

Synthèse par voie photochimique

Introduction

Henri Bouas-Laurent, coordinateur

La synthèse est la mise en commun d'éléments (atomes ou groupes d'atomes) pour former un ensemble plus complexe ; elle s'oppose à l'analyse ou à la dégradation. Les articles qui suivent ont en commun la synthèse de substances essentiellement organiques ou inorganiques utilisant un rayonnement photonique. Néanmoins, les domaines, organique et inorganique (au moins dans ce qui va suivre), présentent des différences notables : nature des sources lumineuses, appareillage et mise en œuvre, méthodes d'analyse et caractérisation.

Dans le cas de la chimie organique, il faut noter les caractéristiques suivantes :

- le rayonnement utilisé est issu de lampes « classiques » émettant dans la partie UV-visible du spectre ; elles sont en général polychromatiques et conduisent à des réactions monophotoniques ;
- les composés de départ sont portés dans un état électronique excité et les réactions qui s'ensuivent n'ont généralement pas lieu dans un « état chaud » (état fondamental vibrationnellement excité) ;
- les étapes photochimiques sont souvent incluses dans une stratégie de synthèse d'une molécule cible plus ou moins complexe ;

- les produits sont isolés et identifiés par les méthodes analytiques et spectroscopiques plus spécialement utilisées en chimie organique (distillation, cristallisation, chromatographie, infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

D'autre part, la photochimie inorganique se distingue par les points suivants :

- le rayonnement utilisé est produit par un laser à CO₂ et se situe dans la partie infrarouge du spectre électromagnétique ; les réactions observées mettent souvent en jeu des absorptions multiphotoniques ;
- les précurseurs, gazeux ou liquides, sont amenés dans des états vibrationnellement excités, puis leur dissociation conduit à la formation de matériaux de tailles nanométriques ;
- les produits sont caractérisés par les méthodes usuelles des solides inorganique (rayons X, IR, BET).

Pour plus de clarté, il nous a donc semblé préférable de présenter séparément ces deux aspects de la synthèse, sous les rubriques suivantes : « Photochimie en synthèse organique » et « Synthèse par photolyse laser ».

Photochimie en synthèse organique

Norbert Hoffmann, Jean-Claude Gramain et Henri Bouas-Laurent

Résumé	Une multitude de réactions photochimiques sont utilisées comme étapes-clés pour simplifier la synthèse organique et contribuent au développement de la chimie verte. Les exemples décrits illustrent les progrès accomplis dans la préparation de produits à forte valeur ajoutée et en techniques de mise en œuvre.
Mots-clés	Photoaddition, photooxygénation, photoélectrocyclisation, transfert électronique photoinduit, réacteurs photochimiques.
Abstract	Photochemistry in organic synthesis A multitude of photochemical reactions are used as key-steps in order to simplify organic syntheses and contribute to the development of green chemistry. The selected examples illustrate progress accomplished in the preparation of added value substrates and in photochemical engineering.
Keywords	Photoaddition, photooxygenation, photoelectrocyclization, photoinduced electronic transfer, photochemical reactors.

La chimie organique s'est beaucoup développée au XIX^e siècle. Au début du XX^e siècle, Adolf von Baeyer, sans doute impressionné par les progrès auxquels il avait lui-même brillamment contribué, proclamait : « *Le champ de la chimie est épuisé.* » La suite des événements a prouvé qu'il

n'en était rien, mais plutôt que le savant avait perdu son imagination créatrice. Un regard superficiel pourrait donner l'impression de saturation pour la photochimie organique, mais l'abondance et la qualité des publications récentes montrent le contraire [1].

Le thème des « nouvelles voies photochimiques en synthèse organique » a été traité dans le numéro spécial de *L'Actualité Chimique* paru en 1994 [2]. Depuis quinze ans, la communauté scientifique est en phase d'exploitation de la moisson des réactions découvertes dans les années 1960-90 grâce à une meilleure connaissance des mécanismes et aux progrès techniques dans la purification et la caractérisation des produits. Ceci a conduit, entre autres, à classer les réactions en grands types comme dans l'état fondamental : addition, élimination, isomérisation, oxydoréduction, etc. ; cela permet, comme nous le verrons, de formaliser leur présentation.

Il faut souligner certaines caractéristiques importantes de la photochimie. Ainsi, comme la molécule excitée possède un excès d'énergie, la voie photochimique convient le plus souvent pour préparer des molécules tendues, mono- ou polycycliques. En effet, l'activation réactionnelle se fait sans apport de chaleur car l'irradiation affecte sélectivement une partie de la molécule (le chromophore) qui est porté dans un état électroniquement excité et non dans un état vibrationnellement excité de l'état fondamental. Cette propriété est un atout majeur pour le développement de la chimie verte.

Les réactions photochimiques permettent la formation d'une ou plusieurs liaisons C-C, cycliques ou non, tout en évitant dans de nombreux cas la mise en place de groupes activateurs ou protecteurs et la formation de sous-produits. Elles sont le plus souvent régio- et stéréospécifiques et tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels. Ces divers avantages se traduisent par une diminution du nombre d'étapes par rapport aux stratégies de l'état fondamental.

Enfin, certaines réactions amorcées photochimiquement possèdent un rendement quantique (nombre de molécules produites pour l'absorption d'un photon) très largement supérieur à 1. Ce sont essentiellement elles qui sont exploitées dans l'industrie. L'aspect industriel, traité en 1994 [2], ne sera pas abordé dans ce qui suit.

Dans la littérature récente, on observe en particulier une tendance marquée à l'amélioration de la stéréosélectivité des photoproduits et l'utilisation croissante des réactions organométalliques, de la photodéprotection des groupements réactionnels et des réactions par transfert monoélectronique.

Après des considérations sur les techniques et les définitions élémentaires, cet article montre par quelques exemples significatifs comment la photochimie peut simplifier et améliorer la synthèse organique. Il est complété par un chapitre sur de récents progrès techniques. Les références à la littérature sont postérieures à 1990-1994 et, pour la majorité, comprises dans la période 2000-2005.

Considérations générales : techniques élémentaires, définitions fondamentales

Les premières réactions photochimiques (non biologiques) de synthèse ont été effectuées par exposition au soleil des échantillons sur le toit des laboratoires ou sur le rebord des fenêtres. Comme l'intensité de la source est variable, on utilise aujourd'hui, dans l'industrie comme au laboratoire, des lampes commerciales de puissance variable émettant dans l'UV (basse pression) ou l'UV-visible (haute et moyenne pression) [2-3]. De nombreux réacteurs

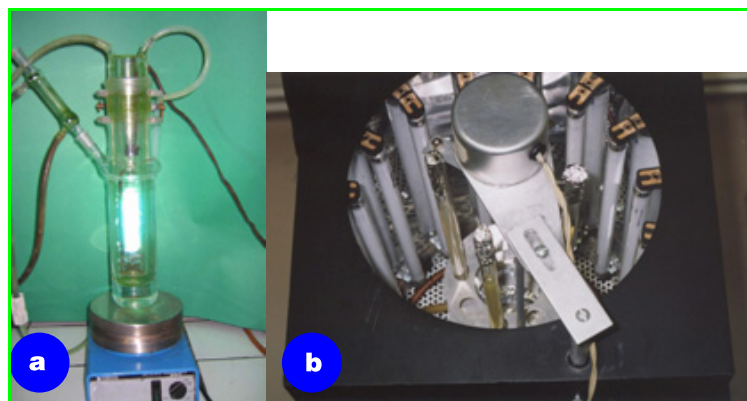


Figure 1 - a) Réacteur à lampe plongeante à vapeur de mercure.

Le manchon à double paroi qui permet le refroidissement (irradiation interne) est en quartz pour lampe à basse pression ($\lambda = 254$ nm) et en Pyrex pour lampe à haute pression ($\lambda > 320$ nm). Réacteur réalisé par M.W. Möller, verrier à Zürich, sur des plans du Pr. K. Schaffner, voir aussi [2-4].

b) Réacteur de type Rayonet.

Southern New England Ultra Violet, Brandford CT, E.-U., www.rayonet.org.

Des lampes à basse pression possédant différentes couches fluorescentes sur les parois sont utilisées. Il existe quatre jeux de lampes dont l'émission est centrée à $\lambda = 254, 300, 350$ et 420 nm. L'échantillon est placé au centre (irradiation externe).

commerciaux mettent en œuvre des lampes plongeantes, munies de filtres en verre ou en quartz, et permettent le passage d'un fluide de refroidissement (dans un serpentin transparent au rayonnement de la lampe), ainsi qu'un dégazage par barbotement de gaz inerte (azote, argon) (figure 1).

Avant de procéder à une réaction photochimique, il est indispensable de connaître le spectre d'absorption électronique des substances à irradier. Cela permet de sélectionner la lampe adéquate et les bandes passantes (grâce à un ou plusieurs filtres) parmi les radiations polychromatiques des sources lumineuses. Comme les lampes produisent souvent de la chaleur, il est utile de refroidir les réacteurs. Enfin, le « dégazage » est destiné à priver le milieu d'oxygène car celui-ci désactive les états excités par un processus physique bimoléculaire, surtout ceux qui possèdent une grande durée de vie, comme l'état triplet. L'oxygène peut aussi réagir avec le substrat pour conduire à des sous-produits indésirables, sauf si on veut réaliser une photooxygénation ; dans ce cas, l'oxygène est un réactif que l'on fait barboter dans le milieu pendant la durée de l'irradiation.

Les conditions techniques sont plus amplement développées dans plusieurs ouvrages consacrés à la synthèse [3]. Il existe aussi des publications spécifiquement destinées à des montages de travaux pratiques pour les étudiants [4].

Les réactions photochimiques peuvent être **directes** (sans addition d'une substance appelée sensibilisateur) ou **sensibilisées** ; dans ce cas, fréquent, le sensibilisateur (Sens.) absorbe les photons et transmet ensuite son énergie au substrat (A) qui subit la réaction (figure 2) [5].

La recherche dans le domaine de la synthèse asymétrique par voie photochimique est stimulée par la nécessité d'obtenir les énantiomères « R » ou « S » purs, en vue des applications biologiques. Mais on n'obtient pas toujours 100 % de l'un des énantiomères. L'efficacité de la synthèse est caractérisée (en plus du rendement chimique) par l'excès énantiomérique (ee), défini par l'expression : $(ee) = [R] - [S] / [R] + [S]$. Ainsi, un mélange de 80 % de « R » et 20 % de « S » correspond à un ee de 60 % (il y a 40 %

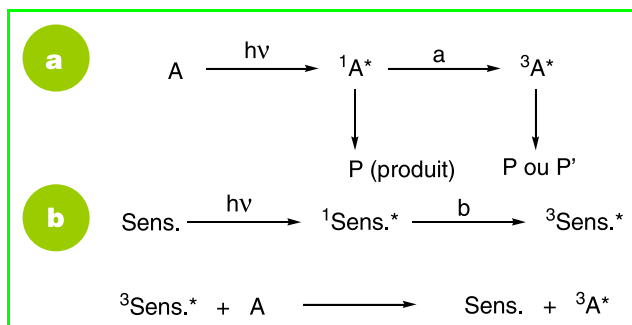


Figure 2 - a) Réaction directe.

L'état singulet ${}^1A^*$ peut conduire à un produit P (exemple de réaction monomoléculaire) ; l'état triplet ${}^3A^*$ peut engendrer P ou un autre produit P'. Mais il arrive souvent que le passage (a) du singulet au triplet soit inefficace. On utilise alors un sensibilisateur (figure 2b).

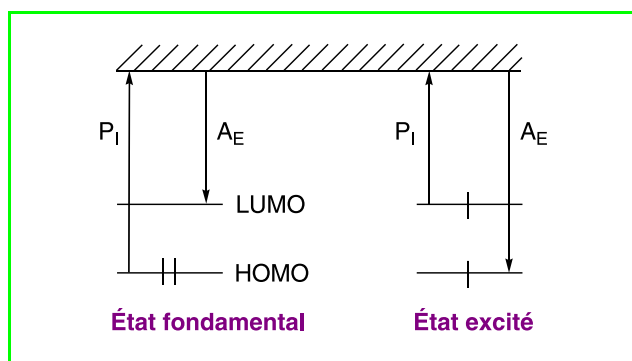
b) Réaction sensibilisée.

Le sensibilisateur (Sens.) est choisi pour le grand rendement quantique ($b \approx 0,9$ à 1) avec lequel son état triplet est peuplé et son inertie chimique par rapport à A. ${}^3A^*$ donne le produit P ou P'.

Un sensibilisateur peut être nécessaire aussi dans d'autres cas, comme dans les transferts électroniques photoinduits [2]. Voir paragraphe « Transfert d'électron photoinduit : un nouvel exploit des ions radicaux ».

de racémique (\pm). Dans le cas où l'on obtient deux diastéréomères, l'excès diastéréomérique (ed) se définit de façon analogue.

Le succès des transferts monoélectroniques (réaction d'oxydoréduction) [6] par voie photochimique provient du fait qu'un état excité est plus facile à oxyder et à réduire que l'état fondamental, comme illustré de façon très simplifiée sur la figure 3.

Figure 3 - Illustration schématique de la diminution du potentiel d'ionisation (P_I) et de l'augmentation de l'affinité électronique (A_E) lors du passage de l'état fondamental à l'état excité d'un substrat à l'état gazeux.

Avant d'aborder l'étude particulière des types de réactions sélectionnées, signalons certains ouvrages très utiles qui traitent de réactions les plus diverses [1, 7].

Développements récents

Photocycloaddition

Photocycloaddition [2+2] :

contribution décisive à la synthèse de produits à forte valeur ajoutée ou à fort contenu énergétique

- **Molécules complexes à forte valeur ajoutée**

Une des réactions les plus appliquées en synthèse organique est la photocycloaddition [2+2] entre une cétone

ou un ester α,β -insaturé et un alcène, un alcyne ou un allène [8]. La réaction peut être amorcée par absorption de lumière par la cétone α,β -insaturée ; dans le cas des esters α,β -insaturés, la réaction sensibilisée est préférée. La réaction est souvent effectuée dans l'acétone qui joue le rôle de solvant et de sensibilisateur. Ce dernier absorbe la lumière et transfère son énergie sur le composé de départ de la réaction. Comme l'exemple suivant le montre, cela permet la construction de structures complexes en une seule étape, sans utilisation de réactifs coûteux et toxiques, et ainsi de simplifier considérablement la synthèse totale de ces produits naturels.

La photocycloaddition [2+2] sensibilisée de la lactone α,β -insaturée **1** amène directement au produit tétracyclique **2** contenant une entité cyclobutane. Cette réaction est actuellement étudiée en vue d'une application à la synthèse totale de la solanoéclépine A (figure 4) [9], produit naturel qui contrôle l'éclosion des nématodes de germes de pommes de terre. Dans l'agriculture, les produits d'une telle activité biologique peuvent d'être utilisés pour le combat écologique contre les animaux nuisibles.

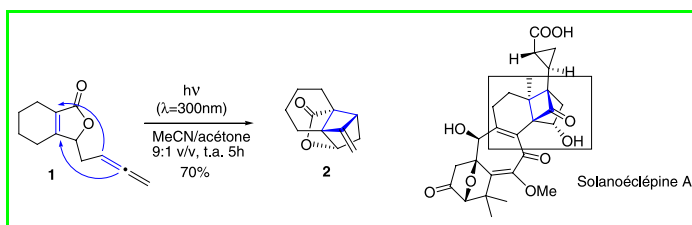


Figure 4 - Synthèse de la solanoéclépine A.

Le contrôle de la stéréosélectivité des réactions photochimiques est particulièrement étudié [10]. Dans la réaction intramoléculaire de **3**, la chiralité peut être induite par le greffage d'un chaînon chiral énantio pur (figure 5) [11]. Une bonne stéréosélectivité est observée bien que l'information chirale soit faiblement exprimée et éloignée du centre réactionnel. L'information chirale du chaînon chiral (marqué en rouge) est donc efficacement transférée sur le cyclobutane. La réaction peut être appliquée à la synthèse asymétrique du sesquiterpène italicène ou de ses stéréoisomères. Ce composé peut être utilisé comme parfum et il possède des activités insecticides.

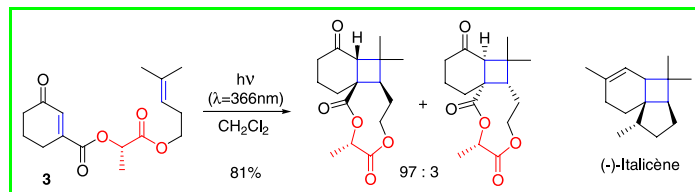


Figure 5.

La photocycloaddition [2+2] peut être effectuée également avec une cétone et un alcène (réaction de Paternò-Büchi). Les produits de cette réaction sont des oxétanes, intermédiaires de synthèse adaptables. Les oxétanes **6a,b** résultent d'une réaction de Paternò-Büchi entre le dihydropyrrol **4** et le benzaldéhyde **5** (figure 6). L'isomère **6a** a été facilement transformé en (+)-preussine [12]. Cet alcaloïde est isolé de *Aspergillus ochraceus* et possède des activités fongicides.

- **Les ladderanes : espaceurs linéaires rigides à fort contenu énergétique**

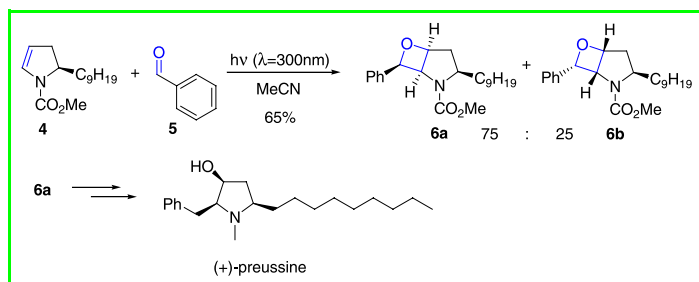


Figure 6.

Les ladderanes [13a] sont des molécules dont la forme rappelle celle d'une échelle (de l'anglais *ladder*), ou plutôt d'un escalier ; un [n] ladderane ($n > 2$) est constitué de n motifs cyclobutane fusionnés à jonction anti-cis, comme représenté dans la *figure 7*. L'intérêt de ces systèmes, inconnus jusqu'à une date récente, provient de leur propriété d'espaces linéaires rigides permettant de faire varier la distance entre deux motifs moléculaires fonctionnels ; incorporés dans des polymères, ils pourraient contribuer à moduler leurs propriétés physiques. En outre, ces liens « riches en énergie », à cause de la tension stérique des cyclobutanes accolés, peuvent également modifier les propriétés thermodynamiques des matériaux.

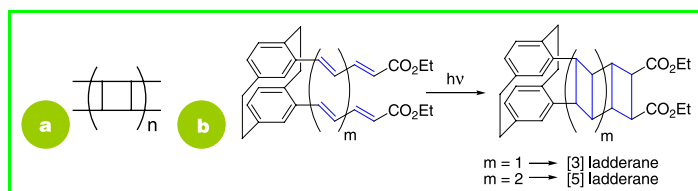


Figure 7.

Les premières synthèses de ladderanes ont été réalisées par Mehta *et coll.* en exploitant l'aptitude à l'oligomérisation d'un diester du cyclobutadiène [13b]. Une stratégie voisine a été utilisée par Warrenner *et coll.* [13c].

Il est bien connu que les états électroniquement excités sont plus aptes à la synthèse de molécules tendues [1-5] que les états fondamentaux ; c'est pourquoi les cyclobutanes sont souvent obtenus par photocycloaddition [2+2]. Il était donc imaginable de faire réagir deux polyènes (tout *trans*) conjugués, maintenus en vis-à-vis par une mâchoire rigide : le [2.2] paracyclophane. La synthèse de ces systèmes polyènes (à partir du [2.2] paracyclophane commercial, avec un rendement d'environ 60 %) a permis d'obtenir, par irradiation en solution, les [3] et [5] ladderanes purs [14] (*figure 7*). Le même concept a été appliqué à l'état solide pour obtenir aussi des [3] et [5] ladderanes à groupes pyridines terminaux [15] ; dans ce cas, le rôle de pince est tenu par le 5-méthoxyrésorcinol qui engage deux liaisons H avec les groupes pyridines, maintenant les deux polyènes à une distance $< 4 \text{ \AA}$, favorable à la photocycloaddition. Celle-ci se produit avec un rendement quantitatif (la purification est facile), *figure 8*.

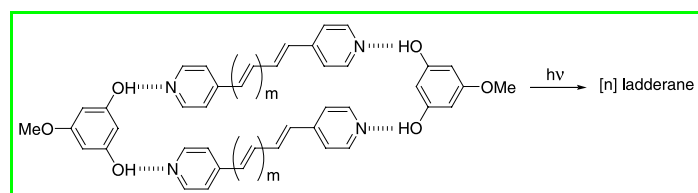


Figure 8.

Il apparaît ainsi que la voie photochimique offre une alternative efficace aux méthodes de préparation à l'état fondamental, même si elles ne conduisent pas aux mêmes produits.

En parallèle, Corey a réalisé la synthèse totale d'un lipide en C_{20} , contenant une séquence ladderanes, découverte récemment dans certaines bactéries anaérobies. Cette synthèse comprend deux étapes clés photochimiques mettant en jeu une élimination d'azote [16].

Photocycloaddition du benzène et de ses dérivés. Synthèse en une étape de molécules polycycliques à activité pharmaceutique (anticancéreux, antiviraux, antiparkinsoniens)

De nombreuses réactions des composés aromatiques à l'état fondamental sont caractérisées par la restitution de l'aromaticité dans les produits finaux. Ainsi, la substitution électrophile est la réactivité la plus caractéristique de ces composés. À l'état excité cependant, ils ont une forte tendance à perdre ces propriétés. Les réactions les plus caractéristiques dans ce cas sont certainement les photocycloadditions des alcènes sur les composés aromatiques électroniquement excités [17]. La photocycloaddition [3+2] a été la plus étudiée et la version intramoléculaire a été fréquemment appliquée en synthèse organique [18]. Le mécanisme de la réaction est résumé dans la *figure 9*, *équation 1*. La partie aromatique de la molécule **7** est excitée par absorption de la lumière. L'addition de l'alcène a lieu sur les positions 2,6 du cycle benzénique (**7**) et l'intermédiaire **I** est formé. Cet intermédiaire biradicalaire singulet possède aussi un caractère zwitterionique. Le produit final **8** est obtenu par la formation d'une troisième liaison. Le composé **9** réagit uniquement par photocycloaddition [3+2] (*figure 9*) [19]. Les adduits **10a,b** ont été isolés avec un bon rendement. Ces structures ressemblent à celles de l'aphidicoline et à la stémodinone. Certains dérivés de ces composés possèdent des activités anticancéreuses ou peuvent être appliqués contre les parasites de la leishmaniose*.

La photocycloaddition [2+2] est moins fréquemment observée avec la même famille de composés. Ceci est dû à la faible stabilité des adduits : en effectuant la réaction en milieu acide, les adduits primaires de la photocycloaddition [2+2] peuvent être transformés en produits finaux stables par des réactions acidocatalysées. Le dérivé du résorcinol **11**

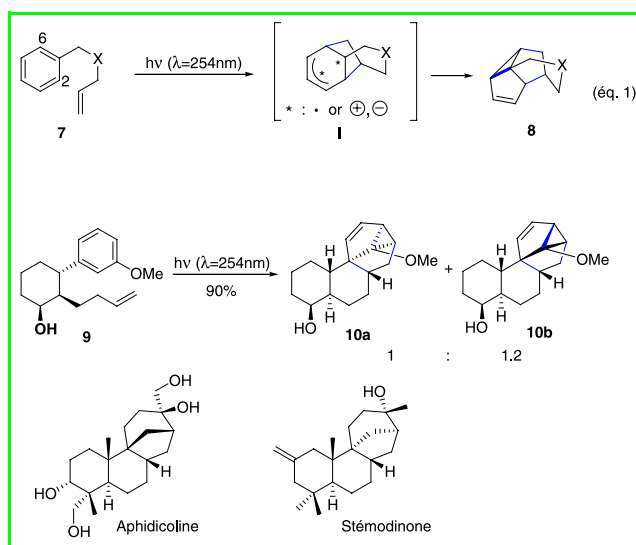


Figure 9.

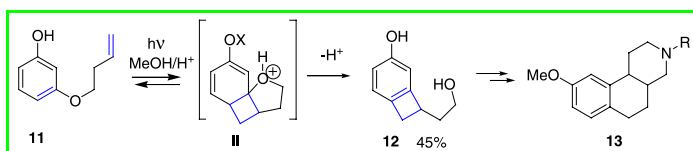


Figure 10.

est transformé principalement en adduit intermédiaire **II** (figure 10) [20]. Celui-ci se réarrange en benzocyclobutène **12**, intermédiaire de synthèse intéressant. Par exemple, **12** a été transformé en tricycle azoté **13** possédant une affinité au niveau des récepteurs de la dopamine. Des maladies telles que certaines formes de la schizophrénie ou la maladie de Parkinson sont attribuées à des perturbations du taux de ce neurotransmetteur.

Comme indiqué précédemment, ces réactions permettent la synthèse en une étape de structures complexes à partir de composés de départ simples. Ainsi, le dérivé de l'aldéhyde salicylique **14** fournit intermédiairement l'hydroxyquinodiméthane **III** (figure 11) [21]. Celui-ci est piégé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Ensuite, le composé **15** est facilement transformé en 5-épi-hamigérane A et 5-épi-4-bromohamigérane B. On remarque que **15** possède déjà la constitution complète du produit cible. La structure de ces produits est liée à celle de produits isolés de l'éponge *Higera taragensis*. Les activités biologiques de ces composés vont d'une cytotoxicité modérée contre les cellules leucémiques P-388 à une forte activité antivirale.

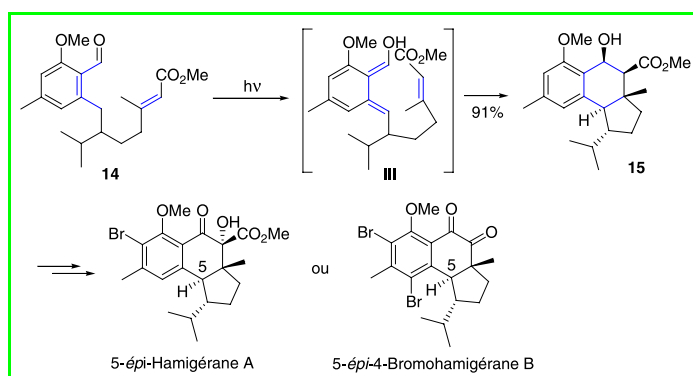


Figure 11.

Photooxygénation : nouveaux types d'antipaludiques analogues de l'artémisidine (médecine chinoise traditionnelle)

Comme dans le cas de nombreuses réactions photochimiques, la photooxygénation permet des transformations pratiquement impossibles avec des réactions à l'état fondamental. Dans l'industrie, ces réactions sont appliquées à la fabrication de parfums et d'arômes par oxydation des terpènes ou des terpénols [22]. L'oxygène singulet (S_1) engendré par sensibilisation est beaucoup plus réactif que l'oxygène à l'état fondamental (T_0) (figure 12, équation 2) [23]. Du fait de la faible différence d'énergie entre les deux espèces T_0 et S_1 (22,5 kcal.mol⁻¹), des colorants peuvent être utilisés comme sensibilisateurs (sens). Les photooxygénations peuvent donc être effectuées avec de la lumière visible, et plus particulièrement avec de la lumière solaire [22, 24]. Avec les alcènes possédant un H allylique, l'oxygène singulet effectue, par exemple, une ène-réaction pour former des hydroperoxydes (équation 3).

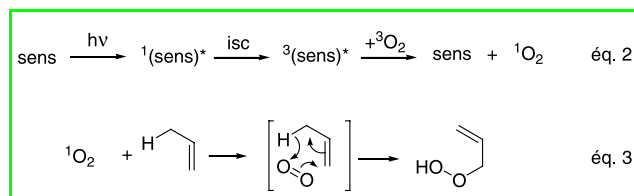


Figure 12.

Récemment, la photooxygénation (et en particulier la ène-réaction) a été appliquée à la synthèse d'analogues de l'artémisinine (figure 13). Ces composés issus de la médecine traditionnelle chinoise [25], ainsi que certains de ses dérivés, se sont révélés actifs contre la malaria [26]. Cette activité est essentiellement liée à la fonction 1,2,4-trioxane. Très rapidement, on a cherché à synthétiser des analogues structuraux. La ène-réaction de l'oxygène singulet suivie d'une acétalisation s'est révélée performante. La photooxygénation de l'alcool allylique **16** fournit des hydroperoxydes sous forme de deux diastéréoisomères **17a,b** [27]. Cette réaction est effectuée avec des tétraarylporphyrines supportées sur polystyrène. Ce processus est particulièrement écologique puisque la transformation ne nécessite aucun solvant. Le produit final **18** est obtenu par une acétalisation avec la cyclohexanone. Le produit **19**, obtenu de la même façon, possède une bonne activité antipaludique *in vitro* et une faible cytotoxicité.

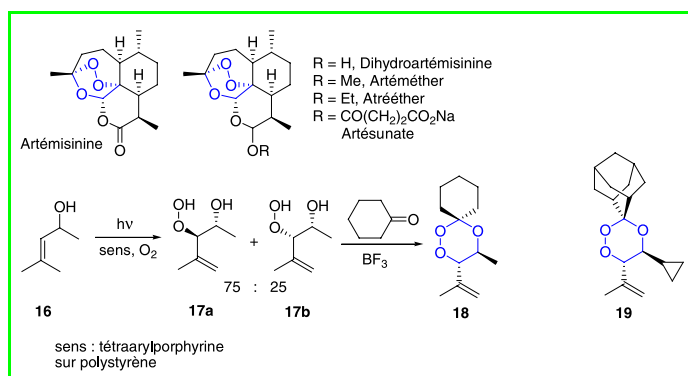


Figure 13.

Photoisomérisations

Électrocyclisation d'alcaloïdes : six électrons font la ronde pour raccourcir la synthèse

Les alcaloïdes constituent une famille de plus de 2 000 molécules d'origine végétale contenant un ou plusieurs atomes d'azote qui leur confèrent des propriétés basiques. Ils présentent en général une activité pharmacologique et continuent à faire l'objet de recherches intenses. La synthèse totale de l'aspidospermidine, développée ci-dessous, illustre le rôle majeur joué par une électrocyclisation à six électrons.

L'aspidospermidine est un important alcaloïde indolique. Sa structure, pentacyclique, présente quatre carbones asymétriques consécutifs, dont deux quaternaires, et constitue un véritable défi synthétique victorieusement relevé en 1963 par G. Stork et J.E. Dolfini en quinze étapes de l'état fondamental.

Une stratégie photochimique (figure 14) consiste à édifier l'ensemble des cycles A, B et C par une réaction de photocyclisation d'une arylénaminocétone **21**, elle-même

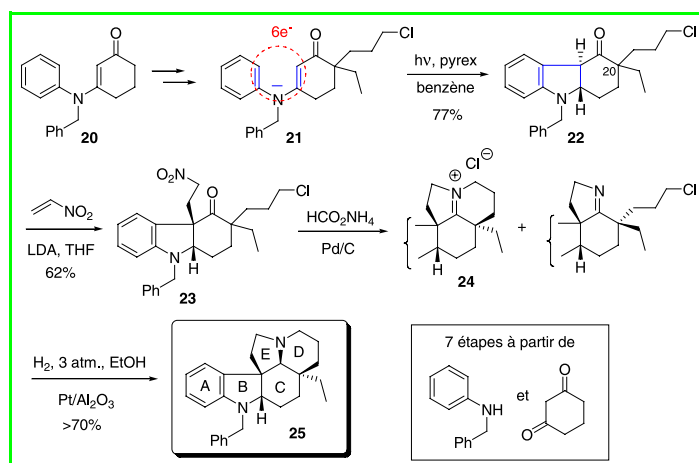


Figure 14 - Photocyclisation à six électrons π . Synthèse de la (\pm)-*N*-benzyl-aspidospermidine.

obtenue à partir de *N*-benzylaniline et cyclohexanedione-1,3. Cette électrocyclisation à six électrons (deux doubles liaisons et un doublet non liant de l'azote), favorisée dans l'état excité, constitue un raccourci élégant. Trois réactions d'alkylation (deux avant la photocyclisation : **20** \rightarrow **21** et une après : **22** \rightarrow **23**) permettent de greffer les chaînes carbonées précurseurs des cycles D et E, ainsi que le groupe éthyle angulaire en C-20. La réduction du groupe NO_2 de **23** conduit à une amine primaire qui se cyclise spontanément pour donner le cycle E. On obtient deux diastéréoisomères en C-20, mais seul celui de « stéréochimie naturelle » peut se cycliser et conduit à **24**. L'hydrogénation catalytique de l'iminium **24** par la face la moins encombrée (dessous) conduit à la *N*-benzyl aspidospermidine **25** de stéréochimie naturelle que l'on obtient ainsi en sept étapes à partir de précurseurs très simples. Cette synthèse est la plus courte décrite à ce jour [28].

La même stratégie peut s'appliquer à la synthèse totale d'alcaloïdes pipéridiniques comme la coniine, le poison de Socrate, en cinq étapes avec un excès énantiomérique de 80 % [29].

Photodéconjugaison : transfert d'hydrogène avec induction chirale

Les réarrangements photochimiques sont très nombreux. La stéréosélectivité ainsi que l'application en synthèse de la photodéconjugaison des ester α,β -insaturés ont été particulièrement étudiées. Dans une telle réaction, l'ester chiral α,β -insaturé **26** a été transformé en produit correspondant β,γ -insaturé **27** avec un bon rendement et une bonne stéréosélectivité (figure 15) [30]. L'induction chirale se déroule lors de la protonation de l'intermédiaire **IV**. L'excès diastéréomérique (e.d.) de 94 % indique un bon transfert de

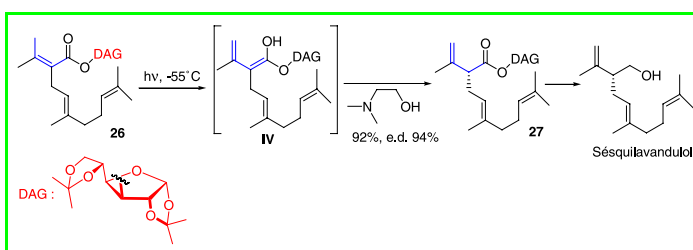


Figure 15.

l'information chirale. La réaction a été appliquée à la synthèse du sésquilandulol. La même stratégie a été choisie pour la synthèse de l'acide (*R*)-arundique [31]. Ce composé possède des propriétés neuroprotectrices et peut jouer un rôle dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'induction chirale dans ces réactions a été réalisée aussi par voie catalytique avec des aminoalcools chiraux [32].

Transfert d'électron photoinduit : un nouvel exploit des ions-radicaux

Le transfert d'électron (réactions redox) est l'une des réactions fondamentales de la chimie. Une molécule photochimiquement excitée peut être plus facilement réduite ou oxydée. Ainsi, les conditions réactionnelles photochimiques enrichissent considérablement la chimie redox de composés organiques. Ces réactions, découvertes en 1970-80, engendrent des ions-radicaux. Leur mécanisme est bien compris et certaines de ces réactions sont maintenant fréquemment appliquées en synthèse organique [2].

Récemment, cette méthode a été appliquée à l'addition radicalaire d'amines tertiaires sur des alcènes. Dans une telle réaction, le sensibilisateur **28** est excité (figure 16) et peut arracher un électron. Il en résulte une paire d'ions-radicaux **V** et **VI**. Après échange de proton, des radicaux neutres **VII** et **VIII** sont obtenus. Les radicaux α -aminoalkyle **VIII** ont été additionnés sur des alcènes. Ainsi, la *N*-méthylpyrrolidine **30** a été additionnée sur la menthyloxyfuranone **29** avec un rendement supérieur à 90 % (figure 16) [33]. Les adduits **31a,b** ont été transformés en alcaloïdes de type pyrrolizidines : (-)-isorétronécanol et (+)-laburnine. Des cétones aromatiques possédant des groupements électrodonneurs (OMe) telles que **28** ont été utilisées comme sensibilisateurs, ajoutées en quantité catalytique. Aucune dégradation significative n'a été constatée au cours de la réaction. La régénération du sensibilisateur (catalyseur) se fait lors de la terminaison de la chaîne radicalaire. Pour une application en chimie fine, il est à noter que ces méthodes ne nécessitent pas une activation de l'amine tertiaire par un groupement fonctionnel (par exemple un groupe partant) ou par action d'un réactif (par exemple pour effectuer une

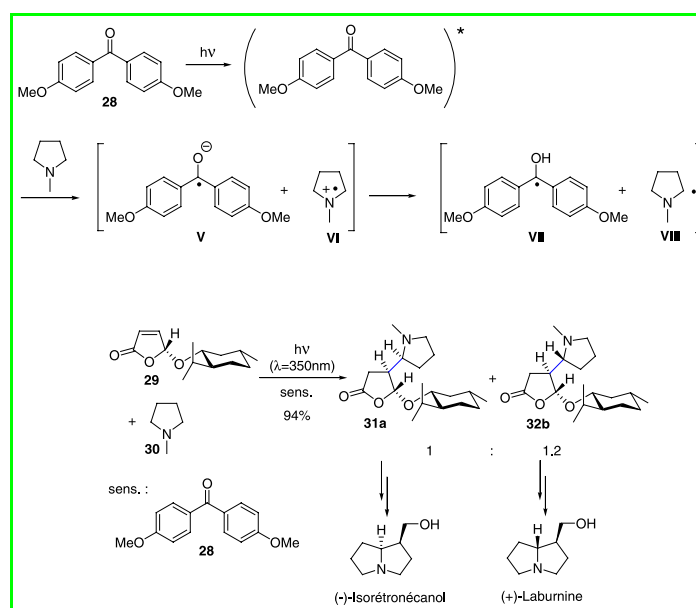


Figure 16.

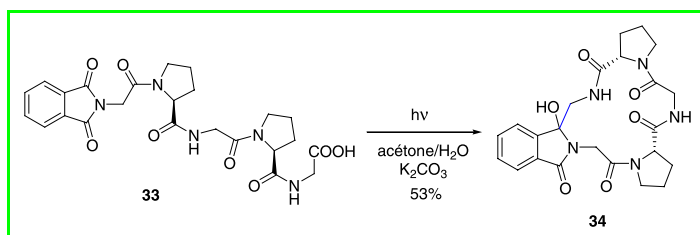


Figure 17.

méallation) afin d'établir une liaison C-C. Ce fait ainsi que d'autres caractéristiques de la réaction liées à la catalyse homogène et hétérogène [34] diminuent considérablement la formation de déchets et contribuent à ranger cette méthode dans le domaine de la chimie verte.

Une version intramoléculaire remarquable de cette réaction a été effectuée par catalyse asymétrique [35].

Le transfert d'électron photoinduit est également utilisé pour effectuer des macrocyclisations. Dans une telle réaction, le dérivé peptidique **33** est décarboxylé et le radical alkyle ainsi généré s'additionne sur l'entité phthaloyle (figure 17) [36]. Le produit obtenu **34** ressemble à des cyclopeptides possédant des activités immunosuppressives.

Récents progrès techniques Contribution significative à la chimie verte

La photochimie solaire ; un retour aux sources : le rayonnement solaire

Dans le contexte de la chimie verte et du développement de procédés chimiques durables, il est particulièrement intéressant d'utiliser la lumière solaire comme source d'énergie renouvelable et gratuite [22]. La figure 18 présente un des nombreux exemples étudiés. L'addition du

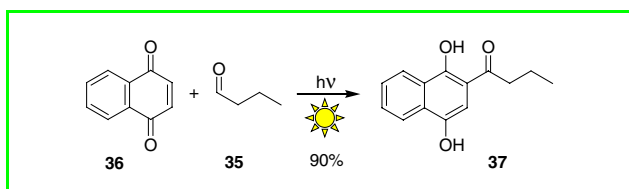


Figure 18.



Figure 19 - Réacteur PROPHIS (DLR (Agence Aérospatiale Allemande), Köln-Portz) [42].

butyraldéhyde **35** sur la naphthoquinone **36** a été effectuée avec de bons rendements [37-38]. Le produit **37** est un intermédiaire de synthèse polyvalent et intéressant, par exemple pour la fabrication de tétracyclines. Même si les composés de départ ne sont pas ceux correspondant à une réaction de Friedel et Crafts, les produits finaux ressemblent à ceux que l'on peut obtenir à partir d'une telle réaction. Après 24 heures d'exposition à la lumière solaire, 500 g de **36** ont été transformés en solution dans 80 L d'un mélange *t*-butanol/acétone (3/1). Ce mélange tient compte des exigences de sécurité requises pour des réactions à grande échelle dans un contexte industriel (inflammabilité, toxicité...). La réaction a été effectuée dans la ligne focale d'un réacteur à circulation (figure 19). La solution réactionnelle circule dans un système de miroirs paraboliques. Une grande variété d'installations solaires susceptibles d'être utilisées pour différentes transformations chimiques se trouvent aussi au centre solaire européen à Almaría (Plataforma Solar de Almaría, Espagne) [39].

Réacteurs microstructurés, un progrès prometteur du génie chimique

La technique de réacteurs microstructurés est un domaine du génie chimique en émergence [40]. Elle est particulièrement utile pour l'étude de réactions rapides ou fortement exothermiques. En chimie industrielle, elle permet, par exemple, d'effectuer plus facilement les réactions de manière isotherme, ce qui réduit la formation de produits



Figure 20.

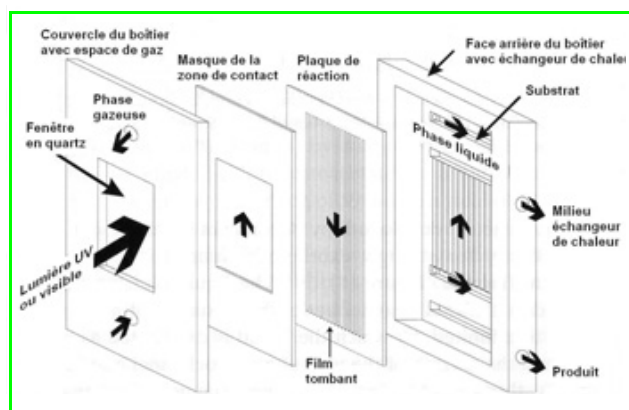


Figure 21.

parasites. L'utilisation de réacteurs microstructurés permettrait également d'améliorer le niveau de sécurité. Parmi le grand nombre de réactions déjà effectuées dans ces réacteurs se trouvent aussi quelques réactions photochimiques. Un assemblage est montré dans les figures 20 [40] et 21 [41]. Ce réacteur est particulièrement approprié pour effectuer des réactions de photo-oxygénation, réactions hétérogènes impliquant une phase liquide et une phase gazeuse.

Note et références

* La leishmaniose est une affection cutanée ou viscérale due à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. La maladie est transmise par la piqûre de certaines espèces de phlébotomes, comprenant les mouches du genre *Lutzomyia*. Elle est répandue dans des régions tropicales et le pourtour méditerranéen.

- [1] *CRC Handbook of Organic Photochemistry & Photobiology*, 2nd ed., W.M. Horspool, F. Lenci (eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, **2004**.
- [2] Photochimie 94, *L'Act. Chim.*, supplément au numéro de décembre, **1994**.
- [3] a) Ninomiya I., Naito T., *Photochemical Synthesis*, Academic Press, London, **1989**, chap. 10, p. 209 ; b) Braun A., Maurette M.T., Oliveros E., *Photochemical Technology*, Wiley, Chichester, **1991**.
- [4] a) Tokomaru T., Coyle J.D., A collection of experiments for teaching photochemistry, *Pure Appl. Chem.*, **1992**, **64**, p. 1343 ; b) *Photochemical Key Steps in Organic Synthesis*, J. Mattay, A. Griesbeck (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **1994**.
- [5] Turro N.J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1991**.
- [6] Kavarnos G.J., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**.
- [7] *CRC Handbook of Organic Photochemistry & Photobiology*, W.M. Horspool, P.-S. Song (eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, **1995**.
- [8] a) Winkler J.D., Bowen C.M., Liotta F., [2+2] Photocycloaddition/fragmentation strategies for the synthesis of natural and unnatural products, *Chem. Rev.*, **1995**, **95**, p. 2003 ; b) Lee-Ruff E., Mladenova G., Enantiomerically pure cyclobutane derivatives and their use in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2003**, **103**, p. 1449.
- [9] Hue B.T.B., Dijkink J., Kuiper S., Larson K.K., Guziec F.S. Jr., Goubitz K., Fraanje J., van Maarseveen J.H., Hiemstra H., Synthesis of the cyclobutanone core of solanoclepin A via intramolecular allene butenolide photocycloaddition, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, **1**, p. 4364.
- [10] a) Griesbeck A.G., Meierhenrich U.J., Asymmetric photochemistry and photochirogenesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, **41**, p. 3147 ; b) Hoffmann N., Pete J.-P., Diastereodifferentiating photoreactions, *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, V. Ramamurthy, K. Schanze (eds), vol. 3: *Organic Molecular Photochemistry*, I. Inoue, V. Ramamurthy (eds), Marcel Dekker, New York, **2005**, p. 179.
- [11] Faure S., Piva O., Application of chiral tethers to intramolecular [2+2] photocycloadditions: synthetic approach to (-)-italicene and (+)-isoitalicene, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, **42**, p. 255.
- [12] Bach T., Brummerhop H., Harms K., The synthesis of (+)-preussin and related pyrrolidinols by diastereoselective Paterno-Buchi reactions of chiral 2-substituted 2,3-dihydropyrroles, *Chem. Eur. J.*, **2000**, **6**, p. 3838.
- [13] a) Hopf H., Step by step—from non natural to biological molecular ladders, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, **42**, p. 2822 ; b) Mehta G., Viswanath M.B., Sastry G.N., Jemmis E.G., Reddy D.S.K., Kunwar A. C., Toward higher ladderanes: oligomerization of a cyclobutadiene derivative, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, **31**, p. 1488 ; c) Warrener R.N., Abbenante G., A tandem cycloaddition protocol for the controlled synthesis of [n]ladderanes: new rods and spacers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, p. 3645.
- [14] Hopf H., Greiving H., Beck C., Dix I., Jones P.G., Desvergne J.-P., Bouas-Laurent H., One-pot preparation of [n]ladderanes by [2 π + 2 π] photocycloaddition, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, p. 567.
- [15] Gao X., Friši T., Gillivray L.R., Supramolecular construction of molecular ladders in the solid state, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, **43**, p. 232.
- [16] Mascitti V., Corey E.J., Total synthesis of (\pm)-pentacycloanammoxic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, **126**, p. 15664.
- [17] Hoffmann N., Photochemical cycloaddition between benzene derivatives and alkenes, *Synthesis*, **2004**, p. 481.
- [18] Cornelisse J., The meta photocycloaddition of arenes to alkenes, *Chem. Rev.*, **1993**, **93**, p. 615.
- [19] Boyd J.W., Greaves N., Kettle J., Russell A.T., Steed J.W., Alkene-arene meta photocycloadditions with a four-carbon-atom tether: Efficient approach toward the polycyclic ring systems of aphidicolin and stemodinone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, **44**, p. 944.
- [20] Verrat C., Hoffmann N., Pete J.-P., An easy access to benzof[isoquinoline derivatives using benzocyclobutenes derived from resorcinol, *Synlett*, **2000**, p. 1166 et réf. citées.
- [21] Nicolaou K.C., Gray D., Tae J., Total synthesis of hamigerans. Part 2. Implementation of the intramolecular Diels-Alder trapping of photochemically generated hydroxy-o-quinodimethanes; strategy and completion of the synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, **40**, p. 3679.
- [22] Esser P., Pohlmann B., Scharf H.-D., Photochemical synthesis of fine chemicals with sunlight, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, **33**, p. 2009.
- [23] Clennan E.L., New mechanistic and synthetic aspects of singlet oxygen chemistry, *Tetrahedron*, **2000**, **56**, p. 9151.
- [24] Oelgemöller M., Jung C., Ortner J., Mattay J., Zimmermann E., Green photochemistry: solar photooxygenations with medium concentrated sunlight, *Green Chem.*, **2005**, **7**, p. 35.
- [25] Haynes R.K., Vonwiller S.C., From Qinghao, marvelous herb of Antiquity, to the antimalarial trioxane Qinghaosu. Some remarkable new chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, **30**, p. 73.
- [26] Robert A., Dechy-Cabaret O., Cazelles J., Meunier B., From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, **35**, p. 167.
- [27] Griesbeck A.G., El-Idreesy T.T., Höinck L.-O., Lex J., Brun R., Novel spiroannulated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, **15**, p. 595.
- [28] Benchekroun-Mounir N., Dugat D., Gramain J.-C., Husson H.-P., Stereocontrolled formation of octahydro-1H-pyrrolo[2d]carbazoles by reductive cyclisation: Total synthesis of *N*-benzylaspidospermidine, *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, p. 6457.
- [29] Bois F., Gardette D., Gramain J.-C., New synthesis of (S)-(+)- and (R)-(-)-coniine by reductive photocyclisation of dienamides, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, **41**, p. 8769.
- [30] Faure S., Connolly J.D., Fakunle C.O., Piva O., Structure and synthesis of anhydrobisfarnesol from *Euphorbia lateriflora* and asymmetric synthesis of (R)-sesquialavandulol, *Tetrahedron*, **2000**, **56**, p. 9647.
- [31] Pelotier B., Holmes T., Piva O., Synthesis of anti-Alzheimer (R)-arundic acid, *Tetrahedron Asymm.*, **2005**, **16**, p. 1513.
- [32] Hénin F., Letinois S., Muzart J., Asymmetric photodeconjugation of ammonium ene-carboxylates: temperature effects and evidence for the α -carbon of the dienolic species as a latent trigonal center, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, **11**, p. 2037 et réf. citées.
- [33] Bertrand S., Hoffmann N., Pete J.P., Highly efficient and stereoselective radical addition of tertiary amines to electron-deficient alkenes. Application to the enantioselective synthesis of necine bases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, p. 2227.
- [34] Marinkovic S., Hoffmann N., Efficient radical addition of tertiary amines to electron-deficient alkenes using semiconductors as photochemical sensitizers, *Chem Commun.*, **2001**, p. 1576.
- [35] Bauer A., Westkämper F., Grimme S., Bach T., Catalytic enantioselective reactions driven by photoinduced electron transfer, *Nature*, **2005**, **436**, p. 1139.
- [36] Griesbeck A.G., Heinrich T., Oelgemöller M., Molis A., Heidtmann A., Synthesis of cyclic peptides by photochemical decarbonylation of N-phthaloyl peptides in aqueous solution, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, **85**, p. 4561.
- [37] Schiel C., Oelgemöller M., Ortner J., Mattay J., Green photochemistry: the solar-chemical "Photo-Friedel-Crafts acylation" of quinones, *Green Chem.*, **2001**, **3**, p. 224.
- [38] Pour une étude sur l'application en synthèse organique et des considérations mécanistiques, voir : Oelgemöller M., Schiel C., Fröhlich R., Mattay J., The "photo-Friedel-Crafts acylation" of 1,4-naphthoquinones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, p. 2465.
- [39] a) Jung C., Funken K.-H., Ortner J., PROPHIS: parabolic trough-facility for organic photochemical syntheses in sunlight, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, **3**, p. 409 ; b) www.psa.es
- [40] Jähnisch K., Hessel V., Löwe H., Baerns M., Chemistry in microstructured reactors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, **43**, p. 406.
- [41] www.imm-mainz.de



N. Hoffmann

Norbert Hoffmann

est directeur de recherche à l'UMR CNRS Université de Reims Champagne-Ardenne n° 6519 (Réactions sélectives et applications)¹. Il anime l'équipe Photochimie.



J.-C. Gramain

Jean-Claude Gramain

est professeur émérite à l'Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand².



H. Bouas-Laurent

Henri Bouas-Laurent

est professeur émérite à l'Institut de Sciences Moléculaires (ISM), Université Bordeaux 1³.

¹ UMR n° 6519 « Réactions sélectives et applications », BP 1039, 51687 Reims Cedex 2.

Courriel : norbert.hoffmann@univ-reims.fr

² Courriel : J-Claude.GRAMAIN@univ-bpclermont.fr

³ Courriel : h.bouaslaurent@cegetel.net