 mL, 9.125 mmol) was then added to the flask via syringe. The reaction was followed by LC-MS. The reaction solution was stirred at ambient temperature for 14 h. Water (300 mL) was added to the reaction flask. A white precipitate formed and was collected by vacuum filtration on a Büchner funnel. The solid was washed with water (400 mL). The solid was then dissolved in ethyl acetate (200 mL) and added to a separatory funnel. Water (200 mL) was added to the separatory funnel, and the aqueous layer was separated from the organic layer. The organic layer was washed with brine (200 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was then filtered and solvent removed in vacuo to yield an orange-white solid (1.063 g, 96%). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.65 (s, 6 H) 3.84 (s, 6 H) 6.41 (d, $J=2.27$ Hz, 2 H) 6.49 (dd, $J=8.50, 2.27$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=8.69$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 55.54, 55.74, 98.54, 104.44, 123.94, 132.61, 160.21, 163.49, 193.06. LC-MS: 3.80 min. NMR spectroscopic data in agreement with lit.¹⁷⁷

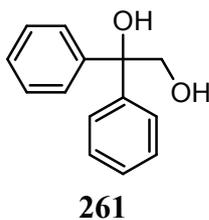
General procedure D for the sensitized photoaddition of methanol with 4-butylbutenolide

A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the 4-butylbutenolide **227** (1.07 mmol, 150 mg), the sensitizer and 14 mL of methanol. The solution was degassed 5 min with N_2 and irradiated using the Rayonet photochemical reactor or the OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp at *r.t.* The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). When the starting material was consumed the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography to yield the desired alcohol.



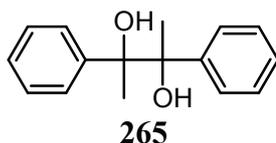
4-acetyl-5-butylidihydrofuran-2(3H)-one (266)

Following the general procedure D with Biacetylyte (0.092 mL, 1.07 mmol) as sensitizer and OSRAM bulb as light source, the title compound **266** was obtained as a yellow liquid (75 mg, 0.41 mmol, 38 %) after flash chromatography (SiO₂, gradient DCM → DCM/Et₂O 90/10). R_f = 0.15 (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.87 (t, J =7.08 Hz, 3 H) 1.27 - 1.47 (m, 4 H) 1.63 - 1.72 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.71 (d, J =1.51 Hz, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 1 H) 4.54 (q, J =6.61 Hz, 1 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.71, 22.17, 27.25, 29.41, 31.41, 35.17, 52.52, 80.90, 174.27, 204.73. IR (neat): 2958, 2934, 2864, 1771, 1712, 1419, 1362, 1161, 1003, 839, 734, 671. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₀H₁₆O₃Na, 207.0992; found, 207.0996.

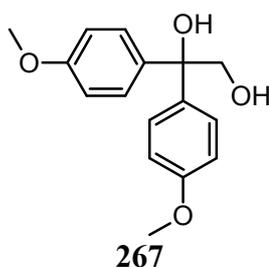


2,3-diphenylbutane-2,3-diol (261)

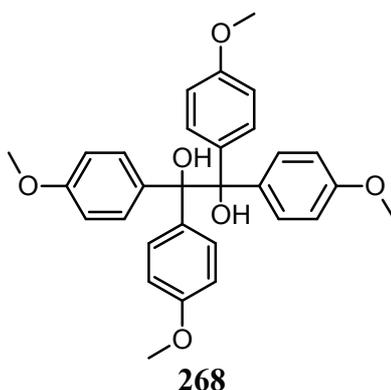
Following the general procedure D with benzophenone (117 mg, 0.64 mmol) as sensitizer and the Rayonet photochemical reactor 350 nm as light source, the photo by-product **261** was obtained as colourless solid (31 mg, 0.145 mmol, 46 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Et₂O 80/20). R_f = 0.37 (DCM/Et₂O 80/20). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 4.00 (s, 2 H) 7.07 - 7.40 (m, 10 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 69.48, 78.67, 126.52, 127.57, 128.54, 143.93. IR (neat): 3364, 3305, 1753, 1490, 1444, 1360, 1212, 1104, 1069, 1043, 951, 908, 881, 760, 700. Calcd for C₁₄H₁₄O₂Na, 237.0886 found, 237.0889. LC-MS: 3.35 min.

**2,3-diphenylbutane-2,3-diol (265)**

Following the general procedure D with acetophenone (102 mg, 0.85 mmol) as sensitizer and the Rayonet photochemical reactor 300 nm as light source, the photo by-product **265** was obtained as colourless solid (61 mg, 0.25mmol, 60 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Et₂O 90/10). Mixture of 2 diastereoisomeres (in a ratio of 1/1) $R_f = 0.35$ (DCM/Et₂O 90/10). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.50 (s, 6 H) 1.59 (s, 6 H) 2.39 (s, 2 H) 2.69 (s, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 20 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 25.00, 25.17, 78.70, 78.95, 126.97, 127.04, 127.13, 127.23, 127.35, 127.48, 143.52, 143.88. IR (neat): 3458, 3058, 2984, 2936, 1752, 1494, 1446, 1371, 1197, 1141, 1061, 1026, 908, 461, 734, 699. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₆H₁₈O₂Na, 265.1199; found, 265.1205. LC-MS: 3.73 and 3.81 min.

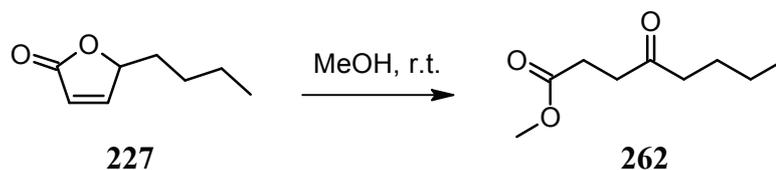
**1,1-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (267)**

Following the general procedure D with DMBP (123 mg, 0.535 mmol) as sensitizer and the OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp as light source, the photo by-product **267** was obtained as yellow oil (17 mg, 0.062mmol, 24 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Et₂O 80/20). $R_f = 0.14$ (DCM/Et₂O 90/10). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.98 (t, $J=6.04$ Hz, 1 H) 3.79 (s, 6 H) 4.08 (d, $J=6.23$ Hz, 2 H) 6.84 - 6.88 (m, 4 H) 7.30 - 7.35 (m, 4 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 55.38, 69.73, 78.22, 113.82, 127.85, 136.30, 158.92. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₁₆H₁₈O₄Na, 297.1097; found, 297.1100. LC-MS : 3.32 min.



1,1,2,2-tetra(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (**268**)

Following the general procedure D with DMBP (123 mg, 0.535 mmol) as sensitizer and the OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp as light source, the photo by-product **268** was obtained as colourless solid (31 mg, 0.063 mmol, 24 %) after flash chromatography (SiO₂, DCM/Et₂O 80/20). $R_f = 0.64$ (DCM/Et₂O 90/10). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.76 (s, 24 H) 6.67 - 6.74 (m, 8 H) 7.14 - 7.23 (m, 8 H). ¹³C NMR (91 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 55.25, 82.83, 112.62, 129.96, 136.81, 158.32. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₃₀H₃₀O₆Na, 509.1935; found, 509.1939. LC-MS: 4.40 min.

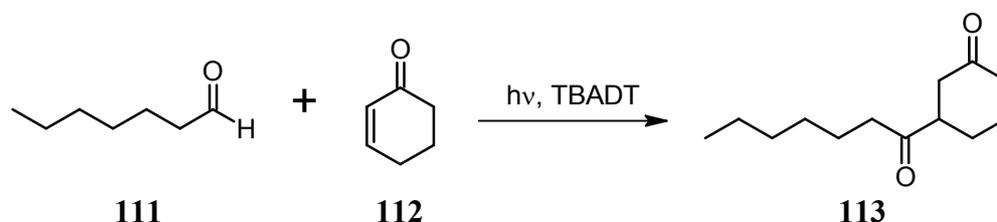


methyl 4-oxooctanoate (**262**)

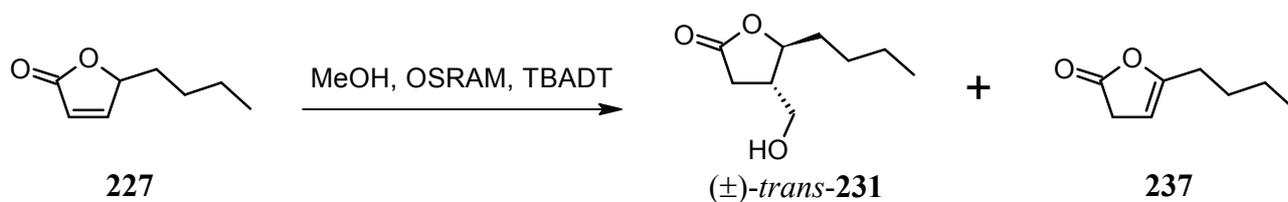
4-butylbutenolide **227** (50 mg, 0.357 mmol) was dissolved in 100 mL of dry MeOH and stirred at *r.t.* for the night. The reaction progress was followed by TLC (DCM). The reaction mixture was concentrated under vacuum, chromatographed (SiO₂, DCM) to obtain 21 mg (0.12 mmol, 34 %) of a colourless liquid. $R_f = 0.21$ (DCM). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.89 (t, $J = 7.27$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.37 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 2.43 (t, $J = 7.46$ Hz, 2 H) 2.57 (t, $J = 6.14$ Hz, 2 H) 2.71 (t, $J = 6.61$ Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H). ¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 13.93, 22.42, 26.02, 27.83, 37.12, 42.61, 51.86, 173.44, 209.24. IR (neat): 2957, 2933, 2874, 1739, 1714, 1437, 1411, 1362, 1202, 1165, 1094, 1023, 838, 691. HRMS-ESI (m/z): Calcd for C₉H₁₆O₃Na, 195.0992; found, 195.0990.

Synthesis of tetrabutylammonium decatungstate (TBADT)

Tetrabutylammonium bromide (2.4 g) and sodium tungstate dihydrate (5.0 g) were dissolved each in 150 mL of deionised water in two Erlenmeyer flasks and kept at 90°C under vigorous stirring. Concentrated hydrochloric acid was added dropwise to both solutions in order to adjust the pH at 2 (the tungstate solution assumed a slightly green color). The two solutions were then mixed and maintained at 90°C for 30 min under stirring. A white suspension of TBADT was formed, cooled to r.T. and filtered on a Buchner funnel. The solid phase was washed with water and then dried in an oven at 120°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the resulting white solid was suspended in dichlorometane (20 mL of solvent per gram of solid) and kept under stirring for 2 hours. Pure TBADT was separated from the yellow supernatant solution by filtration on a Buchner funnel. The yields of the photocatalyst varied in the range 85-95%. Preparation reproduced from lit.⁶⁸

**3-heptanoylcyclohexanone (113)**

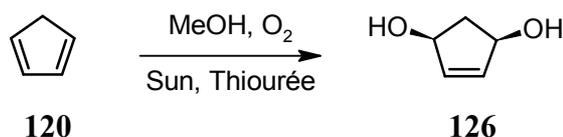
A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with magnetic stirring bar, was loaded with the cyclohexanone **112** (0.34 mL, 3.54 mmol), the aldehyde **111** (0.40 mL, 2.87 mmol), the TBADT (95 mg, 0.029 mmol) and 15 mL of methanol. The solution was degassed 5 min with N₂ and irradiated using the OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp at *r.t.* The reaction progress was followed by TLC (DCM/Hex, 60/40) and ¹H-NMR. After 16 h the reacting was stopped, concentrated under vacuum and chromatographed (SiO₂, DCM/Et₂O 95/5) to obtain a yellow liquid (474 mg, 2.25 mmol, 79 %). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.87 (t, *J*=7.08 Hz, 3 H) 1.22 - 1.35 (m, 6 H) 1.50 - 1.76 (m, 4 H) 1.99 - 2.12 (m, 2 H) 2.28 - 2.56 (m, 6 H) 2.81 - 2.92 (m, 1 H). NMR spectroscopic data in agreement with lit.¹⁷³



Photoaddition sensitized with TBADT of methanol with 4-butylbutenolide

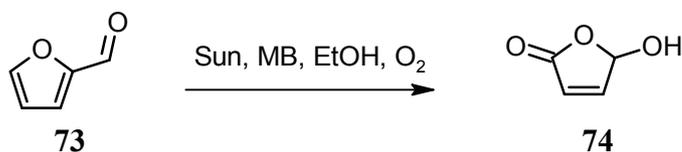
A 25 mL, two-necked, quartz, cylindrical flask equipped with a magnetic stirrer, was loaded with the 4-butylbutenolide **227** (1.07 mmol, 150 mg), the TBADT (36 mg, 0.0107 mmol) and 14 mL of methanol. The solution was irradiated using the OSRAM ULTRA-VITALUX© 300 W lamp at *r.t.* The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). After 15 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography (SiO₂, gradient: DCM/Et₂O 80/20 → 70/30) to yield the desired alcohol **231** (115mg, 0.67 mmol, 62%) as a colourless oil. A mixture (40mg) of **227** and **237** was isolated from flash chromatography. The ¹H-NMR analysis gave a composition of 32 % of **227** (corresponding to 9 % of the starting material) and 68 % of isomer **237** (corresponding to 18 % of the starting material).

Experimental part for chapter 8

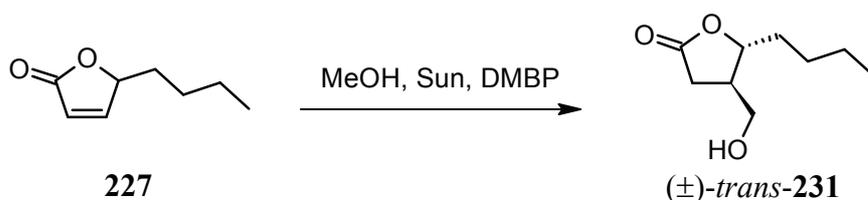


cis-cyclopent-4-ene-1,3-diol (**126**)

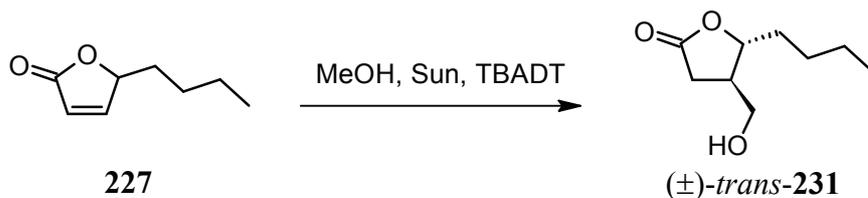
The Solar photo reactor (SPR) was loaded with methanol (5 L), thiourea (35 g, 0.5 mol) and Rose Bengale (2.5 g, 2.5 mmol). Oxygen was bubbled through the solution and the circulation pump was started. Freshly redistilled cyclopentadiene **120** (50 g, 0.82 mol) was added and the SPR was correctly oriented in order to collect a maximum amount of sunlight. The reaction was followed by NMR (0.1 mL of reaction mixture was diluted with 0.6 mL of CDCl₃). The reaction temperature was maintained at about 20°C. After 2 h the reaction was completed. Reaction mixture was concentrated to about 200 mL. Water (600 mL) was added to the red slurry. The dark red precipitate was filtered. The aqueous phases were concentrated and the residue was distilled under reduced pressure (110 °C, 1.2 mbar) to obtain an orange oil (22.65 g, 0.23 mol, 28%) as desired product. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, δ): 6.01 (s, 2H), 4.67 (dd, J=6.81, 3.63 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.21 (br. s., 2H) 1.5 (m, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 136.6, 75.12, 43.6.



In the Solar photo reactor (SPR), 2-furaldehyde (**73**) (48 g, 0.5 mol), methylene blue (122 mg, 0.325 mol) were dissolved in ethanol (1 L). Oxygen was bubbled through the solution and the circulation pump was started. The reaction mixture was maintained at 20 °C during the reaction. The SPR was correctly oriented in order to collect a maximum amount of sunlight. The reaction progress was monitored by LC-MS. After 5 h, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated at *r.t.* and the 4-hydroxybutenolide (**74**) was crystallised in DCM to yield 34.43 g (0.344 mol, 69 %) of a slightly green solid.



In the Pyrex solar collector of the SPR was placed a Ar-degassed solution of 4-butylbutenolide (**227**) (500 mg, 3.57 mmol), DMBP (173 mg, 0.714 mol) and methanol (50 mL). During solar irradiation, a methanol saturated flow of argon was run through the Pyrex solar collector. The reaction mixture was maintained at 20 °C during the reaction. The SPR was correctly oriented in order to collect a maximum amount of sunlight. The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). After 5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified using flash chromatography (DCM/ Et₂O 80/20) to obtain the desired alcohol **231** (267 mg, 1.55 mmol, 43 %) as a slightly yellow oil.



In the Pyrex solar collector of the SPR was placed a solution of 4-butylbutenolide (**227**) (500 mg, 3.57 mmol), TBADT (118 mg, 0.036 mol) and methanol (50 mL). The reaction mixture was maintained at 20 °C during the reaction. The SPR was correctly oriented in order to collect a maximum amount of sunlight. The consumption of 4-butylbutenolide **227** was followed by TLC (DCM/MeOH, 98/2). After 5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash chromatography (DCM/ Et₂O 80/20) to obtain the desired alcohol **231** (390 mg, 2.26 mmol, 64 %) as a slightly yellow oil.

Annexes

A. rapport REDELEC



Etude préliminaire

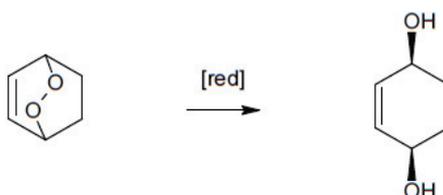
| | |
|---|------------------------|
| Entreprise: Université de Fribourg | |
| Date : 13 août 2010 | Lieu : Riddes (Suisse) |
| Objet : Etude préliminaire de réduction électrochimique d'endoperoxyde. | |

| Responsables Etude | Entreprise / Fonction |
|--------------------|-------------------------|
| David Crettenand | RedElec, Directeur |
| Nicolas Charbonnet | Goupe Bochet, Doctorant |

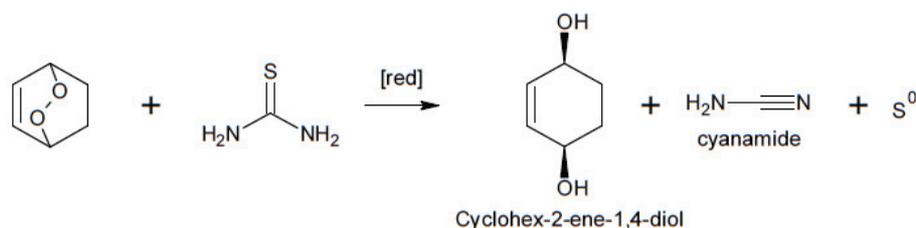
Objectif :

Dans le cadre de son doctorat, M. Charbonnet, cherche à former des composés organiques valorisables par photochimie. Cette technologie peut conduire à la formation d'endoperoxydes qui doivent ensuite être réduits pour former les produits recherchés. Cette étape est généralement réalisée par la mise en œuvre de réducteurs soufrés problématiques au niveau environnemental. La technologie électrochimique pourrait représenter une alternative plus économique et écologique. Suite à une discussion préliminaire entre RedElec et l'Université de Fribourg, il a été décidé d'effectuer une première série d'essais pour tester la faisabilité de la réduction électrochimique de l'endoperoxyde dans la cellule électrochimique de laboratoire de RedElec.

Réaction attendue:



Réaction classique utilisant un réducteur soufré:



La réduction électrochimique pourrait permettre de s'affranchir de la thiourée comme agent réducteur. De plus les sous-produits, cyanamide (toxique) et soufre élémentaire, ne seraient pas formés facilitant l'isolement du diol cible.



Etude préliminaire

Installation et cellule électrochimique de laboratoire :

L'installation de laboratoire est représentée sur les images ci-dessous. La cellule de laboratoire (4x6x3 cm) se trouve sur la gauche de l'image. La cathode est constituée d'un lit de particule de carbone qui est contacté électriquement par une plaque d'oxyde de titane. L'anode est constituée par une plaque d'oxyde de titane. La catholyte est contenue dans un réacteur en verre de 250 ml et l'anolyte dans un de 500 ml. Les électrolytes sont circulés au moyen de pompe au travers de la cellule qui est alimentée électriquement par un potentiostat.



Suivi de la réaction par CCM :

L'avancement de la réaction est effectuée par chromatographie couche mince (Eluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 50/50). Les plaques une fois séchées sont révélées au foehn industriel après avoir trempé la plaque dans une solution de permanganate de potassium basique. $R_f(\text{endoperoxyde}) = 0.8$, $R_f(\text{cyclohex-2-ene-1,4-diol}) = 0.2$.

ESSAI 1

Nous utilisons du Na_2SO_4 1M dans l'eau comme électrolyte. 150 ml sont placés dans le réservoir de la catholyte et 250 ml dans le réservoir de l'anolyte. Les électrolytes sont circulés dans la cellule et le réservoir de la catholyte est balayé en continu à l'azote.

100 mg (0.892mmol) d'endoperoxyde (sous forme de suspension 100mg dans 5ml d'eau) sont ajoutés à la catholyte et après 5 min, une tension de 1400 mV (tension de cellule) est imposée entre la cathode et l'anode.

Une électrode de référence Ag/AgCl est placée au centre du lit de particules de carbone constituant la cathode. Elle permet d'avoir une mesure de référence du potentiel à la cathode.

Ce potentiel de référence varie de -200 mV vs Ag/AgCl juste après le démarrage de la réduction (courant max. 35 mA) et augmente jusqu'à -350 mV en fin de production (lorsque tout est réduit). Le courant est alors inférieur à 1 mA. La charge utilisée est de 130 C, alors que la charge théorique nécessaire pour une réduction totale de l'endo-peroxyde est de 180 C.



Etude préliminaire

NOTE

Deux essais sont effectués dans du NaOH 1N et de l'H₂SO₄ 1N, respectivement. Dans les deux cas l'endo-peroxyde n'est pas stable dans l'électrolyte testé.

Conclusion :

Il a été montré que dans des conditions appropriées, il est possible de réduire un endo-peroxyde dans son diol correspondant et ce, dans un excellent rendement pour un essai préliminaire. Il a également été montré que sous certaines conditions particulières un autre produit est obtenu dans un faible rendement. Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre sa formation.

Remarque :

Auteur : David Crettenand, Nicolas Charbonnet

Références

1. Canuto, V. M.; Levine, J. S.; Augustsson, T. R.; Imhoff, C. L.; Giampapa, M. S., *Nature (London)* **1983**, *305*, 281-286.
2. Roth, H. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*(9), 1193-1207.
3. Lavoisier, *Traite Élémentaire de Chimie* **1789**, 2nd edition.
4. Priestley, J. : Experiments and Observations on Different Kinds of Air, T. Pearson, Birmingham **1790**.
5. Natarajan, A.; Tsai, C. K.; Khan, S. I.; McCarren, P.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(32), 9846-9847.
6. (a) Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Shafiq, M., *J. Chem. Soc.* **1957**, 929. (b) Arigoni, D.; Bosshard, H.; Bruderer, H.; Buchi, G.; Jeger, O.; Krebaum, L. J. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *180*, 1732. (c) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4527.
7. Fritzsche J., *Petersb. Acad. Bull.* **1858**, *17*, 68.
8. Liebermam, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 2177-2179.
9. Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.* **1881**, *39*, 409-452.
10. Schramm, J., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 212-218.
11. Klinger. H., Standke O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1340-1346.
12. Griess, P., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 123-125.
13. Ciamician, G.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2040-2046.
14. Lage Robles, J.; Bochet, C. G., *Org. Lett.* **2005**, *7*(16), 3545-3547.
15. Ciamician, G., *Science* **1912**, *36*, 385-394.
16. Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books: Sausalito, **1991**.
17. Wells, C. H. J., *Introduction To Molecular Photochemistry*, Chapman and Hell, Chemistry Textbook Series, **1972**.
18. Engel, P. S.; Schexnayder, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 9252-9254.; (b) Engel, P. S.; Schexnayder, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* 1975, *97*, 145-153.
19. Wasserman, H. H., Murray, R. W., Singlet oxygen – Organic chemistry, vol. 40 : Academic press New York, **1979**.
20. Denney, R. M., Nickon A., *Org React.* **1973**, *20*, 133-336.
21. Matheson, I. B. C., Yamanashi, J. L. B. S., and Wolbarsht M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3343-3348
22. Kühni, J.; Debieux, J.-L.; Belser, P., *Synthesis* **2007**, *09*, 1421-1425.
23. Schafer-Ridder, M., Brocker, U., Vogel, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1976**, *15*, 228-229.

24. Miyamoto, S.; Martinez, G. R.; Martins, A. P. B.; Medeiros, M.H.G.; Di Mascio, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4510-4517.
25. Lechner, R.; Kummel, S.; Konig, B., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*(10), 1367-1377.
26. Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G., *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*(8), 1001-1011.
27. Adam, W.; Brünker, H.-G.; Kumar, A. S.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Schneider, U.; von Schnering, H. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(8), 1899-1905.
28. Schenck, G. O., *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12-23.
29. Clennan, E. L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151-9179.
30. Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. dans *The singlet Oxygen Ene Reaction*, Frimer, A. A.; Ed.; CRC: Boca Raton, FL, 1985; Vol. II.
31. Jefford, C. W.; Laffer, M. H.; Boschung, A. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*(25), 8904-8905.
32. Paquette, L. A.; Bellamy, F.; Wells, G. J.; Boehm, M. C.; Gleiter, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(24), 7122-7133.
33. Orfanopoulos, M.; Stratakis, M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7321-7324.
34. Bartlett, P. D.; Schaap, A. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3223-2325.
35. Wassermann, H. H.; Terao, S., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1735-1738.
36. Wasserman, H. H.; Saito, I., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*(4), 905-906.
37. Schenck, G. O.; Dunlap, D. E., *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 248-249.
38. Giessert, A. J.; Brazis, N. J.; Diver, S. T., *Org. Lett.* **2003**, *5*(21), 3819-3822.
39. Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(13), 4826-4831.
40. Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A.; Dubay, G., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*(4), 1156-1161.
41. Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(19), 7496-7504.
42. Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(5), 2021-2023.
43. Patil, S. N.; Liu, F., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(16), 6305-6308.
44. Clennan, E. L.; Pace, A., *Tetrahedron* **2005**, *61*(28), 6665-6691.
45. Foote, C., *Am. N.Y. Acad. Sci.* **1970**, *171*, 139-148.
46. Clennan, E. L.; Noe, L. J.; Szneler, E.; Wen, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(13), 5080-5085.

47. Shi, Y.; Gan, L.; Wei, X.; Jin, S.; Zhang, S.; Meng, F.; Wang, Z.; Yan, C., *Org. Lett.* **2000**, 2(5), 667-669.
48. Seip, M.; Brauer, H. D., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, 79(1-2), 19-24.
49. Iqbal M., *An Introduction to Solar Radiation*, Academic Press: New York, **1983**.
50. Esser, P.; Pohlmann, B.; Scharf, H. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33(20), 2009-2023.
51. Jung, C.; Funken, K.-H.; Ortner, J., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, 3, 409-411.
52. Oelgemöller, M.; Jung, C.; Ortner, J.; Mattay, J.; Zimmermann, E., *Green Chem.* **2005**, 7(1), 35-38.
53. Oelgemöller, M.; Healy, N.; de Oliveira, L.; Jung, C.; Mattay, J., *Green Chemistry* **2006**, 8(9), 831-834.
54. Suchard, O.; Kane, R.; Roe, B. J.; Zimmermann, E.; Jung, C.; Waske, P. A.; Mattay, J.; Oelgemöller, M., *Tetrahedron* **2006**, 62(7), 1467-1473.
55. Jiménez-Hernández, M. E.; Manjón, F.; García-Fresnadillo, D.; Orellana, G., *Solar Energy* **2006**, 80(10), 1382-1387.
56. Covell, C.; Gilbert, A.; Richter, C., *J. Chem. Research (S)* **1998**, 0(6), 316-317.
57. Bönneman H.; Brijoux W. J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 48, 177-222.
58. Schulz W.; Pracejus H.; Oehme G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1229-1232.
59. Schiel, C.; Oelgemöller, M.; Ortner, J.; Mattay, J., *Green Chem.* **2001**, 3(5), 224-228.
60. Zhao, Y.-P.; Campbell, R. O.; Liu, R. S. H., *Green Chem.* **2008**, 10(10), 1038-1042.
61. Caronna, T.; Gambarotti, C.; Mele, A.; Pierini, M.; Punta, C.; Recupero, F., *Res. Chem. Intermed.* **2007**, 33(3), 311-317.
62. Caronna, T.; Gambarotti, C.; Palmisano, L.; Punta, C.; Recupero, F., *Photochem. Photobiol. A* **2005**, 171(3), 237-242.
63. Caronna, T.; Gambarotti, C.; Palmisano, L.; Punta, C.; Pierini, M.; Recupero, F., *Photochem. Photobiol. A* **2007**, 189, 322-328.
64. Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kuwabara, K.; Kodama, T.; Masaki, Y., *Green Chem.* **2005**, 7(12), 830-832.
65. Dichiarante, V.; Fagnoni, M.; Albini, A., *J. Org. Chem.* **2010**, 75(4), 1271-1276.
66. Geraghty, N. W. A.; Hannan, J. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(18), 3211-3213
67. Doohan, R. A.; Geraghty, N. W. A., *Green Chem.* **2005**, 7(2), 91-96.
68. Protti, S.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Chem. Commun.* **2009**, (47), 7351-7353.
69. Fischer, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, 17(1), 16-26.
70. Pohlmann, B.; Scharf, H. D.; Jarolimek, U.; Mauermann, P., *Solar Energy* **1997**, 61(3), 159-168.
71. Hulme, P.; Turner, P. E., *Chem. Process eng.* **1967**, 11, 96.

72. Funken, K.-H.; Müller, F.-J.; Ortner, J.; Riffelmann, K.-J.; Sattler, C., *Energy* **1999**, 24(8), 681-687.
73. Funken, K.-H.; Becker, M., *Renewable Energy* **2001**, 24(3-4), 469-474.
74. Monnerie, N.; Ortner, J., *J. Solar Energy Engin* **2001**, 123, 171-174.
75. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
76. Kaneko, C.; Sugimoto, A.; Tanaka, S., *Synthesis* **1974**, 12, 876.
77. Zhang, D.; Wu, L.-Z.; Yang, Q.-Z.; Li, X.-H.; Zhang, L.-P.; Tung, C.-H., *Org. Lett.* **2003**, 5(18), 3221-3224.
78. Spivey, A. C.; Manas, C. G.; Mann, I., *Chem. Commun.* **2005**, (35), 4426-4428.
79. Kishali, N. H.; Kara, Y., *Tetrahedron* **2008**, 64(34), 7956-7959.
80. O'Neill, P. M.; Stocks, P. A.; Pugh, M. D.; Araujo, N. C.; Korshin, E. E.; Bickley, J. F.; Ward, S. A.; Bray, P. G.; Pasini, E.; Davies, J.; Verissimo, E.; Bachi, M. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43(32), 4193-4197.
81. Najjar, F.; Fréville, F.; Desmoulin, F.; Gorrichon, L.; Baltas, M.; Gornitzka, H.; Tzedakis, T.; André-Barrès, C., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(37), 6919-6922.
82. Chen, S.; Janda, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8724-8725.
83. Johnson, C. R.; Penning, T. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(14), 4726-4735.
84. Tanaka, T.; Kurozumi, S.; Toru, T.; Miura, S.; Kobayashi, M.; Ishimoto, S., *Tetrahedron* **1976**, 32(14), 1713-1718.
85. Tietze, L. F.; Stadler, C.; Böhnke, N.; Brasche, G.; Grube, A., *Synlett* **2007**, 2007(03), 485-487.
86. Adams, W. R.; Trecker, D. J., *Tetrahedron* **1971**, 27(13), 2631-2637.
87. Scheffold, R.; Essig, E., *Chimia* **1991**, 45, 30-32.
88. Fuchter, M. J.; Hoffman, B. M.; Barrett, A. G. M., *J. Org. Chem.* **2005**, 71(2), 724-729.
89. Tada, N.; Ban, K.; Hirashima, S.-i.; Miura, T.; Itoh, A., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8(20), 4701-4704.
90. Sugai, T.; Itoh, A., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(52), 9096-9099.
91. Hirashima, S.-i.; Itoh, A., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, 6(5), 521-524.
92. Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5932-5933.
93. Cottier, L.; Descotes, G.; Nigay, H.; Parron, J. C.; Gregoire, V., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 5, 844-850.
94. Saito, I.; Kuo, Y.-H.; Matsuura, T., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27(24), 2757-2760.

95. Lee, G. C. M.; Syage, T. E.; Harcourt, D.A.; HomLes, J. M.; Garst, M. E., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7007-7014.
96. Sammes, P. G.; Street, L. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 666-701.
97. Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M., *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3071-3074.
98. Ho, T. L.; Sapp, S. G., *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 207-211.
99. Kelly, A. R.; Kerrigan, M. H.; Walsh, P. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(12), 4097-4104.
100. Boukouvalas, J.; Marion, O., *Synlett* **2006**, *10*, 1511-1514.
101. Krief, A.; Lonez, F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*(35), 6255-6257.
102. Pawlicki, M.; Grazynski, L. L.; Szterenber, L., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5644-5653.
103. Gebauer, J.; Blechert, S., *Synlett* **2005**, *2005*(18), 2826-2828.
104. Lightner, D. A.; Pak, C.-S., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*(19), 2724-2728.
105. Saito, I.; Imuta, M.; Matsugo, S.; Matsuura, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*(24), 7191-7193.
106. Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L.-C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*(1), 157-164.
107. Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*(6), 1231-1234.
108. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. dans "*Protective Groups in Organic Synthesis*" **1999**, 3rd Edn., John Wiley, New York.
109. Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C.-H., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(29), 5139-5142.
110. Yuan, W.; Fearon, K.; Gelb, M. H., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*(4), 906-910.
111. Gold, E. H.; Babad, E., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*(13), 2208-2210.
112. Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M., *Tetrahedron* **1997**, *53*(42), 14355-14368.
113. The Merck index – tenth edition, Merck & CO., Inc.: Rahway, **1983**.
114. *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, WHO, Geneva, *40*, **1986**, 83.
115. Rovira, R.; Ribera, F.; Sanchis, V.; Canela, R., *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 214-216.
116. Arafat, W.; Musa, M. N., *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.* **1995**, *87*, 177-186.
117. Oosterhuis, H. K., *Lab. Physiol. Chem.. Univ. Amsterdam Ned. Inst. Volksvoed.* **1945**, *10*, 290.
118. Bayd, E. M., *Can. Med. Assoc. J.* **1944**, *50*, 159.
119. Seigle-Murandi, F.; Steiman, R.; Krivobok, S.; Berial, H.; Benoit-Guyod, J.-L., *Pharmazie* **1992**, *47*, 288-291.
120. Tada, M.; Ohtsu, K.; Chiba, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*(10), 2167-2169.
121. Boukouvalas, J.; Maltais, F., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(40), 7175-7176.

122. Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. H., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*(4), 439-445.
123. Kabalka, G. W.; Yu, S.; Li, N.-S., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(31), 5455-5458.
124. Kernan, M. R.; Faulkner, D. J., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*(12), 2773-2776.
125. Sonawane, H. R.; Bellur, N. S.; Shah, V. G., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, (22), 1603-1605.
126. Viallet, A.; Gandini, A., *J. Photochem. Photobiol., A* **1990**, *54*(1), 129-130.
127. Potyten, M.; Josyula, K. V. B.; Schuck, M.; Lu, S.; Gao, P.; Hewitt, C., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*(2), 210-214.
128. Corey, E. J.; Roberts, B. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(51), 12425-12431.
129. Bagal, S. K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Marquez, R., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(26), 9100-9108.
130. Armstrong, A.; Chung, H., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*(10), 1617-1619.
131. Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Boukouvalas, J., *Helvetica Chimica Acta* **1989**, *72*(6), 1362-1370.
132. Tanaka, T.; Kouno, I., *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*(10), 997-999.
133. Mago, J. A., *Food Rev. int.* **1996**, *12*, 105-130.
134. Brown, R. C.; Taylor, D. K.; Elsey, G. M., *Org. Lett.* **2006**, *8*(3), 463-466.
135. Trost, B. M.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090-3100.
136. Feringa, B. L.; de Lange, B.; de Jong, J., *C. J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.
137. Marinkovic, S.; Brulé, C.; Hoffmann, N.; Prost, E.; Nuzillard, J.-M.; Bulach, V., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(5), 1646-1651.
138. Welbancide Machado-Araujo, F.; Gore, J., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*(21), 1969-1972.
139. Corey, E. J.; Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
140. Bajgrowicz, J. A.; Berg-Schultz, K.; Brunner, G., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*(13), 2931-2946.
141. Thompson, S. K.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(22), 5979-5989.
142. Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawajiri, T.; Takada, A.; Inagaki, Y.; Nakano, H.; Tomiyama, M.; Ohnaka, A.; Terayama, I.; Kawasaki, I.; Ohta, S., *Tetrahedron* **2002**, *58*(8), 1497-1505.
143. Duvold, T.; Jørgensen, A.; Andersen, N. R.; Henriksen, A. S.; Dahl Sørensen, M.; Björkling, F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*(24), 3569-3572.
144. Janini, T. E.; Sampson, P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(15), 5069-5073.
145. Attah-Poku, S. K.; Alward, S. K.; Fallis, A. G., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*(7), 681-684.
146. Srikrishna, A.; Nagaraju, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, (3), 657-658.

147. Cossy, J.; Aclinou, P.; Bellosta, V.; Furet, N.; Baranne-Lafont, J.; Sparfel, D.; Souchaud, C., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(10), 1315-1316.
148. Cossy, J.; Furet, N., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(50), 8107-8110.
149. Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S., *Tetrahedron* **1995**, 51(43), 11751-11764.
150. Cossy, J.; BouzBouz, S., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(11), 1931-1932.
151. Marchueta, I.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A., *Org. Lett.* **2001**, 3(20), 3193-3196.
152. Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G., *J. Org. Chem.* **1981**, 46(24), 4889-4894.
153. Arndt, F., *Organic Syntheses* **1943**, Coll. Vol. 2, 165.
154. Mitchell, G.; Rees, C. W., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 5, 399-401.
155. Struempel, M.; Ondruschka, B.; Daute, R.; Stark, A., *Green Chem.* **2008**, 10(1), 41-43.
156. Chandrasekhar, S.; Narasihmulu, C.; Jagadeshwar, V.; Venkatram Reddy, K., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(18), 3629-3630.
157. Kozikowski, A. P.; Mugrage, B. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, (3), 198-200.
158. Dondi, D.; Protti, S.; Albin, A.; Carpio, S. M.; Fagnoni, M., *Green Chem.* **2009**, 11(10), 1653-1659.
159. Liu, S. Z., Method for preparing whisky lactone. CN 1915984, 21.02.2007.
160. Brenna, E.; Dei Negri, C.; Fuganti, C.; Serra, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12(13), 1871-1879.
161. Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, (21), 3141-3148.
162. Mann, J.; Weymouth-Wilson, A., *Synlett* **1992**, 1992(01), 67-69.
163. Mann, J.; Weymouth-Wilson, A., *Organic Syntheses* **2004**, Coll. Vol. 10, 152.
164. Vázquez-Romero, A.; Rodríguez, J.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Riera, A., *Org. Lett.* **2008**, 10(20), 4509-4512.
165. Wang, J.; Gossauer, A., *Helvetica Chimica Acta* **1994**, 77(2), 533-542.
166. Hirtz, C.; Leumann, C. J., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, 22(5), 1203 - 1206.
167. Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Yunker, M. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, (23), 1286-1287.
168. Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.* **1988**, 53(9), 2131-2132.
169. Benko, Z.; Fraser-Reid, B.; Mariano, P. S.; Beckwith, A. L. J., *J. Org. Chem.* **1988**, 53(9), 2066-2072.
170. Shvydkiv, O.; Yavorsky, A.; Nolan, K.; Youssef, A.; Riguet, E.; Hoffmann, N.; Oelgemoller, M., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9(12), 1601-1603.

171. Filowitz, M.; Ho, R. K. C.; Klemperer, W. G.; Shum, W., *Inorg. Chem.* **1979**, *18*(1), 93-103.
172. Yamase, T.; Takabayashi, N.; Kaji, M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (5), 793-799.
173. Esposti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*(14), 2531-2534.
174. Ravelli, D.; Zema, M.; Mella, M.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*(18), 4158-4164.
175. Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*(15), 4153-4163.
176. Tzirakis, M. D.; Orfanopoulos, M., *Org. Lett.* **2008**, *10*(5), 873-876.
177. Silvestri, M. A.; Nagarajan, M.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Cushman, M., *J. Med. Chem.* **2004**, *47*(12), 3149-3162.
178. Leigh, W. J.; Arnold, D. R.; Humphreys, R. W. R.; Wong, P. C., *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2537-2549.
179. Sharpless, K. B.; Snyder, T. E.; Spencer, T. A.; Maheshwari, K. K.; Nelson, J. A.; Clayton, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*(12), 3394-3396.
180. Samanta, A.; Fessenden, R. W., *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*(15), 5823-5827.
181. Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R., *Pure appl. Chem.* **2004**, *76*(12), 2105-2146.
182. Defoin, A.; Defoin-Straatmann, R.; Hildenbrand, K.; Bittersmann, E.; Kreft, D.; Kuhn, H. J., *J. Photochem.* **1986**, *33*, 237-255.
183. Friebolin, H., *Basic One- and Two-Dimensional NMR spectroscopy*, VCH: Weinheim, **1991**.
184. Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518-1520.
185. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(14), 2923-2925.
186. Carreira, E. M.; Becker, N., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3857.
187. Adams, W. R.; Trecker, D.J., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2631.
188. Chen, Y.-Z.; Weiss, R. G., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*(7), 916-925.

Curriculum Vitae

Rte du Pratzey 6
 1733 Treyvaux
 Mobile : +41 79 786 29 13
 e-mail : nicolas.charbonnet@unifr.ch

Suisse
 En couple
 2 enfants

■ ETUDES

- > Doctorat en chimie organique, Université de Fribourg. 2007 – Act.
- > Master en chimie, Université de Fribourg. 2006 – 2007
- > Diplôme Ingénieur HES en chimie, Ecole d'ingénieur, Fribourg. 2002 – 2005
- > CFC de laborant en chimie, Haute école valaisanne, Sion 1999 – 2002

■ EXPERIENCES PROFESSIONNELLE

- > Thèse de doctorat : Chimie verte industrialisable utilisant la lumière solaire, Groupe C. G. Bochet Université, Fribourg 2007 – Act.
- > Enseignement (8 %) 2^{ème} année apprenant CFC en chimie et Expert à l'examen CFC, EPAI (Ecole prof.), Fribourg. 2007 – Act.
- > Enseignement : remplacement et appuis à des apprenants CFC, ESSanté (Ecole prof.), Lausanne (env. 225 périodes). 2006 – Act.
- > Lancement d'une méthode analytique HPLC, traces de pesticides dans l'eau, Service de l'environnement, Fribourg (3 mois). 2007 – 2008
- > Assistant de recherche, Synthèse de complexes organiques, Groupe P. Belser, Université, Dpt de chimie, Fribourg (2 mois). 2006
- > Travail de diplôme HES, Etude calorimétrique d'une synthèse semi batch, Ecole d'ingénieur, Fribourg (3 mois). 2005
- > Quantification d'une substance volatile dans une matrice rétentrice, PANCOSMA SA, Le Grand-Saconnex (6 sem.). 2005
- > Synthèse de building block, Actelion Ltd, Bâle (6 sem.). 2004

■ LANGUE

- > Français : langue maternelle
- > Anglais : bonnes connaissances
- > Allemand : bonnes connaissances scolaires
- > Italien : Oral

■ INFORMATIQUE

- > Outils Microsoft : Windows, Word, Excel, PowerPoint, Outlook : maîtrisé
- > LabVIEW, Photoshop, NVU (éditeur html) : bonne connaissance

■ CENTRES D'INTERET

- > Arts visuels : photographie numérique; portfolio : www.photo-chn.ch
- > Snowboard, randonnées à pied, ski alpinisme (PDG 2010).