

Hydroxylation régiospécifique en série aromatique par voie organosilicique†

Sylvie Prouilhac-Cros¹, Pierre Babin², Bernard Bennetau¹, Jacques Dunoguès^{1*}

¹ Laboratoire de chimie organique et organométallique (URA 35 CNRS), Université Bordeaux I,
351, cours de la Libération, 33405 Talence Cedex;

² Laboratoire de pharmacie chimique, Université Bordeaux II,
place de la Victoire, 33000 Bordeaux Cedex, France

(reçu le 28 novembre 1994, accepté le 7 février 1995)

Summary – Regiospecific hydroxylation in aromatic series by the organosilicon pathway. Regiospecific hydroxylation of functional arylsilanes by hydrogen peroxide (30%) or by bis(trimethylsilyl) peroxide, in the presence of a stoichiometric amount of fluoride ions, gives the corresponding phenols in good yields.

regiospecific hydroxylation / phenol / hydrogen peroxide / bis(trimethylsilyl) peroxide / arylsilane

Introduction

Les phénols mono- ou polysubstitués sont largement utilisés pour la synthèse de molécules biologiquement actives [2-4]; aussi de nombreuses stratégies ont-elles été décrites pour synthétiser ces composés. Trois principales approches ont été proposées :

- la fonctionnalisation directe du phénol lui-même [5] ou de phénols substitués, généralement réalisée par substitution électrophile sur le noyau aromatique mais qui est, dans bien des cas, soit non régiospécifique, soit difficile voire impossible, à cause de l'influence des effets électroniques des différents substituants présents, bien qu'en milieu superacide il ait été réalisé certaines réactions inusuelles de substitution électrophile de phénols [6, 7];

- par substitution nucléophile comme, par exemple, la fusion alcaline des sels d'acides sulfoniques, l'hydrolyse des sels de diazonium [8] ou l'oxydation des boranes obtenus par lithiation d'halogénures aromatiques [9];

- l'hydroxylation électrophile de dérivés aromatiques par des peroxydes [7].

Au cours de nos travaux sur la fonctionnalisation en série aromatique par voie siliciée [10], nous avons proposé une méthode de synthèse régiospécifique de phénols *méto*-substitués [11, 12]. Cependant, les substrats siliciés avaient été préparés par silylation réductrice en présence de lithium, ce qui limitait la portée des réactions. Il n'existe donc toujours pas à ce jour de méthode d'accès à la fois douce et surtout régiospécifique à ces composés, à l'exception peut-être de celle faisant appel à l'oxydation des boranes, mais qui, elle

aussi, reste interdite lorsque des substituants présents sur le noyau aromatique sont incompatibles avec les lithiens ou les magnésiens.

Tamao *et al* avaient rapporté les premières scissions oxydantes de la liaison C-Si à partir de substrats possédant un atome de silicium lié à des atomes de fluor [13] ou des groupes alcoyles [14]. De nombreux exemples avaient été rapportés en série aliphatique, mais, à notre connaissance, un seul essai avait été décrit en série aromatique [13, 15]. En conséquence, si l'on résolvait le problème de la synthèse générale d'arylsilanes fonctionnalisés à la fois sur le noyau aromatique et sur le silicium, une possible extension de la réaction de Tamao offrait, si l'hydroxylation était gouvernée par l'effet *ipso* du silicium, la perspective d'une méthode d'hydroxylation régiospécifique en série aromatique.

Lors d'une première étude [16], nous avons mis au point la synthèse de (méthyl-diéthoxysilyl)benzènes fonctionnels sur le noyau aromatique par la voie «disilane» (fig 1) :

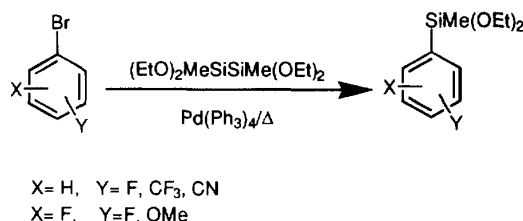


Fig 1

† Dédié au Doyen Calas, qui a fêté son 80^e anniversaire. Fondateur de notre Laboratoire, il a su lui inculquer le dynamisme et le goût de la découverte; son extraordinaire rayonnement scientifique, notamment dans la Chimie organique du silicium, restera à jamais exemplaire, y compris en substitution inusuelle en série aromatique [1].

* Correspondance et tirés à part

Cette voie présente un double avantage :

- le disilane mis en jeu est un composé facilement accessible à partir des résidus de la synthèse industrielle des silicones ;
- la voie disilane autorise la présence sur le noyau aromatique de fonctions réagissant avec les organométalliques.

A l'issue de ces recherches, nous avons entrepris l'étude de l'hydroxylation et nous rapportons ici nos résultats.

Résultats et discussion

Après plusieurs essais de mise au point, nous avons réalisé la scission oxydante de la liaison C_{Ar}-Si en présence d'eau oxygénée et d'ions F⁻, dans les conditions indiquées (fig 2).

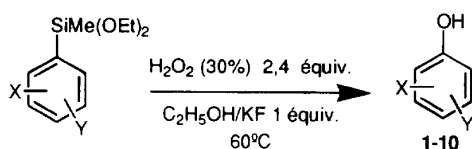


Fig 2

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau I. Les rendements annoncés sont les rendements en produit purifié. Par ailleurs, pour chaque phénol, aucun autre isomère n'a été isolé. Dans nos conditions opératoires, nous n'avons pas observé de protodésilylation mais, par contre, nous avons pu nous rendre compte que, travaillant sur de faibles quantités, il était extrêmement difficile de récupérer la totalité du phénol formé malgré toutes nos précautions.

Tableau I. Oxydation des arylalcoxysilanes avec l'eau oxygénée.

Arylsilanes	Phénols	Rdt (%)
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ OH 1	60
4-CF ₃ -C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ OH 2	62
2-F-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	2-F-C ₆ H ₄ OH 3	75
3-F-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	3-F-C ₆ H ₄ OH 4	60
4-F-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	4-F-C ₆ H ₄ OH 5	56
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ SiMe(OEt) ₂	2,4-F ₂ C ₆ H ₃ OH 6	60
3,5-F ₂ C ₆ H ₃ SiMe(OEt) ₂	3,5-F ₂ C ₆ H ₃ OH 7	70
3-F-4-MeO-C ₆ H ₃ SiMe(OEt) ₂	3-F-4-MeO-C ₆ H ₃ OH 8	70
3-CN-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	3-CN-C ₆ H ₄ OH 9	0
4-CN-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	4-CN-C ₆ H ₄ OH 10	20

Ces résultats appellent les observations suivantes :

– dans tous les cas, l'hydroxylation s'est effectuée de manière régiospécifique. Ce résultat n'était pas évident *a priori* et cela pour deux raisons :

- la protodésilylation était à redouter ;
- l'effet *ipso* du groupe silyle risquait de ne pas s'exercer : on sait qu'il est souvent mis en échec dans le cas du groupe -SiMe₃ avec des électrophiles faibles [17] ;

– cette observation semble confirmer l'hypothèse de l'existence d'un complexe pentacoordiné du silicium [15] par addition d'ion fluorure, puis passage par un état hexacoordiné lors de l'addition du peroxyde ;

– la position des substituants choisis ne semble pas jouer un rôle très important dans le déroulement de la réaction puisque les rendements ne varient pas beaucoup selon les isomères. En ce qui concerne les effets électroniques, si l'on considère le mécanisme retenu (voir fig 5), l'effet inductif paraît jouer le rôle le plus important puisque la réaction d'oxydation a lieu avec un méthoxy ou un nitrile (*vide infra*) ;

– avec les composés cyanés, l'hydroxylation est observée dans les deux exemples retenus mais l'hydrolyse de la fonction nitrile ne permet pas, ou permet très difficilement, d'obtenir les hydroxybenzonitriles attendus ; nous avons observé la formation des acides correspondants. Dans nos conditions opératoires, seul le dérivé *para* est obtenu, mais avec un rendement très faible. On sait par ailleurs que l'eau oxygénée réagit avec la fonction nitrile [18]. Nous avons alors tenté d'effectuer l'hydroxylation « anhydre » des arylsilanes cyanés avec le peroxyde de bis(triméthylsilyl) [19, 20, 21] (fig 3) pour lequel nous avons proposé une nouvelle voie d'accès [22]. Les ions fluorures sont apportés par le complexe Bu₄NF/H₂O ou par le difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF).

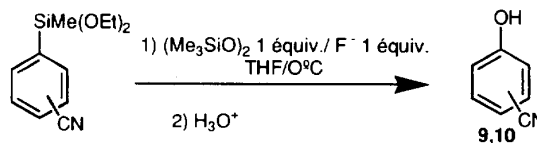


Fig 3

Les résultats obtenus (tableau II) démontrent l'opportunité d'utiliser le peroxyde de bis(triméthylsilyl) pour l'hydroxylation de substrats hydrolysables puisque les rendements observés passent de 0% à 60% pour le dérivé *méto* et de 20 à 70% pour le composé *para*.

Tableau II. Oxydation des arylalcoxysilanes avec le peroxyde de bis(triméthylsilyl).

Arylsilanes	Phénols	Rdt (%)
3-CN-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	3-CN-C ₆ H ₄ OH 9	60
4-CN-C ₆ H ₄ SiMe(OEt) ₂	4-CN-C ₆ H ₄ OH 10	70

En ce qui concerne l'hydroxylation par le peroxyde d'hydrogène, le mécanisme proposé par Tamao [15] implique un état de transition complexe ainsi que l'action de l'eau à la dernière étape (fig 4).

Dans le cas de l'hydroxylation par le peroxyde de bis(triméthylsilyl), un tel mécanisme supposerait une attaque finale par l'hexaméthylidisiloxane très peu vraisemblable. Ceci nous conduit à proposer un mécanisme sensiblement différent (fig 5).

Une telle interprétation, avec le peroxyde d'hydrogène lui-même, serait plus conforme à ce que l'on

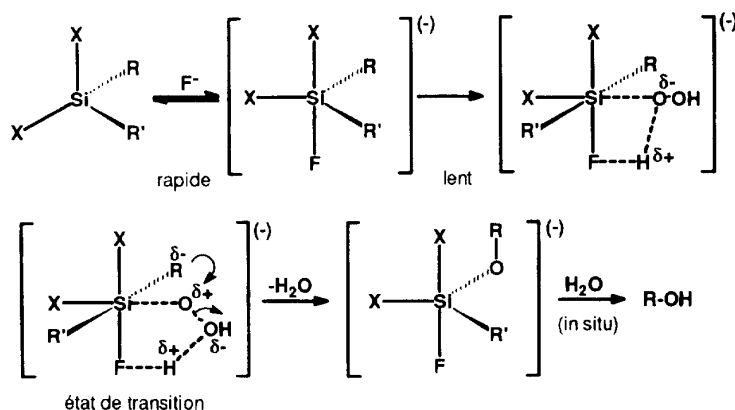


Fig 4

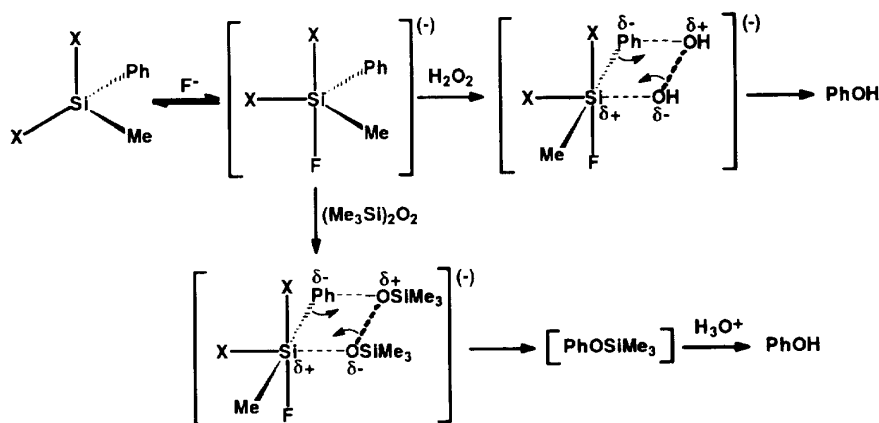


Fig 5

connaît de la réactivité des arylsilanes vis-à-vis des électrophiles.

Conclusion

La méthode d'hydroxylation que nous proposons est plus douce que beaucoup de méthodes déjà décrites et peut donc vraisemblablement être étendue à d'autres substrats que ceux que nous avons envisagés lors de cette étude. En outre, elle est totalement régiospécifique comme la méthode d'oxydation des boranes mais présente l'avantage, par rapport à cette dernière, d'éviter la voie lithienne puisque, dans le cas du dérivé silicié, la liaison C_{Ar}-Si est créée en présence de palladium. De plus, même si la formation d'un dérivé borique est toujours envisageable à partir d'un lithien, il est quand même parfois impératif de passer par le dérivé silicié pour obtenir ensuite le composé borique [9]. Enfin, le dérivé silicié peut être oxydé dans des conditions «anhydres» comme nous l'avons montré.

La stratégie d'introduction d'un groupe hydroxyle par la voie organosiliciée que nous proposons, se situe en complément des autres méthodes déjà décrites, mais de portée plus générale.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 250, équipé d'un ordinateur Aspect 3000, fonctionnant à 250 MHz pour le proton et à 62,9 MHz pour le carbone. Les composés sont mis en solution dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : multiplet. Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 1420, équipé d'un réseau (4000-600 cm⁻¹). Les substrats de départ commerciaux utilisés sont des composés Janssen, Aldrich, Fluka ou Prolabo de pureté ≥ 98%.

La synthèse des (méthyl-diéthoxysilyl)arènes est rapportée dans un travail antérieur [16].

Mode opératoire A. Hydroxylation par l'eau oxygénée

Les phénols **1** à **8** ont été obtenus comme suit : dans un ballon bicol de 100 mL, équipé d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit l'éthanol (20 mL) et le fluorure de potassium (0,6 g, 10 mmol). L'arylsilane (10 mmol) est alors additionné en une fois. L'eau oxygénée (24 mmol, 2,7 mL d'une solution à 30%) est ajoutée, à température ambiante, goutte à goutte, à l'aide d'une seringue. Le mélange est ensuite chauffé au

reflux pendant 18 h. Un précipité apparaît. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Une solution aqueuse de NaOH (1 mol/L) est ajoutée au filtrat sous agitation, jusqu'à atteindre un pH basique. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation et les produits organiques séparés par extraction à l'éther (3 × 20 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée, saturée avec NaCl, puis le phénol est extrait à l'éther (3 × 20 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée de FeSO₄ puis séchée sur MgSO₄. Le phénol est ensuite obtenu après distillation lente du solvant à pression atmosphérique, avec les rendements indiqués dans le tableau I.

Mode opératoire B. Hydroxylation par le peroxyde de bis(triméthylsilyle)

Les phénols cyanés **9** et **10** ont été obtenus comme suit : dans un ballon tricol de 50 mL, équipé d'un système d'agitation magnétique et d'une ampoule à brome isobare et d'un réfrigérant ascendant relié à une colonne à chlorure de calcium, on introduit l'arylsilane (5 mmol) en solution dans 5 mL de THF. Bu₄NF/H₂O (1,1 g, 5 mmol) (ou le TASF (1,4 g, 5 mmol)) est additionné lentement, à 0°C, par petites quantités. Le peroxyde de bis(triméthylsilyle) (1 g, 5,5 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte, pendant 1 h, à une température comprise entre -5 et 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à 0°C, puis ramené progressivement à température ambiante. Le solvant et le peroxyde de bis(triméthylsilyle) en excès sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Une solution aqueuse de NaOH (1 mol/L) est ensuite ajoutée sous agitation, jusqu'à atteindre un pH basique. Les produits organiques sont séparés par extraction à l'éther (3 × 20 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée, saturée avec NaCl, puis le phénol est extrait à l'éther (3 × 20 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée de FeSO₄ puis séchée sur MgSO₄. Le phénol est ensuite obtenu après distillation lente du solvant avec les rendements indiqués dans le tableau II.

Les phénols **1** à **7**, **9** et **10** sont commerciaux et ont été identifiés par comparaison avec des échantillons de référence.

Les spectres IR et ¹H RMN du 3-fluoro-4-méthoxyphénol **8** sont en accord avec les données de la littérature [23].

IR (cm⁻¹) (film) 3 400 (ν OH).

RMN ¹H 3,8 (s, 3H, OCH₃); 6,44-6,66 (m, 2H, H_{ar} en *ortho* du groupe OH); 6,8 (t, 1H, ³J_{H-H} = 9 Hz, ⁴J_{H-F} = 9 Hz, H_{ar} en *ortho* du groupe OCH₃); 1H, OH, échangeable à l'eau lourde.

RMN ¹³C 57,3 (s, OCH₃); C₂ = 104,7 (d, ²J_{C-F} = 21 Hz); C₆ = 110,6 (d, ⁴J_{C-F} = 3,3 Hz); C₅ = 115,2 (d, ³J_{C-F} = 2,7 Hz); C₄ = 141,3 (d, ²J_{C-F} = 10,7 Hz); C₁ = 150,1 (d, ³J_{C-F} = 10 Hz); C₃ = 152,7 (d, ¹J_{C-F} = 245 Hz).

Références

- 1 Voir, notamment, Calas R, *J Organomet Chem* (1980) 200, 11
- 2 Fromantin J-P, (Unicler SA), *brevet français*, 2 420 522 (1980); *Chem Abstr* (1980) 93, 46189s
- 3 Astoin J, Lepage F, Fromantin J-P, Poisson M, *Eur J Med Chem* (1980) 15, 457
- 4 Coutts SM, Dietchweiler RL, (Rorer Pharmaceutical Corp), *brevet américain*, 830 421 (1986); *Chem Abstr* (1988) 108, 26979 z
- 5 Pearson DE, Buehler CA, *Synthesis* (1971), 455
- 6 Jacquesy JC, Jouannetaud M-P, Makani S, *J Chem Soc, Chem Commun* (1980), 110
- 7 Voir par exemple : Jacquesy J-C, Berrier C, Gesson J-P, Jouannetaud M-P, *Bull Soc Chim Fr* (1994) 131, 658 et réfs citées
- 8 March J, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York et Londres, 1992, 4ème éd, pp 654, 669
- 9 Sharp MJ, Cheng W, Snieckus V, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 5093 et réfs citées
- 10 Bennetau B, Dunoguès J, *Synlett* (1993), 171
- 11 Bennetau B, Babin P, Rajarison F, Dunoguès J, (Rhône-Poulenc Chimie), *brevet français*, 2 668 484 (1992); *Chem Abstr* (1993) 118, 59417z
- 12 Bennetau B, Rajarison F, Dunoguès J, Babin P, *Tetrahedron* (1994) 50, 1179
- 13 Tamao K, Kakui T, Akita M, Kanatani R, Yoshida J, Kumada M, *Tetrahedron* (1983) 39, 983
- 14 Tamao K, Ishida N, Tanaka T, Kumada M, *Organometallics* (1983) 2, 1694
- 15 Tamao K, Hayashi T, Ito Y, dans *Frontiers of Organosilicon Chemistry*, Royal Society of Chemistry; Cambridge, 1991, p 197
- 16 Cros S, Bennetau B, Dunoguès J, Babin P, *J Organomet Chem* (1994) 468, 69
- 17 Voir réf 10 et réfs citées
- 18 March J, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York et Londres, 1992, 4ème éd, p 887
- 19 Apatu JO, Chapman DC, Heaney H, *J Chem Soc Chem Commun* (1981), 1079
- 20 Taddei M, Ricci A, *Synthesis* (1986), 633
- 21 Olah GA, Ernst TD, *J Org Chem* (1989) 54, 1204
- 22 Babin P, Bennetau B, Dunoguès J, *Synth Commun* (1992) 22, 2849
- 23 Freedman J, Stewart KT, *J Heterocycl Chem* (1989) 26, 1547