

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Rabih JAHJAH HUSSEIN

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE

Sujet:

Réactions radicalaires photo initiées de dérivés de la furanone et leur valorisation en synthèse organique

Soutenue le 22 Janvier 2010
Devant le Jury composé de:

Mme COSSY Janine, Professeur, ESPCI Paris.

M. PIVA Olivier, Professeur, Université Lyon 1.

M. HOFFMANN Norbert, Directeur de recherche au CNRS, Université de Reims.

M. LE BRAS Jean, Chargé de recherche au CNRS, Université de Reims.

Remerciements

Je remercie tout d'abord Monsieur le Docteur Norbert HOFFMANN pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je voudrais le remercier aussi pour ses conseils et de m'avoir toujours encouragé dans les moments les plus difficiles. Mille merci Norbert.

J'adresse mes sincères remerciements au docteur Emmanuel RIGUET pour ses conseils et ses apports scientifiques.

Je remercie le Docteur Abdoulaye GASSAMA pour son aide et ses contributions lors de ce travail.

Ces remerciements s'adressent également au Professeur Janine COSSY, au Professeur Olivier PIVA et au docteur Jean LE BRAS pour avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Manabu ABE à l'Université de Hiroshima pour les études théoriques.

Je remercie Madame le Docteur Véronique BULACH du Laboratoire de cristallographie et de chimie structurale de l'Université Louis Pasteur à Strasbourg pour la résolution des structures cristallographiques.

Je voudrais remercier Monsieur le Docteur Jean-Marc Nuzillard et Mademoiselle Agathe MARTINEZ, Monsieur Aurélien LE BRUN et Monsieur Henri BAILLIA pour les études structurales réalisées par spectroscopie RMN.

J'associe à ces remerciements Madame Sylvie Lanthony pour les analyses élémentaires et infrarouges et Monsieur Dominique HAKAKAT pour les analyses de masse.

Tous mes remerciements et profondes amitiés à mes collègues du laboratoire de photochimie Frédéric CANONE, Mathieu QUESTE, Ali YOUSSEF et Bernard PAGOAGA.

Merci aux mes amis (Ali MOUGHARBEL, Ali JAFFAL, Ali KOUBEISSI, Nada, Anji) grâce à vous je garderai un excellent souvenir de ces trois années.

Je veux également remercier Marwa et sarah qui m'ont soutenues et encouragés tout au long de cette thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes parents, sans qui je ne serai pas où j'en suis aujourd'hui. Merci beaucoup pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études.

Enfin, ma femme IMAN, je te remercie pour ta patience, pour ton aide... tu m'as encouragé toujours....merci pour être avec moi

Sommaire

Sommaire	3
Abréviation.....	5
Introduction Générale.....	7
Chapitre 1: Notions générales de photochimie et rappels bibliographiques.	9
1.1 Absorption de la lumière	9
1.2 Transitions électroniques, états excités	9
1.3 Processus de désactivation des molécules.....	14
1.4 Rappel général sur les mécanismes de transfert d'énergie et d'électron.....	16
1.4.1 Le transfert d'énergie d'excitation	16
1.4.1.1 Distinction entre transfert d'énergie radiatif et non radiatif.....	17
1.4.1.2 Transfert d'énergie non radiatif.....	17
1.4.2 Le transfert d'électron de type réducteur ou oxydant	19
1.5 Formation d'excimères et d'exciplexes	22
1.6 Références bibliographiques	24
Chapitre 2: Réaction radicalaire photo sensibilisée de dérivé de furanone	25
2.1 Introduction	25
2.2 Rappels bibliographiques	26
2.2.1 Rappels sur les mécanismes de transfert d'hydrogène.....	26
2.2.2 Effet anomérique	30
2.3 Résultats et discussion.....	32
2.3.1 Réaction photochimique des composés 1 et 2.....	32
2.3.2 Mécanisme de la réaction	34
2.3.3 La régio et stéréosélectivité de la réaction	35
2.3.4 Réaction photochimique des anomères $\beta R-3$ et $\beta S-3$	37
2.3.5 Réaction photochimique des anomères $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$	40
2.3.6 L'épimérisation des sucres	41
2.3.7 Influence de la configuration de la partie furanone.....	46
2.3.7.1 Influence de la configuration de la partie furanone sur la régiosélectivité	47
2.3.7.2 Influence de la configuration de la partie furanone sur la stéréosélectivité.....	48
2.3.8 Etudes théoriques.	49
2.3.9 Synthèse de dérivés de furanone 1 2 $\beta R-3$ $\beta S-3$ $\alpha R-3$ $\alpha S-3$	53
2.3.9.1 Synthèse de la 5-((tétrahydro-2H-pyrane-2-yloxy)méthyl)furan-2(5H)-one 1.....	53
2.3.9.2 Synthèse de la (S)-5-((S)-2-méthyl-1(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)furan 2(5H)-one 2.....	54
2.3.9.3 Synthèse de: (5R)-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)méthyl-2,3,4,6-tétra-O-acétal-(β)-D-glucopyranoside $\beta R-3$	54
2.3.9.4 Synthèse de (5S)-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)méthyl-2,3,4,6-tétra-O-acétal- β -D-glucopyranoside $\beta S-3$	56
2.3.9.5 (5R) et (5S)-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)méthyl-2,3,4,6-tétra-O-acétal-(α)-D-glucopyranoside $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$	58
2.4 Conclusion.....	59
2.5 Références Bibliographiques.....	60
Chapitre 3: Addition sélective d'amines tertiaires aromatiques sur des composés carboxylés α,β-insaturés	65

3.1 Introduction	65
3.2 Historique.....	65
3.3 Mécanisme de la réaction	67
3.4 Formation d'exciplexe.....	74
3.4.1 L'addition de l'hydrogène en position β de la furanone	74
3.4.2 La formation d'un autre produit minoritaire régioisomère.	78
3.4.2.1 <i>Substitution électrophile sur un système aromatique.....</i>	78
3.5 Optimisation de la Réaction	82
3.6 Addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine 60 sur les esters α,β-insaturés	82
3.6.1 Addition sur la 3-méthyl-2(5)-furanone 80	82
3.6.2 Addition sur de dérivés de la furanone.....	83
3.6.3 Addition sur le crotonate de méthyle 91	85
3.6.4 Addition sur le fumarate de diméthyle 94.....	86
3.7 Addition d'autres amines sur la furanone	87
3.7.1 Addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-2-amine 98	87
3.7.2 Synthèse et addition de dérivés de tétrahydroquinoléine	88
3.7.3 Synthèse et addition de la 8H,16H-7,15-méthanodinaphtho[2,1-b][2',1'	
f][1,5]diazocine 108	89
3.7.4 Addition de la N,N-4-triméthyl-naphthyl-1-amine 109	90
3.8 Conclusion.....	90
3.9 Références bibliographiques	92
Chapitre 4: Conclusion générale.....	95
4.1 Réaction radicalaire photo sensibilisée de dérivé de furanone	95
4.2 Addition sélective d'amines tertiaires aromatiques sur des composés carboxylés	
α,β -insaturés.....	98
Partie expérimentale générale.....	101

Abréviation

Ac: Acétyle

APTS: Acide *para*-toluène sulfonique

Ar: Aromatique

COSY: Correlated spectroscopy

°C: Degré Celsiuse

¹³C: Carbone 13

e.d.: Excès diastéréoisomérique

éq: Equivalent

eV: Electronvolt

F: Point de fusion

g: Gramme

h: heure

HMBC: Heteronuclear multi-bond correlation

HPLC: Chromatographie liquide haute performance

HSQC: Heteronuclear simple quantum coherence

Hz: Hertz

¹H: Proton

hν: Irradiation photochimique

IR: Infrarouge

J: Constante de couplage

JMOD: J modulated spin echo

kcal: Kilocalorie

M: Molaire

maj: Majoritaire

Menth: Menthyle

mg: Milligramme

MHz: Mégahertz

min: Minoritaire

MK: Bis(diméthylamino)benzophénone

mmol: Millimole

nb: Nombre

NOE: Effet nucléaire overhauser

NOESY: Nuclear overhauser effect spectroscopy

ppm: Partie par million

Rdt: Rendement

Rf: Rapport frontal

RMN: Résonance magnétique nucléaire

S^*, S^* : $SS + RR$

S^*, R^* : $SR + RS$

$[\alpha]_D^{20}$: Pouvoir rotatoire

δ : Déplacement chimique (ppm)

UV: Ultraviolet

Introduction Générale

La photochimie occupe une part de plus en plus importante en chimie organique, permettant d'obtenir dans des conditions douces un grand nombre de composés difficilement accessibles par les méthodes classiques. Les réactions photochimiques mettent souvent en jeu des intermédiaires radicalaires. Lors des processus radicalaires, les phénomènes de réactivité, de stéréosélectivité et de régiosélectivité sont particulièrement intéressants en vue de trouver de nouveaux outils pour la synthèse organique.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à différents aspects de la réactivité photochimique de dérivés de furanone.

Dans une première approche, nous nous sommes intéressés à la réactivité photochimique de furanone fonctionnalisée par un groupement de dihydropyrane ou par un dérivé du glucose. Il s'agit d'une réaction photosensibilisée par l'acétone, une étape importante implique l'arrachement d'hydrogène par la furanone à l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$.

Au cours d'une deuxième approche, nous avons étudié l'addition d'amines tertiaires aromatiques sur les furanones. Il s'agit d'une réaction photochimique impliquant un transfert d'électron entre l'amine tertiaire aromatique excitée (donneur d'électron) et la furanone (accepteur d'électron). Ce transfert d'électron s'effectue certainement via la formation d'un exciplexe ou d'un contact d'une paire d'ions.

Chapitre 1: Notions générales de photochimie et rappels bibliographiques

1.1 Absorption de la lumière¹

La photochimie étudie les transformations chimiques des molécules sous l'action de la lumière. D'une manière plus précise, elle regroupe les travaux dont la finalité est de déterminer la nature des états excités réactifs des molécules obtenues par absorption de la lumière, notamment ceux qui conduisent à des produits différents des réactifs irradiés et d'établir les mécanismes selon lesquels s'opèrent les réarrangements intra et intermoléculaires initiés par le rayonnement. Selon la théorie quantique de Planck, l'absorption d'énergie se fait par étapes, chaque étape ou transition correspond à l'absorption d'un « quantum » d'énergie (photon). L'énergie de ce quantum, E , est donnée par l'équation de Planck: $E = h\nu$, où h est la constante de Planck et ν la fréquence de la radiation absorbée. L'énergie minimale requise pour une excitation électronique d'une molécule organique est environ 30-40 kcal/mole et correspond ainsi à la « lumière rouge » (700-800 nm). L'énergie maximale communément employée par un photochimiste est environ égale à 140 kcal/mol et correspond à l'ultraviolet (~ 200 nm). Les radiations de $\lambda > 800$ nm sont généralement trop peu énergétiques pour une transition électronique, alors que celles de $\lambda < 200$ nm sont trop énergétiques et correspondant à des énergies de dissociation des molécules.

1.2 Transitions électroniques, états excités²

L'absorption d'un photon d'énergie appropriée (domaine UV-visible) fait passer une molécule de l'état fondamental à un état excité. Une telle transition correspond à la promotion d'un électron dans une orbitale inoccupée d'énergie supérieure. Rappelons tout d'abord les divers types d'orbitales.

Une orbitale moléculaire σ peut être formée à partir de deux orbitales atomiques s , ou à partir d'une orbitale atomique s et d'une orbitale atomique p , ou encore à partir de deux orbitales atomiques p ayant leurs axes de symétrie colinéaires. La liaison formée de cette façon est appelée liaison σ . Une orbitale π est formée à partir de deux orbitales p se recouvrant latéralement. La liaison résultante est appelée liaison π . Par exemple dans l'éthylène, les deux atomes de carbone sont liés par une liaison σ et par une liaison π . Lorsque l'absorption d'un

photon d'énergie convenable fait passer un des électrons π dans une orbitale antiliante π^* , la transition est alors appelée $\pi \rightarrow \pi^*$.

Une molécule peut aussi posséder des paires d'électrons non liants localisées sur des hétéroatomes tels que l'oxygène ou l'azote. Les orbitales moléculaires correspondantes sont de type n . Le passage d'un électron non liant dans une orbitale antiliante est possible et la transition correspondante est notée $n \rightarrow \pi^*$.

L'ordre d'énergie croissante des transitions électroniques est en général le suivant:

$$n \rightarrow \pi^* < \pi \rightarrow \pi^* < n \rightarrow \sigma^* < \sigma \rightarrow \pi^* < \sigma \rightarrow \sigma^*$$

À titre d'illustration, la figure 1.1 montre les transitions électroniques possibles dans le cas du méthanal (formaldéhyde). La transition $n \rightarrow \pi^*$ mérite une attention particulière: lors de l'excitation, un électron non liant de l'oxygène passe dans une orbitale π^* localisée pour moitié sur l'atome de carbone et pour moitié sur l'atome d'oxygène.

En spectroscopie d'absorption et de fluorescence, deux types importants d'orbitales sont à considérer: les orbitales moléculaires occupées de plus haute énergie (HOMO: Highest Occupied Molecular Orbitals) et les orbitales moléculaires inoccupées de plus basse énergie (LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ces dénominations sont relatives à l'état fondamental. Par exemple, dans le cas du méthanal, l'HOMO est l'orbitale n et la LUMO est l'orbitale π^* (Figure 1.1).

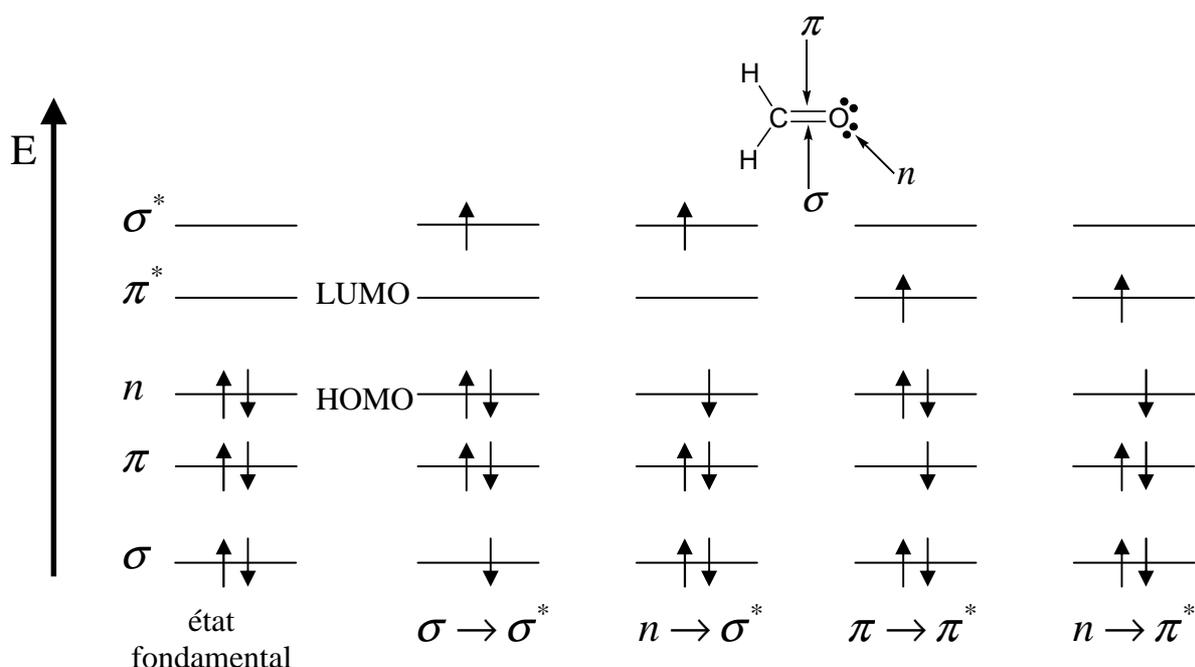


Figure 1.1: Niveaux d'énergie des orbitales moléculaires dans le méthanal et diverses transitions électroniques possibles.

Quand, au sein d'une molécule à l'état fondamental, un de deux électrons de spins opposés d'une orbitale moléculaire est promu dans une orbitale moléculaire d'énergie plus élevée, son spin est en principe inchangé de telle sorte que le nombre quantique total de spin ($S = \sum s_i$, avec $s_i = +1/2$ ou $-1/2$) reste égal à zéro (diamagnétique). Les multiplicités des états fondamental et excité ($M = 2S+1$) étant égales à 1, ces deux états sont appelés états *singlets* (habituellement notés S_0 pour l'état fondamental et S_1, S_2, \dots pour les divers états excités) (Figure 1.2). La transition correspondante est appelée transition singulet-singulet. Une molécule dans un état singulet peut subir une conversion vers un état dans lequel l'électron peut renverser son spin par une interaction spin-orbite; dans ces conditions, il y a deux électrons ayant leurs spins parallèles et de même sens, le nombre quantique total de spin est égal à 1 (paramagnétique) et la multiplicité est de 3, cet état est appelé état *triplet*. Conformément à la règle de Hund, l'état triplet a une énergie inférieure à celle de l'état singulet de même configuration.

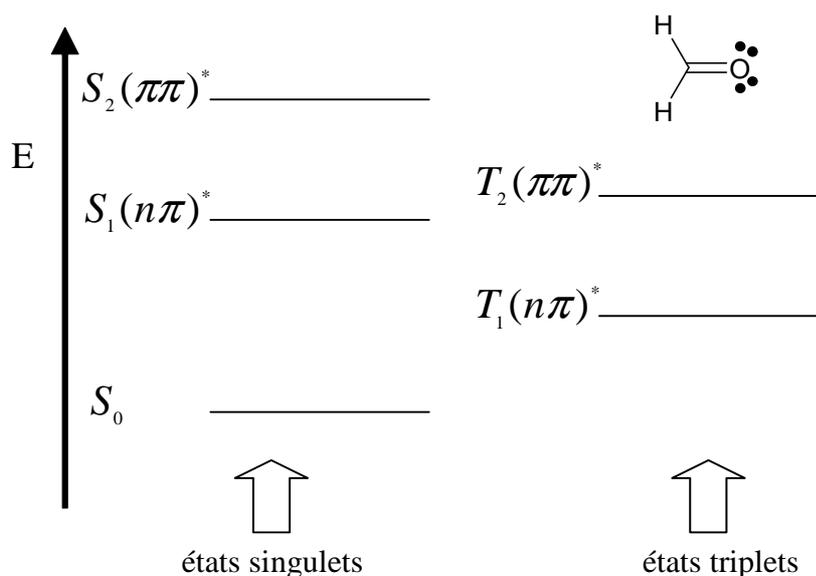
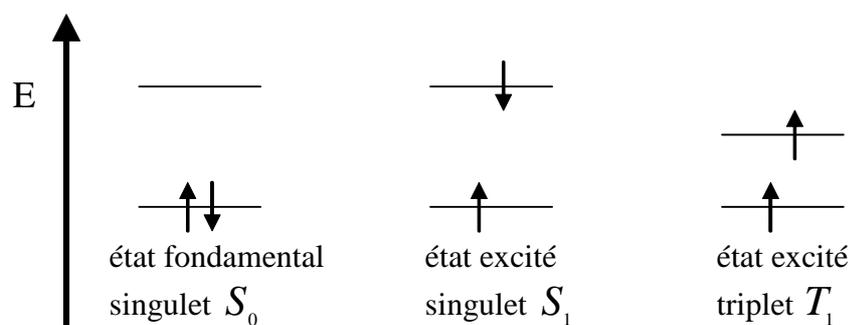


Figure 1.2: Représentation des états électroniques moléculaires singulet et triplet dans le méthanal.

Dans une molécule comme le méthanal, les orbitales liantes et non liantes sont localisées. Une description en termes d'orbitales localisées est valable pour les orbitales σ des liaisons simples et pour les orbitales π des doubles liaisons localisées, mais elle n'est plus valable dans le cas des simples et doubles liaisons carbone-carbone (dans les systèmes dits conjugués): en effet, le recouvrement des orbitales π permet la délocalisation des électrons (effet de résonance). Le butadiène et le benzène sont des cas simples de systèmes conjugués respectivement linéaires et cycliques.

Puisque les orbitales σ et π ne se recouvrent pas, le système d'électron π peut être considéré comme indépendant des liaisons σ . Il convient de remarquer que l'énergie de la première transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est d'autant plus faible que le nuage d'électrons π est plus étendu; en conséquence, la bande d'absorption correspondante se situera d'autant plus vers les grandes longueurs d'onde (effet bathochrome). Cette règle s'applique aux systèmes conjugués linéaires (polyènes) et cycliques (molécules aromatiques).

Il faut noter que dans le cas des énones: les états triplets des énones excités sont moins énergétiques que les états singulets correspondants et l'écart $\Delta E = E^1(\pi\pi)^* - E^3(\pi\pi)^*$ est bien plus important que l'écart $\Delta E = E^1(n\pi)^* - E^3(n\pi)^*$. Il en résulte que l'écart entre les états triplets est moins important que l'écart entre les états singulets, il faut distinguer entre deux cas, dans le premier cas, l'état triplet ${}^3(n\pi)^*$ est moins énergétique que l'état triplet ${}^3(\pi\pi)^*$ et l'inverse dans le deuxième cas (Figure 1.3). La position des deux états triplets ${}^3(n\pi)^*$ et ${}^3(\pi\pi)^*$, l'un par rapport à l'autre, change suivant deux effets: la structure de molécule et le solvant. En général on favorise le deuxième cas en augmentant la polarité de solvant. Il reste à noter que dans le cas d'une lactone cyclique α,β -insaturée comme la furanone, on observe le deuxième cas seulement quelque soit le solvant utilisé.

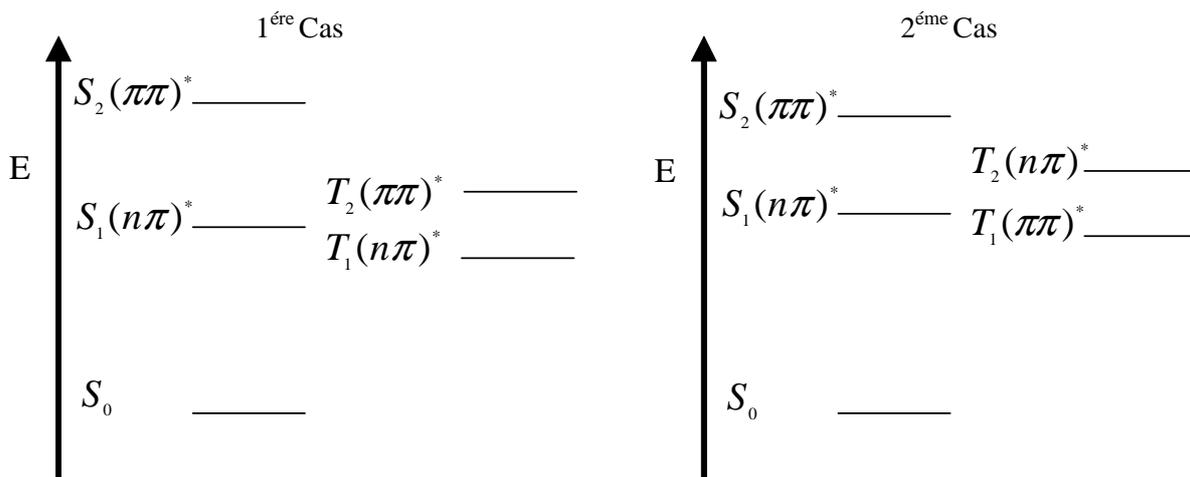


Figure 1.3: Représentation des états électroniques moléculaires singulets et triplet dans les énonés.

Selon le principe de Franck-Condon, le temps requis pour l'absorption d'un quantum de lumière et le passage d'un électron à l'état excité qui en résulte, est si court (environ 10^{-15} s), comparé à la période de vibration de la molécule (environ 10^{-13} s), que, pendant ce temps d'absorption et d'excitation, la position relative des noyaux (distances internucléaire r) ou leurs énergies cinétiques ne changent pas de façon appréciable (Figure 1.4). Il découle ainsi de ce principe que les transitions électroniques entre deux surfaces d'énergie potentielle peuvent être représentées par des verticales reliant ces surfaces (une transition entre deux niveaux sera impossible si on ne peut relier ceux-ci par une droite verticale).

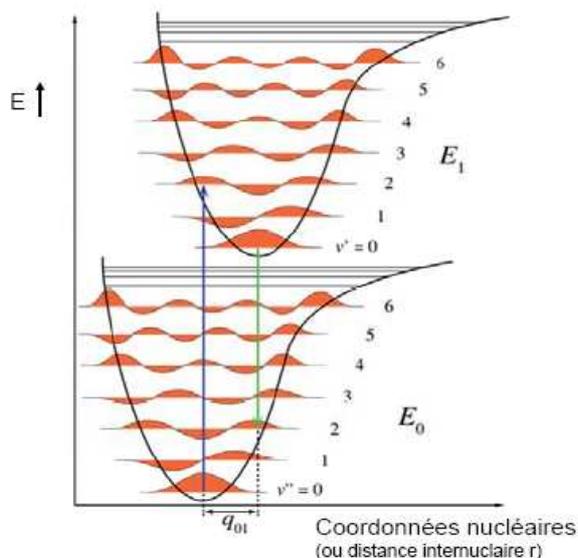
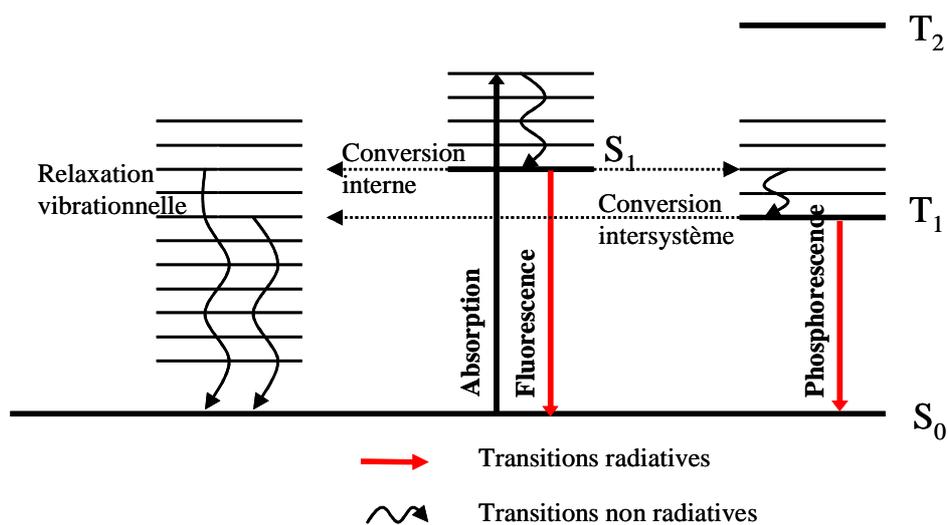


Figure 1.4: Courbes d'énergie potentielle pour l'état fondamentale S_0 et un état excité.

La conséquence de ce principe de Franck-Condon est que la transition électronique verticale intercepte la courbe de potentielle de l'état excité à un niveau qui correspond à une énergie vibrationnelle (et rotationnelle) excédentaire ($v > 0$). Ce type de transition, correspondant à une excitation à la fois électronique et vibrationnelle, est appelé transition *vibronique*. Le déplacement de coordonnées nucléaires observé sur la figure 1.4 entre l'état fondamental et l'état excité est noté q_{01} . Dans un cas simple d'une molécule diatomique, l'axe des coordonnées nucléaires se réfère à la distance internucléaire (r).

1.3 Processus de désactivation des molécules

Le diagramme de Jablonski-Perrin³ permet une représentation schématique de la répartition de l'énergie résultant de l'absorption d'un photon par une molécule (Figure 1.5).



Temps caractéristiques

- Absorption: 10^{-15} s
- Relaxation vibrationnelle: 10^{-12} - 10^{-10} s
- Durée de vie de l'état excité S_1 : 10^{-10} - 10^{-5} s (Fluorescence)
- Passage (ou croisement) intersystème (CIS): 10^{-9} - 10^{-7} s
- Conversion interne (CI): 10^{-9} - 10^{-8} s
- Durée de vie de l'état excité T_1 : 10^{-6} -1 s (Phosphorescence)

Figure 1.5: Diagramme de Jablonski-Perrin.

Une molécule dans un état excité peut se désactiver à travers des processus radiatifs ou non radiatifs. Les processus radiatifs sont accompagnés par l'émission d'un photon et sont appelés

luminescence. Au cours du processus de *fluorescence*, l'émission se produit entre deux états singulets. La durée de vie de l'état singulet est très courte, 10^{-9} à 10^{-5} s; le temps de décroissement de l'intensité de fluorescence sera du même ordre de grandeur. Si l'émission se produit entre deux états de multiplicité différentes (triplets vers singulet), elle est appelée *phosphorescence*. La désactivation par phosphorescence est interdite par les règles de sélection et est donc relativement lente de l'ordre de 10^{-6} à 1 s. À température ambiante, la phosphorescence est en général un processus très défavorisé, car la désactivation de l'état triplet se fait, de préférence, par un processus collisionnel qui est généralement un processus non radiatifs. Pour pouvoir l'observer, il faut effectuer des mesures à très basse température pour diminuer considérablement le nombre de collisions: on opère en général à la température de l'azote liquide (77 K).

Quand une molécule retourne d'un état singulet excité S_n à un état singulet moins énergétique S_{n-1} (transition non radiative entre deux états électroniques de même multiplicité de spin), sans émettre de radiation, toute l'énergie d'excitation est transformée en chaleur. Ce processus est appelé *conversion interne* (CI) et se fait dans un temps d'autant plus court que la différence énergétique entre l'état fondamental et l'état excité est faible (la conversion interne de S_2 vers S_1 est plus efficace que S_1 vers S_0 en raison de la différence d'énergie beaucoup plus grande entre S_1 et S_0). On a tout d'abord transition non radiative vers un niveau vibrationnellement excité de l'état fondamental (10^{-8} à 10^{-9} s), isoénergétique de l'état S_1 , puis relaxation vibrationnelle (10^{-12} à 10^{-10} s) dans l'état fondamental. Notons qu'en phase liquide, la relaxation vibrationnelle intervient lorsque la molécule perd son excès d'énergie vibrationnelle par collision avec le solvant ou d'autres molécules de soluté.

Le passage *intersystème* ou *croisement intersystème* (CIS) est une transition non radiative entre deux niveaux vibrationnels appartenant à des états électroniques de multiplicités différentes, tout d'abord un couplage entre l'état S_1 excité vibrationnellement et l'état vibrationnel isoénergétique d'un état triplet, puis relaxation vibrationnelle jusqu'à l'état vibrationnel zéro de l'état triplet. Le passage intersystème peut être suffisamment rapide (10^{-7} - 10^{-9} s) pour entrer en compétition avec les autres voies de désactivation à partir de S_1 (fluorescence et conversion interne $S_1 \rightarrow S_0$). Le passage entre deux états de multiplicités différentes est en principe interdit, mais le couplage spin-orbite (c'est-à-dire le couplage entre le moment magnétique orbital et le moment magnétique de spin) peut être suffisamment important pour le rendre possible.

1.4 Rappel général sur les mécanismes de transfert d'énergie et d'électron

La luminescence n'est pas le seul moyen de désactivation des états excités des molécules organiques (Figure 1.6). D'autres processus sont en compétition avec la luminescence: des processus photochimiques (rupture de liaison, isomérisation, dimérisation..), et des processus photophysiques comme la conversion interne et la conversion intersystème déjà étudiées, où le transfert d'énergie et d'électron traité dans ce paragraphe.

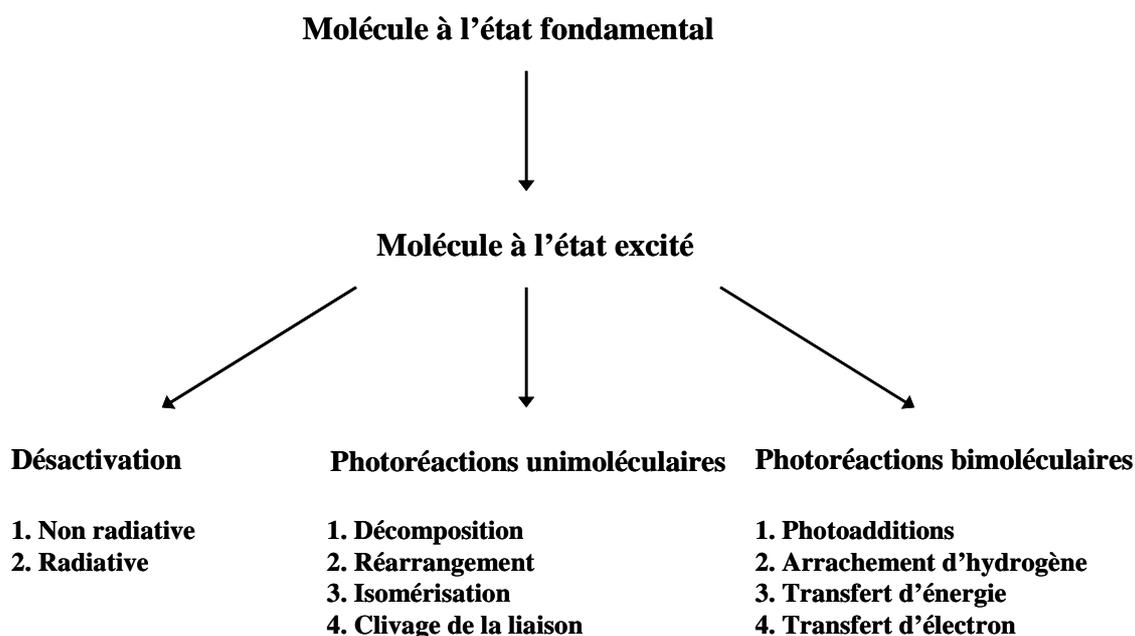
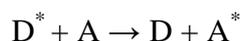


Figure 1.6: Voies de désactivation d'une molécule à l'état excité.

1.4.1 Le transfert d'énergie d'excitation

Le transfert d'énergie d'une molécule excitée (donneur) à une molécule chimiquement différente s'effectue selon le schéma général suivant:

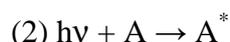
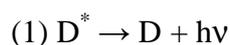


Un transfert d'énergie peut se produire quelles que soient la nature et la multiplicité des états D^* et A , à condition toutefois que l'énergie de D^* soit supérieure à celle de A^* et que le transfert d'énergie soit plus rapide que la durée de vie de D^* . Le transfert d'énergie se fait avec conservation du spin. Après le transfert, le donneur retournera toujours à l'état

fondamental. L'accepteur A peut être soit une molécule à l'état fondamental (c'est le cas général), soit une molécule déjà excitée.

1.4.1.1 Distinction entre transfert d'énergie radiatif et non radiatif

Il est important de faire la distinction entre transfert radiatif et transfert non radiatif. Le transfert radiatif est un processus à deux étapes: un photon émis par un donneur D est absorbé par un accepteur chimiquement différent (A):



Une des conséquences du transfert radiatif est une diminution de l'intensité de fluorescence dans la région de recouvrement spectral.

Au contraire, le transfert non radiatif se produit sans émission de photon; il résulte de l'interaction à courte ou longue distance entre molécules.

Les transferts radiatifs et non radiatifs ont diverses conséquences sur les caractéristiques de l'émission de fluorescence du donneur, ce qui permet de faire la distinction entre ces deux types de transfert.

1.4.1.2 Transfert d'énergie non radiatif

Le transfert non radiatif de l'énergie d'excitation requiert une interaction entre une molécule donneuse et une molécule accepteuse. Il ne peut se produire que si le spectre d'émission du donneur recouvre partiellement le spectre d'absorption de l'accepteur (Figure 1.7) afin qu'il existe une correspondance en énergie entre des transitions vibroniques du donneur et des transitions vibroniques de l'accepteur.

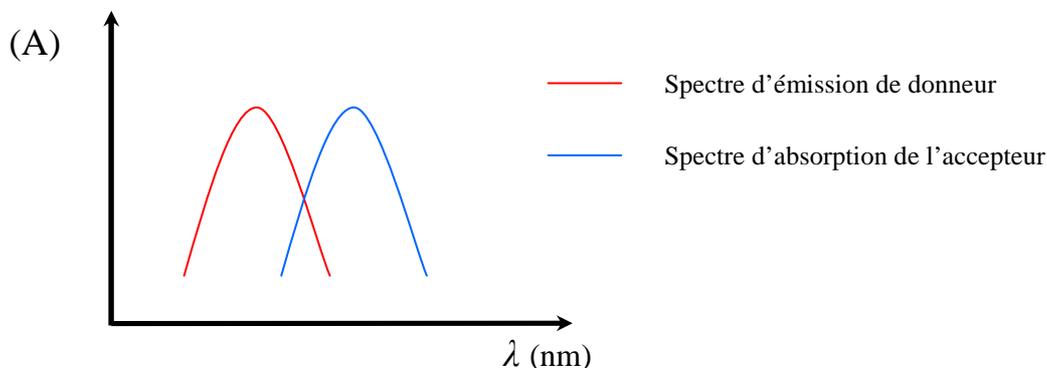


Figure 1.7: Illustration du recouvrement spectral entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur.

Le transfert d'énergie peut résulter de différents mécanismes d'interaction. Les interactions peuvent être coulombiennes et/ou dues à un recouvrement d'orbitales. Nous nous intéresserons aux transferts d'énergie non radiatifs par le mécanisme de Dexter et de Förster.

➤ Mécanisme de Dexter^{4,5}.

Le transfert d'énergie par échange d'électrons nécessite que D^* et A soient très rapprochés pour qu'il y ait un recouvrement spatiaux des orbitales. Comme illustré dans la figure 1.8, D^* transfère un électron vers la LUMO de A et, simultanément, A transfère un électron de son HOMO vers l'orbitale correspondante de D (Figure 1.8).

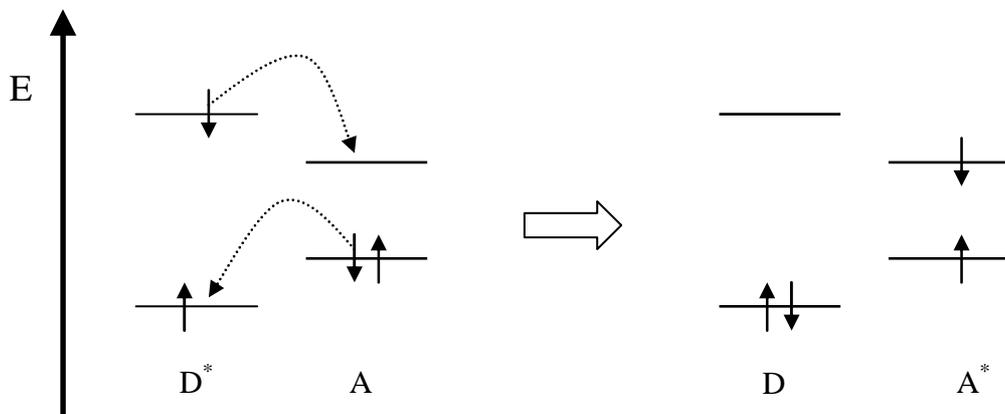


Figure 1.8: Mécanisme du transfert d'énergie selon Dexter.

➤ Mécanisme de Förster^{4,6}

Ce mécanisme (coulombique) correspond au processus de transfert d'énergie au cours duquel un électron initialement excité du donneur D retourne dans son orbitale de l'état fondamental de D, tandis que simultanément un électron de l'accepteur A passe dans un état excité (Figure 1.9).

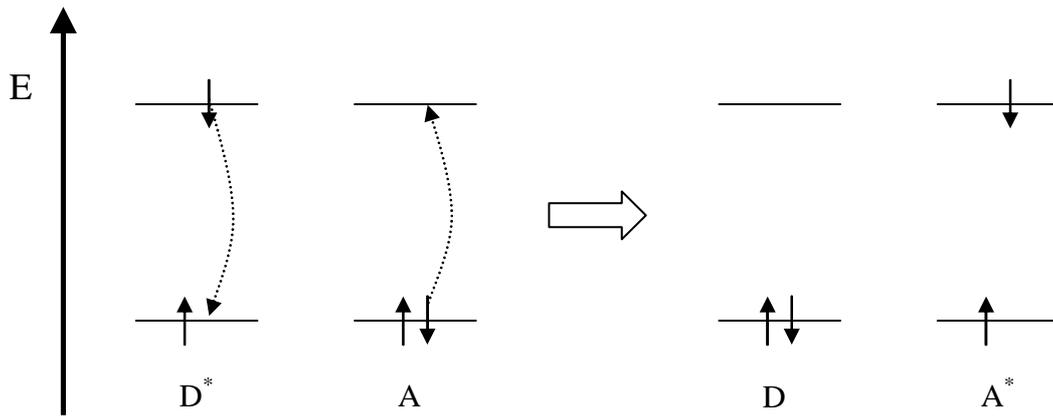


Figure 1.9: Mécanisme de transfert d'énergie selon Förster.

1.4.2 Le transfert d'électron de type réducteur ou oxydant⁷

Dans des conditions photochimiques, le transfert d'électron devient possible même si une telle réaction n'est possible à l'état fondamental.

Une molécule photosensibilisante, excitée par la lumière, passe dans son état excité par déplacement d'un électron de son orbitale occupée vers une orbitale vacante de plus haute énergie. Il y a deux types de transfert d'électron (Figure 1.10), l'un étant oxydant (a) et l'autre réducteur (b).

Pour (a): le donneur est excité, l'électron se trouvant sur l'orbitale la plus haute en énergie du donneur excité D^* peut être transféré vers l'accepteur A pauvre en électron, le donneur D^* joue le rôle d'agent réducteur et est lui-même oxydé d'où un transfert d'électron oxydant.

Pour (b): l'accepteur est excité, A^* agit comme oxydant, il est alors réduit, d'où l'appellation de transfert d'électron réducteur.

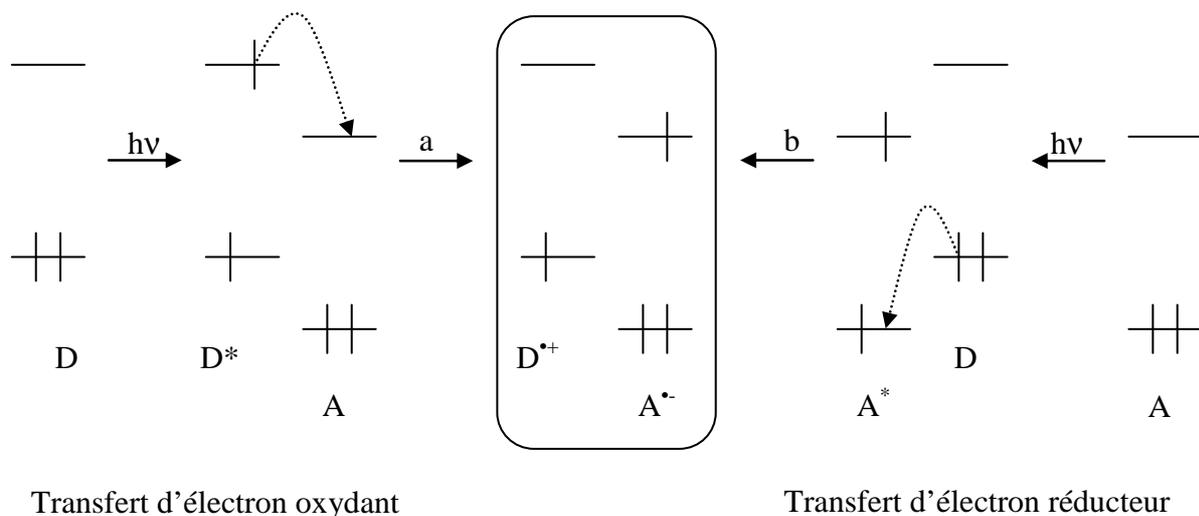


Figure 1.10: Transfert d'électron.

➤ Théorie de Marcus⁸

La théorie de Marcus est utilisée pour modéliser la cinétique du transfert d'électron entre un donneur D et un accepteur A. Soit A, soit D peuvent être excités. Dans un modèle, l'énergie potentielle des réactifs (complexe A^{••}D: Procasseur P) et des produits (complexe A^{••}D⁺: Successeur S) sont présentées par des paraboles (Figure 1.11). La réaction a lieu lorsque le système se trouve au point d'intersection a, où les deux courbes se croisent.

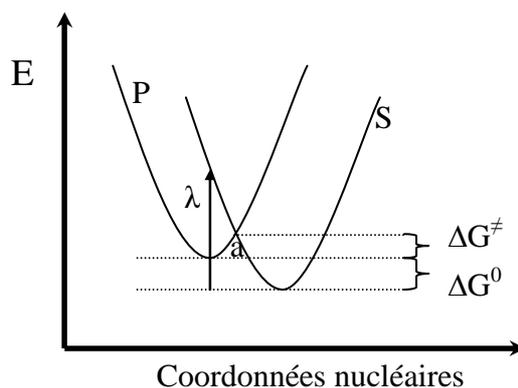


Figure 1.11: Profil énergétique pour une réaction de transfert d'électron unimoléculaire.

Où ΔG^\ddagger est l'énergie libre d'activation, ΔG^0 est l'énergie libre du système, λ est l'énergie de réorganisation (égale à la somme des énergies de réorganisation des molécules λ_v et du solvants λ_s).

$$\Delta G^\ddagger = \frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4 \cdot \lambda}$$

L'énergie de réorganisation des molécules, aussi appelé énergie de réorganisation interne, tient compte du changement de géométrie (angles, longueurs de liaisons...) entre l'état des réactifs (Procasseur) et l'état des produits (Successeur).

D'après ce modèle, on obtient l'expression suivante pour la constante de vitesse du transfert d'électron, qui est de type Arrhénius:

$$k_{ET} = A \cdot e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{R.T}\right)}$$

Où A est un facteur de pré-exponentiel.

➤ Modèle de Rehm-Weller

D'un point de vue dynamique, la description du transfert électronique s'explique par l'intervention de plusieurs structures supra-moléculaires (Schéma 1.12). Dans le milieu réactionnel, après excitation de l'accepteur A, les espèces A* et D diffusent l'une vers l'autre et donnent naissance à un complexe de rencontre (Processeur), dans lequel chaque entité garde sa propre identité. Des ajustements de la configuration relative des noyaux et des sphères de solvation conduisent le système à un complexe activé. Si le transfert d'électron a lieu, le complexe activé se relaxe vers le complexe successeur, c'est-à-dire une paire d'ions radicalaires, qui sont encore à une distance de rencontre.

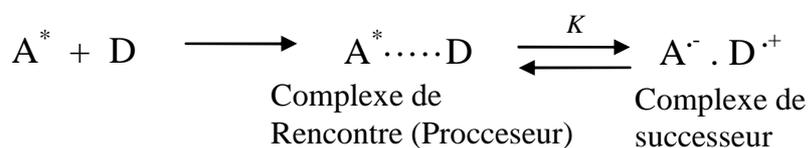


Figure 1.12: Chemins réactionnels pour le transfert d'électron selon Rehm-Weller.

k représente le transfert d'électron.

L'énergie libre du transfert d'électron est donnée par l'équation suivante.

$$\Delta G = E^{ox}(D) - E^{red}(A) - E^* + C$$

$E^{ox}(D)$ est le potentiel d'oxydation de donneur, $E^{red}(A)$ est le potentiel de réduction de l'accepteur, E^* est l'énergie de l'état qui prend part à la réaction du transfert d'électron C'est-à-dire l'énergie de l'état excité d'un des deux partenaires (Figure 1.15). C le terme coulombique est négligeable si la réaction a lieu dans des solvants polaires.

L'exothermie de transfert d'électron photo-induite par rapport à un transfert d'électron endotherme à l'état fondamental d'un couple donneur-accepteur est bien illustré dans la figure 1.13.

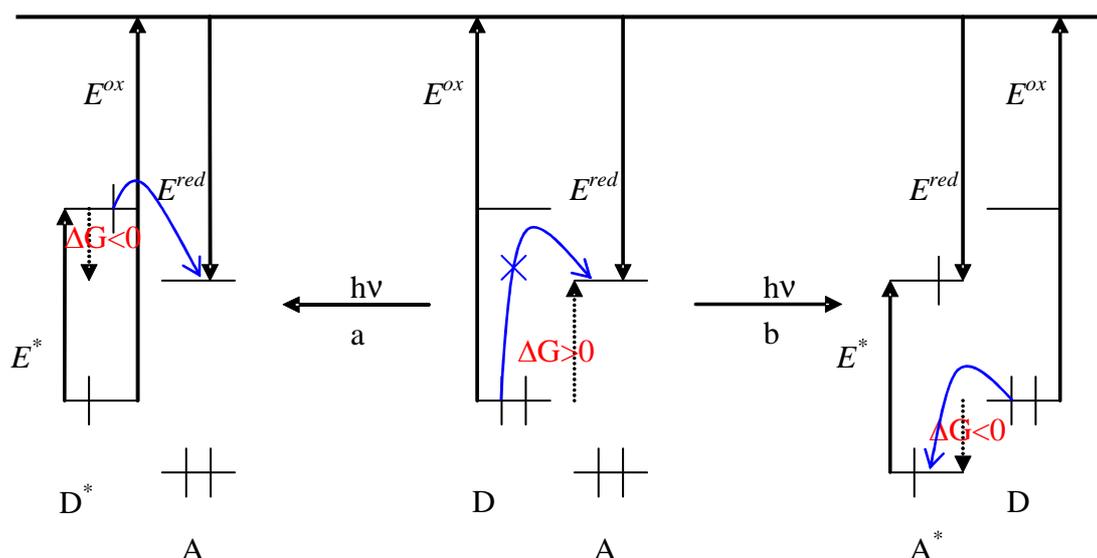


Figure 1.13

1.5 Formation d'excimères et d'exciplexes

L'exciplexe (**excited complex**) peut se former entre une molécule dans son état excité et une molécule à l'état fondamental. Les exciplexes possèdent la propriété d'émettre une fluorescence qui se situe toujours à des longueurs d'onde plus grandes que la fluorescence de l'espèce excitée non complexée.



Un exemple bien connu d'exciplexe est le complexe à l'état excité de l'anthracène et de la N,N-diéthylaniline⁹ (Figure 1.14).

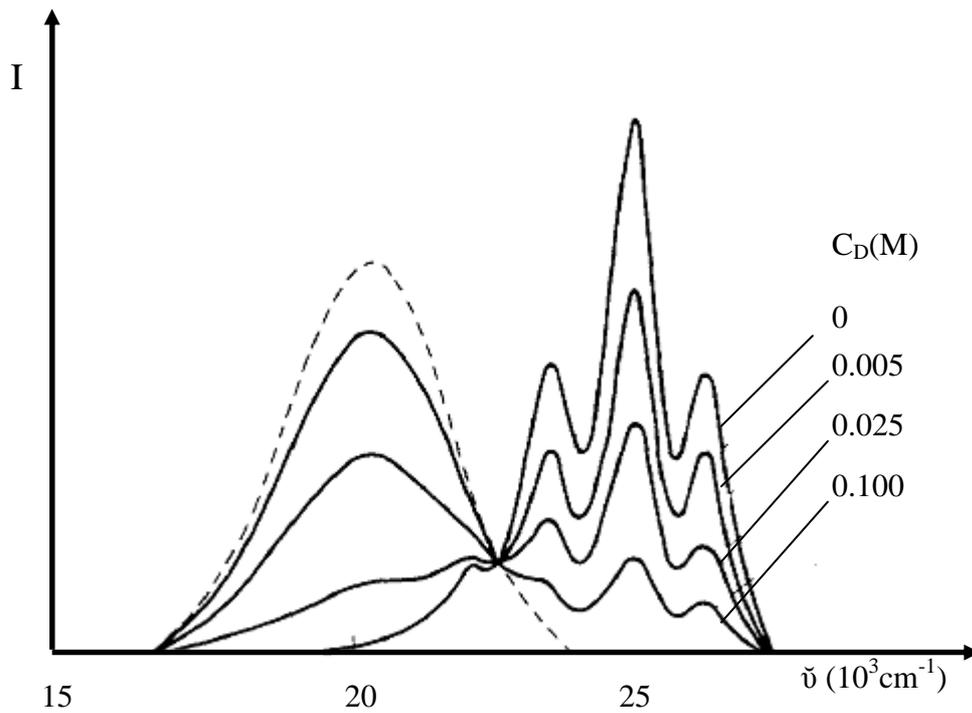


Figure 1.14

Les excimères sont des dimères à l'état excité. Le terme excimère résulte de la contraction de « **excited dimer** ». Ils sont formés par collision d'une molécule excitée et d'une molécule de même type non excitée M.



Un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques comme le naphthalène ou le pyrène peuvent former des excimères.

1.6 Références bibliographiques

- ¹ D. Carreau, thèse: Photochimie du trans-anéthole, Université de Bordeaux I, **2006**.
- ² B. Valleur, *Fluorescence Moléculaire*, 1^{er} édition, De Boeck&Larcier, **2004**.
- ³ B. Valeur, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- ⁴ A. Gilbert, J. Baggott, *Essentials of molecular photochemistry*, Black well scientific publications. London, **1991**.
- ⁵ D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836.
- ⁶ T. Förster, *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7.
- ⁷ M. D. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 365.
- ⁸ R.A. Marcus, *Chemistry* **1992**, 69-92, D.J. McLennan, *J. Chem. Educ.*, **1976**, *53*, 348-351.
- ⁹ A. Weller, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 115-123.

Chapitre 2: Réaction radicalaire photo sensibilisée de dérivé de furanone

2.1 Introduction

Nous allons montrer que l'irradiation de furanones fonctionnalisées en présence d'acétone comme sensibilisateur permet d'obtenir par une réaction photochimique régiosélective intramoléculaire des produits d'addition. Dans ce contexte, nous avons fonctionnalisé d'une part des furanones racémiques par un groupement de dihydropyrane et d'autre part par un dérivé de sucre acétylé. En outre nous avons utilisé dans ce dernier cas des furanones énantiomériquement purs afin d'étudier systématiquement l'influence de la configuration sur la réaction ainsi que les effets stériques (Schéma 2.1).

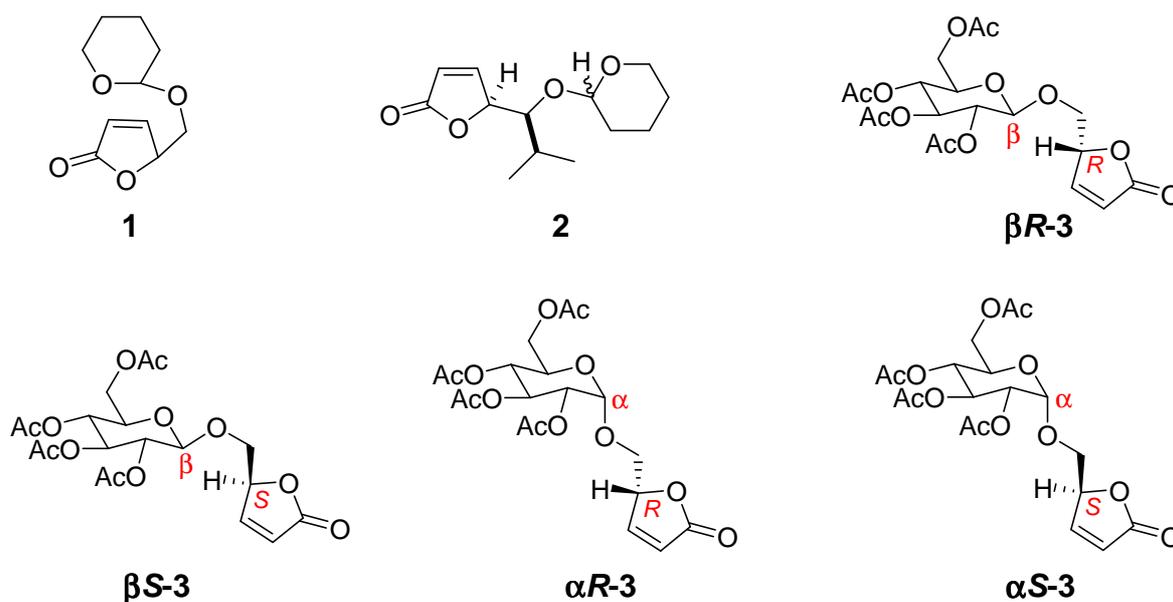


Schéma 2.1: Synthèse des molécules à base de furanone.

Dans cette réaction photochimique intramoléculaire et selon le mécanisme proposé, un transfert d'hydrogène a lieu. Ce type de transfert est l'une des réactions les plus importantes en chimie et en biologie.

2.2 Rappels bibliographiques

2.2.1 Rappels sur les mécanismes de transfert d'hydrogène

Deux mécanismes¹ peuvent être envisagés pour cette transformation:

(a) *Transfert d'électron suivi de celui du proton*

Dans ce type de réaction, un électron est transféré, suivi par une réaction d'échange de proton. Le radical cation est déprotoné par le radical anion (Schéma 2.2). Dans le cas des transformations photochimiques, le transfert d'électron entre les réactifs partenaires est activé par l'excitation électronique de l'un de ces réactifs². Les aspects thermodynamiques de ce processus sont spécifiées par l'équation de Rehm-Weller^{3,4} alors que la cinétique est décrite par la théorie de Marcus^{4,5}.

(b) *Transfert simultané de proton et d'électron*

Dans ce mécanisme, l'électron et le proton sont transférés presque simultanément. Cette réaction a lieu quand le transfert d'électron est défavorisé alors que la formation de deux espèces radicalaires à partir d'une molécule photochimiquement excitée et un donneur d'hydrogène est thermodynamiquement favorable.

Dans ce contexte, deux réactions photochimiques sur deux composés carboxylés α,β -insaturés peuvent conduire d'une manière significative à des produits différents.

Selon que le processus de transfert d'hydrogène est effectué suivant le mécanisme a ou b.

(a) Dans le premier cas, le transfert d'électron (Schéma 2.2) se fait à partir de l'amine tertiaire **4** vers l'énone excitée photochimiquement **5**, ce qui conduit à la formation d'un paire des radicaux ions **I** et **II**^{6,7}. Un proton est ensuite transféré du composé **I** vers le composé **II**. Dans le composé **II** la basicité de Brønstedt est localisée sur l'atome d'oxygène. Le choix d'un solvant polaire aprotique (comme l'acétonitrile) permet de favoriser le départ d'un proton, alors qu'un solvant polaire protique (comme le méthanol) favorise le départ d'un cation triméthylsilyle pour générer les radicaux α -aminoalkyles correspondants **III** et **V**. La combinaison de radical **IV** avec **III** conduit à la formation de produit **6** et la réaction de **V** donne le produit **7**. Les rendements obtenus pour cette réaction en fonction du solvant utilisé sont mentionnés dans le tableau 2.1. Des réactions similaires ont été également réalisées^{8,9}.

Ce type de réaction conduit à la formation d'une liaison C-C en position β du composé carboxylé α,β -insaturé. Ce mécanisme est favorisé par l'augmentation du caractère donneur d'électron (potentiel de réduction) des amines tertiaires^{7,10}.

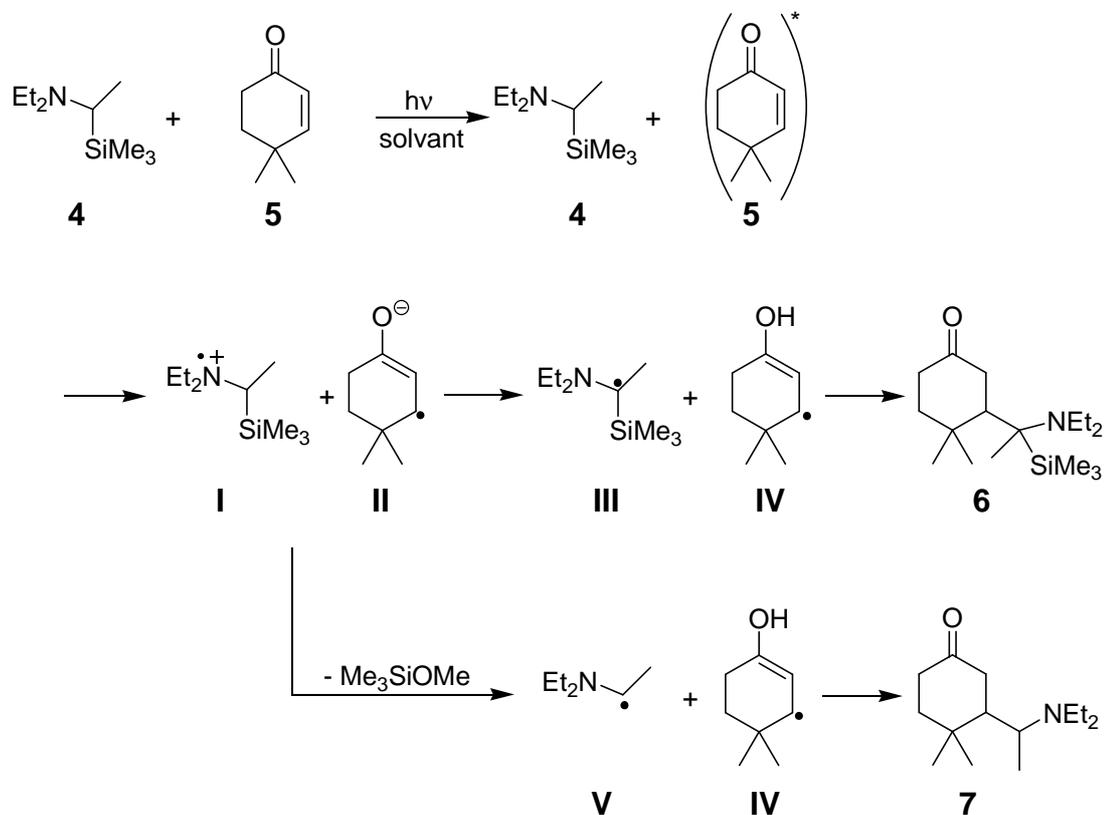


Schéma 2.2: Transfert d'hydrogène se fait en deux étapes.

Tableau 2.1: Rendement de réaction de transfert d'hydrogène en fonction du solvant.

Solvant	Rendement	
	6	7
MeCN	70%	5%
MeOH	30%	60%

Selon un mécanisme analogue, ce type de produits peut être obtenu par une réaction photochimique dans laquelle le radical α -aminoalkyle est généré par transfert d'électron de l'amine tertiaire vers le sensibilisateur excité^{9,11,12,13,14,15,16,17}. Dans ce cas le composé carboxylé α,β -insaturé reste à l'état fondamental. L'addition de dérivé de la pyrrolidine **8** sur une lactone α,β -insaturée **9** s'effectue selon ce mécanisme. La benzophénone est dans ce cas utilisée comme sensibilisateur¹⁸ (Schéma 2.3).

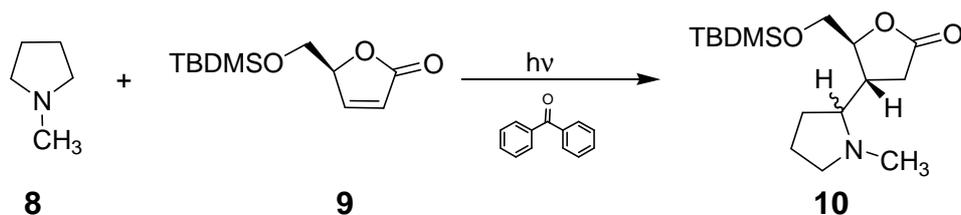


Schéma 2.3: Réaction photochimique en présence d'un sensibilisateur.

D'autres radicaux α -aminoalkyle, hydroxyalkyle, radicaux d'acyle ou d'alkyle peuvent également être ajoutés photochimiquement sur des systèmes α,β -insaturés en utilisant un sensibilisateur^{12,13,19,20,21,22,23}. Les radicaux sont générés par transfert d'hydrogène vers le sensibilisateur excité photochimiquement. Ils sont ensuite ajoutés sur le système α,β -insaturé qui sont à l'état fondamental. Cette réaction d'addition s'effectue par conséquent sur la position β (Schéma 2.3). Cette régiochimie est principalement induite par le caractère nucléophile de ces radicaux²⁴.

(b) Dans le second cas de transfert d'hydrogène, les deux particules, l'électron et le proton sont transférés presque simultanément. Cette étape est également appelée arrachement d'hydrogène. L'irradiation du dérivé de furanone **11** en présence d'acétone comme sensibilisateur conduit au passage de ce composé à l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$. L'hydrogène est transféré du $-\text{CH}_2$ du benzyle vers la position β de la furanone²⁵. La régiosélectivité de cette étape peut être expliquée par la densité élevée du spin en position β après la relaxation vibrationnelle de la furanone excitée $^3(\pi\pi)^*$ **VI**^{26,27}. La diminution de densité de spin en position α est due à la délocalisation électronique. La combinaison radicalaire intramoléculaire de l'intermédiaire **VII** conduit à la formation du produit final **12**²⁸ avec la formation d'une liaison C-C en position α de l'entité de furanone (Schéma 2.4).

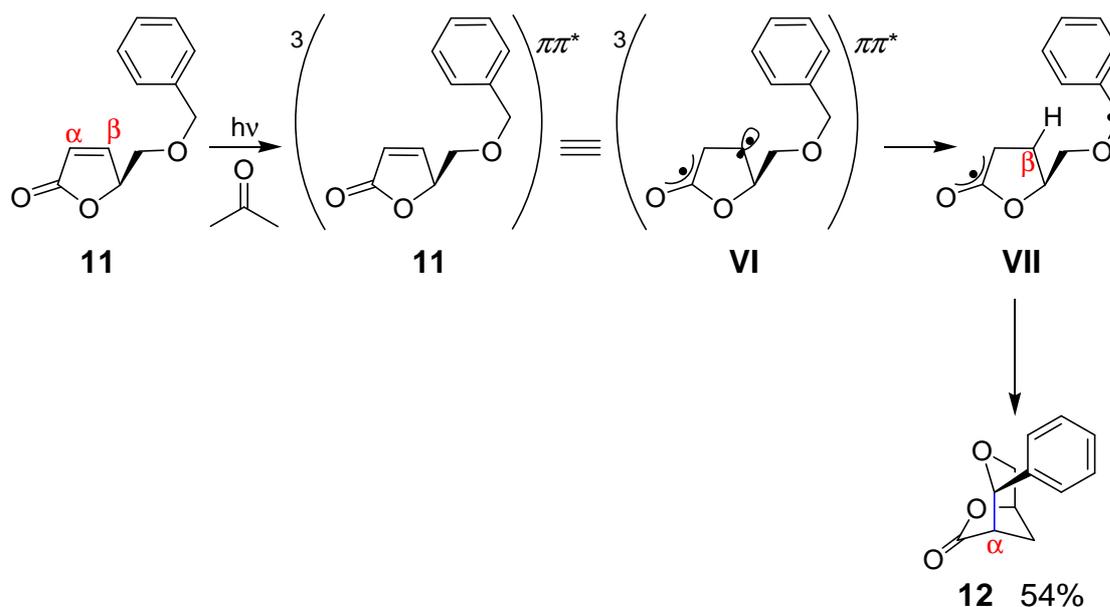


Schéma 2.4: Transfert d'hydrogène en une seule étape.

D'après ce qui précède, nous pouvons conclure que les transformations photochimiques induites par un transfert d'électron suivi par transfert de proton (mécanisme a) vers des composés carboxylés α,β -insaturés à l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$ ou par arrachement d'hydrogène à partir d'un état excité $^3(\pi\pi)^*$ conduisent aux différents régioisomères du produit final. Dans le premier cas, une liaison C-C est générée en position β par contre dans le deuxième cas, une telle liaison est formée en position α du composé carboxylé α,β -insaturé.

Dans le cadre de l'application à la synthèse organique, les composés carboxylés α,β -insaturés, à l'état fondamental subissent facilement une addition nucléophile en position β (addition de Michael)^{29,30}. La fonctionnalisation en position α est plus difficile. Elle peut être effectuée par une réaction tandem (fonctionnalisation en position β puis en position α)^{15,24,29,31}. Cependant, certaines méthodes tel que la réaction de Baylis-Hillman^{29,32} permettent de fonctionnaliser efficacement des dérivés α,β -insaturés en position α . (Schéma 2.5).

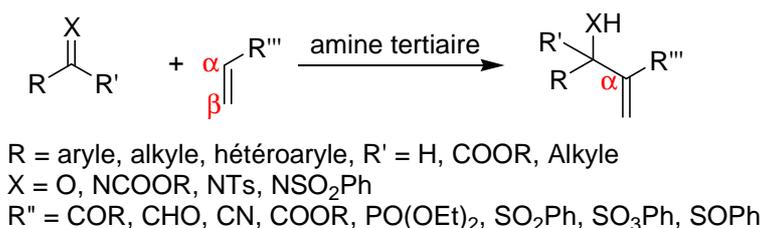


Schéma 2.5

En photochimie la fonctionnalisation en position α a été peu décrite. Un exemple intéressant a été rapporté par le groupe de Paquette dans le contexte de la synthèse de (+)-Pleuromutiline²⁸. La formation de liaison C-C se fait en position α alors que le produit attendu par les auteurs était le produit résultant de la formation d'une liaison C-C en position β . (Schéma 2.6).

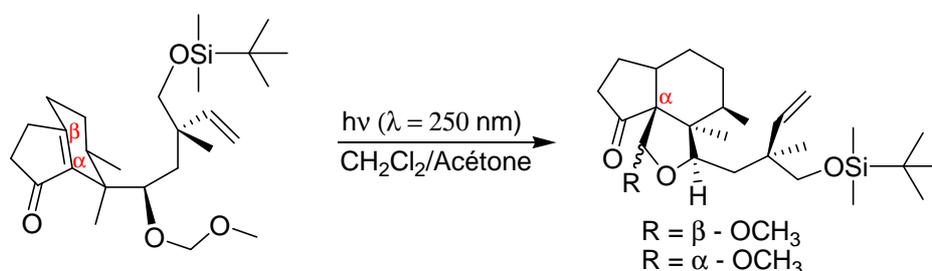


Schéma 2.6

2.2.2 Effet anomérique

Dans notre étude, la transformation photochimique de furanones fonctionnalisées par un cycle tétrahydropyrane ou un sucre (Schéma 2.1) a été effectuée. Dans ce type de transformation l'effet anomérique cinétique et thermodynamique peut jouer un rôle important.

Un monosaccharide comme le glucose peut adopter deux formes qui sont des épimères (diastéréoisomères ne diffèrent que par la configuration d'un seul centre). La différence de configuration se situe au niveau du carbone 1, le carbone anomérique. Les épimères, différents de par la configuration du carbone anomérique, sont également appelés anomères.

L'effet anomérique thermodynamique se définit comme étant la préférence pour un substituant électro-négatif adjacent à un hétéroatome d'un cycle cyclohexanique à s'orienter de manière axiale.

Deux phénomènes doivent être considérés afin d'expliquer pleinement le gain énergétique observé pour une orientation pourtant plus encombrée stériquement. (1) D'une part, l'anomère α serait pourvu d'une plus grande stabilité en raison d'une rétrodonation électronique par hyperconjugaison entre l'orbitale n, du doublet d'électrons libres sur l'hétéroatome endocyclique, et de l'orbitale anti-liante σ^* du lien entre le carbone anomérique et son substituant (figure 2.1). (2) D'autre part, le dipôle formé par le substituant anomérique dans la configuration équatoriale donnerait lieu à des répulsions de dipôles à dipôles avec celui inhérent au cycle, ce qui contribuerait davantage à favoriser l'orientation axiale de l'anomère α , où les dipôles sont orientés dans des directions opposées³³.

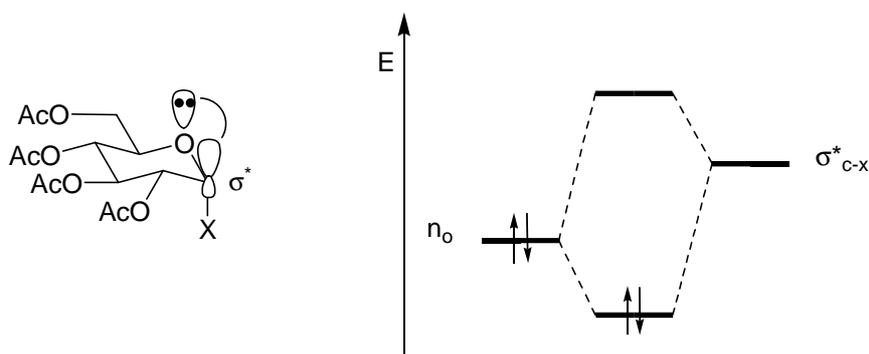


Figure 2.1

L'effet anomérique cinétique^{33,34} a pour origine le recouvrement entre les orbitales non-liantes des oxygènes et l'orbitale anti-liante σ^* de la liaison C-H sur le carbone adjacent^{33,35}. Les oxygènes à la fois endocyclique et exocyclique peuvent être impliqués dans l'effet anomérique cinétique³⁶.

Si l'on considère l'anomère α , la liaison C-H en position 5 a une réactivité importante en raison du recouvrement de l'orbitale non-liante de l'oxygène endocyclique, alors que la liaison C-H anomérique (position 1) a une réactivité accrue en raison du recouvrement de l'orbitale non-liante de l'oxygène exocyclique.

Si l'on considère l'anomère β , la liaison C-H en position 5 a une réactivité plus élevée en raison du recouvrement de l'orbitale non-liante de l'oxygène endocyclique, alors que la liaison C-H en position 1 a une réactivité accrue en raison à la fois du recouvrement de l'orbitale non-liante de l'oxygène endocyclique et de l'oxygène exocyclique

La réaction du 2-méthoxy-4-méthyltetrahydropyran sous irradiation en présence de benzophénone illustre ce type d'effet. L'arrachement d'hydrogène par la benzophénone excitée photochimiquement est huit fois plus rapide sur l'anomère β que l'anomère α ³⁷(Schéma 2.7). Ce qui conduit à une plus grande réactivité de la liaison C-H en position 1 pour l'anomère β par rapport à l'anomère α .

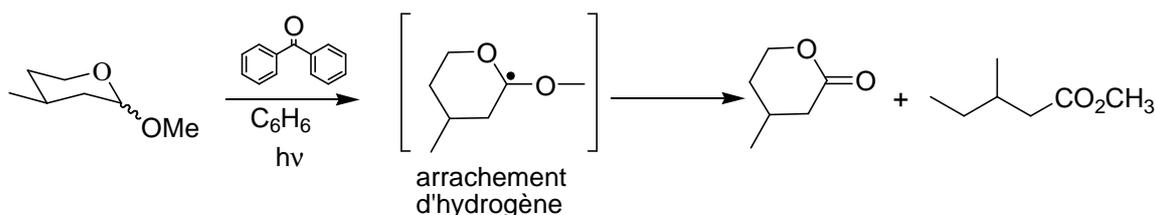


Schéma 2.7

La plus grande réactivité de l'anomère β dans ce cas (Schéma 2.7) est due aux interactions des orbitales occupées par la paire libre de l'oxygène endocyclique et de l'oxygène du groupe méthoxy exocyclique avec l'orbitale anti-liante de la liaison C-H en position α anomérique. En revanche dans l'anomère α il existe une seule interaction, entre l'orbitale occupée par la paire libre de l'oxygène du groupe méthoxy exocyclique et l'orbitale anti-liante σ^* de liaison C-H en position β anomérique (Figure 2.2).

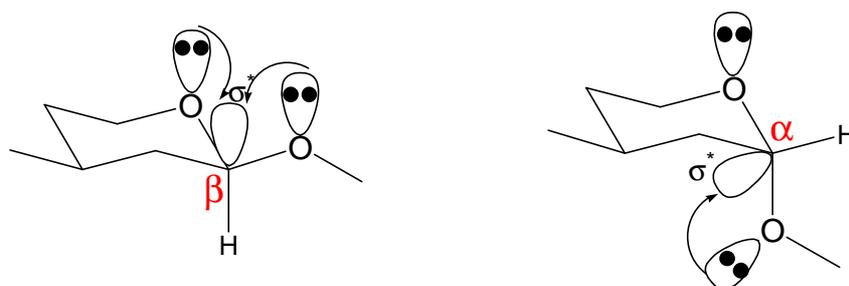


Figure 2.2

Nous avons décidé d'étudier en détail les facteurs stéréoelectroniques qui contrôlent la réactivité et la stéréosélectivité de ce type de réaction. Ces études pourront être utiles pour une application systématique de ce type de transformation en synthèse organique. Deux étapes doivent être particulièrement discutées:

- L'arrachement d'hydrogène intramoléculaire de la furanone excitée $^3(\pi\pi)^*$.
- La combinaison radicalaire résultant du biradical intermédiaire à l'état triplet.

2.3 Résultats et discussion

2.3.1 Réaction photochimique des composés 1 et 2

Dans un premier temps, nous avons irradié le composé racémique **1** à 300 nm dans l'acétonitrile et en présence d'acétone (Schéma 2.8).

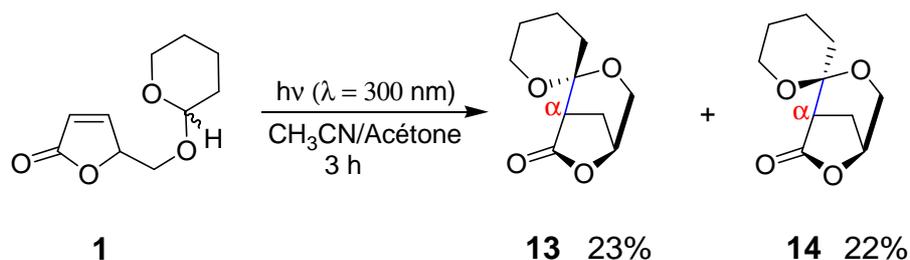


Schéma 2.8: Réaction photochimique du composé **1**.

Après trois heures d'irradiation, nous avons isolé par chromatographie sur gel de silice deux diastéréoisomères **13** et **14** avec un rendement de 23% et 22% respectivement. La structure du produit **14** a été confirmée par diffraction des rayons-X (Figure 2.3). La structure du composé **13** a été déterminée par comparaison de ses spectres de RMN avec les spectres de RMN du composé **14**. En absence d'acétone, aucune transformation du composé **1** n'a été observée.

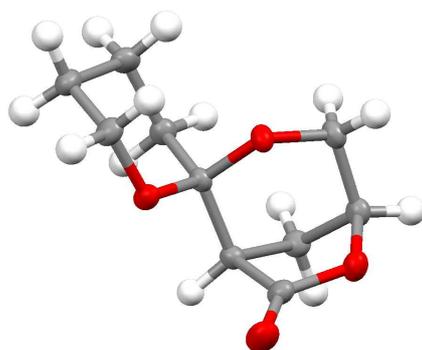


Figure 2.3: Structure cristalline rayons-X du produit **14**.

L'irradiation du composé racémique **2**³⁸ dans les mêmes conditions conduit à la formation des deux produits régioisomères **15** et **16** avec un rendement de 41% et 27% respectivement (Schéma 2.9).

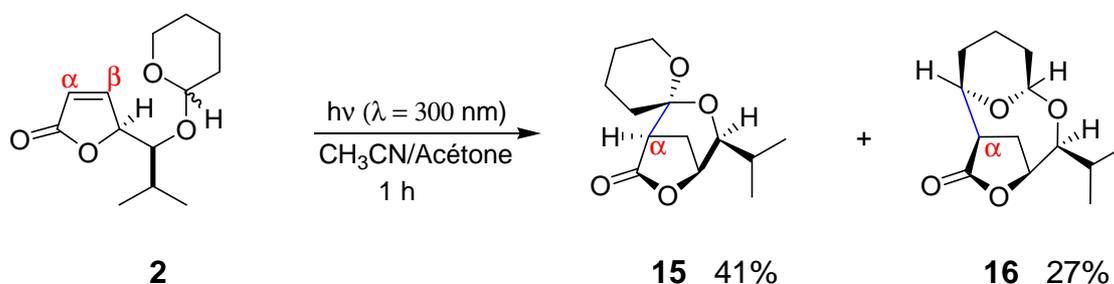


Schéma 2.9: Réaction photochimique du composé **2**.

La structure du produit **15** a été confirmée par diffraction des rayons-X et la structure du produit **16** (Figure 2.4) a été établit sur la base d'expérience de RMN, notamment via l'observation d'effet Nuclaire Overhauser (NOE).

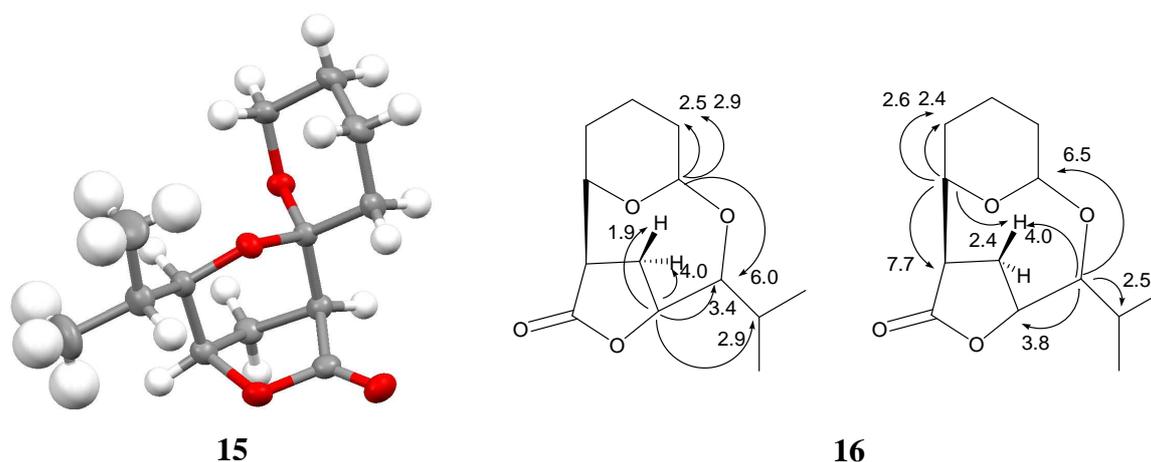


Figure 2.4: Structure cristalline rayons-X du composé **15** et les mesures de l'effet Nucléaire Overhauser (NOE) observé par spectroscopie de RMN du composé **16**.

2.3.2 Mécanisme de la réaction

Ces résultats nous permettent d'identifier le mécanisme général de cette transformation (Schéma 2.10): Il s'agit d'une réaction photosensibilisée par transfert d'énergie dont l'acétone joue le rôle de sensibilisateur. En absorbant de la lumière, l'acétone passe à son état excité singulet (S_1) puis par conversion intersystème il se trouve dans son état excité triplet $^3(n\pi)^*$, après transfert d'énergie la furanone passe directement à un état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$ **IX**. Dans la furanone **VIII**, l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$ (T_1) est moins énergétique que l'état excité triplet $^3(n\pi)^*$ (T_2). Le radical en position β , va arracher les hydrogènes en position 2' ou 6' du tétrahydropyrane pour générer les espèces biradicalaires correspondantes **Xa** et **Xb**. La régiosélectivité de cette étape est expliquée par une densité élevée de spin en position β ^{26,27}. En revanche, la délocalisation provoque la diminution de densité de spin en position α . L'addition radicalaire intramoléculaire dans **Xa** et **Xb** donne respectivement **XIa** et **XIb**.

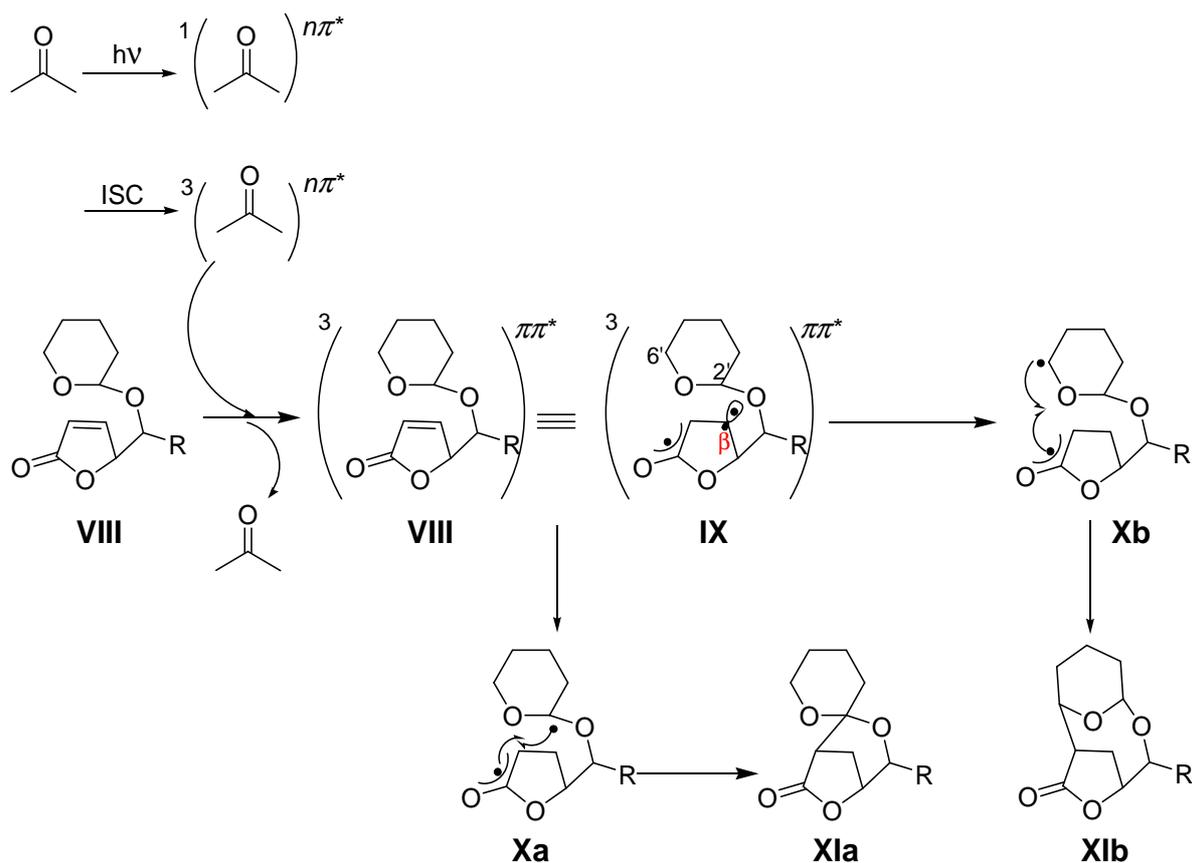


Schéma 2.10: Mécanisme général proposé de la réaction photosensibilisée par transfert d'énergie.

2.3.3 La régio et stéréosélectivité de la réaction

D'après les deux réactions étudiées précédemment (Schéma 2.8 et 2.9) le groupement R a une influence importante sur la nature des produits obtenus.

Dans le premier cas où R = H, au cours du mécanisme le composé racémique **1** passe à l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$ **XII**, le radical en position β va arracher seulement l'hydrogène en position 2' du tétrahydropyrane pour générer le composé biradicalaire **XIII**, qui conduit par une combinaison radicalaire aux deux produits spirocycliques **13** et **14**. Cette transformation est régiosélectivite mais pas diastéréosélective (Schéma 2.11).

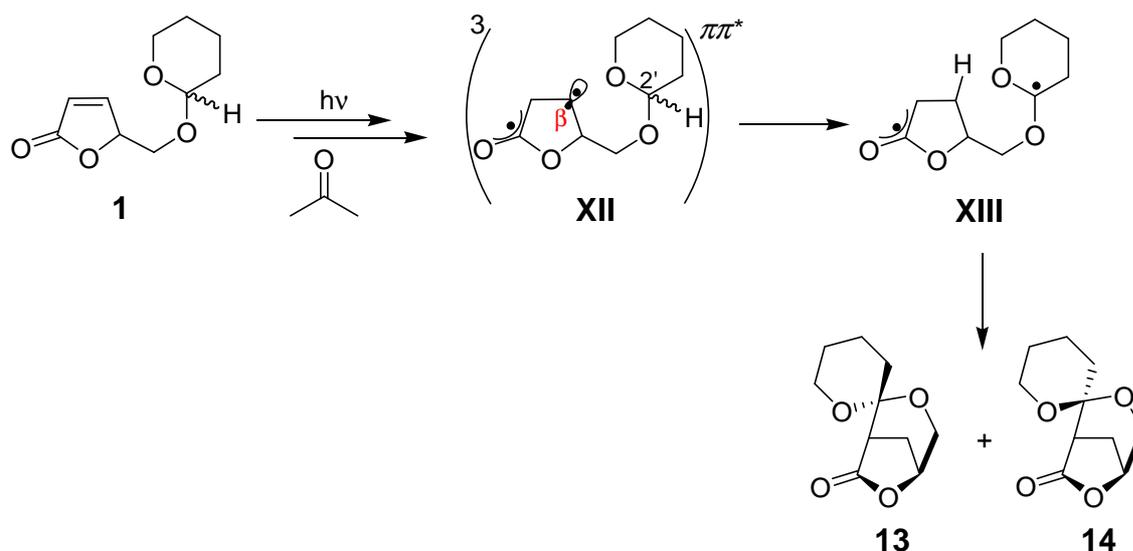


Schéma 2.11: Mécanisme proposé pour la réaction photochimique de composé **1**.

Dans le deuxième cas où R = isopropyle, le composé de deux diastéréoisomères **2** passe à l'état excité triplet $^3(\pi\pi)^*$ **XIV**, le transfert d'hydrogène en position 2' du tétrahydropyran vers la position β de la furanone conduit au composé biradicalaire intermédiaire **XVa** qui par une combinaison radicalaire donne un seul diastéréoisomère **15** (S^*,S^*) (Schéma 2.12). Le transfert d'hydrogène en position 6' du tétrahydropyran vers la position β de la furanone conduit à deux stéréoisomères des composés intermédiaires biradicalaires **XVb** et **XVc** dont le premier composé **XVb** par une combinaison radicalaire donne le produit **16** (S^*,R^*) par contre on remarque l'absence de formation du composé provenant du composé **XVc**. Il faut signaler que la liaison C-O du tétrahydropyranyle adjacente à la nouvelle liaison C-C générée est orientée en *anti* par rapport à la fonction lactone. On peut conclure que cette transformation est diastéréosélective mais pas régiosélective.

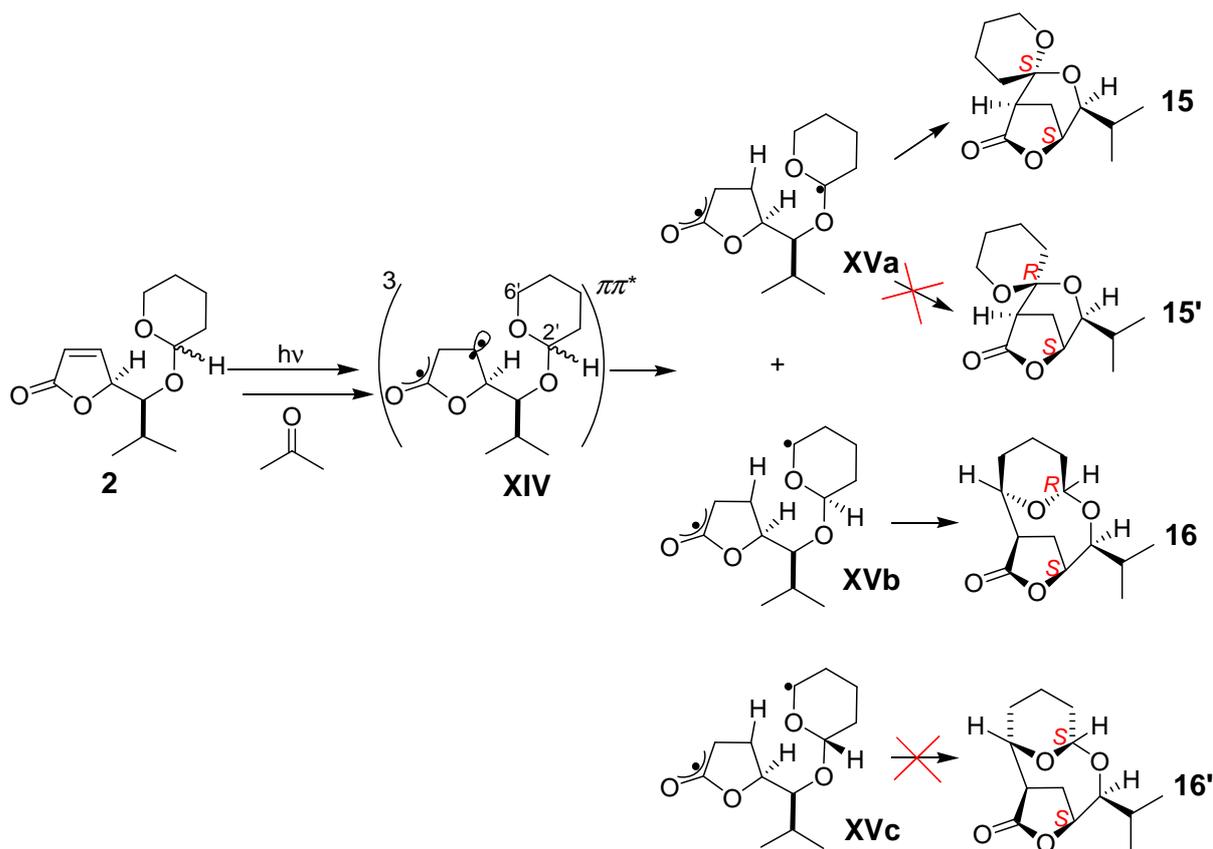


Schéma 2.12: Mécanisme proposé pour la réaction photochimique du composé **2**.

Afin d'étudier de façon plus détaillée les effets stéréoélectroniques comme l'effet anomérique, nous avons cherché à rigidifier le système par fonctionnalisation avec un sucre. Nous avons choisi le glucose protégé par des groupements acétyles. La transformation de ces composés permet d'étudier plus précisément l'influence de la configuration relative du centre acétal (anomère α et β). La formation de liaison C-C au niveau du centre anomérique conduit à des C-glucosides qui sont largement étudiés en raison de leurs activités biologiques³⁹. Par ailleurs récemment, la formation d'une liaison C-C au niveau du centre anomérique de différents dérivés carbohydrates a été établie par la réaction de Norrish-Yang⁴⁰. La régiosélectivité photochimiquement induit par transfert d'hydrogène a été étudiée également dans des dérivés de disaccharide⁴¹.

2.3.4 Réaction photochimique des anomères $\beta R-3$ et $\beta S-3$

Le composé $\beta R-3$ possède une configuration β au centre acétal et de configuration R à la position 5 de la furanone. Comme dans le cas du produit **1** (Schéma 2.8), l'irradiation à 300

nm en présence d'acétone du composé **β R-3** conduit à la formation de deux produits spirocycliques **17** et **18** avec un rendement de 54% et dont le produit majoritaire **17** à une configuration β au centre anomérique. On observe une stéréosélectivité importante en faveur du produit β anomère (rapport de **17** : **18** = 7 : 1) (Schéma 2.13).

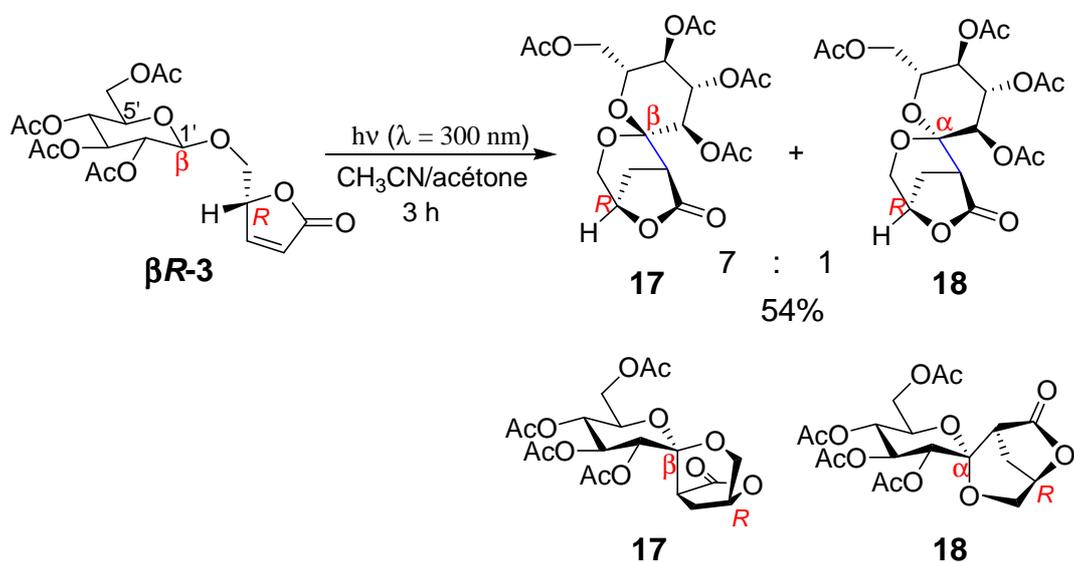


Schéma 2.13: Réaction photochimique du composé **β R-3**.

L'analyse du spectre de RMN bidimensionnelle NOESY a été utilisée pour déterminer la structure des composés **17** et **18** (Figure 2.5). Cette analyse a été effectuée avec un mélange des deux diastéréoisomères. Les signaux de diastéréoisomères majoritaire et minoritaire ont été clairement distingués.

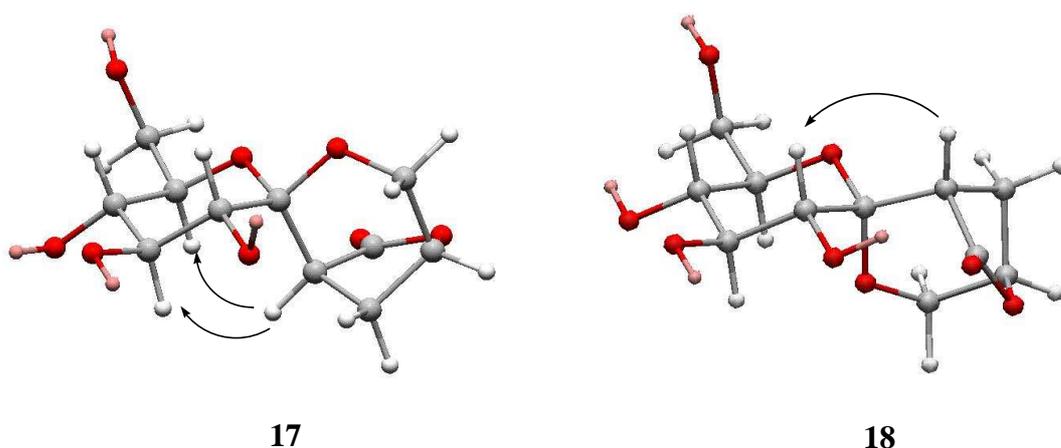


Figure 2.5: Modélisation (Macromodel) de la structure du composé **17** (le diastéréoisomère majoritaire) et du **18** (le diastéréoisomères minoritaire) basé sur les corrélations du spectre de RMN bidimensionnelle NOESY. Pour simplifier, les groupements acétoxy ont été remplacés par les groupements hydroxyles.

Le glucoside **β S-3** possède également une configuration β au centre anomérique, mais de configuration *S* à la position 5 de la furanone. Cette fois, nous avons obtenu deux produits spirocycliques **19** et **20** avec un rendement de 28% et dans un rapport de 4 : 1 respectivement. Cependant, dans ce cas le produit majoritaire **19** possède une configuration α au centre anomérique. Comme dans le cas de composé **2** (Schéma 2.9), nous avons également isolé un autre produit **21** provenant du transfert d'hydrogène de la position 5' du glucoside vers la position β de la furanone. Ce produit est obtenu avec un rendement de 30% et a une configuration α au centre anomérique (Schéma 2.14). La formation de produit **21** possédant une stéréochimie α au niveau du centre anomérique ne peut pas être expliquée par les étapes élémentaires décrites dans le schéma 2.9. Une explication mécanistique conduisant à la formation de ce produit sera discutée dans le paragraphe 2.3.6. (Page 39).

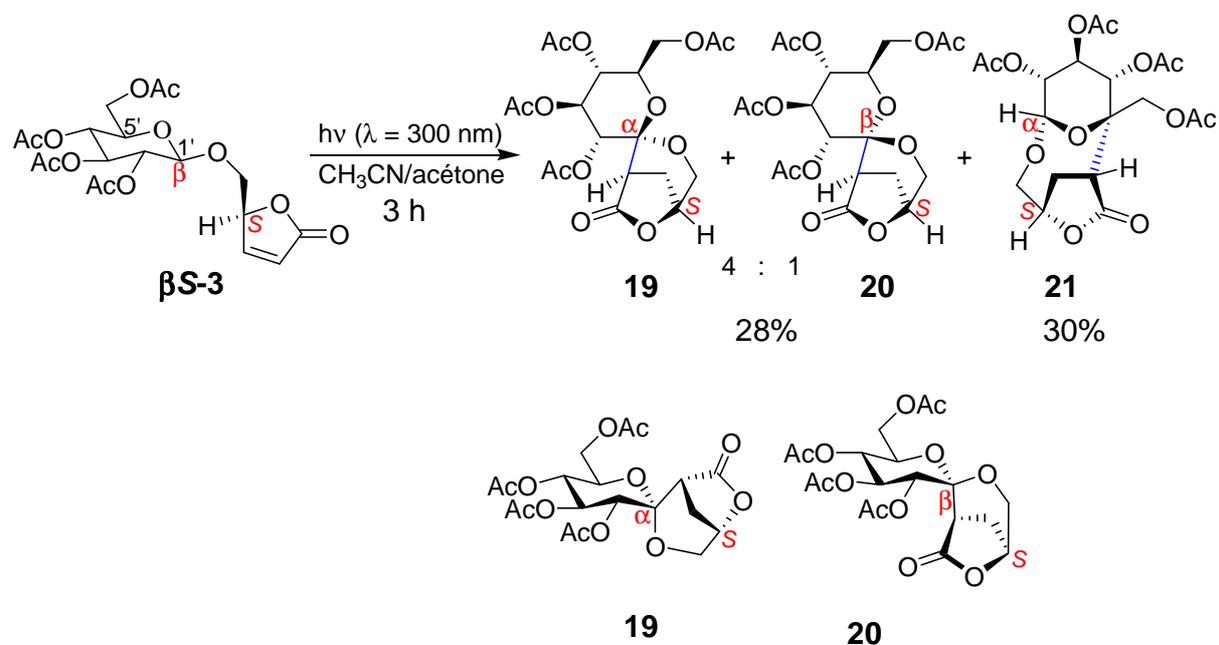


Schéma 2.14: Réaction photochimique du composé **β S-3**.

Les structures des produits **19** et **21** ont été déterminées par diffraction des rayons-X. La structure du produit **20** est déterminée par comparaison des données de spectroscopie de RMN de deux produits **19** et **20** (Figure 2.6).

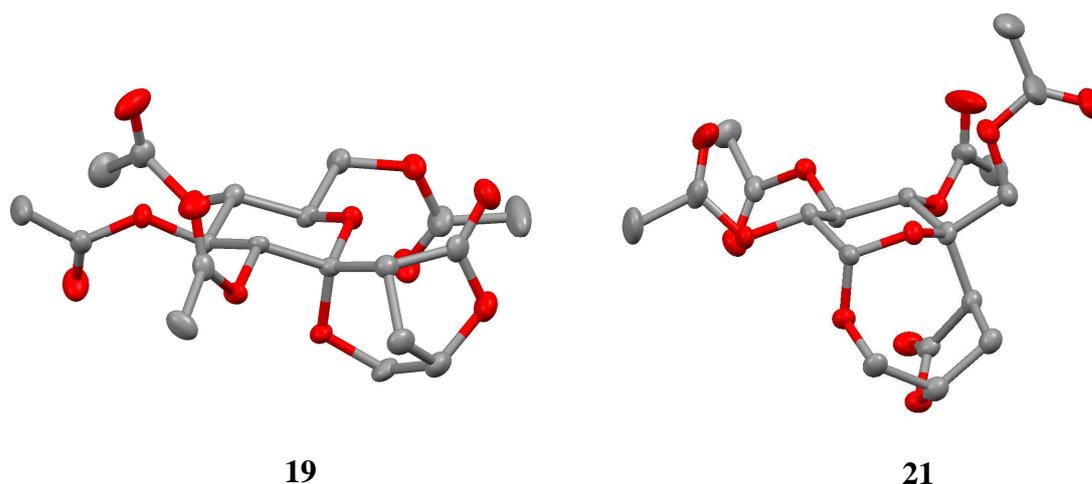


Figure 2.6: Structures cristallines rayons-X des produits **19** et **21**. Pour des raisons de simplicité les atomes d'hydrogène ont été éliminés.

2.3.5 Réaction photochimique des anomères $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$

La réactivité photochimique des anomères $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ a également été étudiée dans les mêmes conditions (Schéma 2.15). Les deux composés $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ ont été synthétisés sous forme d'un mélange de diastéréoisomères et dans un rapport de 1 : 1. Il faut noter qu'une tentative de purification de ce mélange en HPLC a permis de séparer une petite quantité de composé $\alpha S-3$. Le mélange a été irradié, les produits spirocycliques **17** et **18** sont isolés avec un rendement de 36% (les Rendements des produits **17** et **18** sont calculés à partir de l'anomère $\alpha R-3$) et dans un rapport de 8 : 1 respectivement, ainsi que le produit **21** avec un rendement de 59% (le Rendement de produit **21** est calculé à partir de l'anomère $\alpha S-3$). Les produits spirocycliques **19** et **20** n'ont pas été détectés dans cette réaction. Les structures de ces composés ont été attribuées par comparaison de leurs spectres de RMN avec les spectres de RMN des produits obtenus à partir des anomères $\beta R-3$ et $\beta S-3$ (Schéma 2.13 et 2.14). Le composé $\alpha S-3$ a été irradié dans les mêmes conditions, conduit à la formation de produit **21** avec un rendement de 57%. Dans ce cas, il s'agit d'une transformation diastéréo et régiosélective.

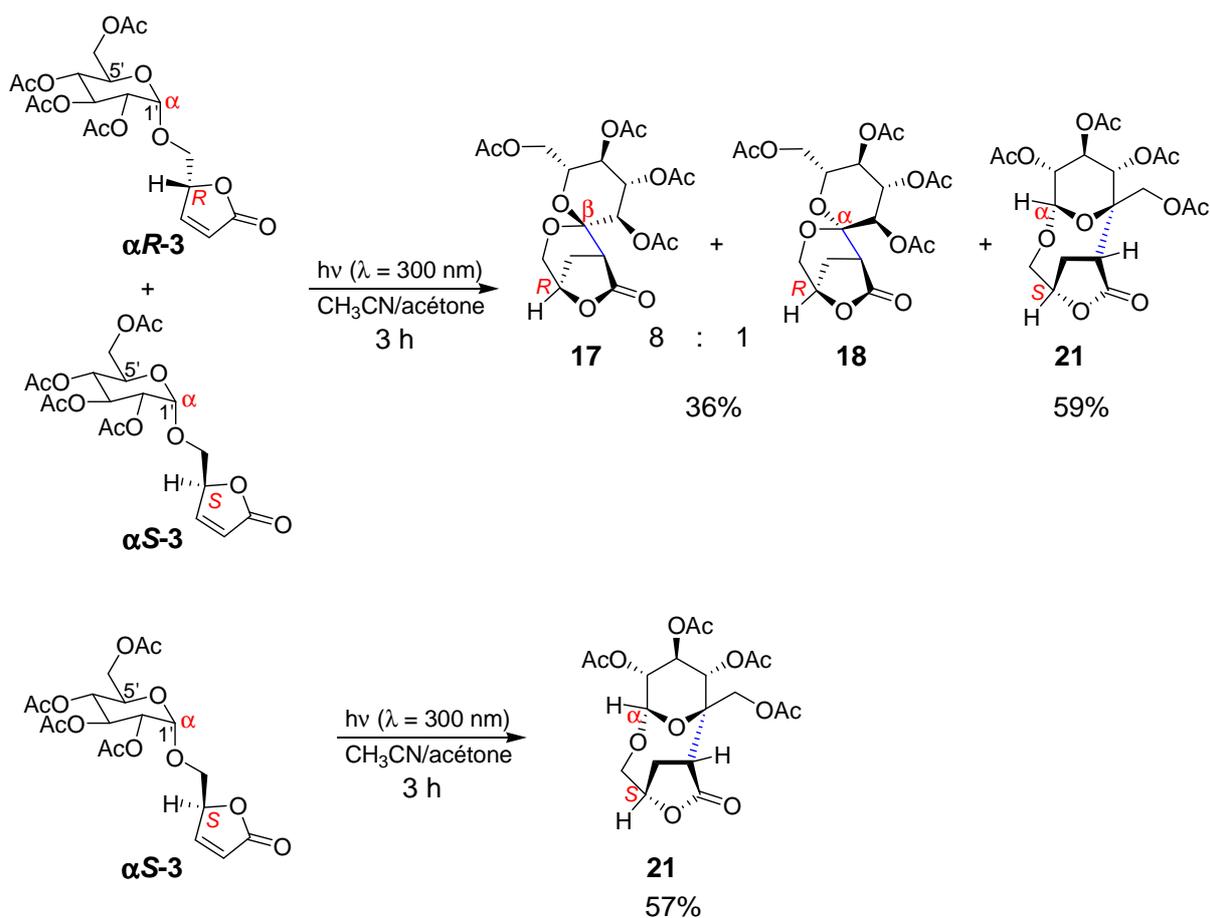


Schéma 2.15: Réaction photochimique des composés $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$.

2.3.6 L'épimérisation des sucres

La formation du produit **21** dans le cas de la transformation de l'anomère $\beta S-3$ ne peut pas être expliquée par les étapes élémentaires décrites dans le schéma 2.9. Dans ce cas, l'arrachement d'hydrogène se fait en position 5' du sucre (Schéma 2.14). Il semblerait que pour de raison de forte contrainte avec la configuration β le composé $\beta S-3$ ne peut pas donner directement le produit **21**. Cependant, ce dernier possède une configuration α au niveau du centre anomérique. Nous pouvons donc supposer que dans les conditions réactionnelles, les composés $\beta R-3$, $\beta S-3$, $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ peuvent être épimérisés au centre anomérique. Une petite quantité de chacun de ces composés a été irradiée pendant 40 minutes.

Dans le cas des composés d'anomère α , un échantillon d'un mélange 1 : 1 de $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ a été utilisé et aucune transformation n'a été détectée au niveau du centre anomérique. En revanche, les dérivés anomères $\beta R-3$, $\beta S-3$ ont été partiellement transformés en leurs épimères $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ respectivement (Tableau 2.2).

Tableau 2.2: Transformation partielle des composés $\beta R-3$ et $\beta S-3$ après 40 min d'irradiation.

Substrat	Conversion (%)	Pourcentage de produit dans le mélange réactionnel (%) ^a								
		$\beta R-3$	$\beta S-3$	$\alpha R-3$	$\alpha S-3$	17	18	19	20	21
$\beta R-3$	30	70	-	7	-	23	-	-	-	-
$\beta S-3$	50	-	50	-	33	-	-	17	-	-

a: le pourcentage est déterminé après évaporation du solvant.

Une petite quantité du composé $\alpha R-3$ a été détectée dans le cas du produit $\beta R-3$, le spirocyclique majoritaire **17** a été également observé. Lors de la transformation partielle du composé $\beta S-3$, l'épimère correspondant $\alpha S-3$ a été détecté en grande quantité et le composé spirocyclique majoritaire **19** a été observé. Bien qu'isolé en quantité importante après une conversion complète (Schéma 2.14), le produit **21** n'a pas été encore observé à ce stade. A partir de ces observations ainsi que les résultats décrits dans les schémas 2.14 et 2.15, nous pouvons donc conclure que le produit **21** formé lors de l'irradiation du composé $\beta S-3$ provient uniquement de l'anomère $\alpha S-3$ (Schéma 2.16).

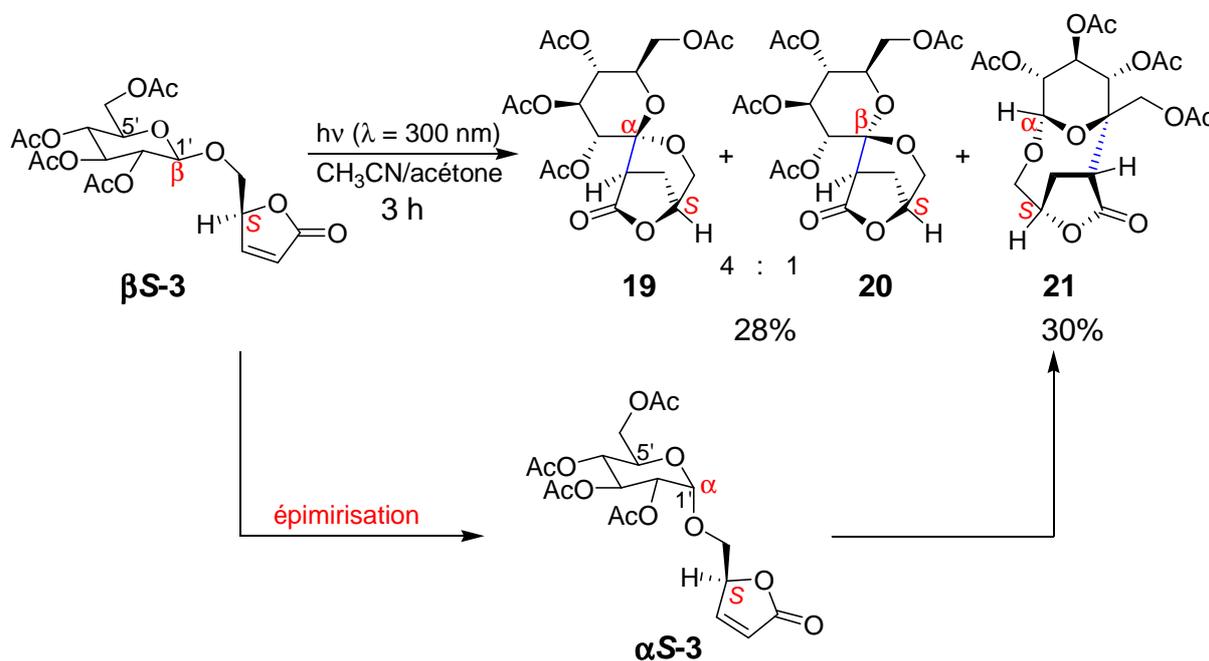


Schéma 2.16: Epimérisation du composé $\beta S-3$.

Par ailleurs les produits **17** et **18** dans la transformation du mélange 1 : 1 du composé $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ (Schéma 2.15) ont été générés uniquement à partir du dérivé de $\alpha R-3$. Alors que le composé **21** a été généré uniquement à partir du composé $\alpha S-3$ (Schéma 2.17).

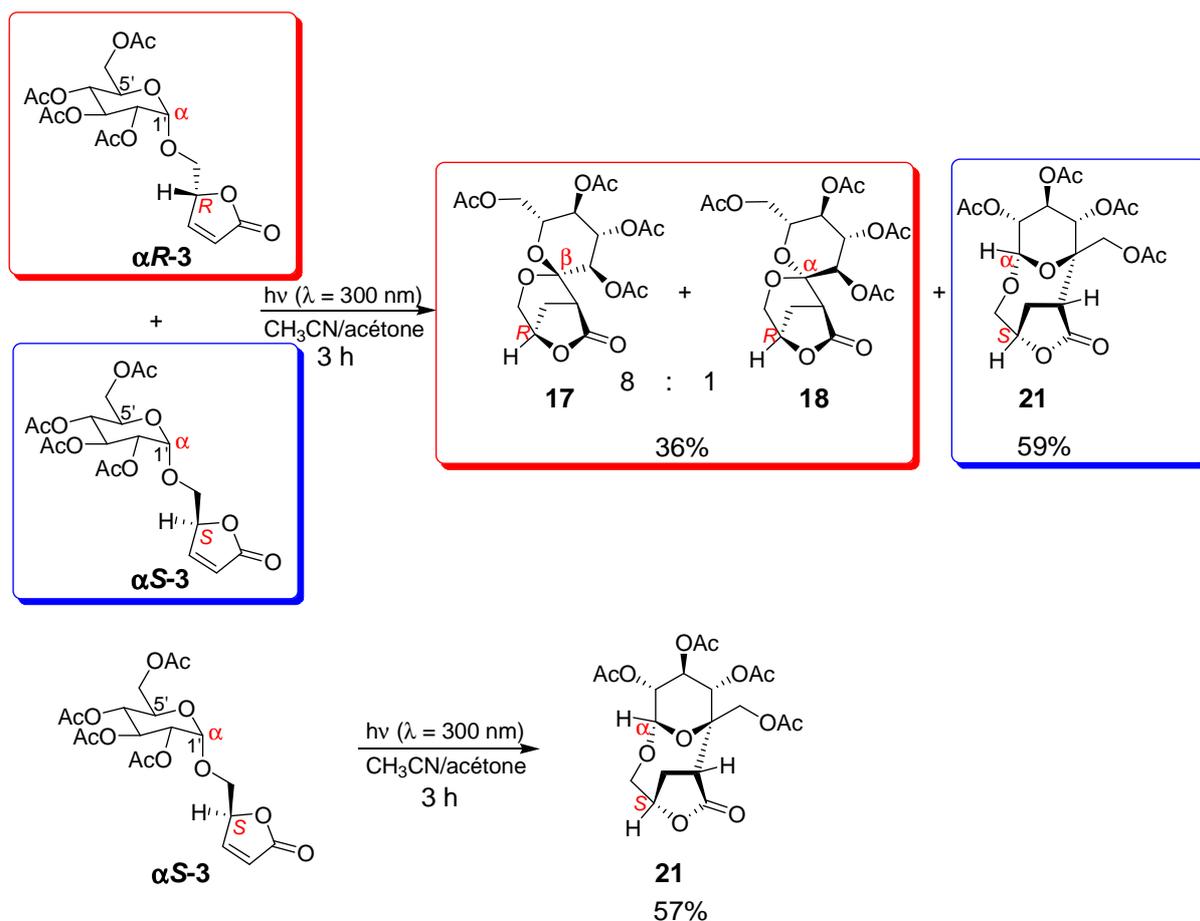


Schéma 2.17

L'épimérisation de l'anomère β en anomère α est donc un processus important dans les transformations que nous avons réalisées. Les aspects mécanistiques de cette transformation doivent être discutés. Cette étape d'épimérisation peut intervenir après l'arrachement d'hydrogène intramoléculaire des furanones excités dans laquelle les intermédiaires **XVIa** et **XVIb** sont formés (Schéma 2.18). Dans le cas de l'intermédiaire d'anomère α **XVIb**, un hydrogène peut être retransféré de la partie furanone (position β) vers la partie glycosyle conduisant aux dérivés **$\alpha R-3$** et **$\alpha S-3$** .

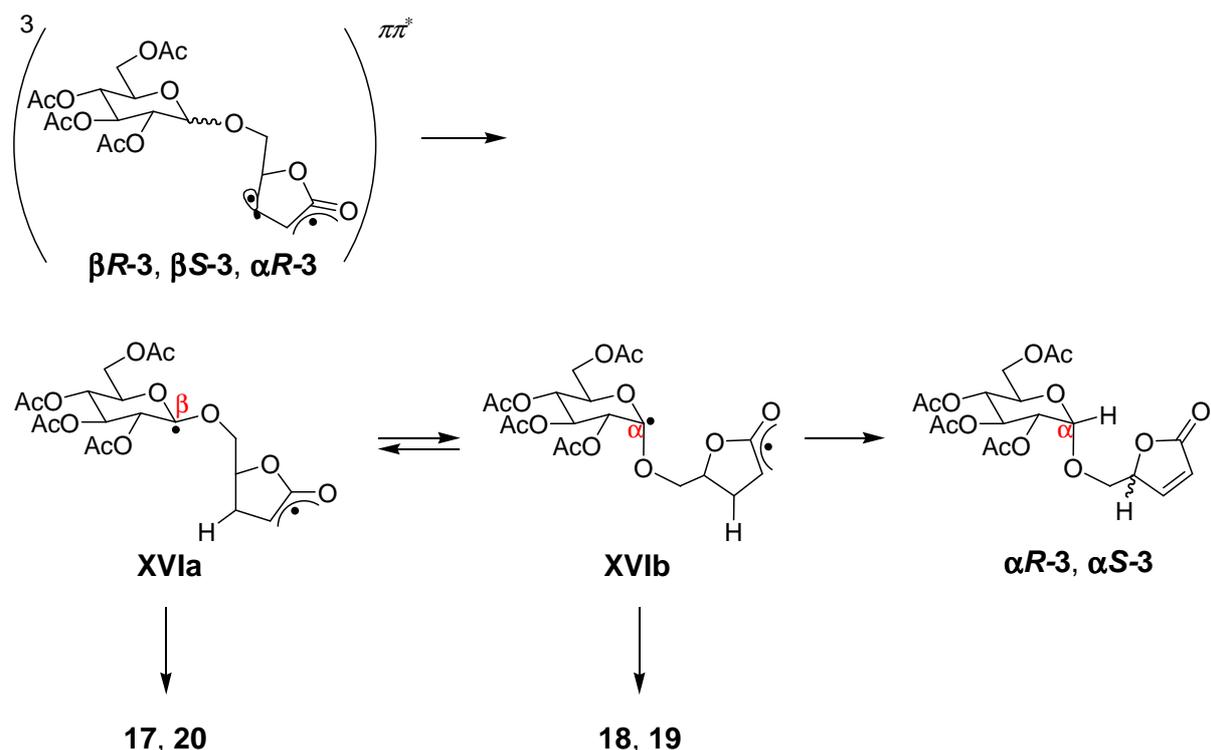


Schéma 2.18: Transformation des anomères $\beta R-3$ et $\beta S-3$. Formation des composés diastéréoisomères spirocycliques par combinaison des intermédiaires radicalaires et épimérisation des isomères $\beta R-3$ et $\beta S-3$ vers les anomères α correspondant $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ respectivement.

Dans les conditions de réaction décrite une autre hypothèse pourrait expliquer la réaction d'épimérisation.

L'arrachement d'hydrogène en position anomérique par l'acétone à l'état excité triplet $^3(n\pi)^*$ peut conduire à la formation du radical glycosyle et d'un radical 2-hydroxy-isopropyle. Si ce processus était impliqué dans notre cas, nous devrions observer une addition intramoléculaire de ce radical sur la furanone en position β comme cela se produit dans un exemple décrit par le groupe de Mattay²¹ (Schéma 2.19).

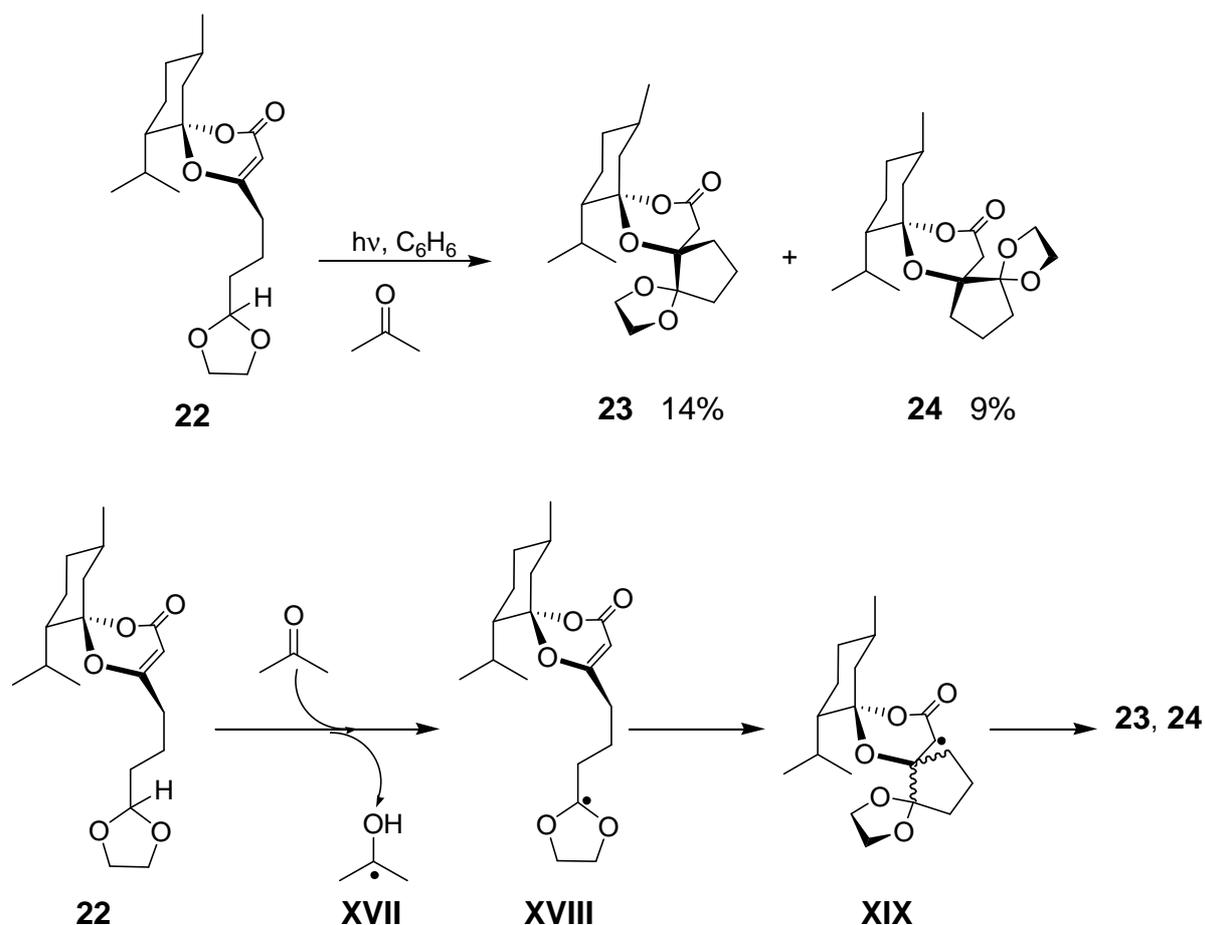


Schéma 2.19: Addition radicalaire intramoléculaire en position β .

Il s'agit d'une réaction photochimique intramoléculaire du composé **22** par arrachement d'hydrogène. L'acétone excitée arrache l'hydrogène en position 2 du dioxolane **22** pour générer les deux radicaux 2-hydroxy-isopropyle **XVII** et **XVIII** qui par une réaction radicalaire intramoléculaire donne le composé intermédiaire **XIX**. Ce dernier composé radicalaire fournit les produits **23** et **24** avec un rendement de 14% et 9% respectivement.

Par ailleurs le radical 2-hydroxy-isopropyle est aussi connu pour être particulièrement réactif et s'ajoute très facilement sur les furanones même quand il est formé en petite quantité. Ce type de réaction est décrit dans la littérature²³. L'acétone à l'état excité par arrachement d'hydrogène de l'isopropanol **26** génère le radical 2-hydroxy-isopropyle **XVII**. Ce radical s'additionne sur le dérivé de furanone **25** pour donner le composé intermédiaire **XX** qui en présence de l'isopropanol **26** conduit au produit **27** (Schéma 2.20).

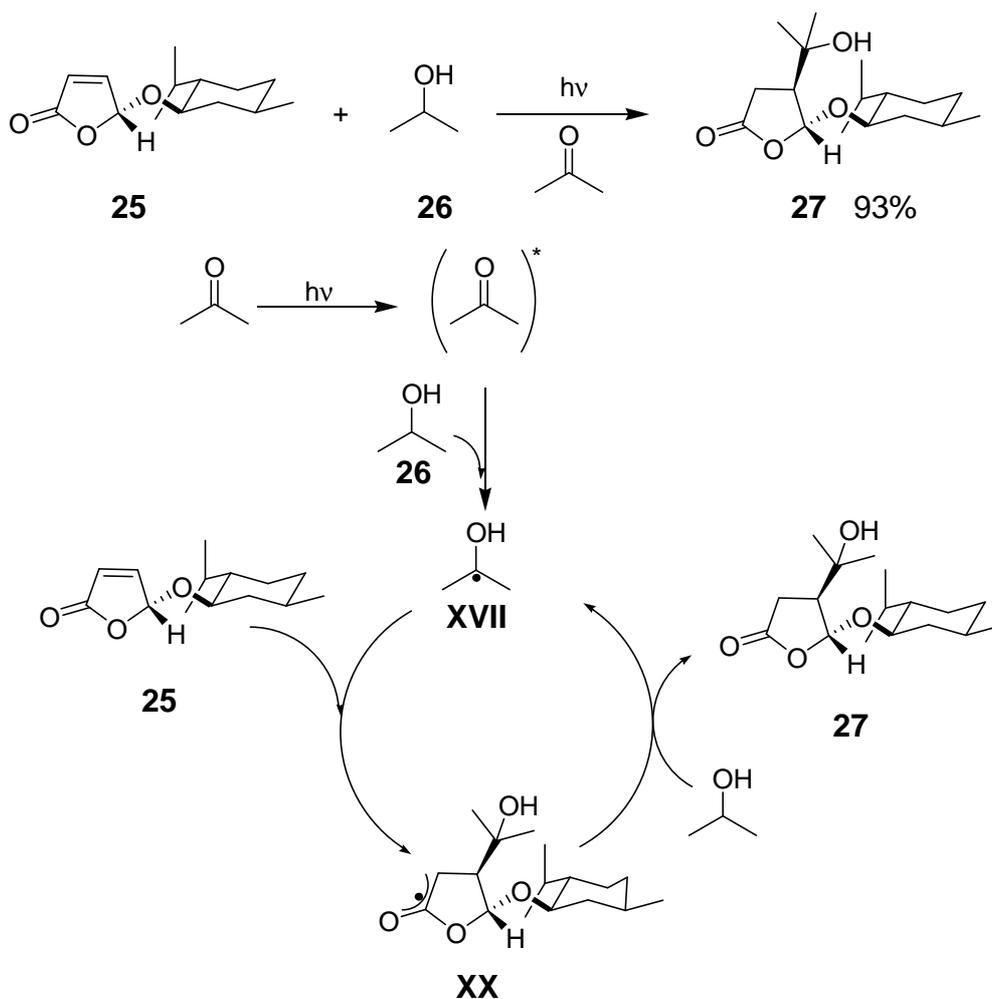


Schéma 2.20: Addition de l'isopropanol sur la furanone.

Dans notre cas l'absence de formation de produit d'addition du radical glycosyle et du radical 2-hydroxy-isopropyle en position β rend peu probable la formation d'un radical glycosyle par arrachement d'hydrogène par l'acétone dans son état excité triplet.

Nous pouvons donc conclure que le transfert d'énergie de l'acétone excité vers la furanone est fortement compétitif par rapport à l'arrachement d'hydrogène par l'acétone excitée.

2.3.7 Influence de la configuration de la partie furanone

La configuration relative de la partie furanone a une influence significative sur la régio et stéréosélectivité de la réaction.

2.3.7.1 Influence de la configuration de la partie furanone sur la régiosélectivité

Concernant les composés $\alpha S-3$ et $\beta S-3$ de configuration S sur la furanone. La configuration $5S$ dans le composé $\alpha S-3$ permet seulement l'arrachement d'hydrogène en position 5' du glycosyle conduisant à la formation de biradical **XXI** (Schéma 2.21).

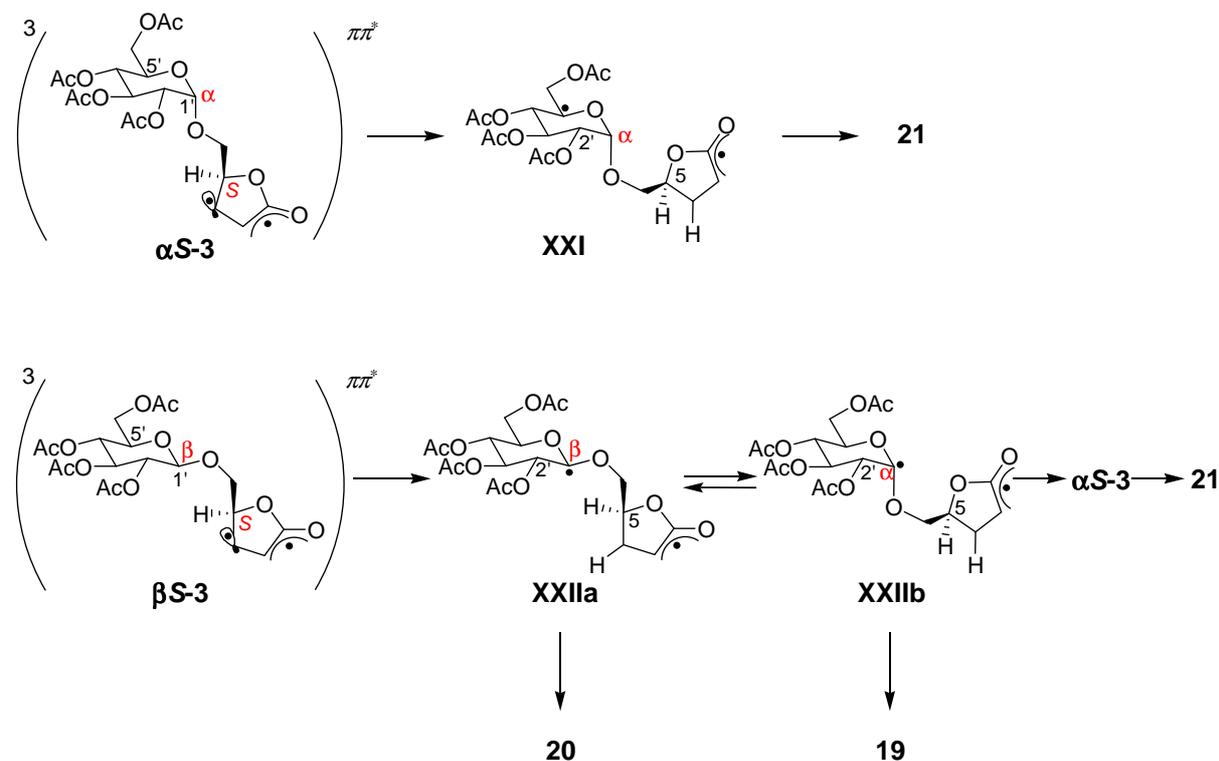


Schéma 2.21: Réaction des stéréoisomères $\beta S-3$ et $\alpha S-3$.

Dans le cas de l'anomère $\beta S-3$, l'arrachement d'hydrogène a été observé au centre anomérique **XXIIa** et **XXIIb**. Dans les deux cas, l'arrachement d'hydrogène axial conduit à la formation des produits. L'effet anomérique cinétique peut d'expliquer la différence de réactivité entre ces deux composés (Figure 2.7).

Pour le composé $\alpha S-3$ la liaison C-H en position 5' est affaiblie par l'interaction d'une orbitale non-liante de l'oxygène cyclique avec l'orbitale anti-liante σ^* de cette liaison (effet endocyclique) de la même façon la liaison C-H en position 1' est affaiblie par l'interaction de l'orbitale non-liante de l'oxygène exocyclique avec l'orbitale anti-liante σ^* de cette liaison (effet exocyclique), le résultat nous montre la prédominance de l'influence de l'effet endocyclique et le produit obtenu lors de cette réaction correspond uniquement à l'arrachement d'hydrogène en position 5' (composé intermédiaire **XXI**). Pour le composé $\beta S-3$, la liaison C-H en position 1' est affaiblit à la fois par un effet anomérique cinétique

endocyclique et exocyclique. Alors que la liaison C-H en position 5' est affaiblit uniquement par un effet cinétique anomérique endocyclique. Par conséquent, dans ce cas la réaction se produit uniquement en position 1'.

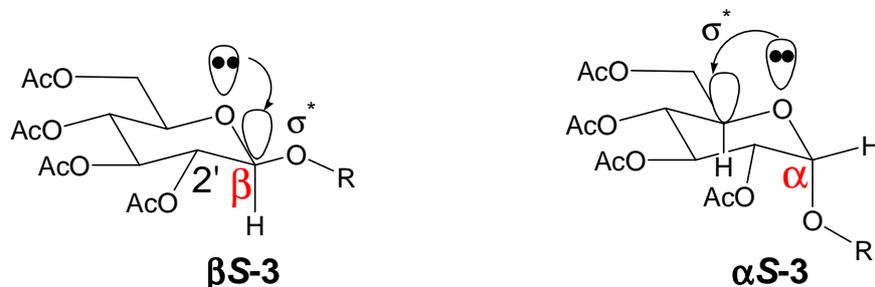


Figure 2.7: Les interactions orbitaire de l'effet anomérique cinétique conduit à l'arrachement d'hydrogène régiosélective.

Concernant les composés $\beta R-3$ et $\alpha R-3$, la configuration $5R$ sur la partie furanone favorise l'arrachement d'hydrogène au centre anomérique et induit une transformation sélective en produits spirocycliques **17** et **18** avec une stéréosélectivité similaire mais avec un rendement plus important dans le cas de transformation de l'anomère $\beta R-3$ (Schéma 2.13 et 2.15). Le composé $\beta R-3$ a un effet à la fois endo et exocyclique pour la liaison C-H en position 1' et uniquement un effet endocyclique en position 5'. L'arrachement d'hydrogène se produit donc en position 1'. Le composé $\alpha R-3$ à un effet endocyclique pour la position 5' et un effet exocyclique pour la position 1', les produits obtenus correspondent à un arrachement d'hydrogène en position 1'. En général, l'effet anomérique cinétique endocyclique à une influence plus importante par rapport à l'effet exocyclique, nous pouvons donc conclure d'après ces résultats que la nature de la furanone joue un rôle important en favorisant l'arrachement d'hydrogène en position 1' par rapport à la position 5'.

2.3.7.2 Influence de la configuration de la partie furanone sur la stéréosélectivité

Lors de la transformation des composés $\beta R-3$, $\beta S-3$ et $\alpha R-3$. Nous avons observé des différences importantes dans le rapport des diastéréoisomères α et β des produits spirocycliques en fonction de la configuration de furanone. Nous supposons que l'étape de cyclisation conduisant aux produits α et β spirocycliques est sous contrôle cinétique. En effet, il semble que ni la stabilité relative des radicaux anomériques, ni la stabilité thermodynamique des produits finaux jouent un rôle décisif. Généralement, les radicaux anomériques avec un spin d'orientation axial (**XVIa** dans le schéma 2.18 et **XXIIa** dans le

schéma 2.21) sont plus stables que celles des analogues avec un spin d'orientation équatorial^{34,42,43,44}. Les calculs sur des composés modèles ont montré que les produits α anomériques **28** et **30** sont plus stables que leurs analogues β anomériques **29** et **31** qui sont générés à partir des biradicaux plus stables avec un spin d'orientation axial (Figure 2.5). Comme le produit spirocyclique majoritaire obtenu par irradiation de produit $\beta S-3$ n'est pas le produit thermodynamique le plus stable, nous pouvons conclure que cette réaction n'est pas sous contrôle thermodynamique.

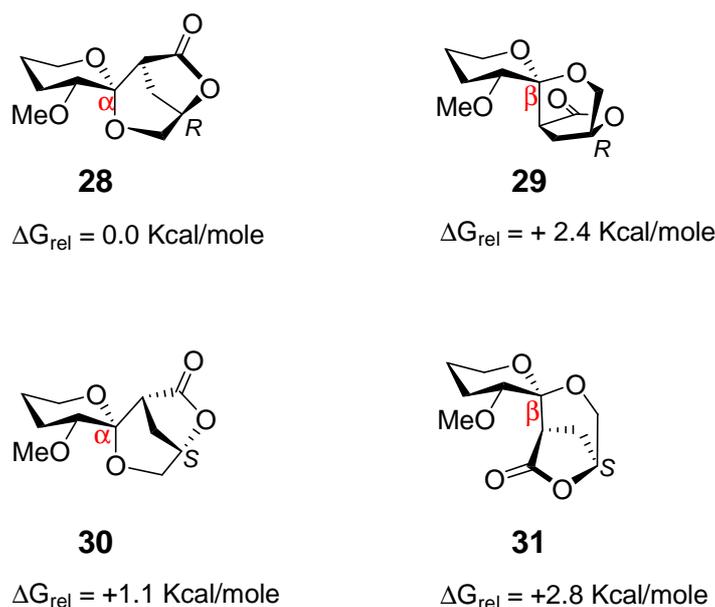


Figure 2.8: Stabilité thermodynamique relative du modèle des composés.

2.3.8 Etudes théoriques.

Une étude théorique de la transformation photochimique des produits **1**, **2**, $\beta R-3$, $\beta S-3$, $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ a été effectuée par l'équipe du Pr. Manabu Abe à l'université de Hiroshima, Japan. (Logiciel Gaussian/ UB3LYP/6-31G(d)).

L'étape déterminante du mécanisme est l'arrachement d'hydrogène, puisque la régio et la stéréosélectivité des produits obtenus sont en fonction de cette étape. Les études théoriques ont été basées sur les calculs des barrières d'énergie de l'étape de l'arrachement d'hydrogène dans le modèle de réaction du radical **32**. Pour simplifier les calculs, la fonction furanone a été remplacée par l'alcool dihydrofurane. L'arrachement d'hydrogène Ha est une réaction modèle pour la formation des radicaux: **XIII**, **XVa**, **XXIIa** et **XXIIb** qui sont les précurseurs des composés spirocycliques: **13**, **14**, **15**, **17**, **18**, **19** et **20** ainsi la formation des radicaux **XVb** et

XXI-les précurseurs des composés régio: **16** et **21**- provient de l'arrachement d'hydrogène Hb et Hc (Schéma 2.22).

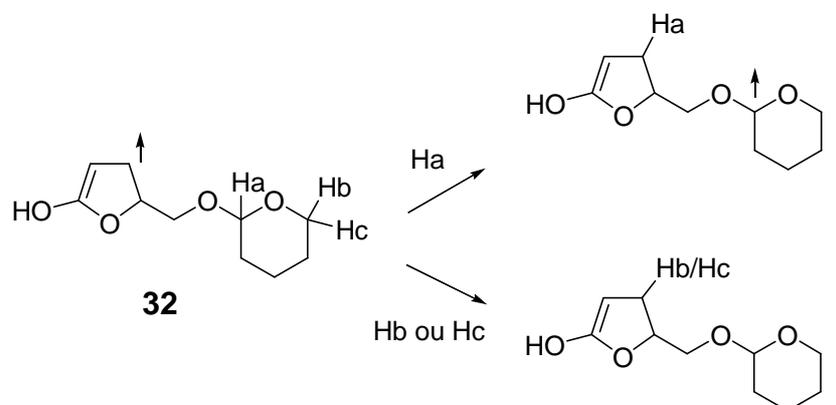


Schéma 2.22

En principe, il existe six possibilités dans les réactions d'arrachement d'hydrogène: 1) arrachement Ha du composé S,R -**32**_{éq}, 2) arrachement Hb du composé S,R -**32**_{éq}, 3) arrachement Hc du composé S,R -**32**_{éq}, 4) arrachement Ha du composé S,R -**32**_{ax}, 5) arrachement Hb du composé S,R -**32**_{ax}, 6) arrachement Hc du composé S,R -**32**_{ax}. Les énergies d'activations de l'arrachement d'Hb des composés S,R -**32**_{éq} et S,R -**32**_{ax} sont de 44 kcal/mole et 54 kcal/mole donc ces deux cas ont été considérés comme défavorables énergétiquement.

Les calculs ont été réalisés sur deux substrats d'alcool dihydrofurane fonctionnalisés (S,R -**32** et S,S -**32**) avec un dihydropyrane énantiomériquement pure. Les calculs des barrières d'énergies d'arrachement d'hydrogène de ces deux substrats sont mentionnés dans le schéma 2.23 et 2.24.

Pour le schéma 2.23, la réaction d'arrachement d'hydrogène équatorial Ha du composé S,R -**32**_{éq} a un état de transition le plus favorable et donne le radical **33**. Cependant, l'état de transition **TS2** correspond à l'arrachement d'hydrogène équatorial Hc est énergétiquement défavorable ($\Delta G = 13$ kcal/mole). L'énergie de l'état de transition **TS3** pour l'arrachement d'hydrogène axial Ha est plus élevée par rapport à celle de **TS1**. Dans le dernier cas, l'énergie de l'état de transition de la réaction d'arrachement d'hydrogène Hc axial est proche de celle de l'état **TS3**. Nous pouvons conclure d'après ces études (Schéma 2.23) que la formation du radical **33** est fortement favorable dans le cas de composé S,R -**33**.

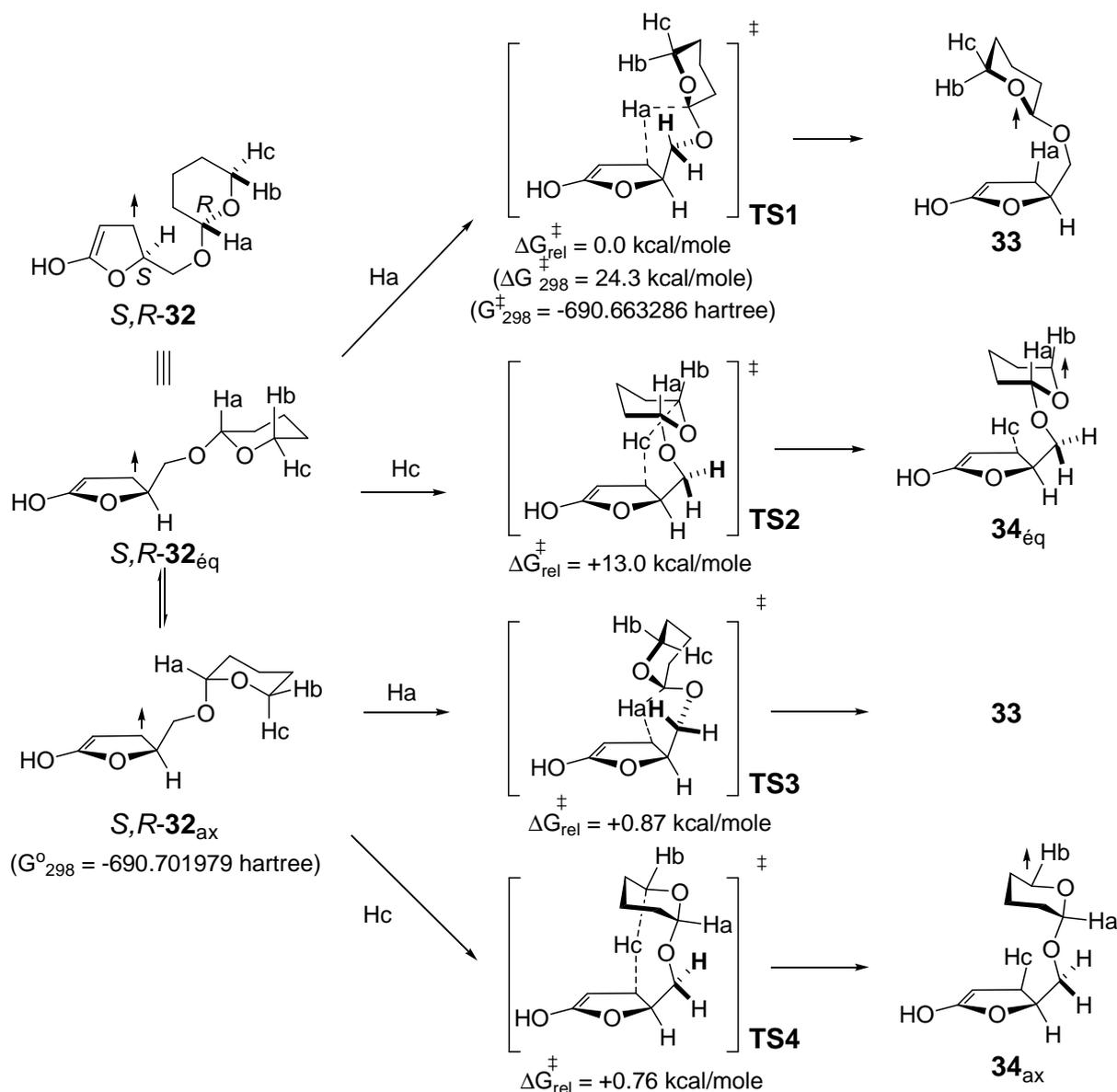


Schéma 2.23

Le calcul théorique du composé *S,S*-**32** (Schéma 2.24) montre que l'énergie de l'état de transition **TS5** correspond à la réaction d'arrachement d'hydrogène équatorial Ha est le plus petite. L'énergie de l'état de transition **TS6** pour l'arrachement de l'hydrogène équatorial Ha et l'état de transition **TS7** pour l'arrachement de l'hydrogène axial Hc du composé *S,S*-**32**_{ax} ont des valeurs plus grandes par rapport à la valeur de **TS5**. Les deux états de transition **TS5** et **TS6** donne la radical **35**.

Ces calculs théoriques (Schéma 2.23 et Schéma 2.24) sont cohérents avec les résultats expérimentaux obtenus pour le composé **1** (Schéma 2.8) dans laquelle l'arrachement d'hydrogène à l'état excité de la furanone **1** est sélectif et en position 1 du tétrahydropyrane.

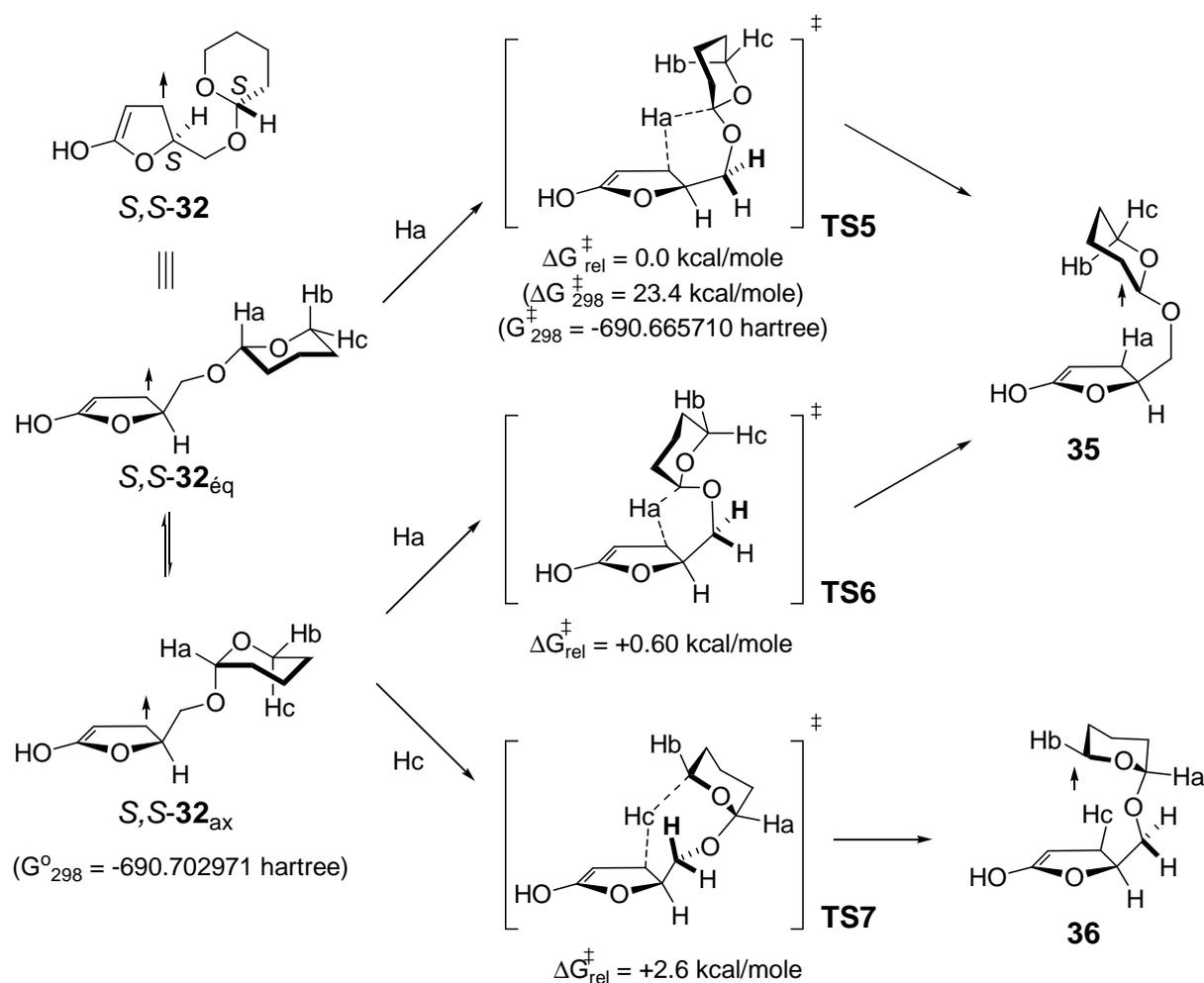


Schéma 2.24

L'arrachement d'hydrogène du $S,R\text{-}32_{\text{éq}}$ (Schéma 2.23) est la réaction modèle du composé $\beta R\text{-}3$ dans laquelle le pyrane est rigidifié par les groupements acétoxy en position équatorial. Les calculs des deux états de transition **TS1** et **TS2** (Schéma 2.23) montrent que l'arrachement d'hydrogène Ha est beaucoup plus favorable énergétiquement que l'arrachement d'hydrogène Hc donc les calculs sont cohérents avec la formation sélective des composés spirocycliques (**17** et **18**) à partir du composé $\beta R\text{-}3$. L'arrachement d'hydrogène Ha est énergétiquement favorisé pour le cas du $S,S\text{-}32_{\text{éq}}$ via l'état de transition **TS5** qui explique la sélectivité d'obtention des composés **19** et **20** à partir du composé $\beta S\text{-}3$ (Schéma 2.24). La formation sélective des composés **19** et **20** à partir du composé $\alpha R\text{-}3$ est également expliquée par l'arrachement d'hydrogène Ha énergétiquement favorable du $S,S\text{-}32_{\text{ax}}$ via **TS6** (Schéma 2.24). L'arrachement d'hydrogène Hc du $S,R\text{-}32_{\text{ax}}$ via **TS4** suivant leur énergie est privilégié par rapport à l'arrachement d'hydrogène Ha via **TS3**, ce qui explique la formation sélective du produit **21** à partir du composé $\alpha S\text{-}3$.

La formation des produits **18** et **19** à partir du composé **2** a été confirmée de la même manière par le calcul théorique.

2.3.9 Synthèse de dérivés de furanone **1** **2** βR -**3** βS -**3** αR -**3** αS -**3**

2.3.9.1 Synthèse de la 5-((tétrahydro-2H-pyrane-2-yloxy)méthyl)furan-2(5H)-one **1**

La 5-((tétrahydro-2H-pyrane-2-yloxy)méthyl)furan-2(5H)-one **1** a été synthétisée à partir du solkétal **37** en trois étapes (Schéma 2.25). La première étape est l'oxydation⁴⁵ de l'alcool primaire **37** en aldéhyde, en utilisant le réactif de Swern. Cet aldéhyde n'est pas isolé, le brut réactionnel est mis directement en réaction avec l'ylure de Wittig^{45,46} pour donner deux composés isomères **38-Z** et **38-E** avec un rendement de 62% et 12% respectivement dans un rapport de 5 : 1. Le traitement^{46,47} de l'isomère **38-Z** avec de l'acide sulfurique (30%) dans le méthanol conduit au composé **39** avec un rendement de 92%. La dernière étape est la fonctionnalisation⁴⁶ du composé **39** par le dihydropyrane en présence de l'acide *para*-toluène sulfonique, le produit désiré **1** est obtenu avec un rendement de 80%.

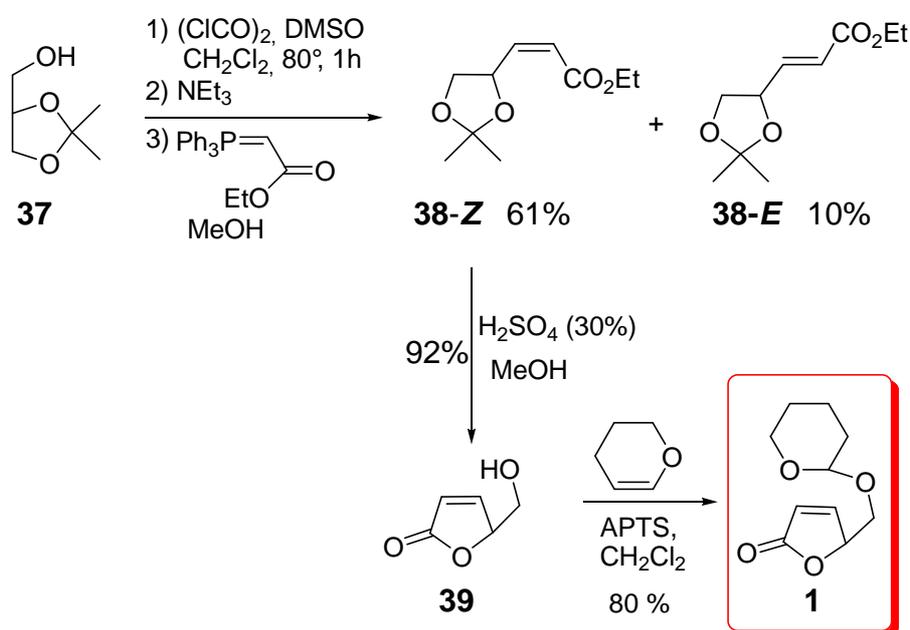


Schéma 2.25

2.3.9.2 Synthèse de la (S)-5-((S)-2-méthyl-1-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl)furan 2(5H)-one 2

Le composé **2**^{38,48} a été obtenu à partir de la furan-2(5H)-one **40**⁴⁹ en deux étapes (Schéma 2.26). Le traitement de **40** par le triméthylsilane et en présence de triéthylamine donne le composé intermédiaire **XXIII** puis, l'addition de 2-méthylpropane aldéhyde en présence d'acide de Lewis (BF₃OEt₂) conduit à la formation de deux diastéréoisomères **41** et **42** avec un rendement de 71% et 24% respectivement. La deuxième étape est la fonctionnalisation du composé **41** avec le dihydropyrane en présence de l'acide *para*-toluène sulfonique. Le produit **2** est obtenu avec un rendement de 80%.

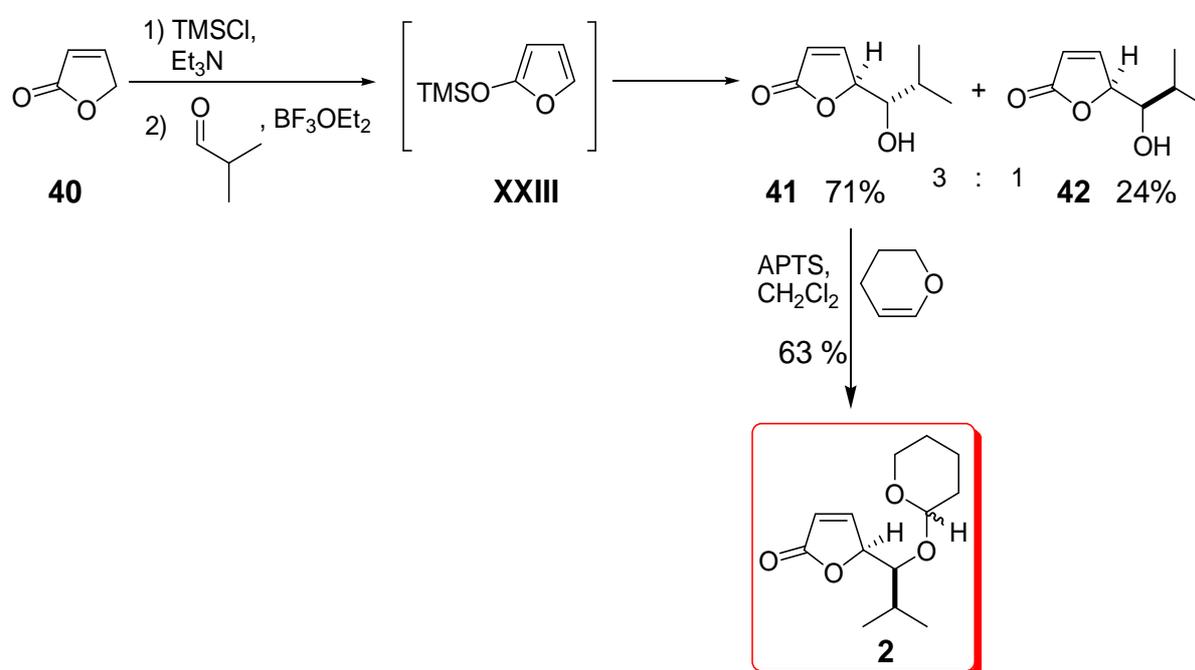


Schéma 2.26

2.3.9.3 Synthèse de: (5R)-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)méthyl-2,3,4,6-tétra-O-acétal-(β)-D-glucopyranoside βR-3.

Le composé **βR-3** a été obtenu à partir de (R)-5-(hydroxyméthyl)furan-2(5H)-one **43** et d'α-bromo-2,3,4,6-tétra acétyle-D-glucose **44** (Schéma 2.27).

La (R)-5-(hydroxyméthyl)furan-2(5H)-one **43** a été obtenue à partir de L-Gulonique gamma-lactone **45** en trois étapes. La première étape est la protection⁵⁰ de L-Gulonique gamma-

lactone par le méthoxy-2-propène dans le diméthylformamide pour donner le composé **46**. La coupure oxydante⁵⁰ de **46** avec le periodate de sodium dans l'eau conduit à la formation de l'aldéhyde qui n'est pas isolé **XXIV**, le brut réactionnel est mis directement en réaction avec l'ylure de Wittig⁵⁰ pour donner deux isomères **47-Z** et **47-E** avec un rendement de 48% et 17% respectivement. Le traitement^{45,51} de l'isomère **47-Z** avec de l'acide sulfurique (30%) dans le méthanol conduit au composé **43** avec un rendement de 92%.

L'addition⁵², sous atmosphère inerte, d'une solution de HBr (30% dans l'acide acétique) sur le composé D-glucose pentaacétate **48** conduit à la formation de l' α -bromo-2,3,4,6-tétra acétyl-D-glucose **44** avec un rendement quantitatif.

La réaction de couplage Koenigs-Knorr^{47,53,54} entre les composés **43** et **44** dans le dichlorométhane et en présence de nitrate d'argent AgNO₃ conduit au produit **β R-3** avec un rendement de 29%.

de 1,2-diméthoxyéthane conduit au composé **51** avec un rendement de 44%. La coupure oxydante du dérivé^{44,45} de **51** par le periodate de sodium donne l'aldéhyde **52** avec un rendement de 78%. La réaction de Wittig^{44,45} sur l'aldéhyde **52** génère deux isomères **53-Z** et **53-E** avec un rendement de 74% et 20% respectivement. La dernière étape est le traitement^{44,45} de l'isomère **53-Z** avec de l'acide sulfurique (30%) dans le méthanol pour donner le composé **49** avec un rendement de 91%.

Comme dans le cas de synthèse de produit **β R-3**, la réaction de couplage de Koenigs-Knorr entre les composé **49** et **44** conduit à la formation de produit **β S-3** avec un rendement de 26%.

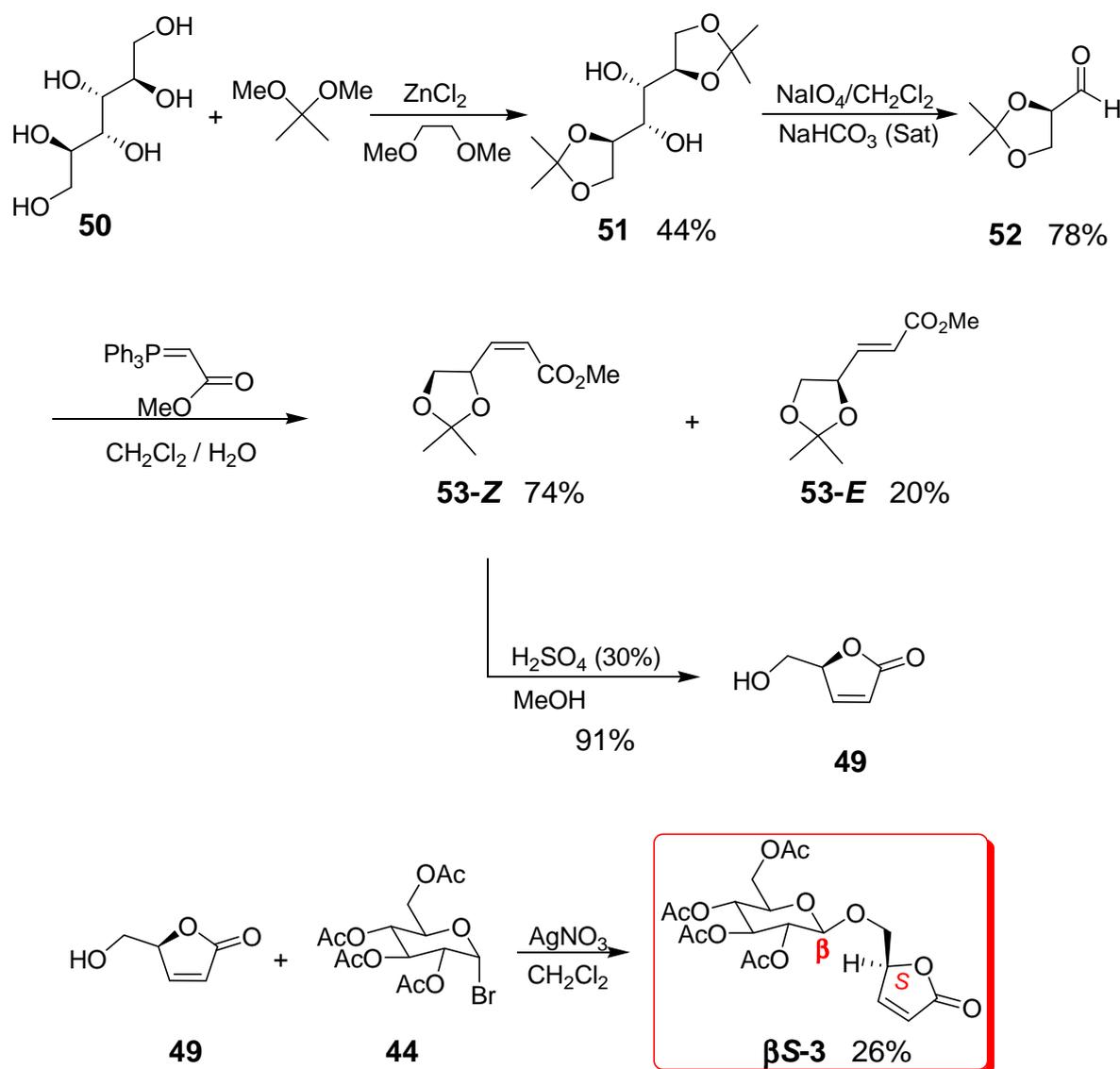


Schéma 2.28

2.3.9.5 (5R) et (5S)-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)méthyl-2,3,4,6-tétra-O-acétal-(α)-D-glucopyranoside $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$

Les deux anomères $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ ont été synthétisés à partir de l'isomaltulose hydraté en trois étapes⁵⁴ (Schéma 2.29). Le traitement de l'isomaltulose **54** avec la résine Amberlite IR-120H échange-ion conduit à la déshydratation⁵⁶ sélective de la partie fructose. Ce composé **XXIV** n'est pas isolé et mis directement en réaction avec la pyridine et l'anhydride acétique pour donner le composé **55**⁵⁷ avec un rendement de 37%. La photooxygénation du composé **55** par l'oxygène singulet et en présence de Rose Bengale, sous irradiation par une lampe 500 Watts donne le composé **56** avec un rendement de 45%. Dans cette réaction l'oxygène singulet est généré par sensibilisation de l'oxygène triplet de l'air au moyen du Rose Bengale⁵⁸. La dernière étape est la réduction du composé **56** par le borohydrure de sodium qui génère les deux anomères alfa $\alpha R-3$ et $\alpha S-3$ sous forme d'un mélange racémique avec un rendement de 76%

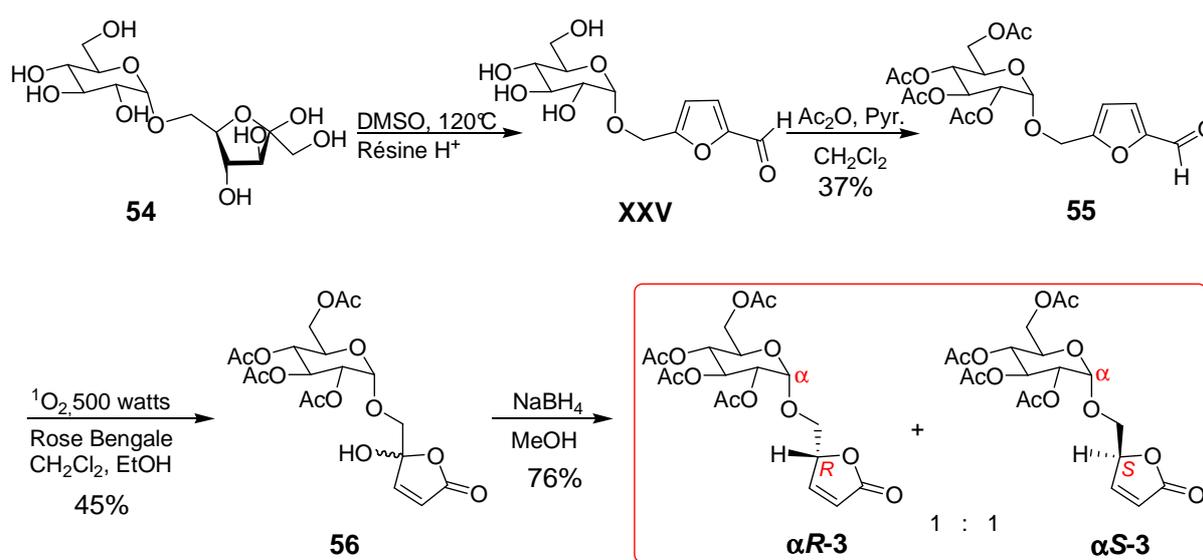


Schéma 2.29

Par HPLC, nous avons réussi à séparer une petite quantité du produit $\alpha S-3$.

2.4 Conclusion

La réaction radicalaire intramoléculaire de dérivés de furanone excités par transfert d'énergie est régio et stéréosélective. Ces furanones excitées sont à l'état triplet $^3(\pi\pi)^*$ possèdent un caractère biradicalaire. Nous avons décrit un arrachement d'hydrogène intramoléculaire, l'hydrogène est transféré de la partie tétrahydropyrane vers la position β de la furanone excitée. La réaction est régiosélective, se fait en position α de la furanone, il s'agit d'une formation de liaison C-C sans activation chimique. Dans ce projet nous avons montré l'influence de la configuration sur le centre anomère sur cette réaction ainsi que la configuration absolue de la furanone. Tous les résultats expérimentaux obtenus ont été confortés par une étude théorique par le Pr. Manabu Abe à l'université de Hiroshima, Japan. Les études théoriques sont basées sur l'étape d'arrachement d'hydrogène en calculant les barrières d'énergies de l'état de transition de chaque possibilité.

2.5 Références Bibliographiques

- ¹ P. J. Wagner, *Top. Curr. Chem.* **1976**, *66*, 1-52. P. Wagner, B. S. Park, *Organic photochemistry* **1991**, *11*, 227-366. I. R. Gould, S. Farid, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 522-528. C. C. Coenjarts, J. C. Coenjarts, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3635-3641. T. Yoshihara, M. Yamaji, T. Itoh, H. Shizuka, T. Shimokage, S. Tero-kubota, *Phys. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 993-1000. Q. Q. Zhu, W. Schnabel, *J. Photochemistry. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *130*, 119-125. Y. Pan, Y. Fu, S. Liu, H. Yu, Y. Gao, Q. Guo, S. Yu, *J. Phys. Chem. A.* **2006**, *110*, 7316-7322. J. Wang, Y. Pan, L. Zhang, S. Yu, *Chin. J. Chem. Phys.* **2007**, *20*, 395-400.
- ² G. J. Kavarnons, *Fundamentals of photoinduced Electron transfert*, VCH, New York, **1993**. V. Balzani (ED.), *Electron Transfert in Chemistry, Vol. 1-5*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. M. A. Fox, M. Chanon (EDs.), *Photoinduced Electron Transfert*, Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- ³ D. Rhem, A. Weller, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 834-839. A. Weller, *Z. Phys. Chem. (München)* **1982**, *130*, 129-138. A. Weller, *Z. Phys. Chem. (München)* **1982**, *133*, 93-98.
- ⁴ A. Rosspeintner, D. R. Katting, G. Angulo, S. Landgraf, G. Grampp, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6213-6221. A. Rosspeintner, D. R. Katting, G. Angulo, S. Landgraf, G. Grampp, A. Cuetos, *Chem Eur. J.* **2007**, *13*, 6474-6483.
- ⁵ R.A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155-196. R.A. Marcus, N. Sutin, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *811*, 265-322. N. Sutin, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 275-282.
- ⁶ E. Hasegawa, W. Xu., P. S. Mariano, U.-C. Yoon, J.-U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8099-8111. U.-C. Yoon, J.-U. Kim, E. Hasegawa, W. Xu, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4421-4423.
- ⁷ U. C. Yoon, P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 233-240. U. C. Yoon., P. S. Mariano, R. S. Givens, B. W. Atwater III, *Adv. Electron Transfert Chem.* **1994**, *4*, 117-205.
- ⁸ W. Xu, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1431-1432, W.-X. Zhang, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8863-8879.
- ⁹ W. Xu, Y. T. Jeon, E. Hasegawa, U. C. Yoon, P.S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 406-408.
- ¹⁰ F. D. Lewis, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 401-405. S. Das, V. Suresh, *Electron Transfert in Chemistry, Vol. 2* (V. Balzani, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 378-456. G. Pandey, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *168*, 175-221. G. Pandey, *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 1: Organic Photochemistry* (V. Ramamurthy, K. S. Schanz, Eds.) Marcel Dekker, New York, **1997**, 245-294. M. Schmittel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2550-2589. A. G.

-
- Griesbeck, S. Schieffer, *Electron Transfert in Chemistry, Vol. 2* (V. Balzani, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 457-493. J. Cossy, *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1* (P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 229-249. D. D. M. Wayner, K. B. Clark, A. Rauk, D. Yu, D. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8925-8932. G. W. Dombrowski, J. P. Dinnocenzo, S. Farid, J. L. Goodman, I. R. Gould, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 427-431. J. Lalevée, X. Allonas, J.-P. Fouassier, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9613-9621.
- ¹¹ Y. T. Jeon, C.-P. Lee, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8847-8863.
- ¹² N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2008**, *9*, 43-60.
- ¹³ M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.
- ¹⁴ N. Hoffmann, S. Bertrand, S. Marinković, J. Pesch, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2227-2246. A. G. Griesbeck, N. Hoffmann, K.-D. Warzecha, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 128-140. S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227-2238. S. Marinković, N. Hoffmann, *Chem. Commun.* **2001**, 1576-1578. D. Harakat, J. Pesch, S. Marinković, N. Hoffmann, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1202-1205.
- ¹⁵ S. Bertrand, N. Hoffmann, S. Humbel, J.-P. Pete, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8690-8703. S. Marinković, C. Brulé, N. Hoffmann, E. Prost, J.-M. Nuzillard, V. Bulach, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1646-1651. S. Marinković, N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3102-3107.
- ¹⁶ J. Lalevée, X. Allonas, S. Genet, J.-P. Fouassier, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9377-9380. J. Lalevée, X. Allonas, J.-P. Fouassier, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4326-4224. J. Lalevée, B. Graff, X. Allonas, J.-P. Fouassier, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 6991-6998.
- ¹⁷ A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139-1140.
- ¹⁸ E. S. De Alvarenga, J. Mann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2141-2142.
- ¹⁹ S. Esposti, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2531-2534. D. Dondi, A. M. Cardarelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5527-5535. R. Mosca, M. Fabnoni, M. Mella, A. Albini, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10319-10328. K. Ogura, A. Kayano, N. Sumitani, M. Akazone, M. Fujita, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1106-1107. J. Mann, A. Weymouth-Wilson, *Synlett* **1992**, 67-69. Z. Benko, B. Fraser-Reid, P. S. Mariano, A. L. J. Beckwith, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2066-2072. R. Vaben, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3492-3497. I. Rosenthal, D. Elad, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 805-811. G. O. Schenk, Kolzenburg, H. Grossmann, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 177-178.
- ²⁰ A. M. Gómez, S. Montecón, S. Valverde, C. López, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6612-6614.
- ²¹ H. Graalfs, R. Fröhlich, C. Wolff, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1057-1073.
- ²² C. Brulé, N. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 69-72.

-
- ²³ N. Hoffmann, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 879-886
- ²⁴ H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340-1371. J. M. Tedder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 401-410. D. Lefort, J. Fossey, J. Sorba, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 219-232. B. Giese, W. Mehl, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4275-4278.
- ²⁵ R. Alibés, J. L. Bourdelande, J. Font, A. Gregori, T. Parella, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1267-1278. P. de Mrach, F. Figueredo, J. Font, J. Raya, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2437-2447.
- ²⁶ R. Bonneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3816-3822. S. Yamauchi, N. Hirota, J. Higuchi, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2129-2133. D. I. Schuster, D. A. Dunn, G. E. Heibel, P. B. Brown, J. M. Rao, J. Woning, R. Bonneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6245-6255. M. Reguero, M. Olivucci, F. Bernardi, M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2103-2114. S. Wilsey, L. González, M. A. Robb, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5866-5876.
- ²⁷ A. C. Chan, D. I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4561-4567.
- ²⁸ L. A. Paquette, P. D. Pansegrau, P. E. Wiedeman, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1461-1466.
- ²⁹ R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1994**, *47*, 315-552. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179-555.
- ³⁰ T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **1992**.
- ³¹ I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177-194. P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163. B. L. Feringa, B. de Lange, J. F. G. A. Jansen, J. C. de Jong, M. Lubben, W. Faber, E. P. Schudde, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1865-1871.
- ³² D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- ³³ E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton, **1995**.
- ³⁴ P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1983**.
- ³⁵ V. Maletesta, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 609-614.
- ³⁶ A. L. J. Beckwith, E. J. Easton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 615-619.
- ³⁷ K. Hayday, R. D. McKelvey, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2222-2223.
- ³⁸ N. Hoffmann, Résultat non publié
- ³⁹ M. H. D. Postema, *C-Glucoside Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, **1995**. Y. Chapleur (Ed.), *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**. M. H. D. Postema, J. L. Piper, R. L. Betts, *Synlett* **2005**, 1345-1358.

-
- ⁴⁰ A. J. Herrera, M. Rondón, E. Suárez, *Synlett* **2007**, 1851-1856. A. J. Herrera, M. Rondón, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3384-3391.
- ⁴¹ C. G. Francisco, A. J. Herrera, A. R. Kennedy, A. Mertín, D. Melián, I. Pérez-Martín, L. M. Quintanal, E. Suárez, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10369-10381.
- ⁴² D. Crich, L. B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2209-2214.
- ⁴³ V. Malatesta, R. D. McKelvey, B; W. Babcock, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1872-1873. D. Crich, T. J. Ritchie, *J. Chem. Soc. Parkin Trans I* **1990**, 945-954. D. Crich, L. B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1991**, 2205-2208.
- ⁴⁴ H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870-11882. H. Abe, M. Terauchi, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7439-7447.
- ⁴⁵ C.H. Sugisaki, Y. Ruland, M. Baltas, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**. 672-688
- ⁴⁶ A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829
- ⁴⁷ J. Cardellach, C. Estopa, J. Font, M. Moreno-Manas, R. M. Ortuno, F. Sanchez-Ferrando, S. Valle, L. Vilamajo, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2377- 2394.
- ⁴⁸ C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4037-4040. H. Uno, Y. Nishihara, N. Mizobe, N. Ono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1533-1539.
- ⁴⁹ J. H. Näsman, A. T. Johnson, J. D. White, *Org. Synthesis* **1989**, *68*, 162-174.
- ⁵⁰ C. Hubschwerlen, *Synthesis* **1986**, 962-964.
- ⁵¹ F. Fazio, M. P. Schneider, *Tetrahedron asymmetry* **2000**, *11*, 1869-1876.
- ⁵² M.A. Maier, C. G. Yannopoulos, N. Mohamed, A. Roland, H. Fritz, V. Mohan, G. Just, M. Manoharan, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 18-29.
- ⁵³ P. Camps, J Cardellach, J. Font, R. M. Ortuño, O. Ponsati, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395-2402.
- ⁵⁴ L. Cottier, G. Descotes, Y.Soro, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 55-71.
- ⁵⁵ R. Schmid, D. Bryant, *Org. Synth.* **1998**, *72*, 1-3.
- ⁵⁶ J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Fourth Edition, Blackwell Science Ttd. Oxford, **2000**. J.-M. Lee, Y.-C. Kim, I. T. Hwang, N.-J. Park, Y. K. Hwang, J.-S. Chang, J.-S. Hwang, *Biofuels, Bioprod. Biorefin.* **2008**, *2*, 438-454.
- ⁵⁷ F.W. Lichtenthaler, D. Martin, T. Weber, H. Schiweck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 967-974.
- ⁵⁸ P. Esser, B. Pohlmann, H.-D, Scharf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2009-2023. A. Greer, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 797-804.

Chapitre 3: Addition sélective d'amines tertiaires aromatiques sur des composés carboxylés α,β -insaturés

3.1 Introduction

Nous allons décrire une nouvelle méthode d'addition d'amines tertiaires aromatiques sur des composés carboxylés α,β -insaturés. Cette réaction photochimique s'effectue par un transfert mono-électronique via la formation d'un exciplexe ou d'une paire d'ions en contact. Elle est régiosélective et l'addition a lieu en position α de l'ester α,β -insaturé avec des rendements élevés.

Au cours de ce travail, nous souhaitons éteindre la méthode développée à une plus large gamme d'amines tertiaires aromatiques et d'esters α,β -insaturés, nous étudierons aussi les aspects mécanistiques de cette réaction. Dans un premier temps, nous rappellerons le contexte dans lequel s'inscrit ce travail.

3.2 Historique

Une des thématiques de notre laboratoire est l'étude de la réaction d'addition radicalaire d'amines tertiaires sur des composés carboxylés α,β -insaturés.

Des molécules tétrahydroquinoléine (**57** et **58**) ont été obtenues par une réaction Tandem avec une addition sélective du radical α -aminoalkyle sur la 5-(-)-menthyloxy-2[5]-furanone **25**. Le radical α -aminoalkyle est obtenu à partir d'amines tertiaires par transfert d'électron photo-induit, ce radical s'additionne en position β de la furanone. Quand on utilise la N,N-dialkylamine (par exemple la N,N-diméthylaniline **59**) comme amine tertiaire, l'étape d'addition du radical α aminoalkyle est suivi d'une réaction radicalaire intramoléculaire puis d'une réaromatisation¹ (Schéma 3.1).

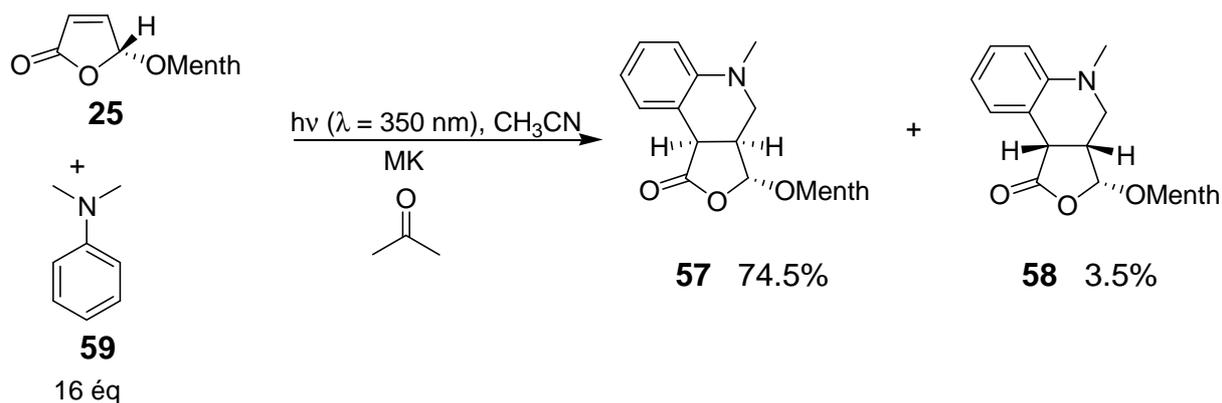


Schéma 3.1

Des études ont été effectuées dans les mêmes conditions en remplaçant la N,N-diméthylaniline **59** par la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** afin d'obtenir des molécules dont le squelette est analogue à celui des azastéroïdes. Comme les conditions homogènes n'ont pas donnés les résultats espérés, d'autres études ont été réalisées dans les conditions hétérogènes². Après 7 heures d'irradiation en photocatalyse hétérogène, une conversion de 82% a été observée et conduit à la formation de deux produits diastéréoisomères **61** et **62** avec un rendement de 32% et 12% respectivement dont la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** est additionnée en position α du dérivé de la furanone, le composé **62** est isolé sous la forme de mélange avec la menthyloxyfuranone **25** et la lactone réduite **63** (Schéma 3.2).

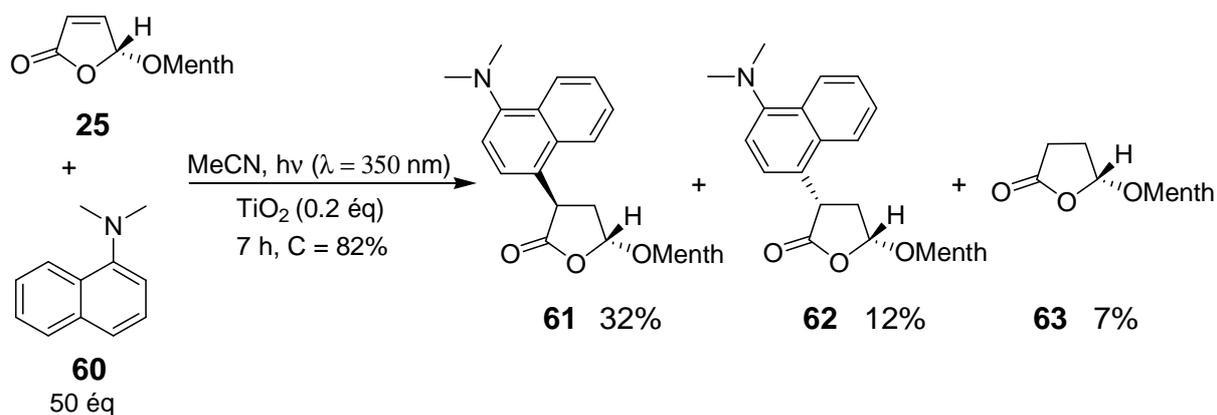


Schéma 3.2

Après irradiation à 350 nm d'une solution contenant de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** (50 éq) et de la furanone **40** (1 éq) dans l'acétonitrile et sans sensibilisateur³ le produit **64** a été obtenu avec un rendement de 92%. (Schéma 3.3).

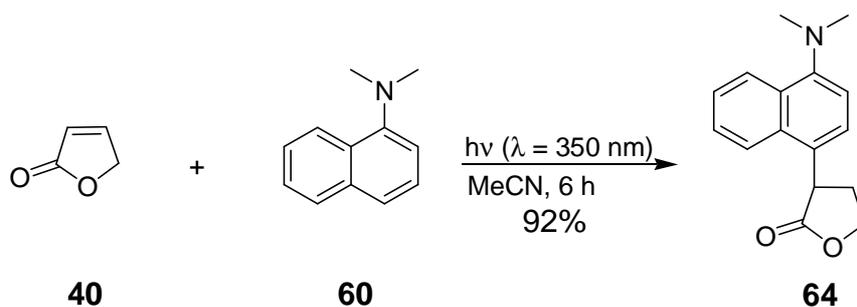


Schéma 3.3

Nous avons souhaité faire une étude approfondie afin de comprendre le mécanisme de cette réaction, ainsi de la généraliser en variant la nature du substrat de départ.

3.3 Mécanisme de la réaction

Dans un premier temps, nous avons répété la réaction photochimique dans les mêmes conditions [1 éq de furanone **40** (0.59 mmol), 50 éq d'amine **60** (2.5 mL), $h\nu$ ($\lambda=350$ nm), 7.5 mL d'acétonitrile comme solvant]. L'analyse des spectres de RMN nous a permis d'identifier deux produits régioisomères **64** et **65**. Ces deux produits ne sont pas séparables par chromatographie et ont donc été isolés sous forme d'un mélange avec un rendement de 92%, dans un rapport 9 : 1 (Schéma 3.4).

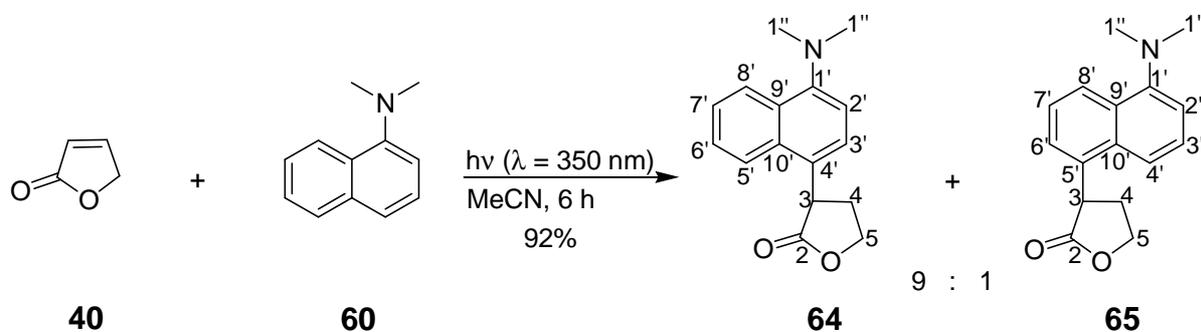


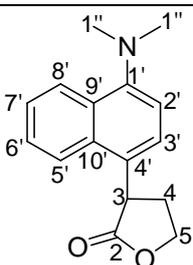
Schéma 3.4

Les structures des composés **64** et **65** ont été déterminées par spectroscopie de RMN. Pour le composé **64**, les signaux correspondants aux protons H2', H3', H5', H6', H7' et H8' ainsi que les signaux correspondants aux carbones C1', C2', C3', C4', C5', C6', C7', C8', C9' et C10' ont été attribués d'une façon non ambiguë par des expériences de RMN JMOD, HSQC ^{13}C - ^1H , COSY ^1H - ^1H et HMBC ^{13}C - ^{13}C . Le signal correspondant au proton 3' apparaît sous forme de doublet, par ailleurs le signal du carbone 4' corrèle en HMBC ^{13}C - ^1H avec les signaux des protons 2', 5' et 3 (Tableau 3.1). De même pour le composé **65**, tous les signaux

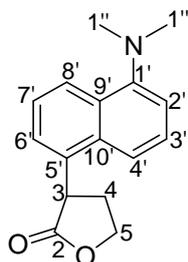
correspondants aux protons et aux carbones du cycle naphthalénique ont été attribués par spectroscopie de RMN HSQC ^{13}C - ^1H , COSY ^1H - ^1H et HMBC ^{13}C - ^{13}C . Le signal correspondant au proton 3' apparaît sous forme de doublet dédoublé ce qui confirme que l'addition n'a pas lieu en position 4'. Par ailleurs le spectre de RMN HSQC indique que le carbone 5' est un carbone quaternaire cela montre que l'addition se fait en position 5' (Tableau 3.2).

Produit 64

Tableau 3.1: Récapitulatif des données de RMN pour le composé 64.



^{13}C (ppm)		^1H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib.	Remarques
178.3	Q	-	-	2	
150.9	Q	-	-	1'	HMBC=>8'/2'/3'
132.4	Q	-	-	10'	HMBC=>8'/3'
129.3	Q	-	-	9'	HMBC=>5'/2'
127.4	Q	-	-	4'	HMBC=>5'/2'/3'
126.3	CH	7.53	m	6'	
125.3	CH	7.30	d-7.8 Hz	3'	
125.2	CH	8.33	m	8'	
125.1	CH	7.53	m	7'	
123.4	CH	7.86	m	5'	
113.6	CH	7.05	d-7.8 Hz	2'	
66.7	CH ₂	4.48	ddt-4.8/8.0/9.0 Hz	5	
45.2	CH ₃	2.89	s	1''	
42.6	CH	4.44	m	3	
31.5	CH ₂	2.82	dddd-4.8/7.1/9.0/12.9 Hz	4	
		2.42	dq-8.0/12.9 Hz		

Produit **65**Tableau 3.2: Récapitulatif des données de RMN pour le composé **65**.

^{13}C (ppm)		^1H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib.	Remarques
177.9	Q	-	-	2	
151.8	Q	-	-	1'	
133.4	Q	-	-	5'	HMBC=>4'/7'
132.6	Q	-	-	10'	HMBC=>8'/3'/6'
129.5	Q	-	-	9'	HMBC=>2'/7'/4'
126.4	CH	7.47	dd-7.7/8.2 Hz	3'	
125.1	CH	7.38	d-6.9 Hz	6'	
124.63	CH	7.47	dd-6.9/8.5 Hz	7'	
124.47	CH	8.28	d-8.5 Hz	8'	
117.7	CH	7.56	d-8.2 Hz	4'	
114.1	CH	7.13	d-7.5 Hz	2'	
	CH ₂	4.48	ddt-4.8/8.0/9.0 Hz	5	Incertitude 13C
45.3	CH ₃	2.89	s	1''	
43.2	CH	4.49	m	3	
31.6	CH ₂	2.80	m	4	
		2.42	m		

Un aspect important de l'étude mécanistique a été de déterminer l'origine de l'hydrogène additionné en position β de la furanone. La première hypothèse que nous avons envisagée suppose le transfert d'un hydrogène du cycle aromatique vers le radical en position β de la furanone. Pour valider ou invalider cette hypothèse, nous avons effectué une étude de marquage isotopique. Le deutérium a été introduit sur plusieurs sites des dérivés naphthaléniques afin de détecter l'origine de transfert d'hydrogène. Deux N,N-diméthyl-naphtyl-1-amines deutérées **66** et **67** ont été synthétisées pour vérifier cette hypothèse.

La première amine est la 4-deutérium-N,N-diméthyl-naphtyl-1-amine **66**. Cette amine est synthétisée en deux étapes. La première étape consiste à métyler la 4-bromo-N,N-naphthalène **68** commerciale par l'iodure de méthyle comme agent alkylant et l'hydroxyde de potassium comme base⁴. Puis, il s'agit de traiter la 4-bromo-N,N-diméthyl-naphtyl-1-amine **69** à -40°C par le *n*-butyle lithium et d'ajouter après une nuit à température ambiante de l'eau lourde⁵ (Schéma 3.5).

La deuxième amine est la 4-deutérium-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphthalèn-1-amine **67**. Cette amine est synthétisée en deux étapes. La première étape consiste à méthyleter la 4-bromo-N,N-naphthalène **68** par le CD_3I en présence de carbonate de sodium, puis un traitement par la diméthylamine⁶ fournit le composé **70**. Dans la deuxième étape, il s'agit d'ajouter sur la 4-bromo-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphthalèn-1-amine **70** à -40°C le *n*-butyle lithium et d'ajouter après un nuit à température ambiante de l'eau lourde (Schéma 3.5).

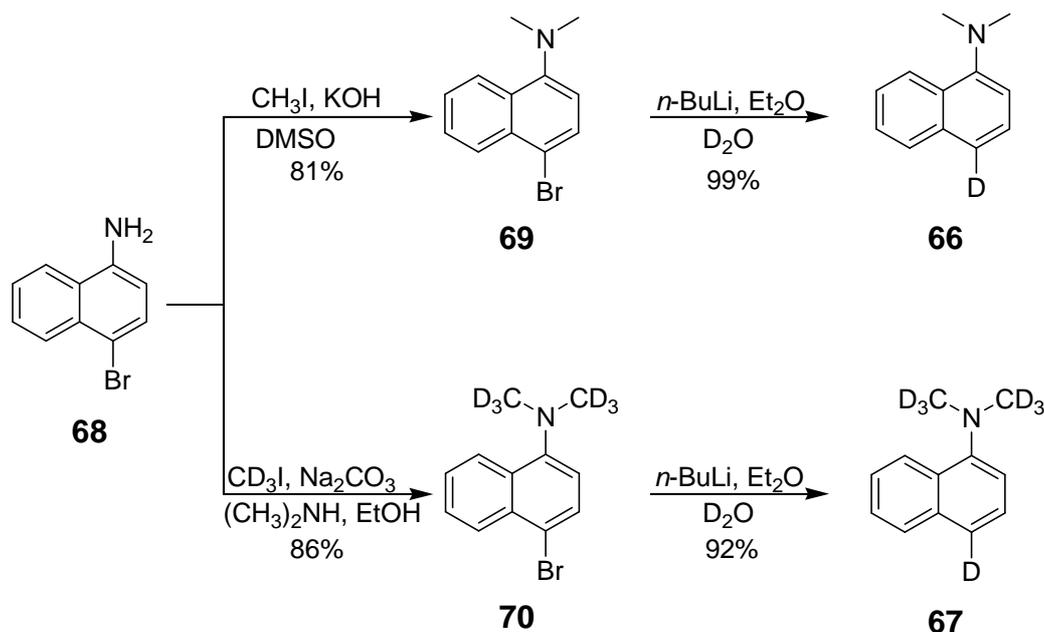


Schéma 3.5

L'addition de deux amines **66** et **67** dans les conditions habituelles conduit à la formation des produits régioisomères (**64**, **71**, **72** et **73**), aucun produit n'a été détecté où le deutérium est additionné sur la partie furanone (Schéma 3.6).

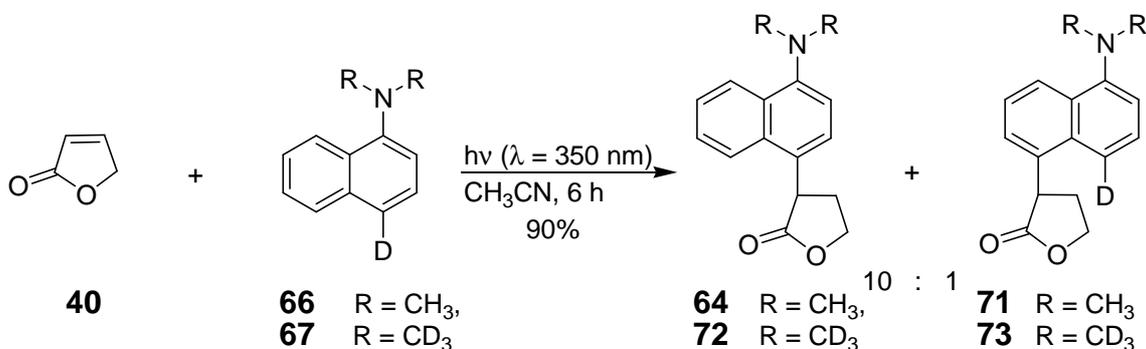


Schéma 3.6

D'après ces résultats, nous pouvons conclure qu'il ne s'agit pas d'un transfert d'hydrogène entre un hydrogène de l'amine et le radical en position β de la furanone. Une autre hypothèse a donc été envisagée, l'hydrogène additionné sur la furanone pourrait provenir du solvant (acétonitrile). Les deux expériences précédentes ont été répétées en remplaçant l'acétonitrile par l'acétonitrile deutérée. Lorsque la réaction est réalisée dans ces conditions on n'observe pas de transfert de deutérium sur la partie furanone (Schéma 3.7). Le solvant n'est donc pas impliqué dans le transfert d'hydrogène sur la position β de la furanone.

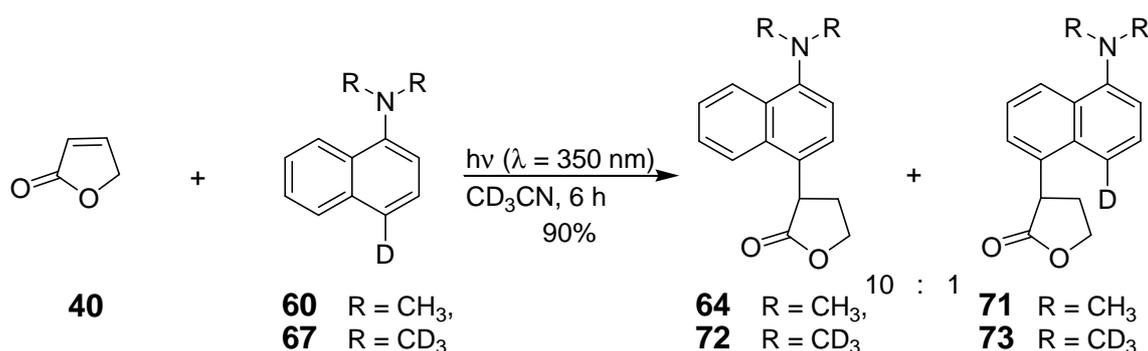


Schéma 3.7

La réaction d'addition de l'amine **67** sur la furanone **40** dans l'acétonitrile deutérée mais dans des conditions parfaitement anhydres a été effectuée. Nous avons constaté après 15 heures d'irradiation, la présence dans le milieu réactionnel des produits de départ ainsi que l'absence des produits d'addition attendus (Schéma 3.8). Cependant, après l'addition de quelques gouttes d'eau, on observe la formation des produits **72** et **73**.

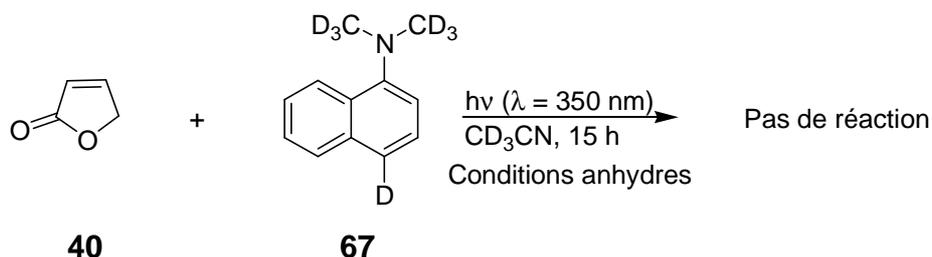


Schéma 3.8

L'addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** dans les conditions habituelles et en présence de 5% d'eau lourde (D_2O) conduit à la formation des produits **74** et **75**, dans lesquels on observe la présence d'un deutérium en position β ⁷. (Schéma 3.9)

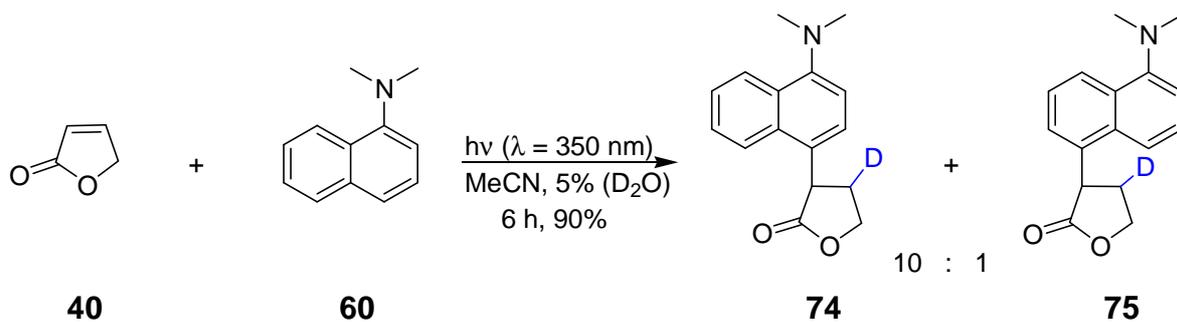


Schéma 3.9

Ce qui suggère qu'une étape importante du mécanisme est le transfert d'un proton de l'eau sur le radical anion de la furanone ou sur l'exciplexe.

Nous avons donc par la suite envisagé d'utiliser un solvant protique pouvant jouer le rôle du donneur proton tel que le méthanol deutéré. La réaction devient plus lente et le rendement diminue jusqu'à 85% (Schéma 3.10).

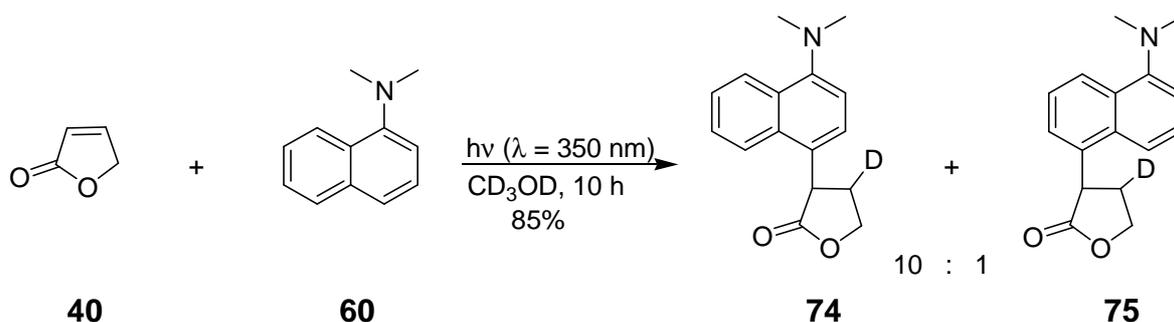


Schéma 3.10

Le mécanisme que nous proposons pour rendre compte de tous ces résultats est indiqué sur le schéma 3.11.

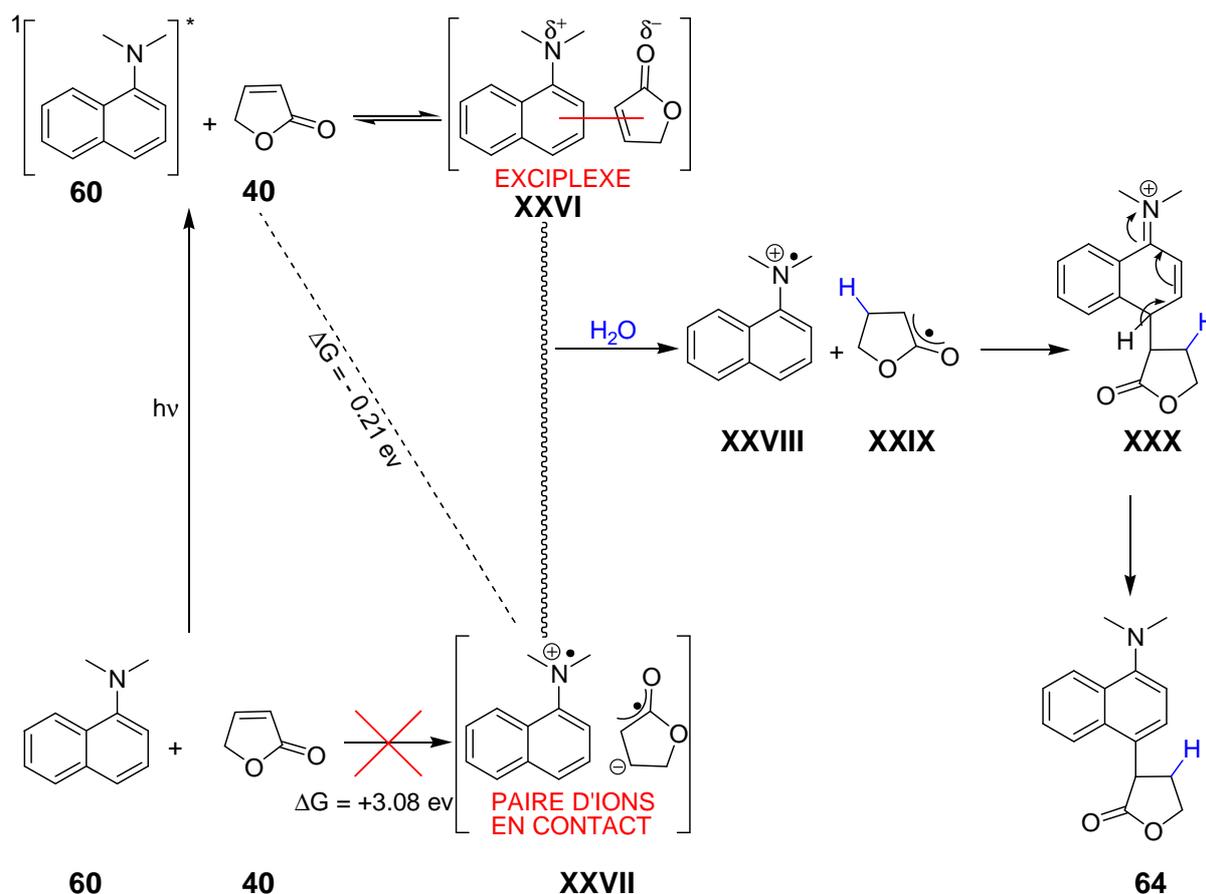


Schéma 3.11

La réaction entre la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** et la furanone **40** est impossible à l'état fondamental puisque l'enthalpie libre d'un transfert d'électron est positive et égale à $+3.08 \text{ eV}$. Cependant, après excitation par la lumière, et d'après l'équation de Rehm-Weller, cette réaction devient possible.

$$\begin{aligned} \Delta G &= E^{\text{ox}}(\text{D}) - E^{\text{red}}(\text{A}) - E^* + C \\ \Delta G &= 0.75 + 2.33 - 3.35 + 0.06 \\ \Delta G &= -0.21 \text{ eV} = -4.7 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

La N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60**, excitée par la lumière passe de l'état fondamental à l'état excité singulet. Nous proposons la formation d'un exciplexe **XXVI** entre l'amine excitée **60** et la furanone **40**.

Puisque l'enthalpie libre de transfert d'électron photo-induite est négative, la formation d'une paire d'ions en contact est possible. En présence d'eau, cet exciplexe ou la paire d'ions en contact **XXVII** peut générer deux espèces radicales **XXVIII** et **XXIX**. Ces deux radicaux

XXVIII et **XXIX** subissent une réaction radicalaire pour donner le cation **XXX**, puis par un réarrangement conduit à la formation de produit **64**.

3.4 Formation d'exciplexe

Deux observations sont à l'origine de l'hypothèse de la formation d'un exciplexe⁸:

- 1- L'addition de l'hydrogène en position β de la furanone⁷ dans plusieurs réactions.
- 2- La formation d'un produit minoritaire régioisomère.

Ces deux observations vont être détaillées dans les paragraphes suivants. Le transfert d'hydrogène en β sera discuté lors de la formation du produit secondaire **76** au cours de la réaction de l'addition radicalaire de la N,N-diméthylaniline **59** sur la menthyloxyfuranone **25** (Schéma 3.12) dans deux conditions: photocatalyse homogène et photocatalyse hétérogène. Au cours du mécanisme de la formation de ce produit secondaire, un radical anion est généré. Ce radical possède deux formes mésomères dominantes et l'une à un poids plus important par rapport à l'autre en fonction de l'environnement (Solution ou TiO₂). Une comparaison au niveau de l'étape d'addition d'un proton sur ces deux formes mésomères dans cette réaction (Schéma 3.14) par rapport à l'addition d'un proton sur l'intermédiaire **XXIX** dans la réaction étudiée (Schéma 3.11) permettra de conforter l'hypothèse de la formation d'un exciplexe.

Par ailleurs, la formation d'un exciplexe sera aussi discutée par comparaison de la nature des produits obtenus dans la réaction étudiée (Schéma 3.4) par rapport aux produits obtenus dans une réaction de substitution électrophile aromatique.

3.4.1 L'addition de l'hydrogène en position β de la furanone

Nous avons déjà montré qu'au cours de cette réaction (Schéma 3.4) l'hydrogène additionné en position β de la furanone provient de l'eau (cosolvant). Une comparaison au niveau de l'étape d'addition de l'hydrogène entre cette réaction et d'autres réactions déjà effectuées dans notre laboratoire nous permet de conforter le mécanisme proposé (Schéma 3.11).

La réaction d'addition radicalaire photochimique de la N,N-diméthylaniline **59** sur la menthyloxyfuranone **25** a été étudiée dans notre équipe dans deux conditions différentes: homogène et hétérogène. Dans les deux conditions, la formation des produits secondaires a été observée (Schéma 3.12).

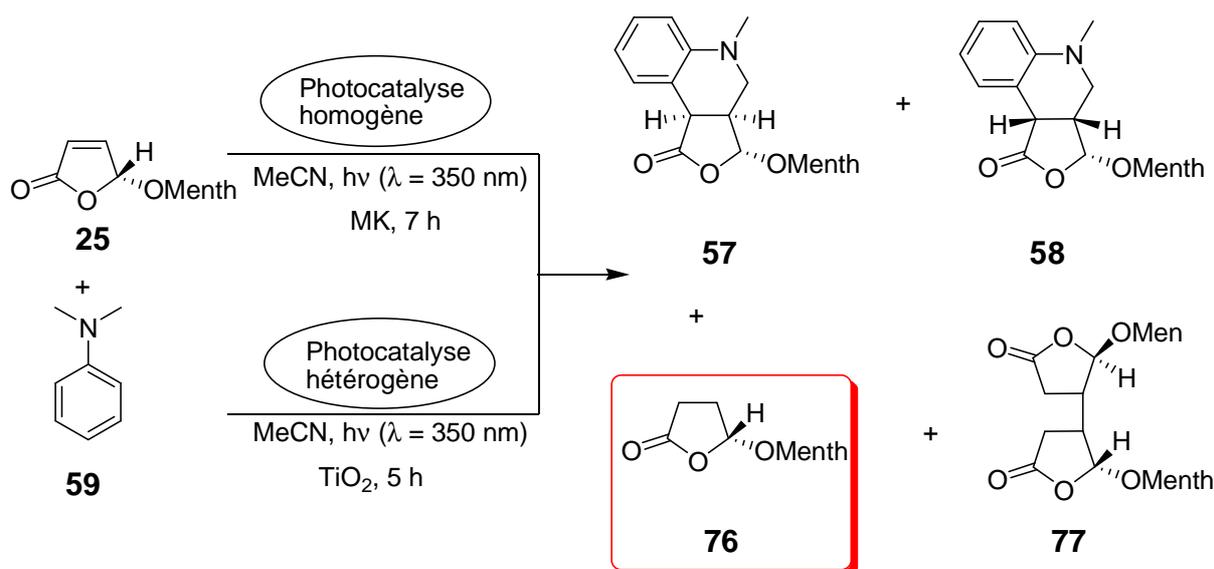


Schéma 3.12

La formation de produit secondaire **76**, est expliquée par deux mécanismes différents suivant les conditions de la photocatalyse^{1,2,9}.

- Dans chaque cas, il existe un radical intermédiaire commun **XXXI** (Schéma 3.13).

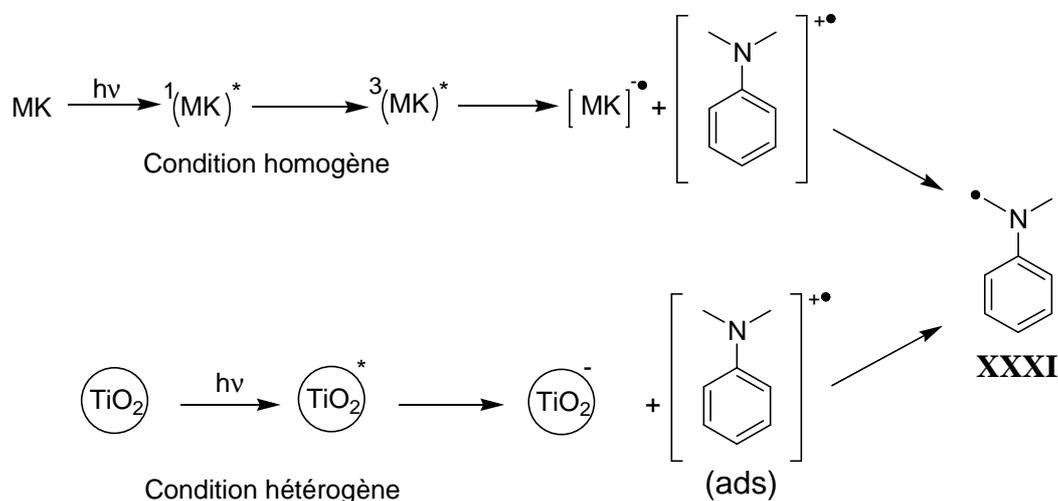


Schéma 3.13

L'addition du radical **XXXI** sur la menthyloxyfuranone **25** conduit à la formation de radical **XXXII**. Par cyclisation intramoléculaire, le radical **XXXIII** est obtenu (Schéma 3.14). Ce radical réagit avec la menthyloxyfuranone **25** pour générer le composé intermédiaire **XXXIV** et un radical anion **XXXV**. Ce dernier possède deux formes mésomères dominantes. Dans les conditions homogènes, la mésomère **XXXVI** à un poids plus important et l'addition de proton

se fait sur l'atome d'oxygène pour donner le radical **XXXVII**. En revanche, dans les conditions hétérogènes la charge négative est localisée en position β du radical anion **XXXVIII** car l'atome d'oxygène est coordonné à l'atome de Titane (métal très oxophile) de la particule de TiO_2 négativement chargé. Après addition de proton en position β de la furanone, le radical **XXXIX** est généré (Schéma 3.14). L'intermédiaire **XXXIX** peut être comparé avec l'intermédiaire **XXIX** dans le mécanisme proposé (Schéma 3.11). Dans notre système les conditions sont homogènes mais nous avons obtenu des résultats relativement identiques avec ceux observés dans les conditions hétérogènes. Dans le cas de photocatalyse hétérogène la menthyloxyfuranone est coordonnée à la particule de TiO_2 . Nous supposons que dans la réaction étudiée (Schéma 3.4) la furanone **40** est complexée avec la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** (formation d'un exciplexe) de façon à diriger l'addition de l'hydrogène vers la position β de la furanone.

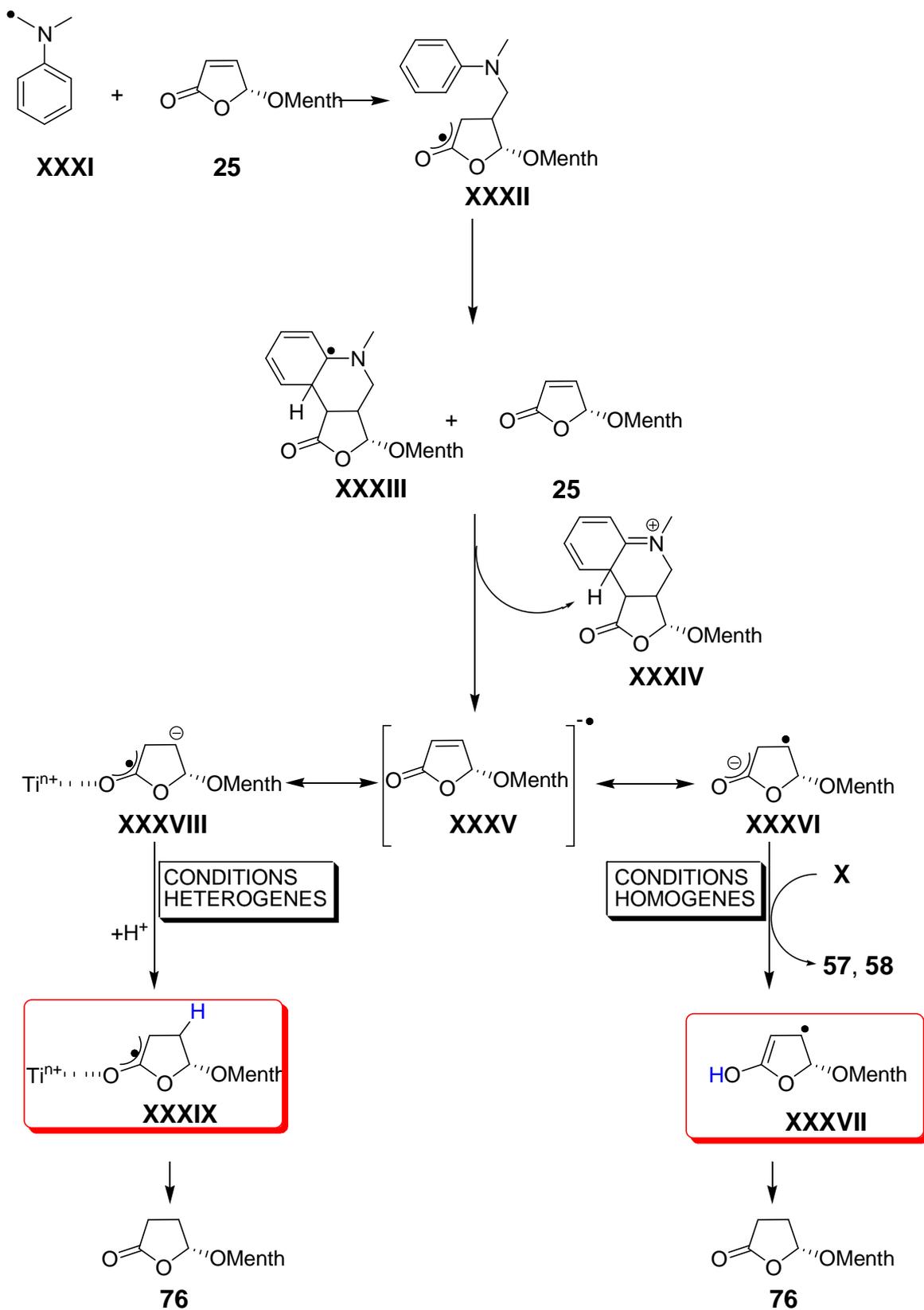


Schéma 3.14

3.4.2 La formation d'un autre produit minoritaire régioisomère.

L'addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** sur la furanone **40** étudiée (Schéma 3.4), est une transformation qui n'est pas réalisable à l'état fondamental. Nous discuterons la différence au niveau des produits obtenus entre une réaction de substitution électrophile aromatique à l'état fondamental et la réaction étudiée afin de conforter le mécanisme proposé (Schéma 3.11). Dans ce contexte nous rappellerons quelques notions générales sur la réaction de substitution électrophile aromatique, notamment l'influence des substituants du cycle aromatique sur la régiochimie de la réaction.

3.4.2.1 Substitution électrophile sur un système aromatique¹⁰

Les réactions de substitution aromatique électrophile ont une grande importance en synthèse organique et représentent par conséquent une des classes de réaction organique les mieux étudiés du point de vue mécanistique.

Une large gamme d'entités électrophile peut attaquer les cycles aromatiques et réaliser des substitutions. On observe généralement la substitution de l'hydrogène par un autre groupement.

La grande majorité des réactions de substitution aromatique électrophile peut rentrer dans le cadre d'un seul grand schéma mécanistique (Schéma 3.15).

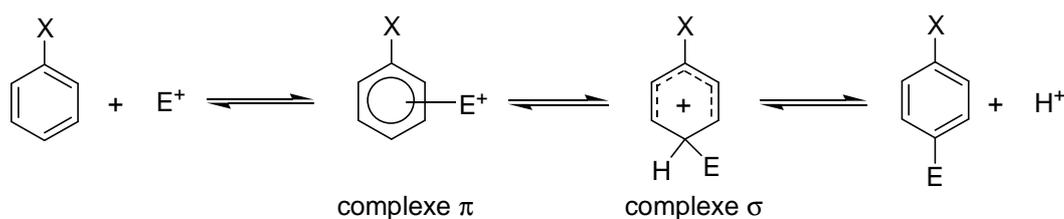


Schéma 3.15

La première étape est une complexation non spécifique de l'électrophile avec le système d'électrons π du cycle aromatique. L'espèce formée est appelée complexe π .

Il se forme ensuite un complexe σ dans lequel le carbone site de la substitution est lié à la fois à l'électrophile et à un atome d'hydrogène. J.K. Kochi a montré la formation de cet intermédiaire (complexe σ) au cours de la réaction de nitration de système aromatique s'effectue par transfert d'électron entre le nitronium et le substrat aromatique ce qui conduit à un intermédiaire radicalaire cationique précurseur de l'intermédiaire σ ¹¹ (Schéma 3.16).

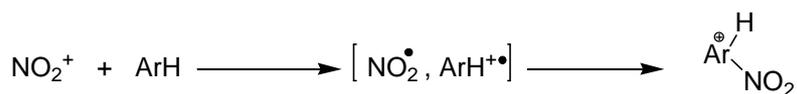


Schéma 3.16

L'influence exercée par les substituants sur le cycle aromatique dans les réactions de substitution aromatique électrophile est un domaine des relations entre structure et réactivité étudié depuis 1870 environ.

Les substitutions activant et ortho ou para-orienteurs sont ceux qui peuvent jouer le rôle de donneurs d'électrons et stabilisent l'état de transition qui amène à la formation du complexe σ (Schéma 3.17).

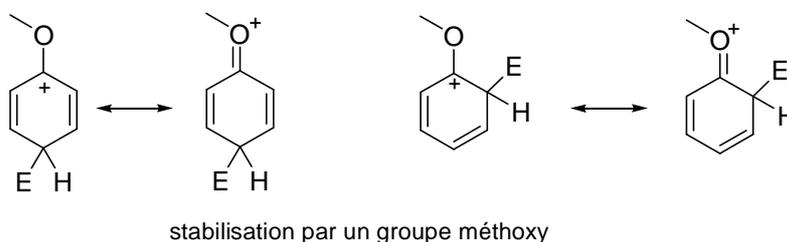


Schéma 3.17

Les substitutions désactivant et méta-orienteurs sont ceux qui peuvent jouer le rôle d'attracteurs d'électrons et retardent la substitution électrophile ce qui favorisent l'attaque sur la position méta, qui est moins désactivée que les positions ortho et para (Schéma 3.18).

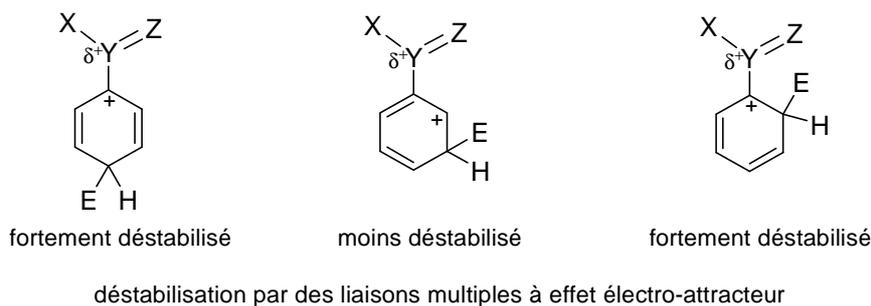


Schéma 3.18

(a) Réaction de Friedel-Crafts

La réaction de Friedel-Crafts est une méthode très importante permettant d'introduction de substituants alkyles ou acyles sur un cycle aromatique. Elle met en jeu la génération d'un

carbocation ou d'entités électrophiles apparentées. La méthode la plus générale de production de ces électrophiles met en jeu la réaction entre un halogénure d'alkyle et un acide de Lewis. Le catalyseur de Friedel-Crafts le plus courant est AlCl_3 mais d'autres acides de Lewis comme TiCl_4 , SnCl_4 et BF_3 peuvent également promouvoir la réaction.

Dans ce contexte, au cours de la synthèse des molécules bioactives, S.X. Cai et al. ont appliqué la réaction de Friedel-Crafts sur la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine¹² (Schéma 3.19). L'addition se fait en position 4 de l'amine.

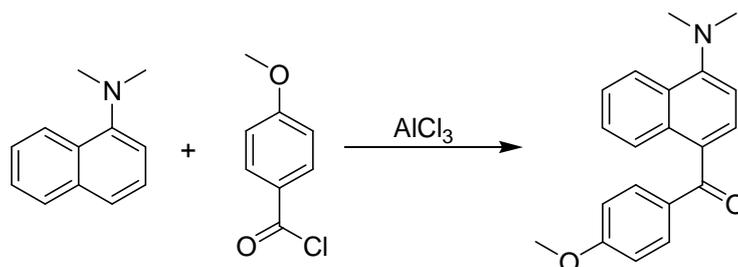


Schéma 3.19

Il a aussi été décrit que la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine en présence de TiCl_4 réagit avec le triméthoxyméthane pour donner le composé formyle correspondant¹³ (Schéma 3.20).

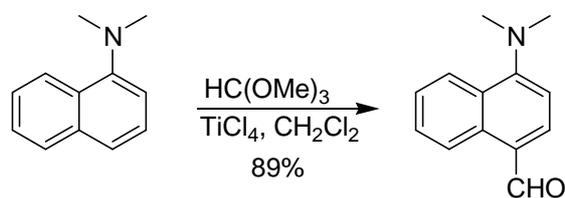


Schéma 3.20

(b) *Régiosélectivité en substitution électrophile aromatique de N,N-diméthyl-naphthylamine*

La N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** a un substituant activant (-NMe₂). Il excite donc théoriquement quatre sites (2, 4, 5 et 7) où la substitution électrophile peut se faire (Schéma 3.21).

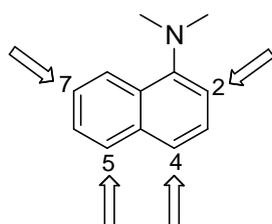


Schéma 3.21: Site de réactivité de N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine.

En général la substitution électrophile aromatique¹⁴ est privilégiée pour les positions 2 et 4 du cycle aromatique. La chlorodifluoroacétylisation¹⁵ de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine (Schéma 3.22) par l'anhydride chlorodifluoroacétique dans le chloroforme et en présence de la pyridine conduit suivant le nombre d'équivalent d'anhydride et de pyridine utilisés à la formation de l'un des produits **78** (addition en position 4) ou **79** (addition en position 2 et 4).

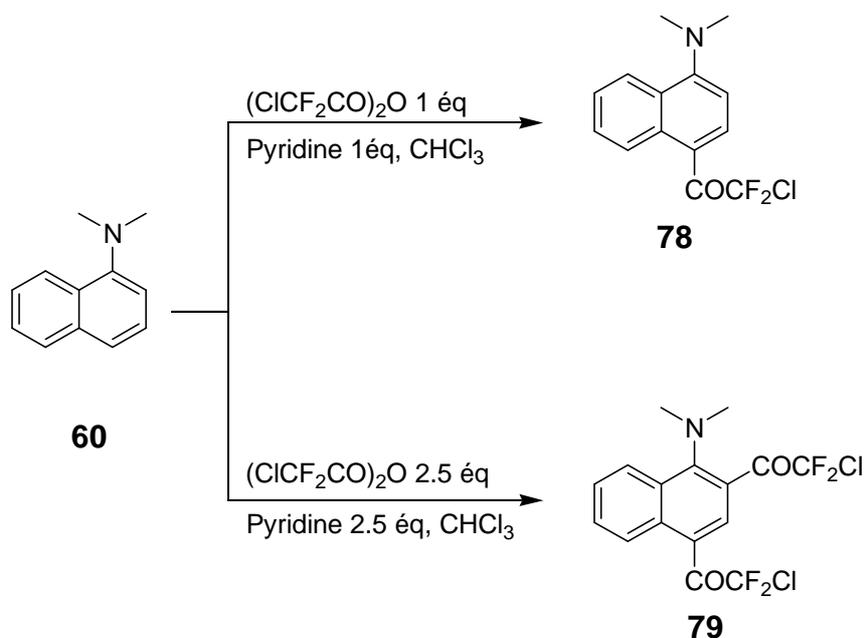


Schéma 3.22

Dans le cas des substrats similaires¹⁶ comme le méthoxy-1-naphtalène, et le méthyl-1-naphtalène l'addition se fait en position 2 et 4.

Tous les produits obtenus au cours de notre projet correspondent à une addition en position 4 et 5 du cycle naphthalénique. A notre connaissance aucune réaction permettant la fonctionnalisation directe de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** en position 5 n'a été rapporté précédemment dans la littérature. L'absence de l'addition en position 2 et leur présence en position 5 peuvent être expliqués par un intermédiaire qui dirige l'addition sur des sites qui ne sont pas favorisés dans les conditions classiques, d'où la proposition de formation d'un exciplexe.

3.5 Optimisation de la Réaction

Une étude a été réalisée en fonction de la quantité d'amine dans la solution pour optimiser les conditions par rapport à la réaction standard (Schéma 3.4), (Tableau 3.3).

Tableau 3.3: Etude de la réaction en fonction de la quantité de l'amine.

Entrées	Furanone (nb éq)	Amine (nb éq)	Temps (h)	Rdt%
1	1	50	6	92
2	1	15	6	90
3	1	10	17	62
4	1	5	24	a

a: peu de conversion après 24 heures d'irradiation.

D'après cette étude, nous pouvons conclure que les conditions optimales pour ce type de réaction est d'utiliser 15 équivalents de N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **5**.

Après avoir effectué l'étude mécanistique et l'optimisation, nous avons étudié cette réaction avec d'autres amines tertiaires aromatiques et esters α,β -insaturés.

3.6 Addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** sur les esters α,β -insaturés

3.6.1 Addition sur la 3-méthyl-2(5)-furanone **80**

L'addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** sur la 3-méthyl-2(5)-furanone **80** dans les conditions optimisées (15 éq d'amine et 5% d'H₂O) montre la formation d'un seul produit **81** avec un rendement de 35%. La présence du groupe méthyle en position α de la furanone, rend l'addition difficile, ce qui explique la diminution du rendement ainsi que la diminution de la vitesse de réaction (Schéma 3.23).

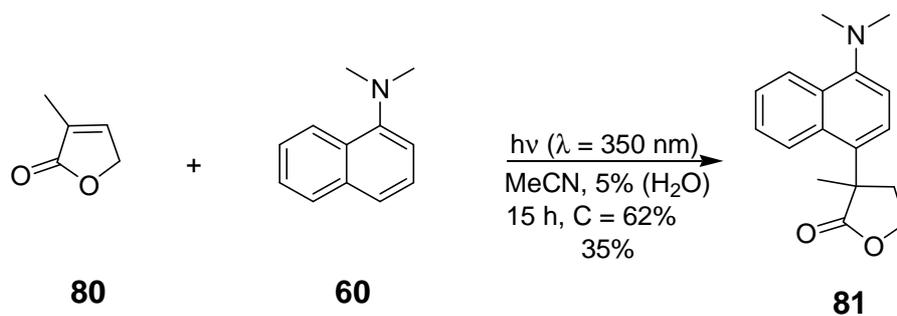


Schéma 3.23

3.6.2 Addition sur de dérivés de la furanone

L'addition de la N,N-diméthylnaphthyl-1-amine **60** sur trois dérivés de la furanone substituée en position γ conduit, dans chaque cas, à la formation de deux diastéréoisomères dont chacun est isolé en mélange avec un autre régioisomère (Schéma 3.24).

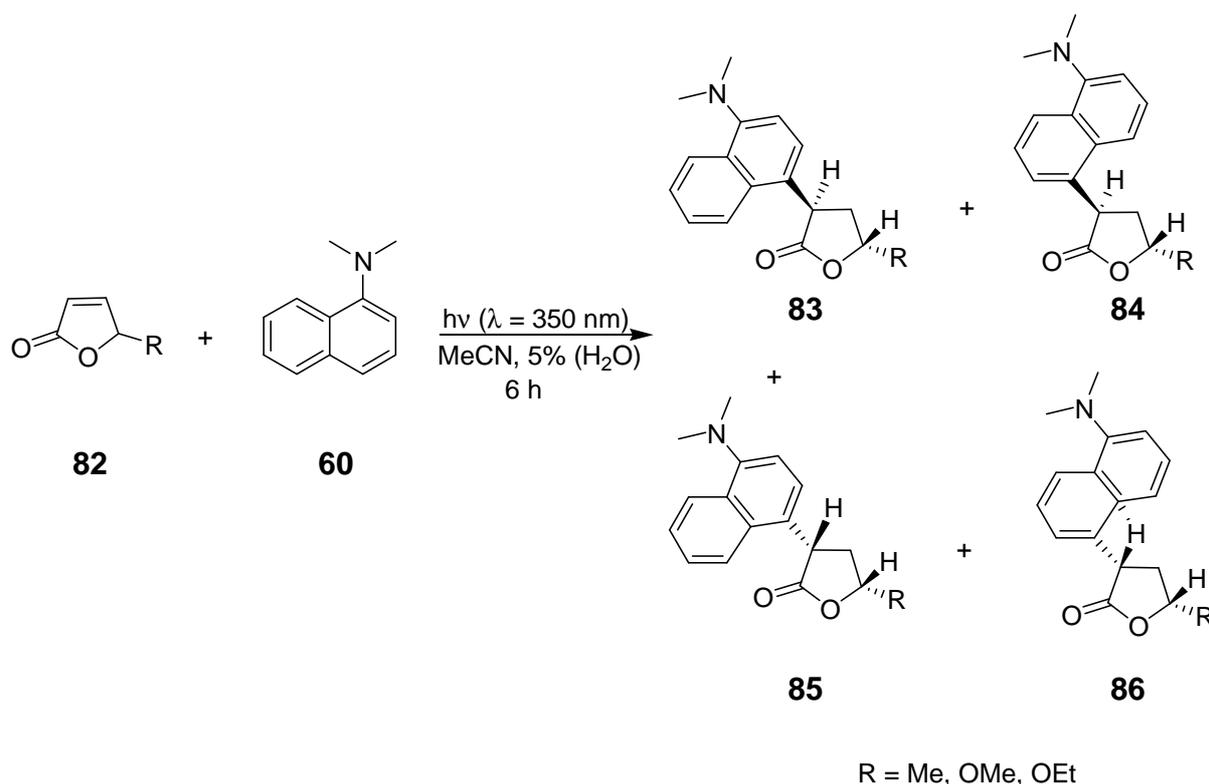


Schéma 3.24

Les résultats obtenus lors de l'addition de N,N-diméthylnaphthyl-1-amine **60** sur ces trois furanones, sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 3.4).

Tableau 3.4: Résultat des réactions de **60** avec différentes furanones substituées en position γ .

R	Majoritaire		Minoritaire		e.d.%
	Rapport (83/84)	Rdt%	Rapport (85/86)	Rdt%	
Me	11/1	45	10/1	13	55
OMe	11/1	30	a	a	
OEt	10/1	25	10/1	10	43

a: produit non isolé pure.

Dans le cas où le groupement R est un groupement méthyle, les structures des produits **83** et **85** ont été confirmées par l'analyse des spectres de RMN bidimensionnelle NOESY (Figure 3.1).

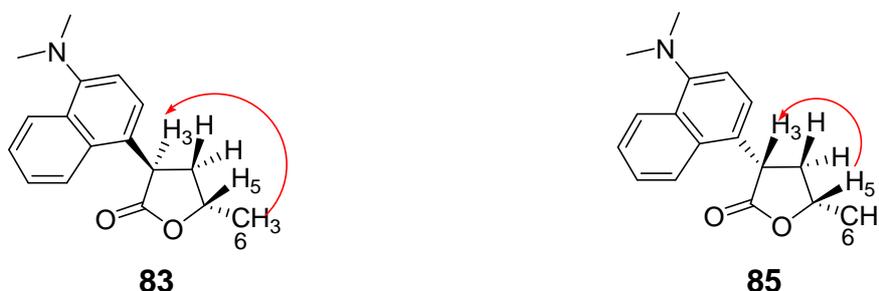


Figure 3.1

Dans le spectre de RMN NOESY du produit **83**, la présence d'un effet Nuclear Overhauser entre le signal correspondant aux atomes hydrogènes du groupement méthyle (position 6 de la furanone) et le signal correspondant à l'hydrogène 3 ainsi que l'absence de cet effet entre les protons 5 et 3 nous permet de confirmer la structure de ce produit. En outre la structure du produit **85** est confirmée par la présence d'un effet Nuclear Overhauser en spectroscopie de RMN (NOESY) entre l'hydrogène 5 et l'hydrogène 3 et l'absence de cet effet entre le groupement méthyle et l'hydrogène 3 (Figure 3.1).

Les structures des produits **84** et **86** ont été déterminées par comparaison des déplacements chimiques des signaux correspondants aux carbones C3 et C4 (partie furanone) dans les spectres de RMN du carbone ^{13}C par rapport au déplacement chimique de ces mêmes signaux dans les spectres de RMN du carbone ^{13}C des composés **83** et **85**. Dans le cas de la réaction où le composé **82** possède un groupement R = OEt (Schéma 3.24), la différence de déplacements chimiques dans les spectres de RMN des signaux correspondants aux carbones de C3 et C4 des produits **86** et **85** sont presque égaux avec ceux observés dans le spectre

RMN des produits **84** et **83**. Nous pouvons donc confirmer les structures des composés **84** et **86** (Tableau 3.5).

Tableau 3.5: Différences de déplacements chimiques des signaux correspondants aux carbones C3 et C4 dans le spectre de carbone ^{13}C dans le cas où $\text{R} = \text{OEt}$.

R = OEt	86	85	$\Delta\delta$	84	83	$\Delta\delta$
C3	43.3	42.7	0.6	42.1	41.6	0.5
C4	37.6	37.4	0.2	38.6	38.5	0.1

Toutes les valeurs mentionnées dans ce tableau sont en ppm

Dans les conditions optimisées, la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** n'a pas pu additionnée sur les dérivés de la furanone suivantes (Schéma 3.25).

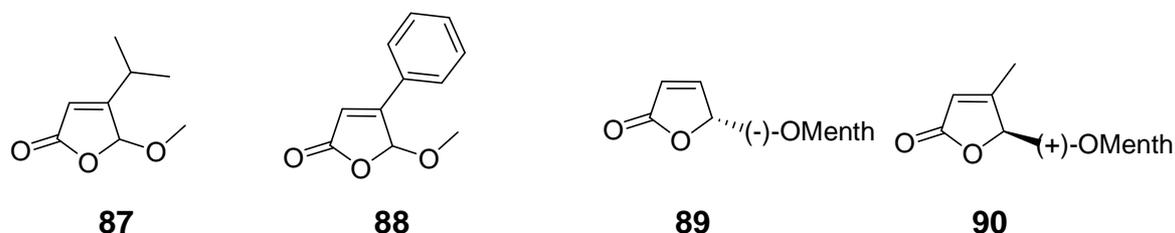


Schéma 3.25

Pour ces 4 substrats, nous n'avons observé aucune réactivité. Nous pouvons interpréter ces résultats pour le composé **87** par la présence d'un substitution encombré en position β de la furanone qui empêche l'addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** en position α . Par ailleurs, pour le composé **88** la présence de groupement donneur phényle localisé sur la position β de la furanone affaiblie le caractère électrophile en α . Pour les composés **89** et **90** le groupement -OMenth en position 5 de la furanone encombre fortement cette position. Les résultats présentés dans le tableau 3.4 montrent que le rendement de la réaction diminue en fonction de l'encombrement de substituant en position 5 de la furanone. Ces facteurs stériques peuvent défavoriser la formation d'un exciplexe.

3.6.3 Addition sur le crotonate de méthyle **91**

Un autre ester α,β -insaturé que les dérivés de la furanone a été testé, l'acrylate de méthyle **91**, nous avons obtenu les produits d'addition attendus **92** et **93** (Schéma 3.26).

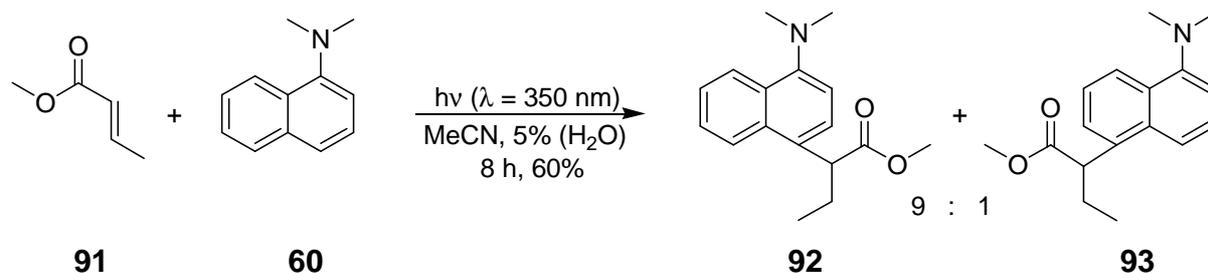


Schéma 3.26

Il faut noter que cette réaction a été étudiée dans les conditions préliminaires (50 éq d'amine et sans H₂O) et les produits **92** et **93** ont été isolés avec 7% de rendement

L'intérêt pour le composé crotonate réside dans le fait que ce composé a été particulièrement étudié dans les années 1970 par la société Merck, et un brevet concernant la synthèse d'environ 60 produits a été déposé¹⁷. Ce brevet concerne la synthèse des composés à propriété anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Des nombreux brevets ont été déposés par la suite sur des composés de structure voisine des composés **92** et **93**. Une activité analgésique, antipyrétique, bactériostatique, bactéricide, diurétique ont été mis en évidence avec ces composés¹⁸.

3.6.4 Addition sur le fumarate de diméthyle **94**

L'addition de la N,N-diméthyl-1-naphthylamine **60** sur le fumarate de diméthyle **94** dans les conditions optimisés (Tableau 3.3) conduit à la formation de trois produits **95**, **96** et **97** avec un rendement de 60% et dans un rapport de 11 : 2.5 : 1 (Schéma 3.27).

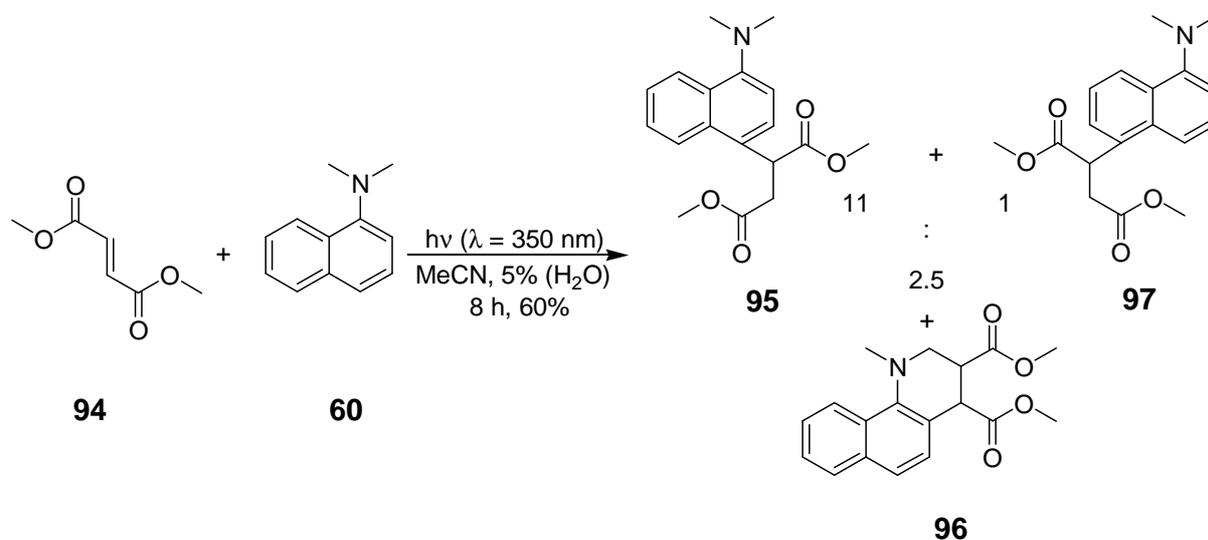


Schéma 3.27

Pour la formation de produit **96** nous proposons le mécanisme suivant: après irradiation à 350 nm l'amine **60**, une paire de radicaux ions **XXXX** et **XXXXI** est générée par transfert d'électron. Le radical anion **XXXXI** arrache un hydrogène du groupement méthyle du radical cation **XXXX** pour régénérer les deux radicaux **XXXXII** et **XXXXIII**. Le radical **XXXXII** nucléophile réagit avec le fumarate **94** pour conduire au radical intermédiaire **XXXXIV** qui, après une cyclisation tandem sur le noyau aromatique donne le radical **XXXXV**. Celui-ci perd un hydrogène pour conduire au produit **96** (Schéma 3.28). D'après le spectre UV le fumarate absorbe très peu à 350 nm pour cela nous n'avons pas envisagé un mécanisme passant par l'excitation du fumarate.

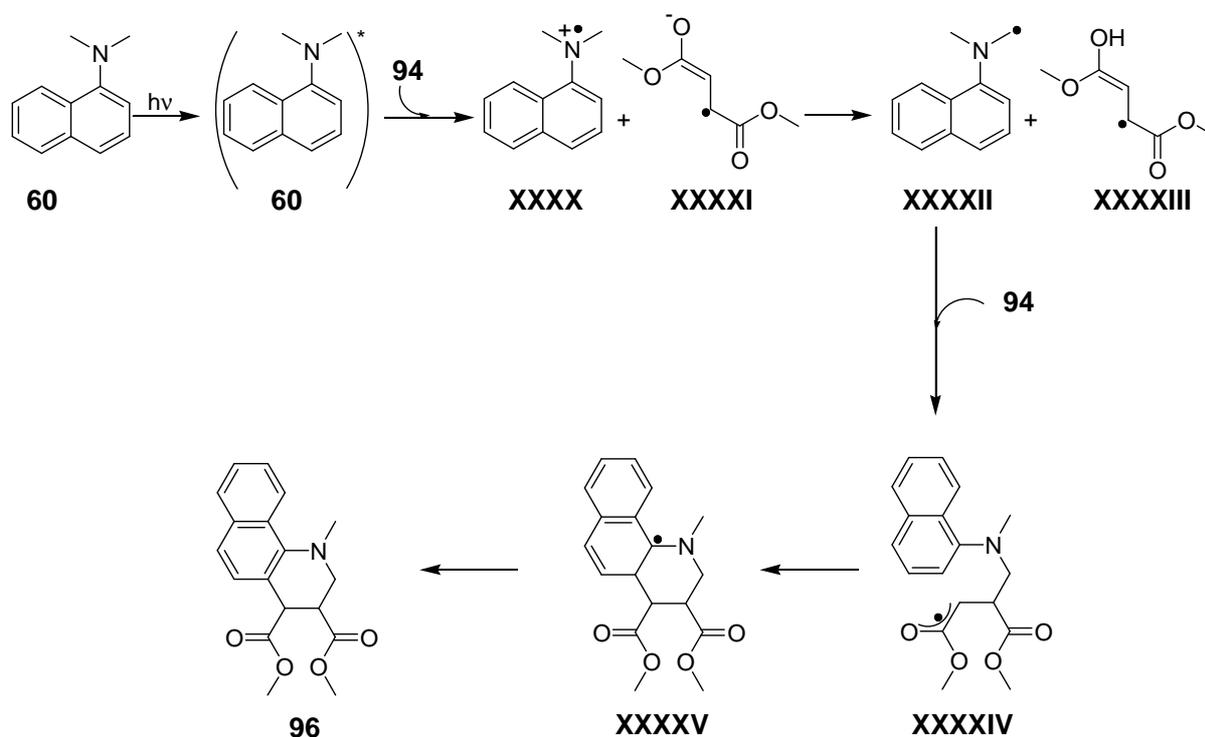


Schéma 3.28

3.7 Addition d'autres amines sur la furanone

3.7.1 Addition de la N,N-diméthyl-naphtyl-2-amine **98**

Pour étudier l'influence de la position du groupement donneur (-NMe₂) sur le cycle naphthalénique, nous avons évalué la réactivité de la N,N-diméthyl-naphtyl-2-amine **98**.

L'addition de la N,N-diméthyl-naphtyl-2-amine **98** sur la furanone **40** dans les conditions optimisées (Tableau 3.3), conduit à la formation du produit **99** dans lequel la furanone **9** est additionnée en position 1 du cycle naphthalénique (Schéma 3.29). Malgré l'encombrement

provoqué par l'hydrogène en position 8, le site 1 reste toujours le plus privilégié par rapport à la position 3 grâce à leur forte réactivité¹⁶ de cette position. Cependant, la diminution de la vitesse de cette réaction (15 h) peut être expliquée par cet encombrement.

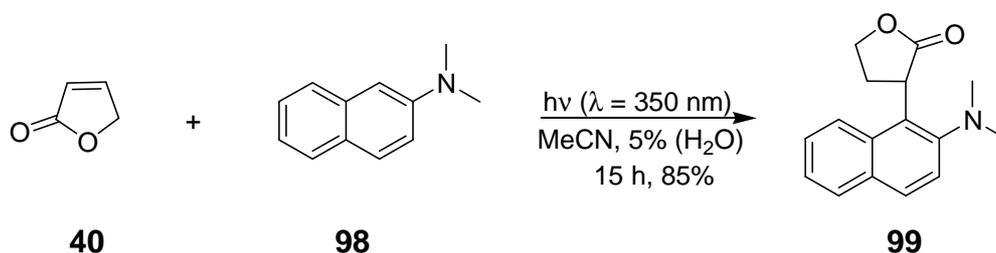


Schéma 3.29

La structure du produit **99** a été déterminée par spectrométrie de RMN à haute température (80°C, DMSO). En effet, on observe à température ambiante l'existence de deux rotamères. La présence de deux rotamères peut être due à l'interaction de la furanone soit avec le groupement diméthylamine soit avec l'hydrogène en position 8 du naphthalène. Cependant, à haut température l'équilibre entre ces deux rotamères est très rapide.

L'amine **98** a été synthétisée en deux étapes. La première étape consiste à substituer la fonction alcool **100** par une amine en utilisant le micro-onde et en présence d'ammoniac et d'ammonium sulfite monohydrate¹⁹, puis il s'agit de méthyler la naphthyl-2-amine **101** par une réaction d'amination réductrice en présence du formaldéhyde comme agent alkylant, borohydrure de sodium comme agent réducteur²⁰ (Schéma 3.30).

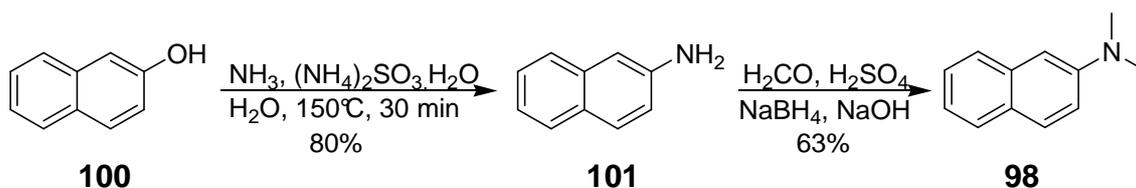


Schéma 3.30

3.7.2 Synthèse et addition de dérivés de tétrahydroquinoléine

La synthèse de dérivés de tétrahydroquinoléine a été effectuée afin d'évaluer leurs réactivités avec la furanone **40**.

Les deux dérivés de tétrahydroquinoléine **102** et **103** ont été synthétisés à partir de benzo[*h*]quinoléine **104** et benzo[*f*]quinoléine **105** respectivement en deux étapes (Schéma 3.31 et Schéma 3.32). La première étape consiste à méthyler les composés **104** et **105** en

utilisant le diméthylsulfate comme agent alkylant, puis une réduction sélective de deux sels **106** et **107** a été effectuée par hydrogénation catalytique et en présence d'oxyde de platine²¹.

1,2,3,4-tétrahydro-1-méthylbenzo[*h*]quinoléine **102**

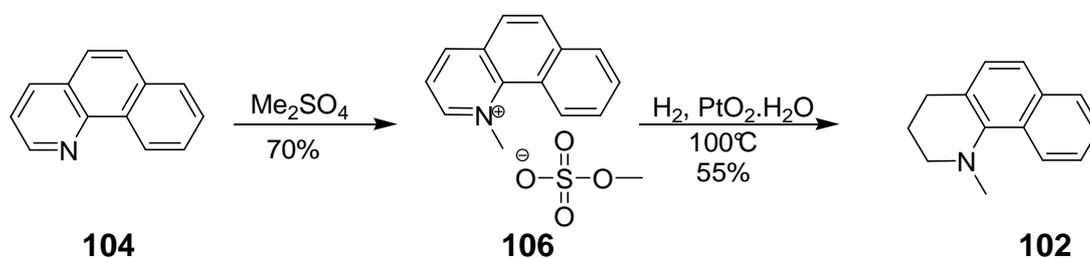


Schéma 3.31

1,2,3,4-tétrahydro-1-méthylbenzo[*f*]quinoléine **103**

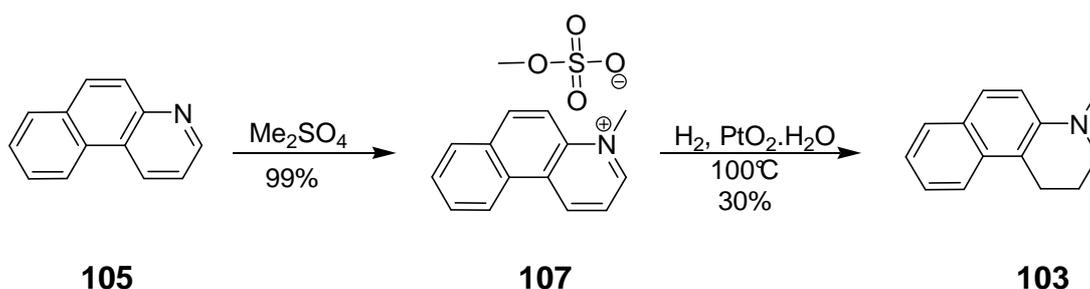


Schéma 3.32

D'après l'irradiation des composés **102** et **103** dans les conditions optimisées (tableau 3.3), nous n'avons pas obtenu les produits attendus. La rigidité de ces molécules peut être une des raisons pour expliquer leurs non réactivités.

3.7.3 Synthèse et addition de la 8H,16H-7,15-méthanodinaphtho[2,1-b][2',1'-f][1,5]diazocine **108**

La réactivité du composé **108** sur la furanone **40** a aussi été évaluée. Ce composé **108** a été obtenu par addition d'une solution de naphthyl-2-amine dans le tétrahydrofurane à une solution de l'acide sulfurique et de l'aldéhyde formique (agent alkylant) à 0°C. Quand l'addition est complète, d'hydroxyde de sodium est ajouté pour que la solution devient fortement basique²² (Schéma 3.33). Après irradiation de ce composé dans les conditions optimisées, nous n'avons pas obtenu les produits attendus.

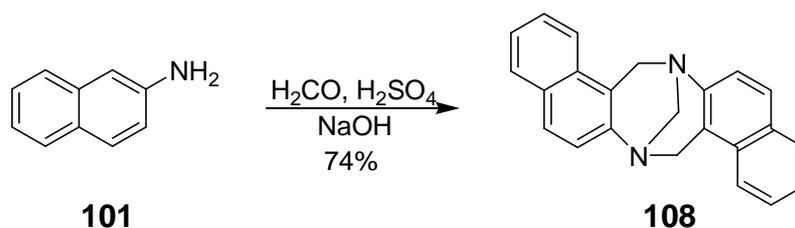


Schéma 3.33

Au cours de cette étude, nous avons testé les molécules: quinoléine, isoquinoléine et 1-méthyl-1H-indole. Ces trois composés ne sont pas réactifs dans les conditions optimisées.

3.7.4 Addition de la N,N-4-triméthylnaphthyl-1-amine **109**

Au cours de cette étude, nous avons envisagé une addition sélective soit en position 2 soit en position 5 du cycle naphthalénique, nous avons donc bloqué la position 4 du cycle naphthalénique par un groupement méthyle en utilisant la N,N-4-triméthylnaphthyl-1-amine **109** (Schéma 3.34). Après 20 heures d'irradiation aucun produit n'a été détecté. Nous pouvons interpréter ce résultat par la présence de groupement méthyle en position 4 de l'amine qui peut empêcher le rapprochement entre les deux substrats et par conséquent défavorise la formation de l'exciplexe.

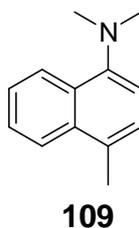


Schéma 3.34

3.8 Conclusion

L'addition d'amines tertiaires aromatiques sur les esters α,β -insaturés selon la méthode décrite dans ce chapitre présente des caractéristiques intéressantes. Tout d'abord, nous pouvons constater que les rendements décrits sont satisfaisants puisque dans tous les cas ils sont compris entre 70 et 90%. L'addition est régiosélective, toujours en position α de l'ester α,β -insaturé. Les structures accessibles par cette méthode peuvent avoir des propriétés anti-

inflammatoire, analgésique et antipyrétique ainsi une activité, bactériostatique, bactéricide et diurétique.

Le mécanisme de cette réaction a été mis en évidence par un marquage au deutérium. Ce marquage nous a permis de découvrir l'origine de l'hydrogène additionné en position β de la partie furanone.

3.9 Références bibliographiques

- ¹ S. Bertrand, N. Hoffmann, S. Humbel, J. P. Pete, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8690-8703. S. Marinković, C. Brulé, N. Hoffmann, E. Prost, J-M. Nuzillard, V. Bulach, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1646-1652.
- ² S. Marinković, thèse: Additions radicalaires stéréosélectives d'amines tertiaires par photocatalyse homogène et hétérogène, Université de Reims, **2003**.
- ³ F. Dumur, N. Hoffmann, rapport: Synthèse de nouveaux produits cibles d'intérêt agronomique utilisant le transfert d'électron photo-induit, **2006**.
- ⁴ M. Médebielle, R. Keirouz, E. Okada, T. Ashida, *Synlett* **2001**, *6*, 821-823.
- ⁵ O.V. Ryabtsova, A.F. Pozharskii, V.A. Ozeryanskii, N.V. Vistorobskii, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 854-859.
- ⁶ J. Thesing, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 692-699.
- ⁷ R.M. Bowman, T.R. Chamberlain, C.-W. Huang, J.J. McCullough, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 692-700.
- ⁸ M. Ohashi, Y. Tanaka, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3629-3632.
- ⁹ S. Marinković, N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3102-3107.
- ¹⁰ F. A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced organic chemistry*, 3d edition, plenum Press, **1990**.
- ¹¹ J.K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 39-47. J.K. Kochi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1227-1266.
- ¹² S. Jiang, C. Crogan-Grundy, J. Drewe, B. Tseng, S. X. Cai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5725-5728.
- ¹³ M. Periasamy, N. Kishorebabu, K. N. Jayakumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1955-1958.
- ¹⁴ O. N. Semenova, Y.A. Kudryavtseva, I.G. Ermolenka, L.D. Patsenker, *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, *41*, 1100-1101. M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6199-6200.
- ¹⁵ P. Hapiot, M. Médebielle, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *107*, 285-300.
- ¹⁶ R. Taylor, *Chimia* **1968**, *22*, 1-8.
- ¹⁷ J. Borck, J. Dahm, V. Koppe, J. Kräner, G. Schorre, J.W.H. Hovy, E. Schorscher, Brevet, DE 1695385, **1971** (Merck), Brevet, US 1212149, **1970** (Merck).
- ¹⁸ J. Borck, J. Dahm, V. Koppe, J. Krämer, G. Schorre, J.W.H. Hovy, E. Schorscher, Brevet, DE 1695440, **1970** (Merck). J. Borck, J. Dahm, V. Koppe, J. Krämer, G. Schorre, J.W.H. Hovy, E. Schorscher, Brevet, DE 1695548, **1971** (Merck). E. Schorscher, J.W.H. Hovy, G. Schorre, J. Borck, J. Dahm, V. Koppe, J. Krämer, Brevet, **1968** (Merck) GB 1198212, E.

Schorscher, J.W.H. Hovy, G. Schorre, J. Borck, J. Dahm, V. Koppe, J. Krämer, Brevet, **1968**, US 3669956 (Merck).

¹⁹ A. Cañete, M.X. Meléndrez, C. Saitz, A.L. Zanocco, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2143-2148.

²⁰ A.G. Giumanini, G. Chiavari, M.M. Musiani, P. Rossi, *Synthesis* **1980**, 743-746.

²¹ S. Hünig, K. Requardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *592*, 180-189.

²² E. Yashima, S. Huang, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1811-1812. E.

Tálas, J. Margitfalvi, D. Machytka, M. Crugler, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 4151-4156. H.

Wu, P. Zhang, Y. Shen, F. Zhang, Y. Wan, D. Shi, *Synlett* **2007**, 336-338.

Chapitre 4: Conclusion générale

4.1 Réaction radicalaire photo sensibilisée de dérivé de furanone

Au cours de ce travail, nous avons montré que l'irradiation de furanones fonctionnalisées en présence de l'acétone comme sensibilisateur conduit par un mécanisme de transfert d'énergie à une réaction radicalaire intramoléculaire régiosélective. Les furanones ont été fonctionnalisées par le tétrahydropyrane ou le glucose. Dans le cas de glucose nous avons étudié la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction en fonction à la fois de la configuration sur le carbone anomérique et de la configuration en position 5 de la furanone.

Une étape importante dans ce mécanisme est l'étape d'arrachement d'hydrogène, tous les produits obtenus lors de l'irradiation correspondent à un arrachement d'hydrogène en position 2 ou en position 6 de dérivés pyranes (composés **1** et **2**) et en position 1 ou en position 5 des sucres (composés **$\beta R-3$** , **$\beta S-3$** , **$\alpha R-3$** et **$\alpha S-3$**). L'irradiation du composé **$\beta S-3$** conduit à la fois à la formation de deux produits spirocycliques **19** et **20** où l'arrachement d'hydrogène se fait en position anomérique et à un produit régioisomère **21** possédant une configuration α en position anomérique. La formation de ce dernier ne peut pas être expliquée par les étapes élémentaires décrites dans le mécanisme initialement proposé. Nous avons mis en évidence une réaction d'épimérisation au niveau du centre anomérique du produit **$\beta S-3$** en **$\alpha S-3$** par la suite nous avons montré que le produit **21** est issue de composé **$\alpha S-3$** .

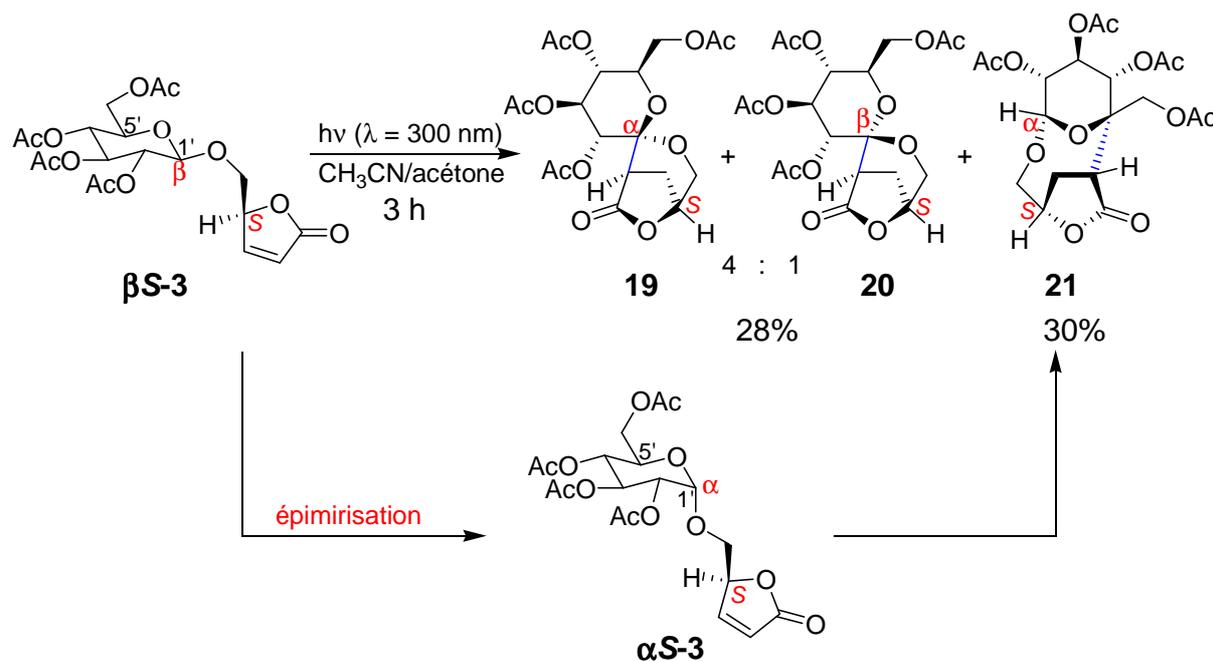


Schéma 4.1

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de réactivité photochimique des produits **$\alpha R-3$** et **$\alpha S-3$** .

Nous avons montré que la configuration du carbone 5 dans la furanone joue un rôle important en favorisant l'arrachement d'hydrogène sur une position par rapport à une autre. Cette aspect à notamment mis en évidence lors de l'étude de réactivité du composé **$\alpha R-3$** (configuration *R* de la partie furanone) où l'arrachement d'hydrogène a lieu en position 1. Alors que, dans le composé **$\alpha S-3$** (configuration *S* de la partie furanone) l'arrachement d'hydrogène se fait en position 5 du glucose.

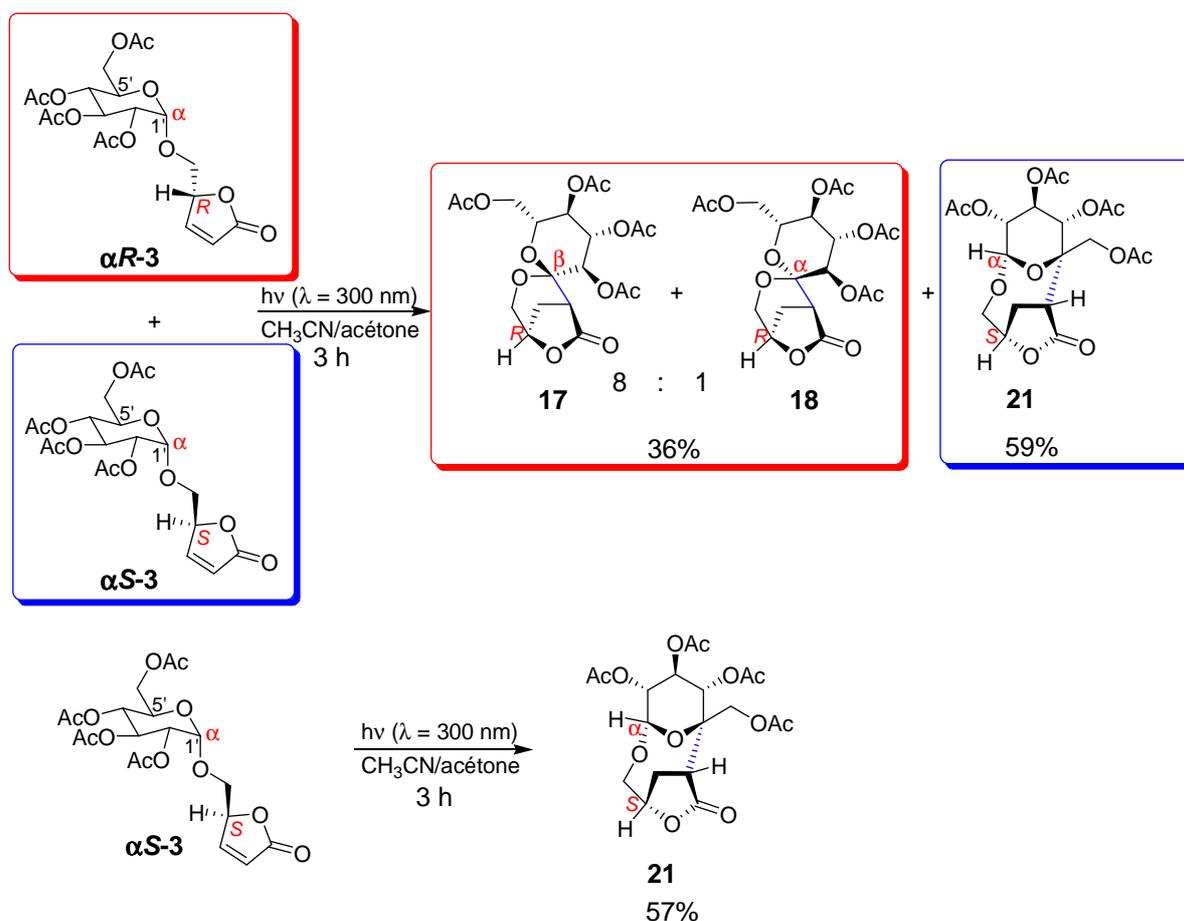


Schéma 4.2

Ce type de réaction photochimique permet d'accéder de façon contrôlé à des structures hautement fonctionnalisés. Un des aspects importants de cette réaction est la formation d'une liaison C-C d'une façon régiosélective en position α de la furanone.

Afin de généraliser cette méthodologie il pourra être envisagé dans l'avenir d'effectuer une étude systématique de la réactivité photochimique des furanones fonctionnalisées par différents sucres.

Les furanones fonctionnalisées par le D-xylose pourraient être des substrats modèles intéressants (Schéma 4.3).

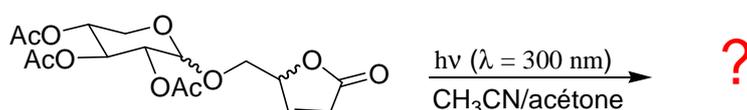


Schéma 4.3

Une autre perspective à ce travail serait l'étude de la réactivité photochimique des dimères de l'hydroxyméthylfuranone (racémique et énantiomériquement pure d'une part et forme méso d'autre part). Dans ce type de substrat plusieurs réactions photochimiques peuvent être envisagées notamment les réactions de transfert d'hydrogène et de photo cycloaddition (Schéma 4.4).

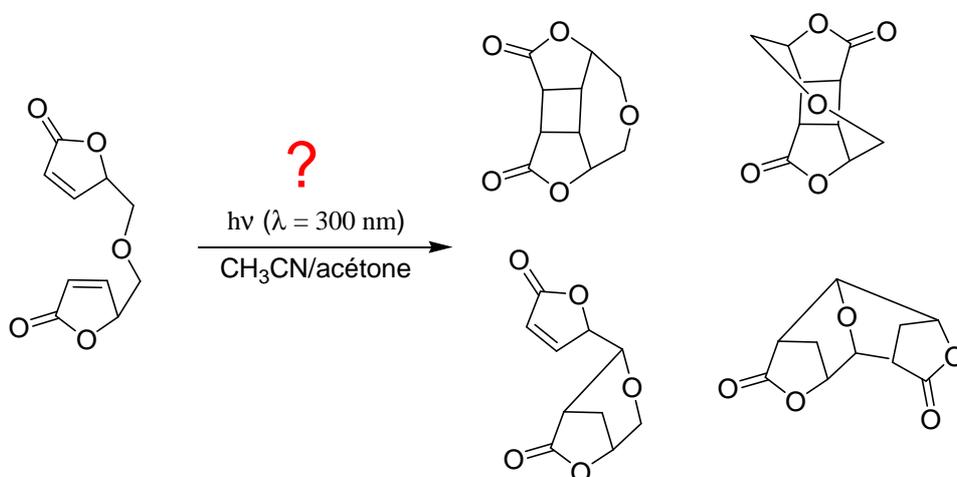


Schéma 4.4

Comme nous l'avons indiqué l'addition sur les dérivés de α,β -insaturés peut s'effectuer en position α ou en position β selon le mécanisme impliqué, soit un transfert d'électron suivi d'un transfert de proton (mécanisme a) soit un arrachement d'hydrogène (mécanisme b). Cependant, dans les exemples décrits dans la littérature le mécanisme impliqué dépend des substrats utilisés. Une approche intéressante serait de disposer d'un substrat unique et de diriger l'addition en position α ou en position β du système α,β -insaturé en contrôlant le

mécanisme impliqué dans la réaction en fonction des conditions réactionnels. Le composé **110** serait un candidat idéal pour évaluer ce type de stratégie (Schéma 4.5). Lors de l'irradiation de ce composé en présence d'un sensibilisateur les deux mécanismes peuvent rentrer en compétition. Cependant, un choix approprié du sensibilisateur pourrait conduire de façon sélective au composé **111** selon un mécanisme de transfert d'électron. En revanche, le transfert d'énergie du sensibilisateur vers la furanone conduisant aux produits **112** et **113** pourrait être favorisé par protonation de l'azote. En effet dans la forme protonée du composé **114** le transfert d'électron devrait être inhibé.

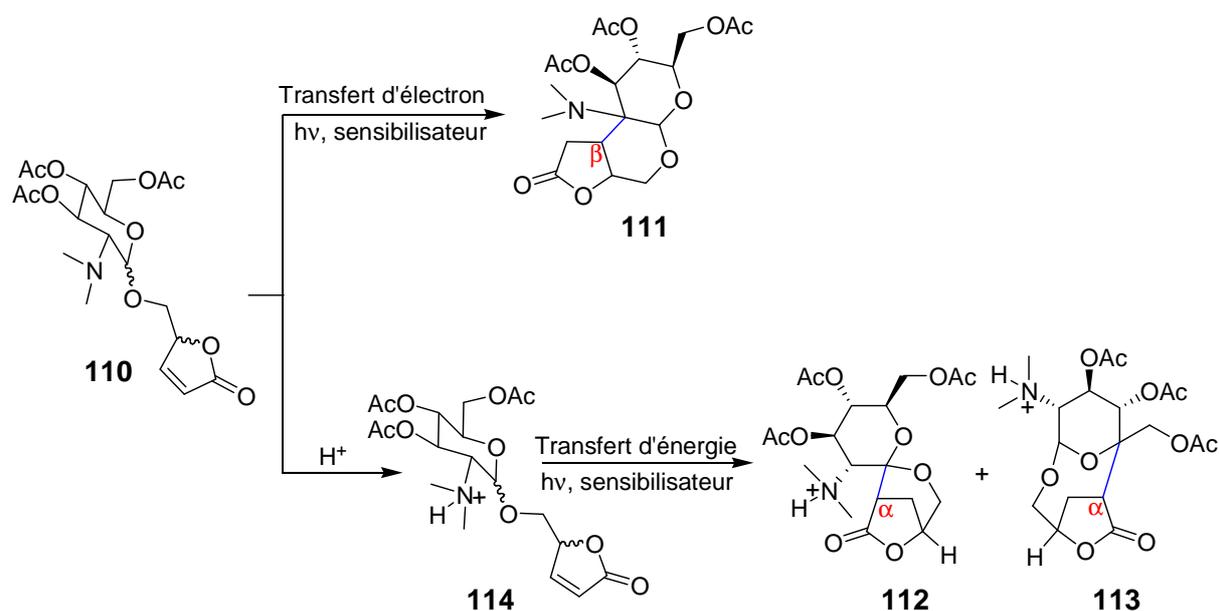


Schéma 4.5

4.2 Addition sélective d'amines tertiaires aromatiques sur des composés carboxylés α,β -insaturés

Nous avons mis en évidence une réaction sélective d'addition d'amines tertiaires aromatiques en position α des esters α,β -insaturés. Cette réaction implique un transfert d'électron entre l'amine tertiaire et l'ester α,β -insaturé. Ce transfert d'électron n'est possible à l'état fondamental, mais peut être induit photochimiquement (Schéma 4.6).

Des études de marquage isotopique nous ont permis d'identifier la molécule d'eau comme le donneur du proton transféré sur la position β de la furanone. Cette étape de transfert de proton s'effectue sans doute à partir d'un exciplexe ou d'une paire d'ions en contact.

En présence d'un groupement méthyle en position α de la furanone, l'addition se fait toujours sur cette position (Schéma 4.8).

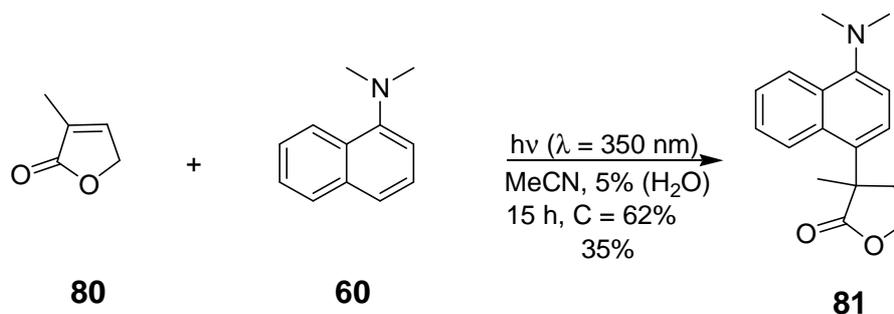


Schéma 4.8

Ce type de réaction a été réalisé avec plusieurs dérivés de furanones ainsi avec le crotonate de méthyle, dans toutes les cas nous avons obtenus des produits attendues. Cependant, dans le cas de fumarate de diméthyle nous avons remarqué la formation d'un troisième produit pour lequel nous avons proposé un mécanisme conduisant à sa formation.

Nous avons donc obtenu par cette réaction des produits régiosélectives en générant une liaison C-C en position α de l'ester α,β -insaturé ainsi avec des rendements élevés de 70 à 90% par simple irradiation et sans addition d'autre réactif chimique.

Dans l'avenir une généralisation de cette méthodologie pourra être effectuée en utilisant d'autres systèmes α,β -insaturés tel que l'acrylonitrile.

Partie expérimentale générale

Généralités:

Les rendements sont donnés en produits purifiés par rapport à la quantité de produit de départ transformé. Lorsque la quantité de produit de départ n'est pas totalement transformée, un taux de conversion est indiqué.

Pour toute expérience sous conditions anhydres, la verrerie est séchée dans une étuve thermostatée à 100°C.

Les températures mentionnées ont été mesurées à l'extérieur du mélange réactionnel.

L'argon a été utilisé pour les réactions conduites sous atmosphère inerte.

Caractérisation des produits:

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Stuart SMP3 Melting Point.

Selon indication, les spectres de RMN ont été enregistrés sur deux appareils tous deux à l'U.F.R. Sciences de l'Université de Reims - Champagne Ardenne.

Un appareil BRUCKER AC 250 MHz

Un appareil Bruker Avance DRX 500 MHz.

En R.M.N. du proton, les déplacements chimiques notés δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane ($\delta = 0.00$ ppm) pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est notée ainsi: m (massif ou multiplet), s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), sept (septuplet).

En RMN du carbone, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au deutérochloroforme ($\delta = 77.16$ ppm) et/ou deutérodiméthylsulfoxyde ($\delta = 39.52$ ppm) pris comme référence interne, sauf indication contraire.

Les spectres infra-rouge (I.R.) ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier SPECTRAFILE IRTM PLUS M.I.D.A.C., soit sous forme de pastille avec du bromure de potassium, soit sous forme de film ou soit en solution (indiqué entre parenthèse avant les données spectroscopiques). Les nombres d'ondes ν sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de masse basse résolution (M.S.) ou haute résolution (H.R.M.S.) ont été enregistrés U.F.R.Sciences de l'Université de Reims - Champagne Ardenne, sur un appareil JOEL D-300 à 70 eV par impact électronique (E.I.).

Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le service de microanalyse de l'U.F.R. Sciences de l'Université de Reims Champagne - Ardenne.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer modèle 241. Ils sont notés comme suit:

$$[\alpha_{\text{longueur d'onde}}]_{\text{température (}^{\circ}\text{C)}} = (\text{concentration en g/100 mL})$$

Chromatographies:

Toutes les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) de silice MERCK KIESELGEL 60 PF ₂₅₄. Les facteurs de rétention sont notés R_f. La composition de l'éluant est mentionnée entre parenthèses.

Les chromatographies éclair sur colonne sont réalisées avec de la silice MERCK KIESELGEL 60 (0.04-0.063).

Les chromatographies HPLC sont mises au point avec un appareil HP Séries 1100 avec une colonne: Macherey-Nagel, Nucléodur 100-5, phase normale.

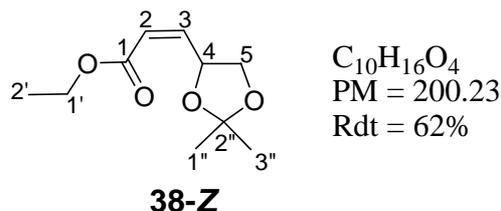
Irradiations:

Les irradiations sont effectuées dans des tubes de 1 cm de diamètre en pyrex (350 nm) et quartz (300 nm) dans une Rayonet^R Model RPR-100 (16x25W) (The Rayonet Photochemical Chamber Reactor) de The Southern New England Ultraviolet Company.

1 Réaction radicalaire photo sensibilisée de dérivé de furanone

1.1 Synthèse de la 5-((tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl)-2-(5H)-furanone 1

1.1.1 (Z)-éthyl 3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate 38-Z

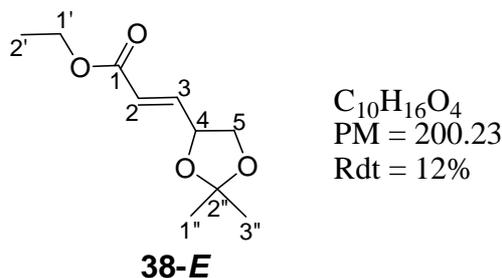


Dans un tricol, contenant le chlorure de méthylène (75 mL) et le chlorure d'oxalyle (7.2 mL; 83 mmol; 2.2 éq) est ajouté à $\sim -80^{\circ}C$ le diméthylsulfoxyde (7 mL; 98 mmol; 2.6 éq). Après 10 minutes, est additionnée à cette température une solution de solkétal **37** (5 g; 38 mmol; 1 éq) dans le chlorure de méthylène (5 mL). Après 1 heure, est ajoutée la triéthylamine (32 mL; 227 mmol; 6 éq), puis le milieu réactionnel est ramené à $0^{\circ}C$. L'ylure de Wittig (19.8 g; 57 mmol; 1.5 éq) et le méthanol (120 mL) sont additionnés. Le milieu réactionnel, est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le chlorure de méthylène (100 mL). La phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (60 mL) et séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 9 / 1) pour donner les deux isomères: **38-Z** et **38-E** sous forme d'une huile incolore avec une masse de 4.6 g (62%) et 0.9 g (12%) respectivement.

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (t; J = 7.1 Hz; 3H; H2'), 1.38-1.44 (2xs; 6H; H1''-H3''), 3.61 (dd; J = 6.7-8.2 Hz; 1H; H5), 4.17 (q; J = 7.1 Hz; 2H; H1'), 4.38 (dd; J = 6.98-8.3 Hz; 1H; H5), 5.47 (dq; J = 1.6-6.6 Hz; 1H; H4), 5.84 (dd; J = 1.6-11.5 Hz; 1H; H2), 6.36 (dd; J = 6.6-11.5 Hz; 1H; H3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 14.3 (C1'), 25.5-26.7 (C1''-C3''), 60.5 (C1'), 69.5 (C5), 73.6 (C4), 109.8 (C2''), 120.9 (C2), 149.3 (C3), 165.6 (C1).

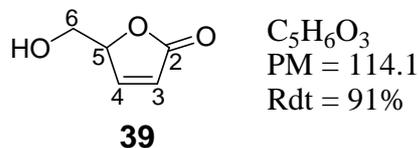
1.1.2 (*E*)-éthyl 3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate **38-E**



R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.13 (t; J = 7.1 Hz; 3H; H2'), 1.24-1.29 (2xs; 6H; H1''-H3''), 3.52 (dd; J = 7.0-8.2 Hz; 1H; H5), 4.03 (m; 3H; H1'-H5), 4.51 (dq; J = 1.6-6.7 Hz; 1H; H4), 5.9 (dd; J = 1.6-15.5 Hz; 1H; H2), 6.73 (dd; J = 5.6-15.5 Hz; 1H; H3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 14.3 (C1'), 25.8-26.5 (C1''-C3''), 60.6 (C1'), 68.9 (C5), 75.0 (C4), 109.3 (C2''), 122.4 (C2), 144.8 (C3), 165.1 (C1).

1.1.3 5-(hydroxyméthyl)-2-(5H)-furanone **39**

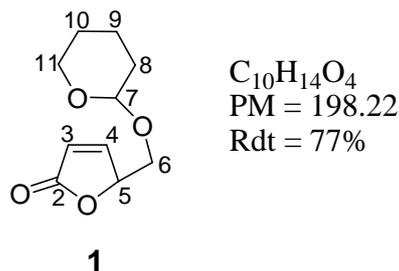


A une solution de **38-Z** (9.5 g; 26.88 mmol; 1 éq) dans le méthanol (25 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide sulfurique 30% (0.2 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Le méthanol est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Acétate d'éthyle / Méthanol: 95 / 5) pour donner le produit **39** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 5.3 g (91%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 3.79 (dd; J = 4.9-12.4 Hz; 2H; H6-OH), 3.99 (dd; J = 3.6-12.4 Hz; 1H; H6), 5.19 (m; 1H; H5), 6.18 (dd; J = 1.9-5.7 Hz; 1H; H3), 7.59 (dd; J = 1.9-4.2 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 61.8 (C6), 84.5 (C5), 122.5 (C3), 154.5 (C4), 173.9 (C2).

1.1.4 5-((tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl)-2-(5H)-furanone 1



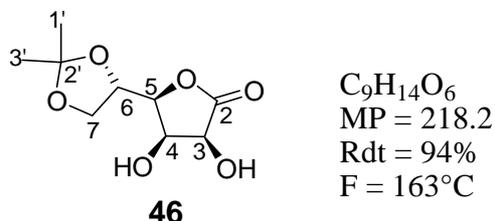
A une solution de **39** (1.5 g; 13.15 mmol; 1 éq) dans le chlorure de méthylène (100 mL) sont ajoutés le dihydropyrane (1.32 mL; 14.5 mmol; 1.1 éq) et l'acide para-toluène sulfonique (0.15 g; 0.78 mmol; 0.06 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit puis neutralisé par 50 mL d'hydrogencarbonate de sodium (saturé). La phase aqueuse est extraite avec du chlorure de méthylène (2x50 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium, puis le chlorure de méthylène est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 7 / 3) pour donner le produit **1** des deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore avec une masse de 2 g (77%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.56 (m; 4H), 1.59-1.70 (m; 2H), 3.41-3.46 (m; 1H), 3.54-3.66 (m; 1H), 3.72-3.82 (m; 1H), 3.84-3.92 (m; 1H), 4.54-4.58 (m; 1H; H7), 5.14-5.18 (m; 1H; H5), 6.09-6.15 (m; 1H; H3), 7.50 (dd; $J = 1.5-5.7$ Hz; 1H; H4).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm (2 diastéréoisomères): 19.2, 19.3 (C9), 25.4 (C10), 30.4 (C8), 62.2, 62.5 (C6), 66.7, 67.0 (C11), 82.2, 82.6 (C5), 99.2, 99.5 (C7), 122.5, 122.6 (C3), 154.2, 154.5 (C4), 173.27, 173.2 (C2).

1.2 Synthèse du (*R*)(2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétal- β -D-glucopyranoside β R-3

1.2.1 dihydro-3,4-dihydroxy-5-((*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)furan-2(3H)-one **46**



Dans un ballon de 250 mL sous atmosphère inerte, l'isopropyle méthyle éther (7 mL; 72.97 mmol; 1.3 éq) est ajouté à une solution du L-Gulonique gamma-lactone **45** (10 g; 56.13 mmol; 1 éq) et de l'acide para toluène sulfonique (78 mg; 0.39 mmol; 7.10^{-3} éq) dans le diméthylformamide (45 mL) à 10°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant deux jours. Après évaporation du diméthylformamide, 50 mL de toluène est ajouté et un précipité blanc est formé. La solution est filtrée et le composé **46** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec une masse de 12.5 g (94%).

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	49.54	6.47
Pratique:	49.56	6.45

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = +39.1$, (MeOH; C = 0.82).

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 3519, 1759, 1121.

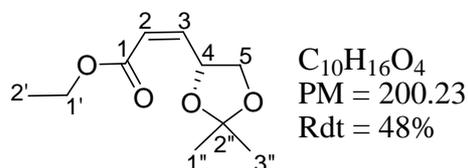
SM-HR-ESI $[M+Na]^+$:

Théorique:	241.0688
Pratique:	241.0680

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.44 (2xs; 6H; H1'-H3'), 3.93 (dd; J = 5.16-8.41 Hz; 1H; H7), 4.27 (dd; J = 5.7-8.4 Hz; 1H; H3), 4.51 (m; 3H; H4-H5-H6), 4.69 (d; 1H; H3), 4.77 (bande large; 2xOH).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 24.1-25.4 (C1'-C3'), 64.4 (C7), 69.1 (C4-C6), 70.2 (C3), 74.4 (C4-C6), 82.0 (C5), 110.7 (C2'), 177.7 (C2).

1.2.2 (Z)-éthyl 3-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate 47-Z



47-Z

A une solution de **46** (10 g; 45.87 mmol; 1 éq) dans l'eau à 0°C est ajouté par petite quantité du periodate de sodium (19.62 g; 91.72 mmol; 2 éq), le pH de la solution est contrôlé entre 5 et 6 avec l'hydroxyde de potassium (6N), le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. 30 g de chlorure de sodium est ajouté. Après filtration, le filtrat est versé dans un ballon contenant un mélange de chlorure de méthylène (100 mL) et de l'eau (75 mL), puis le réactif de Wittig (19.2 g; 55.11 mmol; 1.2 éq) est additionné. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. La solution est extraite avec une solution de chlorure de sodium (saturé) (2x100mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium, puis le chlorure de méthylène est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 9 / 1) pour donner les deux isomères: **47-Z** et **47-E** sous forme d'une huile incolore avec un masse de 4.4 g (48%) et 1.5 g (16.5%) respectivement.

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	59.98	8.05
Pratique:	59.65	7.90

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -108.3$, (CH_2Cl_2 ; C = 1.1).

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 1718, 1642, 1096, 665.

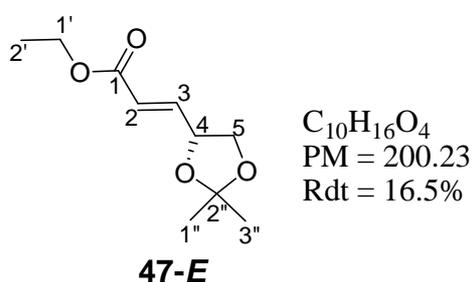
SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

Théorique:	223.0946
Pratique:	223.0949

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t; $J = 7.0$ Hz; 3H; H_2'), 1.39-1.45 (2xs; 6H; H_1'' - H_3''), 3.62 (dd; $J = 6.9$ - 8.2 Hz; 1H; H_5), 4.17 (q; $J = 7.0$ Hz; 2H; H_1'), 4.38 (dd; $J = 7.0$ - 8.2 Hz; 1H; H_5), 5.55 (dq; $J = 1.5$ - 6.7 Hz; 1H; H_4), 5.85 (dd; $J = 1.5$ - 11.6 Hz; 1H; H_2), 6.36 (dd; $J = 6.7$ - 11.6 Hz; 1H; H_3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 14.2 (C_2'), 25.4-26.5 (C_1'' - C_3''), 60.4 (C_1'), 69.4 (C_5), 73.5 (C_4), 109.6 (C_2''), 120.7 (C_2), 149.3 (C_3), 165.6 (C_1).

1.2.3. (*E*)-éthyl 3-((*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate 47-*E*



Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = -35.8$, (CH_2Cl_2 ; $C = 1.1$).

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 1722, 1663, 1063, 665.

SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

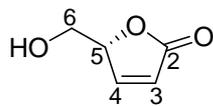
Théorique: 223.0946

Pratique: 223.0951

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t; $J = 7.0$ Hz; 3H; H_2'), 1.40-1.45 (2xs; 6H; H_1'' - H_3''), 3.68 (dd; $J = 7.1$ - 8.2 Hz; 1H; H_5), 4.19 (m; 3H; H_5 - H_1'), 4.67 (dt; $J = 1.3$ - 7.1 Hz; 1H; H_4), 6.1 (dd; $J = 1.3$ - 15.5 Hz; 1H; H_2), 6.88 (dd; $J = 5.5$ - 15.5 Hz; 1H; H_3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 14.2 (C_2'), 25.7-26.4 (C_1'' - C_3''), 60.5 (C_1'), 68.7 (C_5), 74.9 (C_4), 110.1 (C_2''), 122.3 (C_2), 144.6 (C_3), 165.9 (C_1).

1.2.4 (R)-5-(hydroxyméthyl)-2-(5H)-furanone **43**



$C_5H_6O_3$
PM = 114.1
Rdt = 92%
F = 45-46°C

43

A une solution de **47-E** (5 g; 26.88 mmol) dans le méthanol (12 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide sulfurique 30% (0.1 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Le méthanol est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Acétate d'éthyle / Méthanol: 95 / 5). Le produit **43** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec une masse de 2.8 g (92%).

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	52.63	5.30
Pratique:	50.40	5.50

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = +120.17$, (CH_2Cl_2 ; C = 0.23).

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 3630, 1759, 1654, 709.

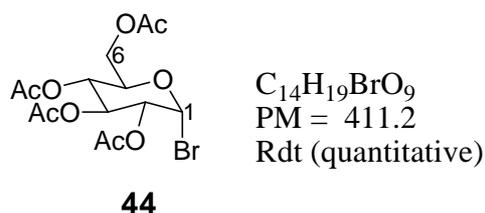
SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique:	115.0395
Pratique:	115.0396

R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 3.79 (dd; J = 5.0-12.4 Hz; 2H; H6-OH), 3.99 (dd; J = 3.6-12.2 Hz; 1H; H6), 5.18 (1H; m; H5), 6.19 (dd; J = 1.9-5.7 Hz; 1H; H3), 7.55 (dd; J = 1.5-5.7 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 62.0 (C6), 84.5 (C5), 122.7 (C3), 154.3 (C4), 173.8 (C2).

1.2.5 α -bromo-2,3,4,6-tétra acétyl-D-glucose **44**

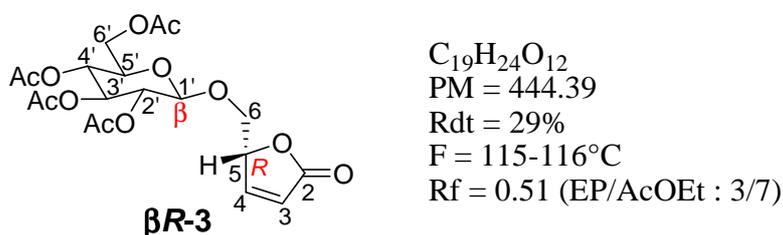


La D-glucose pentaacétate **48** (5.77 g; 14.7 mmol) est dissoute à température ambiante dans 10 mL d'une solution d'acide bromique HBr (dans l'acide acétique 30%). Après 1 heure, l'excès de l'acide est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans le toluène puis concentré sous pression réduite pour donner le composé **44** avec une masse de 6.05 g (quantitative). Du fait de son instabilité, ce composé n'est pas purifié pour la suite.

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.95-2.05 (4xs; 12H; $OCOCH_3$), 4.05-4.10 (m; 2H; H6), 4.41-4.46 (m; 1H), 5.00 (dd; J = 3.9-10.6 Hz; 1H), 5.36 (dd; J = 3.2-10.6 Hz; 1H), 5.45-5.48 (m; 1H), 6.66 (d; J = 3.9 Hz; 1H; H1).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 21.1 (2x CH_3), 21.2 (2x CH_3), 61.4 (C6); 67.6 (CH), 70.6 (CH), 71.0 (CH), 72.5 (CH), 87.0 (C1), 169.8-170.8 (4x $C=O$).

1.2.6 (R)(2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétal- β -D-glucopyranoside $\beta R-3$



Dans un tricol sous atmosphère inerte contenant du chlorure de méthylène (15 mL), sont ajoutés successivement la furanone **43** (1 g; 8.7 mmol; 1 éq), l' α -Bromo-2,3,4,6 tétraacétyl-D-glucose **44** (4.29 g; 10.44 mmol; 1.2 éq) et le nitrate d'argent (1.78 g; 10.52 mmol; 1.2 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 jours puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole /

Acétate d'éthyle: 3 / 7) pour donner le composé **β R-3** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 1.15 g (29%).

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	50.97	5.47

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = +43.3$, (CH₂Cl₂; C = 1).

IR (pastille KBr) ν [cm⁻¹]: 1755, 1603, 1369, 1090.

SM-HR-ESI [M+Na]⁺:

Théorique: 467.1165

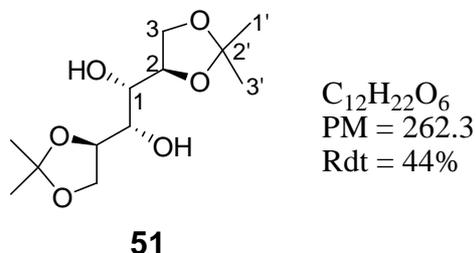
Pratique: 467.1159

R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.98-2.01-2.02-2.08 (4xs; 12H; OCOCH₃), 3.70 (m; 1H; H5'), 3.82 (dd; J = 4.5-11.2 Hz; 1H; H6), 4.13 (m; 2H; H6-H6'), 4.24 (dd; J = 4.7-12.4 Hz; 1H; H6'), 4.52 (d; J = 7.9 Hz; 1H; H1'), 4.93 (dd; J = 8.0-9.7 Hz; 1H; H2'), 5.04 (t; J = 9.7 Hz; 1H; H4'), 5.17 (m; 2H; H5-H3'), 6.15(dd; J = 2.1-5.7 Hz; 1H; H3), 7.44 (dd; J = 1.3-5.7 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ¹³C (125 MHz; CDCl₃) δ ppm: 20.66 (CH₃), 20.72 (2xCH₃), 20.88 (CH₃), 61.9 (C6'), 68.2 (C4'), 68.3 (C6), 70.9 (C2'), 72.1 (C5'), 72.6 (C3'), 81.3 (C5), 101.4 (C1'), 122.9 (C3), 153.6 (C4), 169.56 (2xC=O), 170.25 (C=O), 170.74 (C=O), 172.84 (C2).

1.3 Synthèse de (S) (2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétal-β-D-glucopyranoside βS-3

1.3.1 (1S,2S)-1,2-bis((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)éthane-1,2-diol **51**

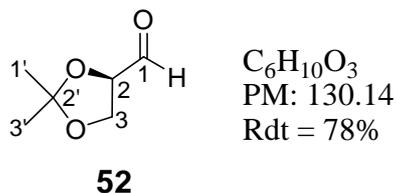


Dans un ballon de 500 mL, muni d'un réfrigérant sont ajoutés successivement le D-mannitol **50** (50 g; 274.5 mmol; 1 éq), le 1,2-diméthoxyéthane (120 mL), le 2,2-diméthoxypropane (80 mL; 645 mmol; 2.3 éq) et le chlorure de zinc (0.05 g; 0.36 mmol; 0.01 éq). Le mélange réactionnel est porté au reflux du 1,2-diméthoxyéthane pendant 50 minutes. La solution devient limpide puis 100 µL de la pyridine est additionnée. Après avoir ramené le milieu réactionnel à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite de la température ambiante à 100°C. Le résidu est repris dans un mélange de chlorure de méthylène (80 mL) et de dibutyl éther (20 mL). Après évaporation du chlorure de méthylène on obtient un précipité blanc. Ce précipité est filtré, lavé avec du dibutyl éther et séché pour donner le composé **51** avec une masse de 31.88 g (44%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.36 (s; 6H; H1'-H3'), 1.42 (s; 6H; H1'-H3'), 2.81 (bande large; OH), 3.62 (m; 2H; H1), 4.0 (m; 2H; H2), 4.22-4.10 (m; 4H; H3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 24.61-27.10 (C1'-C3'), 67.1 (C3), 71.5 (C1), 76.5 (C2), 109.8 (C2').

1.3.2 (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carbaldéhyde **52**

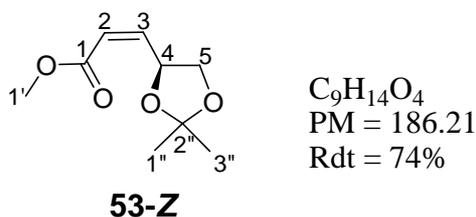


A une solution de chlorure de méthylène (200 mL) contenant le composé **51** (20 g; 76 mmol; 1 éq) est ajouté à température ambiante, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (0.4 mL/g; 8 mL) et du periodate de sodium (32.64 g; 152 mmol; 2 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant deux heures. Après filtration, le filtrat est extrait avec du chlorure de méthylène (3x50 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est distillé à 80°C pour donner le produit **52** sous forme d'une huile incolore avec une masse de 7.71 g (78%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.36 (s; 3H; H1'-H3'), 1.42 (s; 3H; H1'-H3'), 3.93-4.05 (m; 2H; H3), 4.25 (m; 1H; H2), 9.55 (d; J = 1.8 Hz; 1H; H1).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 25.17-26.28 (C1'-C3'), 65.5 (C3), 80.0 (C2), 111.2 (C2'), 201.9 (C1).

1.3.3 (Z)-éthyl3-((S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate **53-Z**



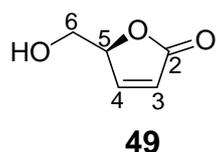
A une solution de **52** (7.25 g; 55.8 mmol; 1 éq) dans le méthanol (52 mL) est ajouté à 0°C l'ylure de Wittig (20.5 g; 61.4 mmol; 1.1 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure, puis le solvant est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange d'éther éthylique (6 mL) et d'éther pétrole (14 mL) puis porté au reflux. Cette procédure est à refaire trois fois de suite. Le résidu est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le

brute obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 7 / 3) pour donner deux huiles incolores correspondant aux dérivés **53-Z** et **53-E** avec une masse de 7.67 g (74%) et 2.14 g (20%) respectivement.

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.14 (s; 3H; H1''-H3''), 1.19 (s; 3H; H1'-H3'), 3.35 (dd; J = 7.2-9.0 Hz; 2H; H5), 3.46 (s; 3H; H1'), 4.17 (dd; J = 7.1-9.0 Hz; 1H; H5), 5.26 (dt; J = 1.5-6.0 Hz; 1H; H4), 5.66 (dd; J = 1.5-12.0 Hz; 1H; H2), 6.21 (dd; J = 6.0-12.0 Hz; 1H; H3).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 24.9-26.5 (C1''-C3''), 51.3 (C1'), 68.8 (C5), 73.2 (C4), 109.1 (C2''), 119.6 (C2), 149.1 (C3), 165.3 (C1).

1.3.4 (S)-5-(hydroxyméthyl)-2-(5H)-furanone **49**



$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$
 PM = 114.1
 Rdt = 91%
 Rf = 0.50 (AcOEt/MeOH : 95/5)

A une solution de **53-Z** (2.73 g; 14.7 mmol) dans le méthanol (7 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide sulfurique 30% (0.05 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Le méthanol est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Acétate d'éthyle / Méthanol: 95 / 5). Le produit **49** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec une masse de 1.52 g (91%).

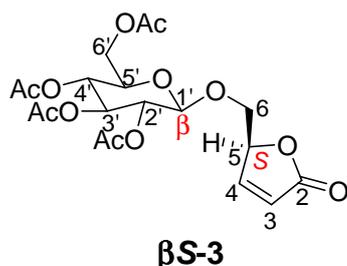
Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	52.63	5.30
Pratique:	52.48	5.17

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 3400, 1750, 1602, 1333.

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 3.76 (dd; J = 5.7-11.8 Hz; 1H; H6), 4.00 (dd; J = 6.0-12.0 Hz; 1H; H6), 5.26 (t; J = 1.6-6.1 Hz; 1H; H5), 5.19 (s; OH), 6.19 (dd; J = 1.6-5.7 Hz; 1H; H3), 7.21 (dd; J = 1.5-5.7 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 61.6 (C6), 84.4 (C5), 122.2 (C3), 154.6 (C4), 173.8 (C2).

1.3.5 (S)(2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétal- β -D glucopyranoside $\beta\text{S-3}$



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_{12}$
MP = 444.39
Rdt = 26%
F = 125°C
Rf = 0.33 (EP/AcOEt : 3/7)

Dans un tricol sous atmosphère inerte contenant du chlorure de méthylène (15 mL), sont ajoutés successivement la furanone **49** (0.8 g; 7.02 mmol; 1 éq), l' α -Bromo-2,3,4,6 tétraacétyl-D-glucose **44** (3.45 g; 8.4 mmol; 1.2 éq) et le nitrate d'argent (1.43 g; 8.4 mmol; 1.2 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 jours puis filtré. Le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 3 / 7) pour donner le composé **$\beta\text{S-3}$** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 0.81 g (26%).

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	51.47	5.56

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.5$, (CH_2Cl_2 ; C = 1)

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 1751, 1602, 1370, 1080.

SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

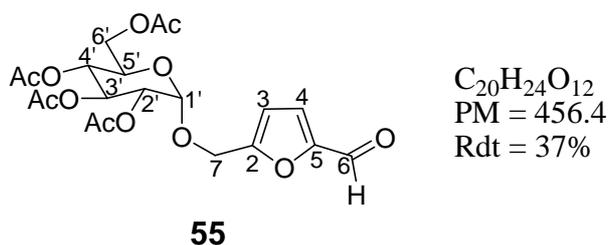
Théorique:	467.1165
Pratique:	467.1161

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.94 (s; 3H; OCOCH_3), 1.96 (s; 3H; OCOCH_3), 2.02 (s; 6H; OCOCH_3), 3.70 (m; 1H; H5'), 3.80 (dd; J = 4.8-11.0 Hz; 1H; H6), 4.08 (dd; J = 4.8-11.0 Hz; 1H; H6), 4.12 (dd; J = 2.2-12.0 Hz; 1H; H6'), 4.23 (dd; J = 4.5-12.4 Hz; 1H; H6'), 4.70 (d; J = 7.9 Hz; 1H; H1'), 5.08 (dd; J = 7.9-9.2 Hz; 1H; H2'), 5.1-5.3 (m; 3H; H3'-H4'-H5), 6.2 (d; J = 2.0 Hz; 1H; H3), 7.47 (dd; J = 1.5-5.7 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 20.61-20.92 (4x CH_3), 61.9 (C6'), 68.3 (C4'), 69.5 (C6), 71.1 (C2'), 72.1 (C5'), 72.7 (C3'), 82.1 (C5), 101.1 (C1'), 123.2 (C3), 153.2 (C4), 170.69, 170.21, 169.52, 169.47 (C=O), 169.52 (C=O), 170.21 (C=O), 170.69 (C=O), 172.63 (C2).

1.4 Synthèse des (2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranoside αR -3 et αS -3

1.4.1 (5-Formyl-2-furyle)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranoside **55**

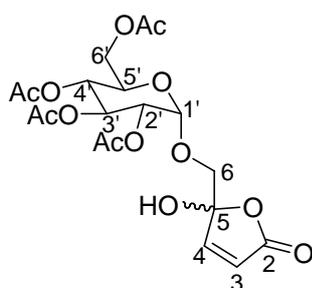


A une solution de palatinose hydraté **54** (45 g; 131.5 mmol; 1 éq) dans le diméthylsulfoxyde (450 mL) est ajouté à 120°C, 4 g du résine: Amberlite IR-120H exchange-ion. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Le diméthylsulfoxyde est évaporé et le résidu est repris dans 250 mL de chlorure de méthylène, puis sont ajoutés successivement la pyridine (130.5 mL; 13.15 mmol; 10 éq.) et l'anhydride acétique (123.5 mL; 13.15 mol; 10 éq). Après agitation pendant une nuit, le milieu est dilué par 200 mL d'eau, traité par 25 mL d'acide sulfurique (2N) puis neutralisé par 100 mL d'hydrogénocarbonate de sodium (saturé). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 5 / 5) pour donner le produit **55** sous forme d'un solide jaune avec une masse de 22 g (37%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.98 (s; 3H; OCOCH_3), 2.00 (s; 3H; OCOCH_3), 2.03 (s; 3H; OCOCH_3), 2.07 (s; 3H; OCOCH_3), 4.03 (m; 2H; $\text{H5}'\text{-H6}'$), 4.23 (dd; $J = 4.7\text{-}12.8$ Hz; 1H; $\text{H6}'$), 4.59-4.70 (2xd; $J = 13.5$ Hz; 2H; H7), 4.83 (dd; $J = 3.8\text{-}10.3$ Hz; 1H; $\text{H2}'$), 5.04 (dd; $J = 9.6\text{-}9.7$ Hz; 1H; $\text{H4}'$), 5.17 (d; $J = 3.8$ Hz; 1H; $\text{H1}'$), 5.45 (dd; $J = 9.7\text{-}10.3$ Hz; 1H; $\text{H3}'$), 6.53-7.19 (2d; $J = 3.5$ Hz; 2H; $\text{H3}\text{-H4}$), 7.19 (d; $J = 3.5$ Hz; 1H; H3), 9.6 (s; 1H; H6)

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 20.67 (2x CH_3), 20.73 (CH_3), 20.80 (CH_3), 61.7 ($\text{C6}'$), 62.1 (C7), 67.8 ($\text{C5}'$), 68.4 ($\text{C4}'$), 69.9 ($\text{C3}'$), 70.6 ($\text{C2}'$), 95.4 ($\text{C1}'$), 112.1 (C4), 121.9 (C3), 153.0-156.3 ($\text{C2}\text{-C5}$), 129.62-170.09-170.21-170.65 (4x $\text{C}=\text{O}$), 177.7 (C6).

1.4.2 (5-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranoside **56**



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_{13}$
 PM = 460.39
 Rdt = 45%

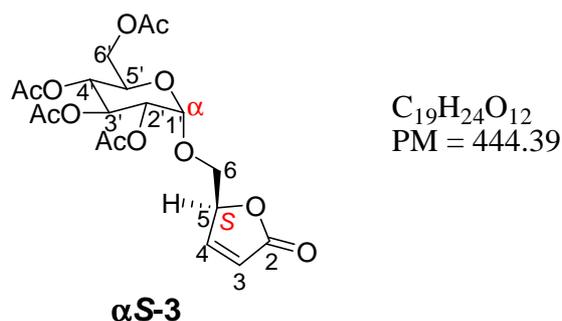
56

A un mélange de chlorure de méthylène (106 mL) et d'éthanol (238 mL) sont ajoutés le composé **55** (8 g; 17.48 mmol; 1 éq) et le Rose Bengale (0.178 g; 1.74 mmol; 0.1 éq). La solution est purgée en continue avec l'air comprimé et irradiée pendant 10 heures avec une lampe à halogène de 500 Watts. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 4.5 / 5.5) pour donner le produit **56** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 3.5 g (45%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.04-2.10 (4xs; 12H; OCOCH_3), 2.09 (s; 1H; OH), 3.76 (d; $J = 10.9$ Hz; 1H; H6), 3.94 (d; $J = 10.9$ Hz; 1H; H6), 4.10-4.14 (m; 2H; $\text{H5}'\text{-H6}'$), 4.27 (dd; $J = 3.8\text{-}12.4$ Hz; $\text{H6}'$), 4.91 (m; 1H; $\text{H2}'$), 5.02-5.25 (m; 2H; $\text{H1}'\text{-H4}'$), 5.42 (m; 1H; $\text{H3}'$), 6.25 (m; 1H; H3), 7.28 (m; 1H; H4).

Nous avons réussi à isoler une petite quantité de produit **α S-3** par chromatographie HPLC HP Série 1100 avec une colonne: Macherey-Nagel, Nucléodur 100-5, de 250 mm de longueur et de 10 mm de diamètre. Eluant: Hexane / isopropanol: 75/25 et pour un débit de 5 mL/min.

(S)(2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl)méthyl-2',3',4',6'-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranoside α S-3



Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	51.53	5.43

Pouvoir rotatoire (majoritaire): $[\alpha]_D^{20} = +54.9$, (CH₂Cl₂; C = 1.08).

IR (solution CHCl₃) ν [cm⁻¹]: 1746, 1605, 1370, 1039.

SM-HR-ESI [M+Na]⁺:

Théorique: 467.1178

Pratique: 467.1165

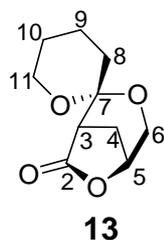
R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.97 (s; 3H; OCOCH₃), 2.00 (s; 3H; OCOCH₃), 2.03 (s; 12 H; OCOCH₃), 2.05 (s; 3H; OCOCH₃), 3.79 (dd; J = 3.7-11.2 Hz; 1H; H6), 3.84 (dd; J = 4.8-11.2 Hz; 1H; H6), 4.01 (m; 1H; H5'), 4.07 (dd; J = 1.7-12.4 Hz; 1H; H6'), 4.22 (dd; J = 4.4-12.4 Hz; 1H; H6'), 4.85 (dd; J = 3.7-10.3 Hz; 1H; H2'), 5.01 (t; J = 10.3 Hz; 1H; H4'), 5.05 (d; J = 3.7 Hz; 1H; H1'), 5.19 (m; 1H; H5), 5.37 (t; J = 10.3 Hz; 1H; H3'), 6.20 (dd; J = 1.5-5.6 Hz; 1H; H3), 7.44 (d; J = 5.6 Hz; 1H; H4).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 20.67 (2xCH₃), 20.74 (2xCH₃), 61.9 (C6'), 67.5 (C6), 67.7 (C5'), 68.4 (C4'), 70.0 (C3'), 70.4 (C2'), 81.4 (C5), 96.6 (C1'), 123.5 (C3), 152.6 (C4), 169.6-170.7 (4xC=O), 172.4 (C2).

1.5 Réactions photochimiques

1.5.1 Réaction photochimique du composé 1

Dans un tube en quartz (29 cm de longueur et 1.2 cm de largeur) est ajoutée une solution de composé **1** (2 g; 10 mmol) et d'acétone (40 mL) dans 233 mL d'acétonitrile. Le milieu est dégazé pendant 20 minutes, puis irradié en 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié sur gel de silice (Eluant: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 7 / 3) pour donner les deux diastéréoisomères **13** et **14** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 0.44 g (22%) et 0.42 g (21%) respectivement.



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 MP = 198.22
 Rdt = 22%
 R_f = 0.5 (EP/AcOEt : 7/3)
 F = 80°C

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	60.59	7.12
Pratique:	60.41	7.17

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 2868, 1782, 1041.

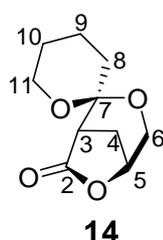
SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$:

Théorique:	199.0970
Pratique:	199.0972

R.M.N. ^1H (500 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.54 (m; 4H; H8-H9-H10), 1.74-1.83 (m; 1H; H9), 2.03-2.06 (m; 1H; H8), 2.21-2.26 (m; 1H; H4), 2.57 (d; J = 5.19 Hz; 1H; H3), 2.74 (d; J =

11.5 Hz; 1H; H4), 3.70-3.75 (m; 2H; H6-H11), 3.79-3.84 (m; 2H; H6-H11), 4.67 (m; 1H; H5).

R.M.N. ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) δ ppm: 18.0 (C9), 25.0 (C10), 30.2 (C4), 32.9 (C8), 48.8 (C3), 62.2 (C11), 62.8 (C6), 76.3 (C5), 94.6 (C7), 175.2 (C2).



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$
MP = 198.22
Rdt = 21%
Rf = 0.27 (EP/AcOEt : 7/3)
F = 110-111°C

Le produit **14** est cristallisé dans l'éthyle éthylique.

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	60.59	7.12
Pratique:	60.79	7.19

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 2865, 1774, 1046.

SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$:

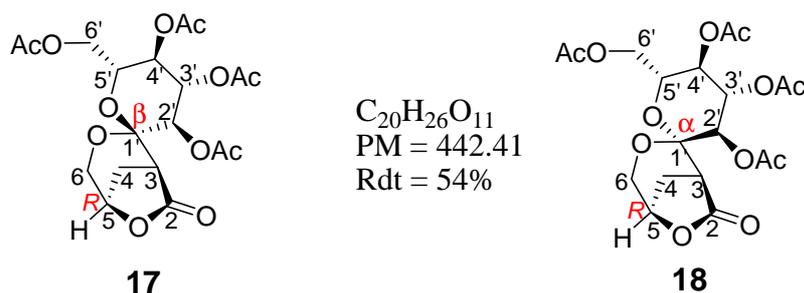
Théorique:	199.0970
Pratique:	199.0968

R.M.N. ^1H (500 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.45-1.51 (m; 2H; H8-H10), 1.61-1.67 (m; 2H; H9-H10), 1.81 (m; 1H; H10), 1.94 (d; J = 13.2 Hz; 1H; H8), 2.22 (d; J = 11.7 Hz; 1H; H4), 2.35 (m; 1H; H4), 2.68 (d; J = 4.3 Hz; 1H; H3), 3.75-3.87 (m; 3H; H6-H11), 4.01 (d; J = 12.7 Hz; 1H; H6), 4.73 (m; 1H; H5).

R.M.N. ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) δ ppm: 18.8 (C9), 24.6 (C10), 29.8 (C4), 34.4 (C8), 49.3 (C3), 62.6 (C11), 65.1 (C6), 77.4 (C5), 97.0 (C7), 175.5 (C2).

1.5.2 Réaction photochimique du composé $\beta R-3$

Dans un tube en quartz (29 cm de longueur et 1.2 cm de largeur) est ajoutée une solution de composé $\beta R-3$ (0.9 g; 2.027 mmol) et d'acétone (10.5 mL) dans 46 mL d'acétonitrile. Le milieu est dégazé pendant 20 minutes, puis irradié en 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 7 / 3) pour donner un mélange des deux diastéréoisomères **17** et **18**, sous forme d'un solide blanc avec une masse de 0.49 g (54%) et dans un rapport de 7 : 1.



Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	51.03	5.69

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 1753, 1372, 1037.

SM-HR-ESI $[M+Na]^+$:

Théorique:	467.1165
Pratique:	467.1159

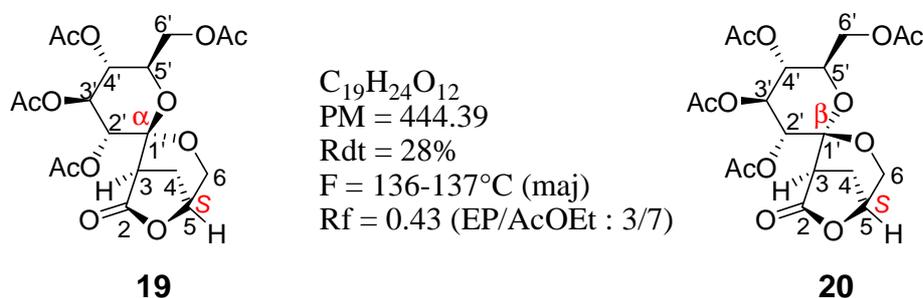
R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm (mélange): 2.01 (s; 3H; $OCOCH_3$), 2.03 (s; 3H; $OCOCH_3$), 2.090 (s; 3H-maj; $OCOCH_3$), 2.093 (s; 3H; $OCOCH_3$), 2.27 (d; J = 11.8 Hz; 1H-maj; H4), 2.39 (ddt; J = 2-5.5-12 Hz; 1H-min; H4), 2.53 (dt; J = 5.0-11.8 Hz; 1H-maj; H4), 2.70 (d; J = 5.3 Hz; 1H-min; H3), 2.80 (d large; J = 11.9 Hz; 1H-min; H4), 3.32 (d; J = 4.8 Hz; 1H-maj; H3), 3.83 (d; J = 11.5 Hz; 1H-min; H6), 4.04 (m; 1H-maj; H6'), 4.04 (m; 1H-min; H6), 4.06 (m; 1H-min; H5'), 4.07 (m; 1H-maj; H6), 4.19 (dd; J = 2.6-12.4 Hz; 1H-min; H6'), 4.26 (m; 1H-maj; H6), 4.26 (m; 1H-min; H6'), 4.28 (m; 1H-maj; H6'), 4.30 (m; 1H-maj; H5'), 4.71 (dd; J = 2.5-5.2 Hz; 1H-min; H5), 4.82 (t; J = 4.9 Hz; 1H-maj; H5), 5.12 (dd; J =

9.4-10 Hz; 1H-min; H4'), 5.17 (d; J = 9.1 Hz; 1H-maj; H2'), 5.22 (m; 1H-maj; H4'), 5.25 (d; J = 10 Hz; 1H-min; H2'), 5.28 (dd; J = 9.2-9.4 Hz; 1H-maj; H3'), 5.45 (dd; J = 9.4-10.2 Hz; 1H-min; H3').

R.M.N. ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) δ ppm (mélange): 20.72 (CH3-maj), 20.75 (CH3-maj), 20.80 (CH3-maj), 20.94 (CH3-maj), 30.4 (C4-maj), 31.3 (C4-min), 43.9 (C3-maj), 45.7 (C3-min), 61.6 (C6'-maj), 62.0 (C6'-min), 64.2 (C6-min), 66.7 (C6-maj), 67.7 (C4'-maj), 68.7 (C4'-min), 69.3 (C5'-min), 70.9 (C3'-min), 71.1 (C5'-maj), 71.7 (C2'-min), 71.8 (C3'-maj), 74.1 (C2'-maj), 75.0 (C5-min), 76.8 (C5-maj), 99.0 (C1'-maj), 99.8 (C1'-min), 168.81 (C=O-maj), 169.55 (C=O-maj), 170.29 (C=O-maj), 170.90 (C=O-maj), 174.1 (C2-min), 174.1 (C2-maj).

1.5.3 Réaction photochimie de composé $\beta\text{S-3}$

Dans un tube en quartz (29 cm de longueur et 1.2 cm de largeur) est ajoutée une solution de composé $\beta\text{S-3}$ (0.69 g; 1.56 mmol) et d'acétone (8 mL) dans 36 mL d'acétonitrile. Le milieu est dégazé pendant 20 minutes, puis irradié en 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 7 / 3) pour donner les trois produits **19**, **20** et **21**. Les deux produits **19**, **20** sont isolés sous forme d'un solide blanc en mélange des deux diastéréoisomères dans un rapport de 4 : 1 et avec une masse de 0.19 g (28%) et le composé **21** est isolé sous forme d'un solide blanc avec une masse de 0.21 g (30%).



Le produit **19** est cristallisé dans l'éther éthylique.

Microanalyse (majoritaire):	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	51.22	5.32

Pouvoir rotatoire (majoritaire): $[\alpha]_D^{20} = + 26.0$, (CH₂Cl₂; C = 1.1).

IR (pastille KBr) ν [cm⁻¹] (majoritaire): 2964, 1812, 1751, 1730, 1371, 1029.

SM-HR-ESI [M+H]⁺ (Majoritaire):

Théorique: 467.1165

Pratique: 467.1162

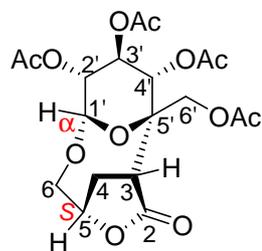
R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm (majoritaire): 1.99 (s; 3H; OCOCH₃), 2.02 (s; 3H; OCOCH₃), 2.088 (s; 3H; OCOCH₃), 2.092 (s; 3H; OCOCH₃), 2.25 (d; J = 11.5 Hz; 1H; H4), 2.28 (m; 1H; H4), 2.97 (d; J = 4.3 Hz; 1H; H3), 4.10 (m; 4H; H6-H6'-H5'), 4.31 (dd; J = 8.3-11.3 Hz; 1H; H6'), 4.78 (t; J = 4.8 Hz; 1H; H5), 5.10 (m; 1H; H4'), 5.11 (d; J = 10.0 Hz; 1H; H2'), 5.48 (t; J = 10.0 Hz; 1H; H3').

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm (majoritaire): 20.68 (CH₃), 20.71 (CH₃), 20.74 (CH₃), 20.84 (CH₃), 29.2 (C₄), 46.1 (C₃), 61.9 (C_{6'}), 66.1 (C₆), 68.8 (C_{4'}), 69.7 (C_{5'}), 70.7 (C_{3'}), 74.6 (C_{2'}), 76.3 (C₅), 97.2 (C_{1'}), 169.50 (C=O), 169.76 (C=O), 170.26 (C=O), 170.83 (C=O), 172.8 (C₂).

R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm (mélange): 1.96-2.09 (8xs; 12H-maj-12H-min; OCOCH₃), 2.23 (d; J = 11.5 Hz; 1H-maj; H4), 2.37 (m; 1H-maj-1H-min; H4-H4), 2.65 (d; J = 12.9 Hz; 1H-min; H4), 2.93 (m; 1H-maj-1H-min; H3-H3), 3.86-4.13 (m; 4H-maj-4H-min; H6-H6'-H5'-H6-H6'-H5'), 4.28 (m; 1H-maj-1H-min; H6'-H6'), 4.71 (t; J = 3.7 Hz; 1H-min; H5), 4.76 (t; J = 4.6 Hz; 1H-maj; H5), 5.02 (m; 1H-min), 5.06 (m; 2H-maj; H4'-H2'), 5.17 (m; 1H-min), 5.40 (m; 1H-maj-1H-min; H3'-H3').

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm (mélange): 20.59 (CH₃-maj), 20.63 (CH₃-maj), 20.65 (CH₃-maj), 20.69 (CH₃-min), 20.77 (CH₃-maj), 20.86 (CH₃-min), 29.1 (C₄-maj), 30.0 (C₄-min), 43.1 (C₃-min), 46.0 (C₃-maj), 61.8 (C_{6'}-maj), 62.5 (C_{6'}-min), 64.1 (C₆-min), 66.0

(C6-maj), 68.1 (CH-min), 68.7 (C4'-maj), 69.6 (C5'-maj), 70.6 (C3'-maj), 70.9 (CH-min), 72.6 (CH-min), 73.1 (CH-min), 74.5 (C2'-maj), 75.4 (CH-min), 76.3 (C5-maj), 96.8 (C1'-min), 97.1 (C1'-maj), 168.78 (C=O-min), 169.43 (C=O-maj), 169.70 (C=O-maj), 169.91 (C=O-min), 170.15 (C=O-maj), 170.54 (C=O-min), 170.72 (C=O-maj), 172.8 (C2-maj), 173.0 (C2-min).



$C_{19}H_{24}O_{12}$
 PM = 444.39
 Rdt = 30%
 F = 254°C
 Rf = 0.23 (EP/AcOEt : 3/7)

21

Le produit **21** est cristallisé dans le méthanol.

Microanalyse:	C%	H%
Théorique:	51.35	5.44
Pratique:	51.32	5.42

Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{20} = +14.52$, (CH₂Cl₂; C = 0.296).

IR (pastille KBr) ν [cm⁻¹]: 2967, 1750, 1371, 1249, 1035.

M-HR-ESI [M+Na]⁺:

Théorique: 467.1165

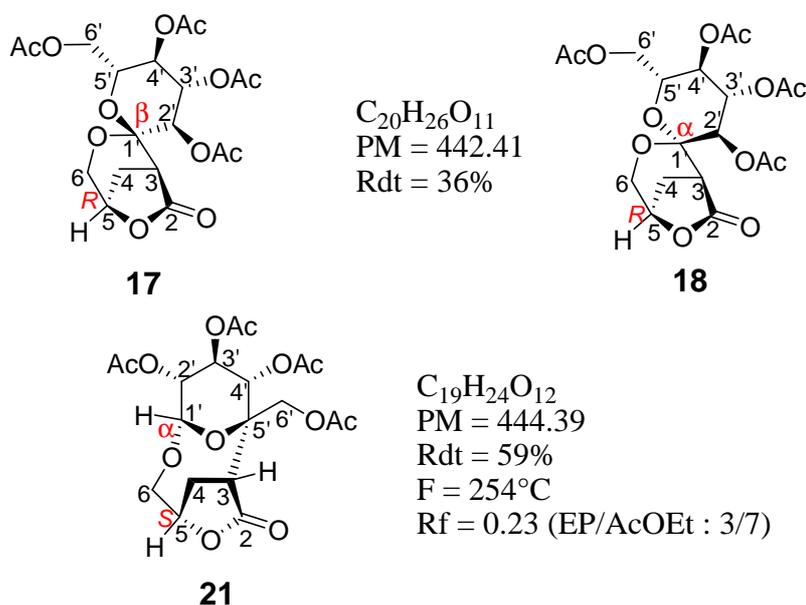
Pratique: 467.1172

R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.99 (s; 3H; OCOCH₃), 2.06 (s; 3H; OCOCH₃), 2.12 (s; 3H; OCOCH₃), 2.14 (s; 3H; OCOCH₃), 2.35 (d; J = 12.6 Hz; 1H; H4), 2.55 (m; 1H; H4), 2.67 (d; J = 11.3 Hz; 1H; H3), 3.53 (d; J = 12.2 Hz; 1H; H6), 3.80 (d; J = 11.9 Hz; 1H; H6'), 4.06 (d; J = 11.9 Hz; 1H; H6'), 4.23 (dd; J = 3.2-12.2 Hz; 1H; H6), 4.61 (dd; J = 3.3-7.0 Hz; 1H; H5), 4.84 (dd; J = 3.2-10.1 Hz; 1H; H2'), 5.13 (d; J = 3.2 Hz; 1H; H1'), 5.51 (d; J = 10.1 Hz; 1H; H4'), 5.79 (t; J = 10.1 Hz; 1H; H3').

R.M.N. ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) δ ppm: 20.75 (CH₃), 20.88 (CH₃), 20.95 (2xCH₃), 30.2 (C₄), 42.2 (C₃), 66.9 (C_{3'}), 67.0 (C_{6'}), 69.2 (C_{4'}), 70.9 (C₆), 71.5 (C_{2'}), 74.6 (C_{5'}), 76.5 (C₅), 96.0 (C_{1'}), 169.36 (C=O), 170.24 (C=O), 170.52 (C=O), 170.58 (C=O).

1.5.4 Réaction photochimie des composés αR -3 et αS -3

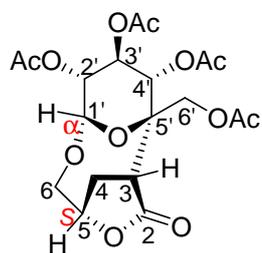
Dans un tube en quartz (29 cm de longueur et 1.2 cm de largeur) est ajoutée une solution de composés αR -3 et αS -3 sous forme des deux diastéréoisomères (0.44 g; 0.99 mmol) et d'acétone (5 mL) dans 23 mL d'acétonitrile. Le milieu est dégazé pendant 20 minutes, puis irradié en 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluent: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 6 / 4) pour donner les trois produits **17**, **18** et **21**. Les deux composés **17**, **18** sont isolés sous forme d'un solide blanc en mélange des deux diastéréoisomères dans un rapport de 4 : 1 et avec une masse de 0.08 g (36%) et le produit **21** sous forme de solide blanche avec une masse de 0.13 g (59%).



1.5.5 Réaction photochimie de composé αS -3

Dans un tube en quartz (29 cm de longueur et 1.2 cm de largeur) est ajoutée une solution de composé αS -3 (0.10 g; 0.22 mmol) et d'acétone (1.2 mL) dans 5 mL d'acétonitrile. Le milieu est dégazé pendant 20 minutes, puis irradié en 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluent: Ether pétrole / Acétate

d'éthyle: 6 / 4) pour donner le produit **21** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 0.057 g (57%).



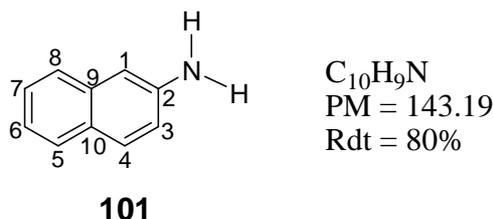
21

$C_{19}H_{24}O_{12}$
PM = 444.39
Rdt = 57%
F = 254°C
Rf = 0.23 (EP/AcOEt : 3/7)

2 Addition sélectives d'amines tertiaires aromatiques sur des systèmes α,β -insaturés

2.1 Synthèse des amines:

Naphthyl-2-amine 101

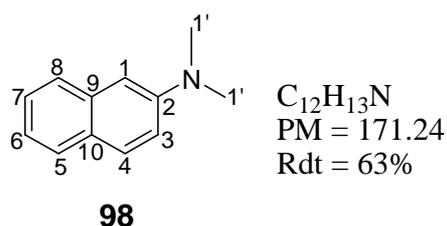


Dans un tube scellé, une solution de 2-naphtol **100** (2 g; 13.8 mmol; 1 éq), d'ammoniac 28% (0.92 mL; 48 mmol; 3.5 éq) et d'ammonium sulfite monohydrate (3.22 g; 24 mmol; 1.75 éq) dans 15 mL d'eau, est irradiée pendant 30 minutes dans un micro-onde à 150°C et 150 Watts. Après filtration, le solide est lavé avec 10 mL d'une solution saturée du carbonate de sodium, solubilisé dans 20 mL de chlorure de méthylène, puis extrait deux fois avec 10 mL d'hydroxyde de sodium (0.1 M), séché sur sulfate de magnésium. Le chlorure de méthylène est évaporé et le produit **101** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec une masse de 1.6 g (80%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 3.89 (s; 2H; NH_2), 7.01 (m; 2H; H1-H3), 7.3 (m; 1H; H6), 7.44 (m; 1H; H7), 7.72 (m; 3H; H4-H5-H8).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 108.7 (C1), 118.3 (C3), 122.6 (C6), 125.9 (C8), 126.4 (C7), 127.8 (C5), 128.0 (C10), 129.3 (C4), 135.0 (C9), 144.2 (C2).

N,N-diméthylnaphthyl-2-amine 98

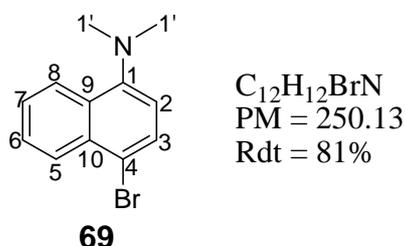


Dans un ballon de 500 mL contenant une solution de l'acide sulfurique (34 mL; 3M) et de l'aldéhyde formique 37% (1.93 mL; 251.64 mmol; 6 éq) est ajoutée à -10°C une solution de 2-naphthylamine **101** (6 g; 41.94 mmol; 1 éq) et de borohydrure de sodium (11.1 g; 293.58 mmol; 7 éq) dans le tétrahydrofurane (140 mL). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 4 heures puis l'hydroxyde de sodium est ajouté pour basifier le milieu. Après décantation, 250 mL d'eau est ajouté à la phase aqueuse, puis extraite avec de l'éther (2x500 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 8 / 2) pour donner le produit **98** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 4.5 g (63%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.96 (s; 6H; H1'), 6.88 (d; J = 1.9 Hz; 1H; H1), 7.14 (m; 2H; H3-H6), 7.33 (t; J = 7.6 Hz; H7), 7.64 (m; 3H; H4-H5-H8).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 40.9 (C1'), 106.6 (C1), 116.5 (C3), 122.1 (C6), 126.3 (C7), 126.3 (C8), 126.9 (C10), 127.5 (C5), 128.8 (C4), 135.1 (C9), 148.7 (C2).

4-bromo-N,N-diméthyl-naphthalén-1-amine **69**

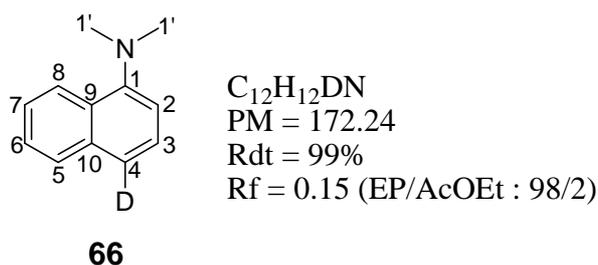


A une solution de 4-bromo-naphtyl-1-amine **68** (20 g; 90 mmol; 1 éq) dans le diméthylsulfoxyde (40 mL) est ajoutée une solution d'hydroxyde de sodium (12.62 g; 225 mmol; 2.5 éq) dans 40 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure, puis de l'iodure de méthyle (76.69 g; 540 mmol; 6 éq) est additionnée. Après une nuit, le milieu réactionnel est dilué avec 50 mL d'eau, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 3 / 7) pour donner le produit **69** sous forme d'une huile rose avec une masse de 18.22 g (81%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.97 (s; 6H; H1'), 7.00 (d; J = 8.0 Hz; 1H; H2), 7.63-7.73 (m; 2H; H6-H7), 7.79 (d; J = 8.0 Hz; 1H; H3), 8.37-8.42 (m; 2H; H5-H8).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 45.2 (C1'), 114.7 (C2), 116.4 (C4), 125.9 (C8), 127.1 (C7), 127.6 (C6), 129.7 (C5), 132.8 (C3), 130.1 (C9), 132.8 (C10), 151.0 (C1).

4-deutérium-N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **66**



Sous argon, à une solution de 4-bromo-N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **69** (10 g; 40 mmol; 1 éq) dans l'éther (140 mL) est ajoutée à -40°C , une solution de *n*-butyle lithium (48 mL; 1.6 M dans l'hexane; 76 mmol; 1.9 éq). Après une heure d'agitation, la couleur du milieu passe de rouge à marron, de l'eau lourde D_2O (8.58 mL; 12 éq) est additionnée. Après 3 heures d'agitation à -30°C , le mélange réactionnel est ramené à température ambiante pendant une nuit, puis dilué avec 10 mL d'eau et extrait avec de l'éther éthylique (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est distillé pour donner le produit **66** sous forme d'une huile incolore avec une masse de 6.84 (99%).

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2939, 1575.

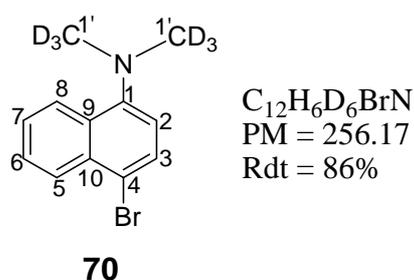
SM-HR-ESI [M+H] $^+$:

Théorique: 173.1189
Pratique: 173.1182

R.M.N. ^1H (500 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.92 (s; 6H; H1'), 7.09 (d; J = 7.4 Hz; 1H; H2), 7.41 (d; J = 7.4 Hz; 1H; H3), 7.46-7.52 (m; 2H; H6-H7), 7.84 (m; H5), 8.26 (m; H8).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 45.3 (C1'), 114.0 (C2), 122.6 (t; J = 24.5 Hz; C4), 124.2 (C8), 125.2 (C7), 125.7 (C3), 125.8 (C6), 128.4 (C5), 128.9 (C9), 134.9 (C10), 150.9 (C1).

4-bromo-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphtyl-1-amine 70

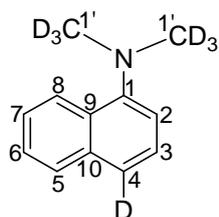


A une solution de 4-bromonaphtyl-1-amine **68** (20 g; 90 mmol; 1 éq) dans l'éthanol (14 mL) est ajouté du carbonate de sodium (12.88 g; 121.5 mmol; 1.35 éq) et de l'iodure deutérée (30 g; 207 mmol; 2.3 éq). Le milieu réactionnel est mis à reflux pendant une nuit, puis refroidie à température ambiante. Une solution de diméthylamine (40%, 78.3 mL) est additionnée. La réaction est chauffée à reflux pendant 3 heures, puis refroidie à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium (2N; 5.6 mL) est ajoutée, le milieu est extrait avec d'éther éthylique (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 3.5 / 6.5) pour donner le produit **70** sous forme d'une huile rose avec une masse de 19.96 g (86%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ ppm: 6.98 (m; 1H; H2), 7.67-7.84 (m; 3H; H3-H6-H7), 8.42-8.45 (m; 2H; H5-H8).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 44.1 (sept; J = 19.0 Hz; C1'), 114.5 (C2), 116.2 (C4), 124.7 (C8), 125.8 (C7), 127.1 (C6), 127.5 (C5), 129.6 (C3), 130.1 (C9), 132.8 (C10), 150.9 (C1).

4-deutérium-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphtyl-1-amine 67



$C_{12}H_6D_7N$
PM = 178.28
Rdt = 92%
Rf = 0.1 (EP/AcOEt : 98/2)

67

Sous argon, à une solution de 4-bromo-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphtyl-1-amine **70** (19.88 g; 77.6 mmol; 1 éq) dans l'éther (300 mL) est ajoutée à -40°C une solution de *n*-butyle lithium (93.5 mL; 1.6 M dans l'hexane; 148 mmol; 1.9 éq). Après deux heures d'agitation, le couleur du milieu passe de rouge à marron et de l'eau deutérée D₂O (16.71 mL; 12 éq) est additionnée. Après 3 heures d'agitation à -30°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante pendant une nuit puis dilué avec 15 mL d'eau et extrait par l'éther éthylique (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est distillé pour donner le produit **67** sous forme d'une huile jaune avec une masse de 13.87 g (92%).

IR (Film) ν [cm⁻¹]: 3049, 1582.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

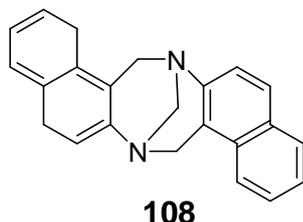
Théorique: 179.1566

Pratique: 179.1557

R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7.11 (d; J = 7.4 Hz; 1H; H2), 7.44 (d; J = 7.4 Hz; 1H; H3), 7.51 (m; 1H; H6), 7.54 (m; 1H; H7), 7.87 (dd; J = 1.4-7.6 Hz; 1H; H5), 8.3 (dd; J = 1.4-8.0 Hz; 1H; H8).

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 44.4 (sept; J = 20.2 Hz; C1'), 113.9 (C2), 122.6 (t; J = 24.4 Hz; C4), 124.2 (C8), 125.2 (C7), 125.8 (C3), 125.8 (C6), 128.4 (C5), 128.9 (C9), 134.9 (C10), 150.9 (C1).

8H,16H-7,15-méthanodinaphtho[2,1-b][2',1'-f][1,5]diazocine 108



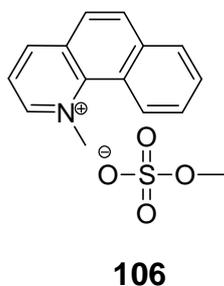
$C_{23}H_{20}N_2$
PM = 324.42
Rdt = 74%

A une solution de l'acide sulfurique (34 mL; 3 M) et de l'aldéhyde formique 37% (19.3 mL; 251.64 mmol; 6 éq) à 0°C est ajoutée une solution de naphthyl-2-amine **101** (6 g; 41.94 mmol; 1 éq) dans 250 mL de tétrahydrofurane. Quand l'addition est complète, d'hydroxyde de sodium est ajouté pour que la solution devient fortement basique. Après décantation, 250 mL de l'eau est ajoutée à la phase aqueuse, puis extraite avec de l'éther (2x500 mL). Les phases organiques (éther et tétrahydrofurane) sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est cristallisé dans le méthanol pour donner le produit **108** sous forme d'un solide marron avec une masse de 5 g (74%).

R.M.N. 1H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 4.47 (s; 2H), 4.71 (d; J = 16.6 Hz; 2H), 4.97 (d; J = 16.8 Hz; 2H), 7.28-7.42 (m; 6H), 7.59-7.67 (m; 6H).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 55.7 (2x CH_2), 66.8 (CH_2), 121.3 (2x CH), 124.7 (2x CH), 124.8 (2x CH), 126.5 (2x CH), 127.9 (2x CH), 128.6 (2x CH), 130.9 (2xCq), 131.4 (2xCq), 145.4 (2xCq).

Composé 106



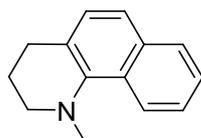
$C_{15}H_{15}NO_4S$
PM = 305.35
Rdt = 70%

A une solution de benzo[*h*]quinoléine **104** (10 g; 55.8 mmol; 1 éq) dans le benzène (15 mL) est ajouté le diméthylsulfate (5.3 mL; 55.8 mmol; 1 éq). Le milieu réactionnel est mis à reflux pendant 2 jours. Un précipité blanc est formé, la solution est filtrée sur fritté et lavée avec du benzène pour donner le produit **106** sous forme d'une poudre blanche avec une masse de 10.15 g (70%).

R.M.N. ¹H (250 MHz; D₂O) δ ppm: 3.67 (s; 3H), 4.62 (s; 3H), 7.27-7.50 (m; 5H), 7.50 (d; J = 8.7 Hz; 1H), 7.62-7.70 (m; 4H), 7.92 (t; J = 7.5 Hz; 1H), 8.42 (d; J = 8.2 Hz; 1H), 8.67 (d; J = 8.0 Hz; 1H), 8.90 (d; J = 5.7 Hz; 1H).

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; D₂O) δ ppm: 50.2 (CH₃), 53.6 (CH₃), 120.1 (Cq), 119.9 (CH), 122.9 (CH), 125.4 (CH), 126 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (Cq), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 134.1 (Cq), 137.4 (Cq), 143.9 (CH), 146.8 (CH).

1,2,3,4-tétrahydro-1-méthylbenzo[*h*]quinoléine **102**



C₁₄H₁₅N
PM = 197.28
Rdt = 55%

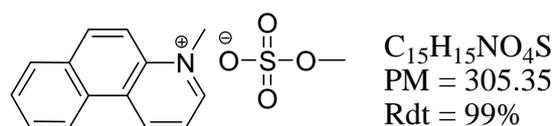
102

Dans un tricol contenant une solution de **106** (10 g; 32 mmol; 1 éq) dans 20 mL d'eau est ajoutée une quantité catalytique de dioxyde de platine hydraté PtO₂.H₂O (60 mg; 0.24 mmol; 7.5 10⁻³ éq). Le milieu réactionnel est mis sous hydrogène à la pression atmosphérique puis chauffé à 100°C pendant une nuit. Après filtration sur célite, l'hydroxyde de sodium (solution concentré) est ajouté sur le filtrat puis extrait avec du chlorure de méthylène (2x30 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé, le résidu obtenu est distillé pour donner le produit **102** sous forme d'une huile jaune avec une masse de 3.55 g (55%)

R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.89 (m; 2H), 2.83-2.90 (m; 5H), 3.21 (m; 2H), 7.09 (d; J = 8.5 Hz; 1H), 7.36-7.46 (m; 3H), 7.72 (d; J = 7.2 Hz; 1H), 8.13 (d; J = 8.2 Hz; 1H).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 16.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 44.6 (CH_3), 51.5 (CH_2), 122.2 (CH), 123.7 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (Cq), 133.4 ($2\times\text{Cq}$), 144.7 (Cq).

Composé 107



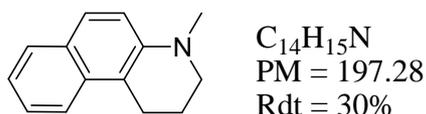
107

A une solution de benzo[f]quinoléine **105** (10 g; 55.8 mmol; 1 éq) dans le benzène (15 mL) est ajouté le diméthylsulfate (5.3 mL; 55.8 mmol; 1 éq). Le milieu réactionnel est mis à reflux pendant une nuit. Un précipité blanc est formé, la solution est filtrée sur fritté et lavée par le benzène pour donner le produit **107** sous forme d'un solide blanc avec une masse de 14.35 g (99%).

R.M.N. ^1H (250 MHz; D_2O) δ ppm: 3.70 (s; 3H), 4.25 (s; 3H), 7.48-7.54 (m; 4H), 7.70 (dd; J = 6.1-8.3 Hz; 1H), 8.00 (m; 1H), 8.73 (d; J = 5.7 Hz; 1H), 8.98 (d; J = 8.5 Hz; 1H).

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; D_2O) δ ppm: 45.8 (CH_3), 55.6 (CH_3), 114.5 (CH), 119.9 (CH), 122.2 (CH), 122.9 (CH), 126.7 (Cq), 127.0 (Cq), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 130.1 ($2\times\text{Cq}$), 137.8 (CH), 137.4 (Cq), 140.2 (CH), 146.5 (CH).

1,2,3,4-tétrahydro-1-méthylbenzo[f]quinoléine 103



103

Dans un tricol contenant une solution de **107** (10 g; 32 mmol; 1 éq) dans l'eau (20 mL) est ajoutée une quantité catalytique du dioxyde de platine hydraté $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60 mg; 0.24 mmol; $7.5 \cdot 10^{-3}$ éq), le milieu réactionnel est mis sous hydrogène à la pression atmosphérique puis,

chauffé à 100°C pendant une nuit. Après filtration sur célite, l'hydroxyde de sodium (solution concentré) est ajouté sur le filtrat puis extrait avec du chlorure de méthylène (2x30 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé, le résidu obtenu est distillé pour donner le produit **103** sous forme d'un solide marron avec une masse de 1.93 g (30%)

R.M.N. ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 2.11 (m; 2H), 2.97 (s; 3H), 3.05 (t; J = 6.5 Hz; 2H), 3.22 (t; J = 5.3 Hz; 2H), 7.08 (d; J = 9.0 Hz; 1H), 7.19 (pseu t; J = 6.8-7.9 Hz; 1H), 7.39 (m; 1H), 7.57-7.75 (m; 3H).

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 22.3 (CH₂), 23.7 (CH₂), 40.4 (CH₃), 51.5 (CH₂), 113.7 (Cq), 115.5 (CH), 121.6 (CH), 121.6 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (Cq), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 133.0 (Cq), 144.6 (Cq).

2.2 Addition d'amines tertiaires aromatiques photoinduit

Mode opératoire standard:

Une solution d'ester α,β-insaturé (1 éq), d'amine tertiaire (15 éq) dans l'acétonitrile (7 mL) et l'eau (0.375 mL) est irradiée à 350 nm jusqu'à avancement maximal de la réaction. Après évaporation de l'acétonitrile et de l'eau, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Ether pétrole / Acétate d'éthyle: 9 / 1).

2.2.1 Addition de la N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60**

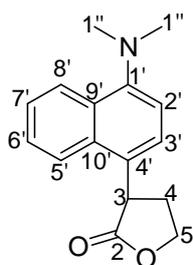
Addition sur la 2-(5H)-furanone **40**

N,N-diméthyl-naphthyl-1-amine **60** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

2-(5H)-furanone **40** (80 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

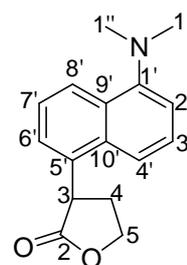
6 heures d'irradiation.

Les composés **64** et **65** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (9 : 1) et avec une masse de 215 mg (90%).



64

huile brune
 $C_{16}H_{17}NO_2$
 PM = 255.31
 Rdt = 90%
 Rf = 0.12 (EP/AcOEt : 9/1)



65

Microanalyse:	C%	H%	N%
Théorique:	75.27	6.71	5.49
Pratique:	74.86	6.70	5.31

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2940, 1771, 1582.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique:	256.1338
Pratique:	256.1331

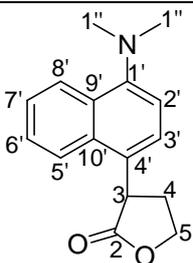
IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2940, 1771, 1582.

R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 2.42 (dq; J = 8.0-12.9 Hz; 1H-maj; H4), 2.42 (m; 1H-min; H4), 2.80 (m; 1H-min; H4), 2.82 (dddd; J = 4.8-7.1-9.0-12.9 Hz; 1H-maj; H4), 2.89 (s; 6H-maj; H1''), 2.89 (s; 6H-min; H1''), 4.44 (m; 1H-maj; H3), 4.48 (ddt; J = 4.8-8.0-9.0 Hz; 2H-maj; H5), 4.49 (m; 2H-min; H5), 7.05 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H2'), 7.13 (d; J = 7.5 Hz; 1H-min; H2'), 7.30 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H3'), 7.38 (d; J = 6.9 Hz; 1H-min; H6'), 7.47 (dd; J = 7.5-8.2 Hz; 1H-min; H3'), 7.47 (dd; J = 6.9-8.5 Hz; 1H-min; H7'), 7.53 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.86 (m; 1H-maj; H5'), 8.28 (d; J = 8.5 Hz; 1H-min; H8'), 8.33 (m; 1H-maj; H8').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 31.5 (C4-maj), 31.6 (C4-min), 42.6 (C3-maj), 43.2 (C3-min), 45.2 (C1''-maj), 45.3 (C1''-min), 66.7 (C5-maj), 113.6 (C2'-maj), 114.1 (C2'-min), 117.7 (C4'-min), 123.4 (C5'-maj), 124.47 (C8'-min), 124.63 (C7'-min), 125.1 (C6'-min), 125.1 (C7'-maj), 125.2 (C8'-maj), 125.3 (C3'-maj), 126.3 (C6'-maj), 126.4 (C3'-min), 127.4 (C4'-maj), 129.3 (C9'-maj), 129.5 (C9'-min), 132.4 (C10'-maj), 132.6 (C10'-min), 133.4 (C5'-min), 150.9 (C1'-maj), 151.8 (C1'-min), 177.9 (C2-min), 178.1 (C2-maj).

Produit: **64**

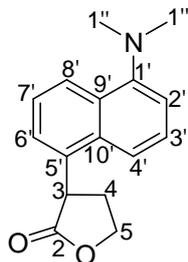
Récapitulation des données de RMN pour le composé **64**



¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib.	Remarques
178.3	Q	-	-	2	
150.9	Q	-	-	1'	HMBC=> 8'/2'/3'
132.4	Q	-	-	10'	HMBC=> 8'/3'
129.3	Q	-	-	9'	HMBC=> 5'/2'
127.4	Q	-	-	4'	HMBC=> 5'/2'/3'
126.3	CH	7.53	m	6'	
125.3	CH	7.30	d-7.8 Hz	3'	
125.2	CH	8.33	m	8'	
125.1	CH	7.53	m	7'	
123.4	CH	7.86	m	5'	
113.6	CH	7.05	d-7.8 Hz	2'	
66.7	CH ₂	4.48	ddt-4.8/8.0/9.0 Hz	5	
45.2	CH ₃	2.89	s	1''	
42.6	CH	4.44	m	3	
31.5	CH ₂	2.82	dddd-4.8/7.1/9.0/12.9 Hz	4	
		2.42	dq-8.0/12.9 Hz		

Produit: **65**

Récapitulation des données de RMN pour le composé **65**



^{13}C (ppm)		^1H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib.	Remarques
177.9	Q	-	-	2	
151.8	Q	-	-	1'	
133.4	Q	-	-	5'	HMBC=> 4'/7'
132.6	Q	-	-	10'	HMBC=> 8'/3'/6'
129.5	Q	-	-	9'	HMBC=> 2'/7'/4'
126.4	CH	7.47	dd-7.7/8.2 Hz	3'	
125.1	CH	7.38	d-6.9 Hz	6'	
124.63	CH	7.47	dd-6.9/8.5 Hz	7'	
124.47	CH	8.28	d-8.5 Hz	8'	
117.7	CH	7.56	d-8.2 Hz	4'	
114.1	CH	7.13	d-7.5 Hz	2'	
	CH ₂	4.48	ddt-4.8/8.0/9.0 Hz	5	Incertitude 13C
45.3	CH ₃	2.89	s	1''	
43.2	CH	4.49	m	3	
31.6	CH ₂	2.80	m	4	
		2.42	m		

Addition sur la 3-méthyl-2-(5H)-furanone **80**

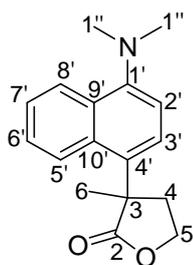
N,N-diméthyl-naphtyl-1-amine **60** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

3-méthyl-2-(5H)-furanone **80** (93.19 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

15 heures d'irradiation.

Conversion = 62%.

Le composé **81** est isolé avec une masse de 90 mg (35%)



huile brune
 $C_{17}H_{19}NO_2$
 PM = 269.34
 Rdt = 35%
 Conv = 62%
 Rf = 0.13 (EP/AcOEt = 9/1)

81

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2939, 1771, 1585.

SM-HR-ESI $[M+H]^+$:

Théorique: 270.1494

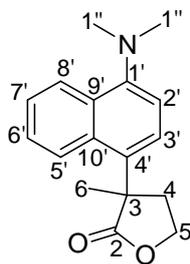
Pratique: 270.1490

R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.89 (s; 3H; H6), 2.41 (ddd; J = 6.7-8.2-13.1 Hz; 1H; H4), 2.89 (s; 6H; H1''), 3.09 (ddd; J = 5.8-7.4-13.1 Hz; 1H; H4), 4.30 (ddd; J = 6.7-7.4-13.9 Hz; 1H; H5), 4.42 (ddd; J = 5.8-8.2-13.9 Hz; 1H; H5), 7.00 (d; J = 8.0 Hz; 1H; H2'), 7.40 (d; J = 8.0 Hz; 1H; H3'), 7.50 (m; 1H; H7'), 7.51 (m; 1H; H6'), 7.91 (m; 1H; H5'), 8.37 (m; 1H; H8').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 24.5 (C6), 38.2 (C4), 45.3 (C1''), 47.8 (C3), 65.6 (C5), 113.2 (C2'), 124.7 (C7'), 124.8 (C5'), 125.2 (C3'), 125.9 (C6'), 125.9 (C8'), 125.9 (C9'), 130.3 (C4'), 131.2 (C10'), 151.3 (C1'), 181.4 (C2).

Produit: **81**

Récapitulation des données de RMN pour le composé **81**



¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
181.4	Q	-	-	2	
151.3	Q	-	-	1'	HMBC=>8'/2'/3'
131.2	Q	-	-	10	HMBC=>8'/6'/3'
130.3	Q	-	-	4'	HMBC=>5'/2'/6'/4'
125.9	Q	-	-	9'	HMBC=>5'/7'/2'
125.9	CH	8.37	m	8'	
125.9	CH	7.51	m	6'	
125.2	CH	7.40	d-8.0 Hz	3'	
124.8	CH	7.91	m	5'	
124.7	CH	7.50	m	7'	
113.2	CH	7.00	d-8.0 Hz	2'	
65.6	CH ₂	4.42	ddd-5.8/8.2/13.9 Hz	5	
		4.30	ddd-6.7/7.4/13.9 Hz		
47.8	Q			3	
45.3	CH ₃	2.89	s	1''	
38.2	CH ₂	3.09	ddd-5.8/7.4/13.1 Hz	4	
		2.41	ddd-6.7/8.2/13.1 Hz		
24.5	CH ₃	1.89	s	6	

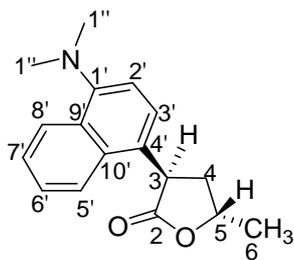
Addition sur la 5-méthyl-2-(5)-furanone **82** (R = Me)

N,N-diméthyl-naphtyl-1-amine **60** (4.88 g; 28.50 mmol; 15 éq).

5-méthyl-2-(5H)-furanone **82** (186 mg; 1.90 mmol; 1 éq).

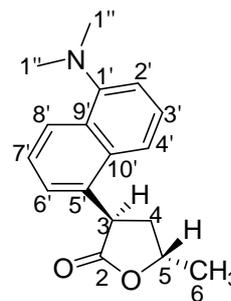
6 heures d'irradiation.

Les quatre composés **83**, **84** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (11 : 1) et avec une masse de 250 mg (45%).



83

huile brune
 $C_{17}H_{19}NO_2$
 PM = 269.34
 Rdt = 45%
 Rf = 0.16 (EP/AcOEt : 9/1)



84

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2938, 1771, 1582.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

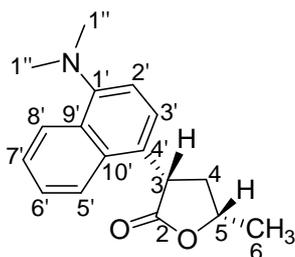
Théorique: 270.1494

Pratique: 270.1491

R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.48 (d; J = 6.2 Hz; 3H-maj; H6), 2.42-2.48 (m; 2H-maj; H4), 2.88 (s; 6H-maj; H1''), 2.89 (s; 6H-min; H1''), 4.55 (dd; J = 6.0-8.5 Hz; 1H-maj; H3), 4.60 (dd; J = 6.6-8.0 Hz; 1H-min; H3), 4.77 (m; 1H-maj; H5), 7.02 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H2'), 7.12 (d; J = 7.4 Hz; 1H-min; H2'), 7.26 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H3'), 7.34 (d; J = 6.9 Hz; 1H-min; H6'), 7.42-7.48 (m; 2H-min; H3'-H7'), 7.51-7.55 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.84 (m; 1H-maj; H5'), 8.26 (d; J = 8.5 Hz; 1H-min; H8'), 8.32 (m; 1H-maj; H8').

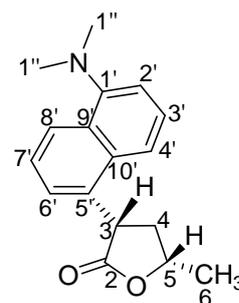
R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 21.0 (C6-maj), 38.8 (C4-maj), 38.9 (C4-min), 43.8 (C3-maj), 44.4 (C3-min), 45.3 (2xC1''-maj), 44.5 (2xC1''-min), 75.7 (C5-maj), 113.6 (C2'-maj), 114.3 (C2'-min), 117.9 (C4'-min), 123.5 (C5'-maj), 124.6 (CH-min), 124.7 (C7'-maj), 125.33 (C8'-C3'-maj), 126.48 (C6'-maj), 126.57 (C3'-min), 127.4 (C4'-maj), 129.57 (C9'-maj), 132.4 (C10'-maj), 132.5 (C10'-min), 133.8 (C5'-min), 151.0 (C1'-maj), 177.9 (C2-min), 178.1 (C2-maj).

Les composés **85** et **86** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (10 : 1) et avec une masse de 68 mg (13%).



85

huile brune
 $C_{17}H_{19}NO_2$
 PM = 269.34
 Rdt = 13%
 Rf = 0.11 (EP/AcOEt : 9/1)



86

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2936, 1764, 1582.

SM-HR-ESI $[M+H]^+$:

Théorique: 270.1494

Pratique: 270.1497

R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.53 (d; J = 6.1 Hz; 3H-maj; H6), 2.08 (dd; J = 12.2-22.5 Hz; 1H-maj; H4), 2.88 (s; 7H-maj; H1''-H4), 4.52 (dd; J = 9.1-11.8 Hz; 1H-maj; H3), 4.58 (m; 1H-min; H3), 4.74 (m; 1H-maj; H5), 7.06 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H2'), 7.11 (d; J = 7.3 Hz; 1H-min; H2'), 7.36 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H3'), 7.43-7.47 (m; 3H-min; H3'-H6'-H7'), 7.51-5.53 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.56 (d; J = 9.1 Hz; 1H-min; H4'), 7.85 (m; 1H-maj; H5'), 8.27 (d; J = 8.3 Hz; 1H-min; H8'), 8.33 (m; 1H-maj; H8').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 21.2 (C6-maj), 39.8 (C4-maj), 39.9 (C4-min), 44.8 (C3-maj), 45.3 (2xC1''-maj), 45.4 (2xC1''-min), 75.3 (C5-maj), 113.8 (C2'-maj), 114.2 (C2'-min), 117.7 (C4'-min), 123.4 (C5'-maj), 124.5 (C8'-min), 124.6 (C7'-min), 125.1 (C7'-maj), 125.3 (C8'-maj), 125.9 (C3'-maj), 126.3 (C6'-maj), 126.4 (C3'-min), 127.5 (C4'-maj), 129.4 (C9'-maj), 129.6 (C9'-min), 132.6 (C10'-maj), 132.8 (C10'-min), 133.5 (C5'-min), 151 (C1'-maj), 151.9 (C1'-min), 177.3 (C2-min), 177.5 (C2-maj).

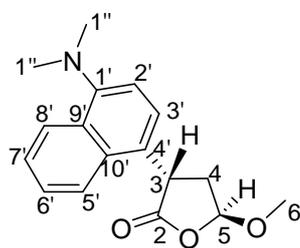
Addition sur la 5-méthoxy-2-(5)-furanone **82** R= OMe

N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **60** (4.88 g; 28.50 mmol; 15 éq).

5-méthoxy-2-(5H)-furanone **82** (216 mg; 1.90 mmol; 1 éq).

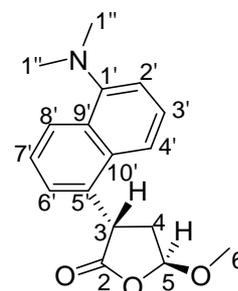
6 heures d'irradiation.

Les composés **83** et **84** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (11 : 1) et avec une masse de 165 mg (30%).



83

huile brune
 $C_{17}H_{19}NO_3$
 PM = 285.34
 Rdt = 30%
 Rf = 0.15 (EP/AcOEt = 9/1)



84

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2939, 1771, 1583.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique: 286.1443
Pratique: 286.1434

R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 2.55 (m; 1H-maj; H4), 2.74 (dd; J = 8.9-12.7 Hz; 1H-maj; H4), 2.88 (s; 6H-maj; H1''), 3.59 (s; 3H-maj; H6), 4.66 (dd; J = 9.1-10.5 Hz; 1H-maj; H3), 4.72 (dd; J = 9.2-10.4 Hz; 1H-min; H3), 5.55 (d; J = 5.5 Hz; 1H-maj; H5), 7.05 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H2'), 7.12 (d; J = 7.4 Hz; 1H-min; H2'), 7.30 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H3'), 7.38 (d; J = 6.5 Hz; 1H-min; H6'), 7.44-7.48 (m; 2H-min; H3'-H7'), 7.50-7.54 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.55 (d; J = 8.2 Hz; 1H-min; H4'), 7.83 (m; 1H-maj; H5'), 8.28 (d; J = 8.5 Hz; 1H-min; H8'), 8.33 (m; 1H-maj; H8').

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 38.4 (C4-maj), 38.5 (C4-min), 41.4 (C3-maj), 42.0 (C3-min), 45.3 (C1''-maj), 45.4 (C1''-min), 56.8 (C6-maj), 103.2 (C5-maj), 113.8 (C2'-maj), 114.3 (C2'-min), 117.7 (C4'-min), 123.3 (C5'-maj), 124.7 (C8'-min), 124.9 (C7'-min), 125.2 (C7'-maj), 125.3 (C8'-maj), 125.76 (C6'-min), 125.85 (C3'-maj), 126.5 (C6'-maj), 126.6 (C3'-min), 127.3 (C4'-maj), 129.4 (C9'-maj), 129.6 (C9'-min), 132.6 (C10'-maj), 132.8 (C10'-min), 133.2 (C5'-min), 151.1 (C1'-maj), 151.9 (C1'-min), 177.2 (C2-min), 177.4 (C2-maj).

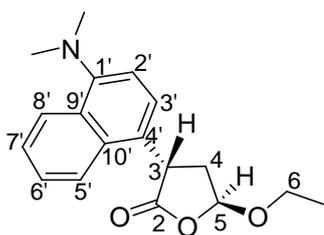
Addition sur la 5-éthoxy-2-(5)-furanone **82** R = OEt

N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **60** (4.88 g; 28.50 mmol; 15 éq).

5-éthoxyl-2-(5H)-furanone **82** (243 mg; 1.90 mmol; 1 éq).

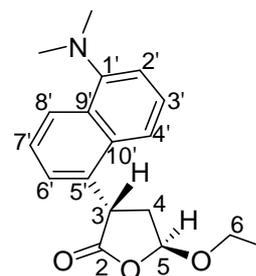
6 heures d'irradiation.

Les composés **83** et **84** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (10 : 1) et avec une masse de 143 mg (25%).



83

huile brune
 $C_{18}H_{21}NO_3$
PM = 299.36
Rdt = 25%
Rf = 0.16 (EP/AcOEt : 9/1)



84

Microanalyse:	C%	H%	N%
Théorique:	72.22	7.07	4.68
Pratique:	71.80	6.97	4.94

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2938, 1778, 1583.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique:	300.1600
Pratique:	300.1591

R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (t; J = 7.0 Hz; 1H-maj; H7), 2.55 (m; 1H-maj; H4), 2.74 (dd; J = 9.1-13.1 Hz; 1H-maj; H4), 2.88 (s; 6H-maj; H1''), 3.68 (m; 1H-maj; H6), 3.98 (m; 1H-maj; H6), 4.68 (t; J = 9.7 Hz; 1H-maj; H3), 5.65 (d; J = 5.4 Hz; 1H-maj; H5), 7.05 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H2'), 7.12 (d; J = 7.3 Hz; 1H-min; H2'), 7.31 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H3'), 7.38 (d; J = 6.9 Hz; 1H-min; H6'), 7.44-7.48 (m; 2H-min; H3'-H7'), 7.51-7.53 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.56 (d; J = 8.8 Hz; 1H-min; H4'), 7.85 (m; 1H-maj; H5'), 8.28 (d; J = 8.4 Hz; 1H-min; H8'), 8.33 (m; 1H-maj; H8').

(m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.55 (d; J = 9.3 Hz; 1H-min; H4'), 7.87 (m; 1H-maj; H5'), 8.27 (d; J = 7.5 Hz; 1H-min; H8'), 8.33 (m; 1H-maj; H8').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3) δ ppm: 15.1 (C7-maj), 37.4 (C4-maj), 37.6 (C4-min), 42.7 (C3-maj), 43.3 (C3-min), 45.3 (C1''-maj), 45.4 (C1''-min), 66.1 (C6-maj), 103.1 (C5-maj), 104.5 (C5-min), 113.8 (C2'-maj), 114.2 (C2'-min), 117.9 (C4'-min), 123.5 (C5'-maj), 124.65 (C8'-min), 124.8 (C7'-min), 125.1 (C7'-maj), 125.2 (C8'-maj), 126.0 (C3'-maj), 126.42 (C6'-maj), 127.8 (C4'-maj), 129.4 (C9'-maj), 132.5 (C10'-maj), 151.0 (C1'-maj), 151.9 (C1'-min), 176.4 (C2-min), 177.5 (C2-maj).

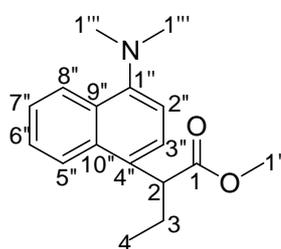
Addition sur le crotonate de méthyle **91**

N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **60** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

Crotonate de méthyle **91** (95 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

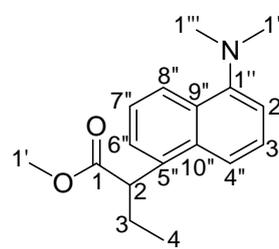
8 heures d'irradiation.

Les composés **92** et **93** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (9 : 1) et avec une masse de 155 mg (60%).



92

huile brune
 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
 PM = 271.35
 Rdt = 60%
 Rf = 0.47 (EP/AcEt : 9/1)



93

Microanalyse:	C%	H%	N%
Théorique:	75.25	7.80	5.15
Pratique:	75.78	7.88	5.16

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2948, 1734, 1583, 1169.

SM-HR-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

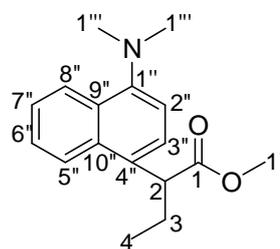
Théorique:	294.1470
Pratique:	294.1475

R.M.N. ^1H (500 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.00 (t; J = 7.3 Hz; 3H-maj; H4), 1.00 (t; J = 7.3 Hz; 3H-min; H4), 1.96 (dq; J = 6.6-7.3 Hz; 1H-maj; H3), 1.96 (dq; J = 6.7-7.3 Hz; 1H-min; H3), 2.29 (dq; J = 7.3-8.2 Hz; 1H-maj; H3), 2.29 (dq; J = 7.3-8.2 Hz; 1H-min; H3), 2.90 (s; 6H-maj; H1'''), 2.90 (s; 6H-min; H1''') 3.66 (s; 3H-maj; H1'), 4.25 (dd; J = 6.7-8.2 Hz; 1H-maj; H2), 4.31 (dd; J = 6.7-8.2 Hz; 1H-min; H2), 7.08 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H2''), 7.12 (d; J = 7.4 Hz; 1H-min; H2''), 7.43 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H3''), 7.47 (dd; J = 7.4-8.5 Hz; 1H-min; H3''), 7.47-7.49 (m; 1H-min; H7''), 7.51 (m; 1H-min; H6''), 7.52 (m; 1H-maj; H7''), 7.54 (m; 1H-maj; H6''), 7.83 (d; J = 8.5 Hz; 1H-min; H4''), 8.13 (dd; J = 1.3-7.8 Hz; 1H-maj; H5''), 8.25 (d; J = 8.1 Hz; 1H-min; H8''), 8.33 (dd; J = 1.6-7.8 Hz; 1H-maj; H8'').

R.M.N. ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) δ ppm: 12.7 (C4-maj), 12.7 (C4-min), 26.5 (C3-maj), 26.6 (C3-min), 45.4 (C1'''-maj), 45.5 (C1'''-min), 48.4 (C2-maj), 48.9 (C2-min), 52.1 (C1'-maj), 113.9 (C2''-maj), 114.0 (C2''-min), 118.1 (C4''-min), 123.6 (C5''-maj), 123.8 (C8''-min), 124.8 (C7''-min), 124.9 (C6''-min), 124.9 (C3''-maj), 125.0 (C7''-maj), 125.1 (C8''-maj), 126.2 (C3''-min), 126.2 (C6''-maj), 129.3 (C4''-maj), 129.6 (C9''-min), 130.0 (C9''-maj); 132.9 (C10''-maj); 133.1 (C8''-min), 135.8 (C5''-min), 150.3 (C1''-maj), 151.8 (C1''-maj) 175.0 (C1-min), 175.2 (C1-maj).

Produit: **92**

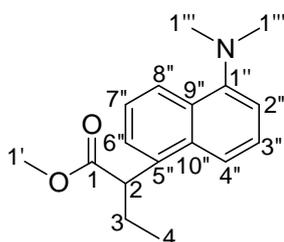
Récapitulation des données de RMN pour le composé **92**



¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
175.2	Q	-	-	1	
150.3	Q	-	-	1''	
132.9	Q	-	-	10''	
130.0	Q	-	-	9''	
129.3	Q	-	-	4''	
126.2	CH	7.54	m	6''	
125.1	CH	8.33	dd-1.6/7.8 Hz	8''	
125.0	CH	7.52	m	7''	
124.9	CH	7.43	d-7.8 Hz	3''	
123.6	CH	8.13	dd-1.3/7.8 Hz	5''	
113.9	CH	7.08	d-7.8 Hz	2''	
52.1	CH ₃	3.66	s	1'	
48.4	CH	4.25	dd-6.7/8.2 Hz	2	
45.4	CH ₃	2.90	s	1'''	
26.5	CH ₂	2.29	dq-7.3/8.2 Hz	3	
		1.96	dq-6.6/7.3 Hz		
12.7	CH ₃	1.00	t-7.3 Hz	5	

Produit: **93**

Récapitulation des données de RMN pour le composé **93**



¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
175.0	Q	-	-	1	
151.8	Q	-	-	1''	
135.8	Q	-	-	5''	HMBC=> 4''/7''
133.1	Q	-	-	10''	HMBC=> 8''
129.6	Q	-	-	9''	HMBC=> 2''/7''/4''
126.2	CH	7.47	dd-7.4/8.5 Hz	3''	
124.9	CH	7.51	m	6''	
124.8	CH	7.47	m	7''	
123.8	CH	8.25	d-8.1 Hz	8''	
118.1	CH	7.83	dd-8.5 Hz	4''	
114.0	CH	7.12	d-7.4 Hz	2''	
52.1	CH ₃	3.66	s	1'	
48.9	CH	4.31	dd-6.7/8.2 Hz	2	
45.5	CH ₃	2.90	s	1'''	
26.6	CH ₂	2.29	dq-7.3/8.2 Hz	3	
		1.96	dq-6.7/7.3 Hz		
12.7	CH ₃	1.00	t-7.3 Hz	5	

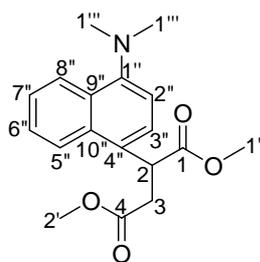
Addition sur le fumarate de diméthyle **94**

N,N diméthylnaphtyl-1-amine **60** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

Fumarate de diméthyle **94** (137 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

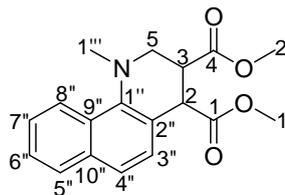
8 heures d'irradiation.

Les 3 composés **95**, **96** et **97** sont isolés sous forme d'un mélange dans un rapport de (11 : 2.5 : 1) et avec une masse de 205 mg (70%).

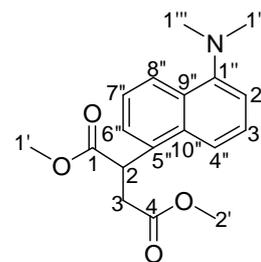


95

huile brune
 $C_{18}H_{21}NO_4$
 PM = 315.36
 Rdt = 70%
 Rf = 0.26 (EP/AcOEt : 9/1)



96



97

Microanalyse:	C%	H%	N%
Théorique:	68.55	6.71	4.14
Pratique:	69.39	6.75	4.48

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2951, 1733, 1582, 1160.

SM-HR-ESI $[M+Na]^+$:

Théorique:	338.1368
Pratique:	338.1367

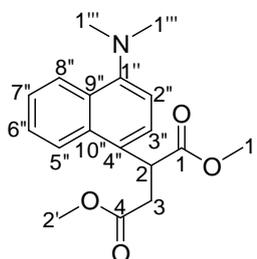
R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 2.74 (dd; J = 4.3-17.1 Hz; 1H-Maj; H3), 2.74 (m; 1H-min2; H3), 2.88 (s; 6H-maj; H1'''), 2.88 (s; 6H-min2; H1'''), 3.05 (s; 3H-min1; H1'''), 3.27 (dd; J = 11.5-13.4 Hz; 1H-min1; H5), 3.34 (dd; J = 10.4-17.1 Hz; 1H-maj; H3), 3.34 (m; 1H-min2; H3), 3.60 (dd; J = 3.6-13.4 Hz; 1H-min1; H5), 3.68 (s; 3H-maj; H1'), 3.68 (s; 3H-min2; H1'), 3.71 (s; 3H-maj; H2'), 3.71 (s; 3H-min2; H2'), 3.79 (s; 3H-min1; H1'), 3.82 (s; 3H-min2; H2'), 4.35 (d; J = 10.3 Hz; 1H-min1; H2), 4.87 (dd; J = 4.3-10.4 Hz; 1H-maj; H2), 4.93 (dd; J = 4.4-10.5 Hz; 1H-min2; H2), 7.02 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H2''), 7.12 (d; J = 7.4 Hz; 1H-min2; H2''), 7.30 (d; J = 7.8 Hz; 1H-maj; H3''), 7.37 (m; 1H-min2; H6''), 7.38 (m; 1H-min1; H3''), 7.44 (m; 1H-min2; H7''), 7.45 (m; 1H-min1; H6''), 7.48 (m; 1H-min2; H3''), 7.49 (m; 2H-min1; H4''-H7''), 7.52 (m; 1H-maj; H7''), 7.54 (m; 1H-maj; H6''), 7.77 (d; J = 7.4 Hz; 1H-min1; H5''), 7.77 (m; 1H-min2; H4''), 8.08 (dd; J = 1.0-8.1 Hz; 1H-maj; H5''), 8.17 (d; J = 8.3 Hz; 1H-min1; H8''), 8.25 (d; J = 8.3 Hz; 1H-min2; H8''), 8.31 (dd; J = 1.4-8.0 Hz; 1H-maj; H8'').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 36.9 (C3-min1), 37.6 (C3-maj) 37.6 (C3-min2), 42.8 (C2-maj), 43.2 (C2-min2), 44.2 (C1'''-min1), 45.3 (C1'''-maj), 45.3 (C1'''-min2), 46.2

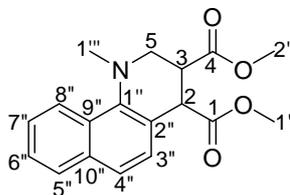
(C2-min1), 52.0 (C2'-maj), 52.3 (C5-min1), 52.4 (C1'-min1), 52.5 (C1'-maj), 52.7 (C2'-min1), 113.7 (C2''-maj), 114.3 (C2''-min2), 117.8 (C4''-min2), 120.8 (C9''-min1), 123.4 (C5''-maj), 123.7 (C4''-min1), 124.0 (C8''-min1), 124.5 (C8''-min2), 152.2 (C3''-C7''-C8''-maj), 125.6 (C3''-min1), 125.8 (C7''-min1), 126.0 (C6''-min1), 126.6 (C6''-maj), 128.4 (C4''-maj), 128.5 (C5''-min1), 129.4 (C9''-maj), 129.7 (C9''-min2), 132.3 (C10''-maj), 132.5 (C10''-min2), 133.9 (C10''-min1), 144.2 (C1''-min1), 150.8 (C1''-min2), 150.9 (C1''-maj), 172.4 (C4-min2), 172.5 (C4-maj), 173.6 (C1-min1), 174.1 (C4-min1), 174.2 (C1-min2), 174.3 (C1-maj).

Produit: **95**

Récapitulation des données de RMN pour le composé **95**



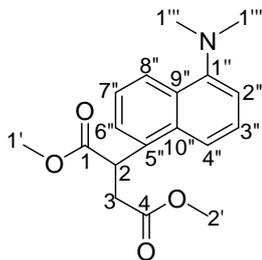
¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
174.4	Q	-	-	1	HMBC=> 1'
172.5	Q	-	-	4	HMBC=> 2'
150.9	Q	-	-	1''	HMBC=> 8''/2''/3''
132.3	Q	-	-	10''	HMBC=> 8''/6''/3''/2
129.4	Q	-	-	9''	HMBC=> 5''/7''/2''
128.5	Q	-	-	4''	HMBC=> 5''/2''/2
126.6	CH	7.54	m	6''	
125.2	CH	7.30	d-7.8 Hz	3''	
125.2	CH	8.31	dd-1.4/8.0 Hz	8''	
125.2	CH	7.52	m	7''	
123.4	CH	8.08	dd-1.0/8.1 Hz	5''	
113.7	CH	7.02	d-7.8 Hz	2''	
52.5	CH ₃	3.68	s	1'	
52.0	CH ₃	3.71	s	2'	
45.3	CH ₃	2.88	s	1'''	
42.8	CH	4.87	dd-4.3/10.4 Hz	2	
37.6	CH ₂	3.34	dd-10.4/17.1 Hz	3	
		2.74	dd-4.3/17.1 Hz		

Produit **96**Récapitulation des données de RMN pour le composé **96**

¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
174.1	Q	-	-	4	HMBC=>2'/2
173.6	Q	-	-	1	HMBC=>1'/3
144.2	Q	-	-	1''	HMBC=>8''/3''/5/2
133.9	Q	-	-	10''	HMBC=>8''/6''/3''
128.4	CH	7.77	d-7.4 Hz	5''	HMBC=>2''/7''/4''
126.0	CH	7.45	m	6''	
125.6	CH	7.38	m	3''	
124.0	CH	8.17	d-8.3 Hz	8''	
123.7	CH	7.49	m	4''	
120.8	Q	-	-	9''	
52.7	CH ₃	3.82	s	2'	
52.4	CH ₃	3.79	s	1'	
52.3	CH ₂	3.60	dd-3.6/13.4 Hz	5	
		3.27	dd-11.5/13.4 Hz		
46.2	CH	4.35	d-10.3 Hz	2	
44.2	CH ₃	3.05	s	1'''	
36.9	CH	3.68	ddd-3.6/10.3/11.5 Hz	3	

Produit **97**

Récapitulation des données de RMN pour le composé **97**



¹³ C (ppm)		¹ H (ppm)	multi / J (Hz)	Attrib	Remarques
174.2	Q	-	-	1	
172.4	Q	-	-	4	
151.8	Q	-	-	1''	
132.5	Q	-	-	10''	
129.7	Q	-	-	9''	
	Q			5''	¹³ C nd
124.5	CH	8.25	d-8.3 Hz	8''	
117.8	CH	7.77	m	4''	
114.3	CH	7.12	d-7.4 Hz	2''	
	CH	7.48	m	3''	¹³ C nd
	CH	7.44	m	7''	¹³ C nd
	CH	7.37	m	6''	¹³ C nd
52.5	CH ₃	3.68	s	1'	
52.0	CH ₃	3.71	s	2'	
45.3	CH ₃	2.88	s	1'''	
42.8	CH	4.87	dd-4.3/10.4 Hz	2	
37.6	CH ₂	3.34	m	3	
		2.74	m		

2.2.2 Addition de la N,N-diméthylnaphtyl-2-amine **98**

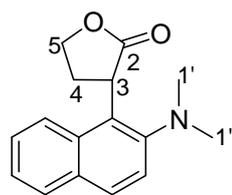
Addition sur la 2-(5H)-furanone **40**

N,N-diméthylnaphtyl-1-amine **98** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

2-(5H)-furanone **40** (80 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

15 heures d'irradiation.

Le composé **99** est isolé avec une masse de 205 mg (85%).



99

solide brun
 $C_{16}H_{17}NO_2$
 PM = 255.31
 Rdt = 85%
 F = 204-205°C
 Rf = 0.13 (EP/AcOEt : 9/1)

Microanalyse:	C%	H%	N%
Théorique:	68.55	6.71	4.14
Pratique:	69.09	6.75	4.48

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 2936, 1761, 1451, 1183.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique:	256.1338
Pratique:	256.1335

R.M.N. ¹H (250 MHz; DMSO-d⁶) δ ppm: 2.38-2.48 (m; 2H; H4), 2.65 (s; 6H; H1'), 4.45 (dd; 1H; J = 8.8-16.9 Hz; H5), 4.57 (dt; J = 3.2-8.8 Hz; H5), 4.94 (t; J = 9.8 Hz; H3), 7.42-7.58 (m; 3H; 3xCHar), 7.89 (m; 3H; 3xCHar).

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; DMSO-d⁶) δ ppm: 29.2 (C4), 37.6 (C3), 44.9 (2xC1'), 65.7 (C5), 120.6 (CH), 123.3 (CH), 124.2 (CH), 125.8 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 131.3 (2xCq), 131.4 (Cq), 150.1 (C-N), 177.2 (C2).

2.2.3 Addition d'amines tertiaires aromatiques deutérés sur la 2-(5H)-furanone 40

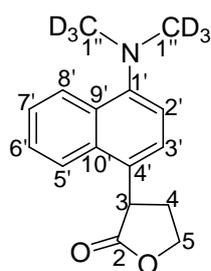
Addition de la 4-deutérium-N,N-D6-diméthyldeutériumnaphtyl-1-amine 67

4-deutérium-N,N-D6-diméthylnaphtyl-1-amine **67** (2.54 g; 14.25 mmol; 15 éq).

2-(5H)-furanone **40** (80 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

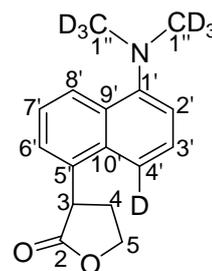
6 heures d'irradiation.

Les composés **72** et **73** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (10 : 1) et avec une masse de 224 mg (90%).



72

huile brune
 $C_{16}H_{11}D_6NO_2$
 PM = 261.16
 Rdt = 92%
 Rf = 0.14 (EP/AcEt : 9/1)



73

IR (pastille KBr) ν [cm^{-1}]: 2912, 1761, 1581.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique: 262.1714

Pratique: 262.1704

R.M.N. ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ ppm: 2.38-2.59 (m; 1H-maj; H4), 2.79-2.86 (m; 1H-maj; H4), 4.47 (m; 1H-maj; H3), 4.47 (m; 2H-maj; H5), 7.03 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H2'), 7.11 (d; J = 7.5 Hz; 1H-min; H2'), 7.30 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H3'), 7.37 (d; J = 6.9 Hz; 1H-min; H6'), 7.45 (m; 1H-min; H7'), 7.46 (m; 1H-min; H3'), 7.53 (m; 1H-maj; H7'), 7.54 (m; 1H-maj; H6'), 7.86 (d; J = 8.6 Hz; 1H-maj; H5'), 8.27 (d; J = 8.5 Hz; 1H-min; H8'), 8.32 (d; J = 9.0 Hz; 1H-maj; H8').

R.M.N. ¹³C (62.5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 31.7 (C4-maj), 31.8 (C4-min), 42.7 (C3-min), 42.8 (C3-maj), 42.7-44.9 (sep; J = 20.1 Hz; C1''-maj), 66.8 (C5-min), 66.9 (C5-maj), 113.6 (C2'-maj), 114.1 (C2'-min), 123.4 (C4'-maj), 124.6 (C7'-min), 124.7 (C6'-min), 125.2 (C6'-maj), 125.3 (C7'-maj), 125.4 (C3'-maj), 126.4 (C5'-maj), 127.3 (C4'-maj), 129.5 (C8'-maj), 129.7 (C8'-min), 132.5 (C9'-maj), 132.6 (C9'-min), 133.4 (C10'-min), 151.1 (C1'-maj), 178.2 (C2-maj).

Remplacement de l'eau par l'eau deutérée

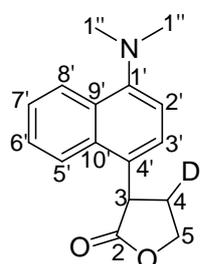
N,N-diméthyl-naphtyl-1-amine **60** (2.44 g; 14.25 mmol; 15 éq).

2-(5H)-furanone **40** (80 mg; 0.95 mmol; 1 éq).

Eau deutéré (0.375 mL).

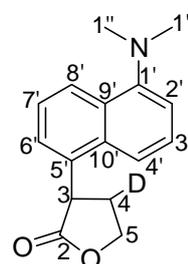
6 heures d'irradiation.

Les composés **74** et **75** sont isolés sous forme d'un mélange de deux régioisomères dans un rapport de (10 : 1) et avec une masse de 224 mg (90%).



74

huile brune
 $C_{16}H_{16}DNO_2$
 PM = 256.32
 Rdt = 90%
 Rf = 0.12 (EP/AcOEt : 9/1)



75

IR (Film) ν [cm^{-1}]: 2940, 1771, 1582.

SM-HR-ESI [M+H]⁺:

Théorique: 257.1336

Pratique: 257.1333

R.M.N. 1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 2.74 (m; 1H-maj; H4), 2.91 (s; 6H-maj; H1''), 4.19 (m; 3H-min; H3-H5), 4.38-4.46 (m; 3H-maj; H3-H5), 7.08 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H2'), 7.16 (d; J = 7.1 Hz; 1H-min; H2'), 7.34 (d; J = 7.7 Hz; 1H-maj; H3'), 7.42 (d; J = 6.8 Hz; 1H-min; H6'), 7.55-7.59 (m; 2H-maj; H6'-H7'), 7.91 (m; 1H-maj; H5'), 8.40 (m; 1H-maj; H8').

R.M.N. ^{13}C (62.5 MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 30.76-31.07 (t; J = 19.7 Hz; C4-maj), 42.3 (C3-maj), 42.9 (C3-min), 44.9 (C1''-maj), 45.1 (C1''-min), 60.1 (C5-min), 66.4 (C5-maj), 113.4 (C2'-maj), 114.0 (C2'-min), 117.5 (C4'-min), 123.3 (C5'-maj), 124.2 (C8'-min), 124.2 (C7'-min), 124.7 (C6'-min), 124.9 (C7'-maj), 124.9 (C8'-maj), 125.1 (C3'-maj), 126.3 (C6'-min), 126.2 (C3'-min), 127.3 (C4'-maj), 129.1 (C9'-maj), 129.2 (C9'-min), 132.2 (C10'-maj), 132.5 (C10'-min), 133.3 (C5'-min), 150.7 (C1'-maj), 151.8 (C1'-min), 178.0 (C2-maj), 178.2 (C2-min).

Résumé

La photochimie occupe une part de plus en plus importante en chimie organique, permettant d'obtenir dans des conditions douces un grand nombre de composés difficilement accessibles par les méthodes classiques. Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à différents aspects de la réactivité photochimique de dérivés de furanone.

L'irradiation de furanones fonctionnalisées par le tétrahydropyrane et le glucose en présence de l'acétone comme sensibilisateur conduit par un mécanisme de transfert d'énergie à une réaction radicalaire intramoléculaire régiosélective où l'addition se fait en position α de la furanone. Une étape importante dans ce mécanisme est l'étape d'arrachement d'hydrogène. Une réaction d'épimérisation est mise en évidence au niveau du centre anomérique des composés β -anomères. Ce type de réaction photochimique permet d'accéder de façon contrôlée à des structures hautement fonctionnalisées (une famille de carbasucres).

Nous avons réalisé une addition sélective en position α du composé carboxylé α,β -insaturé par un transfert mono-électronique via la formation d'un exciplexe ou d'une paire radical d'ions en contact. Le mécanisme de cette réaction est mis en évidence par un marquage au deutérium et la discussion de la régiosélectivité. Ce marquage nous a permis de découvrir l'origine de l'hydrogène additionné en position β de la furanone. Les structures accessibles par cette méthode peuvent avoir des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques bactéricides et diurétique.

Photochemistry plays an increasing role in organic chemistry, as a powerful approach to obtain under mild conditions a large number of compounds inaccessible by conventional methods. During this work, we looked at different aspects of the photochemical reactivity of furanone derivatives. Irradiation of furanones functionalized by tetrahydropyran and glucose in the presence of acetone as sensitizer led by a mechanism of energy transfer to a regioselective intramolecular radical reaction where the addition occurs in α position of the furanone. An important step in this mechanism is the hydrogen abstraction. A reaction of epimerization was shown at the anomeric center of β -anomers molecules. This type of photochemical reaction can be controlled to prepare highly functionalized structures (a family of Carba-Sugars).

We have carried out a selective addition at a α -position of α,β -unsaturated carbonyl compound by a single-electron transfer via the formation of an exciplex or radical ion pair in contact. The mechanism of this reaction was revealed by a deuterium-labeling and interpretation of the regioselectivity. The isotopic-labeling allowed us to discover the origin of hydrogen added in β position of a furanone. Structures accessible by this method may have anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and diuretic as well as bactericidal activities.

Mots clés

- Photochimie.
- Transfert d'énergie.
- Arrachement d'hydrogène.
- Synthèse régio et stéréosélective.
- Additions radicalaires d'amines.
- Transfert d'électron.
- C-H Activation.
- Formation d'une liaison C-C sans activation chimique.

Keywords

- Photochemistry.
- Energy transfer.
- Hydrogène abstraction.
- Regio and stereoselective synthesis.
- Radical addition of amines.
- Electron transfer.
- C-H Activation.
- Formation of C-C Bond without chemical activation.