

Nouveaux outils synthétiques pour une chimie respectueuse de l'environnement

Estelle Métaï

Résumé	La recherche d'alternatives aux ressources pétrolières associée à l'identification de produits et réactifs toxiques ont entraîné le développement de nouveaux outils pour les chimistes organiciens. Les conditions doivent répondre aux principes d'une chimie durable en considérant la nature des solvants utilisés ainsi que la production de déchets. Cette approche est illustrée ici à travers la synthèse d'éthers d'aryles et la substitution des hydrides de bore et d'aluminium.
Mots-clés	Catalyse homogène et hétérogène, alkylation déshydrogénante, réduction, hydrosilane, hypophosphite, hydruure de calcium.
Abstract	Green chemistry and industry: a true source of inspiration for fundamental research! The research of alternatives to petroleum resources associated to the identification of toxics products or reagents are responsible of the development of new tools for the organic chemists. The conditions should be in agreement with the respect of sustainable chemistry considering the nature of the solvents used and the production of wastes. This approach is illustrated in this paper in two main parts: the synthesis of aryl ethers and the substitution of aluminum and boron hydrides.
Keywords	Homogeneous and heterogeneous catalysis, dehydrogenative alkylation, reduction, hydrosilane, hypophosphite, calcium hydride.

L'identification d'ingrédients indésirables dont l'exposition répétée peut avoir un impact sur la santé concerne aujourd'hui différentes familles de produits du quotidien : aliments, cosmétiques, détergents... À titre d'exemple, les parabènes, le triclosan ou plus récemment le phénoxyéthanol sont identifiés comme substances susceptibles de modifier le fonctionnement normal du système hormonal. Ces produits sont présents aussi bien dans des lingettes pour bébés, du dentifrice ou encore du fond de teint. Ce risque pour la population implique une modification de la réglementation, mais surtout la recherche d'alternatives à ces produits indésirables.

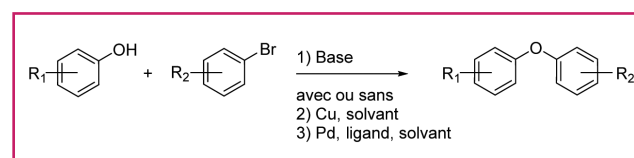
Afin de répondre à cette demande sociétale, le visage de la chimie change en recherchant des produits à faible impact, en considérant des matières premières non pétrosourcées, et en développant de nouvelles méthodologies respectueuses de l'environnement qui permettent de modifier les matières premières biosourcées.

C'est dans ce contexte que l'accès aux éthers aromatiques a fait l'objet d'études au laboratoire. Ce travail a permis la synthèse de ligands chiraux qui ont été notamment employés pour la réduction de cétones en alcools. Les réductions de fonctions organiques et plus particulièrement celles réalisées avec des hydrides de bore et d'aluminium ont conduit le laboratoire à développer des outils alternatifs à l'emploi de ces réactifs très efficaces mais dont l'utilisation à grande échelle est problématique.

Synthèse d'éthers aromatiques

La fonctionnalisation de substrats aromatiques est une transformation chimique développée dans de nombreux

groupes (Buchwald, Hartwig, Taillefer, Bolm, Beller...) et elle concerne tous les secteurs de la chimie industrielle. Les méthodes d'accès à cette famille de composés peuvent être électrophiles ou nucléophiles ou par activation de la liaison C-H [1]. Lorsque le noyau aromatique est activé par un groupe très électroattracteur, la substitution est possible via un intermédiaire de Meisenheimer [2], mais cela n'est applicable qu'à peu de substrats. La réaction de Ullmann [3] catalysée par le cuivre ou des sels de cuivre permet à partir d'halogénures d'aryle d'obtenir la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) (figure 1). Cette réaction, intéressante, présente des limitations. Les bromures ou les iodures, très coûteux, sont généralement nécessaires ainsi que l'emploi de solvants dipolaires aprotiques qui sont aussi chers et/ou toxiques. Ces réactions forment comme « sous-produits » des quantités de sels et d'effluents toxiques qu'il faut traiter spécifiquement.



Ces dernières années, des améliorations à ces méthodes ont été proposées [4]. Ces alternatives sont intéressantes parce qu'elles permettent l'emploi de conditions plus douces et la substitution par des nucléophiles azotés (hétérocycles azotés, amines...) [5].

Une autre approche permettant l'accès à ces substrats a également été développée par Li [6] à partir de dérivés non aromatiques comme une cyclohexanone par une réaction d'alkylation avec un alcool suivie d'une déshydrogénation. La réaction est catalysée par un complexe de cuivre sous atmosphère de O₂ nécessitant un appareillage adapté et présentant des risques d'incendie.

Au laboratoire, une voie d'accès aux éthers aliphatiques de phénols impliquant une catalyse par les acides de Lewis a été développée s'inspirant de résultats publiés au début des années 1900 par Davis [7]. Plus précisément, la formation d'un éther aromatique est observée lorsque du naphthol est chauffé en présence d'un alcool sans solvant additionnel et d'un acide de Lewis ou de Brønsted (figure 2). Les expériences menées ont montré que seuls les alcools primaires réagissent avec le 2-naphthol pour conduire aux éthers correspondants. Dans les conditions réactionnelles, l'alcool aliphatique ne se déshydrate pas (un seul produit est formé) et l'intermédiaire n'est pas un carbocation (les alcools secondaires conduisent à des produits de Friedel-Craft). Le 2-naphthol joue le rôle d'électrophile et l'alcool de nucléophile. Ainsi le mécanisme de la figure 3 peut être proposé. Le proton libéré dans le milieu réagit avec le 2-naphthol pour conduire à un carbocation qui réagit avec l'alcool. L'élimination d'eau puis la réaromatisation du cycle permet la formation de l'éther aromatique.

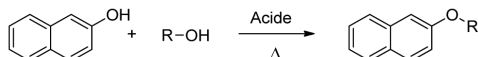


Figure 2 - Conditions générales de formation des éthers aliphatiques de naphthol.

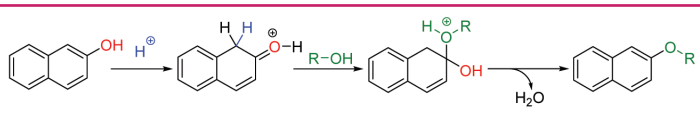


Figure 3 - Mécanisme proposé pour la formation d'éthers aromatiques.

Les conditions développées supposent l'emploi d'un excès d'alcool (10 équivalents) et d'une quantité stœchiométrique de trifluorure de bore ou catalytique de triflate de cérium. Les hypothèses mécanistiques confrontées aux résultats obtenus avec les acides de Lewis nous ont conduits à la recherche d'acides forts recyclables. C'est le Nafion® NR 50 (polymère perfluoré contenant des motifs SO₃H) qui a montré une réactivité intéressante (figure 4). Les conversions et les sélectivités sont très bonnes et les rendements isolés bons ou très bons dans les trois conditions développées. Dans tous les cas, le seul sous-produit est une molécule

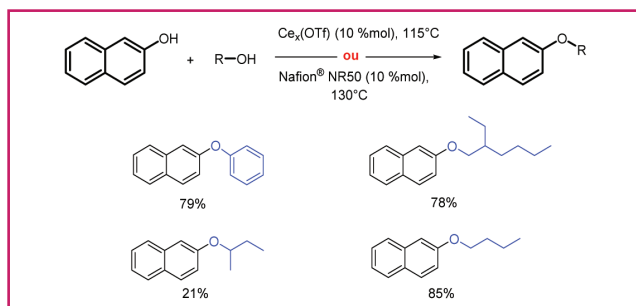


Figure 4 - Conditions générales de formation d'éthers en présence de Nafion®.

d'eau. L'avantage principal de l'utilisation du Nafion® réside dans la recyclabilité du catalyseur sans perte d'activité après au moins quatre utilisations successives.

Cette méthode utilise comme matière première des noyaux aromatiques hydroxylés faciles d'accès et disponibles commercialement [8]. Ceux-ci sont généralement beaucoup moins coûteux que les bromures d'aryle, les iodures d'aryle ou les triflates d'aryle souvent utilisés dans les réactions de substitution nucléophile aromatique. La réaction peut utiliser un des réactifs (le nucléophile ou le phénol en excès et comme solvant), ce qui permet d'éviter l'utilisation de solvants dipolaires aprotiques toxiques comme le DMF ou le HMPA par exemple. Le réactif utilisé en excès (comme solvant) peut être facilement séparé et recyclé généralement par distillation. L'un des principaux avantages de cette réaction est lié au fait que le seul sous-produit est de l'eau, et que le traitement des effluents est donc beaucoup plus simple et moins onéreux. Il est cependant important de noter que la fonctionnalisation de dérivés phénoliques est restreinte aux dérivés naphthol, résorcinol ou encore phloroglucinol (benzène-1,3,5-triol) dans ces conditions.

C'est pourquoi une seconde voie d'accès aux éthers aromatiques a été développée. Ce procédé repose sur la réalisation « one pot » de deux réactions consécutives : une alkylation et une déshydrogénation d'un dérivé de la cyclohexanone. Cette transformation s'effectue en présence d'un alcool et d'un catalyseur métallique supporté, sans solvant additionnel (figure 5).

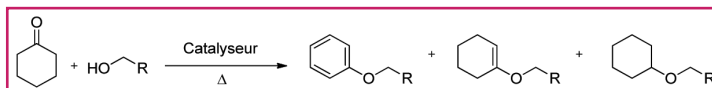


Figure 5 - Réaction entre la cyclohexanone et l'hexanol en présence d'un catalyseur hétérogène.

Initialement, du palladium sur charbon a été additionné à un mélange de cyclohexanone et d'hexanol à 130 °C dans un tube scellé [9]. Les produits identifiés en fin de réaction sont l'éther aromatique, l'éther d'énol et l'éther de cyclohexyle. La présence de ces trois composés laisse supposer que le palladium déshydrogène l'éther d'énol formé pour conduire au produit aromatique correspondant. De plus, lorsque le tube est fermé, l'hydrogène adsorbé à la surface du palladium peut également réduire l'éther d'énol intermédiaire expliquant la présence de l'éther de cyclohexyle. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction en tube scellé a été répétée en ajoutant deux équivalents d'octène pour consommer l'hydrogène formé.

Ainsi, les différentes expériences menées au cours de cette étude ainsi que les données de la littérature nous ont conduits à proposer le mécanisme montré à la figure 6. L'intermédiaire supposé pour cette réaction est la formation de l'éther d'énol obtenu après addition de l'alcool sur la cyclohexanone puis perte d'une molécule d'eau. Si l'addition de l'alcool est difficile, la formation de phénol est observée [10]. Si aucun piège à hydrogène n'est ajouté dans le milieu, l'éther de cyclohexyle est formé par hydrogénation de l'éther d'énol intermédiaire. En présence d'octène, celui-ci est réduit par l'hydrogène adsorbé sur la surface du palladium permettant la formation de l'éther aromatique.

C'est suite à la compréhension du mécanisme de cette réaction que différentes conditions ont été mises au point pour l'alkylation de cyclohexanones. Deux conditions réactionnelles ont été développées pour l'alkylation déshydrogénante de cyclohexanones (figure 7). Pour la première

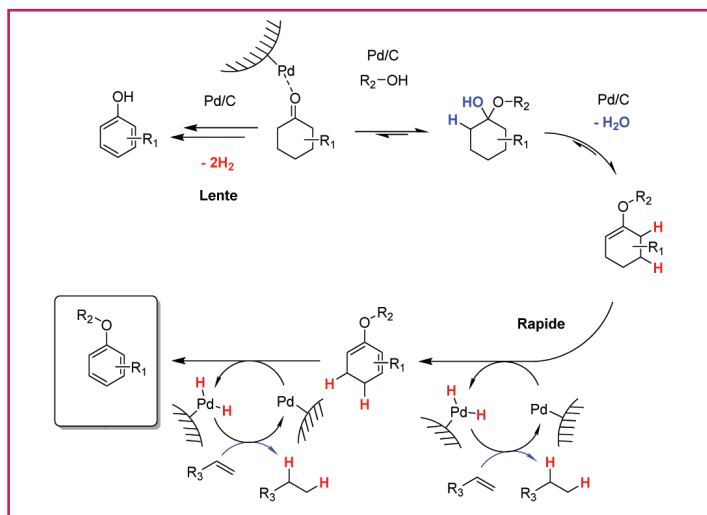


Figure 6 - Proposition de mécanisme de l'alkylation déshydrogénante de cyclohexanones.

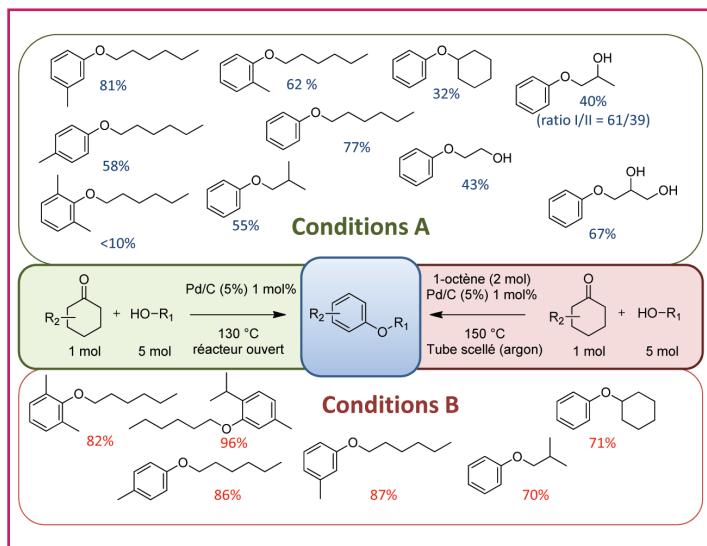


Figure 7 - Conditions développées pour la synthèse d'éthers aromatiques.

en réacteur ouvert (méthode A), la température optimale de travail est de 130 °C avec un ratio cyclohexanone/alcool 1/5 sous air en présence de 1 mol% de Pd/C (5 %). Pour la seconde (méthode B), réalisée en tube scellé en présence d'octène, la quantité de palladium sur charbon est conservée et la température est maintenue à 150 °C.

Ces conditions ont été appliquées à différents alcools et dérivés de la cyclohexanone afin de déterminer les limitations de ces systèmes. Les alcools primaires et secondaires, des diols ainsi que le glycérol conduisent aux produits attendus. Les étherifications avec des alcools primaires comme l'hexan-1-ol et le 2-méthylpropanol conduisent à de bonnes conversions, et les éthers aromatiques correspondants sont isolés avec des rendements similaires pour les deux méthodes. Avec un alcool secondaire, comme le cyclohexanol, le rendement en produit isolé chute à 32 % mais il est doublé en tube scellé. Enfin, bien que les temps de réaction soient plus longs, le 3-phénoxypropane-1,2-diol a été obtenu efficacement à partir du glycérol.

D'autres nucléophiles, plus particulièrement des amines, ont été mis en réaction dans ces conditions. L'arylamine correspondante ayant été obtenue avec un rendement modeste,

un travail d'optimisation a été réalisé. Le ratio cétone/amine est de 1/2 et les anilines peuvent être obtenues soit en réacteur ouvert soit en réacteur fermé en présence d'octène [11] (figure 8).

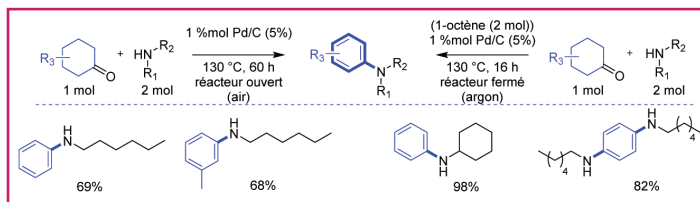


Figure 8 - Conditions développées pour la synthèse d'anilines.

Ceci a permis la préparation d'arylamines à partir d'amines primaires, secondaires et de dérivés cyclohexanones et tétralones (figure 9), et ces conditions ont été par la suite adaptées à la synthèse de diamines chirales. À partir de la α -méthylbenzylamine énantio pure, l'aniline obtenue est racémique. Cependant, l'alkylation déshydrogénante du 1,2-diaminocyclohexane de configuration (R,R) permet l'accès à une diamine chirale. L'intérêt de cette famille de composés a été démontré en les associant à un complexe d'iridium pour la réduction énantiosélective de cétones en alcools [12].

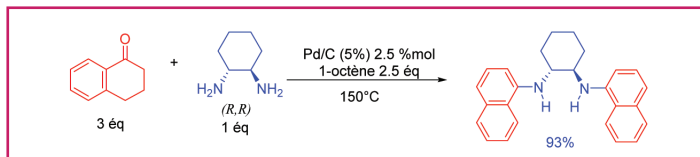


Figure 9 - Conditions développées pour la formation d'arylamines.

Réduction de fonctions organiques

La réduction de fonctions organiques constitue un axe fort des thématiques de recherche développées au laboratoire. L'approche proposée est conçue pour faciliter la manipulation, diminuer les risques, le volume et la toxicité des déchets lors de réductions par des hydrures.

L'utilisation des hydrures d'aluminium et de bore qui sont efficaces d'un point de vue technologique (rendement et sélectivité) pose de nombreux problèmes de sécurité et d'environnement :

- ces hydrures peuvent libérer du dihydrogène de manière violente en réagissant notamment avec l'eau ;
- les solvants utilisés avec ces réactifs sont la plupart du temps des éthers (THF, glymes...) ou des alcools dans le cas des hydrures de bore [13]. Ces solvants hydrosolubles ont un impact élevé sur la sécurité et l'environnement [14] ;
- ces réducteurs sont généralement utilisés en excès (en termes d'hydrure par fonction organique) ;
- la filtration des sels produits lors du traitement aqueux est longue, délicate et implique des opérations de lavage produisant des quantités importantes d'effluents à traiter (coût et stockage des déchets).

Ces hydrures se retrouvent souvent utilisés industriellement [15]. Malgré toutes les alternatives possibles, les hydrures de bore et d'aluminium ainsi que les hydrogénations catalytiques sont les méthodes de réduction les plus utilisées. NaBH₄ et KBH₄ sont probablement les hydrures produits en plus grosses quantités par l'industrie chimique ; le tonnage annuel est de l'ordre de 2 000-3 000 tonnes. La production annuelle de LiAlH₄ est de l'ordre de plusieurs centaines de tonnes par an.

La réduction de la fonction ester est une transformation importante en synthèse organique. Selon les conditions employées, différents produits peuvent être obtenus. Ainsi des aldéhydes, des éthers ou encore des alcools peuvent être préparés à partir d'esters. Si les deux premières transformations sont plus délicates, la dernière est très répandue et souvent réalisée en présence d'hydrures d'aluminium ou de borohydrures.

Les hydrosilylations catalytiques d'esters offrent l'avantage d'être simples à effectuer et, selon la source d'hydrure employée, d'offrir une bonne sélectivité. L'emploi de plusieurs métaux tels que le ruthénium, le rhodium, le titane, le molybdène, le zinc, ainsi que des ions fluorures a ainsi été étudié [16].

Au laboratoire, deux systèmes catalytiques différents ont été mis au point pour la réduction de la fonction ester en alcool, utilisant une seule source d'hydrosiloxanes, le TMDS (tétraméthylsiloxane) [17] (figure 10). Le premier propose l'utilisation d'un complexe de molybdène et le second d'un complexe de vanadium. Ces conditions ont été appliquées à la réduction de différents esters fonctionnalisés aromatiques et aliphatiques. Les deux systèmes présentent globalement les mêmes limitations, avec dans certains cas des réductions plus rapides pour l'un que pour l'autre.

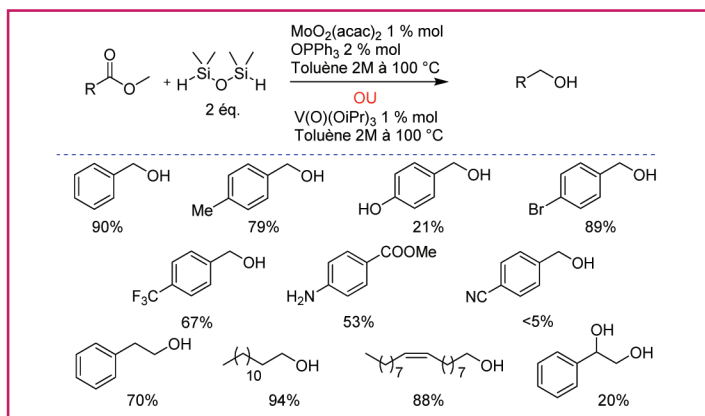


Figure 10 - Conditions mises au point pour la réduction d'esters.

La sélectivité du système envers les halogènes et les doubles liaisons est bonne. En présence d'un nitro, seule la réduction de celui-ci en NH_2 est observée, l'ester restant intact. Avec les deux systèmes réducteurs, lorsqu'un atome d'azote ou un hydroxy est présent sur la molécule, les conversions sont faibles. Ainsi par exemple, aucune réaction n'est observée avec un nitrile. Ces faibles réactivités ont conduit notre équipe à poursuivre ses efforts vers la recherche d'alternatives aux hydrures de bore et d'aluminium. D'autres réducteurs ont ainsi été étudiés en raison du prix relativement élevé du TMDS, et notamment les dérivés des hypophosphites.

L'hypophosphite de sodium est vendu par différentes sociétés et est actuellement utilisé dans différents domaines. Une application très connue est le dépôt chimique de nickel. Cette technique du nickelage chimique a été mise au point en 1946 par les Américains Brenner et Riedel [18]. Curiosité de laboratoire pendant de nombreuses années, la quantité annuelle de nickel déposé aux États-Unis a été en 2003 d'environ 1 000 t, avec une progression annuelle de 10 à 12 %. Le nickelage chimique est un procédé industriel de dépôt de nickel et de phosphore. Il est réalisé avec différentes teneurs en phosphore suivant les caractéristiques recherchées. L'un des avantages de cette technique est la résistance à la corrosion : contrairement au zinc, le nickel chimique

n'est pas un dépôt sacrificiel. À épaisseur égale, le dépôt de nickel chimique est plus homogène que le dépôt de nickel électrolytique grâce à l'absence de pores et à la régularité du dépôt. L'hypophosphite de sodium est également un intermédiaire de synthèse, notamment pour la préparation de l'acide hypophosphoreux. Il est aussi utilisé comme retardant de flamme pour plastiques. Les études menées dans le cadre de REACH aboutissent au classement de l'hypophosphite de sodium comme « substance non dangereuse », tant pour l'environnement que pour l'homme. Cette classification est porteuse de promesses pour son utilisation au-delà des applications de nickelage chimique traditionnelles.

Les hypophosphites sont donc une source de réducteurs facile d'accès. Si l'emploi de formiate est bien documenté, la littérature concernant l'utilisation d'hypophosphite est un peu plus restreinte et plus ancienne. L'hypophosphite de sodium est très soluble dans l'eau, environ à 50 % à 15 °C, un peu moins dans l'éthylène glycol, environ 30 % seulement à 25 °C. Différentes fonctions ont été réduites en présence de complexes de nickel, de ruthénium ou de palladium [19].

Les hypophosphites ont été employés pour la réduction de carbonyles en alcools. Le premier exemple rapporté a été décrit par Henbest en 1970 [20], la 4-*tert*-butyl-cyclohexanone est réduite sous l'action d'acide hypophosphoreux en présence de tétrachlorure d'iridium. En 1985, Boyer a décrit la réduction de cétones aromatiques, et d'aldéhydes en présence d'hypophosphite de sodium, en milieu basique, catalysée par du palladium sur charbon [21]. Khai a développé une méthode permettant de réduire les cétones aromatiques et aliphatiques en présence d'hypophosphite de triéthylammonium grâce à un catalyseur de ruthénium ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$), ce système est chimiosélectif vis-à-vis des nitriles, des halogènes et des nitro [22]. L'inconvénient majeur de cette réaction est l'utilisation d'un sel de triéthylamine, qui est difficile à séparer du milieu réactionnel et peu économe en atomes.

À partir des travaux décrits dans la littérature, des essais préliminaires ont été réalisés au laboratoire. Le palladium sur charbon a été retenu dans un premier temps pour la réduction de cétones. Des conversions totales de l'acétophénone en alcool ont été observées sous ces conditions. La quantité de palladium et la présence d'ammonium jouent un rôle important sur la sélectivité. En effet, un coproduit peut se former si les conditions sont mal contrôlées, il s'agit de l'alcane correspondant. Ainsi, une version commutative a pu être établie en modifiant notamment la nature des solvants et en ajoutant dans le milieu de l'acide hypophosphoreux [23] (figure 11).

Les deux méthodes ont été appliquées à des substrats différemment fonctionnalisés. Les résultats obtenus montrent que les conditions de réduction développées sont efficaces aussi bien pour la formation des alcools que pour obtenir les alcanes correspondants. De façon générale, la déoxygenation est plus rapide lorsque le substituant sur le noyau aromatique est électrodonneur. Lorsque la cétone est conjuguée à des groupements électroattracteurs, les rendements obtenus sont excellents.

Ces transformations présentent de nombreux avantages :

- le catalyseur est hétérogène et peut être recyclé ;
- les réactions sont biphasiques ; les réactifs peuvent être facilement séparés, l'hypophosphite et ses sous-produits dans l'eau, l'alcool ou l'alcane produit dans la phase organique ;
- les solvants sont biosourcés ;
- l'hypophosphite est peu coûteux, non toxique et facile à utiliser.

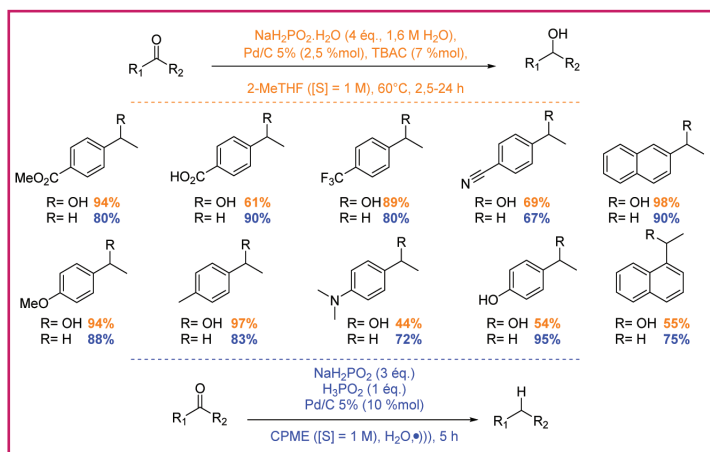


Figure 11 - Réduction versus déoxygenation de différentes cétones.

La réaction présente certaines limitations liées à la nature du métal. Dans les conditions optimisées, les nitro, alcènes, halogènes, nitriles sont réduits. Cependant, une meilleure chimiosélectivité est désirable pour des substrats plus complexes, par exemple à visée thérapeutique.

Ainsi, le ruthénium, métal employé pour la réduction de cétones et moins onéreux que le palladium, a été étudié. Après optimisation et réduction de différents substrats, de meilleures sélectivités ont été obtenues avec le ruthénium et la 2,2'-bipyridine. Cette première étude a conduit à rechercher un autre ligand pour réduire énantiosélectivement différentes cétones [24] (figure 12).

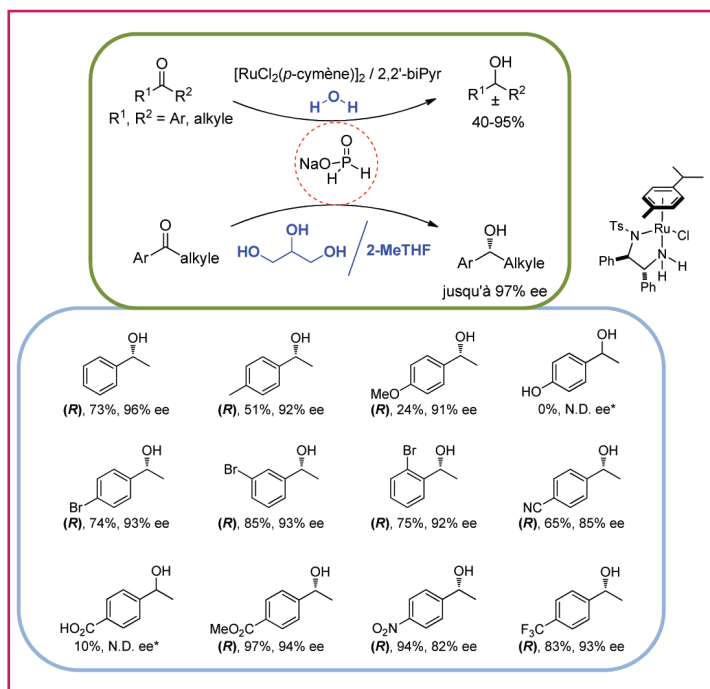


Figure 12 - Réduction énantiosélective de différentes cétones.

L'utilisation du RuCl(p-cymène)[(R,R)-Ts-DPEN] a permis de synthétiser différents alcools avec de bonnes chimiosélectivités et énantiosélectivités. Si la présence de protons (alcools ou acides) semble gêner la réaction, différents groupements fonctionnels sont tolérés dans les conditions développées. Les résultats obtenus sont comparables à ceux précédemment rapportés avec des dérivés de l'acide formique.

Ces résultats montrent que l'hypophosphite peut être utilisée en réduction asymétrique. Pour la première fois, le glycérol est utilisé comme solvant pour l'hypophosphite et associé au 2-MeTHF. Les solvants utilisés sont biosourcés.

Parmi les sources d'hydrures disponibles, le CaH₂ est stable à l'air. Le calcium est très abondant et les sous-produits d'hydrolyse sont solides, faciles à séparer et non toxiques. Le CaH₂, bien que très utilisé comme desséchant, est relativement peu utilisé en chimie organique. Quelques références rapportent la réduction des carbonyles en présence d'hydrure de calcium. La réduction de la benzophénone dans un liquide ionique AlCl₃-Et₃SBr est décrite. Dans ce cas, la réduction passe intermédiairement par la formation d'un hydrure d'aluminium [25]. Okamoto a rapporté la réduction de cétones et d'imines par le CaH₂ commercial en présence de zinc et d'isopropoxyde de titane [26]. Des conditions similaires ont également été développées avec du chlorure de triméthylsilyle et du zinc à température ambiante.

Les propriétés réductrices de l'hydrure de calcium sont connues, cependant elles ont trouvé peu d'applications en chimie organique. La difficulté dans le cas de l'hydrure de calcium serait liée à la variation de sa réactivité suivant sa préparation et sa conservation. L'hydrure le plus réactif est synthétisé à partir de calcium ultra pur distillé puis hydrogéné et gardé en boîte à gants. L'hydrure de calcium commercial est généralement hygroscopique, non pyrophorique et peu réactif. Ces caractéristiques sont un avantage car le CaH₂ peut être manipulé et stocké sans risque ; en revanche, une activation chimique ou physique est nécessaire.

Au laboratoire, nous avons observé que le benzaldéhyde mélangé à une amine en présence de CaH₂ commercial et de platine du charbon conduisait au produit d'amination réductrice [27] (figure 13). Ces conditions sont applicables à différentes amines et différents dérivés carbonylés. La réaction conduit à de bons rendements. Elle est sensible à la nucléophilie de l'amine et à l'encombrement stérique.

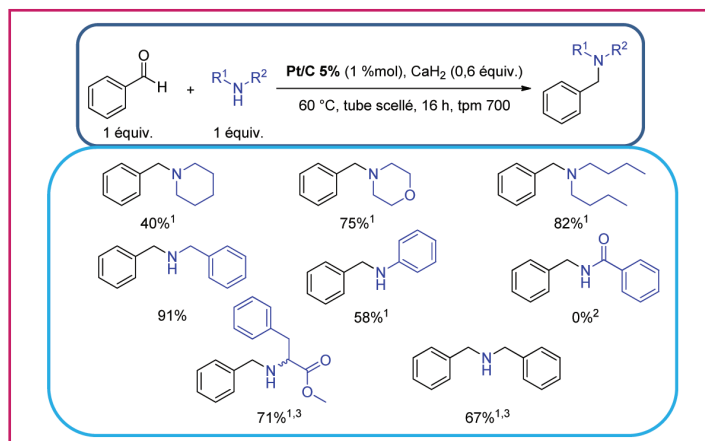


Figure 13 - Amination réductrice.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la réaction de l'amine avec le carbonyle pour conduire à l'imine correspondante après élimination d'eau. L'eau formée réagit avec l'hydrure de calcium pour donner l'hydroxyde de calcium correspondant et une molécule d'hydrogène. Cette molécule d'hydrogène s'adsorbe sur le platine sur charbon et réduit l'imine en amine (figure 14).

L'hydrure de calcium peut être utilisé en amination réductrice de carbonyles ; il est desséchant et libère de l'hydrogène par réaction avec l'eau. Cet hydrogène est ensuite utilisé pour la réduction de l'imine formée en présence d'un métal.

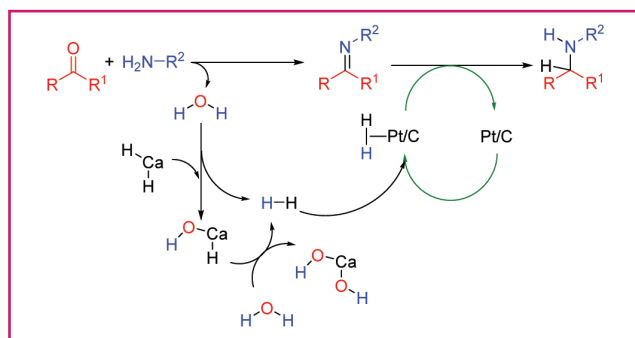


Figure 14 - Mécanisme proposé pour l'amination réductrice.

Cette méthode permet une amination réductrice de type hydrogénation, ne nécessitant pas d'équipement dédié et sans problème de sélectivité due à l'excès d'hydrogène.

Conclusion

Il existe différentes façons de contribuer au développement d'une chimie qui soit plus respectueuse de l'environnement. Bien qu'elle soit peu développée dans cet article, la valorisation de matières premières renouvelables (ex : huile végétale...) est un axe fort de notre équipe. La modification de ces dérivés, généralement riches en oxygène, nécessite le développement d'outils adaptés en limitant notamment l'utilisation de solvants et la production de déchets. La recherche d'alternatives aux produits existants, dont les propriétés physico-chimiques sont adéquates pour l'application visée mais dont l'impact sur l'homme et l'environnement est identifié, constitue également une source d'inspiration forte pour les chercheurs. Enfin pour accéder aux produits cibles, certaines étapes de synthèse supposent l'emploi de réactifs très efficaces mais dangereux pour l'utilisateur ; il est donc important de proposer de nouveaux outils synthétiques.

Les travaux décrits ici sont dus à une équipe constituée également d'étudiants motivés qui ont effectué un travail remarquable. Les échanges riches avec les partenaires industriels impliqués (Minakem, Solvay, Avril) ont contribué au succès de ces projets. L'auteur tient à remercier Marc Lemaire, ses collègues Marie-Christine Duclos et Nicolas Duguet, ainsi que l'ensemble des étudiants du laboratoire.

Références

- [1] Popowycz F., Métay E., Lemaire M., Direct arylation: alternative to classic cross-coupling chemistry and a fruitful synthetic tool for the access to novative bioactive molecules, *C. R. C.*, **2011**, *14*, p. 621.
- [2] Meisenheimer J., Über Reactionen aromatischer Nitrokörper, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, *323*, p. 205.
- [3] Ullmann F., Über eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten, *Ber.*, **1903**, *36*, p. 2382.
- [4] Tlili A., Taillefer M., Ullmann condensation today: arylation of alcohols and thiols with aryl halides, in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, John Wiley & Sons, **2014**, p. 41-91.
- [5] Guram A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L., A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 1348 ; Louie J., Hartwig J.F., Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides: mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 3609.
- [6] Simon M.O., Girard S.A., Li C.J., Catalytic aerobic synthesis of aromatic ethers from non-aromatic precursors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 7537.
- [7] Davis W.A., Etherification of derivatives of β -naphthol, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1900**, *77*, p. 33.
- [8] Cazorla C., Pfordt E., Duclos M.-C., Métay E., Lemaire M., O-alkylation of phenol derivatives via a nucleophilic substitution, *Green Chem.*, **2011**, *13*, p. 2482.

- [9] Sutter M., Sotto N., Raoul Y., Métay E., Lemaire M., Straightforward heterogeneous palladium catalyzed synthesis of aryl ethers and aryl amines via a solvent free aerobic and non-aerobic dehydrogenative arylation, *Green Chem.*, **2013**, *2*, p. 347.
- [10] Izawa Y., Pun D., Stahl S.S., Palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation of substituted cyclohexanones to phenols, *Science*, **2011**, *333*, p. 209.
- [11] Sutter M., Duclos M.-C., Guichet B., Raoul Y., Métay E., Lemaire M., Straightforward solvent-free heterogeneous palladium-catalyzed synthesis of arylamines from nonaromatic substrates by dehydrogenative alkylation, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *11*, p. 1463.
- [12] El-Asaad B., Guichet B., Métay E., Karamé I., Lemaire M., Novel access to N,N'-diaryl-trans-1,2-diaminocyclohexane ligands: a cheap and easy way to prepare ligand for asymmetric transfer hydrogenation, *J. Mol. Cat. A*, **2016**, *411*, p. 196.
- [13] Seyden-Penne J., *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed., **1997**, Wiley.
- [14] Spencer P.J., New toxicity data for the propylene glycol ethers: a commitment to public health and safety, *Toxicol. Lett.*, **2005**, *156*, p. 181.
- [15] Li J.-J., Johnson D.S., Sliskovic D.R., Roth B.D., *Contemporary Drug Synthesis*, Wiley-Interscience, **2004**.
- [16] Pesti J., Larson G.L., Tetramethyldisiloxane: a practical organosilane reducing agent, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1164.
- [17] Pehlivan L., Métay E., Laval S., Dayoub W., Delbrayelle D., Mignani G., Lemaire M., A new solvent-free reaction for the preparation of alkoxy silane from cyclic ethers, alcohols, or carbonyl compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *36*, p. 7400.
- [18] Brenner A., Riddell G.E., Electroless plating on metals by chemical reduction, *Proc. Am. Electropl. Soc.*, **1946**, *33*, p. 4.
- [19] Guyon C., Métay E., Popowycz F., Lemaire M., Synthetic applications of hypophosphite derivatives in reduction, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *29*, p. 7879.
- [20] Henbest H.B., Mitchell T.R.B., Aspects of catalysis. Part I. Reduction of unhindered cyclohexanones to axial alcohols in the presence of a soluble iridium-phosphite catalyst, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, p. 785.
- [21] Boyer S.K., Bach J., McKenna J., Jagdmann Jr E.J., Mild hydrogen-transfer reductions using sodium hypophosphite, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, p. 3408.
- [22] Khai B.T., Arcelli A., A new hydrogen source. 3. Chemoselective reduction with triethylammonium hypophosphite hydrate/Raney nickel and tris(triphenylphosphine)ruthenium dichloride reagents, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, p. 949.
- [23] Guyon C., Baron M., Lemaire M., Popowycz F., Métay E., Commutative reduction of aromatic ketones to arylmethylenes/alcohols by hypophosphites catalyzed by Pd/C under biphasic conditions, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, p. 2088.
- [24] Guyon C., Métay E., Duguet N., Lemaire M., Biphasic glycerol/2-MeTHF, ruthenium-catalysed enantioselective transfer hydrogenation of ketones using sodium hypophosphite as hydrogen donor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *24*, p. 5439.
- [25] Xiao L., Johnson K.E., Ionic liquids derived from trialkylsulfonium bromides: physicochemical properties and potential applications, *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, p. 491.
- [26] Aida T., Kuboki N., Kato K., Uchikawa W., Matsuno C., Okamoto S., Use of CaH₂ as a reductive hydride source: reduction of ketones and imines with CaH₂/ZnX₂ in the presence of a Lewis acid, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, p. 1667.
- [27] Guyon C., Da Silva E., Lafon R., Métay E., Lemaire M., Reductive amination using a combination of CaH₂ and noble metal, *RSC Adv.*, **2015**, *3*, p. 2292.



Estelle Métay

est chargée de recherche à l'Institut de Chimie Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 au Laboratoire de Catalyse Synthèse et Environnement (équipe dirigée par Marc Lemaire)*. Elle a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.

* Université Claude Bernard Lyon 1, Campus de la Doua, ICBMS UMR CNRS 5246, Équipe CASYEN, Bât. Curien (CPE), 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex.
Courriel : estelle.mestay@univ-lyon1.fr