Oxydation de composés aromatiques par le système Fer / Oxygène / Acide acétique

Arthur Duprat

▶ **To cite this version:**

Arthur Duprat. Oxydation de composés aromatiques par le système Fer / Oxygène / Acide acétique. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 1991. Français. NNT : . pastel-00644964

HAL Id: pastel-00644964
https://pastel.hal.science/pastel-00644964

Submitted on 25 Nov 2011

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

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

THESE de DOCTORAT D'ETAT

ès Sciences Physiques

présentée

à l'université Pierre et Marie Curie
- PARIS VI -

par
François Arthur DUPRAT

pour obtenir le grade de **DOCTEUR ES SCIENCES**
Sujet de la thèse :

OXYDATION DE COMPOSES AROMATIQUES PAR LE SYSTEME FER^0/OXYGENE/ACIDE ACETIQUE.

Soutenue le : *Vendredi 5 Juillet 1991*

devant le Jury composé de :

Monsieur	J. RIGAUDY	Président
Monsieur	J.M. BREGEAULT	Rapporteur
Monsieur	G. BALAVOINE	Rapporteur
Monsieur	M. MAUMY	Rapporteur
Monsieur	G. LHOMMET	Examinateur
Monsieur	P. CAPDEVIELLE	Examinateur

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à Messieurs M. MAUMY et P. CAPDEVIELLE qui m'ont accueilli dans leur équipe et qui m'ont permis de mener ces recherches sur un sujet passionnant, de manière très indépendante.

Je remercie tout spécialement Monsieur le Professeur J. RIGAUDY pour avoir bien voulu accepter la présidence de ce jury. Il a su me transmettre pendant mes années d'étude à l'ESPCI son goût pour la chimie organique et ce fut par la suite un réel plaisir de collaborer à son enseignement.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs les professeurs G. BALAVOINE (Université d'Orsay) et J.M. BREGEAULT (Université P. et M. Curie) qui ont su trouver le temps pour examiner ce travail et en être les rapporteurs scientifiques.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur le professeur G. LHOMMET (Université Pierre et Marie Curie) qui a accepté de juger ce travail et de participer à ce jury.

Que toutes les personnes du laboratoire qui m'ont aidé et soutenu, en particulier mes collègues d'enseignement, et plus spécialement Monsieur Claude CHASSAGNARD, toujours disponible et prodigue d'amicaux conseils pour les casse-têtes RMN, trouvent ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Un grand merci à Monsieur K.C. NGUYEN pour le soutien constant qu'il m'a manifesté dans toutes mes entreprises et pour l'ultime relecture de ce manuscrit ; seules quelques fautes chanceuses ont pu échapper à son coup d' oeil et à son esprit critique acérés.

Enfin, je ne saurais oublier Madame le BRIS du REST qui m'a permis de découvrir le vaste monde des traitements de texte et qui a su jusqu'au bout accomplir cette retranscription avec une célérité et une bonne volonté sans pareilles ; qu'elle en soit chaleureusement remerciée.

J'adresse pour finir mes plus vifs remerciements à tout le personnel de la bibliothèque générale toujours courtois et bienveillant malgré mes caprices de chercheur pressé, et notamment à Mme M. MONNERIE très active pour répandre parmi nous les plus récentes découvertes dans le domaine de la bibliographie.

RESUME

L'oxydation des hydrocarbures benzéniques est réalisée en une étape par le système Fe^0/oxygène/acide acétique. Ce type de transformation, qui représente un enjeu fondamental et industriel important, est également effectué par certains systèmes enzymatiques comme les monooxygénases du type cytochrome P-450. Une revue sur les principales caractéristiques de ces enzymes et de leurs systèmes modèles est présentée dans l'introduction générale. Le premier chapitre est consacré à l'hydroxylation des noyaux aromatiques. Cette réaction, réalisée avec des rendements modestes, fait intervenir un processus non radicalaire au cours duquel il se formerait un complexe oxygéné du fer de haut degré d'oxydation (Fe(IV)O) conduisant à une attaque électrophile du noyau aromatique. L'O-déméthylation des méthoxybenzènes, qui est concurrente de l'hydroxylation, est étudiée dans le deuxième chapitre. De nature non oxydante, elle met en jeu deux mécanismes qui correspondent à la rétention ou au départ de l'oxygène du groupement méthoxy initial. La rétention d'oxygène résulterait d'une insertion de l'espèce ferryle dans la liaison méthyle-oxygène, tandis que le départ de l'oxygène impliquerait une ipso hydroxylation de l'éther méthylique suivie d'un départ de méthanol. L'oxydation d'alkylbenzène en position benzylique est abordée dans le dernier chapitre. Les résultats obtenus témoignent d'un processus complexe qui ferait également intervenir une ipso hydroxylation, et dans le cas du *t*-butylbenzène une oxydation benzylique avec départ de deux méthyles. Le système Fer^0/oxygène/acide acétique, excepté dans le cas de l'hydroxylation aromatique, ne constitue donc pas un modèle du cytochrome P-450. Les études effectuées ont permis de bien montrer les potentialités de ce nouveau système et de mieux comprendre les processus impliqués. Elles devraient permettre dans l'avenir de maîtriser et d'améliorer les performances de ce système.

MOTS CLEFS :

ACIDE ACETIQUE / DIOXYGENE / FER METALLIQUE / FERRYLE / HYDROXYLATION AROMATIQUE / O-DEMETHYLATION / OXYDATION BENZYLIQUE.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE 1

1. LES MONOOXYGENASES 1
2. LES CYTOCHROMES P-450 2
   2.1. Localisation 2
   2.2. Nomenclature 2
   2.3. Nature, structure 3
   2.4. Mécanismes biochimiques 4
   2.5. Les réactions d'oxydation catalysées par le cytochrome P-450 7
3. LES SYSTEMES MODELES DU CYTOCHROME P-450 9
   3.1. Les premiers systèmes modèles 9
   3.2. Les systèmes métalloporphyriniques 11
   3.3. Vers un modèle du cytochrome P-450 actif avec les composés aromatiques 12

BIBLIOGRAPHIE INTRODUCTION GENERALE 17

CHAPITRE I : HYDROXYLATION DES COMPOSES AROMATIQUES PAR LE SYSTEME $Fe^0/CH_3COOH/O_2$ 20

I - 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'HYDROXYLATION DES AROMATIQUES 20
   I.1.1. Hydroxylation enzymatique par les cytochromes P-450 20
   I.1.2. Hydroxylation par les systèmes modèles 23

I - 2. EXPOSE DES TRAVAUX - HYDROXYLATION AVEC LE SYSTEME $Fe^0/AcOH/O_2$ 28
   I.2.1. Expériences préliminaires - Influence de différents facteurs sur l'hydroxylation de l'anisole 28
   I.2.2. Hydroxylation de divers benzènes monosubstitués PhR 31
   I.2.3. Hydroxylation de benzènes polysubstitués 37
   I.2.4. Essais d'étude cinétique 37
   I.2.5. Effet isotopique du deutérium et "N.I.H. shift" 44
   I.2.6. Mesures potentiométriques 47

I - 3. DISCUSSION - INTERPRETATION DES RESULTATS 48
   I.3.1. Quelques réactions d'oxydation du fer 48
   I.3.2. Nature de l'espèce hydroxylante 50
   I.3.3. Type de l'attaque 52
   I.3.4. Mécanisme d'hydroxylation 54
   I.3.5. Réactivité et orientation lors de l'hydroxylation des benzènes monosubstitués 55
   I.3.6. Cas des benzènes polysubstitués 55
   I.3.7. Constantes de vitesses relatives d'hydroxylation de quelques benzènes monosubstitués 56

I.3.8. Formation des 2,5-dihydroxybenzènes 57
I.3.9. Cas particulier du fluorobenzène 60
I.3.10. "N.I.H. shift" 63
I - 4. CONCLUSION 65
CHAPITRE II : O-DEMETHYLATION DES COMPOSES AROMATIQUES PAR LE SYSTEME $Fe^0/CH_3COOH/O_2$ 66
II - 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'O-DESALKYLATION DES ETHERS BENZENIQUES 66
II.1.1. O-désalkylation enzymatique 66
II.1.2. O-désalkylation réalisée avec les systèmes modèles 67
II - 2. ETUDE DE DEMETHYLATION DE DERIVES DE L'ANISOLE AVEC LE SYSTEME $Fe^0/CH_3COOH/O_2$ 70
II.2.1. Oxydation de quelques méthoxybenzènes 70
II.2.2. Oxydation des monométhoxytoluènes 73
II.2.3. Oxydation des monométhoxybenzènes parasubstitués 75
II.2.4. Effets isotopiques pendant la réaction de O-déméthylation 78
II.2.5. Recherche des produits volatils d'oxydation 80
II.2.6. Oxydation d'autres éthers 81
II - 3. MECANISME DE LA REACTION DE DEMETHYLATION 81
II.3.1. Rappel des principaux résultats 81
II.3.2. Mécanisme proposé 83
II.3.3. Oxydation d'autres éthers ; mécanismes 86
II - 4. CONCLUSION 86
CHAPITRE III : OXYDATION BENZYLIQUE REALISEE AVEC LE SYSTEME $Fe^0/CH_3COOH/O_2$ 88
III-1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'OXYDATION DES ALKYLBENZENES 88
III-1.1. Oxydation des alkylbenzènes par les cytochromes P-450 88
III-1.2. Oxydation des alkylbenzènes avec les systèmes modèles 91
III-2. RESULTATS - OXYDATIONS BENZYLIQUES AVEC LE SYSTEME $Fe^0/AcOH/O_2$ 94
III.2.1. Oxydation de quelques méthylbenzènes 94
III.2.2. Oxydation d'autres alkylbenzènes 97
III.2.3. Oxydation compétitive de toluènes parasubstitués 97
III.2.4. Effets isotopiques du deutérium 97

III-3. DISCUSSION 99

III.3.1. Mécanisme de la réaction d'oxydation des méthyltoluènes 99

III.3.2. Oxydation des alkylbenzènes non méthylés ArR - Discussion 101

III-4. CONCLUSION 102

CONCLUSION GENERALE 103

ANNEXE I 104

ANNEXE II 105

ANNEXE III 106

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRES I, II et III 107

PARTIE EXPERIMENTALE 113

CHAPITRE I 117

CHAPITRE II 138

CHAPITRE III 152

BIBLIOGRAPHIE PARTIE EXPERIMENTALE 163

Tableau I (dépliant, page de couverture) 168

LISTE DES FIGURES

		Pages
Fig. 1	Protoporphyrine IX de fer(III)	3
Fig. 2	Ligands du fer dans les enzymes P-450	4
Fig. 3	Hydroxylation aliphatique et époxydation d'alcène catalysées par le cytochrome P-450	8
Fig. 4	Exemples d'oxydations réalisées par l'eau oxygénée en présence de quantités catalytiques de Mn(TDCPP)Cl et d'imidazole	13
Fig. 5a	Pourcentage d'anisole et de DMB consommé en fonction du temps (Méth. A)	39
Fig. 5b	Pourcentage de fer consommé en l'absence de substrat, en présence d'anisole ou de DMB (Méth. A)	39
Fig. 6	Pourcentage d'anisole et de DMB consommé en fonction du temps (Méth. B)	41
Fig. 7	Oxydation compétitive de l'anisole et du DMB (Méth. B)	41
Fig. 8a	Variation de la concentration de PhOMe, PhCN, $PhCH_3$ et PhCl, en l'absence de fer	42
Fig. 8b	Disparition de PhOMe, PhCN, $PhCH_3$ et PhCl au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH.	42
Fig. 9a	Variation de la concentration de $PhCO_2Me$, PhI, PhBr et PhCl en l'absence de fer	43
Fig. 9b	Disparition de $PhCO_2Me$, PhI, PhBr et PhCl au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH	43
Fig. 10	Cinétique de formation du phénol, de l'hydroquinone et du catéchol par hydroxylation du benzène sous atmosphère d'O_2	45
Fig. 11	Cinétique de formation du phénol et de l'hydroquinone obtenus par hydroxylation du benzène sous courant d'air	45
Fig. 12	Disparition de ArF, ArOMe, ArI, $ArCOCH_3$ au cours de l'oxydation par le système Fe^0/O_2/AcOH (Ar = *p*-C_6H_4OMe)	77
Fig. 13	Disparition de ArF, ArCl, ArBr, ArI et ArCN au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH (Ar = *p*-C_6H_4OMe)	77

LISTE DES TABLEAUX

Tab. 1	Réactions d'oxygénation catalysées par les cytochromes P-450	7
Tab. 2	Premiers systèmes modèles du cytochrome P-450 utilisant l'O_2 moléculaire	10
Tab. 3	Incorporation d'^{18}O et "NIH Shift" observés avec le système de Fenton en milieu acétonitrile-eau (90-10)	26
Tab. 4	Hydroxylation de l'anisole - influence de la nature du fer, de la pression d'O_2 et de la température	29
Tab. 5	Hydroxylation de l'anisole - influence de différents facteurs	30
Tab. 6	Hydroxylation de l'anisole - détermination de l'anisole consommé	31
Tab. 7	Hydroxylation de benzènes monosubstitués - 1ère partie	33
Tab. 8	Hydroxylation de benzènes monosubstitués - 2ème partie	34
Tab. 9	Hydroxylation des monochlorophénols	36
Tab. 10	Hydroxylation de benzènes polysubstitués	38
Tab. 11	Constantes de vitesse relatives d'oxydation de benzènes monosubstitués	44
Tab. 12	Effets isotopiques observés en fonction de la position d'attaque lors de l'hydroxylation du toluène	46
Tab. 13	Migration et rétention du deutérium lors de l'hydroxylation avec le système $Fe^0/AcOH/O_2$	46
Tab. 14	O-Déméthylation avec les systèmes modèles	68
Tab. 15	Oxydation du *p*-diméthoxybenzène - Variation de la concentration	71
Tab. 16	Oxydation de méthoxybenzènes	72
Tab. 17	Oxydation des monométhoxytoluènes	74
Tab. 18	Oxydation d'anisoles *p*-substitués	76
Tab. 19	Constantes de vitesse relatives d'oxydation d'anisoles *para*substitués	78
Tab. 20	O-Déméthylation d'anisoles trideutérométhoxysubstitués	79
Tab. 21	Capture des produits volatils issus de l'O-déméthylation	80
Tab. 22	Oxydation d'éthers de benzyle et d'éthers de phényle	82
Tab. 23	Métabolisation de quelques alkylbenzènes	89
Tab. 24	Oxydations enzymatiques de quelques alkylbenzènes	90
Tab. 25	Oxydation de quelques alkylbenzènes réalisée avec les systèmes modèles du cytochrome P-450	92
Tab. 26	Oxydation de méthylbenzènes	95
Tab. 27	Oxydation d'autres alkylbenzènes	96
Tab. 28	Oxydation compétitive de toluènes *para*substitués	98
Tab. 29	Oxydation d'alkylbenzènes ; effet isotopique du deutérium	98

AVANT PROPOS

Ce travail se situe dans le domaine très vaste et très travaillé de l'oxydation de susbtrats organiques par le dioxygène, catalysée par les métaux de transition.

Lorsque j'ai intégré l'équipe de recherche de M. Maumy et P. Capdevielle, ils avaient développé au laboratoire un système à base de cuivre(I), d'oxygène et d'acétonitrile très efficace pour promouvoir l'hydroxylation régiosélective des phénols. Suivant les conditions expérimentales utilisées, ce système s'avère être un excellent modèle d'enzymes, soit des laccases soit des tyrosinases. Par contre il est peu actif avec les hydrocarbures aromatiques simples tels le benzène, le toluène ou l'anisole. C'est pourquoi ils m'ont demandé d'examiner les possibilités d'hydroxylation des ces carbures aromatiques avec un système très simple constitué de fer, d'acide acétique et d'oxygène. Il est apparu très vite que ce système présentait des analogies dans les oxydations qu'il permettait de réaliser, avec une classe d'enzymes très répandus dans la nature, les monooxygénases, et tout particulièrement les cytochromes P-450. Aussi, il m'a semblé nécessaire de relier mon travail aux plus récentes découvertes impliquant ces enzymes.

Dans une première partie qui constitue l'introduction générale de ce mémoire, j'ai donc situé ces enzymes, type cytochrome P-450, puis rassemblé les principaux résultats concernant les réactions d'oxydation qu'ils catalysent.

De nombreux auteurs ont tenté de modéliser ces enzymes et leurs études ont également permis de faire progresser la connaissance du fonctionnement des cytochromes P-450 ; j'ai donc joint un résumé ayant trait à ces systèmes modèles, par ailleurs souvent sources d'inspiration. J'ai conservé dans la suite du mémoire cette optique de modélisation en rappelant, lorsque c'était nécessaire, les résultats obtenus dans le cas des cytochromes P-450 ou bien des systèmes modèles.

INTRODUCTION GENERALE

1. Les Monooxygénases

En 1948 Mueller et Miller [1] furent les premiers à étudier la métabolisation d'un colorant cancérogène (le 4-diméthylaminoazobenzène) *in vitro* en utilisant des homogénats de foie de rat. Ils démontrèrent que leur système requérait la présence simultanée d'oxygène, de NADP et des fractions solubles et microsomiques des extraits cellulaires. Peu après, B.B. Brodie et coll. [2] caractérisaient un système similaire, localisé dans la fraction microsomique du foie de lapin, capable d'oxyder une grande variété de produits naturels. Ces auteurs démontrèrent que l'origine du pouvoir oxydant du système résidait dans les microsomes et que la fraction soluble pouvait être remplacée par du NADPH. Ce système, omniprésent chez les animaux, les plantes et les levures, a besoin pour fonctionner d'oxygène et d'un réducteur, ce qui le fait appartenir au groupe des **monooxygénases** ou **oxydases à fonction mixte** [3]. Ces enzymes, encore appelés **hydroxylases**, font partie du groupe des oxygénases qui catalysent l'activation de l'oxygène moléculaire et son incorporation dans une molécule de substrat, minéral ou organique [3]. Dans le cas des monooxygénases, un seul des deux atomes de l'oxygène est transféré au substrat. Le deuxième atome d'oxygène est trouvé sous forme d'une molécule d'eau, ce qui nécessite la présence d'un donneur supplémentaire d'électrons et de protons (Schéma 1).

$$R\text{–}H + O_2 + ZH_2 \xrightarrow{\text{Monooxygénase}} R\text{–}OH + H_2O + Z$$

R–H substrat
ZH_2 réducteur protique

Schéma 1

Les études biochimiques des systèmes décrits par Mueller et Brodie conduisirent à la découverte d'une hémoprotéine [5] dont la forme réduite par NADPH donnait, par fixation de l'oxyde de carbone, un composé absorbant très fortement à 450 nm. De cette propriété spectrale particulière le groupe spécifique d'enzymes qui catalysaient les oxydations microsomiques reçut le nom de cytochrome P-450 [6]. Ces enzymes, essentiellement localisés dans le foie sont très importants car ils jouent un rôle capital dans la biosynthèse, la transformation et la dégradation des métabolites essentiels tels les stéroïdes, les acides gras ou les prostaglandines ; ils permettent également la métabolisation de composés exogènes comme les médicaments ou d'autres produits issus de l'environnement. Dans la suite nous allons nous intéresser uniquement à ces monooxygénases.

2. Les cytochromes P-450

2.1 - Localisation

Les systèmes cités précédemment ont été isolés par homogénéisation et centrifugation différentielle d'une membrane des cellules de foie, le réticulum endoplasmique. Cette opération fournit des particules appelées microsomes qui possèdent les propriétés fonctionnelles de la membrane intacte [7]. L'analyse de ces microsomes a prouvé qu'il s'agissait d'un système hétérogène qui contenait de nombreux enzymes [8].

En 1968, Lu et Coon [9] solubilisèrent le système enzymatique qui catalyse, en présence d'oxygène et de NADPH, l'ω-hydroxylation des acides gras. Après séparation sur colonne, ce système se révèla constitué de trois composants : le cytochrome P-450, la cytochrome P-450 réductase et un composé lipidique. Tous sont nécessaires et ont les rôles suivants : la cytochrome P-450 réductase transfère les équivalents réducteurs du NADPH au cytochrome P-450, le cytochrome P-450 se lie à l'oxygène et au substrat et après réduction libère un atome d'oxygène sous forme d'eau et transfère le second au substrat, le lipide jouant vraisemblablement le rôle de matrice permettant une interaction efficace entre la réductase et le cytochrome. Depuis, de nombreux cytochromes P-450 possédant des activités catalytiques différentes ont été isolés [10]. Haugen et coll.[11] ont ainsi extrait de microsomes de lapin de multiples formes de cytochromes P-450 possédant chacun leurs substrats spécifiques, prouvant ainsi que la dénomination cytochrome P-450 englobait une famille d'enzymes (isozymes) plutôt qu'une espèce unique.

2.2 - Nomenclature

Les cytochromes P-450 appartiennent à la sous-classe 1.14. définie par la commission de nomenclature de l'Union Internationale de Biochimie [12]. Ce sont donc des oxydoréductases qui agissent simultanément sur deux donneurs d'hydrogène et sur l'oxygène moléculaire qu'elles incorporent dans un donneur ou les deux. Cette définition n'est pas caractéristique des cytochromes P-450 car elle englobe d'autres monooxygénases et des dioxygénases. La connaissance du donneur d'hydrogène ZH_2 (cf. schéma 1, p. 1) permet d'affiner le classement. Ainsi le cytochrome P-450 isolé par Lu et Coon répond au nom de "unspecific monooxygenase" [13], son nom systématique est : "Substrate, reduced-flavoprotein : oxygen oxidoreductase (R–H hydroxylating or -epoxidizing)" (numéro EC 1.14.14.1.) car il a besoin de cytochrome P-450 réductase (EC 1.6.2.4.) qui est une flavoprotéine, pour fonctionner. La plupart des cytochromes P-450 appartiennent à ce groupe. Nous pouvons également citer le cytochrome $P\text{-}450_{cam}$, isolé à partir de Pseudomonas putida [14], puis cristallisé [15], qui est couplé avec une protéine fer-soufre, la putidaredoxine et qui a pour nom "camphor 5-mono- oxygenase" (EC 1.14.15.1.).

En fait, la dénomination cytochrome P-450 est impropre car ces enzymes ne catalysent pas le transfert d'un électron comme les cytochromes mais un transfert d'oxygène. Le nom de "protéines hème-thiolate" a été suggéré en remplacement, mais il englobe aussi d'autres protéines comme la chloroperoxidase (EC 1.11.1.10.). C'est sans doute à cause de ces imprécisions et de la complexité

des noms systématiques que le nom de cytochrome P-450 est toujours aussi largement utilisé. De nombreux auteurs ont fait suivre P-450 d'un indice correspondant soit au substrat principal de l'enzyme comme $P\text{-}450_{cam}$ [16], soit à la réaction caractéristique de l'enzyme tel $P\text{-}450_{scc}$ [17] (scc : side chain cleavage), soit encore pour signifier que l'enzyme a été purifié par électrophorèse et correspond à une bande donnée, exemple $P\text{-}450_{LM2}$ (LM : liver microsome). Ceci ne facilite guère la compréhension !

2.3 - Nature, Structure.

Les cytochromes P-450 sont des protéines globulaires qui font partie de la famille des hémoprotéines comme la myoglobine ou la chloroperoxidase, car ils contiennent tous le même site actif formé par un complexe fer(III)-protoporphyrine(IX) appelé hème (ferrihème, figure 1) [5,18] :

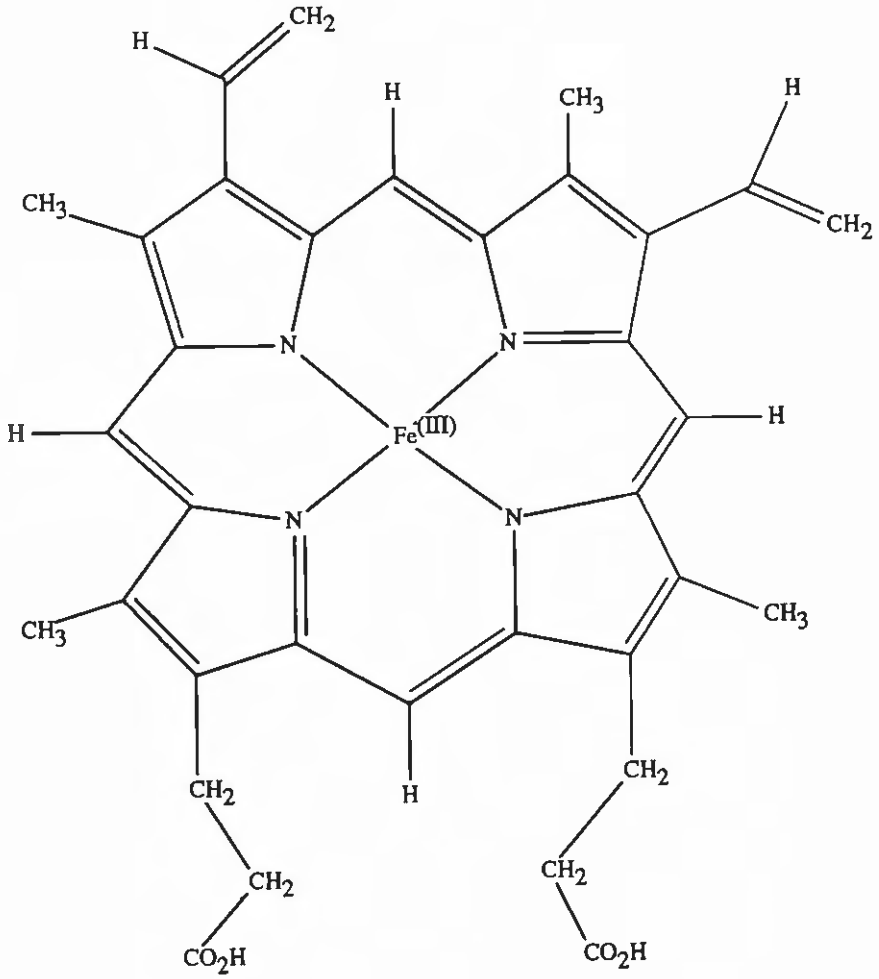


Figure 1. - Protoporphyrine IX de fer(III)

Il est maintenant bien établi que le soufre d'un résidu cystéine de la protéine constitue le cinquième ligand du fer, assurant ainsi une fixation efficace de l'hème à l'intérieur de la molécule du cytochrome P-450 [19]. Dawson et coll. [20] furent parmi les premiers à donner des preuves de la présence d'un cinquième ligand thiolate. Des études cristallographiques de $P\text{-}450_{cam}$ [21] confirmèrent ces hypothèses, montrant également la présence de molécules d'eau [22] à la place du sixième ligand

du fer. Toutefois P-450$_{cam}$ est fort différent dans sa structure primaire (10% d'homologie seulement)[23] des enzymes P-450 liés aux membranes des cellules eucaryotes ; à l'heure actuelle aucun de ces derniers n'a pu être cristallisé et analysé aux rayons X. Néanmoins les propriétés spectroscopiques de ces enzymes P-450 et la conservation d'un résidu cystéine spécifique dans tous les enzymes P-450 séquencés à ce jour [25] confirment la présence d'un ligand thiolate du fer (fig. 2).

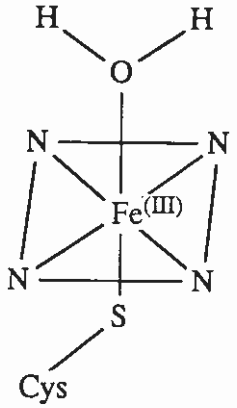


Figure 2

Poulos et coll. [21a] puis Ortiz de Montellano [26] démontrèrent que dans les cas des cytochromes P-450$_{cam}$ et P-450$_b$ (P-450$_b$ oxyde généralement les oléfines terminales et les acétyléniques en époxydes et cétènes) respectivement, le groupement prosthétique était de plus maintenu par une action de pince de deux peptides de la protéine. L'analyse menée par Poulos et coll. [21,27] a encore permis d'établir que : (a) le site actif où se fixent le substrat et l'oxygène est composé de résidus lipophiles, (b) l'hème est enfoui profondément à l'intérieur de la protéine, (c) l'accès au site actif nécessite l'élargissement temporaire d'un conduit de la protéine. Dans quelle mesure le modèle fourni par P-450$_{cam}$ est-il applicable aux cytochromes P-450 de mammifères ? Cela reste à déterminer. Seule une analyse de la structure cristalline des P-450 permettra d'obtenir une connaissance claire de leur structure tertiaire et de mieux comprendre leur fonctionnement, notamment leur spécificité.

2.4 - Mécanismes biochimiques

L'oxygénation réalisée par les cytochromes P-450 peut globalement s'écrire (schéma 2) :

$$R\text{–}H + H^+ + O_2 + NADPH \xrightarrow{\text{P-450}} R\text{–}OH + H_2O + NADP^+$$

Schéma 2

le transfert des éléments réducteurs du NADPH (2 e^- + 2H^+) au P-450 est assuré par une ou plusieurs protéines relais. Dans le cas des P-450 (EC 1.14.14.1.), qui ont été les plus étudiés, ce rôle

est joué majoritairement par la cytochrome P-450 réductase qui est une flavoenzyme contenant deux flavines différentes : la FAD et la FMN [28], en accord avec le schéma 3 :

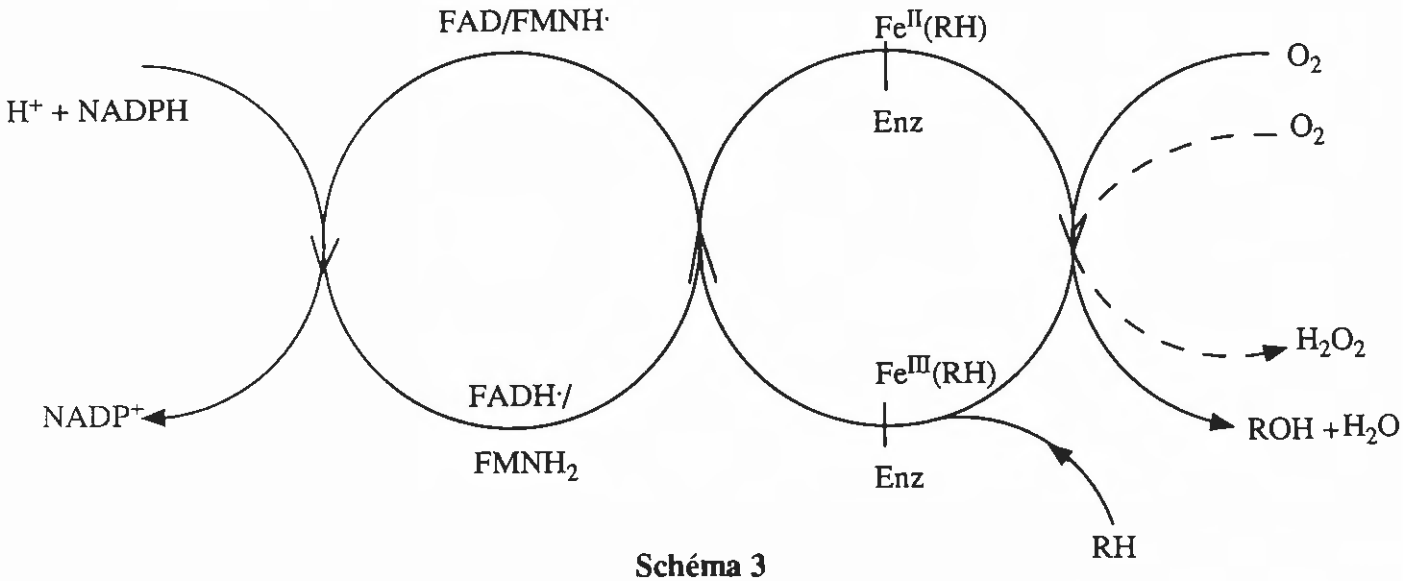


Schéma 3

Ce transfert électronique peut aussi être assuré dans une moindre mesure par le cytochrome b_5 accompagné de sa réductase. La présence de ces autres protéines relais aurait pour effet d'accroître le rendement de monooxygénation du P-450 au dépens de la formation parasite d'eau oxygénée [29]. Le schéma simplifié précédent ne rend pas compte de l'évolution de l'enzyme au cours du cycle catalytique, notamment à quel(s) moment(s) sont introduits les équivalents réducteurs. Des études conjointes de nombreux chercheurs [8,30-38] ont conduit à l'acceptation du cycle catalytique, décrit au schéma 4 (page 6). Ce cycle est en fait valable pour tous les cytochromes P-450, seul le donneur d'électrons -ici le couple FAD/FMN- diffère.

Il comprend 6 étapes principales [37,39] :

A. La fixation du substrat à l'intérieur du site actif de l'état initial **1** avec passage simultané à une forme $Fe^{(III)}$ haut spin de potentiel d'oxydation plus élevé.
B. La réduction monoélectronique du $Fe^{(III)}$ à l'état de $Fe^{(II)}$.
C. La fixation de l'oxygène moléculaire pour générer le complexe ferrique oxygéné $(RH)Fe^{3+}O_2^-$, **4**.
D. La seconde réduction monoélectronique conduisant au complexe $Fer^{(III)}$ peroxo $Fe^{3+}O_2^{2-}$, **5**.
E. La coupure de la liaison O-O avec formation simultanée d'une molécule d'eau et d'une espèce $[FeO]^{3+}$, **6**.
F. L'étape finale est une oxydation à deux électrons du substrat pour donner ROH, l'enzyme se retrouvant à son état initial **1**.

Les quatre premiers intermédiaires de ce schéma (**1** → **4**) ont été bien caractérisés [32]. Par contre les deux espèces suivantes (**5**, **6**) sont encore hypothétiques ; ces intermédiaires n'ont pu ni être décelés [40,41], ni être infirmés expérimentalement [42,43]. Seules des preuves indirectes comme les

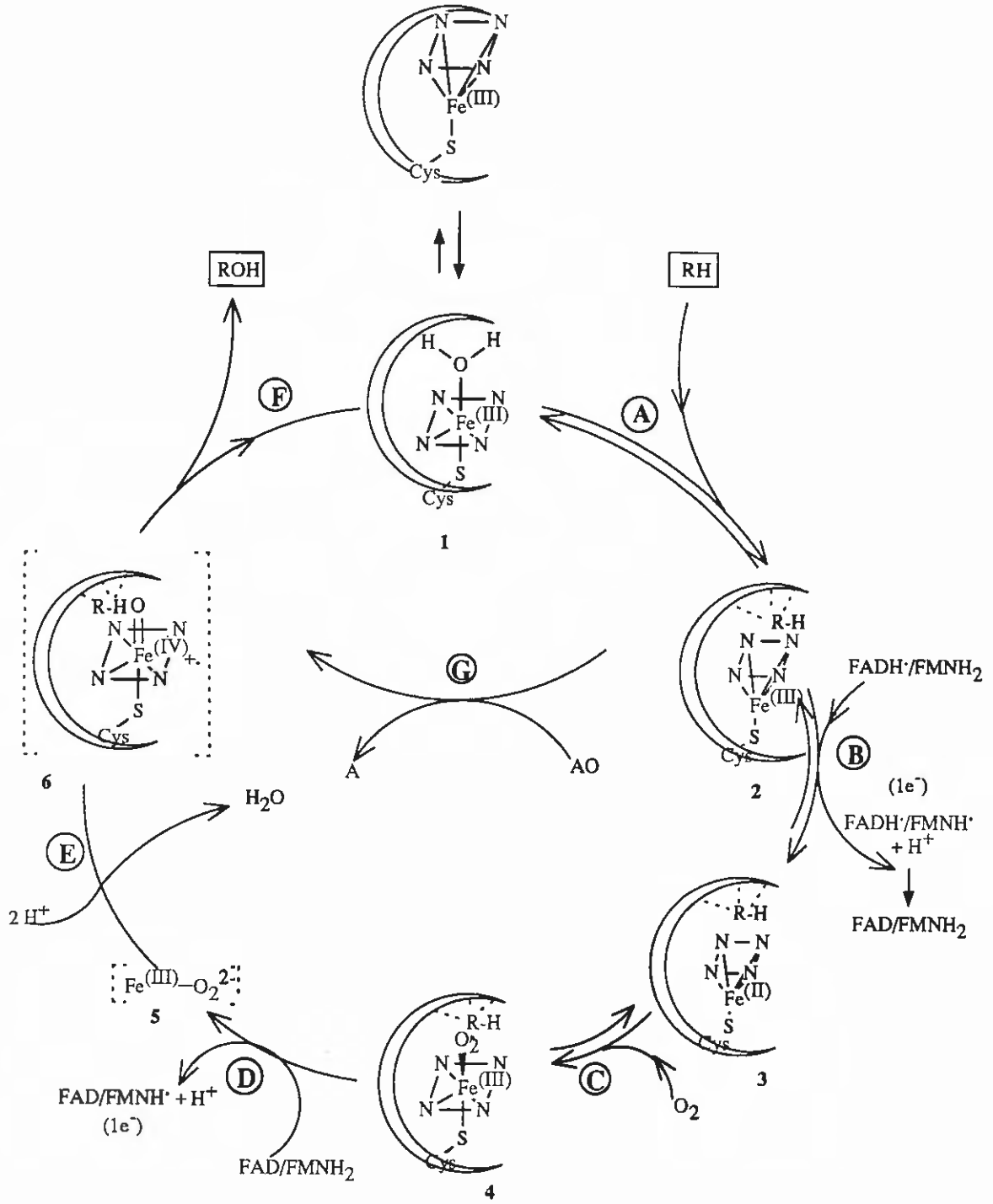

ROH
RH
F
A
1
R-HO
Fe(IV)
6
G
A
AO
R-H
Fe(III)
2
FADH·/FMNH2
B
(1e⁻)
FADH·/FMNH·
+ H+
FAD/FMNH2
H2O
E
2 H+
Fe(III)–O2 2-
5
R-H
Fe(II)
3
C
O2
R-H
O2
Fe(III)
4
D
FAD/FMNH· + H+
(1e⁻)
FAD/FMNH2

Schéma 4

caractéristiques des réactions d'oxydation effectuées par les cytochromes P-450 ou des comparaisons avec des complexes d'oxygène activés mieux connus dérivant d'autres hémoprotéines ou de porphyrines [44,45], sont disponibles pour étayer ces hypothèses. L'écriture de ces espèces transitoires divergent suivant les auteurs, notamment en ce qui concerne le complexe **6** qui contiendrait du fer au degré d'oxydation V , $[FeO]^{3+}$, suggéré pour la première fois par G.A. Hamilton [46], puisque formellement du fer ferrique est uni à un "oxène" (atome d'oxygène à six électrons de valence). Dans la suite les écritures $Fe^{(V)}=O \leftrightarrow Fe^{(IV)}-O^{\cdot}$ [37] ou $Fe^{(IV)}=O \leftrightarrow Fe^{(III)}-O^{\cdot}$ [32] seront utilisées indifféremment. Nous avons adopté l'écriture $Fe^{(IV)}=O$ (espèce ferryle) dans le schéma 4, un cation radical étant alors porté par la porphyrine. Cette écriture rejoint celle de l'intermédiaire actif proposé dans le cycle de la peroxidase [26], ou encore celle des complexes ferryles obtenus à partir de porphyrines et d'oxygène [47]. En 1974, O'Brien et coll. [48] observèrent l'hydroxylation anaérobique d'aromatiques en présence de microsomes hépatiques et d'hydroperoxyde de cumyle. Cette voie catalytique plus courte **G** (cf. schéma 4), appelée "shunt au peroxyde", permet de passer directement du complexe **2** au complexe **6** avec de nombreux donneurs, tels l'iodosylbenzène [49], l'anion periodate [50] ou l'eau oxygénée [48]. Cette voie surtout utilisée dans le cas des systèmes modèles porphyriniques [35,37] milite en faveur d'une espèce ferryle contenant un fer à haut degré d'oxydation qui, à notre connaissance, n'a pas été observée dans le cas du cytochrome P-450, sûrement à cause de sa durée de vie très brève.

2.5 - Les réactions d'oxydations catalysées par le cytochrome P-450

Dans le tableau 1 figurent les principales réactions de monooxygénation catalysées par les P-450 [22].

Type de réaction	Exemple simplifié	Substrat typique
hydroxylation aliphatique	cyclohexane → cyclohexanol	pentobarbital
hydroxylation aromatique	benzène → phénol	phénobarbital
époxydation d'alcènes	cyclohexène → oxyde de cyclohexène	aldrin
N-désalkylation	$CH_3NHCH_3 \rightarrow CH_3NH_2 + CH_2O$	méthadone
O-désalkylation	$C_6H_5OCH_3 \rightarrow C_6H_5OH + CH_2O$	codéine
désamination oxydante	$(CH_3)_2CHNH_2 \rightarrow (CH_3)_2C=O + NH_3$	amphétamine
S-oxydation	$CH_3SCH_3 \rightarrow (CH_3)_2S=O$	chlorpromazine

Tableau 1 - Réactions d'oxygénation catalysées par les cytochromes P-450

Une réaction est en général spécifique d'un isozyme donné, quoiqu'une seule espèce soit quelquefois capable de catalyser la majorité de ces réactions avec certains substrats. Ainsi le cytochrome $P\text{-}450_{PB\text{-}B}$ [51] peut catalyser l'hydroxylation aliphatique (e.g. cyclohexane [52]), l'oxygénation d'un hétéroatome (e.g. azoprocarbazine [30]), la N-désalkylation (e.g. benzophétamine

[51]) et l'époxydation (e.g. arachidonate [54]). Signalons également que sous faible pression d'oxygène ou dans des conditions anaérobiques, les cytochromes P-450 peuvent catalyser la réduction de substrats particuliers comme les aromatiques nitrés, le tétrachlorure de carbone ou les oxydes d'arènes, mais ces réactions sont beaucoup moins importantes [28,31]. Les mécanismes simplifiés généralement admis pour les principales réactions des P-450 sont les suivantes [37] (figure 3) :

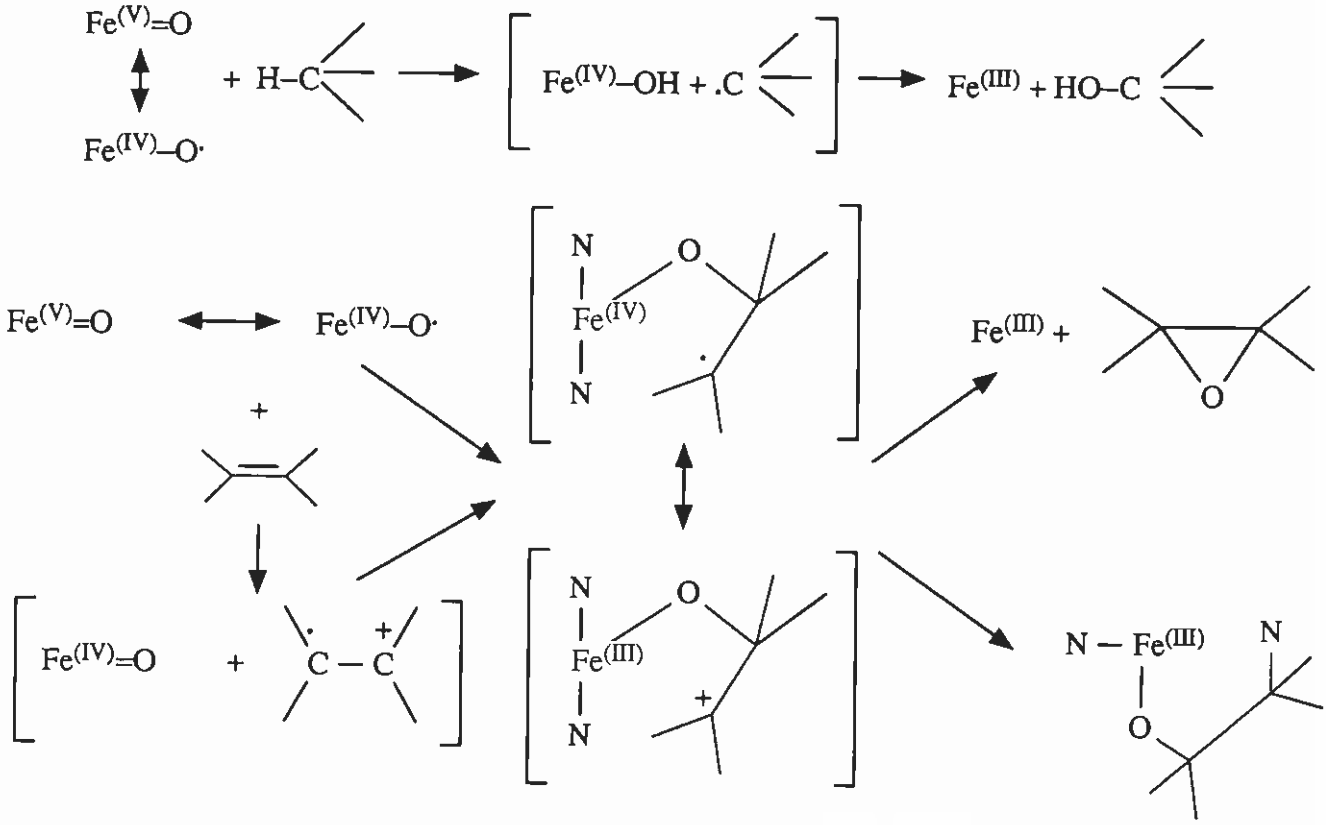


Figure 3 : Hydroxylation aliphatique et époxydation d'alcène (d'arène) catalysées par le cytochrome P-450

L'hydroxylation des liaisons C–H aliphatiques s'effectuerait en deux temps : (a) le complexe fer-oxygène qui possède la réactivité d'un radical se combine avec un hydrogène du substrat ; (b) le radical intermédiaire formé se recombine avec le ligand OH issu de l'espèce Fe(IV)–OH pour former le produit hydroxylé [55]. En général cette seconde étape est rapide, empêchant ainsi le départ du radical du site actif, quoique certains cas d'isomérisations ou d'inversions aient été observés [56]. De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'oxydation des alcènes ou des cycles aromatiques. Un intermédiaire, soit radicalaire soit cationique, serait formé par addition de l'espèce ferryle sur la double liaison suivie d'une réaction intramoléculaire conduisant à l'époxyde. Le même intermédiaire peut aussi réagir sur un azote de l'hème avec formation de pigments verts, notamment dans le cas de l'oxydation des alcènes terminaux [26].

Nous reviendrons sur l'hydroxylation des composés aromatiques au début du chapitre 1.

3. Les systèmes modèles du cytochrome P-450

La nature vraisemblablement fugace de l'espèce oxydante activée dans les cytochromes P-450 n'a pas jusqu'à présent permis sa caractérisation. L'impossibilité d'un examen direct de l'espèce intermédiaire dans lequel l'oxygène est activé par le cytochrome P-450 a conduit les chercheurs à entreprendre l'étude de systèmes et de réactions modèles reflétant des aspects particuliers du processus enzymatique. De façon générale ces systèmes doivent pouvoir activer l'oxygène moléculaire ou bien utiliser de l'oxygène "partiellement activé" (cas des peroxydes), afin d'incorporer cet atome d'oxygène dans un substrat à la manière des P-450.

3.1. - Les premiers systèmes modèles

Incontestablement les systèmes capables d'utiliser l'oxygène moléculaire sont les plus intéressants car ils sont les plus proches du système enzymatique. Toutefois, le premier système découvert par Fenton [57-59] utilise l'eau oxygénée en présence d'ions ferreux et en milieu aqueux pour oxyder de nombreux composés en particulier divers aromatiques [60-62]. Le système de Fenton proposé au début comme système modèle [63] des P-450 a été rapidement écarté par les biologistes, principalement parce qu'il générait des radicaux hydroxyles incompatibles avec les milieux biologiques [64], suivant (schéma 5) :

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + OH^{\cdot} + OH^{-} \qquad \textbf{Schéma 5}$$

Ce système est néanmoins intéressant parce qu'il est très simple et parce qu'il a sans cesse servi de référence au cours d'études effectuées avec d'autres systèmes modèles. Ainsi, le fait de réaliser des réactions différentes de celles réalisées par le système de Fenton impliquait généralement que le radical hydroxyle n'était pas l'espèce oxydante.

Nous avons rassemblé dans le tableau 2 (p. 10) les principaux systèmes modèles activant l'oxygène moléculaire. La plupart de ces systèmes comprennent trois constituants :

1. un ion métallique M^{n+} qui peut céder un ou deux électrons à l'oxygène et donner l'ion M^{n+1} (Fe,Cu) ou M^{n+2} (Sn).
2. un réducteur
3. l'oxygène

le solvant étant soit aqueux soit organique. Dans ces conditions, on observe l'hydroxylation des composés aromatiques et aliphatiques mais avec des rendements qui sont toujours très faibles. L'époxydation des alcènes [76,78] et la transformation de la triphénylphosphine [79] en son oxyde ont été réalisées dans certains cas. L'espèce oxydante est le plus souvent inconnue car ces systèmes sont complexes et plusieurs mécanismes peuvent opérer simultanément [80,81]. Les résultats obtenus notamment dans le cas de l'hydroxylation aromatique (distribution des phénols) laissent supposer que le radical hydroxyle est rarement l'espèce oxydante. De nombreux auteurs [80-83] ont alors proposé

Système	Substrat	Produits	Réf.
Fe^{2+} + EDTA + ascorbate	anisole	méthoxyphénols 43/18/39	65
Fe^{2+} + ascorbate	cortexolone	cortisol + cortisone	66
Fe^{2+} + 2,4,5-triamino-6-hydroxypyrimidine	anisole	méthoxyphénols 49/13/38	67
$TiCl_3$	acétanilide	phénols 35/32/33	68
Fe^{2+} + N-benzyl-1,4-dihydronicotinamide	arène	hydroxyarène	69
Fe^{2+} + EDTA	anisole	méthoxyphénols 56/8/36	69
$TiCl_3$	anisole	méthoxyphénols 54/0/46	69
CuCl	anisole	méthoxyphénols 75/8/17	69
$SnHPO_4$	anisole	méthoxyphénols 53/20/27	69
Fe^{2+} + acide thiosalicylique	acétanilide	phénols 57/3/40	70
$SnHPO_4$, acétone	acétanilide	phénols 34/44/22	71
Fe^{2+} + tétrahydroptérine	phénylalanine	tyrosine 2/1/1	72
Hème + acide thiosalicylique	cyclohexane	cyclohexanol	73
$SnCl_2$-acétonitrile	alkanes	alcools isomères	74
$TiCl_3$	cyclohexane	cyclohexanol cyclohexanone	75
Fe^{2+} + hydrazobenzène (*o*-diaminobenzène)	toluène	Phénols, alcool benzylique	76
Hème + thiols Fe^{2+} + thiols	aniline	*ortho*-, *para*-aminophénols	77

Tableau 2 : Premiers systèmes modèles du cytochrome P-450 utilisant l'oxygène moléculaire.

une espèce ferryle $(FeO)^{2+}$ ou tout au moins un complexe fer-oxygène pour justifier les sélectivités observées. En 1966, Guroff, Daly et coll. [84-86] découvrent que l'hydroxylation enzymatique avec le cytochrome P-450 s'accompagne d'une migration importante de certains substituants (^2H, ^3H, Cl, CH_3) déplacés par le groupement hydroxyle "entrant", qu'ils baptisent "NIH shift" (schéma 6). Cette migration va devenir un critère déterminant la "qualité" du modèle mimant le cytochrome P-450.

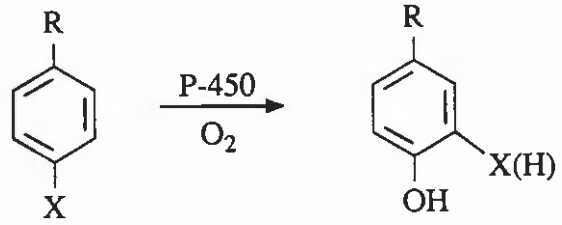


Schéma 6

Parmi les systèmes précédents, seuls ceux d'Ullrich [70,71] et de Sakurai [87] donnent lieu à cette migration, et sont donc d'assez bons modèles du P-450. Le solvant peut, de ce point de vue, avoir une importance capitale. Le système de Fenton, qui donne peu de NIH shift en milieu aqueux, redevient en milieu organique un candidat possible comme modèle du cytochrome P-450 [88,89]. Ainsi dans l'acétonitrile, l'espèce oxydante de ce système pourrait être un complexe fer-oxygène de type ferryle $Fe^{IV}=O$ [90-91] (schéma 7) :

$$Fe^{II} + HOO^- \rightleftharpoons Fe^{II}\text{–}OOH \xrightleftharpoons{H^+/-H_2O} Fe^{IV}=O$$ **Schéma 7**

En présence d'une certaine quantité d'eau (≥ 10 %), cette espèce se dissocierait en Fe^{III} et radical hydroxyle suivant le classique schéma de Fenton [92,93]. Dans le cas du système de Fenton non-aqueux serait alors générée une espèce similaire à l'espèce active supposée dans certains systèmes utilisant l'oxygène moléculaire [82,83] et peut-être les cytochromes P-450.

D'après le tableau précédent nous voyons que deux groupes de chercheurs [73,77] ont utilisé le groupement prosthétique du cytochrome P-450 (l'hème) en présence d'un réducteur (le groupement thiol). Ces deux modèles très voisins et beaucoup plus proches de l'enzyme ont jeté les bases des modèles porphyriniques, domaine encore très travaillé actuellement.

3.2. - Les systèmes métalloporphyriniques

En 1979-1980 Groves [94,95] et de nombreuses autres équipes [96-101] commencent à utiliser des porphyrines de fer ou de manganèse différentes de l'hème, mais très actives pour réaliser l'époxydation des alcènes ou l'hydroxylation des alcanes. Deux grandes familles de porphyrines se dessinent déjà : celles qui activent l'oxygène moléculaire [97] et qui ont besoin d'un réducteur exactement comme le cytochrome P-450 et celles qui utilisent l'oxygène fourni par des donneurs comme l'iodosylbenzène [94,96], les hydroperoxydes [98] ou l'hypochlorite de sodium [100,101] et qui n'ont pas besoin d'un réducteur supplémentaire. L'étude de ces systèmes a permis d'accroître

considérablement nos connaissances du cytochrome P-450 (cf. paragraphe 2.4). La molécule porphyrinique qui est une molécule à caractère aromatique, fortement délocalisée (à 18 électrons) peut facilement stabiliser des états d'oxydation élevés du métal dont elle est le ligand principal et permettre ainsi l'observation d'espèces métalliques à haut degré d'oxydation. Dans le cas d'une porphyrine de fer divalent (notée PFe^{II}) on observe la formation en présence d'oxygène d'une telle espèce $PFe^{IV}=O$, suivant le schéma 8 [47,102] :

$$PFe^{II} + O_2 \longrightarrow PFe^{II}O_2$$

$$2\,PFe^{II}O_2 \longrightarrow PFe^{III}O_2Fe^{III}P + O_2$$

$$PFe^{III}O_2Fe^{III}P \longrightarrow 2\,PFe^{IV}=O$$

Schéma 8

Des intermédiaires $PFe^{V}=O$ ou $PMn^{V}=O$ sont aussi obtenus à partir de porphyrines contenant un métal à un degré d'oxydation III [37]. Peu à peu, les modèles porphyriniques se sont perfectionnés et sont devenus des catalyseurs très efficaces de l'oxydation des alcènes et des alcanes rejoignant en cela les performances des cytochromes P-450 [103a]. Très récemment D. Mansuy et coll.[103b,c] ont pu obtenir une hydroxylation importante de l'anisole (68 % par rapport à l'oxydant utilisé), améliorant ainsi considérablement la puissance de ces modèles. Un tel système a été représenté à la figure 4 (voir p. 13) [103a,b].

D'une manière générale les systèmes porphyriniques utilisant l'oxygène moléculaire ont été plus délicats à maîtriser, essentiellement parce que le réducteur utilisé en excès entre en compétition avec le substrat. Contrairement au système enzymatique, il n'y pas séparation entre l'espèce oxygénée active et le réducteur, aussi la consommation de l'espèce métal-oxygène par le réducteur est plus rapide que sa réaction avec les hydrocarbures [104]. Trois systèmes récents [105-107] ont permis d'obtenir à la fois des rendements (calculés par rapport au réducteur) et des vitesses d'oxydation comparables à ceux du cytochrome P-450. En particulier D. Mansuy et coll. [107,108] ont montré que leur système (constitué de zinc, d'une porphyrine de manganèse, d'acide acétique, d'imidazole et d'un mélange acétonitrile-dichlorométhane) reproduisait les principales classes de réactions catalysées par le cytochrome P-450, c'est-à-dire la N-désalkylation des amines, la S-oxydation des thioéthers, l'époxydation d'alcènes et du phénanthrène et l'hydroxylation d'alkanes avec des rendements atteignant 70 % (rapportés au réducteur utilisé). Par contre, il donne de faibles rendements lors de l'hydroxylation des cycles aromatiques [109]. C'est d'ailleurs une remarque générale valable pour la plupart des modèles porphyriniques : ces systèmes qui sont les plus proches de l'enzyme (P-450) sont très peu actifs pour hydroxyler les composés aromatiques [110], ce qu'avaient déjà constaté les pionniers des systèmes métalloporphyriniques [73].

3.3. - Vers un modèle du cytochrome P-450 actif avec les composés aromatiques.

Pour réaliser l'oxydation des hydrocarbures saturés, l'équipe de Barton a développé récemment [111-113] un système très actif qui consiste en un catalyseur à base d'acétates de fer, de

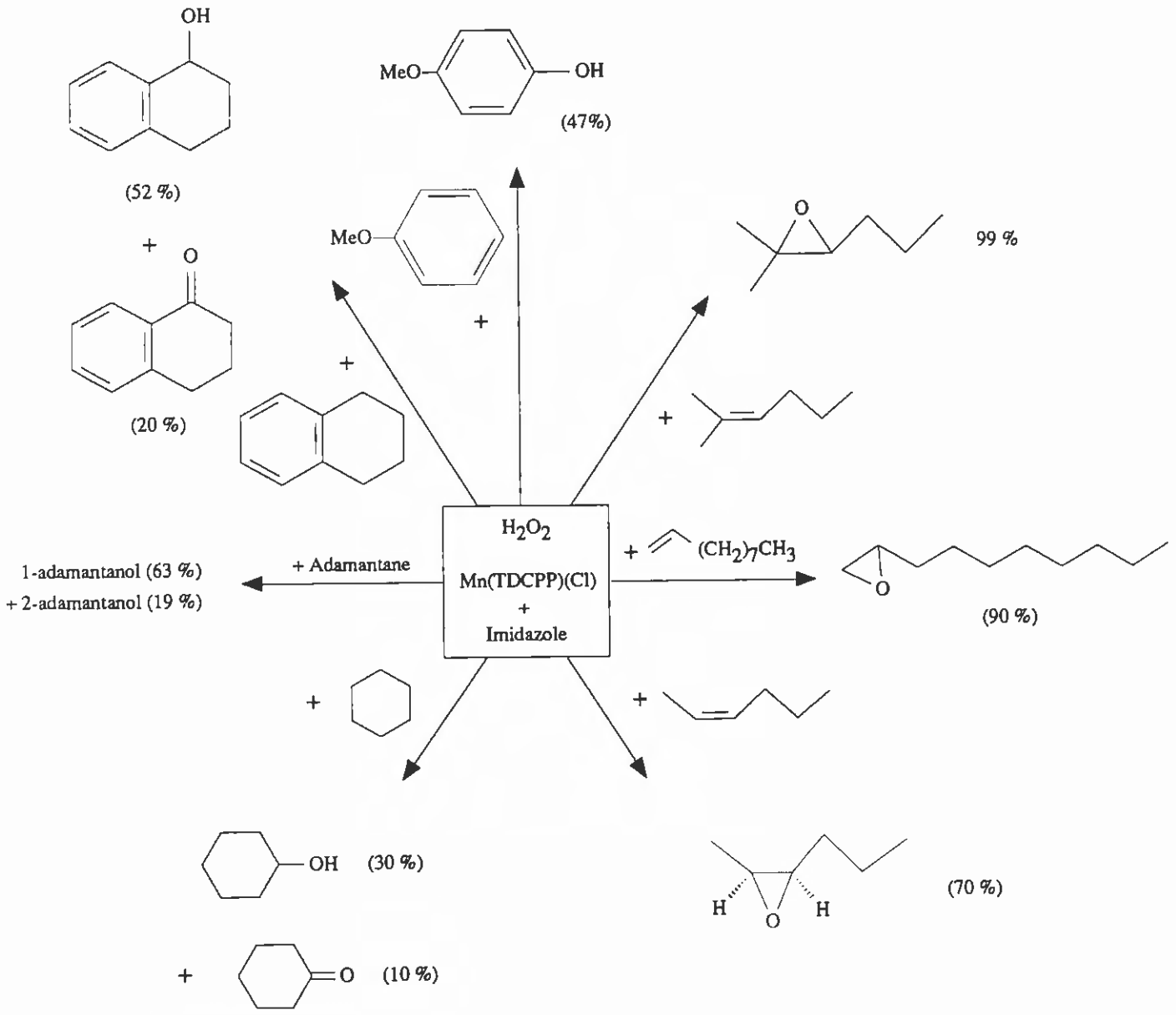


Figure 4. Exemples d'oxydations réalisées par l'eau oxygénée en présence de quantités catalytiques de Mn(TDCPP)(Cl) et d'imidazole ; les rendements indiqués entre parenthèses sont calculés par rapport au substrat de départ.
TDCPP = tétra-(2,6-dichlorophényl)porphyrine

l'acide acétique (donneur de protons), de la pyridine (solvant), de la poudre de fer (réducteur, système Gif III [111]) ou de la poudre de zinc (réducteur, système Gif IV [112]) ou bien encore une cellule électrochimique (système Gif-Orsay [113]) et de l'oxygène (espèce oxydante). Le système Gif III oxyde ainsi le cyclohexane en donnant deux produits principaux : le cyclohexanol et la cyclohexanone (schéma 9) [114] :

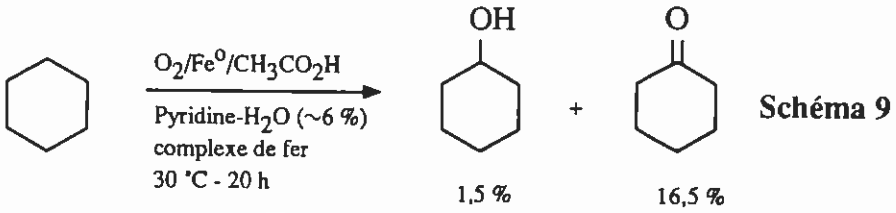


Schéma 9

Les auteurs ont postulé tout d'abord l'existence de l'espèce $Fe^n=O$ [115], qui s'insèrerait dans les liaisons CH pour donner $>C-Fe-OH$ se coupant en C–OH (alcool tertiaire) ou un $>C=Fe$ évoluant par coupure vers une cétone. De nouveaux essais d'oxydation avec le superoxyde de potassium et l'eau oxygénée [116] ont amené Barton et coll. aux conclusions suivantes quant au fonctionnement des systèmes Gif :

1. l'oxydant est le radical superoxyde $O_2^{-\cdot}$ et non le peroxyde d'hydrogène.
2. les radicaux hydroxyles ne participent pas à l'oxydation
3. l'espèce oxydante serait un $Fe^V=O$, comme celui impliqué dans les mécanismes du cytochrome P-450. La différence entre les réactivités chimiques des espèces Fe^V-oxo des systèmes Gif et du P-450 serait due aux ligands du fer très dissemblables ; le ligand porphyrinique de par la délocalisation électronique qu'il permet confère un caractère radicalaire à l'oxygène de l'espèce $PFe^V=O$, que ne possède pas celui des systèmes de Barton.

Ces systèmes, aux mécanismes complexes, ne constitueraient toutefois pas un véritable modèle des cytochromes P-450 car ils montrent une très faible activité vis-à-vis du benzène ou même l'absence d'hydroxylation du noyau aromatique avec d'autres composés comme l'éthylbenzène ou l'isopropylbenzène [117]. Nous avons modifié le système original de Barton en le simplifiant et en l'utilisant dans des conditions différentes afin d'obtenir une hydroxylation aromatique importante (schéma 10) :

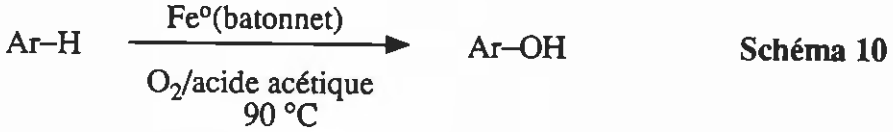


Schéma 10

(ArH = composé aromatique)

Grâce à ce système très simple et original, nous avons oxydé toute une série d'aromatiques avec à l'esprit un triple objectif :

- l'étude des mécanismes d'oxydation mis en jeu et en particulier le rôle du fer et des

intermédiaires fer-oxygène

• la comparaison des chimiosélectivités du cytochrome P-450 et de ce système afin de savoir s'il constitue un bon modèle de l'enzyme

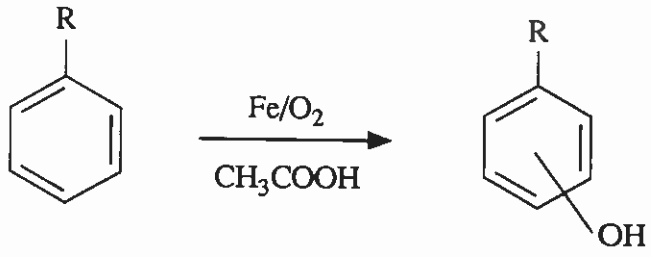
• sa mise au point à des fins préparatives, c'est à dire utiliser l'oxygène (air) et le fer pour produire des phénols avec de bons rendements en une seule opération.

Aussi, les travaux exposés ici sont consacrés principalement à l'étude des **mécanismes d'hydroxylation des composés benzéniques par l'oxygène moléculaire et les sels de fer en milieu acide acétique**. Cette étude fait l'objet du chapitre I. Après une revue bibliographique consacrée à l'hydroxylation des composés aromatiques par les systèmes modèles, les résultats expérimentaux, en particulier des études de cinétique et d'effets isotopiques, sont présentés et discutés. Nous les avons ensuite interprétés en proposant un mécanisme dans lequel le rôle du fer et les degrés d'oxydation impliqués (II, III, IV ou V) sont précisés. Outre l'hydroxylation, ce système permet de reproduire d'autres réactions caractéristiques du cytochrome P-450.

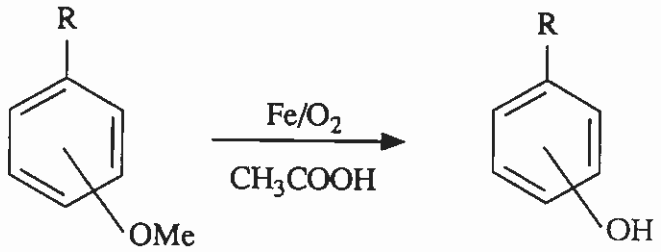
Ainsi, le chapitre II décrit la **O-déméthylation des éthers méthoxybenzéniques**. Nous avons pu mettre en évidence, en utilisant des éthers marqués, un nouveau mécanisme de O-déméthylation faisant intervenir également des hauts degrés d'oxydation du fer.

Enfin le chapitre III aborde **l'oxydation des carbones benzyliques** en alcools et aldéhydes ou cétones principalement. Une réaction de déméthylation originale a de nouveau été observée et des hypothèses expliquant sa formation ont été proposées.

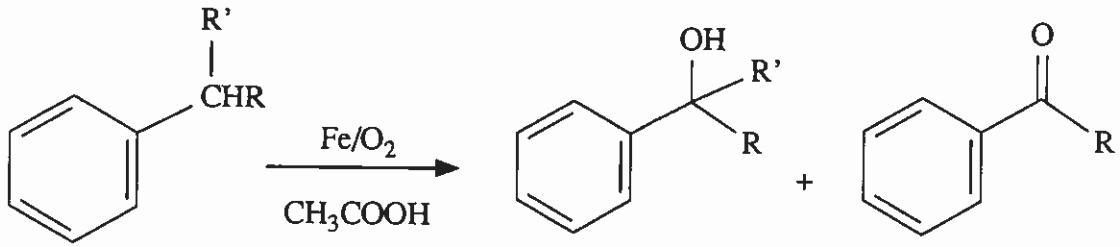
Chapitre I



Chapitre II



Chapitre III



BIBLIOGRAPHIE INTRODUCTION GENERALE

1. G.C. Mueller et J.A. Miller, *J. Biol. Chem.*, **1948**, *176*, 535.
2. a) B.B. Brodie, J. Axelrod, J.R. Cooper, L. Gaudette, B.N. La Du, C. Mitoma et S. Udenfriend, *Science*, **1955**, *121*, 603; b) C. Mitoma, H.S. Posner, H.C. Reitz et S. Udenfriend, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1956**, *61*, 431.
3. H.S. Mason, *Science*, **1957**, *125*, 1185
4. O. Hayaishi, in "*Molecular mechanisms of oxygen activation*" (O. Hayaishi, Ed.), p. 1, Academic Press, New York, **1974**.
5. M. Klingenberg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1958**, *75*, 376.
6. a) T. Omura et R. Sato, *J. Biol. Chem.*, **1964**, *239*, 2370 ; b) T. Omura et R. Sato, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, PC 1375.
7. B. Testa et P. Jenner, in "*Drug Metabolism : chemical and biochemical aspects*" (M. Dekker Ed.), New York, **1976**, 273.
8. W.F. Trager, in "*Concepts in drug metabolism*", (P. Jenner et B. Testa, Eds.), part A, pp 178-209, New York, **1980**.
9. A.Y.H. Lu et M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **1968**, *243*, 1331.
10. a) D.E. Ryan, P.E. Thomas et W. Levin, *Mol. Pharmacol.*, **1976**, *13*, 521 ; b) E.F. Johnson et U. Muller-Eberhard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1977**, *76*, 652 ; c) F.P. Guengerich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1978**, *82*, 820.
11. D.A. Haugen, T.A. van der Hoeven et M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **1975**, *250*, 3567.
12. *Enzyme Nomenclature*, p. 120, Academic Press, New York, **1984**.
13. *Enzyme Nomenclature*, p. 128, Academic Press, New York, **1984**.
14. I.C. Gunsalus, C.A. Tyson et J.D. Lipscomb in "*Oxidases and related redox systems*", **1973** (T.E. King, H.S. Mason et M. Morrison Eds.) p. 583, Univ. Park Press, Baltimore, Maryland.
15. C.A. Yu et I.C. Gunsalus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1970**, 40, 1431.
16. M.J. Coon et R.E. White, in "*Metal ion activation of dioxygen*", (T.G. Spiro, Ed.), p. 73, John Wiley & Sons, New York, **1980**.
17. Y. Iwamoto, M. Tsubaki, A. Hiwatashi et Y. Ichikawa, *FEBS Lett.*, **1988**, *233*, 31.
18. D. Mansuy, *Pure & Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 759.
19. R.W. Estabrook in "*Cytochrome P-450 : Biochemistry and Biophysics*" (I. Schuster Ed.), p. 8, Taylor & Francis, New York, **1989**.
20. J.H. Dawson, R.H. Holm, J.R. Trudell, G. Barth, R.E. Linder, E. Bunnenberg et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3707.
21. a) T.L. Poulos, B.C. Finzel, I.C. Gunsalus, G.C. Wagner et J. Kraut, *J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, 16122 ; b) T.L. Poulos, B.C. Finzel et A.J. Howard, *J. Mol. Biol.*, **1987**, *195*, 687.
22. J.H. Dawson et S. Masanori, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 1255.
23. M.J. Coon et S.A. Usanov in "*Cytochrome P-450 : Biochemistry and biophysics*" (I. Schuster Ed.), p 235, Taylor & Francis, New York, **1989**.
24. S.G. Sligar et R.I. Murray, in "*Cytochrome P-450 : Structure, Mechanism and Biochemistry*" (P.R. Ortiz de Montellano Ed.), p 429, Plenum, New York, **1986**.
25. S.D. Black et M.J. Coon in "*Cytochrome P-450 : Structure, Mechanism and Biochemistry*" (P.R. Ortiz de Montellano Ed.), p 161, Plenum, New York, **1986**.
26. P.R. Ortiz de Montellano, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 289.
27. T.L. Poulos in "*Cytochrome P-450 : Structure, Mechanism and Biochemistry* (P.R. Ortiz de Montellano Ed.), p 505, Plenum, New York, **1986**.
28. F.P. Guengerich et T.L. Macdonald, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 9.
29. a) M. Noshiro, V. Ullrich et T. Omura, *Eur. J. Biochem.*, **1981**, *116*, 521 ; b) J.A. Peterson et R.A. Prough, in "*Cytochrome P-450, Structure, Mechanism and Biochemistry*", (P.R. Ortiz de Montellano, Ed.), Plenum, Ney York, **1986**, 89.
30. R. Sato et T. Omura, in "*Cytochrome P-450*", Academic Press, New York, **1978**.
31. R.E. White et M.J. Coon, *Annu. Rev. Biochem.*, **1980**, *49*, 315.
32. J.H. Dawson, *Science*, **1988**, *240*, 433.
33. G.N. La Mar, J.S. de Ropp, L. Latos-Grazynski, A.L. Balch, R.B. Johnson, K.M. Smith, D.W. Parish et R.J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 782.
34. J.E. Penner Hahn, K.S. Eble, T.J. McMurry, M. Renner, A.L. Balch, J.T. Groves, J.H. Dawson et K.O.J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7819.
35. J.T. Groves, *J. Chem. Ed.*, **1985**, *62*, 928.

36. D. Mansuy, in "*The coordination chemistry of metalloenzymes in hydrolytic and oxidative process*" (I. Bertini, R.S. Drago et C. Luchinat, Eds.) pp 343-358, D. Reidel publishing company, Dordrecht, **1983**.
37. D. Mansuy, P. Battioni et J.P. Battioni, *Eur. J. Biochem.*, **1989**, *184*, 267.
38. M. Schappacher, R. Weiss, R. Montiel-Montoya, A. Trautwein et A. Tabard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3736.
39. T.J. Mc Murry et J.T. Groves, in "*Cytochrome P-450 : Structure, Mechanism and Biochemistry* (P.R. Ortiz de Montellano Ed.), p 1, Plenum, New York, **1986**.
40. F.P. Guengerich, D.P. Ballou et M.J. Coon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1976**, *70*, 951.
41. C.B. Brewer et J.A. Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1986**, *249*, 515.
42. R.E. White, S.G. Sligar et M.J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*, 11108.
43. K. Kabayashi, M. Amano, Y. Kanbara et K. Hayashi, *J. Biol. Chem.*, **1987**, *262*, 5445.
44. T. Ogura, S. Takahashi, K. Shinzawa-Itoh, S. Yoshikawa et T. Kitagawa, *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 14721.
45. C. Varotsis et G.T. Babcock, *Biochemistry*, **1990**, *29*, 7357.
46. a) G.A. Hamilton in "*Molecular Mechanisms in Oxygen Activation*" (Ed. O. Hayaishi), **1974**, Academic Press, New York, p 405 ; b) V. Ullrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 701.
47. Y. Mizutani, S. Hashimoto, Y. Tatsuno et T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6809.
48. A.D. Rahimtula et P.J. O'Brien, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, *60*, 440.
49. a) F. Lichtenberger, W. Nastainczyk et V. Ullrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1976**, *70*, 939; b) J.A. Gustafsson et J. Bergman, *FEBS Lett.*, **1976**, *70*, 276.
50. E.G. Hrycay, J. Gustafsson, M. Ingelman-Sundberg et L. Ernster, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1975**, *66*, 209.
51. F.P. Guengerich, G.A. Dannan, S.T. Wright,, M.V. Martin et L.S. Kaminsky, *Biochemistry*, **1982**, *21*, 6019.
52. T.L. Mac Donald, L.T. Burka, S.T. Wright et F.P. Guengerich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1982**, *104*, 620.
53. S.W. Cummings, F.P. Guenzerich et R.A. Prough, *Drug Metab. Dispos.*, **1982**, *10*, 459.
54. E.H. Oliw, F.P. Guengerich et J.A. Oates, *J. Biol. Chem.*, **1982**, *257*, 3771.
55. a) K.B. Wiberg, in "Oxidation in Organic Chemistry", K.B. Wiberg Ed., Academic Press, New-York, **1965**, 69; b) M.K. Baldwin, J. Robinson et D.B. Parke, *Food Cosmetics Toxicol.*, **1972**, *10*, 333.
56. a) P.R. Ortiz de Montellano et R.A. Steams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3415 ; b) J.T. Groves, G.A. McClusty, R.E. White et M.J. Coon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1978**, *81*, 154.
57. H.J.H. Fenton, *Chem. News*, **1876**, *33*, 190.
58. M. Martinon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1885**, *43[2]*, 155.
59. H.J.H. Fenton, *J. Chem. Soc.*, **1894**, *65*, 899.
60. C.F. Cross, E.J. Bevan et T. Heiberg, *Chem. Ber.*, **1900**, *33*, 2015.
61. A.W. Waters et J.H. Merz, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2427.
62. H. Loebl, G. Stein et J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2074.
63. E. Boyland et P. Sims, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2966.
64. F. Haber et J. Weiss, *Proc. Roy. Soc. A*, **1934**, *147*, 332.
65. S. Udenfriend, C.T. Clark, J. Axelrod et B.B. Brodie, *J. Biol. Chem.*, **1954**, *208*, 731.
66. a) A. Revol, C. Nofre et A. Cier, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1958**, *247*, 542 ; b) A. Cier, C. Nofre et A. Revol, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1958**, *247*, 2486.
67. G.A. Hamilton, R.J. Workman et L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3390.
68. H. Staudinger et V. Ullrich, *Z. Naturforsch.*, **1969**, *24b*, 583.
69. M.B. Dearden, C.R.E. Jefcoate et J.R. Lindsay-Smith, *Advan. Chem. Ser.*, **1968**, *77*, 260.
70. V. Ullrich, *Z. Naturforsch.*, **1969**, *24b*, 699.
71. V. Ullrich et H. Staudinger, *Z. Naturforsch.*, **1969**, *24b*, 583.
72. M. Viscontini et G. Mattern, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 372.
73. V.S. Belova, L.A. Nikonova, L.M. Raikhman et M.R. Borukaeva, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1972**, *204*, 897 (Eng. 455).
74. N.Z. Muradov, A.E. Shilov et A.A. Shteiman, *Kinetika i Kataliz*, **1972**, *13*, 1357.
75. A.E. Shilov et A.A. Shteiman, *Kinetika i Kataliz*, **1973**, *14*, 154.
76. H. Mimoun et I. Séree de Roch, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 777.
77. H. Sakurai et S. Ogawa, *Biochem. Pharm.*, **1975**, *24*, 1257.
78. G.A. Hamilton, *Adv. Enzymol.*, **1969**, *32*, 55.
79. R. Barral, C. Bocard, I. Sérée de Roch et L. Sajus, *Tet. Lett.*, **1972**, 1693.
80. a) A.A. Kumar, C.S. Vaidyanathan et N.A. Rao, *J. Scient. Ind. Res.*, **1978**, *37*, 698; b) D.F.

Sangster, in "The chemistry of hydroxyl group" part 1, (S. Patai, Ed.), **1971**, J. Wiley & Sons, 133.
81. R.O.C. Norman et J.R. Lindsay-Smith in "*Oxidases and related redox systems*" (T. King, H.S. Mason et M. Morrison Eds.), **1965**, vol. 2, Wiley, New York, 131.
82. A.A. Akhrem, D.I. Metelitsa, M.E. Skurko, *Russ. Chem. Rev.*, **1975**, *44*, 398.
83. V. Ullrich, J. Wolf, E. Amadori, H. Staudinger, *Z. Physiol. Chem.*, **1968**, *349*, 85.
84. G. Guroff, C. Reifsnyder et J. Daly, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1966**, *24*, 720.
85. G. Guroff, J.W. Daly, D.M. Jerina, J. Renson, B. Witkop, S. Udenfriend, *Science*, **1967**, *157*, 1524.
86. D. Jerina, J. Daly, W. Landis, B. Witkop et S. Udenfriend, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3347.
87. H. Sakurai et M. Kito, *Biochem. Pharm.*, **1975**, *24*, 1647.
88. L. Castle et J.R. Lindsay-Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1978**, 704.
89. L. Castle, J.R. Lindsay-Smith et G.V. Buxton, *J. Mol. Cat.*, **1980**, *7*, 235.
90. W.C. Bray et M.H. Gorin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 2124.
91. a) J.T. Groves et M. Van der Puy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5274 ; b) J.T. Groves et M. Van der Puy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5290.
92. H. Sugimoto et D.T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4283.
93. A.M. Khenkin, V.S. Belova et A.E. Shilov, *Cat. Lett.*, **1990**, *5*, 211.
94. J.T. Groves, T.E. Nemo et R.S. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1032.
95. J.T. Groves, W.J. Jr. Kruper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7613.
96. C.K. Chang, M.S. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3014.
97. a) I. Tabushi et N. Koga, *Tet. Lett.*, **1978**, *50*, 5017 ; b) I. Tabushi et N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6456.
98. D. Mansuy, J.F. Bartoli et M. Momenteau, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 909.
99. H. Ledon, *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1979**, *288*, 29.
100. I. Tahishi et N. Koga, *Tet. Lett.*, **1979**, 3681.
101. E. Guilmet et B. Meunier, *Tet. Lett.*, **1980**, *21*, 4449.
102. D.H. Chin, G.N. La Mar et A.L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4344.
103. a) P. Battioni, J.P. Renaud, J.F. Bertoli, M. Reina-Artiles, M. Fort et D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8462; b) M.N. Carrier, C. Scheer, P. Gouvine, J-F. Bartoli, P. Battioni et D. Mansuy, *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 6645; c) D. Mansuy, *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 741.
104. D. Mansuy, M. Fontecave, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4297.
105. I. Tabushi et M. Kodera, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1101.
106. E.I. Karasevich, E.I. Khenkin et A.E. Shilov, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1987**, 731.
107. P. Battioni, J.F. Bartoli, P. Leduc, M. Fontecave et D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1987**, 791.
108. D. Mansuy et P. Battioni, in "*Activation and functionalization of alkanes*", (C.L. Hill Ed.), **1989**, J. Wiley & Sons, 195.
109. P. Gouvine, Rapport de D.E.A., Université de Paris VI, juin **1987**.
110. N.S. Enikolopyan, K.A. Bodganova, L.V. Karmilova et K.A. Askarov, *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 215.
111. D.H.R. Barton, M.J. Gastiger, W.B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 41.
112. D.H.R. Barton, J. Boivin, W.B. Motherwell, N. Ozbalik, K.M. Schwartzentruber et K. Jankowski, *Nouv. J. Chim.*, **1986**, *10*, 387.
113. a) G. Balavoine, D.H.R. Barton, J. Boivin, A. Gref, N. Ozbalik et H. Rivière, *Tet. Lett.*, **1986**, *27*, 2849; b) G. Balavoine, D.H.R. Barton, J. Boivin, A. Gref, N. Ozbalik et H. Rivière, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1727.
114. D.H.R. Barton, J. Boivin, M. Gastiger, J. Morzycki, R.S. Hay-Motherwell, W.B. Motherwell, N. Ozbalik et K.M. Schwartzentruber, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1986**, 947.
115. D.H.R. Barton, J. Boivin, N. Ozbalik et K.M. Schwartzentruber, *Tet. Lett.*, **1985**, *26*, 447.
116. D.H.R. Barton, F. Halley, N. Ozbalik, E. Young, G. Balavoine, A. Gref, J. Boivin, *New. J. Chem.*, **1989**, *13*, 177.
117. D.H.R. Barton, F. Halley, N. Ozbalik et W. Mehl, *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 6615.

-- CHAPITRE I --

HYDROXYLATION DES COMPOSES AROMATIQUES PAR LE SYSTEME $Fe^0/CH_3CO_2H/O_2$

I - 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'HYDROXYLATION DES COMPOSES AROMATIQUES

Curieusement, l'hydroxylation des aromatiques qui est une réaction largement répandue dans la nature, n'a pas trouvé de réponse satisfaisante en chimie. Ainsi, l'introduction directe d'un groupement hydroxyle sur un noyau aromatique, en l'absence d'activation particulière, reste toujours un problème délicat.

En effet, l'addition électrophile directe de OH aux arènes est difficile à cause du manque de réactifs capables de générer un groupe hydroxyle électrophile (HO^+) dans des conditions expérimentales douces ou modérées. De plus, les hydroxylations effectuées avec des réactifs électrophiles (CF_3CO_3H/BF_3, H_2O_2/HF, $H_2O_2/AlCl_3$...), se font en général avec de faibles rendements et il est souvent difficile d'éviter la formation de quinones [1].

Aussi le chimiste doit-il, la plupart du temps, choisir un produit de départ déjà fonctionnalisé (sulfonate, halogénure, amine, ...) et, soit faire appel à des conditions expérimentales rigoureuses (cas de l'hydroxylation nucléophile), soit parvenir au dérivé phénolique en plusieurs étapes (diazotation, réarrangement d'hydroperoxyde) [2,3]. Pour ces diverses raisons la mise au point d'un système simple, utilisant l'oxygène moléculaire, pour hydroxyler directement les aromatiques reste d'actualité. Avant d'exposer nos travaux nous allons brièvement analyser les mécanismes d'hydroxylation proposés dans le cas du système enzymatique (P-450) et de quelques systèmes modèles.

I.1.1. Hydroxylation enzymatique par les cytochromes P-450

Les premières études de métabolisation du benzène en phénol chez le lapin [4] sont pratiquement contemporaines des premières synthèses chimiques du phénol [5]. Par la suite, la métabolisation *in vivo* des hydrocarbures aromatiques a été largement décrite chez l'animal et chez

l'homme [6] avant que les premières études ne soient menées *in vitro* par C. Mitoma et coll. [7,8]. Ces études permettent d'obtenir une meilleure information sur les quantités de métabolites produits puisque ces derniers sont obtenus directement et non pas analysés comme produits d'excrétion. De manière générale, pour la plupart des substrats utilisés, le cytochrome P-450 oriente l'hydroxylation en position *para* [8]. Certains auteurs ont suggéré, pour expliquer la formation des isomères *ortho* et *méta* l'implication d'enzymes distincts [9]. Des études récentes avec un enzyme purifié, le P-450b, ont montré qu'il n'en était rien puisque le chlorobenzène s'hydroxyle sur les trois positions (37/7/56, *o/m/p*) [10], avec une légère *para*sélectivité. La découverte du "NIH shift" par J. Daly et coll. [11] (cf. p.11) et les études concernant cette migration [12] ont conduit ces auteurs à proposer les oxydes d'arènes comme intermédiaires d'hydroxylation aromatique [13] ; un intermédiaire de ce type a d'ailleurs pu être isolé dans le cas de l'oxydation microsomiale du naphtalène [14]. Selon cette hypothèse, l'hydroxylation aromatique résulterait d'une époxydation suivie d'une isomérisation de l'intermédiaire époxyde en phénol avec migration possible des substituants situés sur les carbones de l'époxyde [13b] selon le schéma 11 :

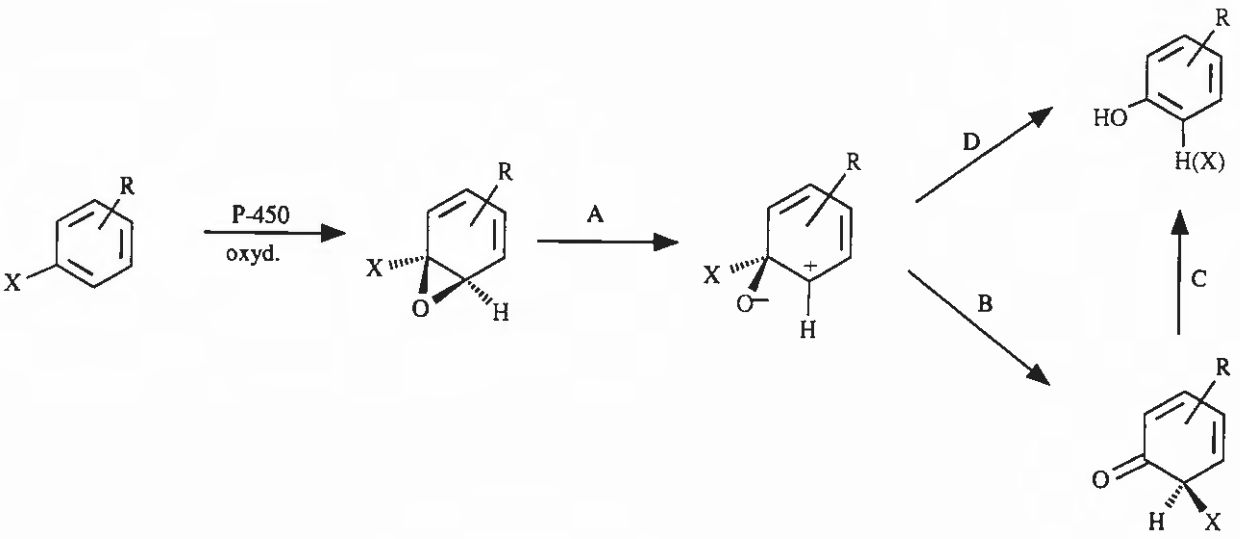


Schéma 11

Le degré de rétention de X ("NIH shift") dépend de la nature des substituants du substrat. Ces substituants orientent également l'ouverture de l'oxyde d'arène vers la formation du carbocation le plus stabilisé et contrôlent ainsi la position d'hydroxylation. Suite à l'obtention d'effets isotopiques significatifs au cours de la *méta*hydroxylation de plusieurs substrats, D. Jerina et coll. [16] ont envisagé d'autres chemins réactionnels pour expliquer leurs observations. Ces auteurs ont recensé quatre mécanismes principaux susceptibles de décrire l'hydroxylation aromatique (schéma 12, p. suivante).

Seuls le mécanisme d'insertion et la voie C' du mécanisme d'addition-réarrangement peuvent justifier de l'effet isotopique constaté. Les auteurs ont proposé le mécanisme d'insertion car l'autre possibilité ne leur paraissait pas réaliste. De nouveaux résultats [17] ont conduit Trager [18] à trancher en faveur d'une voie type addition-réarrangement radicalaire. En effet le *méta*chlorophénol, qui ne peut provenir de l'oxyde d'arène correspondant par isomérisation,[17a] retient une partie du deutérium présent dans le chlorobenzène de départ en position *méta* [15b]. D'autres travaux ont permis de montrer qu'il se développe une charge positive dans l'état de transition lors de l'hydroxylation des

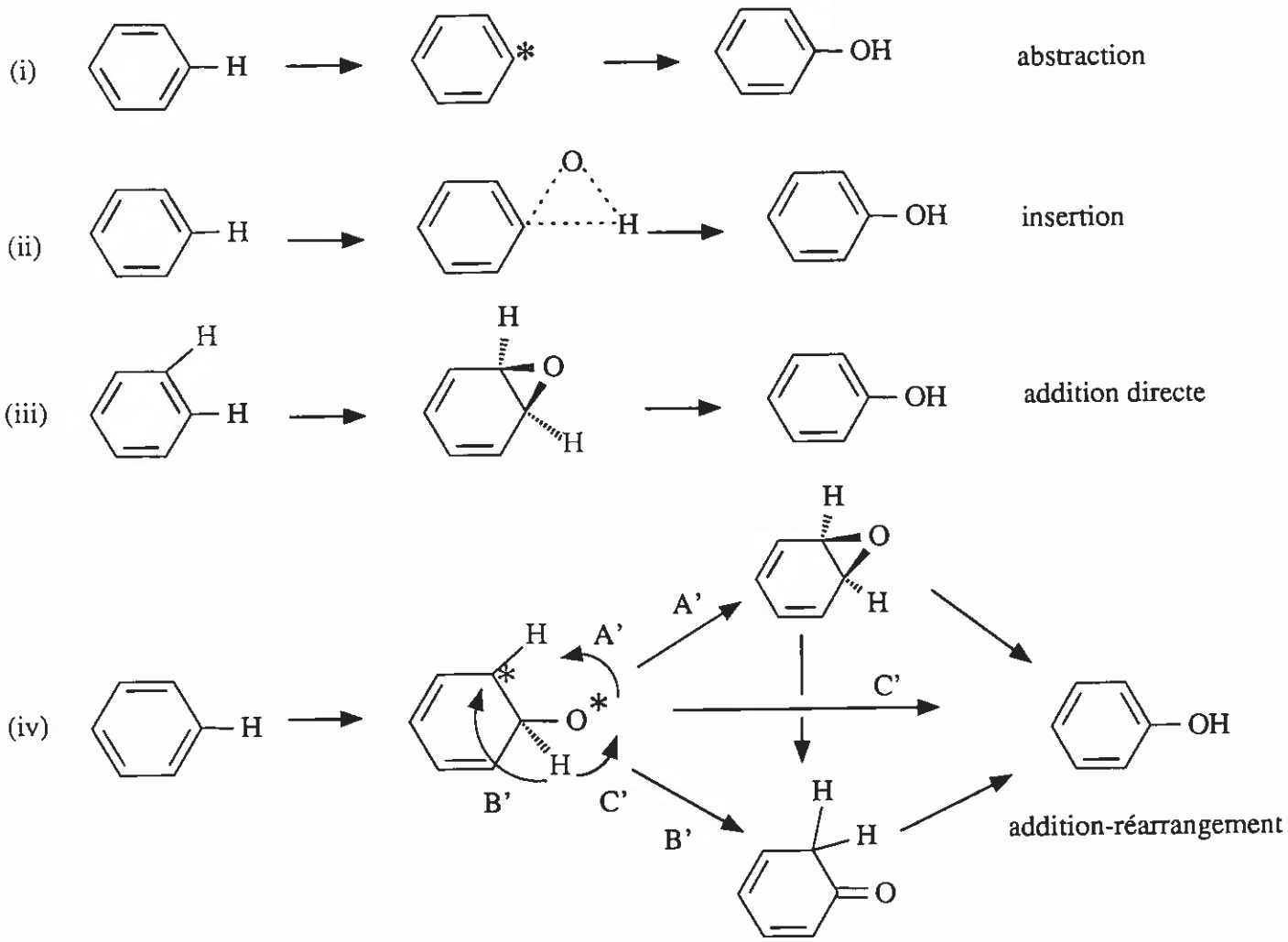


Schéma 12 : * représente un radical ou une charge.

halogénobenzènes [19], ce qui est tout à fait compatible avec un mécanisme de type addition-réarrangement [20], par ailleurs de plus en plus souvent invoqué [21]. C'est finalement Hanzlik et coll. [22], en hydroxylant toute une série de benzènes monosubstitués deutérés, qui ont démontré d'une manière convaincante la coexistence d'un mécanisme de "NIH shift" et d'un mécanisme au cours duquel l'hydrogène du site réactif est éliminé quantitativement. Par ailleurs, leurs résultats suggèrent dans tous les cas le passage par une cyclohexadiénone intermédiaire. Des études très récentes [23] avec des chlorobenzènes deutérés confirment l'existence d'un effet isotopique au cours de la *méta*hydroxylation et mettent en évidence pour la première fois un effet isotopique inverse lorsque l'hydroxylation se fait en *ortho* et *para* du chlore. Pour les auteurs [23], ces résultats éliminent la formation initiale d'un époxyde (par addition directe, schéma 12(iii)) et l'abstraction initiale d'un électron (proposé par T.L. Mc Donald et coll. [24]) comme mécanisme possible pour l'hydroxylation enzymatique du chlorobenzène. Ils peuvent par contre être expliqués par un mécanisme au cours duquel une forme activée d'oxygène s'additionne au système π du chlorobenzène d'une manière analogue à celle de l'oxydation des oléfines [19]. L'intermédiaire tétraédrique formé peut alors, soit se

réarranger directement en phénol, soit y conduire après passage par un époxyde ou une cétone intermédiaire (schéma 13, écrit pour le benzène) :

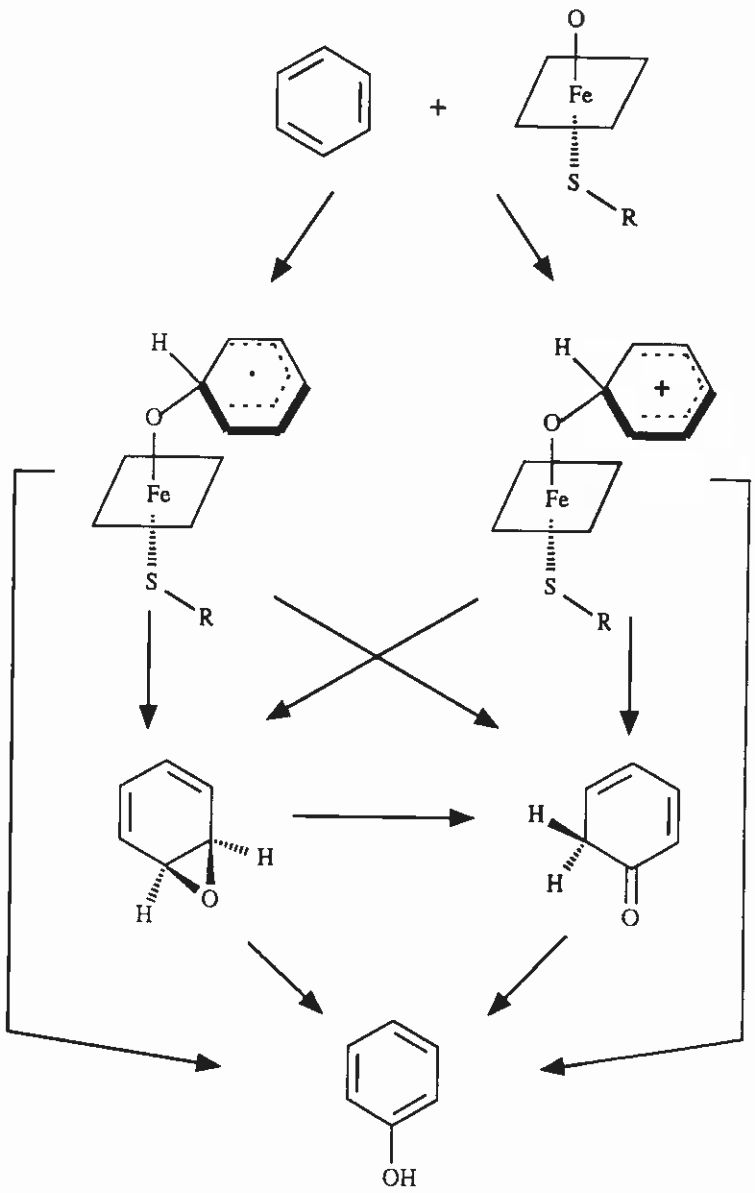


Schéma 13 : Formation possible de phénol par un mécanisme d'addition-réarrangement

Ce mécanisme est à l'heure actuelle le plus général car il tient compte de tous les faits expérimentaux collectés jusqu'à présent. L'addition sur le système π peut être de nature radicalaire ou bien impliquer un intermédiaire cationique sur le cycle vraisemblablement suivant la nature des substituants de ce cycle ou du système aromatique lui-même [20,25].

I.1.2. Hydroxylation par les systèmes modèles

Parmi toutes les études effectuées sur de tels systèmes, peu sont consacrées à la compréhension du mécanisme d'hydroxylation du noyau benzénique. Les mécanismes les plus

étayés sont ceux correspondant à l'hydroxylation par les système du type Fenton (Fe^{2+}, H_2O_2) qui mettent en jeu des radicaux hydroxyles (cf. p.9). Il est aujourd'hui bien admis que ces radicaux HO· s'additionnent au noyau benzénique pour donner des radicaux hydroxycyclohexadiényles [26] qui soit sont oxydés, soit réagissent entre eux suivant le schéma 14 (écrit pour le benzène) [27] :

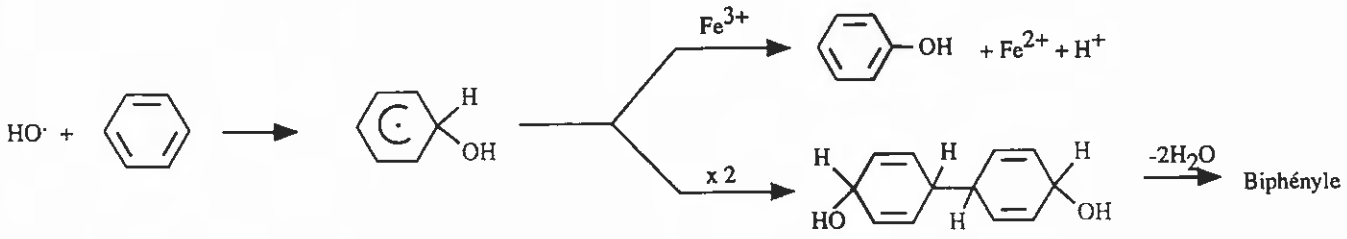


Schéma 14

Ce schéma se complique en présence d'oxygène, de sels cuivriques ou à pH acide car de nouvelles réactions entrent en concurrence [28] (schéma 15) :

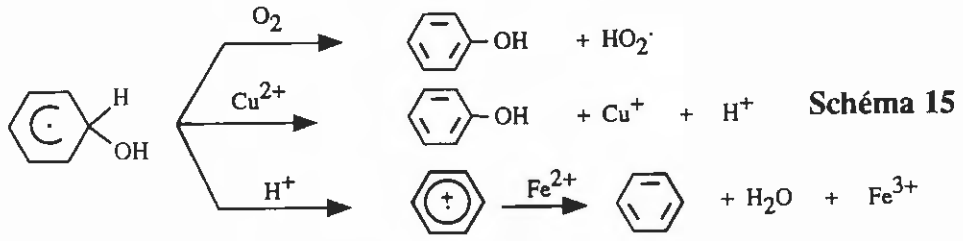


Schéma 15

La présence d'oxydants comme les sels cuivriques permet de réduire considérablement la production de biphényle, Cu^{2+} étant un meilleur oxydant du radical hydroxycyclohexadiényle que Fe^{3+} [29]. Dans le cas des benzènes substitués, la distribution des phénols est également très dépendante de la nature de l'oxydant présent dans le milieu et du pH de ce dernier. Walling [29] a proposé un schéma mécanistique complet rendant compte de ces différents facteurs. Nous l'avons représenté dans le cas du toluène (schéma 16) :

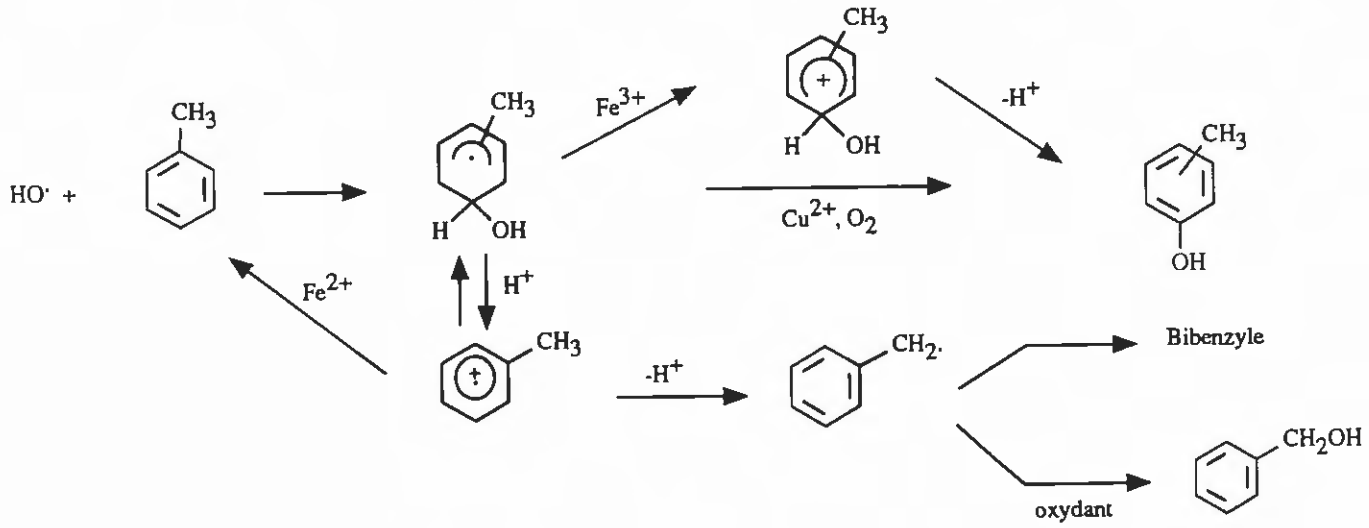


Schéma 16

Suivant les conditions expérimentales utilisées, il est possible d'orienter la réaction vers la production des crésols ou bien du bibenzyle. Beaucoup plus récemment des auteurs ont obtenu en étudiant l'hydroxylation du benzène par le système de Fenton, en présence d'oxygène, des quantités importantes de *p*-benzoquinone [30]. Des études avec de l'oxygène marqué leur ont permis de constater que la *p*-benzoquinone et le phénol provenaient en fait du même intermédiaire, le radical hydroxycyclohexadiényle formé initialement (Schéma 17) :

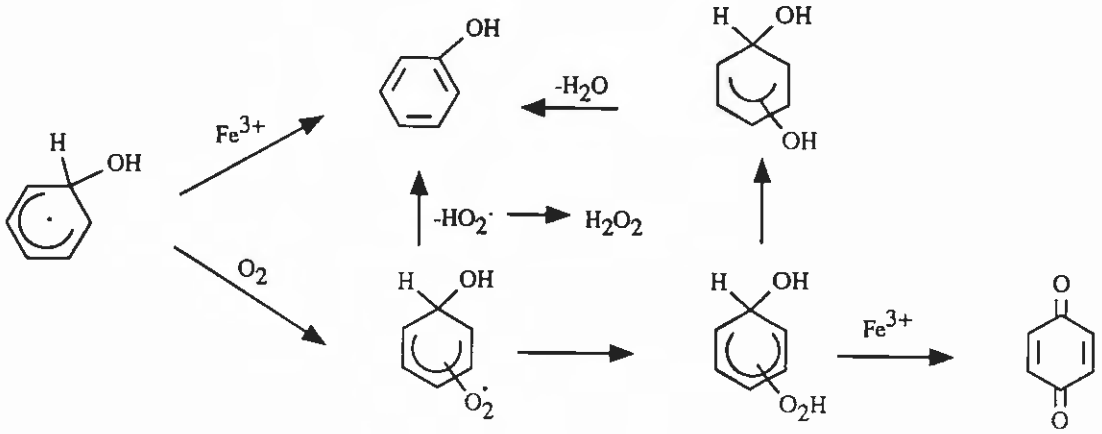


Schéma 17

Sawaki et coll. ont confirmé ces résultats en hydroxylant plusieurs benzènes monosubstitués ΦR avec un système de Fenton en milieu acétonitrile et en présence d'oxygène 18 [31]. Ils ont effectivement observé une incorporation d'oxygène marqué (O_2*) qui varie avec le groupement R. Ces résultats les ont conduits à proposer le schéma suivant qui précise les observations de Sasaki et coll. [30] (écrit pour un adduit de HO· en *para* de R) :

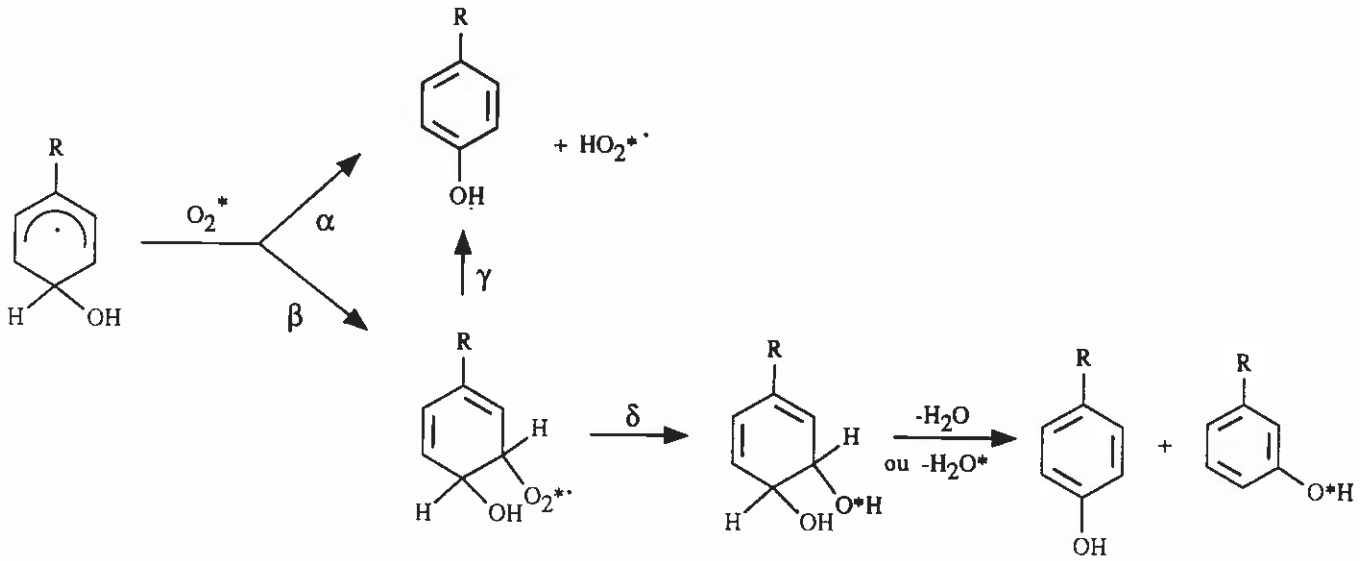


Schéma 18

L'incorporation sélective d'oxygène en *méta* du groupement R repose ainsi sur une compétition entre l'arrachement direct d'un H· (voie α) et l'addition directe d'oxygène (voies β + δ), cette dernière étant favorisée par les groupements électrodonneurs. Ces mêmes auteurs ont aussi montré que l'hydroxylation par le système de Fenton s'accompagnait d'un "NIH shift" (cf. p. 11) en milieu aqueux et organique, dépendant notamment du substituant R (Schéma 19 écrit pour une *para*hydroxylation).

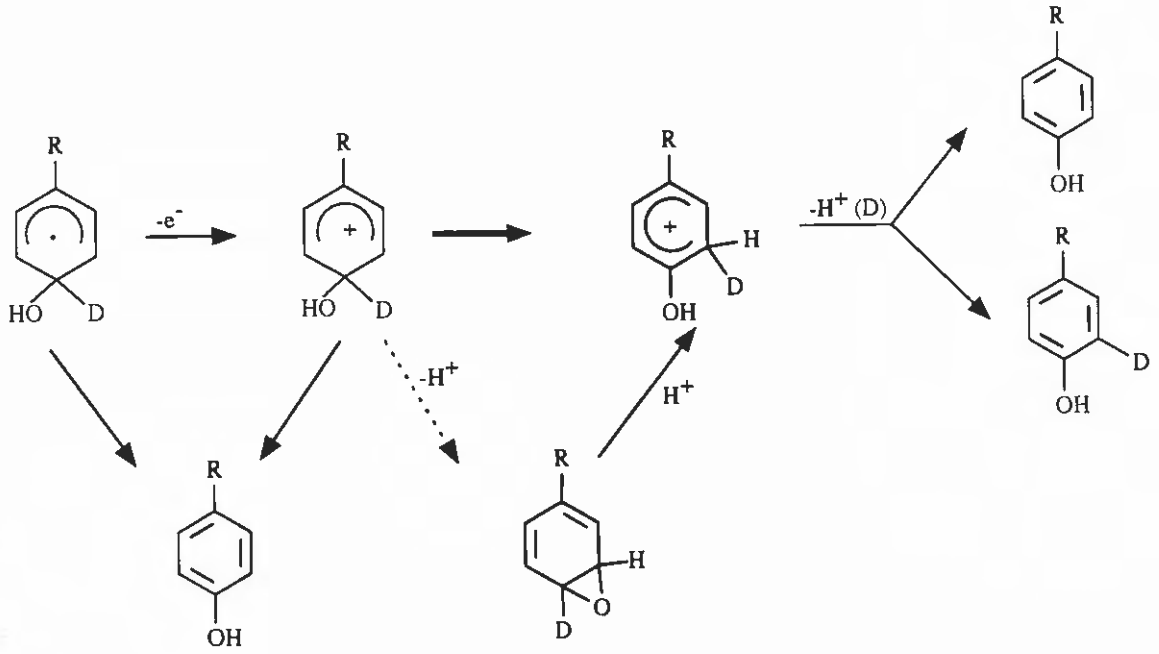


Schéma 19

L'étape déterminante est celle correspondant à la migration du deutérium (→ en gras), migration qui serait nettement favorisée pour les groupes peu stabilisants par effet mésomère électrodonneur (Cl, OCH_3, CH_3). Le tableau 3 résume les principaux résultats de ces auteurs [31], en ce qui concerne l'incorporation d'oxygène 18 en *méta* des phénols, et le "NIH shift", pour trois benzènes monosubstitués :

ΦR / R	% d'incorporation d'oxygène 18 du *méta*phénol	NIH shift %
OCH_3	46	8
CH_3	29	48
Cl	3	42

Tableau 3 : Incorporation d'^{18}O et "NIH shift" observés avec le système de Fenton en milieu acétonitrile-eau 90/10.

Le système de Fenton apparemment simple, a dévoilé au fil des années sa complexité et a montré qu'il fallait interpréter avec précaution la distribution des phénols obtenus par hydroxylation des benzènes monosubstitués. C'est pourtant cet argument qui a été très souvent utilisé pour postuler, dans le cas de plusieurs systèmes modèles, l'existence d'une espèce active différente du radical hydroxyle [32-34]. Ainsi J.R. Lindsay-Smith écarte l'hypothèse du HO· oxydant en se basant sur une telle distribution avec un système Cu^{+}/O_2 [34]. Or très récemment plusieurs groupes de chercheurs [35-37] ont réexaminé ce système et ont prouvé que le radical HO· était bien l'espèce hydroxylante. Les distributions de produits légèrement différentes de celles observées avec le système de Fenton seraient liées aux différences de propriétés redox du cuivre et du fer. Quelques mécanismes d'hydroxylation d'aromatiques sont proposés dans le cas des systèmes d'Hamilton [38,39] et d'Udenfriend [34] ; ils sont fragmentaires mais contiennent tous une étape d'addition d'une espèce fer-oxygène sur le noyau benzénique soit de manière radicalaire soit en faisant intervenir une espèce chargée.

Nous n'insisterons pas sur ces mécanismes qui impliquent probablement des espèces transitoires complexes qui n'ont pas été identifiées à ce jour. Dans les annexes I et II, nous avons rapporté d'une part la distribution des phénols d'hydroxylation obtenus dans le cas du toluène et d'autre part les "NIH shift" observés au cours de la *para*-hydroxylation de plusieurs substrats *p*-deutérés avec quelques systèmes modèles.

I - 2. EXPOSE DES TRAVAUX - HYDROXYLATION AVEC LE SYSTEME $Fe^0/AcOH/O_2$

I.2.1. Expériences préliminaires - Influence de divers facteurs sur l'hydroxylation de l'anisole

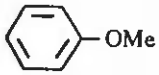
Pour mener à bien ces essais nous avons choisi l'anisole à cause de son importante réactivité mais aussi parce qu'il fournit trois produits principaux facilement isolables ou dosables par CLHP. A cause de la volatilité de l'anisole il n'a toutefois pas été possible de doser simultanément avec précision la quantité de phénols produits et la quantité d'anisole restant.

a. Nature du fer utilisé - Variations de la pression d'oxygène et de la température. (tableau 4 p. 29)

Avec du fer en poudre la réaction est lente à température ambiante et sous courant d'oxygène ; seule une faible quantité de phénols est formée. Une augmentation de la pression d'oxygène et surtout de la température entraînent une augmentation importante des phénols obtenus. La quasi totalité du fer est consommée en quelques minutes et la réaction s'accompagne d'une forte hausse de température. Augmenter davantage la température ne conduit pas à un meilleur rendement (essai n°4). Le fer en fil donne par contre une réaction infiniment lente à température ordinaire même sous pression d'oxygène (essai n°5). Un accroissement de température est tout d'abord bénéfique (essais n°s 6 et 8) puis, au dessus de 90° C, le rendement en produits principaux chute. Nous observons aussi une baisse de sélectivité. L'expérience n°7 montre qu'il suffit de mener la réaction sous courant d'oxygène à 90 °C pour obtenir un rendement significatif.

b. Influences de différents facteurs. (tableau 5 p. 30)

L'essai n°1 montre qu'en l'absence de Fe^0 la réaction ne se fait pas. Des traces de phénols sont par contre observées lorsque l'anisole est ajouté en même temps que l'oxygène au milieu réactionnel, une fois le fer complètement dissous dans l'acide acétique sous argon (n°2). La comparaison des deux essais suivants (n°s 3 et 4) indique que la présence d'eau en faible quantité (ici 10 %) a peu d'influence sur les rendements d'hydroxylation. Le fait de travailler en milieu anhydre par addition d'anhydride acétique ne modifie pratiquement pas ces pourcentages (essai n°5). Enfin, toutes choses étant égales par ailleurs, les rendements en produits hydroxylés dépendent de la concentration en anisole [A] de départ : si cette concentration diminue (essai 6), il se fait plus de phénols, si au contraire la concentration augmente (essai 7), le rendement en phénols baisse. Remarquons que pour ces différents essais le rendement total par rapport à l'anisole effectivement consommé (entre crochets dans le tableau) a pratiquement la même valeur.

HYDROXYLATION DE L'ANISOLE 

Influence de la nature du fer, de la pression d'oxygène et de la température

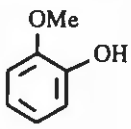
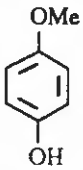
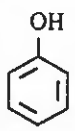
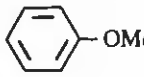
Produits obtenus / Conditions Opératoires	Temps de contact	numéro Essai	 %	 %	 %	Total des Phénols %
Fer en poudre PO_2 = P. atm. Température amb.	15 h	**1**	1,6	0,6	0,9	3,1
Fer en poudre PO_2 = 6 Bars Température amb.	3h30	**2**	2,0	0,9	1,2	4,1
Fer en poudre PO_2 = 6 Bars T = 50 °C	2 h	**3**	3,5	2,3	2,5	8,3
Fer en poudre PO_2 = 6 Bars T = 60 °C	2 h	**4**	3,1	2,5	1,9	7,5
Fer en fil PO_2 = 7 Bars Température amb.	66 h	**5**[a]	traces	traces	traces	-
Fer en fil PO_2 = 6 Bars T = 55 °C	15 h	**6**[a]	3,5	2,5	1,8	7,8
Fer en fil PO_2 = P. atm. T = 90 °C	15 h	**7**	3,9	4,8	3,6	12,3
Fer en fil PO_2 = 5 Bars T = 90 °C	5h20'	**8**	6,7	4,3	3,5	14,5
Fer en fil PO_2 = 5 Bars T = 125 °C	5 h	**9**	4,5	1,4	3,2	9,1

Tableau 4 : Tous les rendements sont calculés par rapport à l'anisole de départ . Le dosage est effectué par CLHP. La quantité des réactifs utilisés est identique pour tous les essais. Les essais sous pression sont menés en autoclave. [a] Lors des essais 5 et 6, 18 % et 68 % de fer a été consommé.

HYDROXYLATION DE L'ANISOLE  A

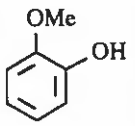
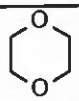
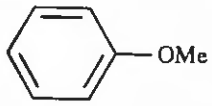
Produits obtenus / Conditions Opératoires	numéro Essai	 %	%	%	Total des Phénols %	Anisole récupéré %
Oxydation du fer puis ajout d'anisole	**1**[a]	0	0	0	0	-
Oxydation du fer en poudre sous argon puis ajout d'anisole	**2**[a]	traces	traces	traces	-	-
[A] = 0,46 M= A_1	**3**	5,5	3,1	4,2	12,8	60 [32]
Solvant { 90 % CH_3CO_2H ; 10 % H_2O }	**4**	4,6	2,9	4,6	12,1	66 [36]
+ $(CH_3CO)_2O$	**5**[b]	4,8	3,6	3,9	12,3	60 [31]
+ 2 eq. 	**6**	5	3,9	3,6	12,5	non déterminé
[A] = 0,09 M (A_1/5)	**7**	7	4	6	17	50 [34]
[A] = 2,31 M (5 x A_1)	**8**	2,1	1,7	1,5	5,3	83 [31]

Tableau 5 : Hydroxylation de l'anisole A à 90 °C sous courant d'oxygène dans l'acide acétique en présence de Fe^0. Sauf précision, [A] = 0,46 M et le rapport $V_{solvant}/m_{Fer}$ est constant. Les rendements en produits isolés sont calculés par rapport à l'anisole de départ. Entre crochets, le rendement est calculé pas rapport à A consommé. Les deux premiers essais sont analysés par CLHP. [a] Une fois le fer consommé, l'anisole est ajouté et abandonné 60 heures dans les conditions standards. [b] 1,6 équivalent d'anhydride acétique par rapport au fer; les rendements en produits correspondent à la somme des phénols sous forme libre et acétate.

c. Détermination de l'anisole consommé. Influence du mélange gazeux utilisé. (Tableau 6)

HYDROXYLATION DE L'ANISOLE 

Conditions opératoires	numéro d'essai	Temps de contact (h)	% anisole consommé	% fer consommé
"Blanc" Absence de fer	**1**	11,5	~1	-
Standard	**2**	18	31	100
Air à la place de O_2	**3**	63	6	85
Atmosphère d'argon	**4**	14	3	2,5

Tableau 6 : La réaction est effectuée à 90 °C dans l'acide acétique sous courant d'O_2 en présence de fer (fil), sauf précision contraire. La quantité d'anisole restante est dosée par CLHP. Les pourcentages d'anisole consommé sont donnés avec une précision de l'ordre de 2 unités.

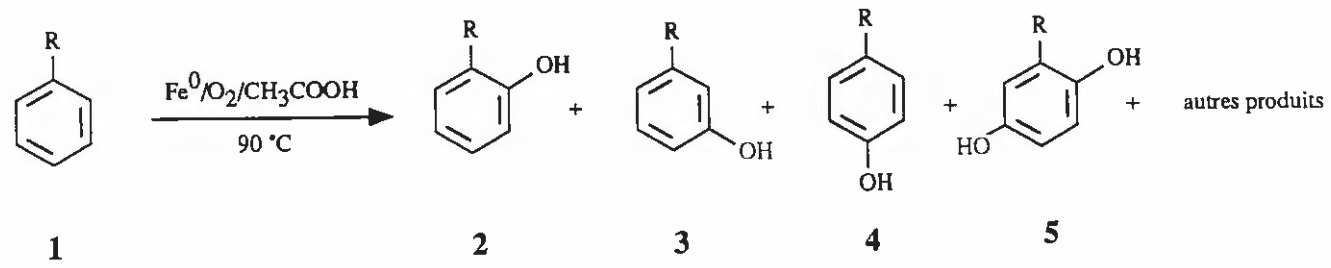
Dans les conditions d'oxydation utilisées, nous avons pu faire réagir 30 % de l'anisole de départ sous un courant d'oxygène suffisant pour renouveler l'atmosphère réactionnelle. Le remplacement de l'oxygène par l'air diminue considérablement la consommation d'anisole et le temps de réaction est multiplié par un facteur 3 (essai 3). Enfin sous argon le fer en fil réagit très peu et il se consomme peu d'anisole (essai 4); par CLHP nous n'avons pas observé de produits d'hydroxylation.

Ces expériences préliminaires nous ont conduits à choisir comme conditions standard d'oxydation les conditions de l'essai n°2 du tableau 6, soit une température de 90 °C, un bon courant d'oxygène (10 ml/min) et une molarité du substrat de 0,4-0,5 M. Le fer utilisé est du fer en fil qui permet d'obtenir une meilleure transformation quoique plus lentement que le fer en poudre. La proportion choisie de 2,3 g de fer pour 20 cm^3 d'acide acétique est satisfaisante car elle permet une agitation encore suffisante en fin de manipulation.

En fin du mémoire nous avons regroupé dans le Tableau I (page 167) les quantités de produits obtenus au cours de quelques 35 essais effectués dans les conditions définies ci-dessus, sur des dérivés mono- et disubstitués du benzène.

I.2.2. Hydroxylation de divers benzènes monosubstitués PhR

L'hydroxylation de ces substrats conduit principalement aux isomères phénoliques **2-4** et à l'hydroquinone substituée **5** (schéma 20 p. 32):



1 2 3 4 5

Schéma 20

Nous avons regroupé les résultats obtenus dans les tableaux 7 (p. 33) et 8 (p. 34), suivant la nature du substituant R. L'hydroxylation, excepté pour les substrats **1c-e** dont la chaîne est très oxydable, est la réaction majoritaire qui conduit à un mélange de phénols dont la distribution dépend fortement de R, et à des produits dihydroxylés, notamment des hydroquinones. Elle s'effectue avec une conversion et un rendement moyens (jusqu'à 53% de rendement pour **1f**). Les conditions choisies (concentration en substrats, quantité de fer) ne nous permettent pas d'obtenir une conversion dépassant 50 à 60%; il est toutefois possible d'augmenter cette conversion, mais le pourcentage de produits dihydroxylés formés augmente également, au détriment des monophénols. Le faible rendement observé s'explique soit par l'entraînement du substrat par le courant d'oxygène, particulièrement avec les composés volatils (**1a-c,k,l,q-r**), soit par la solubilité des produits en milieu aqueux lors du traitement, ou encore par la grande oxydabilité des produits obtenus. Ainsi, nous n'avons qu'exceptionnellement récupéré une quantité de produits correspondant à plus de 90% du composé initial (tableau I, n^{os}4,8,34).

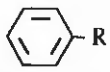
a. R substituant à effet donneur

Si R a un effet électronique globalement donneur -tableau 7-, nous observons une hydroxylation importante (jusqu'à 53%). Dans le cas où R est seulement inductif donneur (**1b-e**), les phénols **2-4** s'oxydent de manière sensible; nous devons tenir compte des hydroquinones formées pour évaluer la distribution de ces phénols. L'hydroquinone **6** qui est obtenue en faible quantité dans tous les cas ne résulte vraisemblablement pas d'une oxydation du *p*-phénol **4** car l'hydroxylation du *p*-crésol **4b** produit très peu d'hydroquinone **6** ; de même le *p*-xylène ne donne pas de *p*-crésol par une réaction analogue d'ipso-substitution. Quant à l'hydroquinone substituée **5**, elle peut provenir ou bien d'une hydroxylation ultérieure des phénols **2** et **3** ou bien du produit de départ **1** par une suite de réactions impliquant l'oxygène moléculaire. En tenant compte de ces remarques nous en déduisons une faible sélectivité d'hydroxylation pour les trois premiers alkylbenzènes **1b-d**, puisque les phénols sont obtenus en quantités sensiblement équivalentes. Pour le *t*-butylbenzène **1e**, l'encombrement du groupement *t*-butyle réduit nettement la proportion d'*ortho*phénol et de *t*-butylhydroquinone; on observe alors une faible *para*-sélectivité.

Si R a un effet mésomère donneur et un effet faiblement inducteur (**1g-j**), seuls sont obtenus les *ortho*- et *para*-phénols, en égales proportions, sauf pour le phénol (**1i**), pour lequel statistiquement $\%o \approx \frac{1}{2}\%p$.

Nous avons par ailleurs vérifié que le *méta*-méthoxyphénol était extrêmement fragile et se dégradait

HYDROXYLATION DE BENZENES MONOSUBSTITUES



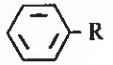
1

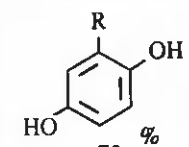
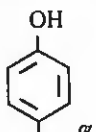
Substrat **1**	R	Produit de départ récupéré %	Phénol [d] % *o* **2**	*m* **3**	*p* **4**	Total des phénols %	R, OH, HO **5**[e] %	OH, OH **6** %	Autres produits [b] %	Total des produits hydroxylés [c] %
a	H	a	4			4		3,8{49}	catéchol 0,4	8,2
b	CH_3	a	3,5 (52)	1,6 (23)	1,7 (25)	6,8	2,0{36}	0,5	3,4	9,3
c	C_2H_5	a	2,7 (46)	1,7 (29)	1,4 (25)	5,8	2,1{43}	0,5	11,2	8,4
d	$CH(CH_3)_2$	43	2,9 (39)	2,6 (34)	2,0 (27)	7,5	1,5{34}	0,7	13,2	9,7 [17]
e	$C(CH_3)_3$	45	1,4 (14)	4,8 (50)	3,4 (35)	9,6	0,7{33}	0,8	9,3	11,1 [25]
f	C_6H_5	68	5,5 (36)	2,7 (18)	6,9 (46)	15,1	-	-	polyhydroxybiphényles 1,8	16,9 [53]
g	OCH_3	48	9,6 (62)	-	6,0 (38)	15,6	-	1,0	catéchol 0,7 phénol 5,2	17,3 [33]
h	OC_6H_5	75	4,8 (59)	-	3,3 (31)	8,1	n.d.	n.d.	phénol 5,2	8,1 [32]
i	OH	60	8,5 (52)	-	8,0 (48)	16,5	-	-	-	16,5 [41]
j	NHAc	48	12,6 (67)	0,3 (2)	5,9 (31)	18,8	-	-	-	18,8 [36]

Tous les rendements sont calculés par rapport à **1**. [a] Absence de produit de départ après traitement . [b] Pour **1b-e**, il s'agit de composés résultant d'une oxydation du groupe R (cf. tableau I).
[c] Entre crochets, le rendement est calculé par rapport à **1** consommé . [d] La distribution des isomères est indiquée entre parenthèses ; n.d. = non déterminé.
[e] Entre accolades a été calculé le pourcentage α de **5** obtenu par rapport à **2**, soit $\alpha = 100(\%5 + \%2)^{-1} \times \%5$.

Tableau 7

HYDROXYLATION DE BENZENES MONOSUBSTITUES

 **1**

Substrat **1**	R	Produit de départ récupéré %	Phénols [c] % *o* **2**	*m* **3**	*p* **4**	Total des phénols T %	 **5**[e] %	 %	Autres produits %	Total des produits hydroxylés [b2] T' %
k	CN	78	1,1 (36)	1,0 (32)	1,0 (32)	3,1	0,8{42}	-	-	3,9 [18]
l	CF_3	a-	0,3 (8)	1,6 (59)	1,4 (33)	4,2	1,4{82}	-	1,0 autres dérivés dihydroxylés	6,7
m	CO_2CH_3	76	0,7 (21)	1,7 (50)	1,0 (29)	3,4	0,7{50}	-	2,3-dihydroxybenzoate de méthyle 0,3	4,4 [18]
n	$COCH_3$	80	0,3 (14)	1,6 (73)	0,3 (14)	2,2	0,4{57}	-	phénol 0,5	2,6 [13]
o	SO_2CH_3	83	-	1,9 (90)	0,2 (10)	2,1	-	-	-	2,1 [12]
p	NO_2	81	ϵ	1,4 (95)	0,1 (5)	1,5	-	-	-	1,5 [8]
q[c]	F	-	0,8 (26)	1,4 (46)	0,9 (28)	3,0	2,2{73}	4,8	phénol 1,0	11,0
r	Cl	12	1,2 (30)	0,9 (22)	1,9 (48)	4,0	6,9{85}	0,5	2,3-dihydroxychloro-benzène 0,1 3,4-dihydroxychloro-benzène 0,5	12,0
s	Br	63	1,0 (35)	0,7 (23)	1,2 (42)	2,9	3,5{78}	0,4	phénol ϵ 3,4-dihydroxybromo-benzène 0,2	7,0 [19]
t	I	81	0,3 (40)	0,3 (41)	0,1 (19)	0,7	0,6{67}	1,1	catéchol 0,2	2,6 [14]

Tous les rendements sont calculés par rapport à **1**. ϵ correspond à moins de 0,05 % de produit. [a] Entre crochets ont été calculés les rendements par rapport au substrat consommé.

[a] La distribution des phénols isomères est indiquée entre parenthèses. [c] Oxydation effectuée en autoclave sous pression maximale de 1 bar d'oxygène.

[d]Entre accolades a été calculé le pourcentage α de **5** obtenu par rapport à **2**, soit $\alpha = 100(\%2+\%5)^{-1}\times\%5$.

Tableau 8

rapidement dans nos conditions d'oxydation; cette instabilité peut expliquer son absence lorsque nous avons oxydé l'anisole. Nous pouvons penser qu'il en est de même pour les substrats **1h,j** qui ne donnent pas de *m*-phénols.

La distribution des phénols **2-4f** fait du biphényle **1f** un cas intermédiaire. Il est à rapprocher des substrats précédents puisque le groupement phényle est mésomère donneur mais inductif attracteur; si nous négligeons les polyhydroxybiphényles produits en faible quantité, nous observons également pour ce substrat une nette *ortho/para*-sélectivité. (rapport *o/m/p* ≈ 2/1/5). La présence non négligeable de *méta*-phénylphénol résulte de sa stabilité dans le milieu. Par ailleurs l'encombrement stérique du noyau phényle peut expliquer la proportion plus faible d'*o*-phénol que pour **2g,h,j**.

En conclusion pour R à effet globalement donneur correspond une faible *ortho*- et *para*-sélection.

b. R substituant à effet attracteur

Dans le tableau 8, nous avons regroupé les composés pour lesquels R a un effet inductif attracteur. Dans la première partie de ce tableau, le substituant R a également un effet mésomère attracteur plus ou moins prononcé (composés **1k-p**). La conversion de ces derniers substrats est moins importante que lorsque R a un effet donneur, et surtout le rendement en produits d'hydroxylation décroît très nettement, ceci d'autant plus que R est plus attracteur. Pour trois d'entre eux (**1n-p**), apparaît également une très nette *méta*-sélectivité.

Les halogénobenzènes (tableau 8, 2ème partie, **1q-t**) sont nettement plus oxydables que les précédents ; l'effet inductif attracteur de l'halogène est en effet compensé par son effet mésomère donneur. Cette oxydabilité augmenterait dans le même sens que le pouvoir donneur de l'halogène, sauf pour le fluor qui est très attracteur soit I<Br<Cl. Précisons que nous avons dû oxyder le fluorobenzène en autoclave à cause de son point d'ébullition faible mais aussi de la volatilité importante des fluorophénols. L'hydroquinone qui est obtenue dans tous les cas et qui est majoritaire pour R = F et I, peut provenir soit du phénol soit du phénol *para*substitué **4q-t** par une réaction d'*ipso*substitution. La faible quantité de phénol recueilli rend peu probable la première hypothèse. De plus un essai réalisé avec les *p*-fluorophénol **4q** et *p*-chlorophénol **4r** a montré qu'il se faisait très peu d'hydroquinone. Cette dernière est sans doute obtenue par une autre voie. D'ailleurs, comme tous les halogénophénols ont une forte tendance à s'oxyder (tableau 8, p. 34 T'/T>2), il est très difficile d'en tirer des conclusions quant à leur distribution. Afin de mieux cerner le processus d'oxydation de ces phénols, nous avons oxydé indépendamment les trois chlorophénols (**2-4r**) ; les résultats figurent dans le tableau 9 (p. 36).

Effectivement, ces phénols sont assez oxydables, puisque leur conversion dépasse 40% et le rendement en dihydroxylés avoisine ou dépasse 30%. L'hydroxylation en *para* du groupement OH est favorisée par rapport à l'*ortho*-hydroxylation de ce même substituant, comme pour les composés **1g,h,j**. De même, nous n'avons identifié aucun résorcinol ; ces composés, très oxydables dans le milieu, se dégradent rapidement. Sur le schéma 21 (page suivante) qui explicite l'oxydation du chlorobenzène, nous avons porté les quantités de phénols et de dihydroxylés récupérés (tableau 8, **1r**).

D'après les proportions des dihydroxychlorobenzènes obtenus par hydroxylation des

Hydroxylation des monochlorophénols

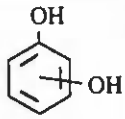
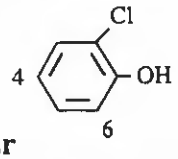
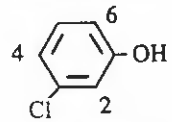
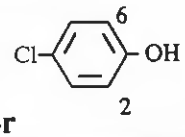
Substrat	Rdt en hydroxylation en C_2 %	C_4 %	C_6 %	Rendement total %	 %	Phénol de départ récupéré %	Total composés récupérés %
 **2r**	-	11,8	3,8	15,6 [34]	< 1 Catéchol	54	~70
 **3r**	2,6	14,0	8,8	25,4 [45]	-	44	69,5
 **4r**	5,5	-	5,5	11,0 [27]	0,5 Hydroquinone	58	69,5

Tableau 9

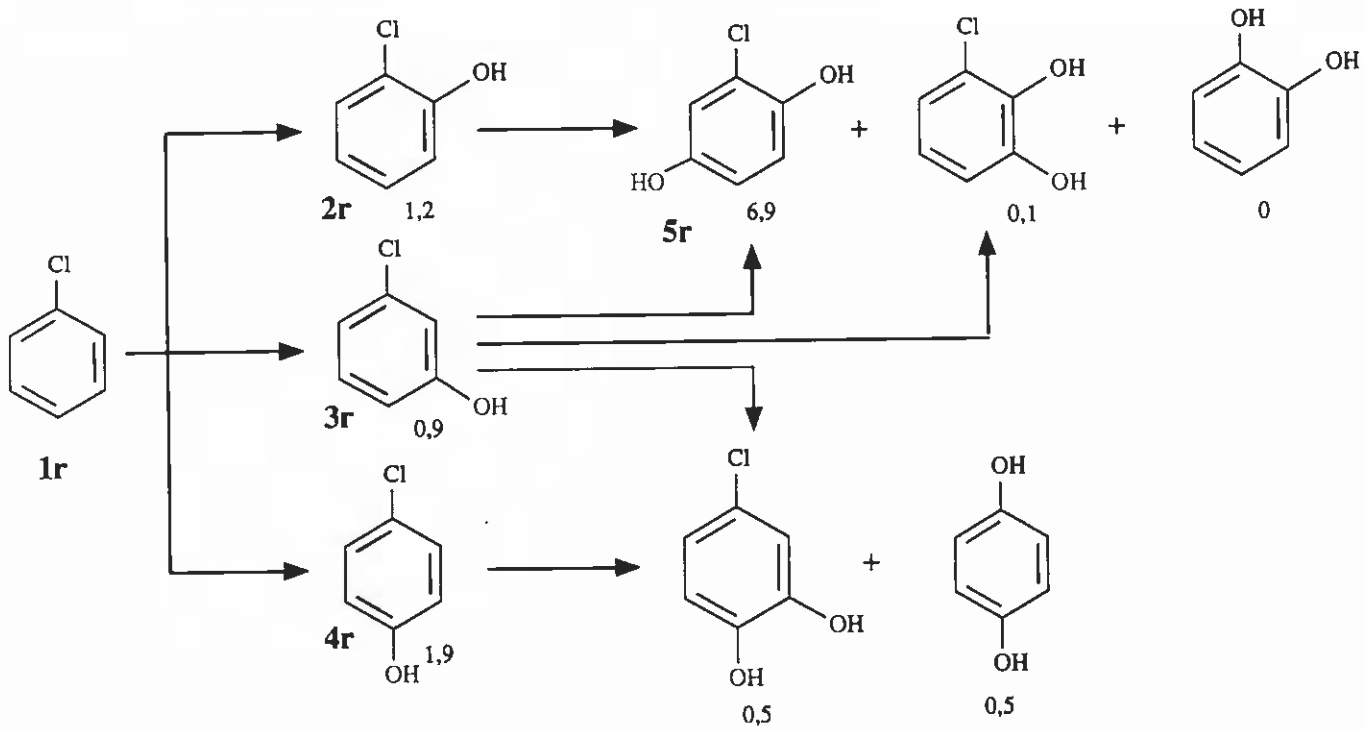


Schéma 21

monochlorophénols reportées dans le tableau 9, 6,9% de chlorohydroquinone correspondrait à une production simultanée de ≅ 3 à 4% de 2,3- et 3,4-dihydroxychlorobenzènes par oxydation des *ortho*- et *méta*-chlorophénols ; or il n'en a été dosé que 0,6%. Il est ainsi fort probable que la plus grande partie de la chlorohydroquinone se forme par une voie distincte de celle des catéchols. Ces

observations nous permettent de dire, en tenant compte du facteur correctif de position, que *%m~%o<%p* et qu'il y a une légère *p*-sélectivité. Si nous supposons que les produits **5s-t** ne se forment pas à partir des phénols correspondants cette sélectivité existe encore pour le bromobenzène, tandis que pour l'iodobenzène elle disparaît puisque les trois phénols **2-4t** sont obtenus dans la même proportion. Pour le fluorobenzène **1q**, il se forme presque autant de *méta*- que de *para*-fluorophénol; nous avons confirmé cette observation en oxydant une solution plus concentrée en ce substrat (5g/20ml CH_3COOH) sous courant d'oxygène. Nous avons obtenu la distribution *o/m/p* ≈ 15/56/29, le *m*-fluorophénol étant alors légèrement majoritaire.

En conclusion, l'hydroxylation des benzènes monosubstitués PhR serait de nature faiblement électrophile compte tenu de l'effet du substituant sur l'oxydabilité du substrat et sur la distribution des phénols.

I.2.3. Hydroxylation de benzènes polysubstitués

Les résultats consignés dans le tableau 10 (p. 38) montrent quelques effets de la polysubstitution sur l'hydroxylation. Dans le cas où tous les substituants sont à effet donneur (Me, OMe), le rendement de l'hydroxylation est important (essais 1-3). Si le cycle porte un substituant à effet attracteur (Cl, CO_2Me) et un ou plusieurs à effet donneur (OH, OMe), l'hydroxylation est toujours importante, l'effet du groupement donneur étant prépondérant. Par contre avec deux groupements attracteurs en position *para* ($COCH_3$, CO_2CH_3), les composés sont presque inertes dans le milieu d'oxydation. Nous avons choisi des composés comportant les susbtituants méthoxylés en position *méta* l'un par rapport à l'autre pour obtenir une hydroxylation importante et minimiser la réaction de déméthylation qui est toujours concurrente, comme le prouve la présence de diarylméthane (essai 2) ; cette réaction est discutée dans le prochain chapitre.

I.2.4. Essais d'étude cinétique

a. Cinétique d'oxydation de l'anisole et du p-diméthoxybenzène

Dans une première partie, nous avons effectué de manière indépendante l'oxydation de ces substrats, par deux méthodes A et B. La première consiste en l'oxydation de quantités identiques de substrat, dans les mêmes conditions expérimentales, sur des intervalles de temps différents. Elle permet d'évaluer de façon précise les quantités de produits de départ et de fer consommées en fonction du temps. Dans la seconde, plus délicate à mettre en oeuvre, nous avons effectué des prélèvements à intervalles réguliers pendant l'oxydation afin de suivre la disparition des produits de départ au cours du temps. Cette méthode ne nous renseigne pas sur la cinétique de disparition du fer.

Les courbes des figures 5a et 5b (p. 39) donnent les consommations en substrats et en fer en fonction du temps dans le cas du protocole A; nous y avons joint celle donnant la consommation du fer sans substrat. Cette méthode très satisfaisante pour l'anisole donne des écarts trop importants pour le *p*-diméthoxybenzène (DMB). Elle nous permet toutefois de tirer plusieurs conclusions. Dans le cas de l'anisole, la consommation est linéaire à la fois pour l'anisole et le fer. De plus les courbes de

HYDROXYLATION DE BENZENES POLYSUBSTITUES

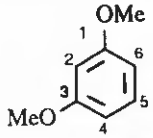
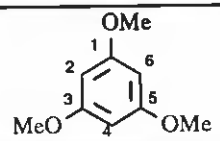
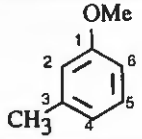
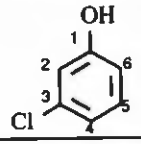
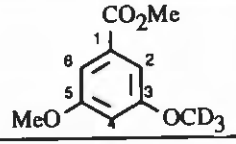
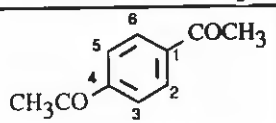
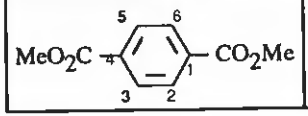
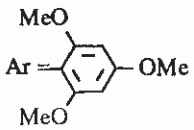
Substrat	numéro d' essai	Hydroxylation % C_1	C_2	C_3	C_4	C_6	Total hydroxylation %	Autres % Produits	Produit de départ récupéré %	Total %
	**1**		6,5		5,3	5,3	17 [31]	1,0 *m*-méthoxyphénol	45	63
	**2**		9		9	9	27 [46]	3,8 Ar_2CH_2	41	71,8
	**3**		4,7		7,6	6,5	18,8 [43]	5,8 *m*-crésol 2,1 oxydation du méthyle	56	82,7
	**4**		2,6		14	8,8	25,4 [45]	-	44	69,4
	**5**		8		13,5	8	29,5 [41,5]	-	29	58,5
	**6**	1,0					1,0 [15]	-	93	94
	**7**						0	-	99	99

Tableau 10 : Tous les rendements sont calculés par rapport au substrat de départ. Entre crochets figurent les rendements calculés par rapport au substrat consommé.



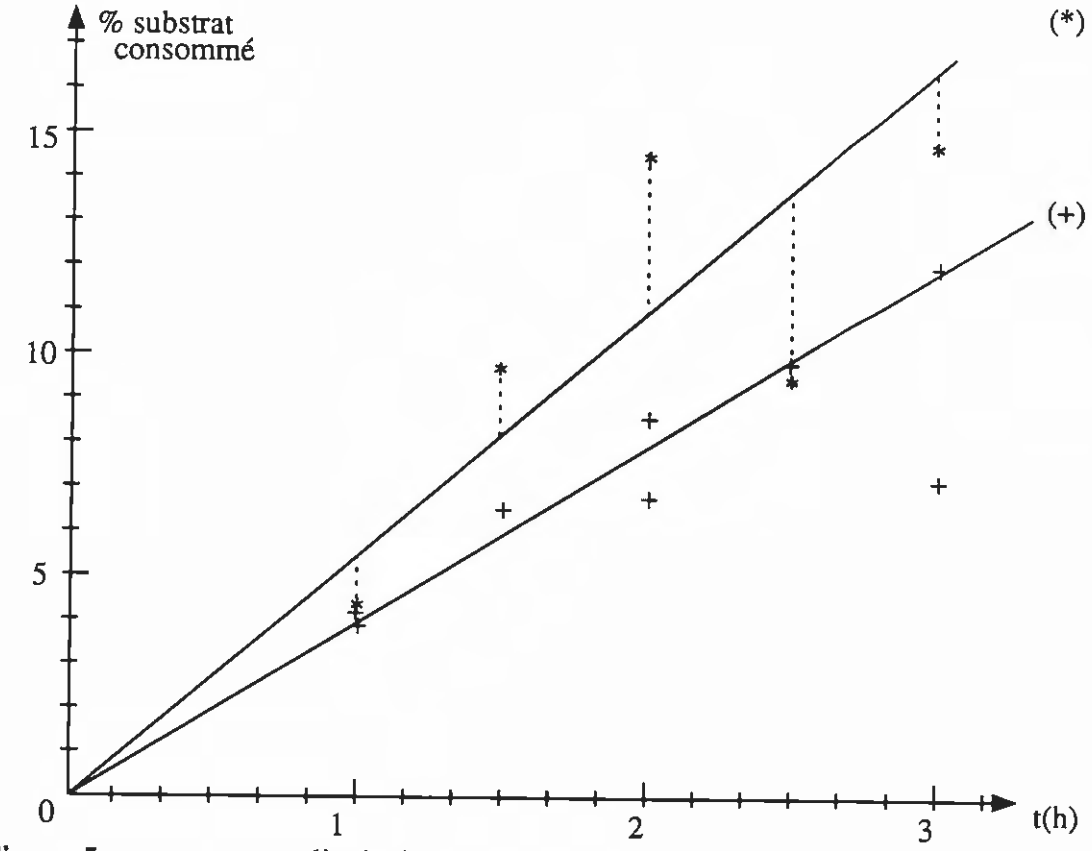


Figure 5a : pourcentage d'anisole (+) et de DMB (*) consommé en fonction du temps (méthode A)

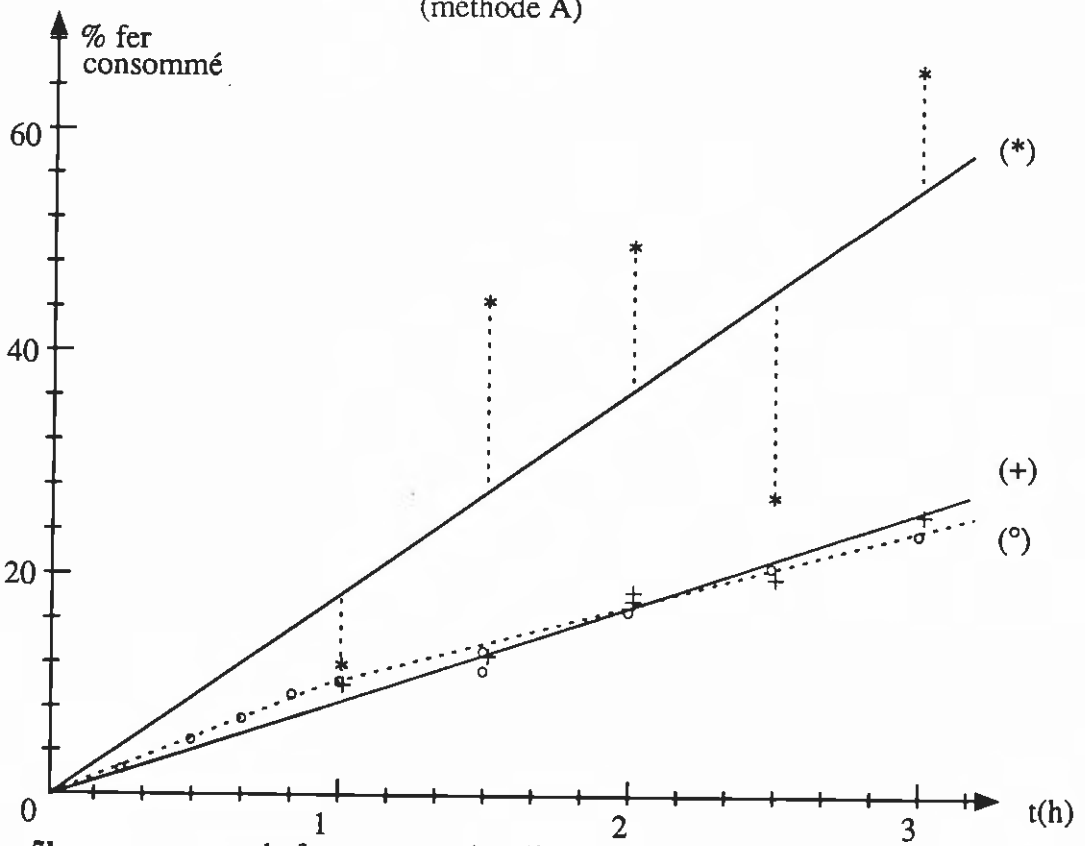


Figure 5b : pourcentage de fer consommé en l'absence de substrat (°), en présence d'anisole (+) ou de DMB (*) - méthode A.

consommation du fer avec ou sans substrat sont très proches ; la présence de ce substrat a donc peu d'influence sur la cinétique de corrosion du fer. Par contre, le *p*-diméthoxybenzène semble accélérer la corrosion lors de certains essais, pour des raisons inconnues. Des oxydations avec un troisième substrat, le *p*-méthoxyphénol, ont conduit à l'observation du même phénomène.
Les courbes de la figure 6 (p. 41) montrent que la méthode B est bien adaptée à notre étude, puisque nous obtenons une disparition linéaire pour les deux substrats. La cinétique est moins rapide que dans l'étude précédente car l'appareillage utilisé est différent (voir partie expérimentale).
Nous avons finalement mené une réaction de compétition en oxydant simultanément l'anisole et le *p*-diméthoxybenzène en quantités équimoléculaires, avec un meilleur renouvellement de l'oxygène, ce qui nous a permis d'avoir une cinétique plus rapide. La disparition des substrats, présentée figure 7 (p. 41), est quasiment linéaire, le *p*-diméthoxybenzène s'oxydant légèrement plus vite que l'anisole. La consommation est non nulle en début de cinétique car nous avons préalablement chauffé le milieu réactionnel sans Fe^0, sous bon courant d'oxygène. Ces conditions étant satisfaisantes, nous avons réalisé des compétitions avec des benzènes monosubstitués.

b. Réactions d'oxydation compétitives de quelques benzènes monosubstitués

La corrosion du fer étant difficilement reproductible car dépendant d'un grand nombre de facteurs (température, débit d'O_2, agitation, état du métal, substrat utilisé), nous avons eu intérêt à oxyder simultanément plusieurs substrats afin de réduire le nombre de réactions de compétition. La méthode de dosage utilisée nous a limités à une oxydation simultanée de quatre substrats et conduit au choix du chlorobenzène comme référence. Nous n'avons pas pu étudier le benzène, trop facilement entraîné dans les conditions d'oxydation. Les figures 8b (p. 42) et 9b (p. 43) décrivent l'évolution de la concentration de sept substrats en fonction du temps ; les fig. 8a (p. 42) et 9a (p. 43) correspondent à des manipulations identiques, mais réalisées en l'absence de fer^0. Ces essais à blanc prouvent que la disparition des composés de départ est bien due à l'oxydation, puisque les concentrations des composés ne diminuent que très faiblement si nous ne rajoutons pas de fer. Nous présentons dans le tableau 11 (p. 44) les constantes de vitesse relatives de disparition de ces substrats.

Notons que ces constantes englobent à la fois les réactions d'hydroxylation et les réactions concurrentes minoritaires telles l'O-déméthylation (cas de R=OCH_3) et l'oxydation du groupe R (si R=CH_3). Ces résultats recoupent ceux précédemment discutés. Les groupes à effets donneurs tels CH_3 et OCH_3 favorisent l'oxydation; ceux qui appauvrissent le noyau benzénique (CN, CO_2CH_3) entraînent une baisse de réactivité. L'ordre d'oxydabilité annoncé pour les trois halogénobenzènes **1r-t** se vérifie également. L'effet de substituant sur la vitesse d'hydroxylation est donc faible, et l'espèce réactive de notre système est peu sélective.

c. Hydroxylation du benzène, cinétique de formation des phénols

Le benzène oxydé par le système Fe^0/O_2/AcOH fournit trois produits d'hydroxylation principaux (Tableau 7, substrat **1a**). Nous avons suivi l'évolution des ces phénols au cours du temps en utilisant la méthode B précédemment décrite dans le cas d'un balayage par l'oxygène pur, puis par l'air. Les

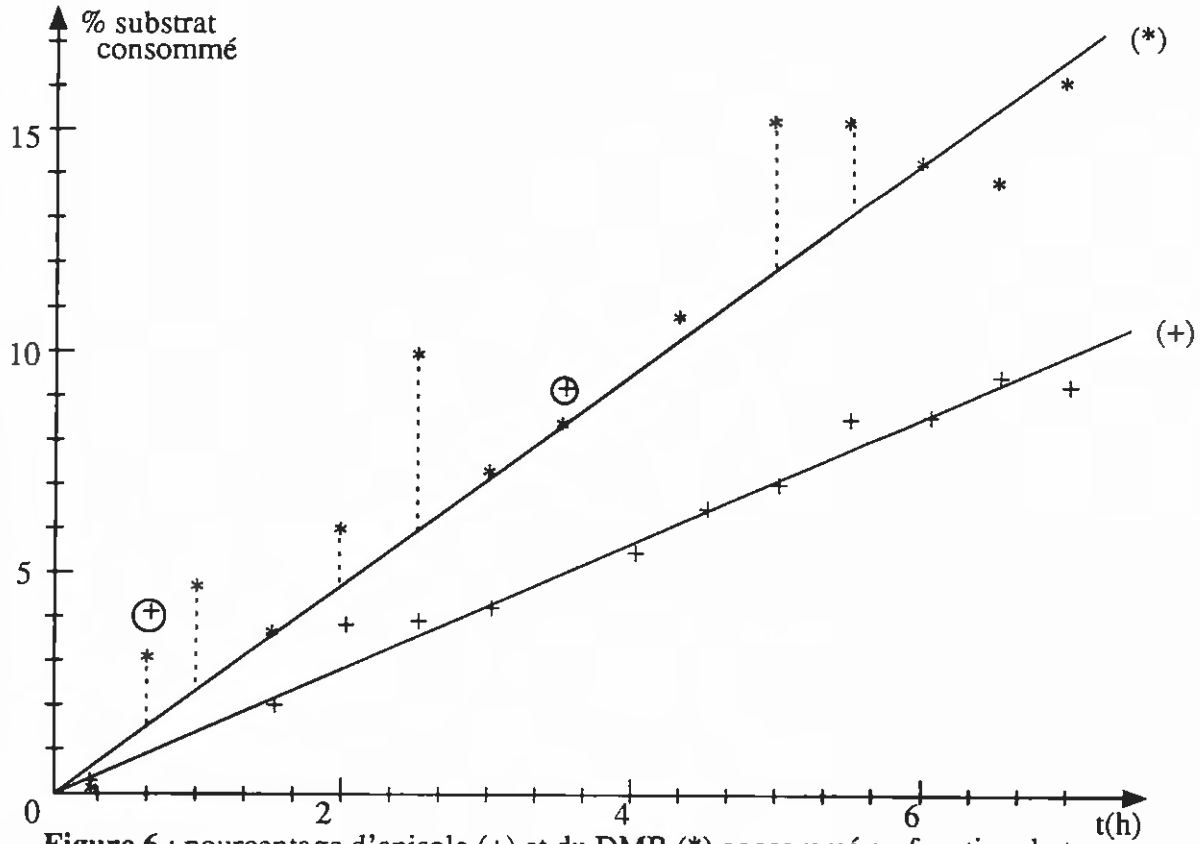


Figure 6 : pourcentage d'anisole (+) et du DMB (*) consommé en fonction du temps (méthode B)

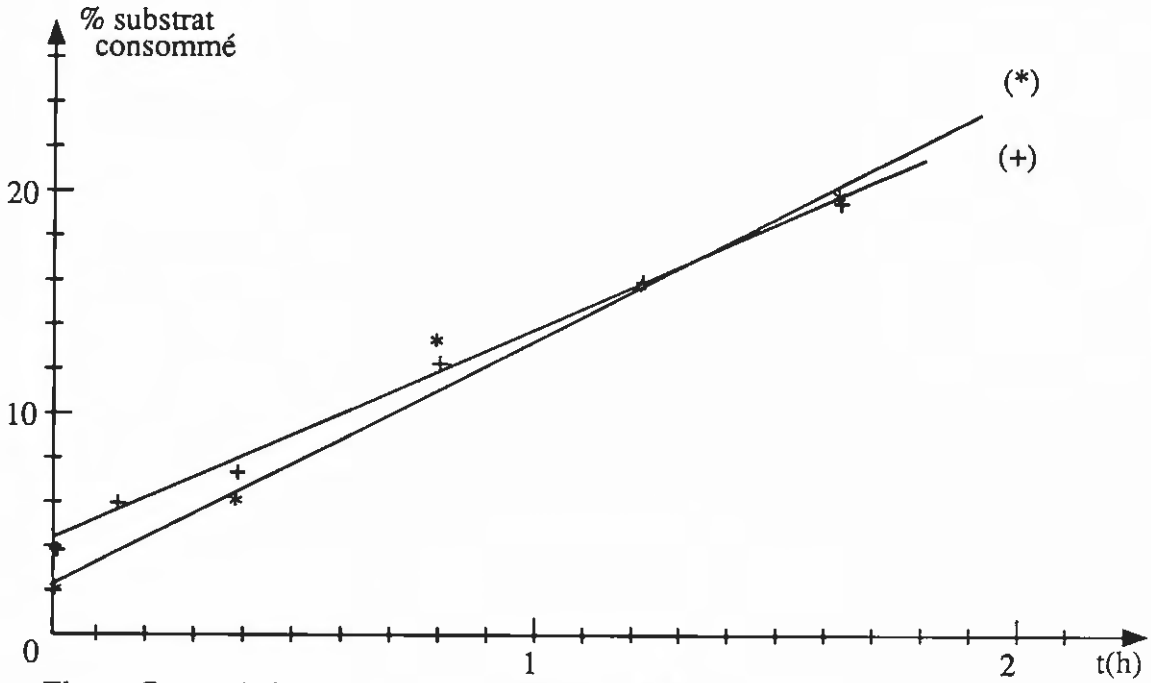


Figure 7 : oxydation compétitive de l'anisole (+) et du DMB(*) par la méthode B

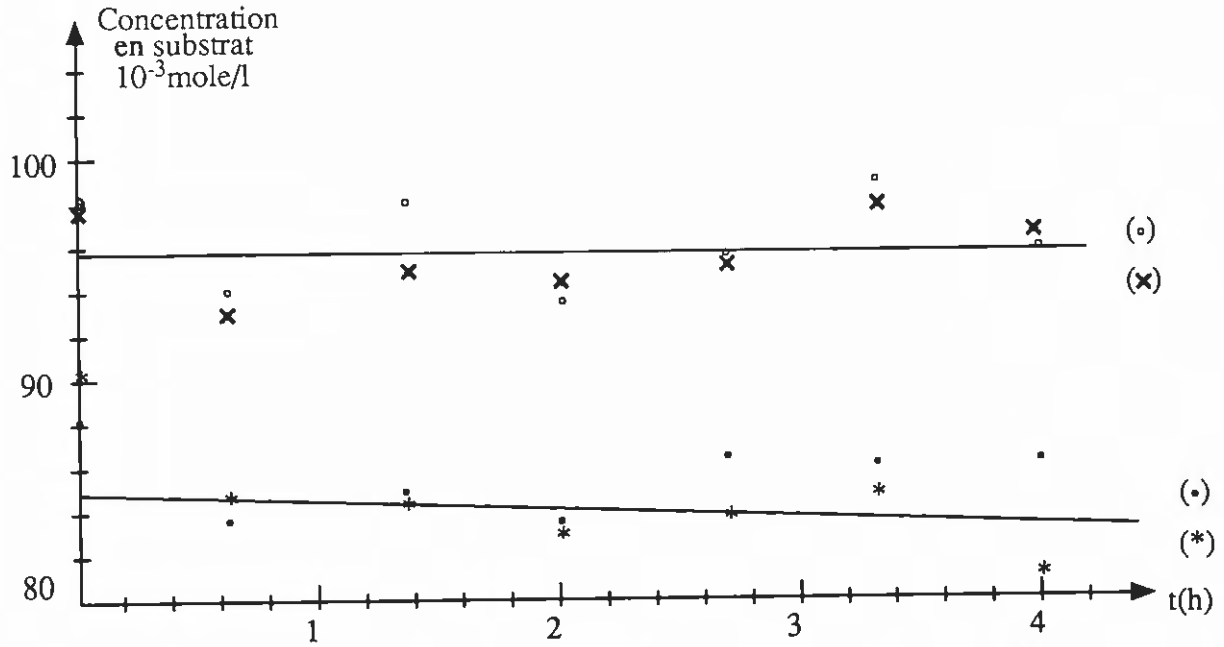


Figure 8a : variation de la concentration de l'anisole (×), du benzonitrile (◦), du toluène (*) et du chlorobenzène (•) en l'absence de fer.

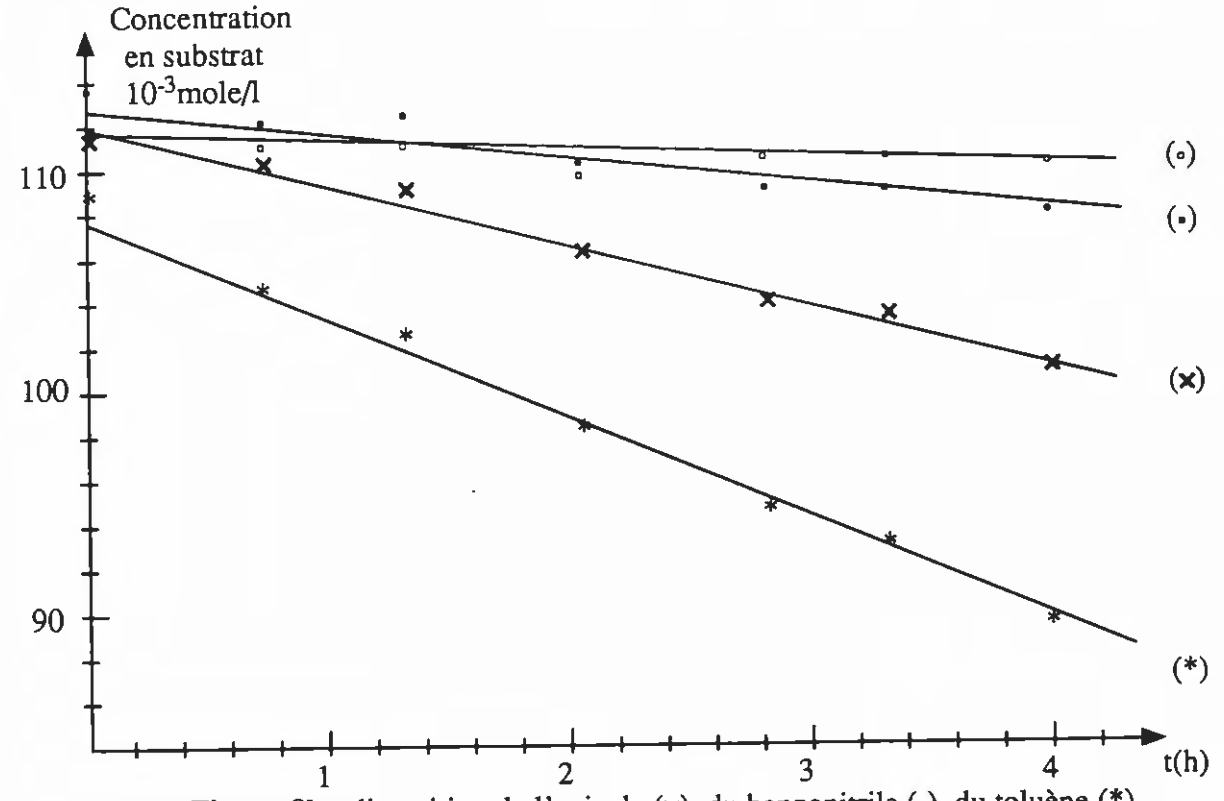


Figure 8b : disparition de l'anisole (×), du benzonitrile (◦), du toluène (*) et du chlorobenzène (•) au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH

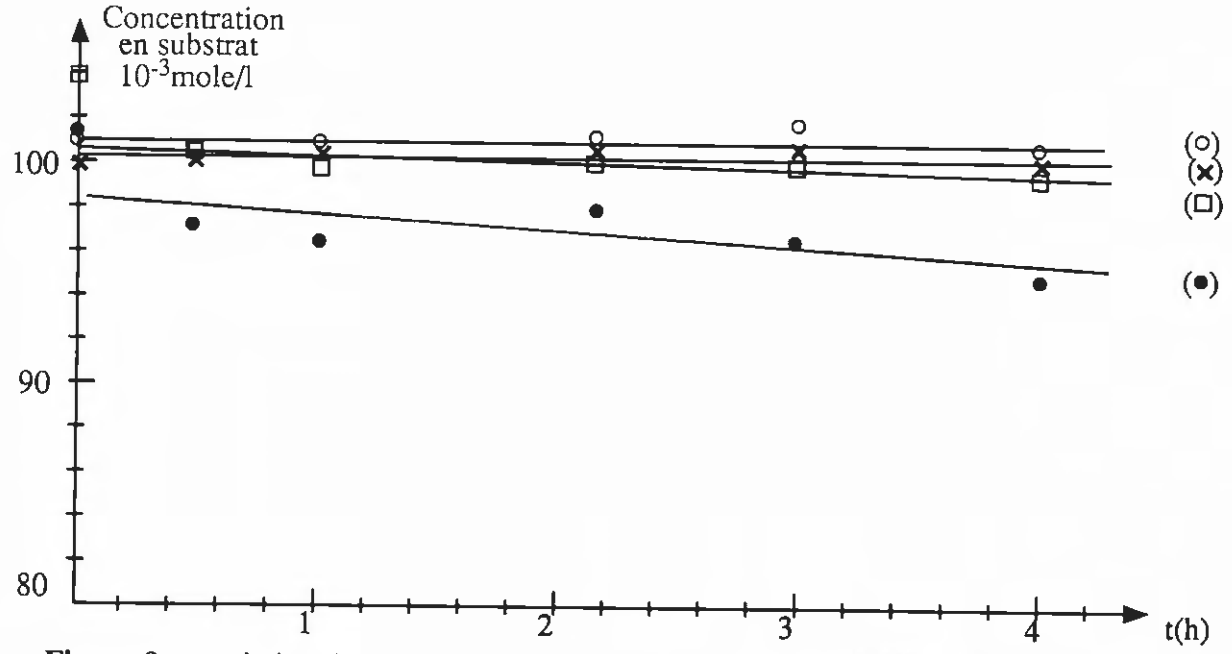


Figure 9a : variation de la concentration du benzoate de méthyle(○), de l'iodobenzène (×) du bromobenzène (□) et du chlorobenzène (●) en l'absence de fer.

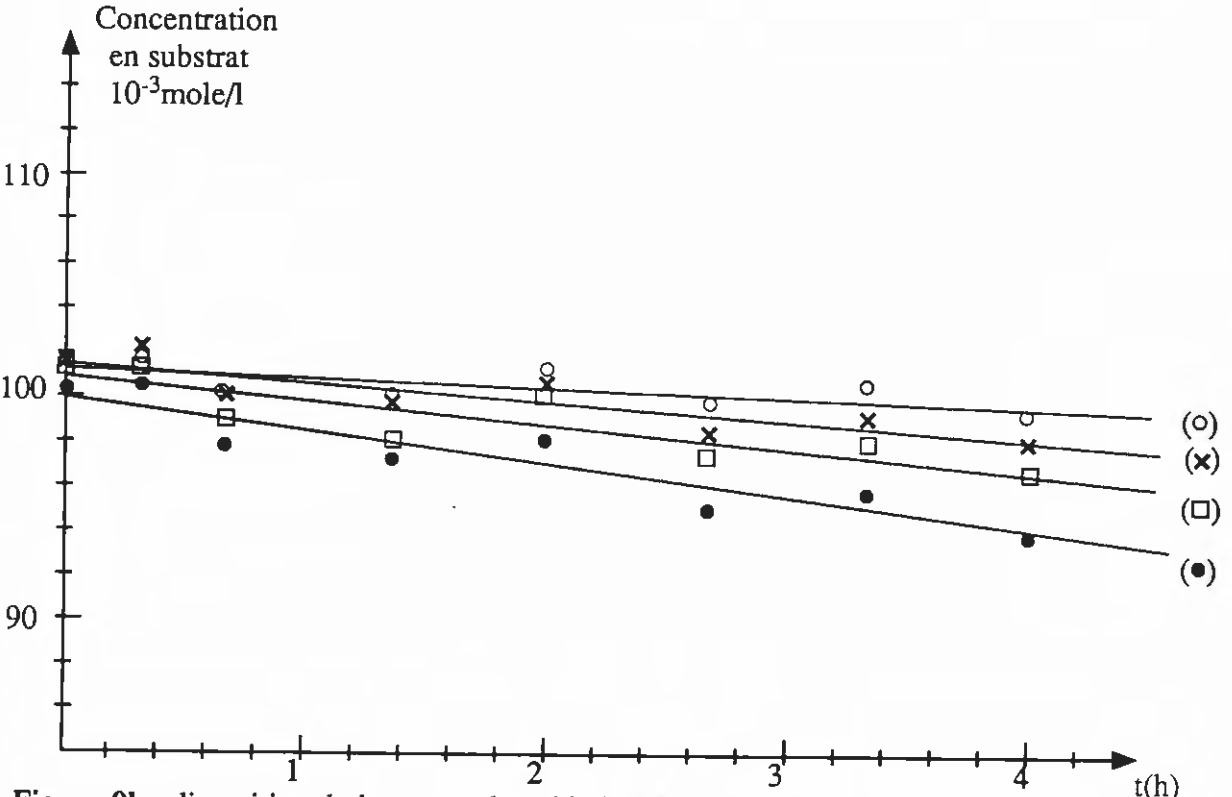


Figure 9b : disparition du benzoate de méthyle (○), de l'iodobenzène (×), du bromobenzène (□) et du chlorobenzène (●) au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH.

Substituant R	Constante de vitesse relative
CH_3	3,3
OCH_3	1,6
Cl	1
Br	0,86
I	0,60
CO_2CH_3	0,29
CN	0,12

Tableau 11 : Constantes de vitesse relatives d'oxydation des benzènes monosubstitués PhR.

courbes de la figure 10 (p. 45) qui correspondent à l'hydroxylation sous atmosphère d'oxygène pur, montrent que les rendements en phénol, hydroquinone et catéchol augmentent linéairement avec le temps. Le catéchol est obtenu en très faible quantité, par contre il se forme légèrement plus d'hydroquinone que de phénol; le rapport [HQ]/[P] représentant la quantité d'hydroquinone divisée par la quantité de phénol a été ajouté. Il est pratiquement constant entre 1h. et 3h., ce qui confirme l'hypothèse de la page 32, à savoir que l'hydroquinone n'est pas obtenue à partir du phénol. Sous courant d'air, le benzène s'hydroxyle beaucoup plus lentement dans nos conditions (figure 11, p. 45). La croissance en produits obtenus est linéaire, pour le phénol et l'hydroquinone, mais cette fois le rapport [HQ]/[P] qui varie peu au cours du temps s'inverse. Il dépend donc de la pression partielle d'oxygène au dessus du mélange. Par ailleurs, nous n'avons pas observé de formation de catéchol.

I.2.5. Effet isotopique du deutérium et "NIH shift"

a. Effet isotopique du deutérium

Nous avons oxydé un mélange équimoléculaire de toluène (X=H) et de perdeutérotoluène (X=D) puis déterminé le rapport k_H/k_D des isomères phénoliques ortho, méta, et para obtenus (schéma 22 p. 46 écrit dans le cas de la *m*-hydroxylation).

L'effet isotopique intermoléculaire (EII) k_H/k_D pour les réactions d'*ortho, méta* et *para*-hydroxylations du toluène peut en première approximation être considéré comme égal au rapport précédent puisque nous savons que la consommation du toluène est linéaire. Ceci suppose également que nous négligions la disparition des crésols par oxydation ultérieure. Les valeurs du tableau 12 (page 46) prouvent qu'il n'y a pas d'effet isotopique significatif.

b. "NIH shift"

* Transposition du deutérium

Dans le tableau 13 (p. 46) sont regroupés les résultats des pourcentages de rétention observés pour les 3 anisoles monodeutérés et les toluène et chlorobenzène *p*-deutérés.

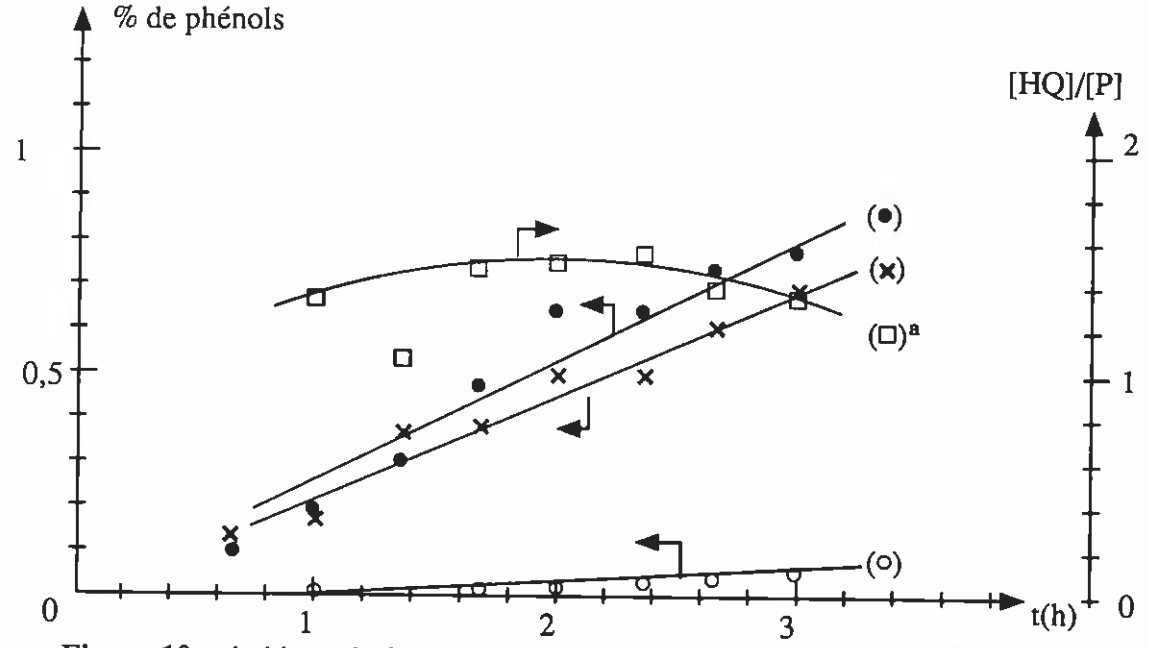


Figure 10 : cinétique de formation du phénol (×), de l'hydroquinone (•) et du catéchol (○) par hydroxylation du benzène sous atmosphère d'oxygène ;. [a]cette courbe représente la variation du rapport [HQ]/[P].

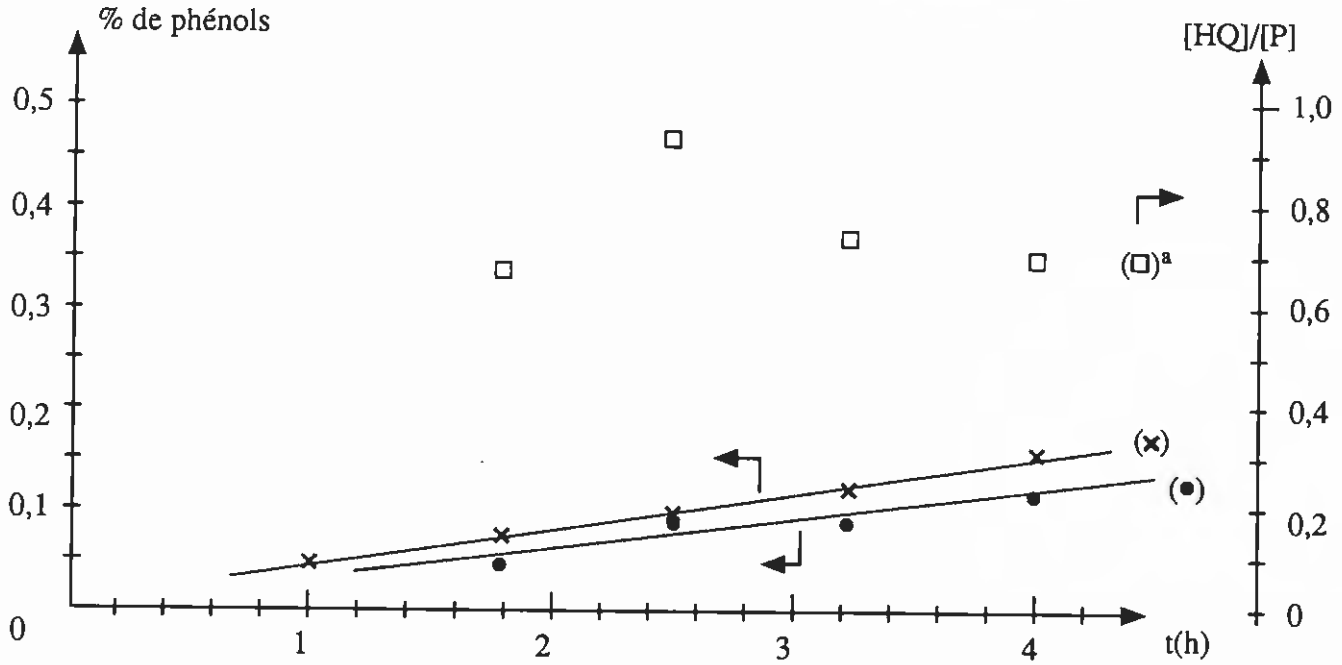
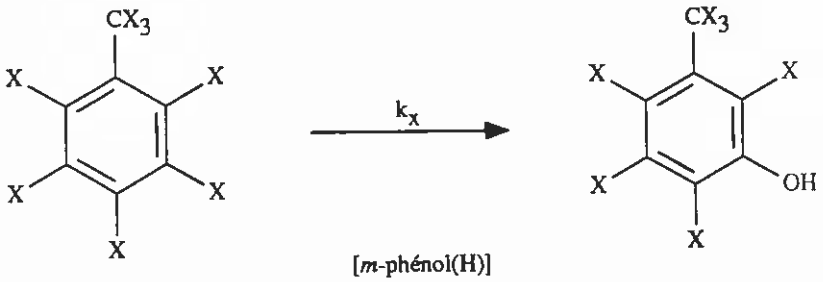


Figure 11 : cinétique de formation du phénol (×) et de l'hydroquinone (•) obtenus par hydroxylation du benzène sous courant d'air ; [a] Ces produits correspondent au rapport [HQ]/[P]



$$k_H/k_D \approx \frac{[m\text{-phénol(H)}]}{[m\text{-phénol(D)}]}$$

Schéma 22

Position d'hydroxylation	*o*	*m*	*p*
k_H/k_D (± 0,05)	1,07	0,95	1,19

Tableau 12 : effets isotopiques observés lors de l'hydroxylation du toluène en fonction de la position d'attaque.

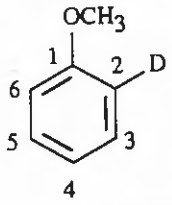
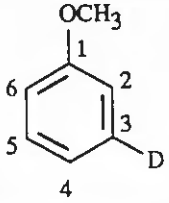
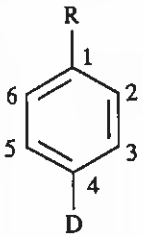
Substrat	**1** (% Deutérium)	Produits (% deutérium)	% rétention du deutérium
	**u** (92)	2-OH (<u>49</u>)	6,5
	**v** (87)	2-OH (83) 4-OH (81)	-
	**w** R = OCH_3 (80)	4-OH (<u>15</u>)	19
	x R = CH_3 (85)	3-OH (79) 4-OH (<u>22</u>)	26
	y R = Cl (95)	2-OH (94) 3-OH (94) 4-OH (<u>8</u>)	8

Tableau 13 : Migration et rétention du deutérium lors de l'hydroxylation avec le système $Fe^0/AcOH/O_2$. Les pourcentages de deutérium qui ont servi au calcul du pourcentage de rétention sont soulignés.

La réaction d'hydroxylation que nous étudions s'accompagne donc bien d'une transposition du deutérium qui dépend à la fois de la position de ce deutérium par rapport au substituant (**1u** et **1w**), et de la nature du substituant (**1w-y**). Notons également que la proportion de deutérium des phénols **2v,4v** et **3x** est légèrement plus faible que celle des composés de départ correspondants **1v** et **1x**, et

ceci bien que l'hydroxylation ne se soit pas faite au pied du deutérium.

* Transposition du méthyle

Plusieurs composés ont donné lieu à cette migration pour conduire soit à des phénols transposés dans le cas du *p*-xylène et du *p*-méthoxytoluène, soit à une cyclohexadiénone dans le cas de l'hexaméthylbenzène. Le schéma 23 ci-dessous résume ces transformations :

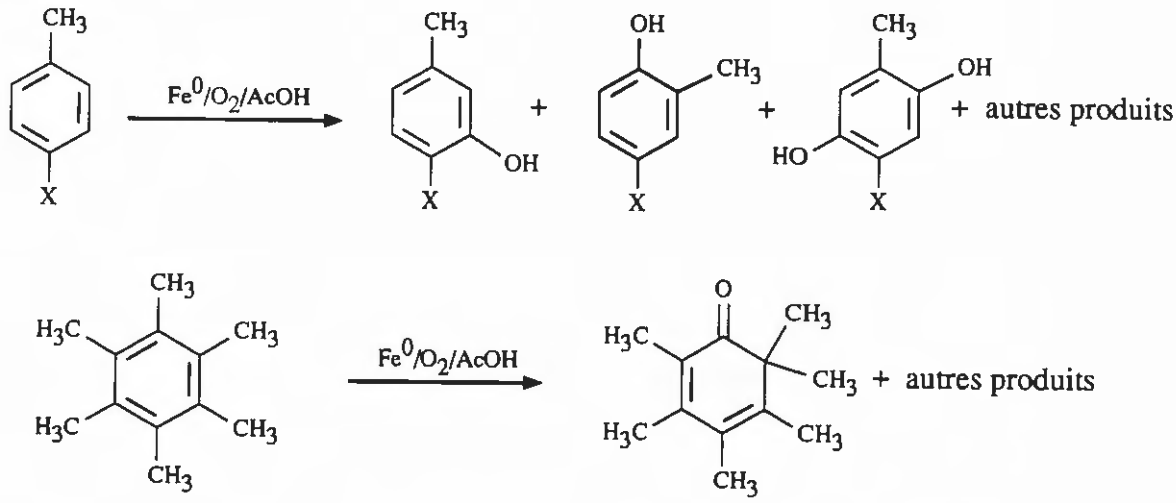


Schéma 23

Dans le cas du *p*-xylène (X=CH_3) la migration du méthyle qui a la même valeur que la rétention puisqu'il ne se fait pas de *p*-crésol (c.a.d. pas de départ de méthyle), est de l'ordre de 5%. Pour le *p*-méthoxytoluène (X=OCH_3), nous ne pouvons pas donner de valeur, puisque le phénol non transposé, soit le 5-méthoxy-2-méthylphénol, s'oxyde et n'est pas isolé. Le phénol transposé correspond à 4% ∓ 1% des phénols d'hydroxylation isolés.
Pour l'hexaméthylbenzène, la cyclohexadiénone obtenue correspond seulement à un rendement de 3,5 %. La formation de ces produits résultant d'une transposition n'est donc pas favorisée.

* Transposition du chlore

Par contre, une telle migration n'a pas pu être observée dans le cas du chlore. En effet l'oxydation du *p*-dichlorobenzène a produit essentiellement le 2,5-dichlorophénol et le *p*-chlorophénol. Ce dernier phénol montre bien qu'une attaque a eu lieu au pied du chlore mais qu'il en est résulté en un départ de l'halogène et non une migration.

I.2.6. Mesures potentiométriques

Avec un galvanostat et un système à trois électrodes, nous avons mesuré le potentiel d'une solution d'acide acétique, à 20 °C, contenant les espèces résultant de l'oxydation de fer en poudre dans l'acide acétique à 60 °C sous oxygène (solution surnageante). Avec une électrode de travail en

platine nous avons mesuré un potentiel de 0,041 V (vs S.C.E.) qui augmente progressivement jusqu'à se stabiliser à 0,104 V (vs S.C.E.), au fur et à mesure que la solution s'enrichit en oxygène et s'appauvrit en espèces ferreuses.

Avec une électrode de travail en fer, le potentiel observé est alors de -0,14 V (vs S.C.E.) ; il correspond au potentiel du couple Fe^{3+}/Fe^0 puisqu'il n'y a pratiquement plus d'espèces ferreuses. Lorsque du fer en poudre est ajouté (l'agitation étant stoppée), le potentiel diminue progressivement et se stabilise à -0,28 V (vs S.C.E.). La solution est alors très appauvrie en oxygène et a une apparence laiteuse. A 90 °C, en cours de réaction, nous avons vraisemblablement un potentiel du même ordre ; ce potentiel correspond plutôt à un milieu réducteur, ce qui est paradoxal puisqu'il s'y effectue des réactions d'oxydation. A deux reprises nous avons toutefois observé une réaction de réduction dans le cas où le substrat utilisé était du nitrobenzène ; la présence anormale d'eau ou d'impuretés pourrait expliquer ces observations.

I - 3. DISCUSSION, INTERPRETATION DES RESULTATS.

I.3.1. Quelques réactions d'oxydations du fer

Au siècle dernier, Würtz faisait état de la préparation de l'acétate ferreux par dissolution de fer métallique dans l'acide acétique concentré et chaud [40] ; il précise également que ce sel absorbe très rapidement l'oxygène pour se transformer en acétate ferrique. Plus récemment Chaudron et coll.[41] rapportent une faible attaque du fer par l'acide acétique cristallisable, attaque dont la vitesse est centuplée par la présence d'oxygène. Effectivement, le fer en poudre se dissout assez rapidement dans l'acide acétique pur en présence d'oxygène (tb. 4, es. 1), cette dissolution s'accompagnant d'un dégagement d'hydrogène et d'une élévation de température. En l'absence d'oxygène (tb. 5, es. 2), la dissolution est plus lente et il faut chauffer pour avoir une corrosion complète du fer; l'aspect blanchâtre observé correspond alors à la présence d'acétate ferreux [40]. La moindre trace d'oxygène provoque un brunissement instantané de la solution qui traduit l'oxydation en espèces ferriques. A 60°C, sous bon courant d'oxygène, nous avons noté, toujours avec du fer en poudre (es. n° 4 p. 29), une consommation rapide du fer et une absence de coloration malgré la présence d'oxygène; l'apparition de la couleur brune correspond là aussi à la consommation de la majeure partie du fer. Les mesures de potentiel confirment ces observations visuelles : le milieu le plus réducteur est obtenu lorsque la solution est blanchâtre, lorsque les ions ferreux sont majoritaires; par contre lorsque tout le fer est consommé et la solution saturée en oxygène (couleur ocre foncé), nous avons noté le potentiel le plus élevé, dû à la présence quasi exclusive de sels ferriques. Le fer en fil se comporte très différemment puisque sa corrosion est minime à 90° C en l'absence d'oxygène (tb. 6, es. 4) ou à la température ambiante même sous 6 Bars d'oxygène (tb. 4, es.5). Sous courant d'air ou d'oxygène, nous avons toujours observé une solution réactionnelle brune, donc contenant des ions ferriques.

De nombreuses réactions peuvent se produire dans ces milieux, considérons les plus simples :

1) le dégagement d'hydrogène correspond à l'attaque directe du fer par l'acide (équation 1) :

$$Fe + 2\ AcOH \longrightarrow Fe(OAc)_2 + H_2\uparrow \qquad (1)$$

Nous avons écrit le sel ferreux sous la forme $Fe(OAc)_2$ plutôt que sous forme ionique, car l'acide acétique est un milieu peu dissociant, aussi les interactions électrostatiques y sont très importantes et les composés d'association ionique ne sont pratiquement pas dissociés.[42]

2) l'oxygène dissous agit sur les ions ferreux (équation 2) :

$$4\,Fe(OAc)_2 + 4\,AcOH + O_2 \longrightarrow 4\,Fe(OAc)_3 + 2H_2O \quad (2)$$

3) le fer peut également réduire les ions ferriques en ions ferreux (équation 3) :

$$2\,Fe(OAc)_3 + Fe \longrightarrow 3\,Fe(OAc)_2 \quad (3)$$

4) nous pouvons combiner les deux précédentes équations pour obtenir l'équation (4) :

$$4\,Fe + 12\,AcOH + 3O_2 \longrightarrow 4\,Fe(OAc)_3 + 6H_2O \quad (4)$$

ou l'équation 5 :

$$2Fe + 4\,AcOH + O_2 \longrightarrow 2\,Fe(OAc)_2 + 2H_2O \quad (5)$$

Avec du fer en poudre, tant que la solution n'est pas brune, nous pouvons résumer les transformations principales par les équations (**1**) et (**5**), l'équation (**1**) étant seule à prendre en compte en l'absence d'oxygène. En fin de réaction, la transformation (**2**) devient prépondérante par rapport à la réaction (**3**) et la solution évolue jusqu'à disparition des ions ferreux. Avec du fer en fil la coloration brune est présente tout au long de la réaction; de plus nous n'avons pas observé de dégagement gazeux. D'après l'essai 5 du tableau 4, nous savons que le fer en fil se corrode très peu en l'absence d'oxygène, aussi il est vraisemblable que peu de fer soit consommé directement par l'acide acétique pour libérer de l'hydrogène suivant (**1**). Le fer est plutôt utilisé pour réduire les espèces ferriques suivant (**3**) et les ions ferreux sont alors oxydés par l'oxygène dissous, suivant (**2**). Comme la consommation du fer est assez lente (quelques heures), la concentration en espèces ferreuses dans la solution est sûrement très faible. L'équation (**4**) résumerait assez bien l'évolution globale du fer dans nos conditions opératoires. Dans cette hypothèse, une mole de fer consommée correspond à 1,5 mole d'eau formée. Si le fer était uniquement transformé en sel ferreux suivant (**1**), l'oxydation ultérieure de ce dernier ne fournirait qu'une demi mole d'eau par mole de fer (équation (2)). Dans le cas de l'oxydation du *p*-diméthoxybenzène, nous avons distillé le milieu en fin de réaction afin d'évaluer par CPG la quantité d'eau produite. Cette masse d'eau correspond à 77 % de la quantité théorique qu'il est possible d'obtenir d'après (**4**). De plus nous n'avons pas pris en compte la fraction d'eau qui est retenue par les sels ferriques en fin de distillation. Afin de l'évaluer nous avons oxydé le fer en l'absence de substrat. La pesée des sels ferriques obtenus montre qu'il y a un défaut de masse qui pourrait correspondre au remplacement partiel des ligands OAc par des ligands OH. Un calcul simple (voir partie expérimentale p. 136) indique que la quantité d'eau ainsi piégée compte pour 28 % de la quantité prévue par (**4**). L'analyse élémentaire des sels de fer provenant d'un essai d'oxydation de l'anisole a donné une valeur proche (27 %). Ces mesures confirment notre hypothèse précédente : le fer sert surtout à réduire les ions ferriques. D'après l'essai 1 du tableau 5, nous savons que ces ions ferriques ne peuvent pas hydroxyler l'anisole à 90 °C. Par contre la présence d'ions ferreux est suffisante pour promouvoir cette hydroxylation et ceci même en l'absence de fer métallique (essai 2, tab. 5).

Toutefois une concentration trop forte d'espèces ferreuses est préjudiciable à l'hydroxylation. En effet, avec le fer en poudre qui génère rapidement beaucoup d'acétate ferreux, les rendements en produits d'hydroxylation de l'anisole n'ont pas dépassé 8 % (tab. 4, ess. 1-4) alors que ces rendements dépassent 14 % avec du fer en fil qui est corrodé plus lentement. L'effet de la température s'explique de la même façon. A l'ambiante, la consommation du fer étant très lente, il y a peu d'acétate ferreux et ce dernier est très vite oxydé par l'oxygène dissous (essai 5, tab. 4). A plus haute température, le fer se corrode plus vite et il y a plus de fer (II) en solution, ce qui entraîne une diminution de l'hydroxylation (essais 8 et 9, tab. 4).

Cette activité d'hydroxylation des ions ferreux en présence d'oxygène a été observée avec de nombreux systèmes modèles antérieurs (cf. p. 10, tab. 2). Excepté dans des cas "simples" comme celui de Fenton, l'espèce active a rarement été bien définie pour ces modèles.

I.3.2. Nature de l'espèce hydroxylante

Nous avons vu, d'après les mesures potentiométriques effectuées, que le milieu que nous étudions est simultanément oxydant et réducteur. De plus les ions ferriques y sont nettement moins oxydants qu'en milieu aqueux. Ainsi la 2,5-diméthylhydroquinone n'est pas oxydée en quinone (tableau I, essai n° 28) alors qu'en milieu aqueux légèrement acidifié, son oxydation par les ions Fe^{3+} est rapide. Le potentiel redox du couple Fe^{3+}/Fe^{2+} est-il suffisamment diminué pour que les ions ferreux soient capables de réduire l'oxygène en eau oxygénée ? Dans le cas des systèmes M^{n+}/O_2, J.R. Lindsay-Smith et coll. [33] ont noté que les ions métalliques capables de promouvoir l'hydroxylation des aromatiques sous oxygène avaient des potentiels redox voisins (E° de Fe^{3+}(EDTA)/Fe^{2+}(EDTA), Cu^{2+}/Cu^{+}, Sn^{4+}/Sn^{2+} et Ti^{4+}/Ti^{3+} de l'ordre 0,15 V vs S.C.E.). En l'absence d'EDTA le fer(II) est inactif, ce que ces auteurs expliquent par l'incapacité du fer(II) à réduire l'oxygène pour produire une espèce hydroxylante. Or nous savons d'après des études plus récentes que dans le cas du système Cu^{+}/O_2, cette espèce est le radical hydroxyle [35-37]. Nous pouvons donc écrire un mécanisme semblable avec les ions ferreux pour générer ce radical qui serait alors l'espèce oxydante (schéma 24) :

$$2\,Fe^{2+}(EDTA) + O_2 + 2\,H^{+} \longrightarrow 2\,Fe^{3+}(EDTA) + H_2O_2 \qquad (6)$$

et

$$Fe^{2+}(EDTA) + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+}(EDTA) + HO^{-} + \boxed{HO^{\cdot}} \qquad (7)$$

Schéma 24

La présence d'EDTA qui complexe davatange les ions ferriques que les ions ferreux [43a] abaisse le potentiel de la solution et permet la réduction de l'oxygène en eau oxygénée. Avec le système $Fe^{0}/AcOH/O_2$ un schéma analogue peut être envisagé avec production d'eau oxygénée et de radicaux hydroxyles, puisque le milieu est plutôt réducteur (schéma 25 p. 51).

Ce schéma semble toutefois être peu probable car il suppose la présence d'un acide fort [35-37], ce qui

$$(AcO)_2Fe^{II} + \cdot OO\cdot \longrightarrow (AcO)_2Fe^{III}\text{-}OO\cdot \xrightarrow{AcOH} (AcO)_3Fe^{III} + HOO\cdot \quad (8)$$

$$HO_2^{\cdot} + (AcO)_2Fe^{II} + HOAc \longrightarrow H_2O_2 + (AcO)_3Fe^{III} \quad (9)$$

$$2\ HO_2^{\cdot} \longrightarrow H_2O_2 + O_2 \quad (10)$$

$$(AcO)_2Fe^{II} + H_2O_2 \xrightarrow{AcOH} (AcO)_3Fe^{III} + H_2O + HO\cdot \quad (11)$$

Schéma 25

n'est pas réalisé dans notre système.

Effectivement l'hypothèse d'un radical hydroxyle comme espèce active peut être écartée par les observations suivantes :

* Avec le système de Fenton le *p*-xylène fournit principalement du *p*-crésol par une réaction d'ipso-substitution sans transposition du méthyle [44]. Or avec le même substrat nous n'avons pas détecté de *p*-crésol et nous avons observé une transposition significative du méthyle (cf. p. 47 et tableau I ess. 28).

* la distribution des phénols qui, comme nous l'avons dit, doit être commentée avec précaution, montre une différence éloquente entre notre système et celui de Fenton. En effet, avec le radical OH· la distribution des nitrophénols est relativement non spécifique, comme pour la plupart des susbtitutions aromatiques homolytiques [45,46] (*o/m/p/* = 24/30/46). Or nous avons observé une très nette *méta*-sélectivité avec le nitrobenzène (tab. 8, substrat **1p**). Cette attaque privilégiée en position *méta* des benzènes monosubstitués s'est d'ailleurs confirmée pour les substituants très attracteurs comme $COCH_3$ et SO_2CH_3 (substrats **1n-o**, tab. 8).

* La présence de deux équivalents de dioxane dans des essais d'oxydation de l'anisole n'affecte pas la distribution des phénols de manière significative (tab. 5, ess. 6). Si le radical OH· était l'espèce active, on devrait observer une baisse du rendement total en phénols, car le dioxane réagit très facilement avec ce radical [47].

* La présence ou l'absence d'eau modifie peu les rendements des produits résultant de l'oxydation de l'anisole (tab. 5). D'après les travaux de Shilov et coll. [48], nous savons que dans l'acétonitrile le système H_2O_2/Fe^{2+} n'est pas capable d'oxyder le benzène en l'absence d'eau ; l'augmentation de la concentration en eau entraîne une augmentation progressive du pouvoir hydroxylant de ce système jusqu'à obtenir des conditions de Fenton lorsque $[H_2O] > 5$ M. Aussi, même si notre système diffère par le solvant (AcOH au lieu de CH_3CN), il est peu probable qu'il fonctionne en produisant de l'eau oxygénée, puis des radicaux OH·.

* Signalons, pour finir, que nous n'avons jamais observé de formation de biphényles, qui sont des produits caractéristiques de l'hydroxylation avec le système de Fenton, même si la présence

d'oxygène défavorise leur formation [29].

Le radical perhydroxyle $HO_2^{\cdot}$ qui est obtenu par réduction monoélectronique de l'oxygène (schéma 25, éq. 8) n'est pas non plus un bon candidat : J.R. Lindsay Smith et coll. ont montré qu'en milieu aqueux cette espèce facilement produite par oxydation de l'eau oxygénée avec des ions cériques oxyde très peu le benzène [49]. Nous pouvons donc écarter le radical perhydroxyle.

Une hypothèse très séduisante est celle de l'espèce ferryle $Fe^{IV}=O$ proposée pour la première fois par W.C. Bray et M.H. Gorin en 1932 [50]. L'acétate ferreux formé par la corrosion du fer dans l'acide acétique sous oxygène pourrait réagir avec l'oxygène pour former une espèce μ-peroxo de fer(III) intermédiaire, qui se couperait avec formation du réactif ferryle (schéma 26) [51] :

$$2(AcO)_2Fe + O_2 \rightarrow [(AcO)_2Fe{-}O{-}O{-}Fe(OAc)_2] \rightarrow 2[(AcO)_2Fe^{IV}{=}O \leftrightarrow (AcO)_2Fe^{III}{-}O^{\cdot}]$$

Schéma 26

Un schéma analogue a été proposé dans le cas du cuivre [52]. En effet un composé μ-oxo du cuivre(II) obtenu par autoxydation du cuivre(I) dans l'acétonitrile a pu être isolé et étudié. Il résulterait du passage par un intermédiaire μ-peroxo du cuivre(II), puis par une espèce cupryle (active dans l'hydroxylation des phénols) suivant (schéma 27) [53] :

$$2\ ClCu^{I} + O_2 \longrightarrow [ClCu^{II}{-}O{-}O{-}Cu^{II}Cl] \qquad (12)$$

$$[Cl{-}Cu^{II}{-}O{-}O{-}Cu^{II}Cl] \longrightarrow 2[ClCu^{III}{=}O \leftrightarrow ClCu^{II}{-}O^{\cdot}] \qquad (13)$$

$$[ClCu^{III}{=}O] + ClCu^{I} \longrightarrow ClCu^{II}{-}O{-}Cu^{II}Cl \qquad (14)$$

Schéma 27

Enfin rappelons que pour les porphyrines de fer nous avons rapporté dans l'introduction au paragraphe 3.2 un mode de formation similaire pour l'espèce $PFe^{IV}=O$ (cf p. 12). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de manière directe l'implication du fer à ce degré d'oxydation, mais les résultats obtenus en sont une preuve indirecte dès lors que le radical hydroxyle n'est pas généré dans le système.

I.3.3. Type de l'attaque

Des quatre mécanismes proposés par D. Jerina et coll. [16] (cf p. 22) pour l'hydroxylation aromatique, seul le mécanisme d'addition-réarrangement reste possible. En effet, la rétention de deutérium observée avec plusieurs substrats élimine d'office les mécanismes d'insertion et d'abstraction. Le mécanisme d'addition directe avec passage par un intermédiaire époxyde ne rend

pas compte de la formation des *méta*phénols dans le cas de l'hydroxylation de plusieurs composés monosubstitués.

Ainsi l'isomérisation des oxydes d'arènes, préparés à partir du toluène en milieu acide ou neutre, ne conduit jamais à l'ouverture de l'époxyde pour donner un *méta*crésol [54] (schéma 28) :

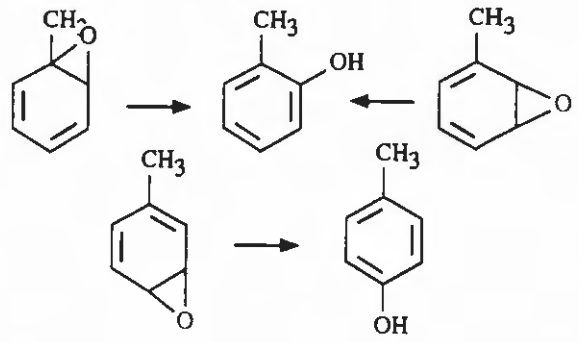


Schéma 28

Nous avons observé la formation des trois crésols avec notre système, notamment 23 % de *méta*crésol.

Nous pouvons donc envisager une addition de l'espèce ferryle sur le noyau benzénique d'une manière cationique ou radicalaire (schéma 29 écrit pour une *méta*hydroxylation).

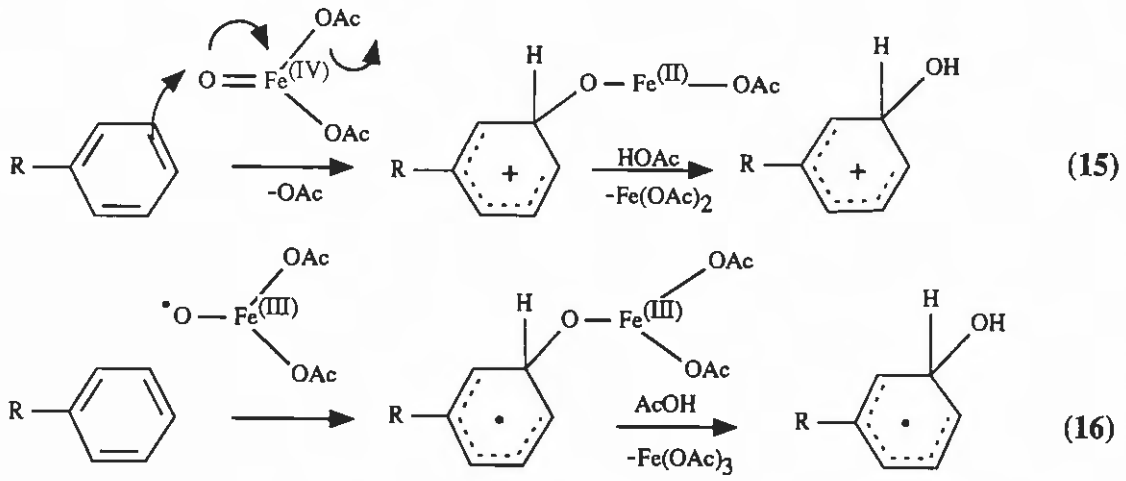


Schéma 29

Les transpositions du deutérium et du méthyle ("NIH shift") observées militent en faveur d'un intermédiaire cationique [55], donc correspondant au mécanisme (15). Néanmoins, l'espèce radicalaire obtenue après addition suivant (16) peut s'oxyder [29,56,57] pour générer une espèce cationique qui peut donner lieu au "NIH shift". Toutefois deux faits importants contrarient cette dernière hypothèse :

* le milieu est plutôt réducteur et il paraît difficile d'y réaliser une telle oxydation. Certains auteurs [58] ont estimé le potentiel d'oxydation du radical hydroxycyclohexadiényle (donc formé à partir du benzène), d'après la valeur connue de son potentiel de réduction de ~0 V (vs. NHE) [59], à

une valeur supérieure à 0,1 V (vs. NHE). Ce potentiel sera sûrement bien plus élevé dans le cas où le cycle est appauvri en électrons du fait de la présence de substituants électroattracteurs [60]. Les potentiels inférieurs à 0 V (vs S.C.E.), i.e. inférieurs à +0,2 V (vs NHE), mesurés pour notre système ne sont pas favorables à l'oxydation de tels radicaux.

* le passage par une espèce radicalaire implique pour certains substrats méthylés, comme le *p*-xylène, le toluène, l'hexaméthylbenzène, un départ de méthyle [44,55], puisque l'intermédiaire alors obtenu est le même que celui résultant d'une addition du radical OH· sur le noyau. Or nous n'avons pas jusqu'à présent observé un tel départ mais plutôt une migration du méthyle caractéristique du passage par un cation arénium [55].

L'addition cationique sera donc retenue pour la suite de l'exposé.

I.3.4. Mécanisme d'hydroxylation

Nous proposons le mécanisme d'hydroxylation résumé dans le schéma 30, écrit ici pour une hydroxylation en *para* de R et *ipso* de Y :

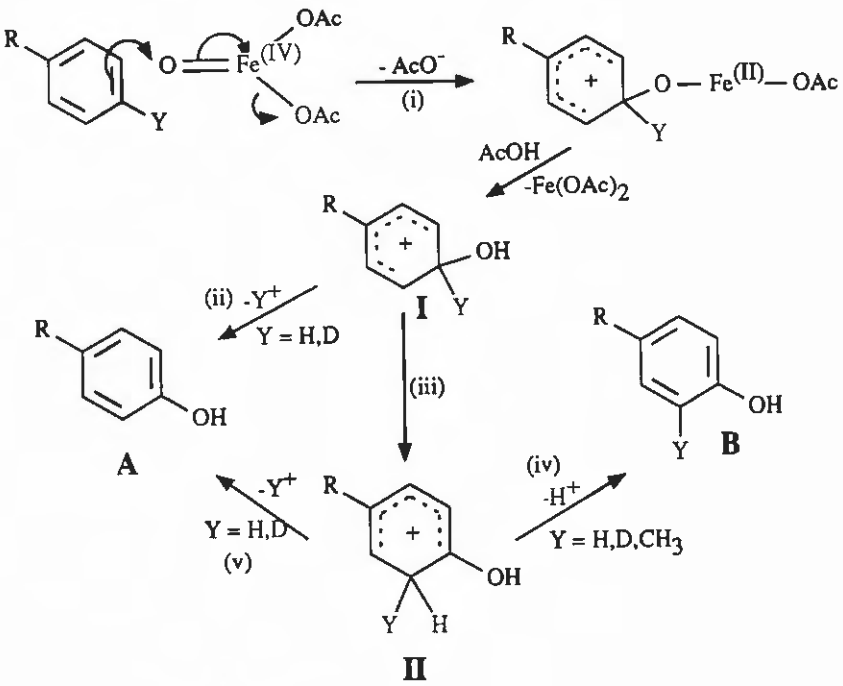


Schéma 30

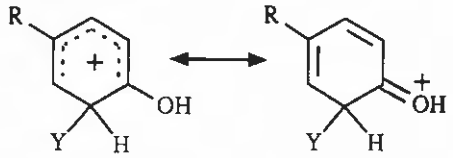
Ce schéma peut être considéré comme une simplification des nombreux mécanismes proposés pour l'hydroxylation par les cytochromes P-450.

Dans une première étape (i) l'espèce ferryle attaque le noyau benzénique et rompt le sextet aromatique par soustraction d'une paire d'électrons. Il se forme un cation cyclohexadiényle et le fer est simultanément réduit au degré d'oxydation 2, avec départ d'un ligand OAc. Une solvolyse par l'acide acétique conduit au cation hydroxycyclohexadiényle **I** qui peut :

- soit perdre directement un ion Y^+ (voie ii, cas de Y = H, D)

- soit donner une transposition 1,2 de Y (voie iii) suivie du départ de H^+ (voie iv pour Y = H, D ou CH_3) ou bien de Y^+ (voie v pour Y = D ou H) ; la séquence (iii, iv) correspond au "NIH shift" déjà mentionné. Pour plus de clarté dans le schéma réactionnel, nous avons solvolysé l'intermédiaire cationique obtenu. Cela semble raisonnable puisque le cation **I** est beaucoup moins acide que le solvant ; on a donc une réaction d'échange acido-basique contrôlée par la diffusion.

La première étape qui s'accompagne d'une réduction au niveau du fer est vraisemblablement irréversible. L'évolution du cation **I** est alors facilitée pour des raisons énergétiques. En effet le départ de Y^+ (voie ii, Y = H ou D) qui est généralement basocatalysé [31] correspond à une réaromatisation du système, donc à un gain d'énergie important ; de même la migration de Y (voie iii) s'accompagne d'une stabilisation, la charge positive pouvant alors se délocaliser au niveau de l'oxygène [31] (17) :



(17)

Finalement le cation transposé **II** en perdant Y^+ ou H^+ s'aromatise pour conduire à un phénol (A ou B). La proportion du phénol transposé B et donc du "NIH shift" dépendra essentiellement de l'importance relative des réactions ii et iii.

Le passage par une espèce cationique telle que l'intermédiaire **I** rapproche la réaction d'hydroxylation étudiée ici d'une substitution électrophile aromatique.

I.3.5. Réactivité et orientation lors de l'hydroxylation des benzènes monosubstitués

Effectivement les "règles" de la S.E. aromatique [61] peuvent être appliquées à notre système : dans le cas d'une hydroxylation d'un composé monosubstitué C_6H_5R :

- si R est à effet mésomère donneur (du type OR', OH, NHR"), se produit un phénomène d'activation (par rapport à R = H) et une orientation *ortho* et *para*.
- si R est seulement inductif donneur, il y a bien activation et légère *ortho*-, *para*-sélection.
- si R est à effet attracteur la désactivation est nette et la *méta*sélectivité augmente avec le pouvoir attracteur du groupement.
- enfin pour R = halogène, la réactivité est sensiblement la même que celle du benzène, alors qu'était prévue une désactivation faible pour le fluor et plus importante pour le chlore, le brome et l'iode. D'autres réactions entrent en compte et deviennent prépondérantes expliquant notamment la formation des hydroquinones. Nous en discuterons ultérieurement (cf. p. 57).

I.3.6. Cas des benzènes polysubstitués

Les quelques essais présentés dans le tableau 11 confirment les observations précédentes.

La présence de plusieurs substituants à effet donneur (OMe, OH) augmente la réactivité du noyau et la quantité de phénol obtenu en stabilisant davantage les formes cationiques intermédiaires [61]. De plus l'orientation en *para* d'un tel groupement est favorisée par rapport à l'orientation *ortho* et cela même en présence d'un groupement encombrant (tab. 10, ess. 5). Par contre, la conjugaison des effets de deux substituants de type attracteur (tab. 10, ess. 6 et 7) inhibe complètement l'hydroxylation par déstabilisation du cation hydroxycyclohexadiényle qui ne se forme plus.

I.3.7. Constantes de vitesses relatives d'hydroxylation de quelques benzènes monosubstitués

Les réactions de substitution électrophiles aromatiques (S.E.) sont en général connues comme étant très sélectives par rapport au substrat [61,62]. Pour la nitration, on observe ainsi des écarts entre vitesses relatives d'un facteur 10^{11} ! Il existe pourtant quelques cas de S.E. aromatiques impliquant des réactifs très électrophiles qui montrent une faible sélectivité par rapport au substrat [63], comme la nitration par NO_2BF_4 dans le sulfolane [61] au cours de laquelle le benzène et ses dérivés polyméthylés réagissent sensiblement à la même vitesse. Ces différences peuvent s'expliquer en faisant intervenir deux types de complexes qui participent à la S.E. (Schéma 31 écrit pour une *para*substitution) [64] :

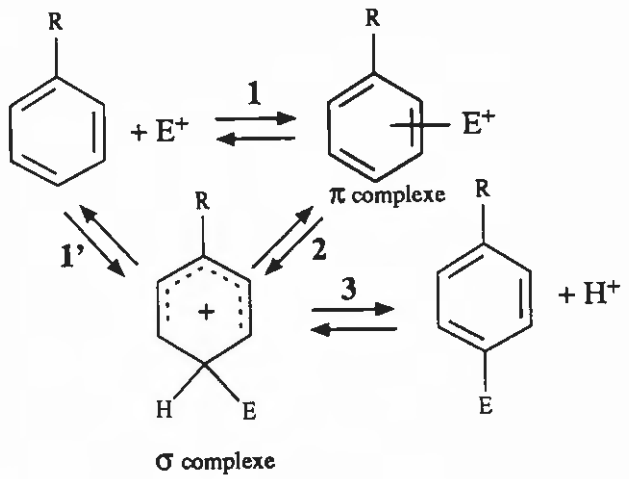
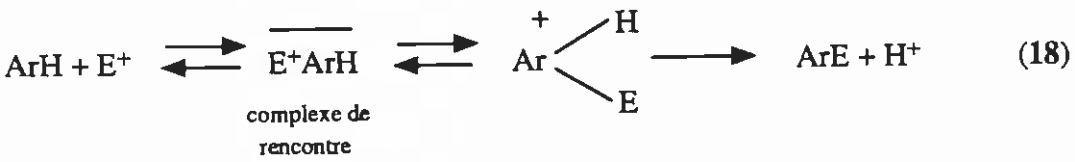
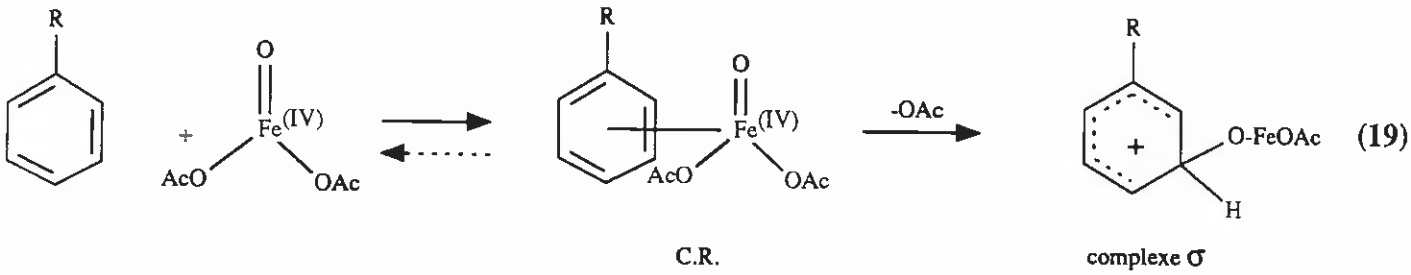


Schéma 31

Dans le cas d'une réaction très sélective, l'état de transition est proche de l'intermédiaire cationique de Wheland (complexe σ), et l'étape lente est alors la formation de ce complexe (**1'**). Sa vitesse est bien sûr dépendante de la nature du groupe R. Par contre si la réaction est peu sélective, l'étape limitante est la réaction de formation du complexe π (**1**) et l'état de transition ressemble dans ce cas à l'aromatique de départ. L'existence de ce complexe π est toutefois controversée, aussi certains auteurs ont proposé le passage par un intermédiaire appelé "complexe de rencontre" (C.R.), dont la formation pourrait être limitante avec des électrophiles puissants [61] (18) :



L'espèce ferryle Fe^{IV}=O étant un électrophile fort puisque capable d'hydroxyler des aromatiques fortement désactivés comme le nitrobenzène, nous pouvons supposer un mode d'action analogue pour expliquer la faible sélectivité observée au cours des hydroxylations compétitives réalisées avec les benzènes monosubstitués ((19) écrit pour une *méta*hydroxylation) :



C.R. complexe σ **(19)**

L'étape lente serait la formation du complexe de rencontre C.R. et non la formation du complexe σ. Par contre le passage par l'intermédiaire cationique conduit à une régiosélectivité qui a été discutée dans le paragraphe précédent. G.A. Olah [63] qui a étudié des cas analogues, a montré qu'avec les substituants donneurs d'électrons comme les alkylbenzènes le rapport des isomères *ortho/para* est proche ou supérieur à 2. En effet, l'état de transition est dans ce cas de type précoce et donc proche de l'aromatique de départ ; par suite le rapport des isomères *ortho/para* reflète la distribution des charges du réactif. Pour R à effet donneur la charge calculée est légèrement plus grande sur le sommet *ortho* [64]. Nous avons effectivement observé un tel effet (substrats **1b-d,g,h,j**) sauf lorsque le substituant R est très volumineux (cas du *t*-butyle). Le résultat concernant le phénol (**1i**) ne peut être pris en compte car le catéchol formé peut se complexer ou s'oxyder plus facilement que l'hydroquinone. Dans le cas des alkylbenzènes, l'obtention d'une quantité importante de *méta*phénol (tab. 7) surtout pour R = tBu, est plus difficilement explicable. G.A. Olah [63] a la plupart du temps obtenu avec le toluène un pourcentage de *méta*crésol assez faible, ce qu'il justifie par l'effet *ortho-*, *para-* orienteur du complexe σ. Si nous admettons que l'hydroquinone substituée **5** provient exclusivement d'un intermédiaire conduisant au seul *ortho*phénol, la valeur du pourcentage de *méta*phénol est alors nettement réduite (voir paragraphe suivant).

Par ailleurs, si l'étape limitante est bien la formation de ce complexe, l'hydroxylation se fait sans effet isotopique nucléaire, puisqu'aucune rupture de liaison carbone hydrogène n'a lieu pendant cette étape. Un effet isotopique de l'ordre de 1 a été obtenu au cours de l'hydroxylation d'un mélange de toluène et de perdeutériotoluène (cf. p. 46). Ce résultat ne permettait pourtant pas à lui seul de conclure en faveur d'un mécanisme faisant intervenir un complexe de rencontre puisque généralement l'hydroxylation, lorsque la vitesse de formation du complexe σ est déterminante, se fait sans effet isotopique [61].

I.3.8. Formation des 2,5-dihydroxybenzènes

La cinétique d'hydroxylation du benzène sous air et oxygène est caractéristique de réactions compétitives (ou parallèles) [65] ; l'hydroquinone ne se forme pas à partir du phénol (on aurait des

réactions en série) mais à partir d'une espèce intermédiaire qui évolue pour conduire soit au phénol, soit à l'hydroquinone et peut-être au catéchol. Nous avons également vu que le rapport [HQ]/[P] dépendait de la pression partielle de l'oxygène, ce qui implique une participation du dioxygène à la formation de l'hydroquinone. Nous proposons les mécanismes suivants pour expliquer sa formation (schéma 32), en nous inspirant des résultats obtenus avec les systèmes de Fenton [31,35] :

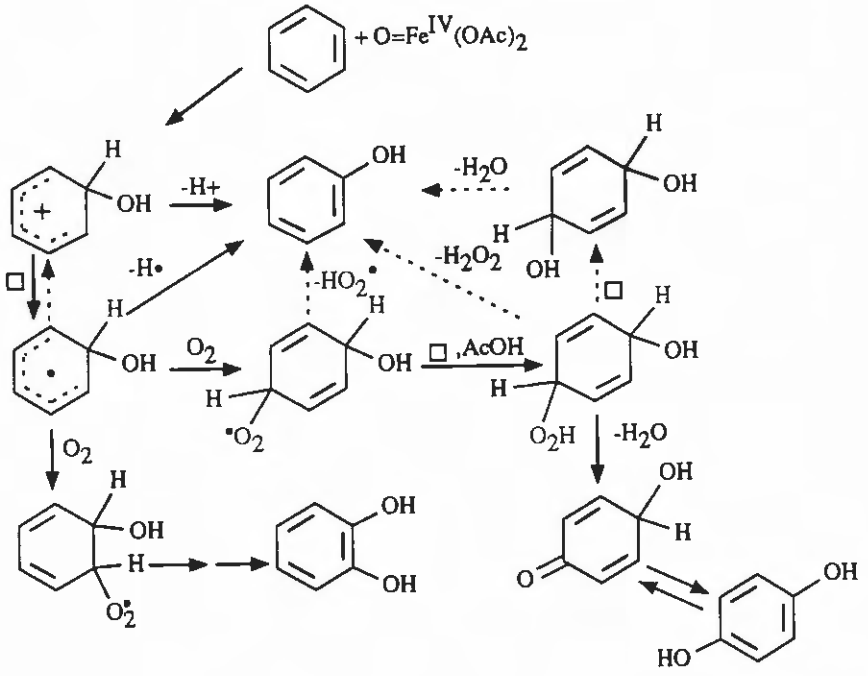


Schéma 32

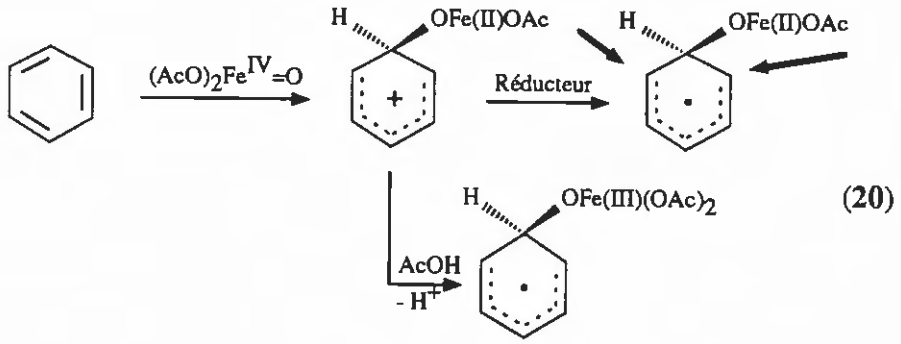
□ signifie une étape de réduction (Fe^0, Fe^{II})

Le milieu est suffisamment réducteur pour que le passage au radical hydroxycyclohexadiényle à partir du cation benzénonium soit possible (cf. p 48).

Dès lors, ce radical peut piéger l'oxygène pour donner des radicaux peroxy, qui ont été mis en évidence par Dorfman et coll. [28a], et qui ont une durée de vie plus longue. Ils peuvent subir une nouvelle réduction avec formation d'un hydroperoxyde qui se déshydrate en catéchol ou hydroquinone suivant la position de fixation de l'oxygène.

Les raisons pour lesquelles seules de faibles quantités de catéchol sont obtenues sont nettement moins claires. Des résultats a priori contradictoires ont été rapportés par différents auteurs. Sasaki et coll. [35c] obtiennent en utilisant un système Cu/O_2 une très faible fixation de l'oxygène en position 2 du radical hydroxycyclohexadiényle, d'une manière analogue à ce que nous observons, l'essentiel de cette fixation se faisant en position 4. Par contre en irradiant une solution aqueuse de benzène à pH 1.3 en présence d'oxygène, ils obtiennent davantage de catéchol que d'hydroquinone et en concluent qu'il ne s'agit pas d'un problème de sélectivité de l'attaque par l'oxygène du radical hydroxycyclohexadiényle en position 4. Ils proposent l'intervention d'un complexe de type CuO_2^+, donc encombrant, qui défavorise la fixation de l'oxygène en position 2 du radical. Très récemment Von Sonntag et coll.[35d] en examinant spectroscopiquement l'hydroxylation du benzène par radiolyse pulsée en milieu aqueux neutre ont montré que la fixation de l'oxygène en position 4 du radical hydroxycyclohexadiényle est favorisée, en accord avec la stabilité plus grande du radical obtenu. Ces dernières observations rejoignent tout à fait nos résultats puisque nous ne travaillons pas en milieu acide fort. L'hypothèse faite par J.R. Lindsay-Smith ne nous semble pas suffisamment convaincante

pour expliquer une telle différence ; toutefois, dans le milieu, il est probable que le radical soit encore complexé sur le fer au niveau de l'oxygène (20) :



(20)

L'approche de l'oxygène en position ortho est alors suffisamment gênée (flèches en gras ci-dessus) pour que la fixation de l'oxygène n'y soit plus possible ou difficile. Le fer encore complexé peut jouer le rôle du réducteur pour donner le radical, ce que nous avons également fait figurer dans l'équation ci-dessus. La plupart des chercheurs qui ont obtenu de l'hydroquinone ou de la benzoquinone par hydroxylation du benzène avec des systèmes type Fenton [31,35,66], ont remarqué un phénomène analogue : le catéchol est toujours produit en très faibles quantités.

La production des 2,5-dihydroxybenzènes **5** pour la plupart des benzènes monosubstitués étudiés (tab. 7 et 8) suit un schéma analogue (schéma 33, écrit pour une *ortho*hydroxylation).

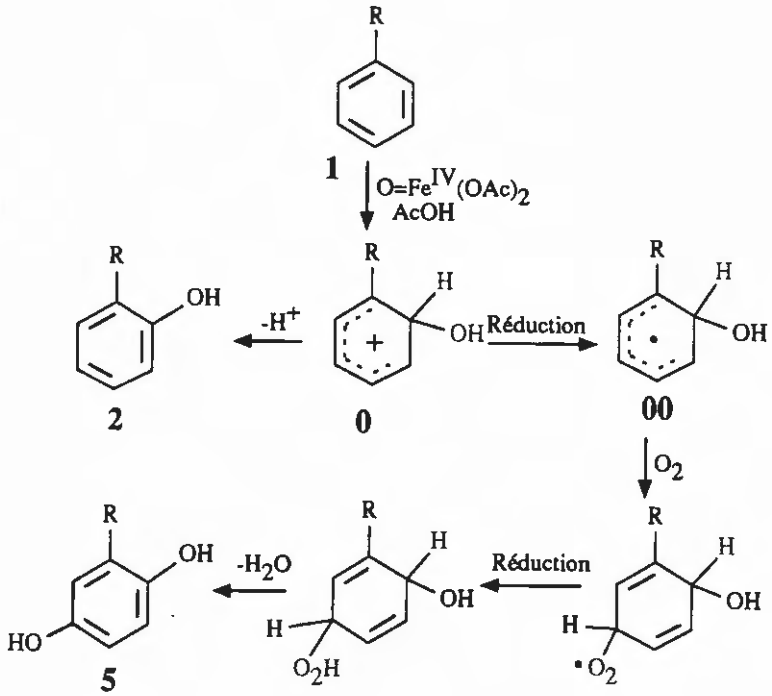
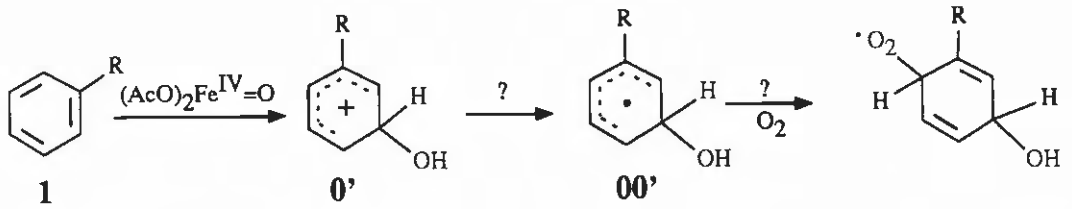


Schéma 33

Seules les attaques par Fe^{IV}=O en position *ortho* et *méta* de l'aromatique C_6H_5R de départ peuvent correspondre à la formation de ces hydroquinones. Nous avons choisi de représenter l'attaque *ortho* car il semble que ce soit le mode préférentiel de formation de **5**. En effet quand la proportion de *méta*phénol est prépondérante pour des raisons d'orientation (Tab. 8 1ère partie) le pourcentage de **5** est plus faible ou nul ; l'intermédiaire radicalaire susceptible d'y conduire (intermédiaire 00', équation 21 ci-dessous), soit ne se formerait pas, soit la fixation de l'oxygène sur

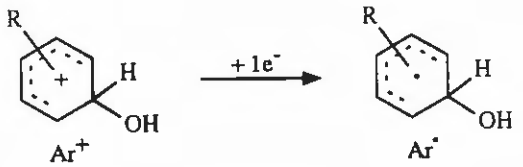
ce dernier serait gênée par la proximité du groupement R.



1 **0'** **00'** **(21)**

Rappelons que dans le cas de substituants très attracteurs la faible proportion (ou l'absence) d'*ortho*phénol détecté est bien due à un phénomène d'orientation et non à un phénomène stérique puisqu'avec le *t*-butyle (**1e**) qui est le groupe le plus encombrant que nous ayons utilisé, nous avons tout de même observé une formation d'*ortho-t*-butylphénol **2e**. Enfin, les faibles pourcentages de 3,4-dihydroxybenzènes et de 2,3-dihydroxybenzènes obtenus pour la plupart des substrats (< 10 % des dihydroxylés dans le cas du chlorobenzène), confirment la faible probabilité d'une fixation d'oxygène en *ortho* d'un hydroxyle dans les radicaux tels que **00** (p. précéd.) ou **00'**(ci-des.).

L'étape-clé permettant d'accéder aux dihydroxybenzènes est donc la réduction de l'intermédiaire cationique initialement formé (22) :



Ar_H : R=H **(22)**

Cette réduction qui se fait sûrement par les espèces ferreuses ou bien par le fer métallique est liée à la nature du groupement R. Si R est à effet attracteur (halogènes, NO_2, $COCH_3$...) le potentiel du couple $Ar^{\bullet}/Ar^+$ augmente par rapport à celui du couple $Ar_H{}^{\bullet}/Ar_H{}^+$ avec $Ar_H = C_6H_6OH$, qui est estimé à ~ 0,1 V (vs NHE) en milieu aqueux [58] et le cation Ar^+ est plus facilement réduit que $Ar^+{}_H$. Le radical $Ar^{\bullet}$, s'il ne se réaromatise pas immédiatement en phénol est susceptible de donner un pourcentage plus élevé de dihydroxybenzène **5** que le radical $ArH^{\bullet}$ issu du benzène. C'est ce qui est observé pour les halogénés **1q-t** (Tab. 8) et dans une moindre mesure pour les autres benzènes désactivés (**1k-n**). Nous avons en effet porté dans les tableaux 7 et 8 le pourcentage α,

$\alpha = \dfrac{\%\,5}{\%2 + \%5} \times 100$ qui correspond à la proportion d'intermédiaire **0** (Schéma 33) se transformant en **5** par fixation d'oxygène. Nous admettons pour cela qu'il se fait peu ou pas de **5** à partir de l'intermédiaire précurseur du *méta*phénol. Par contre, avec les benzéniques portant un substituant à effet donneur, $E°(Ar^{\bullet}/Ar^+) < E°(Ar_H{}^{\bullet}/Ar_H{}^+)$ et les cations correspondants sont plus difficiles à réduire en radicaux que $Ar_H{}^+$. On s'attend donc à une diminution de la quantité des dihydroxyphénols **5** récupérés, ce qui se produit effectivement. Avec les groupements à effet mésomère donneur fort (tab. 7, **1g-j**), ces hydroquinones substituées n'ont été ni isolées, ni produites. Avec les groupements à effet faiblement donneur (**1b-c**) le pourcentage α est bien plus faible que pour le benzène, comme annoncé ci-dessus.

I.3.9. Cas particulier du fluorobenzène

Avec le fluor (tab 8, **1q**) comme substituant du cycle, nous observons un comportement spécial puisque plus de 50 % des produits récupérés (phénol + hydroquinone) correspondent à un départ de fluor.

Ce départ peut très difficilement se faire sous forme d'ion F^+ pour des raisons énergétiques ; effectivement dans le cas de la nitration aromatique un départ d'halogène sous forme d'ion X^+ a été observé uniquement avec le brome et l'iode [64]. Par contre, avec des systèmes type Fenton [26b,36b,67], par irradiation gamma [68] et par action du peroxydisulfate [69] avec le fluorobenzène, de nombreux auteurs ont constaté un départ de fluor sous forme d'acide fluorhydrique. Norman et coll. [26b] ont proposé un mécanisme pour ce départ ; il a été repris et complété par Eberhardt [68a] qui observe deux voies principales de formation du phénol à partir de fluorobenzène (schéma 34) :

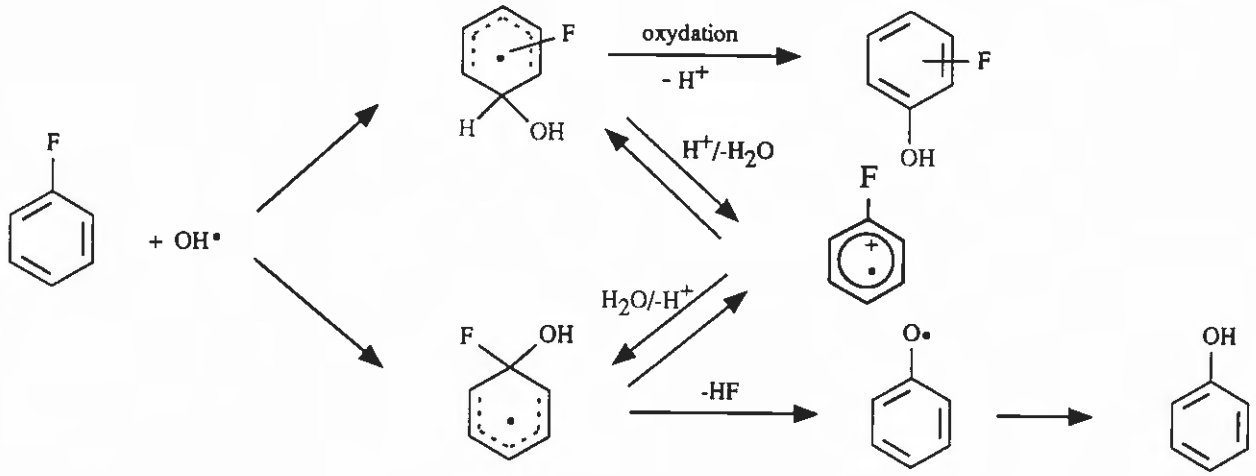
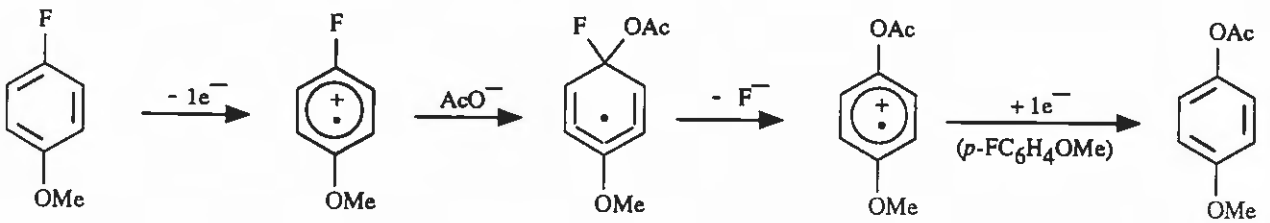


Schéma 34

En milieu acide, en l'absence d'oxydant, seul le phénol est obtenu ; les radicaux fluorohydroxycyclohexadiényles initialement formés s'isomérisent par un processus d'hydratation réversible (confirmé par incorporation d'^{18}O si $H_2{}^{18}O$ est utilisée [70]) en radical 1-fluoro-1-hydroxy-cyclohexadiényle [69] qui est aussi obtenu directement par attaque *ipso* du fluorobenzène. Ce radical qui a une durée de vie très courte [68b] perd du fluor sous forme de HF pour donner finalement du phénol.

D'autre part, au cours d'oxydations anodiques et chimiques de fluoroanisoles, Wistrand et coll. [71,72] ont observé un départ de fluor mais sous forme d'ion fluorure. Ils ont nommé la réaction correspondante qui est initiée par un transfert d'électrons mais qui est non oxydante, $S_{ON}2$. Pour le p-fluoroanisole, l'anion acétate étant le nucléophile, elle s'écrit (25) :



(25)

Ils ont répertorié dans la littérature quelques cas de réactions analogues et ils citent

notamment celle observée par Eberhardt [68a]. Leur principale justification d'un tel mécanisme est qu'une fois la réaction déclenchée une chaîne s'établit, le radical cation après substitution arrachant un électron au fluoroanisole de départ. De plus le passage par un tel radical cation est obligatoire puisque le fluor ne peut partir que sous forme de F^-. Dans le cas de l'oxydation du fluorobenzène par le système $Fe/AcOH/O_2$ la production de phénol (~ 10 % des produits isolés) s'explique par un mécanisme du même type (schéma 35) :

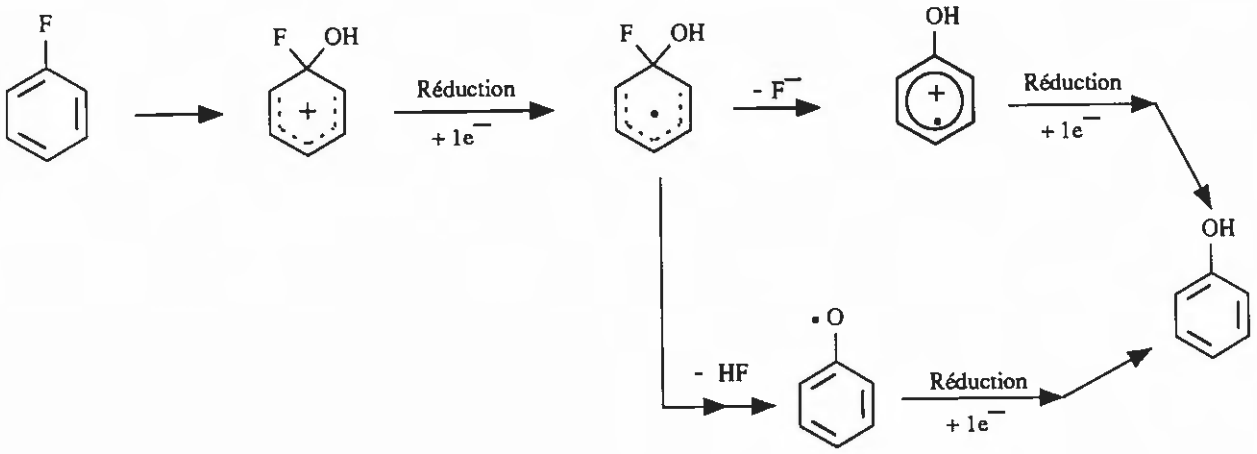
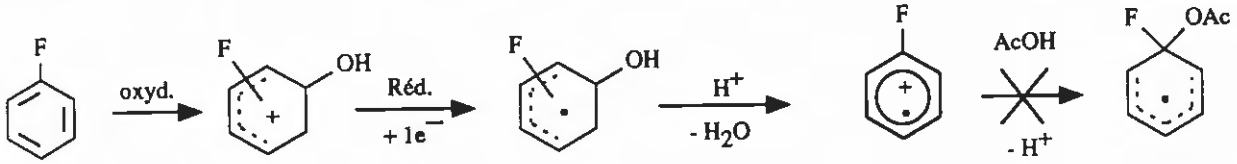


Schéma 35

Il n'est pas possible de trancher à l'heure actuelle entre les deux mécanismes de départ du fluor ; toutefois, comme Fe^{3+} se complexe facilement avec l'ion fluor, il peut assister le départ de F^- pour donner un radical cation. Nous avons exclu le passage par un radical cation du fluorobenzène proposé par Eberhardt [68a] **(26)** :



(26)

parce que le milieu est peu acide et parce que nous n'avons pas détecté de dérivé acétylé correspondant à l'addition de AcOH en *ipso* du fluor. D'autres composés ont donné un départ de fluor analogue : le *p*-fluoroanisole conduit à 4,5 % de *p*-méthoxyphénol et le *p*-bromofluorobenzène à 1,4 % de *p*-bromophénol avec quelques traces de *p*-fluorophénol et absence d'hydroquinone. Le départ du chlore est nettement moins favorisé que celui du fluor : 0,5 % de *p*-méthoxyphénol à partir du *p*-chloroanisole, ce qui nous approche des observations faites par L. Jönsson [72] dans le cas d'un système au cuivre III, donc des conditions d'une $S_{ON}2$.

Le principal produit d'oxydation du fluorobenzène est l'hydroquinone (4,8 %) ; nous avons expliqué sa formation par le mécanisme suivant (schéma 36 page suivante) :

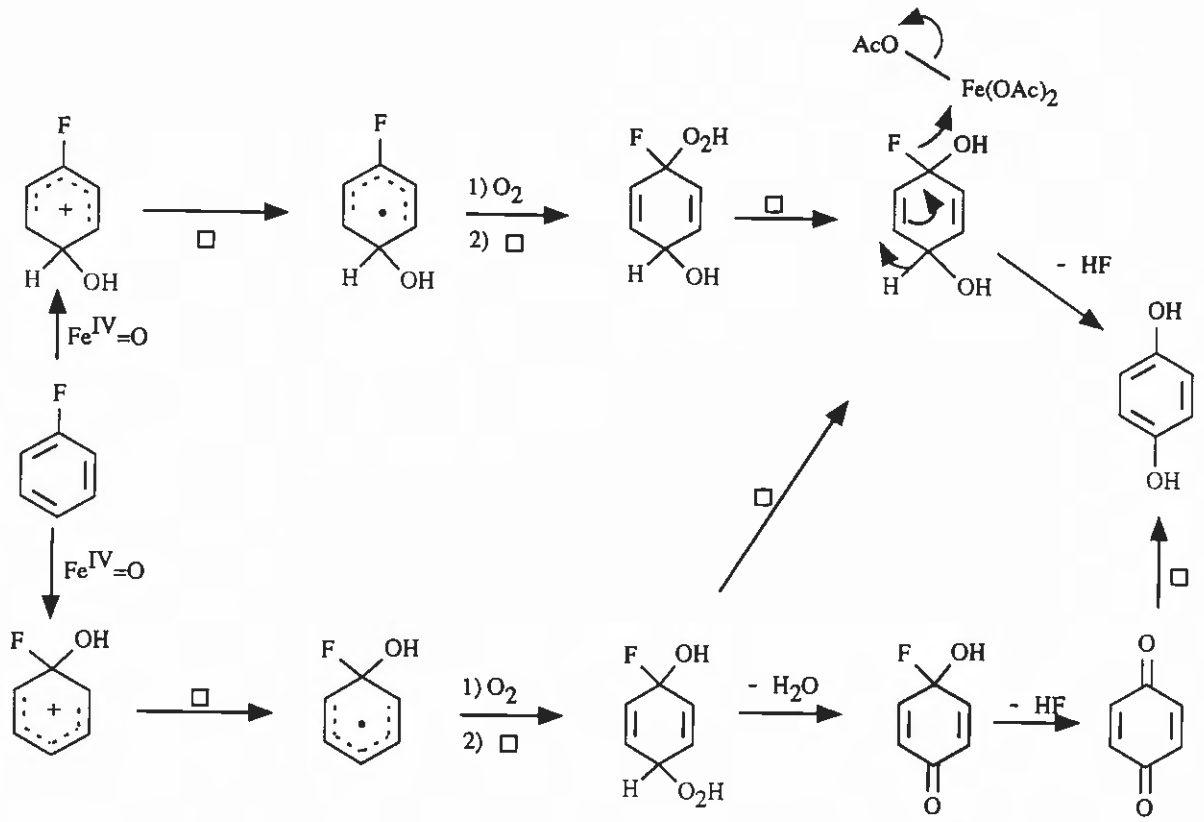


Schéma 36

□ signifie une étape de réduction

L'oxygène est piégé au niveau des radicaux fluorohydroxycyclohexadiényles et après plusieurs étapes de réduction, on a départ de fluor et formation d'hydroquinone. Une variante proposée par Norman et coll. [34] aboutit à la formation de benzoquinone qui est ensuite réduite. La faible proportion de *p*-fluorophénol obtenu (tab. 8, **4q**, 0,9 %) peut s'expliquer par la conversion en hydroquinone de l'intermédiaire responsable de sa formation. Ce schéma ne fonctionne plus si la position *para* du fluor est occupée. Ainsi le *p*-bromofluorobenzène ne donne pas d'hydroquinone.

I.3.10. "NIH shift"

a) *Migration du Deutérium*

Les résultats consignés dans le tableau 13 (cf p. 46) sont significatifs du passage par un ion arénium, puisque dans tous les cas nous avons observé une rétention (donc une migration) de deutérium. Dans le cas de la *para*hydroxylation de quelques substrats *para*deutérés (**1w-y**), qui donne les résultats les plus significatifs, nous avons obtenu une rétention croissant dans l'ordre Cl, OCH_3, CH_3. Ce classement diffère très nettement de celui proposé par Sawaki et coll. [31] (p. 26) qui est $OCH_3 << Cl \leq CH_3$. Pourtant le mécanisme d'hydroxylation que nous avons proposé (schéma 30, p. 54) se confond avec celui du schéma 19 (p. 26) dès l'instant où les espèces radicalaires *para*hydroxycyclohexadiényles sont oxydées par Cu^{2+} en espèces cationiques susceptibles de se

réarranger. Nous avons complété notre schéma réactionnel 30 pour tenir compte des réductions d'espèces cationiques dont nous avons déjà discuté (schéma 37) :

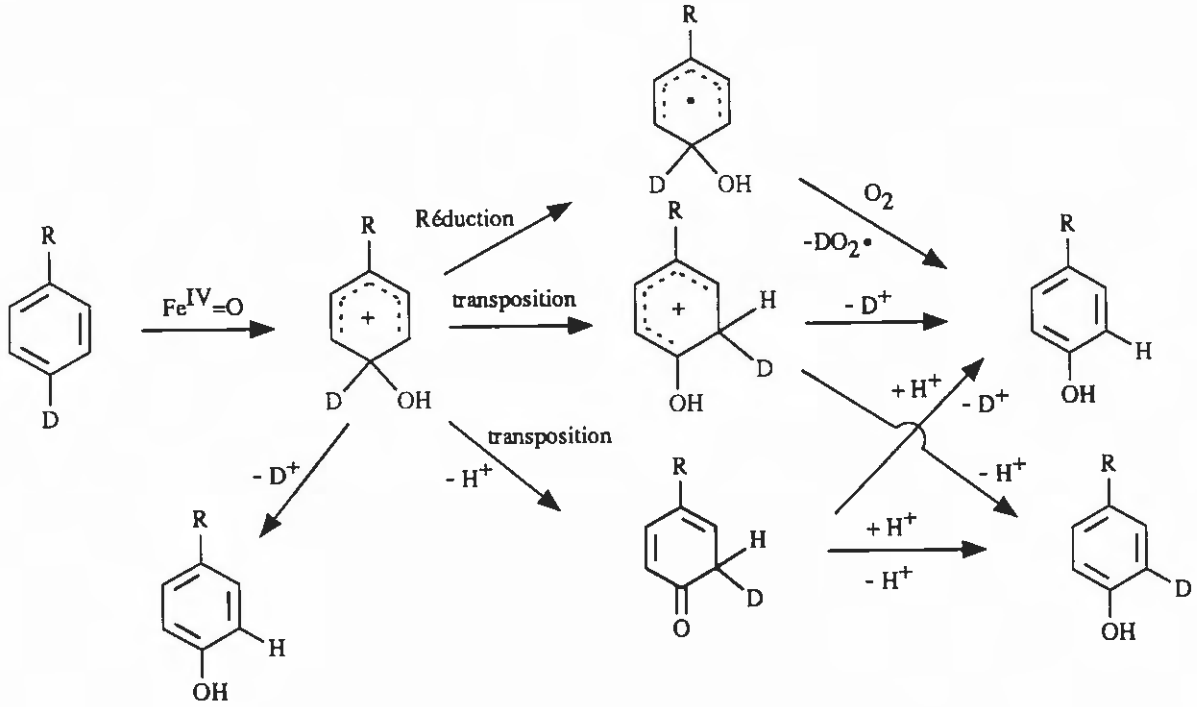


Schéma 37

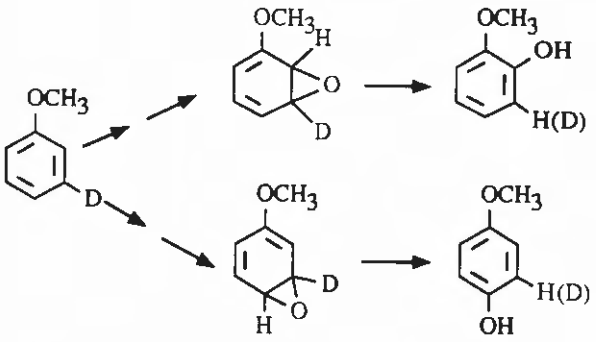
Dans le cas où R = Cl et R = Me, cette réduction des cations *para*hydroxycyclohexadiényles est sans doute notable, puisqu'elle s'effectue avec les cations *ortho* pour donner par addition d'oxygène les 2,5-dihydroxybenzènes correspondants **5r** et **5b**. Cette réaction conduit à un départ de deutérium que nous avons simplifié en $DO_2^{\cdot}$, ce qui abaisse alors le pourcentage de NIH shift. La valeur assez faible obtenue pour le chlorobenzène (**1y**, 8 %) peut s'expliquer par une contribution importante de cette voie de réduction. Une contribution plus faible pour R = Me permet d'obtenir une migration appréciable (**1x**, 26 %), puisqu'alors la transposition du deutérium (qui peut également se faire par un intermédiaire cyclohexadiénone) est favorisée d'après les observations et les calculs de Sawaki et coll. [31]. Pour R = OCH_3, la transposition n'est alors pas favorisée puisqu'elle ne conduit pas à un gain supplémentaire d'énergie par résonance (cf p. 55) ; comme l'étape de réduction est plus difficile avec ce substituant, le cation hydroxycyclohexadiényle a tendance à perdre directement un cation D^+, et la rétention est plus faible (**1w**, 19 %).

La valeur du "NIH shift" observée pour un substituant *para*deutéré est donc essentiellement dépendante du substituant R, mais les possibilités d'évolution du cation initialement formé par des réactions concurrentes en rendent la prévision délicate.

La rétention du deutérium obtenue pour le dérivé *ortho*deutéré de l'anisole (**1u**) est plus faible que pour le dérivé *para*. Deux facteurs peuvent justifier d'une telle valeur ; d'une part l'erreur plus grande sur la mesure puisqu'une seule position *ortho* a été deutérée, et d'autre part le fait que la migration du deutérium ne puisse se faire que sur un seul sommet (en 3).

Enfin la rétention importante observée pour les phénols obtenus par hydroxylation du *méta*deutéroanisole **1v** écarte l'hypothèse du passage par les 2,3-époxyde et 3,4-époxyde qui se

réarrangeraient en *ortho* et *para*phénol suivant (27) :



(27)

puisqu'alors la proportion de deutérium des phénols obtenus serait nettement plus faible. La légère perte de deutérium observée, comme dans le cas du *méta*crésol issu de l'hydroxylation de **1x** (Tab. 14) est plutôt attribuable à un mécanisme d'échange acido-catalysé. D'ailleurs, avec le chlorobenzène *para*deutéré **1y** cet échange qui est défavorisé n'a pas lieu.

b) *Migration du méthyle*

Nous avons déjà commenté cette migration qui est caractéristique des hydroxylations électrophiles impliquant des cations aréniums (cf. Annexe III). Dans la grande majorité des cas elle exclut un départ de méthyle ce qui a permis de préférer un mécanisme d'attaque impliquant des cations. Avec le système Fe^0/O_2/AcOH le taux de migration du méthyle obtenu est très faible parce que l'oxydation du méthyle est une réaction concurrente qui se produit également par une attaque sur le carbone porteur du même méthyle. Ces réactions d'oxydation de chaînes alkyles sont traitées au chapitre III.

I - 4. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons examiné les mécanismes de l'hydroxylation aromatique réalisée avec le système Fe/O_2/AcOH, qui s'est révélé comme tout à fait original. L'espèce hydroxylante de ce système qui n'est pas de nature radicalaire, possède les propriétés d'un complexe oxygéné du fer à haut degré d'oxydation. De très nombreuses hydroxylations ont été réalisées avec un rendement modéré, et ceci même avec des substrats très désactivés ; cette réaction qui, suivant la nature des substituants du noyau benzénique, s'accompagne d'une réaction d'oxydation de ces groupements (O-déméthylation et oxydation benzylique par exemple) est presque toujours majoritaire. La distribution des phénols obtenus et les résultats des études de cinétique et de migration de substituants (D et CH_3) nous ont conduits à proposer un mécanisme d'addition cationique dans lequel l'espèce oxygénée du fer joue le rôle d'un électrophile puissant, donc actif et peu sélectif. Nous avons également mis en évidence la complexité des réactions se produisant dans le milieu, avec un système pourtant très simple, en isolant, puis caractérisant les 2,5-dihydroxybenzènes substitués qui peuvent être obtenus en forte proportion (chlorobenzène). Ces hydroquinones ne sont pas le résultat d'une oxydation ultérieure du phénol mais sont au contraire obtenues par fixation d'oxygène sur un intermédiaire d'oxydation préalablement formé puis réduit.

Si ce système est beaucoup moins sélectif et moins efficace que les cytochromes P-450, il s'est avéré être plus actif avec certains substrats. Son fonctionnement qui fait intervenir des espèces de haut degré d'oxydation du fer (Fe^{IV}) d'une part, et les migrations de substituants observées pendant l'hydroxylation ("NIH shift") d'autre part, le rapproche de ces enzymes . Les mécanismes proposés susceptibles de rendre compte des réactions observées, sont aussi très proches des plus récents mécanismes proposés pour cette famille de monooxygénases. Enfin si l'avenir préparatif d'un tel système semble limité pour des raisons d'efficacité mais aussi "d'agressivité", la préparation des hydroquinones substituées peut être à considérer, en optimisant les conditions expérimentales propices à leur formation , par exemple en augmentant la pression d'oxygène.

-- CHAPITRE II --

O-DEMETHYLATION DES COMPOSES AROMATIQUES PAR LE SYSTEME $Fe^0/CH_3CO_2H/O_2$

II - 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'O-DESALKYLATION DES ETHERS BENZENIQUES

Parmi les nombreuses oxydations du noyau aromatique des monooxygénases, la réaction conduisant à la coupure de la liaison carbone-oxygène des arylalkyléthers suivant l'équation (28), revêt une importance capitale dans la métabolisation de nombreuses substances naturelles qui possèdent cette fonctionnalité. Relativement bien comprise et beaucoup travaillée dans le cas des systèmes enzymatiques, son étude a été assez peu abordée dans le cas des systèmes modèles. Nous avons essayé d'en comprendre le mécanisme en utilisant notre propre système oxydant, principalement par l'étude de l'O-déméthylation de différents dérivés de l'anisole. Avant d'exposer nos résultats, nous allons résumer les travaux qui ont conduit à une meilleure connaissance de cette réaction.

$$Ar\text{–}O\text{-}R \xrightarrow[P\text{-}450]{\text{enzyme}} Ar\text{–}O\text{–}H + R' \qquad (28)$$

Ar = cycle benzénique susbtitué ou non
R = groupement alkyle
R' = aldéhyde ou cétone

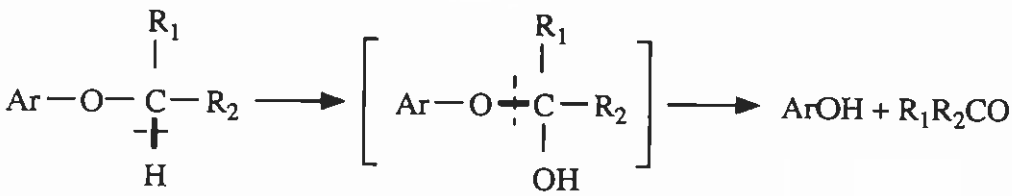
II.1.1. O-Désalkylation enzymatique

Cette réaction était déjà connue au siècle dernier puisque Mörners [73] isola de l'urine de patients traités oralement avec de la phénacétine, un sel provenant de sa déséthylation. D'autres chercheurs [74-78] ont confirmé la coupure de la fonction éther par des expériences *in vivo* avec des dérivés aromatiques méthoxylés et éthoxylés. Elle fut reproduite *in vitro* par Bernheim [79] qui mit à incuber de la codéine avec des tranches de foie de rat et détecta un produit phénolique. Peu après Adler [80-81] identifia la morphine comme produit de déméthylation de la codéine *in vitro*. La plupart des études ultérieures [82-84] qui furent menées *in vitro* avec des extraits de foie, en présence d'oxygène et de cofacteurs, conduisirent Brodie et coll. [85] à proposer le mécanisme de

O-déméthylation, suivant (29) :

$$R{-}O{-}CH_3 \longrightarrow \underset{\text{instable}}{[R{-}O{-}CH_2{-}OH]} \longrightarrow R{-}OH + HCHO \qquad (29)$$

Renson [86] puis Mitoma [87], Foster [88], Watanabe [89], Lindsay-Smith [90-91], ou encore Miwa [92], en utilisant des dérivés méthoxylés marqués avec de l'oxygène 18 ou du deutérium étayent ce mécanisme, qui est généralisé ci-dessous (30) :



$$Ar{-}O{-}\underset{H}{\underset{|}{\overset{R_1}{\overset{|}{C}}}}{-}R_2 \longrightarrow \underset{\text{hémi-acétal}}{\left[Ar{-}O{-}\underset{OH}{\underset{|}{\overset{R_1}{\overset{|}{C}}}}{-}R_2 \right]} \longrightarrow ArOH + R_1R_2CO \qquad (30)$$

La liaison O-C alkyle est rompue au cours de la réaction. Ce n'est pas le groupe alkoxy qui est déplacé par le groupement hydroxy suivant un mécanisme de substitution ipso. La liaison C–H est coupée initialement en une espèce radicalaire qui conduit, par oxydation, à l'hémiacétal [87] :

$$ArO{-}\underset{H}{\underset{|}{C}}R^1R^2 \xrightarrow{-H\cdot} ArO{-}\underset{\cdot}{C}R^1R^2 \xrightarrow[\text{enzyme}]{[O]} ArO{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}}R^1R^2 \qquad (31)$$

La partie alkyle étant oxydée pour donner un aldéhyde ou une cétone, la réaction porte le nom d'O-désalkylation oxydante. Pour cette raison, cette réaction est considérée, à juste titre, comme une réaction d'hydroxylation d'alkane.

II.1.2. O-Désalkylation réalisée avec des systèmes modèles

a) Résultats

En 1954 Undenfriend et coll. [93-94] déséthylent la phénacétine avec un faible rendement (3 % par rapport au substrat) grâce à un système utilisant l'oxygène de l'air, du sulfate ferreux, de l'EDTA et de l'acide ascorbique en milieu tamponné à pH 6,5.

Par la suite, de nombreux autres systèmes ont permis de réaliser cette désalkylation. Nous en avons résumé quelques uns dans le tableau 14. Nous y avons fait figurer le rendement en produit phénolique de coupure.

O-DEMETHYLATION AVEC LES SYSTEMES MODELES

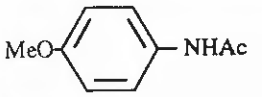
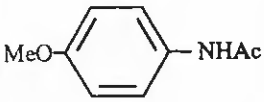
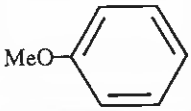
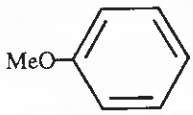
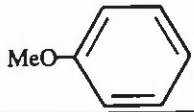
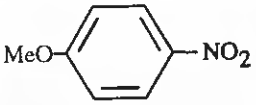
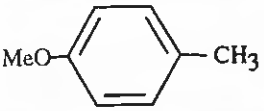
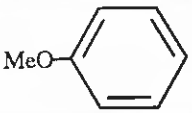
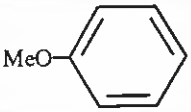
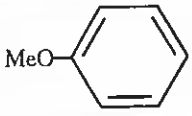
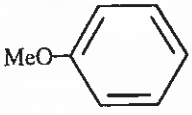
Substrat	Système utilisé	Rendement en % Phénol de déméthylation	Références
	Udenfriend	3	94
	Udenfriend Fenton modifié $Sn^{2+}/HPO_4^-/O_2$ Udenfriend + ascorbate $Fe^{3+}/P_2O_7^{4-}/O_2$ $Cu^{2+}/Ascorbate/O_2$ $Fe^{3+}/EDTA/Fe_{métal}/O_2$	5.8 9.1 10.1 8.9 3.7 9.1 5.7	95,96,97
	^{60}Co/Ray. gamma/H_2O	< 0.1	98
	Fenton	0,2	26b
	Hème/HTB	40	99
	Hème/C_6H_5IO	traces	100
	Hème/TGE/O_2	2.8	101
	Haemin/C_6H_5IO	0.03	102
	$Fe^{++}/EDTA/O_2$ réducteur électrochimique	2	103
	MnTPP(Cl)/C_6H_5IO	traces	104
	MnTPP(Cl)/O_2/Zn	0.1	105

Tableau 14 : EDTA = Ethylènediamine-N,N,N',N'-tétraacétate de sodium, HTB : Hydroperoxyde de *t*-butyle ; TGE : Mercaptoacétate d'éthyle.

La plupart du temps ce phénol de désalkylation est un produit minoritaire qui est obtenu avec un rendement <5 % par rapport à l'éther de départ. L'hydroxylation sur le noyau aromatique est presque toujours favorisée.

b) Mécanisme

Très peu d'auteurs analysent le mécanisme correspondant à la coupure de la liaison éther.

Maissant et coll. [106] qui utilisent un système type "Udenfriend" avec de l'oxygène 18, concluent à deux voies de production de phénol à partir de l'anisole (schéma 38) :

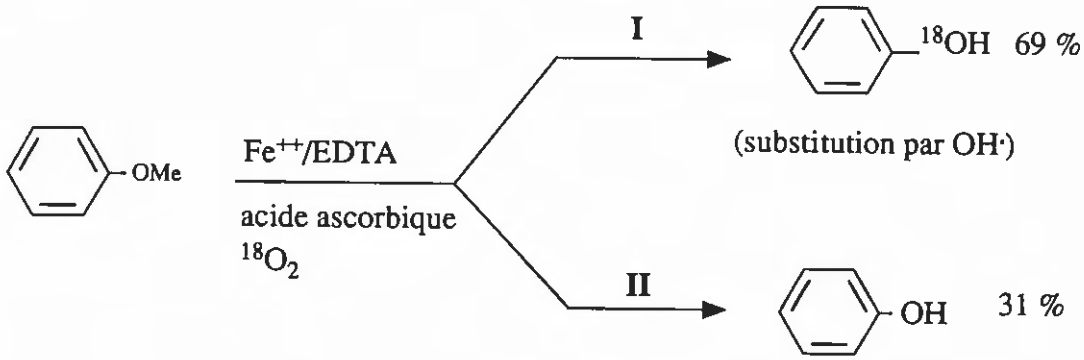


Schéma 38

Il est à noter que pour la voie **I**, ils excluent la possibilité d'une *ortho*hydroxylation suivie d'une déméthoxylation. Aucun détail n'est fourni sur le mécanisme de la voie **II**.

Chang et coll. [100] envisagent un mécanisme radicalaire lorsqu'ils oxydent l'anisole avec le système MnTPP(Cl)/ΦIO, car ils obtiennent des produits de couplage radicalaire comme le diphénoxyéthane, mais aucun détail n'est donné.

Lindsay-Smith et coll. ont publié l'étude la plus éclairante sur le sujet [90-91], en utilisant l'anisole comme substrat avec 17 systèmes modèles. En mesurant l'effet isotopique de déméthylation k_H/k_D et le taux de rétention γ en ^{18}O (schéma 39, page 70) ils classent les divers systèmes par rapport au système enzymatique (cytochrome P450). Suivant les valeurs de γ et k_H/k_D ils envisagent la possibilité (équation 32, p. 70):

- d'une substitution radicalaire ipso (i)
- d'une attaque sur le groupement méthoxy par abstraction radicalaire d'hydrogène (ii) ou par insertion de type "oxène" (iii).

La partie alkyle (ici CH_3) serait ou bien oxydée en formaldéhyde ou bien éliminée sous forme de méthanol ou d'un composé formé à partir d'un nucléophile présent dans le milieu réactionnel ($NuCH_3$). Ces hypothèses n'ont pas été confirmées par leurs expériences, puisque comme les autres auteurs [94-95], aucun produit correspondant à la coupure ou l'oxydation du méthyle n'a été isolé.

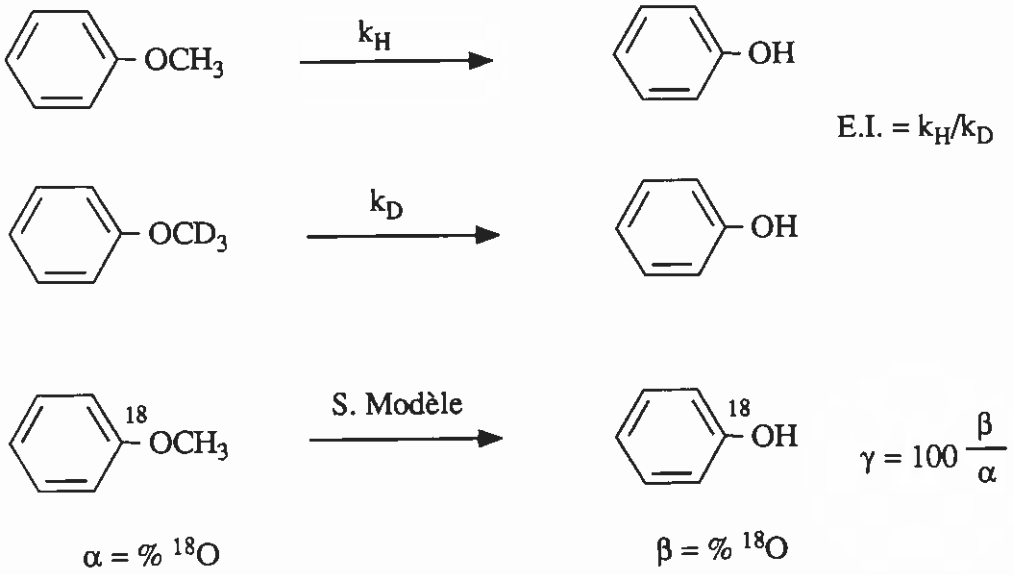
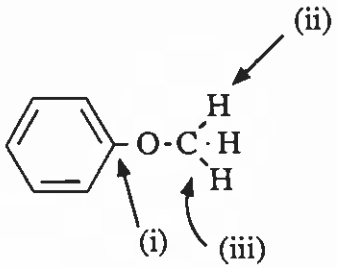


Schéma 39



(32)

Peu de détails sont donnés sur l'espèce oxydante active dans ces systèmes, Lindsay-Smith et coll. [91] proposant comme point de départ une attaque radicalaire avec un agent oxydant de type $Fe^{V}=O$ ou $Fe^{IV}-O^{\cdot}$, considéré comme actif dans le cas des cytochromes P-450. D'après ces auteurs, un système donné sera un bon modèle mimant les monooxygénases type cytochrome P-450 si les valeurs de k_H/k_D et γ sont voisines de celles obtenues pour ce système enzymatique, c'est à dire γ voisin de 100 et E.I. $\geq$ 10 (substrat anisole).

II - 2. ETUDE DE DEMETHYLATION DES DERIVES DE L'ANISOLE AVEC LE SYSTEME $Fe^0/AcOH/O_2$

II.2.1. Oxydation de quelques méthoxybenzènes

a) p-diméthoxybenzène

Nous avons préalablement oxydé un substrat peu volatil, le *p*-diméthoxybenzène (DMB) à des concentrations différentes, afin de trouver des conditions optimales pour notre étude. Les résultats consignés dans le tableau 15 (p. 71) montrent que l'utilisation d'une quantité de 1 g de DMB pour 20 ml d'acide acétique (soit une concentration de 7,2 mmole/l) permet d'obtenir un rendement suffisant en phénol, peu de double déméthylation et une quantité de produits récupérés satisfaisante. Environ 10 % de produits sont soit perdus en cours de traitement soit

OXYDATION DU *p*-DIMETHOXYBENZENE-VARIATION DE LA CONCENTRATION

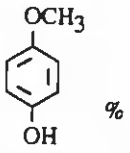
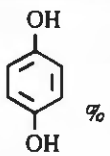
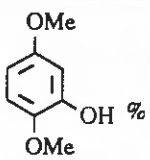
MASSE DE SUBSTRAT (g)	N° ESSAI	PRODUIT DE DEPART RECUPERE %	 %	 %	 %	TOTAL DES PRODUITS RECUPERES %
0,202	1	31,7	29	6,8	-	67,5
1,00	2	68,5	18,9	0,2	€	87,6
2,50	3	82,0	11,5	-	0,26	93,7
6,00	4	90,8	6,7	-	0,13	97,7
10,00	5	94,0	3,4	0,09	0,25	97,8

Tableau 15 : tous les rendements sont calculés par rapport au *p*-diméthoxybenzène de départ; ils correspondent à des produits isolés sauf pour l'essai 1 pour lequel ils sont évalués par CPG.

sont des produits d'oxydation qui n'ont pu être extraits.

b) méthoxybenzènes

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 16 (p. suivante). Parmi ces composés purement méthoxybenzèniques, figurent deux dérivés respectivement méthoxy-carboxylé (n° 4) et cyané (n° 5) ; ces substituants n'interfèrent pas car ils sont inertes dans les conditions d'oxydation (cf tableau I, essais n°s 15 et 34). Nous les avons classés près du 1,3-diméthoxybenzène.

La quantité totale de produits récupérés (dernière colonne) indique une perte non négligeable pouvant aller jusqu'à 50 % (n° 8). Ceci peut s'expliquer soit par la volatilité du substrat de départ (surtout n°s 1-3), soit par la trop grande solubilité des produits d'oxydation dans les eaux d'extraction, ou bien par une oxydation ultérieure des phénols formés dans un premier stade. Il y a deux réactions principales concurrentes : l'O-déméthylation et l'hydroxylation. En général, lorsque les groupements méthoxy sont en *ortho* ou *para* l'un de l'autre le produit de déméthylation est prépondérant (cas n°s 2, 6, 8). Une troisième réaction se produit lorsque le composé de départ est fortement activé et a un sommet libre pouvant réagir classiquement par substitution électrophile avec le formaldéhyde [107]. C'est le cas du substrat n° 8 où le sommet 5 donne lieu à la réaction suivante (schéma 40 p. 73), le formaldéhyde étant issu de l'oxydation dans le milieu du groupe méthyle du méthoxyaryle.

En effet, en présence de Fe^{3+}, d'acide acétique, et dans les mêmes conditions opératoires (voir p. exp.), nous avons condensé directement le formol avec **A** pour obtenir le même produit **B** avec un rendement de 77 %.

OXYDATION DE METHOXYBENZENES

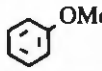
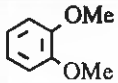
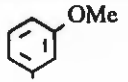
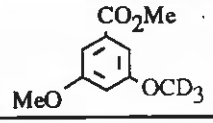
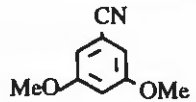
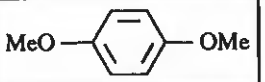
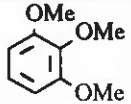
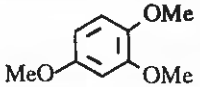
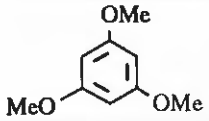
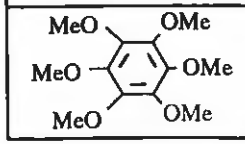
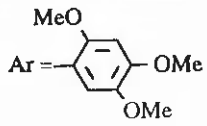
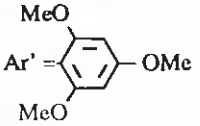
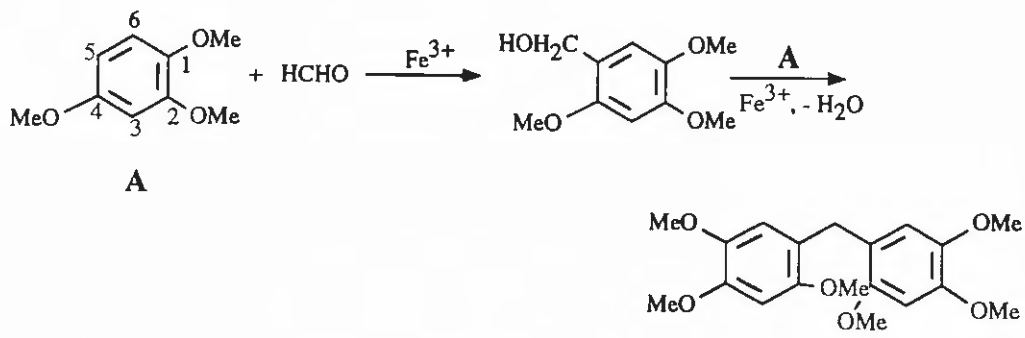
Substrat	Numéro d'essai	Phénol(s) de Déméthylation (%)	Phénol(s) d'hydroxylation %	Total des phénols d'hydroxylation %	Autres Produits %	Total des produits d'oxydation %	% de déméthylation	Produit de départ récupéré %	Total %
	**1**	3,5	5,0 C_2,C_6 ; 3,0 C_4	8,0	-	11,5	30	64,0	75,5
	**2**	14,0	ϵ C_3	0,5	-	14,5	~100	61,0	75,5
	**3**	1,0	6,5 C_2 10,5 C_4,C_6	17,0	-	18,0	5	45,0	63,0
	**4**	traces	15,9 C_2, C_6 ; 13,5 C_4	29,4	-	29,4	~ 0	29,0	58,4
	**5**	2,2	17,0 C_2,C_6 ; 5,6 C_4	22,6	-	24,8	9	36,0	60,8
	**6**	11,5	0,5	0,5	-	12,0	96	72,0	84,0
	**7**	9,5 55/45 C_1/C_2	12,0	12,0	-	21,5	44	54,0	71,5
	**8**	8,5 C_1	C_3 : 2,0 C_5 : 0,3 C_6 : 0,6	4,0	1,5 Ar_2CH_2	12,5	68	35,5	49,5
	**9**	-	27,0	27,0	3,8 Ar'_2CH_2	27,0	~0	41,0	71,8
	**10**	34	-	-	-	34,0	100	53,0	87,0

Tableau 16 : Tous les essais ont été effectués sur 1 g de substrat (0,20 à 0,46 M).
Les rendements sont tous calculés par rapport aux substrats de départ.

Ar = 

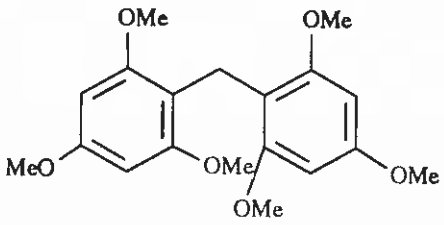
Ar' = 



A

Schéma 40 B

Avec le 1,3,5-triméthoxybenzène (essai 9), il se forme un produit de condensation analogue, que nous avons également synthétisé directement, et qui a pour formule développée :



C

La présence de C prouve qu'une partie du 1,3,5-triméthoxybenzène se déméthyle puis subit une oxydation ultérieure, puisque nous n'avons pas pu isoler le 3,5-diméthoxyphénol. Ce phénol, tout comme le 3-méthoxyphénol (v. p. 105) présente ainsi une grande instabililité dans le milieu d'oxydation. Dans presque tous les cas où la réaction de déméthylation semble minoritaire (n°s 3,4,5,7,9), le phénol de déméthylation isolé présente au moins un groupement méthoxy en méta du OH, et il y a sûrement une oxydation ultérieure importante de ce phénol. Toutes ces remarques nous conduisent à être très prudents dans nos conclusions. Nous pouvons avancer que dans le cas où la réaction de déméthylation est majoritaire (n°s 2,6,8,10), la proportion de phénol obtenu par groupement méthoxy est de l'ordre de 7 ± 1,5 %.

II.2.2. Oxydation des monométhoxytoluènes

D'après Daly [67], l'O-déméthylation est une réaction majoritaire de métabolisation des anisoles parasubstitués par les microsomes de foie de rat. Par contre, elle devient minoritaire ou bien absente pour les anisoles *méta* et *ortho*substitués respectivement.

Afin de connaître l'influence sur la déméthylation de la position d'un deuxième substituant sur le noyau de l'anisole nous avons étudié l'oxydation des méthoxytoluènes. Nous en avons reporté les résultats dans le tableau 17 (p. 74). En plus de la déméthylation et de l'hydroxylation, a lieu une troisième réaction au cours de laquelle le méthyle benzylique peut être oxydé avec formation d'alcool, d'acétate et d'aldéhyde.

Les trois méthoxytoluènes étudiés donnent un pourcentage de déméthylation voisin. Nous pouvons expliquer le pourcentage plus faible obtenu pour l'*ortho* par l'encombrement

OXYDATION DES MONOMETHOXYTOLUENES

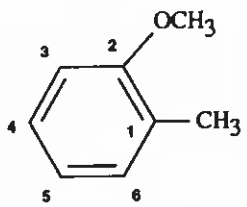
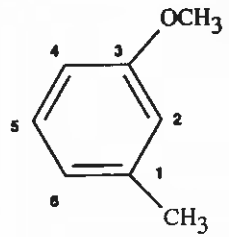
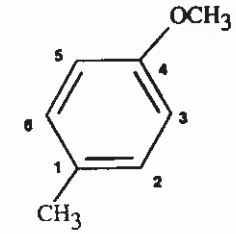
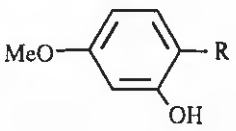
	O-déméthylation %	Hydroxylation % C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	Total Hydroxylation %	% O-Dém. / % Hydr.	Alcool + Acétate %	Aldéhyde %	Total oxydation chaîne %	Total oxydation %	Produit de départ récupéré %	Total de produits récupérés %
	6,0		1,2		3,1		4,4	1,7	2,7	1,7	4,4	14,8	66	80,8
	5,8	4,7		6,5		7,6	18,8	0,3	0,3	1,8	2,1	26,7	56	82,7
	7,5	∈ 4,6					4,8	1,6	3,9	3,1	7,0	19,3	52	71,3

Tableau 17

stérique et pour le *méta* par la forte sensibilité du noyau à l'hydroxylation (~ 19 %), réaction qui concurrence alors de manière importante la déméthylation. Néanmoins, nous pouvons affirmer que la position du méthyle a peu d'influence sur le rendement de la déméthylation. Notons également que nous ne récupérons pas de produit phénolique d'hydroxylation possédant l'hydroxy en position *méta* du méthoxy.

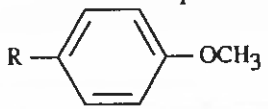
Le pourcentage de déméthylation légèrement plus grand obtenu avec le composé *para*, ainsi que le nombre moins élevé de produits d'hydroxylation possibles, de par la symétrie de la molécule, nous conduisent à réaliser une étude à partir des dérivés parasubstitués de l'anisole.

II.2.3. Oxydation de monométhoxybenzènes *para*substitués

Dans le tableau 18 (p. 76) figurent les résultats obtenus pour dix anisoles *para*substitués par H, CH_3, OMe, F, Cl, Br, I, CN, $COCH_3$ et NO_2. En plus des produits de O-déméthylation et d'hydroxylation, nous obtenons, lorsque R = F ou Cl, des phénols provenant d'une ipso substitution. Nous avons déjà commenté cette réaction dans le premier chapitre (p. 61). Ajoutons qu'elle a également été signalée par Ullrich et coll. [108] dans le cas des *p*-halogénoacétanilides (pour X = F, Cl, Br), à la fois lors de leur oxydation avec des microsomes de foie (enzymatique) et avec différents systèmes modèles. Lorsque les systèmes modèles sont utilisés comme oxydant, ils notent un pourcentage plus élevé de *para*hydroxyacétanilide dans le cas où R=F ; R=Cl et R=Br donnant des résultats équivalents. Nous devons noter que, comme pour les polyméthoxybenzènes, on observe une perte partielle de produit due à la volatilité du produit de départ (n°s 1 et 4, surtout) et l'oxydation ultérieure du phénol produit. C'est vraisemblablement le cas pour les phénols de formule : 

qui n'ont pu être isolés. Mis à part le cas du dérivé iodé, peu oxydé dans le milieu réactionnel, les autres substrats donnent un pourcentage de déméthylation (pour des concentrations de départ équivalentes) compris entre 3,9 et 6,3 %. La réaction de déméthylation étant très souvent majoritaire par rapport à la réaction d'hydroxylation (en raisonnant sur les produits effectivement récupérés), nous avons fait une étude de compétition entre différents anisoles. Pour cela nous avons dosé par C.P.G. la disparition des anisoles de départ sur un temps court pendant lequel seulement 4 à 5 % de chaque substrat est consommé. Nous avons pu tracer des droites -figures 12 et 13 (p. 77)- qui révèlent peu de différences entre l'oxydabilité de ces substrats. Les constantes de vitesse relatives des ces oxydations rassemblées dans le tableau 19 (p. 78), le *p*-iodoanisole étant choisi comme référence, laissent apparaître un rapport maximum de 2 entre le substrat le moins oxydé (avec R = CN) et le plus oxydé (R = OMe). Ceci est en accord avec les pourcentages de produits de départ récupérés (tableau 18, c) qui varient entre 65,5 et 78 %, excepté pour le dérivé iodé (92,5 %). En effet, un rapide calcul donne 4,5 % de *p*-iodoanisole consommé en 4 heures (cas de la figure 12) et 5 % consommé en 4 h 30 (figure

OXYDATION D'ANISOLES *p*-SUBSTITUES



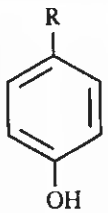
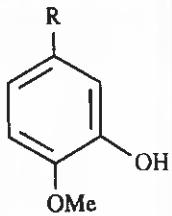
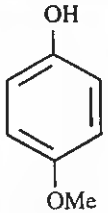
R	n° Essai	 en %	 en %	 en %	Autres Produits d'oxydation en %	Total des produits d'oxydation récupérés en %	Produit de départ récupéré en %	Total des produits récupérés en %	% de déméthylation (a/b x 100)
H	**1**	4,2	5,5	3,1	-	12,8	60	72,8	33
CH_3	**2**	4,1	1,9	-	Acétate 2,4 Aldéhyde 2,0	10,4	70	80,4	39
OCH_3	**3**	5,6	0,5	5,6	-	11,7	73,8	85,5	96
F	**4**	5,1	2,4	3,3	-	10,8	65,5	76,3	47
Cl	**5**	6,3	3,1	0,5	-	9,9	77	86,9	64
Br	**6**	5,0	5,2	-	-	10,2	78	88,2	49
I	**7**	1,9	1,5	-	-	3,4	92,5	95,9	56
CN	**8**	6,1	2,6	-	-	8,7	71	79,7	70
$COCH_3$	**9**	3,9	3,8	-	-	7,7	74,5	82,2	51
NO_2	**10**	5,0	3,5	-	-	8,5	67	75,5	59
		a				b	c		

Tableau 18

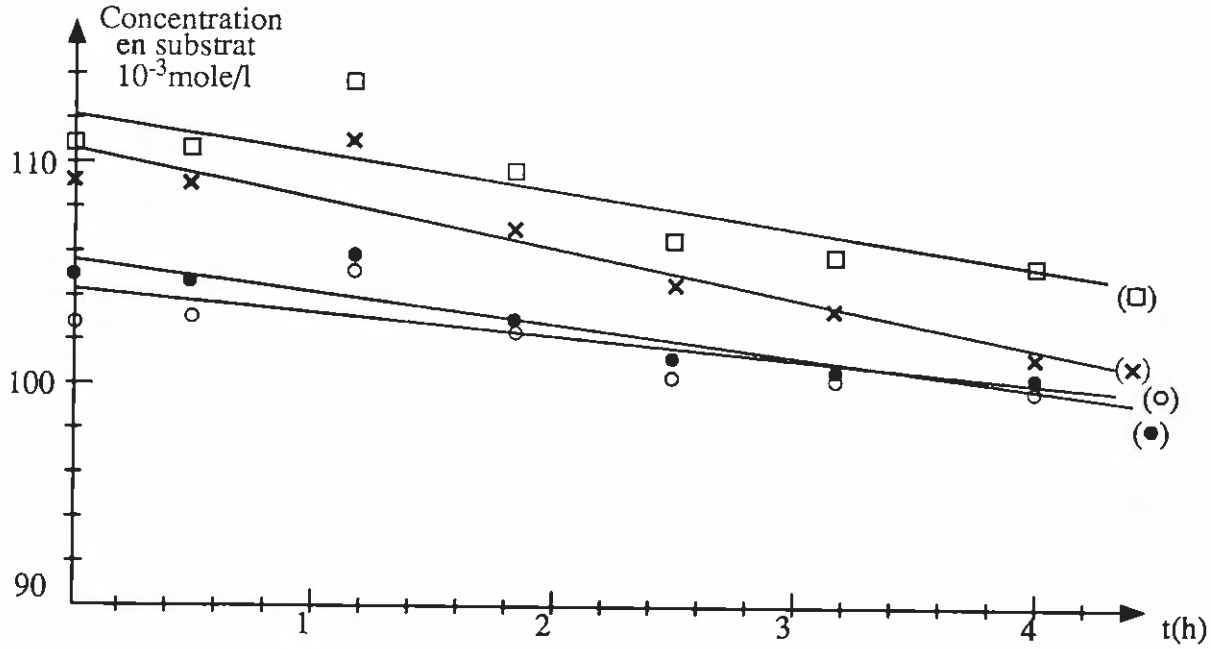


Figure 12 : Disparition du *p*-fluoroanisole (□), du *p*-diméthoxyanisole (×), du *p*-iodoanisole (○) et de la *p*-méthoxyacétophénone (●) au cours de l'oxydation par le système Fe^0/O_2/AcOH

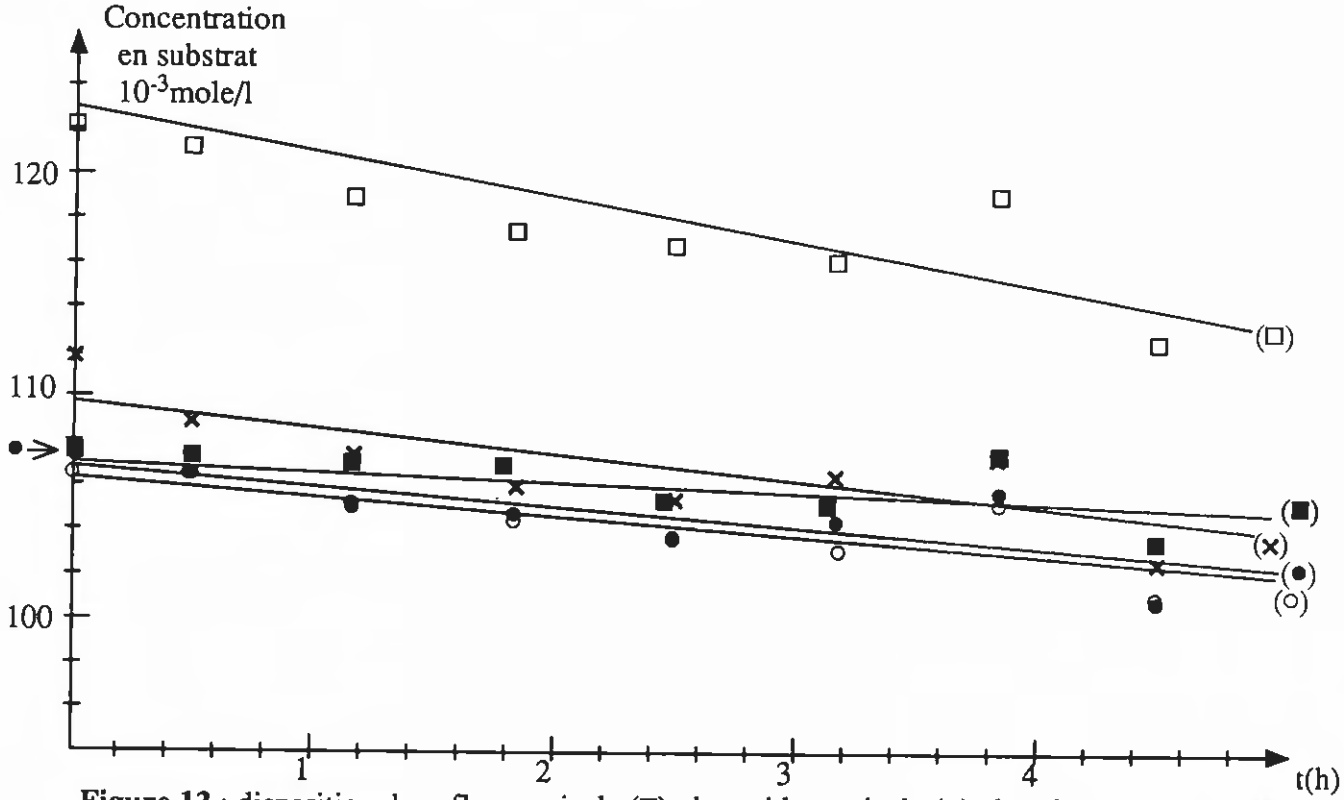


Figure 13 : disparition du *p*-fluoroanisole (□), du *p*-chloroanisole (×), du *p*-bromoanisole (●), du *p*-iodoanisole (○) et du *p*-cyanoanisole (■) au cours de l'oxydation par Fe^0/O_2/AcOH.

Substituant R	Constante de vitesse relative
OMe	2,0
F	1,7
Cl	1,4
COMe	1,3
Br	1
I	1
CN	0,85

Tableau 19 : Constantes de vitesse relatives d'oxydation des anisoles parasubstitués $MeOC_6H_4R$

13), alors qu'en 13 h 30 seulement 7,5 % a disparu. Nous avons alors répété l'oxydation du *p*-iodoanisole et obtenu un résultat similaire (91 % de *p*-iodoanisole récupéré). Nous avons supposé que le *p*-iodoanisole pouvait libérer l'ion iodure qui, peu à peu, bloquerait l'oxydation en consommant l'espèce oxydante. Un essai en présence d'iodure de sodium a donné le résultat inverse, c'est-à-dire une quantité de produits d'oxydation supérieure (6,5 %). Nous n'avons pas encore pu apporter d'explication satisfaisante à ce phénomène.

Cette étude menée avec les dérivés parasubstitués de l'anisole permet néanmoins de montrer que la réaction principale de déméthylation ne dépend pas de la nature du substituant en para du groupement méthoxy.

II.2.4. Effets isotopiques pendant la réaction de O-déméthylation

a) *Effet isotopique du deutérium*

Pour cette étude, résumée dans le tableau 20 (page suivante) nous avons utilisé des composés dérivés de diméthoxybenzènes, dans lesquels un groupement méthoxy a été remplacé par un trideutérométhoxy. La position et la nature des substituants ont été choisies de façon à ce que seule la substitution par le deutérium modifie la réactivité dans la réaction de déméthylation. Nous avons en effet noté l'inertie des fonctions méthoxycarbonyle ou nitrile.

Dans ces conditions, l'effet isotopique est donné par le rapport des produits [109], puisqu'il s'agit d'un effet intramoléculaire (équation 33 p. 79). Ceci suppose bien sûr que les phénols de déméthylation ne se déméthylent pas eux-mêmes dans le milieu à des vitesses différentes. C'est le cas pour l'essai n° 1, puisque nous avons observé une formation faible d'hydroquinone lors de l'oxydation du *p*-diméthoxybenzène dans des conditions identiques (tableau 15, essai n° 2). Néanmoins nous avons préféré réduire le temps de réaction de façon à réduire également la quantité d'hydroquinone formée (essai n° 2). Pour le substrat n° 3, les phénols de déméthylation obtenus sont très instables dans le milieu ; nous pouvons supposer qu'ils s'y oxydent à la même vitesse pour H ou D. Nous avons également oxydé le 3-trideutérométhoxy-5-méthoxybenzoate-de méthyle, mais nous n'avons pas pu récupérer les phénols souhaités en quantité suffisante. Les

DEMETHYLATION D'ANISOLES TRIDEUTEROMETHOXY SUBSTITUES

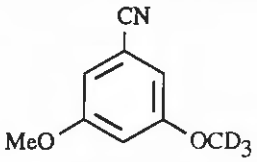
Substrat	n° Essai	Temps de réaction (h)	Phénols de O-déméthylation (%)	k_H/k_D [a] (Masse)	k_H/k_D [a] (RMN^{1}H 250 MHz)
	1	14	13	1,22 (1,07)	1.13 (1,04)
	2	3	11,5	-	1.14 (1,04)
	3	15	0,5	1.15 (1,05)	-

Tableau 20 : [a] entre parenthèses, k_H/k_D par atome de deutérium

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\%\ \text{Produit-D}}{\%\ \text{Produit-H}} \qquad (33)$$

résultats concernant ce substrat ont été inclus dans le tableau 16 (p. 72) .

Cet effet isotopique correspond à trois deutériums. Pour avoir l'effet isotopique par deutérium, il convient donc de prendre la racine cubique [110]. Nous avons fait figurer entre parenthèses cette valeur dans le tableau 20. Le rapport des phénols de réaction a été mesuré soit par CPG-masse [89], soit par RMN proton haut champ (250 MHz).

Nous avons ainsi calculé un effet isotopique allant de 1.04 à 1.07 par atome de deutérium. Il s'agit d'un effet isotopique secondaire.

b) Effet isotopique de l'oxygène

Nous avons oxydé l'anisole enrichi en oxygène 18 et calculé le rapport défini précédemment. Le dosage de l'isotope 18 de l'oxygène a été effectué par CPG-masse. En partant d'anisole enrichi à 12,3 % en ^{18}O, nous obtenons un phénol enrichi à 7,8 %. L'anisole récupéré titre, quant à lui, 12,8 % en ^{18}O. Ces valeurs correspondent à une rétention d'oxygène 18 de 63 %.

II.2.5. Recherche des produits volatils d'oxydation

En accord avec les travaux de Lindsay-Smith et coll. [90-91], nous pensions obtenir à côté des phénols de déméthylation, du formaldéhyde, du méthanol, et vraisemblablement de l'acétate de méthyle (acétate qui pourrait être formé soit directement soit par estérification du méthanol dans le milieu réactionnel). Nous avons cherché à piéger ces produits volatils entraînés par le courant d'oxygène, soit en les faisant réagir chimiquement (formaldéhyde), soit en refroidissant suffisamment pour qu'ils se condensent (méthanol et acétate de méthyle). Nous avons oxydé pour cela le *p*-diméthoxybenzène (DMB) dans les conditions standard, mais en augmentant l'unité opératoire (donc à même concentration) pour obtenir plus de produits volatils. Le méthanol et le formaldéhyde pouvant s'oxyder dans le milieu réactionnel, nous avons également examiné leur comportement dans le milieu. Les résultats de nos essais figurent dans le tableau 21.

CAPTURE DES PRODUITS VOLATILS

ISSUS DE L'O-DEMETHYLATION

Substrat quantité	Essai N°	Conditions de capture	Produits récupérés (mg)	Procédés d'identification
DMB 10 g	1	Barbotage dans HCl 10 % + 2,4-dinitrophénylhydrazine	2 hydrazone du formol	CCM, F RMN ^{1}H
DMB 5 g	2	Piège à - 50 °C (distillation du mélange réactionnel)	MeOH 28 AcOMe 131	RMN ^{1}H CPG
HCHO (4mmoles)	3	Barbotage dans HCl 10 % + 2,4-dinitrophénylhydrazine	190 hydrazone du formol	CCM, F
MeOH (2 ml)	4	Barbotage dans HCl 10 % + 2,4-dinitrophénylhydrazine	51 hydrazone du formol	RMN ^{1}H F

Tableau 21

Le premier permet de conclure à la production de formol dans le mélange réactionnel, mais la quantité que l'on peut en récupérer est très faible (~ 0,2 % du phénol obtenu, cf. p. exp.). Le deuxième prouve qu'il se forme également du méthanol et de l'acétate de méthyle. D'après nos calculs (p. exp.) la quantité de méthanol et d'acétate de méthyle produite rend compte pour 63 % du devenir du groupement méthyle. L'essai 3 montre qu'un quart du formaldéhyde introduit est entraîné par le courant d'oxygène. Enfin le dernier essai confirme l'oxydation du méthanol en formol ; la masse d'hydrazone recueillie ne correspond toutefois qu'à 0,5 % du méthanol introduit. D'après l'essai 3, nous savons que 23 % du formaldéhyde ajouté s'échappe, cette oxydation du méthanol reste donc faible. Aussi, il est possible que le formol piégé sous forme

d'hydrazone dans l'essai 1 soit issu d'une oxydation partielle du méthanol. Toutes ces observations nous permettent de dire que la déméthylation s'effectue majoritairement sans oxydation du méthyle partant, les produits principaux formés étant le méthanol et l'acétate de méthyle. Nous n'avons pas décelé d'autres composés organiques que ceux précédemment cités.

II.2.6. Oxydation d'autres éthers

Afin de compléter notre étude de la déméthylation des éthers aromatiques, nous avons examiné le comportement de plusieurs éthers benzyliques et de l'éther diphénylique. Les résultats sont reportés dans le tableau 22 (page suivante). Nous retrouvons les deux types d'attaque, sur le noyau avec formation de phénol d'hydroxylation (n°s 1 et 3 surtout) ou sur la chaîne avec formation soit de produits de coupure (tous les cas) soit oxydation sur le CH_2 jusqu'au benzoate correspondant (n°s 2-4). L'hydroxylation sur le noyau devient significative seulement s'il est activé par un oxygène. Ainsi dans le cas n° 3, l'hydroxylation ne se fait que sur le phénoxy de l'α-phénoxytoluène. Ceci rappelle les résultats obtenus pour l'alcool benzylique (cf. tableau I, essai 19) qui donnait peu d'hydroxylation, mais surtout une oxydation de l'alcool.

II - 3. MECANISME DE LA REACTION DE DEMETHYLATION

II.3.1. Rappel des principaux résultats

Comme nous l'avons vu dans le précédent chapitre, l'anisole en présence de fer ferrique et d'oxygène à 90 °C dans l'acide acétique ne s'oxyde pas de manière appréciable et ne donne pas lieu à une déméthylation. Cette réaction nécessite donc la formation initiale du système Fe^{II}/O_2 ; Fe^{II} étant obtenu par corrosion du Fe^0.

Le mécanisme d'oxydation que nous allons envisager fait intervenir l'espèce oxydante $[X_2Fe^{IV}=O]$ introduite au chapitre précédent. Rappelons son schéma de formation à partir du fer ferreux présent dans le milieu (schéma 26) :

$$2\ Fe^{II}X_2 + O_2 \longrightarrow [X_2Fe^{III}\text{–}O\text{–}O\text{–}Fe^{III}X_2] \longrightarrow 2\ [X_2Fe^{IV}=O]$$

X = OAc

Schéma 26

Dans le cas de l'anisole le schéma 41 (p. 83) rend compte d'une manière globale de la formation des principaux produits. Les liaisons en gras sont celles susceptibles d'être rompues en cours de réaction. Entre parenthèses figurent les produits résultant de la coupure des groupements méthyle ou méthoxy que nous avons pu isoler ou mettre en évidence. Rappelons les principaux résultats et leurs conséquences.

OXYDATION D'ETHERS DE BENZYLE ET D'ETHERS DE PHENYLE

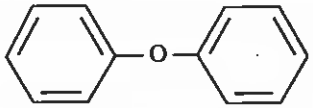
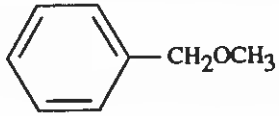
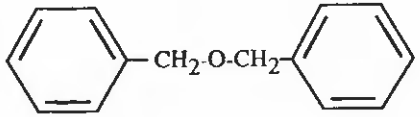
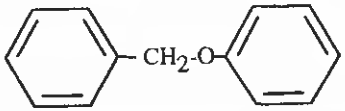
Substrat	Essai N°	Phénols d'hydroxylation en %		Produits de coupure en %	Autres Produits en %	Total des Produits récupérés en %
		o	*p*			
	1	4,8	3,3	Phénol : 10.4	-	90
	2	0,35	-	Alcool benzylique : 4 Acétate de benzyle : 2 Benzaldéhyde : 9	Benzoate de méthyle 15	65
	3	*m*-Phénol 0,9 %		Alcool benzylique : 20 Acétate de benzyle : 14 Benzaldéhyde : 20 Acide Benzoïque : 3	Benzoate de benzyle 10	83
	4	4,3*	4,1*	Phénol : 11.9 Alcool benzylique : 1.3 Acétate de benzyle : 4.5 Benzaldéhyde : 2.8	Benzoate de phényle 3,4	74

Tableau 22 : * Phénols d'hydroxylation sur le phénoxy

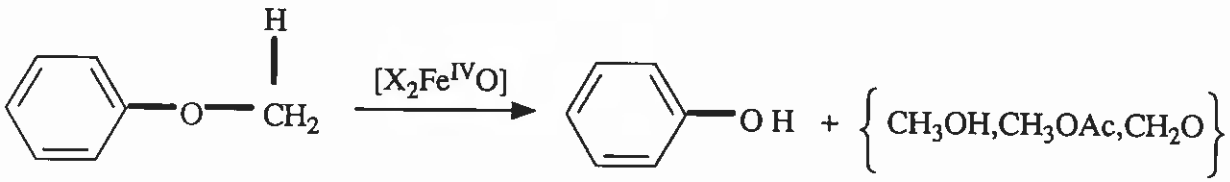
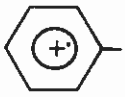


Schéma 41

- Le substituant présent sur le noyau ainsi que sa position ont peu d'influence sur la vitesse de la réaction de déméthylation. La première étape de l'oxydation ne fait donc pas intervenir un radical cation sur le noyau du type  comme le proposent par exemple Lindsay-Smith et coll. [91], car la formation de cette entité serait très sensible aux substituants du noyau aromatique.

- Les produits volatils d'oxydation sont constitués essentiellement de méthanol et d'acétate de méthyle (63 % dans le cas du 1,4-diméthoxybenzène). Le formaldéhyde est également mis en évidence surtout lorsqu'il est piégé dans le milieu réactionnel par un substrat très nucléophile comme le 1,3,5-triméthoxybenzène. Ce formaldéhyde peut provenir soit d'une déméthylation oxydante analogue à celle rencontrée avec les monooxygénases type P-450 [89] soit d'une oxydation du méthanol dans le milieu.

- En oxydant de l'anisole marqué à l'oxygène 18, nous dosons dans le phénol produit 63% de l'oxygène 18 initialement présent. Le mécanisme principal de déméthylation implique dans ce cas une coupure de la liaison oxygène-méthyle, analogue à celle observée par Blanchard et coll. [106] avec un système type "Undenfriend".

- Les études isotopiques avec le deutérium ont mis en évidence un effet isotopique secondaire. Il n'y a donc pas rupture d'une liaison C–H dans l'étape lente de déméthylation. Ce mécanisme qui implique la rupture d'une liaison C–H, produit comme intermédiaire supposé, l'hémiacétal [$C_6H_5OCH_2OH$] (cf. équation 30) qui évolue vers la formation de formol. Il ne rend pas compte de la production prépondérante de méthanol et d'acétate de méthyle. La réaction principale de déméthylation effectivement observée, serait donc non oxydante.

- L'oxydation des éthers benzyliques confirme cette conclusion. Nous obtenons dans la plupart des cas une formation prépondérante d'alcool benzylique et d'acétate de benzyle (correspondant à une acétylation possible de cet alcool dans le milieu). L'obtention du phénol avec l'éther de diphényle, avec un rendement analogue à ce que l'on observe pour l'anisole, implique un mécanisme avec rupture directe de liaison carbone-oxygène. Il n'y a pas possibilité de coupure de liaison carbone–hydrogène dans ce cas.

II.3.2. Mécanisme proposé

Le mécanisme de déméthylation que nous proposons se décompose en deux mécanismes principaux qui correspondent à la rétention ou au départ de l'oxygène du groupement méthoxy initial.

O-déméthylation avec départ d'oxygène

La proportion de phénol non marqué obtenu en partant d'anisole marqué peut être expliquée par une hydroxylation au pied du groupement méthoxy en accord avec le mécanisme que nous avons proposé dans le chapitre premier et que nous rappelons ci-dessous (schéma 42) :

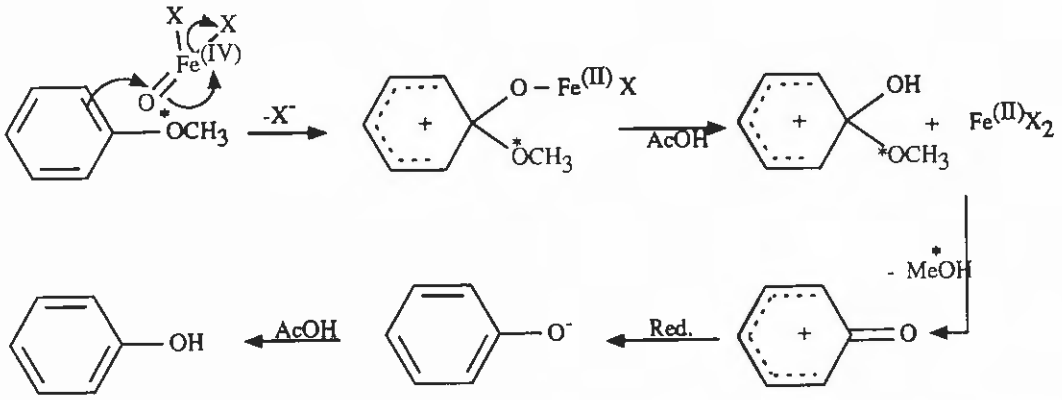


Schéma 42

Ce mécanisme qui débute par une attaque ipso ne contribue vraisemblablement pas à l'effet isotopique observé ; en effet l'étape lente est sans doute l'étape d'addition de l'espèce active sur le noyau aromatique (cf. chapitre précédent), étape qui n'implique pas les liaisons C-H du méthyle.

O-déméthylation accompagnée d'une rétention d'oxygène

Cette réaction qui implique une coupure de la liaison O-C_{CH3} est détaillé dans le cas de l'anisole dans le schéma suivant (schéma 43, X = OAc) :

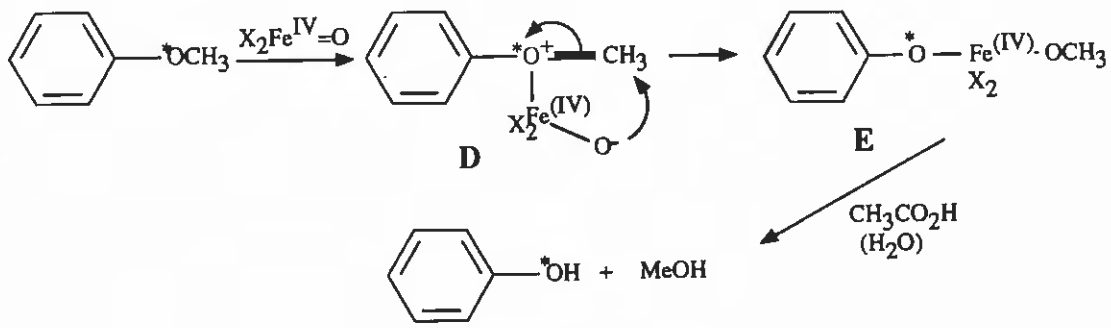


Schéma 43

En effet le fer à l'état d'oxydation IV doit présenter une acidité supérieure à celle du fer ferrique. Il est donc raisonnable de penser qu'elle est suffisante pour complexer l'oxygène du groupement méthoxy suivant une réaction acide-base. Plusieurs équipes ont déjà fait mention de

telles possibilités de chélation de l'espèce oxydante en travaillant avec des systèmes type "Udenfriend". Ainsi Julia et coll. [111] orientent l'hydroxylation du noyau benzénique en *ortho* grâce à la présence d'une chaîne portant un méthoxy dans le cas du 1-phénoxy-2-méthoxyéthane. Plus récemment, Blanchard et coll. [106] envisagent une participation du groupement méthoxy pour expliquer la forte proportion d'*ortho*hydroxylation de l'anisole. L'espèce oxydante Fe^{3+}-$O_2^{\cdot}$ proposée par ces auteurs étant à l'état ferrique, une réaction acide-base de ce type paraît encore plus probable avec du fer IV.

L'étape suivante correspond à une SN2 intramoléculaire (symbolisée par les flèches) au niveau du carbone méthylique du zwitterion **D**. L'espèce **E** issue de cette réaction se solvolyse dans le milieu pour conduire au phénol et au méthanol. Ce schéma réactionnel rend parfaitement compte de la forte rétention d'oxygène 18 observée pour l'anisole marqué. L'oxygène présent dans l'anisole de départ (mis en évidence par un astérisque) est bien celui du phénol d'arrivée.
L'étape clé de ce mécanisme fait intervenir un cycle à quatre centres, ce qui n'est pas courant en chimie. La géométrie du fer à l'état d'oxydation IV étant à l'heure actuelle peu connue, nous ne disposons pas d'argument solide pour étayer ce mécanisme. Nous proposons alternativement un mécanisme (schéma 44) dans lequel la coupure de la liaison oxygène-méthyle est assistée par un nucléophile Z^- du milieu (Z = OAc ou OH) :

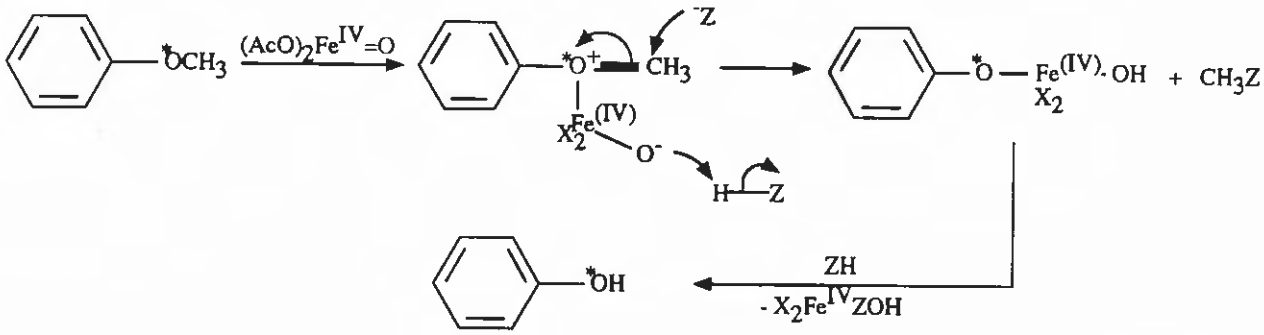
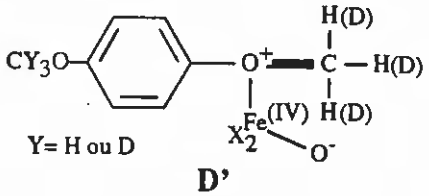


Schéma 44

Si le substrat de départ est le *p*-trideutérométhoxyanisole, nous pouvons écrire l'espèce intermédiaire **D'** obtenue par le même mécanisme que ci-dessus (équation 34).



D' **(34)**

Comme la liaison carbone-oxygène qui se coupe dans l'espèce **D'** pour donner le *para*méthoxyphénol et le méthanol se trouve au pied du carbone portant les hydrogènes substitués par les deutériums, l'effet isotopique secondaire observé est un effet isotopique α [112]. Or, d'après Shiner et coll. [113], pour la plupart des réactions SN_2, l'effet isotopique secondaire observé varie de 0,95 à 1,06 par α-D. Si nous supposons que pour le *p*-trideutérométhoxyanisole les deux types d'attaque sont concurrents comme dans le cas de l'anisole, les valeurs que nous avons obtenues (voisines de 1,05 tableau 20) correspondent aux deux mécanismes proposés ci-dessus (schémas 43 et 44 appliqués aux substrats deutériés). Comme le premier n'induit pas

d'effet isotopique notable, la valeur réelle de l'effet isotopique correspondant au deuxième mécanisme est légèrement supérieure à 1,05, de l'ordre de 1,08 (en transposant les valeurs obtenues pour l'anisole). Cette valeur est bien en accord avec l'hypothèse d'une SN_2.

Nous n'avons pas effectué d'étude de ces mécanismes dans le cas des anisoles substitués, mais il est fort probable que les pourcentages relatifs des deux types d'attaque varient en fonction des substituants.

II.3.3 Oxydation d'autres éthers - mécanismes

Avec l'éther de diphényle, seul le mécanisme d'hydroxylation envisagé précédemment (schéma 42) est possible et conduit à deux molécules de phénol.

En revanche, pour les éthers de benzyle nous voyons apparaître un nouveau produit d'oxydation, le benzoate de méthyle, benzyle ou phényle, ainsi qu'une concentration en benzaldéhyde assez importante (essais n°s 2 et 3, tableau 22).

Un proton de type benzylique étant nettement plus labile qu'un proton de groupement méthoxy, nous pouvons écrire une autre évolution de l'espèce intermédiaire **D''** (schéma 45 détaillé pour l'α-méthoxytoluène) :

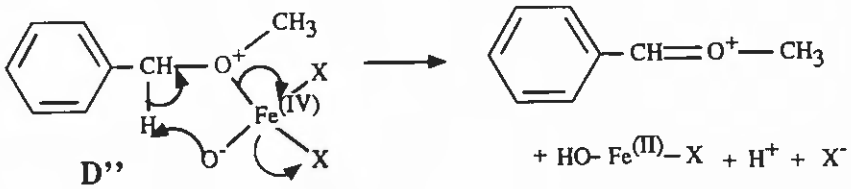


Schéma 45

Le nouvel intermédiaire obtenu est stabilisé par la présence du noyau aromatique. Il évolue par hydratation vers la formation de l'hémiacétal qui s'hydrolyse (se solvolyse) ou qui est oxydé une nouvelle fois (schéma 46, page suivante).

Comme nous l'avons remarqué précédemment, ces mécanismes deviennent prépondérants avec l'éther de dibenzyle et l'α-méthoxytoluène. Par contre, avec l'α-phénoxytoluène, nous avons sensiblement équivalence entre les deux chemins (schémas 44 et 46). Ce substrat est d'ailleurs moins oxydé sur la chaîne que les précédents.

L'analyse des oxydations des éthers de benzyle et de phényle donne du poids aux mécanismes proposés dans le paragraphe I.3.2. pour l'O-déméthylation des méthoxybenzènes, en particulier la complexation de l'espèce oxydante Fe^{IV}=O avec un doublet libre de l'oxygène.

II - 4. CONCLUSION

Au cours de notre étude de l'hydroxylation aromatique, nous avions observé une réaction d'O-déméthylation des éthers benzéniques, conduisant au phénol correspondant, que nous avons essayé d'interpréter dans ce chapitre. Notre but n'était pas dans ce cas de nature synthétique, ce type de réaction étant réalisé à l'heure actuelle de manière très efficace par des systèmes chimiques classiques (voir par exemple la référence 159). L'oxydation de nombreux substrats et

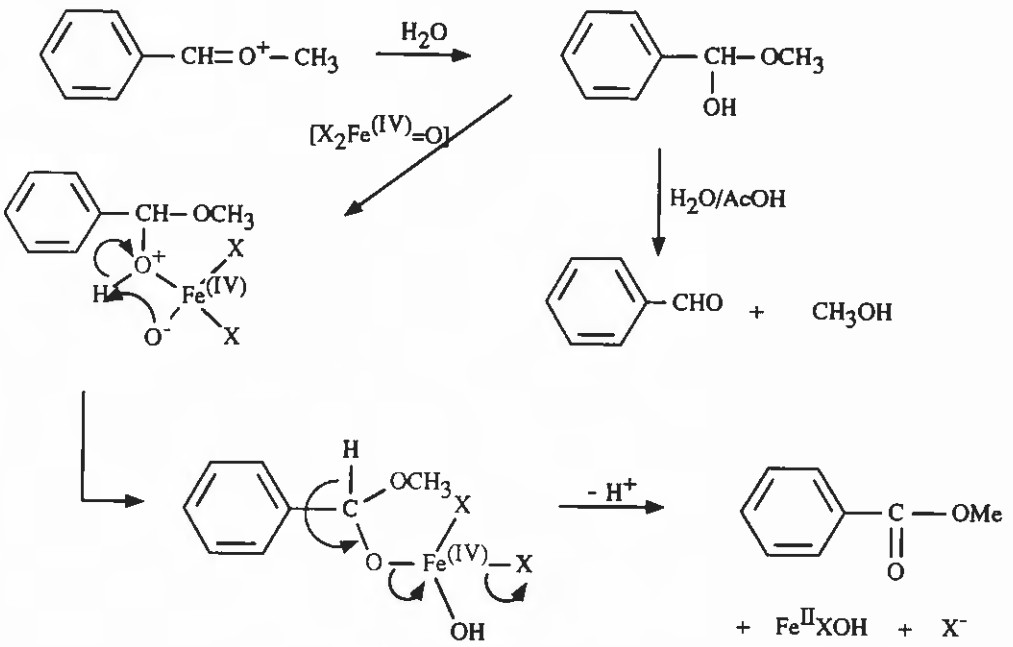


Schéma 46

surtout les effets isotopiques mesurés avec le deutérium ou l'oxygène marqué ont révélé le caractère dual de cette réaction. Un mécanisme d'hydroxylation nucléaire ipso expliquerait d'une part la perte partielle du marquage, observée au niveau du phénol. Quant à la réaction se faisant sans coupure de la liaison oxygène-méthyle, nous l'avons expliquée par les propriétés acides de l'espèce oxydante oxygénée du fer. Une analyse minutieuse des produits de réaction, avec établissement d'un bilan complet très peu souvent réalisé dans l'étude de ce genre d'oxydation avec les systèmes modèles des cytochromes P-450, a en effet prouvé que la déméthylation se faisait sans oxydation du groupement méthyle. Aussi en ce qui concerne cette réaction de O-déméthylation, le système $Fe/O_2/AcOH$, ne peut pas être considéré comme un bon modèle des cytochromes P-450, ces derniers réalisant ce genre de transformation avec oxydation simultanée du groupement méthyle.

-- CHAPITRE III --

Oxydation Benzylique Réalisée avec le Système $Fe^0/CH_3COOH/O_2$

III - 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'OXYDATION DES ALKYLBENZENES

L'oxydation des alkylbenzènes en position benzylique catalysée par les métaux de transition est aujourd'hui bien connue. Suivant les conditions utilisées il est possible de réaliser l'oxydation complète en acide ou bien d'avoir une oxydation partielle en acétate, aldéhyde ou cétone (schéma 47) [114-116] :

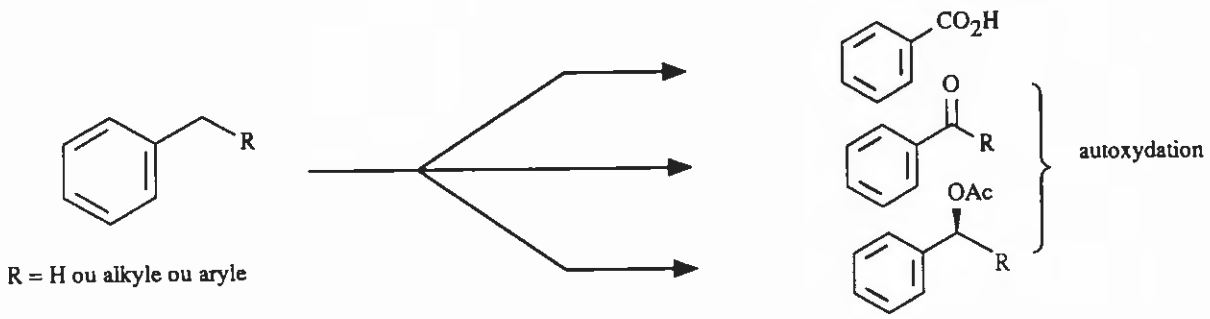


Schéma 47

avec des rendements tout à fait satisfaisants. Comme dans le cas de notre système un mécanisme analogue à celui proposé pour ces réactions est peu probable, puisqu'alors on aurait formation de beaucoup moins de produits phénoliques et surtout plus d'oxydation du méthyle, nous nous sommes intéressés aux oxydations benzyliques réalisées par le cytochrome P 450 et par les systèmes modèles de ces enzymes.

III.1.1. Oxydation des alkylbenzènes par les cytochromes P-450

Si les alkylbenzènes sont moins toxiques que le benzène, c'est essentiellement parce qu'ils sont métabolisés sous forme d'acides ou bien d'alcools, et qu'il se forme très peu de phénols [6a]. Dans le tableau 23 (page suivante) nous donnons les principaux produits d'excrétion isolés, après injection ou absorption orale chez le lapin ou le rat, de quelques alkylbenzènes [6a].

Nous avons regroupé dans le tableau 24 (page 90), des résultats plus récents concernant l'hydroxylation benzylique réalisée par les cytochromes P-450. Effectivement cette réaction est

Substrat	Produits obtenus
Toluène	acide benzoïque + traces de phénols
p-xylène	acide *p*-toluique
mésitylène	acides diméthylbenzoïques + traces de mellitol
éthylbenzène	1-phényl-1-éthanol (30-35), acide benzoïque (30-35) acide 2-phénylacétique (15-20) et acide 2-hydroxy-2-phénylacétique (1-2) (mandélique)
isopropylbenzène	2-phényl-propan-2-ol (40), 2-phénylpropan-1-ol (25) et acide 2-phénylpropionique (25)
tert-butylbenzène	2-méthyl-2-phénylpropan-1-ol (95) + traces acide α,α-diméthylphénylacétique

Tableau 23 : les chiffres entre parenthèses correspondent au pourcentage de la dose administrée

presque toujours majoritaire dans le cas des alkylbenzènes non substitués. White [124] qui a utilisé des isozymes purifiés a montré que l'alcool benzylique obtenu correspond à plus de 99 % des produits d'oxydation. Les effets isotopiques du deutérium importants observés lors de l'hydroxylation du toluène [123,125] (de 1,3 à 11), de l'éthylbenzène [118,121,124] ou du 1,3-diphénylpropane [119] sont un excellent support pour le mécanisme d'hydroxylation des alkanes par les cytochromes P-450 (v. p.8). Ainsi la rupture d'une liaison C-H benzylique interviendrait dans l'étape limitante ou partiellement limitante de l'hydroxylation. Très récemment Holland [126] en oxydant toute une série de *p*-toluènes substitués avec des microorganismes type fungus, propose deux voies pour l'hydroxylation des toluènes (schéma 48) :

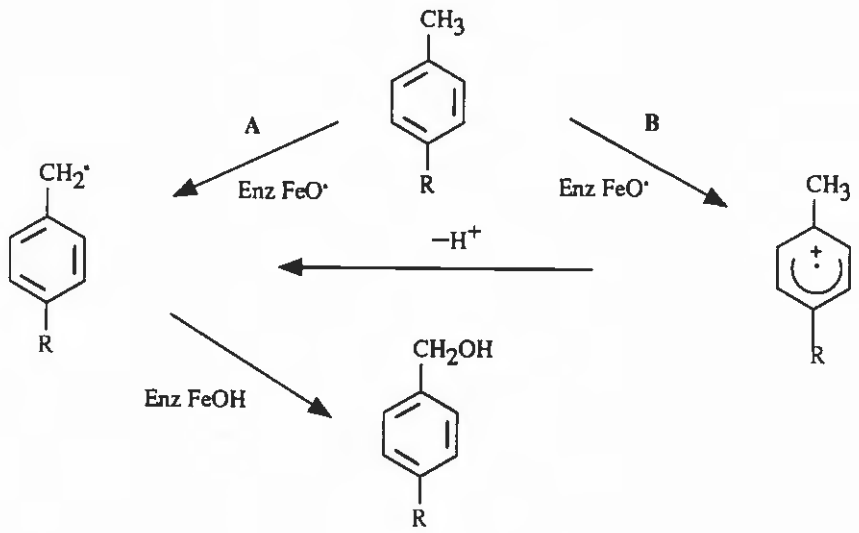


Schéma 48

La voie A qui correspond à l'abstraction directe d'hydrogène classiquement proposée, serait suivie dans le cas où le groupement R est à effet électroattracteur. Quant à la voie B, elle serait favorisée lorsque le substituant R enrichit le noyau benzylique.

Il faut ajouter que ces mécanismes d'abstraction-recombinaison ("oxygen rebound") sont très

Substrat	Produits	Réf.
toluène	alcool benzylique (majoritaire) et crésols (*o*/*m*/*p* : 59/13/28)	97
2-méthylacétanilide	traces de phénols en position 4 et 6	67
3-méthylacétanilide	4-hydroxy-3-méthylacétanilide (26 %) 2-hydroxy-5-méthylacétanilide (4 %) 3-hydroxyméthylacétanilide (traces)	117
4-méthylacétanilide	4-hydroxyméthylacétanilide (29 %) 4-acétamidobenzaldéhyde (4%)	117
4-éthylacétanilide	4-(1-hydroxyéthyl)acétanilide (25 %)	117
4-méthylaniline	4-hydroxyméthylaniline 4-aminobenzaldéhyde	117
éthylbenzène	1-phényléthanol (86 % (R))	118
1,3-diphénylpropane	1,3-diphénylpropan-1-ol (majoritaire) 3-phénylpropiophénone (minoritaire) 1,3-diphénylpropan-2-ol (minoritaire)	119
2,6-di-*t*-butyl-4-méthylphénol	hydroxylation du méthyle et au pied du méthyle	120
éthylbenzène	1-phényléthanol 4-éthylphénol	121
4-méthoxytoluène [a]	alcool *p*-anisique (minoritaire) phénols (majoritaire)	122
toluène	alcool benzylique (50-80 %) crésols	123
éthylbenzène	1-phényléthanol (99,8 %)	124
toluène	alcool benzylique (69 %) crésols (31 %)	125
toluènes *para*substitués [b]	alcools benzyliques *para*substitués	126

Tableau 24 : Oxydation d'alkylbenzènes par des microsomes de foie de rat ; [a] oxydation réalisée par la monooxygénase de méthylosinus trichosporium ; [b] oxydation réalisée par le fungus Mortierella Isabellina.

rapides puisque l'oxydation de l'éthylbenzène conduit au 1-phényléthanol contenant 86 % d'énantiomère *R* (ee 72 %) [118]. White [124] a montré que la stéréochimie de l'hydroxylation benzylique enzymatique est très complexe et que l'obtention de produits de manière stéréospécifique est très largement tributaire du site de complexation du substrat dans l'enzyme.

III.1.2. Oxydations des alkylbenzènes avec les systèmes modèles

Les travaux dans ce domaine sont particulièrement nombreux ; nous avons réuni dans le tableau 25 (page suivante) les principaux systèmes réalisant une hydroxylation benzylique de manière importante. Pour la plupart d'entre eux, l'hydroxylation benzylique est réalisée de manière sélective, en l'absence d'hydroxylation aromatique. Différents types de mécanismes sont proposés pour ces systèmes, nous allons les décrire rapidement ci-dessous :

a. *systèmes type Fenton (entrée 1)*

Le fonctionnement de ces systèmes a été décrit au chapitre 1 (p. 24) spécialement dans le cas du toluène. La réaction débute par une hydroxylation aromatique, puis des conditions très acides favorisent la déshydratation du radical hydroxycyclohexadiényle en radical benzylique qui s'oxyde dans le milieu pour conduire à l'alcool (schéma 16, p. 24).

b. *systèmes au persulfate (entrées 2 à 6)*

Le mécanisme de ces systèmes est le même que celui décrit précédemment, puisque le persulfate oxyde directement le noyau aromatique pour donner un radical cation. Nous avons représenté l'oxydation de l'éthylbenzène par un tel système (schéma 49) [129] :

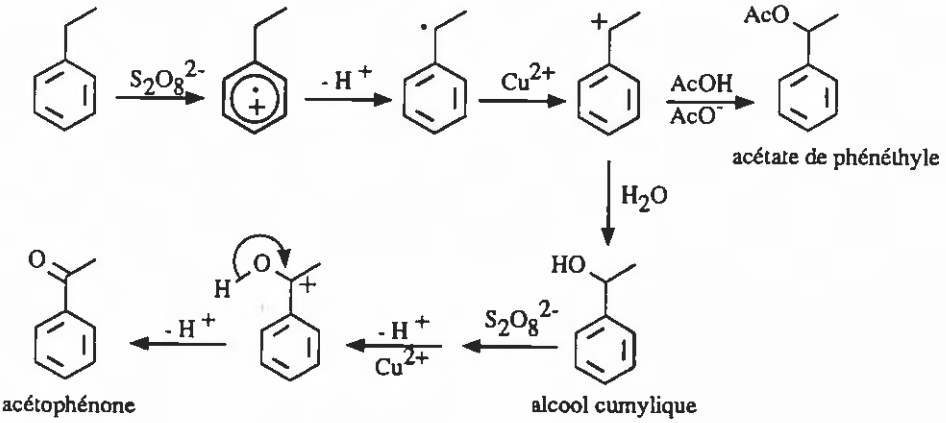


Schéma 49

Le même schéma que ci-dessus écrit pour l'α-méthoxytoluène permet de rendre compte de la formation du benzaldéhyde et du benzoate de méthyle.

c. *système Gif [IV] (entrées 7 et 8)*

Barton et coll. [131] proposent un mécanisme d'insertion du fer dans la liaison benzylique C-H relativement fragile [131,138] ; la liaison fer-carbone formée se coupe ensuite pour donner des radicaux

n° entrée	Substrat	Système utilisé	Produits obtenus	Ref
1	Toluène	Fenton + Fe^{3+} ($HClO_4$ 0,05 M)	alcool benzylique (11 %) benzaldéhyde (6 %) crésols (6 %)	29b
2	*p-t*-butyltoluène	$K_2S_2O_8/Cu(OAc)_2$ HOAc, Ac_2O, CF_3COOH	acétate de *p-t*-butylbenzyle (66 %)	127
3	toluènes substitués	$Na_2S_2O_8/Cu(OAc)_2.H_2O$ NaOAc/AcOH	acétates de benzyles substitués (quelques % à 72 %)	128
4 [a]	éthylbenzène	$(NH_4)_2S_2O_8/Cu(OAc)_2$/HOAc H_2O, 100 °C	acétate de phénéthyle (60 %) acétophénone (33 %) 1-phényléthanol (5 %)	129a
5 [a]	cumène		α-méthylstyrène (21), acétophénone (25) 2-phénylpropanal (47), acétate de phénéthyle (3,6) alcool cumylique (3,6)	
6	α-méthyltoluène		benzaldéhyde (70) benzoate de méthyle (11)	130
7	éthylbenzène	système Gif^{IV}	acétophénone (9,4 %)	131
8	cumène		acétophénone (5,4 %) alcool cumylique (6,9 %)	
9 [a]	éther de benzyle	hème (Mn^{IV}) / NaOCl	benzaldéhyde (96 %)	132
10 [c]	toluène	Mn(TPP)(Cl)/ascorbate/O_2	benzaldéhyde (400)	133
11	toluène	Mn(TPP)Cl/Pt/O_2/H_2	alcool benzylique/crésols (60/40)	134
12 [b]	éthylbenzène	Mn(TDCPP)Cl/H_2O_2/imidazole	1-phényléthanol (23) acétophénone (11)	135
13 [b]	tétraline		1,2,3,4-tétrahydronapht-1-ol (52) α-tétralone (5)	
14 [b]	toluènes *para*substitués	Fe(TPP)Cl/PhIO	alcools benzyliques *para*substitués (1 à 23) benzaldéhydes *para*substitués (jusqu'à 6)	136
15 [b]	cumènes *para*substitués		alcools cumyliques *para*substitués (20 à 46 %)	
16 [b]	4-méthoxyéthylbenzène	Porphyrine de fer chirale PhIO	1-(4-méthoxyphényl)éthanol (20 %, 83 % de (R)) 4-méthoxyacétophénone (11 %)	137

Tableau 25 : Oxydation de quelques alkylbenzènes par les systèmes modèles ; [a] les rendements des produits sont calculés par rapport à la quantité de substrat consommé ; [b] les rendements sont calculés par rapport à l'oxydant ajouté ; [c] les rendements sont calculés par rapport à la porphyrine utilisée.

qui fixent l'oxygène pour conduire aux produits (schéma 50 écrit pour le cumène) :

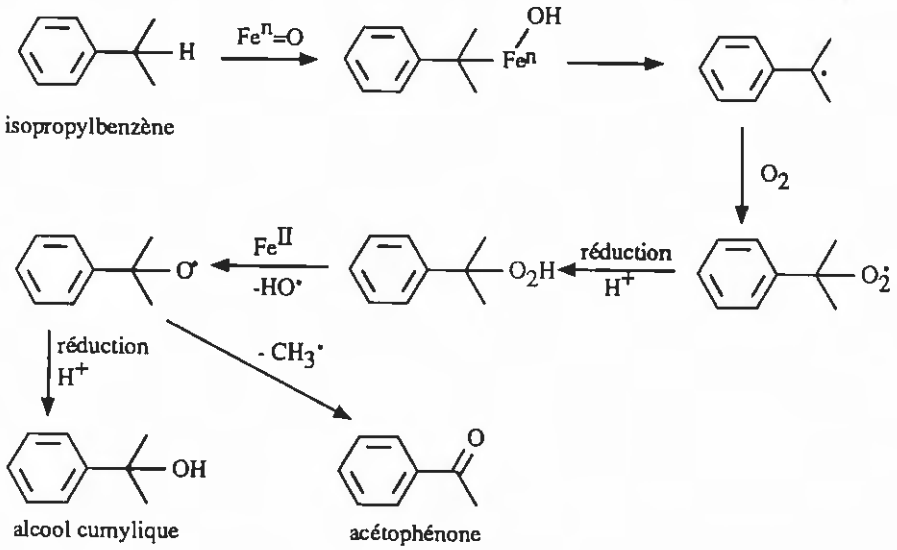


Schéma 50

Lorsque les auteurs oxydent l'hydroperoxyde de cumyle dans les mêmes conditions, ils obtiennent les mêmes produits dans les mêmes proportions ; la production de radicaux méthyles a par ailleurs été confirmée par leur fixation sur la pyridine.

d. *systèmes porphyriniques (entrées 9-16)*

Les systèmes qui utilisent comme agents oxydants des molécules ne possédant qu'un atome d'oxygène (telles que l'iodosylbenzène, l'anion hypochlorite ou les oxydes d'amines) donnent en général des réactions d'hydroxylation qui présentent un fort effet isotopique, et qui se font préférentiellement sur les carbones tertiaires [139]. Le mécanisme d'hydroxylation supposé de ces porphyrines est de même nature que celui des cytochromes P-450, à savoir formation d'un radical par arrachement d'hydrogène puis recombinaison très rapide de ce radical avec le radical hydroxyle fixé sur le métal de la porphyrine. Par contre lorsque l'oxydant employé est l'eau oxygénée ou un peroxyde organique, deux types de coupure peuvent se produire (schéma 51, écrit pour une porphyrine de fer) :

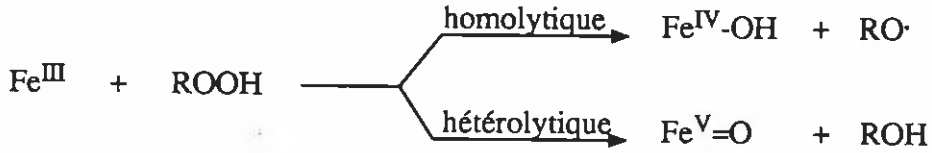


schéma 51

Dans le premier cas (coupure homolytique) l'espèce active est le radical RO· qui donne bien lieu à une oxydation des alcanes en alcools et cétones [140], mais qui est peu efficace pour époxyder les alcènes, comme peuvent le faire les cytochromes P-450. En utilisant de l'imidazole comme cocatalyseur, Mansuy [139] a montré qu'alors la coupure de la liaison peroxyde se faisait plutôt de manière hétérolytique, en générant une espèce à la fois active pour hydroxyler les alcanes et les alcènes. Groves [137] a pu reproduire des réactions stéréospécifiques analogues à celles observées avec les cytochromes P-450 [118], en utilisant des porphyrines chirales ; ainsi l'alcool phénéthylique (*R*) a pu être obtenu avec un excès énantiomérique de 40 % dans le cas de l'éthylbenzène.

Le principal handicap de ces systèmes à l'heure actuelle -excepté les systèmes au persulfate dans les cas simples où il n'y a pas de problème de régiosélectivité- est qu'ils ne sont pas applicables à une échelle préparative, les rendements annoncés étant très souvent ramenés au substrat consommé ou à l'oxydant ajouté, le substrat étant alors dans ce dernier cas en grand excès. Les mécanismes proposés nous sont par contre très utiles pour aborder l'hydroxylation benzylique réalisée avec notre système oxydant.

III - 2. RESULTATS - OXYDATION DES ALKYLBENZENES AVEC LE SYSTEME $Fe^0/CH_3COOH/O_2$

III.2.1. Oxydation de quelques méthylbenzènes (tableau 26 p. 95)

Rappelons que pour la plupart des substrats étudiés, la réaction d'oxydation benzylique est une réaction concurrente de la réaction d'hydroxylation aromatique, aussi nous avons mentionné également le pourcentage de phénols produits. Trois composés principaux sont obtenus dans tous les essais : l'alcool benzylique substitué correspondant ($ArCH_2OH$), l'acétate de benzyle ($ArCH_2OAc$) et le benzaldéhyde (ArCHO). Excepté pour l'hexaméthylbenzène dont les résultats sont discutés plus loin, ils ont été obtenus dans l'ordre ArCHO >> $ArCH_2OH$ > $ArCH_2OAc$. Les alcools et les aldéhydes étant susceptibles d'être oxydés par notre système, nous avons mené à bien leur oxydation dans le cas où Ar = C_6H_5. Effectivement l'alcool benzylique se transforme en benzaldéhyde (15 %) et en acide benzoïque (minimum 12 %), la formation de phénols étant très faible. L'alcool benzylique subit également une estérification notable dans le milieu puisque 5,7 % d'acétate de benzyle ont été récupérés (temps de réaction : 20 heures). En 72 heures, à 90 °C, sous oxygène et en présence de $Fe(OAc)_3$, nous avons même observé une acétylation presque totale de l'alcool benzylique (82 % d'acétate récupéré). Comme l'acide benzoïque récupéré ci-dessus provient de l'oxydation du benzaldéhyde, près de 30 % d'alcool benzylique se sont oxydés. L'oxydation du benzaldéhyde fournit effectivement de l'acide benzoïque en grande quantité (56 % récupérés). Par la suite nous avons pour l'oxydation du toluène recherché l'acide benzoïque éventuellement produit ; seules des traces de cet acide ont pu être identifiées. A la lumière de ces essais et comme les réactions d'oxydation ont été faites sur des temps assez courts, il est probable :

1. que l'acétate se forme directement et que seule une faible part provienne de l'estérification de l'alcool correspondant (estérification plus facile que pour le toluène si Ar est enrichi, et plus difficile s'il est appauvri en électrons),

2. que l'aldéhyde provienne de l'oxydation ultérieure du même alcool, ce dernier étant plus oxydable que le carbure de départ $ArCH_3$.

Les proportions des produits obtenus lors de l'oxydation de l'hexaméthylbenzène auraient tendance à confirmer ces hypothèses. En effet, la quantité d'acétate obtenue est près du double de celle de l'alcool et la quantité d'aldéhyde recueilli correspond à moins de 10 % de la somme des deux précédents. L'effet statistique joue à plein dans ce cas ; même si l'alcool est plus réactif que le carbure, l'espèce active rencontrera un méthyle avant une fonction alcool. (Si nous

OXYDATION DE METHYLBENZENES $ArCH_3$

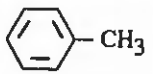
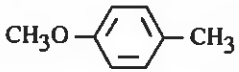
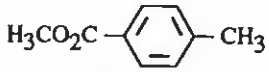
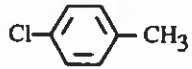
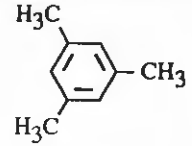
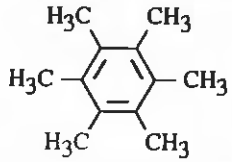
$ArCH_3$	n° Essai	temps de réaction(h)	Produit de départ récupéré %	$ArCH_2OH$ %	$ArCH_2OAc$ %	ArCHO %	Total Produits d'oxydation du méthyle %	Produits phénoliques %	Total produits d'oxydation identifiés %
	1	4	a	0,8	0,3	2,3	3,4	9,3	12,7
	2[d]	8	40	1,5	0,9	8,7	11,1	7,2	18,3
	3	8	52	1,7	2,2	3,1	7,0	12,3 (4,8 d'hydroxyl.)	19,3
	4	6,5	75	0,5	0,2	4,2	4,9	3,6	8,5
	5	12	64	0,3	0,1	4,8	5,2	3,0	8,2
	6	8	53	0,7	0,4	4,5	5,6	c	5,6
	7	14	44	2,4	e	7,5	9,9	11,8	18,3
	8 [b]	6	26	10,9	18,7	2,5	34,7	0	37,2

Tableau 26 : [a] absence de produit de départ après traitement ; [b] en plus des produits cités, 2,6 % de 1,2,3,4-tétraméthylphtalide et 2,5 % de 2,3,4,5,6,6-cyclohexadiène-2,4-one ont été isolés; [c] Ces phénols n'ont pas été isolés, d'après la CPG, leur rendement avoisine 10%; [d] la réaction n'est pas complète (il reste 14% de l'er); [e] non déterminé.

OXYDATION D'ALKYLBENZENES :

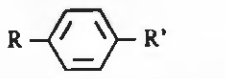
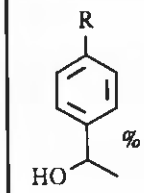
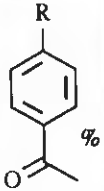
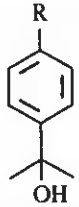
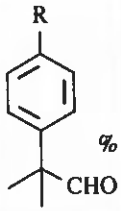
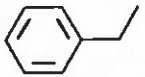
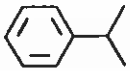
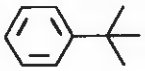
	n° d'essai	Produit de départ récupéré %	 %	 %	 %	 %	Autres produits d'oxydation de la chaîne latérale en %	Produits phénoliques %	Total des produits d'oxydation isolés %
R = H R' = Ethyle 	1	a	2,5	7,5	-	-	benzaldéhyde 1,2 acétate de phénéthyle €	8,4	19,6
R = H R' = i-Pr 	2	43	0,9	9,7	2,4	-	benzaldéhyde 0,2	9,7	22,9
R = i-Pr R' = i-Pr	3 [b]	38	-	31	-	-	3-hydroxy-4'-isopropylpropiophénone : 1,0 *p*-diacétylbenzène 3,4 4'-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-acétophénone:2,0	1	39
R = H R' = t-Bu 	4	45	-	7,4	1,3	0,6	-	10,4	19,7
R = t-Bu R' = t-Bu	5 [b]	67	-	10,0	-	0,3	-	2	12,3

Tableau 27 : [a] absence de produit de départ après traitement ; [b] l'oxydation de ces produits a été réalisée avec des concentrations plus faibles.

supposons que 10 % d'alcool s'est formé, le site CH_2OH correspond en fait à 1,7 % de la totalité des sites latéraux oxydables). Les 2,6 % de 1,2,3,4-tétraméthylphtalide obtenus ne contredisent pas cette dernière hypothèse ; nous avons en effet essayé d'obtenir le phtalide en oxydant l'acide *ortho*méthylbenzoïque ou l'alcool *o*-méthylbenzylique sans résultat. Nous n'avons pas pu déterminer avec certitude le mécanisme de formation de ce phtalide, mais il pourrait résulter de l'autoxydation du pentaméthylbenzaldéhyde produit.

III.2.2. Oxydation d'autres alkylbenzènes (tableau 27 p. 96)

Dans le cas des dérivés monosubstitués (essais 1, 2 et 4) comme dans le cas des dérivés méthylés précédents, la proportion des phénols obtenus est importante ; par contre, pour les dérivés disubstitués étudiés (essais 3 et 5) la formation de phénols est minoritaire. Tous ces alkylbenzènes s'oxydent pour évoluer vers la cétone correspondante, avec éventuel départ d'un méthyle (essais 2 et 3) ou de deux méthyles (essais 4 et 5). Ainsi le *p*-diisopropylbenzène ne donne que des produits (y compris les phénols) dont au moins un groupement isopropyle a été oxydé en groupement cétone (39 % soit 63 % par rapport au substrat consommé). La formation d'alcools est observée dans presque tous les essais, certains d'entre eux correspondant également à un départ d'un méthyle (alcool phénéthylique pour l'essai 2 et alcool cumylique pour l'essai 4) ; par contre nous n'avons pratiquement pas observé d'acétates. L'isolement de la 3-hydroxy-4'-isopropylpropiophénone (essai 3) prouve que la 4-isopropylacétophénone se condense avec du formol, donc qu'il y a production de formaldéhyde ou bien de méthanol (qui peut s'oxyder dans le milieu en formol (cf. p. 80)). Ces derniers produits résultent vraisemblablement de la coupure d'une liaison C-C du groupement isopropyle au cours de l'oxydation en $-COCH_3$. Enfin, il est intéressant de noter que lorsque le noyau est substitué par un *t*-butyle (essais 4 et 5) il y a oxydation d'un méthyle de ce groupement en aldéhyde correspondant.

III.2.3. Oxydation compétitive de toluènes parasubstitués (tableau 28 p. 98)

Afin de connaître l'influence sur l'oxydation du méthyle des substituants présents sur le noyau benzénique, nous avons oxydé un mélange équimoléculaire de *p*-xylène, *p*-méthylbenzonitrile et *p*-méthylbenzoate de méthyle. Comme la production d'alcool est très faible surtout pour les deux derniers substrats (tableau 26), nous avons dosé précisément à la fois la quantité d'aldéhydes produits et la quantité de carbures restants (tableau page suivante). Cette valeur est d'ailleurs moins significative car elle inclut la formation des phénols (de l'ordre de 40 % de produits isolés, pour ces trois substrats).

Effectivement, si la différence de consommation du carbure est notable entre le *p*-xylène (R = CH_3) et les deux autres substrats (R = CN et R = CO_2Me), la quantité d'aldéhyde obtenu n'est pas très différente, puisqu'il y a seulement un facteur deux (en tenant compte du fait que deux méthyles peuvent être oxydés pour le *p*-xylène).

III.2.4. Effets isotopiques du deutérium (tableau 29 p.98)

R	R restant en %	R obtenu en %
CH_3	35	2,6/CH_3
CN	4	1,2
CO_2Me	3,5	1,2

Tableau 28 : oxydation compétitive de toluènes *para*substitués; [a]dans le cas du *p*-xylène la quantité d'aldéhyde produite est ramenée à un méthyle.

a. toluène et p-xylène (essais 1-5)

Plusieurs effets isotopiques du deutérium ont été réalisés : un effet intermoléculaire obtenu en oxydant un mélange de toluènes (essais 1-4) et un effet intramoléculaire en choisissant le *p*-xylène perdeutérié sur un des groupements méthyles (tableau 29, ci-dessous). Nous avons décidé dans tous

OXYDATION D'ALKYLBENZENES - EFFET ISOTOPIQUE DU DEUTERIUM

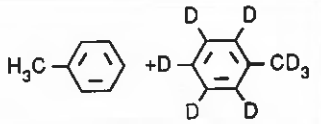
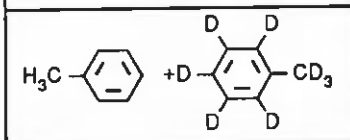
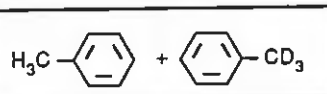
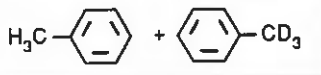
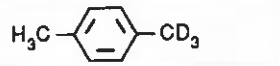
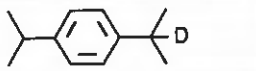
Substrats	n° essai	Produits dosés et techniques utilisées	k_H/k_D [a] carbure → acétate	(aldéhyde)/(aldéhyde D)
	1	acétate : RMN ^1H 250 Mhz	1,50 ±0,04 (1,14 ±0,02)	-
	2	acétate : masse 2,4 de l'aldéhyde : RMN ^1H	1,24 (1,07)	1,8 ± 0,5
	3	acétate : RMN ^1H aldéhyde RMN ^1H	1,5 ± 0,2 (1,14±0,05)	1,9 ± 0,5
	4	acétate : masse 2,4 de l'aldéhyde : RMN ^1H	1,35 (1,11)	1,5 ± 0,2
	5	acétate : masse et RMN ^1H aldéhyde : RMN ^1H	1,3 ±0,2 (1,08 ± 0,06)	1,8 ± 0,2
	6	cétone : RMN ^1H 250 Mhz	1,4 ± 0,1	-

Tableau 29 : [a]2,4 de l'aldéhyde correspond à la 2,4-dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde; [b]la précision de la mesure de k_H/k_D donnée par la masse n'est pas connue; entre parenthèses k_H/k_D par hydrogène; pour l'essai 6 il s'agit de l'effet isotopique correspondant à la formation de la cétone.

les cas de mesurer cet effet au niveau de l'acétate de benzyle (cf. tab. 26 pour les produits obtenus), parce qu'il ne subit pas de transformation ultérieure au contraire de l'alcool benzylique qui est oxydé en aldéhyde. Nous avons également mesuré la proportion des aldéhydes protiés et deutériés récupérés, mais le résultat est beaucoup moins précis, car le benzaldéhyde s'oxyde très rapidement en acide benzoïque. Pour l'essai 1 nous avons également mesuré l'effet isotopique nucléaire qui est

proche de 1 (v. p. 44). Ceci prouve que la perdeutériation du méthyle ne modifie pas la réactivité au niveau du noyau aromatique ("aromatic switching" [125,141]). Pour confirmation nous avons néanmoins oxydé un mélange de toluène et de ($\alpha,\alpha,\alpha,^2H_3$)toluène, pour lequel l'effet nucléaire ne peut intervenir. L'effet isotopique k_H/k_D par deutérium pour la réaction de formation de l'acétate est de 1,11 ± 0,04 ; il s'agit donc d'un effet isotopique secondaire. Remarquons que la transformation de l'alcool benzylique se fait avec un faible effet, puisque la quantité d'aldéhyde CHO est proche du double de l'aldéhyde CDO ((CHO)/(CDO) ~ 1,7 ± 0,2). L'effet isotopique intramoléculaire observé avec le *p*-xylène confirme les résultats précédents pour la formation de l'acétate ; de même le rapport des aldéhydes obtenus est bien dans l'intervalle annoncé précédemment.

b) p-diisopropylbenzène (essai 6)

Pour connaître l'effet isotopique du deutérium au cours de l'oxydation d'un groupement isopropyle, nous avions le choix entre l'isopropylbenzène et le *p*-diisopropylbenzène. Comme il fallait préparer le produit monodeutérié par la même voie de synthèse dans les deux cas, nous avons opté pour le second substrat. Son oxydation présente l'avantage de donner peu de phénols (tab. 27) et beaucoup de *p*-isopropylacétophénone que nous avons utilisée pour mesurer l'effet isotopique, puisqu'il n'est alors pas possible d'isoler l'alcool *p*-isopropylcumylique. Cet effet correspond à la suite de réaction carbure → alcool → cétone, en supposant que l'alcool est bien un intermédiaire; l'effet obtenu est également faible puisque $k_H/k_D = 1,4 \pm 0,1$.

III - 3. DISCUSSION

III.3.1. Mécanisme de la réaction d'oxydation des méthylbenzènes

De la même manière que les réactions d'hydroxylation et de O-déméthylation décrites dans les précédents chapitres, la réaction d'hydroxylation benzylique fait intervenir une espèce oxydante transitoire très active écrite [$(AcO)_2Fe^{IV}=O$] (v. p. 52). La réaction globale d'un toluène substitué peut alors être écrite suivant le schéma 52 :

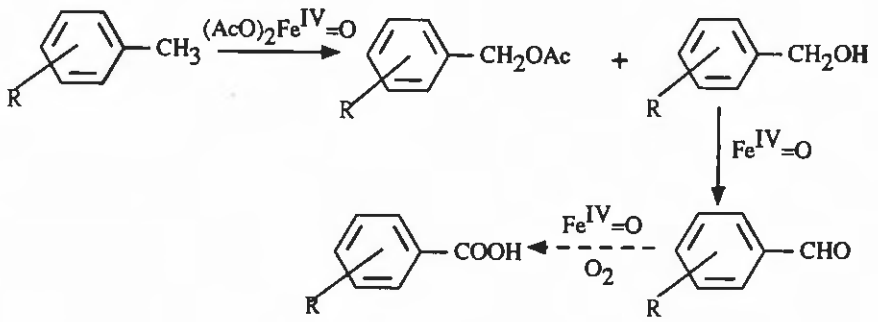


Schéma 52

L'effet isotopique k_H/k_D, mesuré pour le toluène et le *p*-xylène (tab. 29), qui correspond à la formation de l'acétate, est de l'ordre de 1,1, aussi nous pouvons affirmer qu'il n'y a pas de rupture d'une liaison C-H du méthyle, au cours de l'étape cinétiquement limitante. Il n'y a donc pas

abstraction directe d'un radical H·, comme dans le cas des cytochromes P-450. Le passage par un radical cation ne semble pas non plus envisageable, puisque dans ce cas l'effet isotopique observé est supérieur à 2, indiquant que l'étape suivante correspondant au passage $(Ar\text{-}CH_3)^{+\cdot} \rightarrow Ar\text{-}CH_2^{\cdot} + H^+$ est partiellement limitante [127]. Par ailleurs, les résultats des oxydations compétitives de plusieurs toluènes *para*substitués ont montré que les aldéhydes se faisaient sensiblement à la même vitesse (tab. 28). Aussi, nous proposons le schéma réactionnel d'hydroxylation benzylique suivant (schéma 53 écrit pour un toluène *para*substitué) :

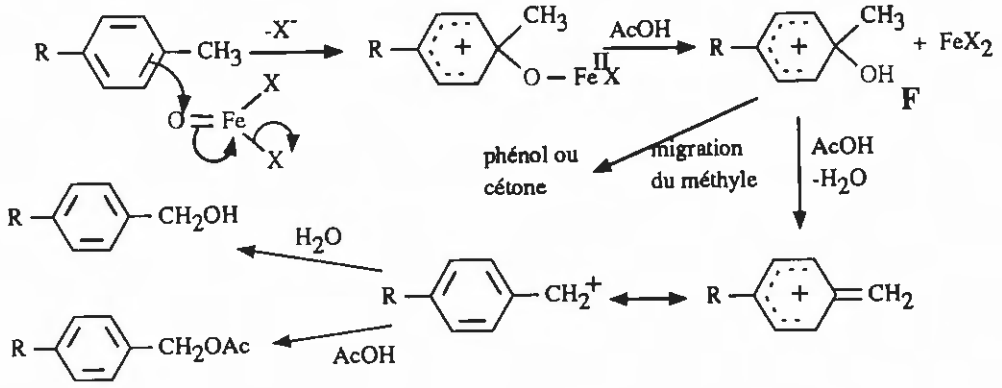


Schéma 53

La première étape serait une étape d'hydroxylation, qui serait limitante, avec formation initiale d'un "complexe de rencontre" évoluant vers le complexe cationique σ (cf. chap. I, p. 56-57). Cette hypothèse est en accord avec les résultats obtenus au cours de l'oxydation compétitive des toluènes *para*substitués. Le résultat de cette attaque ipso de l'espèce active est le carbocation **F** qui peut se transposer pour donner un phénol ou une cétone (voie minoritaire) ou bien se déshydrater pour conduire au carbocation benzylique stabilisé (voie majoritaire). La transposition est observée dans quelques cas, notamment lorsque R = OCH_3 et CH_3 (pour donner le phénol) et lors de l'oxydation de l'hexaméthylbenzène (pour donner la cétone). Le cation benzylique additionne ensuite plus volontiers une molécule d'eau plus basique que AcOH, pour conduire à l'alcool. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une réaction d'insertion d'une espèce oxygène activée (oxène) dans la liaison benzylique C-H, bien plus fragile qu'une liaison C-H d'un noyau aromatique. Storm [142] annonce que l'insertion d'un nitrène (analogue azoté de l'oxène) dans une liaison C-H se fait avec un effet isotopique du deutérium variant de 1,3 à 1,7. Pour l'insertion d'un carbène, l'effet observé est légèrement plus faible, puisqu'il est compris entre 1,1 et 1,4. Ces valeurs sont bien du même ordre de grandeur que celles que nous avons obtenues. Ceci rejoint les travaux de Barton et coll. [143] qui obtiennent toutefois un effet isotopique supérieur (~ 2,5) lors de l'oxydation d'un mélange de cyclohexane et de perdeutériocyclohexane en cyclohexanones, et qui proposent également un mécanisme d'insertion du fer dans la liaison C-H (v. p. 93). Nous avons éliminé un mécanisme d'addition radicalaire, qui en général s'accompagne d'un départ de méthyle, notamment avec le système de Fenton (cf. p. 51), ce que nous n'avons jamais observé jusqu'ici. L'oxydation de l'alcool en aldéhyde est plus difficile à expliquer, surtout que nous manquons de résultats expérimentaux. Le rapport (aldéhyde H)/(aldéhyde D) ~ 1,7 ± 0,2 montre toutefois que le passage alcool → aldéhyde se fait avec un effet isotopique modéré. Nous pouvons donc envisager un mécanisme semblable au précédent (schéma 53) pour rendre compte de l'oxydation de l'alcool. Il est

également possible que l'espèce active se complexe au niveau de l'oxygène de l'alcool, facilitant ainsi l'oxydation de ce dernier.

III.3.2. Oxydation des alkylbenzènes non méthylés ArR. Discussion.

a) cas où R = Et et iPr

Le mécanisme que nous avons proposé précédemment (schéma 53) est susceptible d'expliquer la formation d'une partie des produits obtenus, notamment l'obtention d'alcool phénéthylique dans le cas de l'éthylbenzène et d'alcool cumylique pour l'isopropylbenzène. Par contre la formation des cétones correspondantes qui exige le départ d'un méthyle n'est pas encore élucidée. Nous ne savons pas à l'heure actuelle si l'alcool est un intermédiaire, et cela bien que nous soyons sûrs que son oxydation conduise à la cétone. En effet, l'oxydation du 2-phénylpropan-2-ol conduit essentiellement à l'acétophénone. L'α-méthylstyrène également identifié dans la réaction, résulte quant à lui, d'une déshydratation de l'alcool, puisque le 2-phénylpropan-2-ol chauffé à 90 °C dans AcOH + $Fe(OAc)_3$, et en l'absence de fer, se déshydrate rapidement. Cette oxydation de l'alcool en acétophénone s'accompagne donc d'une déméthylation ; pour obtenir quelques éclaircissements sur cette réaction nous avons oxydé le triphénylméthanol et le 1-méthyl cyclohexan-1-ol.

D'une manière analogue (formellement) au 2-phénylpropan-2-ol, le triphénylméthanol s'oxyde en benzophénone (~ 70 % récupérés), avec départ d'un phényle sous forme de phénol. Par contre, l'oxydation du 1-méthylcyclohexan-1-ol n'a pas conduit à la formation de cyclohexanone avec départ d'un méthyle. La présence d'un groupement phényle semble être indispensable à cette réaction qui pourrait s'écrire (R = CH_3 ou C_6H_5, schéma 54) :

$$C_6H_5\text{-}COHR_2 \longrightarrow C_6H_5\text{-}COR + ROH \qquad \textbf{schéma 54}$$

L'identification d'un produit résultant de la condensation de l'acétophénone avec le formol (tab. 27, essai 3) apporte des éléments à cette hypothèse. Il serait intéressant pour la confirmer d'identifier le méthanol produit en le piégeant par refroidissement ou en distillant le mélange réactionnel en fin d'oxydation. Si l'alcool, intermédiaire supposé, a pu être isolé au cours de l'essai 3, par contre au cours de l'essai 4, nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation d'alcool *p*-isopropylcumylique, qui plus oxydable est peut être transformé très rapidement en cétone. l'effet isotopique intramoléculaire du deutérium obtenu dans ce cas est assez faible (essai 4, $k_H/k_D = 1,4$) aussi, il est exclu que l'étape limitante fasse intervenir une rupture de liaison C-H de manière homolytique ou hétérolytique. Les mécanismes proposés par Barton [143], en particulier avec l'éthylbenzène où il se formerait un intermédiaire fer-carbone de type Fe=C, évoluant vers l'acétophénone, ou avec l'isopropylbenzène qui pourrait réagir suivant le schéma proposé page 93 sont également à considérer. Ils n'expliquent toutefois pas comment l'alcool cumylique est oxydé en acétophénone (ce que nous avons observé). Dans notre cas, il s'agirait d'une simple oxydation de l'alcool analogue à celle réalisée par les oxydants forts. Finalement, nous devons également prendre en compte la possibilité d'une oxydation de l'éthylénique formé intermédiairement par déshydratation de l'alcool correspondant (schéma 55, page suivante).

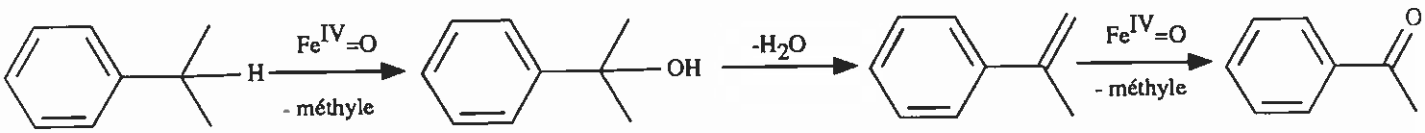


Schéma 55

Toujours avec les systèmes de type Gif, Barton et coll. [144], ont montré que les éthyléniques s'oxydaient en aldéhydes ou cétones de manière significative, avec formation simultanée de formol. Cette hypothèse est séduisante, surtout que nous avons montré la présence de formol dans le milieu, pouvant également provenir de l'oxydation du méthanol.

b) cas où R = t-butyle

L'oxydation de la chaîne latérale dans le cas de ces substrats évolue principalement vers la formation de l'acétophénone correspondante avec départ de deux groupements méthyles. A notre connaissance, il s'agit du premier cas d'observation d'une telle réaction. A l'heure actuelle, nous n'avons pas collecté suffisamment d'éléments pour proposer un mécanisme. Des voies de recherches ultérieures semblent toutefois se dessiner. Nous pouvons de suite écarter l'hypothèse d'un mécanisme impliquant le noyau aromatique, puisque le carbone du *t*-butyle est quaternaire. L'isolement de propanal substitué (v. tab. 27), indique qu'une attaque se fait déjà au niveau des méthyles du groupement *t*-Bu. Aussi, il serait intéressant d'examiner l'oxydation de ce produit. D'autre part, l'alcool cumylique formé (et isolé) lors de l'essai 4 suggère un mécanisme en deux étapes avec départ d'un premier groupement méthyle (schéma 56) :

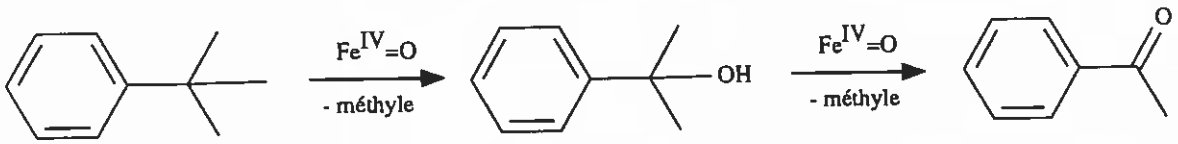


Schéma 56

La recherche des produits volatils d'oxydation (en limitant la deuxième étape par augmentation de la quantité de substrat) pourrait dans ce cas être aussi fructueuse, puisqu'elle permettrait de savoir si le départ de méthyle se fait sous forme de méthanol ou bien sous forme d'une autre espèce.

III - 4. CONCLUSION

Ce troisième volet nous a permis d'aborder la réactivité du système $Fe/O_2/AcOH$ avec les composés benzéniques possédant une chaîne latérale carbonée. Les travaux effectués sur ces composés bien qu'insuffisants à l'heure actuelle, nous ont permis de présenter quelques explications des phénomènes observés. En particulier les résultats obtenus avec les méthylbenzènes nous ont permis de proposer un mécanisme débutant par une hydroxylation aromatique ipso. Les produits obtenus avec d'autres alkylbenzènes ont montré que la réaction est certainement très complexe. Nous avons également mis en évidence une réaction tout à fait

originale dans la série des *t*-butylbenzènes, qui réalise l'oxydation de ce groupement avec départ de deux méthyles et qui nécessite des recherches approfondies. Un mécanisme d'insertion de l'espèce fer-oxygène dans la liaison oxygène mérite également d'être considéré dans des études ultérieures. Les effets isotopiques du deutérium que nous avons observés excluent la possibilité d'une rupture de la liaison carbone-oxygène d'une manière analogue à ce qui est observé avec les cytochromes P-450. Aussi, pour ce qui est de l'oxydation des alkanes de type benzylique, notre système ne constitue pas un bon modèle des cytochromes P-450.

CONCLUSION GENERALE

Les buts que nous nous étions fixés en début de ce travail ont pour la plupart été atteints avec succès. Le système $Fe^0/O_2/AcOH$ que nous avons étudié nous a permis de réaliser trois types de réactions classiques des cytochromes P-450 : l'hydroxylation aromatique, l'O-déméthylation et l'oxydation des alcanes benzyliques. L'investigation de chacune d'entre elles dans le tryptique que constitue ce mémoire a montré que le caractère biomimétique de ce système est somme toute limité, puisque seule l'hydroxylation aromatique présente des similitudes avec la même réaction enzymatique. Il semble par contre indispensable d'avoir recours à l'hypothèse des espèces du Fer à haut degré d'oxydation pour expliquer la formation des phénols ou l'O-déméthylation des éthers benzyliques, puisque l'intervention d'une espèce radicalaire a été écartée. Si l'hydroxylation benzylique peut très bien être interprétée par une réaction d'insertion de l'espèce oxydante dans une liaison benzylique carbone-hydrogène, une telle réaction d'insertion ne rend absolument pas compte de l'hydroxylation aromatique et des migrations qui l'accompagnent. Enfin, si l'utilisation d'un tel système en vue de réaliser l'hydroxylation des carbures aromatiques, qui plus est sélectivement, est hors de notre portée, deux réactions méritent d'être explorées plus avant :

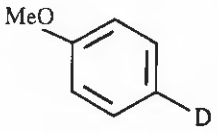
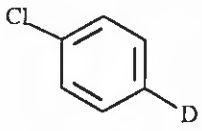
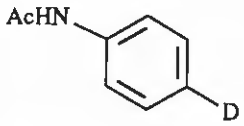
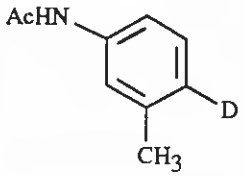
1. la synthèse des hydroquinones substituées, dans certains cas, qui se fait actuellement avec des rendements modestes mais qu'il est sûrement possible d'améliorer ;
2. la réaction d'oxydation dans la série des *t*-butylbenzènes qui conduit à l'acétophénone substituée correspondante avec départ successif de deux groupements méthyles.

ANNEXE I

Système modèle	Distribution des crésols			Référence
	o	*m*	*p*	
Fe^{2+}/acide 2-mercaptobenzoïque/O_2	61	13	26	145
Microsome/O_2/NADP	59	13	28	145
Fe^{2+}/O_2/EDTA	38	24	38	33
Fe^{2+}/O_2/EDTA/Acide ascorbique	26	25	49	33
$TiCl_3$/O_2	61	16	23	33
CuCl/O_2	22	29	49	33
$SnHPO_4$/O_2	46	38	16	33
Fe^{2+}/H_2O_2/N_2	55	15	30	28b
Fe^{2+}/H_2O_2/air	71	5	24	49
hV/O_2	37	42	21	146
hV/N_2	73	18	9	146
CF_3CO_2H	78	2	20	147
$HO^{\cdot}$/O_2	44	40	16	148
$HO^{\cdot}$/Ar	71	9	20	148
Fe^{2+}/H_2O_2	46	0	54	29b
Fe^{2+}/H_2O_2/Cu^{2+}	59	12	29	29b
Fe^{2+}/H_2O_2/O_2	46	36	18	29b
Fe^{2+}/H_2O_2/CH_3CN	38	20	42	31
Fe^{2+}/H_2O_2/CH_3CN/Cu^{2+}	65	15	20	31
Fe^{2+}/H_2O_2/CH_3CN/O_2	37	33	30	31
Cu^{I}/air/pH 3	58	18	25	37
Cu^{I}/H_2O_2/pH 3	56	16	27	37

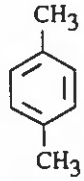
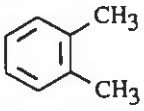
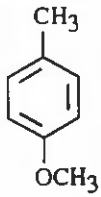
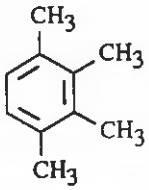
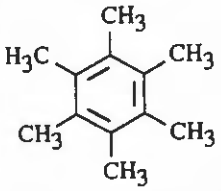
Hydroxylation du toluène par différents systèmes ; distribution des crésols.

ANNEXE II

Substrat	Système modèle	NIH shift %	Référence
	acide trifluoroperacétique	68	149
	HOF	77	150
	Fenton + $CuSO_4$	5	57
	Fenton dans CH_3CN 90 % + Cu^{2+}	8	31
	in vivo	60	13a
	Fenton + $FeCl_3$	18	57
	Fenton dans CH_3CN	34	57
	Fenton CH_3CN 90 % + Cu^{2+}	42	31
	in vivo	54	13a
	acide trifluoroperacétique	7,5	151
	in vivo	30	13a
	Fenton	10,5	152
	Udenfriend	8	152

Transposition du deutérium au cours de la *para*hydroxylation aromatique avec différents systèmes modèles.

ANNEXE III

Substrat	Système modèle	Migration du méthyle % [a]	Référence
	$FSO_3–SO_2ClF$	36	153
	$(HF)_x$–pyridine–H_2O_2	12	154
	$H_3O_2^+$, BF_4^-	35	155
	t-BuOOH–$AlCl_3$	30	44
	Fe^{2+}–H_2O_2	0	44
	radiolyse γ du CO_2	5	156
	CF_3SO_3H–$((CH_3)_3SiO)_2$	22	157
	Hème-thioester	10	131
	CF_3CO_3H/BF_3	9	158
	CF_3CO_3H/BF_3	100	158

Transposition du méthyle observée avec divers systèmes hydroxylants. [a] Le pourcentage de migration représente le pourcentage de produits ayant subi une migration du méthyle sur l'ensemble des produits obtenus.

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRES I, II et III

1. J. March, in "*Advanced Organic Chemistry*", 3è édition, p 498, John Wiley & Sons, New York, **1985**.
2. K.P.C. Vollhardt, in "Chimie Organique", traduction française de "*Organic Chemistry*", **1990**, p 1105.
3. a) R.C. Larock in "Comprehensive Organic Chemistry", V.C.H. Publishers, **1989** ; b) A.R. Forrester et J.L. Wardell, in "*Rodd's chemistry of carbon compounds*" (S. Coffey, Ed.), 2è édition, vol III part.A, p 290, Elsevier, **1971** ; c) J. March, in "*Advanced Organic Chemistry*", 3è édition, p 1170, J. Wiley & Sons, New York, **1985**.
4. O. Schultzen et B. Naunyn, *Arch. Anat. Physiol. Lpz.*, **1867**, p 349.
5. a) Hunt, *Jahresb.*, **1849**, 391 ; b) Wurtz, *Compt. Rend.*, **1867**, *64*, 749 ; c) A. Kekulé, *Compt. Rend.*, **1867**, *64*, 752.
6. a) R.T. Williams, in "*Detoxication mechanism*", 2è édition, Wiley, New York, **1959**, 188 ; b) J.N. Smith, in "*Biological oxidations of aromatic rings*", (R.T. Williams Ed.), **1950**, Cambridge, 15.
7. a) B.B. Brodie, J. Axelrod, J.R. Cooper, L. Gaudette, B.N. La Du, C. Mitoma et S. Udenfriend, *Science*, **1955**, *121*, 603; b) C. Mitoma, H.S. Posner, H.C. Reitz et S. Udenfriend, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1956**, *61*, 431.
8. C. Mitoma, H.S. Posner, H.C. Reitz et S. Udenfriend, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1956**, *61*, 431.
9. D.V. Park et R.T. Williams, *Biochem. J.*, **1956**, *63*, 12P.
10. K.R. Korzekwa, D.C. Swinney et W.F. Trager, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 9019.
11. G. Guroff, C. Reifsnyder et J. Daly, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1966**, *24*, 720.
12. a) J. Daly, D. Jerina et B. Witkop, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1968**, *128*, 517 ; b) J. Daly, D. Jerina, J. Farnsworth et G. Guroff, **1969**, *131*, 238.
13. a) J.W. Daly, D.M. Jerina et B. Witkop, *Experientia*, **1972**, *28*, 1129 ; b) D.M. Jerina et J.W Daly, *Science*, **1974**, *185*, 573.
14. D.M. Jerina, J.W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg et S. Udenfriend, *Biochem.*, **1970**, *9*, 147.
15. a) G. Guroff et J.W. Daly, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1967**, *122*, 212 ; b) J.W. Daly et D.M. Jerina, *Arch. Biochem., Biophys.*, **1969**, *134*, 266.
16. J.E. Tomaszewski, D.M. Jerina et J.W Daly, *Biochem.*, **1975**, *14*, 2024.
17. a) H.G. Selander, D.M. Jerina et J.W. Daly, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1975**, *168*, 309 ; b) R.E. Billings et R.E. Mc Mahon, *Mol. Pharmacol.*, **1978**, *14*, 145 ; c) L.R. Pohl, S.D. Nelson, W.R. Porter, W.F. Trager, M.J. Fasco ; d) F.D. Baker et J.W. Fenton, *Biochem. Pharmacol.*, **1976**, *25*, 2153.
18. W.F. Trager, in "*Concepts in drug metabolism*", (P. Jenner et B. Testa, Eds.), part A, pp 178-209, New York, **1980**.

19. L.T. Burka, T.M. Plucinski et T.L. Mac Donald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1983**, *80*, 6680.
20. K. Korzekwa, W.F. Trager, M. Gouterman, D. Spangler et G.H. Loew, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4273.
21. a) E.D. Bush et W.F. Trager, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1982**, *104*, 626 ; b) D.C. Swinney, W.N. Howald et W.F. Trager, *ibid.*, **1984**, *118*, 867 ; c) E.D. Bush et W.F. Trager, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 992.
22. R.P. Hanzlik, K. Hogberg et C.M. Judson, *Biochemistry*, **1984**, *23*, 3048.
23. K.R. Korzekwa, D.C. Swinney et W.F. Trager, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 9019.
24. F.P. Guengerich et T.L. Macdonald, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 9.
25. M. Tsuda, S. Oikawa, Y. Okamura et M. Nakajima, in "*The role of oxygen in chemistry and biochemistry*, (W. Ando & Y. Moro-oka, Eds.), **1988**, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 633.
26. a) W.T. Dixon et R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4857 ; b) C.R.E. Jefcoate et R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 48.
27. J.K. Kochi in "*Free radicals*", vol. 1, J. Wiley & Sons, New York, **1973**, p 629.
28. a) L.M. Dorfman, I.A. Taub et R.E. Bühler, *J. Chem. Phys.*, **1962**, *36*, 3051 ; b) C.R.E. Jefcoate, J.R. Lindsay-Smith et R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 1013.
29. a) C. Walling, *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 125 ; b) C. Walling et R.A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 363.
30. A. Kunai, S. Hata, S. Ito et K. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6012.
31. T. Kurata, Y. Watanabe, M. Katoh et Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7472.
32. G.A. Hamilton, R.J. Workman et L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3390.
33. M.B. Dearden, C.R.E. Jefcoate et J.R. Lindsay-Smith, *Advan. Chem. Ser.*, **1968**, *77*, 260.
34. R.O.C. Norman et J.R. Lindsay-Smith in "*Oxidases and related redox systems*" (T. King, H.S. Mason et M. Morrison Eds.), **1965**, vol. 2, Wiley, New York, 131.
35. a) A. Kunai, S. Hata, S. Ito et K. Sasaki, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3471 ; b) S. Ito, T. Yamasaki, H. Okada, S. Okino et K. Sasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1988**, 285 ; c) S. Ito, A. Kunai, H. Okada et K. Sasaki, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 296 ; d) X. M. Pan, C. Von Sonntag, *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.*, **1990**, *45*, 1337.
36. a) M.K. Eberhardt, R. Cohina et K. Soto, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1074 ; b) M.K. Eberhardt, G. Ramirez et E. Ayala, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5922.
37. J.K. Okunowski, H.E. van Dam et H. van Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1990**, *109*, 103.
38. G.A. Hamilton, J.W. Hanifin et J.P. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5269.
39. G.A. Hamilton, *Adv. Enzymol.*, **1969**, *32*, 55.
40. A.D. Würtz, in "*Dictionnaire de chimie pure et appliquée*" Tome I, 1ère Partie, **1868**, 13.
41. G. Chaudron et H. Massiot, in "*Nouveau traité de chimie organique et minérale*", Tome XVII, 1er fasc., Ed. Masson et Cie, **1967**, 575.
42. G. Durand, in "*Contribution à la connaissance des propriétés électrochimiques dans l'acide acétique anhydre*" Th. Doct. présentée à la Falculté des Sciences, **1970**.
43. a) D.C. Harris in "*Quantitative Organic analysis*" 2è éd., W.H. Freeman Ed., **1987**, p 278 ; b)

ibid., p 744.

44. J.O. Apatu, D.C. Chapman et H. Heaney, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1981**, 1079.
45. H. Loebl, G. Stein et J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2074.
46. R.O.C. Norman et G.K. Radda, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 138.
47. K.U. Ingold, in "*Free Radicals*", J.K. Kochi, Ed., J. Wiley & Sons, **1973**, p 37.
48. A.M. Khenkin, V.S. Belova et A.E. Shilov, *Cat. Lett.*, **1990**, *5*, 211.
49. J.R. Lindsay Smith et R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2897.
50. W.C. Bray et M.H. Gorin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 2124.
51. G.S. Hammond et C.H.S. Wu, *Adv. Chem. Ser.*, **1968**, *877*, 187.
52. a) P. Capdevielle et M. Maumy, *Tet. Lett.*, **1982**, *23*, 1573 ; b) P. Capdevielle et M. Maumy, *Tet. Lett.*, **1983**, *24*, 5611.
53. P. Capdevielle et M. Maumy, *l'Actualité Chimique*, **1986**, 5.
54. a) D.M. Jerina, J.W. Daly et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6523 ; b) D.M. Jerina, N. Kaubisch et J.W. Daly, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1971**, *68*, 2545 ; c) H.S.-I. Chao, G.A. Berchtold, D.R. Boyd et D.M. Jerina, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1948 ; d) E. Vogel, W.A. Böll et H. Günther, *Tet. Lett.*, **1965**, 609.
55. E. Zadok, S. Rubinraut, F. Frolow et Y. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2489.
56. L. Castle et J.R. Lindsay-Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1978**, 704.
57. L. Castle, J.R. Lindsay-Smith et G.V. Buxton, *J. Mol. Cat.*, **1980**, *7*, 235.
58. K. Bhatia et R.H. Schuler, *J. Phys. Chem.*, **1974**, *78*, 2335.
59. M. Graetzel, A. Henglein, J. Lilie et M. Scheffler, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.*, **1972**, *76*, 67.
60. G.V. Buxton, J.R. Langan et J.R. Lindsay-Smith, *J. Phys. Chem.*, **1986**, *90*, 6309.
61. J. March in "*Advanced Organic Chemistry*", J. Wiley & sons, Eds., 3è édition, **1985**, p 447.
62. K.P.C. Vollhardt in "*Chimie Organique*", traduction française de "Organic Chemistry", **1990**, chap. 20, 900.
63. G.A. Olah, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 240 et références citées (10).
64. F.A. Carey et R.J. Sundberg, in "*Advanced Organic Chemistry*" 3ème édition, Plenum Press, **1990**, part A, 539.
65. A.A. Frost et R.G. Pearson in "*Kinetics and Mechanism*", 2ème édition, J. Wiley & sons, **1962**, 160.
66. E.L. Reilly, Br. Pat. 1511813, **1978**, Du Pont.
67. J. Daly, *Biochem. Pharmacol.*, **1970**, *19*, 2979.
68. a) M.K. Eberhardt, *J. Phys. Chem.*, **1977**, *81*, 1051 ; b) R. Köster et K.D. Asmus, *J. Phys. Chem.*, **1973**, *77*, 749.
69. M.K. Eberhardt, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 832.
70. a) L.G. Shevchuk et N.A. Vysotskaya, *Zh. Org. Khim.*, **1968**, *41*, 1938 ; b) N.A. Vysotskaya et L.G. Shevchuk, *Zh. Org. Khim.*, **1973**, 2080.
71. a) K. Nyberg et L.G. Wistrand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 898 ; b) L. Eberson, L. Jönsson et L.G. Wistrand, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1087.
72. L. Jönsson, *Act. Chem. Scand.*, **1981**, *B 35*, 683.

73. K.A.H. Mörners, *Jber. Fortschr. Tierchem.*, **1889**, *14*, 1027.
74. F. Röhmann, *Biochem. Zbl.*, **1905**, *3*, 688.
75. S.W. Stroud, *J. Endocrin.*, **1940**, *2*, 55.
76. C. Huggins, E.V. Jensen et A.S. Cleveland, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., **1948**, *68*, 477.
77. B.B. Brodie et J. Axelrod, *J. Pharmacol.*, **1949**, *97*, 58.
78. J.N. Smith et R.T. Williams, *Biochem. J.*, **1949**, *44*, 239.
79. F. Bernheim et M.L.C. Bernheim, *J. Pharm. Exp. Therap.*, **1952**, *81*, 374.
80. T.K. Adler et M.E. Latham, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1950**, *73*, 401.
81. T.K. Adler et F.H. Shaw, *J. Pharm. Exp. Therap.*, **1952**, *104*, 1.
82. J. Axelrod, *J. Pharm. Exp. Therap.*, **1955**, *115*, 259.
83. H.G. Bray, *Biochem. J*, **1955**, *60*, 225.
84. J. Axelrod, *Biochem. J.*, **1956**, *63*, 634.
85. B.B. Broddie, J.R. Gillette et B.N. La Du, *Annu. Rev. Biochem.*, **1958**, *27*, 427.
86. J. Renson, H. Weissbach et S. Udenfriend, *Mol. Pharmacol.*, **1965**, *1*, 145.
87. C. Mitoma, D.M. Yasuda et J. Tagg, M. Tanabe, *Biochim. Biophys. Acta*, **1967**, *136*, 566.
88. A.B. Foster, M. Jarman, J.D. Stevens, P. Thomas et J.H. Westwood, *Chem. Biol. Interactions*, **1974**, *9*, 327.
89. Y. Watanabe, S. Oae et T. Iyanagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, *55*, 188.
90. J.R. Lindsay Smith, R.E. Piggott et P.R. Sleath, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 55.
91. J.R. Lindsay Smith et P.R. Sleath, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1983**, 621.
92. G.T. Miwa, J.S. Walsh et A.Y.H. Lu, *J. Biol. Chem.*, **1984**, *259*, 3000.
93. S. Udenfriend, C.T. Clark, J. Axelrod et B.B. Brodie, *J. Biol. Chem.*, **1954**, *208*, 71.
94. B.B. Brodie, J. Axelrod, P.A. Shore et S. Udenfriend, *J. Biol. Chem.*, **1954**, *208*, 741.
95. V. Ullrich, D. Hey, Hj. Staudinger, H. Büch, K. Pfleger et W. Rummel, *Biochem. Pharmacol.*, **1967**, *16*, 2247.
96. V. Ullrich, D. Hey et Hj. Staudinger, *Biochem. Pharmacol.*, **1967**, *16*, 2237.
97. V. Ullrich, *Z. Naturforschg.*, **1969**, *24b*, 699.
98. J.H. Fendler et G.L. Gasowski, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2755.
99. D. Mansuy, P.M. Dansette, F. Pecquet et J.C. Chottard, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1980**, *96*, 433.
100. C.K. Chang et F. Ebina, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 778.
101. H. Sakurai, E. Hatayama, K. Fujitani et H. Kato, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1982**, *108*, 1649.
102. J.R. Lindsay Smith et P.R. Sleath, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1982**, 1009.
103. J.M. Maissant, C. Bouchoule, P. Canesson et M. Blanchard, *J. Mol. Cat.*, **1983**, *18*, 189.
104. M. Fontecave et D. Mansuy, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4311.
105. P. Gouvine et D. Mansuy, *Rapport de DEA*, Université de Paris VI, **1987**.
106. J.M. Maissant, C. Bouchoule et M. Blanchard, *J. Mol. Cat.*, **1982**, *14*, 333.
107. R.K. Hill et R.M. Carlson, J. Org. Chem., **1965**, *30*, 1571.
108. V. Ullrich, J. Wolf, E. Amadori et H. Staudinger, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*,

1968, *Bd 349*, 85.

109. E.S. Lewis, in "*Investigation of rates and mechanisms of reactions*", *part I*, IIIe ed., **1974**, A. Weissberger, Ed.
110. V.J. Shiner, B.L. Jr Murr et G. Heinemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2413.
111. M. Julia et P.-E. Bost, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1973**, *276*, 1195.
112. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, III éd. Wiley, J. éd., N.Y., **1985**, p. 304.
113. V.J. Shiner et R.D. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2553.
114. R.C. Larock in "Comprehensive Organic Chemistry", *V.C.H. Publishers*, **1989**, p. 485 et 591.
115. in "Organic synthesis by oxidation with metal compounds", W.J. Mijs et G.R.H.I. de Jonge, *Eds., Plenum Press*, **1986**, pages 54, 294, 320, 574 et 753.
116. a) R.A. Sheldon et J.K. Kochi in "Metal catalyzed Oxidations of organic compounds", *Academic Press, New York*, **1981**, chapitre 10 ; b) I.P. Beletskaya et D.I. Makhon'kov, *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 534.
117. J.W. Daly, G. Guroff, S. Udenfriend et B. Witkop, *Biochem. Pharm.*, **1968**, *17*, 31.
118. R.E. Mc Mahon, H.R. Sullivan, J.C. Graig et W.E. Pereira, *Arch. Bioch. Biophys.*, **1969**, *132*, 575.
119. L.M. Hjelmeland, L. Aronow et J.A. Trudell
120. T. Mizutani, K. Yamamoto et K. Tajimia, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1983**, *69*, 283.
121. S.G. Jezequel, I.J. Higgin, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **1983**, *33B*, 139.
122. W. Dünges, *Nature New Biology*, **1973**, *243*, 60.
123. R.P. Hanzlik, K. Hogberg, J.B. Moon et C.M. Judson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7164.
124. R.E. White, J.P. Miller, L.V. Faureau et A. Battacharyya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6024.
125. R.P. Hanzlik et K.H.J. Ling, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3992.
126. H.L. Holland, F.M. Brown et M. Conn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1990**, 1651.
127. L. Jönsson et L.G. Wistrand, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1979**, 670.
128. A. Belli, C. Giordano et A. Citterio, *Synthesis*, **1980**, 477.
129. a) C. Walling, C. Zhao et G.M. El-Taliawi, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4910 ; b) C. Walling, G.M. El-Taliawi et C. Zhao, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4914.
130. C. Walling, G.M. El-Taliawi et K. Amarnath, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7573.
131. D.H.R. Barton, F. Halley, N. Ozbalik et W. Mehl, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 6615.
132. I. Tabushi et N. Koga, *Tet. Lett.*, **1978**, 5017.
133. D. Mansuy, M. Fontecave et J.F. Bartoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 253.
134. I. Tabushi et K. Morimitsu, *Tet. Lett.*, **1986**, *27*, 51.
135. P. Battioni, J.P. Renaud, J.F. Bartoli, M. Reina-Artiles, M. Fort et D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8462.
136. P. Inchley, J.R. Lindsay-Smith et R.J. Lower, *New J. Chem.*, **1989**, *13*, 669.
137. a) J.T. Groves et P. Viski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8537 ; b) J.T. Groves et P. Viski, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3628.
138. G. Balavoine, D.H.R. Barton, J. Boivin, A. Gref, P. Le Coupanec, N. Ozbalik, J.A.X. Pistana et H. Rivière, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1091.

139. D. Mansuy, P. Battioni et J.P. Battioni, *Eur. J. Biochem.*, **1989**, *184*, 267.
140. D. Mansuy, J.F. Bartoli et M. Momenteau, *Tet. Lett.*, **1982**, *23*, 2781.
141. G.T. Miwa et A.Y.H. Lu, *BioEssays*, **1987**, *7*, 215.
142. L. Bachan, C.B. Storm, J.W. Wheeler et S. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6800.
143. D.H.R. Barton, J. Boivin, W.B. Motkerwell, N. Ozbalik et K.M. Schwartzentruber et K. Jankowski, *New. J. Chem.*, **1986**, *10*, 387.
144. D.H.R. Barton, K.W. Lee, W. Mehl, N. Ozbalik et L. Yang, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3753.
145. V. Ullrich, *Z. Naturforsch.*, **1969**, *24b*, 583.
146. M.K. Eberhardt et M. Yoshida, *J. Chem. Phys.*, **1973**, *77*, 589.
147. R.O.C. Norman et J.R. Lindsay-Smith in "*Oxidases and related redox systems*" (T. King, H.S. Mason et M. Morrison Eds.), **1965**, vol. 2, Wiley, New York, 131.
148. T. Tezuka, N. Narita, W. Ando et S. Oae, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3045.
149. D.M. Jerina, J.W. Daly et B. Witkop, *Biochemistry*, **1971**, *10*, 366.
150. E.H. Appelman, R. Bonnet et B. Mateen, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2119.
151. D. Jerina, J. Daly, W. Landis, B. Witkop et S. Udenfriend, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3347.
152. Y. Mori, K. Toyoshi et S. Baba, *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, *24*, 1387.
153. G.A. Olah et R. Ohnishi, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 865
154. G.A. Olah, T. Keumi et A.P. Fung, *Synthesis*, **1979**, 536.
155. G.A. Olah, A.P. Fung et T. Keumi, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4305.
156. A. Hori, H. Matsumoto, S. Takamuku et H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1978**, 16.
157. G.A. Olah et T.D. Ernst, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1204.
158. H. Hart, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 337.
159. C Narayana, S. Padmanabhan et G.W. Kabalka, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 6977.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Le sujet du mémoire (études de mécanismes) a orienté le choix des matières premières vers des composés aromatiques de structure simple, commerciaux (ou dans le cas des composés isotopiquement modifiés, aisément accessibles) et conduisant à des produits facilement identifiables.

Par conséquent, seules sont précisées les caractéristiques spectrales (RMN ^{1}H et/ou ^{13}C et/ou IR) des produits non commerciaux. Cependant la structure et la pureté des produits évoqués ont été contrôlées systématiquement par comparaison avec des échantillons authentiques, de leur point de fusion et de leurs spectres RMN ^{1}H et/ou ^{13}C. Pour les dérivés non commerciaux, des produits caractéristiques connus ont été préparés si nécessaire.

Les rendements indiqués correspondent à des produits isolés et purs, sauf indications contraires.

APPAREILLAGE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc Kofler ou par la méthode du tube capillaire si F est inférieure à 55 °C.

Sauf indications contraires, les spectres de résonance magnétique (RMN) ont été enregistrés dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

RMN ^{1}H : spectromètres Varian EM 390 (90 MHz), Bruker AM 250 (250 MHz)
RMN ^{13}C : spectromètres Varian FT 80 (20 MHz), Bruker AM 250 (62,9 MHz)

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été enregistrés soit sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 298 (dispersif) soit sur un spectrophotomètre Nicolet 205 (FTIR).

Les analyses par spectrométrie de masse ont été effectuées :

- au Centre de Spectrochimie Organique de l'Université Paris VI sur un appareil AE1 type MS 30 ou MS 50 (introduction directe, énergies d'ionisation 12 et 70 eV).

- au service d'analyses des médicaments et des métabolites de l'Université de Pharmacie de Chatenay Malabry sur un appareil Nermag R10-10C couplé à un chromatographe série 32 équipé des colonnes capillaires OV1 ou Carbowax 20 M (50 m).

- à l'Ecole Normale Supérieure, rue d'Ulm, sur un appareil Nermag R10-10B couplé à un chromatographe phase gazeuse (colonne CPSil de 50 m, faiblement polaire).

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été faites :

- sur un appareil Varian 1400 avec détecteur à ionisation de flamme (FID), couplé à un intégrateur-enregistreur Hewlett-Packard 3390A. Les colonnes utilisées et les conditions d'analyses sont précisées dans chaque cas

- sur un appareil Hewlett-Packard 5890 à catharomètre équipé de colonnes capillaires HP1 (100 % diméthylpolysiloxane) ou HP5 (5 % diphénylpolysiloxane, 95 % diméthylpolysiloxane) et couplé à un intégrateur Hewlett-Packard 3394A.

Le matériel de chromatographie liquide haute pression (CLHP) est de type Gilson (Pompe 303, détecteur U.V. 111B) ; il est couplé à un enregistreur-intégrateur Hewlett-Packard 3390A. Les colonnes utilisées sont soit Lichrosorb RP 18 (5 µm, 25 cm) pour la phase inverse, soit Nucléosil (5 µm, 25 cm) pour la silice non greffée.

Les chromatographies préparatives sur couche mince (CCM prép.) ont été faites sur des plaques de verre de 20 cm x 20 cm, recouvertes de gel de silice fluorescente Merck GF 254 (1 mm d'épaisseur). Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.

Les mesures de potentiel ont été faites avec un potentiostat-galvanostat Tacussel type PJT 35-2, les électrodes de référence utilisées (platine, calomel) sont des électrodes Tacussel.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Vernaison. Les techniques utilisées par ce service ne nous ont pas permis d'avoir un résultat fiable pour le dosage du deutérium.

PROTOCOLES TYPES d'UNE OXYDATION PAR LE SYSTEME $Fe^0/AcOH/O_2$

Oxydation

Le substrat (10 mmoles) dissous dans 20 cm^3 d'acide acétique cristallisable est agité en présence de fer en fil (42 mmoles, ∅ 2 mm, L = 4 à 5 mm) sous balayage d'oxygène (10 ml/min) à une température de 90 °C. La réaction est poursuivie jusqu'à disparition complète du fer (quelques heures à deux jours). Après refroidissement on rajoute 50 ml d'éther éthylique, agite puis filtre sur plaque de verre fritté. Le précipité est alors rincé avec deux fois 50 ml d'éther. Les phases éthérées jointes sont ensuite traitées suivant différents protocoles opératoires.

Traitement final et dosage

Trois modes opératoires sont ensuite utilisés :

- le ***protocole 1*** permet de séparer et de doser uniquement les monophénols produits.
- le ***protocole 2*** permet de doser et d'isoler tous les produits principaux formés au cours de l'oxydation.
- le ***protocole 3*** permet de doser par chromatographie les produits formés ou l'anisole restant avant traitement.

Protocole 1 : La phase éthérée est lavée avec 75 ml, puis deux fois 25 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de potassium et finalement extraite avec trois fois 20 ml de soude 1 M fraîchement préparée. Son évaporation sous faible vide à 30 °C permet de déterminer la quantité de substrat n'ayant pas réagi. Les phases sodiques jointes sont neutralisées avec 70 ml d'acide chlorhydrique 10 %, saturées en chlorure de sodium puis extraites avec successivement 50, 25 et 25 ml d'éther. Ces phases éthérées réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées sous faible vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur plaque de silice préparative (une plaque pour 100 mg de produit, éluant CH_2Cl_2) ; après séparation-extraction, on détermine le rendement des phénols obtenus.

Protocole 2 : La phase éthérée est lavée avec 75 ml, puis deux fois 25 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de potassium puis directement évaporée après séchage sur $MgSO_4$ sous faible vide à 30 °C, pesée, puis analysée en CPG capillaire, ce qui permet de déterminer la proportion de substrat restant. Une chromatographie éclair permet ensuite de séparer le substrat de départ des produits de réaction. Ces derniers, après pesée, sont dosés directement en CPG sur colonne HP5 (ou HP1). Leurs pics sont identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des

authentiques commerciaux correspondants. La distribution des monophénols est déterminée directement si la séparation est suffisante. Dans le cas contraire le mélange est silylé, pesé, puis analysé par CPG afin d'obtenir cette distribution. Les pics des produits sont alors repérés par comparaison avec ceux des authentiques silylés. En cas d'ambiguité ou d'imprécision cette analyse est complétée par une CLHP ou par l'isolement des produits de réaction. Lorsque les produits obtenus ne sont pas commerciaux nous les avons systématiquement isolés soit par chromatographie colonne, et/ou par plaques préparatives puis caractérisés par RMN, IR et par leur point de fusion (ou bien par le point de fusion d'un dérivé caractéristique).

Protocole 3 : La solution éthérée est évaporée sous faible vide. Le mélange résultant est ensuite analysé et/ou dosé par CLHP après ajout éventuel d'une quantité connue d'un étalon interne. Pour obtenir un dosage de bonne précision, le mélange étalon est préparé de manière à ce que la concentration de ses constituants soit très proche de celle des composés du milieu réactionnel à doser.

Remarques :

1. le protocole 1 ne permet pas de connaître la quantité de substrat restante lorsque ce dernier donne par oxydation des produits non phénoliques qui restent en phase éthérée lors de l'extraction par la soude.

2. l'oxydation a été menée dans certains cas sur des quantités plus importantes de substrats (~ 20 ou 50 mmoles) ; nous avons gardé la même proportion pour les autres réactifs sauf spécifications contraires.

CHAPITRE 1

Hydroxylation de l'anisole

Protocole 1 : L'hydroxylation de 2 g (18,5 mmoles) d'anisole en présence de 4,79 g (86 mmoles) de fer dans 40 ml d'acide acétique permet d'isoler 5,5 % de gaïacol, 4,2 % de phénol et 3,1 % de *para*méthoxyphénol. Ces produits, qui ont été analysés par RMN ^1H et IR, ont des spectres identiques à ceux des produits commerciaux : 60 % d'anisole ont été récupérés.

Protocole 2 : 1 g (9,2 mmoles) d'anisole, après réaction avec 2,29 g (41 mmoles) de fer dans 20 ml d'acide acétique, sont analysés par CPG capillaire sur colonne HP5. Il reste 48 % d'anisole. Ces produits sont ensuite isolés par CCM, pesés et leur point de fusion est déterminé. La concordance des bilans est bonne. Leurs spectres RMN ^1H sont en accord avec ceux des authentiques correspondants. Ces derniers ont donné des temps de rétention identiques sur la même colonne dans les mêmes conditions.

PRODUIT	GAIACOL	PHENOL	*p*-METHOXY PHENOL	CATECHOL	HYDROQUINONE	TOTAL
Masse évaluée (mg)	119	49	75	7	10	260
Rendement (%)	9,6	5,2	6,0	0,7	1,0	22,5
Masse isolée (mg)	110	44	72	23		249
F (° C)		51	56			

Hydroxylation de l'anisole, (tableau 4, influence de la température, de la pO_2)

Le protocole 3 est utilisé avec 1 g (9,2 mmoles) d'anisole pour 2,40 g ± 0,1 g (43 ± 2 mmoles) de fer. L'étalon interne choisi est la résorcine (100 mg, 0,91 mmole), la colonne CLHP une Lichrosorb RP 18 (5 µm, 25 cm) avec un mélange éluant MeOH/H_2O (40/60, v/v), 0,4 ml/min, λ = 280 nm.

Hydroxylation de l'anisole, (tableau 5)

Les essais 1 et 2 sont traités suivant le protocole 3. Les conditions d'analyse sont identiques à celles décrites ci-dessus. L'essai 5 est analysé suivant le protocole 2, avec une légère modification. Comme il restait après traitement de l'anhydride acétique, nous l'avons hydrolysé par HCl dilué.

Pour les autres essais (3, 4, 6-8), nous avons isolé les phénols en accord avec le protocole 1.

Les acétates des phénols **2g**, **4g** et du phénol ont été préparés par la méthode décrite par D. Chattaway [1].

Dans un flacon cônique, on introduit 0,5 g de soude puis 0,8 ml d'eau et après dissolution 1 g (8 mmoles) de *p*-méthoxyphénol et finalement 4 g de glace pilée et 1 ml d'anhydride acétique. On agite fortement quelques instants avec une spatule et extrait à l'éther le liquide trouble qui décante au fond du cône. La phase éthérée est lavée à la soude 1 M (5 ml), puis à l'eau (2 x 5 ml), séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée. On cristallise à 0 °C un produit translucide, m = 1,19 g (7,2 mmoles), ρ = 90 % ; F = 32 °C [2]; RMN ^1H ($CDCl_3$) : 2,27 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,95 (m, 4H) ; IR (film, cm^{-1}) : 1765, 1755, 1510, 1370, 1200, 1030, 905, 760.

Les deux autres acétates qui sont liquides et commerciaux sont préparés de la même manière (ρ > 90 %).

Hydroxylation de l'anisole, (tableau 6), dosage de l'anisole consommé.

Après réaction, le fer éventuellement restant est retiré, rincé avec 2 ml d'éther puis pesé. Les parois du montage sont rincées avec 20 ml d'éther et on ajoute ensuite une quantité connue de benzonitrile (étalon interne) pour effectuer le dosage par CLHP (conditions : colonne Lichrosorb 5 µm, 25 cm, ∅ = 4 mm, éluant MeOH/H_2O 60/40 (v/v), 0,4 ml/min, λ = 254 nm). Les quantités utilisées figurent ci-dessous :

N° ESSAI	m ANISOLE (g)	m FER (g)	m BENZONITRILE RAJOUTEE (g)	FER RECUPERE (g)
1	1,995	0	1,998	-
2	1,001	2,25	0,712	-
3	1,005	2,26	0,853	0,342
4	1,001	2,25	1,002	2,198

Hydroxylation de benzènes monosubstitués 1a-t et des monochlorophénols 2-4r - (tableaux 7, 8 et 9)

Tous ces substrats ont été oxydés suivant le protocole type décrit en début de partie

expérimentale. L'unité opératoire est de 9,2 mmoles de substrat sauf pour **1b** (10,9 mmoles), **1d** (8,3 mmoles), **1e** (7,5 mmoles), **1h** (5,9 mmoles) et **1s** (10,4 mmoles). Les produits d'oxydation ont été dosés suivant le protocole 2 ; pour les substrats **1a-f** et **1q-t** le mélange a été silylé pour obtenir une séparation des monophénols. La colonne utilisée pour la CPG est une HP5 sauf pour les substrats **1f,j,k-p** pour lesquels une HP1 a été choisie. Dans le cas de l'acétanilide **1j**, les produits d'oxydation sont peu solubles dans l'éther ; nous avons extrait ces derniers par de l'acétate d'éthyle. La proportion des *méta* et des *para*phénols a été déterminée par CLHP, ces deux phénols ne se séparant pas sur HP1 (CPG). Les produits d'oxydation de l'éther de diphényle **1h** n'ont pas été dosés par CPG, mais isolés directement par chromatographie colonne et sur couche mince. Pour tous les alkylbenzènes (**1b-e**), les produits d'oxydation de la chaîne latérale ont également été caractérisés après séparation par CCM préparative ou colonne chromatographique (RMN ^{1}H et injection des authentiques en CPG). Nous donnons dans le Tableau E1 les points de fusion et les données RMN ^{1}H des produits non commerciaux obtenus. Certains d'entre eux ont été préparés (voir plus loin).

Protocole de silylation

Nous nous sommes inspiré du mode opératoire de Macdonald [23] en remplaçant l'imidazole par la triéthylamine et le DMF par de l'éther éthylique fraîchement distillé :

- préparation du p-crésol silylé :

On agite sous reflux pendant une heure 0,5 g (4,6 mmoles) de *p*-crésol, 1,75 ml (12,6 mmoles) de triéthylamine et 0,76 ml (6 mmoles) de triméthylchlorosilane dans 15 ml d'éther. Le mélange est ensuite filtré sur verre fritté qui est rincé à l'éther, puis l'éther évaporé. La bouillie obtenue est reprise par du *n*-pentane (20 ml), filtrée puis évaporée pour éliminer toute trace de solvant. On pèse alors 0,83 g (4,6 mmoles) d'une huile incolore (quantitatif).
RMN ^{1}H : 7,02 (d, 2H, 8,5 Hz), 6,72 (d, 2H, 8,5 Hz), 2,27 (s, 3H), 0,25 (s, 9H).

- Silylation des mélanges réactionnels après colonne chromatographique :

On utilise pour effectuer la silylation un excès de réactifs (NEt_3 et $ClSi(CH_3)_3$). On suppose pour cela que la masse de l'huile brute recueillie correspond à la masse d'un monophénol du substrat étudié et l'on double les quantités nécessaires à sa silylation.

Dihydroxybenzènes synthétisés

Bromohydroquinone (5s)

La technique de Sarauw [24] est utilisée. Dans 25 ml d'éther éthylique anhydre contenant 1,10g (10 mmoles) d'hydroquinone, on ajoute progressivement (10 min) 0,52 ml (10,2 mmoles) de brome dissous dans 20 ml d'éther. Il y a décoloration et dégagement de HBr. On laisse ensuite trois heures

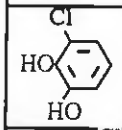
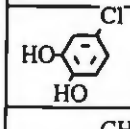
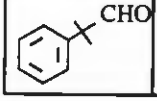
PRODUITS OBTENUS	REGISTRY NUMBER	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H ou/et I.R. (cm^{-1})	Références
2h	2417-10-9	106	105	5,65 (s, 1H), 6,69-7,62 (m, 9H)	3,4
2t	533-58-4	42	43-44	5,7 (s, 1H), 6,83-8,04 (m, 4H)	5,6
3o	14763-61-2	82	83-84	3,08 (s, 3H), 7,06-7,60 (m, 5H)	7
4o	14763-60-1	-	92	3,06 (s, 3H), 6,97 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 9 Hz)	8
5c	2349-70-4	113	115	1,20 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,57 (q, 2H, J = 7,5 Hz) 5,60 (s large, 2H), 6,6 (m, 3H)	9,10
5d	2349-71-5	131	130-131	1,19 (d, 6H, J=6 Hz), 3,15 (heptuplet, 1H, J=6 Hz), 4,8-6,4 (très large, 2 OH), 6,45-6,93 (m, 3H)	11
5e	1948-29-3	128	128-129	1,30 (s, 9H), 5,42 (s large, 2 OH), 6,4-6,7 (m, 3H)	12,13
5k	4640-29-3	173	169-173	6,90 (m, 3H), 8,85 (s large, 1H), 9,67 (s, 1H)	14
5l[a]	577-10-6	110	106-107	4,74 (s large, 1H), 5,18 (s large, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 9,4 Hz) 6,92 (ddd, 1H, J=0,5 ; 2,8 et 9 Hz), 6,99 (dd, 1H, J=0,5 et 3 Hz),	12,13
***5m**	2150-46-1	85	88	3,92 (s, 3H), 6,85 (d, 1H, J=9,5 Hz), 7,08 (dd, 1H, J=3 et 9,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J=3 Hz), 7,52 (s large, 1H), 10,40 (s, 1H).	15
5q[a]	55660-73-6	123	126	3,6 (OH, très large), 6,42 (ddd, 1H, J=1,3 ; 2,7 et 8,7 Hz), 6,53 (dd, 1H, J=2,8 et 12,6 Hz), 6,74 (dd, 1H, J=8,7 et 10 Hz)	13,16
5r[b]	615-67-8	107	105	4,75 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H, J=3 et 9 Hz), 6,84 (d, 1H, J=3 Hz), 6,84 (d, 1H, J=9 Hz)	9,17
***5s**[c]	583-69-7	116	113-115	6,66 (dd, 1H, J=3 et 8 Hz), 6,85 (d, 1H, J=8 Hz), 7,00 (d, 1H, J=3 Hz)	9
5t	23030-43-5	114-115	115-116	6,7-6,93 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J=3 Hz), 7,6 (s large, 1H)	9
	4018-65-9	45	46-48	5,67 (s, 2H), 6,6-7,0 (m, 3H)	18,19
	2138-22-9	90-91	91	6,0 (s large, 2H), 6,20-6,30 (m, 3H)	18,20
	3805-10-5	143[d]	143-144[d]	1,43 (s, 6H), 7,32 (m, 5H), 9,60 (s, 1H)	21,22

TABLEAU E1 : Sauf précision contraire, les spectres des composés **5** sont enregistrés dans $CDCl_3$ + 2 gouttes de DMSO-d_6
[a] Les spectres sont enregistrés à 250 MHz ; [b] le solvant utilisé est du méthanol deutéré ; [c] le spectre a été enregistré en présence de D_2O, car les pics des hydroxyles perturbaient la lecture ; [d] le point de fusion annoncé est celui de la 2,4-dinitrophénylhydrazone.
Les produits précédés d'une astérisque ont été préparés.

sous agitation à température ambiante. L'éther est chassé, remplacé par 25 ml de toluène et le mélange est chauffé à 100 °C, refroidi, puis filtré sur verre fritté. Par recristallisation dans l'eau, puis séchage on obtient 0,65 g (3,4 mmoles) de bromohydroquinone, soit 34 %. F = 111 °C. La RMN ^1H est identique à celle du produit isolé après oxydation du bromobenzène (tableau E1, entrée **5s**).

*2,5-Dihydroxybenzoate de méthyle (**5m**)*

L'acide correspondant est estérifié par la méthode de Fisher : on ajoute cinq gouttes d'acide sulfurique concentré à une solution de 1 g (6,9 mmoles) d'acide 2,5-dihydroxybenzoïque dans 100 ml de méthanol et porte au reflux trois heures. Après traitement on récupère 66 mg (0,42 mmole) d'un solide blanchâtre fondant à 85-86 °C ($\rho \sim 6$ %), dont la RMN et le temps de rétention correspondent à ceux du produit isolé après oxydation du benzoate de méthyle (tableau E1, entrée **5m**). Le faible rendement est sans doute dû au temps de contact trop court, l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque étant moins réactif qu'un acide aliphatique.

*Acétates des alcools produits au cours de l'oxydation des alkylbenzènes **1b-e***

Nous avons utilisé le mode opératoire décrit dans le "Textbook of Practical Organic Chemistry" [25] pour la préparation des benzoates d'alcool, en remplaçant le chlorure de benzoyle par l'anhydride acétique. Les spectres RMN ^1H des acétates de benzyle et de phényle sont identiques à ceux de la littérature [26]. Le 2-phénylpropan-2-ol est beaucoup plus difficile à acétyler ; la technique décrite par Hassner est alors employée [27] : un mélange de 124 mg (0,91 mmole) d'alcool, 0,26 ml (1,9 mmoles) de NEt_3, 0,17 ml (1,5 mmoles) d'anhydride acétique et 12 mg (0,1 mmole) de 4-diméthylaminopyridine est agité 10 jours à température ambiante. Après traitement on isole 160 mg (0,90 mmole) d'acétate ($\rho = 99$ %) pur par CPG. RMN ^1H : 7,35 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Oxydation du p-crésol

1 g (9,2 mmoles) de *p*-crésol est oxydé puis traité et analysé suivant le protocole 2. Par CPG sur HP1 puis CCM on dose 1,7 % de 4-méthylcatéchol et 70 % de *p*-crésol. Le catéchol isolé a les mêmes t_R et spectre RMN ^1H que ceux du produit commercial.

Oxydation du p-fluorophénol

1,04 g (9,3 mmoles) de phénol **4q** conduisent après traitement suivant le protocole 2 à récupérer 59 % de produit de départ. Par CPG sur HP1, nous n'avons pas décelé de produit d'oxydation en quantité notable.

Stabilité du 3-méthoxyphénol

Après oxydation complète de 2,401 g de fer dans 20 ml d'acide acétique on rajoute sous oxygène 100 mg (0,8 mmoles) de 3-méthoxyphénol. Au bout de 18 h on injecte un échantillon de solution sur colonne CLHP Lichrosorb RP 18 ($MeOH/H_2O$, 60/40 (v/v), 0,3 ml/min, λ = 280 nm). Par comparaison avec les chromatogrammes d'une injection au moment de l'ajout du phénol, on constate la complète disparition de ce produit. De nombreux pics qui sont apparus et que nous n'avons pas identifiés correspondent sûrement aux produits d'oxydation du phénol. On rajoute alors 400 mg (0,32 mmole) de 3-méthoxyphénol et laisse sous agitation 72 h dans les mêmes conditions. Une nouvelle analyse CLHP montre qu'il reste du phénol et que les pics des produits apparus sont beaucoup plus nombreux et importants.

Oxydation du fluorobenzène

5 g (52 mmoles) de fluorobenzène (**1q**) après oxydation (2,38 g de fer dans 20 ml d'acide acétique) et traitement (protocole 2) conduisent à 4 mg de **2q** (0,07 %), 15,8 mg (0,26 %) de **3q**, 8,1 mg (0,14 %) de **4q**, 51,9 mg (0,78 %) de **5q**, 12,4 mg de phénol (0,30 %) et 96,3 mg (1,7 %) d'hydroquinone.

Hydroxylation des benzènes polysubstitués (tableau 10)

Les modes opératoires correspondant aux numéros d'essai 1-3 et 5 sont décrits au chapitre deuxième ; celui de l'essai 4 a été décrit précédemment (tableau 9). Les oxydations du *p*-diacétylbenzène et du téréphtalate diméthylique (DCMB) ont été faites sur 1,00 g (respectivement 6,2 et 5,2 mmoles). En fin de réaction, on ajoute dans chaque cas 50 ml de dichlorométhane, filtre sur verre fritté, rince avec 2 x 25 ml de CH_2Cl_2. Les solvants sont ensuite évaporés sous 15 mm de mercure à 60 °C. Par chromatographie éclair on récupère alors 932 mg (5,75 mmoles, 93 %) de *p*-diacétylbenzène et 993 mg (5,1 mmoles, 99 %) de téréphtalate diméthylique. Dans le cas du *p*-diacétylbenzène une CCM préparative nous a permis d'isoler 8 mg (6.10^{-2} mmole, 1 %) de *p*-hydroxyacétophénone dont le spectre et le point de fusion sont identiques à ceux du produit commercial.

Cinétiques d'oxydation

Protocole A :

Dans un tube rodé de 10 ml surmonté d'un réfrigérant et contenant 100 mg de substrat et 2 ml d'acide acétique, sous agitation, on fait arriver de l'oxygène (3 ml/min) au-dessus du liquide. Au bout de 10 min, on ajoute 0,23 g de fer en fil (Ø 2 mm) et plonge le tube dans un bain d'huile chauffé à 90 °C (± 1 °C) sous agitation maximale. Simultanément on déplace l'extrémité de l'aiguille d'introduction d'oxygène, à 10 cm au-dessus du liquide (mi-hauteur du réfrigérant). Au bout d'un temps déterminé le tube est plongé dans un bain glacé 10 min. Après avoir rincé les parois avec 2 ml d'éther éthylique, on rajoute 101 mg de benzonitrile, agite et dose par CLHP sur RP 18 (5

µm, 25 cm, ∅ 4 mm, MeOH/H_2O, 60/40 (v/v), 0,4 ml/min, λ = 254 nm) après étalonnage préalable. On pèse ensuite le fer récupéré et détermine le pourcentage de fer consommé.

Cinétique d'oxydation de l'anisole (figures 5a et 5b)

m_{fer} UTILISEE (mg)	$m_{anisole}$ (mg)	$t_{réaction}$ (h)	BENZONITRILE DOSE %	ANISOLE CONSOMME %	m_{fer} RESTANT (mg)	FER CONSOMME %
232,0	100,5	1	51,016	3,5	208,7	10
227,0	100,1	1	51,255	4,0	204,2	19
230,6	100,0	1,5	51,959	6,6	202,3	12,3
230,0	100,7	2	52,311	8,6	187,9	18,3
229,9	101,6	2	51,645	6,9	190,2	17,2
231,5	100,2	2,5	52,737	9,7	186,7	19,4
230,7	100,6	3	51,939	7,1	172,1	25,4
228,8	100,3	3	53,354	12,0	170,8	25,3

Le benzonitrile est rajouté avec une pipette (type "pipetman"), dont la précision est de 1 mg.
Le pourcentage de benzonitrile présent dans la solution après réaction est le pourcentage moyen correspondant à deux ou trois dosages. Le pourcentage d'anisole consommé est alors obtenu par :

$$\% \text{ Anisole} = 100\left(1 - \frac{m_B\,(100 - \% B)}{m_A \times \% B}\right)$$

avec m_B = masse de benzonitrile ajoutée
m_A = masse d'anisole initiale
% B = pourcentage de benzonitrile dans la solution, valeur donnée par l'intégrateur

Si l'on admet une erreur de pesée de 0,1 mg sur l'anisole ce pourcentage est exact à 2 % près.

Cinétique d'oxydation du p-diméthoxybenzène (figures 5a et 5b)

La cinétique est menée de la même manière que pour l'anisole. La formule ci-dessus est appliquée en remplaçant les valeurs relatives à l'anisole par celles correspondant au *p*-diméthoxybenzène (DMB ; résultats page suivante). La quantité de benzonitrile a été pesée pour obtenir une meilleure précision de la quantité de DMB consommée, qui est de l'ordre de 1,5 %.

m_{fer} utilisée (mg)	$m_{anisole}$ (mg)	$t_{réaction}$ (h)	Benzonitrile ajouté (mg)	Benzonitrile dosé (%B)	m_{fer} restant (mg)	fer consommé %	DMB consommé %
230,9	100,3	1	102	51,462	202,8	12,6	4,3
231,8	100,4	1,5	101,4	52,828	127,3	45	9,8
231,2	100,3	2	101,8	54,362	114,7	50,4	14,6
229,3	100,9	2,5	101,9	52,762	165,7	27,7	9,6
230,5	100,9	3	101,4	54,141	74,8	67,5	14,9

Oxydation du fer (figure 5b)

Cette oxydation se fait dans les mêmes conditions en absence de tout substrat

$t_{réaction}$ (min)	15	30	40	50	60	90	90	120	150	180
m_{fer} initiale (mg)	228,9	230,5	229,6	231,9	32,2	229	230,9	232,8	232,3	231,7
m_{fer} récupéré	222,3	218,1	212,6	211,1	208	203,3	204,7	192,8	184,2	175,9
fer consommé %	3	5,4	7,4	9	10,4	11,3	11,3	17,2	20,7	24

Protocole B

Oxydations séparées de l'anisole et du p-diméthoxybenzène (figure 6)

Cinétique d'oxydation de l'anisole

Dans un tricol de 50 ml sous agitation et surmonté d'un réfrigérant sont introduits 2,00 g de substrat, 40 ml d'acide acétique, 2,00 g (19,4 mmoles) de benzonitrile (étalon interne) et 4,50 g (80,6 mmoles) de fer en fil. Après circulation préalable d'oxygène (2,5 ml/min) pendant 10 min au-dessus du liquide (voir protocole A), on plonge le tricol dans un bain régulé à 90 °C (± 1 °C) sous forte agitation. On prélève ensuite à intervalles réguliers 0,1 ml de solution que l'on injecte sur une colonne RP 18 (mêmes conditions que pour le protocole A). Un étalonnage préalable permet de déterminer la quantité de substrat consommé, si l'on admet que le benzonitrile ne s'oxyde pas dans le milieu, ce qui a été vérifié.

Dans les mêmes conditions 1,001 g (9,7 mmoles) de benzonitrile sont traités en présence de 2,43 g (43,5 mmoles) de fer dans 20 ml d'acide acétique pendant sept heures. On rajoute alors 1,005 g (7,3 mmoles) de DMB et dose par CLHP le benzonitrile restant ; on trouve une masse finale de 0,975 ± 0,005 g (9,5 mmoles), ce qui signifie qu'en 7 h il disparaît 2,5 % ± 1 % de benzonitrile.

Comme la masse de benzonitrile est quasi constante au cours de l'oxydation (on peut penser

que sa diminution sera encore plus faible en présence d'un substrat nettement plus oxydable), on peut utiliser la formule précédente pour calculer le % de substrat consommé, m_B correspond à la masse de benzonitrile de départ. Nous n'avons pu effectuer qu'un seul dosage CLHP par prélèvement à cause de la durée importante de l'analyse. Des injections d'échantillons gardés quelques heures nous ont donné des résultats fantaisistes.

m_B = 2,0035 g et m_A = 2,000 g, soit avant réaction % B = 50,044. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

$t_{prélèvement}$ (h)	0	0,25	0,75	1,5	2	2,5	3,03	3,5	4	4,58	5,03	5,53	6,08	6,5
% B	50,044	50,11	51,97	50,546	50,992	51,401	51,122	52,453	51,429	51,702	51,848	52,272	52,298	52,573
anisole consommé en %	0	0,3	4,1	2	3,7	3,9	4,2	9,2	5,4	6,4	7	8,5	8,6	9,6

Cinétique d'oxydation du DMB

m_B = 2,0062 g et m_{DMB} = 2,0005 g. Avant d'introduire le fer (4,51 g soit 80,7 mmoles), nous avons plongé le tricol dans le bain d'huile 45 min, avec le même balayage d'oxygène (2,5 ml/min).

$t_{prélèvement}$ (h)	initial	0,25	0,67	1	1,5	2,07	2,58	3	3,55	4,25	5,08	5,5	6	6,55	7
% B	50,071	50,106	50,878	51,305	51,013	51,683	52,731	51,973	52,001	52,963	54,232	54,234	53,940	53,829	54,483
DMB consommé en %	0	0,2	3,2	4,8	3,7	6,2	10,1	7,3	8,4	10,9	15,4	15,4	14,4	14	16,2

Au bout de 7 h nous avons rajouté 2,002 g de *p*-méthoxytoluène pour doser par CLHP la quantité de benzonitrile restante. Une masse de 2,010 ± 0,003 g a été obtenue, ce qui correspond à une consommation très faible de l'étalon interne.

Oxydation compétitive de l'anisole et du DMB (figure 7)

Le dosage CLHP se fait dans les mêmes conditions que précédemment avec le benzonitrile comme étalon interne. Nous avons oxydé simultanément 1 g de chaque substrat dans les mêmes conditions mais avec seulement 20 ml d'acide acétique et 2,372 g (42,5 mmoles) de fer. Le balayage d'oxygène utilisé est de 5 ml/min ; le mélange a été chauffé à 90 °C sous oxygène pendant une heure avant addition du fer. La formule donnée plus haut, légèrement modifiée, permet de calculer le pourcentage d'anisole et de DMB consommés.

m_A = 0,9996 g, m_{DMB} = 0,9988 g et m_B = 0,9999 g ; on a donc avant chauffage, % A = 33,339 et % DMB = 33,312.

Par la suite :

$$\%x_c = 100\left(1 - \frac{m_B \,.\, \%x}{m_x \,.\, \%B}\right) \qquad x = A \text{ ou DMB}$$

$\%\ x_c$ = % de x consommé à l'intant du prélèvement
% x = % de x donné par l'intégrateur
% B = % de Benzonitrile (B) donné par l'intégrateur

$t_{PRELEVEMENT}$ (min)	0	23	47	73	98
% B	34,083	34,956	36,483	37,350	38,333
% DMB	33,158	32,735	31,549	31,307	30,670
% A	32,758	32,309	31,969	31,343	30,998
ANISOLE CONSOMME %	3,9	7,5	12,3	16,1	19,1
DMB CONSOMME %	2,6	6,3	13,4	16,1	19,9

Remarques :

1) Dans tous les dosages CLHP que nous avons effectués les produits d'oxydations sont polaires et sont donc élués plus rapidement. Leur présence ne perturbe donc pas le dosage de la disparition des produits de départ.

2) Le débit d'oxygène a été diminué par rapport aux oxydations faites avec les benzènes monosubstitués (alors 10 ml/min) pour réduire les pertes par entraînement.

Oxydations compétitives de benzènes monosubstitués (figures 8 et 9)

Protocole utilisé.

Comme nous avons oxydé simultanément quatre substrats, l'analyse CLHP ne nous permettait plus de suivre leur disparition. Nous avons utilisé la CPG avec une colonne remplie, la Carbowax 20 M sur Chromosorb AW-DMC 80/100 (l = 2 m, ∅ = ⅛', gradient de température de 80 à 225 °C, à 20°/min, débit d'azote 20 ml/min).

L'étalon interne utilisé est le *p*-dicarbométhoxybenzène (DCMB) qui ne s'oxyde pas dans nos conditions (tab. 10, ess. 7).

Dans un tricol de 100 ml on introduit les substrats pesés précisément et 50 ml d'acide acétique mesurés avec une fiole jaugée; on plonge le tricol dans un bain thermostaté à 90 °C et sous courant d'oxygène (2,5 ml/min) pendant trente minutes, avant d'ajouter 2,40 g (43 mmoles) de fer, sous forte agitation. On fait des prélèvements de 0,5 ml de solution, à intervalles réguliers que l'on

dose par CPG, après traitement préalable : on ajoute à cet échantillon refroidi un ml de soude à 50 % et 3 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation on prélève quelques µl de la phase acétate d'éthyle pour analyse. Cette technique permet d'éliminer l'acide acétique et les produits d'oxydation phénoliques et de ne pas perdre d'étalon interne puisqu'il est suffisamment soluble dans l'acétate d'éthyle. Dans le cas où les produits d'oxydations ne sont pas phénoliques, nous avons vérifié que leurs pics chromatographiques ne se superposaient pas à ceux des substrats à doser. Nous avons par ailleurs étalonné l'intégrateur en introduisant les concentrations de chaque substrat du mélange étalon, ce qui présente un double avantage : il est alors possible de tracer directement les courbes de disparition en échelle temps-concentration et les prélèvements n'ont pas d'incidence directe sur les dosages ultérieurs. Par contre, la consommation d'un faible pourcentage de l'acide par le fer (≤ 4 %) entraîne une légère sous-évaluation des concentrations notamment en fin de cinétique. Dans chaque cas nous avons fait une manipulation "à blanc" (sans fer) pour connaître les pertes des substrats par entraînement (courant d'O_2).

Oxydations compétitives de 1b,g,k,r (figures 8a et 8b)

1) Chauffage sans fer (figure 8a)

SUBSTRAT	masse (mg)	Concentration réelle mole.l^{-1} x 10^{-3}
TOLUENE (T)	478,5	103,9
CHLOROBENZENE (C)	584,1	103,8
ANISOLE (A)	557,3	103,1
BENZONITRILE (B)	532,5	103,3
DCMB	997,4	102,7

t(h)	0	0,63	1,37	2,03	2,7	3,33	4
C_T	90,5	85	84,6	83,2	84	85,2	81,7
C_C	88,1	83,8	85	83,8	86,5	88,5	86,3
C_A	97,8	93,2	95	94,4	95,3	98,7	96,6
C_B	98,3	94,2	98,3	93,7	95,8	98,9	96,0

Les concentrations C_x sont données en mmoles/l avec une précision de 2 unités ; elles sont les moyennes de deux dosages successifs.

2) Oxydation (figure 8b)

2 ou 3 injections chromatographiques ont été effectuées à chaque fois, ce qui permet d'avoir une précision de l'ordre du pourcent pour les concentrations. Nous avons fait figurer la constante de disparition du substrat en mole $l^{-1}s^{-1}$ obtenue par régression linéaire (v. page 128) ; sa précision est de l'ordre de 10 %.

Oxydations compétitives de 1m,r-t (figures 9a et 9b)

1) Chauffage sans fer (figure 9a)

SUBSTRAT	MASSE (mg)	CONCENTRATION REELLE mole.l^{-1} x 10^{-3}
T	482,9	104,8
C	587,7	104,4
A	563,3	104,2
B	562,0	102,0
DCMB	1004,3	103,4

t(h)	0	0,73	1,33	2,05	2,82	3,33	4	k_d 10^{-7}
C_T	109,2	104,7	102,7	98,5	94,8	93,6	89,7	13,20
C_C	113,8	112,2	112,5	110,2	109,1	109,2	108	4,01
C_A	109,6	110,3	109,2	106,2	103,9	103,6	101,2	6,53
C_B	110,5	111,2	111,1	109,7	110,4	110,5	110,1	0,49

SUBSTRAT	MASSE (mg)	CONCENTRATION REELLE mole.l^{-1} x 10^{-3}
Chlorobenzène (C)	579	102,9
Bromobenzène (Br)	816,8	104,0
Iodobenzène (I)	1066,1	104,5
Benzoate de Méthyle (BM)	710,9	104,4
DCMB	995,5	102,5

t(h)	0	0,5	1,67	2,15	3	4
C_C	101,5	97,4	96,6	98,2	96,8	94,9
C_{Br}	101,9	100,3	99,8	100,1	100,0	99,7
C_I	100,0	100,1	100,2	100,5	100,6	100,1
C_{BM}	101,3	100,6	101,1	101,4	102,0	101,2

2) Oxydation (figure 9b)

SUBSTRAT	MASSE (mg)	CONCENTRATION REELLE mole.l^{-1} x 10^{-3}
C	574,3	102,0
Br	803,8	102,4
I	1049,7	102,9
BM	699,5	102,8
DCMB	1003,0	103,3

t(h)	0	0,33	0,66	1,37	2	2,66	3,33	4	$k_d.10^{-7}$ mole/l/s
C_C	100,4	100,4	97,9	97,2	98,2	95,1	95,9	93,9	4,14
C_{Br}	100,4	101,6	99,0	98,7	100,1	97,4	98,1	96,7	3,56
C_I	101,8	102,2	100,0	99,9	100,7	98,4	99,2	98,0	2,48
C_{BM}	101,8	101,8	100,2	100,3	101,3	99,7	100,7	99,4	1,21

Les constantes de disparition du susbtrat (k_d) sont également données en mole/l/s avec une précision de l'ordre de 10 %. En prenant pour référence le chlorobenzène, on obtient les valeurs du tableau 11 avec une précision légèrement moins bonne. On constate également que bien que le chlorobenzène soit oxydé en présence de substrats très différents on retrouve une constante k_d équivalente.

Cinétique de formation des produits d'oxydation du benzène (figures 10 et 11)

Le benzène étant très volatil nous en avons utilisé une quantité dix fois plus importante que

lors du protocole d'oxydation standard afin qu'il soit toujours en grand excès par rapport aux produits de réaction. Nous avons suivi l'apparition de ces produits en fonction du temps par CPG sur colonne capillaire HP1 à 150 °C, en présence de DCMB comme étalon interne, ce qui a nécessité une séparation préalable des sels de fer sur colonne chromatographique. Dans un tricol de 100 ml surmonté d'un réfrigérant on agite une solution de 10,00 g (128 mmoles) de benzène et 100 mg (0,51 mmoles) de DCMB (*p*-dicarbométhoxybenzène) dans 20 ml d'acide acétique contenant 2,22 g (40 mmoles) de fer et sous courant d'oxygène (10 ml/min). On plonge rapidement le tricol dans un bain thermostaté (90 °C ± 1 °C), et fait des prélèvements de 0,5 ml de solution toutes les 20 min. On élue cet échantillon sur une colonne chromatographique avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis évapore la majeure partie de ce solvant sous faible vide à 40 °C. On effectue alors un double dosage de cette solution par CPG. Comme la quantité des produits en solution évolue au cours du temps de manière très sensible nous avons déterminé le "facteur de réponse" de chaque produit par rapport au détecteur de la CPG (catharomètre), la référence étant le DCMB, en utilisant tois mélanges étalons pour lesquels $\frac{m_x}{m_{DCMB}}$ (x = phénol (P), hydroquinone (HQ), catéchol (CA)) varie de 0,4 à 1. On obtient les facteurs de réponse suivants : $f_P \sim 1,36$, $f_{HQ} \sim 0,94$ et $f_{CA} = 1,01$ avec une faible variation. Dans le tableau ci-dessous nous avons consigné, après correction en tenant compte des facteurs de réponse, les rapports m_x/m_{DCMB}, les pourcentages correspondants de produits formés et le rapport [HQ]/[P] obtenu en faisant le rapport m_{HQ}/m_P. Après 4 h de réaction 97 % du fer a été consommé.

t (min)	20	40	60	809	100	120	140	160	180
m_P/m_{DCMB}	-	0,17	0,21	0,44	0,46	0,60	0,61	0,75	0,89
% P	-	0,14	0,17	0,36	0,38	0,50	0,51	0,62	0,69
m_{HQ}/m_{DCMB}	-	0,12	0,28	0,44	0,68	0,90	0,95	1,04	1,12
% HQ	-	0,09	0,20	0,31	0,48	0,64	0,64	0,74	0,79
m_{CA}/m_{DCMB}	-	-	0,02	-	0,02	0,03	0,05	0,04	0,06
% CA	-	-	0,01	-	0,01	0,02	0,03	0,03	0,04
[HQ]/[P]	-	-	1,33	1,07	1,48	1,50	1,56	1,39	1,36

L'opération est répétée avec un courant d'air à la place de l'oxygène (10 ml/min ; résulats page suivante). Comme l'oxydation est plus lente les prélèvements sont faits au bout d'une heure puis toutes les 45 min. Chacun a été l'objet d'un triple dosage par CPG (m_{DCMB} = 99,0 mg). Après 4 heures de réaction, 43 % de fer a été consommé.

Effet isotopique du deutérium (tableau 12)

Un mélange de 1,0166 g (11,0 mmoles) de toluène et de 1,0920 g (10,9 mmoles) de perdeutérotoluène est oxydé puis traité suivant le protocole 1 (4,87 g de fer et 40 ml d'acide

t (min)	60	105	150	195	240
m_P/m_{DCMB}	0,059	0,087	0,112	0,148	0,198
% P	0,049	0,072	0,093	0,123	0,164
m_{HQ}/m_{DCMB}	-	0,068	0,124	0,117	0,162
% HQ	-	0,049	0,088	0,083	0,115
[HQ]/[P]	-	0,68	0,95	0,67	0,70

acétique). La phase d'extraction sodique après traitement chromatographique sur couche mince permet d'isoler 2 fractions de 105 mg (*o*-crésol) et 63 mg (*m*- et *p*-crésols) pour un rendement total de 6,8 %. On prélève une partie de chaque (en tout 60 mg) que l'on silyle selon les conditions du protocole décrit p 99 et vérifie par RMN ^1H que la transformation est totale. Par analyse CPG-masse il est alors possible de séparer les six crésols silylés obtenus. Comme les phénols deutériés silylés ne se fragmentent pas de la même manière que leurs correspondants protiés (surtout les *o*-crésols), nous avons calculé la contribution totale de tous les pics dont l'intensité relative ($\Sigma I_{rel.}$) était supérieure à 5 % pour les *o*-crésols et 10 % pour les *m*- et *p*-crésols (100 % correspond au fragment ayant un méthyle manquant). Ceci nous a permis de calculer l'effet isotopique k_H/k_D moyennant la correction de molarité. Les crésols sont appelés *o*, *m*, *p* (x) avec un indice correspondant à la nature de leurs hydrogènes :

crésol	$\Sigma I_{rel.} = I$	$\frac{Ix_H}{Ix_D}$	k_H/k_D
o_H	1364.10^5	1,08	1,07
o_D	1254.10^5		
m_H	4277.10^4	0,96	0,95
m_D	4454.10^4		
p_H	5861.10^4	1,21	1,19
p_D	4841.10^4		

Transposition du deutérium (tableau 13)

*Préparation des produits monodeutérés **1u-y***

*o-deutéroanisole **1u***

On prépare dans un premier temps un magnésien selon la méthode décrite par Vogel [28] en partant de 7,00 g (37,4 mmoles ; 4,7 ml) d'*o*-bromoanisole, de 0,910 g (37,4 mmoles) de magnésium et 25 ml d'éther éthylique anhydre sous un courant d'azote. Lorsque la réaction est terminée on ajoute en 15 min 2,5 ml de D_2O (138 mmoles) et laisse sous agitation 1 h 30. La solution est alors filtrée sur un verre fritté qui est rincé avec 4 fois 5 ml d'éther anhydre. La phase organique est séchée, évaporée sous faible vide puis distillée sous 15 mm pour donner 3,22 g (29,5 mmoles)

d'anisole *o*-deutérié (79 %) dont la pureté est contrôlée en CPG (99,5 %).

Les produits **1v-x** sont obtenus de la même manière ; voici les résultats :

1	masse de départ du dérivé bromé (g)	masse obtenue après distillation (g)	rendement (%)	pureté CPG %
v	7	2,7	68	99
w	7	2,61	64	99
x	14	4,29	62	98

le toluène est distillé à pression atmosphérique.

4-D-chlorobenzène ***1y*** :

On introduit, dans 100 ml d'une solution commerciale 1 M de bromure de *p*-chlorophénylmagnésium dans l'éther préalablement refroidie, 7,8 ml (10 g) de DCl à 37 % dans D_2O (99 % D) en 15 min.. Après retour à la température ambiante, la solution est agitée 2 h 30 sur une table d'agitation puis filtrée. Les sels obtenus sont réactifs avec l'eau, ce qui prouve que la totalité du magnésien n'a pas été hydrolysée. La fraction éthérée est distillée et on récupère à 132 °C 3,1 g (27 mmoles) de chlorobenzène *p*-deutérié pur par CPG (27 %).

Oxydation des dérivés deutérés 1u-y

Les substrats **1*u*-x** sont oxydés et traités suivant le protocole 1, le substrat **1y** suivant le protocole 2 ; les résultats sont résumés ci-dessous :

SUBSTRAT **1**	MASSE OXYDEE (g)	MASSE DES PRODUITS OBTENUS(mg)				
		2	**3**	**4**	**5**	PHENOL
u	2,00	92(4,0)	-	54(2,4)	-	63(3,6)
v	2,00	80(3,5)	-	55(2,4)	-	85(4,8)
w	2,00	69(3,0)	-	44(1,9)	-	55(2,3)
x	2,11	42(1,9)	20(0,9)	22(1,0)	-	-
y	1,00	20(1,8)	8 (0,8)	13(1,2)	50(3,9)	-

Entre parenthèses, nous avons indiqué le rendement en pourcent.

Le pourcentage de deutériation des composés de départ **1u-y** et des produits résultants, dont les valeurs sont données dans le tableau 13, est obtenu par l'analyse des spectres de masse des

produits tels quels ou bien silylés pour les phénols en ayant préalablement tracé le spectre des produits correspondants non deutériés. Nous avons choisi les pics moléculaires pour mener à bien ces calculs simples sauf pour les chlorophénols silylés pour lesquels nous avons opté pour le pic d'intensité maximale qui correspond à un départ de méthyle du groupement $-Si(CH_3)_3$.

Transposition du méthyle

p-xylène

2,00 g (18,8 mmoles) de *p*-xylène très pur sont oxydés et traités selon le protocole 2. Après silylation, on dose 5,3 % de 2,5-diméthylphénol, 0,3 % de 2,4-diméthylphénol et 1,6 % de 2,5-diméthylhydroquinone ; le pourcentage de migration du méthyle est de $0,3 \times 100 \times (0,3 + 1,6 + 5,6)^{-1}$ soit ~ 4 %. Nous avons vérifié la pureté du *p*-xylène par RMN ^1H 250 MHz : s'il contient du *m*-xylène, c'est en quantité inférieure à 0,5 % ; comme ce dernier s'oxyde à la même vitesse que le *p*-xylène, nous sommes sûrs que le 2,4-diméthylphénol provient bien d'une migration de méthyle.

Nous avons également oxydé 1,00 g (9,4 mmoles) de *p*-xylène suivant le protocole 1. On obtient alors 43 mg (0,35 mmole ; 3,7 %) de cristaux que l'on dose par CLHP sur une colonne nucléosil (25 cm, conditions : cyclohexane/CH_2Cl_2 60/40 (v/v) 1 ml/min, λ = 280 nm). Par comparaison avec des mélanges étalons d'authentiques, le phénol transposé représente 7 à 8 % du mélange. Par encadrement on obtient en RMN ^1H 250 MHz une valeur analogue proche de 5 %. Nous avons adopté cette dernière valeur.

p-méthoxytoluène

5,00 g (40,9 mmoles) de *p*-méthylanisole sont oxydés et traités suivant le protocole 1 dans un tricol de 500 ml pour donner après traitement 4,20 g de produits non phénoliques et 0,48 g d'une huile visqueuse qui est analysée par CPG sur colonne Carbowax 20 M à 200 °C. Le mélange contient 38 % de 2-méthoxy-5-méthylphénol (P1), 59,5 % de *p*-crésol (P2), 2,5 % de 2-méthyl-4-méthoxy-phénol (P3) et une trace de 5-méthoxy-2-méthylphénol (P4). La colonne a été préalablement étalonnée avec un mélange d'authentiques (voir préparation plus loin). On constate que le phénol de transposition compte pour 6 % des phénols d'hydroxylation isolés. Le traitement de la phase éthérée permet d'isoler 70 % du composé de départ, 2 % de *p*-anisaldéhyde et 2,3 % d'acétate de *p*-méthoxybenzyle (RMN ^1H : 2,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 9 Hz). Par oxydation de 1,13 g (9,2 mmoles) de *p*-méthylanisole et traitement suivant le protocole 2, on dose par CPG sur colonne capillaire HP5 le mélange avant et après silylation pour obtenir les valeurs consignées dans le tableau I. D'après l'essai précédent nous attendions 2 mg de phénol transposé ; nous n'avons pas pu le doser par cette méthode.

Phénols P1, P2, P3 et P4

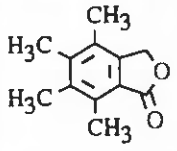
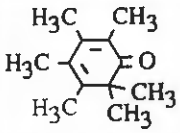
Un mélange de masse 0,42 g des quatre phénols dans les proportions respectives (%) 24,9,

24,6, 26,0 et 24,5 est oxydé dans 8 ml d'acide acétique en présence de 0,96 g de fer. Un traitement suivant le protocole 2 conduit à récupérer 0,36 g de phénols. L'analyse de cette phase par CPG sur colonne carbowax montre que le pourcentage des phénols restants est alors 29,8, 37,3, 26,2 et 6,7 respectivement. Dans nos conditions d'oxydation le 5-méthoxy-2-méthylphénol n'est pas stable; il se dégrade de la même manière que le *m*-méthoxyphénol.

Hexaméthylbenzène

1,00 g (6,2 mmoles) d'hexaméthylbenzène oxydé suivant le protocole 1 dans 25 ml d'acide acétique fournit après traitement de la phase éthérée 0,97 g d'un produit jaune pâteux.

La phase d'extraction sodique ne fournit après CCM que 3 mg de produit, non analysé. La fraction éthérée précédente est chromatographiée puis séparée sur plaques préparatives pour donner les produits dont les carastéristiques et les rendements sont rapportés dans le tableau suivant :

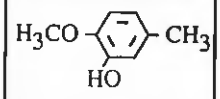
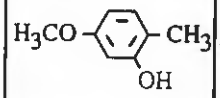
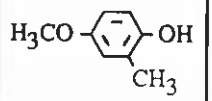
Produit	CAS RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou IR	Rendement %	Référence
Hexaméthyl-benzène	87-85-4	liq.	liq.	2,20 (s, 18H)	26	-
Pentaméthyl-benzaldéhyde	17432-38-1	n.d.	148-150	2,21 (s, 9H), 2,36 (s, 6H) 10,60 (s, 1H)	2,5	29,30
acétate de pentaméthylbenzyle	19936-85-7	85	84-86	2,04 (s, 3H), 2,21 (s, 9H), 2,27 (s, 6H)	18,7	31
	29002-54-8	229-230	224-226	2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 5,09 (s, 2H) ^{13}C : 13,35 ;15,10 ; 15,44 ; 16,40 (tous q CH_3) ; 67,76 (t, CH_2) ; 120,08 ; 127,03 ; 134,96 ; 136,77 ; 141,63 ; 143,44 (tous s, CAr) ; 172,17 (s, C=O)	2,6	29,32
	3854-96-4	liq.	liq.	1,18 (s, 6H), 1,90 (s, 9H), 2,20 (s, 3H) I.R. (cm^{-1}) :	2,5	33,34
alcool Pentaméthyl-benzylique	484-66-2	162-163	162-163	2,22 (s, 9H), 2,33 (s, 6H), 4,74 (s, 2H)	10,9	29,30

On récupère donc au total 63 % de produits définis. La 2,3,4,5,6,6-hexaméthylcyclohexadién-2,4-one a été préparée pour vérification. Le pourcentage de migration du méthyle est de l'ordre de 3,5 % mais il est possible qu'il soit plus élevé ; en effet cette cétone peut se dimériser et donner des composés lourds qu'il est difficile d'extraire.

Préparation des méthoxyméthylphénols

Nous avons choisi la méthode de Lock [35] pour préparer ces phénols. On chauffe sous agitation, à 120 °C pendant 25 min, 5 g d'isovanilline (32,9 mmoles) avec 8 ml (165 mmoles) de

monohydrate d'hydrazine, puis rajoute 13,7 g (244 mmoles) de potasse broyée. On continue le chauffage une heure ; la solution vire à l'orangé et il se produit un dégagement gazeux important. On ajoute de nouveau 4,8 g de potasse concassée (86 mmoles) ce qui provoque au bout de 20 min une diminution de la coloration. Lorsque la solution a refroidi, on rajoute 150 ml d'eau puis acidifie à pH 1 avec H_2SO_4 concentré en contrôlant la température. La phase aqueuse est extraite avec 100 ml d'éther, filtrée, puis réextraite avec 50 ml d'éther. Après traitement on récupère 4,29 g (31 mmoles) de brut que l'on purifie par chromatographie éclair (4,19 g ; 30,3 mmoles) puis par recristallisation dans l'hexane pour donner 4,13 g (29,9 mmoles, 91 %). On procède de même pour préparer les autres phénols, à partir des aldéhydes correspondants.

Produit	CAS RN	Rdt (%) brut	Rdt après recristallisation	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et I.R. (cm^{-1})	Références
	1195-09-1	95 (95)	91 (99,8)	37	37	2,24 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) 5,57 (s, 1H), 6,70 (m, 3H) 3500, 1510, 1275, 1130, 1030, 800, 765	35,36
	20734-74-1	96 (96)	68 (99,7)	47	44	2,16 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,00 (s, 1H) 6,41 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 3 Hz) 3400, 1615, 1600, 1520, 1235, 1170, 1125, 1035, 845, 795, 730	37
	5307-05-1	99 (95)	84 (100)	70	71	2,20 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 6,65 (m, 3H) 3280, 1510, 1210, 1185, 1045, 865, 800, 720	38

Entre parenthèses nous avons ajouté la pureté des produits déterminée par CPG. Nous n'avons obtenu que 68 % de rendement pour le 5-méthoxy-2-méthylphénol car nous n'avons pas trouvé de solvant de recristallisation adéquat. Le brut a été lavé au cyclohexane froid pour obtenir cette pureté.

2,3,4,5,6,6-hexaméthylcyclohexadién-2,4-one

H. Hart [34] a préparé cette cétone à partir d'hexaméthylbenzène en oxydant ce dernier par l'eau oxygénée concentrée (90 %). Nous avons repris cette technique avec H_2O_2 30 %. On ajoute lentement et sous agitation 20 ml d'acide sulfurique concentré à une bouillie de 30 ml d'acide acétique, 5 ml de dichlorométhane et 3,12 g de substrat (19,2 mmoles). On additionne ensuite en refroidissant un mélange de 2,3 ml de H_2O_2 30 % (22,5 mmoles), 4,5 ml d'acide acétique et 3 ml d'acide sulfurique concentré (durée : 10 min). Après addition on abandonne 2 h 30 sous agitation à température ambiante pour obtenir une solution homogène qui est traitée pour donner 3,38 g (98 %) de liquide dans lequel apparaissent des cristaux par refroidissement. Après quelques heures on prélève une partie de ce liquide et on constate par CPG qu'il est pur à 95 %. On purifie par CCM 120 mg de liquide qui présente alors un specte RMN ^1H identique à celui du produit obtenu par oxydation de l'hexaméthylbenzène avec notre système. (Il cristallise au froid et fond à la température de la pièce).

Transposition du chlore

2,00 g (13,6 mmoles) de *p*-dichlorobenzène ont donné après traitement (protocole 1) par la soude 40 mg de fraction phénolique. Après colonne chromatographique, on isole 10 mg (0,06 mmoles ; 0,5 %) de 2,5-dichlorophénol et environ 3 mg (0,02 mmole 0,2 %) de *p*-chlorophénol. L'analyse de la fraction phénolique avant et après traitement par CLHP (colonne Nucléosil 25 cm, cyclohexane/CH_2Cl_2 60/40 (v/v) 1 ml/min ; λ = 280 nm) montre l'absence de phénol transposé soit le 2,4-dichlorophénol ; dans ces conditions on sépare et dose sans difficulté un mélange 99/1 des deux dichlorophénols.

Détermination de la quantité d'eau produite au cours de l'oxydation

Oxydation du p-diméthoxybenzène (DMB)

Dans un tricol de 100 ml, on oxyde 5,02 g de DMB en présence de 5,47 g (98 mmoles) de fer dans 40 ml d'acide acétique. Le courant d'oxygène est refroidi à la sortie du tricol, dans un bicol de 25 ml plongeant dans un bain à -50 °C. En fin d'oxydation on distille le maximum de solvants en 2 heures, pour 16,02 g de liquide. Par RMN ^1H, on identifie en plus des pics de AcOH, deux pics à 3,40 ppm (s) et à 3,66 ppm (s). En les exaltant par ajout de MeOH et d'AcOMe au milieu, on attribue le premier au méthanol et le second à l'acétate de méthyle. Par CPG sur HP1, on détermine le pourcentage exact d'eau présent dans le milieu en utilisant un étalon AcOH/H_2O de proportions très proches de celles du mélange. On obtient en négligeant la quantité de MeOH présente, 12,8 % d'eau (l'acide utilisé contient au maximum 0,1 % d'eau ; nous n'en tenons pas compte) ce qui correspond à 2,05 g (114 mmoles) d'eau ; on dose également 0,08 g de produit de départ. Le mélange récupéré contient donc 13,89 g de produits organiques, hors DMB. Il est de nouveau dosé par CPG sur colonne Porapak-Q à 190 °C. Il contient 0,20 % de méthanol (28 mg ; 0,86 mmole), 0,945 % (131 mg, 1,77 mmoles) d'acétate de méthyle et 98,86 % d'acide acétique (13,73 g). D'après l'équation (4), la transformation de 5,47 g de fer produit 2,65 g d'eau. Donc la quantité recueillie correspond à 77 % de la quantité attendue.

Par ailleurs, la masse ferrique résiduelle est extraite avec 3 x 50 ml d'éther que l'on lave au bicarbonate de potassium saturé (2 x 50 ml), pour obtenir après séchage 4,87 g de produit. Une chromatographie sur colonne permet de séparer 4,29 g (85 %) de DMB, 0,516 g (4,16 mmoles ; 11,4%) *p*-méthoxyphénol et 10 mg de 2,5-diméthoxyphénol (0,2 % ; 0,06 mmole).

Ce dernier phénol a été obtenu par diazotation de la 2,5-diméthoxyaniline (10 g, 64 mmoles) suivant la méthode d'Ungnade [39], puis hydrolyse du sel de diazonium formé à 130 °C. Après entraînement à la vapeur et chromatographie éclair on récupère 3,30 g (21,4 mmoles ; 34 % ; 99,8 % pureté CPG) d'une huile jaune.

RMN ^1H : 3,70 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,85 (s large, OH), 6,23 (dd, 1H, J = 3 et 9 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9 Hz) [40]; I.R. (cm^{-1}) : 3440, 1600, 1515, 1245, 1160, 955, 770, 725.

Oxydation du fer seul

Après réaction de 2,378 g (42,6 mmoles) de fer, on rince le montage à l'éther puis évapore la totalité des solvants sous vide de trompe puis sous bon vide (0,5 mm Hg) à 55 °C pendant 8 h. Ce traitement permet de récupérer 9,17 g de poudre brune. La transformation totale du fer en sel ferrique suivant l'équation 4 (cf. p. 49) conduirait à une masse de 9,76 g ; on a donc un défaut de masse qui peut être expliqué par la présence d'une proportion importante de fer sous la forme $Fe(OAc)_2OH$ ou même de composés contenant plusieurs ligands hydroxyles. Si nous supposons que le fer se trouve sous la forme $Fe(OAc)_3$ et $Fe(OAc)_2OH$, la résolution des équations correspondantes prouve que 0,32 g (17,9 mmoles) d'eau se trouve "piégée" par le fer ; c'est-à-dire 28 % de la quantité maximum qu'il est possible d'obtenir.

Oxydation de l'anisole

Le mélange réactionnel résultant de l'oxydation de 1,00 g d'anisole dans les conditions standard est dilué avec 80 ml d'éther éthylique et filtré sur fritté. Le précipité brun est rincé avec 2 fois 50 ml d'éther puis séché à 80 °C sous 1 mm de mercure pour donner 8,10 g d'une poudre brune. L'analyse élémentaire de cette dernière donne les pourcentages suivants : C = 29,11 ; H = 3,67 ; O = 41,39 ; Fe = 25,83. Si l'on suppose que ces sels de fer ont pour formule $Fe(OCOCH_3)_{2+x}OH_{1-x}$ (voir ci-dessus), la valeur x = 0,60 correspond aux pourcentages calculés suivants : C = 28,92 ; H = 3,79 ; O = 41,44 ; Fe = 25,80, donc très proches des valeurs expérimentales. La formule brute de ces sels peut alors s'écrire $Fe(OCOCH_3)_{2,6}OH_{0,4}$ ce qui signifie qu'ils ont retenu 0,4/1,5 x 100 = 27 % de l'eau totale qu'il est possible d'obtenir, si la consommation du fer se fait en accord avec l'équation 4. Cette valeur de 27 % recoupe parfaitement la valeur obtenue précédemment par une autre méthode.

Oxydation du p-bromofluorobenzène

1,63 g (9,3 mmoles) de ce substrat est oxydé et traité en accord avec le protocole n° 2 pour donner 1,34 g de brut. Le dosage par CPG sur HP1 et l'isolement des principaux produits conduisent au bilan suivant : 1,18 g (6,7 mmoles ; 73 %) d'halogéné de départ, 1,5 mg (0,001 mmole, 0,15 %) de *p*-fluorophénol, 23 mg (0,13 mmole ; 1,4 %) de *p*-bromophénol et 37 mg (0,18 mmole ; ~ 2 %) de 2-bromo-5-fluorohydroquinone F = 96 °C (sublimation), RMN ^1H : 5,30 (s large, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 12 Hz, $J_{1,2}$F-H), 7,17 (d, 1H, J = 9,5 Hz, $J_{1,3}$F-H).

Oxydation du p-fluoroanisole

Cette réaction est conduite sur 1,16 g (9,2 mmoles) d'anisole *p*-fluoré suivant le protocole n° 2. Par CPG sur HP1 on dose 55 % (640 mg ; 5,1 mmoles) de substrat n'ayant pas réagi, 81 mg (0,72 mmole, 7,9 %) de *p*-fluorophénol, 51 mg (0,41 mmole ; 4,5 %) de *p*-méthoxyphénol, 55 mg (0,39 mmole ; 4,2 %) de 5-fluoro-2-méthoxyphénol et 3 mg (0,03 mmole ; 0,3 %) d'hydroquinone. La synthèse du phénol fluorométhoxylé est décrite au chapitre deuxième.

Mesures potentiométriques

Dans un tricol équipé d'une agitation magnétique, de deux électrodes de platine et d'une électrode au calomel reliées à un potentiostat, on introduit la solution surnageante résultant de l'oxydation partielle de 1,00 g de fer en poudre dans 20 ml d'acide acétique à 60 °C sous atmosphère d'oxygène. On lit alors un potentiel de 0,041 V (vs S.C.E.). Au bout d'une heure ce potentiel s'est stabilisé à 0,104 V (vs S.C.E.) ; la solution a pris une teinte brune très marquée.

Si l'on remplace l'électrode de travail en platine par une électrode de travail en fer (une simple tige de fer), on lit un potentiel de - 0,14 V (vs S.C.E.). On rajoute alors 0,10 g de fer en poudre et on stoppe l'agitation ; le potentiel observé diminue progressivement pour atteindre la valeur de - 0,28 V (vs S.C.E.). La solution initialement brune a pris une apparence laiteuse.

CHAPITRE 2

Oxydation du diméthoxybenzène DMB (tableau 15)

La quantité de DMB indiquée a été oxydée en présence de 2,35 g (42 mmoles) de fer dans 20 ml d'acide acétique. Tous ces essais sont traités en accord avec le protocole n° 2. Les produits récupérés après traitement pour les essais n° 2-5 sont chromatographiés sur colonne de silice et isolés. Pour l'essai n° 1, ils ont été dosés par CPG tels quels et silylés.

Oxydation de méthoxybenzènes (tableau 16)

Préparation des substrats non commerciaux

hexaméthoxybenzène

L'hexaméthoxybenzène était disponible au laboratoire, nous avons vérifié ses caractéristiques physiques : F = 81 °C [37], RMN ^{1}H = 3,90 (s, 18 H), pur par CPG.

3-trideuterométhoxy-5-méthoxybenzoate de méthyle

Nous avons utilisé comme composé de départ un composé disponible au laboratoire, le 3-hydroxy-5-méthoxybenzoate de méthyle préparé par monométhylation statistique du 3,5-dihydroxybenzoate de méthyle commercial.
RMN ^{1}H : 3,80 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,66 (m, 1H), 7,05 (s large, 1 H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (m, 1H) ; F = 96-97 °C [42]. Ce dernier a été deutérométhylé quantitativement par la méthode décrite par Feutrill[43] en utilisant du sulfate de méthyle deutérié (99 % D) ; RMN ^{1}H : 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,17 (m, 2H) ; F = 44 °C [44], anal. ($C_{10}H_9D_3O_4$), trouvée, C : 60,29 ; H : 4,68 ; O : 32,00 ; calc., C : 60,29 ; H : 4,55 ; O : 32,13.

Oxydation

L'oxydation des substrats méthoxylés a été réalisée sur un gramme de produit ; le traitement a été fait suivant le protocole n°1. Nous avons reporté dans le tableau E2 certaines caractéristiques physiques des produits non commerciaux avec les références correspondantes. Nous avons préparé certains d'entre eux pour vérification. Un dérivé caractéristique a été synthétisé lorsque les phénols obtenus étaient liquides ou lorsque nous avons rencontré des difficultés d'attribution. Nous avons comparé les spectres RMN ^{1}H des produits isolés simples qui étaient commerciaux avec ceux du catalogue RMN ^{1}H de C.J. Pouchert [26].

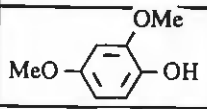
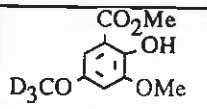
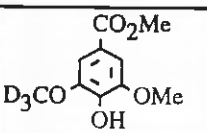
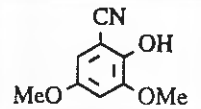
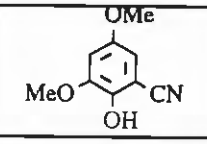
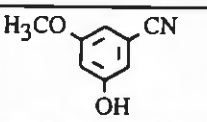
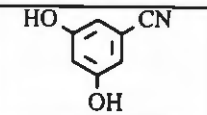
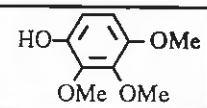
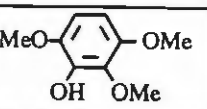
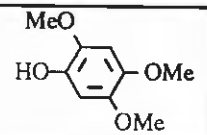
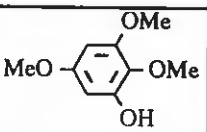
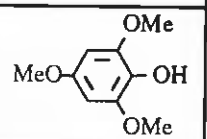
n° entrée	PRODUIT	RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou ^{13}C et/ou I.R.(cm^{-1}) et/ou analyse	REF.
1 [b]		13330-65-9	22	28 et 34	3,74 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 9 Hz) 6,37 (dd, 1H, J=3 et 9 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 3 Hz). I.R. : 3430, 2935, 1610, 1515, 1205, 1155, 1035, 835, 790, 718.	45,46
2		99187-06-1 [c]	94	92 [c]	3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,63 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,80 (d, 1H, J=3 Hz) ; anal. ($C_{10}H_9D_3O_5$) trouvée C : 55,65 ; H : 4,38 ; O : 36,97 ; calc. C : 55,81 ; H : 4,21 ; O : 37,17.	47 [c]
3		884-35-5 [c]	103	106-107 [c]	3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 7,34 (s, 2H) Anal. ($C_{10}H_9D_3O_5$) trouvée, C : 55,63 ; O : 37,28 ; H+D : 7,09 ; calc., C : 55,81 ; H+D : 7,01; O : 37,17.	48,49 [c]
4		124523-06-4	154	-	3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,51 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 3 Hz) ; IR (cm^{-1}) : 3396, 2925, 2222, 1506, 1383, 1267, 1196, 1079, 911, 854, 805 ; ^{13}C : 55,7 ; 56,2 (q, CH_3) ; 105,1 ; 105,6 (d, CH) ; 101,7 ; 116,9 ; 144, 7 ; 149 ; 152,4 (tous s, C_q).	50
5		72684-95-8	128-129	129	3,93 (s, 6H), 5,3-6,5 (très large 1H), 6,90 (s, 2H)	51
6 [a]		124993-53-9	159	-	3,77 (s, 3H), 6,66 (m, 2H), 6,72 (m, 9H), 8-10 (très large 1H) 3351, 2239, 1600, 1508, 1340, 1205, 1062, 1000, 853, 674, 634.	52
7 [a]		19179-36-3	190	-	6,67 (s, 3H), 7-9 (très large, 2H)	53
8 [b]		19676-64-3	liq	liq	3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,40 (s large, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,60 (s, 1H)	54
9		90539-42-7	46	47-48	3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,7 (s, 1H), 6,36 (d, 1H, J_{AB}=9 Hz), 6,57 (d, 1H, J=9 Hz)	48
10		20491-91-2	nd.	61-62	3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 5,14 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,64 (s, 1H)	54,55
11		20491-91-2	nd.	55-56	3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,66 (s, 1H)	56
12 [a]	Ar_2CH_2	30038-32-5	100	102	3,77 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,85 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 6,53 (s, 2H), 6,67 (s, 2H). ^{13}C : 56,7 ; 56,5 ; 56,3 (tous q, CH_3), 28,8 (t, CH_2) 98,4, 115,1 ; 121,5 ; 143 ; 148 ; 151,8 (s, tous C_{Ar}).	55,57
13		20491-92-3	63-64	66	3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,98 (s large 1H), 6,09 (s, 2H)	54
14 [a]	Ar'_2CH_2	72046-73-2	118	117	3,68 (s, 12H), 3,75 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,07 (s, 4H), ^{13}C : 16,67 (t, CH_2), 55,2 ; 56,1 (q, CH_3), 91,2 (d, CH), 112,1 ; 158,7 ; 159,3 (C_{Ar}, s) IR (cm^{-1}) : 2958, 2934, 1601, 1447, 1202, 1150, 1122, 948, 815	55,58
15 [d]	Pentaméthoxyphénol	-	64	-	3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 12H), 5,70 (s large, 1H) ^{13}C : 61,32 ; 61,42 ; 61,70 (q, CH_3), 136,82 ; 138,90 ; 139,87 ; 143,05 (s, C_{Ar}). IR (cm^{-1}) : 3382, 2940, 1476, 1414, 1310, 1046, 1000, 910, 882.	-

Tableau E2 : nd = non déterminé. [a] Les produits ont été préparés ; [b] un dérivé caractéristique de ces produits a été préparé ; [c] correspond au dérivé non deutéré. [d] anal. ($C_{11}H_{16}O_6$), C : 53,85 ; H : 6,36 ; O : 39,56 ; calc., C : 54,09 ; H : 6,60 ; O : 39,31.

Synthèse du 3-hydroxy-5-méthoxybenzonitrile

Le mode opératoire de Feutrill [43] conduit en partant de 500 mg (3,1 mmoles) de 3,5-diméthoxybenzonitrile, 430 mg (6,2 mmoles) de $NaSCH_3$ dans 4 ml de diméthylformamide sous argon, à récupérer après traitement 272 mg (1,8 mmoles ; 60 %) de monophénol et 86 mg (0,6 mmole ; 21 %) de cyanorésorcinol. Les points de fusion et les spectres RMN ^1H sont identiques à ceux consignés dans le tableau E2 ; analyse ($C_8H_7NO_2$), trouvée, C : 64,42 ; H : 5,00 ; N : 9,50 ; O : 21,22 ; calc., C : 64,42 ; H : 4,73 ; N : 9,39 ; O : 21,46.

2,2',4,4',5,5'-hexaméthoxydiphénylméthane (Ar_2CH_2)

On chauffe sous agitation à 90 °C un mélange de 0,50 g (3,0 mmoles) de 1,2,4-triméthoxybenzène, 0,50 g (16,6 mmoles équivalent CH_2O) de *para*formaldéhyde et 1,00 g d'acétate ferrique dans 10 ml d'acide acétique pendant 5 h. Après traitement identique à celui du protocole 1, 0,713 g de brut sont récupérés. Par trituration avec du pentane on cristallise 0,40 g de produit (1,2 mmole ; 77 %) qui après recristallisation dans l'éthanol fond à 102 °C (RMN ^1H identique à celui du tableau E2).

2,2',4,4',6,6'-hexaméthoxydiphénylméthane (Ar'_2CH_2).

Le même procédé est utilisé mais avec des quantités stoechiométriques de produits, sinon il y a polycondensation. 100 mg (0,6 mmole) de 1,3,5-triméthoxybenzène après réaction avec 9 mg (0,3 mmole) de *para*formaldéhyde pendant 2 h conduit à 44 mg (42 %) du produit attendu ; F = 116-117°C (litt. 116-117 °C [59]).

Dérivés caractéristiques

2,4-diméthoxyphénol (tab. E2, entrée 1)

Le benzoate obtenu facilement [60] fond à 89 °C (litt. 89 °C [61]) et présente le spectre RMN ^1H suivant : 3,81 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H, J = 2 et 9 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,34-7,77 (m, 3H), 8,24 (dd, 2H, J = 2 et 8 Hz).

On prépare aussi l'acétate [60], liquide, dont le spectre RMN ^1H est bien en accord avec les données de la littérature [62] : 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 2 et 9 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 9 Hz).

2,5-diméthoxyphénol

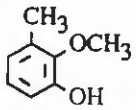
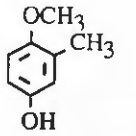
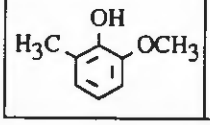
Suite à une ambiguité d'attribution, comme son spectre RMN ^1H est très proche de celui du 2,4-diméthoxyphénol, son acétate a été préparé [60]. F = 60 °C (litt. 63-64 °C [63]) ; RMN ^1H : 2,30 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,60-6,85 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 9 Hz) [64].

2,3,4-triméthoxyphénol (tab. E2, entrée 8)

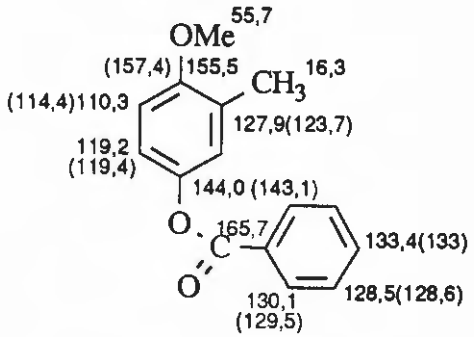
Son benzoate [60] fond à 80 °C (CH_2Cl_2/hexane ; litt. 80 °C [55]) et présente le spectre RMN ^1H suivant : 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,66 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,40-7,80 (m, 3H), 8,25 (dd, 1H, J = 2 et 8 Hz) [55].

Oxydation des monométhoxytoluènes (tableau 17)

Nous avons oxydé 1,00 g (8,2 mmoles) de chacun de ces éthers qui ont été traités suivant le protocole n° 2. Les pourcentages des produits sont déterminés par CPG sur colonne capillaire. Dans le cas du dérivé *para*méthylé, cette évaluation a été confirmée par dosage CPG après silylation (voir p. 102). Pour les *ortho-* et *méta*méthoxytoluènes nous avons isolé les composés obtenus par colonne et CCM. Seuls les phénols non commerciaux ont posé quelques problèmes d'identification ; leur faible point de fusion ou leur difficulté à cristalliser nous ont conduits à préparer un dérivé caractéristique (benzoate). Ces résultats figurent dans le tableau suivant :

PHENOL	RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H	REF.
	18102-31-3	- *52*	37 *54*	2,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,82 (m, 3H) *2,18 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,05 (m, 3H), 7,30-7,80 (m, 3H), 8,25 (dd, 2H)*	65,66
	14786-82-4	- *51-52*	43,5-45,2 *88-89*	2,17 (s, 3H), 3,78 (s, OMe), 4,60 (s large, 1H), 6,65 (m, 3H) *2,55 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,18-8,25 (m, 2H).*	67,68
	2896-67-5	40-41 *61-62*	39-41 *58*	2,24 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,74 (m, 3H) *2,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,70-7,25 (m, 3H), 7,40-7,70 (m, 3H), 8,20-8,32 (m, 2H).*	36,66,69

Nous avons reporté en italiques les données correspondant aux benzoates. Pour le 4-méthoxy-3-méthylphénol nous avons trouvé une nette différence entre le point de fusion du benzoate mesuré et celui annoncé. Par suite, nous avons enregistré le spectre ^{13}C de ce benzoate interprété ci-dessous ; entre parenthèses les valeurs calculées selon D. Ewing [70] :

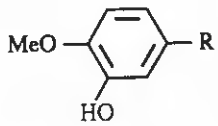


l'accord est tout à fait bon. Un calcul similaire montre qu'il ne peut pas s'agir du 3-benzoyloxy-2-méthoxytoluène. Nous avons par ailleurs méthylé la méthylhydroquinone sous argon en présence d'une quantité équimoléculaire de sulfate de méthyle. Après traitement on isole par CCM un mélange de deux phénols qui se séparent par CPG sur colonne capillaire. Par comparaison avec le t_R du 4-méthoxy-2-méthylphénol commercial, on identifie celui correspondant au 4-méthoxy-3-méthyl phénol. En procédant de même avec la RMN ^1H, on confirme sans ambiguité les attributions précédentes. Les autres phénols obtenus, dont il est question dans le tableau 3, ont été décrits au chapitre premier. Les acétates des alcools sont préparés par acétylation [25] de ces derniers, tous commerciaux.

Oxydation des anisoles p-substitués (tableau 18)

Tous ces composés ont été oxydés et traités suivant le protocole 1 sauf le *p*-nitroanisole (protocole 2). Leur concentration initiale était comprise dans l'intervalle [8,0 ; 1,2] mmole. Tous les phénols ont été isolés, mais nous ne portons dans le tableau E3 ci dessous que les caractéristiques des gaïacols substitués non commerciaux :

CARACTERISTIQUES DES GAIACOLS SUBSTITUES OBTENUS

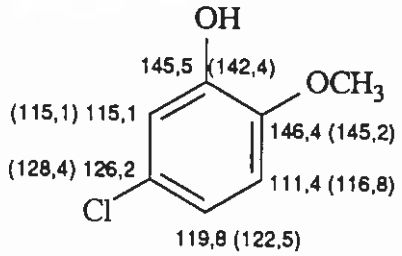


N° entrée	R	CAS RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou ^{13}C	REF
1	F	72955-97-6	liq	liq	3,86 (s, 3H), 5,85 (s large, 1H), 6,36-6,95 (m, 3H)	71
2	Cl	3743-23-5	34	34-35	3,85 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,60-6,90 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J=2,5 Hz)	72
3	Br	37942-01-1	65-66	65	3,82 (s, 3H), 5,75 (s large, 1H), 6,65 (d, 1H, J=9 Hz), 6,84-7,13 (m, 2H)	73
4 [a]	I	3241062	87	87-88	3,85 (s, 3H), 5,60 (s large, 1H), 6,57 (d, 1H, J=9 Hz), 7,15-7,30 (m, 2H)	74
5	CN	52805-46-6	133	128-129	3,95 (s, 3H), 5,87 (s large, 1H), 6,88 (d, 1H, J=9 Hz), 7,10-7,30 (m, 2H)	75
6	$COCH_3$	6100-74-9	93	92	2,53 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,16 (s large, 1H) 6,86 (dd, 1H, J=9 Hz), 7,43-7,70 (m, 2H)	76
7 [b]	NO_2	636-93-1	105-106	105	4,05 (s, 3H), 5,86 (s,1H), 6,88 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,80-8,00 (m, 2H).	77

Tableau E3 : [a] Pour ce dérivé, il s'agit du Beilstein registry number ; [b] Ce produit a été récemment commercialisé.

Les phénols issus d'une hydroxylation en position *méta* du groupement méthoxy n'ont pas été observés en quantité significative.

Pour le 5-chloro-2-méthoxyphénol nous avons obtenu un spectre RMN ^1H légèrement différent du seul spectre décrit [72]. Nous avons donc enregistré un spectre RMN ^{13}C ; l'accord entre les valeurs observées et calculées [70] (entre parenthèses) est bon :



Préparation des gaïacols substitués

Les 5-halogénogaïacols ont été préparés à partir des amines correspondantes par diazotation, puis réaction avec l'anion approprié [78].

5-fluoro-2-méthoxyphénol

Ne disposant pas de fluoroborate de sodium, nous avons utilisé de l'acide fluoroborique à 34 % avec les quantités suivantes : 1 g de 3-hydroxy-4-méthoxyaniline (7,2 mmoles), 4 ml de HBF_4 (19 mmoles) et 0,15g (7,4 mmoles) de nitrite de sodium pour obtenir 0,70 g de fluoroborate de benzène diazonium (3 mmoles, 41 %). Après décomposition et distillation du produit on récupère 0,49 g de brut, puis 0,11 g après chromatographie éclair d'un liquide légèrement jaune. Une purification supplémentaire par CCM donne 78 mg de produit fluoré (~ 8 %) dont la RMN est identique à celle du composé récupéré après oxydation du *p*-fluoroanisole.

5-chloro-2-méthoxyphénol

1 g de 3-hydroxy-4-méthoxyaniline (7,2 mmoles) conduit après réaction [75] à 0,93 g de brut et après chromatographie éclair à 0,84 g (5,3 mmoles, 74 %) de dérivé chloré ; F = 30-31 °C ; la RMN ^1H est identique à celle du produit d'oxydation. Il s'agit sans ambiguité de ce gaïacol.

5-bromo-2-méthoxyphénol

La réaction conduite également à partir d'un gramme d'amine (7,2 mmoles) ne se passe pas exactement de la manière attendue. Après addition de cuivre en poudre, le produit se transforme en une boue noirâtre. Après extraction et chromatographie éclair , on ne récupère que 323 mg (1,6 mmoles ; 22 %) d'un produit qui fond à 65 °C et dont le spectre RMN proton se superpose à celui du phénol d'hydroxylation.

5-iodo-2-méthoxyphénol

0,75 g (3,0 mmoles, 42 %) d'un solide incolore après passage sur charbon animal, est obtenu par diazotation d'un gramme de 3-hydroxy-4-méthoxyaniline (7,2 mmoles), puis réaction avec 1,25

g (7,5 mmoles) de KI. F = 86-87 °C ; RMN proton identique à celle du phénol d'hydroxylation.

3-hydroxy-4-méthoxybenzonitrile

Sa préparation se fait à partir de l'aldéhyde correspondant par la technique mise au point au laboratoire par P. Capdevielle et coll. [79]. 3,00 g (19,7 mmoles) d'isovanilline sont agités à 50 °C sous oxygène avec 5,0 g (93 mmoles) de chlorure d'ammonium et 3,00 g (47 mmoles) de cuivre en poudre dans 35 ml de pyridine pendant 17 h. Le mélange est ensuite neutralisé avec 200 g de glace pilée additionnée de 70 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après extraction avec 3 x 100 ml d'éther éthylique, lavage de la phase éthérée avec 2 x 100 ml d'hydrogénosulfite de sodium concentré (homogénéiseur TURRAX), on sèche et évapore pour obtenir 1,35 g (9 moles ; 46 %) de produit jaune ; F = 126 °C ; RMN ^{1}H : mêmes valeurs que celles du tableau E3.

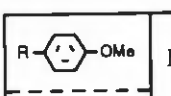
3-hydroxy-4-méthoxyacétophénone

5,00 g (27,7 mmoles) de 3,4-diméthoxyacétophénone commerciale sont agités sous argon dans 25 ml d'acide sulfurique concentré à 65 °C pendant 20 h [76]. A froid, le mélange est versé sur 200 g de glace pilée, agité 15 min, filtré puis le solide est lavé avec 17 ml d'eau. L'extraction, suivant le traitement préconisé, permet d'obtenir après séchage 3,12 g (18,8 mmoles, 68 %) ; F = 89°C. Après recristallisation dans un mélange eau-éthanol on récupère 2,82 g (64 %) ; F = 91 °C ; RMN ^{1}H identique à celle du produit d'hydroxylation.

Cinétique d'oxydation des anisoles p-substitués p-RC$_6$H$_4$OMe (ArR, figures 12, 13 et tableau 19)

Le protocole utilisé est le même que celui employé pour réaliser la cinétique d'oxydation des benzènes monosubstitués (cf. p. 126), l'étalon interne restant le DCMB. Le mélange réactionnel a été chauffé sous agitation et courant d'oxygène 30 min avant addition du fer. Nous n'avons pas effectué de chauffage sans fer des substrats dans ce cas car les anisoles utilisés sont nettement moins volatils que les benzènes utilisés lors des précédentes cinétiques. Les résultats des deux cinétiques réalisées sont rassemblés dans les tableaux suivants :

1ère série (fig. 12)

 R	MASSE (mg)	CONCENTRATION REELLE mole.l^{-1} x 10^{-3}
F	654,8	103,8
OMe	713,0	103,2
I	1203,0	102,8
$COCH_3$	774,59	103,1
DCMB	996,7	102,6

t(h)	0	0,50	1,17	1,83	2,5	3,17	4	kdx10^{-7} mole/l/s
C_F	110,8	110,6	113,8	109,6	106,6	105,9	105,6	4,8
C_{OMe}	109,1	108,6	110,9	107,1	104,4	103,4	101,6	5,9
C_I	102,9	103,3	105,4	102,5	100,6	100,3	99,8	3,0
C_{COME}	105,1	104,5	106,0	103,2	101,3	100,9	100,4	3,9

2ème série (fig. 13)

R–C6H4–OMe R	MASSE (mg)	CONCENTRATION REELLE mole.l^{-1} x 10^{-3}
F	655,7	104,0
Cl	741,3	104,0
Br	964,2	103,1
I	1215,9	103,9
CN	700,9	105,3
DCMB	1001,1	103,0

t(h)	0	0,50	1,17	1,83	2,5	3,17	3,83	4,5	kdx10^{-7} mole/l/s
C_F	122,2	121,4	118,8	117,3	116,8	116,1	119,2	112,5	4,4
C_{Cl}	110,8	109,1	107,7	106	105,4	106,3	107,4	102,6	3,5
C_{Br}	107,4	106,3	104,7	104,7	103,8	104,3	105,9	101,0	2,5
C_I	106,5	106,3	105,0	104,4	103,7	103,2	105,2	101,2	2,5
C_{CN}	107,5	107,5	107,2	106,8	105,3	105,1	107,6	103,4	2,1

Les valeurs des constantes de disparition obtenues au cours de la 2ème série sont un peu plus faibles pour les substrats ArR, avec R = F et I que celles de la 1ère car nous avons oxydé 5 substrats au lieu de quatre. Pour obtenir les valeurs du tableau 19, nous avons choisi le 4-iodoanisole comme référence ; la valeur attribuée au 4-fluoroanisole est la moyenne des constantes de disparition relatives obtenues (1/2(1,6 + 1,76)).

Effet isotopique du deutérium (tableau 20)

Préparation des substrats deutériés

4-trideutérométhoxyanisole

La deutérométhylation du *p*-méthoxyphénol (4,5 g ; 36,3 mmoles) est effectuée avec un défaut de perdeutérosulfate de méthyle (22,7 mmoles, 99 %D) suivant la technique de Feutrill [43]. Le produit deutérié est obtenu quasi quantitativement après traitement et colonne chromatographique (22,0 mmoles ; 97 % ; pur par CPG et RMN ^{1}H).

3-trideutérométhoxy-5-méthoxybenzonitrile

Le produit de départ de cette synthèse est l'ester méthylique correspondant (F=44°C) dont la préparation a été décrite (cf. p. 137). Dans un autoclave, un mélange de 2 g (10 mmoles) de 3-trideutérométhoxy-3-méthoxybenzoate de méthyle, 5 g (9,3 mmoles) de NH_4Cl, 20 ml de THF et 80 ml d'ammoniaque concentrée (33% ; 1,6 mmoles) est chauffé à 100°C sous agitation pendant 36 h (P observée ≈ 12 bars). Après refroidissement dans un bain glacé, on rajoute 0,50 g de soude en pastilles (12,5 mmoles) puis concentre la solution à 50 °C sous vide de 15 mm. Après saturation par NaCl, on récupère par filtration, puis séchage 1,16 g (6,3 mmoles) d'amide. L'extraction à l'éther de la phase aqueuse permet de récupérer 0,092 g d'amide supplémentaire, soit 1,25 g au total (6,8 mmoles ; 68 %). Par acidification de la phase aqueuse, on obtient 0,70 g (3,8 mmoles ; 38 %) d'acide

brut. Il est directement transformé en amide par réaction avec $SOCl_2$, puis par ajout du chlorure d'acide obtenu dans de l'ammoniaque concentrée.[81] Après filtration et séchage, on collecte 0,53 g d'amide, soit au total 1,78 g (9,7 mmoles; 97 %) ; F = 148 °C (F = 145-148 °C pour le composé non deutérié [44]) ; RMN ^1H : 2,84 (s large, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,63 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,13 (s, 1H) [26]. Le produit est ensuite déshydraté en présence de 2,13 g de P_2O_5 (15 mmoles) [82], pour obtenir après chromatographie éclair 1,13 g (6,9 mmoles ; 71 % ; 69 % rapporté à l'ester) ; F = 87-88 °C (litt. 87-89 °C pour le composé non deutérié [44]) ; RMN ^1H : 3,81 (s, 3H), 6,60-6,85 (m, 3H) [26] ; analyse ($C_9H_6D_3NO_2$), trouvée, C : 64,89 ; H : 3,66 ; N : 8,37 ; O : 19,56 ; calc., C : 65,05 ; H : 3,64 ; N : 8,43 ; O : 19,26.

Oxydation des composés deutérés.

L'oxydation et le traitement de ces substrats sont réalisés en accord avec le protocole n°1. Nous les présentons dans le tableau E4 :

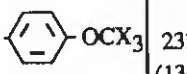
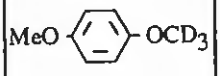
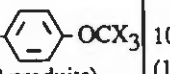
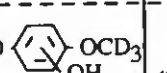
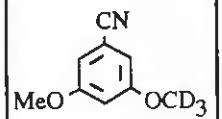
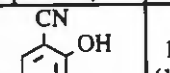
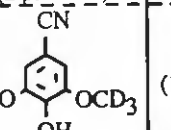
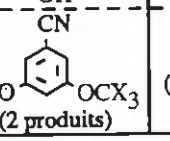
Substrat	Masse (g)[a]	Temps de réaction (h)	Produits obtenus (X = H et D)	Masse isolée (mg)[b]	F(°C)	F(°C) litt.[c]	RMN ^1H et/ou analyse	Réf.[c]
	2,00 (14,2)	14	 (2 produits)	233 (13,2)	56	55-57	[d]250 MHz : 3,76 (s, H_{OMe}, 140,84) 5,25 (s large, 93,61) 6,77 (s, H_{Ar}, 400,01)	44
	1,00 (7,1)	3	 (2 produits)	105 (11,5)	55	55-57	[d]250 MHz : 3,75 (s, H_{OMe}, 140,05) 5,71 (s large, 106,38) 6,77 (s, H_{Ar}, 400)	44
			 (2 produits)	5 (0,5)	liq.	liq.	[e],75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,65 (s, 2H) 6,36 (dd, 2H, J = 3 et 9 Hz), 6, 57 (d, 2H, J = 3Hz), 6,77 (d, 2H, J = 9Hz)	40
	1,00 (6,0)	15	 (2 produits)	182 (16,6)	153	155	3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,67 (d, 2H, J = 3Hz), 6,83 (d, 2H, J = 3Hz), 9,87 (s large, 2H). Anal. ($C_9H_6D_3NO_2$), C : 59,34 ; H+D : 6,69 ; N = 7,70 ; O : 26,08	50
				20 (1,8)	128	129	3,93 (s, 3H), 6,00 (s très large, 1H), 6,90 (s, 2H) ; anal. ($C_9H_6D_3NO_2$), trouvée, C : 59,38 ; H+D : 6,50 ; N : 7,80 ; O : 26,32 ; calc., C : 59,34 ; H+ D : 6,63 ; N : 7,69 ; O : 26,35.	51
			 (2 produits)	4 (0,4)	-	-	3,87 (s, 3H), 6,63 (d, 4H, J = 2 Hz), 6,71 (d, 2H, J = 2 Hz).	52

Tableau E4 : [a]Entre parenthèses les quantités de substrats sont exprimées en mmoles; [b]entre parenthèses les rendements sont calculés en pourcent; [c]ces données se réfèrent aux composés non deutérés; [d]entre parenthèses nous avons indiqué les valeurs de l'intégration données par le calculateur; [e]ce spectre est tracé en utlisant le DMSO comme solvant.

L'oxydation du 3-trideutéro-5-méthoxybenzoate de méthyle a été décrite en début de chapitre (p. 137). Nous n'avons pas pu récupérer le phénol correspondant à une déméthylation. Lors du traitement du brut d'oxydation du substrat cyané, nous avons perdu du produit parce que les plaques de silice ont été extraites avec de l'éther et non avec de l'acétate d'éthyle (cf p. 137, oxydation du substrat non deutérié).

Détermination de l'effet isotopique intramoléculaire (tableau 20)

Dans le cas des anisoles *p*-deutérométhoxylés, la détermination par RMN ^1H 250 MHz des aires des pics aromatiques (A_{Ar}) et des pics du méthoxy (A_{MeO}) permet d'obtenir l'effet isotopique, suivant : $\frac{k_H}{k_D} = \frac{3}{4}\frac{A_{Ar}}{A_{OMe}} - 1$. Les valeurs ainsi obtenues (Tab. 20), ont été confirmées par des mesures de spectrométrie de masse (MS 30, introduction directe, 70 eV). La valeur de l'effet isotopique est donnée par : $k_H/k_D = h_D/h_H$ avec h_D et h_H, hauteur du pic moléculaire correspondant au produit deutérié et hydrogéné respectivement. Cette valeur est surévaluée, car l'analyse du spectre de masse du produit de départ montre que la liaison O-CD_3 se coupe moins facilement que la liaison O-CH_3. Comme cette coupure est importante dans les spectres du mélange des phénols, car le pic qui lui correspond (m/e = 109) a même intensité que le pic moléculaire, il faudrait pouvoir en tenir compte en traçant à même énergie les spectres des phénols séparément, ou bien en effectuant un bombardement à plus faible énergie. L'écart observé est néanmoins assez faible.
Pour les dérivés cyanés, la très faible quantité obtenue nous a conduits à faire un spectre de masse (CPG-masse, appareil Nermag R10-10C sur colonne OV1 à 150 °C) sur le mélange silylé (protocole habituel). Après tracé d'un spectre du phénol silylé non deutérié, l'analyse du spectre de masse du mélange montre que les deux phénols se fragmentent de la même manière en donnant un pic principal à m/e = 206 (départ d'un méthyle pour le composé hydrogéné) et m/e = 209 (idem pour le composé deutérié). Nous avons dans ce cas obtenu l'effet isotopique par : $k_H/k_D = \Sigma h_D/\Sigma h_H$ avec Σh_x = somme des hauteurs du pic moléculaire et du pic principal pour le composé deutérié ou hydrogéné.

Effet isotopique de l'oxygène

Préparation de l'anisole enrichi en ^{18}O

Nous avons choisi de le préparer par méthylation du phénol enrichi, lui-même obtenu par décomposition du sel de benzènediazonium dans l'eau enrichie en ^{18}O.

Nitrite d'amyle [83]

Le mode opératoire proposé est réalisé avec les mêmes quantités de produits, ce qui nous permet de récupérer 107,7 g (74%) de nitrite de n-amyle avant distillation et 102,3 g (70%) après distillation sous 15 mm (il distille vers 30 °C); RMN ^1H : 0,94 (t, 3H, J = 5Hz), 1,35 (m, 4H), 1,73 (quintet, 2H), 4,70 (t, 2H, J = 6Hz).

Phénol enrichi

L'hydrogénosulfate de phényldiazonium solide est préparé en accord avec le protocole de la littérature [84], avec les quantités suivantes : 2,50 g (2,45 ml; 26,8 mmoles) d'aniline, 25 ml d'éthanol absolu et 2,75 ml d'acide sulfurique concentré. Le précipité vert pâle obtenu est filtré sur fritté, rincé deux fois avec 5 ml d'éthanol absolu froid et deux fois avec 10 ml d'éther anhydre froid. Il est

ensuite progressivement introduit dans un ballon de 10 ml contenant un mélange de 2 ml d'eau, 1 g d'eau enrichie (97% ^{18}O) et un ml d'acide sulfurique concentré porté à 45 °C. On rajoute 50 mg de fer en poudre pour accélérer la décomposition du sel de diazonium. Au bout de deux heures, lorsque le dégagement d'azote a cessé, on commence un entraînement à la vapeur en ajoutant au total 15 ml d'eau. Après extraction et CCM, on récupère 0,801 g (8,5 mmoles ; 32 %) de phénol (pur CPG).

Anisole enrichi en ^{18}O

Le phénol est méthylé par la technique habituelle [43], ce qui conduit après traitement et chromatographie éclair à 0,59 g d'anisole (pur 95% CPG, 5 % de solvants, 5,1 mmoles ; 61 %).

Oxydation

Cette oxydation est réalisée avec une concentration quatre fois plus importante en anisole enrichi pour obtenir davantage de phénol, soit 0,26 g (2,4 mmoles) d'anisole préparé précédemment, 2,61 g (47 mmoles) de fer dans 20 ml d'acide acétique. Après traitement (protocole 1) et CCM, on obtient 19 mg de gaïacol (0,15 mmoles ; 6,4 %), 11,5 mg de *p*-méthoxyphénol (0,1 mmoles ; 3,9 %) et 10 mg de phénol (0,11 mmoles ; 4,5 %) et récupère 120 mg d'anisole.

Dosage de l'oxygène 18

L'anisole avant et après réaction a été dosé par CPG-masse sur un appareil Nermag R10-10C équipé d'une colonne Carbowax (balayage en température de 100 à 180 °C, 20 °C/min). Les pourcentages d'oxygène 18 calculés par comparaison avec un spectre de masse d'anisole sont 12,3 % avant et 12,8 % après oxydation. Le phénol obtenu a été dosé sous forme silylée dans les conditions décrites pour le mélange des cyanophénols précédents ; il contient 7,8 % d'oxygène 18.

Capture des produits volatils d'oxydation (tableau 21)

essai 1

On réalise dans un bicol sans réfrigérant l'oxydation de 10 g (72 mmoles) de *p*-diméthoxybenzène en présence de 21,75 g (0,389 mole) de fer dans 200 ml d'acide acétique. Le courant d'oxygène issu du milieu réactionnel (5 ml/min) barbote dans un mélange de 50 ml d'acide chlorhydrique 10 % et de 0,25 g (1,5 mmoles) de 2,4-dinitrophénylhydrazone. Au bout de 21 h, la réaction est terminée ; la solution aqueuse est extraite avec trois fois 10 ml de dichlorométhane. Après évaporation du solvant et CCM, on isole 5 mg de produit jaune qui fond à 120 °C. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2 mg (0,01 mmole) de 2,4-dinitrophénylhydrazine du formol ; F = 165 °C (litt. 166 °C [85]) ; RMN ^1H ($CDCl_3$ + DMSO) : 2,50 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 10 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 3 et 10 Hz), 9,12 (d, 1H, J = 3 Hz). Ces 2 mg d'hydrazone correspondent à une quantité de formol très faible de l'ordre de ~

10^{-2} mmoles, soit en supposant un rendement en phénol de déméthylation (qui n'a pas été isolé dans cet essai) de 10 % (cf. tab 16) à 0,2 % du phénol formé.

essai 2

Cet essai a été décrit au chapitre précédent (p. 135) ; nous avons notamment dosé 28 mg (0,86 mmoles) de méthanol, 131 mg (1,77 mmoles) d'acétate de méthyle et récupéré 516 mg (4,16 mmoles) de *p*-méthoxyphénol. Les produits volatils de coupure (total : 2,63 mmoles) correspondent donc à 63 % du phénol produit, puisque nous avons récupéré la quasi totalité des composés organiques.

essai 3

On plonge un bicol de 100 ml sans réfrigérant, contenant 20 ml d'acide acétique et 2,42 g de fer dans un bain thermostaté à 90 °C et sous courant d'oxygène (10 ml/min). A la sortie du montage, on fait barboter l'oxygène dans une solution de 50 ml d'acide chlorhydrique 10 % contenant 0,25 g (1,5 mmoles) de 2,4-dinitrophénylhydrazine. Au bout de 50 min on ajoute 0,30 ml de formaldéhyde en solution aqueuse à 37 % (4,0 mmoles). Après 18 h on collecte le précipité jaune apparu dans la phase aqueuse qui est lavé et séché pour donner 190 mg (0,9 mmole ; 71% par rapport à l'hydrazine utilisée) ; F = 164 °C. Cette quantité correspond à 23 % du formaldéhyde introduit.

essai 4

On plonge un bicol de 100 ml sans réfrigérant, contenant 20 ml d'acide acétique et 2,40 g de fer dans un bain thermostaté à 90 °C et sous courant d'oxygène (10 ml/min). A la sortie du montage, on fait barboter l'oxygène dans une solution de 50 ml d'acide chlorhydrique 10 % contenant 0,25 g (1,5 mmoles) de 2,4-dinitrophénylhydrazine. Au bout de 10 min, puis toutes les trente minutes on ajoute 0,2 ml de méthanol pour une quantité totale de 2 ml (50,7 mmoles). Après 18 h on collecte le précipité apparu dans la phase aqueuse qui est lavé et séché ; F = 155-160 °C. Une purification par CCM permet de récupérer 51 mg (0,24 mmoles) de 2,4-dinitrophénylhydrazone du formol ; F = 162°C ; la RMN ^{1}H est identique à celle décrite ci-dessus. Cette quantité correspond à 0,48 % du méthanol introduit.

Oxydation d'autres éthers (tableau 22)

Préparation des éthers non commerciaux.

α-méthoxytoluène

Le mode opératoire préconisé dans le "Textbook of Practical Organic Chemistry" [86] est

réalisé avec 10 ml (84 mmoles) de bromure de benzyle et 2,5 g (10,9 mmoles) de sodium dans 100 ml de méthanol. Après distillation sous 15 mm (Eb = 62-63 °C, litt. 59-60 °C sous 12 mm [87]), on obtient 5,21 g (42,6 mmoles ; 51 %) d'éther sous forme de liquide incolore ; RMN ^{1}H : 3,35 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,35 (s, 5H).

benzyloxybenzène

La procédure utilisée par Dilts [88] permet d'obtenir 5,88 g (32 mmoles ; 75%) d'éther, solide légèrement jaune (F < 50 °C) à partir de 4,00 g (42,5 mmoles) de phénol et 4,9 ml (42,6 mmoles) de chlorure de benzyle. Une recristallisation dans l'éthanol aqueux donne deux jets d'égale pureté pour un total de 5,58 g (71 %) ; F = 37-38 °C (litt. 38-39 [88]) ; RMN ^{1}H : 5,03 (s, 2H), 6,80-7,10 (m,3H), 7,15-7,70 (m, 7H).

Oxydation

L'essai n° 1 (tab. 22) a été décrit au premier chapitre.
L'oxydation des deux substrats suivants (essais 2 et 3) s'est faite sur 1,00 g d'éther, le traitement étant celui du protocole n° 1. Les pourcentages des produits non phénoliques ont été évalués directement par RMN ^{1}H et par comparaison avec des spectres d'authentiques. Des phases d'extraction sodiques nous avons isolé :

- dans le cas de *l'α-méthoxytoluène* 4 mg (0,03 mmoles ; 0,35 %) de 2-(méthoxyméthyl)-phénol ; RMN ^{1}H : 3,43 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,90-7,30 (m, 4H), 7,27 (s, 1H, échangeable par D_2O) ; IR (film, cm^{-1}) : 3367, 1590, 1490, 1457, 1242, 1087, 756.[88]

- dans le cas de *l'éther de dibenzyle*, 3 % d'acide benzoïque et 10 mg d'un produit qui fond à 112-113 °C ; RMN ^{1}H : 4,52 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,00 (s large, 1H), 6,70-7,20 (m, 4H), 7,40 (s, 5H). Par comparaison avec les spectres protons des *ortho-* et *para*benzyloxyméthylphénols isomères, il s'agirait du 3-benzyloxyméthylphénol; 5 mg correspondent alors à 0,05 mmoles (0,9 %).Nous avons par ailleurs vérifié que l'éther de dibenzyle était tout à fait stable dans l'acide acétique en présence d'acétate ferrique à 90 °C et sous courant d'oxygène.

2,00 g (10,8 mmoles) de *benzyloxybenzène* (essai 4) ont été oxydés (2,45 g de fer, 20 ml de AcOH) puis traités suivant le protocole n° 2. Tous les produits ont été dosés par CPG capillaire sur HP5, puis isolés par chromatographie sur colonne de silice. Leur spectre RMN ^{1}H et leur point de fusion éventuel sont identiques à ceux des produits commerciaux.

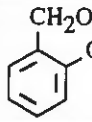
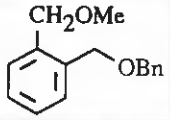
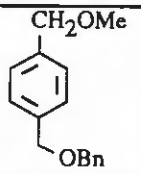
Synthèse des phénols

La synthèse du 2-(méthoxyméthyl)phénol est réalisée en s'inspirant de celle employée pour le 4-(méthoxyméthyl)phénol [91]. Après 18 h d'agitation à température ambiante d'un mélange de 1,00 g de saligénol (8,1 mmoles) et 0,1 g d'acide *para*toluènesulfonique dans 50 ml de méthanol, on évalue par CPG capillaire sur HP1 l'avancement de la réaction ; on dose ainsi 24 % d'alcool de

départ et 76 % d'éther. On rajoute 5 ml d'une solution de $KHCO_3$ à 10 % et concentre la solution à température ambiante. On extrait à l'éther cette solution après ajout de 20 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, pour 1,13 g de produit. Par CPG, on dose 34 % d'éther et 66 % d'alcool. L'éther est séparé par colonne chromatographique ; on obtient alors 260 mg (1,9 mmoles ; 23 %) d'un liquide légèrement jaune.

Les *ortho-* et *para*benzyloxyméthylphénols sont préparés en chauffant à 140 °C sous agitation, un mélange de 8,70 g (80 mmoles) d'alcool benzylique et 2,00 g (16 mmoles) de saligénol et d'alcool *p*-hydroxybenzylique respectivement pendant 12 h. Par chromatographie sur colonne on isole 2,35 g (11 mmoles ; 68 %) de 2-(benzyloxyméthyl)phénol. Une colonne chromatographique et une extraction à la soude 10 % permettent d'isoler 1,20 g (5,6 mmoles ; 35 %) de 4-(benzyloxyméthyl)-phénol.

Les caractéristiques habituelles de ces phénols sont réunies dans le tableau ci-dessous :

Phénol	CAS RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou IR	Réf.
	5635-98-3	liq.	liq.	3,40 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,70-7,30 (m, 4H), 7,40 (s, 1H) I.R. (film) : 3367,1589, 1491, 1458, 1242, 1087, 756.	89
	3273295[a]	58-59	56	4,53 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,70-7,25 (m, 4H), 7,30 (s, 5H) 7,40 (s large, 1H) ; I.R. (film) : 3257, 1598, 1501, 1261, 1220, 1108, 744, 697.	90
	-	120	-	4,45 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,70 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,34 (s, 5H).	-

Bn = benzyle ; [a]il s'agit du Beistein Registry Number.

CHAPITRE 3

Oxydation de méthylbenzènes (tableau 26)

Tous les substrats ont été oxydés dans les conditions standard (v. p. 115) sauf l'hexaméthylbenzène dont la concentration était de 0,31 mole/l (1 g dans 20 ml d'acide acétique). Les bruts d'oxydation ont été ensuite traités en accord avec le protocole n° 2 (v. p. 115) excepté celui de l'hexaméthylbenzène qui a également été traité par la soude (protocole n°1). Les produits d'oxydation correspondant aux essais 1-3 et 8 ont déjà été décrits dans les chapitres précédents (v. p. 118, 119, 132 et 133). Pour les autres essais nous avons reporté dans le tableau E5 (page suivante) les caractéristiques spectrales des produits non commerciaux. Les acétates ont tous été préparés à partir des alcools correspondants par la méthode d'acétylation déjà utilisée (cf. p. 121) : *p*-(acétoxyméthyl)benzoate de méthyle, RN = [27548-25-0], liquide, RMN ^{1}H : 2,13 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 9 Hz) ; *p*-(acétoxyméthyl)benzonitrile, RN = [21388-95-4], F = 69 °C (litt : 71-72 °C [100]), RMN ^{1}H : 2,15 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 9 Hz) ; acétate de 4-chlorobenzyle, RN = [5406-33-7], liq., RMN ^{1}H : 2,10 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,36 (s, 4H). Nous n'avons pas caractérisé les dérivés phénoliques résultant de l'oxydation du *p*-chlorotoluène. Par comparaison avec les autres oxydations, et d'après la CPG sur HP5, il se ferait les deux phénols et l'hydroquinone (environ 7 à 8 % au total).

Oxydation de l'alcool benzylique

1,01 g (9,2 mmoles) d'alcool benzylique sont oxydés pendant 20 h dans les conditions standard. Après traitement (protocole 2) les 0,66 g de produits récupérés sont dosés par CPG sur HP1: à côté de 33 % d'alcool benzylique restant, on évalue : benzaldéhyde 150 mg (15 %), 6 mg (0,5%) de phénols (*o/m/p* = 23/23/54) et 80 mg (5,7 %) d'acétate de benzyle. Nous n'avons pas recherché les acétates d'hydroxybenzyle qui sont de toute façon en faible proportion. La phase aqueuse d'extraction est acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1 et saturée en NaCl. Cette phase est extraite trois fois avec 50 ml d'éther éthylique puis séchée pour donner après évaporation et séchage 140 mg (1,15 mmoles, 12%) d'acide benzoïque.

Acétylation de l'alcool benzylique

A 90 °C sous courant d'oxygène et agitation, on dissout en quelques heures 1 g de fer en poudre dans 10 ml d'acide acétique. On ajoute alors 0,50 g (4,6 mmoles) d'alcool benzylique et on laisse au contact dans les mêmes conditions 72 h. Par HPLC on constate la disparition totale de

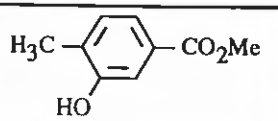
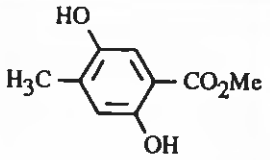
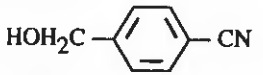
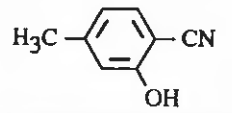
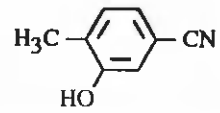
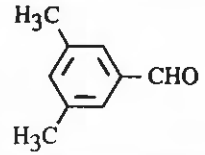
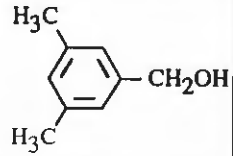
n° entrée	PRODUIT	RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou ^{13}C et/ou I.R. (cm^{-1})	Réf.
1		3556-86-3	118	116-117	2,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz) 7,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (s, 1H)	92
2		3899-19-2	123-124	122-123	2,25 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,70 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). ^{13}C : 16,4 (q, CH_3) ; 52,1 (q, OCH_3), 114,1 ; 119,4 (tous d, CH), 110,0 ; 134,6 ; 146,4 ; 155,9 ; 170,2 (tous s, C_q). IR : 3440, 3230 (larges), 1665, 1435, 1360, 780.	93
3		6908-41-4	46	46-47	3,95 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 7,50 (d, 2H, 8 Hz), 8,11 (d, 2H, 8 Hz)	44,94
4		874-89-5	43	41-42	3,0 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,47 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9 Hz)	95
5 [a]		18495-14-2	127-129	125	2,24 (s, 3H), 5,75 (s large, 1H), 6,54 (dd, 1H, J = 7,9 et 1,5 Hz), 6,67 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz). ^{13}C : 21,4 (q, CH_3) ; 97,0 ; 143,4 ; 158,9 (s, C_q) ; 117,1 ; 122,5 ; 133,3 (tous d, C_t) . IR : 3354, 3210, 2235, 1617,5, 1427, 1307, 1275, 1115, 806, 597.	96
6 [a]		3816-66-8	100	99,5	2,18 (s, 3H), 6,17 (s large, 1H), 6,89 (dd, 1H, J = 7,6 et 1,6 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 7,6 et 0,7 Hz). ^{13}C : 16,0 (q, CH_3) ; 111,1 ; 129,2 ; 156,8 (tous s, C_q) ; 119,2 ; 124,6 ; 131,2 (tous d, CH). IR : 3370, 2234, 1584, 1410, 1282, 1231, 1114, 854, 619.	97
7		5779-95-3	liq.	9	2,46 (s, 6H), 7,20-7,53 (m, 3H), 9,97 (s, 1H).	86,98
8		27129-87-9	liq.	5-8	2,30 (s, 6H), 5,03 (s, 2H), 6,96 (s, 3H).	98,100

Tableau E5 : [a] les spectres RMN ^1H de ces produits ont été enregistrés à 250 MHz.

l'alcool. Le milieu est extrait par 3 fois 25 ml de cyclohexane. La phase organique est chassée sous faible vide et le solide obtenu est dissous dans 50 ml d'éther. Après lavage avec 50 ml d'une solution de bicarbonate de sodium saturé et 50 ml d'une solution de soude molaire, on sèche et évapore pour isoler 0,511 g de liquide (3,8 mmoles, 82 %) dont le spectre RMN ^1H proton est identique à celui du produit obtenu par acétylation avec l'anhydride acétique (v. p. 121).

Oxydation du benzaldéhyde

1,01 g (9,5 mmoles) de benzaldéhyde sont oxydés pendant 8 heures et traités suivant le protocole n°2, pour conduire à 0,180 g d'un mélange visqueux. Par CPG capillaire sur HP5 on constate que ce mélange contient principalement de l'acide benzoïque et de l'ordre de 10 mg de phénols, l'*ortho* étant majoritaire (rendement inférieur à 1 %). Par CCM, on isole alors 79 mg d'acide benzoïque et 14 mg d'un solide jaune dont le point de fusion, la RMN ^1H et le spectre I.R. sont identiques à ceux du benzile (rendement 0,7 %). La fraction aqueuse d'extraction (bicarbonate) est par ailleurs acidifiée à pH 1 avec HCl concentré et extraite trois fois avec 50 ml d'éther éthylique. On récupère après séchage et évaporation 0,58 g d'un solide fondant à 121 °C (litt. : 122 °C [40]) dont le spectre RMN ^1H proton est identique à celui de l'acide benzoïque. On obtient donc au total ~ 0,65 g (5,3 mmoles, 56 %) d'acide benzoïque.

Nous avons reproduit cette oxydation avec 0,99 g de benzaldéhyde sur un temps plus court (5 h) pour qu'elle soit incomplète (0,92 g de fer restant, en partant de 2,46 g). Une extraction par seulement 100 ml de $KHCO_3$ saturé conduit, après évaporation, à 0,381 g d'un mélange qui cristallise et qui contient principalement de l'acide benzoïque. Après élimination de ce dernier par de nouveaux lavages avec $KHCO_3$, on dose par CPG capillaire sur HP1, 0,140 g de benzaldéhyde restant et 2,8 mg d'hydroxybenzaldéhydes (*o/m/p* : 25/72/3) et des traces de trois dihydroxy-benzaldéhydes.

Oxydation du toluène ; recherche de l'acide benzoïque

1,00 g (10,8 mmoles) de toluène est oxydé (5 heures) et traité dans les conditions standard (protocole n°2). Les phases bicarbonates d'extraction sont jointes, saturées en chlorure de sodium puis acidifiées à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On évapore ensuite sous vide de 15 mm à 50 °C l'eau et l'acide acétique. Un rinçage du solide obtenu à l'éther fournit 110 mg de produit qui après CCM ne donne que des traces d'acide benzoïque.

Oxydation d'autres alkylbenzènes (tableau 27)

Les oxydations des dérivés monosubstitués (essais 1, 2 et 4) ont été décrites dans le chapitre premier (p. 118-119).

p-Diisopropylbenzène

2,00 g (6,16 mmoles) de ce substrat sont oxydés dans 40 ml d'acide acétique en présence de 4,90 g de fer, puis traités suivant le protocole 1. Les 0,120 g de phase phénolique obtenus sont séparés par CCM et conduisent à 5 mg (0,3 %) de 4-hydroxyacétophénone (spectre RMN ^{1}H et F identiques à ceux d'un échantillon commercial) et 8 mg (0,35 %) de 3-hydroxy-4-isopropyl-acétophénone dont les caractéristiques principales sont reportées dans le tableau E6 (page suivante). Le traitement de la phase éthérée (1,76 g) par chromatographie éclair suivie de plusieurs CCM permet d'obtenir 0,76 g (38 %) de substrat de départ, 0,62 g (31 %) de *p*-isopropylacétophénone, 0,077 g (3,4 %) de *p*-diacétylbenzène (F et RMN ^{1}H identiques à ceux du produit commercial), 0,040g (≈ 2 %) de 4'-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)acétophénone et 0,025 g (1 %) de 3-hydroxy-4'-isopropylpropiophénone. Les caractéristiques physiques de ces produits sont également dans le tableau E6. Nous n'avons pas identifié le 2,5-diisopropylphénol dont les caractéristiques sont bien connues [105].

p-Di-t-butylbenzène

2,42 g de fer et 2,00 g (10,5 mmoles) de *p*-di-*t*-butylbenzène dans 40 ml d'acide acétique sont mis à réagir pendant 24 h sous O_2 à 90 °C. Le mélange brut refroidi est extrait avec 3 fois 100 ml de cyclohexane, séché et évaporé pour donner 1,94 g d'une huile brune. Un traitement chromatographique adéquat fournit 1,34 g (67 %) de produit de départ, 197 mg de liquide légèrement jaune qui est la *p-tert*butylacétophénone (préparée, ci-dessous), 40 mg (~ 2,0 %) de cristaux incolores de 2,5-di-*t*-butylphénol et 6 mg (0,3 %) de 2-(4-*t*-butylphényl)-2-méthyl-propanal. Les principales caractéristiques spectrales de ces produits sont également reportées dans le tableau E6.

Synthèse de la 4-t-butylacétophénone

Cette cétone a été préparée par acétylation de Friedels et Craft du *t*-butylbenzène suivant la technique proposée par Allen [109]. En partant de 17,44 g (0,13 moles) de *t*-butylbenzène, on récupère après distillation 17,45 g (0,1 mole ; 76 %) de cétone incolore dont le spectre RMN ^{1}H est le même que celui reporté dans le tableau précédent.

Oxydation compétitive de toluènes parasubstitués (tableau 28)

7,30 g (0,131 mmoles) de fer, 1,63 g de *p*-méthylbenzoate de méthyle (10,8 mmoles), 1,27 g de *p*-méthylbenzonitrile (10,8 mmoles) et 1,00 g de *p*-xylène (9,4 mmoles) sont chauffés à 90 °C sous forte agitation et balayage d'oxygène (10 ml/min) pendant 5 heures. Le brut d'extraction traité suivant le protocole n°2 et évaporé sous faible vide conduit à 3,80 g de phase organique. On récupère par ailleurs 2,80 g de fer non oxydé (38 %). Les toluènes substitués restants et les aldéhydes formés sont dosés précisément par CPG capillaire sur HP5, en utilisant un mélange étalon dont les pourcentages des constituants sont très proches de ceux du mélange de réaction. Nous avons vérifié que les autres produits d'oxydation formés n'interféraient pas dans les dosages.

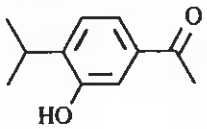
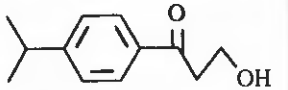
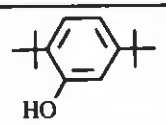
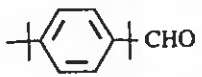
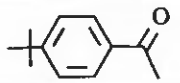
n° entrée	Produit	RN	F (°C)	F_{litt} (°C)	RMN ^1H et/ou ^{13}C et/ou I.R. (cm^{-1})	Ref.
1		1634-62-4	105-106	100-101	2,25 (d, 2H, J=7 Hz), 2,56 (s, 3H), 3,31 (heptuplet, 1H, J=7 Hz), 6,10 (s large, 1H), 7,27 (d, 1H, J=9 Hz), 7,30-7,50 (m, 2H).	102
2		-	76-78	-	1,30 (d, 6H, J=6,5 Hz), 2,60 (s large, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,20 (t, 2H, J=5,5 Hz), 4,03 (t, 2H, J=5,5 Hz), 7,35 (d, 2H, J=8,5 Hz), 8,94 (d, 2H, J=8,5 Hz). I.R. : 3420 large, 2970, 1725, 1605, 1270, 960, 833.	-
3		645-13-6	liq.	liq.	2,25 (d, 6H, J=7 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,95 (heptuplet, 1H, J=7 Hz), 7,31 (d, 2H, J=9 Hz), 7,94 (d, 2H, J=9 Hz)	103
4		54549-72-3	liq.	liq.	1,6 (s, 6H), 2,02 (s large, 1H), 2,57 (s, 3H), 7,60 (d, 2H, J=9 Hz), 7,95 (d, 2H, J=9 Hz). I.R. : 3400 large, 2970, 1670, 1600, 1410, 1050. ^{13}C : 26,56 ; 31,64(q,CH_3) ; 72,50 (C_q) ; 124,63 ; 128,37 (d,CH) ; 135,56 ; 154,46 ; 197,87 (s, C_q)	104
5		5875-45-6	123	122-123	2,28 (s, 9H), 2,38 (s, 9H), 4,67 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=2 Hz), 6,85 (dd, 1H, J=2 et 9 Hz), 7,17 (d, 1H, J=9 Hz)	106,107
6		-	a	-	2,34 (s, 9H), 2,47 (s, 6H), 7,15 (d, 2H, J=9 Hz), 7,35 (d, 2H, J=9 Hz), 9,48 (s, 1H).	-
7		943-27-1	liq.	5	1,35 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 7,45 (d, 2H, J=9 Hz), 7,90 (d, 2H, J=9 Hz)	108

Tableau E6 : [a] son point de fusion n'a pas été mesuré

Effets isotopiques du deutérium

Synthèse des composés deutériés

Le toluène perdeutérié C_7D_8 utilisé est un produit commercial qui est annoncé deutérié à 99,8% ; le trideutérométhylbenzène, le *p*-trideutérométhyltoluène et le *p*-diisopropylbenzène monodeutérié ont été préparés.

(α,α,α-$^2H_3$)toluène

La synthèse de Wurtz-Fittig [110] n'a pas donné les résultats escomptés, le cyclohexane étant difficilement séparable du toluène par distillation; aussi, nous avons préparé ce carbure par réductions successives du benzoate de méthyle.

alcool (α,α-$^2H_2$)benzylique

11,80 g (86,6 mmoles) de benzoate de méthyle sont réduits par 2,00 g (47,6 mmoles) de $LiAlD_4$ (98 % D) dans l'éther [111]. Après traitement on récupère 9,52 g (86,5 mmoles ; ~ 100 %) d'alcool benzylique deutérié ; RMN ^1H : 2,45 (s, 1H), 7,31 (s, 5H).

(α,α-$^2H_2$)-α-bromotoluène

Cet alcool (9,52 g ; 86,5 mmoles) est bromé par HBr concentré, selon le mode opératoire de Hart [112], pour fournir après traitement 14,6 g (84,4 mmoles, 98 %) d'un liquide incolore lacrymogène qui correspond au dérivé bromé attendu ; RMN ^1H : 7,15-7,47 (m, 5H) plus un début de pic vers 2,30 ppm qui correspond à un reste d'alcool.

(α,α,α,$^2H_3$)toluène

La réduction du dérivé bromé ci-dessus par $LiAlD_4$ n'a pas lieu dans l'éther, elle a donc été menée à bien dans le THF [113]. Ainsi 13,6 g (78,6 mmoles) de (α,α,$^2H_2$)-α-bromotoluène sont réduits dans le THF par 1,23 g de $LiAlD_4$ (30 mmoles) pour conduire après traitement et plusieurs distillations longues et soigneuses à 2,62 g (27,5 mmoles, 35 %) de toluène deutérié contenant moins d'un pourcent de THF ; RMN ^1H : 2,25 (m, surtout CHD_2 résiduel, intégrant pour 6 % de produit) ; 7,0-7,35 (m, intégrant pour 5H du noyau aromatique) ; Eb = 110-110,5 °C. Ce produit est utilisé tel quel pour oxydation.

Une synthèse très simple ("one pot") du bromure et de l'iodure de benzyle à partir du benzoate de méthyle a été proposée ultérieurement (ρ > 97 %). L'iodure de benzyle est en effet réductible en carbure correspondant dans l'éther éthylique, qui est beaucoup plus facile à séparer du

toluène que le THF. Le pourcentage de deutérium est évalué par RMN ^1H à 250 MHz par deux méthodes :

* en utilisant les intégrations du pic résiduel du méthyle (correspondant majoritairement à la bande d'absorption de CD_2H) et du massif des hydrogènes aromatiques, on obtient un pourcentage d'hydrogène résiduel de 12,3.

* en utilisant l'intégration du même pic résiduel du méthyle et les intégrations des pics correspondant au couplage ^{13}C-H (satellites ^{13}C) des hydrogènes aromatiques, on trouve un pourcentage d'hydrogène de 13,1.

La deuxième technique étant plus précise puisque les valeurs comparées sont du même ordre de grandeur, nous avons retenu un % d'hydrogène résiduel, surtout sous forme CD_2H de 13 ± 0,5 %. (La pureté du réducteur $LiAlD_4$ est donc légèrement inférieure à 98 % D). De ce fait le toluène trideutérié est pur à 87 ± 0,5 %.

(α,α,α,$^2H_3$)-p-xylène

Nous avons utilisé le même schéma de synthèse que pour le trideutérométhyltoluène décrit ci-dessus. L'alcool correspondant a été préparé à partir du chlorure d'acide plutôt que de l'ester.

alcool (α,α,$^2H_2$)-4-méthylbenzylique

6,00 g (35,8 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzoyle sont réduits dans l'éther anhydre avec 1,00 g (23,8 mmoles) de $LiAlD_4$ (98 % D) en accord avec le mode opératoire proposé par Sroog [114] pour fournir après traitement 4,41 g (35,5 mmoles, 91 %) de cristaux d'alcool ; F = 60 °C [44], RMN ^1H : 2,30 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H).

(α,α,$^2H_2$)-α-bromo-4-méthyltoluène

4,00 g d'alcool obtenus ci-dessus (32,2 mmoles) sont bromés avec HBr concentré [112] pour donner après traitement et chromatographie éclair 5,19 g (27,7 mmoles, 86 %) de dérivé bromé lacrymogène ; F = 36-37 °C [44] ; RMN ^1H : 2,30 (s, 3H), 7,12 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 9 Hz).

(α,α,α,$^2H_3$)-p-xylène

Le mode opératoire préconisé par Brown [113] permet de réduire le dérivé bromé benzylique. A 15 ml de THF anhydre contenant 0,44 g (10,5 mmoles) de $LiAlD_4$ chauffé à 35 °C sont ajoutés 5,19g (27,7 mmoles) de (α,α,$^2H_2$)-α-bromo-4-méthyltoluène. Au bout de 2 h 30 de réaction il reste du produit de départ. 0,17 g (4,0 mmoles) de $LiAlD_4$ sont ajoutés et le mélange est agité à 35 °C 15 heures supplémentaires. Après traitement et deux distillations, on récupère 1,90 g (17,4 mmoles, 63 %) de *p*-xylène trideutérié ; Eb = 136 °C ; RMN ^1H : 2,29 (s, 3H), 7,06 (s, 4H). Le produit contient environ 1 % de THF. La pureté du *p*-xylène deutérié est également dosée par RMN ^1H à 250 MHz.

La principale impureté correspond au 4-($\alpha,\alpha,^2H_2$)-méthyltoluène. Par intégration des raies à 2,30 et 7,06 ppm, on évalue à 6,2 % la proportion d'hydrogène résiduel du groupement méthyle donc à 6,0 ± 0,5 % la proportion d'impureté principale ; par conséquent, le *p*-xylène trideutérié est pur à 94 % ± 0,5 %.

4-((1,$^2H_1$)-1-méthyléthyl)isopropylbenzène

La réduction du bromure de *p*-isopropylcumyle ne donnant pas les résultats escomptés, à savoir l'obtention du *p*-isopropylcumène, nous avons dû synthétiser l'éther méthylique de l'alcool correspondant puis le réduire par un alliage sodium-potassium.

4-(1-bromo-1-méthyléthyl)isopropylbenzène

30 g (0,185 mmoles) de *p*-diisopropylbenzène sont irradiés sous agitation dans 120 ml de tétrachlorure de carbone en présence de 33 g (0,185 mmoles) de N.B.S., avec une lampe à incandescence de 500 W pendant 20 minutes. [117] Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 30 minutes toujours sous irradiation. Le solvant est alors chassé sous vide puis remplacé par 60 ml de pentane ; la solution refroidie vers -50 °C laisse apparaître des cristaux qui sont éliminés par filtration. Ils conduisent après lavage au pentane froid à 10 g (31 mmoles, 17 %) de composé dibromé, le *p*-bis-(1-bromo-1-méthyléthyl)benzène ; F = 119 °C (litt. 118-120 °C [118]) ; RMN ^1H : 2,20 (s, 12H), 2,61 (s, 4H). La solution mère est par ailleurs évaporée pour donner 30,84 g de produit brut contenant surtout d'après l'analyse RMN ^1H du produit de départ et du produit de monobromation benzylique. Les faibles quantités de produit dibromé restantes et les traces de *p*-isopropylstyrène également formées ne gênent pas pour la réaction suivante.

p-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)isopropylbenzène

Brown et coll. [119] ont préparé l'oxyde de méthyle et de cumyle par réaction du chlorure de cumyle avec la potasse méthanolique. Aussi, nous avons ajouté lentement les 30,84 g de brut obtenu précédemment dans une solution refroidie de 60 g de potasse dans 100 ml de méthanol (Rq. : la dissolution n'est pas totale). Après 60 h d'agitation à température ambiante, le mélange est versé dans 300 ml d'eau glacée puis extrait avec d'abord 100 ml, puis deux fois 30 ml d'éther éthylique. Les 23,33 g obtenus après séchage et évaporation du solvant sont séparés par colonne chromatographique, ce qui permet d'isoler 6,12 g d'une fraction contenant principalement l'éther attendu et environ 5 % de composé éthylénique. Cette fraction est alors purifiée chimiquement en faisant réagir l'éthylénique avec un peracide qui est ensuite éliminé, l'éther n'étant pas altéré. On agite pendant une heure 1/2 les 6,12 g obtenus avec 1,5 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 30 ml de chloroforme. La phase organique est alors extraite avec 3 fois 10 ml de soude molaire, séchée et évaporée pour donner 6,25 g de liquide qui est à nouveau chromatographié sur colonne. 5,08 g de l'éther désiré sont ainsi séparés de l'époxyde formé. Finalement on distille cette fraction sous $3,5.10^{-2}$ mm pour recueillir 4,02 g (22,3 mmoles, 12 % depuis le carbure de départ) d'oxyde de

méthyle et de *p*-isopropylcumyle. Eb = 26-28 °C sous 0,035 mm ; RMN ^1H : 2,23 (d, 6H, J = 6 Hz), 2,50 (s, 6H), 2,88 (heptuplet, 1H, J = 6 Hz), 3,06 (s, 3H), 7,20 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 9 Hz).

4-((1,$^2H_1$)-1-méthyléthyl)isopropylbenzène [116]

Dans un tricol de 500 ml sous balayage d'argon contenant 50 ml d'huile minérale, on introduit 1,79 g de potassium (46 mmoles) et 0,36 g (15,5 mmoles) de sodium. Par chauffage à 160°C on obtient la fusion des métaux alcalins qui sont alors amalgamés avec une baguette de verre. Après refroidissement, on évacue l'huile minérale, rince deux fois avec 50 ml d'éther anhydre et ajoute 140 ml d'éther anhydre. Après agitation à température ambiante pendant une heure, on additionne les 4,0 g d'éther synthétisés précédemment en 50 minutes. Au bout de 5 h 40 d'agitation supplémentaire, 1,00 g (50 mmoles) d'eau lourde (99,8 % D) est introduit en 15 minutes dans la solution préalablement refroidie. Après 15 minutes d'agitation, 5 ml de méthanol sont finalement ajoutés précautionneusement et l'agitation est poursuivie pendant 12 heures. Après traitement et chromatographie sur colonne de silice, on récupère à côté de 1,56 g (39 %) d'éther de départ, 1,99 g (13,0 mmoles ; 58 %) de *p*-diisopropylbenzène deutérié. Sa distillation sous 15 mm permet de recueillir une fraction de 1,10 g de produit incolore pur en CPG et RMN ^1H ; voici les données de son spectre proton haute résolution enregistré à 250 MHz : 1,228 (s, 6H), 1,243 (d, 6H, J = 5,7 Hz), 2,877 (heptuplet, 1H, J = 5,7 Hz), 7,155 (s, 4H). Par intégration on détermine le pourcentage de deutérium incorporé : % D = 80 ± 1.

Oxydation des produits deutériés (tableau 29)

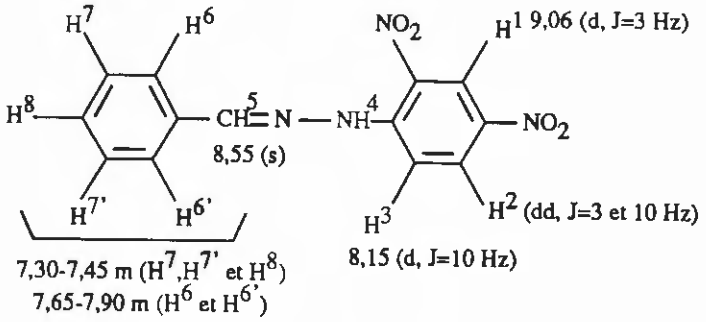
Effet isotopique intermoléculaire

Oxydation du toluène et du toluène perdeutérié (essais 1 et 2)

L'oxydation d'un mélange de 1,017 g (10,15 mmoles) de perdeutérotoluène et de 1,0186 g (11,05 mmoles) de toluène est réalisée dans les conditions standard. Après traitement suivant le protocole n°1, on récupère 0,067 g d'un mélange de benzaldéhydes et d'acétates de benzyle protiés et deutériés. Ces produits sont dissous dans 10 ml de dichlorométhane et la solution est agitée vigoureusement avec un broyeur type Ultraturrax en présence de 5 ml d'hydrogénosulfite de sodium (solution commerciale à 50 %). Après traitement et CCM, 10 mg d'acétates de benzyle sont obtenus et analysés par RMN ^1H 250 MHz : 2,11 (s, 3H, $OCOCH_3$), 5,11 (s, 2H de CH_2OAc), 7,36 (s, 5H). Les rapports d'intégration entre les pics des hydrogènes benzyliques et acétoxyliques permettent de calculer l'effet isotopique k_H/k_D global et par hydrogène. Ces résultats figurent dans le tableau 26.

Un deuxième essai a été effectué dans les mêmes conditions mais en utilisant 1,092 g (10,90 mmoles) de perdeuteriotoluène et 1,0166 g (11,03 mmoles) de toluène. Après extraction et traitement, les 0,40 g de phase éthérée récupérés, qui contiennent encore des toluènes, sont divisées en deux fractions égales. La première fraction est traitée par le bisulfite de sodium et fournit après

CCM 12 mg d'acétates de benzyle (RMN ^1H identique à la précédente) qui sont analysés en masse. La deuxième fraction est traitée avec une solution de 5 ml de méthanol contenant 0,25 g de 2,4-dinitrophénylhydrazine et deux gouttes de H_2SO_4 concentré. Le précipité est récupéré, lavé avec du méthanol froid et séché. Il est ensuite purifié par CCM. F = 243 °C (litt. 237 °C [120]). RMN ^1H ($CDCl_3$ + DMSO) :



La très faible solubilité du produit ne permet pas de déterminer précisément la proportion des deux phénylhydrazones. Nous avons néanmoins estimé une valeur d'après les intégrations des hydrogènes H^7, $H^{7'}$ et H^8 d'une part et H^2 et H^3 d'autre part.

Oxydation du toluène et du ($\alpha,\alpha,\alpha,^2H_3$)toluène (essais 2 et 3)

Le mode opératoire est le même que pour les oxydations précédentes en partant de 1,037 g (10,90 mmoles) de ($\alpha,\alpha,\alpha,^2H_3$)toluène et de 0,995 g (10,80 mmoles) de toluène. 90 mg de fraction organique sont récupérés, principalement les benzaldéhydes et les alcools benzyliques. Par RMN ^1H on évalue directement l'effet isotopique k_H/k_D correspondant à la formation de l'alcool et le rapport des aldéhydes.

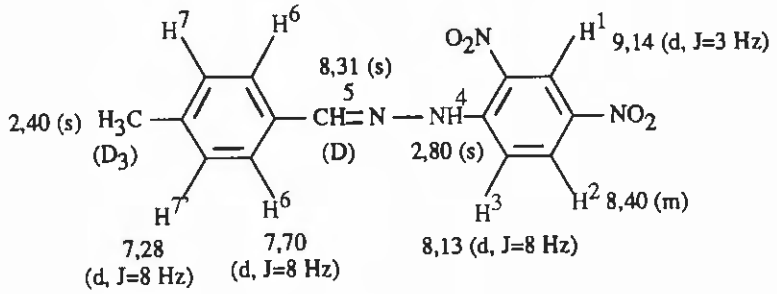
La 2,4-dinitrophénylhydrazone du mélange d'aldéhydes est préparée par la même méthode que celle décrite précédemment (essai 2) ; on obtient 40 mg de cristaux, F = 237 °C. Le spectre RMN ^1H proton est identique au précédent en ce qui concerne les déplacements chimiques. Nous avons évalué très approximativement les proportions des 2 aldéhydes d'après les intégrations des hydrogènes H^5 et H^2 + H^3 (voir molécule ci-dessus).

Un second essai en partant de 1,031 g (10,84 mmoles) de toluène trideutérié et 1,037 g (11,19 mmoles) de toluène conduit à récupérer 0,208 g de phase organique non phénolique. Cette fraction est partagée en deux et traitée de la même manière que la phase de l'essai n°2. La fraction traitée par le bisulfite de sodium nous permet d'isoler 10 mg d'un mélange d'acétates qui est dosé en masse. La combinaison bisulfite est basicifiée par de la soude molaire ce qui permet de régénérer le mélange d'aldéhydes (18 mg après traitement). Le pourcentage des deux aldéhydes présents est évalué par RMN ^1H.

Effet isotopique intramoléculaire

($\alpha,\alpha,\alpha,^2H_3$)-p-xylène (essai 5)

1,01 g de ce carbure sont oxydés et traités suivant le protocole n°1. Après CCM, les 75 mg du mélange obtenu sont examinés en RMN ^1H ce qui permet de déterminer les rapports des isomères deutériés et non deutériés pour l'acétate de benzyle et le benzaldéhyde. La phase sodée d'extraction des phénols est neutralisée par HCl concentré puis traitée pour 65 mg d'un mélange environ 1/1 de 2-trideutériométhyl-5-méthylphénol et 5-trideutériométhyl-2-méthylphénol ; RMN ^1H : 2,60 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 6,15 (s large, OH), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,95 (s, 1H, J = 7 Hz) ; F = 75 °C [44]. Par ailleurs la 2,4-dinitriphénylhydrazone du mélange d'aldéhydes est préparée (voir plus haut). F = 241 °C (litt. 234 °C [120]) ; RMN ^1H ($CDCl_3$ + DMSO) :



La superposition des raies (H^5 et H^2 notamment) et la très faible solubilité du produit rendent la détermination du pourcentage des hydrazones hasardeuse ; nous l'avons néanmoins mentionnée dans le tableau. Par extraction du filtrat de la préparation du dérivé ci-dessus, on récupère 7 mg d'acétates de *p*-tolyle dosés par RMN ^1H et masse.

4-((1,$^2H_1$)-1-méthyléthyl)isopropylbenzène (essai 6)

0,50 g (3,1 mmoles) de ce substrat sont oxydés et traités suivant le protocole n°2. Les 0,482 g de phase organique sont chromatographiés sur colonne puis sur plaques préparatives, ce qui nous permet d'isoler 94 mg (19 %) d'un mélange d'acétophénones et 52 % de produit de départ. La proportion du deutérium contenu dans ce dernier est dosée par RMN ^1H à 250 MHz ; il contient 85 ± 1 % de deutérium, donc il s'est enrichi. La même technique est utilisée pour doser le deutérium de la cétone formée. RMN ^1H 250 MHz : 1,25 (s, 6H), 1,261 (s, 3H), 1,284 (s, 3H), 2,582 (s, 3H), 2,967 (heptuplet, 1H), 7,314 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,899 (d, 2H, J = 8,3 Hz). La proportion de cétone deutériée ainsi déterminée est de 47 ± 1 %. Comme le produit de départ contenait 80 ± 1 % de deutérium, l'effet isotopique est donné par : $k_H/k_D = 47/(80-47) = 1,4 \pm 0,1$.

Oxydation d'autres alcools

2-phénylpropan-2-ol

1,00 g (7,3 mmoles) de cet alcool sont oxydés (conditions standard) et traités suivant le premier protocole. La phase organique récupérée dont la masse est de 0,45 g est dosée par CPG sur colonne Carbowax. Elle contient 93 % d'acétophénone, 7 % d'α-méthylstyrène et des traces d'alcool

de départ. La structure de ces produits est confirmée par RMN ^1H. On obtient donc 0,42 g (3,5 mmoles ; 48 %) d'acétophénone et 0,03 g (0,3 mmole ; 3 %) d'α-méthylstyrène.

Le même alcool (0,5 g) a été chauffé à 90 °C dans l'acide acétique sous courant d'oxygène pendant 12 heures. Après extraction, les 0,40 g de produits obtenus sont analysés par RMN ^1H. Il s'agit de l'alcool de départ et de l'α-méthylstyrène (plus de 50 %). Dans les conditions utilisées l'alcool a tendance à se déshydrater pour donner l'éthylénique correspondant qui à son tour peut réagir en s'oxydant ou en se polymérisant. Cela peut expliquer la faible quantité de produit récupéré dans l'essai précédent.

Triphénylméthanol

1,00 g (3,8 mmoles) de triphénylméthanol sont oxydés dans 20 ml d'acide acétique en présence de 2,26 g (40,5 mmoles) de fer à 90 °C et sous balayage d'oxygène. Par CLHP sur Lichrorsorb RP 18, on détecte la présence de benzophénone et de phénol essentiellement. Après traitement, on isole 0,70 g de produits organiques. Par RMN ^1H et CPG sur colonne OV 17, on dose 0,54 g (2,6 mmoles ; 68 %) de benzophénone et 0,16 g (2,5 mmoles ; 66 %) de phénol. Il n'y a plus d'alcool de départ.

1-méthylcyclohexan-1-ol

L'oxydation de 1,00 g (8,8 mmoles) de 1-méthylcyclohexan-1-ol est réalisée dans les conditions décrites en début de partie expérimentale. Le brut de réaction refroidi est extrait avec 2 fois 50 ml de cyclohexane, puis cette phase organique est elle-même extraite par une solution molaire de soude (3 fois 10 ml), séchée, puis le solvant est partiellement évaporé; son analyse par CPG sur colonne OV 25 a montré qu'il ne se formait pas de cyclohexanone en quantité détectable. Nous n'avons pas isolé les produits d'oxydation formés.

BIBLIOGRAPHIE PARTIE EXPERIMENTALE

1 F.D. Chattaway, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 2495

2. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 1168.

3. A.L. Williams, R.E. Kinney et R.F. Bridger, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2501.

4. M. Tashiro, T. Itoh, G. Fukata, *Bull. Soc. Chim. Jap.*, **1984**, *57*, 416.

5. G.C. Whitmore et E.R. Hanson, *Org. Syn. Coll.* Vol. I, 326.

6. D. Gaude, G. Gellon, R. Le Goaller et J.L. Pierre, *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 104.

7. F.G. Bordwell et P.J. Boutan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 717.

8. Y. Tsuno, M. Fujio, Y. Takai et Y. Yukawa, *Bull. Soc. Chim. Jap.* **1972**, *45*, 1519.

9. Rodd's Chemistry of carbon compounds, 2nd Ed., S. Coffey. Ed., Vol. III, part A, **1971**, 403-407.
10. Q.F. Zhou et R.W. Lenz, *J. Polym. Sci., Poly. Chem. Ed.*, **1983**, *21*, 3313.
11. V.A. Bogolyubskii, *Zh. Obshch. Khim.*, **1962**, *32*, 869 ; (CA58 : 2391c)
12. W.B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 3016.
13. A.E. Feiring et W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2543.
14. K. Wallenfels, D. Hofmann et R. Kern, *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2231.
15. C. Graebe et D. Martz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, *340*, 213.
16. M.J.S. Dewar et A.C. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6662.
17. C. Berrier, H. Carreyre, J.C. Jacquesy et M.P. Jouannetaud, *New. J. Chem.*, **1990**, *14*, 283.
18. Rodd's Chemistry of carbon compounds, 2nd Ed., S. Coffey. Ed., Vol. III, part A, **1971**, 388.
19. P.G. Sammes, G. Serra-Errante et A.C. Tinker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 1736.
20. C. Kashima, A. Tomotake et Y. Omote, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 363.
21. W.E. Parham et L.D. Edwards, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4150.
22. A.J. Chalk et S.A. Magennis, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 273.
23. L. Macdonald, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3621.
24. Sarauw, *Liebigs Ann. Chem.*, **1881**, *209*, 105.
25. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 1096.
26. Charles J. Pouchert, The Aldrich library of NMR spectra, 2ème édition, **1983**.
27. A. Hassner, L.R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2069-2076.
28. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 367
29. H.H. Wasserman, P.S. Mariano et P.M. Keehn, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1765.
30. E.K. Kim et J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1692.
31. H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 191.
32. H. Suzuki et T. Hanafusa, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1973**, *46*, 3607.
33. J.A. Vesely et Louis Schmerling, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4028.
34. H. Hart, P.M. Collins et A.J. Waring, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1005.
35. G. Lock, *Monatsh.*, **1954**, *85*, 802.
36. E.H. Vickery, L.F. Pahler et E.J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4444.
37. I. Keitmatsu et E. Yamaguchi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **1937**, *57*, 992.
38. W. Baker et N.C. Brown, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2303.
39. H.E. Ungnade et E.F. Orwoll, *Org. Synth.*, **1943**, *23*, 11.
40. U. Wriede, M. Fernadez, K.F. West, D. Harcourt et H.W. Moore, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4485.
41. R.C. Anderson et E.S. Wallis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2931.
42. H. Laatsch et H. Anke, *Lieb. Ann. Chem.*, **1982**, 2189.
43. R.N. Mirrington et G.I. Feutrill, *Org. Syn.*, **1973**, *53*, 90.
44. Catalogue manuel de produits chimiques fins. Aldrich (**1990-1991**).
45. Rodd's Chemistry of carbon compounds, 2nd Ed., S. Coffey. Ed., Vol. III, part A, **1971**, 413.

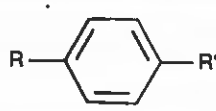
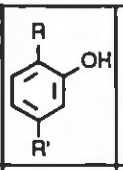
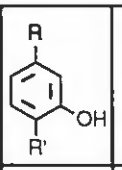
46. M. Srebnik et R. Mechoulam, *Synthesis*, **1983**, 1046.
47. J.E. Gowan, S.P. Macgiolla Riogh, G.J. Macmahon, S. O'Cléirigh, E.M. Philbin et T.S. Wheeler, *Tetrahedron*, **1958**, *2*, 116.
48. C.F. Carvallo, A.V. Russo et M.V. Sargent, *Aust. J. Chem.*, **1985**, *38*, 777.
49. R.J. Highet et P.F. Highet, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 902.
50. H. Orita, M. Shimizu, T. Hayakawa, K. Takehira, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1989**, *62*, 1652. Caractéristiques physiques aimablement fournies par les auteurs.
51. T. Yaegashi, S. Nunomura, T Okutome, T. Nakayama, N. Kurumi, Y. Sakurai, T. Aaoyama et S. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 4466.
52. F.C. Huang et coll., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1194. Les auteurs citent le produit mais aucune caractéristique physique n'est donnée.
53. W.T. Gradwell et A. McGookin, *Chem. and Ind.*, **1956**, 377.
54. R. Hüe, A. Jubier, J. Andrieux et A. Resplandy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3617.
55. K.M. Godfrey, M.V. Sargent et J.A. Elix, *J. Chem. Soc., Perk. trans I*, **1974**, 1353.
56. E.M. Kampouris, *J. Chem. Soc.* [C], **1968**, 2125.
57. T.R. Govindachari, K. Nagarajan et P.C. Parthasanathy, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 912.
58. A. Pizzi, R.M. Horak, D. Ferreira et D.G. Roux, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1979**, *24*, 1571.
59. G.R. Ramage, J.L. Simonsen et W.J.I. Stowe, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 89.
60. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 1103
61. R.I. Meltzer et J. Doczi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4986.
62. R.O. Duthaler, P.A. Lyle et C. Heuberger, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1406.
63. A. Ballio et L. Amirante, *Ann. Chim. Appl.*, **1951**, *41*, 421.
64. L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli et M. Montanucci, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3687.
65. J.D. Loudon et J.A. Scott, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 265.
66. W.A. Waters et S.L. Cosgrove, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 3189.
67. M. Fujio, M. Mishima, Y. Tsuno, Y. Yukawa et Y. Takai, *Bull. Soc. Chim. Jap.*, **1975**, *48*, 2127.
68. P. Mamalis, J. Green, S. Marcinkiewicz et D. Mchale, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3350.
69. J. Arnarp, J. Bielowski, B.M. Dahlin, O. Dahlman, C.R. Enzell et T.P. Hersson, *Act. Chem. Scand.*, *43*, 44.
70. D.F. Ewing, *Org. Magnet. Res.*, **1979**, *12*, 499.
71. M.L. Mancini et J.F. Honek, *Synth. Comm.*, **1989**, *19*, 2001.
72. T.R. Burke, A.C. Jacobson et K.C. Rice, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1051.
73. E.M. Hindmarsh, I. Knight et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, *111*, 940.
74. Tassyli et Leroide, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [4], **1908**, *3*, 125.
75. E. Vowinkel et J. Bartel, *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 1221.
76. A. Brossi, H. Gurien, A. Rachlin et S. Teitel, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1269.
77. G. Slooff, *Rec. Trav. Chim. P. Bas*, **1935**, *54*, 995.
78. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New

York, **1978**, 705 (F), 698 (Cl), 702 (Br), 695 (I).

79. P. Capdevielle, A. Lavigne et M. Maumy, *Synthesis*, **1989**, 451.
80. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 498
81. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 517
82. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 847
83. A textbook of practical organic chemistry, A. I. Vogel, Longman, 3ème édition, **1959**, 306.
84. A textbook of practical organic chemistry, A. I. Vogel, Longman, 3ème édition, **1959**, 598
85. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 1191
86. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, 413
87. Handbook of Chemistry and Physics, 59éme éditon, CRC Press (**1978-1979**).
88. K. Dilts et M. Durand, *J. Chem. Ed.*, **1990**, *67*, 74.
89. A. Padwa, A. Au et W. Owens, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 308.
90. J. de Jonge et B.H. Bibo, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1955**, *74*, 1448.
91. J.M. Soa, A. Llobera, A. Garcia-Raso, A. Costa et P.M. Deya, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4263.
92. K. Chich, C.J. Marquez, M.J. Parrdt et R. Ramage, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 239.
93. J. Gutzwiller, R. Mauli, H.P. Sigg et Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 2261.
94. Y. Nagao, K. Kawabata, K. Seno et E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1980**, 2470.
95. J.N. Ashley, H.J. Barber, A.J. Ewins, G. Newbery et A.D.H. Self, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 114.
96. J.S. Beer, K. Clarke, H.G. Khorana et A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 885.
97. W. Borsche et E. Boecker, *Chem. Ber*, **1903**, *36*,4359.
98. B. Raju et G.Z.K. Rao, *Synthesis*, **1987**, 197.
99. J. Wiemann et P. Lacroix, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 2265.
100. Y.L. Chow et J.N.S. Tam, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1138.
101. G. Banse, *Chem. Ber.*, **1894**, *27*, 2171.
102. G. Leclerc, J.C. Bizec, N. Bieth et J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 738 ; Y. Kawase et R. Boyer, M. Hubert-Habart, A. Cheutin, L. René et J.P. Buisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 3131.
103. Dhami et Stothers, *Can. J. Chem.*, **1965**, 43,
104. A.F. Thomas et C. Perret, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3311.
105. L.H. Klemm et D.R. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4326 ; RN de ce phénol : [35946-91-9].
106. J.M.A. Baas et B.M. Wepster, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1966**, *85*, 457.
107. N. Van Meurs, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 145.
108. S. Berger, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2451.
109. C.F.H. Allen, *Org. Syn. coll.* vol 2, 4è édition, **1947**, p. 3.
110. T.L. Kwa et C. Boelhouwer, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 5771.
111. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New

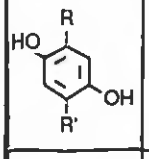
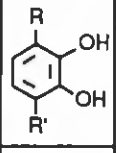
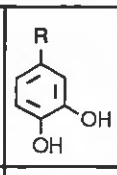
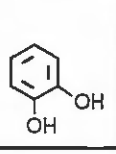
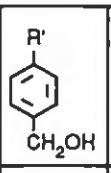
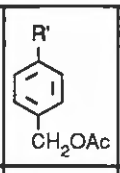
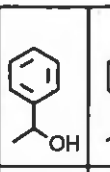
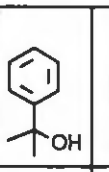
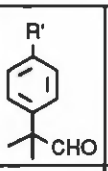
York, **1978**, p. 362, method B.

112. S. Meyerson, H. Hart et L.C. Leitch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3419.
113. L.W. Trevoy et W.G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 1675.
114. C.E. Sroog et H.M. Woodburn, *Org. Synth.*, **1952**, *32*, 46.
115. C. Bilger, R. Royer et P. Demerseman, *Synthesis*, **1988**, *11*, 902.
116. G.A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2017.
117. A. Kalvi, *Org. Synth.*, **1966**, *46*, 81 ; La lumière joue le rôle de l'initiateur à la place du peroxyde.
118. C.F. Hobbs et D.E. Mc Makins, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1972**, *4*, 261.
119. W.G. Brown, C.J. Mighton et M. Senkus, *J. Org. Chem.*, **1938**, *3*, 73.
120. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry, 4ème édition, Longman, Londres et New York, **1978**, p. 1192.

		essai N°	Produit de départ récupéré	Total produits d'oxydation isolés				
Benzène	R=R'=H	1	-	8.2	4	-		
Phénol	R=OH R'=H	2	60	16,5	8,5	-	8	
Anisole	R=OMe R'=H	3	48	22,5	9,6	-	6,0	5,2
p-Diméthoxybenzène	R=R'=OMe	4	75	19,2	ϵ	-	19	
p-Fluoroanisole	R=OMe R'=F	5	66	10,8	2,4	-	3,3	5,1
p-Chloroanisole	R=OMe R'=Cl	6	77	9,9	3,1	-	0,5	6,3
p-Bromoanisole	R=OMe R'=Br	7	78	10,2	5,2	-		5,0
p-Iodoanisole	R=OMe R'=I	8	93	3,4	1,5	-		1,9
p-Cyanoanisole	R=OMe R'=CN	9	71	8,7	2,6	-		6,1
p-Acétylanisole	R=OMe R'=$COCH_3$	10	75	7,7	3,8	-		3,9
Fluorobenzène	R=F R'=H	11	-	10,5	0,8	1,4	0,9	1,0
Chlorobenzène	R=Cl R'=H	12	12	11,9	1,2	0,9	1,9	
Bromobenzène	R=Br R'=H	13	63	7,0	1,0	0,7	1,2	ϵ
Iodobenzène	R=I R'=H	14	81	2,4	0,3	0,3	0,1	-
Cyanobenzène	R=CN R'=H	15	78	3,9	1,1	1,0	1,0	
Nitrobenzène	R=NO_2 R'=H	16	80,5	1,5	ϵ	1,4	~0,1	
Methylphenylsulfone	R=SO_2Me R'=H	17	83	2,1	-	1,9	0,2	
Acetanilide	R=$NHCOCH_3$ R'=H	18	47,5	18,8	12,6	0,3	5,9	
Alcool benzylique	R=CH_2OH R'=H	19	33	~33	ϵ	ϵ	ϵ	
Benzaldéhyde	R=CHO R'=H	20	~1	5,7	ϵ	ϵ	ϵ	
Benzoate de méthyle	R=CO_2Me R'=H	21	76	4,4	0,7	1,7	1,0	
Acétophénone	R=$COCH_3$ R'=H	22	80	3,1	0,3	1,6	0,3	0,5
Biphényle	R=C_6H_5 R'=H	23	68	16,9	5,5	2,7	6,9	
Toluène	R=CH_3 R'=H	24	-	12,7	3,5	1,6	1,7	
Ethylbenzène	R=Ethyle R'=H	25	-	19,6	2.7	1.7	1,4	
Isopropylbenzène	R=Isopropyle R'=H	26	43	22,9	2.9	2.6	2,0	
tert-Butylbenzène	R=*tert*-Butyle R'=H	27	45	19,7	1.4	4.8	3,4	
p-Xylène	R=R'=CH_3	28	40	18,0	5.3		-	
p-Méthoxytoluène	R=CH_3 R'=OCH_3	29	52	19,3	-	4.8	7,5	
p-Méthylbenzoate de Me	R=CH_3 R'=CO_2Me	30	75	8,3	2.7	-		
p-Méthylbenzonitrile	R=CH_3 R'=CN	31	64	8,1	0,6	2,2		0,1
p-di-*tert*-Butylbenzène	R=R'=*tert*-Butyle	32	67	12,5	2			
p-Dichlorobenzène	R=R'=Cl	33	~60	<1	0,5		0,2	
Téréphtalate diméthylique	R=R'=CO_2Me	34	99	-				
p-Diacétylbenzène	R=R'=$COCH_3$	35	93	1,0			1,0	

Tous les produits sont donnés en %
ϵ signifie moins de 0,1% de produit

Tabl

												Autres produits
			3,8	0,4								
			1,0	0,7								
			0,2									
2,2			4,8									
6,9	0,1	0,5	0,5	ϵ								
3,5		0,2	0,4									
0,6			1,1	0,2								
0,8												
												Acetanilide ϵ
					15		5,7					Acide benzoïque 12
												Acide benzoïque 55 Benzile 0.7
0,7	0,3		ϵ									
0,4			ϵ									
												Dihydroxybiphényles 1,8
2,0	ϵ	ϵ	0,5		2,3	0,8	0,3					Acide Benzoïque ϵ
2,1			0,5		1,2			7,5	2,5			Acétate de phénétyle ϵ
1,5			0,7		0,2			9,7	0,9	2,4		
0,7			0,8					7,4		1,3	0,6	
1,6					8,7	1,5	0,9					2,4-Diméthylphénol 0,3
-					3,1	1,7	2,2					
0,9					4,2	0,5	0,2					
					4,8	0,3	0,1					
								10			0,5	
												R' = CO_2H ϵ

eau I