LA PROTECTION/DEPROTECTION

O-BOC DES PHENOLS DANS L'EAU

Introduction

Durant les dernières décennies, les composés phénoliques ont fait l'objet de recherche approfondie dans divers domaines. [159] Ils présentent d'intéressantes propriétés sur le plan médical et agroalimentaire : effets protecteurs contre les maladies cardio-vasculaires, effets anti-inflammatoires, ou encore antiviraux.[160] Ils sont utilisés pour la conservation de certains aliments transformés, comme l'huile d'olive limitant l'oxydation des lipides qu'ils contiennent.[161] La compléxation métallique des phénols peut limiter l'absorption intestinale du fer (effet antinutritionnel) et ainsi favoriser les désordres liés à une carence en fer.[162]

Les propriétés chimiques des phénols sont essentiellement liées à celles des noyaux phénoliques,[163] particulièrement des substituants à effet mésomère attracteur d'électrons (- M) et substituants à effet mésomère donneur (+M). La conjugaison d'une des deux paires libres de l'atome d'oxygène avec le cycle traduit l'effet (+M) du groupe OH. Ce phénomène augmente la délocalisation électronique et produit une charge négative partielle sur les atomes C2, C4, C6. (Fig III-1) L'effet attracteur du substituant augmente l'acidité du phénol, l'effet donneur la diminue.

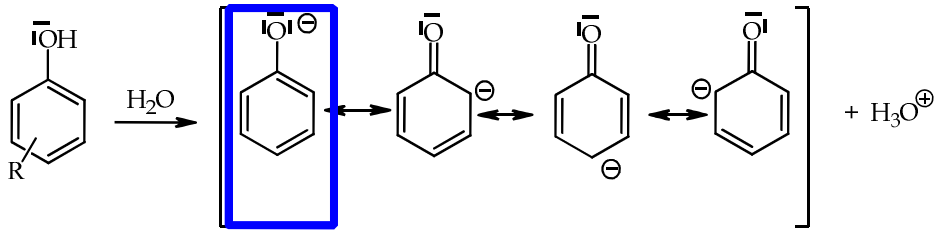


Fig III-1. Délocalisation électronique du phénolate dans l'eau

Les réactions de protection et déprotection du groupement hydroxyle sont rencontrées respectivement avec des fréquences de 30% et 14% en synthèse des prodrogues.[164] Plusieurs

159. (*a*) Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K.; Yamada, Y.; Asao, T. *J. Org. Chem*., **1999**, *64*, 359; (*b*) Keck, G. E.; Wager, T. T.; Rodriquez, J. F. D. *J. Am. Chem. Soc*., **1999**, *121*, 5176; (*c*) Al-Maharik, N. I.; Kaltia, S. A. A.; Mutikainen, I.; Wähälä, K. *J. Org. Chem*., **2000**, *65*, 2305; (*d*) Kozikowski, A.; Tückmantel, W.; George, C. *J. Org. Chem*., **2000**, *65*, 5371; (*e*) Speranza, G.; Morelli, C. F.; Manitto, P. *Synthesis* **2000**, 123; (*f*) Al-Maharik, N. I.; Mutikainen, I.; Wähälä, K. *Synthesis* **2000**, 411; (*g*) Taniguchi, H.; Hosoda, A.; Tuno, T.; Maruta, Y.; Nomura, E. *Anticancer Res*., **1999**, *19*, 3557; (*h*) Horiuchi, H.; Shirase, H.; Okutsu, T.; Matsushima, R.; Hiratsuka, H. *Chem. Lett*., **2000**, 96.

160. Chung K.-T., Wong T. Y., Wei C.-I., Huang Y.-W.et Lin Y. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*., **1998**, *38* (6), 421-426.

161. Servili M., Selvaggini R., Esposto S., Taticchi A., Montedoro G. et Morozzi G. *J. Chromatogr.A*., **2004**, 1054 (1-2), 113.

162. Yusuf Y. *Trends Food Sci. Tech.,* **2006**. 17, 64.

163. Dangles O. *Les Polyphénols en Agroalimentaire,* Lavoisier, **2006**, 29.

164. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.,* **2006**, 4, 2337.

groupements protecteurs ont été développés pour la protection de l'hydroxyle du phénol. L'acylation est l'approche la plus utilisée pour cette réaction, mais l'hydrolyse des phényles acétates sous des conditions alcalines fortes peut provoquer des endommagements fonctionnels. En effet, grâce au développement des groupements protecteurs alternatifs, le Boc est utilisé pour le blocage de l'hydroxyle du phénol.[165] Il est à signaler que très peu de travaux ont été consacrés à la protection/déprotection *O*- Boc des phénols.

Les méthodes décrites dans la littérature présentent quelques inconvénients : les temps de réaction prolongés, l'utilisation de quantités catalytiques couteuses et des solvants organiques toxiques. La nécessité d'améliorer les méthodes existantes et de développer des procédés inédits par des méthodes douces et respectueuses de l'environnement est tout indiquée.

Le concept de la chimie verte a poussé les recherches vers le remplacement des solvants organiques dangereux avec d'autres solvants verts tels que : les liquides ioniques, les liquides supercritiques et l'eau. L'eau, étant non-coûteux, non-toxique, non-inflammable, et renouvelable, est un solvant vert par excellence. Un ouvrage a énuméré presque 1000 références sur seulement des réactions de formation de liaison carbone-carbone dans des milieux aqueux.[166]

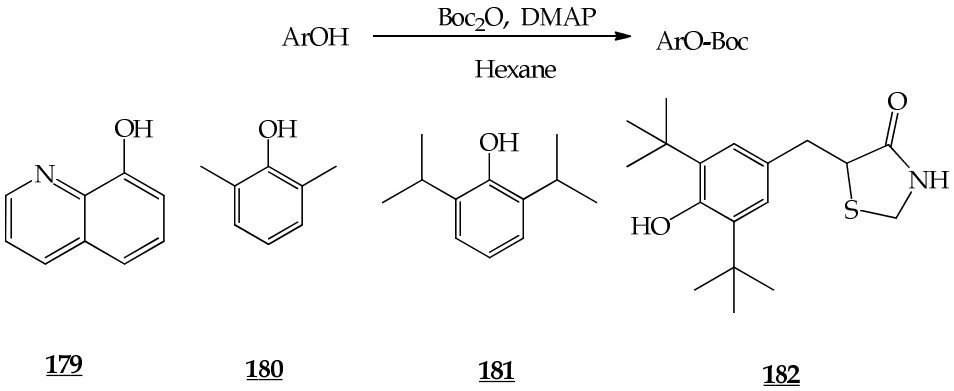
Pour trouver les performances de l'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel, nous avons tenté d'étendre la méthode décrite à la protection *N*-Boc. L'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire dans la protection/déprotection *O*-Boc des phénols peut aboutir à des résultats satisfaisants.

I. LA PROTECTION O-Boc DES PHENOLS

Les études de la protection *O*-Boc des phénols ont été développées à partir des années 90, [167] dans le cadre de cette réaction, les organocatalyseurs ont été utilisés avec des succès limités. Les méthodes couramment utilisées sont résumées ci-dessous :

Parmi les méthodes les plus courantes, l'utilisation du 4-diméthylaminopyridine (DMAP) [168] dans le MeCN ou l'hexane permet d'introduire le groupement Boc sur des phénols encombrés avec des substituant électrodonneurs. (Schéma III-1)

165. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett*., **1998**, 39, 2705-2706.
166**.** Marcus Lindström U. ; *Organic Reactions in Water : Principles, Strategies and Applications*, Blackwell Publishing, **2007**
167. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett.,* **1998**, 39, 2705.
168. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.,* **2000**, *65*, 6368.



179 **180** **181** **182**

Schéma III-1. Protection *O*-Boc en présence du DMAP

L'équipe de Takahata [169]a rapporté une autre méthode assez répandue utilisant le 1-*tert*-butoxy-2-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (BBDI) **184**. Cette méthode conduit à la protection O-Boc d'une variété de phénols avec de bons rendements. (Schéma III-2)

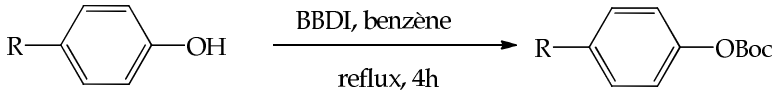
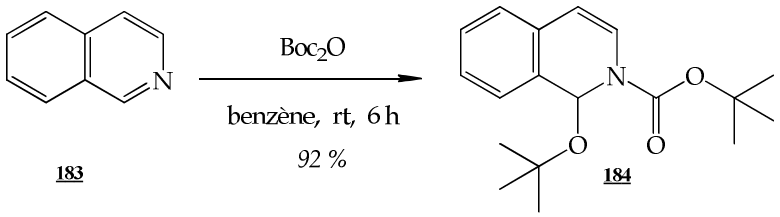


Schéma III-2. Protection des phénols avec le Boc en présence du BBDI

Le BBDI est un organocatalyseur synthétisé par la réaction de $(Boc)_2O$ avec l'isoquinoline **183**.[170] (Schéma III-3)



183 **184**

Schéma III-3. Synthèse du (BBDI)

Chankeshwara et *al*[171] ont développé la protection *O*-Boc par traitement de divers phénols avec le $Boc_2(O)$ en présence de CBr_4 à température ambiante. Ce procédé conduit aux *tert*-butyl phényle carbonates correspondantes avec d'excellents rendements. Les temps de réaction sont réduits à la température indiquée. (Schéma III-4)

169. Saito, Y.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Tetrahedron Lett*., **2010**, 51, 6915.
170 . Saito, Y.; Ouchi,H.; Takahata, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11599.
171. Chankeshwara, S.V.; Chebolu, R.; Chakraborti, A.K.; *J. Org. Chem.,* **2008**, 73, 8615.

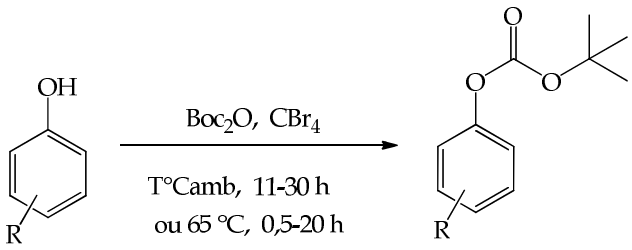


Schéma III-4. O-*tert*-butoxycarbonylation des phénols en présence du CBr_4

Savita et *al* [172] ont effectué la réaction de protection avec le groupement Boc d'hydroxyles d'alcools et phénols en catalyse hétérogène, utilisant 10 mol% de $NaLaTiO_4$. La protection est effectuée dans des temps de réaction relativement longs, supérieur à 7h. (Schéma III-5)

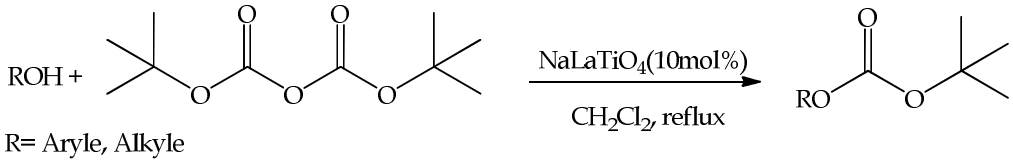


Schéma III-5. Protection *O*-Boc en présence de $NaLaTiO_4$

Avec ce catalyseur la protection présente l'avantage de se faire avec la sélectivité relative au phénol par rapport au cyclohexanol, le phényle carbonate a été récupéré avec un rendement quantitatif de 100%. (Schéma III-6)

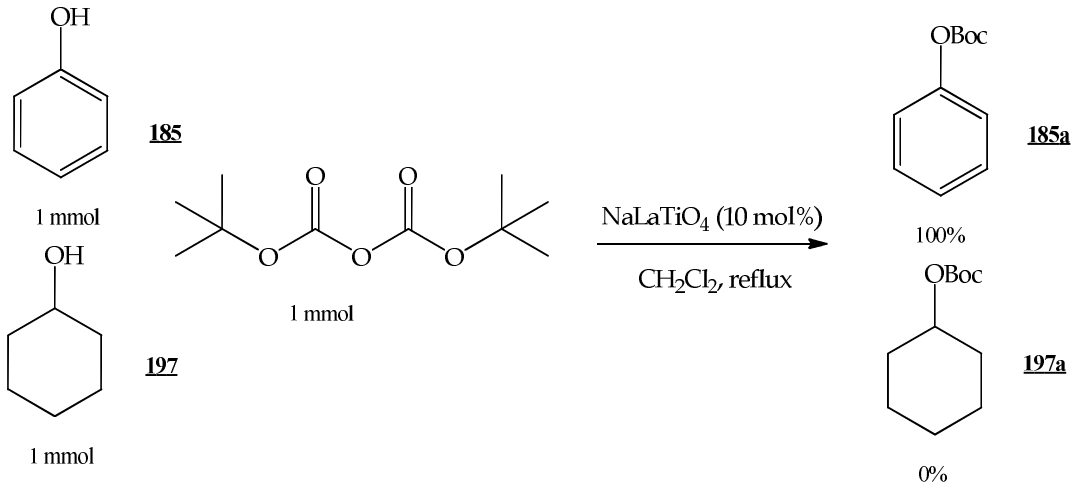


Schéma III-6. Sélectivité de la formation de phényle carbonate

172. Singh, S. J.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.,* **2008**, 49, 4249.

I.1. la protection O-Boc des phénols dans l'eau

La protection *N*-Boc dans l'eau qu'on a développée précédemment, a conduit à la mise au point d'une méthode efficace de la protection *O*-Boc des phénols. Ce procédé possède plusieurs avantages que les autres systèmes catalytiques qui permettent l'introduction du groupement Boc sur les hydroxyles.

I.1.1. Optimisation des conditions opératoires

Un essai témoin est réalisé avec le phénol **185** afin de vérifier que la réaction se déroule dans les conditions opératoires précédemment décrites. La réaction de phénol (1mmol) avec le $Boc_2(O)$ (1mmol) dans 10mL du mélange (eau:acétone) (9.5:0.5) à température ambiante conduit au phényle carbonate avec un rendement de 85% au bout de 4h.

Pour optimiser le système sur le plan de l'efficacité, la même réaction est effectuée dans 5 mL du mélange (eau:acétone). Le carbonate correspondant est obtenu avec un rendement de 95% au bout de 45 min. La différence du temps de réaction entre les deux essais peut être expliquée par la forte dispersion des réactifs dans le mélange. On peut admettre que la quantité d'eau nécessaire à cette réaction est de 5mL.

I.1.2. la protection O-Boc de divers phénols

Plusieurs phénols ont été testés afin d'essayer de rendre la méthode plus performante et de vérifier la sélectivité de la réaction en présence des groupements fonctionnels tels que CHO, *N*HAc, *N*HBoc et NO_2. Les résultats sont résumés ci-dessous (Tableau III-1)

Les résultats obtenus avec les autres dérivés **185**-**194** sont en accord avec le test préalable de la protection O-Boc du phénol. La méthode est donc reproductible. (Schéma III-7)

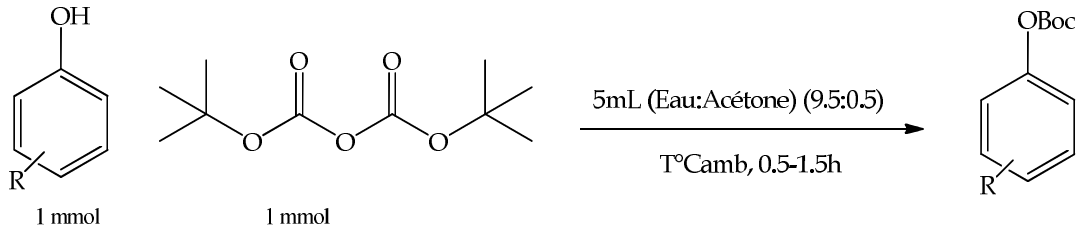
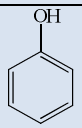
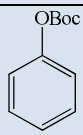
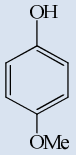
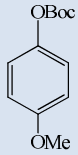
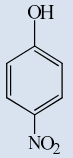
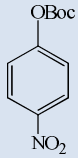
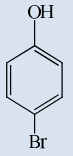
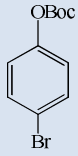
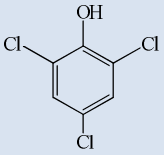
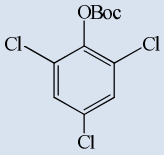
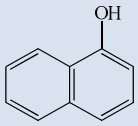
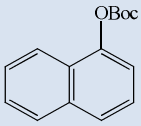
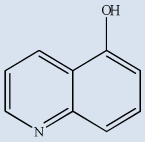
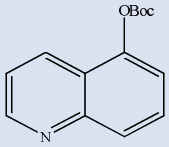
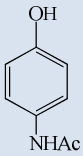
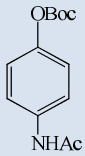
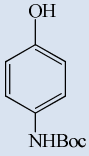
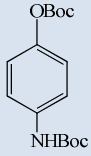
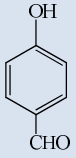
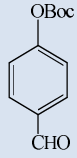


Schéma III-7. O-*tert*-butoxycarbonylation des phénols dans des conditions neutres

Il est important de noter que les phényles carbonates **192a**-**194a** sont récupérés quantitativement à la fin de la réaction, ce qui montre qu'il n'y a pas de réactions secondaires.

Tableau III-1. Résultats de la protection *O*-Boc des phénols dans l'eau

	Substrat	Produit	T (min)/ rendement (%)
185			45/95
186			30/87
187			70/96
188			55/90
189			90/93
190			120/85
191			90/90
192			65/97
193			70/95
194			50/90

- ***Caractérisation***

Les produits **185**-**194** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN^{1}H**, **^{13}C.**

En **RMN^{1}H**, le singulet vers 1.55-1.56 confirme l'introduction du groupement Boc sur le phénol.

En **RMN^{13}C**, la protection O-Boc est confirmée par l'apparition des pics vers 27, 83, 147 relatifs aux carbones du Boc.

I.1.3. La protection O-Boc des phénols bi-substitués

La position des groupements OH sur le substrat **195** semble de même réactivité sur le plan chimique, mais la protection des hydroxyles des composés phénoliques bi-substitués l'hydroquinone **195** et le résorcinol **196** conduit aux produits mono-protégés majoritaires.

L'effet mésomère électroattracteur du carbonate sur le noyau aromatique peut expliquer la faible réactivité du deuxième hydroxyle. (Schéma III-8)

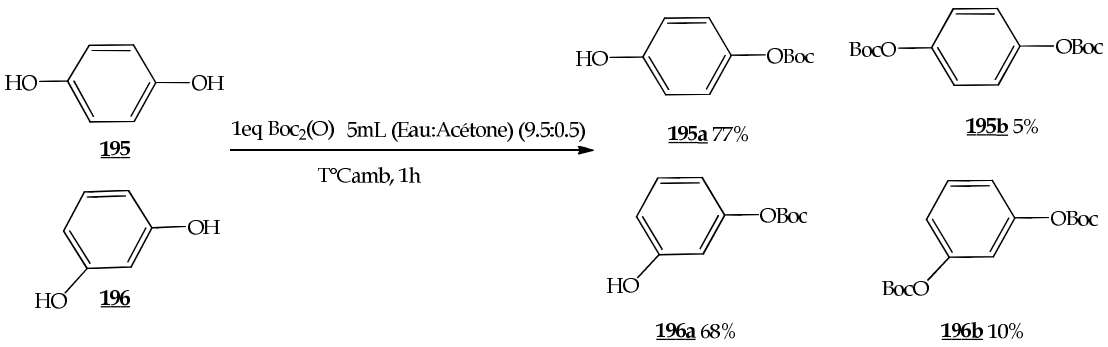


Schéma III-8. Protection *O*-Boc des phénols bi-substitués

I.1.4.Tentative de la protection O-Boc des alcools

L'efficacité des résultats obtenus préalablement pour la protection des phénols nous a incités à élargir le procédé aux alcools **197**, **198** pour estimer la reproductibilité de la méthode. La réaction est en échec même à des températures élevées jusqu'à 65°C. (Schéma III-9)

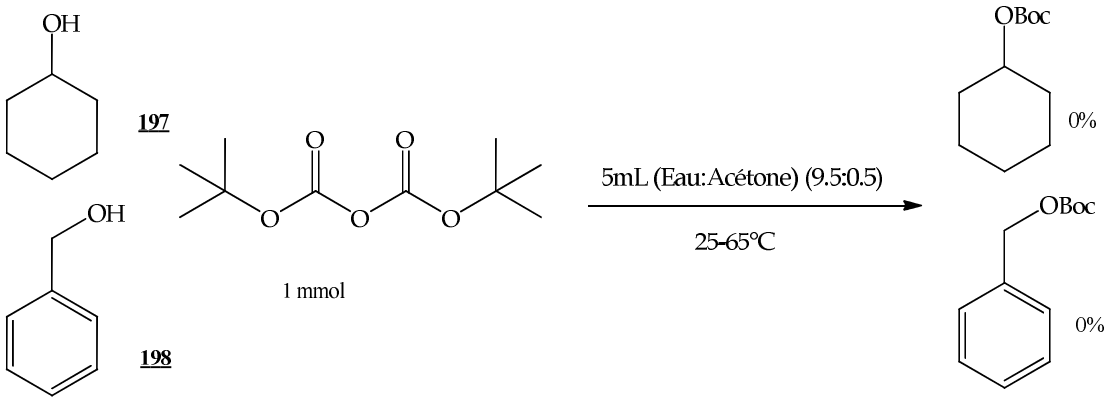


Schéma III-9. Tentative de la protection *O*-Boc des alcools dans l'eau

Il est donc possible, en présence d'hydroxyle de phénol et d'alcool, la réaction de protection *O*-Boc avec les conditions opératoires décrites soit encore plus favorisée que dans les conditions habituelles de la littérature.[171]

I.1.5. Mécanisme réactionnel

Auparavant, nous avions proposé un mécanisme de la protection *N*-Boc dans lequel en présupposant une activation électrophile du $Boc_2(O)$ en présence de l'eau, et il est bien connu que les hydroxyles des phénols possèdent des protons acides. Donc, il est évident que le mécanisme passe intermédiairement par des étapes semblables à celles de la réaction de la protection *N*-Boc comme ci-après. (Schéma III-10)

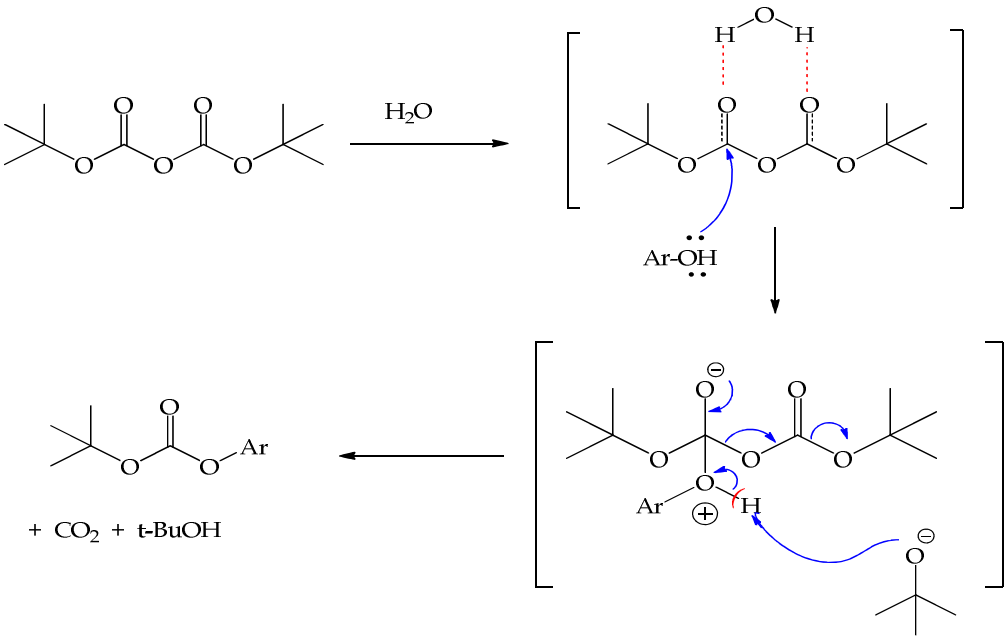


Schéma III-10. Mécanisme réactionnel de la protection *O*-Boc dans l'eau

II. LA DEPROTECTION O-Boc

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été décrites utilisant des conditions acides tel que le TFA[173] et des excès de bases comme le MeONa[174]. Chakraborti et son équipe [175] ont déprotégé des phényles carbonates, substitués avec divers groupements fonctionnels utilisant la combinaison CBr_4(10 mol %)-Ph_3P (20 mol %) pendant 6h à 80°C. Procopio et *al*[176] ont utilisé (Er^{III}-MCM-41) sur un support de silice pour la déprotection du groupement *O*-Boc.

II.1. La déprotection O-Boc des phényles carbonate dans l'eau.

Encouragé par les résultats obtenus au préalable avec la déprotection *N*-Boc dans l'eau sans réactifs additionnels et afin d'estimer la faisabilité de la méthode, nous avons tenté la déprotection dans l'eau. Pour cette réaction de déprotection O-Boc, divers phényles carbonates ont été soumis aux mêmes conditions (1mmol, eau, 70-80°C), le mélange est maintenue sous agitation magnétique. (Schéma III-1)

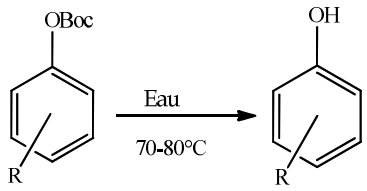


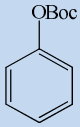
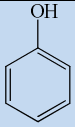
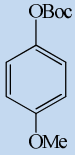
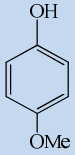
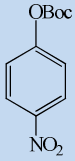
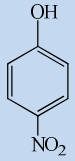
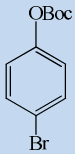
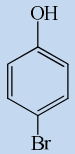
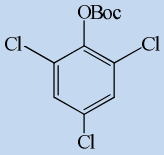
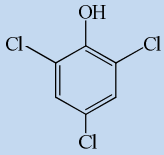
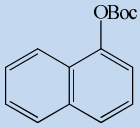
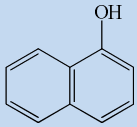
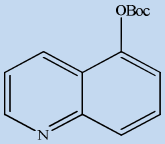
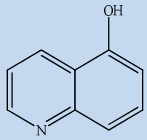
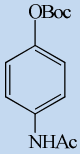
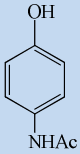
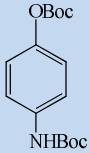
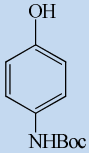
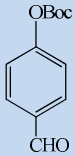
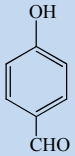
Schéma III-11. Clivage du groupement Boc carbonique dans l'eau

A la lecture de résultats présentés dans le Tableau III-2, on constate que la dé-*tert*-butoxycarbonylation s'effectue avec de très bons rendements, sans affecter certains groupements sensibles à l'hydrolyse comme le *N*-Boc, NH-Ac. Pour la plupart des essais effectués, les phénols sont récupérés purs.

La déprotection O-Boc de *tert*-butyl (4-((*tert*-butoxy carbonyle)oxy)phényle)carbamate est effectué à 75°C sans affecter le groupement Boc carbamique, le *tert*-butyl (4-hydroxyphenyle)carbamate est récupéré avec de bons rendements au bout de 2min. ce résultat tendrait à montrer la sélectivité de la méthode

173. Hansen, M. M.; Riggs, J. R. *Tetrahedron Lett*., **1998**, 39, 2705.
174. Nakamura, K.; Nakajima, T.; Kayahara, H.; Nomura, E.; Taniguchi, H. *Tetrahedron Lett.,* **2004**, *45*, 495.
175. Chankeshwara, S. V.; Chebolu, R.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.,* **2008***,* 73, 8615.
176. Procopio, A.; Cravotto, G.; Oliverio,M.; Costanzo,P.; Nardic, M.; Paonessa, R. *Green Chem*., **2011**, 13, 436.

Tableau III-2. Résultats de la réaction de déprotection O-Boc dans l'eau

	Substrat	Produit	T (min)/rendement (%)
185a			8/98
186a			3/95
187a			5/100
188a			8/90
189a			10/89
190a			10/98
191a			6/97
192a			6/99
193a			2/100
194a			3/90

Conclusion

Ce chapitre regroupe un aperçu bibliographique détaillé sur la protection/déprotection *O*-Boc *via* différents procédés. Nous avons mis au point une nouvelle méthode de protection/déprotection *O*-Boc des phénols qui semble aisée et performante en comparaison avec les méthodes décrites

Les réactions de protection/déprotection *O*-Boc ont été rendues possibles dans l'eau sans réactifs additionnels et ont permis de montrer que ce système est non seulement très effectif, puisque la plupart des rendements sont quantitatifs, mais qu'il est aussi très sélectif et ne génère pas des produits secondaires.