

**ÉTUDE DES 1,3-DIOXOLANES ET DES 1,3-DIOXANES
COMME GROUPEMENTS PROTECTEURS ÉLECTROLABILES
POUR LES CÉTONES**

par

Richard Labrecque

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc)

**FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**

Sherbrooke, Québec, novembre 1995

137



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*

Our file *Notre référence*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-21779-5

SOMMAIRE

Le développement de nouveaux groupements protecteurs en chimie organique est toujours un sujet d'actualité. Par ailleurs, l'électrochimie s'avère une méthode de déprotection très intéressante car c'est une technique d'activation non thermique des molécules. Ainsi, la déprotection peut être réalisée dans des conditions douces (température peu élevée, milieu neutre, etc.). Afin d'exploiter l'électrochimie, le présent travail a porté sur l'étude de groupements protecteurs électrolabiles pour les cétones. -

Nous avons étudié le comportement électrochimique: (i) des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes; (ii) des dérivés nitrés du 1,3-dioxolane; (iii) des dérivés nitrés du 1,3-dioxane. Le clivage électrochimique des groupements protecteurs mentionnés ci-dessus a été effectué au potentiel de formation du radical-anion (≈ -1.5 V vs Ag/Ag⁺ 0.01 M) en milieu aprotique (DMF/TEAP 0.1 M). Par la suite, le clivage électrochimique de ces composés a été réalisé en milieu hydroalcoolique basique (EtOH/H₂O (40:60) + KOH 0.15 M) au potentiel de formation du radical-anion (≈ -1.0 V vs Ag/Ag⁺ 0.01 M).

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le professeur Jean Lessard qui m'a donné la chance de réaliser mes travaux dans son laboratoire de recherche. Son enseignement, son dynamisme et son intérêt pour la chimie se sont avérés une source constante de motivation pendant mes études. Merci Jean!

Je veux également remercier les personnes suivantes soit M. Benoît Daoust pour les nombreux conseils prodigués au cours de ma maîtrise ainsi que M. Gaston Boulay pour l'excellent travail accompli en spectroscopie de masse. De plus, je tiens à exprimer toute ma gratitude à mes collègues de laboratoire pour leur soutien.

Finalement, je remercie le CRSNG pour leur support financier.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	ii
REMERCIEMENTS.....	iii
TABLE DES MATIERES.....	iv
LISTE D'ABRÉVIATIONS.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES SCHÉMAS.....	xiii
INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1. Étude électrochimique des 4-(4'-nitrophényl)- 1,3-dioxolanes.....	13
1.0 Introduction.....	13
1.1 Synthèse des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes.....	16
1.2 Comportement électrochimique des 4-(4'-nitrophényl)- 1,3-dioxolanes.....	18
1.2.1 Comportement voltammétrique des 1,3-dioxolanes.....	19
1.2.2 Comportement polarographique du dioxolane 44	22
1.3 Électrolyses préparatives des 4-(4'-nitrophényl)- 1,3-dioxolanes.....	26
1.3.1 Étude préliminaire: influence du potentiel et de la température.....	27

1.3.2	Électrolyses préparatives en présence d'une source de protons	29
1.3.3	Influence de la température sur le clivage du dioxolane <u>44</u>	31
1.3.4	Électrolyses préparatives des différents dioxolanes	37
1.3.5	Électrolyses préparatives en milieu hydroalcoolique	39
1.3.6	Conclusion.	42
1.4	Étude du 4-(2',5'-diméthoxy-4'-nitrophényl)- 1,3-dioxolane <u>77</u>	43
1.4.1	Conclusion.	45
Chapitre 2. Étude électrochimique de dérivés du 1,3-dioxolane.		46
2.0	Introduction.	46
2.1	Synthèse du dioxolane <u>89</u>	48
2.1.1	Comportement voltammétrique du dioxolane <u>89</u>	50
2.1.2	Électrolyses préparatives sur le dioxolane <u>89</u>	51
2.2	Synthèse du dioxolane <u>102</u>	54
2.2.1	Comportement voltammétrique du dioxolane <u>102</u>	55
2.2.2	Électrolyse préparative du dioxolane <u>102</u>	58
2.2.3	Conclusion.	59

2.3 Synthèse du dioxolane <u>113</u>	61
2.3.1 Comportement voltammétrique du dioxolane <u>113</u>	62
2.3.2 Électrolyses préparatives du dioxolane <u>113</u>	64
2.4 Conclusion.	65
 Chapitre 3. Étude électrochimique des 1,3-dioxanes.	 67
3.0 Introduction.	67
3.1 Synthèse des dioxanes <u>131</u> , <u>132</u> et <u>133</u>	69
3.2 Comportement voltammétrique des 1,3-dioxanes.	71
3.3 Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes.	74
3.3.1 Conclusion.	80
3.4 Électrolyses préparatives en milieu hydroalcoolique.	81
3.4.1 Conclusion.	84
3.5 Utilisation des 1,3-dioxanes.	84
3.5.1 Conclusion.	86
 CONCLUSION.	 87
PARTIE EXPÉRIMENTALE.	90
ANNEXES.	133
BIBLIOGRAPHIE.	143

LISTE D'ABRÉVIATIONS

AcOH	Acide acétique
AMCPB	Acide m-chloroperbenzoïque
Ar	Aryle
CCM	Chromatographie sur couche mince
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	N,N-Diméthylformamide
$E_{1/2}$	Potentiel de demi-vague
ECS	Électrode de calomel saturée
ENH	Électrode normale d'hydrogène
EtOAc	Acétate d'éthyle
GCMS	Chromatographe couplé à un spectromètre de masse
HOMO	"Highest Occupied Molecular Orbital": orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
I_d	Courant de diffusion
LUMO	"Lowest Unoccupied Molecular Orbital": orbitale moléculaire de plus basse énergie non occupée
MeOH	Méthanol
Ph	Phényl
p-TsOH	Acide p-toluènesulphonique
TBAP	Perchlorate de tétrabutylammonium
TBAPF ₆	Hexafluorophosphate de tétrabutylammonium
TEAP	Perchlorate de tétraéthylammonium
THF	Tétrahydrofurane
T.P.	Transfert de proton
T	Température

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Synthèse des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolane.	18
Tableau 2. Potentiel de pics déterminés par voltammétrie cyclique	21
Tableau 3. Influence de la vitesse de balayage sur les courants de pics dans le voltammogramme du dioxolane <u>44</u>	22
Tableau 4. Potentiel de demi-vague du dioxolane <u>44</u>	24
Tableau 5. Rapports des intensités de courant des vagues du polarogramme du dioxolane <u>44</u>	24
Tableau 6. Influence du potentiel et de la température sur le rendement de déprotection du dioxolane <u>45</u>	28
Tableau 7. Influence de la présence d'un donneur de protons sur le rendement de déprotection du dioxolane <u>44</u>	29
Tableau 8. Influence de la température sur le clivage du dioxolane <u>44</u>	31
Tableau 9. Électrolyses préparatives des dioxolanes <u>44</u> , <u>45</u> , <u>46</u> . . .	38
Tableau 10. Potentiels de pics des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes déterminés par voltammétrie cyclique.	40
Tableau 11. Électrolyses préparatives des 4-(4'-nitrophényl)- 1,3-dioxolanes en milieu hydroalcoolique.	41

Tableau 12. Potentiels de pics du dioxolane <u>77</u> déterminés par voltammétrie cyclique.	44
Tableau 13. Électrolyses préparatives du dioxolane <u>77</u>	45
Tableau 14. Potentiels de pics du dioxolane <u>89</u> déterminés par voltammétrie cyclique.	50
Tableau 15. Électrolyses préparatives du dioxolanes <u>89</u> au potentiel de réduction en radical-anion.	51
Tableau 16. Potentiels de pics du dioxolane <u>102</u> déterminés par voltammétrie cyclique.	56
Tableau 17. Électrolyses préparatives du dioxolanes <u>102</u> au potentiel de réduction en radical-anion	58
Tableau 18. Potentiels de pics du dioxolane <u>113</u> déterminés par voltammétrie cyclique.	62
Tableau 19. Électrolyses préparatives du dioxolanes <u>113</u> au potentiel de réduction en radical-anion	65
Tableau 20. Synthèse de 1,3-dioxanes.	70
Tableau 21. Potentiels de pics des 1,3-dioxanes déterminés. par voltammétrie cyclique	74
Tableau 22. Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes au potentiel de formation du radical-anion.	75
Tableau 23. Potentiels de pics des 1,3-dioxanes <u>131</u> , <u>132</u> et <u>133</u> déterminés par voltammétrie cyclique. . . .	82

Tableau 24. Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes en milieu hydroalcoolique.....	82
--	----

LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Voltammogramme de 44 (2 mM) sur Hg
(DMF/TEAP 0.1 M); $v=100$ mV/sec.; électrode
de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode
auxiliaire: carbone vitreux; T = 25°C.. 20
- Figure 2. Voltammogramme de PhNO₂ (2 mM) sur Hg
(DMF/TEAP 0.1 M); $v=100$ mV/sec.; électrode
de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode
auxiliaire: carbone vitreux; T = 25°C.. 20
- Figure 3. Polarogramme du dioxolane 44 (2 mM) sur Hg
dans DMF/TEAP (0.1 M); $v=100$ mV/sec.; électrode
auxiliaire: carbone vitreux; électrode
de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); $\tau=0.5$ sec.;
 $v=2$ mV/sec.; $h=38$ cm; $m=0.8$ mg/sec.; T = 25°C.. 23
- Figure 4. Voltammogramme du dioxolane 44 sur Hg
dans un mélange éthanol/eau (40:60)
avec KOH 0.15 M; concentration du substrat: 2 mM;
électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode
auxiliaire: carbone vitreux; vitesse de balayage: 39
100 mV/s; T = 25°C.
- Figure 5. Voltammogramme de 131 (2 mM) sur Hg
le DMF/TEAP (0.1 M); $v=100$ mV/sec.; électrode
de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode
auxiliaire: carbone vitreux; T = 25°C. 71
- Figure 6. Cellule de voltammétrie cyclique. 119
- Figure 7. Cellule de polarographie. 120

Figure 8. Cellule pour les électrolyses préparatives. : 122

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	4
Schéma 2.....	5
Schéma 3.....	6
Schéma 4.....	7
Schéma 5.....	8
Schéma 6.....	11
Schéma 7.....	12
Schéma 8.....	13
Schéma 9.....	15
Schéma 10.....	16
Schéma 11.....	17
Schéma 12.....	25
Schéma 13.....	30
Schéma 14.....	33
Schéma 15.....	34
Schéma 16.....	36
Schéma 17.....	37
Schéma 18.....	47
Schéma 19.....	49
Schéma 20.....	53
Schéma 21.....	55
Schéma 22.....	57
Schéma 23.....	61
Schéma 24.....	63
Schéma 25.....	65
Schéma 26.....	68
Schéma 27.....	70
Schéma 28.....	72
Schéma 29.....	73
Schéma 30.....	77
Schéma 31.....	79

Schéma 32.....	86
Schéma 33.....	88
Schéma 34.....	89

Introduction générale

En chimie organique, le chimiste qui élabore une stratégie de synthèse d'une molécule doit se confronter régulièrement à des transformations de groupements fonctionnels. Idéalement, si chaque fonction était indépendante des autres, le chimiste aurait le loisir d'exécuter successivement une série de réactions chimiques jusqu'à l'obtention du produit désiré. Malheureusement ce n'est pas le cas. Plusieurs fonctions ou groupements fonctionnels possèdent des similitudes au niveau de leur réactivité. On doit donc rendre certains groupements fonctionnels temporairement inactifs vis-à-vis certaines conditions de réaction. De façon générale, on protège la fonction provisoirement en ajoutant une molécule sur le groupement fonctionnel visé. Par la suite, on a la possibilité de transformer la partie restante de la molécule sans toucher à la fonction devenue inactive.

Un bon groupement protecteur possède certaines particularités: (i) l'introduction (réaction de protection) et le clivage (réaction de déprotection) du groupement protecteur doivent être réalisés avec une bonne chimiosélectivité et de bons rendements; (ii) les réactions doivent être effectuées dans des conditions douces (température peu élevée, milieu neutre, etc.); (iii) le groupement protecteur doit peu ou pas modifier la réactivité des autres groupements fonctionnels présents sur la molécule; (iv) il doit posséder un minimum de fonctions et surtout ne pas contenir de centre asymétrique afin d'éviter l'obtention d'un mélange de diastéréoisomères; (v) finalement, une bonne sélectivité et une bonne compatibilité aux conditions ultérieures sont indispensables. Du fait de leur emploi fréquent en synthèse organique et de nombreux critères auxquels ils doivent répondre (vide supra), les groupements protecteurs sont toujours un sujet de recherche d'actualité.

Les fonctions carbonyles, comme de nombreux autres groupements fonctionnels (amines, alcools, etc.), font l'objet de réactions de protection/déprotection. Greene (1) et Mc Omie (2) présentent d'ailleurs, dans leur ouvrage respectif, une multitude de groupements protecteurs adaptés à différentes fonctions chimiques. Dans le cadre du présent travail, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux groupements protecteurs de cétones. Comme nous le verrons dans la première partie de ce mémoire (revue littéraire), la réaction de déprotection de ces composés peut être effectuée chimiquement, photochimiquement ou électrochimiquement. Toutefois dans ce dernier cas, hormis les résultats de J. Mailhot (3), la réaction de déprotection électrochimique est toujours obtenue par oxydation. Ainsi comme nous l'avons déjà mentionné, la première partie de ce mémoire constituera une revue succincte des méthodes de protection/déprotection des cétones. Toutefois, compte tenu du sujet de la recherche entreprise (déprotection par réduction électrochimique), nous limiterons notre revue à la présentation des réactions de déprotection par réduction chimique et par oxydation électrochimique pour les fonctions carbonyles. Des résultats de déprotection photochimique seront également présentés.

Revue littéraire

Dans la majorité des cas, la fonction carbonyle (cétone ou aldéhyde) peut être protégée sous la forme de cétal ou d'acétal, cyclique ou acyclique. Les auteurs mentionnés ci-dessus (1-3) ainsi que Meskens (4) en présentent de nombreux exemples. D'une manière générale, on peut former un acétal ou un cétal, acyclique ou cyclique, à partir d'un composé carbonylé, d'un alcool (ou d'un diol pour le dérivé cyclique) et d'une quantité catalytique d'acide. L'équilibre de la réaction de protection est déplacé en éliminant l'eau formée, grâce à un desséchant

ou à l'aide d'un solvant formant un azéotrope avec celle-ci (ex.: benzène). De façon classique, la réaction de déprotection est effectuée en milieu organique humide et en présence d'un acide minéral. Une liste d'exemples de protection/déprotection des cétones et aldéhydes peut être obtenue dans les ouvrages de Greene (1), de Mc Omie (2) et de Meskens (article) (4). Nous allons maintenant successivement examiner quelques exemples de réactions de déprotection des fonctions carbonyles par (i) réduction chimique, (ii) réaction photochimique et (iii) oxydation électrochimique.

Déprotection par réduction chimique

Dans la littérature, il existe des groupements protecteurs pour les cétones et les aldéhydes dont le clivage s'effectue par réduction de cétals ou acétals acycliques. Isidor et al. (5) ont rapporté la protection du benzaldéhyde sous la forme de l'acétal bis-2,2,2-trichloroéthylène 1. La déprotection est effectuée en réduisant la liaison carbone-chlore par le zinc dans l'acétate d'éthyle à reflux. La délocalisation du carbanion formé est suivie de l'éjection du benzaldéhyde. Le rendement rapporté est supérieur à 95%. Le clivage de cétals et d'acétals formés à partir de différentes cétones et aldéhydes est effectué avec des rendements variant de 73 à 100%.

On peut également protéger aussi des fonctions aldéhydes de carbohydrates sous la forme d'acétals dibenzyliques. A titre d'exemple, Jordaan et Serfontein (6) ont présenté la protection du D-ribose en acétal dibenzylique 2. Une hydrogénolyse sur le palladium dans le méthanol en présence d'hydrogène permet d'obtenir le D-ribose avec un rendement de 90%. Les fonctions carbonyles peuvent être également protégées sous la forme de cétals ou d'acétals cycliques clivés par réduction chimique.

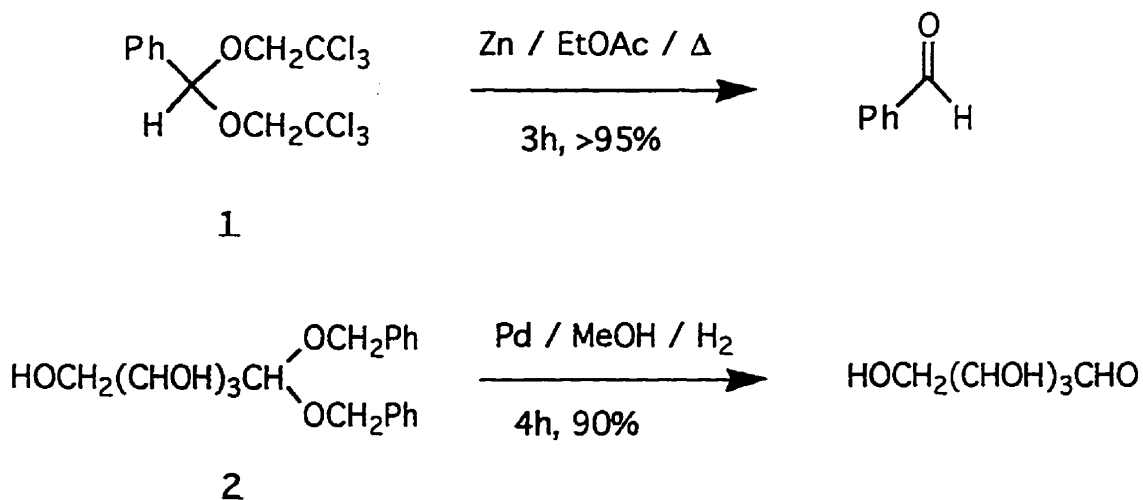


Schéma 1

Corey et al. (7) ont démontré que le 2,2-dibromo-1,3-propanediol réagit avec les cétones pour former le 5,5-dibromo-1,3-dioxane **3** avec des rendements de 84-94%. Le clivage du groupement protecteur dans un milieu contenant du THF et de l'acide acétique est effectué à 25 °C, à l'aide du couple zinc-argent, avec un rendement de 90%. Par ailleurs, le même groupe de recherche (8) a mis au point le 3-bromo-1,2-dihydroxypropane conduisant avec plusieurs cétones aux cétals **4**. Le clivage est exécuté à l'aide d'une réduction par le zinc activé dans le méthanol à reflux avec des rendements variant de 89-96%. Il est à noter que les cétones protégées sous forme de dioxolanes sont stables en présence d'acide m-chloroperbenzoïque, d'ammoniac liquide, de borohydrure de sodium (dans l'éthanol), de méthyllithium (dans l'éther à 0°C) et finalement en présence du réactif de Jones. Comme nous l'avons déjà mentionné, la plupart des acétalisations et cétalisations doivent être réalisées par une catalyse acide et en absence d'eau. Par conséquent, celle-ci doit être éliminée au fur et à mesure de sa formation.

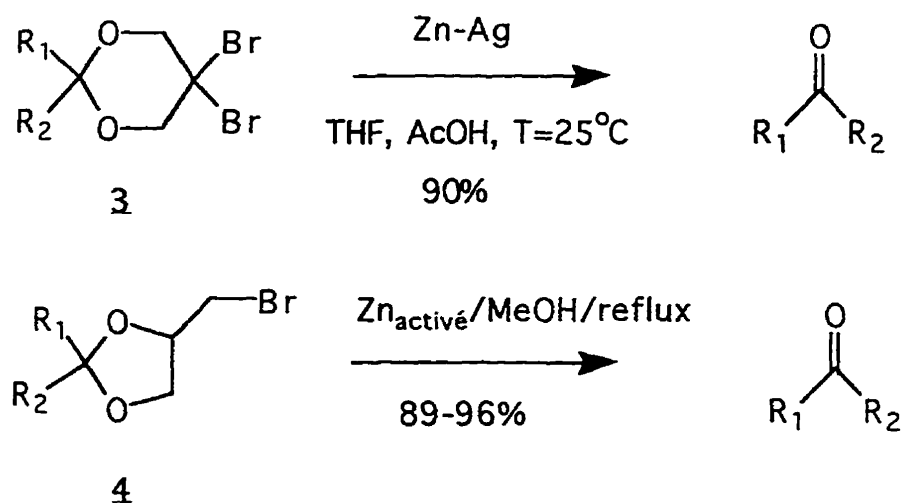


Schéma 2

Le groupe de Kibayashi (9) a développé un groupement protecteur cyclique à 7 membres 5 ne produisant pas d'eau lors de la réaction de protection. Le composé 5 est préparé à partir du 1,2-benzènediméthanol et de l'orthoformiate de triméthyle dans le DME en présence d'une quantité catalytique de p-TsOH. La formation des benzodioxépines 6 par réaction du substrat 5 avec différentes cétones est réalisée avec des rendements de 70 à 95%. La déprotection des composés 6 est effectuée quantitativement par l'hydrogénolyse sur l'oxyde de palladium. Cette méthode possède l'avantage d'utiliser des conditions de protection et de clivage très douces.

Le 2-méthylène-1,3-propanediol 9 est également un groupement protecteur intéressant, puisqu'il résiste aux conditions réductrices. La synthèse du diol 9, par Corey et Sugg (10), utilise la réaction de Cannizzaro sur le 5-norbornène-2-carboxaldéhyde 7 et une réaction de rétro Diels-Alder sur l'intermédiaire 8. À l'aide du diol 9 ainsi formé se fait la protection de la 4-t-butylcyclohexanone dans les conditions habituelles (catalyse acide et en absence d'eau). La déprotection est effectuée en deux étapes avec un rendement global de 80% tel que

décrit dans le schéma 3: d'abord l'oxydation du dioxane **10** par le tétraoxyde de sodium et le périodate de sodium; puis la réduction de la cétone **11** par l'amalgame d'aluminium avec la libération de la 4-t-butylcyclohexanone.

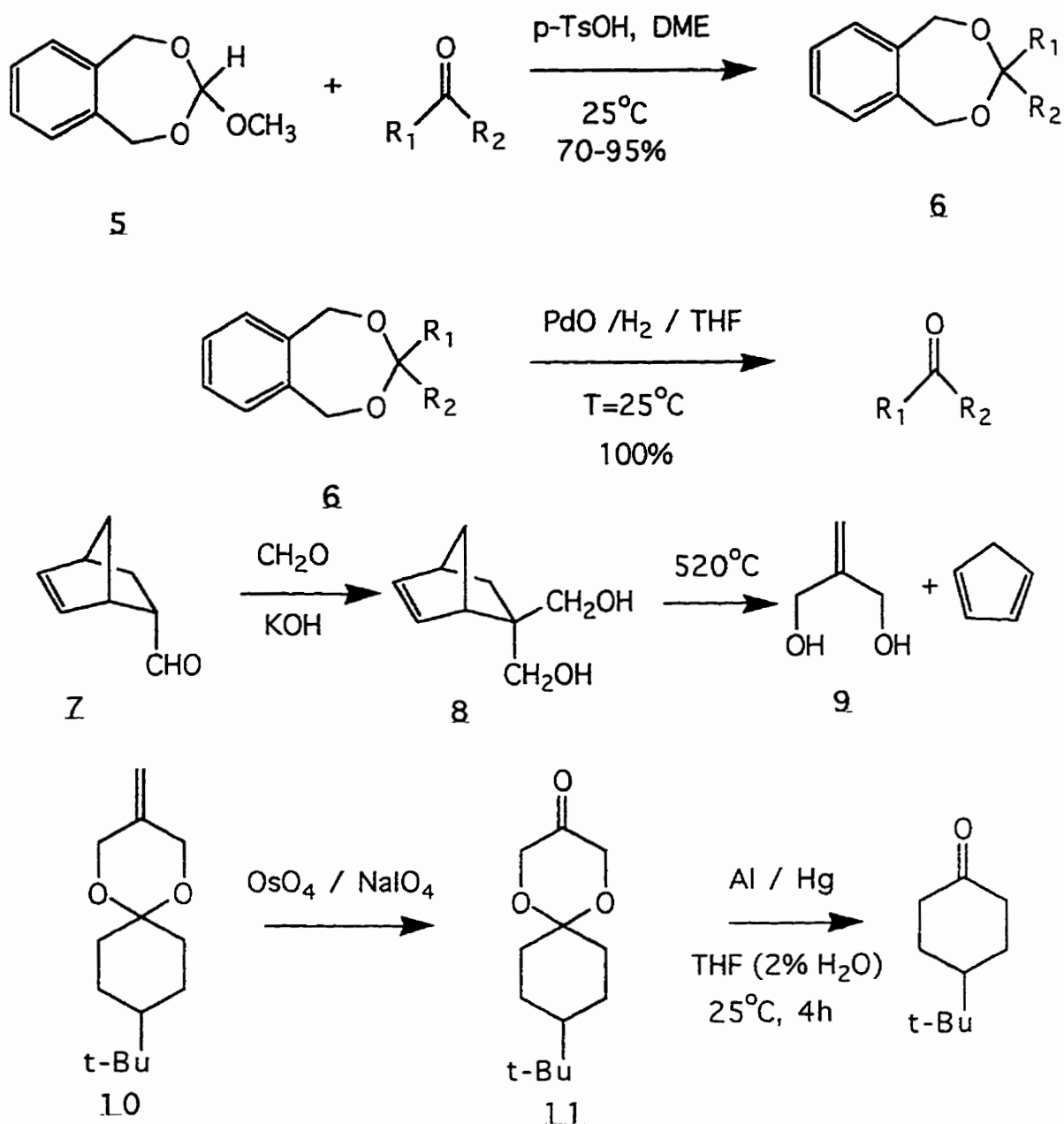


Schéma 3

Malgré la grande utilisation d'acétals/cétals cycliques ou acycliques pour protéger les fonctions carbonyles, l'emploi de la 2,4-dinitrophénylhydrazone a également été rapporté. Mc Murry et al. (11) ont développé ce type de groupement protecteur qui possède la particularité d'être stable à l'hydrolyse acide. Le clivage est obtenu par réduction des fonctions nitro et de la fonction hydrazone (N-N) du composé **12** par le chlorure de titane dans le 1,2-diméthoxyéthane humide, ce qui conduit à l'imine **13**. L'hydrolyse de celle-ci permet l'obtention de la cétone correspondante avec un rendement global de 80-98% pour divers composés carbonyles.

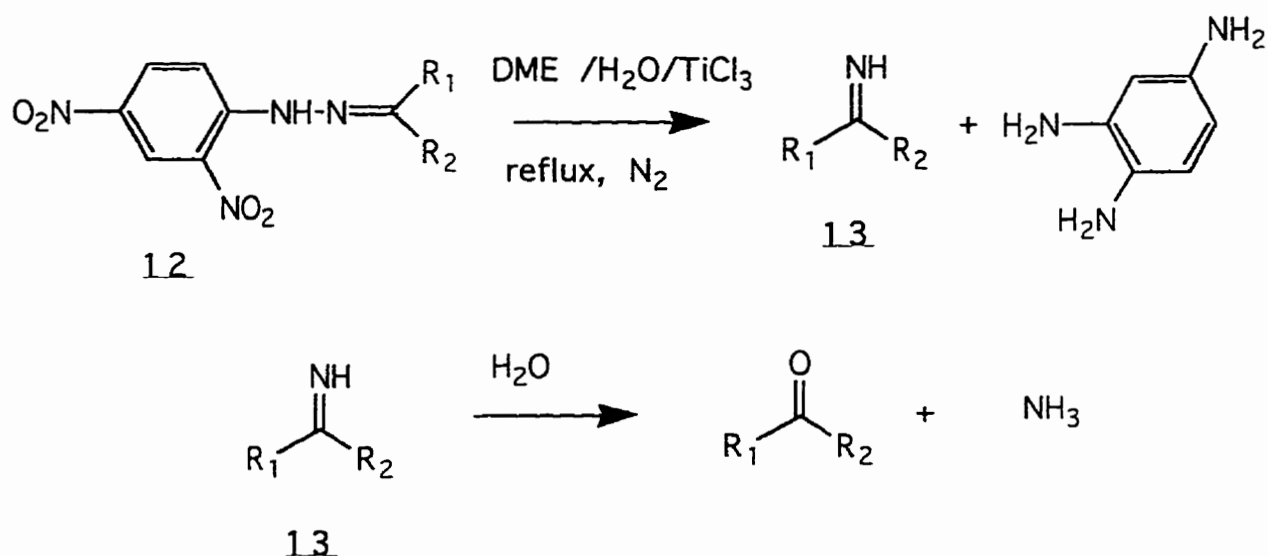


Schéma 4

Déprotection par voie photochimique

Une étude entreprise par Hébert et al. (12a,b) a montré qu'il est possible de cliver photochimiquement ($\lambda=350\text{nm}$) les dioxolanes **14**

préalablement obtenus par couplage de l'*o*-nitrophényléthylène glycol avec diverses cétones. Les rendements obtenus varient de 65 à 90%. Quelques années plus tard, le groupe de Gravel (12c) a essayé d'améliorer ce groupement protecteur en utilisant l'alcool *o*-nitrobenzylique. Le clivage photochimique ($\lambda=350\text{nm}$) des acétals et des cétals acycliques **15** est alors réalisé avec des rendements plus élevés (85-95%). Il est important de noter que la protection des composés carbonylés sous la forme des acétals et cétals **15** permet d'éviter l'obtention d'un mélange diastéréoisomérique obtenu dans le cas des dioxolanes **14**.

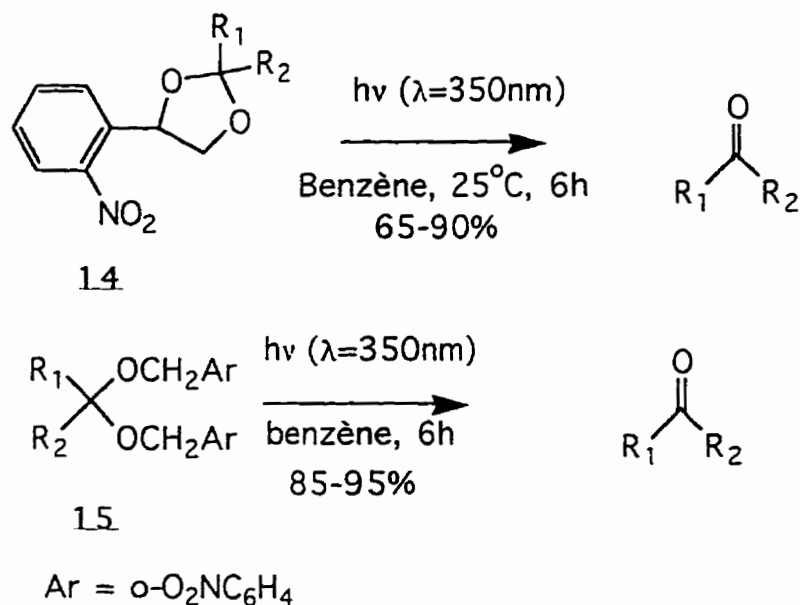


Schéma 5

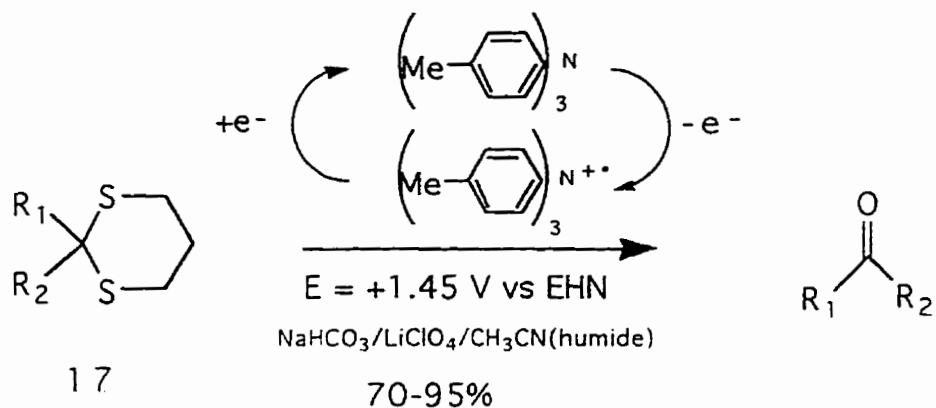
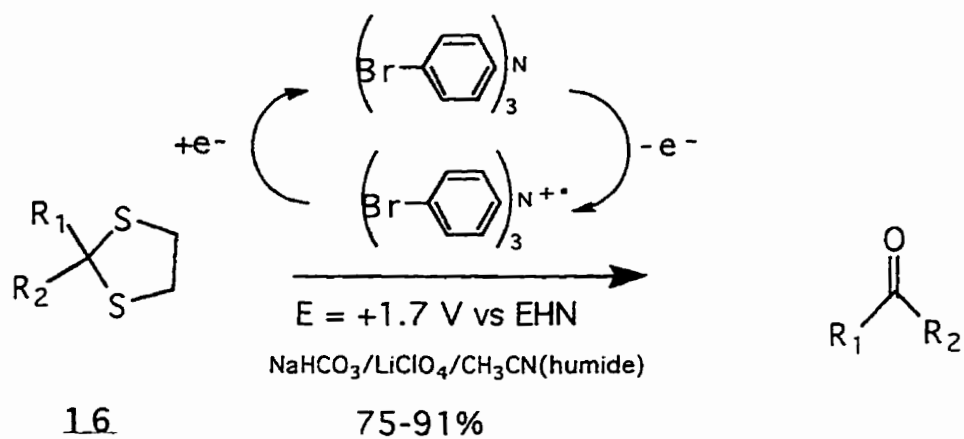
Déprotection par voie électrochimique

L'électrochimie est une technique d'activation non-thermique des molécules qui permet de générer des espèces réactives: radicaux-

anions, radicaux-cations, radicaux neutres, carbanions et carbocations. Il est connu expérimentalement qu'un substrat possédant différentes fonctions électrolabiles, le potentiel de travail permet d'oxyder ou de réduire une fonction indépendamment des autres, à la condition que la différence de potentiel d'oxydation ou de réduction soit d'au moins 300 mV moins positif (oxydation) ou moins négatif (réduction) que celui des autres fonctions. Par ailleurs, l'électrochimie permet de travailler dans des conditions douces (température peu élevée, milieu neutre) et engendre peu de produits toxiques contrairement aux agents chimiques de réduction et d'oxydation. Pour toutes ces raisons, l'électrochimie est aujourd'hui une méthode de déprotection très intéressante dans la mesure où le groupement protecteur est électroactif dans le domaine de potentiel accessible.

En effet, Mairanovsky (13) et Montenegro (14) ont publié des revues concernant les groupements protecteurs électrolabiles. Ces derniers ont été adaptés aux fonctions alcools (15a,b,c), amines (15c,16a,b), acides (17) et acides aminés (18a,b). Il est important de noter dans le cas des fonctions carbonyles (mis à part les travaux de Mailhot (3)), aucun exemple de déprotection par réduction électrochimique n'a été publié. Par contre, il existe trois exemples de déprotection par oxydation électrochimique utilisant les 1,3-dithianes, les 1,3-dithiolanes et les 4-phényl-1,3-dioxolanes. Steckhan et al. (19) ont étudié les 1,3-dithianes et les 1,3-dithiolanes. Avec l'aide de la 4-tribromophényl amine comme un médiateur organique, ils ont oxydé les dithiolanes **16** en radical cation. L'intermédiaire formé est attaqué par l'eau pour conduire à un radical neutre immédiatement oxydé en cation. Suite à des transferts de protons, la cétone est libérée avec des rendements de 75 à 91%. Ils ont appliqué la même technique aux 1,3-dithianes **17**, mais en changeant le médiateur par la 4-tritolyldamine. Les rendements de déprotection varient de 70 à 95%. Il est à noter que les 1,3-dithianes sont des espèces plus facilement oxydables que les 1,3-dithiolanes et c'est la raison pour laquelle ils ont utilisé un

médiateur plus doux. Mousset et al. (20) ont plutôt exploité le 1,3-propanedithiol comme groupement protecteur pour les α -dicétones et les α -cétols. Les électro-oxydations directes des α -dithiocétals **18** et **19** conduisent aux α -dicétones et aux α -cétols correspondants avec des rendements respectifs de 70-82% et 60-85%. Il convient de noter que les α -cétols protégés sous la forme **19** sont des espèces plus facilement oxydables ($E = +1.00$ à $+1.05$ V vs ECS) que les α -dicétones protégées sous la forme **18** ($E = +1.30$ à $+1.35$ V vs ECS). Ce phénomène est aisément expliqué par la présence du groupement donneur en position alpha sur les composés **19**: les niveaux d'énergie des orbitales HOMO des α -cétols protégés sous la forme **19** sont plus élevés que ceux des α -dicétones protégées sous la forme **18**.



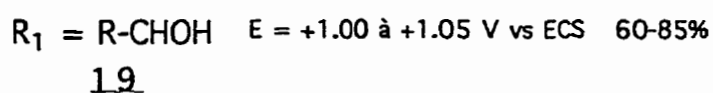
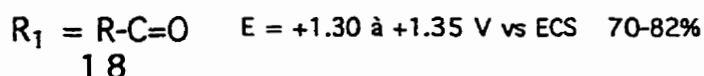
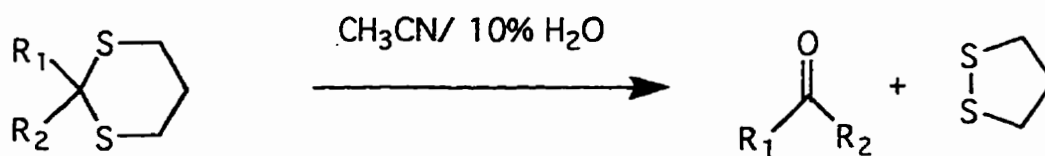
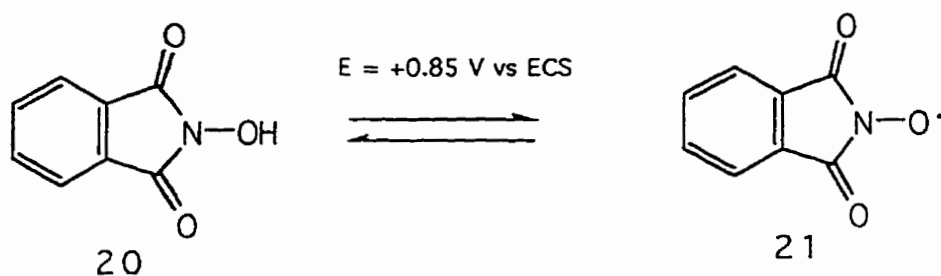


Schéma 6

L'ouverture sélective des 4-phényl-1,3-dioxolanes 22 a été rapportée par Masui (21). Le N-hydroxyphthalimide 20, utilisé comme médiateur électrochimique, est oxydé à l'électrode ($E = +0.85 \text{ V vs ECS}$) pour conduire au radical neutre 21 par perte d'un proton. Cet intermédiaire radicalaire 21 agit alors comme un agent oxydant par arrachement d'un atome d'hydrogène du dioxolane 22. L'intermédiaire 23 ainsi formé est alors oxydé à l'électrode ou par le médiateur 21 présent en solution, pour conduire au cation 24. L'attaque d'une molécule d'eau sur 24 permet de libérer la cétone avec un rendement de 65 à 90%. Notons que l' α -hydroxyacétophénone 26 formée au cours de cette dernière étape, peut être réduite afin de régénérer le groupement protecteur de départ.



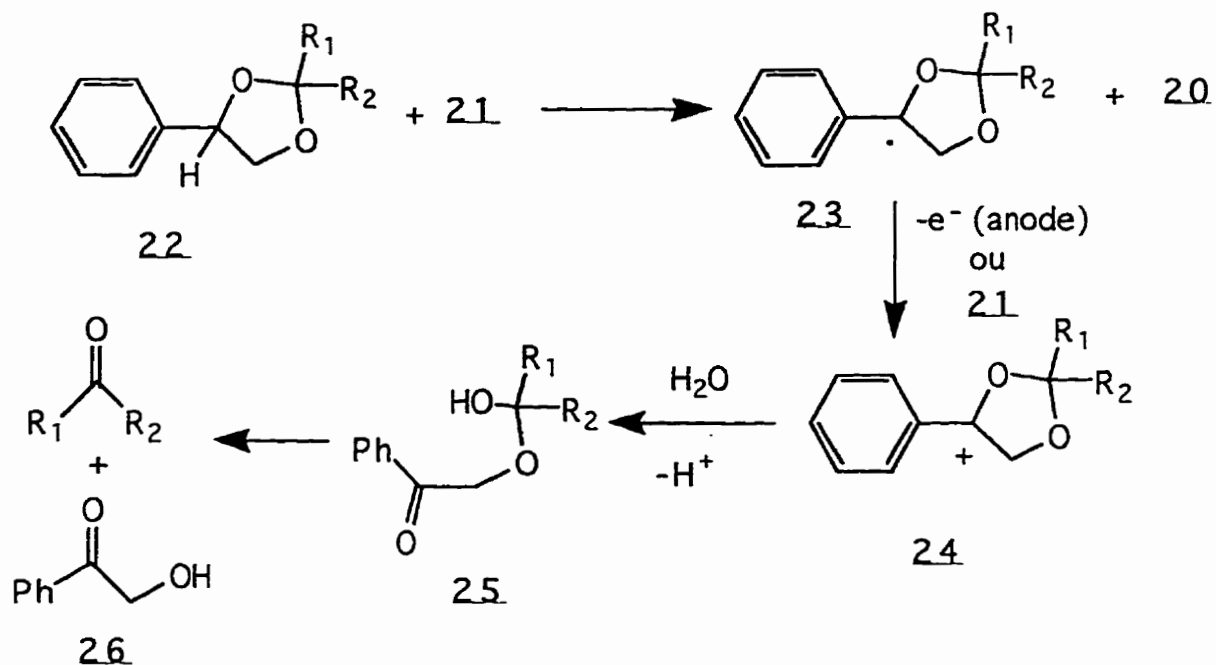


Schéma 7

Dans le chapitre 1, l'étude électrochimique de 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes a été réalisée en détails. Les informations obtenues au cours de cette étude nous ont permis d'envisager le développement de nouveaux groupements protecteurs dérivés des 1,3-dioxolanes et des 1,3-dioxanes qui seront respectivement examinés dans les chapitres 2 et 3 du présent travail.

Chapitre I

Étude électrochimique des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes

1.0 Introduction

Comme nous l'avons déjà cité, les travaux de maîtrise de Josée Mailhot (3) ont porté sur l'étude de groupements protecteurs électrolabiles des cétones. À l'époque, l'utilisation de l'*o*-nitrophényléthylène glycol **27** et du *p*-nitrophényléthylène glycol **28** ont été examinés (schéma 8). Au cours de ces travaux, J. Mailhot (3) a démontré que le clivage des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes **29** se fait avec des rendements supérieurs à ceux observés dans le cas des 4-(2'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes **30**. Toutefois, les études voltammétriques et mécanistiques des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes **29** s'avérant incomplètes, celles-ci ont été reprises dans le cadre des travaux rapportés dans ce chapitre.

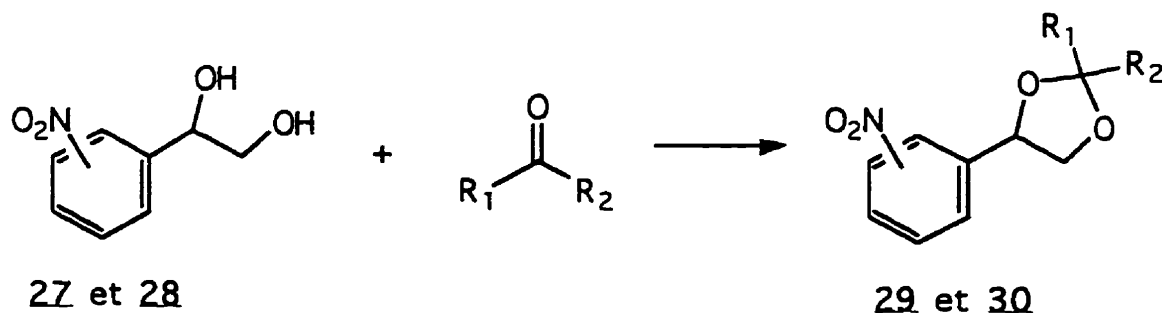


Schéma 8

Dans les dioxolanes **29**, la présence du groupement nitro présente de nombreux avantages. D'une part, sa facilité de réduction ($E \approx -1.50$ V vs

Ag/Ag⁺ (0.01 M)) permet de réaliser la déprotection électrochimique des cétones à potentiel peu négatif. D'autre part, la déprotection peut être effectuée dans des conditions douces (température peu élevée, milieu neutre). La fonction nitro doit obligatoirement être en position para ou ortho par rapport au dioxolane afin de permettre un clivage du groupement protecteur par délocalisation des électrons.

Théoriquement, le clivage des cétones protégées peut être effectué à partir du radical-anion **31** (schéma 9) ou à partir du dianion **39** (schéma 10) des dioxolanes **29**. Dans le cas d'un clivage à partir du radical-anion, les dioxolanes **29** doivent tout d'abord être réduits réversiblement en radicaux-anions **31**. Ceux-ci peuvent être représentés sous les formes limites **31a** où l'électron non apparié est situé sur l'atome d'azote et **31b** où l'électron non apparié se retrouve sur l'atome d'oxygène. Si le radical-anion ressemble davantage à **31a**, le clivage pourrait faire intervenir l'électron célibataire et donnerait l'intermédiaire **32**, un "anion + radical" (schéma 9, voie A). S'il ressemble plutôt à **31b**, le clivage pourrait faire intervenir la paire d'électrons avec formation de l'intermédiaire **34**, un "radical + anion" (voie B). Pour les deux voies, il faut que la liaison carbone-oxygène brisée soit parallèle aux orbitales π du cycle aromatique. Dans le milieu, les intermédiaires **32** et/ou **34** pourraient conduire à l'alcool **33** par protonation, transfert d'un électron puis de nouvelle protonation (mécanisme d'électronation/protonation) mais ils pourraient également se réarranger en radical-anion **35** lequel serait réduit en anion dihydroxylamine **36** par protonation/électronation (schéma 9). L'élimination de OH⁻ donnerait le dérivé nitroso **37** réductible en hydroxylamine **38**. L'addition de **38** à **37** pourrait conduire au dérivé azoxy correspondant qui pourrait être réduit en dérivé azo puis en dérivé hydrazo (produits de couplage). Lorsque le dérivé hydrazo est formé, il s'oxyde généralement en azo lors du traitement aqueux (milieu basique). Bien qu'il n'existe aucune possibilité de distinguer les deux

voies A et B, la voie B a été choisie pour la suite de la discussion afin d'alléger la présentation.

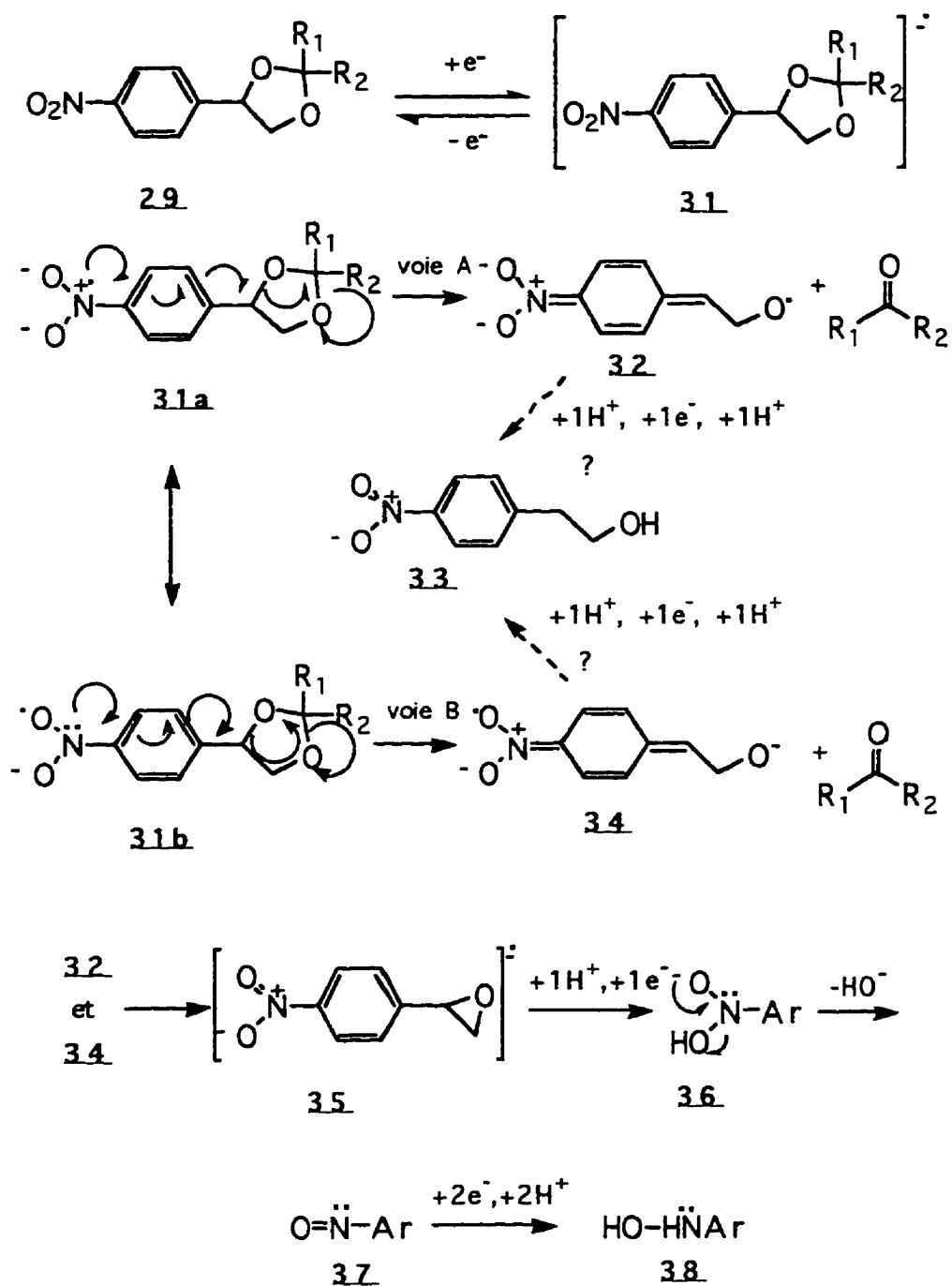


Schéma 9

En travaillant à potentiel plus négatif, le radical-anion **31** peut être réduit en dianion **39** (schéma 10). Si celui-ci devait être clivé plus rapidement qu'il ne devait être protoné, les cétones protégées devraient être libérées avec formation de l'intermédiaire dianionique **40**. Ce dernier pourrait conduire, après une double protonation, à l'alcool **33** ou, après réarrangement, au dérivé nitroso **37** réductible en hydroxylamine **38** (schéma 9), ces deux derniers composés pourraient donner les produits de couplage (azoxy, azo, hydrazo). Afin d'augmenter le rendement de déprotection, les études ont été réalisées en milieu aprotique où les vitesses de protonation des espèces réactives générées (radicaux-anions, dianions) sont faibles.

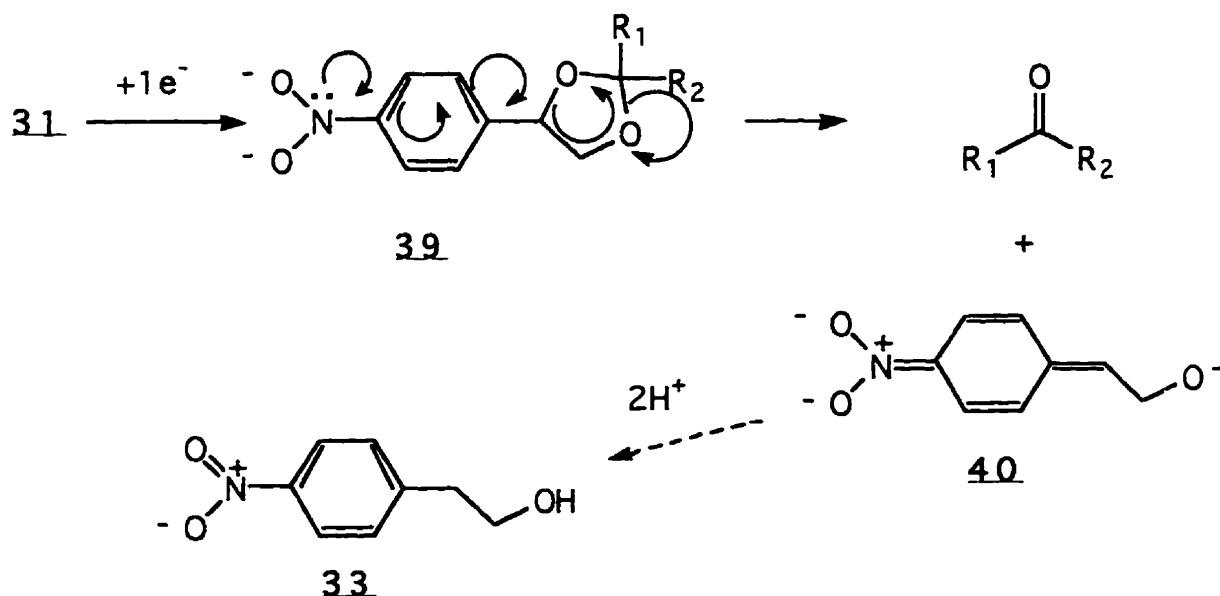


Schéma 10

1.1 Synthèse des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes

La synthèse du p-nitrophényléthylène glycol **28** a été réalisée selon la méthode utilisée par Gravel et ses collaborateurs (12b) dans la

synthèse de l'*o*-nitrophényléthylène glycol 27 (schéma 11). Toutefois, quelques modifications ont dû être apportées et sont précisées dans la partie expérimentale. Dans une première étape, la 4-nitroacétophénone 41, commercialement disponible, est transformée en α -bromo-4-nitroacétophénone 42 avec un rendement de 60%. Par la suite, la fonction carbonyle de 42 est réduite par le borohydrure de sodium pour donner l'époxyde 43 avec un rendement de 78%. L'ouverture de l'époxyde a été effectuée en chauffant celui-ci à reflux dans un milieu basique (K_2CO_3 10%) pour former le diol 28 avec 51% de rendement.

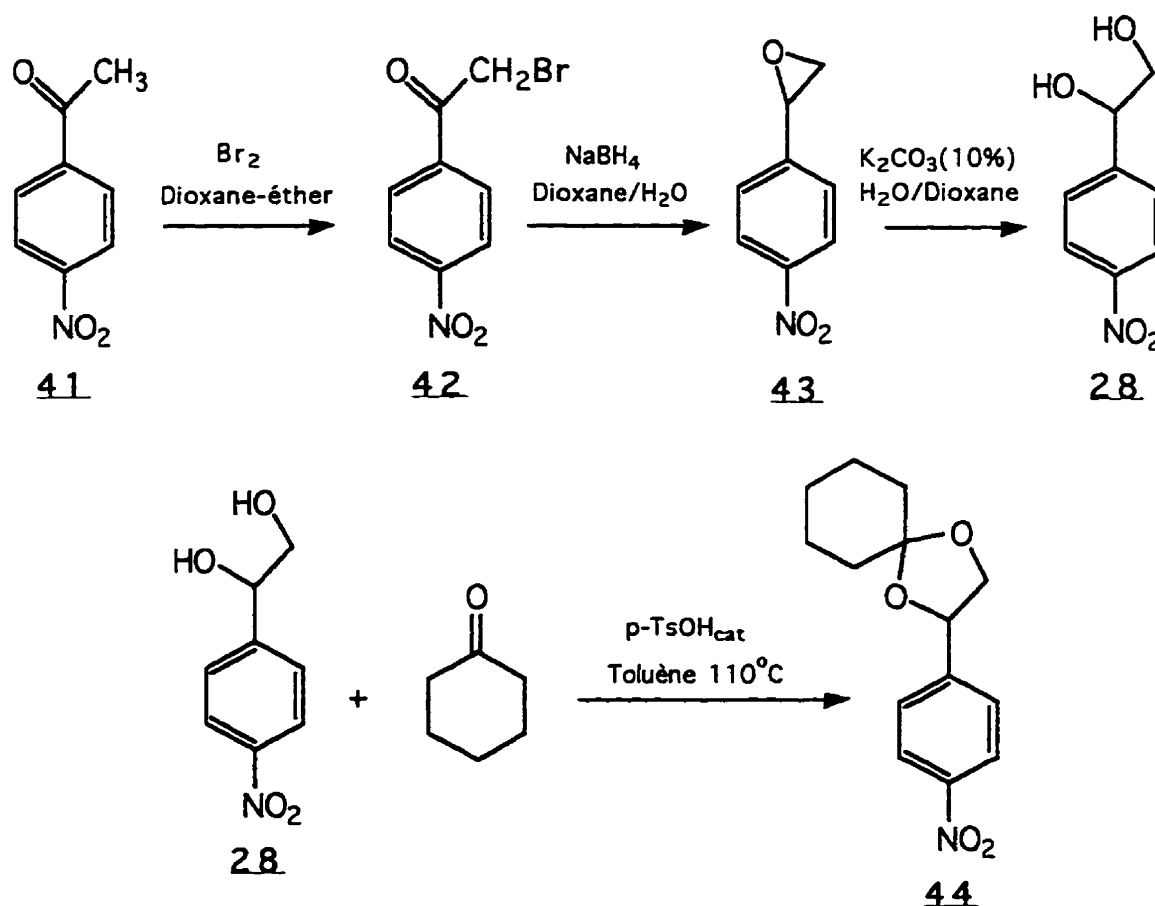


Schéma 11

La procédure générale utilisée pour la protection des cétones par le diol 28 est décrite dans la partie expérimentale. Un mélange de la cétone à

protéger, du diol **28** et d'une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique est chauffé dans le toluène à 110°C. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée par la formation d'un azéotrope avec le solvant. Le tableau 1 indique les rendements obtenus pour la formation des différents dioxolanes.

Tableau 1. Synthèse des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes

Cétone	Dioxolane	Rendement (%)
Cyclohexanone	<u>44</u>	74
Phényl-2-propanone	<u>45</u>	65 ¹
Acétate de prégnénolone	<u>46</u>	72 ¹

¹ Rendement total (pour les deux diastéréoisomères).

1.2 Comportement électrochimique des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes

Comme nous l'avons déjà mentionné, les études ont été réalisées en milieu aprotique afin d'augmenter la durée de vie (stabilité cinétique) des différents intermédiaires générés. Le milieu utilisé est le N,N-diméthylformamide (DMF) contenant le perchlorate de tétraéthylammonium (TEAP) comme électrolyte support.

La voltammétrie cyclique a été exécutée sur une électrode de mercure à goutte pendante consistant en un ménisque de mercure retenu à une

surface de platine. L'électrode de mercure permet d'atteindre des potentiels très négatifs (-3.3 V vs Ag/Ag⁺ (0.01 M)) dans le milieu DMF/TEAP (0.1 M) et la limite anodique (0 V) est déterminée par l'oxydation du mercure. Cette technique nous a permis de mesurer les potentiels de réduction et d'oxydation des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes et d'étudier leur comportement électrochimique. Pour les réactions électrochimiques constitués par les nitrodioxolanes et leur radical-anion, les différences de potentiel entre le pic anodique et le pic cathodique ($E_{p_a} - E_{p_c} = \Delta E_p$) sont nettement supérieures ($\Delta E_p = 120$ à 160 mV, voir tableau 2) à la valeur théorique de 59 mV pour un système réversible. Le critère de réversibilité est évalué par l'équation 58 mV/n où n est le nombre d'électron(s) impliqué(s) dans le processus (22). Par ailleurs, le système peut sembler quasi-réversible ($\Delta E_p > 59$ mV/s) mais aucune correction n'a été appliquée pour compenser la résistance de la solution. Pour le nitrobenzène lui-même, nous avons trouvé un ΔE_p de 160 mV alors que Huang (22), en compensant pour la résistance de la solution, a obtenu un ΔE_p de 60 mV dans le même milieu et avec le même type de potentiostat et d'électrode de mercure. La polarographie nous a permis de mesurer le nombre d'électrons impliqués dans chaque processus. Finalement, les électrolyses préparatives ont été utilisées afin de démontrer si la déprotection électrochimique est réalisable.

1.2.1 Comportement voltammétrique des 1,3-dioxolanes

Les potentiels de pics d'oxydation et de réduction des différents dioxolanes déterminés par voltammétrie cyclique dans le DMF/TEAP 0.1M sont rapportés dans le tableau 2. On note que tous les dioxolanes étudiés présentent un comportement très similaire: (i) un système électrochimique ($\Delta E_p = 120-160$ mV, voir remarque ci-dessus) constitués des pics I_c et I_a (c = cathodique, a = anodique); (ii) trois pics de réduction II, III, et IV sans pic anodique correspondant (systèmes

irréversibles). Le voltammogramme du dioxolane **44** présenté à la figure 1 est représentatif des voltammogrammes de tous les dioxolanes étudiés. Par comparaison avec le comportement électrochimique du nitrobenzène (figure 2) soit dans le même milieu DMF/TEAP (0.1 M) (22), le système I_c/I_a est attribué à la réduction réversible du groupement nitro en radical-anion **31** (schéma 9) et le pic III dans les voltammogrammes des dioxolanes **44**, **45** et **46** est attribué à leur réduction en hydroxylamine correspondante via la formation du dianion **39** (schéma 10).

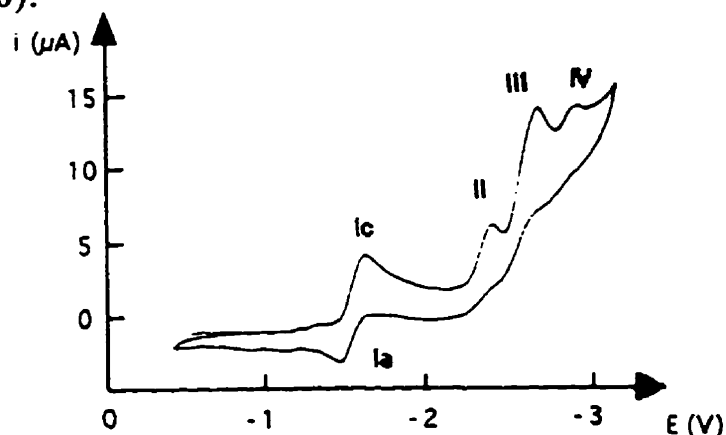


Figure 1. Voltammogramme de **44** (2 mM) sur Hg (DMF/TEAP 0.1 M); $v=100$ mV/s; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode auxiliaire: carbone vitreux; T=25°C.

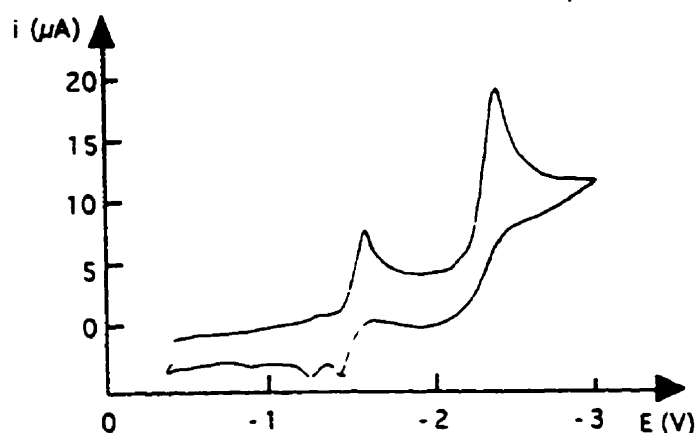


Figure 2. Voltammogramme du PhNO₂ (2 mM) sur Hg (DMF/TEAP 0.1 M); $v=100$ mV/s; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode auxiliaire: carbone vitreux; T=25°C.

Il convient maintenant d'expliquer la présence des pics de réduction **II** et **IV** qui ne se retrouvent pas dans le voltammogramme du nitrobenzène. Compte tenu de la similitude du comportement électrochimique des trois dioxolanes étudiés, seuls les résultats concernant le dioxolane **44** sont présentés.

Tableau 2. Potentiels de pics des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes déterminés par voltammétrie cyclique^a

Cétone	Dioxolane	E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)	E_{III} (V)	E_{IV} (V)
Cyclohexanone	44	-1.57	-1.42	-2.32	-2.60	-2.85
2-Phénylpropanone	45	-1.50	-1.38	-2.17	-2.48	-2.72
Acétate de prégnénone	46	-1.58	-1.42	-2.32	-2.54	-2.80

a) Conditions: DMF/TEAP (0.1 M); cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); vitesse de balayage: 100 mV/s; concentration du substrat: 2 mM; T=25°C.

L'influence de la vitesse de balayage sur l'intensité des pics cathodiques observés a été examinée dans le milieu DMF/TEAP 0.1 M. Les résultats sont inscrits dans le tableau 3. On constate que, lorsque la vitesse de balayage diminue, les rapports i_{II}/i_{Ic} et i_{IV}/i_{Ic} augmentent. Au contraire, le rapport i_{III}/i_{Ic} reste inchangé quelle que soit la vitesse de balayage utilisée. Ces résultats nous permettent d'affirmer que les pics **II** et **IV** sont attribuables à un intermédiaire électroréductible généré lors du clivage du groupement protecteur au stade du radical-anion **31**. Lorsque la vitesse de balayage diminue, le taux de clivage du radical-anion **31** augmente. Par conséquent, la quantité d'intermédiaire électroréductible augmente et le rapport i_{II}/i_{Ic} augmente. Les rapports

indiqués étant calculés à partir des courants totaux (courant de pic), il est normal que le rapport i_{III}/i_{Ic} reste constant parce que le courant du pic III correspond à la somme des courants de réduction du radical-anion clivé et non clivé. Afin de confirmer notre hypothèse et obtenir des détails supplémentaires sur le mécanisme, une étude polarographique du dioxolane **44** a été effectuée.

Tableau 3. Influence de la vitesse de balayage sur les courants de pic dans le voltammogramme du dioxolane **44**^a

Vitesse de balayage mV/s	i_{II}/i_{Ic}	i_{III}/i_{Ic}	i_{IV}/i_{Ic}
50	1.96	2.92	3.08
300	1.46	2.98	2.75
600	1.40	2.93	2.60

a) Conditions: DMF/TEAP (0.1 M); cathode: Hg; anode: carbone vitreux
électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 2 mM;
T=25°C.

1.2.2 Comportement polarographique du dioxolane **44**

Le polarogramme du dioxolane **44** dans le système DMF/TEAP 0.1 M est présenté à la figure 3. Tel qu'attendu, celui-ci présente quatre vagues de réduction notées I, II, III et IV par analogie avec les résultats de voltammétrie cyclique (fig. 1). Les potentiels de demi-vague ($E^{1/2}_I$ à $E^{1/2}_{IV}$) sont indiqués dans le tableau 4. Par comparaison avec les résultats de Youquin Huang (22) sur le comportement polarographique

du nitrobenzène en milieu aprotique, les vagues I et III sont respectivement attribuées à la réduction monoélectronique de **44** en radical-anion et à la réduction subséquente à trois électrons de ce radical-anion en hydroxylamine correspondante. Le ratio (i_d^{III}/i_d^I) égal à 2.73 (tableau 5) dans le cas du dioxolane **44** est tout à fait comparable au ratio de 2.70 obtenu par Youquin Huang (22) dans le cas du nitrobenzène et vient confirmer notre hypothèse. Les ratios (i_d^{II}/i_d^I) et (i_d^{IV}/i_d^I) sont également indiqués dans le tableau 5. Ici, le résultat le plus important concerne le ratio (i_d^{II}/i_d^I) égal à 2.13. Cette valeur nous indique en effet que, dans la mesure où la vague I correspond à la réduction monoélectronique du dioxolane **44**, alors la seconde vague II correspond à un transfert de deux électrons. Le ratio (i_d^{IV}/i_d^I) très faible (0.60) indique l'électroréduction d'un intermédiaire très réactif.

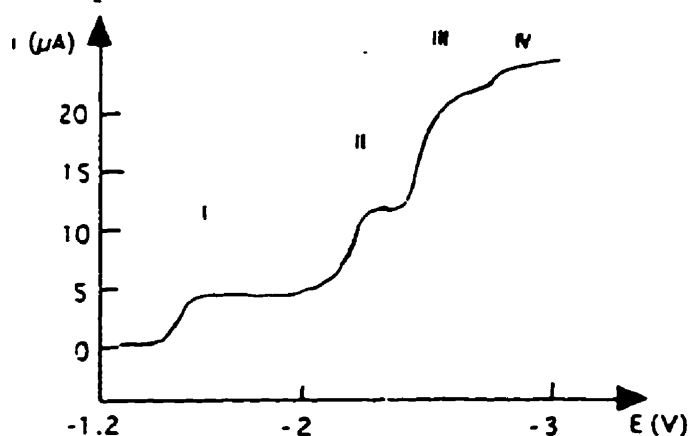


Figure 3. Polarogramme du dioxolane **44** (2 mM) dans DMF/TEAP (0.1 M); électrode auxiliaire: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); $\tau=0.5$ sec.; $v=2$ mV/sec.; $h=38$ cm; $m=0.8$ mg/sec.; $T=25^\circ\text{C}$.

Compte tenu des résultats obtenus par voltammétrie cyclique et polarographie, nous proposons le mécanisme réactionnel décrit dans le schéma 12. Par analogie avec les travaux de Youquin Huang (22), le système réversible I_c/I_a correspond à la formation du radical-anion **47**. La proportion de radicaux-anions non clivés est réduite en hydroxylamine correspondante **49**, via le dianion **48**, au potentiel E_{III} .

Tableau 4. Potentiels de demi-vague du dioxolane 44^a

Potentiel (V)	$E^{1/2}(I)$	$E^{1/2}(II)$	$E^{1/2}(III)$	$E^{1/2}(IV)$
	-1.50	-2.19	-2.47	-2.76

a) Conditions: voir figure 3.

Tableau 5. Rapports des intensités de courant des vagues du polarogramme du dioxolane 44^a

Rapport des intensités de courant	i_d^{II}/i_d^I	i_d^{III}/i_d^I	i_d^{IV}/i_d^I
	2.13	2.73	0.60

a) Conditions: voir figure 3.

Toutefois une proportion non négligeable des radicaux-anions 47 formés au pic E_I sont clivés (selon la voie A ou la voie B (schéma 9)) pour donner la cyclohexanone. L'intermédiaire 34 (schéma 12) est un "radical + anion" tel que déjà souligné et non un radical-anion dans la mesure où l'électron non apparié est délocalisé sur un ensemble d'atomes séparés de l'atome d'oxygène porteur de la charge négative par un CH_2 (carbone sp^3). Plus facilement réductible qu'un véritable radical-anion, l'intermédiaire 34 est réduit au potentiel noté E_{II} en voltammétrie cyclique et $E^{1/2}_{II}$ en polarographie, pour conduire au dianion 40. Celui-ci est protoné pour conduire à l'anion 50 qui est réduit en radical-dianion 51 au potentiel E_{II} .

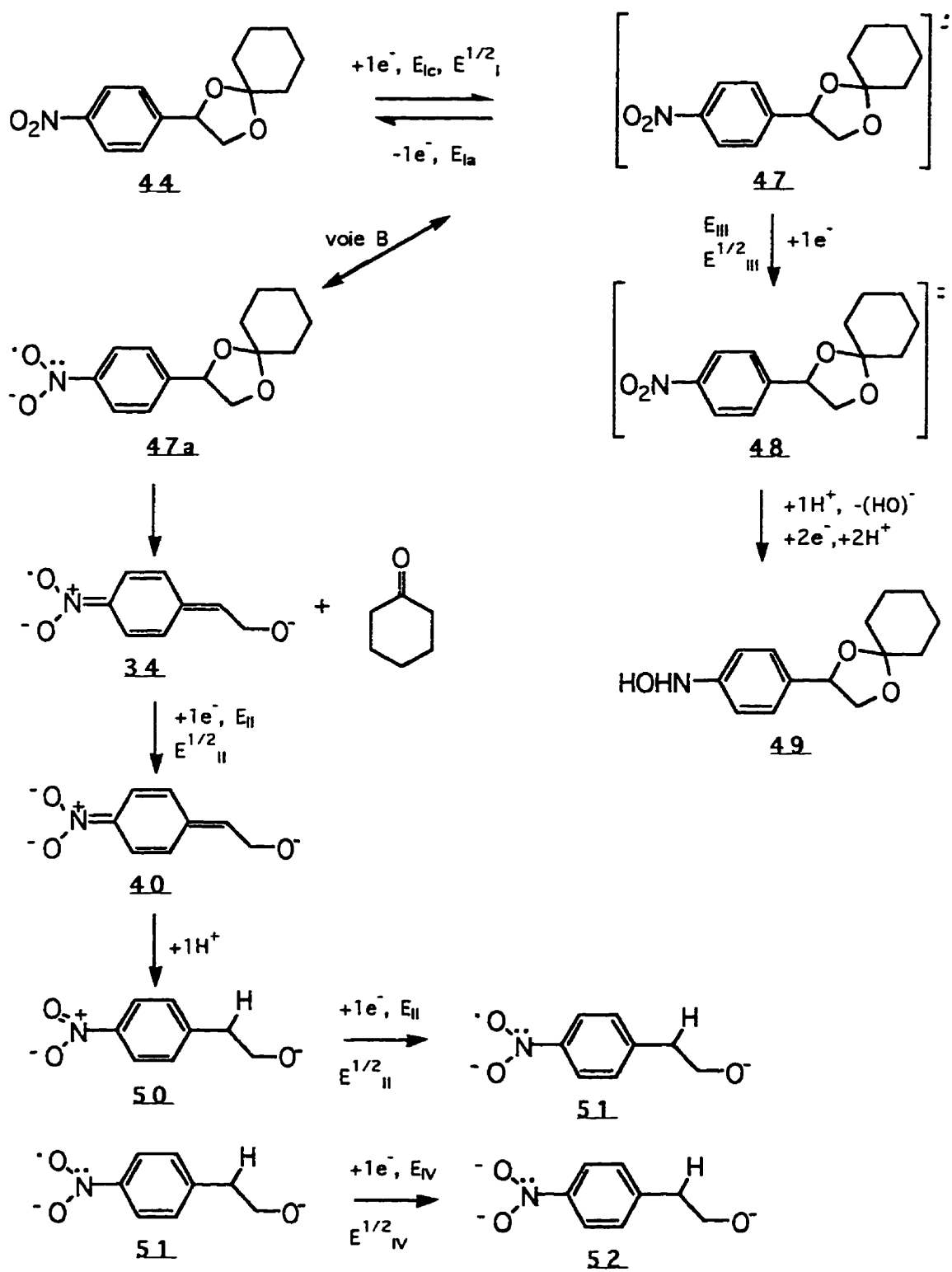


Schéma 12

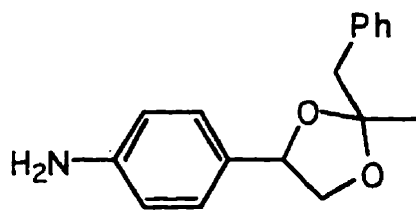
Quant au quatrième processus électrochimique observé (E_{IV} : figure 1, $E^{1/2}_{IV}$: figure 3), nous pensons que celui-ci pourrait correspondre à la réduction du radical-dianion **51** en trianion **52**. Ce dernier devrait être très basique et arracherait immédiatement un proton à l'électrolyte support ou au produit de départ (proton benzylique). Cette réduction devrait être assez difficile d'où la valeur très négative du potentiel ($E_{IV}=-2.85V$), valeur qui est proche de la limite de réduction de l'électrolyte support. La réactivité élevée du radical-dianion **51** vis-à-vis le milieu d'électrolyse expliquerait le faible ratio i_d^{IV}/i_d^I égal à 0.60 (tableau 5). Le mécanisme présenté au schéma 12 ne constitue qu'une proposition. Les phénomènes observés en voltammétrie cyclique et polarographie indiquent que les hypothèses avancées sont plausibles. Il convient de ne pas oublier que la formation de dérivés nitroso et d'hydroxylamine par réduction des dérivés nitrés ou d'intermédiaires tels que **52** protoné peut conduire à la formation de produits de couplage (azoxy, azo, hydrazo) résultant de la réaction d'un composé nitrosé avec une hydroxylamine. Le mécanisme de formation des produits de couplage n'est pas inclus dans le schéma 12 afin d'en faciliter la lecture.

1.3 Électrolyses préparatives des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes

Afin de vérifier les hypothèses formulées au paragraphe précédent et de déterminer les rendements de déprotection, les électrolyses préparatives à potentiel contrôlé des dioxolanes **44**, **45** et **46** ont été conduites dans le système DMF/TEAP (0.1 M). Une série d'expériences préliminaires sur le dioxolane **45** a permis d'examiner l'influence du potentiel utilisé (E_I , E_{II} ou E_{III}) et de la température (0°C, 25°C).

1.3.1 Étude préliminaire: influence du potentiel et de la température

Une étude préliminaire a été entreprise sur le choix du potentiel de travail. Nous avons effectué une série d'électrolyses sur la 2-phénylpropanone protégée sous la forme du dioxolane **45**. Les électrolyses ont été conduites au potentiel de réduction de **45** en radical-anion et au potentiel plus négatif de réduction du radical-anion en dianion. La première série s'est effectuée à 25°C et la deuxième à 0°C. Les résultats de ces essais sont inscrits dans le tableau 6. Dans tous les cas les électrolyses ont été effectuées jusqu'à courant nul. Les rendements indiqués sont des rendements en produits isolés. Les bilans de masse sont faibles et aucun produit hormis la 2-phénylpropanone et l'amine **53** (dans le cas de l'électrolyse au potentiel E_{III} à 0°C) n'a été identifié. L'examen des résultats nous permet de tirer quelques conclusions: le clivage des dioxolanes peut se produire au stade du radical-anion ou du dianion. Toutefois, les rendements de déprotection sont plus élevés lorsque les électrolyses préparatives sont effectuées au potentiel E_I de formation du radical-anion (Rdt: 17% à 25°C, 30% à 0°C) ou au potentiel E_{II} de réduction du "radical + anion" (**32** ou **34** selon la voie suivie, schéma 9) (Rdt: 13% à 25°C, 30% à 0°C) plutôt qu'au potentiel E_{III} (Rdt: 10% à 25°C, 17% à 0°C). L'abaissement de la température de 25°C à 0°C permet d'augmenter les rendements de déprotection obtenus en ralentissant les réactions des différents intermédiaires générés.



53

Tableau 6. Influence du potentiel et de la température sur le rendement de déprotection du dioxolane **45^a**

Potentiel	Température	Rendement en cétone	Nombre d'électrons échangés
E (V)	T (°C)	(%)	mole d'é/mole de substrat
-1.50	25 ^b	17	3.4
	0	30	1.8
-2.17	25	13	3.2
	0	30	5.2
-2.48	25	10	5.3
	0	17	4.7

a) Conditions: DMF/TEAP (0.1 M); cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence:

Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 5 mM.

b) Acétonitrile au lieu du DMF comme solvant.

Dans le cas particulier de l'électrolyse effectuée au potentiel E_{III} à 0°C, l'amine **53** a été isolée avec un rendement de 12%. Ce résultat nous indique qu'une compétition entre le clivage du dianion **39** (schéma 10) et sa transformation en hydroxylamine/amine existe. Il convient de remarquer que ce résultat est compatible avec les résultats de Youquin Huang (22) sur l'électroréduction du nitrobenzène en milieu aprotique. En effet, celui-ci avait également noté la formation d'une quantité non négligeable d'aniline (13%) lors de l'électroréduction du nitrobenzène en milieu aprotique au potentiel de formation du dianion. Compte tenu des résultats de ces essais préliminaires, seules des électrolyses préparatives au potentiel E_I de formation du radical-anion et à basse température ont été réalisées dans la suite des travaux.

1.3.2 Électrolyses préparatives en présence d'une source de protons

Les études voltammétriques et polarographiques nous ont permis d'envisager la formation d'intermédiaires réactifs (**32** ou **34**, schéma 9). Ces derniers peuvent réagir avec le substrat (dioxolane) de départ ou la cétone libérée et ainsi contribuer à l'abaissement du rendement de déprotection. Cette hypothèse a été vérifiée en réalisant des électrolyses du dioxolane **44** au potentiel E_I à 0°C, en présence de différents donneurs de protons (acide acétique, phénol, etc.). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Influence de la présence d'un donneur de protons sur le rendement de déprotection du dioxolane **44**^a

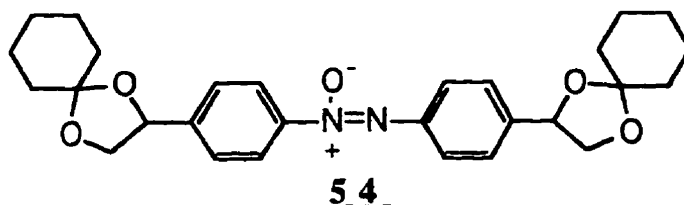
Donneur de protons	Rendement en cétone (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat
aucun	34	2.0
CH ₃ COOH (2éq.) ^b	12	2.3
Phénol (2éq.)	25	2.9
Phénol (6éq.)	10	3.0
LiClO ₄ (2éq.) ^c	25	2.8

^a Conditions: DMF/TEAP (0.1 M); concentration du substrat: 5 mM; $E_I = -1.57$ V; T=0°C; cathode: Hg; électrode auxiliaire: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M).

^b On a isolé 65% du composé azoxy **54**.

^c Le cation Li⁺ n'est pas un proton mais il est dur et fortement associé aux anions (agit comme un acide de Lewis).

À la vue du tableau 7, il est indéniable que les rendements en cétone sont peu élevés aussi bien en présence (Rdt: 10-25%) qu'en absence de (Rdt: 34%) d'un donneur de protons . Dans le cas des électrolyses avec ajout de deux équivalents d'acide acétique, 12% de cétone est récupérée mais le produit majoritaire est le dérivé azoxy **54**. En présence d'acide acétique le radical-anion **47** (schéma 12) formé est rapidement protoné et réduit en dérivés nitroso et hydroxylamine dont le couplage conduit à la formation de **54**. Ici, la protonation du radical-anion **47** est plus rapide que son clivage.



Dans le cas des électrolyses avec ajout de deux équivalents de phénol, les rendements de déprotection sont également faibles. Toutefois, ici, aucun produit de couplage n'a été isolé. Il semble donc que le phénol puisse stabiliser le radical-anion **47** par ponts hydrogène (voir schéma 13) et son clivage est alors moins efficace. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par le fait que le rendement de déprotection diminue lorsque l'on augmente la quantité de phénol ajoutée de deux à six équivalents. Les électrolyses effectuées en présence du perchlorate de lithium conduisent à un résultat identique à celui obtenu en présence de phénol. Là encore une stabilisation du radical-anion **47** par association avec le cation Li^+ (voir schéma 13) peut être invoquée.

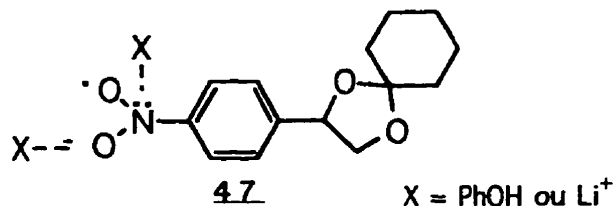


Schéma 13

Quoi qu'il en soit, l'addition d'un donneur de protons ou d'un cation qui s'associe fortement au radical-anion cause une diminution du rendement de déprotection électrochimique et d'autres solutions doivent être imaginées.

1.3.3 Influence de la température sur le clivage du dioxolane 44

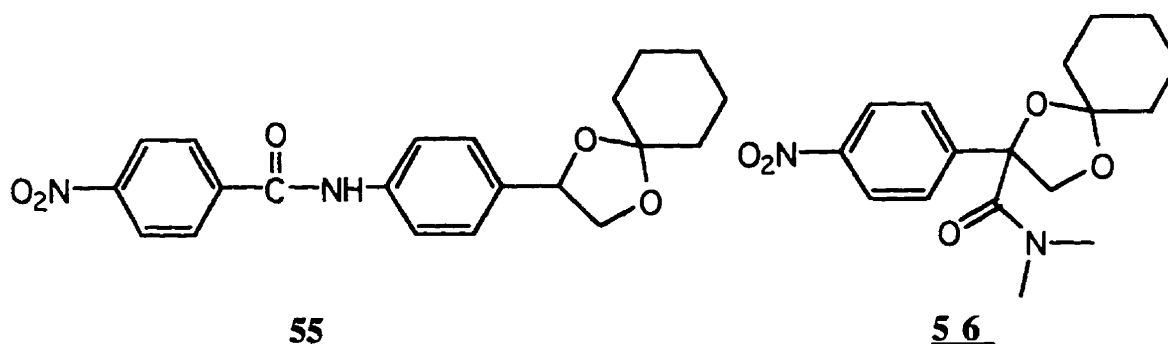
Dans le paragraphe 1.3.1, nous avons mentionné que l'abaissement de la température d'électrolyse de 25°C à 0°C permet d'augmenter le rendement de déprotection des cétones. Nous avons donc réalisées une série d'électrolyses sur le dioxolane 44 au potentiel E_f , à plus basse température (-15°C, -20°C). Les résultats sont inscrits dans le tableau 8.

Tableau 8. Influence de la température sur le rendement de déprotection du dioxolane 44^a

Température (°C)	Rendement en cétone (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'électrons par mole de substrat	Taux de conversion (%)	Autres produits <u>55</u> (%)	produits <u>56</u> (%)
0	34	2.0	100	26	8
-15	55	1.5	97	18	5
-20	41	2.1	98	17	5

a) Conditions: voir a) du tableau 7

Abaisser la température de 0°C à -15°C contribue à accroître le rendement de déprotection de 34% à 55%. Ce résultat est probablement dû au fait que les réactions secondaires évoquées ci-dessous sont ralenties, et d'où une proportion plus importante de clivage du dioxolane. À -20°C, le rendement de déprotection (41%) est moindre qu'à -15°C, il se peut que le clivage du radical-anion **47** soit ralenti. Au cours de chacune de ces électrolyses, les deux produits **55** et **56** ont été isolés avec les rendements indiqués au tableau 8 et caractérisés. L'amide **55** a été comparé à un échantillon authentique préparé selon les réactions indiquées au schéma 14.



Dans un premier temps, l'hydrogénation électrocatalytique du dioxolane **44** en milieu neutre (pH ≈ 6-7) sur une électrode pressée de nickel de Raney conduit à l'amine correspondante **57** avec un rendement de 64%. Dans un deuxième temps, le chlorure d'acyle **59** est préparé quantitativement à partir de l'acide 4-nitrobenzoïque **58** dans le chlorure de thionyle à reflux. Enfin le couplage de l'amine **57** et du chlorure d'acyle **59** conduit à l'amide **55** avec un rendement de 79%. La comparaison des spectres (RMN¹H, RMN¹³C, IR, spectre de masse) de ce composé avec celui isolé des électrolyses a démontré que ce dernier est effectivement l'amide **55**.

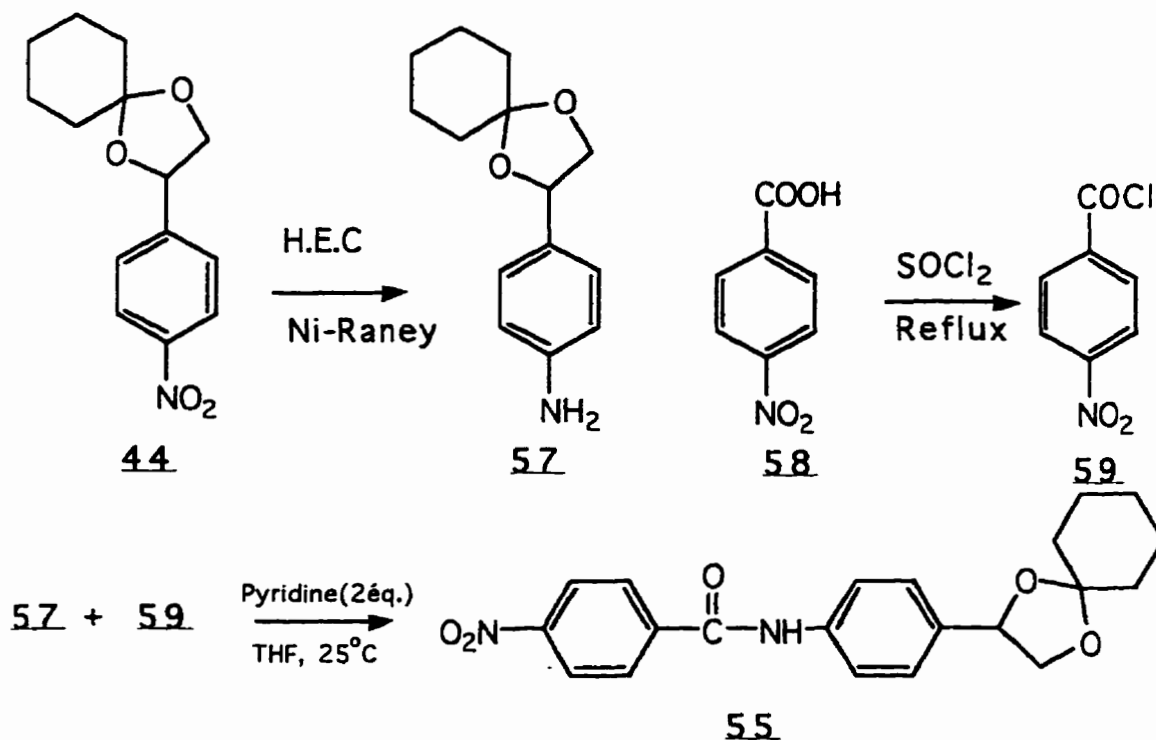


Schéma 14

Une proposition de mécanisme de formation de l'amide **55** est présentée au schéma 15. Nous avons isolé l'amide **55** avec un rendement de 26% à 0°C. En abaissant la température d'électrolyse, nous avons noté une diminution de la quantité d'amide **55** formé (18% et 17% à -15°C et -20°C respectivement). Ceci pourrait s'expliquer par un ralentissement de l'addition de l'anion intermédiaire **61** au groupement nitro du dioxolane **44** (schéma 15). Formellement, l'amide **55** correspond au couplage du dioxolane **44** (fonction nitro réduite) et du fragment de clivage **34** dont le groupement méthylène benzylique a été oxydé en carbonyle et le seul agent oxydant présent dans le milieu est le composé nitré de départ (dioxolane **44**). Un mécanisme est proposé au schéma 15 et l'étape d'oxydation serait l'addition de l'anion intermédiaire **61** au dioxolane de départ **44**. L'anion intermédiaire **66** viendrait de la réduction du radical **60** résultant de la protonation du

"radical + anion" **34** par l'électrolyte support ou tout autre source de protons disponible.

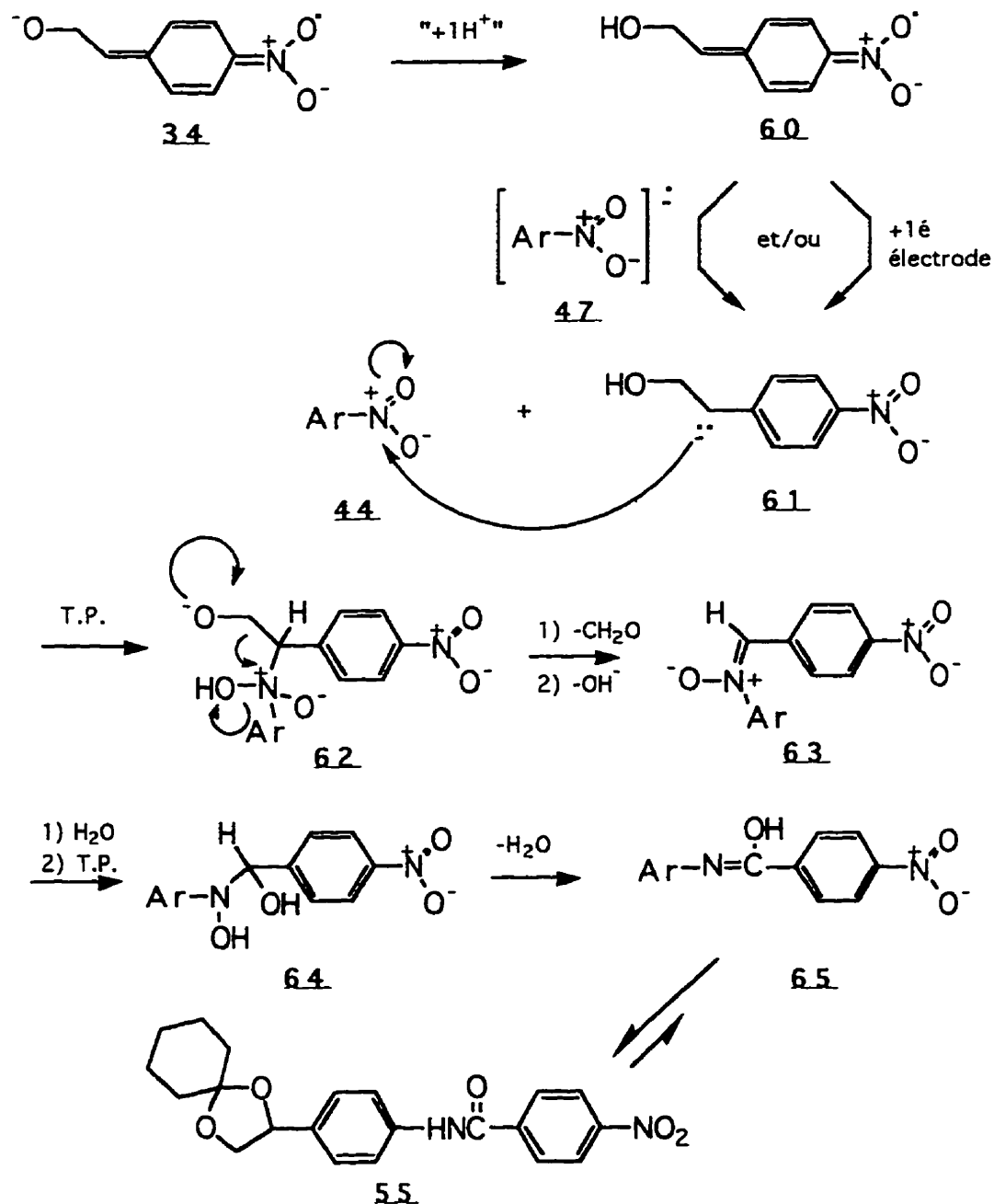


Schéma 15

Comme nous l'avons déjà vu, 34 serait formé lors du clivage du radical-anion 47, ce dernier provenant de la réduction monoélectronique du dioxolane 44. Le transfert d'électron au radical 60 pourrait se faire soit à l'électrode, soit à partir du radical-anion 47. Même si le radical-anion dérivé d'un composé nitroaryle n'est pas un réducteur puissant, un radical para nitrobenzyle tel que 60 devrait être très facile à réduire en anion correspondant 61 et la réduction du radical 60 en anion 61 par le radical-anion 47 est tout à fait plausible. L'adduit 62 pourrait aussi résulter du couplage entre le carbone benzylique du radical 60 et l'azote du radical-anion 47. Cette autre façon de faire l'étape d'oxydation n'est pas indiquée dans le schéma 15. La nitrone 63 serait formée à la suite de l'élimination intramoléculaire du formaldéhyde et de l'ion hydroxyle de l'intermédiaire 62. Habituellement, les nitrones sont des composés relativement inertes mais la présence du groupement nitrophényle augmente le caractère électrophile du carbone de la nitrone 63 et la rendrait susceptible d'être attaquée par une molécule d'eau lors du traitement aqueux. Par la suite, il y aurait déshydratation du diol 64 pour donner l'intermédiaire 65 qui est un tautomère de l'amide 55. Une telle déshydratation devrait être facile à cause de l'acidité du proton sur le carbone benzylique et parce que la liaison N-O est relativement faible. L'hypothèse de l'hydrolyse de la nitrone 63 en amide 55 lors du traitement est très plausible. En effet, Kröhnke et al. (23 a,b) ont développé une méthodologie pour synthétiser des aldéhydes à partir de nitrones et ils ont remarqué, dans certains cas, la dégradation rapide de certaines nitrones aromatiques (comme la nitrone 63) en amides correspondants en milieu aqueux basique. Dans le cas présent, la nitrone 63 est activée par la présence du groupement nitrophényle comme nous l'avons souligné ci-haut.

La formation du produit 56 peut être expliquée selon le schéma 16. Au cours des électrolyses, des espèces basiques (radicaux-anions, anions, etc.) sont formées et l'arrachement du proton benzylique du dioxolane 44, proton relativement acide dû à la présence du groupement nitro en

para, pourrait avoir lieu pour conduire à l'anion **66**. Par réaction avec le solvant (DMF) et transfert d'un hydrure, on formerait le produit **56** et le diméthylaminométhanol **68**, un aminol instable qui se décomposerait en diméthylamine **69** et en formaldéhyde **70**.

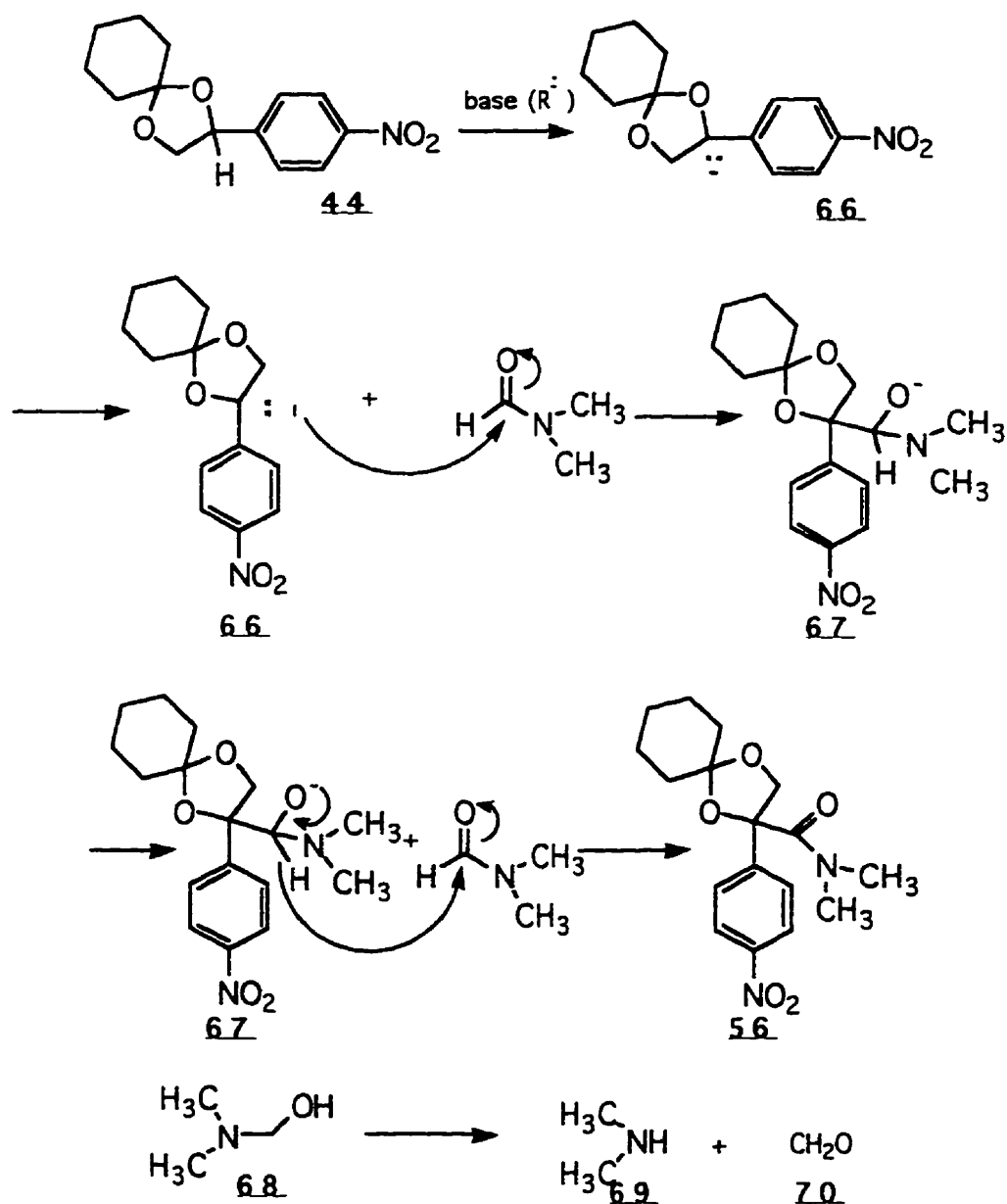


Schéma 16

Afin vérifier le mécanisme proposé au schéma 16, le dioxolane **44** a été placé dans le milieu DMF/TEAP (0.1 M) en présence de cinq équivalents d'hydrure de sodium. Après un temps de contact identique à la durée d'une électrolyse, le composé **56** a été effectivement isolé avec un rendement de 10%, confirmant ainsi notre hypothèse. La cyclohexanone a également été isolée (6%) avec 11% du dioxolane de départ. La formation de la cyclohexanone peut être expliquée par le clivage de l'anion **66** tel qu'illustré au schéma 17.

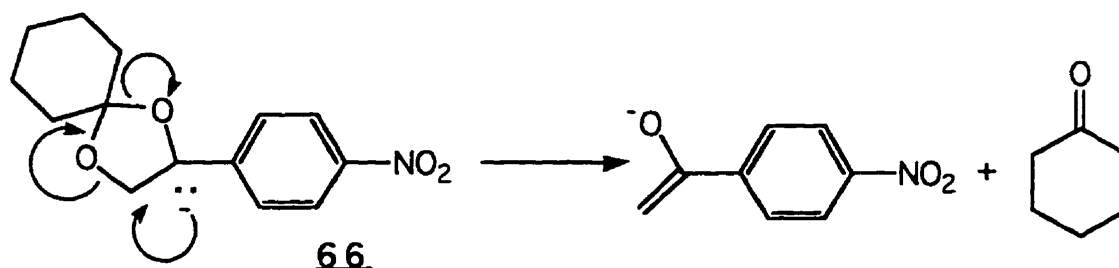


Schéma 17

La formation des produits **55** et **56** permet d'expliquer les faibles rendements de déprotection du dioxolane **44**. Elle permet également d'expliquer l'augmentation du rendement observé à température plus basse par le ralentissement des réactions responsables de la formation de **55** et **56**.

1.3.4 Électrolyses préparatives des différents dioxolanes

Les résultats des électrolyses préparatives des dioxolanes **44**, **45**, et **46** réalisées dans les meilleures conditions de température (-15°C) et de potentiel (E_j) dans le milieu DMF/TEAP (0.1 M) sont rapportés dans le tableau 9. Les rendements de déprotection varient de 45 à 55%.

Tableau 9. Électrolyses préparatives des dioxolanes 44, 45, 46^a

Cétone	Dioxolane	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat
Cyclohexanone	<u>4 2</u>	55	93	1.5
2-Pnénylpropanone	<u>4 3</u>	49	100	2.1
Acétate de prégnénone	<u>4 4</u>	45	94	2.5

a) Conditions: DMF/TEAP (0.1 M); cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration: 5 mM; T = -15°C; potentiel d'électrolyse correspondant à celui du pic I_c (voir tableau 2).

Les rendements de clivage des dioxolanes sont de l'ordre de 50% (tableau 9). Ceci est probablement dû à la compétition entre le clivage et la transformation des dioxolanes en d'autres produits par réaction avec des intermédiaires réactifs formés lors du clivage. Plus les électrolyses préparatives évoluent, plus il y a d'espèces réactives dans le milieu qui peuvent réagir avec le dioxolane. Ces espèces réactives sont difficiles à piéger. Pour tenter de les piéger par protonation et les rendre ainsi moins réactives, nous avons effectué le clivage dans un milieu hydroalcoolique (EtOH/H₂O) basique où le potentiel de réduction du dioxolane en radical-anion est, comme en milieu aprotique, distinct du potentiel de réduction de ce dernier en dianion mais la différence ($E_{pII} - E_{pI} = 250$ mV) (Fig. 4) est plus petite qu'en milieu aprotique (1000 mV) (Fig 1).

1.3.5 Électrolyses préparatives en milieu hydroalcoolique

Il est connu que la voltammétrie cyclique du nitrobenzène montre une séparation du pic de réduction en radical-anion et du pic de réduction en dianion dans un milieu éthanol-eau basique. La vitesse de protonation du radical-anion dans ce milieu est suffisamment lente à l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique pour que le pic d'oxydation du radical-anion soit présent au balayage de retour. Nous avons donc effectué la voltammétrie cyclique du dioxolane **44** dans un mélange éthanol-eau (40:60) contenant de l'hydroxyde de potassium à une concentration de 0.15 M. La courbe voltammétrique de la figure 4 montre les pics I_c (-1.10 V) et I_a (-1.03 V) du système $44 \rightleftharpoons 44^{\cdot-}$ et, à potentiel plus négatif, le pic II (-1.32 V) dû à la réduction de $44^{\cdot-}$ en dianion. La protonation rapide de ce dianion est suivie de l'élimination de HO^- et de la réduction du dérivé nitroso en hydroxylamine ($2e^-$, $2H^+$). Au balayage de retour, on observe l'oxydation de l'hydroxylamine en nitroso (pic III_a) et, au deuxième balayage la réduction du nitroso en radical-anion (pic III_c).

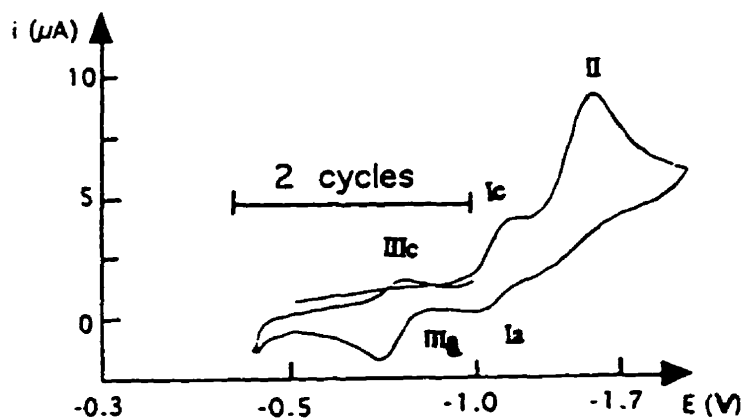


Figure 4. Voltammogramme du dioxolane **44** sur Hg dans un mélange éthanol-eau (40:60) avec KOH 0.15 M; concentration du substrat: 2 mM; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode auxiliaire: carbone vitreux; vitesse de balayage: 100 mV/s; T = 25°C.

Nous avons effectué une série d'électrolyses préparatives au potentiel de réduction en radical-anion de chaque dioxolane dans le milieu hydroalcoolique (EtOH/H₂O (40:60) + KOH 0.15 M) et à la température ambiante. Nous avons obtenu des rendements de déprotection similaires à ceux obtenus -15°C dans les conditions aprotiques (DMF/TEAP(0.1 M)) sauf pour le dioxolane **46** (tableau 11). La faible solubilité de **46** dans le milieu hydroalcoolique n'a pas permis un clivage adéquat et nous avons récupéré 39% du dioxolane de départ. Dans le cas des dioxolanes **44** et **45**, les rendements de déprotection à la température ambiante sont semblables à ceux obtenus dans le milieu aprotique mais à basse température. Ceci suggère que, dans le milieu hydroalcoolique, les intermédiaires tels le "radical + anion" **34** soient en partie transformés en dérivés moins réactifs. Les résultats indiquent également que le radical-anion formé se clive plus rapidement qu'il se protone en milieu hydroalcoolique basique.

Tableau 10. Potentiels de pics des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes déterminés par voltammétrie cyclique^a

Cétone	Dioxolane	E _{Ic} (V)	E _{Ia} (V)	E _{II} (V)	E _{IIIc} (V)	E _{IIIa} (V)
Cyclohexanone	44	-1.10	-1.03	-1.32	-0.80	-0.74
2-Phénylpropanone	45	-1.10 ^b	-----	-----	-----	-----
Acétate de prégnérolone	46	-0.98 ^b	-----	-----	-----	-----

a) Conditions: EtOH/H₂O (40:60) KOH 0.15 M; cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); vitesse de balayage: 100 mV/s; concentration du substrat: 2 mM; T=25°C.

b) Seul le potentiel de réduction en radical-anion a été mesuré.

Les seuls produits secondaires isolés des électrolyses en milieu hydroalcoolique l'ont été lors de l'électrolyse du dioxolane 44 soit: les produits de couplage azo 71 et azoxy 54 avec des rendements respectifs de 6% et 8%. Le composé azoxy 54 s'est avéré identique (analyse spectrale) à celui obtenu lors des d'électrolyses mentionnées au tableau 7.

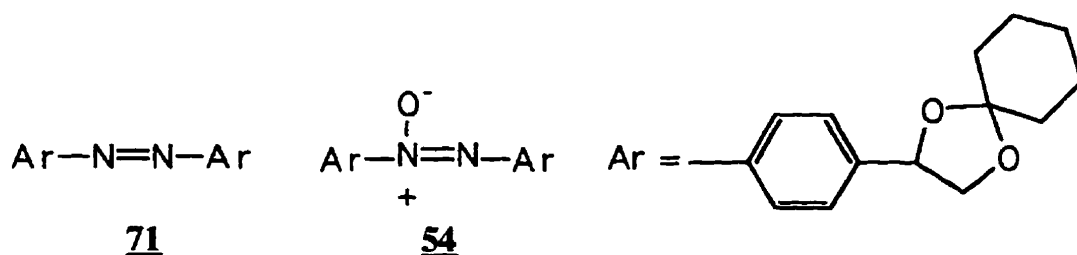
Tableau 11. Électrolyses préparatives des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes dans un milieu hydroalcoolique basique^a

Cétone	Dioxolane	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat
cyclohexanone	<u>44</u>	49	100	4.2
2-phénylpropanone	<u>45</u>	32	100	4.6
Acétate de prégnénone	<u>46</u>	6	61	4.2

a) Conditions: EtOH/eau (40:60) avec KOH 0.15 M; concentration du substrat: 5 mM; cathode: Hg; anode: platine platinisée; électrode de référence: Ag/Ag⁺(0.01 M); T=25°C; E_T= potentiel I_c du tableau 10.

Ces produits résultent de la réduction du radical-anion en dianion (puis de sa transformation subséquente en nitroso et hydroxylamine tel que mentionné ci-haut), réduction qui se produit sur une microélectrode, à un potentiel correspondant à celui de la réduction de $44 \rightleftharpoons 44^{2-}$. En fait, même sur microélectrode, la différence de potentiel entre les pics

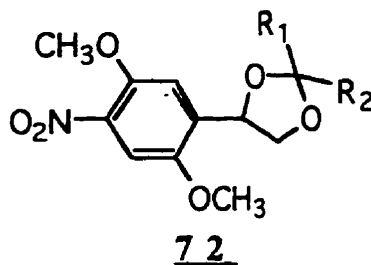
II et I_c n'est que de l'ordre de 220 mV, ce qui explique qu'à un potentiel de travail de -1.10 V à l'échelle préparative il y ait en partie réduction du radical-anion en dianion car le potentiel appliqué entre l'électrode de référence et l'électrode de travail n'est pas homogène. Il se pourrait aussi que le radical-anion soit protoné et réduit pour conduire au dérivé nitroso par élimination de HO^- et ce dernier, plus facile à réduire que le composé nitro de départ, peut être réduit en hydroxylamine. Ainsi la compétition entre le clivage du radical-anion et la transformation du radical-anion en les produits de couplage 71 et 54 contribue à diminuer les rendements de déprotection.



1.3.6 Conclusion

La déprotection électrochimique en milieu aprotique (DMF/TEAP (0.1 M)) et en milieu protique (EtOH/H₂O (40:60) + KOH 0.15 M) ne permet pas d'obtenir des rendements quantitatifs en cétone dû à la participation de réactions secondaires qui défavorisent la déprotection électrochimique. Pour contrer ce problème, nous avons modifié le groupement protecteur en ajoutant deux groupements méthoxy, l'un en position méta du nitro et l'autre en position ortho du nitro (dioxolane 72). Auparavant, Josée Mailhot (3) avait effectué une modification du groupement protecteur en ajoutant un méthoxy en position ortho du nitro pour tenter d'améliorer les rendements de déprotection. Toutefois, les résultats n'ont démontré aucune amélioration. Dans le cas présent, l'ajout d'un deuxième groupement méthoxy en position ortho du dioxolane devrait

favoriser une proportion de conformères où la liaison carbone-oxygène benzylique serait perpendiculaire au cycle aromatique dû aux interactions stériques entre le méthoxy et le dioxolane. D'autre part, le proton benzylique est moins acide parce que: (i) les groupements méthoxy augmentent la densité électronique du cycle aromatique, (ii) le groupement méthoxy en position ortho du dioxolane cause de l'encombrement stérique. Ceci aurait pour effet de diminuer les réactions secondaires, comme celles présentes dans le cas des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes 29 (produit 56, schéma 16), et d'augmenter les rendements de déprotection.



1.4 Étude du 4-(2',5'-Diméthoxy-4'-nitrophényl)-1,3-dioxolane (77)

Pour tenter d'améliorer les rendements de déprotection, nous avons modifié le groupement protecteur sous la forme du dioxolane 72. L'ajout de deux groupements méthoxy va peut être permettre un clivage plus efficace et de diminuer les réactions secondaires (voir les explications ci-haut).

La synthèse du glycol 76 a été effectuée selon la procédure employée pour le 4-nitrophényléthylène glycol 28. La 2,5-diméthoxy-4-nitroacétophénone 73 n'étant pas disponible commercialement, nous

l'avons obtenue par nitration de la 2,5-diméthoxyacétophénone avec un rendement global de 97% pour les deux isomères (2,5-diméthoxy-4-nitro et 6-nitro acétophénone). Puis les étapes suivantes ont été les mêmes que celles utilisées pour la synthèse du glycol 28 avec des rendements similaires. La protection de la 2-phénylpropanone avec le glycol 76 a été réalisée dans les mêmes conditions que celles discuté précédemment avec un rendement de 91% en dioxolane 77.

Le comportement voltammétrique du dioxolane 77 en milieu aprotique est identique à celui du dioxolane 44 (voir figure 1). Les potentiels de réduction et d'oxydation du dioxolane 77 sont indiqués au tableau 12. L'ajout de deux groupements méthoxy n'influence le comportement voltammétrique. Par la suite, nous avons effectué deux électrolyses préparatives au potentiel de réduction de 77 en radical-anion (-1.60V) pour vérifier si la présence des deux groupements méthoxy influencent les rendements de déprotection.

Tableau 12. Potentiels de pics du dioxolane 77 déterminés par voltammétrie cyclique^a

E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)	E_{III} (V)	E_{IV} (V)
-1.60	-1.46	-2.38	-2.70	-2.97

a) Conditions: CH₃CN/TBAP(0.1 M); cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺(0.01 M); concentration du substrat 5 mM; T=25°C.

Les résultats du tableau 13 montrent que le rendement en cétone est nul à 25°C et très faible (8%) à 0°C. Il y a eu disparition totale du

dioxolane 77 mais aucun produit autre que la 2-phénylpropanone n'a pu être isolé.

Tableau 13. Électrolyses préparatives du dioxolane 77^a

Température (°C)	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat
25 ^b	0	100	5.8
0 ^c	8	100	2.9

a) Cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺(0.01 M); concentration du substrat: 5 mM; potentiel de travail = -1.60 V.

b) Milieu: CH₃CN/TBAP (0.1 M).

c) Milieu: DMF/TEAP (0.1 M).

1.4.1 Conclusion

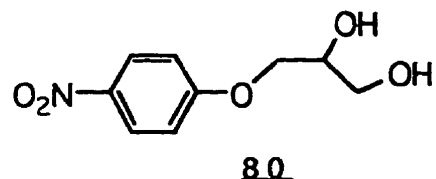
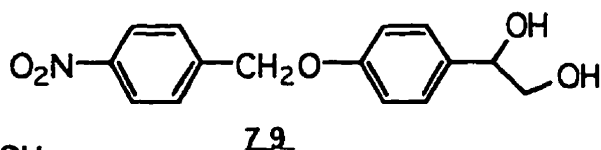
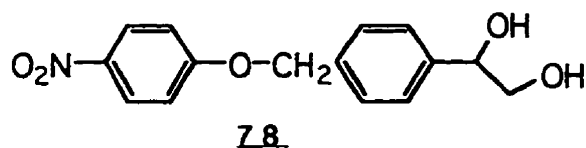
Contrairement à nos attentes, la conséquence d'avoir ajouté deux groupements méthoxy a eu pour effet de diminuer les rendements de déprotection. Ceci indique que l'augmentation de la densité électronique par l'ajout des deux groupements méthoxy sur le dioxolane a eu pour conséquence de favoriser la décomposition du dioxolane 77 au détriment du clivage. La prochaine étape est d'essayer d'éliminer l'intermédiaire de clivage formé ("radical + anion" ou "anion + radical") lors de l'électroréduction des dioxolanes 29, en synthétisant des groupements protecteurs dont le radical-anion se fragmente en libérant un anion et un radical neutre. Leur étude électrochimique est décrite.

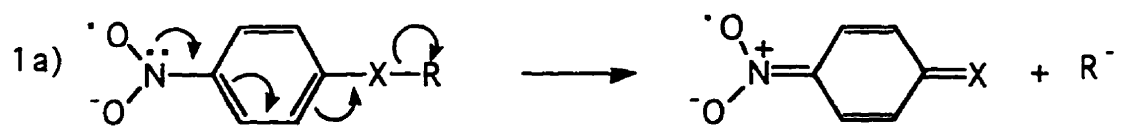
Chapitre 2

Étude électrochimique de dérivés du 1,3-dioxolane

2.0 Introduction

Lors du clivage des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes 29, la cétone correspondante est libérée et il y a la formation d'un "radical + anion" ou "anion + radical" qui serait responsable du fait que les rendements de la déprotection électrochimique sont toujours inférieurs à 60%. Nous avons donc tenté d'éliminer ce type d'intermédiaire en imaginant des groupements protecteurs où une telle espèce réactive ne serait pas formée dans le milieu. Ce sont les dioxolanes préparés à partir des glycols 78, 79 et 80. La fragmentation du radical-anion dérivé de ces dioxolanes conduit à un radical neutre et un anion selon deux voies possibles (voir réaction 1a et 1b du schéma 18 à partir des deux formes limites du radical-anion).





X = O, CH₂

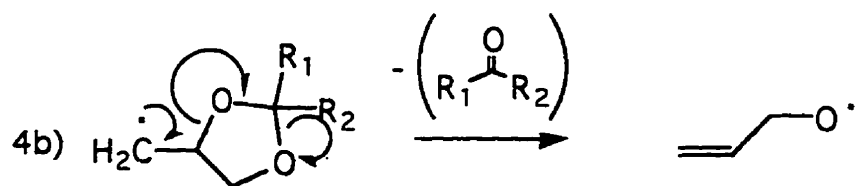
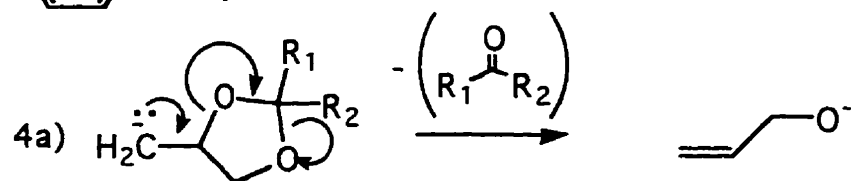
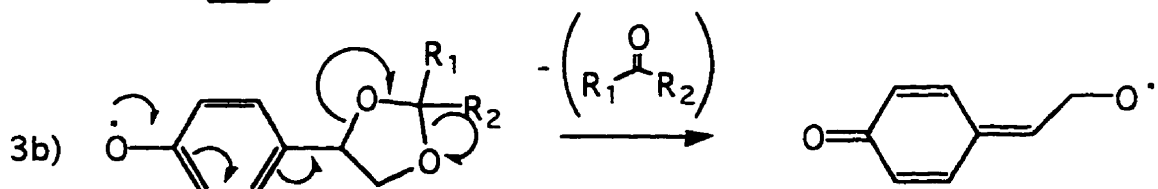
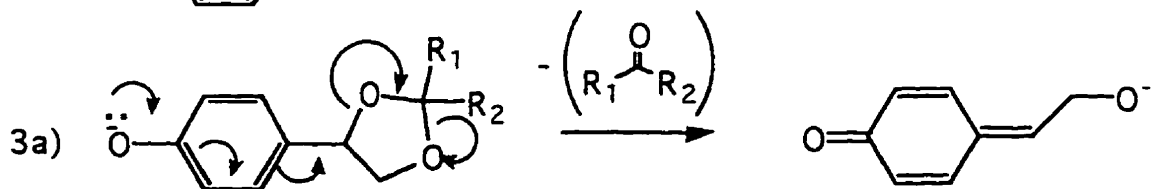
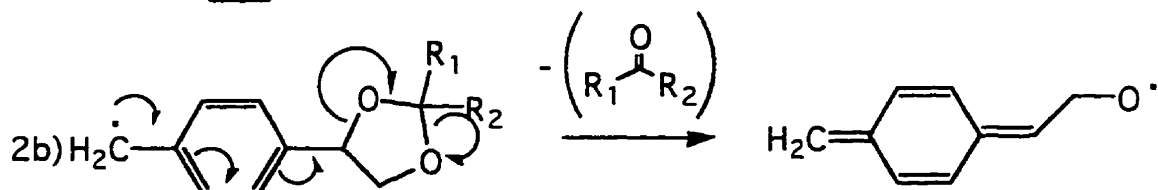
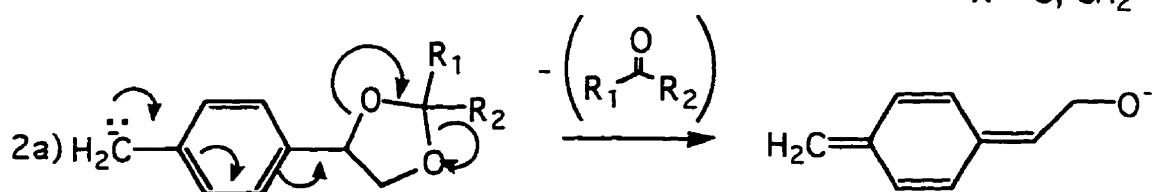


Schéma 18

Dans chacun des cas, le fragment R⁻ ou R[·] libéré a la possibilité de se fragmenter de nouveau pour libérer la cétone tel qu'illustré dans les réaction 2 à 4 (schéma 18). La série "a" correspond à la fragmentation de R⁻ et l'anion libéré serait protoné lors du traitement s'il ne l'était pas pendant l'électrolyse. La série "b" correspond à la fragmentation de R[·] et le radical libéré pourrait être réduit en anion, arracher un atome d'hydrogène benzylique du dioxolane de départ ou se coupler à un autre radical pour former un peroxyde qui pourrait être réduit en anion.

2.1 Synthèse du dioxolane 89

Le produit de départ de la synthèse du dioxolane 89 est un mélange commercialement disponible de chlorures 3- et 4-vinylbenzyle (81 et 82) (60:40). Ces deux isomères ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice. Par contre, les dioxolanes 89 et 90 ont pu être séparés. Leur synthèse est décrite au schéma 19. Tout d'abord, l'anion du 4-nitrophénol 83 est formé à l'aide de l'hydrure de sodium dans le DMF, puis nous avons ajouté le mélange des chlorures de vinylbenzyle 81 et 82 et chauffé à 100°C. Nous avons obtenu un rendement de 98% en mélange d'éthers 84 et 85 après purification. Ce mélange a été transformé en mélange d'oxiranes 86 et 87 par l'acide m-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane avec un rendement de 87%. L'ouverture des époxydes a été effectuée sur le mélange en milieu basique (K₂CO₃ 10%aq/dioxane) à reflux avec un rendement de 77% en mélange de glycols 78 et 88. Par la suite, ce mélange a été utilisé pour la préparation des dioxolanes 89 et 90 avec un rendement de 76% par réaction avec la cyclohexanone dans le toluène avec une quantité catalytique d'acide p-toluènesulphonique en enlevant l'eau à l'aide d'un séparateur d'eau Dean-Stark. Les deux dioxolanes ont été séparés par chromatographie sur gel de silice.

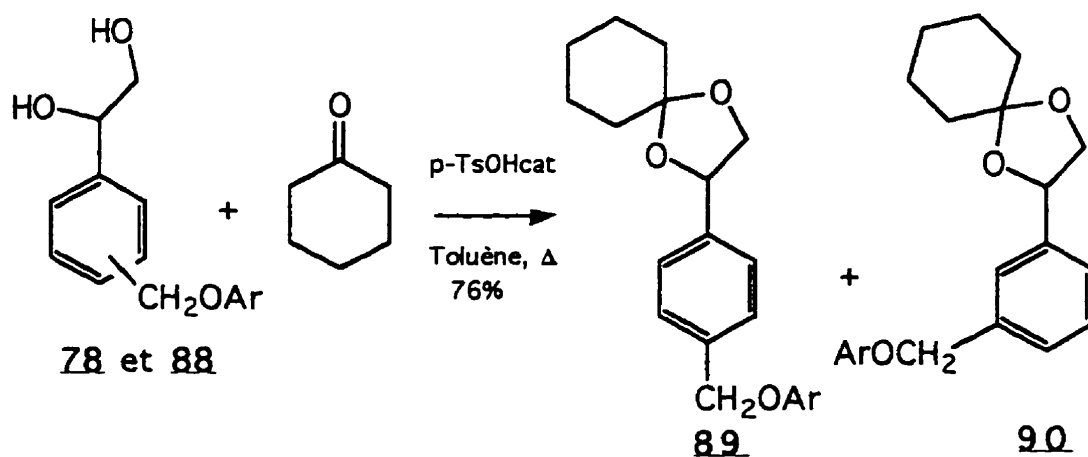
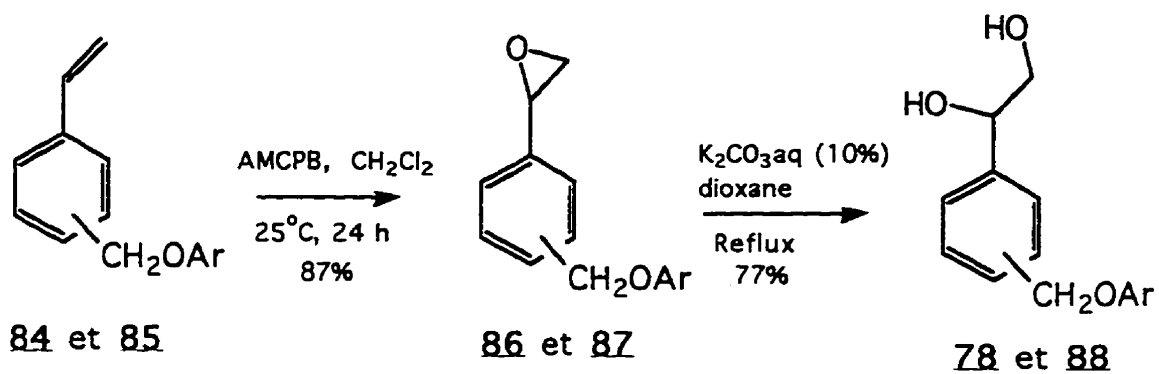
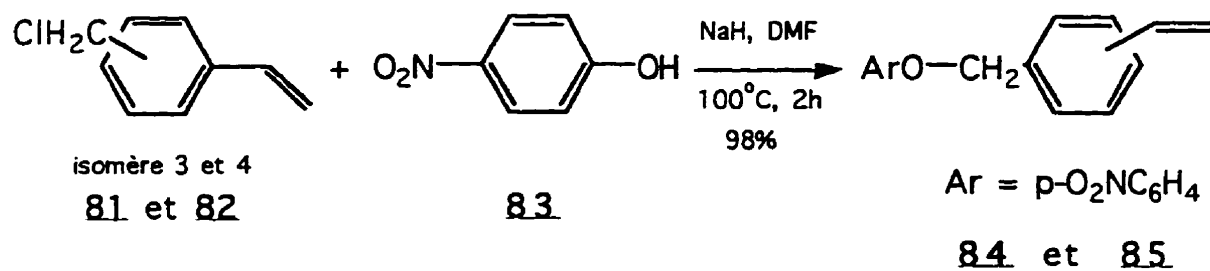


Schéma 19

2.1.1 Comportement voltammétrique du dioxolane 89

Pour connaître les potentiels de réduction et d'oxydation du substrat électroactif 89, nous avons effectué la voltammétrie cyclique de ce dernier dans le milieu DMF/TEAP (0.1 M). Le comportement voltammétrique du dioxolane 89 est identique à celui du nitrobenzène (fig. 2 (chapitre 1)): réduction réversible en radical-anion ($E_{Ic}=-1.68V$ / $E_{Ia}=-1.57V$) et, à des potentiels plus négatifs, réduction de ce dernier en dianion ($E_{II}=-2.60V$). Les potentiels de pics sont légèrement plus négatifs que les potentiels de pics du voltammogramme du nitrobenzène car le dioxolane 89 a un groupement donneur en position para (O-Ar) de la fonction nitro. Ceci a pour effet d'augmenter le niveau d'énergie de l'orbitale LUMO (orbitale moléculaire de plus basse énergie non occupée) et par conséquent de rendre la réduction de la molécule légèrement plus difficile.

Tableau 14. Potentiels de pics du dioxolane 89 déterminés par voltammétrie cyclique^a

E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)
-1.68	-1.57	-2.60

a) Conditions: DMF/TEAP(0.1 M); cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 2 mM; vitesse de balayage: 100 mV/s; T = 25°C.

2.1.2 Électrolyses préparatives sur le dioxolane **89**

Les électrolyses préparatives ont été réalisées sur le dioxolane **89** au potentiel de sa réduction en radical-anion (E_{Ic}). Les résultats sont consignés dans le tableau 15.

Tableau 15. Électrolyses préparatives du dioxolane **89** au potentiel de réduction en radical-anion^a

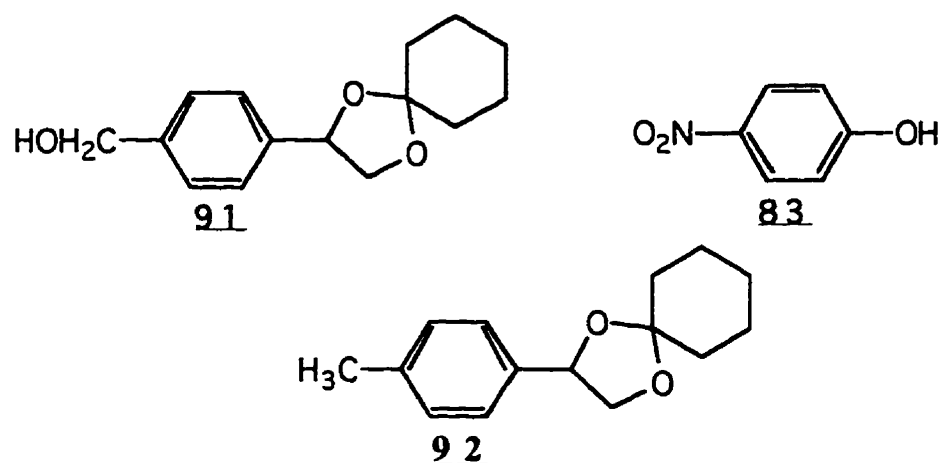
Milieu	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat	Autres produits 91 (%)	Autres produits 83 (%)
DMF/TEAP(0.1M)	<1	72	2.9	26	26
THF/TBAPF ₆ (0.1M) ^b	<1	87	1.7	33	51

a) Conditions: cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 5 mM; T=25°C; $E_{Ic} = -1.68$ V.

b) On a détecté par G.C.M.S. (<5%) la présence de 2-cyclohexyl-4-(4'-méthyl)-1,3-dioxolane **92**.

L'utilisation de ce groupement protecteur a donné des rendements de déprotection presque nuls malgré un taux de conversion de 72% lorsque l'électrolyse a été réalisée dans le DMF. La réduction de **89** a plutôt conduit à la formation de l'alcool **91** et du 4-nitrophénol **83**. Celui-ci a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique commercialement disponible. La formation des produits **91** et **83** nous a permis de comprendre en partie, les raisons pour lesquelles la cétone n'a pas été libérée. Lorsque le dioxolane **89** est réduit en radical-anion, le clivage peut survenir selon trois voies a, b et c illustrées au schéma

20 à partir de trois formes limites du radical-anion 93. La voie a et b expliquent la formation du p-nitrophénol 83. L'anion 95 et/ou le radical 97 se clivent très peu selon les réaction "2a" et "2b" pour donner la cétone (schéma 18).



Si le clivage par la voie a eu lieu, il faut conclure que l'anion 95 s'est décomposé dans le milieu car nous n'avons pas retrouvé le produit 92 provenant de sa protonation. Si le clivage par la voie b s'est produit, le radical 97 formé aurait pu conduire à l'anion 95 par réduction ou directement au produit 92 par arrachement d'un atome d'hydrogène du milieu. Le fait d'avoir détecté un peu de 92 (<5%) lorsque l'électrolyse a été effectuée dans le milieu THF/TBAPF₆ (0.1 M) où le THF est un bon donneur d'atome d'hydrogène suggère que le clivage par la voie b a pu se produire en partie. Aucun produit (dérivé bibenzyle) résultent du couplage de deux radicaux 97 n'a cependant été détecté. Pour expliquer la formation de l'alcool 91, il faut exprimer le radical-anion sous la forme limite 93c. Par la suite, le clivage (voie c) est effectué en éjectant l'alcoolate 91a qui est protoné par le milieu ou lors du traitement aqueux pour donner l'alcool 91 (schéma 20). Lawless et al. (24) ont étudié la décomposition des radicaux-anions d'halogénonitrobenzène en milieu aprotique. Ils ont observé le départ de l'ion halogénure.

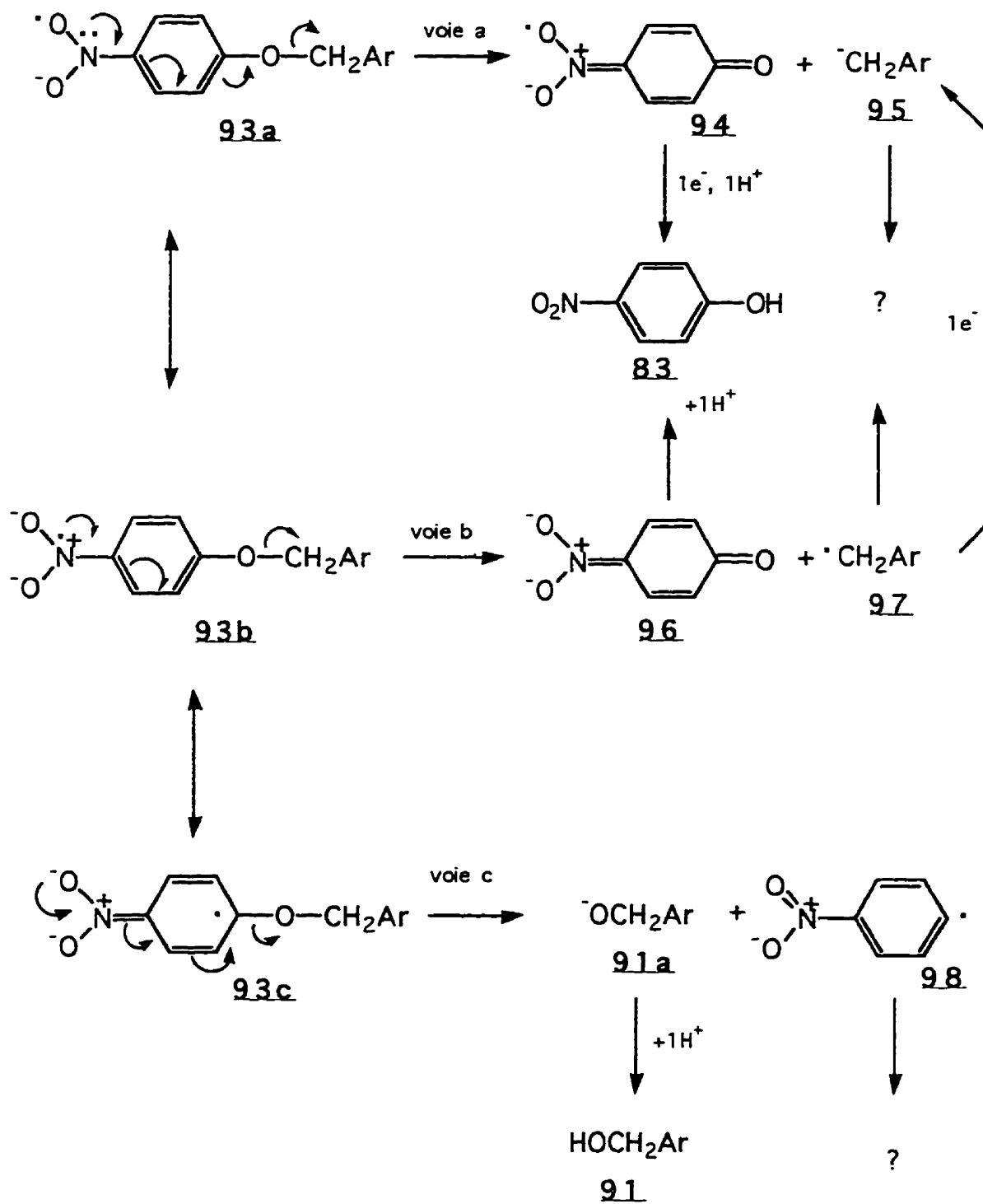


Schéma 20

Dans le cas présent, l'alcoolate **91a** est un bon groupement partant et l'éjection de ce dernier est possible. Par ailleurs l'autre fragment, le radical neutre **98** peut se coupler avec un autre radical **98** pour former du dinitrobiphényle ou être réduit et protoné pour former le nitrobenzène. Toutefois, ni le dinitrobiphényle ni le nitrobenzène n'ont été détectés. L'abaissement de la température d'électrolyse à -15°C n'a pas permis de favoriser le clivage de **95** et/ou **97** en cétone car nous n'avons pas détecté cette dernière. Étant donné que le clivage du radical-anion du dioxolane **89** n'est pas réalisé dans le sens désiré, nous avons pensé interchanger la position de l'atome d'oxygène et du méthylène et avons synthétisé le dioxolane **102**.

2.2 Synthèse du dioxolane **102**

La synthèse du glycol **79** est réalisée en trois étapes. Premièrement la 4-hydroxyacétophénone **99** est couplée avec le bromure de 4-nitrobenzyle (schéma 21) en présence d'hydrure de sodium et le produit **100** est obtenu avec un rendement de 87%. La bromation en position alpha du carbonyle est effectuée par le brome dans un mélange dioxane/éther avec un rendement de 53% après recristallisation. Le produit bromé **101** est transformé en glycol **79** en une seule étape. La fonction carbonyle du produit bromé **101** est réduite avec le borohydrure de sodium, puis l'alcoolate formé déplace le bromure pour donner, dans un premier temps, l'époxyde. Ce dernier est ouvert en milieu basique pour former le glycol **79**. Ce dernier est utilisé pour protéger la cyclohexanone dans les conditions habituelles sous forme de dioxolane **102** avec un rendement de 60%.

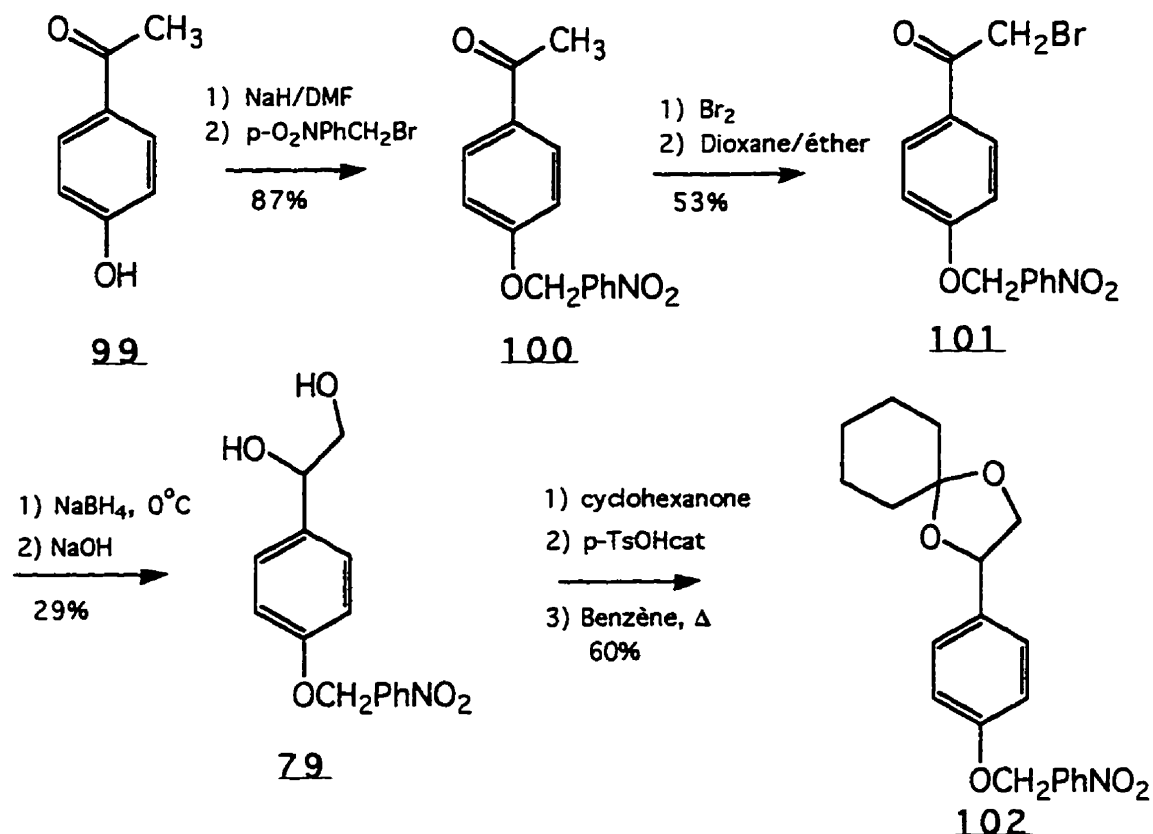


Schéma 21

2.2.1 Comportement voltammétrique du dioxolane **102**

Le comportement voltammétrique du dioxolane **102** en milieu aprotique (DMF/TEAP (0.1 M)) a démontré un comportement similaire à celui du 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolane **44** (chapitre 1). Les valeurs de potentiel des pics de réduction et d'oxydation sont inscrits au tableau 16. La différence majeure entre le voltammogramme cyclique du dioxolane **102** et celui du dioxolane **44** est l'absence d'un pic de réduction du radical-anion en dianion à environ -2.6 V. Le clivage du radical-anion **103a** est confirmé par l'absence de pic de réduction correspondant à sa réduction en dianion.

Tableau 16. Potentiels de pics du dioxolane **102** déterminés par voltammétrie cyclique^a

E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)	E_{III} (V)
-1.57	-1.46	-2.22	-2.78

a) Conditions: cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 2 mM; vitesse de balayage: 100mV/s; T = 25°C.

Par contre, les pics I_c (-1.57 V) et I_a (-1.46 V) dus à la formation réversible du radical-anion **103** sont présents. Le pic cathodique est plus intense que le pic anodique et ceci indique que le radical-anion **103a** est clivé rapidement en radical neutre **104** et en anion **105**. Si l'ion phénolate **105** se fragmente, alors la cétone sera libérée et on retrouvera un fragment **109** qui aura la possibilité de se réarranger en 4-hydroxyépoxystyrène. Pour expliquer la présence des pics **II** et **III**, nous avançons une hypothèse basée sur les résultats obtenus lors de l'étude des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes (chapitre 1). Le radical neutre **104** formé lors du clivage du radical-anion **103** devrait être plus facilement réductible que le dioxolane **102**, et serait immédiatement réduit en anion **106**. Le pic **II** correspondrait à la réduction de l'anion **106** en radical-dianion **107** et le pic **III** à un potentiel très négatif de -2.78 V correspondrait à la réduction du radical-dianion **107** en trianion **108**. Ce dernier est très basique et serait immédiatement protoné par le milieu pour donner par exemple, après élimination de HO⁻, le nitrosotoluène qui serait aussi réduit en tolylhydroxylamine avec possibilité de former des dérivés azoxy par couplage nitroso-hydroxylamine, lequel serait réduit en dérivé hydrazo.

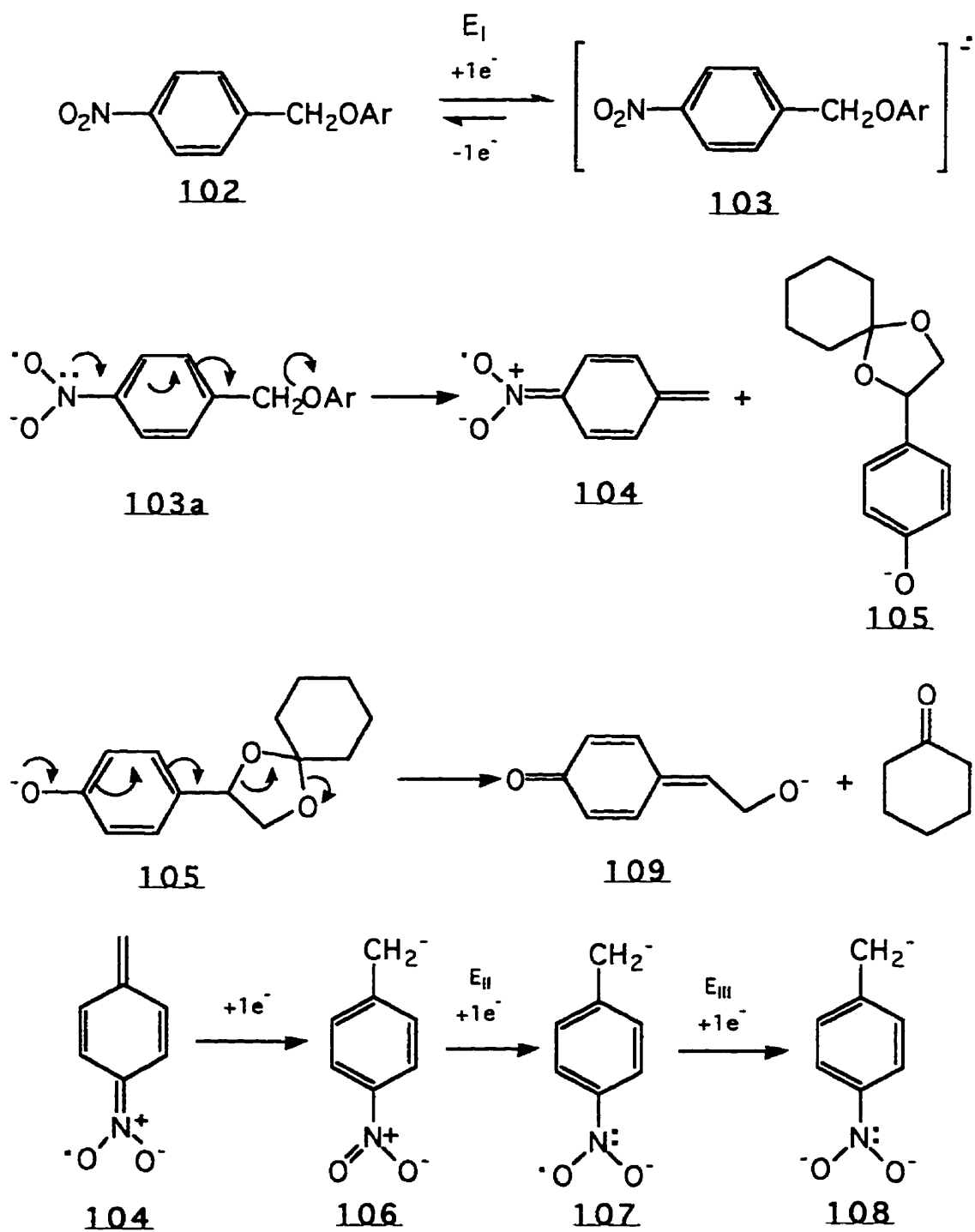


Schéma 22

Notre intérêt est de travailler à un potentiel le moins négatif possible, donc au potentiel de formation du radical-anion. Alors nous avons effectué une électrolyse préparative en milieu aprotique à -1.57 V pour vérifier si la déprotection électrochimique était réalisable.

2.2.2 Électrolyse préparative du dioxolane 102

Le clivage du radical-anion 103 dérivé du dioxolane 102 en deux fragments est possible dans ce substrat. Le clivage doit avoir lieu obligatoirement entre le méthylène et l'oxygène (schéma 22). Le fragment 105 obtenu a la possibilité de se fragmenter à nouveau pour éjecter la cétone. Afin de vérifier si ces deux clivages successifs se produisent, nous avons réalisé une électrolyse préparative en milieu aprotique au potentiel de réduction de 102 en son radical-anion, ce dernier n'étant pas protoné dans le milieu.

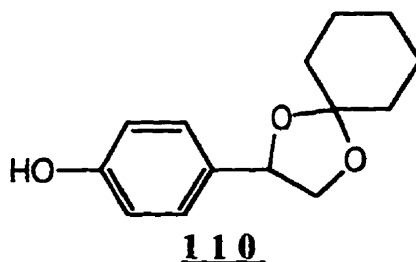
Tableau 17. Électrolyse préparative du dioxolane 102 au potentiel de réduction en radical-anion^a

Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat	Autres produits <u>110</u> (%)
15	100	4.8	63

a) Conditions: les mêmes que celles du tableau 16; concentration du substrat: 5 mM.

Il y a disparition totale du dioxolane 103, ce qui laisse supposer que le premier clivage a été réalisé quantitativement. Cependant, le dernier clivage est beaucoup moins rapide puisque nous avons obtenu seulement

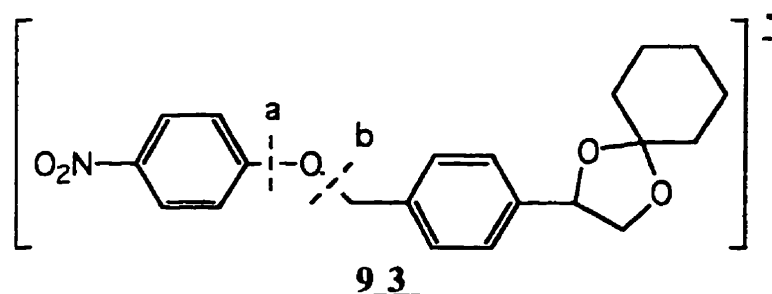
15% de cétone libérée et 63% de l'alcool **110**. Ceci est probablement dû au fait que l'alcoolate **105** est relativement stable dans le milieu.



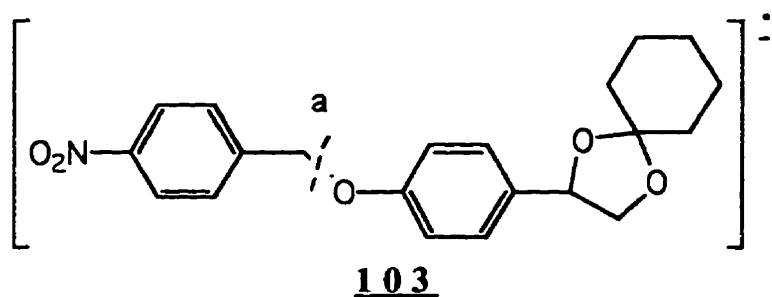
En effet, nous avons chauffé l'alcool **110** dans le DMF contenant du KOH (5 éq.) à une température de 60°C pendant 24 heures et nous avons récupéré majoritairement l'alcool **110**. Moins de 10% de cyclohexanone a été formée. Le résultat montre effectivement que le clivage du phénolate **105** est relativement difficile et lent.

2.2.3 Conclusion

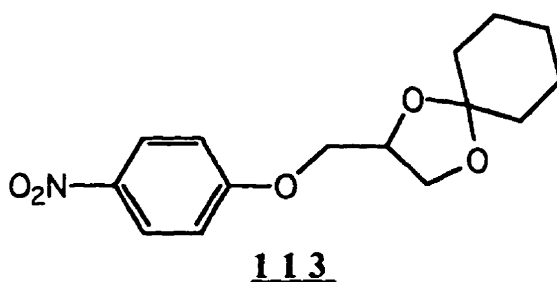
Les dioxolanes **89** et **102** ne sont pas des groupements protecteurs électrolabiles intéressants pour les cétones car les rendements de déprotection par électroréduction sont nuls ou très faibles. Pour le dioxolane **89**, il y a une compétition lors de la fragmentation du radical-anion (**93a** et **93b**, ou **93c**). La coupure a et la coupure b ont été observées. La fragmentation du radical-anion (**93c**) a nous a donné l'alcool benzylique **91** et la fragmentation par la voie b, a donné le 4-nitrophénol **83**. L'autre fragment de cette coupure (anion **95** et/ou radical **97**) ne s'est pas fragmenté en libérant la cyclohexanone.



Dans le cas du dioxolane 102, la fragmentation du radical-anion 103 se fait seulement en a et l'alcool 110 est le produit majoritaire isolé. Le problème se manifeste au niveau de la deuxième fragmentation car elle n'a pas lieu. La déprotection électrochimique n'est donc pas réalisable.



Comme la deuxième fragmentation ne se réalise pas lors de la coupure b du radical-anion 93, nous avons pensé qu'en éliminant le noyau aromatique entre le point de coupure et le noyau dioxolane, comme dans le dioxolane 113, la coupure b serait favorisée. Nous avons donc étudié le dioxolane 113 comme groupement protecteur électrolabile.



2.3 Synthèse du dioxolane **113**

Pour synthétiser le glycol **80**, nous avons d'abord réalisé le couplage du 4-nitrophénol **83** avec le bromure d'allyle avec l'aide de l'hydruure de sodium pour déprotoner le 4-nitrophénol **83**. On a obtenu un rendement de 96% en oléfine **111**. Par la suite, nous avons synthétisé l'époxyde **112** avec l'aide de l'acide m-chloroperbenzoïque avec un rendement de 83%. L'ouverture de ce dernier a été exécutée en milieu basique et à reflux pour former le glycol **80** avec un rendement de 49%. La réaction du glycol **80** avec la cyclohexanone a été réalisée dans les conditions habituelles. On a obtenu 96% de dioxolane **113** après purification.

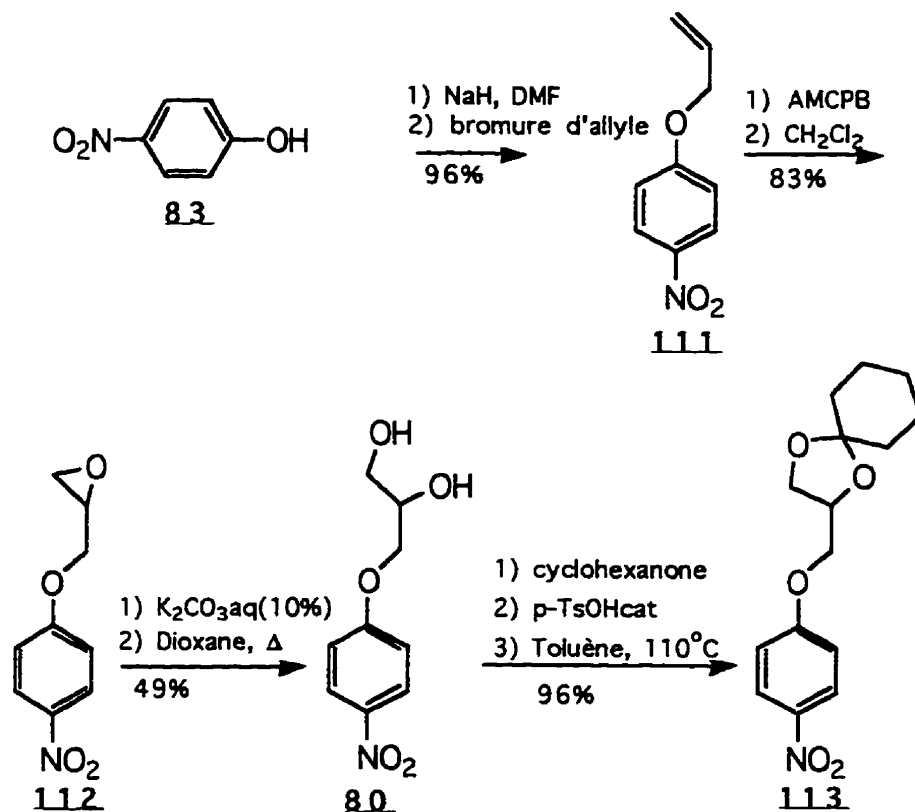


Schéma 23

2.3.1 Comportement voltammétrique du dioxolane 113

La voltammétrie cyclique du dioxolane 113 a été exécutée dans le milieu aprotique (DMF/TEAP (0.1 M)). Le comportement voltammétrique de 113 est identique à ceux du nitrobenzène (figure 2) et du dioxolane 89. Les pics de réduction I_c (-1.69 V) et d'oxydation I_a (-1.55 V) correspondent à la formation réversible du radical-anion. En balayant à des potentiels plus négatifs, on observe le pic II de réduction du radical-anion en dianion (-2.62V). Ces potentiels de pic sont légèrement plus négatifs que ceux observés dans le voltammogramme du nitrobenzène (explication: voir section 2.1.1).

Tableau 18. Potentiels de pics du dioxolane 113 déterminés par voltammétrie cyclique^a

E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)
-1.69	-1.55	-2.62

a) Conditions: cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 2 mM; vitesse de balayage: 100 mV/s; T = 25°C.

La fragmentation du radical-anion 93 dérivé dioxolane 89 s'est effectuée de deux façons (coupure a et b) comme nous l'avons vu (section 2.2.3). Ces deux modes de fragmentation sont possibles également pour le radical-anion 114 du dérivé du dioxolane 113. En effet, le radical-anion 114 a la possibilité de se cliver à partir de la forme limite 114a pour libérer la cyclohexanone, l'anion de l'alcool allylique 115 et un radical neutre 94 (schéma 24). Ce dernier peut être

converti en 4-nitrophénol **83** par électrooxydation et protonation de ce dernier lors du traitement aqueux.

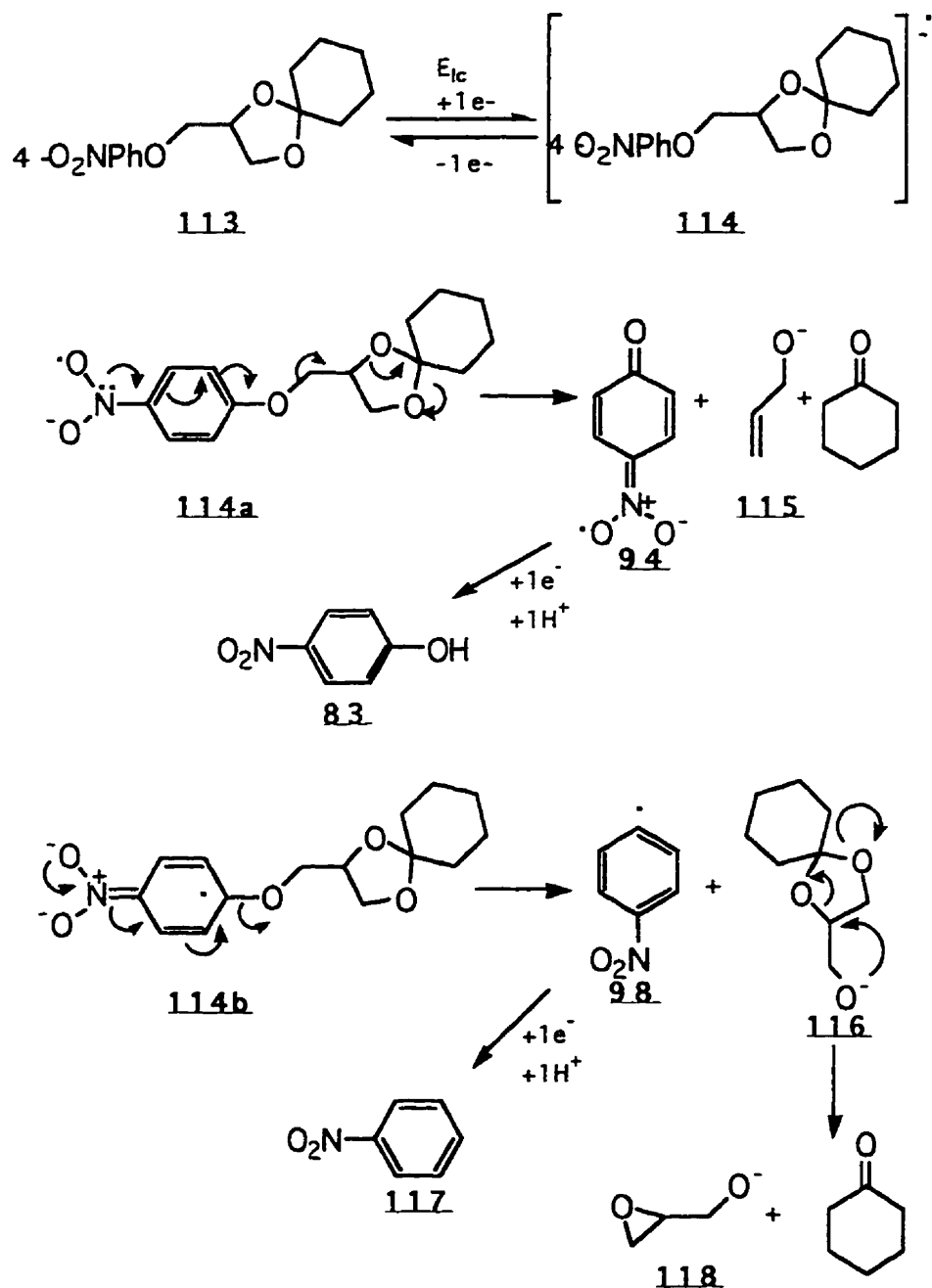


Schéma 24

Un autre type de clivage peut se produire aussi à partir de la forme limite **114b** pour donner l'ion alcoolate **116**. Ce dernier a la possibilité d'éjecter la cyclohexanone déplacement intramoléculaire tel qu'illustré au schéma 24. Tandis que l'intermédiaire **98** peut être réduit et protoné pour donner le nitrobenzène ou bien donner un dinitrobiphényle par couplage de deux radicaux. Les électrolyses préparatives vont permettre de déterminer si la déprotection électrochimique est efficace et pourront également donner de l'information sur le sens de fragmentation (**114a** ou **114b**).

2.3.2 Électrolyses préparatives du dioxolane **113**

Les électrolyses ont été effectuées au potentiel de formation du radical-anion **114** et en milieu aprotique pour éviter la protonation du radical-anion. Nous avons utilisé deux milieux aprotiques. Les résultats sont consignés au tableau 19. Les rendements en cyclohexanone libérée sont très faibles. Par ailleurs, nous avons obtenu des taux de conversion inférieurs à 76%. Ceci illustre que le clivage du radical-anion est difficile. Nous avons isolé le 4-nitrophénol **83** et l'alcool **121** comme produits majoritaires. La formation de ces deux produits montrent que les deux types de clivage (à partir de **114a** et à partir de **114b**) se sont produits. Le clivage à partir de **114b** prédomine mais l'alcoolate **116** intermédiaire formé ne se fragmente donc pas par déplacement intramoléculaire selon l'hypothèse du schéma 24. De même, le fragment **119** (anion **119a** ou radical **119b**) (schéma 25) résulte du clivage à partir de **114a** qui ne se fragmente pas pour libérer la cyclohexanone. Nous n'avons pu détecter le dioxolane **120** qui aurait dû résulter de la protonation de l'anion **119a** ou de la réduction du radical suivie de la protonation ou encore de l'arrachement d'un atome d'hydrogène par le radical **119b**.

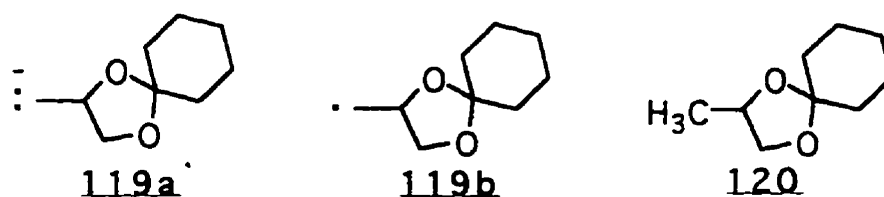
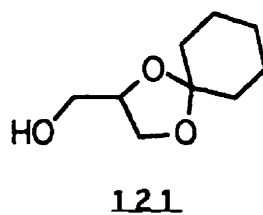


Schéma 25

Tableau 19. Électrolyses préparatives du dioxolane 113 au potentiel de réduction en radical-anion^a

Milieu	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/mole de substrat	Autres produits	
				<u>121</u> (%)	<u>83</u> (%)
DMF/TEAP(0.1M)	2.7	75	3.9	30	17
THF/TBAPF ₆ (0.1M)	<1	73	5.5	41	15

a) Conditions: cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 5 mM; E_{IC} = -1.69 V; T = 25°C.



2.4 Conclusion

Les tentatives pour développer des groupements protecteurs électrolabiles meilleurs que les 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes pour

la protection et la déprotection des cétones furent un échec. En voulant diminuer la réactivité des intermédiaires formés par la fragmentation du radical-anion en formant deux espèces distinctes, un radical neutre et un anion, nous avons produit des espèces dont le clivage subséquent libérant la cétone s'est avérée peu ou pas efficace du tout.

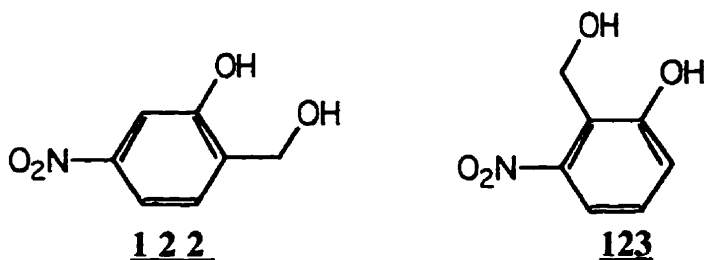
Dans le dernier chapitre, nous avons tenté de prendre en considération les résultats obtenus et les observations faites lors des études rapportées dans les deux premiers chapitres. Nous avons développé un groupement protecteur électrolabile toujours de type cétal et avec un groupement nitro comme électrophore. De plus, ce nouveau type de cétal ne comporte pas de carbone asymétrique sur le groupement protecteur même. Ce n'était pas le cas des dioxolanes étudiés précédemment dont le groupement cétal contient un carbone asymétrique. Les dioxolanes obtenus à partir de cétones prochirales consistaient donc en un mélange de diastéréoisomères, ce qui n'est pas idéal.

Chapitre 3

Étude électrochimique des 1,3-dioxanes

3.0 Introduction

Afin d'améliorer les rendements de déprotection, nous avons tenté de développer de nouveau un groupement protecteur électrolabile pour les cétones. Tout d'abord, nous avons éliminé le carbone asymétrique présent dans tous les dioxolanes pour ainsi éviter les mélanges de diastéréoisomères en protégeant des cétones prochirales. La synthèse du diol 122 nous a amené dans un même temps à former le diol 123. Nous avons donc entrepris l'étude en parallèle des cétals obtenus par réaction de ces deux diols avec les cétones. Ces cétals sont des 1,3-dioxanes (cycles à six membres), par exemple les dioxanes 124 obtenus à partir du diol 122.



L'étude a porté sur la déprotection électrochimique par réduction du dioxane au potentiel de formation de son radical-anion. Le radical-anion 125 par exemple provenant de la réduction d'un dioxane 124 peut être représenté sous les formes limites 125a et 125b (schéma 26).

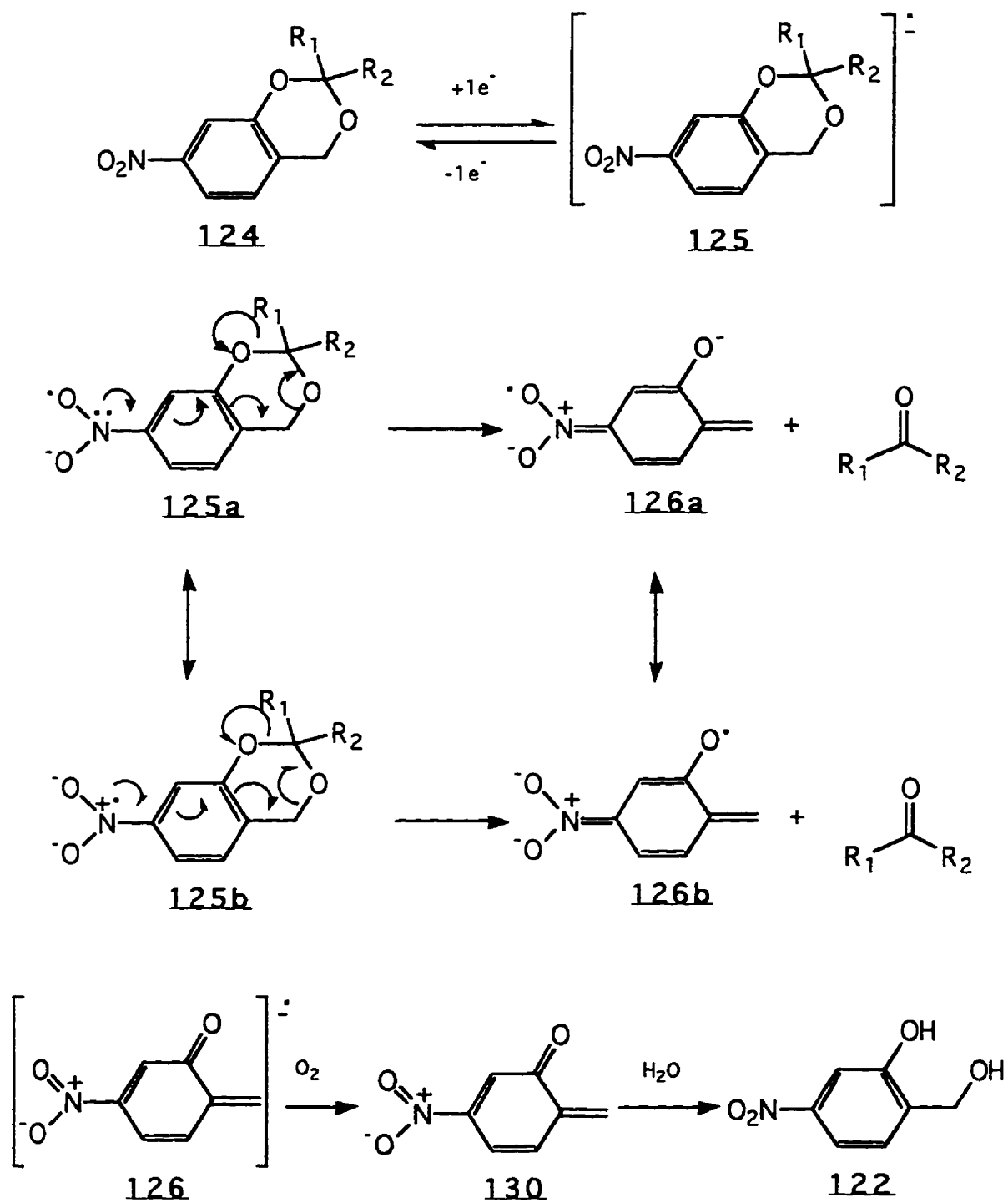


Schéma 26

Le clivage à partir de l'une (125a) ou l'autre (125b) forme limite libère la cétone et le radical-anion 126 sous l'une (126a) ou l'autre (126b) de ses formes limites. Même si le dioxane 124 est un cycle, le radical-anion formé peut adopter des conformations où la liaison CH₂-O presque parallèle aux orbitales π du système aromatique. Le radical-anion 126 où l'électron célibataire et la charge sont délocalisés est plus stable, à notre avis, que le "radical + anion" libéré lors du clivage du 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolane 29 (chapitre 1), où soit seul l'électron célibataire soit seule la charge est délocalisée. Ceci devrait favoriser le clivage du radical-anion 125 par rapport à celui du radical-anion dérivé du dioxolane 29. Si le radical-anion 126 survit dans le milieu d'électrolyse, il pourrait être oxydé par l'air au cours du traitement et l'addition d'une molécule d'eau à l'ortho méthylènequinone 130 régénérera le diol 122 (schéma 26). Les mêmes mécanismes sont proposés pour le dioxane 132 utilisé comme groupement protecteur.

3.1 Synthèse des dioxanes 131, 132 et 133

La synthèse des diols 122 et 123 a été réalisée selon la méthode utilisée par Buehler et al. (25). Nous avons réalisé la formylation du m-nitrophénol 128 dans un milieu acide (H₂SO₄/H₂O(3:1)) contenant du formaldéhyde en solution. Les dioxanes 129 et 130 ont été obtenus avec un rendement total de 13% après purification. Par la suite, les dioxanes 129 et 130 sont hydrolysés avec une solution de HCl 2N à reflux avec des rendements de 65% et 62% en diols correspondants 122 et 123. La protection des cétones est effectuée dans les conditions habituelles à l'aide des diols 122 et 123. Les rendements de cyclisation avec la cyclohexanone sont bons mais ils sont légèrement moindres dans le cas de la protection de la 2-phénylpropanone avec le diol 123. Pour le moment, l'étude électrochimique est réalisée sur les dioxanes 131, 132 et 133.

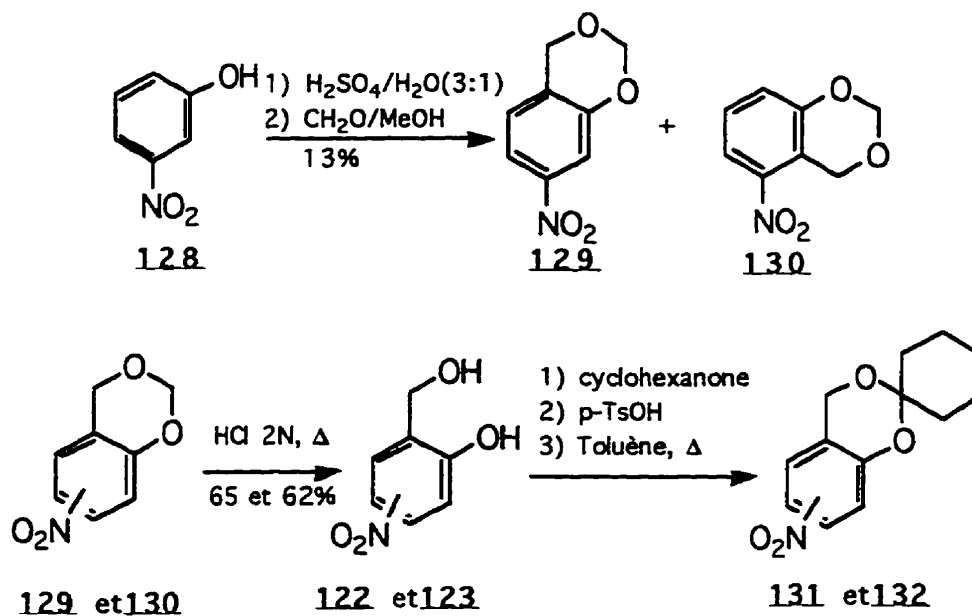


Schéma 27

Tableau 20. Synthèse des 1,3-dioxanes

1,3-Dioxane ^a	Rendement (%)
131	91
132	75
133	66

a) Conditions: Toluène, p-TsOHcat, séparateur d'eau Dean-Stark

3.2 Comportement voltammétrique des 1,3-dioxanes

Le voltammogramme cyclique des dioxanes en milieu aprotique est similaire à celui du nitrobenzène (figure 2) dans les mêmes conditions. Les voltammogrammes ont été réalisés dans le milieu DMF/TEAP(0.1 M). Les courbes voltammétriques des dioxanes 131, 132, et 133 montrent toutes les mêmes pics de réduction et d'oxydation. L'allure de ces courbes voltammétriques est bien représentée par le voltammogramme du dioxane 131 à la figure 5. Les potentiels de pic mesurés à partir des voltammogrammes des dioxanes 131, 132 et 133 sont inscrits au tableau 21 et on voit qu'ils diffèrent très peu d'un dioxane à l'autre.

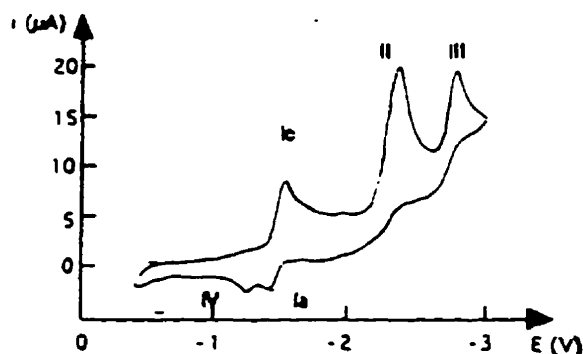


Figure 5. Voltammogramme de 131 (2 mM) sur Hg dans le DMF/TEAP 0.1 M; $v=100$ mV/s; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); électrode auxiliaire: carbone vitreux; T=25°C.

Les pics I_c et I_a sont dus à la formation réversible du radical-anion. Puis à des potentiels plus négatifs, le pic II correspond à la formation irréversible du dianion et le pic III à potentiel encore plus négatif, correspond à un troisième processus dont l'intensité de courant diminue en augmentant la vitesse de balayage. Comme nous l'avons vu au schéma 26, le clivage du radical-anion dérivé de 131 (voir 125) donne la cétone et un radical-anion (voir 126) dont le potentiel de réduction est

plus négatif que celui du "radical + anion" **34** résultant du clivage des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes **29** (chapitre 1). Nous rappelons que le potentiel de réduction du "radical + anion" **34** se situe entre le potentiel du pic I_c et celui du pic II. On aurait pu s'attendre à ce que le radical-anion **126** soit plus facile à réduire que le radical-anion **125** étant donné que le dianion **134** est plus stabilisé que le dianion **139** à cause de la présence du groupement carbonyle en position 3 (schéma 28). Il semble cependant que le radical-anion **126** soit réduit au même potentiel que le radical-anion **125** à cause de l'absence de pic entre le pic I_c et II.

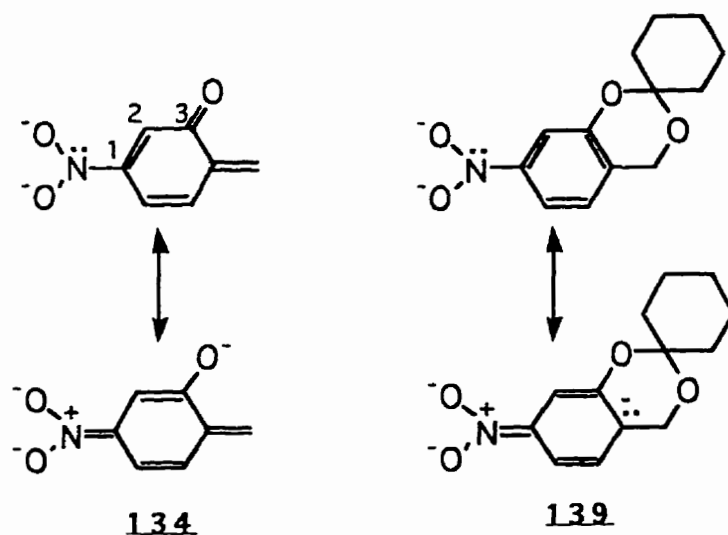


Schéma 28

Le dianion **134** (comme le dianion **139**) doit être immédiatement protoné par le milieu pour former l'anion **135** (schéma 29), représenté par les forme limites **135a** et **135b**. Cette espèce, plus facilement réductible que le radical-anion **125** ($E > E_{II}$), est aussitôt réduite en radical-dianion **136**. C'est la réduction de ce dernier en trianion qui serait responsable du pic III. En augmentant la vitesse de balayage, le

radical-anion **125** (schéma 26) formé possède moins de temps pour se cliver et former un radical-anion **126**. Le trianion **137** (schéma 29) est très basique et sa double protonation suivie de l'élimination de HO⁻ puis réduction biélectronique pourrait conduire à l'hydroxylamine **138** et/ou aux produits habituels de couplage (dérivés azoxy, azo et hydrazo).

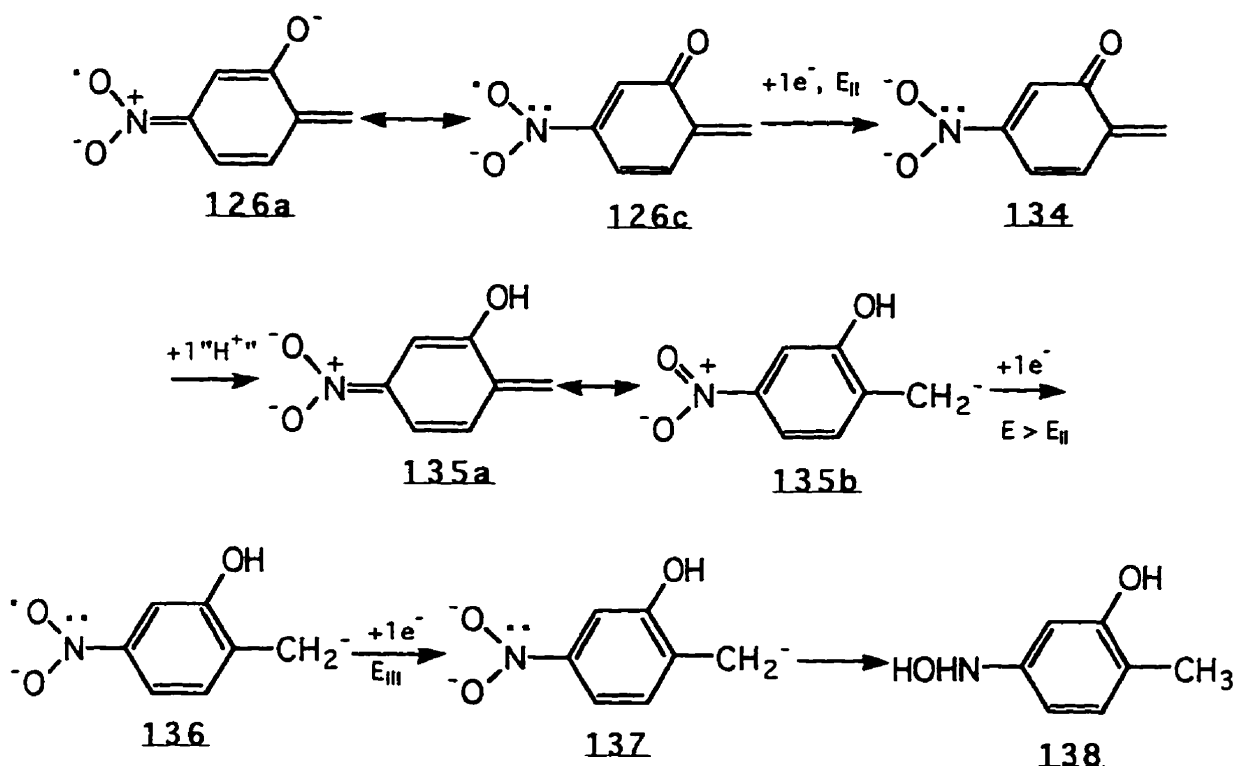


Schéma 29

Quant au processus électrochimique associé au pic d'oxydation IV (figure 5), il s'agit probablement de l'oxydation en nitroso correspondant d'hydroxylamines formées aux potentiels E_{II} et E_{III}. En effet, dans le voltammogramme cyclique du nitrobenzène dans les mêmes conditions, on note également un pic d'oxydation correspondant au pic II des voltammogrammes des dioxolanes et Huang (22) a

démontré que ce pic est dû à l'oxydation de la phénylhydroxylamine en nitrosobenzène.

Tableau 21. Potentiels de pic des 1,3-dioxanes déterminés par voltammétrie cyclique^a

1,3-Dioxane	E_{IV} (V)	E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)	E_{III} (V)
<u>131</u>	-1.28	-1.57	-1.46	-2.40	-2.84
<u>132</u>	-1.18	-1.56	-1.44	-2.37	-2.78
<u>133</u>	-1.20	-1.53	-1.41	-2.34	-2.76

a) Conditions: DMF/TEAP(0.1 M); cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺(0.01 M); concentration du substrat: 2 mM; vitesse de balayage: 100 mV/s; T = 25°C.

Nous allons présenter l'étude des électrolyses préparatives afin de vérifier l'efficacité de la déprotection électrochimique.

3.3 Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes

Les électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes ont été réalisées dans les conditions où l'on a obtenu les meilleurs résultats dans le cas des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes (chapitre 1) soit: le système DMF/TEAP (0.1 M) à la température de -15°C. Nous avons également effectué des électrolyses à 0°C de certains dioxanes pour permettre de vérifier l'effet de température sur les rendements de déprotection. Les

électrolyses ont été réalisées au potentiel de formation du radical-anion (E_{Ic}).

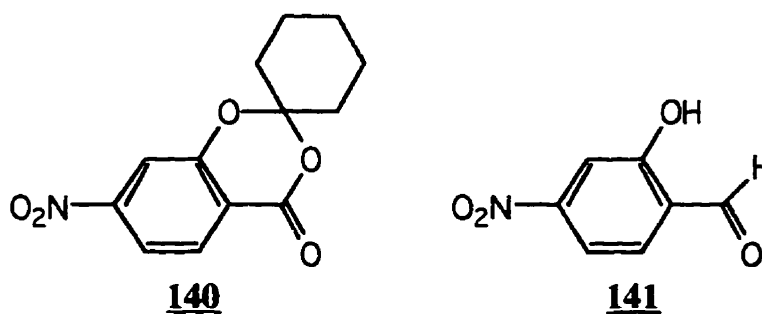
Tableau 22. Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes au potentiel de formation du radical-anion (E_{Ic})^a

1,3-Dioxane	Température (°C)	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/ mole de substrat
<u>131</u>	25	15	100	3.6
	0	59	100	2.0
	-15	65	100	1.5
<u>132</u>	0	54	100	2.2
	-15	66	90	1.3
<u>133</u>	-15	42	100	2.1

a) Conditions: DMF/TEAP(0.1 M); cathode: Hg; anode: platine platinisé; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); concentration du substrat: 5 mM; $E_{Ic} = -1.57$ V.

Les rendements de déprotection pour les différents dioxanes sont meilleurs que ceux obtenus avec les 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes 29 dans les mêmes conditions. La comparaison des rendements en cyclohexanone obtenus avec les dioxanes 131 et 132 montre que la position de la fonction nitro sur le noyau aromatique n'a pas d'influence. Par contre, la fonction nitro doit obligatoirement être en position ortho ou para par rapport à la chaîne alkyle afin de réaliser le clivage. D'autre part, l'abaissement de la température a pour effet d'améliorer les rendements de déprotection. Le clivage du dioxane 133 dans les meilleures conditions (-15°C) est un peu moins efficace. Ceci semble

être relié à la nature de la cétone éjectée mais nous n'avons pas d'explication véritable. Les électrolyses effectuées sur le dioxane **131** ont permis d'isoler les produits **140** et **141** en plus de la cyclohexanone. Lorsque l'électrolyse a été réalisée à 0°C, on a obtenu 23% de la lactone **140** et 28% d'aldéhyde **141**. En abaissant la température à -15°C, on a noté une diminution du rendement en composés **140** et **141**: 15% et 20% respectivement. Les réactions secondaires sont donc ralenties. Il est à noter que les composés **140** et **141** ont subi une oxydation à l'endroit du carbone benzylique. Nous avons aussi observé l'oxydation du carbone benzylique en carbonyle lors de l'électrolyse préparative du dioxolane **44**: formation de l'amide **55** (chapitre 1). Nous avons proposé alors un mécanisme duquel s'inspire le mécanisme de formation de la lactone **140** décrit au schéma 30, mécanisme où l'étape d'oxydation fait intervenir un groupement nitro.



Pendant l'électrolyse préparative, nous formons des espèces basiques (radicaux-anions) qui peuvent arracher un proton du site benzylique du dioxane **131** pour former l'anion **142**. Les protons benzyliques sont assez acides car la base conjuguée est délocalisée sur le groupement nitro. Cet anion n'est pas électroréductible au potentiel de formation du radical-anion (voir **125**, schéma 26) et en plus il ne peut se cliver pour libérer la cétone. L'anion **142** a la possibilité d'attaquer le groupement nitro du dioxane **131** pour donner l'intermédiaire **143** qui, après

transfert de proton et élimination d'un ion hydroxyle, donne la nitrone 144: c'est l'étape d'oxydation proprement dite.

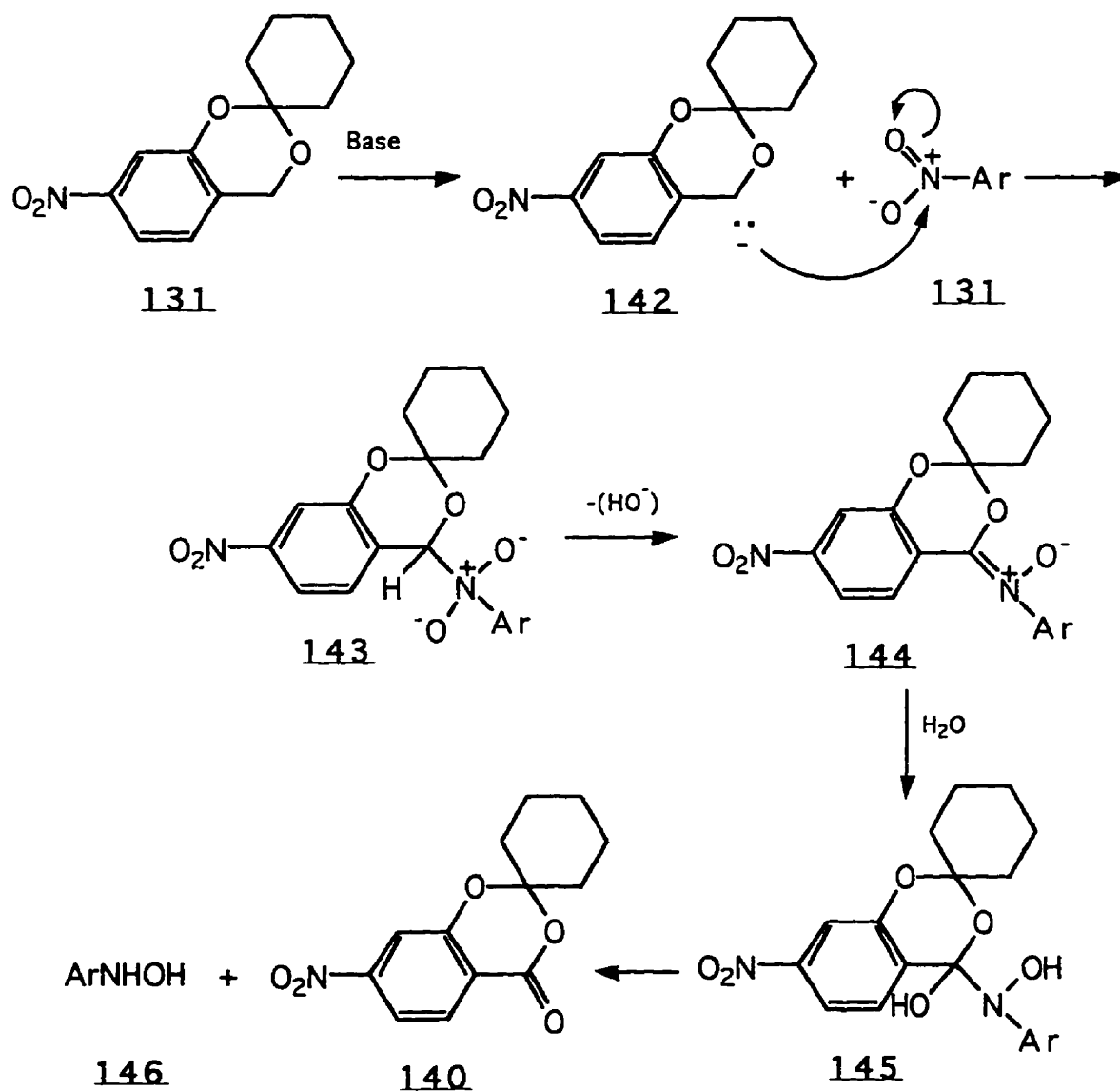


Schéma 30

En effet, la nitrone formée est stable dans le milieu réactionnel mais celle-ci peut être hydrolysée lors du traitement aqueux en fin

d'électrolyse en l'hémiacétal 145 qui se fragmente en lactone 140 et en hydroxylamine 146. Kröhnke et al. (23a) ont observé l'hydrolyse de nitrones (en milieu basique) en composés carbonylés et en hydroxylamines. Les nitrones étudiées par Kröhnke avaient une structure similaire à celle de la nitrone 144, i.-e. la présence de deux groupements aryles de part et d'autre de la fonction nitrone. La nitrone 144 est d'autant plus facile à hydrolyser dû à la présence de la fonction nitro qui rend le site benzylique très électrophile. En plus, l'hémiacétal 145 formé possède une paire d'électrons antipériplanaire sur chacun des deux atomes d'oxygène qui facilite l'éjection de l'hydroxylamine (26). Ni l'hydroxylamine 146, ni les produits provenant de son oxydation à l'air pendant le traitement aqueux après l'électrolyse (dérivé nitroso, dérivé azoxy provenant du couplage nitroso-hydroxylamine) n'ont été détectés dans les produits d'électrolyses. L'abaissement de la température a pour conséquence de ralentir la réaction entre l'anion 142 et le dioxane 130 d'où les rendements plus faibles en lactone 140 à température plus basse. L'arrachement d'un proton de 131 pourrait aussi être ralenti à plus basse température.

Nous proposons au schéma 31 un mécanisme analogue à celui du schéma 30 pour la formation du composé 141. Pendant l'électrolyse, le radical-anion 126 (représenté par la forme limite 126a) résultant du clivage du radical-anion 125 a la possibilité d'être protoné, la source de protons pouvant provenir de l'électrolyte support ou du dioxane 131 (protons benzyliques). Le radical neutre 147 ainsi formé peut être réduit à l'électrode ou bien réduit par un radical-anion 148. L'anion formé 135 peut attaquer la fonction nitro du dioxane 131 et créer l'intermédiaire 149; ceci constitue, comme au schéma 30, l'étape d'oxydation. Les réactions subséquentes sont un transfert de proton, l'élimination de l'ion hydroxyle pour former la nitrone 150 et l'hydrolyse de celle-ci lors du traitement aqueux comme pour la nitrone 144 dans le mécanisme de formation de la lactone 140 (schéma 30).

Dans ce cas-ci, le diol **151** a la possibilité de conduire à l'amide **153** (voie b) par élimination d'une molécule d'eau ou à la fragmentation en aldéhyde **141** et l'hydroxylamine **146** (voie a). Seul l'aldéhyde **141** a été isolé des produits d'électrolyse et l'amide **153** n'a pas été détecté. Les bris des liaisons O-H et C-N conduisant à l'aldéhyde est donc plus rapide que celui des liaisons C-H et N-O conduisant à l'amide. Ceci pourrait être dû au fait que le proton du pont hydroxyle est beaucoup plus acide que le proton sur le carbone benzylique.

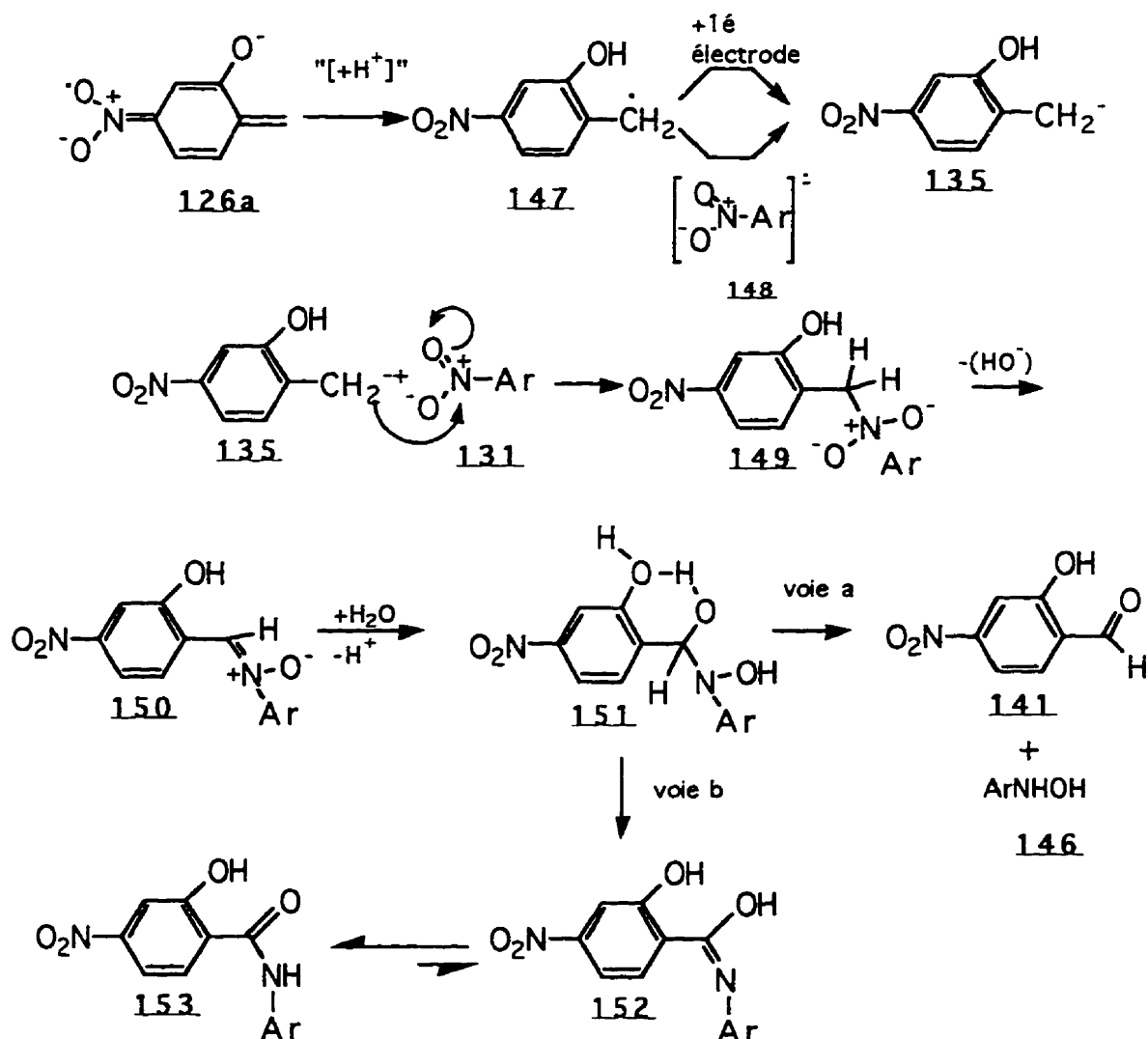
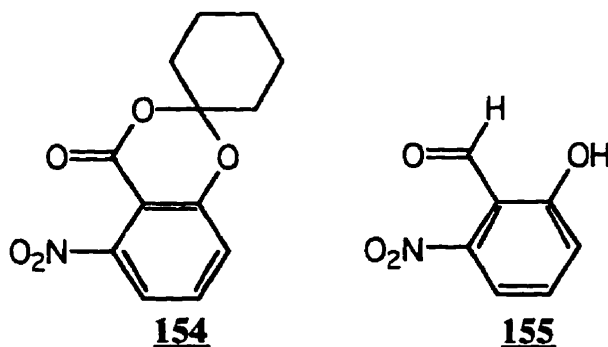


Schéma 31

La formation de ces produits (lactone **140** et aldéhyde **141**) consomme le dioxane **131** de départ et par conséquent est responsable, du moins en grande partie, des rendements moyens obtenus pour la déprotection.

Nous avons également isolé les deux produits analogues, la lactone **154** et l'aldéhyde **155** avec des rendements de 26% et 31% à 0°C, lors des électrolyses préparatives effectuées sur le dioxane **132**. À -15 °C, on a noté une légère diminution de leur rendement (23% et 28%), moins importante cependant que dans le cas du dioxane **131**. Le mécanisme de formation doit être tout-à-fait analogue à celui de la formation de **140** et **141** (schéma 30 et 31). La seule différence est que la fonction nitro du dioxane **132** se situe en position ortho de la chaîne alkyle au lieu d'être en position para comme dans le dioxane **131**.



3.3.1 Conclusion

L'étude du clivage électrochimique des dioxanes **131**, **132** et **133** effectué en milieu aprotique à -15°C a permis de réaliser que les rendements de déprotection atteignent un maximum de 65%. La présence de réactions parasites empêchent d'atteindre de meilleurs rendements.

Si la température est abaissée en dessous de -15°C , le transfert d'électrons (entre l'électrode et le substrat) devient plus difficile, le clivage du radical-anion 125 est ralenti et le rendement de déprotection chute.

Nous avons pensé qu'en utilisant un milieu hydroalcoolique basique, il serait possible que la vitesse de clivage du radical-anion 125 soit plus élevée que la vitesse de protonation, ce qui était le cas avec le radical-anion dérivé des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes 29. Par contre, la protonation par le solvant, de l'anion 135 résultant du clivage du radical-anion 125 (schéma 26) pourrait être plus rapide que sa réaction avec le dioxane de départ 131, d'où une augmentation possible du rendement de déprotection, tel qu'observé aussi avec les 1,3-dioxolanes 29. En effet, les rendements de déprotection obtenus par électroréduction des 4-(4'-nitrophényl)-1,3-dioxolanes 29 en milieu hydroalcoolique basique à 25°C étaient supérieurs ($\approx 50\%$) à ceux obtenus en milieu aprotique à 25°C ($< 20\%$) (et comparables à ceux obtenus à -15°C ($\approx 50\%$)).

3.4 Électrolyses préparatives en milieu hydroalcoolique

Nous avons réalisé des électrolyses préparatives sur les différents dioxanes dans un milieu éthanol/eau (40:60) avec une concentration de 0.15 M d'hydroxyde de potassium. Tout d'abord, nous avons effectué la voltammétrie cyclique des dioxanes pour connaître le potentiel de formation du radical-anion et l'allure des courbes est très semblable à celle du voltammogramme du dioxolane 44 dans les mêmes conditions (figure 4) et les potentiels de réduction et d'oxydation sont donnés au tableau 23.

Tableau 23. Potentiels de pics des dioxanes 131, 132 et 133 déterminés par voltammétrie cyclique^a

Dioxane	E_{Ic} (V)	E_{Ia} (V)	E_{II} (V)	E_{IIIc} (V)	E_{IIIa} (V)
<u>131</u>	-1.08	-1.01	-1.45	-0.82	-0.75
<u>132</u>	-0.97	-0.88	-1.19	-0.67	-0.58
<u>133</u>	-0.95 ^b	-----	-----	-----	-----

a) Conditions: EtOH/H₂O (40:60) KOH 0.15 M; cathode: Hg; anode: carbone vitreux; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); vitesse de balayage: 100 mV/s; conc. du substrat: 2 mM; T=25°C.
b) Seul le potentiel de réduction du radical-anion a été mesuré.

Tableau 24. Électrolyses préparatives des 1,3-dioxanes en milieu hydroalcoolique

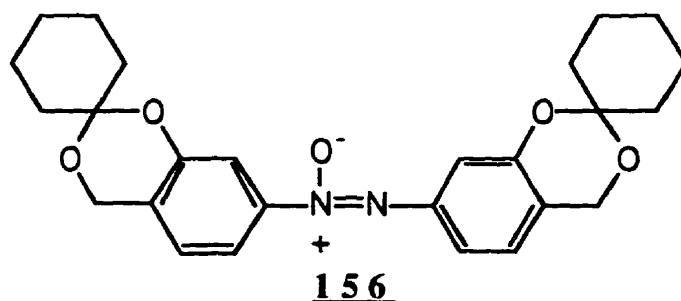
1,3-Dioxane	E_t (V)	Rendement en cétone (%)	Taux de conversion (%)	Nombre d'électrons échangés mole d'é/ mole de substrat
<u>131</u> ^b	-1.09	80	100	3.8
<u>132</u> ^c	-1.1	75	100	4.1
<u>133</u>	-0.95	66	100	2.6

a) Conditions: EtOH/eau (40:60) KOH 0.15 M; cathode: Hg; anode: platine platinisée; électrode de référence: Ag/Ag⁺ (0.01 M); T=25°C.

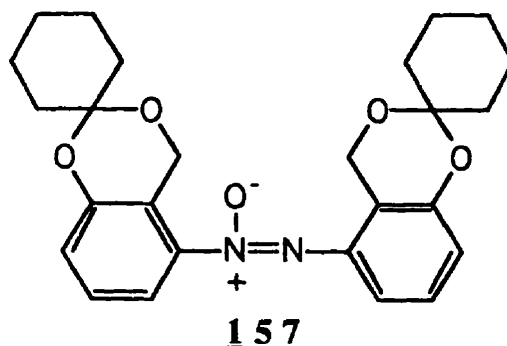
b) Azoxy 151: 17%.

c) Azoxy 152: 20%.

Les résultats des électrolyses préparatives en milieu hydroalcoolique (tableau 24) ont démontré une nette amélioration des rendements de déprotection pour les différents dioxanes. On a obtenu 80% de cyclohexanone libérée pour le dioxane **131**. Ceci confirme que le clivage du radical-anion est plus rapide que sa protonation et que la protonation de l'anion **142** et de l'anion **135** est plus rapide en milieu protique qu'en milieu aprotique, causant ainsi une diminution de l'importance de leur réaction avec le dioxane **131** de départ (voir schéma 30 et 31) et une augmentation du rendement en cétone. On a isolé le composé **156** avec 17% de rendement. Le composé azoxy **156** provient du couplage de l'hydroxylamine et du nitroso résultant de la réduction du groupement nitro. Comme dans le cas de l'électroréduction du dioxolane **44** dans les mêmes conditions, la réduction du groupement nitro en dérivé nitroso puis en hydroxylamine pourrait résulter d'une réduction du radical-anion **125** en dianion au potentiel de travail. Cette réduction pourrait être en compétition avec le clivage en milieu protique parce que les potentiels de formation du radical-anion et de sa réduction subséquente en dianion sont plus rapprochés (voir tableau 23) qu'en milieu aprotique (voir tableau 21). Cette réduction pourrait aussi résulter de la protonation du radical-anion **125** qui est plus rapide en milieu protique et donc pourrait entrer en compétition avec le clivage. La protonation d'un radical-anion nitro suivie d'une électroreduction conduit au dérivé nitroso par élimination de HO⁻ et ce dernier, plus facile à réduire que le composé nitro de départ, peut être réduit en hydroxylamine par une suite d'électroreductions-protonations.



La réduction électrochimique du dioxane 132 a permis d'obtenir 75% de cyclohexanone libérée à 25°C dans le milieu hydroalcoolique. On a également obtenu 17% du composé azoxy 157 (mêmes explications que ci-haut).



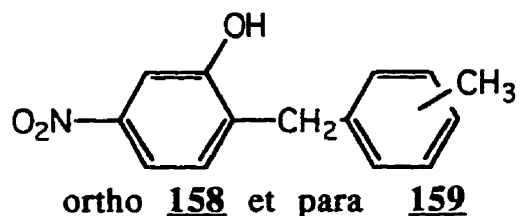
3.4.1 Conclusion

L'utilisation d'un milieu protique pour le clivage des 1,3-dioxanes a eu pour conséquence d'améliorer l'efficacité de la déprotection de la cétone par rapport au milieu aprotique. En plus, on obtient de bons rendements à la température ambiante.

3.5 Utilisation des 1,3-Dioxanes

Les protections des cétones sont effectuées par réaction de celles-ci avec les alcools 2-hydroxy-4(et 6)-nitrobenzyliques (122 et 123) dans le toluène avec une quantité catalytique d'acide p-toluènesulphonique en chauffant à reflux. Dans les conditions, nous avons noté une

déshydratation partielle des diols 122 et 123. Pour le diol 123, nous avons isolé un mélange des composés 158 et 159.



Ceux-ci proviennent d'une déshydratation, catalysée par l'acide, du diol 122 en intermédiaire électrophile 160. Ce dernier subit une attaque nucléophile de la position para du toluène 161 pour former l'intermédiaire 162 qui donne le composé 159 en régénérant l'acide. On obtient l'isomère ortho 158 par attaque de la position ortho du toluène sur 160.

La déshydratation facile des diols 122 et 123 a eu comme conséquence que nous n'avons pu protéger des cétones plus encombrées que la cyclohexanone et la 2-phénylpropanone. Nous avons tenté d'utiliser des conditions de protection plus douces. Par exemple, l'utilisation du chlorure de triméthylsilane pour activer le carbonyle et permettre une attaque nucléophile du diol sur la fonction activée à la température ambiante. Nous n'avons pas noté de cyclisation et en chauffant il y a eu décomposition des diols 122 et 123. Si la cétone est moins encombrée la protection ne s'effectue pas.

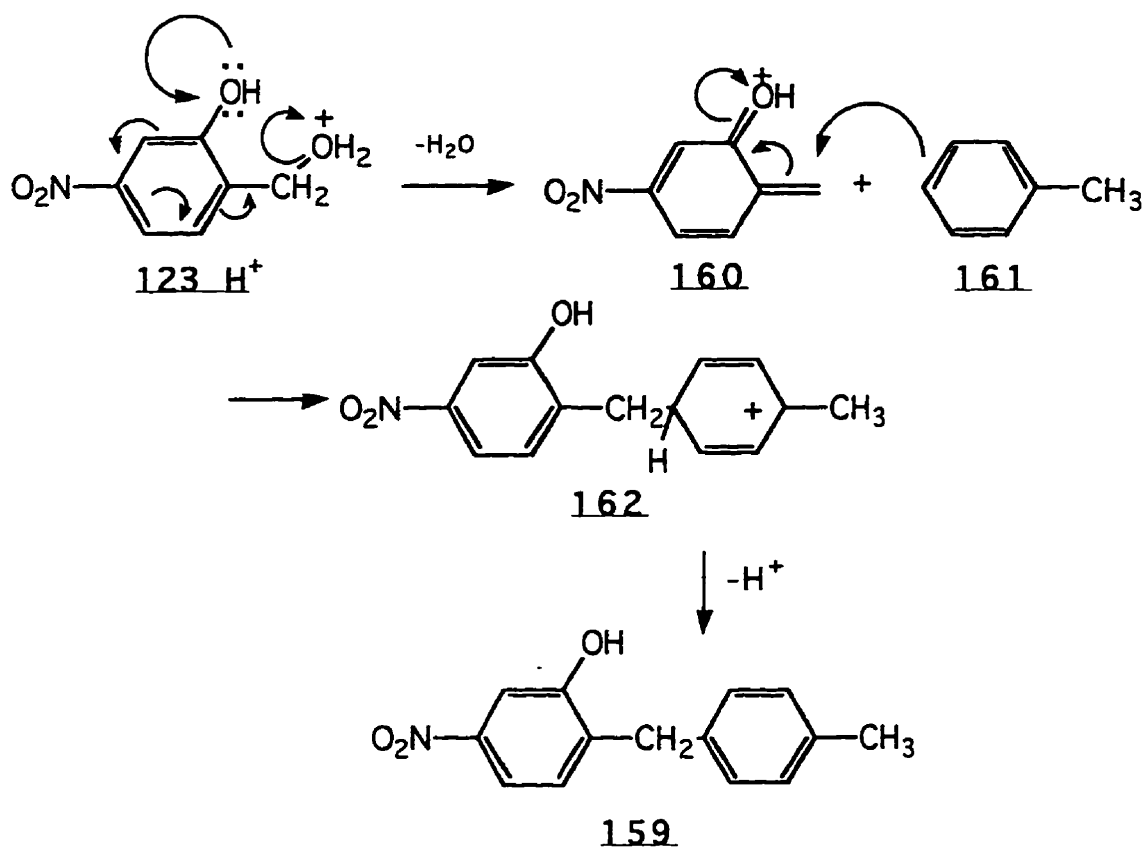


Schéma 32

3.5.1 Conclusion

Les diols **122** et **123** ne sont pas bons pour la protection des cétones car ils se décomposent lors de l'étape de protection. Par contre, les cétones peu encombrées telles la cyclohexanone et la 2-phénylpropanone ont pu être protégées sous forme de dioxanes (**131**, **132** et **133**).

Conclusion générale

L'étude de dioxolanes et de dioxanes porteurs d'un groupement nitro comme groupements protecteurs électrolabiles pour les cétones a permis de constater qu'il est possible de libérer les cétones par réduction électrochimique dans des conditions douces. La méthode de déprotection électrochimique s'est avérée intéressante pour deux raisons: (i) il est possible de cliver le groupement protecteur au potentiel de formation du radical-anion (E_1) des dérivés nitrés en milieu aprotique (DMF/TEAP 0.1M), donc à un potentiel peu négatif; (ii) la déprotection électrochimique peut être également effectuée en milieu hydroalcoolique (EtOH/H₂O (40:60), KOH 0.15 M) basique au potentiel de formation du radical-anion.

Toutefois, les rendements de déprotection en cétone ne sont pas quantitatifs, dû à la participation de réactions secondaires qui consomment le dioxolane ou le dioxane de départ. Ces réactions secondaires font intervenir des espèces basiques (radicaux-anions, anions, etc.) formées au cours des électrolyses. Ces réactions secondaires sont généralement moins importantes en milieu hydroalcoolique basique qu'en milieu aprotique parce que la protonation des espèces intermédiaires par le milieu est plus rapide en milieu protique. D'où des rendements généralement supérieurs en milieu hydroalcoolique basique: 30 à 80% à 25°C comparativement à <20% en milieu aprotique. Cependant en milieu protique, la protonation du radical-anion entre en compétition avec le clivage qui libère la cétone et c'est pourquoi les rendements demeurent égaux ou inférieurs à 80%. La protonation du radical-anion est mise en évidence par la formation du dérivé azoxy provenant du couplage nitroso-hydroxylamine, ces deux produits résultant de la réduction du radical-anion protoné. Finalement, l'utilisation des 1,3-dioxolanes étudiés au chapitre 1 et des 1,3-dioxanes étudiés au chapitre 3 comme groupements protecteurs

électrolabiles pour les cétones n'ont pas l'intérêt attendu ou souhaité en synthèse organique. Les dérivés méthoxylés des 1,3-dioxolanes (chapitre 1) et les différents dérivés des dioxolanes (chapitre 2) n'ont aucun intérêt puisque les rendements de clivage sont presque nuls.

Toutefois, il serait intéressant d'orienter le projet vers des groupements protecteurs sans centre asymétrique tels les cétales acycliques **163** dont le clivage du radical-anion libérerait la cétone et deux fragments, un anion **165** et un radical neutre **166**. Toutefois, les mêmes problèmes de formation d'espèces basiques et d'acidité des protons benzyliques rencontrés dans le cas des 1,3-dioxolanes et des 1,3-dioxanes demeurent.

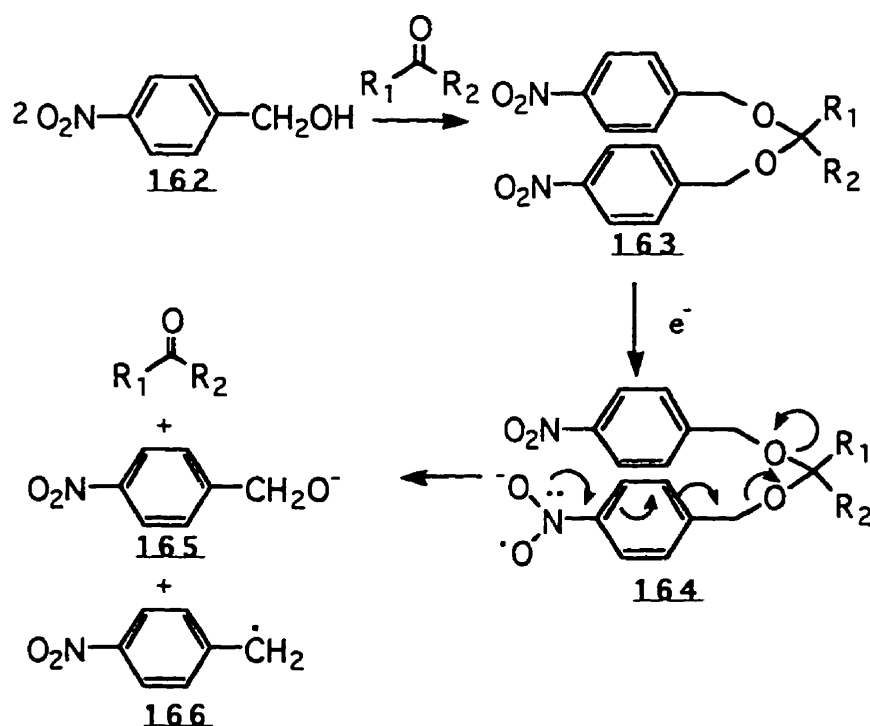


Schéma 33

Par ailleurs, l'extension de cette approche aux thiocétals pourrait permettre la transformation de fonctions carbonyles en thiocétones tel qu'illustré au schéma 34. Le clivage électrochimique serait effectué de la même façon que celle décrite au schéma 33.

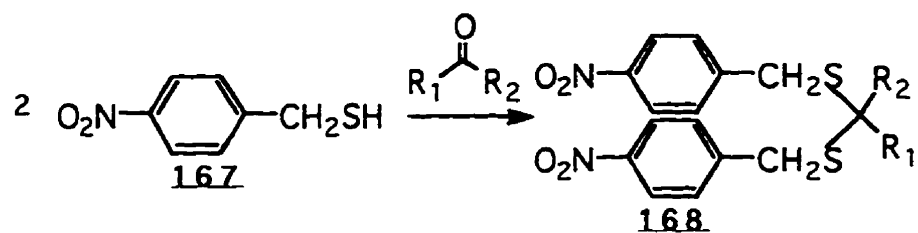


Schéma 34

Partie expérimentale

Remarques générales

Tous les produits de départ ont été achetés chez Aldrich, Baker et BDH. Tous les solvants utilisés ont été préalablement séchés si nécessaire et distillés selon les méthodes décrites à la référence (27). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été faite sur des plaques de 0.25 mm de gel silice F-254 commercial (E.M. Merck). La chromatographie sur plaques préparatives a été exécutée sur des plaques (20 x 20 cm) recouvertes de 1mm d'épaisseur de gel de silice F-254 (E.M. Merck). La chromatographie éclair sur colonne a été effectuée selon la procédure de Still et al. (28) sur du gel de silice E.M. Science (grosseur des particules = 0.04-0.061 mm). Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées par un chromatographe HP 5890 Series couplé à un spectromètre de masse ayant un détecteur Hewlett Packard 5971 Mass Selective (G.C.M.S.). Les spectres de masse ainsi que les masses exactes ont été pris sur un appareil VG modèle ZAB-2F. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et aucune correction n'a été apportée. Les spectres infrarouge ont été enregistrés dans le chloroforme sur un appareil Perkin-Elmer 1600 Series FTIR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été acquis dans le chloroforme ou l'acétone deutérié sur un spectromètre Bruker AC-300 en utilisant le pic du chloroforme ou de l'acétone comme référence interne. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour l'analyse spectrale: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublets), m (multiplet ou massif).

Synthèse des 1,3-dioxolanes

4-Nitrophényléthylène glycol (28) et 2,5-diméthoxy-4-nitrophényléthylène glycol (76)

La synthèse des glycol 28 et 76 est similaire à celle effectuée selon la méthode utilisée par Gravel (12a) dans la synthèse de l'o-nitrophényléthylène glycol.

α -Bromo-4-nitroacétophénone (42)

On dissout 10.1 g (0.061 mole) de 4-nitroacétophénone 41 dans un mélange de 30 mL (1:1) de dioxane-éther. La solution est refroidie à 5°C et on ajoute 3.16 mL (0.062 mole) de brome sur une période de 30 minutes. Ensuite on laisse agiter la solution à la température ambiante pendant 15 minutes. On évapore l'excès de solvant. On dissout le solide dans 150 mL de dichlorométhane et la phase organique est lavée à deux reprises avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (10%) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le GCMS du produit brut montre 85% du substrat 42, 11% du produit de départ et 4% du composé dibromé. Le produit brut est recristallisé dans l'éthanol 95%.

Rendement: 8.7g (60%), p.f.: 94-97°C (litt.(3):98-99°C)

Formule brute: $C_8H_6NO_3Br$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3083, 3025 (CH aromatique), 2943, 2870 (CH aliph.), 1694 (C=O), 1605 (C=C), 1532 et 1349 (NO_2)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 4.45 (2H, s, CH_2Br), 8.16 (2H, d, J=9, CH en méta de NO_2), 8.36 (2H, d, J=9, CH en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 30.3 (CH₂Br), 123.9 et 129.9 (CH arom.), 150.5 (C-NO₂), 134.4 (C-C=O), 189.9 (C=O)

SM (m/e): 243 et 245 (M⁺)

masse exacte calculée: 242.9531

expérimentale: 242.9530

4-Nitroépoxystyrène (43)

Dans un ballon de 100 mL, on dissout 6.6 g (0.027 mole) du substrat 42 dans 30 mL de dioxane. On refroidit à 5°C et on ajoute lentement une suspension de 0.88 g (0.023 mole) de borohydrure de sodium dissous dans 10 mL d'eau. On laisse agiter 30 minutes à la température ambiante, puis on ajoute une solution aqueuse de 0.86 g (0.021 mole) d'hydroxide de sodium. Après une agitation de 15 minutes, la réaction est complète. On dilue avec 100 mL d'eau et on extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchée avec du sulfate de magnésium. On filtre et on évapore le solvant. On obtient 4.36 g de produit brut qui est recristallisé dans l'éthanol 95%.

Rendement: 3.51 g (78%), p.f.: 80-83°C

Formule brute: C₈H₇NO₃

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3024, 3002 (CH arom.), 2921 (CH aliph.), 1605 (C=C), 1525 et 1349 (NO₂),

RMN¹H, δ (ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.77 (1H, dd, J_{XA}=2.5, J_{XM}=5.5), 3.23 (1H, dd, J_{AX}=2.5, J_{AM}=4.0), 3.96 (1H, dd, J_{MA}=4.0, J_{MX}=5.5), 7.45 (2H, d, J=8.7, CH en méta de NO₂), 8.22 (2H, d, J=8.7, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 51.3 (CH₂), 51.6 (CH), 123.7 et 126.1 (CH arom.), 145.2 (C-CH-O), 147.6 (C-NO₂)

SM (m/e): 165 (M⁺)

masse exacte calculée: 165.0426

expérimentale: 165.0422

4-Nitrophényléthylène glycol (28)

Dans un ballon de 250 mL, on dissout 3.51 g (0.021 mole) du substrat **43** dans 13 mL de dioxane. On ajoute 100 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (10%). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures à l'abri de la lumière. La solution est refroidie et diluée avec 100 ml d'une solution saline. On extrait à quatre reprises au dichlorométhane et on sèche sur sulfate de magnésium. La phase organique est filtrée et évaporée. On effectue une recristallisation du diol dans le chloroforme.

Rendement: 1.99 g (51%), p.f.:79-80°C (litt.(4):79-80°C)

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3610-3406 (OH), 3022 (CH arom.), 2930 et 2877 (CH aliph.), 1605 (C=C), 1524 et 1350 (NO₂), 1076 (CH-OH), 1045 (CH₂-OH)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.00 (1H, dd, J_{DC}=5.2 et J_{DM}=6.5, OH primaire), 2.72 (1H, d, J_{AB}=3.4, OH sec.), 3.64 (1H, ddd, J_{CD}=5.2, J_{CB}=7.6, J_{CM}=11.5, CH_cH_m), 3.85 (1H, ddd, J_{MB}=3.7, J_{MD}=6.5, J_{MC}=11.5, CH_cH_m), 4.96 (1H, ddd, J_{BA}=3.4, J_{BM}=3.7, J_{BC}=7.6, CH tertiaire), 7.57 (2H, d, J=8.7, CH en méta de NO₂), 8.23 (2H, d, J=8.7, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CD₃COCD₃): 68.3 (CH₂), 74.4 (CH), 123.8 et 128.1 (CH arom.), 148.0 (C-CH-O), 151.4 (C-NO₂)

SM (m/e): 152 (M⁺-OMe)

masse exacte calculée: 152.0348

expérimentale: 152.0344

Dioxolane de la cyclohexanone avec le 4-nitrophényléthylène glycol (44)¹

Le dioxolane est préparé selon la méthode décrite par Gravel et al. (12b). On ajoute 40 mL de toluène anhydre à 0.49 g (0.0027 mole) du glycol **28** et 0.35 mL (0.0033 mole) de cyclohexanone. On ajoute également une quantité catalytique (0.05 équivalent) d'acide p-toluène sulphonique (TsOH). Le mélange réactionnel est porté à reflux et à l'abri de la lumière. Le ballon est muni d'un séparateur d'eau Dean-Stark équipé d'un réfrigérant. La réaction est suivie par CCM et lorsque la réaction est terminée (4 heures), le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. On dilue avec 100 mL d'éther diéthylique et on lave successivement avec une solution de bicarbonate de sodium (30%) et une solution aqueuse saturée en NaCl. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant. Le dioxolane **44** brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther/hexane (3:7)). Le dioxolane obtenu est une huile. À moins d'une spécification contraire, les dioxolanes sont des huiles.

Rendement: 0.59 g (74%)

Formule brute: C₁₄H₁₇NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3090-3000 (CH arom.), 2941 (CH aliph.), 1607 (C=C), 1524 et 1350 (NO₂)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.40-1.50 (2H, m, CH₂), 1.60-1.85 (8H, m CH₂), 3.68 (1H, dd, J_{AM}=6.4, J_{AX}=8.3), 4.38 (1H, dd, J_{MA}=6.4, J_{MX}=7), 5.17 (1H, dd, J_{XM}=7.0, J_{XA}=8.3), 7.54 (2H, d, J=8.4, CH en méta de NO₂), 8.21 (2H, d, J=8.4, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 23.8, 24.0, 25.0, 35.2, 36.3 (CH₂), 71.0 (CH₂-O), 76.1 (CH-O), 110.8 (C quaternaire aliph.), 123.1 et 127.4 (CH

¹On ajoute entre 1.05 et 1.1 éq. de cétone par rapport au glycol. Dans la littérature (5) on inverse les proportions. Pour cette étude, le glycol est notre réactif limitant dû à sa faible disponibilité. Ceci est valable pour tous les glycols utilisés.

arom.), 156.6 et 157.1 (C-CH-O, C-NO₂)
SM (m/e): 263 (M⁺)
masse exacte calculée: 263.1157 expérimentale: 263.1153

Dioxolane de la 2-phénylpropanone avec le 4-nitrophényléthylène glycol (45)

La préparation a été effectuée dans les mêmes conditions que celle du dioxolane **44**. On obtient un mélange de deux diastéréoisomères A et B où le diastéréoisomère A est le moins polaire. La proportion de l'isomère A par rapport à l'isomère B est de 1.1 pour 1.

Rendement: 65%

Formule brute: C₁₇H₁₇NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3022 (CH arom.), 2986-2885 (CH aliph.), 1605 (C=C),
1524 et 1350 (NO₂),

SM (m/e): 208 (M⁺-C₇H₇)

masse exacte calculée: 208.0610 expérimentale: 208.0606

Isomère A

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.51 (3H, s, CH₃), 3.04 (2H, s, CH₂Ph), 3.63 (1H, dd, J_{AM}=8.0, J_{AX}=8.1), 4.26 (1H, dd, J_{XM}=6.3, J_{XA}=8.1), 4.76 (1H, dd, J_{MX}=6.3, J_{MA}=8.0), 7.26-7.33 (5H, m, CH arom.), 7.46 (2H, d, J=8.7, CH en méta de NO₂), 8.20 (2H, d, J=8.7, CH en ortho de NO₂)

Isomère B

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.47 (3H, s, CH₃), 3.11 (2H, s, CH₂Ph), 3.35 (1H, dd, J_{AM}=8.0, J_{AX}=8.1), 4.28 (1H, dd, J_{XM}=6.3, J_{XA}=8.1), 5.12 (1H, dd, J_{MX}=6.3, J_{MA}=8.0), 7.21-7.35 (7H, m, CH arom.), 8.12 (2H, d, J=8.8, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 24.8 (CH₃), 45.6 (CH₂Ph), 71.7 (CH₂-O), 76.7 (CH-

O), 111.3 (C-CH₂Ph), 123.7, 126.7, 127.1, 128.1 et 130.8 (CH arom.), 136.2 (C-CH₂), 145.9 (C-CH-O), 147.4 (C-NO₂)

Dioxolane de l'acétate de prégnénone avec le 4-nitrophényl éthylène glycol (46)

On utilise la même procédure que celle utilisée pour le dioxolane 44. la réaction est terminée après 14 heures. On observe la présence de deux diastéréoisomères A et B séparables par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (8:2)).

Rendement: 72%

Formule brute: C₃₁H₄₁NO₆

SM (m/e): 508 (M⁺-CH₃)

masse exacte calculée: 508.2699 expérimentale: 508.2702

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3017 (CH arom), 2947 et 2904 (CH aliph.), 1724 (C=O), 1607(C=C), 1524 et 1350 (NO₂), 1253 et 1033 (C-O-C)

Isomère A

point de fusion: 154-161°C

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 0.80, 1.01, 1.48 et 2.01 (12H, s, CH₃), 0.83-2.10 (18H, m, CH₂ et CH du stéroïde), 2.30 (2H, m, CH₂-CHOAc), 3.66 (1H, dd, J_{AM}=8.9, J_{AX}=8.6), 4.45 (1H, dd, J_{XM}=6.3, J_{XA}=8.6), 4.57 (1H, m, CHOAc), 5.04 (1H, dd, J_{MX}=6.3, J_{MA}=8.9), 5.35 (1H, m, CH=C), 7.50 (2H, d, J=8.7, CH en méta de NO₂), 8.19 (2H, d, J=8.7, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 12.7, 19.2, 21.4, 25.5, (CH₃ du stéroïde), 20.7, 22.9, 23.8, 27.7, 31.7, (CH₂ du stéroïde), 31.3, 49.9, 56.5, 58.5, 73.8 (CH du stéroïde), 36.5, 41.8 (C-CH₃ du stéroïde), 71.6 (CH₂-O), 76.6 (CH-O), 114.0 (C-O), 122.4 (CH=C), 123.7 et 126.5 (CH arom.), 139.6 (C=CH), 147.3 et 147.5 (C-CH-O et C-NO₂), 170.4 (C=O)

RMN¹³C, (DEPT 90), δ (ppm, CDCl₃): 31.3, 49.9, 56.5, 58.5, 73.8 (CH du stéroïde), 76.6 (CH-O), 122.4 (CH=C), 123.7 et 126.5 (CH arom.)
RMN¹³C, (DEPT 135), δ (ppm, CDCl₃): 20.7, 22.9, 23.8, 27.7, 31.7, (CH₂ du stéroïde (négatif)), 71.6 (CH₂-O), tous les CH et les CH₃ positifs

Isomère B

point de fusion: 139-143°C

RMN¹H, δ (ppm, CDCl₃), J(Hz): 0.85, 1.03, 1.48 et 2.03 (12H, s, CH₃), 0.90-2.20 (18H, m, CH₂ et CH du stéroïde), 2.32 (2H, m, CH₂-CHOAc), 3.53 (1H, dd, J_{AM}=87.8, J_{AX}=8.1), 4.32 (1H, dd, J_{XM}=7.1, J_{XA}=8.1), 4.60 (1H, m, CHOAc), 5.28 (1H, dd, J_{MX}=7.1, J_{MA}=7.8), 5.38 (1H, m, CH=C), 7.54 (2H, d, J=8.7, CH en méta de NO₂), 8.24 (2H, d, J=8.7, CH en ortho de NO₂)

2',5'-Diméthoxy-4'-nitroacétophénone (73)

On effectue la nitration de la 2',5'-diméthoxy acétophénone selon la méthode décrite par Howe et al. (29). Dans un ballon de 100 mL, on ajoute 30 mL d'acide nitrique concentré (70%) et on refroidit à 0°C. Par la suite, on ajoute 6 mL d'acide sulfurique concentré (98%). On abaisse la température à -25°C et on ajoute très lentement 3.51 mL (0.022 mole) de 2',5'-diméthoxyacétophénone. L'ajout est effectué pendant 1 heure tout en conservant la température à -25°C. On laisse agiter pendant 30 minutes et on verse le mélange réactionnel dans 100 g de glace. On filtre le solide et on lave à l'eau. Les deux isomères de positions obtenus sont séparés par chromatographie sur gel de silice (toluène/acétate d'éthyle (8:2)). Le rapport entre le 2',5'-diméthoxy-4'-nitroacétophénone 73 et le 2',5'-diméthoxy-6'-nitroacétophénone 73a est de 1:4.

Rendement global: 97%

2',5'-Diméthoxy-4'-nitroacétophénone 73

Formule brute: $C_{10}H_{11}NO_5$

point de fusion: 121-123°C (litt.(6): 122-123°C)

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3020 (CH arom.), 3000-2900(CH aliph.), 1685 (C=O),
1528 et 1352 (NO_2), 1494 et 1394 (CH_3), 1226 (Ar-O- CH_3)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 2.65 (3H, s, $CH_3C=O$), 3.94 et 3.96 (6H, s,
 CH_3-O), 7.47 et 7.49 (2H, s, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 31.8 ($CH_3C=O$), 56.4 et 57.0 (CH_3-O), 109.1 et
115.6 (CH arom.), 132.0 (C-O CH_3), 146.6 (C-CO CH_3), 151.8 (C-
 NO_2), 188.0 (C=O)

SM (m/e): 225 (M^+)

masse exacte calculée: 225.0637

expérimentale: 225.0635

2',5'-Diméthoxy-6'-nitroacétophénone 73a

Formule brute: $C_{10}H_{11}NO_5$

point de fusion: 66-71°C (litt.(6): 72-73°C)

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3021 (CH arom.), 3000-2900(CH aliph.), 1707 (C=O),
1541 et 1365 (NO_2), 1486 et 1425 (CH_3), 1220 (Ar-O- CH_3)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 2.60 (3H, s, $CH_3C=O$), 3.85 et 3.87 (6H, s,
 CH_3-O), 7.05 (2H, s, CH arom.)

SM (m/e): 225 (M^+)

masse exacte calculée: 225.0637

expérimentale: 225.0635

2-Bromo-2',5'-diméthoxy-4'-nitroacétophénone (74)

On dissout 0.3 g (0.0013 mole) du composé 73 dans 2 mL d'acide acétique glacial. On ajoute très lentement 0.072 mL (0.0014 mole) de brome en agitant vigoureusement la solution. La réaction est complète après 30 minutes. On filtre le solide et on lave avec de l'eau. Le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/acétate d'éthyle (8:2)).

Rendement: 0.36 g (90%) point de fusion: 110-114°C

Formule brute: $C_{10}H_{10}NO_5Br$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3020 (CH arom.), 3000-2950 (CH aliph.), 1691 (C=O), 1530 et 1349 (NO_2), 1495 et 1397 (CH_3 et CH_2), 1224 (Ar-O- CH_3)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 3.96 et 3.98 (6H, s, CH_3 -O), 4.57 (2H, s, $CH_2C=O$), 7.47 et 7.54 (2H, s, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 36.4 ($CH_2C=O$), 56.8 et 57.1 (CH_3 -O), 109.2 et 116.6 (CH arom.), 128.7 (C-O CH_3), 146.8 (C- NO_2), 191.2 (C=O)

SM (m/e): 303 (M^+)

masse exacte calculée: 302.9742

expérimentale: 302.9734

2',5'-Diméthoxy-4'-nitroépoxystyrène (75)

Dans un ballon de 10 mL, on dissout 0.3 g (0.001 mole) du produit bromé 74 dans 1.5 mL de dioxane. Par la suite, on refroidit à 5°C et on ajoute une solution aqueuse de 32 mg (0.8 mmole) de borohydrure de sodium dissout dans 0.5 mL d'eau. On agite la solution pendant 30 minutes et on additionne une solution aqueuse de 59 mg (1.4 mmole) d'hydroxyde de sodium dissout dans 0.5 mL d'eau. On laisse agiter pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est dilué dans 50 mL d'eau et on extrait à trois reprises avec l'éther diéthylique. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther/hexane (8:2)).

Rendement: 0.18 g (80%) point de fusion: 122-124°C

Formule brute: $C_{10}H_{11}NO_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3019 (CH arom.), 3000-2950 (CH aliph.), 1589 (C=C), 1522 et 1345 (NO_2), 1465 et 1403 (CH_3), 1226 (Ar-O- CH_3)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 2.63 (1H, dd, $J_{AM}=2.7$, $J_{AX}=6.1$), 3.21 (1H, dd, $J_{XM}=4.2$, $J_{XA}=6.1$), 3.88 et 3.91 (6H, s, CH_3 -O), 4.20 (1H, dd,

$J_{MA}=2.7$, $J_{MX}=4.2$), 6.95 (1H, s, CH en méta de NO_2), 7.42 (1H, s, CH en ortho de NO_2)
RMN¹³C, δ (ppm, CDCl_3): 47.9 (CH_2), 51.2 (CH), 56.2 et 57.1 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 107.5 et 110.7 (CH arom.), 134.1 (C-O CH_3), 148.2 (C- NO_2)
SM (m/e): 225 (M^+)
masse exacte calculée: 225.0637 expérimentale: 225.0649

2',5'-Diméthoxy-4'-nitrophényléthylène glycol (76)

On dissout 0.56 g (2.5 mmole) de l'époxyde 75 dans 1 mL de dioxane. On ajoute 3 mL d'une solution aqueuse de bicarbonate de potassium (10%). On chauffe à reflux pendant 4 heures à l'abri de la lumière. Le mélange réactionnel est transvidé dans une ampoule à extraction et on dilue avec 100 mL d'eau. On extrait à trois reprises avec des portions d'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique avec du sulphate de magnésium et on évapore le solvant. On purifie le glycol 76 par chromatographie sur gel de silice (toluène/acétate d'éthyle (5:5)).

Rendement: 0.32g (52%)

Formule brute: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_6$

IR (CHCl_3)(cm^{-1}): 3683 (OH), 3018 (CH), 1583 (C=C), 1529 et 1350 (NO_2), 1478 et 1426 (CH_3), 1224 (Ar-O- CH_3)

RMN¹H, δ (ppm, CDCl_3), J(Hz): 1.94 (1H, dd, J=6, J=7.2, OH primaire), 2.77 (1H, d, J=4.8, OH secondaire), 3.53-3.60 (1H, m, CH_2), 3.82-3.95 (1H, m, CH_2), 3.86 et 3.96 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.11-5.19 (1H, m, CH), 7.32 et 7.42 (2H, s, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, CDCl_3): 56.1 et 57.1 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 66.1 (CH_2), 69.9 (CH), 107.5 et 113.1 (CH arom.), 136.1 (C-O CH_3), 149.2 (C- NO_2)

SM (m/e): 243 (M^+)

masse exacte calculée: 243.0743 expérimentale: 243.0755

Dioxolane de la 2-phénylpropanone avec le 2',5'-Diméthoxy-4'-nitrophényléthylène glycol (77)

On effectue la réaction dans les mêmes conditions que celle de la préparation du dioxolane 44. La durée de la réaction est de 3 heures. On obtient également un mélange de diastéréoisomères A et B séparables par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (9:1)).

Rendement global: 91%

Formule brute: $C_{19}H_{21}NO_6$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3020-2841 (CH), 1588 (C=C), 1543 et 1376 (NO_2), 1491 et 1435 (CH_3), 1260 (C-O-C)

SM (m/e): 268 (M^+-CH_2Ph)

masse exacte calculée: 268.0821 expérimentale: 268.0831

Isomère A

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.47 (3H, s, CH_3-C-O), 3.05 (2H, s, CH_2Ph), 3.60 (1H, dd, $J_{AM}=7.3$, $J_{AX}=7.8$), 3.80 et 3.94 (6H, s, CH_3-O), 4.43 (1H, dd, $J_{XM}=6.8$, $J_{XA}=7.8$), 5.10 (1H, dd, $J_{MX}=6.8$, $J_{MA}=7.3$), 7.15-7.39 (7H, m, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 25.0 (CH_3-C-O), 45.0 (CH_2Ph), 56.1 et 57.2 (CH_3-O), 71.2 (CH_2-O), 73.1 (CH-O), 107.2, 110.8, 126.9, 127.7, 130.2 (CH arom.), 110.4 (C-O), 136.4 (C-Ph), 137.3 (C-O CH_3), 149.1 (C- NO_2)

Isomère B

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.47 (3H, s, CH_3-C-O), 3.11 (2H, s, CH_2Ph), 3.25 (1H, dd, $J_{AM}=8.0$, $J_{AX}=8.1$), 3.81 et 3.90 (6H, s, CH_3-O), 4.42 (1H, dd, $J_{XM}=6.5$, $J_{XA}=8.1$), 5.29 (1H, dd, $J_{MX}=6.5$, $J_{MA}=8.0$), 7.17-7.39 (7H, m, CH arom.)

4-Méthylène-(4'-nitrophénoxy)-styrène (85) et 3-méthylène-(4'-nitrophénoxy)-styrène (84)

Le produit de départ utilisé est un mélange d'environ 40:60 des chlorures 3 et 4- vinylbenzyle **81** et **82**. Ces deux isomères ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice. Les deux isomères seront séparés à l'étape de formation des dioxolanes. Dans un ballon de 25 mL, on dissout 0.19 g (8 mmole) d'hydrure de sodium (suspension de 60%) dans 10 mL de DMF sec et sous atmosphère d'azote. On ajoute lentement une solution de 1.03 g (7.4 mmole) de 4-nitrophénol **83** dissous dans 4 mL de DMF. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminée, on additionne 1.11 mL (7.8 mmole) du mélange **81** et **82** et on laisse agiter 15 minutes à température ambiante. Puis on chauffe le mélange réactionnel à 100°C pendant 2 heures. La réaction est complète. On transvide la solution dans une ampoule et on dilue avec 100 mL d'eau. On extrait à l'éther et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. On purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (9:1)).

Rendement: 1.85 g (98%) point de fusion: 60-63°C

Formule brute: $C_{15}H_{13}NO_3$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3088 et 3025 (CH arom.), 2932 et 2875 (CH aliph.), 1595 (C=C), 1514 et 1339 (NO_2), 1257 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 5.15 et 5.16 (2H, s, CH_2), 5.29 et 5.30 (1H, d, $J_{cis}=10.9$, $CH_ACH_B=CH$), 5.78 et 5.79 (1H, d, $J_{trans}=17.5$, $CH_ACH_B=CH$), 6.73 et 6.74 (1H, dd, $J_{cis}=10.9$, $J_{trans}=17.5$, $CH_ACH_B=CH$), 7.00-7.09 (2H, m, CH arom. en méta de NO_2), 7.30-7.47 (4H, m, CH arom.), 8.18-8.22 (2H, m, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 70.5 et 70.6 (CH_2-O), 114.6 ($CH_2=CH$), 114.9 (CH arom. en méta de NO_2), 136.2 et 136.4 ($CH_2=CH$), 125.3, 125.9, 126.3, 126.5, 126.6, 127.7, 129.0, (CH arom.), 134.9, 135.9, 137.9, 138.2, 141.8, 163.7, (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 255 (M⁺)

masse exacte calculée: 255.0895

expérimentale: 255.0899

4-Méthylène-(4'-nitrophénoxy)-époxystyrène (87) et 3-méthylène-(4'-nitrophénoxy)-époxystyrène (86)

On ajoute 25 mL de dichlorométhane à 1.30 g (5.1 mmole) du mélange **84** et **85**, puis on additionne 1.91 g (0.01 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque et on laisse agiter pendant 24 heures à température ambiante. On évapore le dichlorométhane et on dilue avec 100 mL d'éther, puis on lave plusieurs fois avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%). On sèche sur sulphate de magnésium et on évapore le solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (8:2)).

Rendement: 1.20 g (87%) point de fusion: 82-90°C

Formule brute: C₁₅H₁₃NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3024 (CH arom.), 2934 (CH aliph.), 1595 (C=C), 1515 et 1341 (NO₂), 1257 (Ar-O)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.79-2.81 (1H, m, CH_ACH_B-O), 3.15-3.19 (1H, m, CH_ACH_B-O), 3.88-3.90 (1H, m, CH-O), 5.15 (2H, s, CH₂Ph), 7.00-7.04 (2H, m, CH arom. en méta de NO₂), 7.27-7.42 (4H, m, CH arom.), 8.19-8.22 (2H, m, CH arom. en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 51.1 (CH₂-CH), 52.0 (CH₂-CH), 70.4 (CH₂-Ph), 114.8 (CH arom. en méta de NO₂), 124.3, 125.7, 125.8, 127.1, 127.6, 128.9, (CH arom.), 135.5, 135.9, 138.1, 138.5 (C arom. quaternaire), 141.7 et 163.5 (C-NO₂ et C-O)

SM (m/e): 271 (M⁺)

masse exacte calculée: 271.0844

expérimentale: 271.0842

4-Méthylène-(4'-nitrophénoxy)-phényléthylène glycol (**78**) et
3-méthylène-(4'-nitrophénoxy)-phényléthylène glycol (**88**)

On dissout 0.3 g (0.001 mole) du mélange d'époxydes **87** et **88** dans 2 mL de dioxane et on ajoute 10 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (10%). On chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures. On transvide le mélange dans 40 mL d'eau et on neutralise avec une solution aqueuse de HCl 0.1 N. On extrait à trois reprises avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saline et séchée avec le sulphate de magnésium. On filtre et évapore cette dernière. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (éther).

Rendement: 0.25 g (77%)

Formule brute: $C_{15}H_{15}NO_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3418-3601 (OH), 3026 (CH arom.), 2930-2876 (CH aliph.), 1594 (C=C), 1515 et 1341 (NO_2), 1258 (Ar-O), 1112 (CH-OH), 1033 (CH_2OH)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 3.63-3.70 (1H, m, CH_ACH_B-OH), 3.77-3.83 (1H, m, CH_ACH_B-OH), 4.86-4.89 (1H, m, CH-OH), 5.15 et 5.16 (2H, s, CH_2Ph), 7.00-7.05 (2H, m, CH arom. en méta de NO_2), 7.34-7.47 (4H, m, CH arom.), 8.17-8.23 (2H, m, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 68.0 (CH_2-OH), 70.4 et 70.5 (CH_2-Ph), 74.4 (CHOH), 114.8 (CH arom. en méta de NO_2), 125.9, 126.3, 126.5, 127.1, 127.7, 129.0, (CH arom.), 135.3, 135.9, 139.5, (C arom. quaternaire), 141.4 et 163.6 (C- NO_2 et C-OBz)

SM (m/e): 258 (M^+-CH_2OH)

masse exacte calculée: 258.0766

expérimentale: 258.0762

Dioxolanes de la cyclohexanone avec le 4-méthylène-(4'-nitrophénoxy)-phényléthylène glycol (89) et le 3-méthylène-(4'-nitrophénoxy)-phényléthylène glycol (90)

La protection de la cyclohexanone avec le mélange de glycol **78** et **88** est effectué dans les mêmes conditions que celles de la préparation du dioxolane **44**. La réaction est complète après 4 heures. On obtient deux isomères séparables par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (8:2)).

Rendement global: 76%

Formule brute: $C_{21}H_{23}NO_5$

SM (m/e): 369 (M^+)

masse exacte calculée: 369.1576

expérimentale: 369.1568

Dioxolane **89** point de fusion: 128-131°C

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3030-3000 (CH arom.), 2941-2863 (CH aliph.), 1595 (C=C), 1516 et 1342 (NO_2), 1258 (Ar-O),

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.44-1.82 (10H, m, CH_2), 3.69 (1H, dd, $J_{AM}=8.1$, $J_{AX}=8.1$), 4.31 (1H, dd, $J_{XM}=6.2$, $J_{XA}=8.1$), 5.09 (1H, dd, $J_{MX}=6.2$, $J_{MA}=8.1$), 5.16 (2H, s, CH_2Ph), 7.02 (2H, d, $J=9.3$, CH arom. en méta de NO_2), 7.41 (4H, s, CH arom.), 8.20 (2H, d, $J=9.3$, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 23.9, 25.1, 35.4, 36.1 (CH_2), 70.5 (CH_2-Ph), 71.3 (CH_2-O), 77.2 (CH-O), 110.4 (C-O), 114.8 (CH arom. en méta de NO_2), 125.8, 126.6, 127.6, (CH arom.), 135.2, 139.9, (C arom. quaternaire), 141.5 et 163.5 (C- NO_2 et C-OBz)

Dioxolane **90**

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3020-3015 (CH arom.), 2941-2863 (CH aliph.), 1595 (C=C), 1515 et 1341 (NO_2), 1257 (Ar-O),

RMN¹H, δ (ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.44-1.80 (10H, m, CH₂), 3.70 (1H, dd, J_{AM}=8.0, J_{AX}=8.1), 4.32 (1H, dd, J_{XM}=6.3, J_{XA}=8.1), 5.09 (1H, dd, J_{MX}=6.3, J_{MA}=8.0), 5.16 (2H, s, CH₂Ph), 7.02 (2H, d, J=9.3, CH arom. en méta de NO₂), 7.33-7.43 (4H, m, CH arom.), 8.20 (2H, d, J=9.3, CH arom. en ortho de NO₂)
RMN¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 23.8, 23.9, 25.1, 35.3, 36.1 (CH₂), 70.4 (CH₂-Ph), 71.2 (CH₂-O), 77.2 (CH-O), 110.3 (C-O), 114.8 (CH arom. en méta de NO₂), 125.1, 125.8, 126.2, 126.9, 128.9 (CH arom.), 135.8, 140.2, (C arom. quaternaire), 141.6 et 163.5 (C-NO₂ et C-OBz)

(4'-Nitrobenzyl)-4-oxa-acétophénone (100)

Dans un ballon de 250 mL, on dissout 1.49 g (0.062 mole) d'hydrure de sodium (60%) dans 80 mL de DMF sec. On refroidit la solution à 0°C et on ajoute une solution de 8 g (0.059 mole) d'hydroxyacétophénone 99 dissout dans 20ml de DMF sec. On laisse agiter pendant 15 minutes à la température ambiante et l'on refroidi de nouveau à 0°C. On additionne à l'aide d'une aiguille de transfert, une solution de 12.9 g (0.06 mole) de bromure de 4-nitrobenzyle dans 20 mL de DMF sec. On laisse agiter à la température ambiante pendant 10 heures, puis on transvide dans une ampoule à décanter. On dilue avec une solution saline et on extrait avec l'éther. On sèche avec le sulphate de magnésium et on évapore le solvant. Le produit brut obtenu est recristallisé dans un mélange de CHCl₃/hexane.

Rendement: 13.8 g (87%) point de fusion: 130-132°C

Formule brute: C₁₅H₁₃NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3020 et 3005 (CH arom.), 2944 (CH aliph.), 1675 (C=O), 1600 (C=C), 1523 et 1346 (NO₂), 1251 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.57 (3H, s, CH₃C=O), 5.25 (2H, s, CH₂Ph), 7.01 (2H, d, J=8.9 CH arom. en méta de COCH₃), 7.62 (2H, d,

J=8.7, CH arom. en méta de NO₂), 7.95 (2H, d, J=8.9, CH arom. en ortho de COCH₃), 8.26 (2H, d, J=8.7, CH arom. en ortho de NO₂)
RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 26.3 (CH₃), 68.7 (CH₂), 114.4, 123.8, 127.6, 130.6 (CH arom.), 131.1, 143.5 (C arom. quaternaire), 147.7 (C-NO₂), 161.8 (C-OBz), 196.5 (C=O)
SM (m/e): 271 (M⁺)
masse exacte calculée: 271.0844 expérimentale: 271.0842

α-Bromo-(4'-nitrobenzyl)-4-oxa-acétophénone 101

Dans un ballon de 250 mL, on dissout 13 g (0.048 mole) de 100 dans 100 mL d'un mélange dioxane-éther (6.7:1). On refroidit la solution à 5°C et l'on ajoute très lentement 2.5 mL (0.049 mole) de brome sur une période d'une heure. On laisse agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 30 minutes. Par la suite, on transvide le mélange dans 150 mL d'eau, on filtre le précipité et on lave à l'eau distillée. Le produit brut est recristallisé dans un mélange d'éthanol-acétone.

Rendement: 8.85 g (53%) point de fusion: 135-136°C

Formule brute: C₁₅H₁₂NO₄Br

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3026 et 3000 (CH arom.), 2996 (CH aliph.), 1677 (C=O), 1600 (C=C), 1525 et 1349 (NO₂), 1257 (Ar-O)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 4.39 (2H, s, CH₂Br), 5.26 (2H, s, CH₂Ph), 7.06 (2H, d, J=9.0 CH arom. en méta de C=O), 7.61 (2H, d, J=8.7, CH arom. en méta de NO₂), 7.98 (2H, d, J=9.0, CH arom. en ortho de C=O), 8.25 (2H, d, J=8.7, CH arom. en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 30.5 (CH₂Br), 68.8 (CH₂Ph), 114.8, 123.9, 127.6, 131.4 (CH arom.), 143.3 (C arom. quaternaire), 147.7 (C-NO₂), 162.4 (C-OBz), 189.8 (C=O)

SM (m/e): 349 (M⁺)

masse exacte calculée: 349.9950

expérimentale: 349.9947

(4'-Nitrobenzyl)-4-oxa-phényléthylène glycol (79)

On place 1.57 g (4.5 mmole) de produit bromé **101** dans un ballon de 50mL et on ajoute 14 mL de dioxane pour dissoudre ce dernier. On ajoute une solution aqueuse de 0.15 g (4 mmole/5 mL) de borohydrure de sodium. On ajoute par la suite une solution aqueuse de 0.13 g (3.3mmole/5 mL) d'hydroxide de sodium et on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à la température ambiante. On noie le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait avec le dichlorométhane. On lave la phase organique avec une solution saline. On sèche la phase organique avec le sulphate de magnésium et on évapore le solvant. On isole le glycol **79** par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (7:3)).

Rendement pour les deux étapes: 0.37 g (29%)

Formule brute: C₁₅H₁₅NO₅

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3596-3490 (OH), 3031(CH arom.), 2928-2872 (CH aliph.), 1609 (C=C), 1521 et 1348 (NO₂), 1234 (Ar-O), 1175 (CH-OH secondaire), 1046 (CH₂OH primaire)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.00-2.08 (1H, m, OH), 2.43-2.48 (1H, m, OH), 3.61-3.78 (2H, m, CH₂OH), 4.75-4.82 (1H, m, CHOH), 5.26 (2H, s, CH₂Ph), 6.95 (2H, d, J=8.7 CH arom. en ortho de PhCH₂-O), 7.32 (2H, d, J=8.7, CH arom. en méta de PhCH₂-O), 7.60 (2H, d, J=8.8, CH arom. en méta de NO₂), 8.25 (2H, d, J=8.8, CH arom. en ortho de NO₂)

SM (m/e): 289 (M⁺)

masse exacte calculée: 289.0950

expérimentale: 289.0947

Dioxolane de la cyclohexanone avec le (4'-Nitrobenzyl)-4-oxaphényléthylène glycol (102)

Le dioxolane 102 est préparé dans les mêmes conditions que celles du dioxolane 44 à l'exception du solvant qui est remplacé par le benzène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (8:2)), on a obtenu une huile.

Rendement global: 60%

Formule brute: $C_{21}H_{23}NO_5$

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.38-1.82 (10H, m, CH_2), 3.67 (1H, dd, $J_{AM}=8.1$, $J_{AX}=8.1$), 4.25 (1H, dd, $J_{XM}=6.1$, $J_{XA}=8.1$), 5.02 (1H, dd, $J_{MX}=6.1$, $J_{MA}=8.1$), 5,17 (2H, s, CH_2), 6.94 (2H, d, $J=8.6$, CH arom. en ortho de Bz-O), 7.31 (2H, d, $J=8.6$, CH arom. en méta de Bz-O), 7.59 (2H, d, $J=8.6$, CH arom. en méta de NO_2), 8.23 (2H, d, $J=8.6$, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 24.0, 25.1, 35.5, 36.3 (CH_2), 68.8 (CH_2 -Ph), 71.3 (CH_2 -O), 77.2 (CH-O), 110.1 (O-C-O), 114.9, 123.8, 127.6, 127.8 (CH arom.), 132.4, 144.4, 147.6 et 157.9 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 369 (M^+)

masse exacte calculée: 369.1576 expérimentale: 369.1572

3-(4'-Nitrophénoxy)-prop-1-ène (111)

Une solution faite de 0.9 g (0.038 mole) d'hydrure de sodium dans 150mL de DMF sec est refroidie à 0°C. On ajoute 4.95 g (0.036 mole) de 4-nitrophénol 83 dissous dans 30 mL de DMF sec. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, on additionne 3.24 mL (0.037mole) de bromure d'allyle et on laisse agiter la solution pendant 15 heures. Ensuite le mélange réactionnel est transvidé dans l'eau et extrait à

l'éther. Puis la phase étherée est séchée avec le sulphate de magnésium et le solvant est évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (5:5)).

Rendement: 6.15 g (96%)

Formule brute: $C_9H_9NO_3$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3087 (CH arom.), 2926-2857 (CH aliph.), 1594 (C=C), 1515 et 1342 (NO_2), 1452 (CH_2), 1260 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 4.56-4.59 (2H, dt, J=5.3, J=1.6, CH_2-O), 5.27 (1H, dd, J=1.2, J=10.5, $CH_ACH_B=CH$ cis), 5.92-6.05 (1H, m, $CH=CH_2$), 6.90 (2H, d, J=9.3, CH arom. en méta de NO_2), 8.10 (2H, d, J=9.3, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 69.1 (CH_2-O), 114.5 (CH arom. en méta de NO_2), 118.2 ($CH_2=CH$), 125.6 (CH arom. en ortho de NO_2), 131.7 ($CH_2=CH$), 141.2 (C- NO_2), 163.4 (C-O- CH_2)

SM (m/e): 179 (M^+)

masse exacte calculée: 179.0582

expérimentale: 179.0583

3-(4'-Nitrophénoxy)-1,2-époxypropane (112)

On dilue 6.15 g (0.034 mole) de l'oléfine 111 dans 40 mL de dichlorométhane et on ajoute 7.71 g (0.045 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque. On agite la solution à reflux pendant 72 heures. Par la suite, on évapore le solvant et on dissout le solide dans l'éther. On effectue plusieurs lavages avec une solution aqueuse d'hydroxide de sodium (10%). Puis on sèche la phase étherée avec du sulphate de magnésium et le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (5:5)).

Rendement: 5.58 g (83%), p.f.: 64-67°C

Formule brute: $C_9H_9NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3024 (CH arom.), 2932 (CH aliph.), 1596 (C=C), 1514

et1340 (NO₂), 1260 (Ar-O)
 RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.76-2.94 (2H, m, CH₂-O), 3.34-3.40 (1H, m, CH-O), 3.98 (1H, dd, J=6.0, J=11.2, CH_ACH_B-OPh), 4.37 (1H, dd, J=2.7, J=11.2, CH_ACH_B-OPh), 6.98 (2H, d, J=9.3, CH en méta de NO₂), 8.18 (2H, d, J=9.3, CH en ortho de NO₂)
 RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 44.3 (CH₂), 49.6 (CH), 69.4 (CH₂OPh), 114.6 et 125.8 (CH arom.), 141.9 et 163.3 (C-NO₂ et C-OCH₂)
 SM (m/e): 195 (M⁺)
 masse exacte calculée: 195.0532 expérimentale: 195.0530

3-(4'-Nitrophénoxy)-1,2-propanediol (**80**)

Dans un ballon de 250 mL, on dissout 3.15 g (0.016 mole) de l'époxyde **112** dans 13 mL de dioxane. On ajoute 125 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (10%) et on chauffe à reflux en absence de lumière. Après 18 heures, la réaction est terminée. On neutralise le mélange réactionnel avec une solution de HCl dilué (≈1 M), puis l'extraction au chloroforme nous conduit au diol désiré. Le diol est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther).

Rendement: 1.67 g (49%), p.f.: 62-64°C

Formule brute: C₉H₁₁NO₅

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3598-3426 (OH), 3024 (CH arom.), 2940 et 2885 (CH aliph.), 1596 (C=C), 1516 et 1342 (NO₂), 1260 (Ar-O)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 2.03-2.09 (1H, m, OH), 2.60-2.65 (1H, m, OH), 3.72-3.90 (2H, m, CH₂-OH), 4.10-4.25 (3H, m, CH₂-OPh, CHOH), 6.98 (2H, d, J=9.2, CH arom. en méta de NO₂), 8.20 (2H, d, J=9.2, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 63.3 (CH₂OH), 69.7 (CH₂OPh), 70.2 (CHOH), 114.6 et 125.9 (CH arom.), 141.8 et 163.5 (C-NO₂ et C-OCH₂)

SM (m/e): 213 (M⁺)

masse exacte calculée: 213.0637 expérimentale: 213.0634

Dioxolane de la cyclohexanone avec 3-(4'-Nitrophénoxy)-1,2-propanediol (113)

On utilise la même procédure (protection) que celle du dioxolane 44. La réaction est terminée après 4 heures. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (7:3)).

Rendement: 1.23 g (96%)

Formule brute: $C_{15}H_{19}NO_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3014 (CH arom.), 2942-2862 (CH aliph.), 1595 (C=C), 1515 et 1341 (NO_2), 1261 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.30-1.70 (10H, m, CH_2), 3.88-4.19 (4H, m, CH_2-O), 4.49 (1H, quintuplet, CH-O), 6.98 (2H, d, J=9.2, CH arom. en méta de NO_2), 8.18 (2H, d, J=9.2, CH en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 24.0, 25.0, 34.8, 36.5, (CH_2), 66.2 et 69.5 (CH_2O), 73.3 (CH-O), 110.6 (C quaternaire du dioxolane), 114.6 et 125.9 (CH arom.), 141.5 et 163.6 (C- NO_2 et C-O CH_2)

SM (m/e): 293 (M^+)

masse exacte calculée: 293.1263

expérimentale: 293.1259

7-Nitro-1,3-benzodioxane (129) et 5-nitro-1,3-benzodioxane (130)

Les benzodioxanes 129 et 130 ont été préparés par la méthode de Buehler et al. (25). Dans un ballon de 100 mL, on dissout 20.1 g (0.14mole) de m-nitrophénol 128 dans 25 mL d'une solution de 40% (dans le méthanol) de formaldéhyde. Par la suite, on refroidit la solution à 10°C et on ajoute très lentement 60 mL d'un mélange (3:1) d'acide sulfurique et d'eau. La température de la solution ne doit pas

excéder 38°C. Une fois l'ajout terminé, la solution est agitée pendant 3 heures. On transvide le mélange réactionnel dans 400 mL d'eau et on extrait à quatre reprises avec de l'éther. On lave la phase étherée avec des portions d'une phase aqueuse d'hydroxide de sodium (10%) (ceci est pour enlever l'excès de m-nitrophénol qui est récupéré par la suite). La phase étherée est séchée avec le sulphate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut contient les benzodioxanes 129 et 130 qui sont séparés par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle (9:1)).

benzodioxane 129

Rendement: 1.96 g (7.5%) p.f.: 89-91°C (litt.(25): 90.5°C)

Formule brute: C₈H₇NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3084 et 3023 (CH arom.), 2959-2793 (CH aliph.), 1618 (C=C), 1527 et 1350 (NO₂), 1437 (CH₂), 1231 (Ar-O)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 4.97 (2H, s, CH₂Ph), 5.30 (2H, s, CH₂-O), 7.12 (1H, d, J=8.3, CH arom. en méta de NO₂), 7.74 (1H, d, J=2.2, CH arom. en ortho de O-CH₂ et NO₂), 7.80 (1H, dd, J=2.2, J=8.3, CH arom. en ortho de NO₂ et para de O-CH₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 65.9 (CH₂Ph), 91.4 (CH₂-O), 112.1, 115.8, 125.8, (CH arom.), 147.4 et 152.9 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 181 (M⁺)

masse exacte calculée: 181.0375 expérimentale: 181.0378

benzodioxane 130

Rendement: 1.44 g (5.5%) p. f.: 76-78°C (litt.(25): 77°C)

Formule brute: C₈H₇NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3024 (CH arom.), 2995-2788 (CH aliph.), 1619 (C=C), 1530 et 1349 (NO₂), 1468 (CH₂), 1261 (Ar-O)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 5.25 (2H, s, CH₂Ph), 5.29 (2H, s, CH₂-O), 7.21 (1H, dd, J=1.1, J=8.2, CH arom. en para de NO₂), 7.35 (1H, t, J=8.2, CH arom. en méta de NO₂), 7.84 (1H, dd, J=1.1, J=8.2, CH arom. en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 65.7 (CH₂Ph), 90.7 (CH₂-O), 117.8, 123.0, 127.9,

(CH arom.), 146.0 et 153.9 (C arom. quaternaire)
SM (m/e): 181 (M⁺)
masse exacte calculée: 181.0375 expérimentale: 181.0378

Alcool 2-hydroxy-4-nitrobenzylique (122)

On effectue cette réaction en chauffant à reflux pendant 4 heures, 1.75g (9.7 mmole) de 129 dans 200 mL d'acide chlorhydrique 2N. Par la suite, on extrait à l'éther et on évapore le solvant. On obtient alors le diol brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther).

Rendement: 1.05 g (65%) p.f.: 135-137°C

Formule brute: C₇H₇NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3600-3398 (OH), 3050 et 3000 (CH arom.), 2980-2950 (CH aliph.), 1602

(C=C), 1530 et 1350 (NO₂)

RMN¹H, δ(ppm, CD₃COCD₃), J(Hz): 4.58-4.74 (1H, m, CH₂OH), 4.80 (2H, s, CH₂OH), 7.60 (1H, d, J=8.3, CH arom. en méta de NO₂), 7.64 (1H, d, J=2.2, CH arom. en ortho de HO et NO₂), 7.73 (1H, dd, J=2.2, J=8.3, CH arom. en ortho de NO₂ et para de OH), 9.25-9.35 (1H, m, OH)

RMN¹³C, δ(ppm, CD₃COCD₃): 60.3 (CH₂Ph), 110.0, 115.2, 128.3, (CH arom.), 137.1, 148.5, 155.7 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 169 (M⁺)

masse exacte calculée: 169.0375 expérimentale: 169.0373

Dioxane de la cyclohexanone avec l'alcool 2-hydroxy-4-nitrobenzylique (131)

La protection est effectuée dans les mêmes conditions que la préparation du dioxolane 44. La durée de la réaction est de 4 heures et après purification par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (6:4)) on obtient une huile.

Rendement: 91%

Formule brute: $C_{13}H_{15}NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3084 et 3026 (CH arom.), 2945-2861 (CH aliph.), 1614 (C=C), 1527 et 1349 (NO_2), 1438 (CH_2), 1233 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.45-1.85 (10H, m, CH_2), 4.89 (2H, s, CH_2Ph), 7.10 (1H, d, J=8.2, CH arom. en méta de NO_2), 7.70 (1H, d, J=2.2, CH arom. en ortho de O-C et NO_2), 7.74 (1H, dd, J=2.2, J=8.2, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 22.3, 25.1, 33.4 (CH_2), 59.5 (CH_2-O), 100.9 (C-O), 112.6, 115.0, 125.4 (CH arom.), 127.1, 147.1, 151.8 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 249 (M^+)

masse exacte calculée: 249.1001 expérimentale: 249.1006

Alcool 2-hydroxy-6-nitrobenzylique (123)

L'hydrolyse du benzodioxane 130 a été effectuée dans les mêmes conditions que celle du benzodioxane 129. Cependant la durée de la réaction est de 10 heures.

Rendement: (62%) p.f.: 98-101°C

Formule brute: $C_7H_7NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3602-3344 (OH), 2874 (CH aliph.), 1579 (C=C), 1533 et 1352 (NO_2), 1466 (CH_2), 1258 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, CD_3COCD_3), J(Hz): 4.82-4.91 (1H, m, CH_2OH), 4.98 (2H, s, CH_2OH), 7.14 (1H, t, J=4.6, CH arom. en méta de NO_2), 7.33 (2H, d, J=4.2, CH arom.), 9.61 (1H, s, OH)

RMN¹³C, δ (ppm, CD₃COCD₃): 57.6 (CH₂), 115.9, 121.8, 129.6 (CH arom.),
151.2, 158.1 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 169 (M⁺)

masse exacte calculée: 169.0375 expérimentale: 169.0373

Dioxane de la cyclohexanone avec l'alcool 2-hydroxy-6-nitrobenzylique (132)

Le dioxane 132 est préparé selon la procédure habituelle (voir dioxolane 44). La réaction est réalisée en 5 heures. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (5:5)).

Rendement: 75%

Formule brute: C₁₃H₁₅NO₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3085-3026 (CH arom.), 2950-2860 (CH aliph.), 1619
(C=C), 1530 et 1349 (NO₂), 1467 (CH₂), 1260 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.40-1.92 (10H, m, CH₂), 5.17 (2H, s,
CH₂Ph), 7.15 (1H, dd, J=1.1, J=8.2, CH arom. en para de NO₂),
7.32 (1H, t, J=8.2, CH arom. en méta de NO₂), 7.79 (1H, dd,
J=1.1, J=8.2, CH arom. en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 22.3, 25.2, 33.3 (CH₂), 59.5 (CH₂-O), 100.0 (C-O),
117.1, 123.5, 127.9 (CH arom.), 152.9 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 249 (M⁺)

masse exacte calculée: 249.1001 expérimentale: 249.1006

Dioxane de la 2-phénylpropanone avec l'alcool 2-hydroxy-6-nitrobenzylique (133)

Le dioxane 133 est préparé selon la procédure habituelle (voir dioxolane 44). La réaction est terminée après 5 heures. La purification

est effectuée par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (5:5)).

Rendement: 6%

Formule brute: $C_{16}H_{15}NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3068-3032 (CH arom.), 2992-2860 (CH aliph.), 1576 (C=C), 1529 et 1342 (NO_2), 1460 (CH_2), 1270 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.45 (3H, s, CH_3), 3.10-3.21 (2H, m, CH_2Ph), 5.19-5.33 (2H, m, CH_2-O), 7.20 (1H, dd, J=1.2, J=8.2, CH arom. en para de NO_2), 7.22-7.39 (6H, m, CH arom.), 7.82 (1H, dd, J=1.3, J=8.2, CH arom. en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 21.3 (CH_3), 44.5 (CH_2), 60.1 (CH_2-O), 100.8 (C-O), 117.2, 123.5, 126.8, 128.0, 128.1, 130.5 (CH arom.), 135.3, 145.9, 152.7 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 194 (M^+-PHCH_2) CI(NH_3): 286 (MH^+), 303 (MNH_4^+)
masse exacte calculée: 286.1079 expérimentale: 286.1078

Études électrochimiques

Voltammétrie cyclique

La fabrication de l'électrode de référence est décrite dans le mémoire de Beaulieu (30). C'est un tube de verre dur (préférentiellement du Pyrex) de 4 mm de diamètre. Le bout de l'électrode contient la fissure fait de verre mou. Ceci permet d'avoir une très petite fuite qui est nécessaire pour la conduction. La seule modification apportée à l'électrode de référence se situe au niveau du choix de la solution introduite dans le compartiment d'électrode. On utilise dans le cas présent une électrode (Ag/Ag^+), on introduit donc dans l'électrode une solution de 0.01 M de nitrate d'argent dans l'acétonitrile. Puis, on immerge un fil d'argent. La cathode de mercure est fabriquée à partir d'une électrode de platine (diamètre = 1mm) qui est plongée dans une solution diluée d'acide acétique contenant du mercure. Puis on applique une tension, à l'aide d'une pile 6V, entre l'électrode de platine (pôle négatif) et un fil de cuivre (pôle positif). On aperçoit à la surface de l'électrode de platine du dégagement d'hydrogène. Par la suite, l'électrode de platine est plongée dans le mercure entre 3 et 5 secondes et l'électrode est enlevée. On obtient une électrode possédant une goutte de mercure fixée sur le platine. La cathode de mercure est lavée à l'eau distillée et bien séchée. L'électrode auxiliaire est une tige de carbone vitreux. Les expériences de voltammétrie cyclique ont été effectuées selon la méthode suivante. Les électrodes (référence, travail et auxiliaire) sont installées dans la cellule illustrée à la figure 6, puis on laisse refroidir la cellule en faisant circuler un faible débit d'argon. La solution électrolytique est préparée (0.1 M de sel support dans le solvant), dans un ballon préalablement chauffé à la flamme sous atmosphère d'argon. Puis, on insère 7 mL de la solution électrolytique dans la cellule. L'argon est barbotté dans la cellule pendant 5 minutes et on maintient, par la suite, un léger débit d'argon au-dessus de la

solution. Un balayage de potentiel est effectué de façon à déterminer la limite cathodique et anodique de l'électrolyte support (e.g. 0 à -3.2 V vs Ag/Ag⁺ 0.01 M). Le substrat à étudier est ajouté en une quantité donnant une concentration de 2 mM. La voltammétrie cyclique a été effectuée à l'aide d'un potentiostat Princeton Applied Research (PAR) modèle 273 sans appliquer de correction pour la résistance de la solution. Les voltammogrammes ont été enregistrés et traités avec le logiciel (IBM) M270.

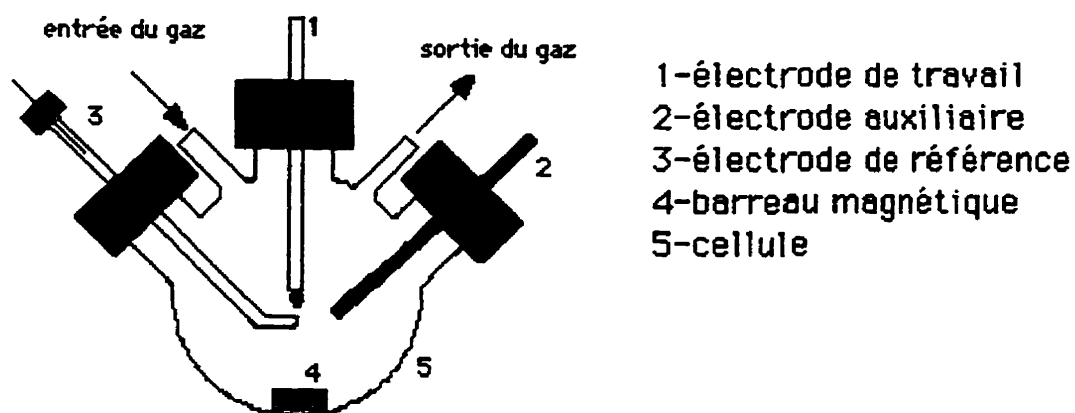


figure 6. Cellule de voltammétrie cyclique

Polarographie

Les conditions utilisées pour la polarographie sont les mêmes que celles utilisées pour la voltammétrie cyclique. On introduit 25 mL de la solution dans la cellule préalablement chauffée à la flamme et refroidie sous un atmosphère d'argon. La cathode de mercure est une électrode à goutte de mercure tombante (Wilma Precision Bore) dont la hauteur de la colonne est de 38 cm, le diamètre interne est de 0.0762 mm et le diamètre externe est de 5 mm. Le temps de chute de la goutte de mercure est de 0.5 seconde et la vitesse de balayage est de 2 mV/sec. La cellule est illustrée à la figure 7. Les expériences de polarographie

ont été réalisées à l'aide d'un polarographe Polarographic analyzer (PAR)TM Model 174 et d'une table traçante EG&G Princeton Applied Research Model RE0089.

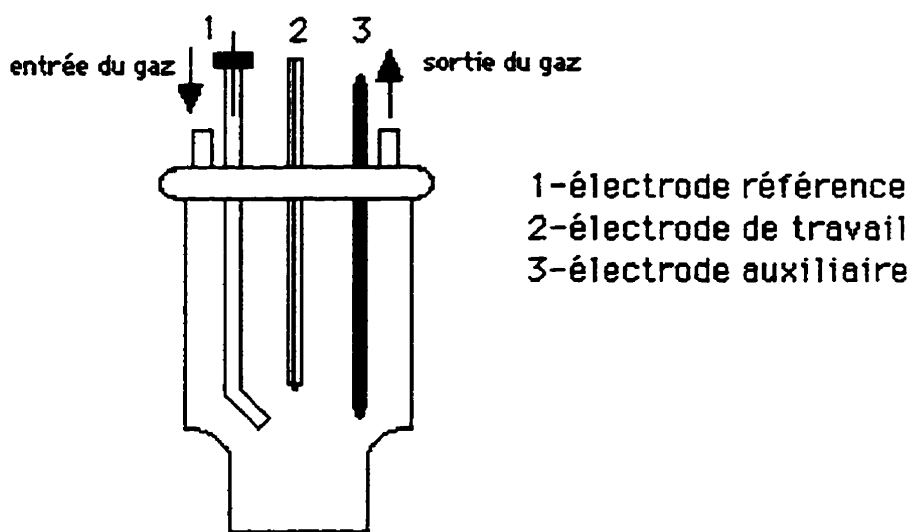


Figure 7. Cellule de polarographie

Électrolytes supports

Les perchlorates de tétraalkylammonium utilisés sont préparés par la méthode de House et al. (31). Ces derniers sont séchés à 69°C sous vide pendant 12 heures. L'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium (TBAFP) est commercialement disponible. Le sel est également séché à 69°C sous vide pendant 12 heures.

Électrolyses préparatives

L'électrode référence (Ag/Ag^+) est la même que celle utilisée pour la voltammétrie cyclique et la polarographie. L'anode utilisée est un

grillage de platine (1.5 cm x 1.5 cm) platinisé qui est soudé à un fil d'acier inoxydable (diamètre = 1 mm). Le mercure utilisé pour la cathode est traité selon la procédure décrite dans le mémoire de Mailhot (3).

Procédure générale: on prépare 50 mL d'une solution électrolytique (0.1M) dans un ballon de 50 mL préalablement flambé et sous atmosphère d'azote. On introduit le solvant sec (DMF, THF, CH₃CN) à l'aide d'une seringue. La cellule illustrée à la figure 8 est assemblée à chaud et est refroidi sous un courant d'azote. On ajoute une nappe de mercure (2 mL) qui servira d'électrode de travail et on additionne 40 mL de la solution électrolytique dans la catholyte et 10 mL dans l'anolyte. On fait barboter de l'azote pendant 30 minutes en agitant la solution et on s'assure que les niveaux de l'anolyte et du catholyte soient égaux (pour minimiser les phénomènes de diffusion). Avant l'introduction du substrat, on vérifie le courant initial (<-0.1 mA) au potentiel de travail. On ajoute le substrat avec une concentration de 5 mM et l'électrolyse est lancée à potentiel contrôlé. L'électrolyse est terminée lorsque le courant est nul. On effectue le traitement en diluant le catholyte avec de l'acétate d'éthyle (ou éther selon le cas) et on lave à trois reprises avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Puis on sèche avec le sulphate de magnésium et on filtre la phase organique et on évapore. Le résidu obtenu est dissous dans 100 mL d'acétate d'éthyle pour effectuer un dosage avec un standard par chromatographie en phase gazeuse afin de connaître le rendement de déprotection. Par la suite, on récupère le résidu et on isole les produits secondaires s'il y a lieu par chromatographie sur plaques préparatives. Les électrolyses ont été réalisées avec un potentiostat ECS 410, un coulomètre ECS 640 et un multimètre BK Precision 2830 branchés en série. Les dosages ont été effectués sur un chromatographe Hewlett-Packard modèle 5710A relié à un intégrateur HP 3390A et muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne DB5 d'environ 30 m utilisant l'hélium comme gaz vecteur.

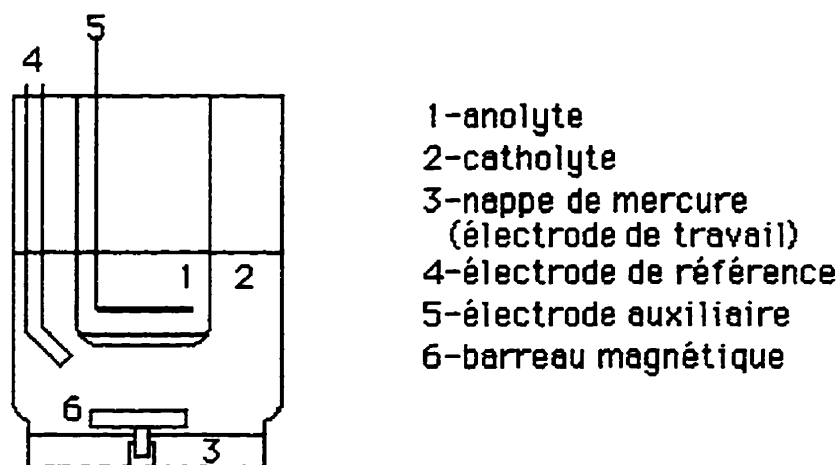


figure 8. Cellule pour les électrolyses préparatives

Produits secondaires isolés lors des électrolyses préparatives

4-(4'-Aminophényl)-2-benzyl-2-méthyl-1,3-dioxolane (53)

Voir tableau 6

Formule brute: $C_{17}H_{19}NO_2$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3400 (NH), 3011-3000 (CH arom.), 3000-2950 (CH aliph.), 1639 (NH), 1605 (C=C), 1214 (C-N)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.47 (3H, s, CH_3), 3.00 (2H, s, CH_2Ph), 3.64 (1H, dd, $J_{AM}=8.3$, $J_{AX}=8.5$), 4.12 (1H, dd, $J_{XM}=5.9$, $J_{XA}=8.3$), 4.59 (1H, dd, $J_{MX}=5.9$, $J_{MA}=8.3$), 6.65 (2H, d, $J=8.5$, CH en ortho de NH_2), 7.10 (2H, d, $J=8.5$, CH en méta de NH_2), 7.21-7.38 (5H, m, CH arom.)

SM (m/e): 269 (M⁺)

masse exacte calculée: 269.1415

expérimentale: 269.1416

Bis-4'-(2-cyclohexyl-1,3-dioxolane) azoxybenzène (54)

voir tableau 7

Formule brute: C₂₈H₃₄N₂O₅

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 2941-2863 (CH aliph.), 1606 (C=C), 1464 (N=N-O),
1279 (N=N-O), 1103 (C-O-C)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.40-1.90 (20H, m, CH₂), 3.67-3.74 (2H, m, CH_AH_B), 4.31-4.39 (2H, m, CH_AH_B), 5.11-5.19 (2H, m, CH-O), 7.48 (2H, d, J=6.3, CH en ortho de N), 7.51 (2H, d, J=6.3, CH en méta de N), 8.22 (2H, d, J=8.6, CH en méta de N-O), 8.29 (2H, d, J=8.6, CH en ortho de N-O)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 23.9, 24.0, 25.2, 35.5, 36.1 (CH₂), 71.2 (CH₂-O), 76.8 et 77.3 (CH-O), 110.6 et 110.9 (C quaternaire aliph.), 122.6, 125.8, 126.4 (CH arom.), 141.2, 143.7 et 147.8 (C quaternaire)

SM (m/e): 478 (M⁺)

masse exacte calculée: 478.2468

expérimentale: 478.2456

Synthèse de la 4'-(2-cyclohexyl-1,3-dioxolane)-aniline (57)

On utilise 0.197 g (0.7 mmole) de dioxolane **44** qui est réduit en amine (hydrogénation électrocatalytique) sur un électrode de 5 g nickel de Raney pressée (50000 lbs de pression). L'électrode est lixiviée dans une solution d'hydroxyde de sodium (30%) pendant 2 heures. On dissout le dioxolane **44** dans 40 mL d'une solution tamponnée composée de 70% de méthanol et 30% d'eau (acétate de sodium 0.37 M / acide acétique

0.54M). On applique un potentiel de -0.71 V/ECS correspondant au potentiel de réduction de l'eau. On dégage préalablement de l'hydrogène pour saturer l'électrode en hydrogène chimisorbé (100 C). L'électrolyse est terminée lorsque le courant est nul (≈ 6 F/mole). On transvide la solution dans une ampoule à décanter et on dilue avec de l'eau. L'extraction est effectuée à quatre reprises avec le dichlorométhane. La phase organique est séchée avec le sulfate de sodium, filtrée et évaporée. L'amine est purifiée par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (5:5)).

Rendement: 111 mg (64%)

Formule brute: $C_{14}H_{19}NO_2$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3453 et 3395 (NH_2), 3018 (CH arom.), 2940 et 2862 (CH aliph.), 1621 (NH_2), 1520 (C=C), 1449 (CH_2), 1275 (C-N), 1107 (C-O-C)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.35-1.85 (10H, m, CH_2), 3.50-3.70 (3H, m, NH_2 et CH_AH_B), 4.21 (1H, dd, $J_{AX}=6.0$, $J_{AM}=8.1$, CH_AH_B), 4.96 (1H, dd, $J_{MX}=6.0$, $J_{MA}=8.3$, CH-O), 6.65 (2H, d, $J=8.4$, CH en ortho de NH_2), 7.17 (2H, d, $J=8.4$, CH en méta de NH_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 23.9, 25.1, 35.5, 36.2 (CH_2), 71.2 (CH_2 -O), 77.6 (CH-O), 109.8 (C quaternaire aliph.), 115.0 et 127.6 (CH arom.), 146.2 (C- NH_2)

SM (m/e): 233 (M^+)

masse exacte calculée: 233.1416

expérimentale: 233.1421

N-(4'-(2-Cyclohexyl-1,3-dioxolane)-phényl)-4''-nitrobenzamide (55)

On dissout 1.05 g (0.006 mole) de l'acide 4-nitrobenzoïque **58** dans 20mL de chlorure de thionyle, puis on chauffe à reflux. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, on évapore le chlorure de thionyle et on ajoute du toluène que l'on évapore également (enlever tout le chlorure

de thionyle). On obtient le chlorure d'acyle **59** correspondant. On pèse 0.114 g (0.6 mmole) de **59** que l'on dissout dans 8 mL de THF. On ajoute 0.111 g (0.4 mmole) de l'amine **57** et 0.07 mL (0.8 mmole) de pyridine. On laisse agiter à la température ambiante pour la nuit. L'extraction est effectuée à l'éther. La purification est exécutée par chromatographie sur gel de silice (hexane/éther (7:3)).

Rendement: 0.142 g (79%)

Formule brute: $C_{21}H_{22}N_2O_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3428-3321 (NH), 3072 (CH arom.), 2941 et 2863 (CH aliph.), 1678 (C=O), 1602 (C=C), 1527 et 1348 (NO_2), 1104 (C-O-C)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.39-1.85 (10H, m, CH_2), 3.68 (1H, dd, $J_{AM}=8.0$, $J_{AX}=8.1$), 4.30 (1H, dd, $J_{XM}=6.1$, $J_{XA}=8.1$), 5.07 (1H, dd, $J_{MX}=6.1$, $J_{MA}=8.0$), 7.40 (2H, d, $J=8.5$, CH en ortho de NH), 7.62 (2H, d, $J=8.5$, CH en méta de NH), 7.94 (1H, s, NH), 8.03 (2H, d, $J=8.8$, CH en méta de NO_2), 8.33 (2H, d, $J=8.8$, CH en ortho de NO_2)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.7, 23.9, 25.0, 35.3, 36.1 (CH_2), 71.2 (CH_2-O), 77.0 ($CH-O$), 110.3 (C quaternaire aliph.), 120.7, 123.7, 126.9 et 128.3 (CH arom.), 136.4, 136.9, 140.2 et 149.5 (C quaternaire), 164.0 (C=O)

SM (m/e): 382 (M^+)

masse exacte calculée: 382.1529

expérimentale: 382.1521

4-(N,N-Diméthylformaldéhyde)-4-(4'-nitrophényl)-2-cyclohexyl-1,3-dioxolane (56)

voir tableau 8

Formule brute: $C_{17}H_{22}N_2O_5$

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 3690 (NH), 3017 (CH arom.), 2940 et 2864 (CH aliph.), 1671 et 1640 (amide), 1603 (C=C), 1524 et 1350 (NO₂), 1226 (C-O-C)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.40-1.85 (10H, m, CH₂), 2.89 et 2.96 (6H, s, CH₃), 3.71 (1H, d, J=8.6, CH_AH_B), 5.22 (1H, d, J=8.6, CH_AH_B), 7.66 (2H, d, J=8.9, CH en méta de NO₂), 8.21 (2H, d, J=8.9, CH en ortho de NO₂)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 23.9, 25.0, 35.4, 35.8 (CH₂), 37.1 et 37.7 (CH₃), 74.0 (CH₂-O), 112.8 (C quaternaire aliph.), 124.0 et 125.4 (CH arom.), 147.2 et 170.2 (C-NO₂, C=O)

SM (m/e): 262 (M⁺-C₃H₆NO)

ionisation chimique (isobutane): 335 (MH⁺)

masse exacte calculée: 335.1607 expérimentale: 335.1618

Bis-4'-(2-cyclohexyl-1,3-dioxolane) azobenzène (71)

voir tableau 11

Formule brute: C₂₈H₃₄N₂O₄

IR (CHCl₃)(cm⁻¹): 2940 et 2862 (CH aliph.), 1605 (C=C), 1104 (C-O-C)

RMN¹H, δ(ppm, CDCl₃), J(Hz): 1.40-1.85 (20H, m, CH₂), 3.68 (2H, dd, J_{AM}=7.8, J_{AX}=7.9), 4.38 (2H, dd, J_{XM}=6.4, J_{XA}=8.2), 5.17 (2H, dd, J_{MX}=7.0, J_{MA}=7.0), 7.53 (4H, d, J=8.7, CH en méta de N=N), 8.21 (4H, d, J=8.8, CH en ortho de N=N)

RMN¹³C, δ(ppm, CDCl₃): 23.9, 24.0, 25.1, 35.3, 36.0 (CH₂), 71.0 (CH₂-O), 77.2 (CH-O), 111.2 (C quaternaire aliph.), 123.8, 126.8 (CH arom.)

SM (m/e): 462 (M⁺)

masse exacte calculée: 462.2518 expérimentale: 462.2511

Alcool 4'-(2-cyclohexyl-1,3-dioxolane) benzylique (91)

Voir tableau 15

Formule brute: $C_{15}H_{20}O_3$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3687-3466 (OH), 3018 (CH arom.), 2940 et 2865 (CH aliph.), 1603 (C=C), 1450 (CH_2), 1107 (C-O-C)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.35-1.85 (10H, m, CH_2), 3.67 (1H, dd, $J_{AX}=8.1$, $J_{AM}=8.1$, CH_AH_B), 4.29 (1H, dd, $J_{XM}=6.3$, $J_{XA}=8.2$, CH_AH_B), 4.69 (2H, s, CH_2), 5.07 (1H, dd, $J_{MX}=6.2$, $J_{MA}=8.0$, CH-O), 7.25-7.40 (4H, m, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.9, 24.0, 25.2, 35.5, 36.2 (CH_2), 65.1(CH_2), 71.4 (CH_2 -O), 77.3 (CH-O), 110.4 (C quaternaire aliph.), 126.4 et 127.2 (CH arom.), 140.6 (C quaternaire)

SM (m/e): 248 (M^+)

masse exacte calculée: 248.1412 expérimentale: 248.1410

2-Cyclohexyl-4-(4'-hydroxyphényl)-1,3-dioxolane (110)

Voir tableau 17

Formule brute: $C_{14}H_{18}O_3$

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.35-1.85 (10H, m, CH_2), 3.68 (1H, dd, $J_{AX}=8.2$, $J_{AM}=8.2$, CH_AH_B), 4.25 (1H, dd, $J_{XM}=6.1$, $J_{XA}=8.2$, CH_AH_B), 5.00 (1H, dd, $J_{MX}=6.1$, $J_{MA}=8.2$, CH-O), 5.52 (1H, s, OH), 6.79 (2H, d, $J=8.5$, CH arom. en ortho de OH), 7.23 (2H, d, $J=8.6$, CH arom. en méta de OH)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 23.9, 25.1, 35.4, 36.2 (CH_2), 71.3 (CH_2 -O), 77.4 (CH-O), 110.2 (C quaternaire aliph.), 115.4 et 127.9 (CH arom.), 130.9 et 155.6 (C quaternaire)

SM (m/e): 234 (M^+)

masse exacte calculée: 234.1256 expérimentale: 234.1249

2-Cyclohexyl-(4-méthanol)-1,3-dioxolane (121)

Voir tableau 19

Formule brute: $C_9H_{16}O_3$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3694-3486 (OH), 29401-2889 (CH aliph.), 1450 (CH_2),
1102 (C-O-C)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.35-1.55 (10H, m, CH_2), 1.89-1.91 (1H, m,
OH), 3.54-3.60 (1H, m, CH_AH_B), 3.71-3.81 (2H, m, CH_AH_B et
 $CH_A'H_B'$), 4.00-4.05 (2H, m, $CH_A'H_B'$), 4.20-4.28 (1H, m, CH-O)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 23.8, 24.0, 25.1, 34.8, 36.4 (CH_2), 63.1(CH), 65.3
(CH_2), 75.7 (CH_2 -OH), 110.0 (C quaternaire aliph.)

SM (m/e): 172 (M^+)

masse exacte calculée: 172.1099

expérimentale: 172.1098

3-Cyclohexyl-1-(4'-nitrophényl)-2,4-dioxo-1-one (140)

Voir tableau 22

Formule brute: $C_{13}H_{13}NO_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3024 (CH arom.), 2947 et 2863 (CH aliph.), 1743 (C=O),
1619 (C=C), 1538 et 1350 (NO_2), 1263 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.45-2.10 (10H, m, CH_2), 7.85 (1H, d, J=2.1,
CH arom. en ortho de NO_2), 7.93 (1H, dd, J=2.1, J=8.5, CH arom.
en ortho de NO_2 et méta de C=O), 8.14 (1H, dd, J=8.5, CH arom.
en ortho de C=O)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 22.1, 24.3, 33.4 (CH_2), 108.3 (C-O), 113.0, 117.0,
131.1 (CH arom.), 152.5, 156.1, 159.2 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 263 (M^+)

masse exacte calculée: 263.0794

expérimentale: 263.0794

2-Hydroxy-4-nitrobenzaldéhyde (141)

Voir tableau 22

Formule brute: $C_7H_5NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3300-3100 (OH), 3024 (CH arom.), 2858 (CH aliph.),
1674 (C=O), 1604 (C=C), 1533 et 1352 (NO_2), 1190 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 7.75-7.87 (3H, m, CH arom.), 10.05 (1H, s,
HC=O), 11.1-11.2 (1H, m, OH)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 113.5, 114.3, 134.7 (CH arom.), 152.5, 161.9 (C
arom. quaternaire), 195.9 (C=O)

SM (m/e): 167 (M^+)

masse exacte calculée: 167.0219

expérimentale: 167.0219

2-Hydroxy-6-nitrobenzaldéhyde (155)

Voir tableau 22

Formule brute: $C_7H_5NO_4$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3300-3100 (OH), 3026 (CH arom.), 2932-2862 (CH
aliph.), 1659 (C=O), 1600 (C=C), 1532 et 1356 (NO_2), 1177
(Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 7.26-7.66 (3H, m, CH arom.), 10.32 (1H, s,
HC=O), 12.1 (1H, s, OH)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 116.1, 124.2, 135.9 (CH arom.), 151.2, 163.3 (C
arom. quaternaire), 193.8 (C=O)

SM (m/e): 167 (M^+)

masse exacte calculée: 167.0219

expérimentale: 167.0215

3-Cyclohexyl-1-(2'-nitrophényl)-2,4-dioxo-1-one (154)

Voir tableau 22

Formule brute: $C_{13}H_{13}NO_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3024 (CH arom.), 2947 et 2863 (CH aliph.), 1743 (C=O),
1619 (C=C), 1538 et 1350 (NO_2), 1263 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.45-2.12 (10H, m, CH_2), 7.18-7.28(2H, m,
CH arom.), 7.63 (1H, t, J=7.24, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 22.1, 24.3, 34.2 (CH_2), 107.9 (C-O), 117.0, 120.5,
136.0 (CH arom.), 155.9 et 156.4 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 263 (M^+)

masse exacte calculée: 263.0794 expérimentale: 263.0788

Dérivé azoxy (156)

Voir tableau 23

Formule brute: $C_{26}H_{30}N_2O_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3017 (CH arom.), 2943-2861 (CH aliph.), 1616 (C=C),
1490 (N=N-O), 1468 (CH_2), 1291 (N=N-O), 1238 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.47-1.89 (20H, m, CH_2), 4.87, 4.89 (4H, s,
 CH_2Ph), 7.02-7.11 (2H, m, CH arom.), 7.60-7.84 (4H, m, CH
arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 22.4, 25.1, 25.7, 33.5 (CH_2), 60.0, 60.3 (CH_2-O),
100.0, 100.4 (C-O), 111.4, 113.8, 114.1, 115.0, 118.4, 124.8
(CH arom.), 151.0, 151.2, 151.6 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 450 (M^+)

masse exacte calculée: 450.2155 expérimentale: 450.2151

Dérivé azoxy (157)

Voir tableau 23

Formule brute: $C_{26}H_{30}N_2O_5$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3017 (CH arom.), 2943-2861 (CH aliph.), 1586 (C=C),
1465 (N=N-O), 1273 (N=N-O), 1242 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 1.47-1.89 (20H, m, CH_2), 4.94, 5.11 (4H, s,
 CH_2Ph), 6.89 (1H, d, J=7.8, CH arom.), 7.03 (1H, dd, J=0.9,
J=8.2, CH arom.), 7.23-7.31 (2H, m, CH arom.), 7.54 (1H, dd,
J=0.9, J=8.2, CH arom.), 8.04 (1H, d, J=8.2, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, $CDCl_3$): 22.4, 25.3, 33.4 (CH_2), 58.6, 59.0 (CH_2-O), 99.6
(C-O), 114.1, 115.8, 118.5, 120.2, 127.6, 127.8 (CH arom.),
151.5, 152.2 (C arom. quaternaire)

SM (m/e): 450 (M^+)

masse exacte calculée: 450.2155

expérimentale: 450.2153

2'-(et 4'-)(2-Hydroxy-4-nitrobenzyl)-toluène (158 et 159)

voir section 3.5

Formule brute: $C_{14}H_{13}NO_3$

IR ($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3586 (OH), 3023 (CH arom.), 2924 (CH aliph.), 1602
(C=C), 1524 et 1350 (NO_2), 1427 (CH_2), 1257 (Ar-O)

RMN¹H, δ (ppm, $CDCl_3$), J(Hz): 2.38 (3H, s, CH_3 ortho), 2.46 (3H, s, CH_3
para), 4.17 et 4.18 (4H, s, CH_2 para et ortho), 5.89 et 6.04 (2H,
s, OH para et ortho), 7.10-7.40 et 7.75-7.90 (7H, m, CH arom.)

RMN¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 19.5 et 20.9 (CH₃), 33.5 et 35.8 (CH₂), 110.2, 110.5, 115.9, 126.3, 127.1, 128.6, 129.5, 130.4, 130.6, 130.9, 135.1, 135.8, 136.4, 136.8, 147.1, 154.0 (carbone aromatique)

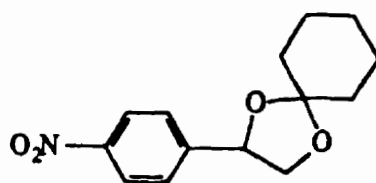
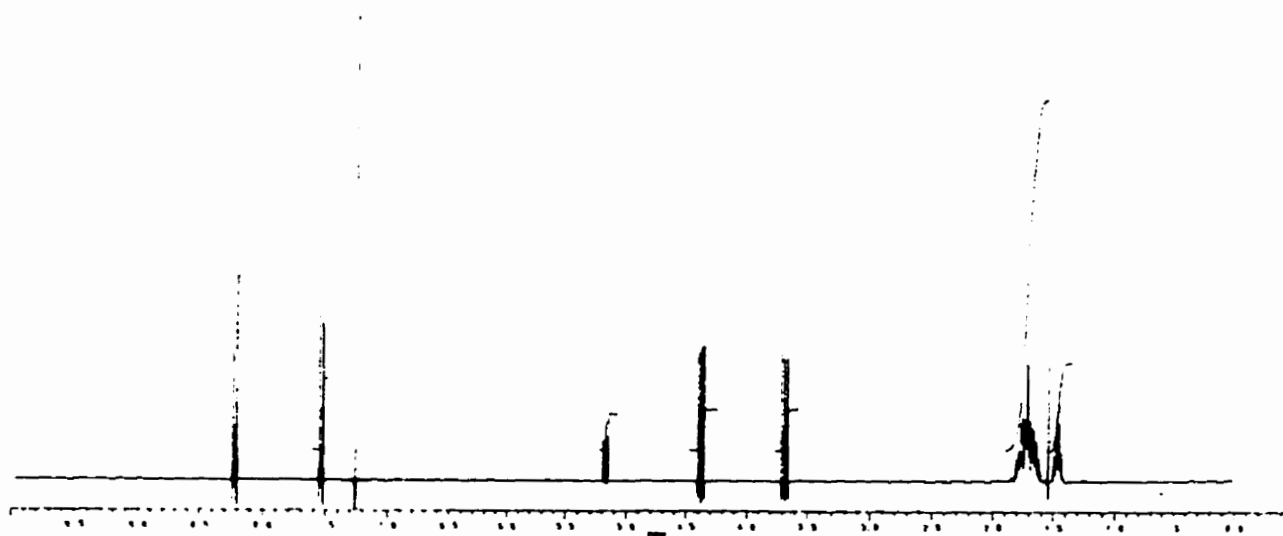
SM (m/e): 243 (M⁺)

masse exacte calculée: 243.0895

expérimentale: 243.0894

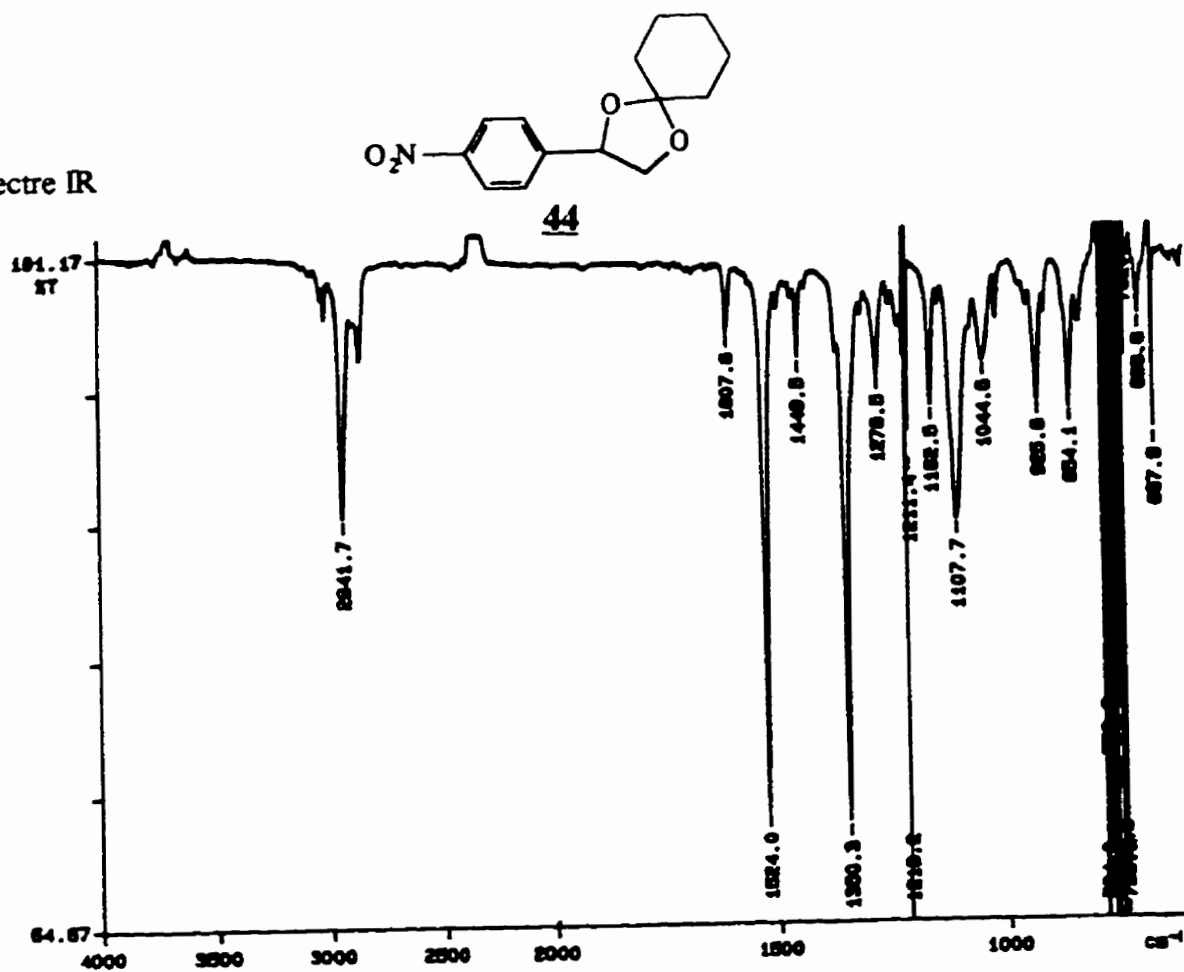
ANNEXES

Spectre RMN¹H

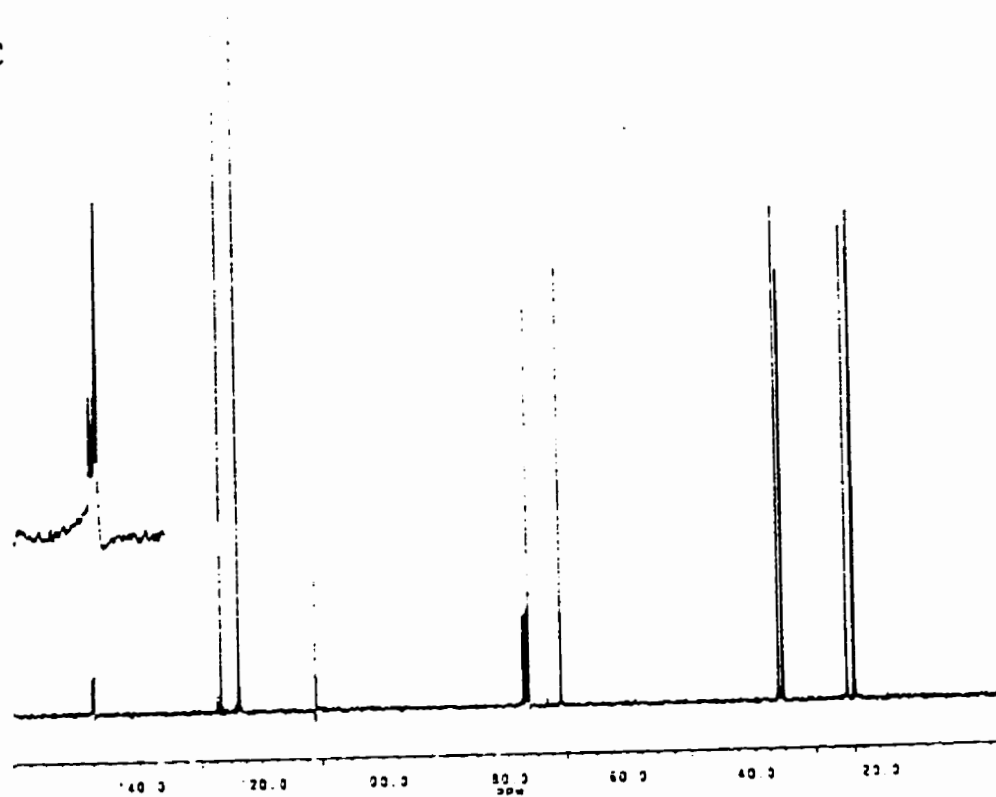


44

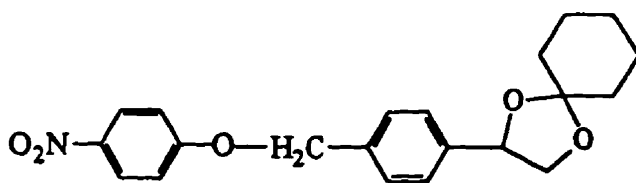
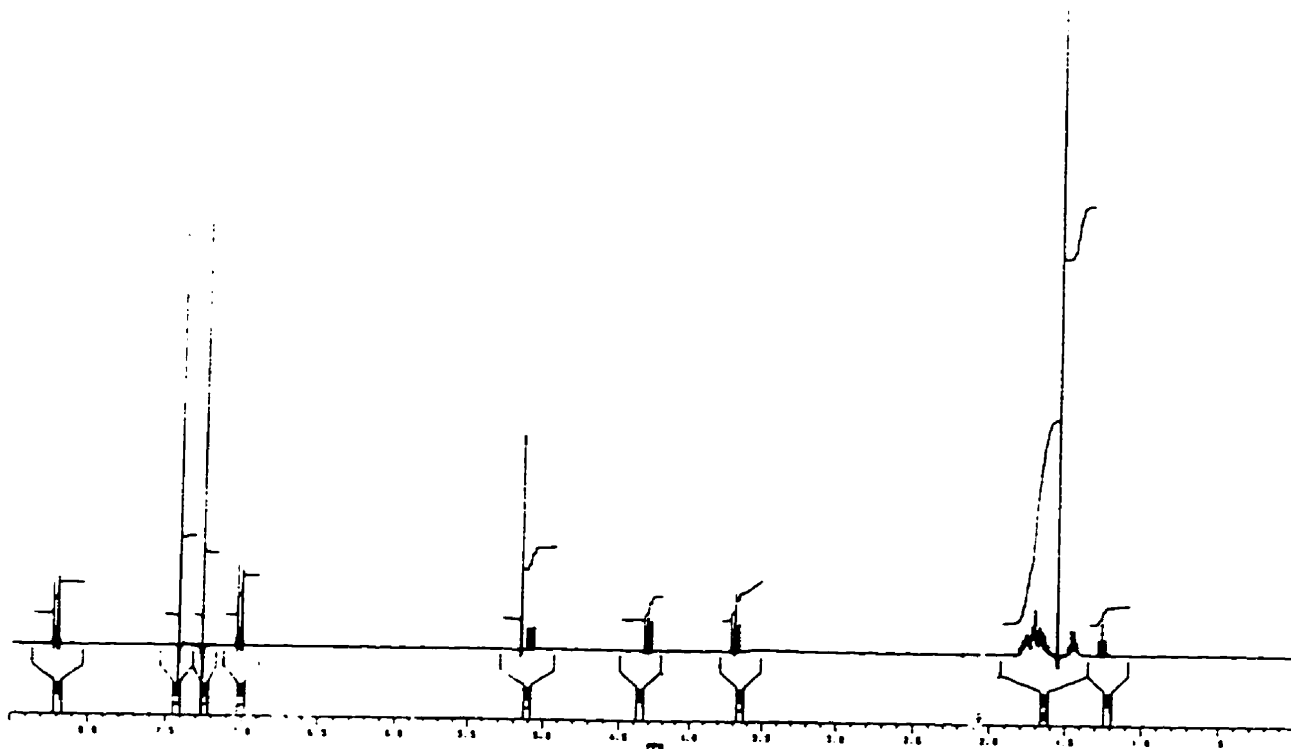
Spectre IR



Spectre RMN¹³C

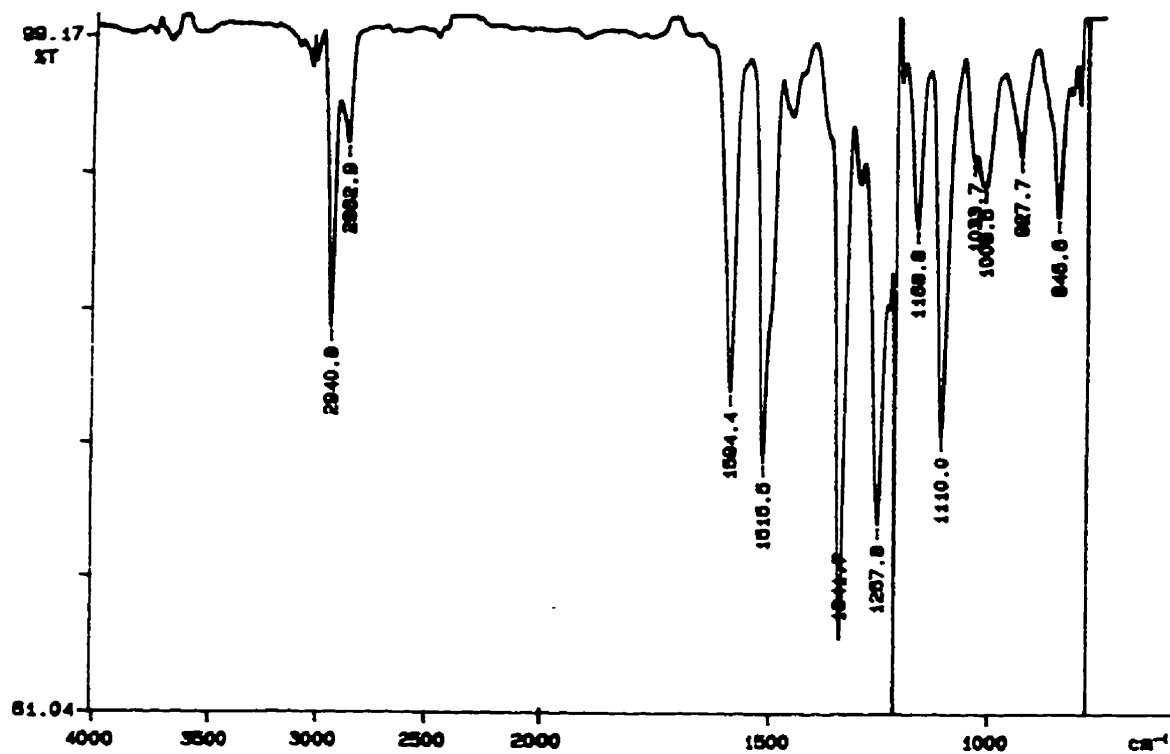
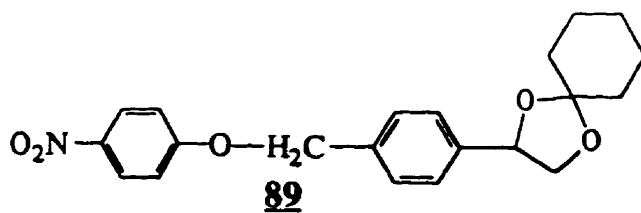


Spectre RMN¹H

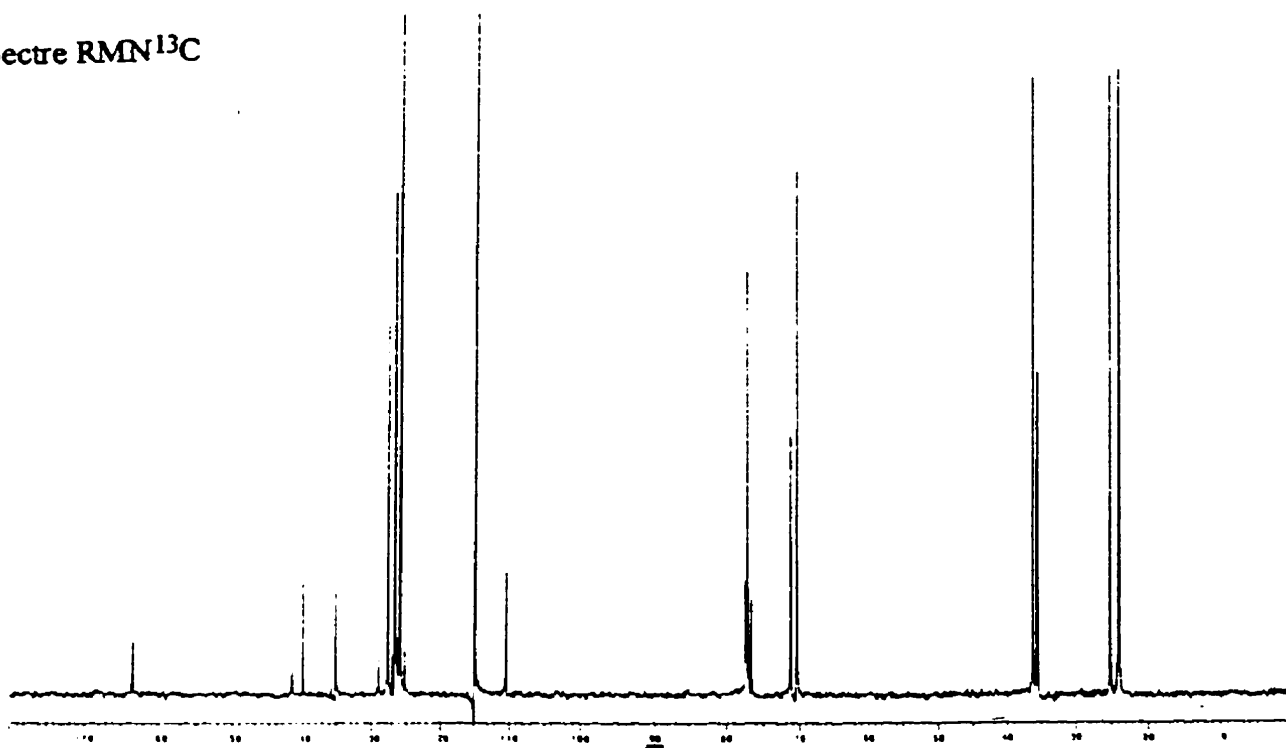


89

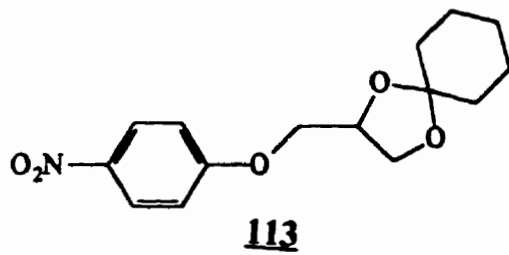
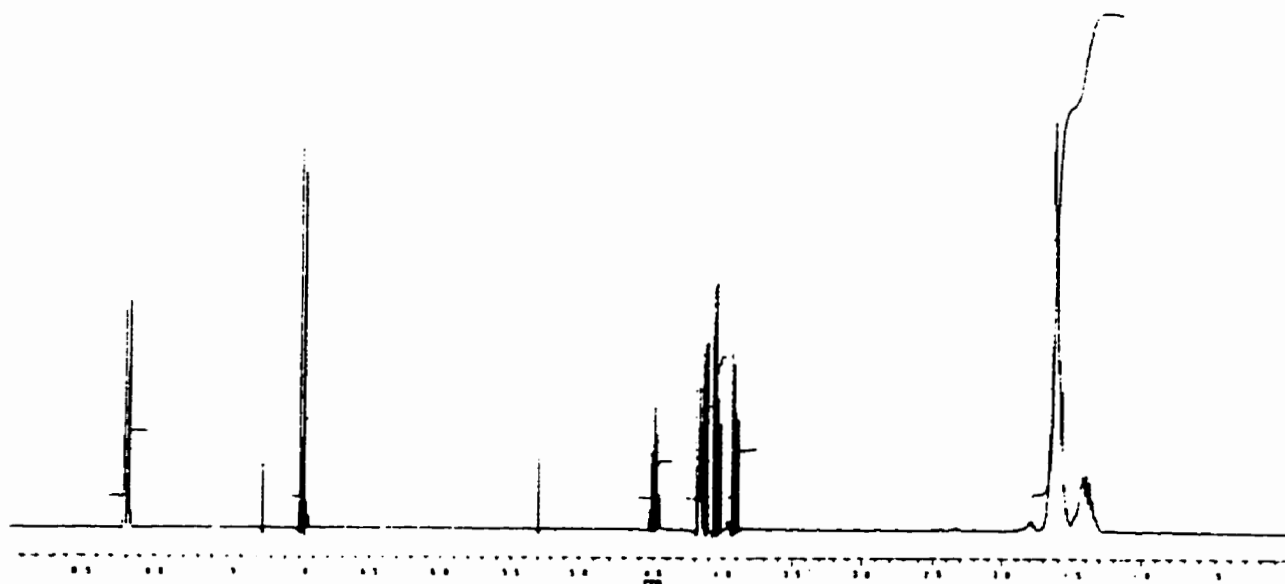
Spectre IR



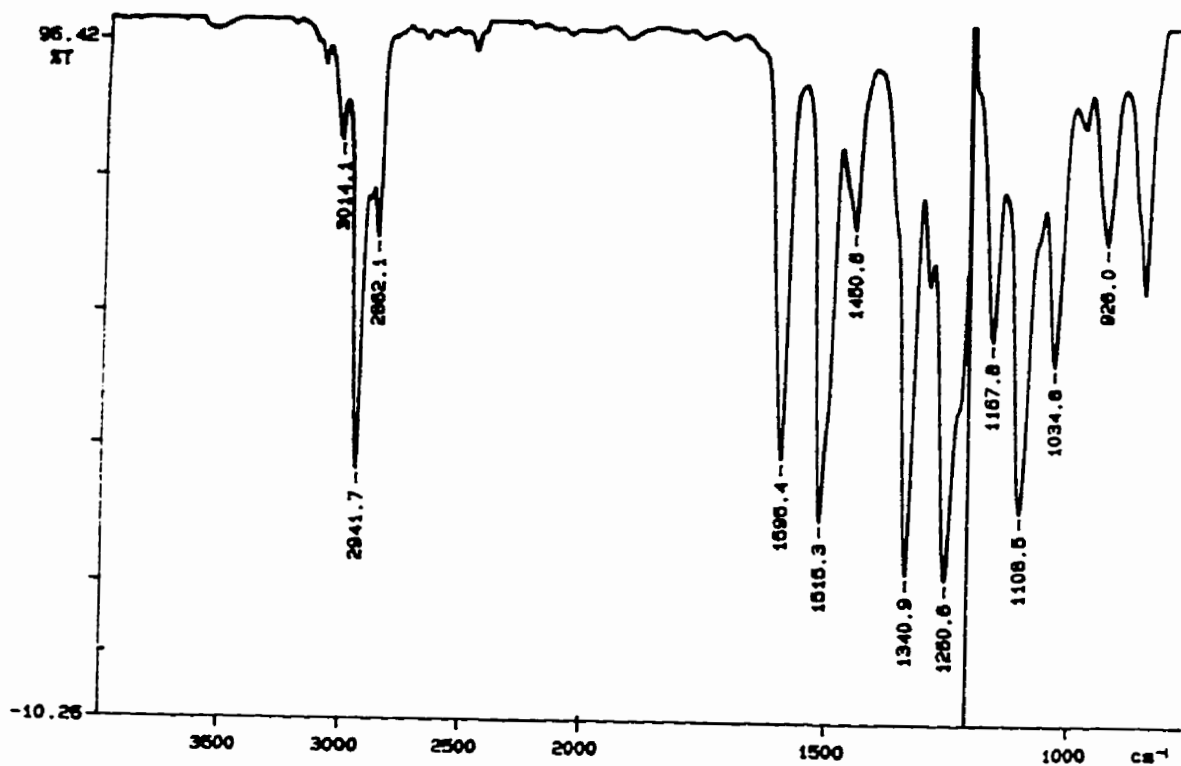
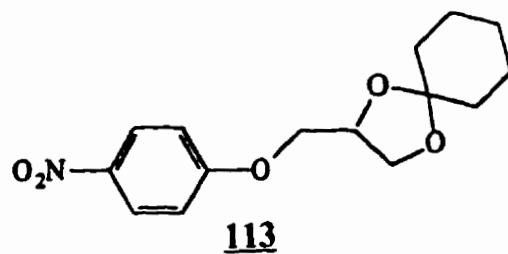
Spectre RMN¹³C



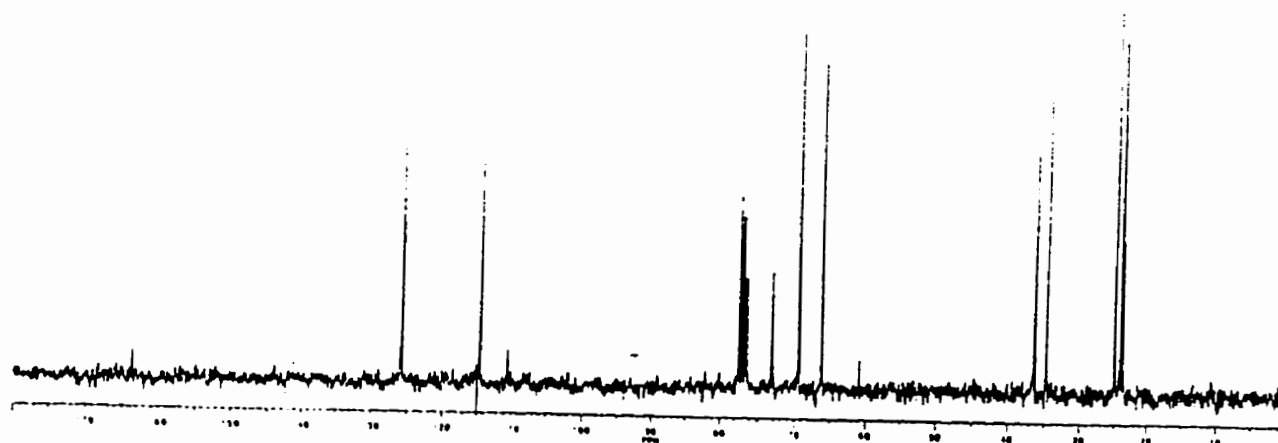
Spectre RMN¹H



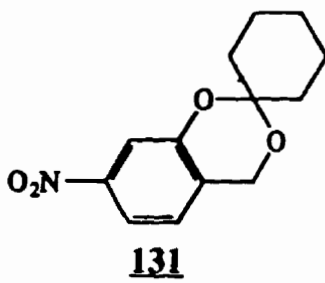
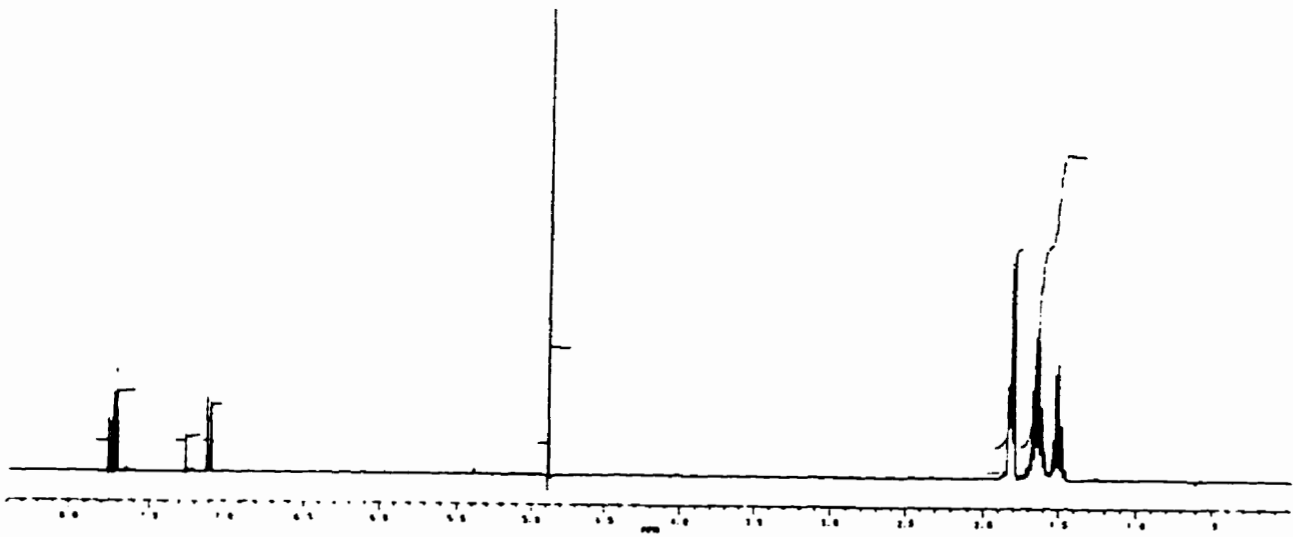
Spectre IR



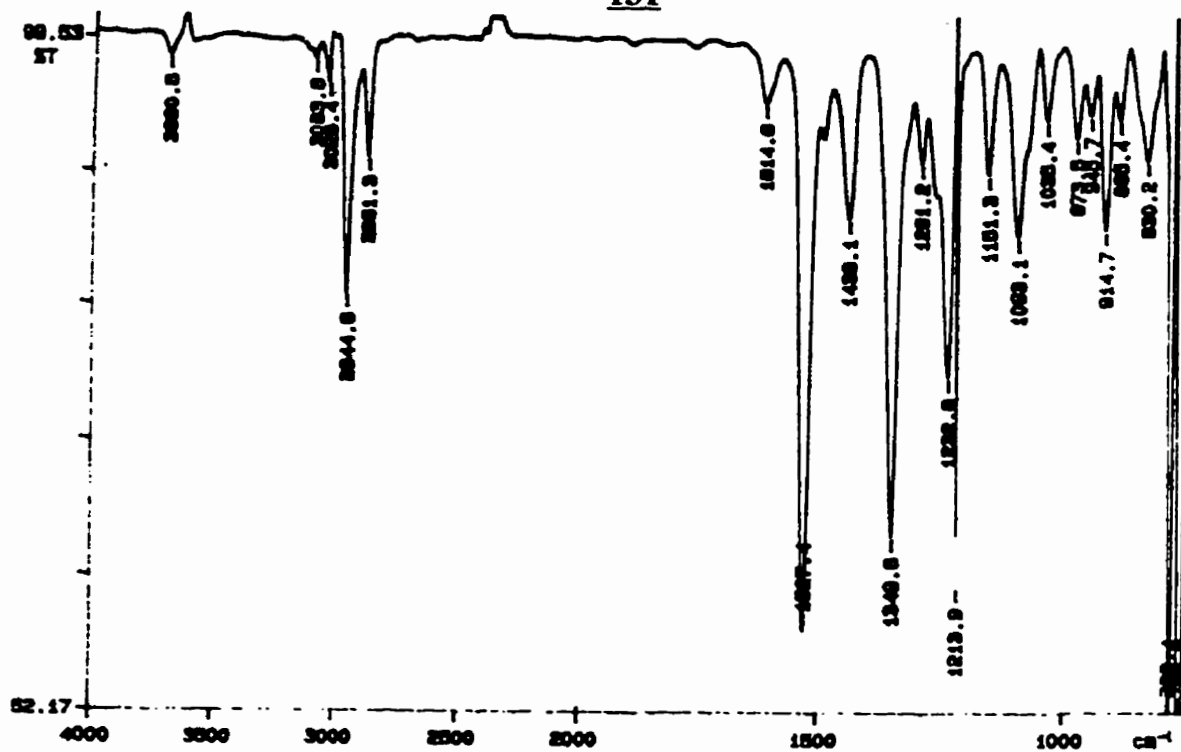
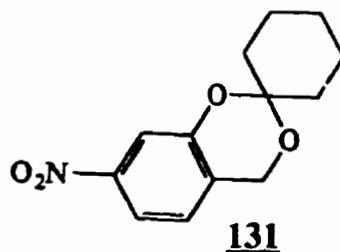
Spectre RMN¹³C



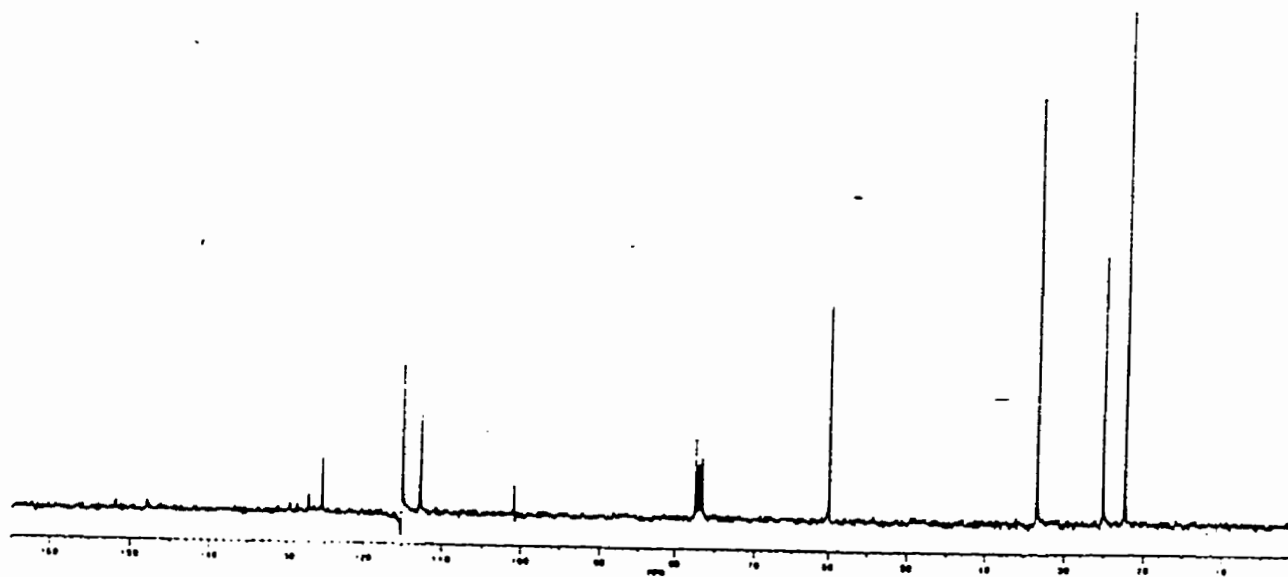
Spectre RMN¹H



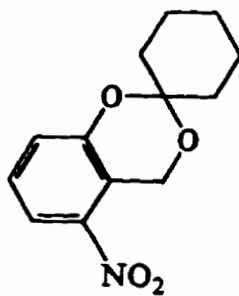
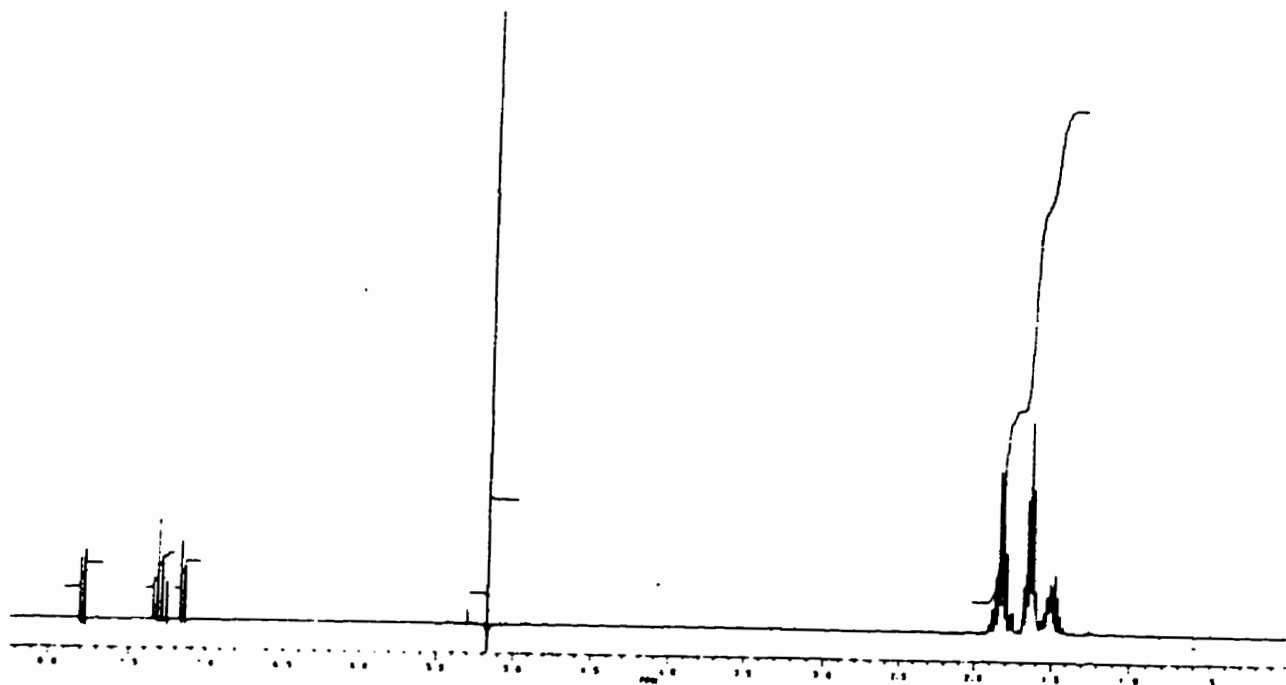
Spectre IR



Spectre RMN¹³C

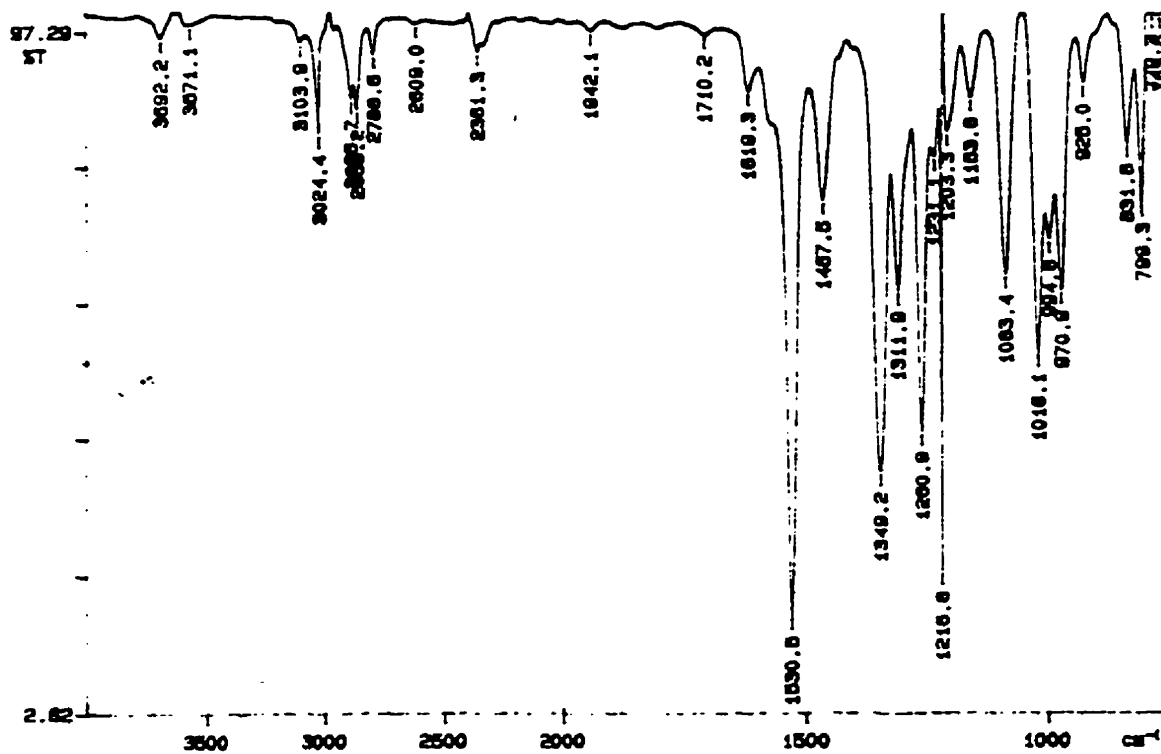


Spectre RMN¹H

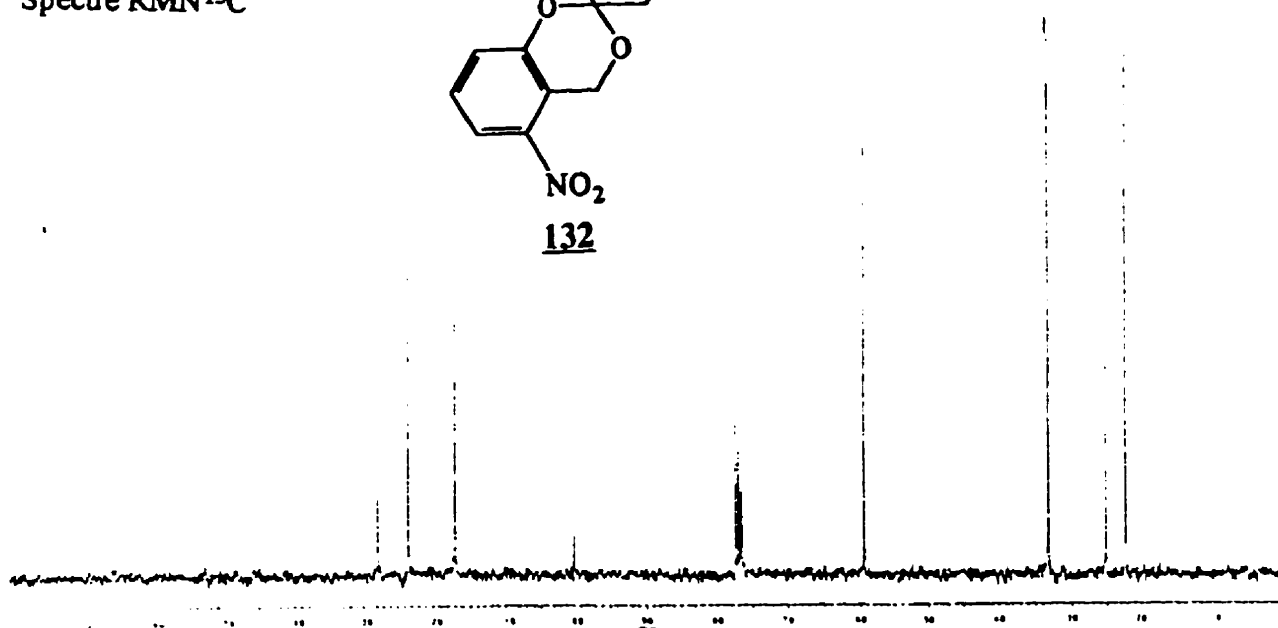
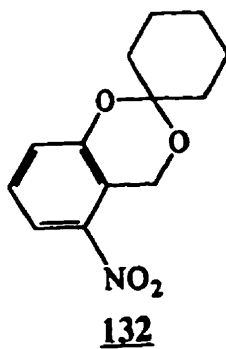


132

Spectre IR



Spectre RMN¹³C



Bibliographie

1. T.W. GREENE, "Protective groups in Organics Synthesis", J. Wiley, N.Y. (1981).
2. J.F.W. MC OMIE, "Protective Groups in Organics Chemistry", Plenum Press, N.Y. (1973).
3. J. MAILHOT, Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke (1992).
4. F.A.J. MESKENS, Synthesis, 501 (1981).
5. J.L. ISIDOR et R.M. CARLSON, J.O.C., 38, 554 (1973).
6. J.H. JORDAAN et W.J. SERFONTEIN, J.O.C., 28, 1395 (1963).
7. E.J. COREY, E.J. TRYBULSKY et J.W. SUGGS, Tett. Lett., 4577 (1976).
8. E.J. COREY et R.A. RUDEN, J.O.C., 38, 834 (1973).
9. N. MACINAGA et C. KIBAYASHI, Tett. Lett., 30, 4165-4168 (1989).
10. E.J. COREY et J.W. SUGGS, Tett. Lett., 44, 3775-3778 (1975).
11. J.E MC MURRY et M. SILVESTRI, J.O.C., 40, 1502 (1975).
12. a) J. HEBERT et D. GRAVEL, Can. J. Chem., 52, 187 (1974).
b) J. HEBERT, D.GRAVEL et D. THOROVAL, Can. J. Chem., 61, 400 (1983).
c) D. GRAVEL, S. MURRAY et G. LADOUCEUR, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1828 (1985).

13. V.G. MAIRANOVSKY, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 281 (1976).
14. M.I. MONTENEGRO, *Electrochimica Acta*, 31, 607-620 (1986).
- 15.a) H.J. SCHAFER, *Chem. Ber.*, 114, 946 (1981)
b) W. SCHMIDT et E. STECKHAN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18, 801 (1979).
c) H.L.S. MAIA, M. J. MEDEIROS, M. I. MONTENEGRO, D. COURT et D. PLETCHER, *J. Electroanal. Chem.*, 164, 347-361 (1984).
- 16.a) H.L.S. MAIA, M. J. MEDEIROS, M. I. MONTENEGRO et D. PLETCHER, *J. Chem. Soc. Perkins Trans II*, 409 (1988).
b) M.V.B. ZANONI et N.R. STRADIOTTO, *J. Electroanal. Chem.*, 312, 141-154 (1991).
17. M.F. SEMMELHACK et G.E. HEINSOHN, *J.A.C.S.*, 5139 (1972).
- 18 a) M.H. KHALIFA et A. RIEKER, *Tett. Lett.*, 31, 2599-2602 (1990).
b) M.V.B. ZANONI, C.H. SARTORELLO et N.R. STRADIOTTO, *J. Electroanal. Chem.*, 361, 103-108 (1993).
19. M. PLATEN et E. STECKHAN, *Chem. Ber.*, 117, 1679-1694 (1984).
20. A.M. MARTRE, G. MOUSSET, R. B. RHLID et H. VESCHAMBRE *Tett. Lett.*, 31, 2599-2602 (1990).
21. M. MASUI, T. KAWAGUCHI et S. OZAKI, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1484 (1985).
22. Y. HUANG, Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke (1991)
- 23.a) F. KRÖHNKE, *Angew. Chem. Int. Edit.*, vol.2, 380 (1963)
b) F. KRÖHNKE, H. LIESTER et I. VOGT, *Chem. Ber.*, 90, 2792 (1957)

24. J.G. LAWLESS et M.D. HAWLEY, *Electroanal. Chem. Int. Electro.*, **21**, 365-375 (1969)
25. C.A. BUEHLER, G.F. DEEBEL et R. EVANS, *J.O.C.*, **6**, 216 (1941)
26. P. DESLONGCHAMPS, "Stereo-electronic Effects in Organic Chemistry", 1st édition, Pergamon Press, 1983.
27. D.D PERRIN et W.L.S. ARMAREGO, "Purification of laboratory organic chemical", 3rd edition, Pergamon Press (1988)
28. W.C. STILL, M. KHAN et A. MITRA, *J.O.C.*, **43**, 14, 2923 (1978)
29. C. R. HAMEL, C.A. HOWE, F. HYMAN et E. D. STEDMAN *J.O.C.*, **25**, 1245 (1960)
30. F. BEAULIEU, Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke (1990)
31. H.O. HOUSE, E. FENG et N.P. PEET, *J.O.C.*, **36**, 2371 (1971)