



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BATNA 1

FACULTE DES SCIENCES DE LA MATIERE

DEPARTEMENT DE CHIMIE

Filière : Chimie

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par

M^{elle} MEZAACHE ROUFIA

Thème

**Développement de nouveaux groupes protecteurs
et de nouvelles conditions de protection-déprotection
pour la synthèse organique : application en synthèse**

Soutenue publiquement le 14/05/2017

Devant la commission d'examen :

Mohammed BENKHALED	Prof. Université de Batna 1	Président
Abdelhamid BENKOUIDER	M.C.A. Université de Batna 2	Rapporteur
Patrick PALE	Prof. Université de Strasbourg (France)	Co-Rapporteur
Jean Marc WEIBEL	Prof. Université de Strasbourg (France)	Examineur
Yassine BOUZAHER	Prof. Université de Batna 1	Examineur
Belgacem LEGSEIR	Prof. Université de Annaba	Examineur

Année Universitaire : 2016/2017

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de synthèse et réactivité organiques de la faculté de chimie de l'université Louis Pasteur de Strasbourg -France.

Mes remerciements vont en premier lieu au Dr **Abledhamid BENKOUIDER** pour sa confiance, ses efforts et ses encouragements, et pour le soutien qu'il m'a témoigné tout au long de cette étude placée sous sa direction. Je lui exprime également toute ma reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée en plaidant ma cause auprès du laboratoire de synthèse et réactivité organiques (Strasbourg-France).

Je remercie sincèrement et de tout mon cœur l'équipe dirigeante du laboratoire tout d'abord le professeur **Patrick PALE** pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et proposé ce sujet de recherche, et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires, pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis de réaliser ce travail dans de meilleures conditions. Je lui adresse toute ma reconnaissance pour sa grande disponibilité, pour son aide et pour les discussions enrichissantes et fructueuses entretenues durant ma présence dans son laboratoire. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

J'adresse également mes vifs remerciements et toute ma gratitude au professeur **Jean-Marc WEIBEL** pour son encadrement, son dynamisme, son soutien, sa patience, son humour, ces précieux conseils, sa collaboration fructueuse, sa compétence et sa grande disponibilité qui ont été des atouts précieux pour moi. Un grand merci à Jean marc, la personne auprès de qui j'ai le plus appris durant ces années, et j'ai eu le grand plaisir de parler chimie au sein du laboratoire.

Je remercie profondément le professeur **Mohamed BENKHALED** de l'université de Batna pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance de thèse de doctorat.

Je désire témoigner toute ma gratitude aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de juger mes travaux : le professeur **Belgacem LEGSEIR** de l'université de Annaba et le professeur **Yassine BOUZAHER** de l'université de Batna.

J'adresse mes remerciements aussi à Aurélien Blanc et Valérie Bénéteau et Benoit Louis pour leur aide, soutien et collaboration.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à toute l'équipe du laboratoire de synthèse et réactivités organique, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant ma thèse, et qui ont beaucoup apporté à mes travaux. Je pense tout particulièrement à Yann Bikard, Simon Specklin, Alban, Karmen, Thomas, Aurélien-Alix, Nicolas Cheval, Julie Obszynski, Annie , Nicolas kern, Damien Hueber, Maryline Boltz, Marie Haufman, Yénimégué Albert Dembelé, Claire Bernardon, Sophie.

Mes remerciements vont également à toutes mes amies, particulièrement Fatima, Fatiha, Nouara, Abla, Habiba, Khadidja.

Je remercie également Hamada haba et Harkat hassina et tous les autres car trop nombreux pour les nommer tous.

J'adresse mon immense gratitude aux services de RMN et de spectrométrie de Masse de l'université de Strasbourg pour leur compétence et leur disponibilité.

Je tiens à remercier le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Algérien pour la bourse qui m'a été accordée dans le cadre du PROFAS 2011/2013 afin de finaliser ma thèse.

Pour finir je tiens à remercier mes parents, mes frères : Raouf, Mouhssene, Oualid, Hichem et mes sœurs : Yasmina, Ibtissem, Salima, Malia, Meriem pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'ont apportés. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection.

Dédicaces

Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs jours d'apprentissage ; votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et prospérer dans la vie, chaque ligne de cette thèse, chaque lettre et chaque mot vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A la mémoire de mon oncle Fateh

A mes chers frères : Raouf, Mouhssen, Oualid, Hichem

A mes chères sœurs : Yesmina, Ibtissem, Salima, Malia et Meriem

A mes chères nièces : Fadoua, salsabil, daynége, ala, maram, mayassine

A mes chers neveux : Fadi, acheraf, anes, tadj, Iles, chahine, siradj

A mes chères cousines : Hana, Sara, Nedjoua, Mouna

A toute ma famille et amies

A tous ceux qui me sont chers

Abréviations

Réactifs

Acide trifluoroacétique	TFA
Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	APTS (TSOH)
Bis(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)	Pd(dppf)Cl ₂
Chlorure de <i>para</i> -méthoxybenzyle	PMBCl
Chlorure de triméthylsilyle	TMSCl
Dichlorodicyanoquinone	DDQ
1.8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène	DBU
4-Diméthylaminopyridine	DMAP
Fluorure de tetra- <i>n</i> -butylammonium	TBAF
Hexaméthylidisilazane	HMDS
Iodure de méthyle	MeI
N,N'-di-isopropylethylamine	DIPEA
Nitrate de cerium et d'ammonium	CAN
<i>Para</i> -toluènesulfonate de pyridinium	PPTS
Tribromure de bore	BBr ₃
Triflate de triméthylsilyle	TMSOTf
Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)	Pd ₂ (dba) ₃

Groupements protecteurs

Méthoxyméthyle	MOM
Dihydropyrane	DHP
Bis(4-méthoxyphényl)méthanol	BMPMOH
Benzyloxycarbonyle	Cbz
Butyloxycarbonyle	Boc

9-Fluorénylméthoxycarbonyle	Fmoc
Benzyle	Bn
Benzoate	Bz
Diphénylméthanol	DPMOH
Fluorénylméthyle	fm
<i>para</i> -Méthoxybenzyle	PMB
Tertiobutyldiméthylsilyle	TBDMS=TBS
Tertiobutyldiphénylsilyle	TBDPS
Tetrahydropyrane	THP
Tosyle	TS
Triéthylsilyle	TES
Triisopropylsilyle	TIPS
Triméthylsilyle	TMS
Triphénylméthyle (Trityle)	C(Ph ₃)
Triphénylsilyle	TPS
Trityle	Tr

Ethers

Ether de bis(4-méthoxyphényl)méthyle	éther de BMPM
Ether de diphénylméthyle	éther de DPM
Ether mono bis(méthoxyphényl)méthyle	monoBMPM
Ether di bis(méthoxyphényl)méthyle	diBMPM
Dimère de l'éther bis(méthoxyphényl)méthyle	(BMPM) ₂ O

Solvants

Dichloroéthane	DCE
Dichlorométhane	DCM
Diméthylformamide	DMF

Diméthylsulfoxyde

DMSO

Tetrahydrofurane

THF

SOMMAIRE

Chapitre I

I-1-Introduction.....	1
I-2-Protection d'alcool en éthers.....	11
I-2-1-Les éthers de méthyle.....	11
I-2-1-1- Formation.....	11
I-2-1-2-Clivage.....	12
I-2-2-Les éthers de benzyle	12
I-2-2-1- Formation.....	12
I-2-2-2-Clivage	16
I-2-3-Les éthers de <i>p</i> -méthoxybenzyle (PMB).....	17
I-2-3-1-Formation.....	17
I-2-3-2-Le clivage.....	18
I-2-4-Les éthers de trityle.....	19
I-2-4-1-Formation.....	19
I-2-4-2-Clivage.....	20
I-2-5-Les éthers de méthoxyméthyle (MOM).....	20
I-2-5-1-Formation.....	21
I-2-5-2-Le Clivage	22
I-2-6-Le groupe tetrahydropyranyle (THP).....	22
I-2-6-1-Formation.....	22
I-2-6-2-Clivage.....	24
I-2-7-Les éthers silylés.....	24
I-2-7-1-L'éther de triméthylsilyle (TMS).....	25
I-2-7-1-1-Formation.....	25
I-2-7-1-2-Clivage.....	27
I-2-7-2-L'éther de triéthylsilyle (TES).....	28
I-2-7-2-1-Formation.....	28
I-2-7-2-2-Clivage.....	28
I-2-7-3-Les éthers de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS).....	29
I-2-7-3-1-Formation.....	29

I-2-7-3-2-Clivage.....	29
I-2-7-4-L'ether de triisopropylsilyle (TIPS).....	30
I-2-7-4-1-Formation.....	30
I-2-7-4-2-Clivage.....	30
I-2-7-5-L'ether de Tertiobutyldiphénylesilyle (TBDPS).....	31
I-2-7-5-1-Formation.....	31
I-2-7-5-2-Clivage.....	32
I-3-Protection des diols.....	33
I-3-1 Les acétals isopropylidène.....	33
I-3-1-1-Formation.....	33
I-3-1-2-Clivage.....	34
I-3-2-Les acétals benzylidène.....	35
I-3-2-1-Formation.....	35
I-3-2-2-Clivage.....	36
I-3-3-Les acétals de type méthylène.....	37
I-3-3-1-Formation.....	37
I-3-3-2-Clivage.....	38
I-3-4-Les acétals cyclopentylidène et cyclohexylidène.....	39
I-3-4-1-Formation.....	39
I-3-4-2-Clivage.....	40
I-4-Conclusion.....	42

Chapitre II

II-1-Introduction.....	44
II-1-1-Les métaux de transition.....	44
II-1-1-1-Le Palladium.....	46
II-1-1-1-a-Les réactions de formation de liaison carbone-carbone catalysées par le palladium.....	46
II-1-1-1-a-1-La réaction de Mizoroki-Heck.....	46
II-2-1-1-a-2-La réaction de Suzuki Miyaura.....	48
II-1-1-1-b-Les réactions de formation de liaison carbone-hétéroatome catalysées par le palladium.....	49
II-1-1-2-Le Cuivre.....	49
II-1-1-2-a-Formation de liaison C-C (Réaction de Sonogashira)	50

II-1-1-2-b-Formation de liaison C-N.....	52
II-1-1-2-c-Formation de liaison C-O.....	53
II-2-Le benzhydrol et ses dérivés.....	54
II-2-1-Les dérivés du benzhydrol d'intérêts biologiques.....	54
II-2-2-Les benzhydrols comme groupements protecteurs.....	56
II-2-2-1-Formation des éthers de benzhydryle par la catalyse acide.....	57
II-2-2-1-1-Utilisation des acides de Bronsted.....	57
II-2-2-1-1-a-Acide sulfurique (H ₂ SO ₄).....	57
II-2-2-1-1-b-Acide phosphorique (H ₃ PO ₄).....	58
II-2-2-1-1-c-Acide <i>paratoluènesulfonique</i> (<i>p</i> -TSA).....	58
II-2-2-1-2-Catalyse hétérogène.....	59
II-2-2-1-2-a-Synthèse d'éther de DPM en utilisant un catalyseur hétérogène sur support solide.....	59
II-2-2-2-Synthèse d'éther de DPM et ses dérivés en utilisant la méthode de Williamson.....	59
II-2-2-3-Déprotection des éthers de DPM.....	60
II-3-Résultats et discussions.....	61
II-3-1- Catalyse au palladium.....	61
II-3-1-1-Formation des éthers de DPM en utilisant les acides de Lewis.....	61
II-3-1-2-Le diphenylméthanol comme groupement protecteur	62
II-3-1-2-1-Choix du solvant et du catalyseur.....	62
II-3-1-2-1-a-Screening de sels de métaux de transitions.....	62
II-3-1-2-2-Screening de solvants et choix d'un nouveau catalyseur...	64
II-3-1-2-3-Recherche de meilleures conditions pour la protection des alcools en éthers de DPM.....	65
II-3-1-2-4-Proposition et généralisation du mécanisme.....	67
II-3-1-2-5-Extension et limites de la protection d'alcools en éthers de DPM.....	69
II-3-1-3-Extension aux autres dérivés du type diarylméthyle.....	72
II-3-1-4-Déprotection des éthers de diarylméthyle.....	75
II-3-2-Catalyse au cuivre.....	79
II-3-2-1-Screening de solvants et le choix du bon catalyseur.....	80

II-3-2-2-Extension aux autres types d'alcools.....	83
II-3-2-3-Mécanisme proposé.....	85
II-3-2-4-Déprotection des éthers de BMPM en utilisant le Cu (II)	86
II-4-Conclusion.....	89

Chapitre III

III-1-Introduction.....	92
III-2-Etude bibliographique.....	93
III-2-1-Transprotection des acétonides en acétate en utilisant HClO ₄ -SiO ₂	93
III-2-2-Transprotection du groupement isopropyle en utilisant TMSOTf.....	94
III-2-3-Transprotection des éthers de silyles en éthers de tosylole en utilisant la base DBU.....	95
III-2-4-transprotection du groupement (Fmoc) en Boc en utilisant le fluorure de potassium (KF).....	96
III-2-5-Transprotection en utilisant les sels de métaux de transitions.....	97
III-2-5-1-Transprotection des éthers de THP et silylés en acétates en utilisant le zirconium(Zr).....	97
III-2-5-2-Transprotection d'allyloxycarbonate en Boc et Cbz en utilisant le Palladium	98
III-2-5-3-Transprotection des éthers de TBDMS en acétate en utilisant le Fer.....	99
III-2-5-4-Transprotection en utilisant les sels de cuivre.....	100
III-2-5-4-1-Transprotection des éthers de silyles et de THP en acétate en utilisant le triflate de cuivre (II) (Cu(OTf) ₂).....	100
III-2-5-4-2-Transprotection des éthers de benzyles et silyles en acétate en utilisant le bromure de cuivre (II) (CuBr ₂)	101
III-3-Résultats et discussions.....	102
III-3-1-Transprotection des éthers de silyles en éthers d'aryles (éthers de BMPM) en utilisant CuBr ₂	102
III-3-2-L'importance de la nature du groupement silylé dans la transprotection....	103
III-3-3-Proposition du mécanisme.....	105
III-3-4-Screening de groupements protecteurs.....	106
III-3-5-Applications et limites de la transprotection d'éther de BMPM.....	108
III-3-6-Extension à la transprotection des acétals.....	111

III-3-7-Optimisation des conditions de transprotection des acétals en éthers de BMPM.....	112
III-3-7-1-Screening de réactifs dérivés de BMPM.....	112
III-3-8-Proposition du mécanisme.....	116
III-3-9-Screening des catalyseurs.....	117
III-3-10-Applications et limites de la transprotection des acétals en éthers de BMPM.....	119
III-4-Conclusion.....	123

Chapitre IV

IV-Partie expérimentale.....	125
IV-1-Informations générales.....	125
IV-2-Produits de départs.....	127
IV-3-Produits de protection.....	132
IV-4-Produits de transprotection.....	152
Conclusion générale.....	175

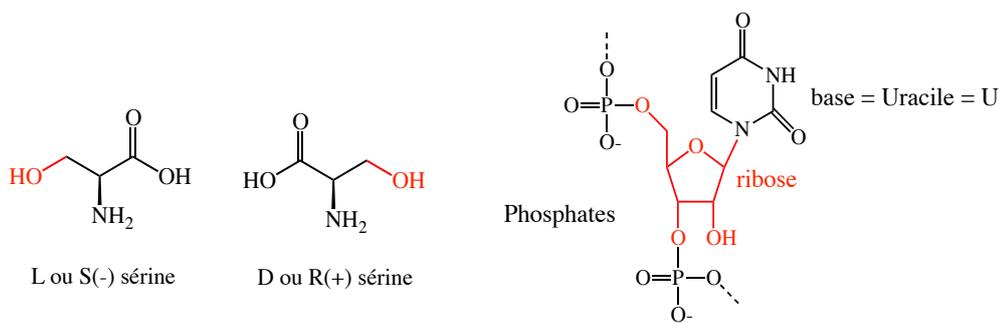
CHAPITRE I

Introduction et clivage des groupements protecteurs

I-1-Introduction

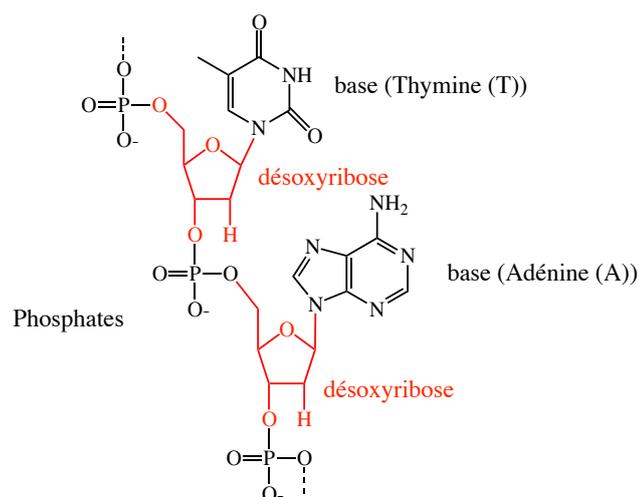
Les molécules organiques sont composées d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'hétéroatome. Ces composés sont classés, de façon très académique, en fonction. Ainsi l'ensemble des molécules hydrocarbonées est regroupé dans la famille des alcanes, des alcènes, et des alcynes. En présence d'hétéroatomes, il y a de très nombreuses familles dont les halogénoalcanes, les nitroalcanes, des dérivés carbonylés, des amines, des thiols, des alcools... Cette dernière famille est omniprésente dans notre vie de tous les jours. Cette fonction est présente :

- ❖ dans les briques de base de la vie telles que certains acides aminés, en particulier la sérine qui est présente dans les protéines, le ribose présent dans l'acide ribonucléique (ARN), ou encore le désoxyribose présent dans le support de l'information génétique de l'acide désoxyribonucléique (ADN).



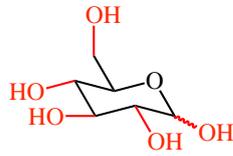
La sérine

Structure chimique d'un brin d'ARN

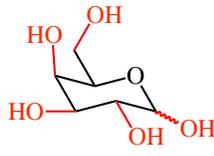


Structure chimique d'un brin d'ADN

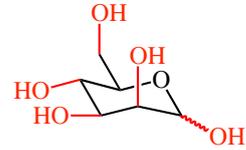
❖ dans des composés naturels tels que les sucres : glucose, galactose, mannose



Glucose

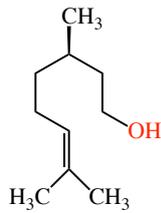


Galactose

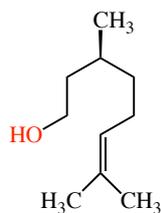


Mannose

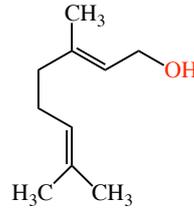
les parfums : citronellol, géraniol, linalol, menthol, bornéol, nérol.



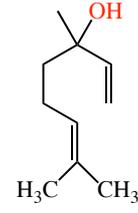
(+)-Citronéllol



(-)-Citronéllol

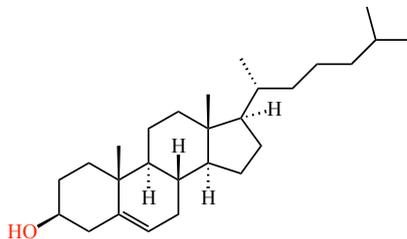


Géraniol

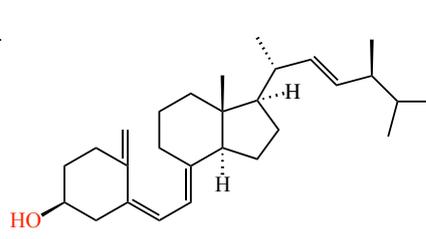
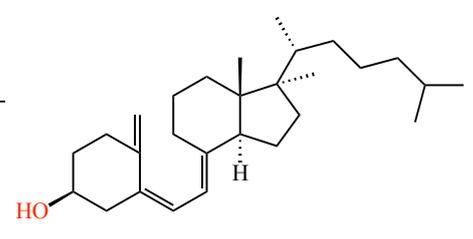


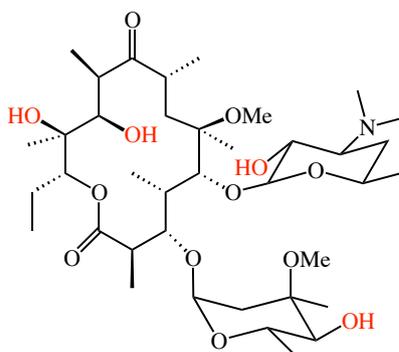
Linalol

les biomolécules : cholestérol, vitamine D, macrolides.



Cholestérol

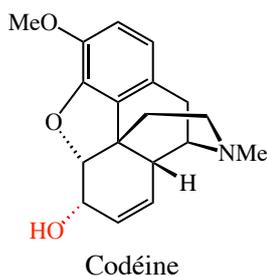
Vitamine D₂ (Ergocalciférol)Vitamine D₃ Cholécalciférol



Clarithromycine (macrolide antibiotique)

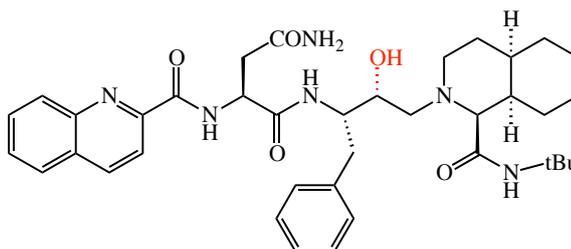
❖ dans des médicaments

Empirine® : constitué d'un mélange de deux molécules, la codéine et l'aspirine, c'est un analgésique ou antalgique stupéfiant.



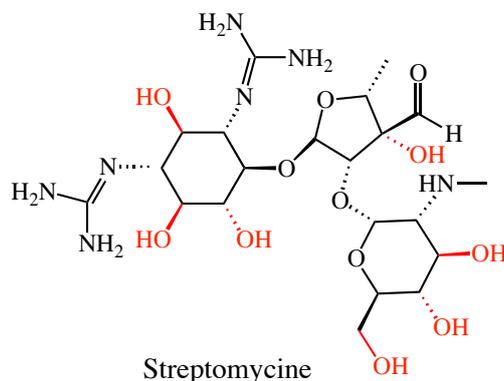
Codéine

Saquinavir : premier médicament inhibiteur du VIH-1, approuvé pour le traitement du SIDA par la FDA (*Food and Drug Administration*, Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).

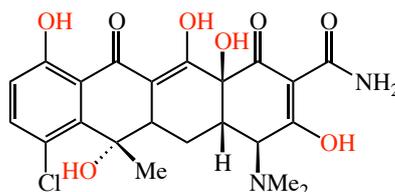


Saquinavir

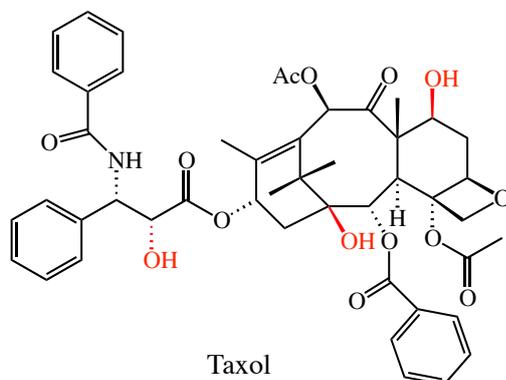
Streptomycine : Premier antibiotique utilisé contre la tuberculose. Cette découverte par Selman Waksman lui a permis d'obtenir le prix Nobel de physiologie en 1952.



Chlortétracycline ou Aureomycine: est un antibiotique, utilisé dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites.



Taxol : médicament contre le cancer. Sa synthèse totale a été effectuée en 1994 par les groupes de Nicolaou et Holton. Cette molécule est isolée la première fois en 1962 de la plante *Taxus bacata* qui se trouve dans la forêt de Californie.



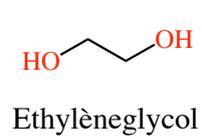
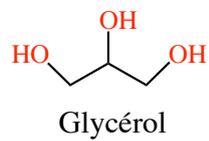
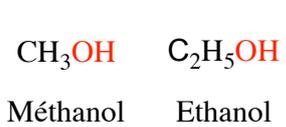
❖ dans des composés industriels

Méthanol,

éthanol,

glycérol,

éthylèneglycol...



Propriétés des alcools

La structure d'un alcool est très simple, elle est constituée de deux liaisons : la première avec un atome de carbone, et une seconde avec un atome d'hydrogène. L'atome d'oxygène a une hybridation sp^3 et est un système de type AX_2E_2 . Il forme un tétraèdre (ou un coude si on ne considère pas les deux doublets libres). L'atome d'oxygène est également plus électronégatif que le carbone ou l'hydrogène. Cette différence explique la polarisation des liaisons. Celle-ci est la source des propriétés physiques d'où résulte, en partie, la réactivité des alcools (Schéma 1).

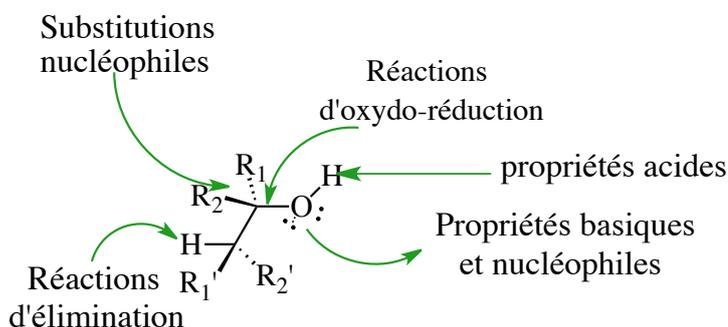
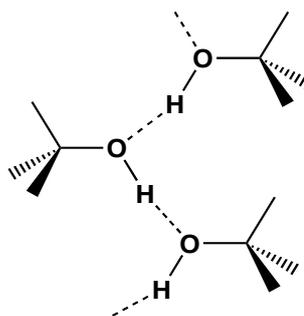


Schéma 1 : Présentation générale de la réactivité des alcools

❖ la liaison O-H

Cette liaison est courte (d (pm) = 96), forte ($E = 435$ kJ/mole), et est fortement polarisée. Cette dernière en présence d'un accepteur d'hydrogène peut former des liaisons hydrogène (Schéma 2). Ceci explique pourquoi l'éthanol bout à 78°C tandis que le chloroéthane d'un poids moléculaire plus élevé à 65°C .

Schéma 2 : Liaison hydrogène



La polarisation de la liaison O–H prédispose la liaison à une rupture hétérolytique (Schéma 3) ; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des alcools ($pK_a = 16 - 18$) et des phénols ($pK_a = 10$).

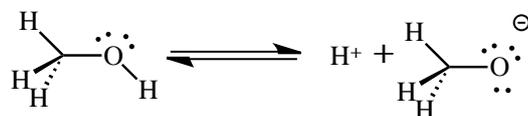


Schéma 3 : Réaction de protolyse des alcools

Cette propriété est utilisée très couramment en chimie organique. En effet, en présence d'une base forte ($pK_a > 20$), l'alcool est transformé quantitativement en alcoolate. Les bases typiquement utilisées sont l'hydrure de sodium et des amidures (LDA par exemple). En présence de base plus faible ($12 < pK_a < 20$), la réaction est équilibrée.

Ce type de réaction est utilisé naturellement pour créer une base, mais aussi pour augmenter la nucléophilie d'un alcool dans les réactions de substitution, d'élimination et d'addition.

Il faut également citer la réaction entre un groupement hydroxyle et un métal alcalin. Cette réaction conduit également à la formation d'un alcoolate de métal (Schéma 4). Cette réaction contrairement à la précédente est une réaction d'oxydo-réduction.

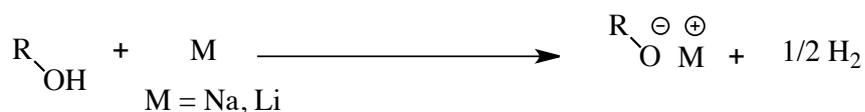


Schéma 4: Réaction de l'hydroxyle avec un métal

❖ les doublets libres

La basicité est liée à l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène. Ils réagissent soit avec un proton soit avec un acide de Lewis. Cette transformation augmente le caractère électrophile du carbone. Ainsi, il pourra être engagé soit dans des réactions de substitution soit

dans des réactions d'élimination. (Schéma 5).

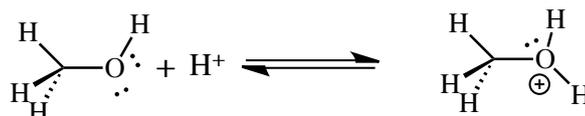


Schéma 5: Basicité du groupement hydroxyle

❖ l'oxydation des alcools

Tous les alcools ne sont pas oxydables. En effet, en général, seuls les alcools primaires et secondaires sont capables de donner des aldéhydes (parfois des acides carboxyliques par suroxydation) (Schéma 6), et des cétones respectivement (Schéma 7). Cette réaction est très courante.

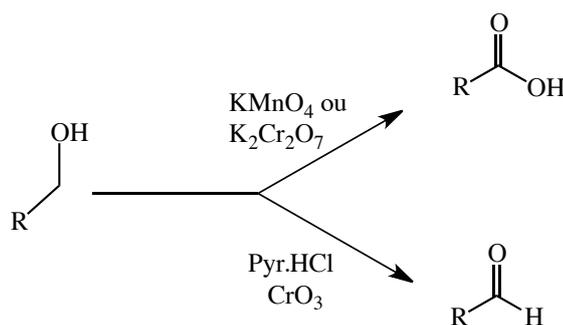


Schéma 6: Oxydation forte et douce d'alcool primaire

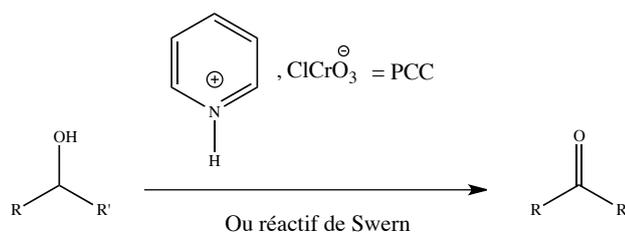


Schéma 7: Réaction d'oxydation de l'alcool secondaire

Les oxydants utilisés fréquemment dans l'oxydation des alcools sont le permanganate de potassium (KMnO_4) et le dichromate de potassium ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) dont leur potentiel standard sont respectivement $E^\circ (\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}) = 1,51 \text{ V}$, $E^\circ (\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}/\text{Cr}^{3+}) = 1,36 \text{ V}$.

Le permanganate de potassium (KMnO_4) peut être solubilisé dans un mélange de solvants organiques/eau comme : $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ ou bien $\text{tBuOH}-\text{CH}_3\text{CN}$, le dichromate de potassium ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) est généralement utilisé avec une solution d'acide sulfurique aqueuse. La faible solubilité dans les solvants organiques et la toxicité de ces derniers oxydants sont les inconvénients principaux dans leur utilisation dans l'oxydation des alcools.

De nombreux réactifs organiques tels que l'IBX (l'acide 2-iodoxybenzoïque), $\text{S}(\text{Me})_2\text{Cl}$ (le chlorure de diméthylchlorosulfonium) et le DCCI ($\text{N,N}'$ -dicyclohexylcarbodiimide) permettent aujourd'hui des réactions d'oxydation des alcools en aldéhydes ou cétones dans des conditions douces: l'oxydation de Swern,¹ l'oxydation de Dess-Martin² et l'oxydation de Moffat.³ Ce type de réaction a beaucoup d'avantages tels que des conditions opératoires douces, des temps de réactions plus brefs, des rendements plus élevés et des protocoles plus simples qui sont utilisés très souvent dans la synthèse totale de produits naturels.

Objectif de la thèse

La synthèse de molécules naturelles ou non naturelles repose sur deux grands types de réaction. Le premier est l'ensemble des réactions qui conduisent à la formation du squelette carboné de la dite molécule cible. Elle permet la formation de liaisons carbone-carbone quelque soit l'hybridation de ces derniers. On peut citer les réactions impliquant un organométal (Mg, Zn, Cu, Li, ...) les réactions de cycloaddition, les réactions péricycliques, les réactions de couplage catalysées par un métal comme le palladium, le nickel... Le second type de réaction englobe toutes les réactions de transformations des fonctions.

Parmi toutes les molécules cibles, la synthèse de molécules polyfonctionnelles (nucléosides, carbohydrates, stéroïdes, macrolides, polyéthers...) est la plus difficile car en plus de construire le squelette de base et d'effectuer les réactions de transformations, il faut également s'assurer de la compatibilité de toutes ces réactions avec toutes les fonctions présentes. La présence, en général, d'un groupement hydroxyle (alcool, acide, phénol) nécessite la modification de cette fonction pour la rendre compatible dans un schéma de synthèse. Par exemple, un nucléophile basique réagirait directement avec l'hydrogène de l'alcool. Pour éviter ce type de réaction parasite, un large panel de groupes protecteurs a été développé.

¹ Omura, K. ; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651-1660.

² (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-728.

³ Pfitzner, K.E. ; Moffatt, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027-3028.

Selon Kocienski,⁴ parmi les quelques deux cents groupes protecteurs qui ont été décrits à ce jour, seulement une fraction relativement faible est d'usage courant.

Les travaux de thèse décrits dans ce manuscrit vont être présentés en quatre chapitres. Dans le premier chapitre, on va se focaliser essentiellement sur les groupes protecteurs d'alcools. Toutes les protections sont répertoriées dans deux ouvrages de références :

- "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ème Edition, de Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, 1999.
- "Protecting Groups: Foundations of Organic Chemistry", 3^{ème} édition, de P. J. Kocienski, 2004.

Il existe également de nombreuses revues généralistes (chimie organique, chimie organique hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique)⁵ ou sur un type de groupe protecteur (Carbohydrates, the sweet molecules of life).⁶ Dans le premier chapitre je vais m'atteler à décrire les principaux groupes protecteurs des alcools et je me contenterai de décrire les réactions les plus couramment utilisées pour leur introduction et leur déprotection.

Le deuxième chapitre de ce manuscrit sera consacré à l'utilisation des dérivés du benzhydrol en synthèse organique en tant que groupements protecteurs d'alcools. Après une brève introduction bibliographiques nous décrirons notre contribution dans ce domaine : la protection et la déprotection d'éthers de benzhydrols catalysées par des sels de palladium. Les résultats nous ont ensuite conduits à l'utilisation de diméthoxybenzhydrols dans diverses réactions catalysées au cuivre.

Le troisième chapitre portera sur le développement de nouvelles réactions de transprotection (interconversion de groupements protecteurs); bien que très peu développé en synthèse, cette méthode présente une alternative à la traditionnelle déprotection-reprotection. Nous décrirons dans ce chapitre le passage d'éthers silylés aux éthers de benzhydrols, nous montrerons aussi que cette réaction est également applicable aux acétals et cétals.

Le quatrième chapitre et dernière partie de ce manuscrit traite la partie expérimentale des chapitres II et III de la thèse.

⁴ Kocienski, P. J. *Protecting Groups* (3rd ed), G. Thieme, Stuttgart, New York, **2005**.

⁵ Chimie organique, Jonathan Clayden, Stuart Warren, Nick Greeves, Peter Wothers, Oxford University Press, **2001**.
Chimie organique, hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique, Nicolas rabasso, De boeck, **2009**.

⁶ Carbohydrates, the sweet molecules of life; Robert, V. Stick. ; Academic Press, **2001**.

I-2-Protection d'alcool en éthers

I-2-1-Les éthers de méthyle

La préparation d'éthers de méthyle, groupe protecteur usuel de phénol, repose habituellement sur la synthèse d'éther de Williamson.⁷ Pour cela, on utilise une base appropriée et un électrophile de la famille des halogénoalcanes (iodo- et bromo-méthane), du sulfate de diméthyle, ou d'un sulfonate de méthyle comme le triflate ou tosylate de méthyle. Il faut noter que la plupart de ces réactifs sont potentiellement cancérigènes, comme tous les agents alkylants, et doivent être manipulés avec des conditions appropriées.¹

I-2-1-1- Formation

Parmi les méthodes classiques d'*O*-méthylation, on peut citer celle qui repose sur l'utilisation d'hydroxyde de potassium (KOH) et d'iodure de méthyle (MeI) dans du méthanol à reflux. Cette étape se retrouve dans une séquence réactionnelle conduisant à la préparation de l'isoindolinone;⁸ précurseur utilisé dans la synthèse de la (*Z*)-narcéinimide. Ce composé naturel est un alcaloïde de la famille des éne-lactame aromatiques, isolé des sources végétales⁹ (Schéma 8). Il a des propriétés soporifiques et analgésiques.

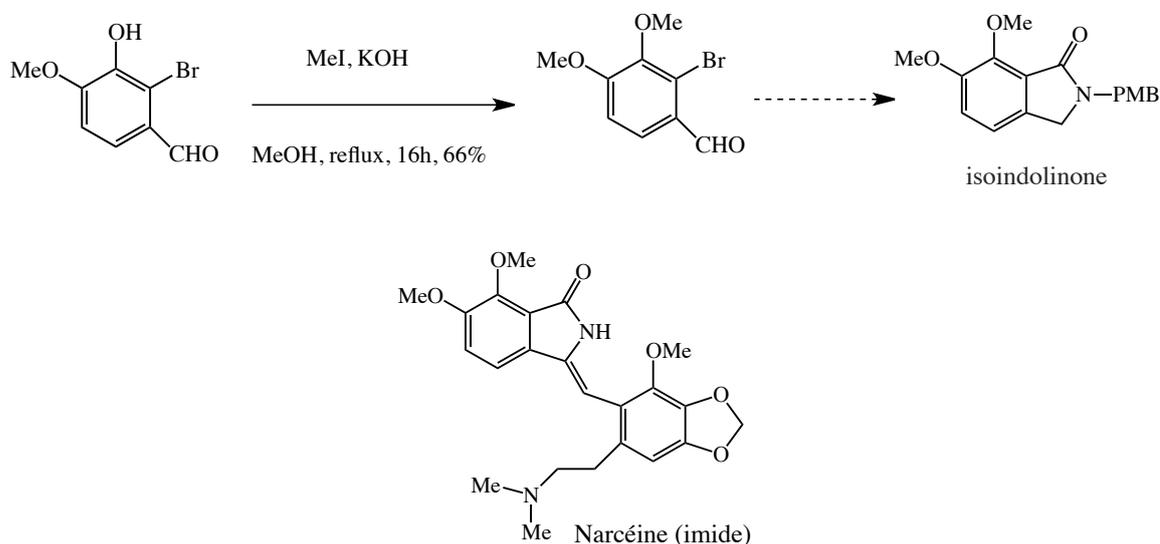


Schéma 8 : Méthylation de phénols

⁷ Williamson, A. W. Theory of Etherification, *Philos. Mag.* **1850**, 37, 350-356

⁸ Marc, L. ; Axel, Couture. ; Eric, D. ; Pierre, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1466-1471.

⁹ Blasko, G. ; Gula, D. J. ; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 105.

I-2-1-2- Clivage

La parazoanthine B¹⁰ est un aromatique naturel isolé de *Parazoanthus axinellae*, une plante marine méditerranéenne.¹¹ Elle possède de nombreuses et importantes activités biologiques : anticonvulsive,¹² antimuscarinique¹³ antiulcéreuse,¹⁴ antivirale et antidiabétique,¹⁵ dues à la présence du cycle hydantoïne dans ce composé et ses dérivés. Durant la synthèse de la parazoanthine B, un intermédiaire méthylé a été déprotégé en utilisant le tribromure de bore (BBr₃) dans le dichlorométhane (DCM) (Schéma 9).¹⁰

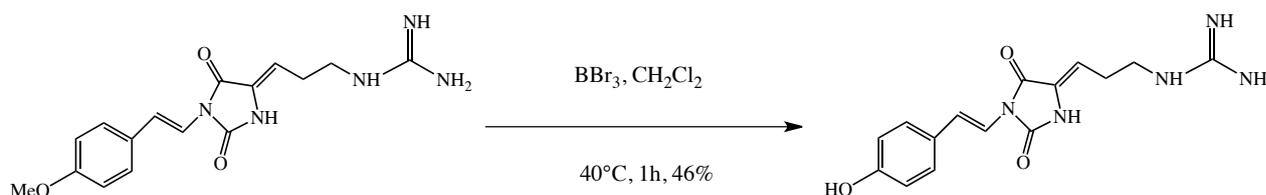


Schéma 9 : Clivage des éthers de méthyle

I-2-2-Les éthers de benzyle

Comme les éthers de méthyle, les éthers de benzyles sont stables dans les conditions acides ou basiques. Ils sont également stables aux réducteurs basiques (NaBH₄, LiAlH₄, DIBAL...)¹

I-2-2-1-Formation

Les méthodes utilisées pour la préparation des éthers de benzyle sont les mêmes que celles utilisées dans la préparation des éthers de méthyles. La synthèse d'éther de Williamson est probablement la méthode la plus fréquemment utilisée dans la préparation des éthers de benzyle. Dans l'exemple choisi (Schéma 10) l'iodure de tétrabutylammonium est utilisé en quantité

¹⁰ Francesco, T.; Dario, P.; Emiliano, M. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 4379-4384.

¹¹ Cachet, N.; Genta-Jouve, G.; Regalado, E.; Emiliano, M. L.; Mokrini, R.; Amade, P.; Culioli, G.; Thomas, O. P. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1612-1615.

¹² Thenmozhiyal, J. C.; Wong, P. T.H.; Chui, W.K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1527-1535.

¹³ (a) Bazil, C. W.; Pedley, T. A. *Annu. Rev. Med.* **1998**, *49*, 135-162; (b) Luer, M. S. *Neurol. Res.* **1998**, *20*, 178-182.

¹⁴ (a) Matsukura, M.; Daiku, Y.; Ueda, K.; Tanaka, S.; Igarashi, T.; Minami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1823-1827; (b) Knabe, J.; Baldauf, J.; Ahlhelm, A. *Pharmazie*. **1997**, *52*, 912-919.

¹⁵ Somsak, L.; Kovacs, L.; Toth, M.; Osz, E.; Szilagyi, L.; Gyorgydeak, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Toth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.

catalytique pour accélérer l'O-alkylation en formant l'iodure de benzyle dans le milieu réactionnel. Les alcools tertiaires peuvent également être benzylés dans ces conditions.¹⁶

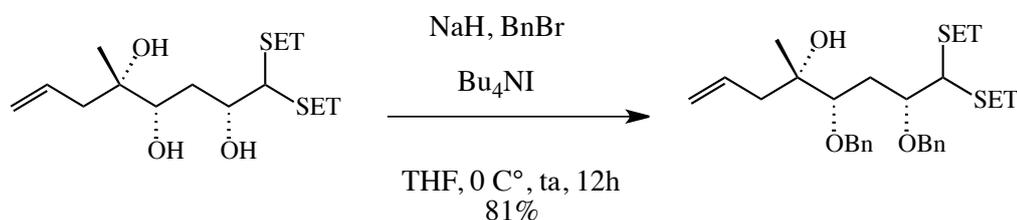
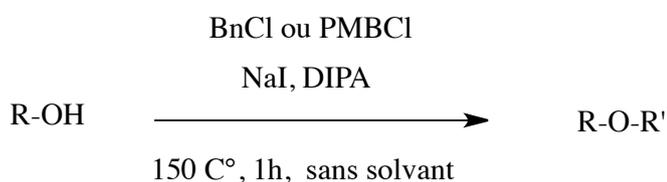


Schéma 10: Méthode classique de benzylation des alcools

La benzylation des alcools primaires, secondaires ou tertiaires peut également se faire dans des conditions moins basiques en utilisant la N,N'-di-isopropyléthylamine (DIPA) comme base, et en absence de solvant (Tableau 1). Cette méthode proposée par Jeremiah et ses collaborateurs¹⁷ est compatible avec plusieurs groupes fonctionnels incluant même les esters.



R-OH	R-O-R'	Rendement %
		89
		85

¹⁶ a) *Protective groups in organic synthesis*, 3rd ed, Greene, T.W. ; Peter, G.M. Wuts. **1998**. b) Aoyagi, S. ; Wang, T.C. ; Kibayashi, *C.J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 11393-11409.

¹⁷ Jeremiah, W.G. ; Toshihide, M. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 370-375.

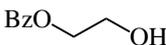
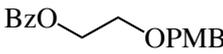
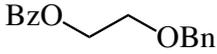
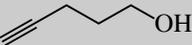
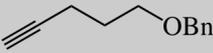
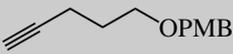
		86
		91
		89
		98
		98
		98

Tableau 1 : Benzylation des alcools en utilisant la DIPA

La protection des alcools en éther de benzyle peut également se faire dans des conditions douces en utilisant des catalyseurs métalliques comme l'acétylacétonate de cuivre¹⁸ (Schéma 11). Cette méthode présente l'avantage d'utiliser les mêmes réactifs déjà cités, mais ne nécessite pas l'utilisation d'une base.

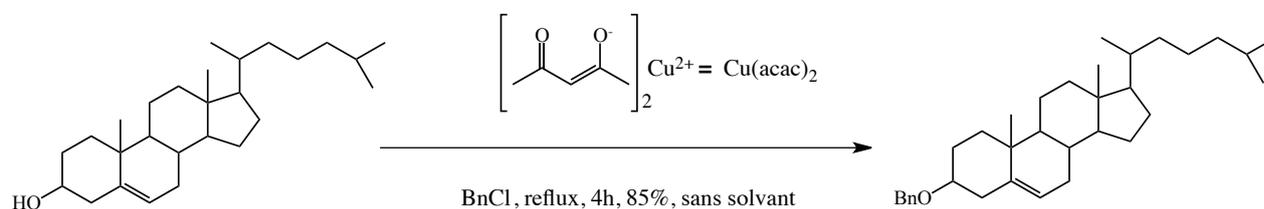
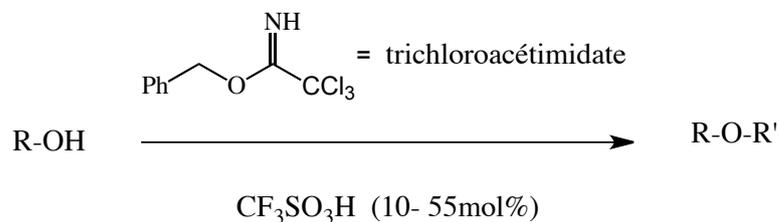


Schéma 11: Benzylation des alcools en utilisant $\text{Cu}(\text{acac})_2$

¹⁸ Okan, S. ; Bekir, K. ; Naciye, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8483-8485.

Les alcools primaires, secondaires et tertiaires peuvent être également benzylés dans des conditions acides douces en utilisant le trichloroacétimide de benzyle comme un agent de benzylation et l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) comme catalyseur¹⁹ (Tableau 2).



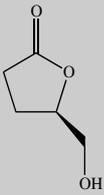
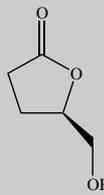
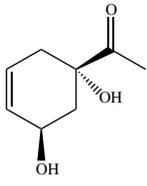
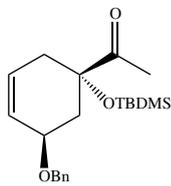
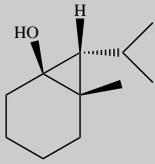
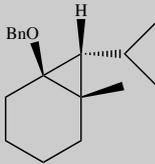
R-OH	R-O-R'	Rendement %
		73
		61
		39

Tableau 2 : Benzylation en présence de trichloroacétimide

¹⁹ Eckenberg, P. ; Groth, U. ; Thomas, H. ; Richter, N. ; Schmeck, C. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1619-1624.

I-2-2-2- Clivage

Le clivage est en général effectué par hydrogénolyse. Pour cela, on emploie un catalyseur au palladium supporté ou non (Pd/C, Pd(OH)₂...) et un donneur d'hydrogène (H₂, cyclohexadiène, formiate d'ammonium...) dans un solvant permettant la solubilisation du dihydrogène comme de l'éthanol ou de l'acétate d'éthyle²⁰ (Schéma 12).

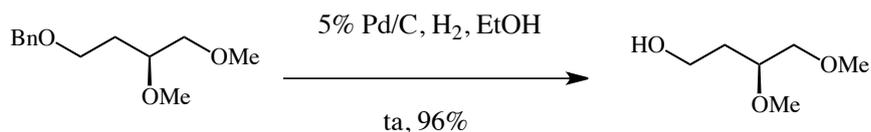


Schéma 12: Clivage des benzyles par hydrogénolyse

La déprotection d'éther de benzyle peut également se faire en présence d'acides de Lewis tel que ZnCl₂ en présence d'éthanthiol. Cette méthode a été utilisée dans la synthèse de la tolyporphine²¹; produit naturel isolé d'une microalgue cyanophyte, *tolypothrix nodosa*. Le tétraol obtenu par cette méthode est ensuite acétylé²² (Schéma 13).

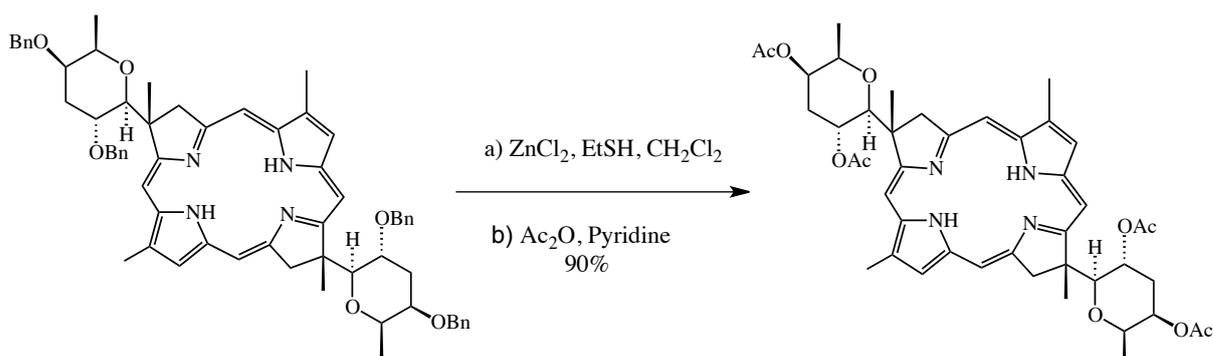


Schéma 13: La déprotection des éthers de benzyles en utilisant les acides de Lewis

²⁰ Wilson, T.M. ; Kocienski, P. ; Jarowicki, K. ; Isaak, K. ; Hitchcock, P. M ; Faller, A. ; Campbell, S. F. *Tetrahedron*, **1990**,46, 1767-1782.

²¹ Prinsep, M. R.; Caplan, F. R.; Moore, R. E. ; Patterson, G. M. L.; Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114,385-387.

²² Wang, W. ; Kishi, Y. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1129-1132.

I-2-3-Les éthers de *p*-méthoxybenzyle (PMB)

Depuis leur découverte, les PMB sont devenus de nos jours l'un des groupements protecteurs les plus populaires. Ils occupent une position centrale en raison de leur orthogonalité à l'éther de benzyle et de silyle. Ils sont stables en milieu basique, en milieu faiblement acide, et ils tolèrent la plupart des réactifs nucléophiles. C'est un groupe protecteur que l'on retrouve dans la synthèse de molécules polyfonctionnelles complexes où des séquences de protection et déprotection sont nécessaires.

I-2-3-1-Formation

La similitude structurale entre un éther de benzyle et un éther de méthoxybenzyle induit naturellement une similitude dans les protocoles de formation de ces éthers. Les alcools sont traités en milieu basique, hydrure de sodium (NaH) en général, en présence de chlorure de *para*-méthoxybenzyle (PMBCl). La réaction est effectuée à température ambiante dans des solvants polaires tels que le THF, le DMF, le DMSO et conduit en général à de bons rendements.²³ Terashima illustre parfaitement ce groupe protecteur dans la synthèse d'un précurseur de FR900482 (Schéma 14).²⁴

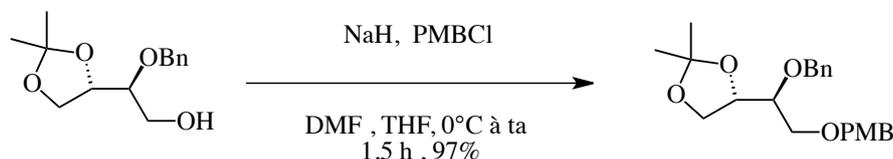


Schéma 14:: Formation des éthers de PMB en présence d'hydrures métalliques

La *para*-méthoxybenzylation peut également se réaliser en utilisant le trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle et un acide protique ou de Lewis (TMS-Cl, BF₃ par exemple). Dans la synthèse totale de l'acide pseudolarique décrite par Barry et ses collaborateurs,²⁵ un alcool tertiaire est protégé avec un excellent rendement en utilisant du triflate de scandium (Schéma 15). L'acide pseudolarique est isolé de l'écorce de racines de *Pseudolarix kaempferi* Gordon et est connu pour

²³ Horita, K. ; Yoshioka, T. ; Tanaka, T. ; Oikawa, Y. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3021-3028.

²⁴ Yoshino, T. ; Nagata, Y. ; Itoh, E. ; Hashimoto, M. ; Katoh, T. ; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10239-10252.

²⁵ Barry, M.T, Jerome, W. ; Arnedt, M. *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, 129, 14556-14557.

ses activités antifongiques, antibactériennes et anti-fertilité.²⁶ Il présente aussi une activité cytotoxique importante contre des cellules cancéreuses.²⁷

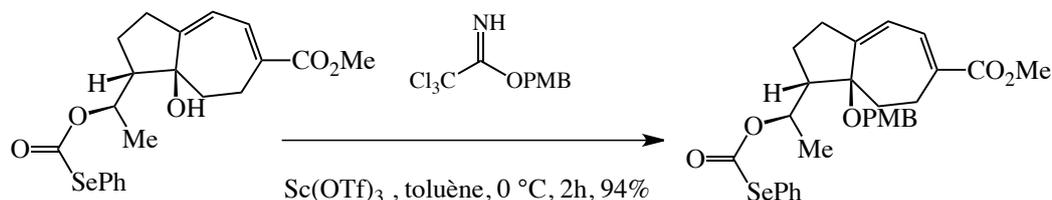


Schéma 15: La paraméthoxybenzylation en utilisant le trichloroacétimidate

I-2-3-2- Clivage

La majorité des conditions utilisées pour le clivage des éthers de benzyles sont également utilisées pour le clivage des éthers de *para*-méthoxybenzyle. L'hydrogénolyse conduit exactement au même résultat. Par contre ce groupement peut être retiré chimiosélectivement en présence ou non d'un benzyle en milieu acide comme l'acide trifluoroacétique (TFA)²⁸ ou l'acide acétique (CH₃COOH).²⁹ Les acides de Lewis sont également utilisés en combinaison avec des nucléophiles dans la déprotection des groupes *p*-méthoxybenzyle à titre d'exemple AlCl₃ combiné avec la N,N-diméthylaniline ou l'anisole³⁰ (Schéma 16) ou SnCl₂ avec EtSH ou le TMSCl.³¹

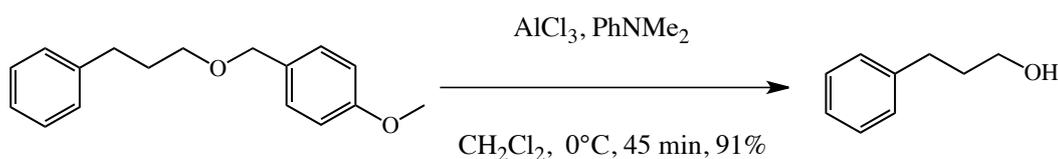


Schéma 16: Déprotection du PMB en utilisant AlCl₃

²⁶ Wang, W ; Lu, R. ; Zhao, S. ; Zhu, Y. ; *Acta Pharmacol Sin*, **1982**, 3,188–192.

²⁷ Yan, L. ; Kahne, D. *Synlett*, **1995**, 523–524.

²⁸ Pan, D.J. ; Li, Z.L. ; Hu, C.Q. ; Chen, K. ; Chang, J.J. ; Lee, K.H. *Planta Med*, **1990**,56, 383-385.

²⁹ Hodgetts, K.J. ; Wallace, T.W. *Synthesis*, 1994, 24, 1154-1155.

³⁰ Akiyama, T. ; Hirofuji, H. ; Ozaki, S. *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 1321-1324.

³¹ Akiyama, T. ; Shima, H. ; Ozaki, S. ; *Synlett*, **1992**, 415-416.

Le groupe PMB peut également se déprotéger en utilisant des oxydants doux tel que le dichlorodicyanoquinone (DDQ) et le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) (Schéma 17). L'avantage de leur utilisation repose sur les conditions douces de réactions, sur la rapidité et l'efficacité, avec des bons rendements. Cette méthode permet notamment de déprotéger sélectivement les groupements *para*-méthoxybenzyles, en présence d'éther de benzyle.

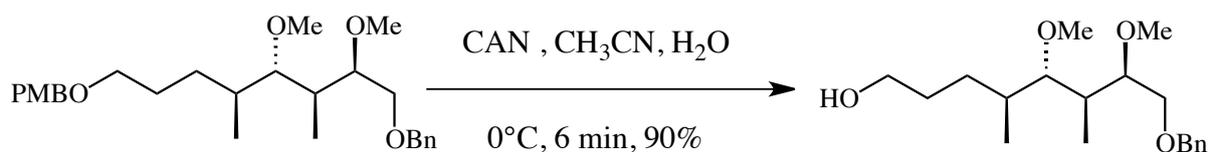


Schéma 17:: Déprotection du PMB en utilisant le CAN

I-2-4-Les éthers de trityle

L'un des procédés classiques utilisés pour la protection des alcools est leur transformation en éther de triphénylméthyle (trityle). Le groupe trityle (Tr) est l'un des groupes protecteurs les plus avantageux, car il peut être déprotégé facilement. Bien que le groupe trityle soit stable dans des conditions neutres ou basiques, il peut être facilement clivé dans des conditions acides douces.

I-2-4-1-Formation

La méthode classique utilisée pour la formation d'éther de trityle implique la réaction de l'alcool primaire ou secondaire avec le chlorure de triphénylméthyle. Pour cela la réaction est effectuée dans la pyridine en présence de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans le but d'accélérer la réaction. Ce protocole développé par Messenger et ses collaborateurs³² est appliqué dans la plupart des cas (Schéma 18).

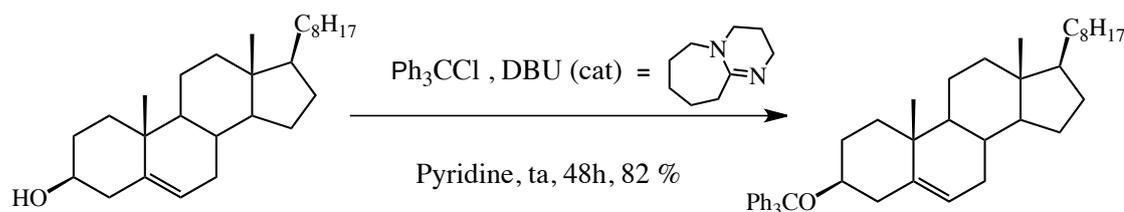


Schéma 18:: Formation d'éther de trityle secondaire en utilisant le DBU

³² Messenger, S. C.; Girard, J. P.; Rossi, J. C. *Tetrahedron Letters*, 1992, 33, 2689-2692.

I-2-4-2-Clivage

Les éthers de trityle peuvent être déprotégés par les acides protiques tel que l'amberlyste 15 dans le méthanol, l'acide acétique aqueux à 90% en chauffant à 50 °C ou l'acide formique dans l'éther à température ambiante.

Un procédé simple et très efficace de clivage des éthers de trityle est rapporté également en utilisant le triflate de cérium ($\text{Ce}(\text{OTf})_4$) en quantité catalytique dans l'acétonitrile (CH_3CN) dans des conditions douces.³³ Cette méthode semble très intéressante lorsqu'elle est appliquée sur les éthers de trityles de nucléosides (Schéma 19).

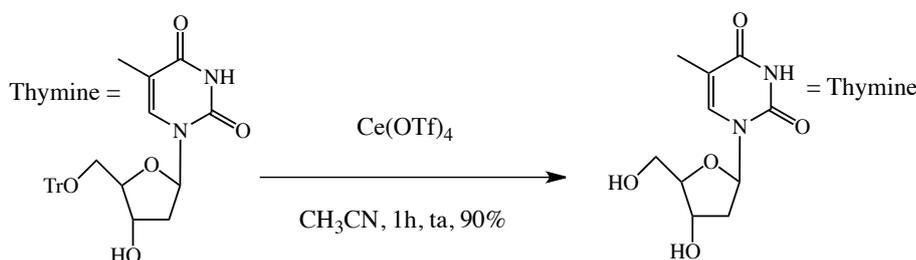


Schéma 19: Clivage d'éther de trityle de nucléoside en utilisant une quantité catalytique de triflate de cérium

I-2-5-Les éthers de méthoxyméthyle (MOM)

Le groupe méthoxyméthyle (MOM) est largement utilisé comme groupement protecteur de la fonction alcool. Par cette transformation, un alcool est transformé en un acétal acyclique. Ce groupement est bien connu pour sa stabilité en milieu basique et nucléophile. On évite en général les conditions acides en présence de nucléophile.

Ce groupement présente de nombreux avantages par rapport aux différentes classes d'éther :

- ❖ leur préparation est aisée
- ❖ les conditions de clivage sont compatibles avec de nombreux groupes protecteurs tels que : Silyles, ou bien les dérivés benzyles.
- ❖ l'hydrolyse acide est en général très facile

Son principal défaut réside dans la toxicité du chlorométhyle de méthyle (MOM-Cl).³⁴

³³ Nezhad, A. K. ; Alamdari, F. R. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6805-6807.

³⁴ Satyananda, K. P. ; Balasubramanian, V. ; Thirukullam, K. V. *Tetrahedron Letters*. **2006**, 47, 429-431.

I-2-5-1-Formation

La méthode couramment utilisée pour la préparation des éthers de méthoxyméthyle consiste à utiliser l'éther de chloro- ou bromométhyle de méthyle en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA). Ce protocole est réalisable pour les alcools primaires, secondaires et même tertiaires³⁵ (Schéma 20).

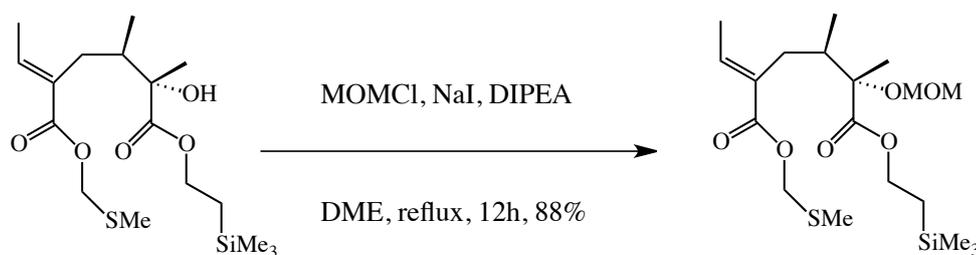


Schéma 20 : Protection d'alcool secondaire en éther de MOM

Comme le MOM-Cl est cancérigène,³¹ il peut être remplacé par le diméthoxyméthane (DMM), un réactif relativement peu coûteux et moins toxique.

La protection des alcools en éther de MOM peut s'effectuer en absence de solvant à température ambiante et en utilisant $ZrCl_4$ (10 mol%) comme un acide de Lewis et le diméthoxyméthane (Schéma 21).³⁶

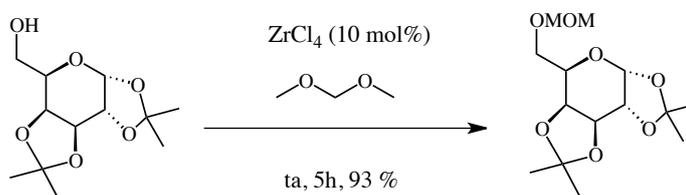


Schéma 21: Protection d'alcool primaire en éther de MOM

³⁵ Narasaka, K. ; Sakakura, T. ; Uchimaru, T. ; Guédin-vuong, D. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954-2961.

³⁶ Sharma, G. V. M. ; Laxma Reddy, K. ; Sree Lakshmi, P. ; Palakodety Radha, K. *Tetrahedron letters.* **2004**, *45*, 9229-9232.

I-2-5-2-Clivage

Les éthers de MOM sont en général hydrolysés en milieu acide. Il existe de nombreux protocoles dont voici quelques exemples : 3% de HCl dans l'éthanol aqueux, l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante et l'acide acétique pur.

Une méthode douce, efficace et rapide de déprotection sélective des éthers de MOM d'alcools primaires, secondaires, tertiaires et des phénols a été décrite par Hyun Jae.³⁷ Elle utilise le ZnBr₂ et le propanethiol dans le dichlorométhane (Schéma 22). Dans ce procédé, les réactions sont très rapides, très efficaces et chimiosélectives.

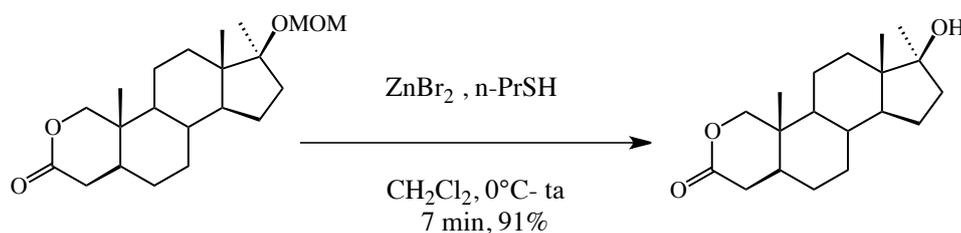


Schéma 22: Clivage d'éther de MOM

I-2-6-Les éthers de tétrahydropyranyle (THP)

Les éthers de tétrahydropyranyle sont l'un des premiers groupes protecteurs utilisés pour les alcools en synthèse organique. Les avantages de ce groupement protecteur sont nombreux : sa facilité de mise en place, son faible coût, sa stabilité dans diverses conditions réactionnelles et son clivage facile. Néanmoins, ce groupement a, sur certains substrats, un inconvénient majeur. Ce dernier provient de la création d'un centre stéréogénique dans la formation du cétal. En conséquence, employé sur des substrats chiraux, l'isolement et/ou l'analyse de ces composés sont délicats car il y a formation de diastéréoisomères.

I-2-6-1-Formation

L'addition, catalysée par un acide, d'un alcool primaire, secondaire ou tertiaire au dihydropyrane (DHP) dans le dichlorométhane à température ambiante est la seule méthode générale utilisée actuellement dans la préparation des éthers de THP. Cependant, des variantes sont proposées mais celles-ci ne reposent que sur le choix de l'acide utilisé. Les acides préférentiellement employés sont : l'acide *p*-toluènesulfonique et l'acide camphorsulfonique. Pour protéger des alcools

³⁷Jae Hyun, H. ; Young Eun, K. ; Jeong-hun, S. ; Do Hyun, R. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1673–1677.

secondaires ou tertiaires contenant des fonctions sensibles telles qu'un époxyde, on peut employer un acide doux comme le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS)³⁸ (Schéma 23).

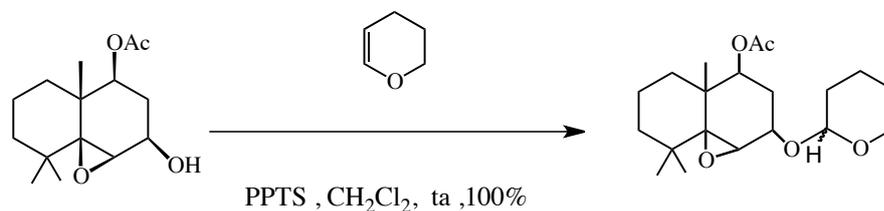


Schéma 23: Protection d'alcool secondaire en éther de THP en utilisant le PPTS

La solandelactone E est un composé isolé d'hydraire *Solanderia secunda* ;³⁹ un animal marin qui se trouve le long des côtes coréennes : ce composé est un inhibiteur de l'enzyme farnésyl-transférase responsable de l'expression des protéines Ras présent dans de nombreux types de cellules cancéreuses comme le cancer du pancréas et du côlon.⁴⁰ Dans la synthèse totale de ce composé, la protection de l'alcool en éther de THP est effectuée en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) en présence de 3,4-dihydropyrane dans le dichlorométhane à température ambiante⁴¹ (Schéma 24).

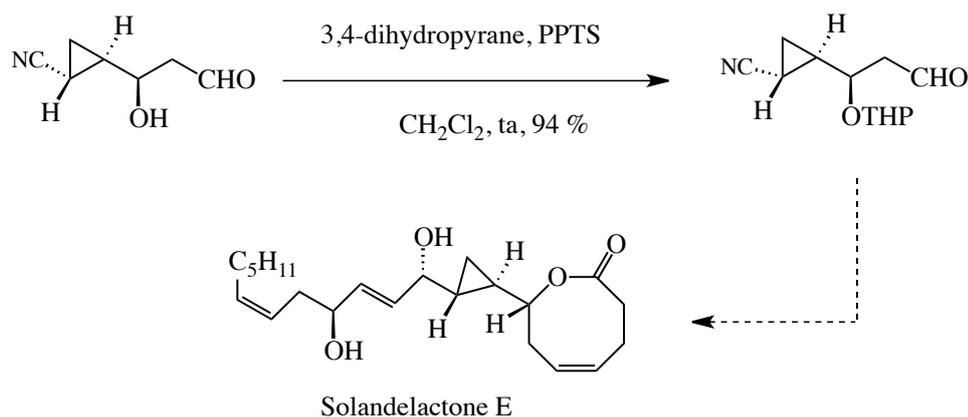


Schéma 24: Protection d'alcool secondaire en éther de THP en utilisant le PPTS

³⁸ a) Tanner, D. ; Somfai, P. *Tetrahedron*. **1987**, *43*, 4395-4406. b) Miyashita, M. ; Yoshikoshi, A. ; Grieco, P.A. *J.Org.Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.

³⁹ Youngwan, S. ; Ki woong, C. ; Jung-Rae, R. ; Jongheon, S. ; Byoung-Mog, K. ; Song-Hae, B. ; Jun-Im, S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10583-10596.

⁴⁰ Kumaraswamy, G. ; Ramakrishna, G. ; Sridhar, B. *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 1778-1782.

⁴¹ Robinson, A. ; Aggarwal, V.K. *Angew.chem.Int.Ed.*, **2010**, *49*, 6673.

I-2-6-2-Clivage

Les éthers de THP sont labiles en milieu acide: AcOH/H₂O (4/1),⁴² l'acide camphre sulfonique (CSA) dans le méthanol, le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans le méthanol ou l'éthanol.⁴³ Des acides de Lewis comme MgBr₂ peuvent également être employés dans l'éther diéthylique.⁴⁴ Dans la synthèse totale d'un alcaloïde d'origine naturelle appelé agelastatine A connu pour ses effets anti-tumoraux puissants, la déprotection d'éther THP a été effectuée en utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique (TsOH) dans le méthanol. Cette réaction est réalisée à température ambiante pendant 1 heure et a conduit à l'alcool désiré avec 90% de rendement⁴⁵ (Schéma 25).

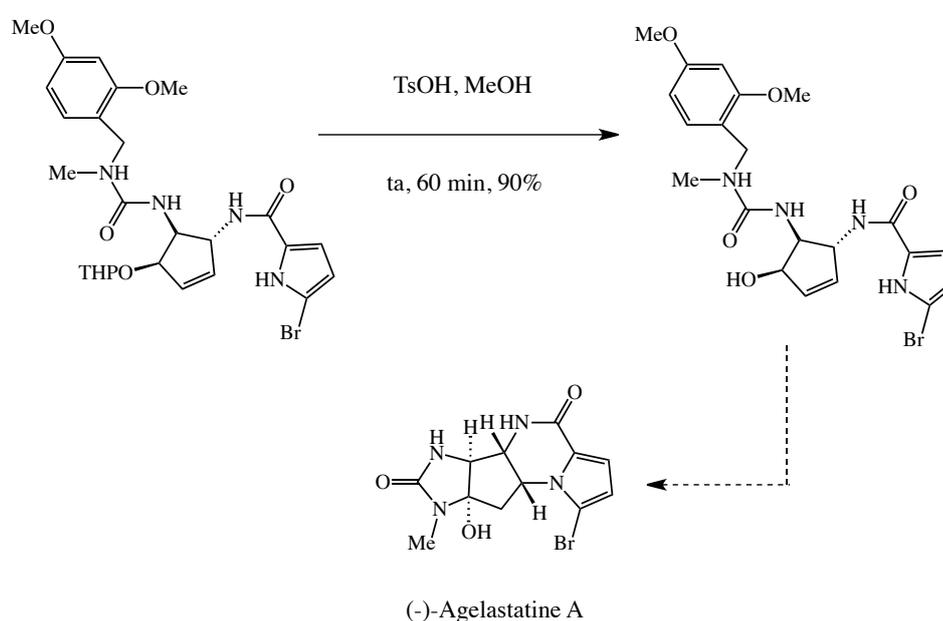


Schéma 25: Clivage des éthers de THP en utilisant le TsOH

I-2-7-Les éthers silylés

Les éthers de silyle sont parmi les groupes protecteurs les plus fréquemment utilisés pour la fonction alcool. Ceci est dû, en grande partie, au fait que leur préparation et clivage peuvent être modulés par le choix approprié des substituants sur l'atome de silicium. En effet, l'encombrement

⁴² Williams, D.R. ; Kissel, W.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198-11199.

⁴³ Gala, D. ; Steinmann, M. ; Jaret, R.S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4488-4490.

⁴⁴ White, J.D. ; Carter, R.G. ; Sundermann, K. F; Wartmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5407-5413.

⁴⁵ Naoto, H. Toshihiro, A. Shohei, M. Miki, Y., Takaaki, S, Noritaka, C. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 616-619.

stérique de l'atome de silicium ainsi que les propriétés électroniques du groupement protecteur modulent d'autre part la vitesse de la réaction de protection et de déprotection.

En général, plus les substituants de l'atome de silicium sont petits, plus leur introduction dans les réactions de protection est aisée. La réactivité relative des groupements silyles est donnée généralement selon cet ordre $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Et}_3\text{Si} > \text{tBuMe}_2\text{Si} > \text{tBuPh}_2\text{Si} > \text{iPr}_3\text{Si}$.

Le groupement partant sur le silicium joue également un rôle important dans la réactivité relative du groupement $\text{R}_3\text{Si-X}$, l'ordre de nucléofugie est le suivant : $\text{X} = \text{CN} > \text{OTf} > \text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{trifluoroacetamide} > \text{acetamide}$.

La déprotection de ce type d'éther peut s'effectuer :

1. En milieu acide d'où l'ordre de stabilité des dérivés silylés est le suivant : $\text{Me}_3\text{Si} < \text{Et}_3\text{Si} < \text{tBuMe}_2\text{Si} < \text{iPr}_3\text{Si} < \text{tBuPh}_2\text{Si}$.
2. En milieu basique, l'ordre de stabilité des groupements silylés est le suivant: $\text{Me}_3\text{Si} < \text{Et}_3\text{Si} < \text{tBuMe}_2\text{Si} \cong \text{tBuPh}_2\text{Si} < \text{iPr}_3\text{Si}$.⁴⁶
3. En utilisant les ions fluorures tels que le fluorure d'hydrogène (HF), l'acide trifluoroacétique (CF_3COOH) et le tétrafluorosilane (SiF_4).

I-2-7-1-L'éther de triméthylsilyle (TMS)

La préparation de l'éther de TMS est à priori très facile mais la labilité de ce groupement le rend très sensible à de nombreuses conditions. Le TMS peut protéger les alcools primaires, secondaires et tertiaires en utilisant dans des conditions très douces une variété de réactifs comme: le chlorotriméthylsilane, l'hexaméthylidisilazane (HMDS), le $(\text{TMS})_2\text{NH}$, etc....

La plupart de ces réactifs sont associés à des bases de type trialkylamine comme Et_3N , iPr_2NEt , ou à des bases faible nucléophile comme l'imidazole.

I-2-7-1-1-Formation

Une méthode douce et efficace de silylation des alcools a été proposée par Babak⁴⁷ et ses collaborateurs. Elle utilise l'hexaméthylidisilazane (HMDS), et de l'iode en quantité catalytique. La réaction est rapide et efficace (Schéma 26).

⁴⁶ Kunz, H.; Waldman, H.; Trost, B.M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 6, 631.

⁴⁷ Babak., K.; Behzad., G. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7228–7230.

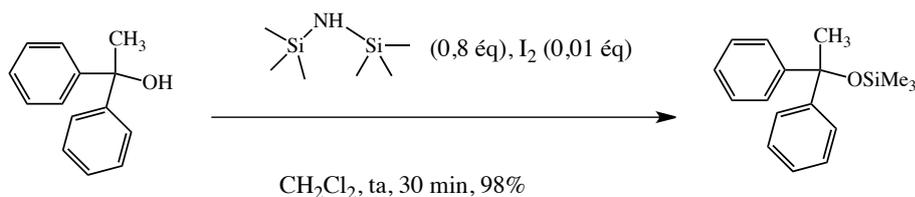


Schéma 26: Utilisation des iodures dans la silylation des alcools

Un procédé nouveau et efficace, sans catalyseur, pour la silylation d'alcools et de phénols a été développé en utilisant l'hexaméthylsilazane (HMDS) dans le nitrométhane CH₃NO₂ comme solvant, à température ambiante.⁴⁸ Un large éventail d'alcools aliphatiques et aromatiques est silylé rapidement avec un excellent rendement (Schéma 27, 28).

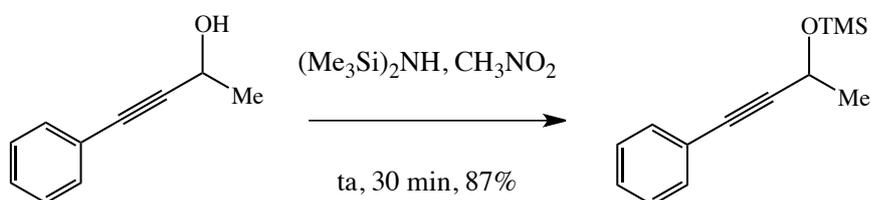


Schéma 27: Silylation d'alcools secondaires en utilisant l'hexaméthylsilazane (HMDS)

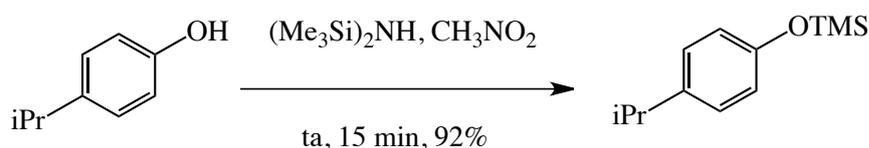


Schéma 28: Silylation de phénols en utilisant l'hexaméthylsilazane (HMDS)

⁴⁸ Santosh, T.K. ; Sung, S.K. *Green Chem.* **2010**, *12*, 94–98.

I-2-7-1-2-Clivage

La déprotection des éthers de TMS peut être réalisée généralement dans des conditions acides douces acides (Schéma 29), basiques en utilisant des ions fluorures.⁴⁹

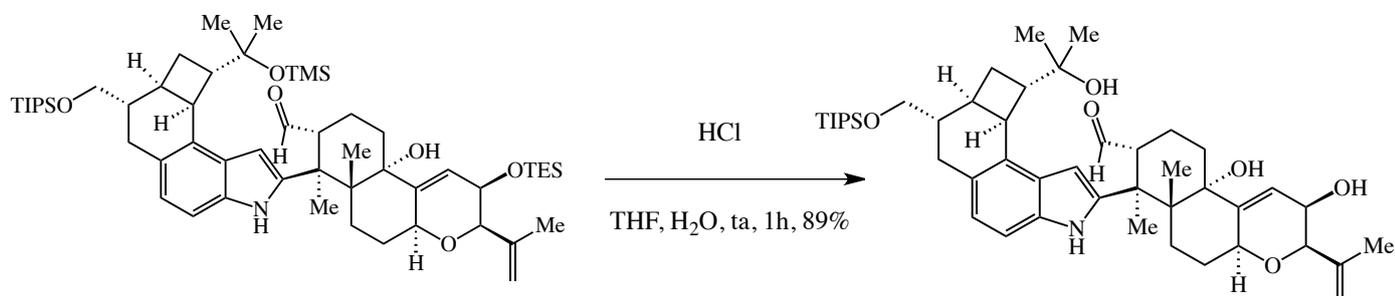


Schéma 29: Déprotection d'éther silylé en milieu acide

La déprotection de TMS peut également se réaliser dans un milieu basique en utilisant l'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3) dans le méthanol à température ambiante. Ces conditions basiques douces peuvent déprotéger sélectivement l'éther primaire de triméthylsilyle en présence de l'éther primaire de triéthylsilyle et de TBDPS. Cette étape est tirée d'une séquence réactionnelle conduisant à la formation du phorboxazole B.⁵⁰ Cette substance naturelle marine isolée en 1993 d'une éponge provenant de l'océan indien proche à l'ouest de l'Australie présente une activité anticancéreuse⁵¹ (Schéma 30).

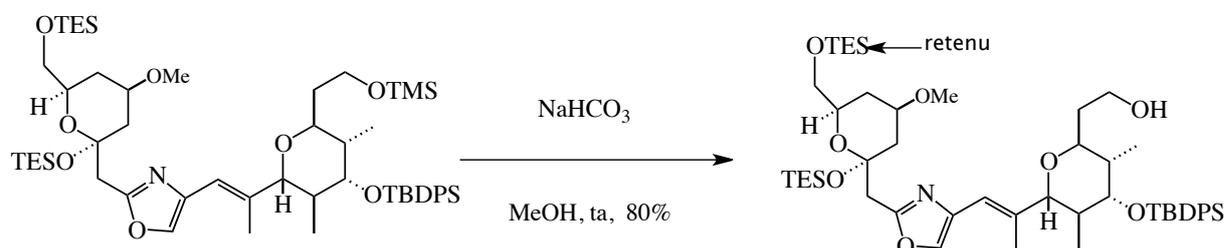


Schéma 30: Déprotection sélective d'éther de TMS en présence d'éther de TES et de TBDPS

⁴⁹ a) Smith, A.B.; Nolen, E.G.; Shirai, R.S.; Blase, R.F.; Ohta, M.; Chida, N.; Hartz, A.R.; Fitch, M.D.; Clark, M.W.; Sprengeler, P.A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7837–7848. b) Smith, A.B.; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J.D.; Hartz, R.A.; Shin Cho, Y.; Cui, H.; Moser, W.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8228–8237.

⁵⁰ Evans, D.A.; Cee, V.T.; Smitt, T.E.; Ftich, D.M.; Cho, P. S. *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2533–2536.

⁵¹ Searle, P.A.; Molinski, T.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126–8131.

I-2-7-2-L'éther de triéthylsilyle (TES)

Le groupe TES est facile à introduire et à enlever en présence d'autres groupes silylés protecteurs. Il est suffisamment stable pour supporter la séparation par colonne chromatographique et résistant vis-à-vis d'un grand nombre de réactions telles que : oxydation, réduction et organométallique.

I-2-7-2-1-Formation

Généralement, la formation des éthers de triéthylsilyle (TES) s'effectue à partir de TES-Cl en présence d'une base. Néanmoins, il existe une procédure très originale⁵² utilisant le triéthylsilane (TES) en présence d'un acide de Lewis, le tri(pentafluorophényl)borane ($B(C_6F_5)_3$), dans le toluène à température ambiante (Schéma 31). Cette procédure est efficace même avec d'autres hydrosilanes sauf les plus encombrants tels que le TIPS (iPr_3SiH).

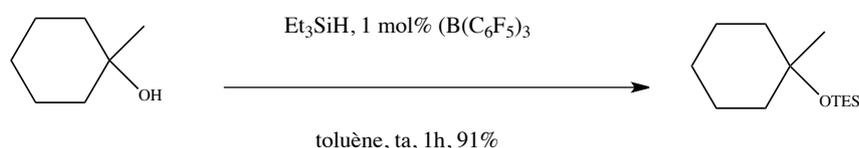


Schéma 31: La silylation d'alcool tertiaire en utilisant le triéthylsilane

I-2-7-2-2-Clivage

La déprotection des éthers de TES dépend également de l'environnement électronique et stérique. Dans la synthèse de l'antibiotique salinomycine,⁵³ l'éthers primaire de TES peut être déprotégé préférentiellement par rapport à l'éther tertiaire de TES en utilisant un complexe de HF.pyridine à température ambiante (Schéma 32).

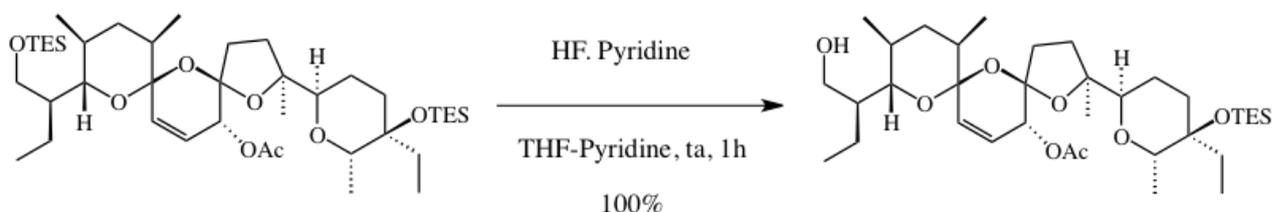


Schéma 32: Déprotection sélective des éthers de TES primaires

⁵² Blackwell, J. M. ; Foster, K. L. ; Beck, V. H. ; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887-4892.

⁵³ Kocienski, P.J.; Brown, R.C.D ; Pommier, A. ; Procter, M. ; Schmidt, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1998**, *1*, 9-40.

I-2-7-3-Les éthers de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS)

Le groupement tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS) est couramment utilisé en synthèse totale car son introduction est facile, facilement purifiable par chromatographie et stable aux bases fortes non protiques telles que les n-alkyllithiums et les énolates. Les éthers de TBDMS sont également stables aux bases douces mais labiles avec des acides de Bronsted ou des acides de Lewis doux.

I-2-7-3-1-Formation

La formation des éthers de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS) peut s'effectuer de façon classique en utilisant le chlorure de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMSCl) ou les triflates de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMSOTf) en présence d'une base. Du fait de l'encombrement stérique de ce dernier, on utilise dans de nombreux cas une base nucléophile telle que l'imidazole ou la DMAP (Schéma 33).⁵⁴

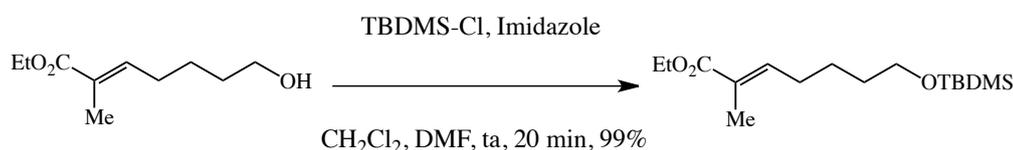


Schéma 33: Silylation des alcools primaires par le TBDMS

I-2-7-3-2-Clivage

Dans le but de développer de nouvelles conditions écologiques et efficaces de déprotection des dérivés silylés, une nouvelle méthode de désilylation rapide et sélective des éthers de TBDMS en présence d'éthers de TIPS et de TBDPS a été rapportée par un groupe de chercheurs Mexicains.⁵⁵ Ils ont utilisé les micro-ondes et du sulfate de cuivre hydraté comme catalyseur (Schéma 34).

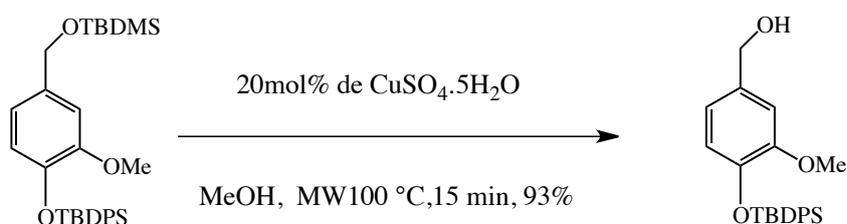


Schéma 34: Désilylation sélective d'éther de TBDMS

⁵⁴ Hayashi, Y. ; Kanayama, K. ; Yamaguchi, J. ; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9443–9448.

⁵⁵ Davir, G.C. ; Luis, J. ; Benitez, P. ; Carlos, A. ; Gonzalez, G. *Tetrahedron Letters.* **2013**, *54*, 5130-5132.

I-2-7-4-Ether de triisopropylsilyle (TIPS)

L'encombrement stérique du groupement TIPS assure une sélectivité élevée dans la protection des alcools primaires par rapport aux secondaires en accordant une grande stabilité de ce groupement. Le groupe triisopropylsilyle (TIPS) est plus stable que les groupes tertibutyldiméthylsilyle (TBDMS), et tertibutyldiphénylsilyle (TBDPS) à l'hydrolyse basique mais ils sont moins stables que TBDPS à l'hydrolyse acide.

I-2-7-4-1-Formation

Les éthers de triisopropylsilyles (TIPS) peuvent être formés d'une façon classique en utilisant le chlorure de triisopropylsilyle dans le dichlorométhane (DCM) ou le DMF en présence d'une base telle que l'imidazole ou la DMAP. Cependant, d'autres réactifs à base de silicium peuvent être utilisés pour faciliter cette réaction comme le triflate de triisopropylsilyle en présence de 2,6-lutidine⁵⁶ (Schéma 35).

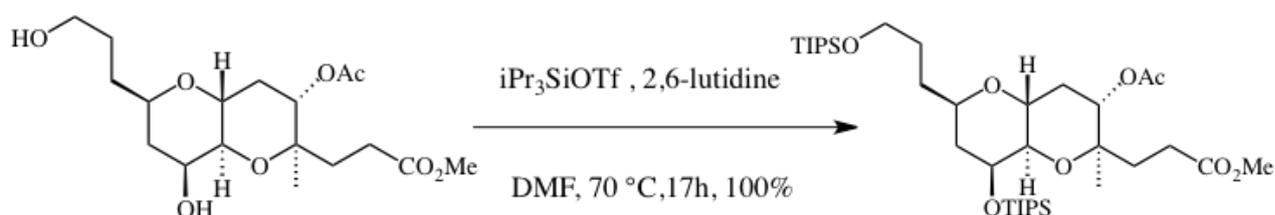


Schéma 35: Formation d'éther de triisopropylsilyle en utilisant le triflate de triisopropylsilyle

I-2-7-4-2-Clivage

La déprotection sélective des éthers de triisopropylsilyle peut se réaliser dans des conditions basiques ou nucléophiles en utilisant le TBAF. Dans la synthèse totale d'astrogorgin⁵⁷ (inhibiteur de la division cellulaire chez les œufs fécondés de l'étoile de mer), un alcool primaire protégé par TIPS a pu être déprotégé par le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) en présence d'un alcool tertiaire protégé par un TES, l'encombrement stérique de ce dernier explique sa robustesse. (Schéma 36).

⁵⁶ Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6597-6606.

⁵⁷ Crimmins, M. T.; Brown, B. H.; Plake, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1371-1378.

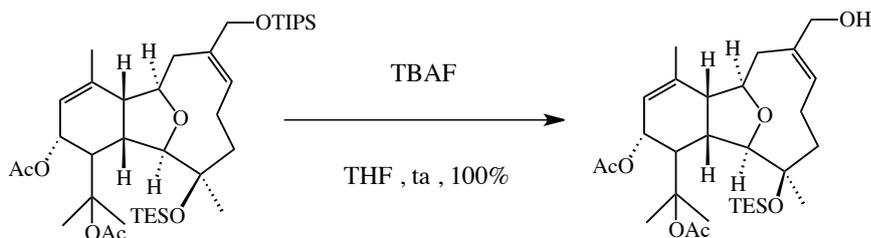


Schéma 36: Déprotection d'éther de triisopropylsilyle en utilisant la TBAF

I-2-7-5-Ether de tertibutyldiphénylesilyle (TBDPS)

Le groupe tertibutyldiphénylesilyle est le plus résistant à l'hydrolyse acide parmi tous les dérivés silylés utilisés dans la protection des alcools.

I-2-7-5-1-Formation

Les éthers de tertibutyldiphénylesilyle sont généralement formés par la réaction des alcools primaires ou secondaires avec le chlorure de tertibutyldiphénylesilyle (TBDPSCl) dans le dichlorométhane ou bien le DMF comme solvant et en présence d'imidazole ou de DMAP. Cette étape se représente dans la synthèse de (+)-marimotal, un composé diterpénique isolé de la plante *stemodia maritima* de la famille *Scrophulariaceae* utilisée dans la médecine traditionnelle dans le traitement des maladies vénériennes⁵⁸ (Schéma 37).

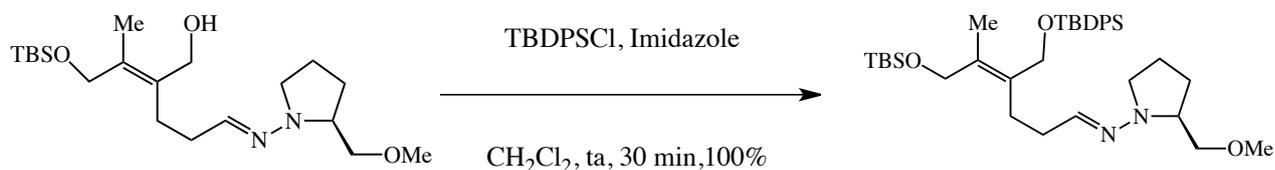


Schéma 37: Silylation d'alcool primaire en éther de TBDPS

⁵⁸ Toro, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526-4527.

I-2-7-5-2-Clivage

Les éthers de *tertio*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) sont généralement déprotégés dans les mêmes conditions acides utilisées pour les éthers de TBDMS telles que : HOAc-THF-H₂O : 3/1/1, l'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol ou l'acide fluorhydrique (HF) dans l'acétonitrile (CH₃CN)⁵⁹ (Schéma 38).

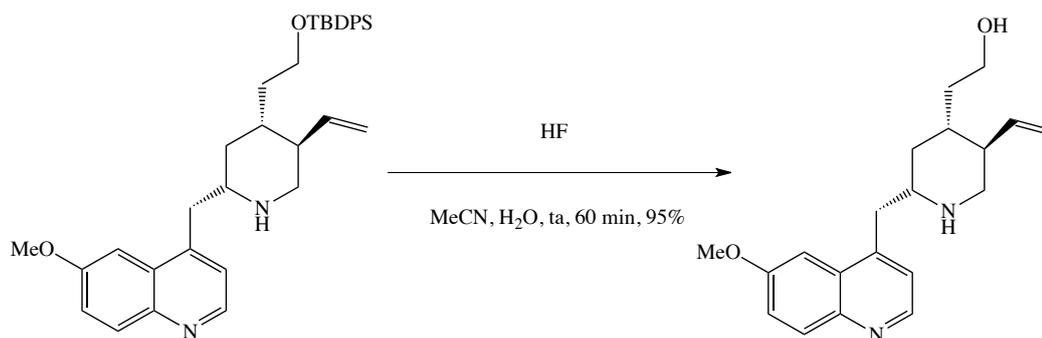


Schéma 38: La déprotection d'éther de TBDPS dans un milieu acide

Le clivage classique du groupement TBDPS peut également se réaliser en utilisant le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF (Schéma 39).⁶⁰

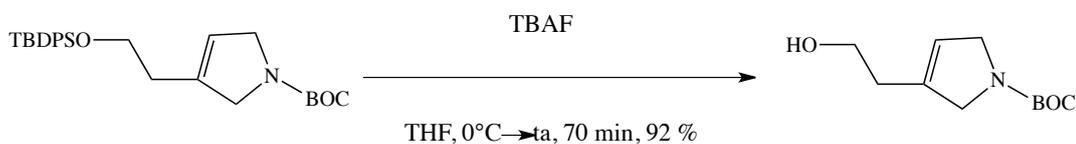


Schéma 39 : Désilylation sélective d'éther de TBDPS

⁵⁹ Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E.R.; Balkovec, J.M.; Tata, J.R.; Dake, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239–3242.

⁶⁰ a) Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; Johnstone, S.; Tremblay, M.; Parlanti, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13342–13343. b) Hanessian, S.; Margarita, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887–5890.

I-3- Protection des diols

L'importance des diols dans la planification synthétique ainsi que leur existence dans divers produits naturels (les glucides, les macrolides et les nucléosides) a conduit à l'élaboration d'un certain nombre de groupes protecteurs spécifiques qui ont une stabilité variable vis à vis d'un nombre important de réactifs et de conditions réactionnels.

Les acétals ont été utilisés comme des groupes protecteurs communs des diols 1,2 et 1,3. Ils sont souvent employés en synthèse organique ; généralement les acétals sont stables dans les conditions basiques et en présence de nucléophiles et peuvent être déprotégés dans des conditions acides.^{1, 13}

I-3-1-Les acétals isopropylidène

Les acétals isopropylidène (connus aussi par acétonides) sont utilisés généralement plus que d'autres groupes protecteurs pour la protection des diols 1,2 et 1,3 à cause de leur commodité de préparation et de leur stabilité dans plusieurs conditions réactionnelles. Cette protection est importante dans la synthèse organique multiétape, ainsi que dans la chimie des carbohydrates.

I-3-1-1-Formation

La formation d'isopropylidène à partir d'un diol est généralement effectuée en utilisant de l'acétone, du 2,2-diméthoxypropane ou du 2-méthoxypropène dans des conditions anhydres en présence d'un catalyseur acide, généralement l'acide *para*-toluènesulfonique (TsOH) à reflux.

Un protocole simple de protection chimiosélective de sucres a été décrit par Kartha.⁶¹ L'acide de Bronsted utilisé classiquement a été remplacé par l'iode (Schéma 40). Ce protocole offre une alternative efficace par apport aux méthodes existantes en terme de simplicité et de compatibilité avec d'autres groupes fonctionnels.

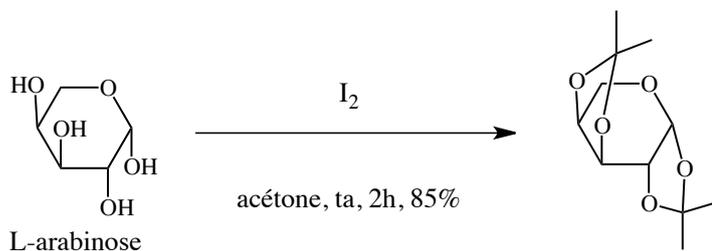


Schéma 40: Protection de diol en isopropylidène

⁶¹ Kartha, K.P.R. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 3415-3416.

Il existe pour ce type de réaction de nombreuses procédures basées sur l'utilisation d'un sel métallique tel que : $ZnCl_2$,⁶² $AlCl_3$,⁶³ CAN ,⁶⁴ $CuSO_4$,⁶⁵ $SnCl_2$,⁶⁶ Parmi cette longue liste figure également le chlorure de fer peu coûteux (Schéma 41).

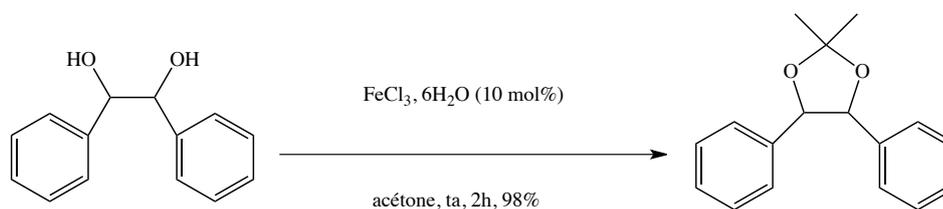


Schéma 41: Formation d'acétonide en utilisant $FeCl_3$ comme catalyseur

I-3-1-2-Clivage

L'hydrolyse catalysée par un acide est la méthode la plus courante pour la déprotection des dérivés d'isopropylidène. Les critères qui peuvent varier généralement sont la force de l'acide et le temps de la réaction. Les conditions les plus douces impliquent un chauffage léger du substrat avec le sel *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un milieu aqueux ou dans le méthanol.

Le clivage rapide des acétonides peut également se réaliser aussi, dans la majorité des cas, par l'utilisation d'acide trifluoacétique ou l'acide chlorhydrique dilué dans le THF ou d'une résine échangeuse d'ion tel que le Dowex 50 W.^{1, 13}

La majorité de ces méthodes présentent des inconvénients tels que : les conditions fortement acides, les faibles rendements, les quantités stœchiométriques des réactifs ainsi que la durée longue de la réaction.

Dans la continuité de développement de nouvelles méthodes douces, convenables et chimiosélectives de déprotection des isopropylidènes, il a été démontré que l'iode est un catalyseur efficace lorsqu'il est utilisé sous un mélange acétonitrile/ eau (CH_3CN/H_2O).⁶⁷ Les conditions utilisées dans cette méthode sont compatibles avec plusieurs groupes sensibles tels que : OMe, MOM, PMB, OAc, OBn, allyle et propargyle ainsi que les dérivés silylés (Schéma 42).

⁶² Schmidt, O. Th. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 318-320.

⁶³ Lal, B.; Gidwani, R. M.; Rupp, R. H. *Synthesis*. **1989**, 711-713.

⁶⁴ Manzo, E.; Barone, G.; Parrilli, M. *Synlett*. **2000**, 887-889.

⁶⁵ (a) Morgenlie, S. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 3609-3610. (b) Morgenlie, S. *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **1975**, 29, 367-372.

⁶⁶ Shim, J.G.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8470-8474.

⁶⁷ Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E. *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 8745-8748.

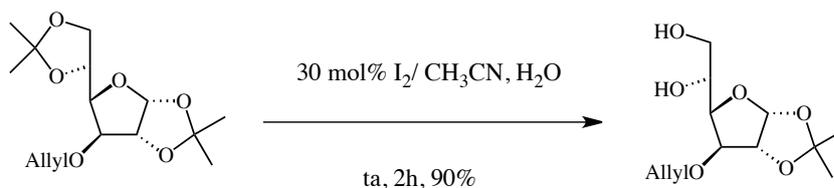


Schéma 42: Déprotection de diol en isopropylidène en utilisant l'iode comme catalyseur

I-3-2-Les acétals benzyldène

Les acétals de type benzyldène sont des acétals fréquemment utilisés comme groupe protecteur de diols-1,3 dans la chimie des glucides. Ils sont stables en milieu basique et également aux acides et oxydants doux. Cependant, ce type d'acétals est généralement attaqué par le N-bromosuccinimide et l'ozone. Il est instable devant les bases fortes telles que : les alkyllithiums.⁶⁸ Leur hydrogénolyse se réalise en présence de catalyseurs de palladium (Pd) et de platine (Pt). Parmi les propriétés importantes des acétals de benzyldène est qu'ils peuvent être déprotégés d'une façon réductrice en donnant d'une part un alcool libre et d'autre part un éther de benzyle. La difficulté réside dans la régiosélectivité de ce type de transformation.

I-3-2-1-Formation

Le protocole en général le plus usité consiste à l'utilisation du diméthyle acétal de benzaldéhyde ($\text{PhCH}(\text{OMe})_2$) en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS)⁶⁹ (Schéma 43). La réaction est effectuée durant 1h sous vide afin d'éliminer le méthanol qui se forme. La réaction étant sous contrôle thermodynamique, le produit obtenu sera le 1,3-dioxane.

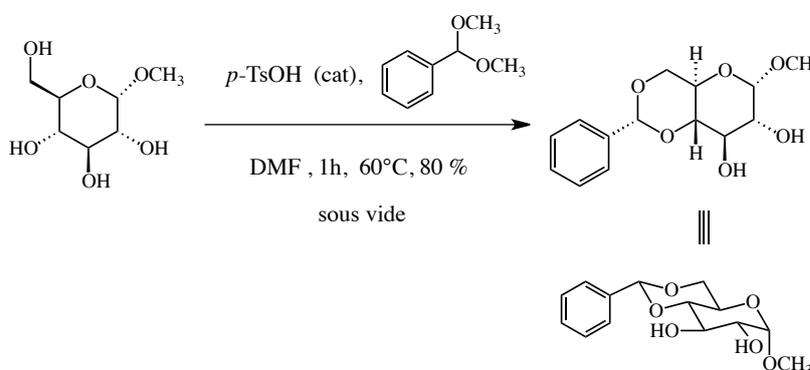


Schéma 43: Formation du 1,3-dioxane

⁶⁸ a) Hines, J.N. ; Peagram, M.J. ; Thomas, E.J. ; Whitam, G.H. *J.Chem.Soc.Perkin.Trans.* **1973**, 1, 2332-2339. b) Horton, D. ; Weckerle, W. *Carbohydrate. Research.* **1988**, 174, 305-312.

⁶⁹ Evans, M. E. ; *Carbohydrate. Research.* **1972**, 21, 473-475.

Il s'est également avéré que les acides de Lewis les moins coûteux, disponibles et respectueux pour l'environnement tels que FeCl_3 , peuvent également être utilisés dans la formation des acétals benzylidènes,⁷⁰ surtout dans les mono et disaccharides en donnant de bons rendements des acétals correspondants dans des conditions douces (Schéma 44).

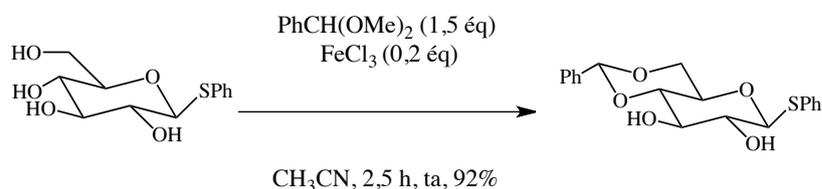


Schéma 44: Protection de diol en benzylidène en utilisant FeCl_3 comme catalyseur

I-3-2-2-Clivage

Généralement l'hydrolyse acide offre une méthode pratique et peu coûteuse pour le clivage de tous les acétals d'arylméthylène dont le benzylidène. Ce dernier peut être déprotégé en utilisant TFA/DCM/ H_2O ou également par l'hydrogénolyse catalytique en utilisant le Pd(OH)_2 ou le Pd-C. Un autre type de clivage important dans les réactions sélectives des hydroxyles adjacents dans les polyols tels que les glucides est l'ouverture réductrice du benzylidène. Dans ce contexte, une méthode rapide et convenable d'ouverture régiospécifique de l'acétal benzylidène, est obtenue en utilisant le cyanoborohydrure de sodium (NaCNBH_3) et l'iode comme catalyseur.

Ce travail a été rapporté par Kaki Venkata.⁷¹ Cette réaction reste régiosélective malgré la présence de groupement acétyle et benzyle (Schéma 45).

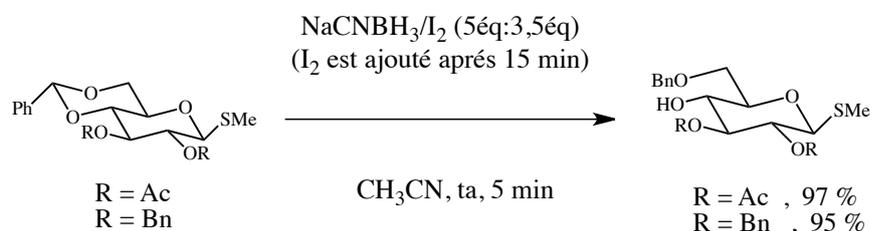


Schéma 45: Clivage sélectif d'acétal de benzylidène en utilisant l'iode comme catalyseur

⁷⁰ Nabamita, B.; Sajal, K.M.; Soumik, R.; Shuvendu, S.; Rina, G. *Carbohydrate Research*. **2011**, *346*, 534–539.

⁷¹ Kaki Venkata, R.; Premanand Patil, R.; Sridhar, A.; Ravindranathan Kartha, K. P.; *Carbohydrate Research*. **2010**, *345*, 2709–2713.

I-3-3-Les acétals de type méthylène

Les acétals méthylènes ne sont pas utilisés souvent. Cependant, ils peuvent être utiles dans des circonstances spécifiques. L'avantage primordial de ce type d'acétal est sa stabilité aux réactions d'hydrolyse. Ce type d'acétals résiste aux conditions dures de réactions et par conséquent ils ont besoin de conditions assez brutales pour les enlever.¹

I-3-3-1-Formation

L'une des méthodes douces de préparation des acétals de méthylène repose sur l'utilisation du diméthoxyméthane en présence d'un agent d'activation approprié tel que le pentoxyde de phosphore P_2O_5 , le triflate de triméthylsilyle, le bromure de lithium (LiBr), ou l'acide *paratoluènesulfonique* (APTS). Ce type d'acétal a été utilisé dans la synthèse de l'anti-tumeur marin Mycalamide B⁷² (Schéma 46).

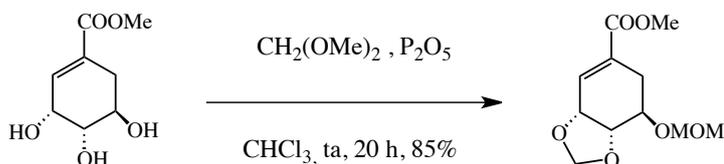


Schéma 46: La protection du diol en acétal de méthylène

Une alternative consiste à utiliser un catalyseur hétérogène, l'Amberlyst 15.⁷³ Appliqué au méthoxyglucose, cette réaction conduit à l'acétal dérivé. Comme la déprotection est difficile, nous pouvons utiliser un solvant protique comme le méthanol dans cette réaction (Schéma 47).

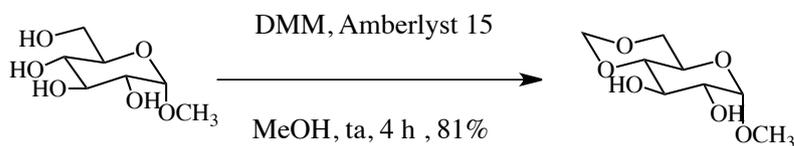


Schéma 47: Formation d'acétal de méthylène à partir du diol en utilisant l'Amberlyst 15

⁷² Kocienski, P. ; Narquizian, R. ; Raubo, P. ; Smith, C. ; Farrugia, L.J. ; Muir, K. ; Boyle, F.T. *J. Chem. Soc., Perkin.Trans. 1*, **2000**, 2357-2384.

⁷³ Nougier, R. ; Mignon, V. ; Gras, J.L. *Carbohydrate research*, **1995**, 277, 339-345.

I-3-3-2-Clivage

Les acétals de méthylène sont les plus résistants à l'hydrolyse acide. Cette particularité est sans doute la raison pour laquelle ce groupe protecteur n'a pas connu beaucoup d'usage en synthèse organique. Le clivage de ces composés se fait généralement dans des conditions fortement acides, par l'utilisation d'un excès d'acide acétique ou d'acide sulfurique en quantité catalytique à 0°C.⁷⁴ Le clivage des acétals de méthylène peut également se réaliser par transacétalisation en utilisant un acide de Lewis tel que le chlorure de zinc (ZnCl₂)⁷⁵ (Schéma 48).

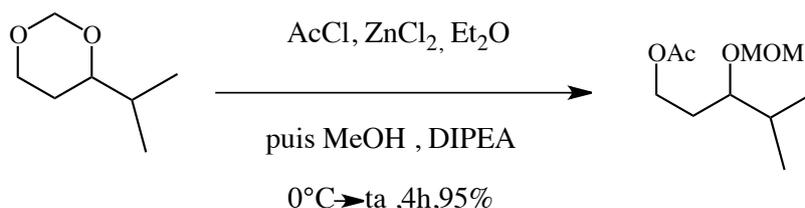


Schéma 48: Transacétalisation de l'acétal méthylène en utilisant l'acide de Lewis ZnCl₂

I-3-4-Les acétals cyclopentylidène et cyclohexylidène

La chimie des acétals de cycloalkylidène ressemble beaucoup à celle des acétals d'isopropylidène. Cependant les dérivés cycliques ont l'avantage de diminuer la solubilité dans l'eau des molécules possédant une faible masse, ce qui facilite leur isolement. Les acétals cyclopentylidène sont plus facilement hydrolysés que les acétals d'isopropylidène ou de cyclohexylidène.¹

I-3-4-1-Formation

Les acétals cycloalkylidène sont formés essentiellement de la même façon que leurs homologues isopropylidène. Ces composés peuvent être préparés avec de bons rendements, par une réaction d'un diol avec la cyclopentanone⁷⁶ (Schéma 49) ou cyclohexanone catalysée par un acide en utilisant le Dean Stark (appareil utilisé pour éliminer l'eau de la réaction).

⁷⁴ Evans, D.A. ; Dinsmore, C.J. ; Ratz, A.M. ; Evrard, D.A. ; Barrow, J.C. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3417-34-18.

⁷⁵ a) Bailey, W. F. ; Zarcone, L. M. J. ; Rivera, A. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2532. b) Bailey, W. F. ; Carson, M. W. ; Zarcone, L. M. *J. Org. Synth.* **1997**, *75*, 177.

⁷⁶ Collum, D.B. ; McDonald, J.H. ; Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2118-2120.

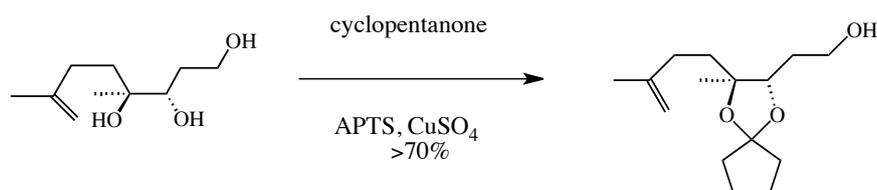


Schéma 49: Protection d'un diol en cyclopentylidène en utilisant l'APTS comme catalyseur

L'acétal cyclohexylidène peut être obtenu en utilisant le 1,1-diméthoxycyclohexane et l'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur (Schéma 50).⁷⁷ Ce procédé peut être également utilisé dans la formation des acétals cyclopentylidènes.

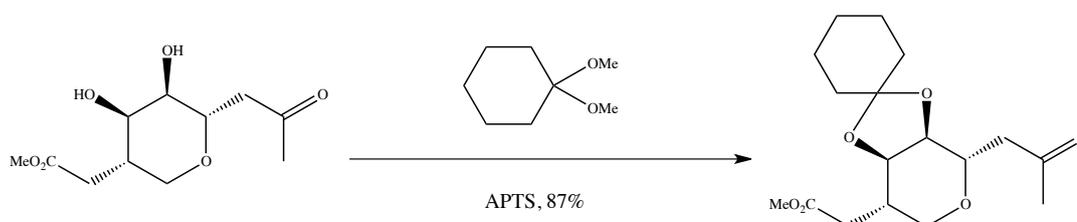


Schéma 50 : Protection des diols en cyclohexylidène en utilisant l'acide *p*-toluènesulfonique

La formation de l'acétal cyclopentylidène peut aussi se réaliser par transacétalisation en utilisant le triflate de scandium (Sc(OTf)₃) comme catalyseur et la cyclopentanone diméthyle acétal à température ambiante, en donnant un rendement quantitatif⁷⁸ (Schéma 51).

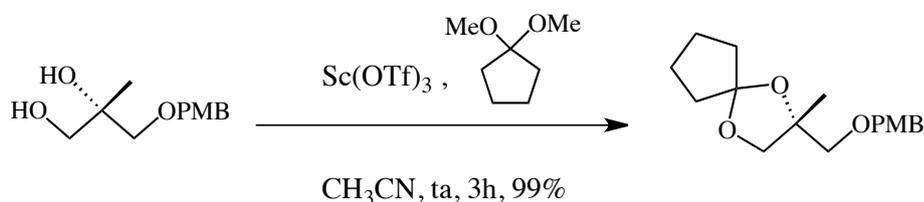


Schéma 51: Formation de l'acétal cyclopentylidène en utilisant les triflates de scandium Sc(OTf)₃

⁷⁷ a) White, J.D. ; Theramongkol, P. ; Kuroda, C. ; Engebrecht, J.R. *J.Org.Chem.* 1988, 53, 5909-5921, b) Curran, D.P. ; Suh, Y.G. ; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4179-4182.

⁷⁸ Ishihara, K. ; Karumi, Y. ; Kubota, M. ; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 9, 839-841.

I-3-4-2-Clivage

La facilité relative de l'hydrolyse des alkylidènes catalysée par des acides est dans l'ordre suivant : cyclopentylidène > isopropylidène > cyclohexylidène.⁷⁹

En tenant compte de cet ordre de réactivité, des réactions chimiosélectives peuvent être envisagées⁸⁰ (Schéma 52).

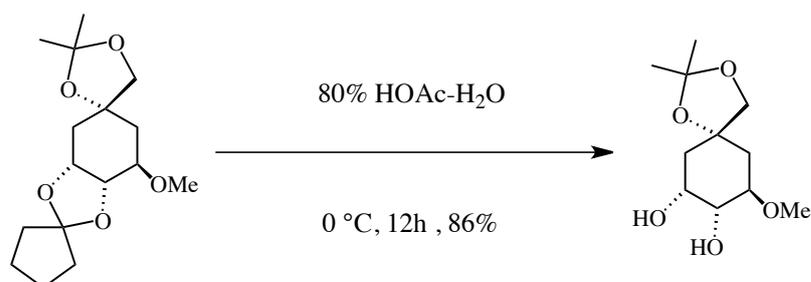


Schéma 52 : Déprotection chimiosélective

Les acétals trans-cyclohexylidènes sont préférentiellement retirés en présence de cis-cyclohexylidène en utilisant l'acide *paratoluènesulfonique* (APTS) comme catalyseur⁸¹ (Schéma 53).

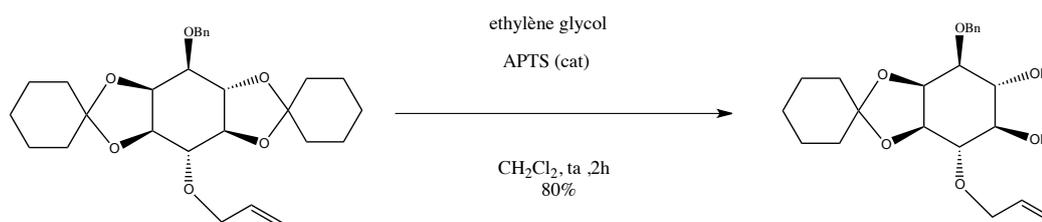


Schéma 53: Clivage sélectif de trans-cyclohexylidène

⁷⁹ Heeswijk Van, W.A.R. ;Goedhart, J.B. ;Vliegthart,J.F. G.; *Carbohydr.Res.* **1977**, *58*, 337-344.

⁸⁰ White, J.D. ; Cammack, J.H. ; Sakuma, K. ; Rewcastle, G.W. ; Widener, R.K. *J. Org.Chem.* **1995**, *60*,3600-3611.

⁸¹ a) Dreef, C.E. ; Tuinman, R.J. ; Lefeber, A.W.M. ; Elie, C.J.J. ; Vander Marel, G.A. ; Van Boom, J.H, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4709-4722. b) Bath, S. ; Billington, D.C. ; Gero, S.D. ; Quiclet-Sire, B.; Samadi, M. ; *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1495-1496.

I-4-Conclusion

Le choix du groupe protecteur est l'un des facteurs décisifs dans le choix d'une rétrosynthèse. Il influence le nombre d'étapes, participe à certaines transformations et détermine l'efficacité de toute la séquence. Une large gamme de groupes protecteurs est actuellement disponible pour les différents groupes fonctionnels. Dans ce premier chapitre, nous avons décrit un très bref aperçu des groupes protecteurs les plus couramment utilisés pour les alcools, et les méthodes les plus classiques ou récentes pour la protection et le clivage de ces derniers. En nous concentrant sur les alcools et les diols, nous avons expliqué leur introduction et décrit les méthodes de clivage tout en commentant leur stabilité dans les différents milieux réactionnels. On a également essayé de présenter à travers ce chapitre deux méthodes de protection et déprotection écologiques qui présentent une nécessité importante à nos jours, pour l'environnement et pour la synthèse totale de produits naturels.

CHAPITRE II

Les dérivés du benzhydrol en chimie organique

II-1-INTRODUCTION

II-1-1-Les métaux de transition

Les réactions catalysées par les métaux de transition sont devenues un outil puissant en synthèse organique durant déjà plusieurs décennies. Elles ont joué un rôle important dans le développement de la technologie chimique et de la science par la découverte et le développement de nouveaux types de composés chimiques et de puissantes nouvelles méthodologies de synthèse.⁸⁶

L'importance de la chimie des métaux de transition a été encore récemment confirmée par les trois prix Nobel de chimie de 2010 qui sont Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki pour leurs travaux sur les couplages croisés catalysés par le palladium. A cet égard, il faut mentionner également que les prix Nobel de chimie de 2001, 2005 et 2007 ont été décernés aux chercheurs K.B. Sharpless, Y.Chauvin et E.Gerhard du domaine de la catalyse.

Bien que l'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition pour diverses réactions de formation et de rupture de quelques liaisons est bien établie pour simplifier ou améliorer les procédés importants et souvent complexes, d'autres catalyseurs tels que le fer, le nickel, le cobalt, etc, ont fait l'objet de plusieurs études en raison de leur facilité d'emploi et de leur faible coût (FeCl₃ (1kg = 46 €), CoCl₂ (500g = 163 €), NiCl₂ (500g = 262 €)).

Les éléments de transition représentent une large frange de la classification périodique. Ils constituent essentiellement le bloc *d*, et ils sont définis comme les éléments dont les atomes possèdent des configurations électroniques contenant une sous-couche *d* incomplète. Par conséquent les éléments des groupes 3 à 11 du tableau périodique en font partie puisqu'ils constituent une transition entre les métaux très réactifs du bloc *s* et les métaux beaucoup moins réactifs du bloc *p*. Les éléments du groupe 12 qui ont une configuration s^2d^{10} , c'est à dire une sous couche *d* saturée, appartiennent également au bloc *d* et partagent plusieurs propriétés communes avec les métaux de transition et sont parfois considérés comme des métaux de transitions.⁸⁷

Les métaux (fer, cuivre, zinc...) et leurs alliages possèdent des propriétés mécaniques, électriques et magnétiques remarquables. Ils sont utilisés quotidiennement. Ils possèdent une chimie extrêmement riche, de multiples degrés d'oxydation, de nombreux types de liaison, des structures très variables. Ils sont très utilisés pour leur réactivité en catalyse et comme centres actifs pour les enzymes et les protéines en chimie biologique (métalloprotéines), comme par exemple l'ion Fe²⁺ dans le centre de l'hémoglobine, qui est responsable de la distribution de l'oxygène au niveau

⁸⁶ Schultz, M. J.; Sigmancc, M. S. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8227–8241.

⁸⁷ Wang, X.; Andrews, L.; Riedel, S.; Kaupp, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8371-8375.

cellulaire (Schéma 54).

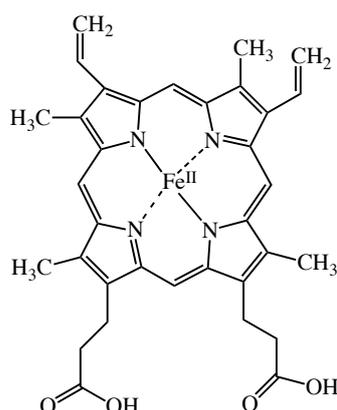


Schéma 54 : Le Fer dans l'hème b de l'hémoglobine

Les orbitales *d* partiellement remplies des éléments de transition leur confèrent des propriétés qui sont rares par rapport aux éléments des autres groupes. Trois de ces propriétés sont d'une importance particulière pour leur capacité à agir comme catalyseurs dans les réactions chimiques :

- ❖ Ils ont souvent de multiples états d'oxydation
- ❖ Aptitude à former plusieurs liaisons chimiques
- ❖ La tendance à accepter des paires d'électrons, formant des composés de coordinations.

Les métaux du bloc *d* forment une série beaucoup plus étendue de composés de coordination et d'organométalliques. La multiplicité de leurs degré d'oxydation explique les propriétés électroniques intéressantes de nombreux composés solides des éléments du bloc *d*, leur aptitude de participer à la catalyse, ainsi que leur rôle intéressant dans les processus biochimiques. Dans ce chapitre, nous nous intéressons de donner une vue générale sur les propriétés et les applications de quelques éléments de transition spécialement le palladium (Pd) et le cuivre (Cu) en vue de leur utilisation dans le nouveau protocole de protection des alcools en éther et leur déprotection, que nous avons développé au niveau du laboratoire de synthèse et de réactivité organique et de catalyse du Professeur Patrick Pale.

II-1-1-1-Le palladium

Les transformations organiques catalysées par des complexes de palladium sont devenues l'un des domaines les plus actifs dans la catalyse organométallique homogène. Elles sont utilisées dans de nombreuses étapes de synthèses totales.

Le Pd est un métal noble et coûteux. En outre, sa toxicité n'a posé aucun problème sérieux jusqu'à présent. En synthèse organique, le palladium peut être utilisé sous deux formes, les sels de palladium (II) et les complexes de palladium (0). La réactivité des complexes de palladium dépend de leur valence. Les composés du palladium (II) sont principalement utilisés comme réactifs oxydants ou comme un acide de Lewis dans des processus catalytiques. Les complexes du Pd (0), quant à eux, sont toujours utilisés comme catalyseurs et ils ont une nature nucléophile. La catalyse au palladium a bénéficié d'une utilisation très répandue dans les laboratoires de chimie de synthèse académique et industrielle. C'est une méthodologie puissante pour la formation de liaisons C-C et C-hétéroatome telle que la formation d'éthers diaryliques, de structures importantes dans les systèmes biologiques.

II-1-1-1-a-Les réactions de formation de liaison carbone-carbone catalysées par le palladium

Les réactions pallado-catalysées permettant la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome sont essentielles dans le domaine de la chimie organique et trouvent de nombreuses applications en synthèse organique. Elles constituent l'étape clé de la synthèse d'un grand nombre de molécules. Parmi ces réactions on peut citer à titre d'exemple :

II-1-1-1-a-1-La réaction de Mizoroki-Heck

La réaction de Mizoroki-Heck⁸⁸ est l'une des réactions les plus utilisées parmi les réactions de couplage croisé. C'est une réaction chimique entre un dérivé halogéné insaturé ou un triflate insaturé avec un alcène en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium pour former un alcène substitué (Schéma 55).

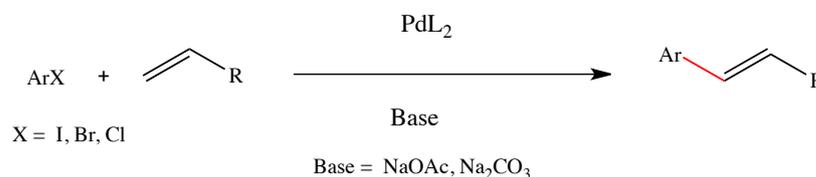


Schéma 55 : Les conditions de base de la réaction de Mizoroki-Heck

⁸⁸ a) Heck, R.F.; Nolley, J. P. *Journal of Organic Chemistry*. **1972**, *37*, 2320–2322. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bulletin of Chemical Society of Japan*. **1971**, *44*, 581.

Cette réaction a été largement utilisée comme un outil pour la synthèse organique depuis sa découverte en raison de son importance dans la fixation directe des groupements oléfiniques aux aromatiques (Schéma 56).⁸⁹

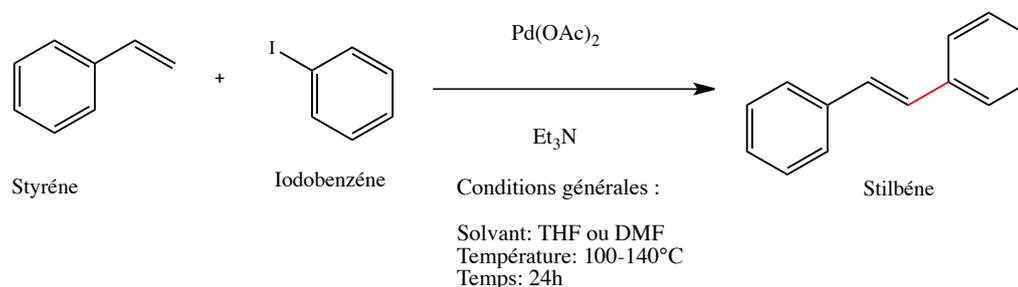


Schéma 56 : Premier couplage croisé catalysé au palladium décrit par Heck

La réaction de Heck intervient également dans la synthèse de plus d'une centaine de molécules naturelles et de composés biologiquement actifs. Elle est utilisée par exemple dans sa version intramoléculaire dans la synthèse multi-étape du Paclitaxel, principe actif du Taxol®⁵(Schéma 57).

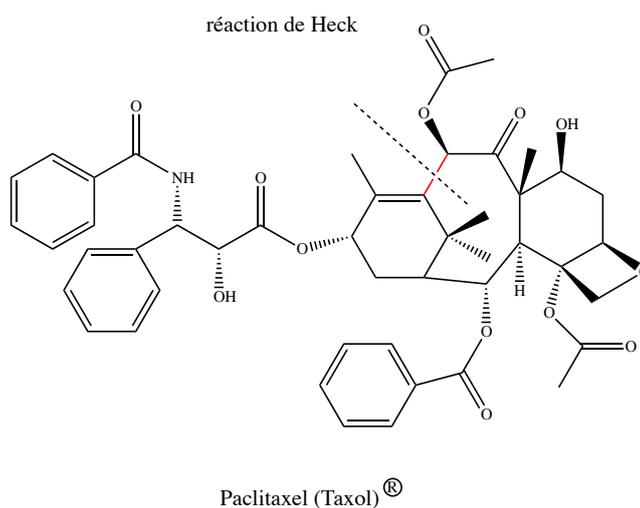


Schéma 57 : Couplage de Heck dans la synthèse du Paclitaxel

⁸⁹ Thiery, E. ; Vincent, S. *Revue des Questions Scientifiques*. **2011**, 182, 119-130.

II-1-1-1-a-2-La réaction de Suzuki Miyaura

Akira Suzuki et Norio Miyaura, rapportèrent l'utilisation de composés organoborés, en présence d'une base, dans les couplages croisés palladocatalysés avec des halogénures d'aryles ou de vinyliques.⁹⁰ Cette réaction est devenue très populaire dans l'industrie pharmaceutique car elle tolère un grand nombre de groupements fonctionnels. De plus, elle est réalisée dans des conditions douces et les composés borés sont généralement non-toxiques (Schéma 58).⁵

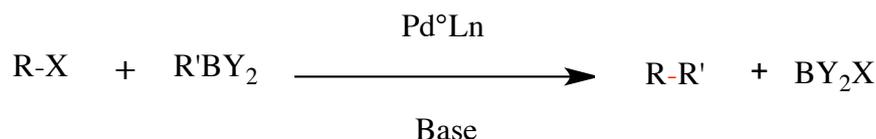


Schéma 58 : La réaction de Suzuki

Cette réaction est aujourd'hui régulièrement utilisée comme étape clé en synthèse totale. La préparation de la Diazonamide A en est un exemple (Schéma 59).⁹¹ Cette molécule possède des propriétés antitumorales et sa synthèse constitue un défi considérable au fait de son architecture particulière. L'étape clé de sa synthèse fait intervenir un couplage de Suzuki-Miyaura entre un bromure d'aryle et un aryle d'acide boronique.⁹²

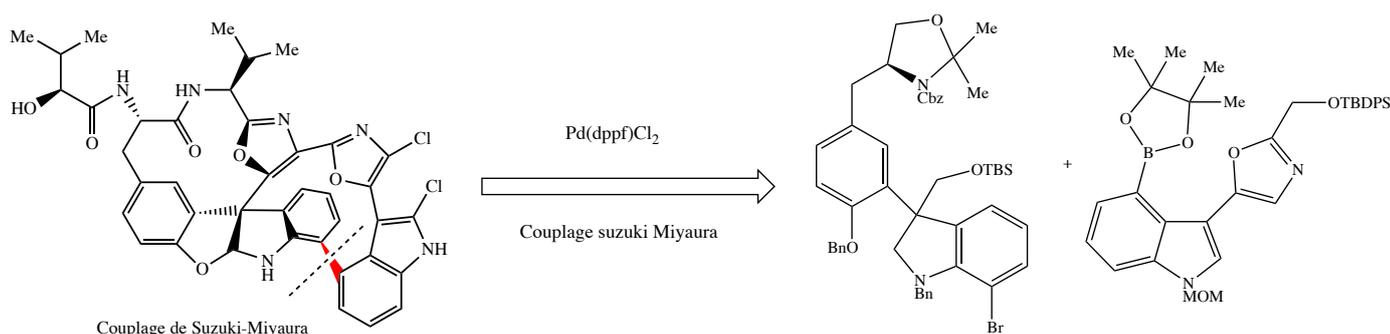


Schéma 59 : Couplage Suzuki Miyaura appliqué à la synthèse de la Diazonamide A

⁹⁰ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters*. **1979**, 20, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

⁹¹ Knowles, R. R.; Carpenter, J.; Blakey, S. B.; Kayano, A.; Mangion, I. K.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 308.

⁹² Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Guiseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12897.

II-1-1-1-b-Les réactions de formation de liaison carbone-hétéroatome catalysées par le palladium

La catalyse au palladium a également été étendue à la formation de liaisons C-N. Buchwald et Hartwig ont rapporté le couplage catalysé par le palladium d'halogénures d'aryle avec des nucléophiles de type amine en présence d'une base⁹³ (Schéma 60).

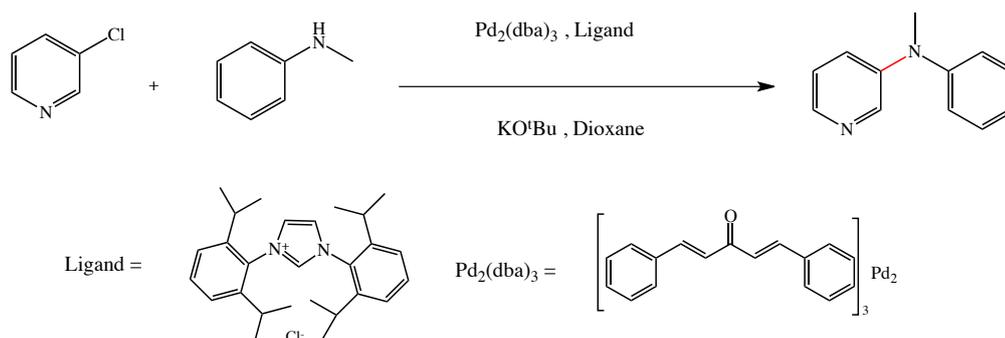


Schéma 60 : Formation de liaison C-N en utilisant le palladium comme catalyseur

II-1-1-2-Le cuivre

Dans le tableau périodique des éléments, le cuivre est parmi les métaux de transition qui sont classés à la fin du bloc d dans le groupe 11, avec l'argent et l'or. Il possède plusieurs degrés d'oxydations (Cu (0), Cu (I), Cu (II), Cu (III), Cu (IV)) et ses ions forment facilement des complexes fournissant une variété de composés de coordination. Dans la chimie de coordination, l'état de Cu (II) est le plus abondant car il est considéré comme plus stable que l'état de Cu (I).

Depuis la découverte de la réaction d'Ullmann⁹⁴ (Schéma 61), les sels de cuivre n'ont cessé d'être utilisés comme catalyseurs et ont servi, depuis plus d'un siècle, à la formation des liaisons C-C, C-N, C-O et dans d'autres réactions de formation de liaison. Cependant, après la découverte de réactions de couplage croisé catalysé au palladium, la chimie du cuivre a été quelque peu négligée pendant une période de temps assez prolongée. A ce jour, les catalyseurs au palladium, en plus d'être capable de catalyser les réactions pour la synthèse des arylamines, sont également utilisés dans la formation de plusieurs types de liaisons qu'on a déjà citées précédemment. En dépit des

⁹³ a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350. b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.

⁹⁴ b) Ullmann, F.; Bielecki. *J. Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185.

nombreux avantages de l'utilisation de la chimie du palladium dans la synthèse organique, quelques inconvénients doivent être mentionnés, notamment son coût et sa relative toxicité. Par conséquent, les chimistes ont commencé à reconsidérer d'autres catalyseurs métalliques comme une alternative pour le palladium. Ainsi, le cuivre a de nouveau reçu une attention croissante pour la construction de diverses liaisons en synthèse organique.

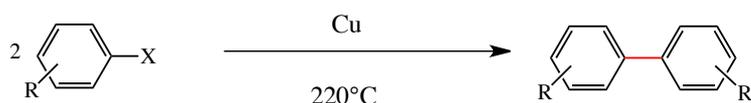


Schéma 61 : Réaction d'Ullmann

Les catalyseurs de cuivre fascinent les chimistes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le cuivre n'est pas très cher comparé au palladium et son abondance sur terre est importante. En outre, les sels de cuivre présentent généralement une faible toxicité. Ainsi le cuivre peut prendre part à la chimie du couplage croisé d'une manière étonnamment similaire au palladium et possède une chimiosélectivité et réactivité uniques. Parmi les réactions de couplages indiquées dans la littérature, voici un bref aperçu de quelques-unes.

II-1-1-2-a-Formation de liaison C-C (Réaction de Sonogashira)

Le couplage de Sonogashira⁹⁵ est la méthode la plus importante pour la préparation d'alcynes disubstitués comportant un substituant lié par un carbone sp^2 . Ce couplage catalysé par le palladium et le cuivre a été développé en utilisant, entre autre, l'iodure cuivreux CuI , comme co-catalyseur pour l'alcynylation directe d'un halogénure d'aryle avec les alcynes terminaux dans des conditions douces⁵ (Schéma 62). Il peut être réalisé sur grande échelle et en présence de nombreux groupes fonctionnels.

⁹⁵ Sonogashira, K.; Tohda, Y *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

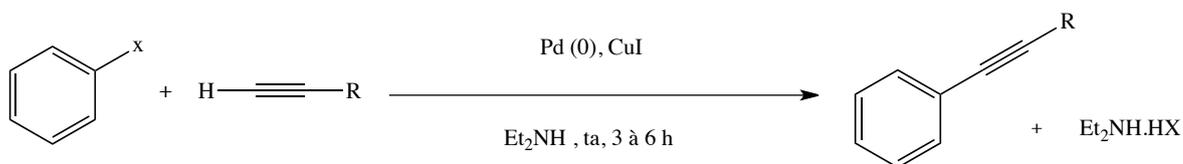


Schéma 62 : Réaction de Sonogashira catalysée par le palladium et le cuivre

La réaction de Sonogashira trouve également de larges applications pour la synthèse de produits naturels ou pharmaceutiques, telle que la synthèse de disorazole (Schéma 63), un macrocycle isolé d'une myxobactérie (*Sorangium cellulosum*) et qui possède des activités cytotoxiques et anti-tubuline significatives.⁹⁶

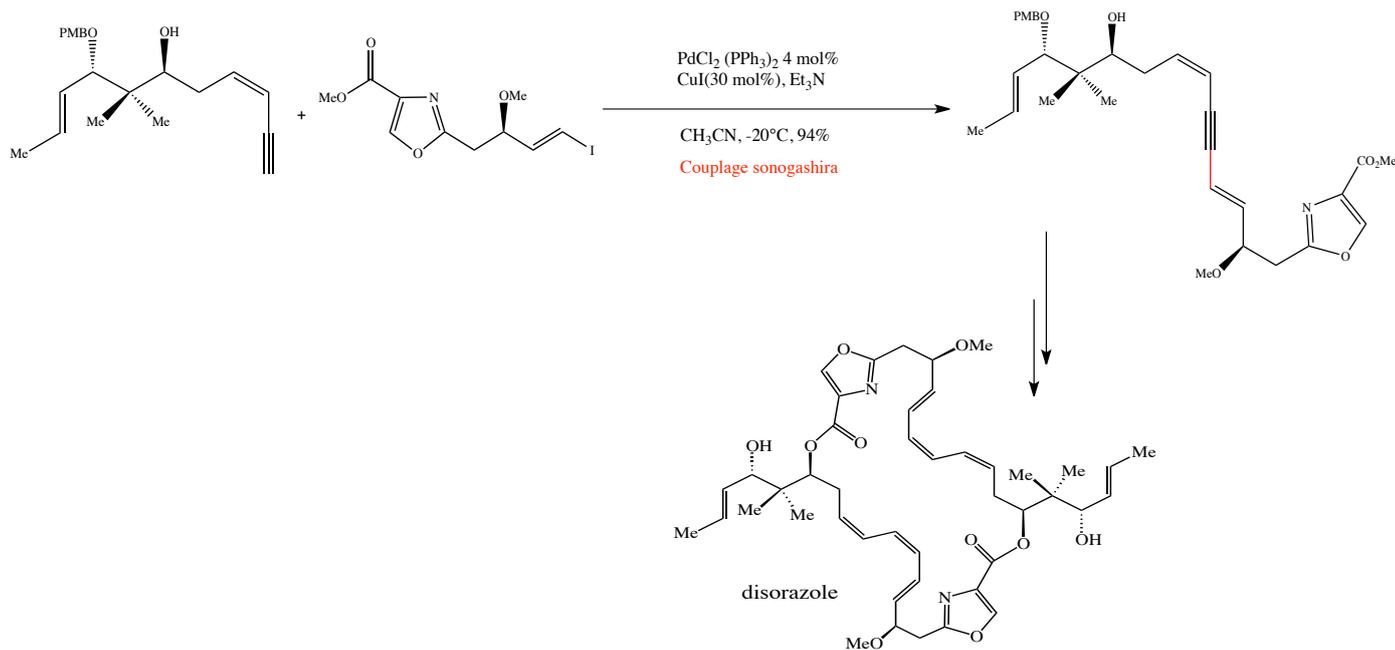


Schéma 63 : Synthèse de disorazole C₁ à partir du couplage de Sonogashira

⁹⁶ Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346.

II-1-1-2-b-Formation de liaison C-N

Ce type de liaison peut être formé à partir des réactions de cyclisation catalysées par les métaux de transition. Ce type de réaction est très important pour les chimistes organiciens en raison de leurs applications pour la préparation de produits contenant des hétéroatomes. Les hétérocycles sont connus pour leurs activités biologiques dans un certain nombre de composés tel que l'acide bêta aminé N-arylé (Schéma 64)⁹⁷ utilisé comme intermédiaire dans la synthèse d'un antagoniste des récepteurs glycoprotéines Gp IIb/IIIa introduit dans le traitement des maladies cardiovasculaires.⁹⁸

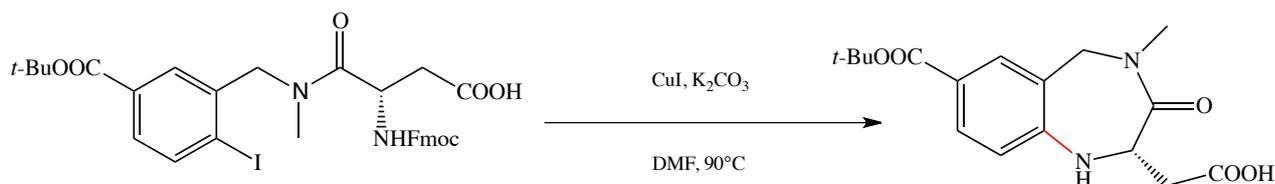
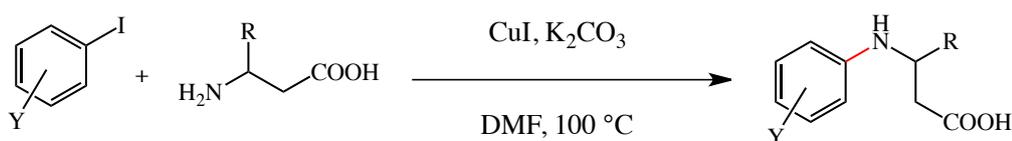


Schéma 64 : Liaison C-N intramoléculaire

La liaison C-N peut également être réalisée à partir de l'arylation d'un amino-alcool ou d'un acide aminé avec les iodures d'aryle. L'arylation de ces composés peut être effectuée en absence de ligands car les réactifs eux-mêmes peuvent servir de ligands pour le Cu. Les deux aminoacides alpha⁹⁹ et bêta^{97,100} peuvent être arylés avec des rendements, bons à modérés dans le DMF (Schéma 65).



R = Alk ou Ar, Y = H, *ortho* ou *para*-Cl, NO₂, NH₂, OMe, Me, etc

Schéma 65 : Arylation des acides aminés catalysée par le CuI

⁹⁷ Dawei, Ma.; Chengfeng, X. *Org.Lett.* **2001**, 3, 2583-2586.

⁹⁸ a) Grumel, V. « *Synthèse de dérivés indoliques et pyridooxazoliques antagonistes aux glycoprotéines GPIIb/IIIa Indolic and pyridooxazolic derivatives synthesis, as glycoproteins GPIIb/IIIa antagonists* » thèse de doctorat sous la direction de Guillaumet Gerald, Université d'Orléans, **1999**, 322. b) Fischer, C.; Koenig, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 59-74.

⁹⁹ Ma, D.W.; Zhang, Y. D.; Yao, J.C.; Tao, S.H.; Wu, F.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459.

¹⁰⁰ Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V.; *Coordination Chemistry Reviews.* **2004**, 248, 2337-2364.

II-1-1-2-c-Formation de liaison C-O

Plusieurs protocoles ont été décrits pour l'arylation des phénols par les iodures ou bromures d'aryles dans des conditions relativement douces. Dans certaines approches, l'utilisation de dérivés de cuivre solubles, tels que le $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ facilite la réaction et permet la synthèse effective d'éther à partir de phénols ou aryl iodés non activés à des températures modérées.¹⁰¹ L'arylation des phénols par des iodures d'aryle peut être également réalisée en présence de sels de cuivre tel que CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 , CuSO_4 ou bien le complexe $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{PhH}$ qui a donné de bons résultats dans ce type de réaction en raison de sa solubilité améliorée par rapport aux autres catalyseurs de cuivre (Schéma 66).¹⁰²

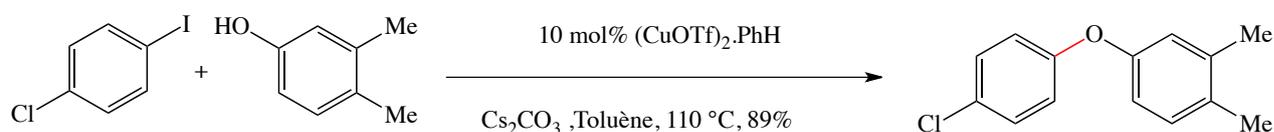


Schéma 66 : arylation du phénol catalysée par le cuivre

Ce procédé a été testé avec succès dans un certain nombre de synthèses d'éthers diaryliques, en particulier en chimie médicinale où cette méthode a conduit à la synthèse d'analogues de l'agent antibactérien triclosan,¹⁰³ ou de nouveaux agents anticancéreux¹⁰⁴ (Schéma 67).

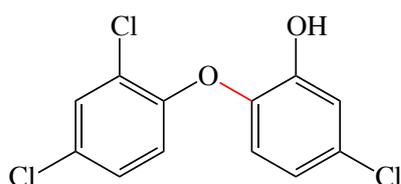


Schéma 67 : agent antibactérien triclosan

¹⁰¹ a) Boger, D.L.; Nomoto, Y.; Teegarden, B.R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425. b) Boger, D.L.; Sakya, S.M.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4204.

¹⁰² a) Marcoux, J.F.; Doye, S.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539–10540. b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A.V. *Coordination Chemistry Reviews.* **2004**, *248*, 2337–2364.

¹⁰³ Perozzo, R.; Kuo, M.; Sidhu, A.B.S.; Valiyaveetil, J.T.; Bittman, R.; Jacobs, W.R.; Fidock, D.A.; Sacchettini, J.C. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 13106.

¹⁰⁴ Lawrence, N.J.; Rennison, D.; Woo, M.; McGown, A.T.; Hadfield, J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 51.

II-2-Le benzhydryol et ses dérivés

Le benzhydryol ou diphénylméthanol (Schéma 68) est une molécule importante en chimie et biologie. Il est utilisé en chimie organique en tant que groupement protecteur et groupement lipophile dans les composés thérapeutiques.¹⁰⁵

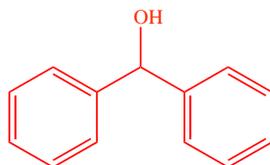


Schéma 68 : Benzhydryol (diphénylméthanol)

II-2-1-Les dérivés du benzhydryol d'intérêts biologiques

Une famille de dérivés du benzhydryol portant un sulfamide (Schéma 69) a démontré son activité inhibitrice contre le VIH-1 dans les cellules C8166.¹⁰⁶

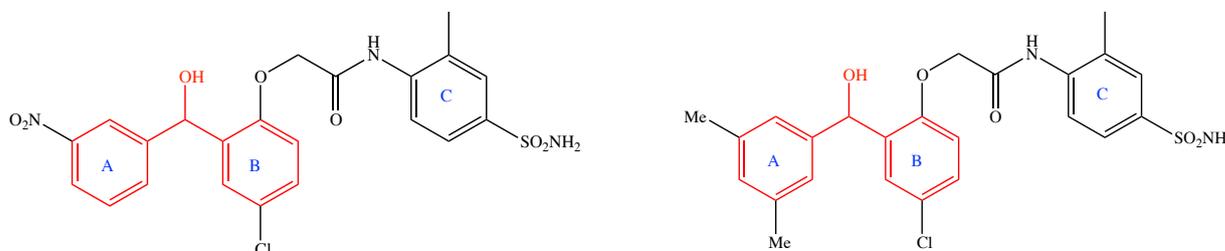


Schéma 69 : Structures des dérivés du benzhydryol biologiquement actifs

¹⁰⁵ a) Lewis, D. B.; Matecka, D.; Zhang, Y.; Hsin, L.W.; Dersch, C. M.; Stafford, D.; Glowa, J. R.; Rothman, R. B.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5029. b) Richardson, J. L.; Nett, I. R. E.; Jones, D. C.; Abdille, M. H.; Gilbert, I. H.; Fairlamb, A. H. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 1333.

¹⁰⁶ Xiao-Dong, M.; Xuan, Z.; Shi-Qiong, Y.; Hui-Fang, D.; Liu-Meng, Y.; Shuang-Xi, G.; Yong-Tang, Z.; Qiu-Qin, H.; Fen-Er, C. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **2011**, *19*, 4704-4709.

Un dérivé du benzhydrol (cyprolidol) présentant une activité antidépresseur a été également rapporté dans la littérature¹⁰⁷ (Schéma 70).

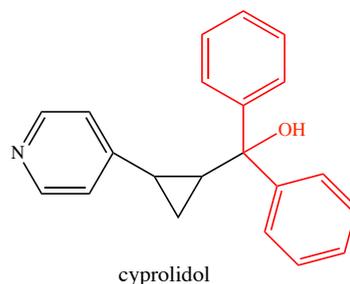


Schéma 70 : Un antidépresseur dérivé du benzyhydrol

Les dérivés du benzhydrol sont également connus pour leur propriété antihistaminique¹⁰⁸ (Schéma 71).

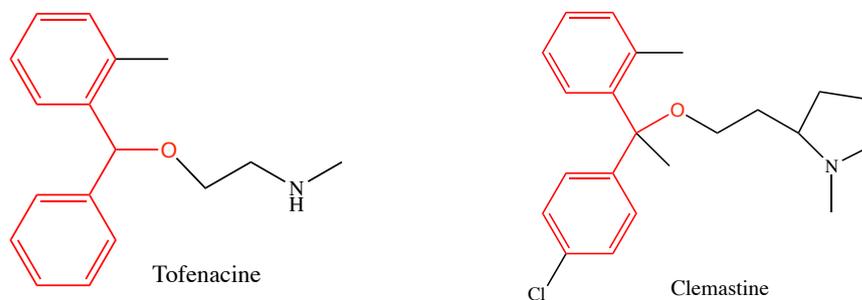


Schéma 71 : dérivés du benzyhydrol présentant une activité antihistaminique

¹⁰⁷ Anon. Belgian Patent. **1964**, 145, 649. *Chem Abstr.* **1966**, 64, 8151c.

¹⁰⁸ a) Anon. Belgian Patent. **1964**, 167, 628. *Chem. Abstr.* **1964**, 60, 11942h. b) Anon. British Patent. **1963**, 152, 942. *Chem. Abstr.* **1963**, 60, 9250g.

Un exemple important d'éther de benzhydryle réside également dans l'antihistamine (diphénhydramine) (Schéma 72), une substance chimique utilisée comme antihistaminique H₁ et qui est contrôlée dans certains pays à cause de son effet euphorique doux.¹⁰⁹

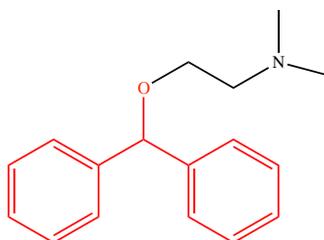


Schéma 72 : Antihistamine (diphénhydramine)

II-2-2-Les benzhydrols comme groupements protecteurs

L'utilisation de DPM comme groupe protecteur est souvent négligée, en raison de la prédominance de l'utilisation de l'éther benzylique en synthèse organique qui est associée à son clivage facile par hydrogénéolyse. Cependant, le groupe éther DPM a l'avantage d'être aussi facilement clivé en milieu acide et par hydrogénéolyse, ce qui donne une flexibilité dans une synthèse multi-étapes.

La formation des éthers de DPM dans la majorité des exemples décrits dans la littérature, est basée sur la synthèse d'éthers de Williamson en milieu basique (Schéma 73, voie A). L'autre méthode utilise une catalyse acide. L'électrophile est cette fois-ci le cation benzhydryle (Schéma 73, voie B). Dans ce chapitre, on vous présentera quelques procédés récents pour la formation d'éther de DPM.

¹⁰⁹Thornton, M.T. ; Henderson, L. C. *New. J. For. Org. Synt.* **2013**, *45*, 395-420.

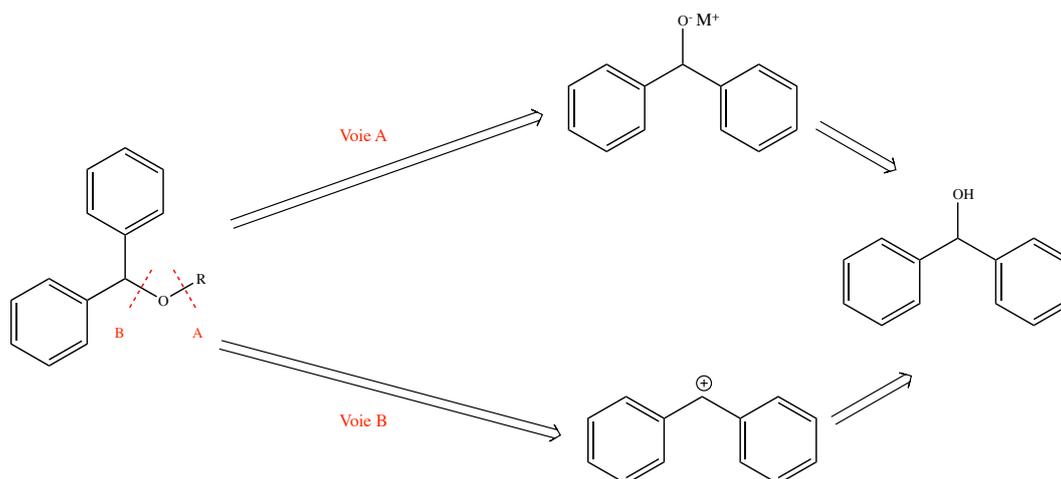


Schéma 73 : Stratégies principales de synthèses des éthers de DPM

II-2-2-1-Formation des éthers de benzhydrole par la catalyse acide

II-2-2-1-1-Utilisation des acides de Bronsted

II-2-2-1-1-a-Acide sulfurique (H₂SO₄)

Une des premières synthèses d'un éther de benzhydrole (DPM) est celle de Smith et Welsh publiée en 1950.¹¹⁰ Ils ont utilisé l'acide sulfurique, comme catalyseur, en formant l'éther de DPM avec un bon rendement (Schéma 74).

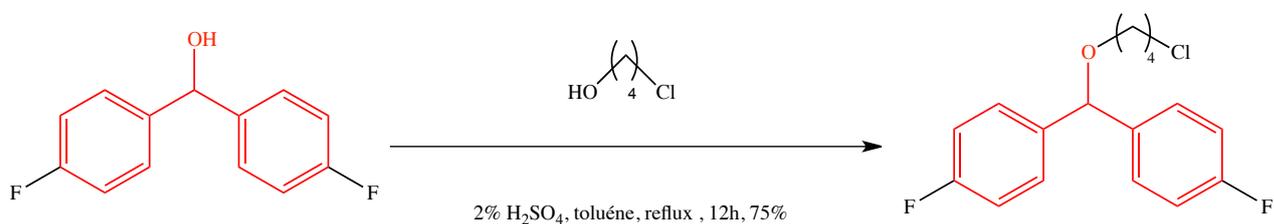


Schéma 74 : Formation de l'éther dérivé du DPM catalysée par l'acide sulfurique

¹¹⁰ Welch, C.; Smith, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4748.

II-2-2-1-1-b-Acide phosphorique (H_3PO_4)

Ce même éther dérivé de DPM (Schéma 71) a été synthétisé par Yus et ses collaborateurs¹¹¹ en utilisant l'acide phosphorique à reflux pendant 48 heures. Le rendement de cette réaction était quantitatif et l'éther obtenu (Schéma 75) est un intermédiaire synthétique à des composés utilisés dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

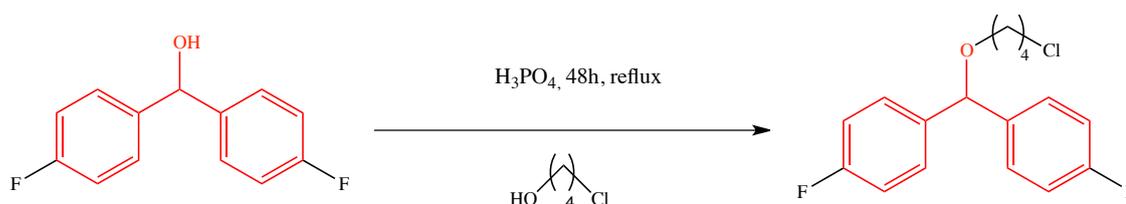


Schéma 75 : Formation de l'éther dérivé du DPM catalysé par l'acide phosphorique

II-2-2-1-1-c-Acide *paratoluènesulfonique* (*p*-TSA)

L'acide *paratoluènesulfonique* représente également une autre source d'acides de Bronsted qui a été utilisée dans la formation des éthers de DPM. L'avantage de ce procédé est la solubilité de l'acide en milieu organique. Une bibliothèque d'éthers de DPM a été rapportée par Galvez et ses collaborateurs.¹¹² Les produits obtenus par cette méthode ont été utilisés dans la synthèse de pipéridines polysubstituées complexes dont leurs structures sont communes à plusieurs alcaloïdes d'origine naturelle ayant une activité biologique (Schéma 76).

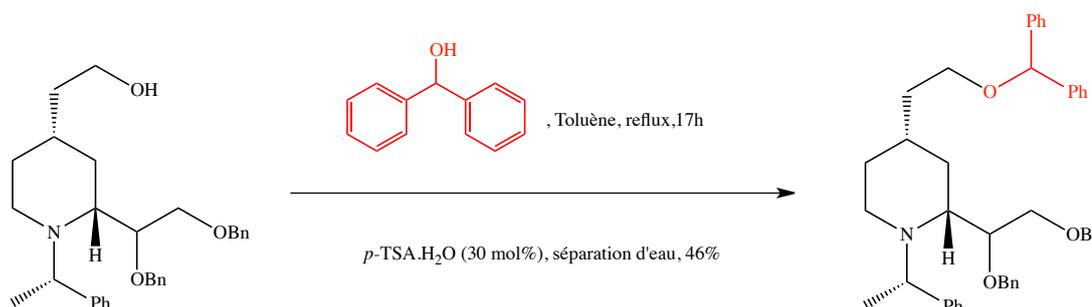


Schéma 76 : Application de la formation de l'éther de DPM pour les composés organiques très complexes

¹¹¹ Forrat, V. J.; Ramon, D. J.; Yus, M., *Tetrahedron Asymmetry*. **2007**, *18*, 400.

¹¹² Etayo, P., Badorrey, R.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2007**, *18*, 2812.

II-2-2-1-2-Catalyse hétérogène

II-2-2-1-2-a-Synthèse d'éther de DPM en utilisant un catalyseur hétérogène sur support solide

L'avantage des catalyseurs hétérogènes sur support solide est qu'ils peuvent être séparés du mélange réactionnel par simple filtration, ce qui ne nécessite pas d'extraction à la fin de la réaction et en conséquence limite l'utilisation de solvants organiques. Ce concept a été développé par Stanescu et Varma¹¹³ qui ont employé Nafion-H en tant que catalyseur pour former des éthers de DPM (Schéma 77). Le Nafion-H est une résine d'acide sulfonique perfluoré qui possède des protons très acides. Ce catalyseur est recyclé huit fois sans perte d'activité catalytique.

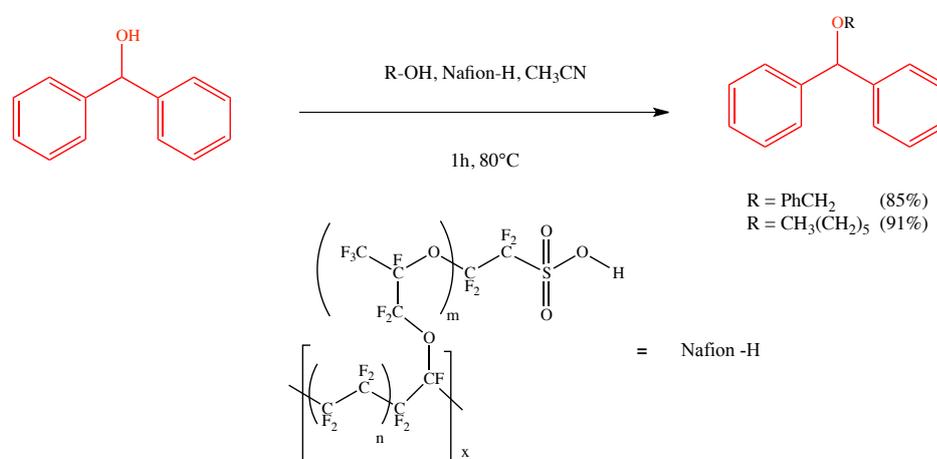


Schéma 77 : Formation des éthers de DPM en utilisant un catalyseur acide supporté sur une résine

II-2-2-1-3-Synthèse d'éther de DPM et ses dérivés en utilisant la méthode de Williamson

La synthèse de Williamson peut également être utilisée pour la synthèse d'éthers de DPM, comme dans l'exemple décrit par Péricàs.¹¹⁴ L'introduction du groupement benzhydryle comme réactif électrophile à partir de l'halogénure de benzhydryle forme, en présence d'hydruure de sodium, un époxyalcoolate qui substitue le bromure de benzhydryle (Schéma 78).

¹¹³ Stanescu, M. A.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7307.

¹¹⁴ a) Cattoen, X.; Péricàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3253. b) Vidal-Ferran, A., Moyano, A.; Péricàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970.

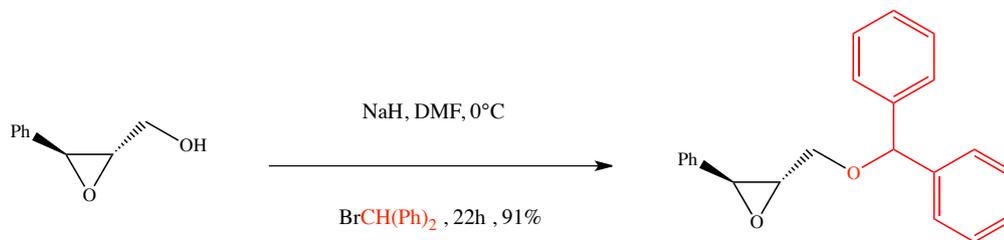


Schéma 78 : Synthèse des éthers de DPM en utilisant les halogénures de benzhydrole

II-2-2-4-Déprotection des éthers de DPM

Le groupe éther DPM peut être déprotégé par utilisation d'acides forts tels que l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole,¹³ ou d'autres acides protiques. On peut citer l'exemple décrit par Screttas en 1982 dans lequel il a utilisé l'acide perchlorique (HClO_4) aqueux comme catalyseur et le dioxane comme solvant (Schéma 79), et dans la plupart du temps par hydrogénation catalytique comme pour les éthers benzyliques.¹¹⁵

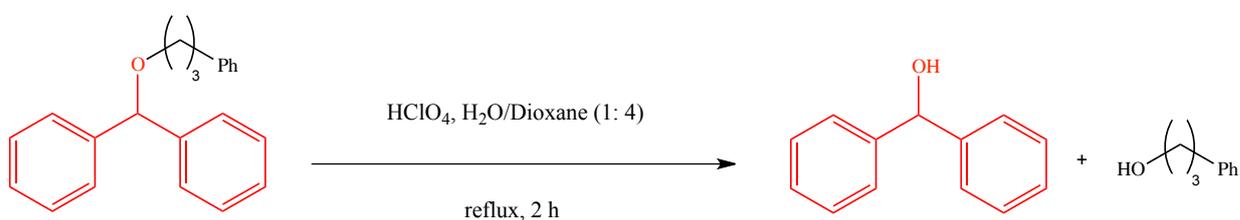


Schéma 79 : Déprotection d'éther de DPM en utilisant un catalyseur acide

¹¹⁵ Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Narang, S. C. *Synthesis*, **1978**, 825.

II-3- Résultats et discussions

II-3-1- Catalyse au palladium

II-3-1-1- Formation des éthers de DPM en utilisant les acides de Lewis

Lors de la synthèse de thyromimétiques, analogues aux hormones thyroïdiennes naturelles T₃ et T₄ (Schéma 80)¹¹⁶ notre laboratoire s'est intéressé à l'hydrogénolyse de benzhydryols substitués et des résultats intéressants étaient observés (Schéma 81).

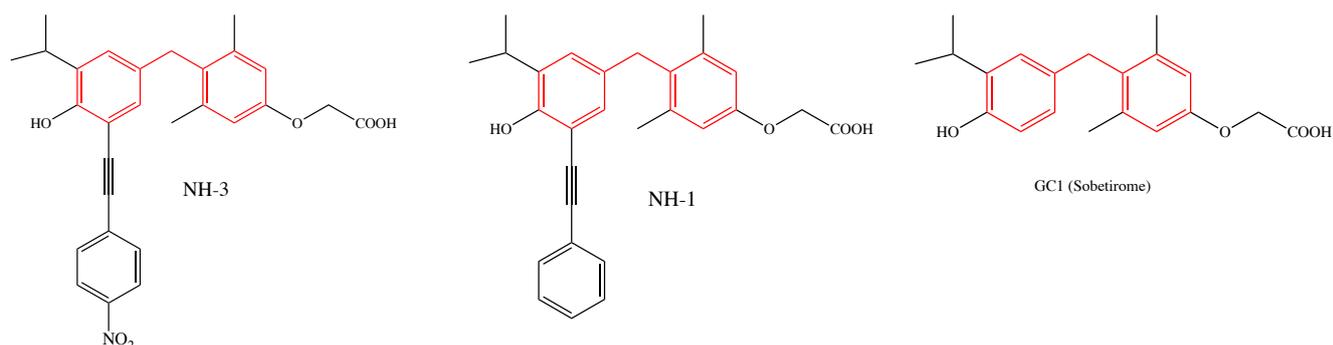


Schéma 80 : Des thyromimétiques comme des ligands puissants pour les récepteurs d'hormones thyroïdiens (THR)

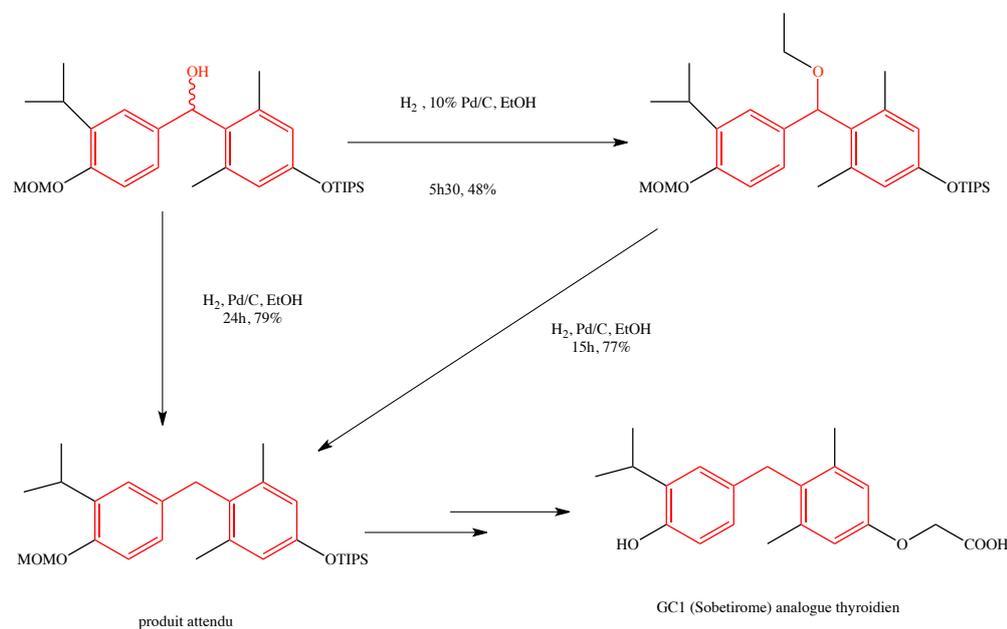


Schéma 81 : Formation de l'éther de diarylméthyle en présence de palladium sur charbon

¹¹⁶Haning, H.; Woltering, M.; Mueller, U.; Schmidt, G.; Schmeck, C.; Voehringer, V.; Kretschmer, A.; Pernerstorfer, J. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **2005**, *15*,1835–1840.

En effet, en présence de Pd/C et d'hydrogène dans l'éthanol, il y avait très rapidement formation de l'éther éthylique au benzhydrol. Ce dernier, dans les mêmes conditions, conduit au produit désiré. La formation de cet éther est devenue possible grâce à la présence de traces de Pd^{II}, soit provenant du palladium sur charbon (sa préparation utilise du Pd^{II}), soit issu de la réduction du palladium in situ de (Pd⁰+H₂ → H-Pd^{II}). En vérifiant cette hypothèse du palladium sur charbon et on le remplaçant par le dichlorure de palladium, nous avons observé la formation de l'éther de benzhydryle (Schéma 82).

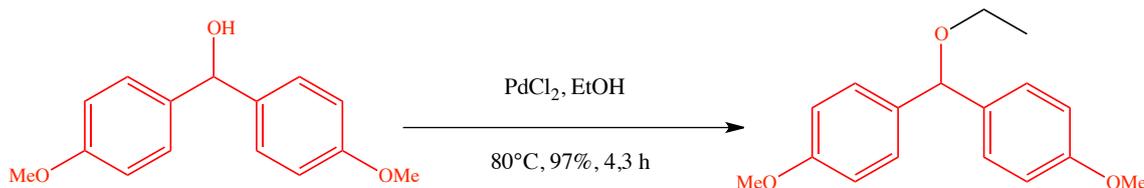


Schéma 82 : Formation d'éther de BPM en utilisant le PdCl₂ comme catalyseur

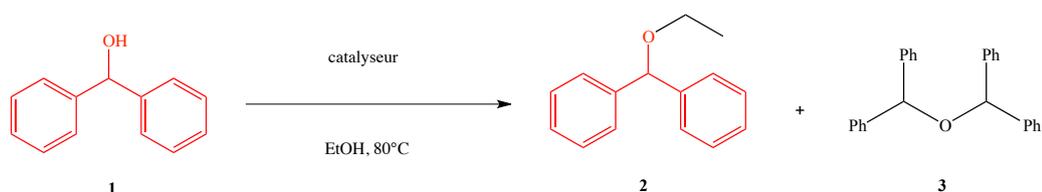
II-3-1-2-Le diphénylméthanol comme groupement protecteur

II-3-1-2-1-Choix du solvant et du catalyseur

II-3-1-2-1-a-Screening de sels de métaux de transition

Afin de trouver le meilleur catalyseur pour la formation de l'éther de diphénylméthyle en utilisant le benzhydrol comme réactif, nous avons tout d'abord étudié les sels de palladium,¹¹⁷ puis plusieurs métaux de transition. Pour cela, le DPMOH est mis en présence de l'un de ces catalyseurs (10 mol %) dans l'éthanol à 80°C (Tableau 3). L'éther de DPM **2** attendu est facilement séparé de l'éther de dimérisation de DMPOH **3** et du produit de départ DPMOH **1**. Les produits **1**, **2** et **3** obtenus sont facilement caractérisés en RMN ¹H par le déplacement chimique du proton méthylique sortant respectivement à 5,84, 5,37 et 5,41 ppm dans le chloroforme deutéré.

¹¹⁷Bikard, Y. ; Weibel, J-M. ; Sirlin, C. ; Dupuis, L. ; Loeffler, J-P. ; Pale, P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8895–8899



Entrée	Catalyseur	Temps (h)	1 ^a (%)	2 ^a (%)	3 ^a (%)
1	PdCl ₂	4,3	1	97	traces
2	Pd/C 10%	16	30	traces	0 ^b
3	Pd(OAc) ₂	24	27	traces	0 ^b
4	NiCl ₂	48	100	0	0
5	AuCl	5,5	4	75	21
6	NaAuCl ₄	24	2	76	8 ^c
7	AuCl ₃	5,5	3	12	85
8	AgOTf	1	100	0	0 ^d
9	CuCl	24	95	5	0
10	CuCl ₂	16	2	88	10
11	CuSO ₄ ·5H ₂ O	48	2	95	3

a) un rendement estimé à partir de l'analyse RMN.

b) benzophénone et diphenylméthane ont été observés comme principaux produits.

c) benzophénone a également été détectée.

d) Formation d'un miroir d'argent.

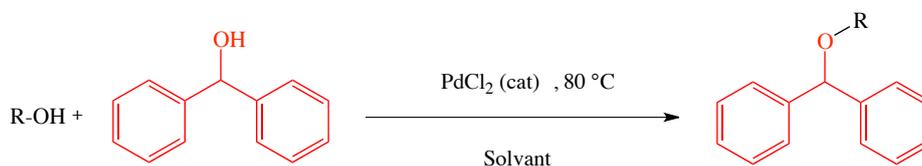
Tableau 3 : Effets des sels de métaux de transition sur la formation d'éther de DPM

En présence de PdCl₂ (entrée 1, Tableau 3), le DPMOH est rapidement et presque quantitativement converti en éther de diphenylméthyle avec une conversion quasi-totale. En utilisant le palladium sur charbon qui est souvent contaminé avec du PdCl₂ (entrée 2), on remarque la formation de traces de l'éther de DPM avec la récupération de 30% du produit de départ. Les sels de l'or donnent également l'éther de DPM avec des rendements modérés à bons (entrée 5-7). Les sels de cuivre (II) ont aussi donné de bons résultats (entrées 10-11 vs 3). Néanmoins le sulfate de cuivre, le meilleur candidat, effectue lentement la transformation (entrée

11 vs 1). Par contre, les sels d'argent ou de nickel ne permettent pas cette réaction. Ce screening montre clairement que le PdCl_2 est un catalyseur très efficace pour la protection d'alcools en éther de DPM.

II-3-1-2-2-Screening de solvants et choix d'un nouveau catalyseur

Cette réaction peut être efficace avec différents alcools, ceux-ci servant à la fois de réactifs et de solvants. Cependant, pour des applications en synthèse totale, il est préférable de réaliser ce type de réaction dans un solvant. Dans ce sens Bikard et ses collaborateurs ont réalisé un screening de solvants (Tableau 4) pour une application éventuelle en synthèse multi-étapes.



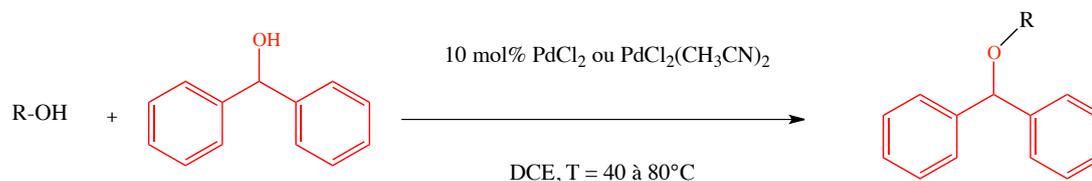
Entrée	Alcool	Catalyseur	Solvant	Temps	Rendement ^b
1	BnOH	PdCl_2	DCE	4	92
2	BnOH	PdCl_2	Benzène	24	90
3	BnOH	PdCl_2	Toluène	24	90
4	BnOH	PdCl_2	CH_3CN	24	86
5	BnOH	PdCl_2	Acétate d'éthyle	24	dégradation
6	BnOH	PdCl_2	Dioxane	24	dégradation
7	BnOH	PdCl_2	DMF	24	dégradation
8	11-bromoundecanol	PdCl_2	DCE	48	88
9	11-bromoundecanol	PdCl_2	DCE/1% CH_3CN	24	87
10	11-bromoundecanol	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	DCE	1	88
11	11-bromoundecanol	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DCE	24	Pas de réaction
12	BnOH	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	DCE	2,2	91

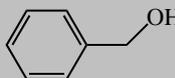
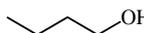
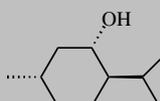
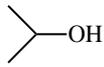
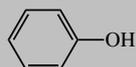
13	BnOH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DCE	24	Pas de réaction
----	------	---------------------------------	-----	----	-----------------

^a Conditions réactionnelles : [Alcool] = [DPMOH] = 0.2 M dans le solvant, les sels ou complexes de Pd^{II} à 10 mol %, 80 °C. ^b Rendement estimé par analyse RMN.

Tableau 4 : Effet des solvants et des catalyseurs au palladium sur la formation des éthers de DPM^a

Nous avons tout d'abord étudié l'intérêt du solvant sur cette réaction (Tableau 4, entrées 1-7), pour cela nous avons mélangé en quantité stœchiométrique l'alcool benzylique et le DPMOH dans un solvant en utilisant une quantité catalytique de PdCl₂. Nous avons utilisé sept solvants de polarités différentes. Il ressort que les solvants apolaires (entrées 1-3) sont très efficaces, le dichloroéthane (DCE) le meilleur (entrée 1). Parmi les solvants polaires nous observons toute fois une exception, l'acétonitrile (CH₃CN) (entrée 4 vs 5-7). En utilisant le 11-bromoundecanol à la place de l'alcool benzylique (entrée 8) nous observons un fort ralentissement de la réaction (entrée 8 vs 1). Ce dernier s'explique par la mauvaise solubilité de l'alcool. Pour le rendre plus soluble, nous avons ajouté une faible quantité d'acétonitrile supplémentaire (entrée 9). La réaction est alors réalisée deux fois plus vite (entrée 9 vs 8). Suspectant une coordination de l'acétonitrile au chlorure du palladium, nous avons comparé l'efficacité de cette réaction avec celles réalisées en présence du nouveau catalyseur le PdCl₂(CH₃CN)₂ (entrées 10 et 12). Les résultats montrent clairement l'efficacité de ce catalyseur par rapport au PdCl₂(PPh₃)₂ (entrées 10, 12 vs 11,13). Nous avons ensuite comparé l'efficacité des deux catalyseurs pour une série d'alcools représentatifs et essayé de trouver les meilleures conditions pour la protection des alcools en éthers de DPM (Tableau 5).

II-3-1-2-3-Recherche de meilleurs conditions pour la protection des alcools en éthers de**DPM**

Entrée	Alcool	Catalyseur	Température(C°)	Temps(h)	Rendement ^b	
1		PdCl ₂	80	4	92	
2		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	80	2,2	88	
3		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	60	2,5	89	
4		PdCl ₂	80	4	83	
5		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	80	2	83	
6		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	60	2	81	
7		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	40	4	79	
8			PdCl ₂	80	48	65
9			PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	80	2,5	68
10			PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	60	5,5	69
11		PdCl ₂	80	48	86	
12		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	80	2	71	
13		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	60	3,5	72	
14		PdCl ₂	80	96	4	
15		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	80	24	<5	

^a [Alcool] = [DPMOH] = 0.2 M dans DCE, les sels de Pd 10 mol %.

^b Rendements des produits purs isolés.

Tableau 5 : L'effet de température et des catalyseurs du palladium sur les éthers de DPM^a

On remarque que l'alcool benzylique est converti avec un bon rendement en son éther de DPM en quelques heures, cependant les temps de réaction dépendent du type de catalyseur et des températures (entrées 2 et 3 vs 1, Tableau 5), le butan-1-ol est parmi les alcools les plus réactifs et a été également converti en éther de DPM avec un bon rendement en présence de PdCl_2 . En présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, la conversion était plus rapide à la même température (entrée 5 vs 4, Tableau 5). Avec ce même catalyseur $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ nous avons constaté qu'à 60°C le rendement ainsi que la vitesse de la réaction n'ont pas changé d'une façon significative (entrée 6 vs 5, Tableau 5). Par contre, une diminution de température à 40°C ralentit la réaction (entrée 7 vs 6,5, Tableau 5). Un effet similaire a été observé avec les alcools secondaires comme le menthol (entrées 8, 9 vs 10, Tableau 3), et l'isopropanol (entrées 11,12 vs 13, Tableau 5). Avec le phénol, la réaction n'avance pratiquement pas quel que soit le type de catalyseur utilisé et dans les mêmes conditions, engendrant de très faibles rendements malgré des temps de réaction longs (entrées 14 et 15, Tableau 5).

Ces résultats indiquent clairement que l'on peut opérer dans des conditions de réaction plus douces avec des temps et des températures faibles en utilisant le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$. Cette alternative est plus efficace que l'emploi de PdCl_2 pour la protection d'alcools en éther de DPM.

II-3-1-2-4-Proposition et généralisation du mécanisme

Ces résultats indiquent que, comme nous l'avons supposé, lors de l'addition du diphénylméthanol (DPMOH), la coordination de ce dernier avec l'acide de Lewis PdCl_2 a bien lieu. Le complexe résultant évoluerait ensuite vers une paire d'ion constituée d'un carbocation intermédiaire du diphénylméthyle dont le contre ion est un complexe de palladium hydroxylé. Le carbocation intermédiaire formé peut conduire à la formation de l'éther **2** en présence d'un alcool (ROH) ou à l'éther **3** avec le diphénylméthanol (Schéma 83). Le caractère de l'acide de Lewis du palladium pourrait être contrebalancé par la β -élimination en formant des produits secondaires comme la benzophénone et le diphenylméthane qui a été signalé également pendant la réalisation de ce screening des catalyseurs dans quelques entrées (Schéma 83), surtout dans les réactions qui demandent un temps plus long (Tableau 3 entrées 2 et 3).

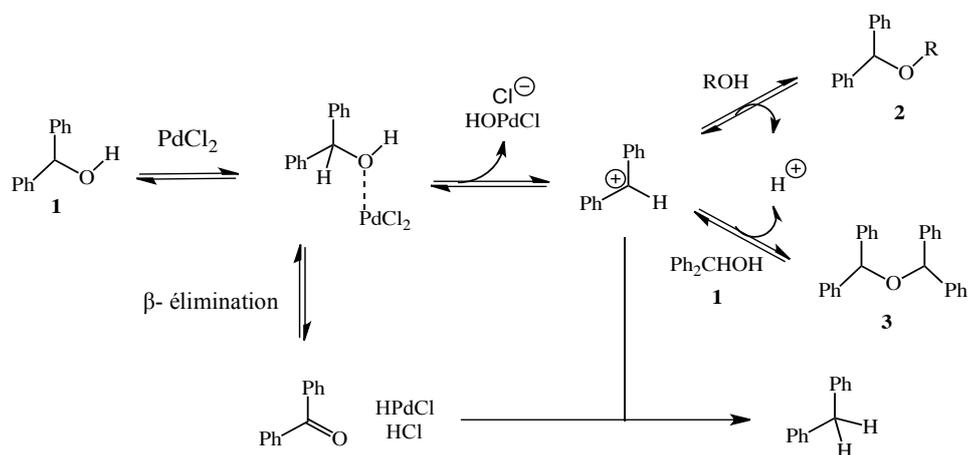


Schéma 83 : Mécanisme proposé pour la protection d'alcools en éthers de DPM catalysé par PdCl_2 .

Dans ce mécanisme on remarque que lors du piégeage du carbocation par les alcools pour former les alcools protégés par le DPM, il y aura une formation conjointe d'eau et la régénération du catalyseur (Schéma 84).

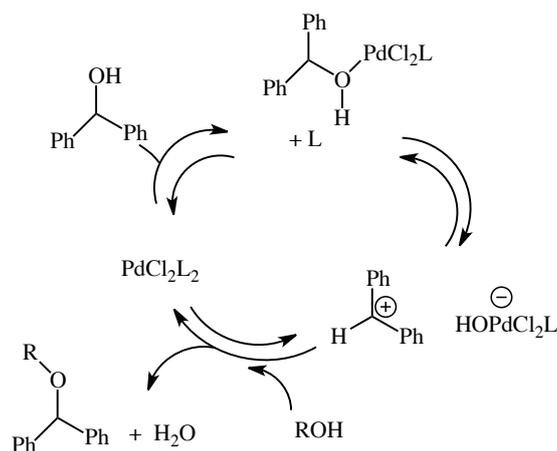
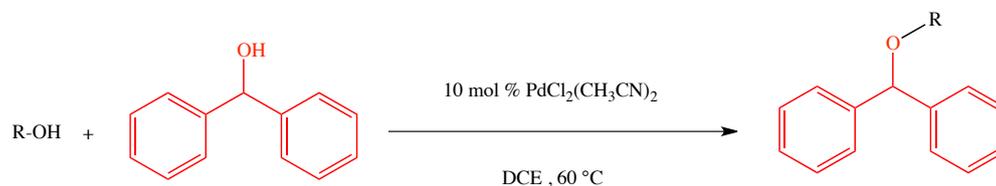


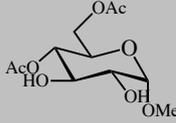
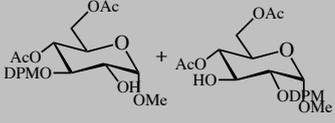
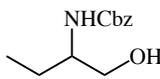
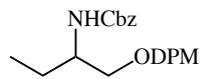
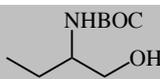
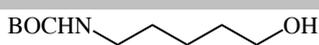
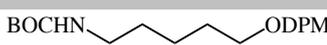
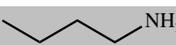
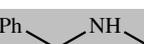
Schéma 84 : Mécanisme proposé pour la protection d'alcools en éthers de DPM catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$

II-3-1-2-5- Extension et limites de la protection d'alcools en éthers de DPM

Ayant cette nouvelle procédure, il est très important d'évaluer les limites de cette méthode en fixant l'attention sur la compatibilité de ces conditions envers quelques groupes protecteurs (Tableau 6).



Entrée	Substrat	Temps (h)	Produit	Rendement ^b (%)
1		3		71
2		2,5		86
3		0,75 ^c		73 ^d
4		1,5		85
5		3,5		88
6		1,5		20 ^e
7		1,5		22 ^f
8		1,5		41 ^g
9		6		69
10		1		57 ^h

11		24		25+14
12		5		82
13		10	-	Pas de réaction
14		12		10 ⁱ
15		16	-	Pas de réaction
16		16	-	Pas de réaction
17		16	-	Pas de réaction
18		2		24 ^j

^a Réactions réalisées dans le dichloroéthane à 60 °C avec 10 mol % de PdCl₂(CH₃CN)₂ et [Alcool] = [DPMOH] = 0.2 M ; ^b Rendements de produits isolés ; ^c 4 éq de diol utilisé ; à 80 °C ; ^d Le dérivé diprotégé est également isolé (8%) ; ^e Le dérivé diprotégé est également isolé (35%) ; ^f Le dérivé diprotégé est également isolé (37%) ; ^g Le dérivé diDPM est également isolé (21%) ; ^h Le dérivé diprotégé est également isolé (4%) ; ⁱ On retrouve le produit de départ (90%) ; ^j aucune évolution peut être observé après 24 h.

Tableau 6 : Protection des alcools en éther de DPM catalysés par PdCl₂(CH₃CN)₂^a

Comme l'alcool benzylique, l'alcool allylique est très réactif dans cette protection catalysée par le Pd^{II} et son éther de DPM est obtenu en 3h avec un bon rendement (entrée 1, Tableau 6). La présence d'un halogène est compatible avec ces conditions (entrée 2). La monoprotection en éther de DPM du butane-1,4-diol peut être réalisée avec un bon rendement, en utilisant un ratio de 4 pour 1 des produits de départ (entrée 3, Tableau 6).

Pour vérifier la compatibilité des conditions de cette méthode avec les autres groupes protecteurs, une série de dérivés de butan-1,4- diol monoprotégés avec différents groupements protecteurs ont été synthétisés selon des méthodes décrites dans la littérature. Les groupements benzyle et ester sont stables dans ces conditions et les éthers de DPM correspondants sont obtenus avec de bons rendements (entrées 4 et 5). Cependant, les groupements silylés comme le triisopropylsilyle (TIPS) et le triéthylsilyle (TES) se sont avérés peu compatibles avec nos conditions (entrées 6 et

7), tandis que le tertibutyldiphénysilyle l'est (entrée 8). En effet, le 4-triisopropylsilyloxybutan-1-ol et le 4-triéthylsilyloxybutan-1-ol ne conduisant majoritairement pas aux produits souhaités mais conduit plutôt à un mélange de butanediols mono et diDPM protégés. L'analyse du milieu réactionnel par chromatographie sur couche mince indique que la déprotection a lieu en premier, et ce même pour le TIPS, suivie de la formation de l'éther de DPM.¹¹⁸ Le groupement tertibutyldiphénysilyle moins sensible aux conditions acides est clivé moins rapidement que les autres groupements silylés, et le *tert*-butyldiphénysilyloxy-4-diphénylméthoxybutane désiré peut être isolé. Avec un 41% de rendement (entrée 8). Le butanediol diDPM-protégé est également isolé avec 21% de rendement.

Le clivage du groupement acétal en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans un mélange d'acétonitrile et d'eau à température ambiante a été rapporté.¹¹⁹ Cependant, les conditions catalytiques présentées dans le tableau 6, en particulier le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ se sont avérées parfaitement compatibles avec le groupement acétal (entrée 9). Par conséquent, les glycosides peuvent être engagés dans de telles réactions (entrées 10 et 11), et en plus nous a permis d'explorer la sélectivité entre les alcools primaires et secondaires dans divers environnements. L'alcool primaire de α -D-2,3-O-dibenzylglucopyranoside est protégé sélectivement en son éther de DPM correspondant, tandis que les alcools secondaires restent presque non réactifs (entrée 10). Cependant, la différence de la réactivité de deux alcools secondaires du méthyl α -D-4,6-di-O-acetylglucopyranoside n'est pas assez forte pour donner une bonne sélectivité. Néanmoins, un rapport de sélectivité de 2 pour 1 en faveur de l'alcool en position 3 a été observé (entrée 11) en accord avec la nucléophilie de ces alcools.

Les aminoalcools protégés ont donné différents résultats, la nature du groupement protecteur sur l'atome d'azote en est pour beaucoup. Le groupement carbobenzyloxy a confirmé qu'il est totalement compatible avec les conditions de protection de DPM, et ce même si la chélation par le métal pourrait se produire (entrée 12). Au contraire, le groupement tertibutyloxycarbonyl semble empêcher toute réaction, quelle que soit la position relative des deux groupements fonctionnels (entrées 13 et 14). D'une manière surprenante, nous n'avons pas constaté la déprotection de l'amine et nous récupérons le produit de départ à la fin de la réaction. Il est logique que le groupement N-BOC pourrait agir comme ligand vis à vis du Pd^{II} . Les conditions de cette méthode de protection ont ensuite été appliquées aux amines et aux thiols afin d'élargir les applications. Malheureusement aucune transformation a eu lieu avec les amines primaires et secondaires (entrées 15-17). Nous avons constaté que les thiols ne sont pas suffisamment réactifs

¹¹⁸ Le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ a déjà été rapporté pour le clivage d'éthers phénoliques de TBDMS dans l'acétone voir a) Wilson, N. S.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 153-156.

¹¹⁹ Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 705-708.

(entrée 18). Les deux groupements, amine et thiol, sont de bons ligands pour le palladium, et donc leur coordination pourrait modifier la réactivité du catalyseur.

Ce screening montre clairement que les conditions de la protection d'alcools en éther de DPM en utilisant le PdCl_2 ou même le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ sont compatibles avec une large variété de groupements fonctionnels. Néanmoins, ce type de conditions ne peut être appliqué à des amines et aux thiols.

II-3-1-3-Extension aux autres dérivés du type diarylméthyle

Le mécanisme proposé impliquant le carbocation diphenylméthyle (Schéma 82) suggère que la présence de groupements donneurs d'électrons sur les cycles aromatiques favorisent la formation de la paire d'ions, le cation étant plus stabilisé. Cet intermédiaire réactionnel serait beaucoup plus favorisé. En conséquence, les réactions seraient plus rapides.

Les conditions réactionnelles pourraient être plus douces qu'avec le DPM (Schéma 85).

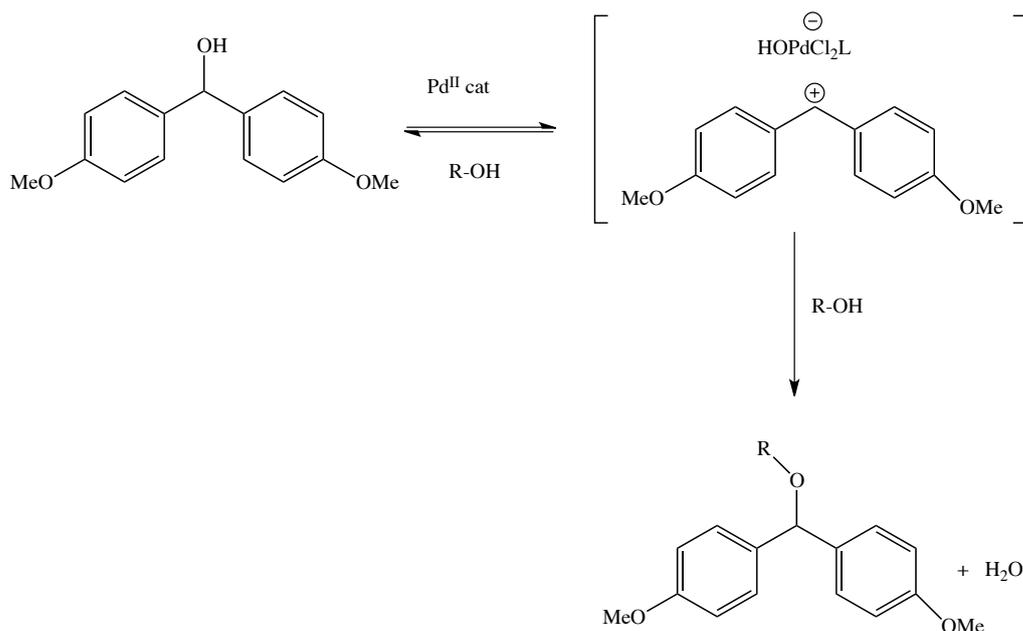
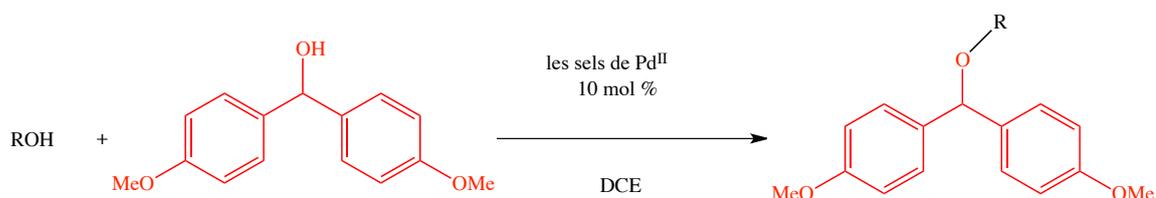
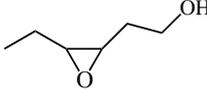
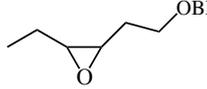
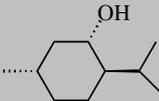
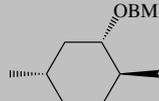
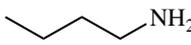
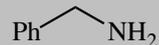
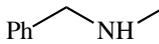
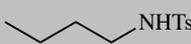
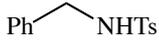


Schéma 85 : Formation d'éthers de BMPM catalysés par le palladium II

Le bis(4-méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) étant disponible dans le commerce, il serait tentant de vérifier son comportement dans nos conditions de protection. Plusieurs alcools représentatifs ont été soumis aux catalyseurs PdCl₂ ou PdCl₂(CH₃CN)₂ dans le dichloroéthane. En effet, nous avons observé que les éthers bis(4-méthoxyphényl)méthyle (BMPM) ont été rapidement obtenus avec des rendements élevés, même à température ambiante (Tableau 7).



Entrée	Substrat	Catalyseur	T(°C)	Temps(h)	Produit	Rdt ^b (%)
1		PdCl ₂	20	19		80
2		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		95
3		PdCl ₂	20	2		85
4		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		95
5		PdCl ₂	20	5		81
6		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,6		78
7		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		71
8		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		82
9		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		31
10		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	1		70
11		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	12		73
12		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	20	0,3		81

13		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	0,3		81
14		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	0,5		78
15		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	48	— ^c	—
16		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	48	— ^c	—
17		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	48	— ^c	—
18		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	16	BMPM_2O	37 ^d
19		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	16	BMPM_2O	39 ^d

^a Réactions réalisées dans le dichloroéthane à 20 °C avec 10 mol % $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ et $[\text{Alcool}] = [\text{BMPMOH}] = 0.2$ M ; ^b Rendements des produits isolés ; ^c Produits de départ récupérés ; ^d Amine tosylée récupérée.

Tableau 7 : Formation des éthers de BMPM catalysée par le Pd(II)^a

Comme nous l'avons attendu, le bis(4-méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) est beaucoup plus réactif que le diphenylméthanol (DPMOH) et peut être utilisé à température ambiante dans la plupart des cas. L'utilisation de $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ avec ces alcools a induit une amélioration surprenante des vitesses de réactions dans le dichloroéthane par rapport aux autres catalyseurs du Pd^{II}. A titre d'exemple, l'alcool benzylique a été convenablement protégé en éther de BMPM à température ambiante, cependant cette protection requiert 19 h en présence de PdCl_2 alors qu'avec le $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, 20 minutes suffisent pour obtenir l'éther souhaité (Tableau 7, entrées 1, 2). Ces résultats peuvent être comparés avec ceux obtenus pour le DPM pour lequel il faut 2h à 4h à 60 ou 80 °C tout dépend du catalyseur (entrée 1 et 2, Tableau 5). Des observations identiques ont

été obtenues avec le butanol ou le butane-1,4-diol monobenzylé¹²⁰ (entrée 3,4 et 5,6, Tableau 7 vs entrées 4,5 Tableau 5 et l'entrée 4 Tableau 6).

Le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans le DCE à température ambiante sont donc les conditions optimales pour la protection des alcools en éther de BMPM.

En regardant à nouveau la compatibilité de ces conditions avec d'autres groupements fonctionnels, nous avons testé des butanediols monoprotégés avec différents groupements protecteurs. Les groupements benzyle, *para*-méthoxybenzyle, ester et acétal ont montré qu'ils sont compatibles avec nos conditions. Les éthers de BMPM correspondants obtenus en très peu de temps sont isolés avec de bons rendements (entrées 6-8 et 11). Il est intéressant de noter que l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle est ici tout à fait stable alors que le groupe triéthylsilyle est à nouveau déprotégé malgré ces conditions douces (entrée 10 vs 9).

Comme prévu, et suite aux résultats obtenus lors de la protection par le DPM, les acétals sont parfaitement compatibles avec les conditions douces de protection par le BMPM. Il en est de même qu'une double liaison ou un époxyde, ce dernier pouvant être ouvert en présence d'un nucléophile ou d'un acide de Lewis. Les alcools primaires contenant de tels groupements sont tous convertis en éther de BMPM avec de bons rendements (entrées 11-13). Les alcools secondaires, même les plus encombrés comme le menthol, peuvent également être protégés aisément et rapidement (entrée 14). Dans ces conditions, les amines ne sont pas réactives quel que soit leur substitution (entrées 15-17). Les amines les plus électro-déficientes comme les tosylamines (entrées 18 et 19) ne sont pas protégées, probablement à cause de leur faible coordination. Cependant, dans ces deux dernières expériences, l'alcool BMPMOH a été converti en son éther dimérique, révélant que le catalyseur était encore actif et n'était pas empoisonné par le groupement amine (entrées 18 et 19). Ces résultats révèlent que le remplacement de diphenylméthanol (DPM) par le bis(4-méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) permet de protéger les alcools avec des rendements similaires, mais avec des temps de réaction plus courts. Ces résultats confortent fortement le mécanisme proposé (Schéma 83).

II-3-1-4-Déprotection des éthers de diarylméthyle

En se basant de nouveau sur les considérations mécanistiques, il nous a semblé que le processus général pourrait être réversible. Par conséquent, il devrait être possible de déprotéger les éthers de DPM ou même de BMPM en présence d'un excès d'eau ou d'un alcool suffisamment réactif par catalyse, en utilisant les mêmes catalyseurs PdCl_2 ou $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (Schéma 86).

¹²⁰ 4-Benzyloxybutan-1-ol Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 26, 10645-10652.

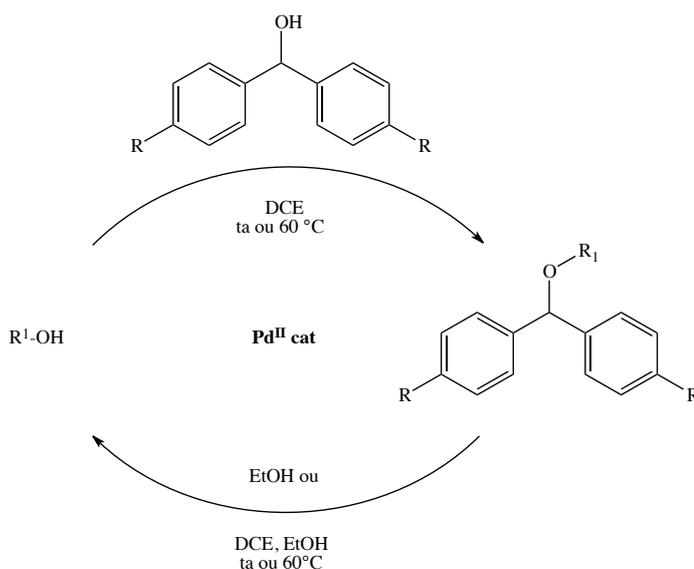
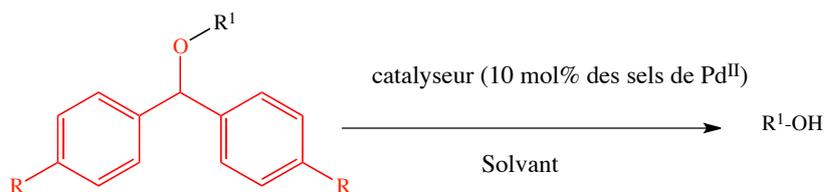
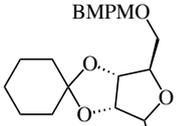
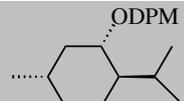


Schéma 86 : protection des alcools en éther de DPM ou BMPM catalysée par les sels de Pd (II) et leur déprotection

Plusieurs éthers de DPM et de BMPM ont été soumis à des catalyseurs à base de palladium, soit dans de l'éthanol pur soit en solution dans du dichloroéthane (DCE) (Tableau 8). Malgré l'efficacité de ces conditions, la déprotection s'est avérée étonnement longue dans de l'éthanol pur même en chauffant. Comme nous le constatons, la déprotection en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ est à nouveau plus efficace et plus rapide qu'avec le PdCl_2 (entrée 1 vs 2). Par contre, dans un mélange dichloroéthane-éthanol, la réaction est beaucoup plus rapide (entrée 3 vs 2), et ces conditions ont été relancées sur tous les autres substrats.



Entrée	Substrat	Catalyseur	Solvant	T (C°)	Temps(h)	Rdt ^b (%)
1		PdCl ₂	EtOH	60	36	90
2		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	EtOH	60	24	92
3		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	7	92
4		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	5	89
5		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	20	0,7	91
6		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	6	89
7		PdCl ₂	EtOH	20	18	94
8		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	20	1,5	91
9		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	1	93
10		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	EtOH	20	6	93
11		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	20	2	92
12		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	2	<5 ^d
13		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	20	0,7	_e
14		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	5	90
15		PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE, ° EtOH	60	5	89

16		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	DCE, ^c EtOH	20	1	89
17		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	DCE, ^c EtOH	60	0,5	90
18		$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	DCE, ^c EtOH	60	2,5	91

^a [Ether] = 0.2 M, 10 mol % de sel de palladium ; ^b Rendements des alcools déprotégés purs ; ^c 10 équivalents d'éthanol utilisés ; ^d Déprotection de l'éther de PMB aussi observée ; ^e Dégradation.

Tableau 8 : Déprotection des éthers de DPM et BMPM catalysées par le palladium^a

En s'intéressant à la chimiosélectivité, plusieurs éthers de diarylméthyle contenant différents groupements protecteurs de type benzyle ont été soumis à ces conditions (entrées 4-12). Les groupements diarylméthyle des éthers de diphenylméthyle et de bis(4-méthoxyphényl)méthylbenzyle ont été déprotégés sélectivement dans nos conditions (entrées 4 et 5). Comme nous l'avions prévu, et en s'appuyant sur les bases mécanistiques, le BMPM s'est avéré plus facile à déprotéger que le DPM. La réaction est rapide même si elle se réalise à température ambiante (entrée 5), alors qu'un chauffage pendant 5 h à 60 °C est nécessaire pour la déprotection de l'éther de DPM benzylque (entrée 4). Les deux réactions ont permis de récupérer l'alcool benzylque non protégé avec des rendements élevés. Nous constatons la même remarque pour le 1,4-butanediol protégé par le benzyle et le DPM. Ce dernier est déprotégé sélectivement avec un bon rendement en utilisant le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ comme catalyseur et en chauffant à 60 °C (entrée 6). Pour ce 1,4-butanediol protégé par un groupement benzyle et un groupement BMPM, le groupement BMPM est déprotégé très rapidement en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans le dichloroéthane à 60°C (entrée 9). Comme précédemment, ce même groupement pourrait également être déprotégé à température ambiante avec le même catalyseur (entrée 8). Même le PdCl_2 à température ambiante dans de l'éthanol pur est capable de déprotéger le groupement BMPM, bien qu'un temps de réaction plus long a été nécessaire (entrée 7 vs 8). Avec le 1,4-butandiol protégé par le *para*-méthoxybenzyle et le BMPM, la déprotection avec le PdCl_2 dans de l'éthanol pur était rapide et a donné le 4-*para*-méthoxybenzyloxybutan-1-ol avec un rendement élevé (entrée 10). Comme prévu cette réaction est plus rapide avec le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans un mélange de dichloroéthane- éthanol à température ambiante (entrée 10 vs 11). Cependant à une température plus élevée (60°C), les deux groupements PMB et BMPM sont déprotégés en

même temps (entrée 12). Il est à noter que ces dernières conditions peuvent donc être appliquées à la déprotection de l'éther de *para*-méthoxybenzyle.

La compatibilité des conditions de déprotection des éthers de diarylméthyle a également été examinée avec d'autres groupements fonctionnels. S'est avéré que l'alcène (entrée 13) n'est pas vraiment compatible avec nos conditions. Divers groupements tels que les carbobenzyloxy et les acetals sont tolérés. Par exemple le N-Cbz-2-aminobutanol protégé avec le DPM a été déprotégé sélectivement en utilisant le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans un mélange de dichloroéthane-éthanol à 60°C, l'aminoalcool protégé par le Cbz a été récupéré avec 90% de rendement (entrée 14). Egalement, les deux méthyl 2,3-O-cyclohexyliden- β -D-ribofuranosides protégés avec le DPM ou le BPPM sont aisément déprotégés dans ces conditions en donnant d'excellents rendements des ribosides libres correspondants (entrées 15-17). Le groupement BPPM est de nouveau déprotégé plus rapidement que le DPM, même à température ambiante (entrée 17 vs 16 vs 15). Comme il est montré avec les exemples précédents, les alcools primaires peuvent être déprotégés plus facilement. Les alcools secondaires également, l'exemple du diphénylméthylmenthyle en est une preuve, car il est déprotégé dans ces conditions rapidement en donnant le menthol libre avec un bon rendement (entrée 18). Comme prévu la réaction avec l'alcool secondaire est plus rapide qu'avec les alcools primaires (entrée 18 vs 3,4, 6, 14 et 15). En résumé, nous avons développé une méthode efficace et pratique basée sur l'utilisation des catalyseurs au palladium pour la protection des alcools avec le diphénylméthanol et le 4,4'-diméthoxydiphénylméthanol. Le plus intéressant, les éthers de diphénylméthyle et de 4,4'-diméthoxydiphénylméthyle peuvent être déprotégés sélectivement dans des conditions similaires en utilisant les mêmes catalyseurs au palladium. La douceur de ces méthodes de protection et de déprotection, ainsi que leur sélectivité peuvent être considérées comme des outils essentiels pour la synthèse totale.

II-3-2-Catalyse au cuivre

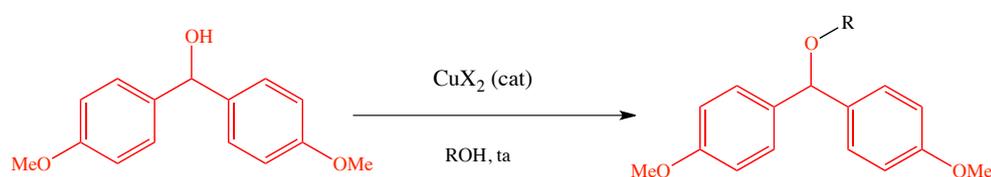
L'utilisation du palladium en tant que catalyseur pourrait néanmoins être un inconvénient pour les applications thérapeutiques, les préoccupations environnementales générales, et bien sur le point de vue économique. Afin d'effectuer ces transformations, catalysées par un acide de Lewis, d'une manière plus écologique et de diminuer le coût du catalyseur, nous avons envisagé le remplacement des sels ou complexes de palladium par ceux du cuivre. En effet, nos premières investigations ont révélé que le dichlorure de cuivre (CuCl_2) ou le sulfate de cuivre (CuSO_4) sont en mesure de protéger les alcools en éthers de DPM malgré un temps de réaction relativement long. En effet, le CuCl_2 associé avec de l'eau dans de l'acétonitrile a été décrit dans la littérature

pour la déprotection des éthers de trityle.¹²¹ Il est donc clair que le champ d'application de sels de cuivre comme catalyseur pour la protection des alcools avec des dérivés de benzhydrol et la déprotection des éthers de benzhydrol substitués sont encore sous-estimés.

Nous présentons ici une procédure très simple, peu coûteuse, et respectueuse de l'environnement pour la protection et la déprotection des alcools en éthers de BMPM, offrant ainsi des conditions de réaction douces, chimiosélectives et orthogonales avec d'autres groupements protecteurs.

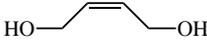
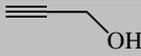
II-3-2-1-Screening de solvants et le choix du bon catalyseur

Afin de trouver le meilleur catalyseur, divers sels de cuivre ont été testés dans la réaction de transformation du bis(para-méthoxyphényl)méthanol, le plus réactif des dérivés du benzhydrol, dans un alcool en tant que réactif et solvant à température ambiante (Tableau 9).



Entrée	Catalyseur	R-OH	Temps(h)	Rendement ^b (%)
1	CuSO ₄ .5H ₂ O	EtOH	24	100
2	CuCl ₂ .2H ₂ O	EtOH	5	100
3	CuCl ₂	EtOH	4	99
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	EtOH	6	- ^c
5	Cu(OTf) ₂	EtOH	21	99
6	CuBr₂	EtOH	1,5	100
7	CuBr ₂	iPrOH	2	94 ^d
8	CuBr ₂	tBuOH	18	n.d. ^{e, f}

¹²¹ Randazzo, G.; Capasso, R.; Cicala, M. R.; Evidente, A. *Carbohydr. Res.* **1980**, 85, 298–301.

9	CuBr ₂	(CH ₂ -OH) ₂	2	93 ^g
10	CuBr ₂	HO-(CH ₂) ₄ -OH	6	98 ^g
11	CuBr ₂		2	100
12	CuBr ₂		2	94
13	CuBr ₂		2	100

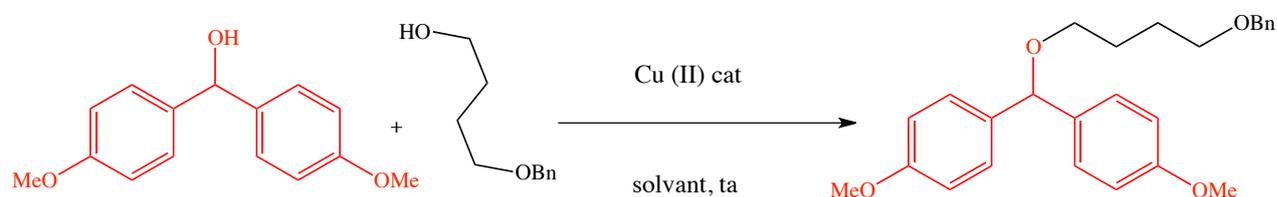
^a [BMPM-OH] = 1 M, [Cu⁺²] = 0.1 M, ^b des rendements isolés, ^c pas de réaction, le produit de départ a été récupéré, ^d BMPM-OH faiblement soluble, ^e CuBr₂ partiellement soluble, la température de réaction 30 °C, ^f non déterminé, ^g Uniquement le diol monoprotégé a été observé.

Tableau 9 : Potentiel et limites des sels de cuivre sur la formation d'éthers de BMPM^a

Comme déjà signalés avec le diphenylméthanol (Tableau 3), le sulfate de cuivre (CuSO₄) est capable de catalyser cette réaction. Cette protection est effectuée avec un rendement très élevé et à une température inférieure à celle utilisée dans les réactions catalysées par le palladium mais malheureusement pendant un temps assez long (entrée 1). Le chlorure de cuivre CuCl₂, hydraté ou non, (entrées 2 et 3) a donné des résultats à peu près identiques mais avec des temps de réaction courts (4 ou 5 heures). La nature du contre ion lié au Cu(II) joue apparemment un rôle important et même critique dans ce type de protection. En effet, l'acétate de cuivre (Cu(OAc)₂) n'a carrément pas catalysé la réaction, alors qu'avec le triflate de cuivre (Cu(OTf)₂) l'éther correspondant a été obtenu avec un bon rendement mais la réaction a été étonnamment ralentie (entrées 4 vs 5). Donc de nouveau, le triflate de cuivre (Cu(OTf)₂) se comporte comme le sulfate de cuivre (Cu(SO₄)₂) dans cette protection (entrée 5 vs entrée 1). Finalement, nous avons constaté que le CuBr₂ était encore plus efficace, conduisant quantitativement à l'éther de BMPM en seulement une heure et demi à température ambiante (entrée 6). Ayant ces conditions de réaction en main, nous étions curieux de savoir si toutes les classes d'alcools pourraient être protégées par cette méthode. Plusieurs types d'alcools primaires, secondaires et tertiaires ont été testés dans ces nouvelles conditions pour vérifier le potentiel de cette réaction (Tableau 9, entrées 6-13). Les alcools primaires et secondaires ont été facilement protégés, tandis que les alcools tertiaires ont donné un mélange réactionnel sans le produit souhaité (entrées 6-7 vs 8). A notre grande

satisfaction, les diols ont été protégés uniquement en mono éther de BMPM avec de très bons rendement (entrées 9 et 10). Ceci dépend probablement de la façon dont la chélation a eu lieu. Les alcools allyliques et propargyliques, les plus sensibles, ont été facilement protégés dans ces conditions avec des rendements presque quantitatifs (entrées 11-13). Il convient de constater que l'alcool propargylique et le Z-but-2-ène-1,4-diol ont été dégradés lors de leur protection en utilisant les sels du palladium.³² Ces derniers résultats ont mis en évidence la douceur et l'efficacité de cette nouvelle procédure utilisant le bromure de cuivre comme catalyseur.

Pour des applications en synthèse totale, nous avons également mis en place des conditions avec un solvant. L'acétonitrile a été choisi pour des raisons de solubilité, et le screening des solvants avec les sels de cuivre a été réalisé en utilisant le benzyloxybutanol comme modèle (Tableau 10).



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps(h)	Rendement ^b (%)
1	CuBr ₂	CH ₃ CN	2	90
2	CuBr ₂	THF	2	86
3	CuBr ₂	Dioxane	2	86
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O	CH ₃ CN	30	pas de réaction ^c
5	CuCl ₂ ·2H ₂ O	CH ₃ CN	7	70
6	CuCl ₂	CH ₃ CN	6	73
7	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	CH ₃ CN	8	pas de réaction ^c
8	Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	24	59

^a [BMPM-OH] = 1 M, [alcool] = 0.9 M et [Cu²⁺] = 0.1 M, ^b des rendements isolés, ^c pas de réaction, le produit de départ est récupéré

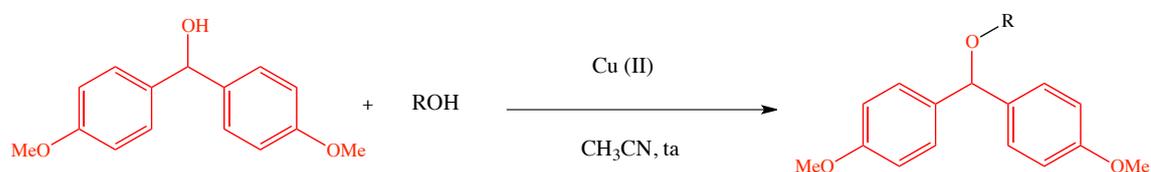
Tableau 10 : Effet des sels de cuivre sur la formation des éthers de BMPM en présence de solvants^a

Nous avons choisi l'acétonitrile pour la suite de nos études et nous avons vérifié si le bromure de

cuivre est toujours le catalyseur le plus efficace (Tableau 10 entrées 1-3 vs 4-8). On retrouve à peu près les mêmes résultats lors de l'utilisation de l'acétate de cuivre qui est toujours inefficace (Tableau 10, entrée 7) aussi que le sulfate de cuivre (Tableau 10, entrée 4). Contrairement aux résultats précédents (Tableau 9, entrée 1). Le bromure de cuivre (II) s'est à nouveau avéré un catalyseur plus efficace que le chlorure de cuivre et le triflate de cuivre.

II-3-2-2-Extension aux autres types d'alcools

Avec ces conditions alternatives en main, nous avons de nouveau examiné l'extension de cette protection sur plusieurs types d'alcool, en insistant sur la compatibilité de cette méthode avec d'autres groupements protecteurs (Tableau 11).



Entrée	Alcools	Produits	Temps(h)	Rendement ^b (%)
1			0,5	85
2			3	97
3			1,5	88
4			24	Pas déterminé ^c
5		—	24	Pas déterminé ^c

6			15	95
7			48	92
8			2	86 ^d
9			1	13
10			12	78
11			0,5	94
12			3,5	86
13			48	45 ^e

^a [BMPM–OH] = 1 M, [alcool] = 0.9 M, et [CuBr₂] = 0.1 M. ^b des rendements isolés, ^c mélange complexe a été produit, ^drendement basé sur le BMPM–OH, ^e le produit de départ a été récupéré.

Tableau 11 : Effet des sels de cuivre sur la formation de l'éther BMPM en présence du solvant^a

L'isomenthol a été choisi comme un alcool secondaire et il s'est avéré que sa protection est très rapide à température ambiante (entrée 1, Tableau 11). Les alcools benzyliques et allyliques ont été également protégés facilement (entrées 2 et 3).

Le phénol ne peut pas être protégé dans nos conditions (entrée 5) et interfère même dans d'autres protections (entrée 4 vs 3).

Les groupements protecteurs de type arylméthyle classiques tels que les benzyles et *para*-méthoxybenzyle (entrées 6 et 7) ont révélé qu'ils sont entièrement compatibles avec nos conditions de protection, tandis qu'avec l'éther de trityle nous observons un échange rapide avec le groupement bis(méthoxyphényl)méthyle (BMPM) qui conduit à un mélange d'éthers de BMPM mono et diprotégé (entrée 8). Les groupements acétals et esters étaient également entièrement compatibles avec nos conditions comme illustré avec le 4-acétoxybutanol (entrée 9) et, le plus

exemplaire, le furanoside méthyl 2,3-O-cyclohexylidène-β- D-ribofuranoside (entrée 10). Il est intéressant de remarquer que CuCl₂ a été décrit comme un catalyseur efficace pour la déprotection des acétals.¹²² Nos conditions sont donc clairement plus douces (entrées 11 et 12). Les groupements protecteurs ordinaires des amines tels que le benzyloxycarbonyle et le *tert*-butyloxycarbonyle sont aussi compatibles avec nos conditions (entrées 11 et 12).

Comme les diols ont été protégés facilement en absence du solvant, on a examiné la protection de l'hexane-1,5-diol et nous avons étudié la chimiosélectivité de cette réaction (entrée 13). En dépit de la faible réactivité du diol, nous formons que du produit monoprotégé. Ce dernier est un mélange de 5 pour 1 en faveur de l'alcool primaire.

II-3-2-3-Mécanisme proposé :

D'un point de vue mécanistique, les sels de cuivre (II) agissent probablement de manière équivalente au palladium (II). La coordination des sels de cuivre au groupement hydroxy du benzhydrol substitué pourrait conduire à un cation benzhydrylique ou une paire d'ions intime. Cet intermédiaire peut être piégé par les alcools en donnant les éthers de BMPM avec la formation d'eau et la régénération du catalyseur. La dimérisation de BMPM-OH se produit dans cette réaction, mais l'éther (BMPM)₂O ainsi formé disparaît rapidement au cours de cette transformation. Nous pouvons supposer qu'il forme le cation ou qu'il s'équilibre au benzhydrol. (Schéma 87).

¹²² Wang, J.; Zhang, C.; Qu, Z.; Hou, Y.; Chen, B.; Wu, P. *J. Chem. Res (S)*. **1999**, 294– 295.

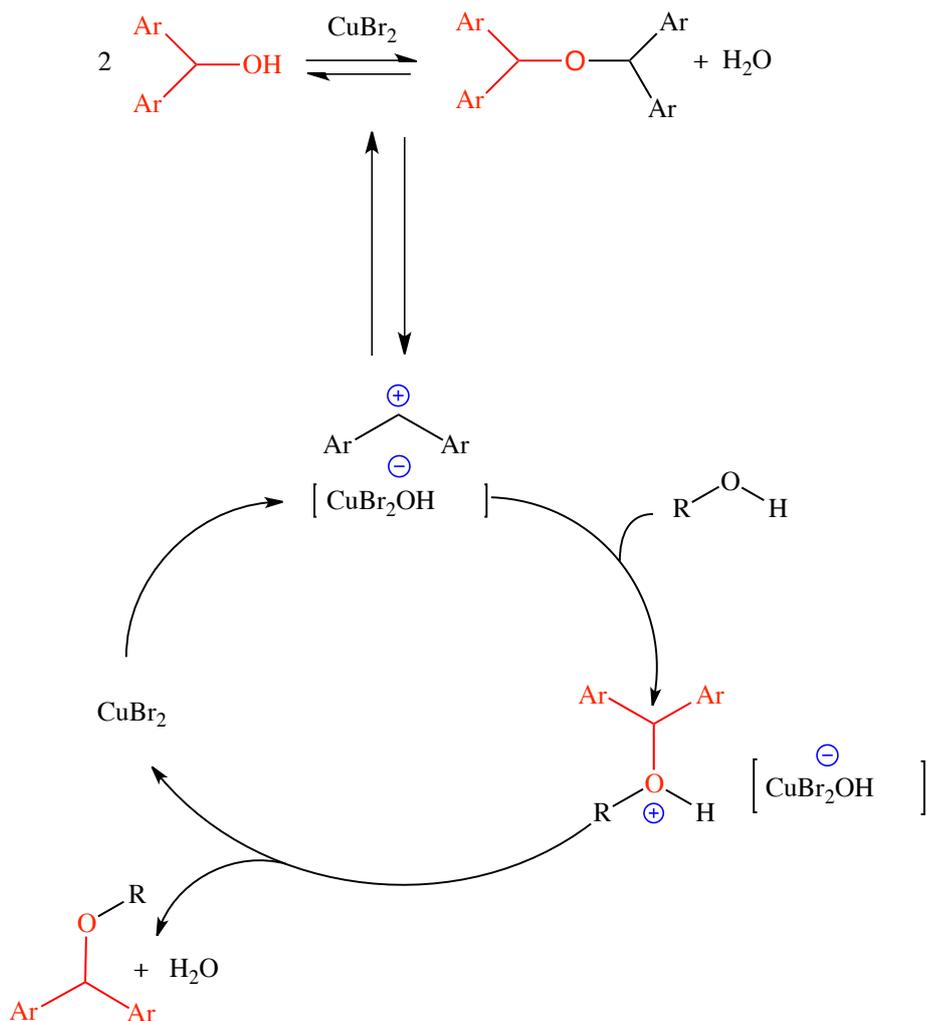
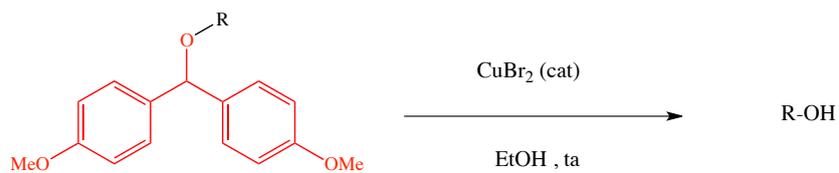


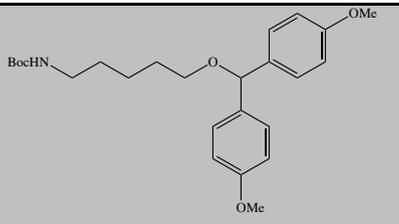
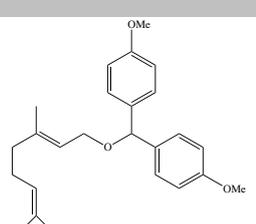
Schéma 87 : Mécanisme proposé pour la formation des éthers de BMPM catalysés par le Cu (II)

II-3-2-4-Déprotection des éthers de BMPM en utilisant le Cu (II)

En se basant sur ce mécanisme, il était tentant de vérifier la réversibilité de ce processus. Des éthers de BMPM ont été mélangés avec des quantités catalytiques de bromure de cuivre(II) dans un solvant nucléophile tel que l'éthanol, à température ambiante (Tableau 12).



Entrée	Substrat	Temps(h)	Rendement ^b (%)
1		0,75	90
2		2	95
3		8,5	90
4		2,5	99
5		4,5	92
6		3	98

7		4	95
8		0,5	98

^a[DMPMOR] = 0.5 M, 10 mol % CuBr₂, ^bdes rendements isolés de produits purs après une conversion complète

Tableau 12 : Déprotection des éthers de BPM catalysée par le CuBr₂^a

Dans ces conditions, tous les substrats examinés ont donné les alcools désirés avec des rendements très élevés, sans chauffage et dans un temps de réaction assez court. Le plus intéressant est la compatibilité complète de certains groupes protecteurs, tels que le benzyle et le *para*-méthoxybenzyle, avec nos conditions de déprotection. Ces résultats ont révélé clairement l'orthogonalité de ce groupement BPM avec les autres groupements protecteurs et en particulier avec les groupements benzyles.

II-4-Conclusion

En conclusion, nous avons développé deux procédés pratiques, efficaces et peu coûteux basés sur l'utilisation des catalyseurs au palladium et au cuivre pour la protection et déprotection des alcools en utilisant le diphenylméthanol (DPMOH) ainsi que le 4,4'-diméthoxydiphénylméthanol (BMPMOH) comme groupements protecteurs. Les éthers correspondants ont été obtenus avec de bons rendements dans des conditions douces et écologiques.

Ces deux procédés de protection et déprotection en utilisant les sels de palladium PdCl_2 et $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ou les sels de cuivre tel que le dibromure de cuivre (CuBr_2) se sont avérés compatibles avec une large variété de groupements fonctionnels, y compris certains groupements protecteurs. En outre, une sélectivité élevée des alcools primaires par rapport aux alcools secondaires a été observée, notamment pour les sucres.

Ces réactions offrent des conditions orthogonales par rapport aux autres groupes protecteurs des alcools ou des amines. La douceur, la sélectivité et l'originalité des procédés décrits vont certainement trouver des applications très pratiques en synthèse.

Dans le but de développer des méthodes synthétiques économiques et écologiques, nous avons étendu cette méthode aux éthers silylés. En effet ces derniers sont convertis en éther de BMPM en présence de bromure de cuivre (II) (Schéma 88).

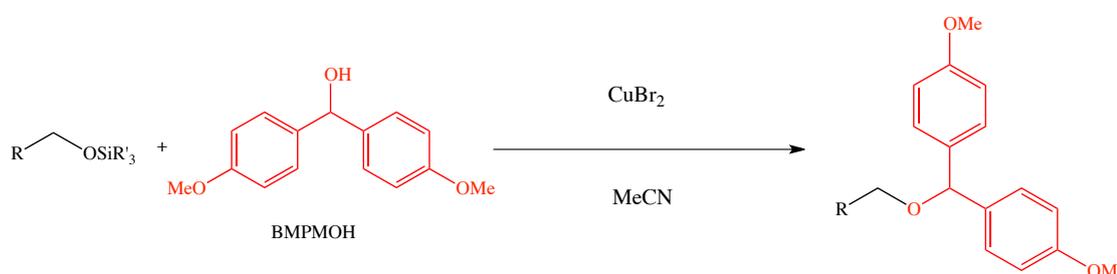


Schéma 88 : Transprotection d'éthers silylés par du 4,4-diméthoxybenzhydrol (BMPMOH)

En effet il s'agit du développement d'une nouvelle stratégie de transprotection des groupements silylés. Cette interconversion représente une méthode douce et élégante pour la formation d'éther d'aryle (chapitre 3). L'extension de ce nouveau procédé d'interconversion vers les éthers de

BMPM peut être également appliquée sur un autre type de groupement fonctionnel : les acétals, ce dernier point sera le sujet du chapitre 3 (Schéma 89).

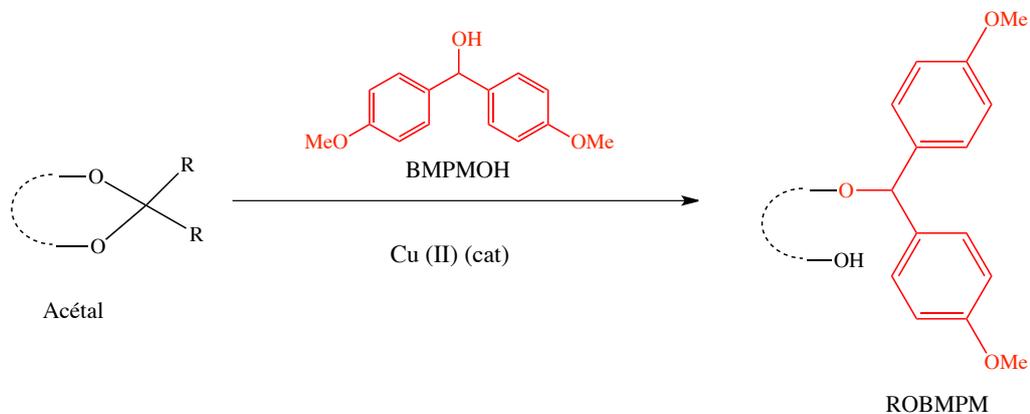


Schéma 89 : Transprotection des acétals vers les éthers de BMPM

CHAPITRE III

Transprotection :

Résultats et discussions

III-1-Introduction

La protection et la déprotection sélective des groupements fonctionnels sont des réactions incontournables dans les synthèses organiques multiétapes. La sélectivité et la compatibilité de ces étapes modulant la réactivité de groupements fonctionnels sont souvent au cœur d'une synthèse réussie. Il n'est pas rare dans une synthèse totale qu'un groupement protecteur doit être changé par un autre plus compatible surtout au vu des prochaines étapes de synthèse. Cette transformation est généralement effectuée en deux étapes : une déprotection et une reprotection. Cet inconvénient peut être contourné par le développement de nouvelles méthodes sélectives telle que la transprotection. L'interconversion d'un groupement protecteur par un autre en une seule étape est une importante transformation qui est avérée avantageuse pour le chimiste de synthèse. En réduisant le nombre d'étapes, les chimistes organiciens gagnent du temps et rendent les synthèses moins onéreuses. Cependant, les réactions de transprotection sont étonnamment rarement décrites. Parmi les transprotections les plus connues et utiles on peut citer l'interconversion de : l'éther d'énol en cétal, carbamates et allyles en amides ou dipeptides, les thioesters en thioéthers ou thiocétals, les éthers de silyle en éthers de benzyle ou esters (Schéma 90).

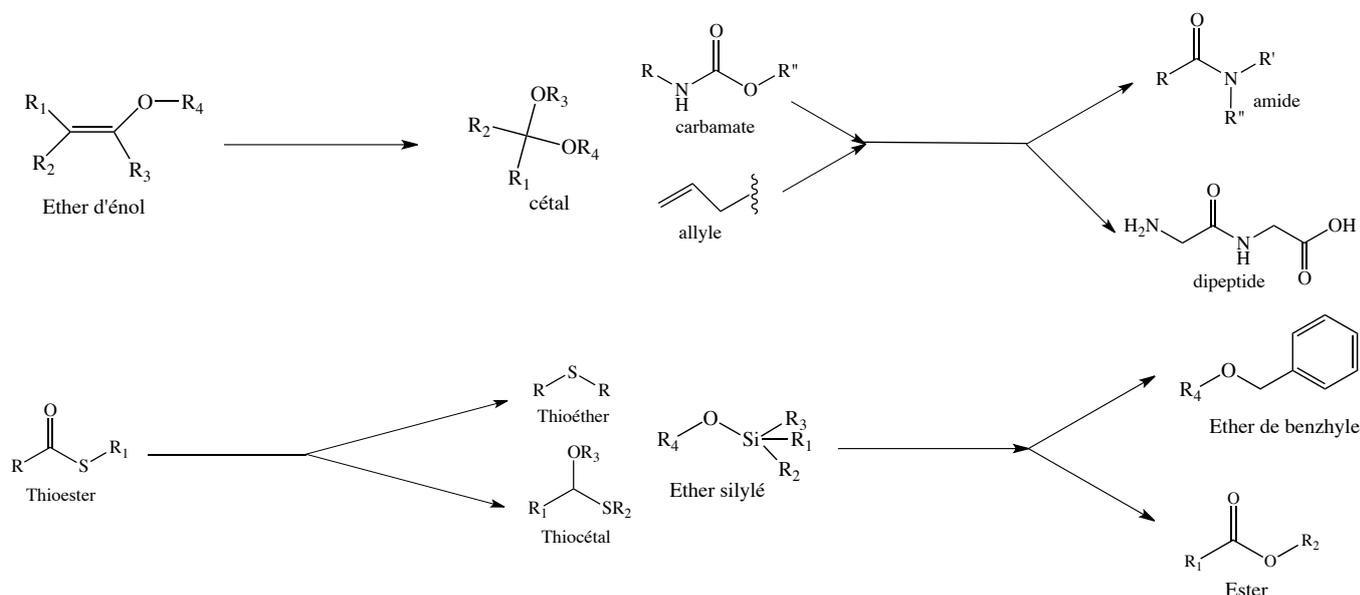


Schéma 90 : Les transprotections les plus répandues dans la littérature

Dans ce chapitre nous allons décrire quelques exemples de transprotections de la littérature. La recherche bibliographique montre que cet axe de recherche est très peu étudié. La synthèse organique repose sur l'utilisation intensive des groupements protecteurs, ce qui nous a incité à

apporter notre contribution dans ce domaine très particulier et d'enrichir la synthèse organique par de nouvelles méthodes douces et pratiques.

Notre objectif est d'étendre la portée des applications synthétiques de sels de cuivre en chimie organique, démontrant que la transprotection d'éthers de silyle et d'acétals en éthers diarylméthyliques peuvent être efficacement réalisées en utilisant des conditions douces et tolérantes à divers groupes fonctionnels, y compris les groupes protecteurs. Ces interconversions peuvent trouver des applications en synthèse organique notamment dans la synthèse totale de produits naturels.

III-2-Etude bibliographique

III-2-1-Transprotection des acétonides en acétate en utilisant $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$

Les acétonides, ainsi que les acétates, sont des groupements protecteurs fréquemment utilisés dans la chimie de synthèse¹²⁶ à cause de la facilité de leur introduction et de leur déprotection en particulier dans les glucides,¹²⁷ les nucléosides¹²⁸ (Schéma 91) et les dérivés polyhydroxylés.¹²⁹

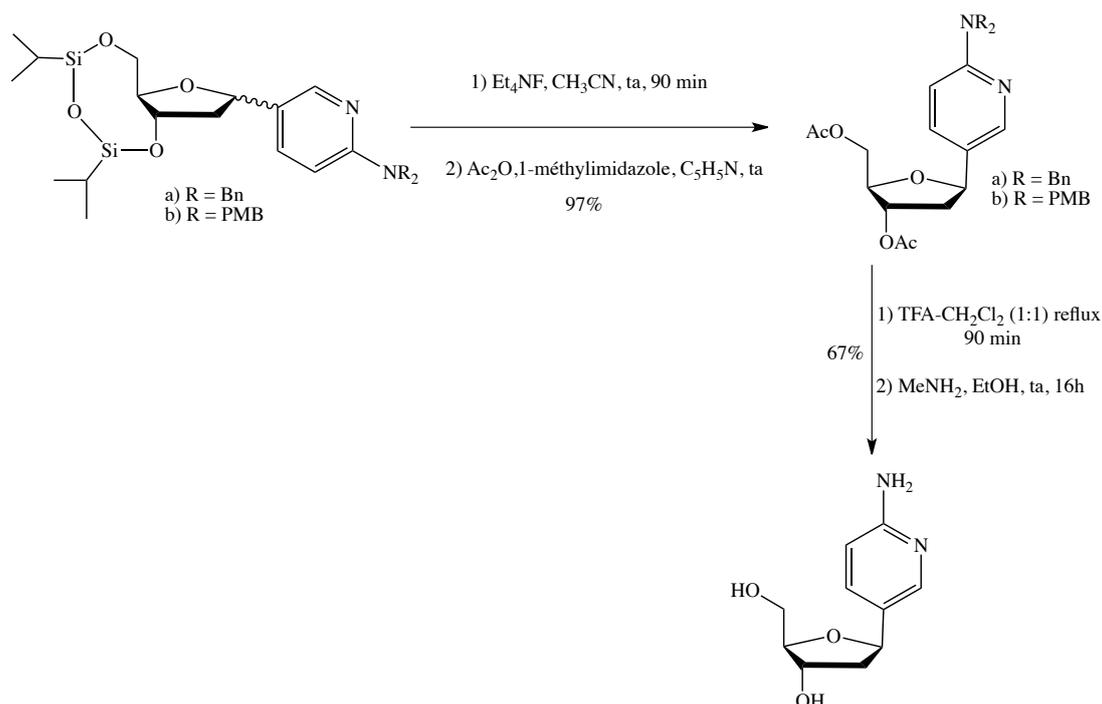


Schéma 91 : Utilisation des groupements protecteurs acétates dans la synthèse des nucléosides

¹²⁶ Wu, Q.; Chen, W.; Wang, Y.; Qu, Y.; Zhang, Q. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 271–274.

¹²⁷ Schulze, O.; Voss, J.; Adiwidjaja, G. *Carbohydrate Research.* **2005**, *340*, 561–587.

¹²⁸ Kodama, T.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 10011–10017.

¹²⁹ Kelly, T.R.; Cai, X.; Tu, B.; Elliott, E.L.; Grossmann, G.; Laurent, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4953–4956.

une méthode efficace en utilisant un catalyseur non toxique, peu coûteux et réutilisable¹³⁰ a été rapporté¹³¹ proposé, il s'agit de l'acide perchlorohydrique supporté sur la silice. Cette procédure douce de transprotection permet de transformer l'isopropylidène terminal en diacétate correspondant (Schéma 92). La réaction est chimiosélective, seul l'isopropylidène en O-3,5 est transformé. Il s'est avéré que ce protocole (one-pot) est remarquablement précieux dans la chimie de synthèse, qui peut être appliqué ultérieurement dans la chimie des nucléosides et leurs transformations.

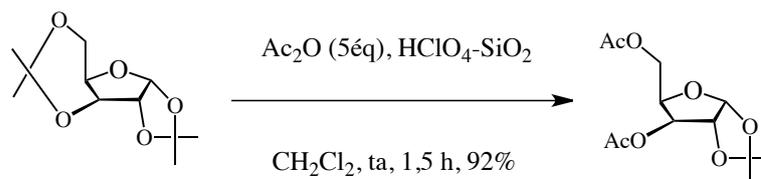


Schéma 92 : Transprotection d'acétonides en acétates en utilisant $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ comme catalyseur

III-2-2-Transprotection du groupement isopropyle en acétate en utilisant TMSOTf

Un autre protocole de transprotection du groupement isopropyle en acétate a été rapporté.¹³² Cette transformation utilise le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme catalyseur et l'anhydride acétique comme réactif dans l'acétonitrile.

Ce protocole a été appliqué lors de la synthèse d'un intermédiaire de type alcaloïde diterpénique. Cette réaction inattendue permet la transformation d'un éther d'isopropyle dans des produits dérivés de gaïacol (2-méthoxyphénol), un composé organique aromatique naturel isolé d'une plante du genre *Guaiacum* (famille *zygophyllaceae*), en une seule étape en un acétate d'aryle dans des conditions particulièrement douces (Schéma 93). En plus d'un excellent rendement, la réaction est également chimiosélective. Les éthers de méthyle aryles ne sont pas transformés dans ces conditions.

¹³⁰ Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Chem. Commun. (Cambridge)*. **2003**, 1896–1897.

¹³¹ Hai-Xia, L., Qin-Pei, W., Yi-Nan, S., Xi, C., Xiao-Dong, X., Ti-Jian, D., Qing-Shan, Z. *Carbohydrate Research*. **2009**, 344, 2342–2348.

¹³² Williams, C. M.; Mander, L. N. *Tetrahedron Letters*. **2004**, 45, 667–669.

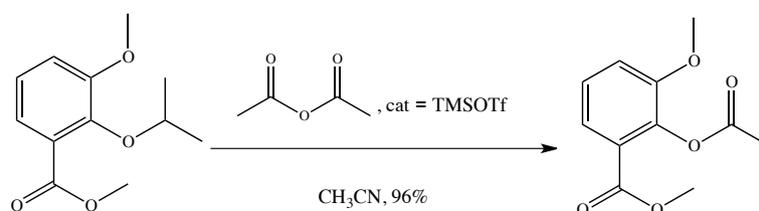


Schéma 93 : Transprotection du groupement isopropyle en acétate en utilisant le TMSOTf

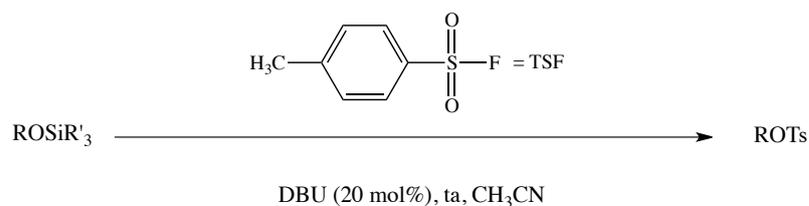
III-2-3-Transprotection des éthers de silyles en éthers de tosyile en utilisant la base

DBU

L'alkylation est une réaction fondamentale et un outil puissant dans la synthèse organique. Parmi les nombreuses voies disponibles dans la littérature, la conversion d'alcools en halogénures ou sulfonates d'alkyles est probablement la façon la plus utile pour la préparation d'agents d'alkylation. Parmi les groupes partants les plus couramment employés dans les synthèses totales est le groupement tosyile. Ainsi le développement d'une méthode de préparation de tosylates en une seule réaction «one-pot» serait souhaitable. Une transprotection efficace des éthers de silyles en esters de *p*-toluènesulfonate en présence d'un catalyseur basique (DBU) a été rapportée.¹³³ Ce processus a ainsi révélé qu'une sélectivité élevée est observée entre les éthers primaires et secondaires de silyle.

Cet échange silyle-sulfonyle se déroule facilement dans l'acétonitrile (CH₃CN) à température ambiante en présence de fluorure de *p*-toluènesulfonyle et une quantité catalytique de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7ène (DBU). Cette méthode peut se réaliser avec le triméthylsilyle (TMS), triéthylsilyle (TES) et même (TBDMS) (Tableau 13).

¹³³ Gembus, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett*. **2008**, 10, 1463–1466.



Ether de silyle	Tosylate	Temps (h)	Rendement%
		0.5	96
		4	85
		4	97
		8	97
		8	95 ^a

a : La réaction est réalisée à reflux

Tableau 13 : Transprotection des éthers de silyle en esters de *p*-toluènesulfonate en présence de DBU

III-2-4-Transprotection du groupement Fmoc en Boc en utilisant le fluorure de potassium (KF)

Les groupes protecteurs des amines les plus couramment utilisés dans la chimie des peptides sont N-fluorenylméthoxycarbonyl (Fmoc), le N-benzyloxycarbonyl (Cbz), et le N-butoxycarbonyl (Boc). Ces groupements présentent une stabilité chimique élevée vis à vis des acides, bases et à l'hydrogénation suivant le groupe protecteur. Les dérivés d'acides Fmoc-aminés présentent une forte stabilité envers les acides mais sont sensibles en milieu basique. Par contre, les groupes N-Boc sont stables vis-à-vis des bases mais clivés en milieu acide.

L'échange chimiosélectif de ces groupes dans des conditions douces est d'intérêt potentiel. La conversion du groupe Fmoc en groupe Boc peut être synthétiquement utile notamment dans la

synthèse des peptides.

Cette transprotection peut être facilement réalisée en présence de fluorure de potassium (KF) avec de bons rendements des produits correspondants.¹³⁴ Il convient de noter que ces conditions douces sont compatibles avec les esters (Schéma 94).

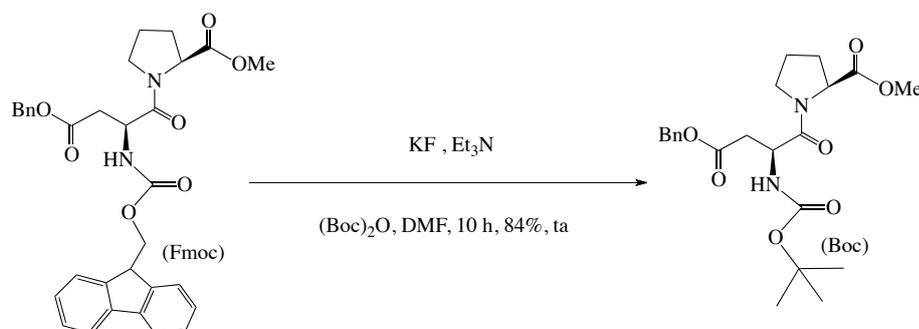


Schéma 94 : Conversion du groupement Fmoc en groupement Boc en utilisant le fluorure de potassium

III-2-5-Transprotection en utilisant les sels de métaux de transition

III-2-5-1-Transprotection des éthers de THP et silylés en acétates en utilisant le zirconium

Malgré toutes ces méthodes proposées, il est toujours souhaitable de développer de nouvelles méthodes douces, efficaces et écologiques pour la transprotection. Dans ce contexte, un autre protocole de transprotection des éthers de TBS et même de THP en acétate a été proposé par un groupe de recherche indien¹³⁵ qui a utilisé le tétrachlorure de zirconium ($ZrCl_4$) comme catalyseur, en quantité catalytique avec l'anhydride acétique comme réactif. L'avantage de ce protocole est la diminution du temps de réaction et l'augmentation des rendements des produits désirés (Schéma 95), ce qui rend cette méthode très utile pour des applications en synthèse totale.

¹³⁴ Li, W. R ; Jiang, J. ; Joullié, M.M. *Tetrahedron Letters*. **1993**, 34.1413-1414.

¹³⁵ Sanjeeva Reddy, C.; Smithaa, G.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44, 4693–4695.

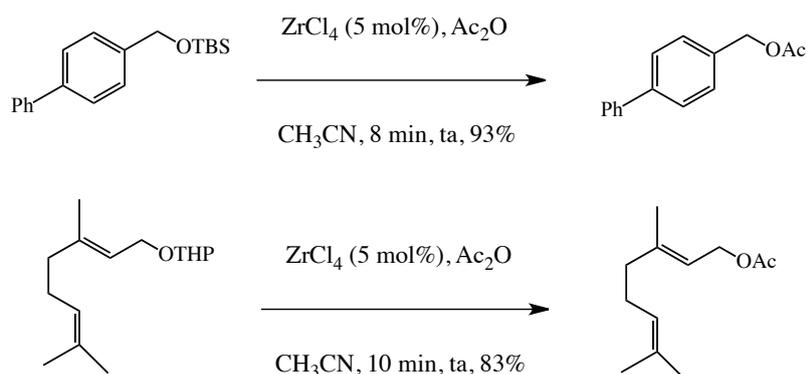


Schéma 95 : Transprotection des éthers de TBS et THP en utilisant le chlorure de zirconium

III-2-5-2-Transprotection d'allyloxycarbonate en Boc et Cbz en utilisant le Palladium

Une procédure de transprotection d'allyloxycarbonate à d'autres carbonates de type Boc ou Cbz catalysé par le palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en utilisant le borohydrure de sodium (NaBH_4) comme donneur d'hydrures a été rapportée par Beugelmans et ses collaborateurs (Schéma 96).¹³⁶

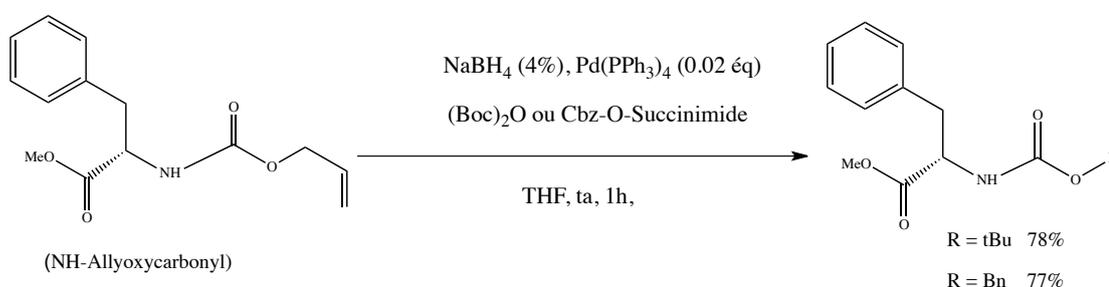


Schéma 96 : Transprotection de N-allyloxycarbonyl par un groupement de Boc ou de Cbz

Ce procédé peut être appliqué dans la formation de liaison peptidique comme il est indiqué dans l'exemple (Schéma 97).

¹³⁶ Beugelmans, R.; Neuvile, L.; Bois-choussy, M.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Letters*. **1995**, 36, 3129-3132.

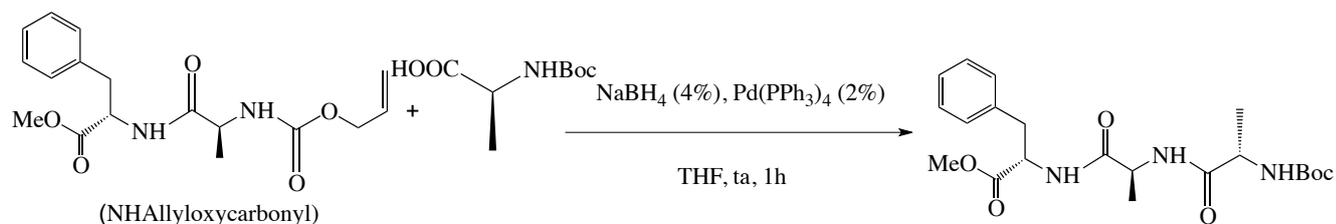


Schéma 97 : Formation de liaison peptidique par transprotection d'un ester allylique au groupement Boc

D'autres part, une autre étude importante de conversion des allyloxycarbonyles (NH-CO₂-R, R = allyle) et de N-benzyloxycarbonyle en N-tertiobutyldiméthylsilyloxycarbonyle (NH-CO₂-TBDMS) en utilisant l'acétate de palladium (Pd(OAc)₂) comme catalyseur, a été rapportée par une équipe de recherche japonaise,¹³⁷ les résultats obtenus avec ce protocole donnent des rendements quantitatifs (Schéma 98).

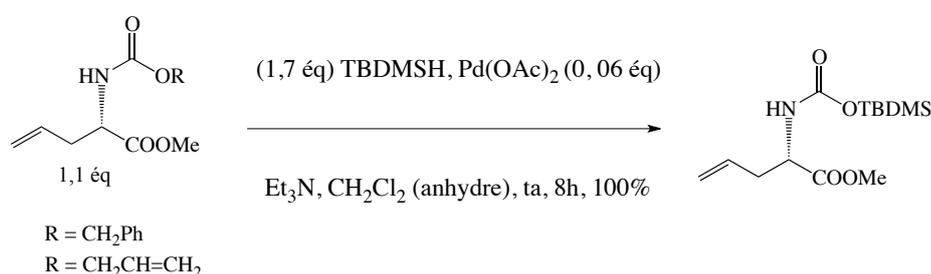


Schéma 98 : La conversion d'allyloxycarbonyle et benzyloxycarbonyle en tert-butyldiméthylsilyloxycarbonyle en utilisant Pd(OAc)₂

III-2-5-3-Transprotection des éthers de TBDMS en acétate en utilisant le Fer

Parmi les groupements protecteurs silylés, le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) est largement utilisé en raison de sa stabilité à l'hydrogénolyse à l'oxydation et aux réductions douces. L'un des principaux atouts des éthers de TBDMS est leur déprotection sélective en présence d'un autre groupement protecteur silylé.¹³⁸ Les protocoles utilisés pour le clivage d'éthers de silyle cités dans

¹³⁷ Sakaitani, M.; Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 3753-3754.

¹³⁸ Nelson, T.D.; Crouch, R.D. *Synthesis*. **1996**, 1031.

la littérature sont les acides de Lewis ou de Bronsted et les bases en milieux aqueux.¹³⁹ Le FeCl_3 est un acide de Lewis efficace comme il a été rapporté dans la littérature.¹⁴⁰ Cependant, pour optimiser les réactions, il a été préféré d'utiliser le catalyseur ionique liquide de chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium $[\text{bmim}]\text{Cl} \cdot \text{FeCl}_3$ avec l'anhydride acétique dans la transprotection rapide des éthers silylés des nucléosides, en formant les esters d'acétates correspondants avec des bons rendements¹⁴¹ (Schéma 99).

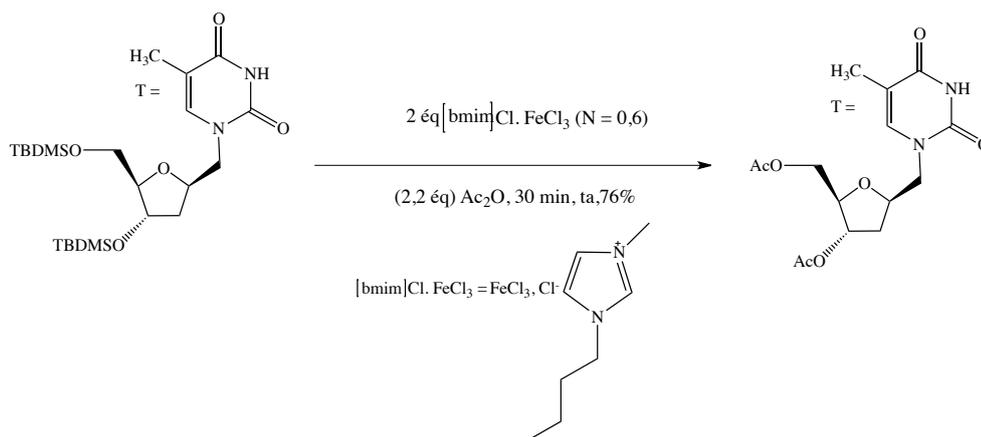


Schéma 99 : Transprotection des éthers silylés des nucléosides en acétate en présence d'un ion liquide à base de FeCl_3

III-2-5-4-Transprotection en utilisant des sels de cuivre

III-2-5-4-1-Transprotection des éthers de silyles et de THP en acétate en utilisant le triflate de cuivre

(II) $(\text{Cu}(\text{OTf})_2)$

En travaillant sur la synthèse du (-)-carbovir, un analogue carbocyclique nucléosidique possédant une puissante activité antivirale en exerçant une forte inhibition de réplication du VIH-1,¹⁴² Il a été observé que la conversion directe de l'éther de TBDMS, en acétate peut être réalisée en utilisant

¹³⁹ a) Bartoli, G.; Cupone, G.; Dalpozzo, R.; Nino, A.D.; Mauolo, L.; Procopio, A.; Sambri, L.; Tagarelli, A. *Tetrahedron Letters*. **2002**, *43*, 5945. b) Sharma, G.V.M.; Srinivas, B.; Krishna, P.R. *Tetrahedron Letters*. **2003**, *44*, 4689.

¹⁴⁰ a) Dupont, J.; De Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. b) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399.

¹⁴¹ Harjani, J.R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M.M. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids*. **2005**, *24*, 819–822.

¹⁴² a) Olivo, H.F.; Yu, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*. **1998**, 391-392. b) Peel, M.R.; Sternbach, D.D.; Johnson, R.M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*,4990–4993. c) Vince, R.; Hua, M.; Brownell, J.; Daluge, S.; Lee, F.; Shannon, W.M.; Lavelle, G.C.; Quahs, J.; Owen, W.S.; Kiser, R.; Canonico, P.G.; Schulz, R.H.; Narayanan, V.L.; Mayo, J.G.; Shoemaker, R.H.; Boyd, M.R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *156*, 1046.

une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en présence d'anhydride acétique. Ce procédé de transprotection est simple, doux et efficace pour l'acylation sélective de plusieurs types d'éthers silylés. Cette méthode a également été appliquée à la transprotection des éthers de THP en acétate (Schéma 100).¹⁴³

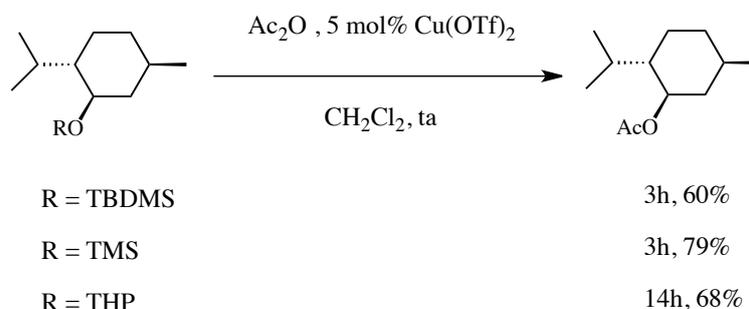


Schéma 100 : Transprotection des éthers silylés et de THP en acétate en utilisant le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

III-2-5-4-2- Transprotection des éthers de benzyle et silyle en acétates en utilisant le bromure de cuivre (II) (CuBr_2)

Les éthers de TBDMS peuvent être directement transprotégés en acétates avec une procédure « one-pot » en utilisant le chlorure d'acétyle et le CuBr_2 (30 mol%) comme catalyseur. La transprotection chimiosélective des éthers aliphatiques de TBDMS peut être réalisée en présence d'éthers aromatiques de TBDMS en utilisant 10 mol% du catalyseur CuBr_2 (Schéma 101). Ces conditions sont compatibles avec plusieurs groupements fonctionnels tels que les éthers allyliques et benzyliques.¹⁴⁴

¹⁴³ Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V.K. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 5309–5311.

¹⁴⁴ Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Letters in Organique Chemistry*. **2008**, 5, 435–443.

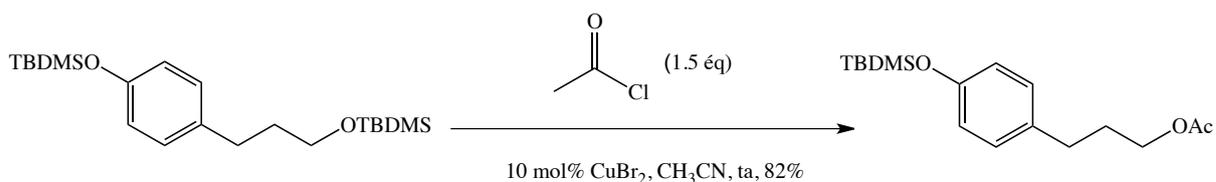


Schéma 101 : Transprotection des éthers de TBDMS en utilisant le catalyseur CuBr_2

III-3-Résultats et discussions

III-3-1-Transprotection des éthers de silyles en éthers d'aryles (éthers de BMPM) en utilisant le CuBr_2

Les sels de cuivre sont des acides de Lewis doux, peu toxiques et peu coûteux. C'est pour cette raison qu'ils sont largement utilisés en synthèse organique, comme par exemple dans les réactions de protection et de déprotection des éthers de trityles, de *tert*-butyldiméthysilyle et des acétals comme le tétrahydropyranyle qui peuvent être déprotégés en présence de sels de cuivre (II) (Schéma 102).

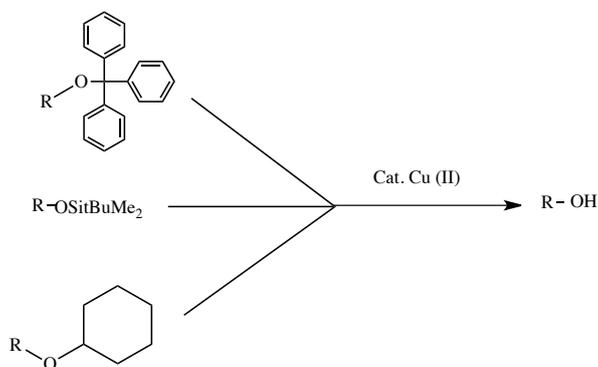


Schéma 102 : Déprotection des éthers et acétals en utilisant les sels de cuivre(II)

Au cours de nos travaux et investigations précédents réalisés sur la protection des éthers de BMPM et leur déprotection (Schéma 103, Eq 1), nous avons montré que le bromure de cuivre (II)

induit la formation de cation diarylméthyle. Nous nous sommes demandés si le cuivre (II) pourrait aussi catalyser l'interconversion des éthers de silyle en éthers de bis(méthoxyphényl) méthyle (BMPM) (Schéma 103, Eq 2).

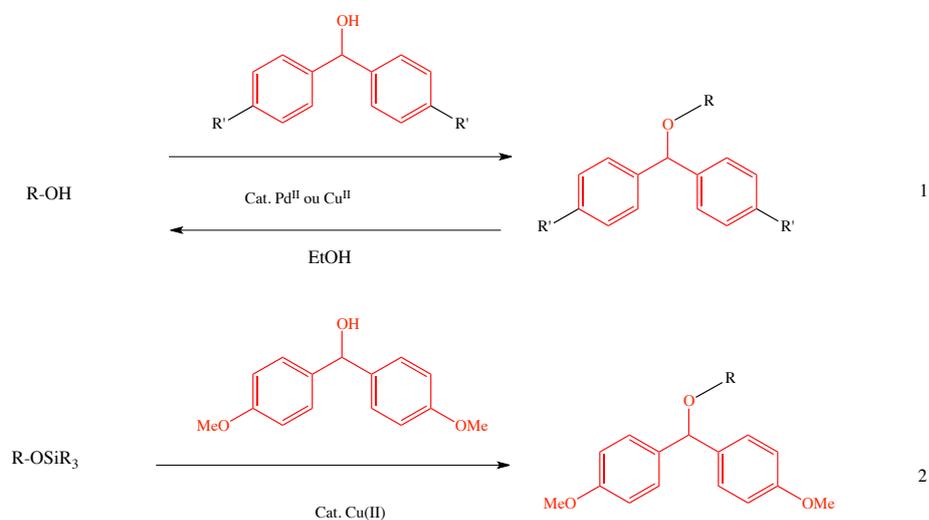


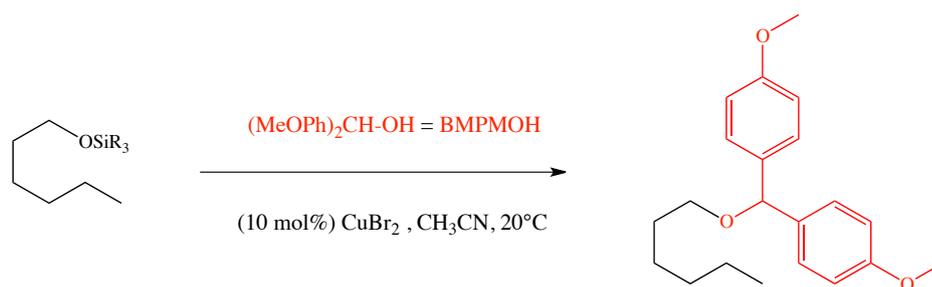
Schéma 103 : Protection/ déprotection des alcools ainsi que la transprotection des éthers catalysés par le Pd(II) ou le cuivre (II)

La transprotection des éthers de silyle en éther de BMPM pourrait donc offrir un nouveau protocole doux et intéressant pour la synthèse organique. Ceci est l'objectif de notre travail, surtout que d'après nos recherches bibliographiques, il s'est étonnamment avéré que cet axe de recherche était peu étudié et que seulement deux exemples de transprotection utilisant des sels de cuivre (II) ont été rapportés.^{143,144} Ceci nous a incité à tester nos conditions développées pour la protection/déprotection des alcools, sur les éthers silylés et voir la possibilité de formation des éthers de type aryles en « one-pot », en testant la compatibilité de nos conditions avec les substrats sensibles, sachant qu'ensuite l'éther obtenu pourrait probablement être facilement déprotégé suivant les méthodes qu'on a déjà développées (voir chapitre 2).

III-3-2-L'importance de la nature du groupement silylé dans la transprotection

Pour examiner l'importance de la nature du groupement silyle dans ce type de transprotection, l'hexanol a été protégé par des groupements silylés de divers encombrements et propriétés électroniques et les dérivés correspondants ont été soumis à du bromure de cuivre (II) et le

bis(méthoxyphényl)méthanol (BMPM-OH) dans de l'acétonitrile à température ambiante (Tableau 14).



Entrée	Groupement silyle	Temps (h)	Rendement % ^b
1	SiEt ₃ (TES)	2	90
2	SiPh ₃ (TPS)	2	86 ^c
3	SitBuMe ₂ (TBDMS)	2	81
4	SiiPr ₃ (TIPS)	2	78
5	SitBuPh ₂ (TBDPS)	18	43 ^d

^a [BMPM-OH] = 1 M, [R-OSiR₃] = 0.9 M, [Cu²⁺] = 0.1 M. ^bdes rendements des produits isolés après une conversion complète de l'éther de silyle. ^c Des rendements estimés ; due à la contamination par le bis(méthoxyphényl)méthane. ^d L'hexanol a été détecté ainsi que certains produits de départs.

Tableau 14 : Screening de groupements silylés soumis à la transprotection^a

L'éther bis(méthoxyphényl)méthyle (BMPM) dérivé de l'hexanol a été obtenu dans chaque cas étudié, mais avec des rendements différents.

Le suivi de la réaction a révélé que les éthers de TES, TPS, et de TBDMS ont présenté au début de la transformation une interconversion cinétique plus importante que celle des éthers de TIPS ou de TBDPS. Ce dernier donne l'impression qu'il est le plus lent à réagir (entrées 5 vs 1-4). Les rendements de réactions dépendent donc essentiellement de la taille des substituants sur l'atome de silicium (Si). Fait intéressant, ils suivent approximativement le même ordre de vitesse d'hydrolyse acide des éthers silylés. Cet ordre est déjà connu comme étant dû à l'augmentation de la taille et des effets électroniques des substituants autour de l'atome de Si. Il est à noter que dans toutes ces transformations, sauf avec le groupement TBDPS, nous ne voyons pas la formation d'hexanol. Ces observations suggèrent une transprotection directe et non un processus par étapes qui exige une déprotection suivie d'une reprotection.

III-3-3-Proposition du mécanisme

Pour bien comprendre et éclaircir l'aspect mécanistique de cette réaction, le composé 4-benzyloxybutanol a été protégé en éther de triisopropylsilyle en utilisant des conditions classiques, ensuite ce dernier a été soumis au dibromure de cuivre et le BMPM-OH.

Comme prévu, la transprotection a eu lieu rapidement avec un rendement élevé, mais la formation concomitante du 4-benzyloxybutanol désilylé a été observée avec un rendement non négligeable (Schéma 104).

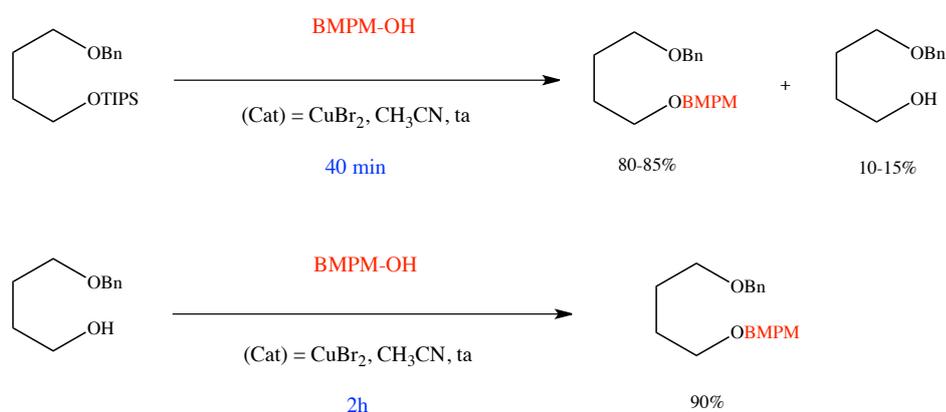


Schéma 104 : Comparaison de transprotection d'un alcool en utilisant le cuivre (II) par rapport à sa protection

Cependant, la protection du 4-benzyloxybutanol en présence du dibromure de cuivre et le BMPM-OH nécessite un temps plus long d'au moins 2 h. Ces résultats suggèrent ainsi une transprotection directe plutôt qu'un processus par étapes (déprotection et reprotection), bien que ce dernier ne puisse pas être totalement exclu. A partir de ces résultats, nous pouvons en déduire le mécanisme suivant (Schéma 105).

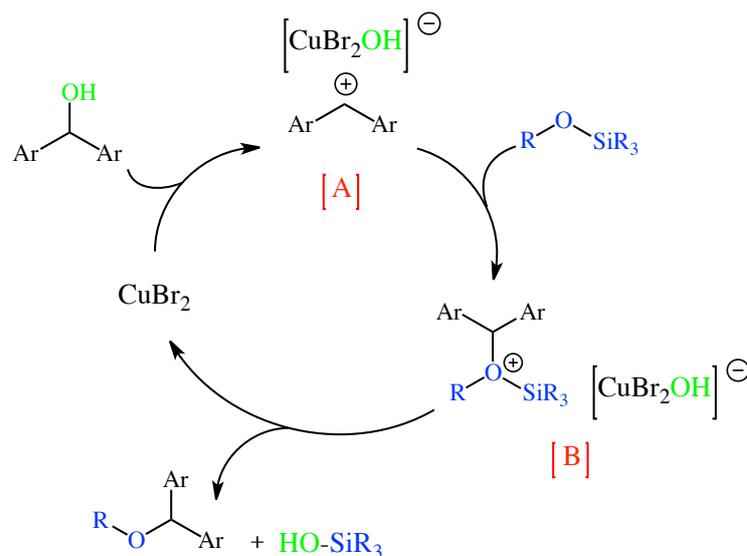


Schéma 105 : Mécanisme proposé de l'interconversion des éthers silylés en éthers de BPM catalysé par le cuivre(II)

Comme il a été indiqué précédemment, le bromure du cuivre (II) agit probablement comme acide de Lewis, réagissant avec le BPM-OH, en formant le carbocation diméthoxybenzhydryle et un hydroxycuprate (A dans le Schéma 105). Ceci représente une analogie étroite avec les réactions contenant un carbocation trityle.¹⁴⁵

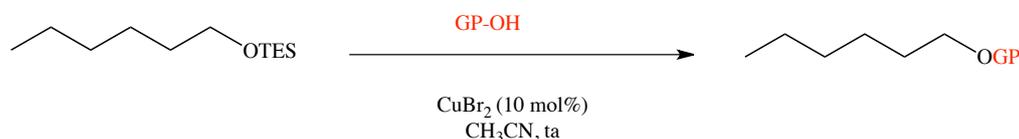
Le carbocation diméthoxybenzhydryle pourrait alors être piégé par l'atome d'oxygène de l'éther de silyle, en formant un groupement intermédiaire oxonium diarylméthyle silyle tout en affaiblissant la liaison Si-O (B dans le Schéma 105). Le transfert de l'ion hydroxyde à l'atome de silicium donnerait alors le silanol correspondant en engendrant le produit transprotégé et en régénérant le catalyseur du cuivre (CuBr₂).

III-3-4-Screening de groupements protecteurs

Avec un tel mécanisme, il était tentant de vérifier si d'autres groupements protecteurs connus pour leurs propriétés de stabilisation du cation pourraient réagir ou non. Pour cette raison, nous avons

¹⁴⁵ a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1984**, 1759–1762; (b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1985**, 447–450; (c) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1535–1538; (d) Ohshima, M.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1871–1874.

réalisé un screening de plusieurs groupements analogues aux BMPMOH dans les mêmes conditions de transprotection présentées précédemment (Tableau 15).



Entrée	Groupement protecteur (GP)	Temps (h)	Rendement% ^a
1	DPM-OH	2	45 ^b
2	BMPM-OH	2	90
3	Tr-OH	22	42
4	MeOTr-OH	2	56 ^b
5	Bn-OH	24	- ^c
6	PMB-OH	12	30

^a Les rendements des produits isolés purs, ^b Dégradation a également eu lieu, ^c pas de réaction.

Tableau 15 : Screening des autres groupements protecteurs de type aryle

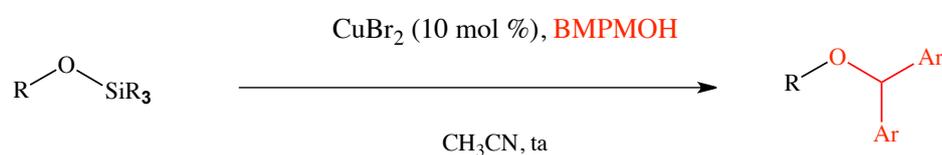
La différence de stabilité entre le cation diphenylméthyle et le di(*para*-méthoxyphényl)méthylum explique la différence de vitesse entre ces deux réactions. En effet à temps égal nous obtenons un meilleur résultat avec le BMPMOH. Cette différence de réactivité est également observée dans les dérivés tritylés (entrée 3-4). Néanmoins, le rendement est pondéré par l'apparition de produits de dégradation. Lorsqu'on emploie le MeOTr-OH comme réactif, la réaction est plus rapide qu'avec le TrOH (entrée 4 vs 3). La différence de réactivité entre les dérivés de di et triarylméthyle pourrait être attribuée à l'encombrement de ce dernier. En effet, la formation du cation benzhydrylhexyltriéthylsilyloxonium devrait être plus aisée que celle de l'analogue tritylé. Les cations issus des dérivés benzyliques se sont avérés moins réactifs que les autres.

L'alcool benzylique n'a pas réagi, tandis que son analogue le *para*-méthoxybenzyle évolue très lentement avec un rendement faible (entrée 6 vs 5).

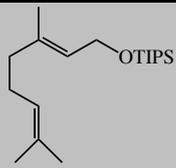
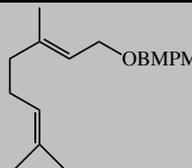
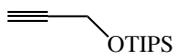
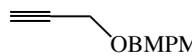
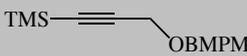
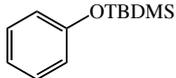
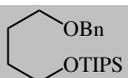
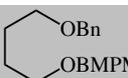
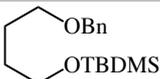
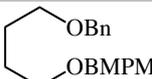
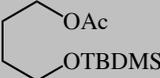
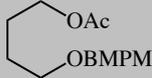
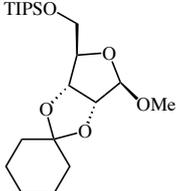
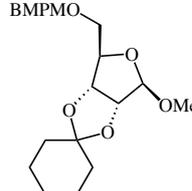
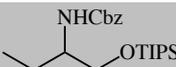
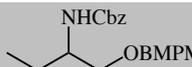
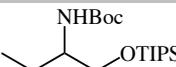
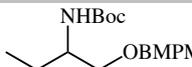
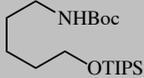
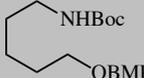
Grace à ce screening, nous avons montré que l'efficacité de la transprotection dépend de la stabilité de l'intermédiaire cationique et de l'encombrement stérique dans la formation de l'oxonium. La combinaison de ces deux facteurs explique pourquoi le BMPM est le groupe protecteur qui offre les meilleures perspectives.

III-3-5-Applications et limites de la transprotection d'éther de BMPM

Cette étude préliminaire, nous a conduits à déterminer la portée et la limite de ces conditions de transprotection. Pour cela, nous avons étudié plusieurs types d'éthers silylés primaires, secondaires et tertiaires et nous avons vérifié la compatibilité de nos conditions réactionnelles avec d'autres groupements protecteurs (Tableau 16).



Entrée	Substrat	Produit	Temps	Rendement ^b %
1			2	78
2			4	74
3		-	24	- ^e
4			4	10 ^{c,d}
5			4	82
6			4	84

7			5	77
8			1	86
9			1,5	89
10		-	4	- ^e
11			3	92
12			2	100
13			1	86
14			24	58
15			1,5	73
16			12	48 ^{c,d}
17			12	40 ^{c,d}

^a [BMPMOH] = 1 M, [ROSiR₃] = 0.9 M, 10 mol% CuBr₂.

^b les rendements isolés de produits purs après conversion complète, sauf indication contraire.

^c le produit de départ a été également récupéré.

^d des rendements estimés en raison de leur contamination par le bis(méthoxyphényl)méthane.

^e dégradation sans transprotection.

Tableau 16 : Application et limitation de transprotection des éthers de BMPM^a

Comme prévu, les alcools primaires et secondaires ont été facilement transprotégés alors que l'éther tertiaire de tri-isopropylsilyle n'est pas réactif (entrées 1-2 vs 3). Ces résultats, peuvent entre autres, être expliqués par l'encombrement de l'intermédiaire oxonium (B) formé au cours de la réaction comme il est présenté dans le mécanisme proposé (Schéma 105). Toujours en se basant sur ce mécanisme, nous avons cherché à étudier le rôle de l'encombrement stérique en modulant le groupement silylé. L'isomenthol est protégé soit par un TIPS ou un TBS. La transprotection n'a lieu efficacement qu'avec le second éther silylé (entrée 4 vs 5).

Il est néanmoins intéressant de noter que lors la réalisation de ces réactions, il n'y a pas d'isomérisation du substrat. Les alcools allyliques et benzyliques silylés réagissent facilement et proprement en donnant les éthers correspondants avec de bons rendements (entrées 6 et 7).

Les conditions réactionnelles sont également compatibles avec les alcools propargyliques. Il faut également souligner que la protection de l'alcyne n'est pas nécessaire (entrée 8). De plus une sélectivité remarquable est observée avec un alcool propargylique protégé par un TIPS sur l'alcool et un TMS sur l'alcyne (entrée 9). En revanche, les phénols silylés n'ont pas donné le composé transprotégé souhaité, ils ont conduit à un mélange complexe dans lequel le produit transprotégé attendu est difficilement détectable (entrée 10). L'efficacité de cette transformation étant démontrée, nous avons ensuite étudié l'orthogonalité de ce groupe protecteur avec d'autres groupements protecteurs d'alcool tels que le groupe benzyle, ester, acétal (entrées 11-14), ou d'amines (entrées 15-17).

Dans les exemples présentés dans (entrées 11-15) on remarque le remplacement du groupement silylé par le groupement BMPM sans la déprotection ou même la transprotection du deuxième groupement protecteur, ce qui confirme l'orthogonalité de cette méthode douce avec les groupes benzyles, esters, acétals et même les groupements protecteurs d'amines tels que le benzyloxycarbonate. Cependant, les substrats incorporant un tertibutyloxycarbonate ont donné des résultats moins satisfaisants. Ils induisent une réaction étonnement très lente mais sans déprotection du BOC (entrées 16 et 17). Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique du radical tertibutyle, ce qui empêche la formation du produit transprotégé attendu en peu de temps et avec un rendement acceptable.

A partir de ces résultats, nous avons alors élargi le champ des applications synthétiques de la catalyse avec les sels de cuivre en chimie organique en démontrant que la transprotection des éthers de silyle en éther de BMPM peut être effectuée en donnant les éthers correspondants avec des rendements satisfaisants en utilisant le bromure de cuivre comme catalyseur et l'acétonitrile comme solvant à température ambiante. Avec ces conditions très douces et l'orthogonalité de ce procédé avec plusieurs groupements protecteurs, cette nouvelle transprotection devrait trouver des applications en synthèse organique, notamment dans la synthèse totale de produits naturels.

III-3-6-Extension à la transprotection des acétals

Suite aux résultats obtenus en développant cette nouvelle procédure douce et élégante de transprotection des éthers silylés en éthers de diarylméthyle, nous avons pensé à l'étendre à d'autres types de groupements fonctionnels que l'on retrouve en synthèse organique, et qui sont très répandus au sein des composés naturels. Les acétals sont omniprésents dans les glucides à travers les liaisons osidiques, dans les glycoconjugués (Schéma 106)¹⁴⁶, composés constitués de glucides liés de manière covalente à d'autres types de molécules : peptides, protéines et lipides. Ce motif est également présent dans les antibiotiques tel que l'ionophore isolé de la fermentation microbienne de *Streptomyces rouriennii* (Schéma 106).¹⁴⁷ Les acétals sont également des groupements protecteurs courants en synthèse organique comme dans la synthèse de la phéromone isolée de la blatte germanique (Schéma 106)¹⁴⁸; des substances chimiques comparables aux hormones émises par la plupart des animaux et certains végétaux, et qui agissent comme des messagers entre les individus d'une même espèce.

Généreusement utilisés en synthèse totale, les acétals sont très facilement déprotégés pour obtenir le diol ou la cétone correspondants. Néanmoins, il n'existe que très peu de méthodes pour le remplacer directement par un autre groupe fonctionnel.

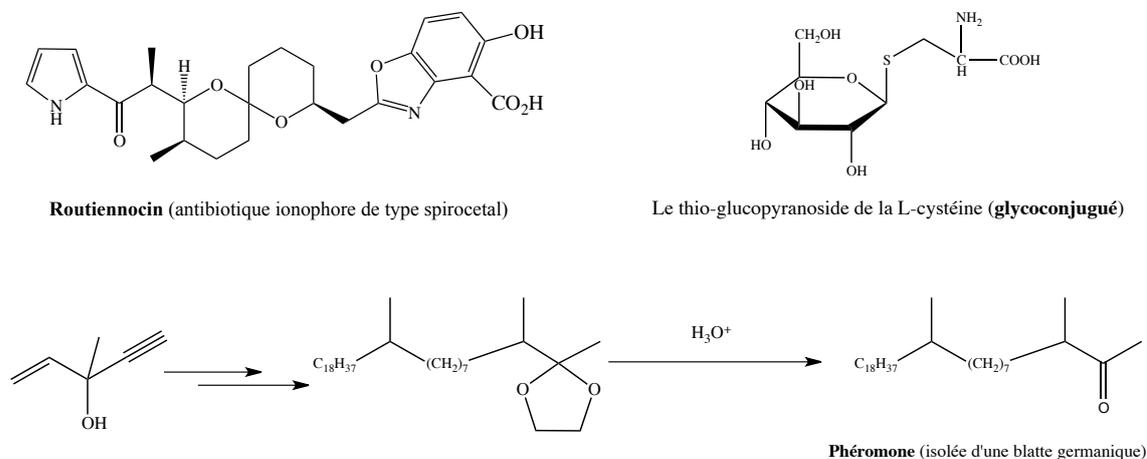


Schéma 106 : Composés constitués ou protégés durant leurs synthèses par des acétals

¹⁴⁶ a) Ikan, R. Ed. *Naturally occurring glycosides*; Wiley, **1999**; b) Kren, V.; Martinkova, L. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303– 1328; c) Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99–110.

¹⁴⁷ a) Martin, D.D.; Kotecha, N.R.; Ley, S.V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. M.; Andrew, D. W.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1899-7938. b) Voet, D.; Voet, J.G. *Biochimie*, 2ème Edition, **2005**, De Boeck université, Bruxelles.

¹⁴⁸ a) Larcheveque, M.; Lalande, J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1061-1065. b) Place, P.; Roumestant, M.L.; Gore, J. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1931-1934.

III-3-7-Optimisation des conditions de transprotection des acétals en éthers de

BMPM

D'après les résultats que nous avons obtenus récemment et qui ont montré que le CuBr_2 peut catalyser la transprotection des éthers silylés en éthers de diarylméthyle, nous avons pensé d'appliquer ces mêmes conditions à des acétonides et analogues (Schéma 107).

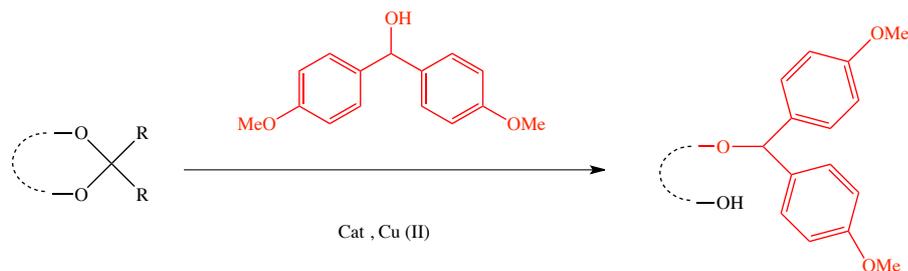


Schéma 107 : Transprotection d'acétals catalysée par le cuivre (II)

Pour explorer cette chimie, nous avons synthétiser un substrat modèle dérivé du glycérol (Schéma 108).

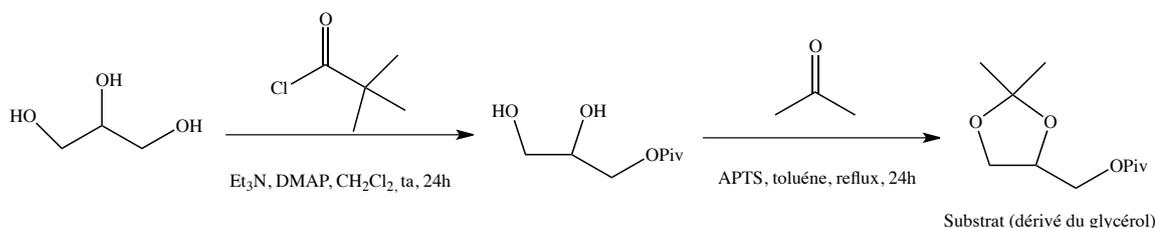
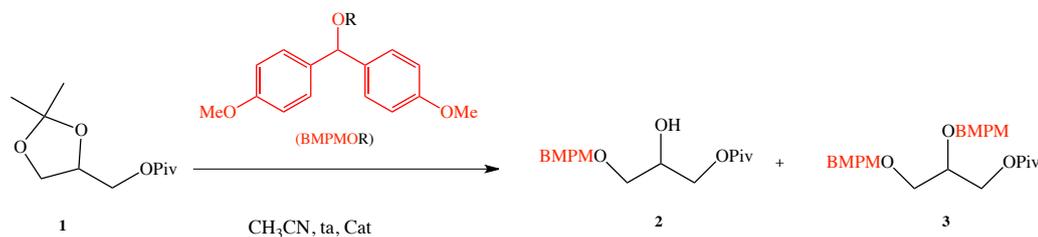


Schéma 108 : Synthèse du substrat modèle dérivé du glycérol

III-3-7-1-Screening de réactifs dérivés de BMPM

Le substrat dérivé du glycérol est soumis aux meilleures conditions réactionnelles mises au point pour la transprotection des éthers silylés en éthers de BMPM : 10 mol% du catalyseur CuBr_2 en

utilisant le groupement protecteur BMPMOH et ses dérivés et l'acétonitrile comme solvant à température ambiante (Tableau 17).



Entrée	R	Catalyseur	Temps	Conversion ^b %	Rend (%) 2:3 ^c
1	H	CuBr ₂	8	85	72 (3 :1)
2	BMPM ^d	CuBr ₂	4,5	100	100 (1 :1)
3	Ac	CuBr ₂	48	50	32 (1 :0)
4	Me	CuBr ₂	6,5	50	46 (4 :1)
5	iPr	CuBr ₂	4,5	100	88 (3 :1)
6	iPr	Sans CuBr ₂	4	0	— ^e

a) [BMPM-OR] = 1.1 M, [acétal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0,1 M, b) Basée sur les matières premières récupérées. c) rendement isolé des deux composés **2** et **3** sans tenir compte de la conversion, d) 0,55 éq ont été utilisés e) le produit de départ a été récupéré.

Tableau 17 : Screening de conditions d'interconversion des acétals vers les éthers de BMPM^a

Comme prévu le BMPMOH donne les produits transprotégés avec de bons rendements bien que la conversion n'était pas complète même après 8h (Tableau 17, entrée 1).

Le monoéther **2** a été produit de manière sélective. La multiplicité de l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle (OH) en RMN¹H dans le benzène deutéré (C₆D₆) a donné un doublet à 2.35 ppm, ceci a permis de déterminer sans ambiguïté la structure du composé **2** et de confirmer que la transprotection a conduit majoritairement à l'éther de BMPM au niveau du carbone primaire.

Le bis(méthoxyphé -OH) peut se dimériser dans cette réaction en formant l'éther ((BMPM)₂O) et de l'eau. (Schéma 109).

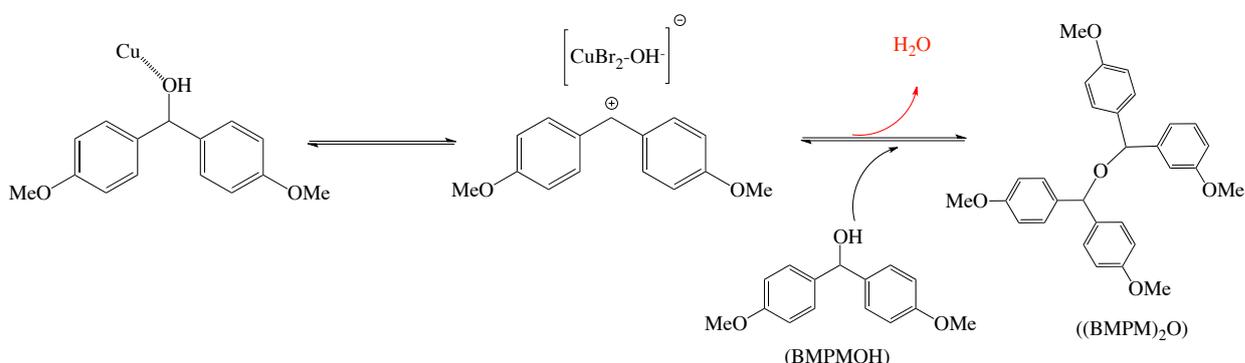


Schéma 109 : Dimérisation du BMPMOH avec formation d'une molécule d'eau

Bien que l'éther symétrique peut toujours permettre la formation du cation benzhydrylique, l'eau en présence du cuivre (II) pourrait déprotéger l'acétal du substrat de départ (Tableau 17, entrée 1), (Schéma 110).¹⁴⁹ Pour éviter cet inconvénient nous avons cherché s'il y avait un réactif plus amène pour cette transformation.

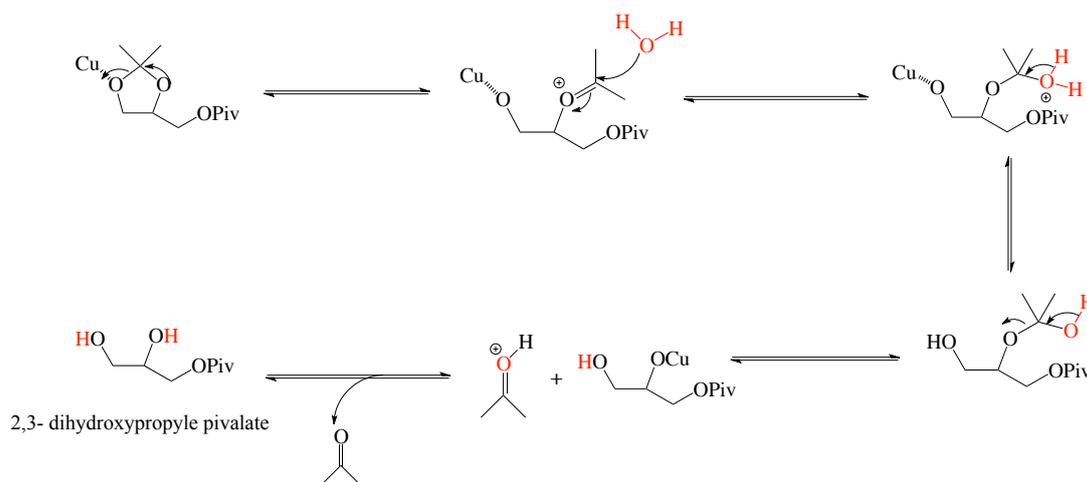


Schéma 110 : Déprotection de l'acétal de départ en présence de H₂O obtenu du dimère (BMPM)₂O

¹⁴⁹ Chimie organique, Jonathan Clayden, Stuart Warren, Nick Greeves, Peter Wothers, Oxford University Press, 2001. 632.

Comme l'utilisation de BMPMOH conduit à la formation de l'éther symétrique (BMPM)₂O, nous avons tout de suite pensé qu'il serait un réactif idéal car il n'y aura pas de formation d'eau dans le milieu (Schéma 111) (Tableau 17, entrée 2).

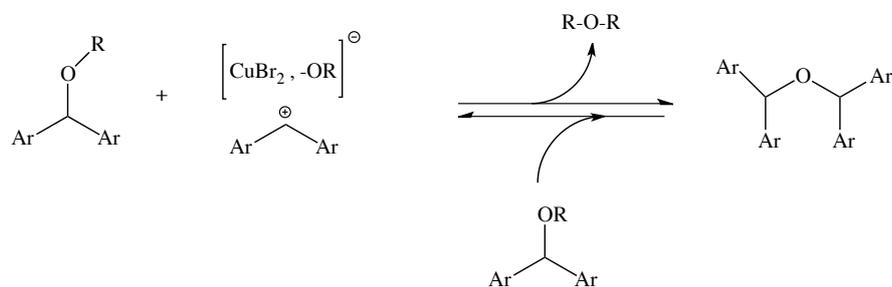


Schéma 111 : Formation des éthers d'aryles catalysée par les acides de Lewis sans formation de H₂O

Le résultat obtenu est très encourageant mais la formation du diol déprotégé est privilégiée dans ce processus. La réaction a été plutôt rapide et très efficace, avec une transprotection presque quantitative (entrée 2). Dans l'éther **3** la transprotection a également conduit à la fixation du radical benzhydryle sur les deux hydroxyles primaire et secondaire (entrée 2). Cet éther a été caractérisé en RMN¹H par la présence de deux signaux singulets d'hydrogènes méthine de deux groupements benzhydryles liés aux hydroxyles primaire et secondaire à 5.71 ppm et 5.24 ppm dans le benzène deutéré (C₆D₆).

Nous avons ensuite testé l'acétate et les alkyles de BMPMOH comme source de benzhydryle. L'acétate de BMPM a conduit uniquement à la formation du monoéther **2**, mais avec une conversion réduite de moitié malgré un temps de réaction très long (entrée 3). Les éthers simples de BMPM ont confirmé, de façon surprenante, leur efficacité et sélectivité mais avec divers rendements dépendant de la nature de l'éther.

Avec l'éther BMPM de méthyle, seul la moitié du produit de départ est consommée avec un temps de réaction plus long, mais avec une prépondérance vers la formation de l'éther **2** par rapport à l'éther **3** (entrée 4). Contrairement à l'éther de méthyle, l'éther BMPM d'isopropyle conduit quantitativement et rapidement à la formation sélective du monoéther **2** (entrée 5). En vérifiant l'importance de la présence du sel de cuivre dans la réaction et son effet sur la formation des éthers **2** et **3**, nous avons réalisé une réaction en absence du cuivre. Cet essai conformément à nos attentes n'a abouti à aucune transformation des produits de départ (entrée 6).

III-3-8-Proposition du mécanisme

D'après ces résultats et les investigations qu'on a déjà réalisées sur la transprotection des éthers silylés, on peut suggérer un mécanisme impliquant également une formation transitoire d'une paire d'ions (A, Schéma 112).

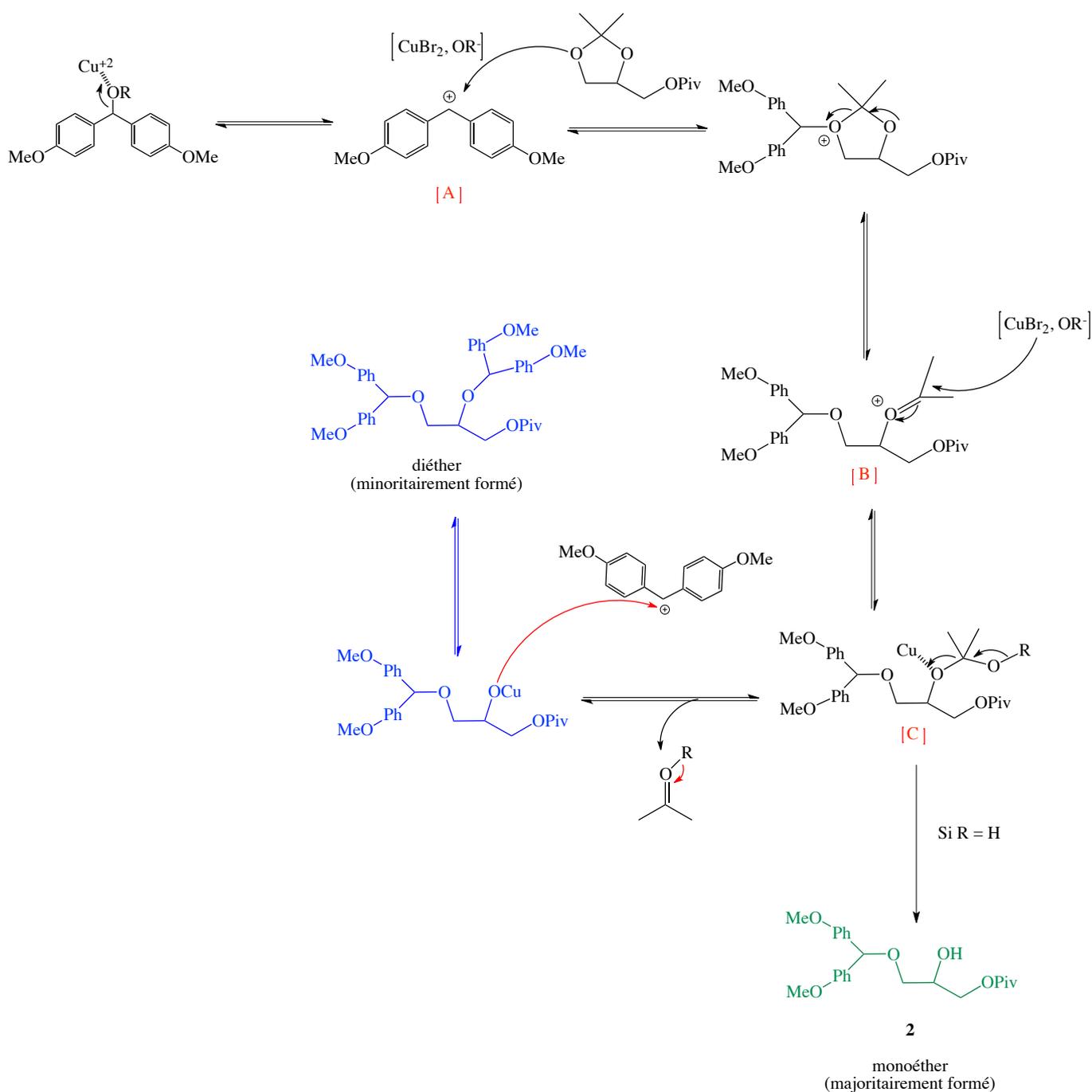


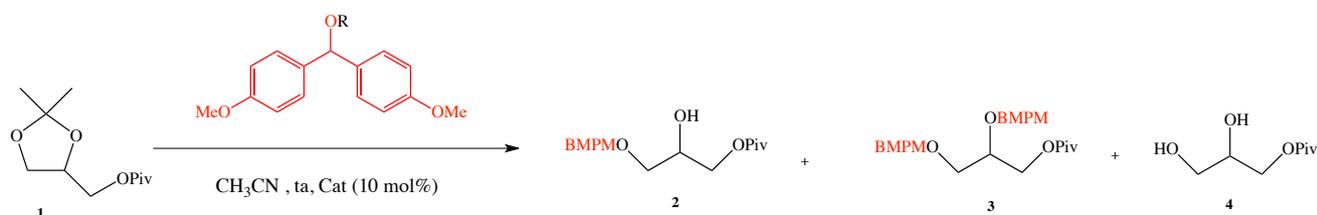
Schéma 112 : Proposition du mécanisme de transprotection des acétals en éthers de BMPM catalysée par le cuivre

Ce dernier joue le rôle d'un acide de Lewis et se fixe sur l'atome d'oxygène le plus dégagé de l'acétal et conduit à l'oxonium B. De plus, la taille du radical diméthoxybenzhydryle peut jouer un grand rôle dans l'ouverture régiosélective de l'acétal de départ, comme dans l'ouverture réductrice bien connu des acétals en particulier dans la chimie des glucides.¹⁵⁰

L'acétal est ensuite rompu par la formation de l'ion carbénium B. Ce dernier évolue différemment suivant la nature du réactif de départ. En effet, à partir du BMPMOH, nous formons un hémiacétal, tandis qu'à partir de BMPMOiPr un acétal intermédiaire C. L'hémiacétal n'étant pas stable, il forme le monoéther **2**. A partir du cétal mixte, en présence du cuivre (II), ce dernier devrait conduire à l'alcoolate de cuivre qui est alkylé par le cation benzhydrylique. Cette réaction expliquerait la formation de l'éther **3**.

III-3-9-Screening des catalyseurs

Nous avons montré dans nos précédentes investigations que le bromure de cuivre (II) est le catalyseur le plus efficace pour la protection et la déprotection des alcools sous formes d'éthers de diarylméthyle, ainsi que pour la transprotection des éthers silylés en éthers de diarylméthyle. Pour confirmer que ce catalyseur est aussi meilleur pour la transprotection des acétals en éther de BMPM, nous avons réalisé un screening de plusieurs autres sels métalliques avec les deux meilleurs réactifs déjà testés (Tableau 17). Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 18.



Entrée	R	Catalyseur	Temps (h)	Conv% ^b	Rdt %(2 :3) ^b	Rdt%(4) ^b
1	BMPM ^c	FeCl ₃	1	90	77 (4 :1)	11
2	BMPM ^c	Sc(OTf) ₃	1,5	75	66(2 :1)	6
3	BMPM ^c	InCl ₃	4	85	78 (1 :1)	5

¹⁵⁰ Ohlin, M.; Johnsson, R.; Ellervik, U. *Carbohydrate Research*. **2011**, *346*, 1358-1370.

4	BMPM ^c	AuCl	2,5	70	58 (3 :1)	8
5	BMPM ^c	NaAuCl ₄	24	90	83 (1.4 :1)	7
6	BMPM	CuBr₂	4,5	100	100 (1.2 :1)	0
7	iPr	FeCl ₃ , DCE	7	85	46 (2 :1)	4
8	iPr	Sc(OTf) ₃ , DCE	6,5	90	54 (2 :1)	6
9	iPr	InCl ₃	5,5	90	76 (3 :1)	11
10	iPr	AuCl	8	82	26 (1 :1)	nd ^c
11	iPr ^c	NaAuCl ₄	7	90	76 (3 :1)	7
12	iPr	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	72	10	0	10
13	iPr	CuBr₂	4,5	100	88 (3 :1)	0
14	iPr	CuBr ₂ , THF	12	95	83 (3 :1)	5
15	iPr	CuBr ₂ , Dioxane	24	35	17 (2 :1)	9
16	iPr	CuBr ₂ , DCE	24	65	46 (5 :1)	12

a) [(BMPM)₂O] = 1 M ou [BMPM-OiPr] = 1.1 M, [acétal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0.1 M dans l'acétonitrile sauf indication contraire. b) produit purifié par chromatographie, c) nd: non déterminé.

Tableau 18 : Screening des catalyseurs d'interconversion des acétals en éther de BMPM^a

Les catalyseurs étudiés et représentés dans le tableau 16 tels que les sels de scandium, de fer, d'or et d'indium ont également conduit à la formation des éthers de BMPM **2** et **3**, (Entrées 1-5 et 7-11). Le tableau 18 montre que les sels d'oxophiles comme Sc, Fe ou l'indium n'ont pas abouti à une conversion totale, contrairement au cuivre (entrées 1-5 et 7-12 vs les entrées 6 et 13). Les sels d'or moins oxophiles ont donné des résultats variables, mais moins efficaces que ceux obtenus avec les sels de cuivre. Le bromure de cuivre (II) a montré une nouvelle fois sa supériorité en tant que catalyseur pour la transprotection des acétals en éther de BMPM. Les solvants ont également été examinés mais brièvement. En effectuant la réaction dans un solvant moins coordonnant tel que le THF (entrée 14) l'efficacité est la même mais la cinétique est plus lente (entrée 14 vs 13). Quand on a exécuté la réaction dans le dioxane (entrée 15), nous avons observé de nombreux produits secondaires. Dans un solvant non coordonnant tel que le dichloroéthane (DCE), on a remarqué que la réaction se réalise encore lentement, mais moins qu'avec le dioxane. Une augmentation de la conversion du produit de départ a ainsi été observée avec une prépondérance de l'éther **2** (entrée 16 vs 15). Malgré la conversion modeste dans les exemples sus-cités, on

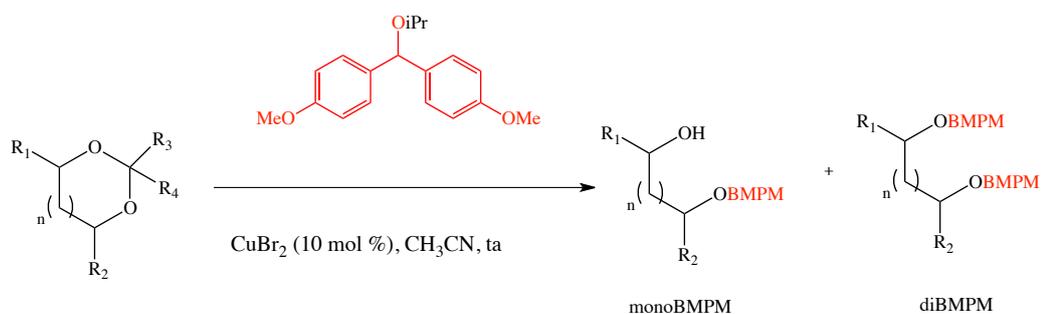
remarque que le monoéther **2** est le composé majoritaire dans nos conditions. Le diol **4** issu de la déprotection de l'acétal a été détecté dans la plupart des réactions mais en faibles quantités ($\leq 12\%$). Par contre, sa présence n'est pas détectée dans les autres réactions qui utilisent les sels de cuivre comme catalyseur dans l'acétonitrile (Tableau 18, entrées 6 et 13). Ces résultats tendent à confirmer que le sel de cuivre (CuBr_2) est le meilleur catalyseur de transprotection directe des acétals en monoéther de BMPM.

III-3-10-Applications et limites de la transprotection des acétals en éthers de BMPM

Avec ces résultats en main, nous avons ensuite tenté d'examiner brièvement l'extension et la limite de cette transprotection catalysée par le cuivre sur quelques types d'acétals cycliques (Tableau 19). Divers acétals ont été ainsi préparés et soumis aux meilleures conditions réactionnelles : le BMPMOiPr comme meilleur réactif et 10 mol % de dibromure de cuivre (CuBr_2) dans l'acétonitrile à température ambiante. Il est important de noter que plusieurs groupements fonctionnels ont été introduits dans les substrats étudiés afin d'examiner leur compatibilité avec les conditions de réaction qu'on a développées pour cette transprotection.

Nous avons d'abord examiné le rôle de la nature de l'acétal dans le résultat de cette transformation, car il a été décrit dans la littérature que la taille du cycle de l'acétal ainsi que ses substituants peuvent affecter leurs hydrolyses.¹⁵¹ Une série de glycérols monopivaloyles protégés en acétals ont été préparés et engagés dans cette transprotection catalysée par le CuBr_2 (Tableau 19).

¹⁵¹ Fedorenko, Y.V. ; Zeverev, V.V. ; Shtyrin, Y.G. ; Shaikhutdinova, G.R. ; Klimovitskii, E.N. *Russian Journal of General Chemistry*, **2002**, 72, 1107-1112.



Entrée	Acétal	mono BMPM	di BMPM	Temps(h)	Rdt%(mono/di) ^b
1				4.5	88 (3/1)
2				4	70 ^c (1/1)
3				5	78 (2/1)
4				9	75 ^c (1.5/1)
5				9	50 ^d (1.5/1)
6				24	Traces ^e (-)
7				7	75 (1.4/1)
8				6	61 ^c (1/4)
9				7	55 ^c (6/1)

10				7	51 ^c (6/1)
11				4.5 4	40 ^d (19/1) 52 ^f (42/1)

a) [BMPM-OR] = 1.1 M, [acétal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0,1 M. b) Rendement des produits isolés et purifiés par chromatographie. c) 15-25% de produit de départ récupéré, d) 30% de produit de départ récupéré. e) observation de dégradation f) effectuée dans THF.

Tableau 19 : Screening des conditions d'interconversion des acétals en éthers de BMPM^a

Notre premier centre d'intérêt porte sur l'importance des substituants sur le 1,3-dioxolane (Tableau 19, entrées 1-6). Pour cela, nous avons tout d'abord comparé la réactivité d'un isopropyldène au 2,2-diéthyl-1,3-dioxolane. La conversion ainsi que la sélectivité de la transformation chutent avec l'encombrement stérique (entrée 1 vs 2). Appliquée à un cétal plus rigide (Tableau 19, entrée 3), l'efficacité est améliorée mais la sélectivité est diminuée. Nous avons ensuite étudié si le nombre de substituants sur le dioxolane pouvait améliorer l'avancement de la réaction. Avec un méthyle ou un phényle (entrée 4 et 5), la cinétique de la réaction est forcément ralentie avec de bon ou moyen rendement. Sans substituant (entrée 6) l'acétal semble être trop fragile et a conduit à la décomposition du produit de départ. Nous avons ensuite vérifié si le second groupe protecteur avait une influence sur cette transformation (entrée 1 vs 7). Cette comparaison montre clairement que la cinétique, l'efficacité et la sélectivité dépendent de ce dernier.

Le passage du 1,3-dioxolane au 1,3-dioxane modifie, d'une façon surprenante, la réactivité du substrat (entrée 8). En effet, le réactif est quasiment totalement consommé et le produit obtenu est le diol diprotégé. Nous avons ensuite vérifié si cette caractéristique est identique pour les autres substrats (entrées 9-11).

Sur des méthoxyglucoses protégés par un benzylidène ou un acétonide, le 4,6-O-benzylidène méthoxyglucose conduit majoritairement à la formation du dérivé 6-O-BMPM (entrée 9). Afin de diminuer la basicité des oxygènes de l'acétal, les alcools sont protégés par des groupements acétyles. D'un point de vue, réactivité, cinétique, résultat, il n'y a pas eu de modification.

Pour terminer, on a étudié la réactivité d'un 4,6-isopropylidène méthoxyglucose. Ce dernier présente une sélectivité d'ouverture très prononcé. En effet, le dérivé 6-O-BMPM est obtenu très préférentiellement avec un ratio 95/5. Ce dernier est amélioré dans le THF à 97/3.

La régiosélectivité observée dans cette étude (Tableau 19) est expliquée par les contraintes stériques (Schéma 111).

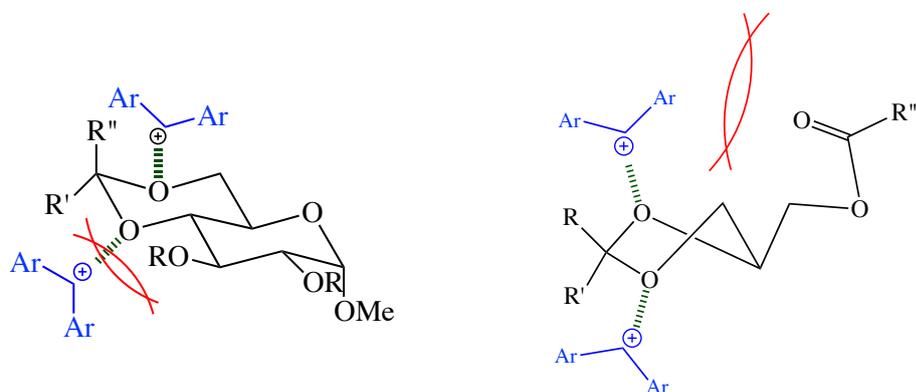


Schéma 113 : Explication de la régiosélectivité observée dans la transprotection des acétals catalysés par Cu(II)

III-4-Conclusion

Nous avons élargi le champ des applications synthétiques des sels de cuivre en chimie organique, nous avons réalisé la transprotection des éthers silylés en éthers de diarylméthyles avec de bons rendements en utilisant le CuBr_2 comme catalyseur à température ambiante, dans des conditions très douces qui n'affectent pas certains groupements protecteurs.

D'après nos investigations dans ce domaine de transprotection, nous avons également montré que la transprotection des acétals en éther de bis(méthoxyphényle)méthyle (éther de BMPM) peut-être efficacement réalisée en présence de sels de Cu(II) comme catalyseur à température ambiante, en utilisant divers acétals. En outre, la réaction est régiosélective et conduit principalement à la formation du composé le moins encombré, le monoBMPM éther comme produit majoritaire. Les conditions réactionnelles sont aussi très douces et tolérantes envers aussi bien certains groupements fonctionnels que quelques groupes protecteurs.

Les sels de cuivre (II) sont des acides de Lewis doux, non toxiques et moins coûteux, il est donc intéressant de développer de nouvelles applications de ces catalyseurs métalliques en synthèse organique. La présente interconversion de dérivés silylés et d'acétals en éthers de BMPM constitue un nouvel outil synthétique pour le chimiste organicien notamment lors de l'exécution de synthèses totales de composés naturels.

D'autres travaux sont en cours pour mieux délimiter le champ d'application de cette technique et d'étendre son application à d'autres synthèses.

CHAPITRE IV

Partie expérimentale

IV-Partie expérimentale

IV-1-Informations générales

Tous les réactifs ont été obtenus à partir des sources commerciales et utilisés sans autre purification sauf précision contraire dans le texte. Le DMF, THF, CH₂Cl₂, CH₃CN, le toluène, Et₃N et DIPEA ont été distillés sur CaH₂ sous argon. Les extraits ont été séchés sur MgSO₄ ou Na₂SO₄ et les solvants ont été éliminés sous vide en utilisant un évaporateur rotatif sous une pression d'aspiration.

Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM), sur plaques de silice Merck 60 F₂₅₄. La révélation des plaques a été effectuée par absorption UV (254 nm) ou par pulvérisation en utilisant les révélateurs KMnO₄, le *p*-anisaldéhyde ou une solution d'acide phosphomolybdique.

Les Chromatographies Flash (FC) ont été effectuées sur du gel de silice Merck Si 60 (40-63 mm). Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Brücker AC300 à transformée de Fourier. Les fréquences d'irradiation sont respectivement 300 MHz pour le noyau ¹H et de 75 et 125 MHz, pour le noyau ¹³C. Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont référenciés à des pics de CDCl₃ (7,24 ppm) ou C₆D₆ (7,16 ppm) sauf dans une indication contraire.

Les produits finaux déjà décrits dans la littérature ont été caractérisés uniquement par RMN¹H et ¹³C.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm. Les abréviations suivantes sont utilisées pour la description des signaux : m (multiplet); s (singulet); d (doublet); t (triplet); q (quadruplet); quint (quintuplet); sext (sextuplet)

Les spectres IR (sans solvant) ont été enregistrés sur spectrophotomètre IR alpha Bruker. Les spectres de masse ont été obtenus par la méthode électrospray (ESI) et ceux à haute résolution par la méthode d'ionisation d'impact électronique (EI).

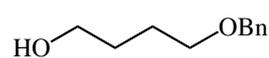
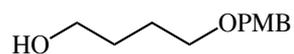
PARTIE EXPERIMENTALE

Protection des alcools en éthers de DPM et BMPM et leurs déprotection

IV-2-Les produits de départs

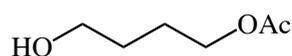
Tous les produits de départs à l'exception du 2-méthyl-3-O-β-cyclohexylidène-D-ribofuranoside ont été préparés et caractérisés d'après la littérature.

4-Benzyloxybutan-1-ol, 4-paraméthoxy-4-benzyloxybutan-1-ol



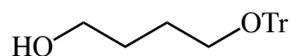
Iyengar, R. ; Schildknecht, K. ; Morton, M. ; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *26*,10645–10652.

4-Acetoxybutan-1-ol



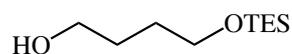
Mattes, H. ; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *12*, 2732–2737.

4-Triphénylméthanoxybutan-1-ol

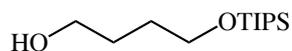


Michelson, M.A. ; Todd, A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3459-3463.

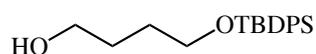
4-Triéthylsilyloxybutan-1-ol



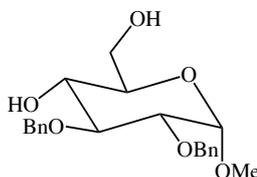
Yeom, C. E; Kim, Y.J. ; Lee, S.Y. ; Shin, Y.J. ; Kim, B.M. *Tetrahedron.* **2005**, *61*,12227–12237.

4-Triisopropylsilyloxybutan-1-ol

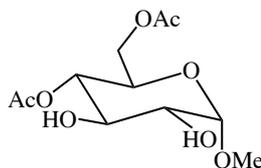
Ishayama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*. **1999**, *15*, 4583–4594.

4-tert-Butyldiphénylsilyloxybutan-1-ol

Erkkilä, A.; Pihko, P.M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541.

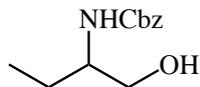
Méthyl α -D-2,3-O-dibenzylglucopyranoside

Bernotas, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *4*, 469–472.

Méthyl α -D-4,6-di-O-acétylglucopyranoside

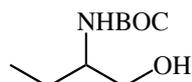
Moitessier, N. ; Englebienne, P. ; Chapleur, Y. *Tetrahedron*. **2005**, *28*, 6839–6853.

2-Carbobenzoxyaminobutan-1-ol



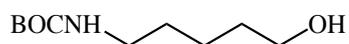
Tully, D.C. ; Liu, H. ; Chatterjee, A.K. ; Alper, P.B. ; Epple, R. ; Williams, J.A. ; Roberts, M.J. ; Woodmansee, D.H. ; Masick, B.T. ; Tumanut, C. ; Li, J. ; Spraggon, G. ; Hornsby, M. ; Chang, J. ; Tuntland, T. ; Hollenbeck, T. ; Gordon, P. ; Harris, J.L. ; Karanewsky, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *19*, 5112–5117.

2-tert-Butoxycarbonylaminobutan-1-ol

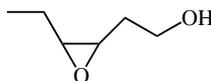


Williams, P.G.; Yoshida, W.Y.; Moore, R.E. ; Paul, V.J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *1*, 29–31.

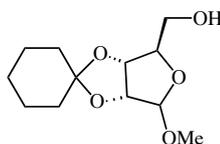
5-tert-Butoxycarbonylaminopentan-1-ol



Mattingly.P.G, *Synthesis*, **1990**, *4*, 366–368.

Cis-3,4-Epoxyhexan-1-ol

Shu, L. ; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807–8810.

Méthyl 2,3-O-cyclohexylidène-β-D-ribofuranoside

A une solution de D-ribose (10 g, 66,6 mmol, 1 éq) et d'acide sulfurique concentré (4 ml) dans du méthanol, est ajoutée la cyclohexanone (26 g, 4 éq). Après agitation à 60 ° C pendant 3 h, la solution a été refroidie à température ambiante et une solution de carbonate de sodium saturée (50 ml) a été ajoutée. Le mélange a été ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 ml) ; les phases organiques ont été concentrées sous vide et séchées par Na₂SO₄. Le produit brut a été purifié par flash chromatographie en utilisant un éluant (cHex/EtOAc 9: 1) pour donner une huile visqueuse incolore (12,5 g, 77%).

IR (film) 3463, 1105, 1085, 1039, 939, 928 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38–1.71 (m, 10H), 3.43 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.43 (t, 1H, *J*=2.8 Hz), 4.57 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 4.82 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 4.97 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 23.7, 24.0, 25.0, 34.3, 36.1, 55.5, 64.0, 81.0, 85.4, 88.5, 110.1, 112.9

MS-ESI *m/z* pour C₁₂H₂₀O₅Li [M+Li]⁺ calculé 251.1466, trouvé 251.1478.

Procédure générale (A) de formation d'éther de DPM ou de BMPM

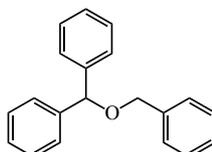
A une solution de diphénylméthanol (200 mg, 1,08 mmol, 1 éq) ou de 4,4'-Bis(méthoxydiphényl)méthanol (264 mg, 1,08 mmol, 1 éq) dans du DCE (5,4 ml) est ajouté de l'alcool (1 éq) et le catalyseur au palladium (PdCl_2) (20 mg, 0,1 éq) ou $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (28 mg, 0,1 éq). Le mélange réactionnel a été agité à la température désirée (20, 40, 60, ou 80 °C) jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM), puis filtré sur gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant, les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le produit brut résultant a été purifié par Chromatographie Flash (Eluant : 0-50% d'AcOEt/cHex).

Procédure générale (B) de déprotection d'éther de DPM ou de BMPM

A une solution d'éther de DPM ou de BMPM (1 éq) dans de l'éthanol (5,4 ml), on a ajouté du catalyseur au palladium, du PdCl_2 (0,1 éq) ou $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0,1 éq). Le mélange réactionnel a été agité à la température souhaitée (20 °C ou 60 °C) jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM). On filtre sur du gel de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit brut résultant a été purifié par une chromatographie flash (0 à 100% d'AcOEt / cHex).

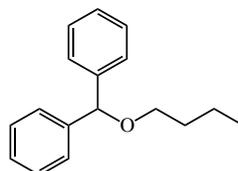
Procédure générale (C) de déprotection d'éther de DPM ou de BMPM

A une solution d'éther de DPM ou de BMPM (1 éq) dans du DCE (5,4 ml), on a ajouté de l'éthanol (10 équivalents) puis du $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0,1 éq). La réaction a été agitée à la température souhaitée (20 °C ou 60 °C) jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM), on filtre sur du gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le produit brut résultant a été purifié par chromatographie flash (0 à 100% d'AcOEt / cHex).

IV-3-Produits de protection**Ether de diphénylméthyle benzyle (Tableau 5, entrées 1-3)**

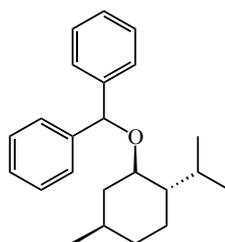
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.65 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.32–7.51 (m, 15H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 70.6, 82.6, 127.2, 127.4, 127.6, 127.8, 128.5, 128.5, 138.5, 142.3.

Ether de diphénylméthyle n-butyle (Tableau 5, entrées 4–7).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.00 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.53 (tq, 2H, $J=7.6$ et 8.5 Hz), 1.73 (tt, 2H, $J=6.6$ et 8.7 Hz), 3.54 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 5.41 (s, 1H), 7.28–7.46 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.2, 21.0, 64.4, 82.5, 125.3, 127.0, 127.3, 128.6, 142.4.

Ether diphénylméthyle menthyle (Tableau 5, entrées 8–10).

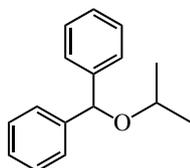
IR (film) 2949, 2924, 1454, 698 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.77–0.80 (m, 6H), 0.88 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.07–1.17 (m, 1H), 1.37–1.97 (m, 8H), 3.57–3.62 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.23–7.42 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.6, 21.3, 21.4, 21.5, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 45.6, 73.0, 80.1, 127.2, 127.4, 128.2, 143.1.

MS-ESI m/z pour C₂₃H₃₀ONa [M+Na]⁺ calculé 345.2189, trouvé 345.2221.

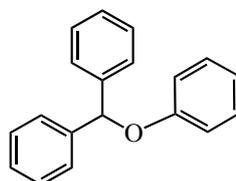
Ether de diphénylméthylisopropyle (Tableau 5, entrées 11–13).



RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (d, 6H, $J=6.2$ Hz), 3.76 (sep, 1H, $J=6.2$ Hz), 5.58 (s, 1H), 7.26–7.49 (m, 10H).

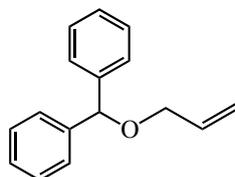
RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 22.4, 69.2, 80.1, 127.2, 127.5, 128.4, 143.1.

Ether de diphénylméthylphényle (Tableau 5, entrées 14 et 15).



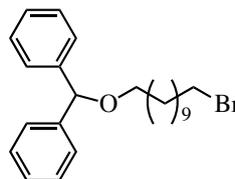
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.30 (s, 1H), 6.99–7.49 (m, 15H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 83.1, 115.1, 122.7, 127.2, 127.7, 128.5, 136.1, 160.3.

Ether de diphénylméthyle allyle (Tableau 6, entrée 1)

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.09 (dd, 2H, $J=1.6$ et 5.4 Hz), 5.27 (dd, 1H, $J=1.9$ and 10.3 Hz), 5.38 (td, 1H, $J=1.9$ et 17.1 Hz), 5.48 (s, 1H), 6.05 (tdd, $J=5.5$, 10.3 et 17.1 Hz), 7.28–7.50 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 69.7, 82.7, 116.9, 127.5, 128.1, 128.4, 142.3.

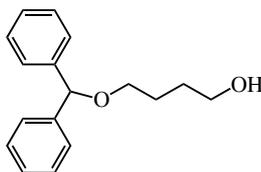
Ether diphénylméthyle-11-bromoundecanyle (Tableau 6, entrée 2).

IR (film) 2926, 2853, 1452, 1095, 1075, 699 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.34–1.50 (m, 14H), 1.67–1.76 (m, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.85–1.95 (m, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 5.40 (s, 1H), 7.26–7.45 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.3, 28.2, 28.8, 29.5, 30.0, 32.9, 34.1, 69.3, 83.6, 127.0, 127.4, 128.4, 142.7.

EI m/z pour C₂₄H₃₃BrOLi [M+Li]⁺ calculé 416.17, trouvé 416.2.

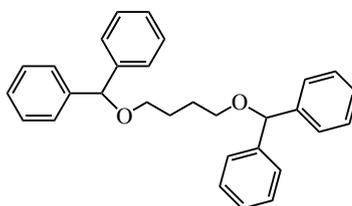
Ether diphenylméthyle-4-hydroxybutyle (Tableau 6, entrée 3).

IR (film) 3393, 3337, 2940, 2866, 1493, 1452, 1093, 1061, 742, 698 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.73 (m, 4H), 2.30 (brs, 1H), 3.52 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 5.38 (s, 1H), 7.23–7.40 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.6, 30.0, 62.6, 69.1, 83.9, 127.0, 127.5, 128.5, 142.3.

MS-ESI m/z pour C₁₇H₂₀O₂Li [M+Li]⁺ calculé 263.1618, trouvé 263.1636.

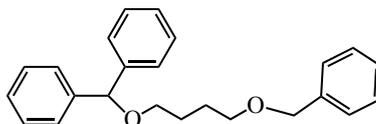
Ether diphenylméthyl-4-diphénylméthoxybutyle (Tableau 6, entrée 3).

IR (film) 1102, 1077, 738, 696, 648 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.77–1.81 (m, 4H), 3.47–3.51 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.22–7.42 (m, 20H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.8, 69.0, 83.6, 127.0, 127.4, 128.4, 142.6.

MS-ESI m/z pour C₃₀H₃₀O₂Na [M+Na]⁺ calculé 445.2138, trouvé 445.2157.

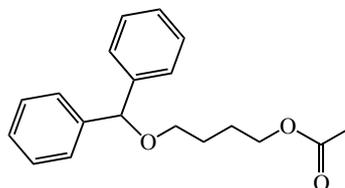
Ether diphenylméthyl-4-benzyloxybutyle (Tableau 6, entrée 4).

IR (film) 1452, 1092, 1074, 1027, 741, 698 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.81–1.85 (m, 4H), 3.53–3.58 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.27–7.44 (m, 15H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.7, 68.9, 70.3, 72.9, 83.7, 127.0, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 128.4, 138.7, 142.6.

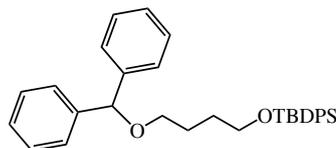
MS-ESI *m/z* pour C₂₄H₂₆O₂Na [M+Na]⁺ calculé 369.1825, trouvé 369.1863.

Ether diphenylméthyl-4-acetoxybutyle (Tableau 6, entrée 5).

IR (film) 1737, 1242, 1093, 1053, 670 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65–1.81 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 5.33 (s, 1H), 7.21–7.36 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.0, 25.6, 26.4, 64.4, 68.5, 83.7, 126.9, 127.4, 128.4, 142.4, 171.2.

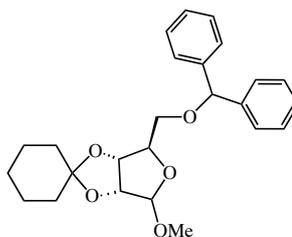
Ether diphenylméthyl-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxybutyle (Tableau 6, entrée 8).

IR (film) 1073, 1028, 738, 696, 503 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.04 (s, 9H), 1.62–1.80 (m, 4H), 3.45 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.68 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 5.31 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 7.18–7.45 (m, 16H), 7.60–7.71 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.2, 26.3, 26.8, 29.4, 63.7, 68.9, 83.6, 126.9, 127.3, 127.6, 128.3, 129.5, 134.0, 135.6, 142.6.

MS-ESI m/z pour C₃₃H₃₈O₂SiLi [M+Li]⁺ calculé 501.2796, trouvé 501.2739.

Méthyl-2,3-O-cyclohexylidène-5-O-diphenylméthyl- β -D-ribofuranoside (Tableau 6, entrée 9).

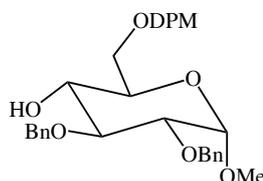
IR (film) 2935, 1108, 1086, 1049, 700 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43–1.78 (m, 10H), 3.29 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.49 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.59 (dd, 1H, $J=1.6$ and 6.0 Hz), 4.74 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 5.01 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 5.41 (s, 1H), 7.28–7.42 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.6, 21.3, 21.4, 21.5, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 73.0, 80.0, 127.2, 127.4, 128.2, 143.5.

MS-ESI m/z pour $C_{25}H_{30}O_5Li$ $[M+Li]^+$ calculé 417.2248, trouvé 417.1954.

Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-diphénylméthyl- α -D-glucopyranoside (Tableau 6, entrée 10).



IR(film) 1453, 1092, 1053, 1028, 740, 697 cm^{-1} .

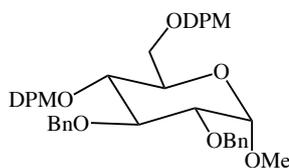
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 3.09 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, $J=3.5$ and 9.5 Hz), 3.65–3.71 (t, 1H, $J=10.2$ Hz), 3.69–3.78 (m, 2H), 3.88–3.94 (m, 1H), 3.98 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.39 (AB, 2H, $J=11.2$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J=11.9$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 5.32 (s, 1H), 6.95–7.36 (m, 20H).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 54.6, 69.0, 70.7, 71.3, 72.4, 75.0, 80.6, 81.4, 84.2, 98.0, 127.1, 127.3, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 138.8, 139.4, 142.5.

MS-ESI m/z pour $C_{34}H_{36}O_6Li$ $[M+Li]^+$ calculé 547.2667, 547.2712.

Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-di-O-diphénylméthyl- α -D-glucopyranoside (Tableau 6, entrée

10).



IR (film) 2921, 1494, 1045, 1027, 739, 697 cm^{-1} .

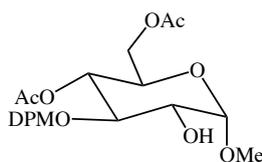
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 3.26 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H, $J=5.7$ et 10.7 Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=3.5$ et 9.7 Hz), 3.68 (dd, 1H, $J=1.9$ et 10.6 Hz), 3.88 (dd, 1H, $J=8.6$ et 9.9 Hz), 4.20 (ddd, 1H, $J=1.6$, 5.5 et 9.9 Hz), 4.59 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 5.17 (s, 1H),

6.17 (s, 1H), 7.01–7.42 (m, 30H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 54.3, 68.3, 70.6, 72.5, 75.4, 81.2, 82.6, 83.7, 83.8, 97.7, 126.6, 127.1, 127.2, 128.0, 128.3, 128.5, 138.9, 139.2, 142.6, 142.8, 143.1, 143.6.

MS-ESI *m/z* pour C₄₇H₄₆O₆Li [M+Li]⁺ calculé 713.3450, trouvé 713.3410.

Méthyl-4,6-di-O-acétyl-3-O-diphénylméthyl- α -D-glucopyranoside (Tableau 6, entrée 11).



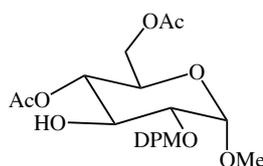
IR (film) 1717, 1046, 1027, 1001, 738, 696 cm⁻¹.

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.53 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.52 (ddd, 1H, *J*=2.4, 4.6, et 10.9 Hz), 3.61 (dt, 1H, *J*=3.8 et 8.8 Hz), 3.81 (t, 1H, *J*=9.1 Hz), 4.01 (dd, 1H, *J*=2.5 and 12.3 Hz), 4.22 (dd, 1H, *J*=4.8 et 12.2 Hz), 4.33 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 5.30 (dd, 1H, *J*=9.0 and 10.4 Hz), 5.98 (s, 1H), 6.92–7.43 (m, 10H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 20.0, 20.2, 54.5, 62.1, 67.9, 69.3, 73.4, 78.2, 84.3, 99.3, 126.8, 127.1, 127.3, 127.8, 143.1, 143.5, 168.9, 170.2.

MS-ESI *m/z* pour C₂₄H₂₈O₈Li [M+Li]⁺ calculé 451.1939, trouvé 451.1903.

Méthyl-4,6-di-O-acétyl-2-O-diphénylméthyl- α -D-glucopyranoside (Tableau 6, entrée 11).



IR (film) 1754, 1086, 1074, 1050, 1028, 991, 737, 696 cm⁻¹.

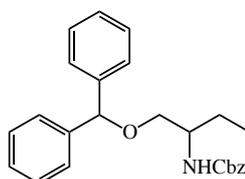
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.64 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H, *J*=3.6 et 9.6

(Hz), 3.76 (ddd, 1H, $J=2.2$, 4.7, et 10.2 Hz), 4.05 (dd, 1H, $J=2.3$ et 12.3 Hz), 4.19–4.29 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J=9.2$ et 10.3 Hz), 5.41 (s, 1H), 6.93–7.31 (m, 10H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 20.0, 20.1, 54.6, 62.2, 67.5, 70.8, 71.4, 79.6, 84.1, 98.0, 126.9, 127.3, 127.5, 128.2, 128.3, 143.2, 143.7, 168.8, 168.9.

MS-ESI m/z pour C₂₄H₂₈O₈Li [M+Li]⁺ calculé 451.1939, trouvé 451.1923.

Ether diphénylméthyl- 2-benzyloxycarbonylaminobutanyle (Tableau 6, entrée 12).



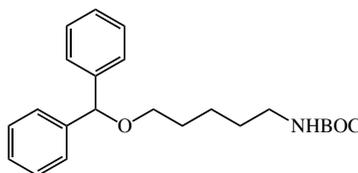
IR (film) 1719, 1690, 1540, 1278, 696 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.00 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.63–1.85 (m, 2H), 3.55 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 3.85 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 5.19 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.29–7.45 (m, 15H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 10.6, 25.2, 52.7, 66.6, 70.2, 83.9, 126.9, 127.0, 127.6, 128.1, 128.5, 128.6, 136.8, 142.1, 156.3.

MS-ESI m/z pour C₂₅H₂₇NO₃Li [M+Li]⁺ calculé 396.2146, trouvé 396.2170.

Ether diphénylméthyl-5-butoxycarbonylaminopentanyle (Tableau 6, entrée 14).



IR (film) 1493, 1017, 752, 734, 695, 651, 601 cm⁻¹.

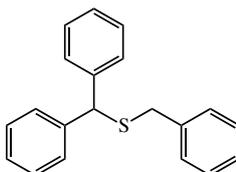
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36–1.53 (s, 13H), 1.62–1.71 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.45 (t, 2H),

$J=6.4$ Hz), 4.50 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.21–7.41 (m, 10H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 23.6, 28.5, 29.5, 29.9, 40.6, 68.9, 76.3, 83.7, 126.6, 127.4, 128.5, 143.8, 156.0.

MS-ESI m/z pour C₂₃H₃₁NO₃Li [M+Li]⁺ calculé 376.2459, trouvé 376.2497.

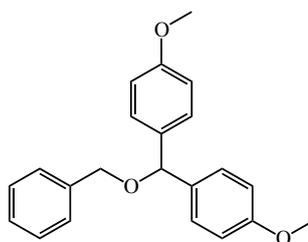
Ether diphénylméthylthiobenzyle (Tableau 6, entrée 18).



RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.63 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.29–7.48 (m, 15H).

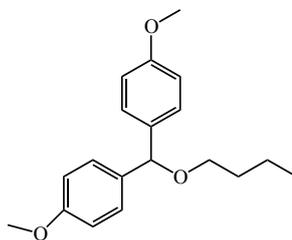
RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 37.9, 54.7, 128.9, 129.1, 129.4, 130.7, 138.7, 141.8.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthylbenzyle (Tableau 7, entrée 1, 2).



RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.79 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.85–6.88 (m, 4H), 7.26–7.29 (m, 4H), 7.34–7.36 (m, 5H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 54.4, 70.6, 81.8, 113.7, 127.3, 128.2, 128.4, 135, 139, 159.

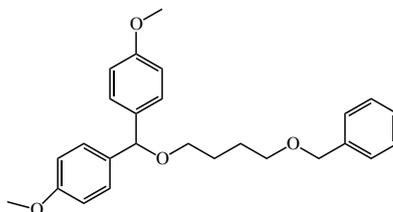
Ether bis(4-méthoxyphényl)butyle (Tableau 7, entrées 3 et 4).

IR (film) 1508, 1240, 1169, 1087, 1032, 810 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.79 (s, 6H), 5.28 (s, 1H), 6.83–6.89 (m, 4H), 7.24–7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14, 19.5, 32.1, 55.3, 68.7, 82.7, 113.9, 128.4, 135.1, 158.8.

MS-ESI m/z pour C₁₇H₂₄O₃Na [M+Na]⁺ calculé 323.1618, trouvé 323.1684.

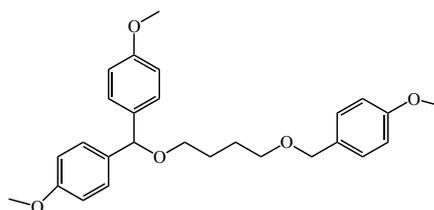
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-benzyloxybutyle (Tableau 7, entrées 5 et 6).

IR (film) 1508, 1242, 1170, 1085, 1031, 812 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.74 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 4H), 7.23–7.29 (m, 4H), 7.30–7.36 (m, 5H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.6, 26.7, 55.2, 68.6, 70.2, 72.8, 82.7, 113.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.4, 135.0, 138.6, 158.8.

MS-ESI m/z pour C₂₆H₃₄O₄Li [M+Li]⁺ calculé 413.2304, trouvé 413.2354.

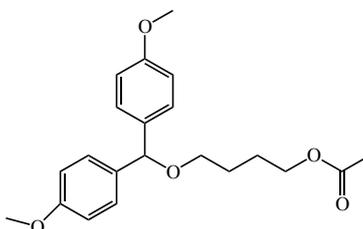
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-méthoxybényloxybutyle (Tableau 7, entrée 7).

IR (film) 1508, 1241, 1169, 1082, 1030, 812 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.67–1.73 (m, 4H), 3.39–3.47 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.82–6.88 (m, 6H), 7.20–7.26 (m, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.6, 55.2, 68.6, 69.9, 72.5, 76.6, 82.6, 113.6, 113.7, 128.1, 129.2, 133.7, 135.0, 158.8.

MS-ESI m/z pour C₂₇H₃₂O₅Li [M+Li]⁺ calculé 443.2405, trouvé 443.2464.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-acétoxybutyle (Tableau 7, entrée 8).

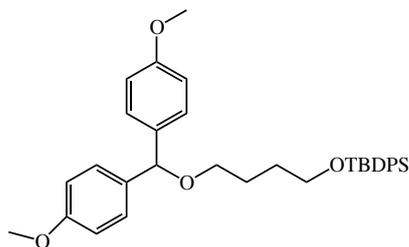
IR (film) 1734, 1604, 1508, 1240, 1168, 1029, 812 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.62–1.78 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, $J=5.8$ Hz), 3.78 (s, 6H), 4.07 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 5.25 (s, 1H), 6.83–6.86 (m, 4H), 7.21–7.25 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 24.8, 26.4, 29.2, 48.2, 55.3, 68.3, 71.0, 85.0, 107.5, 113.4, 128.1, 141.6.

MS-ESI m/z pour C₂₁H₂₆O₅Li [M+Li]⁺ calculé 365.1935, trouvé 365.1984.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-*tert*-butyldiphénylsilyloxybutanyle (Tableau 7, entrée 10).



IR (film) 1073, 1027, 810, 738, 696, 503 cm^{-1} .

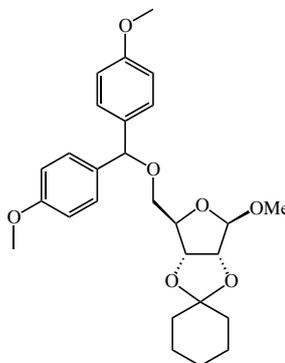
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.03 (s, 9H), 1.61–1.78 (m, 4H), 3.41 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.78 (s, 6H), 5.23 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 6.80–6.89 (m, 4H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.32–7.45 (m, 6H), 7.61–7.70 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.3, 26.8, 26.9, 29.4, 55.2, 64.0, 68.7, 82.6, 113.7, 127.6, 127.7, 128.1, 129.5, 134.1, 135.6, 158.8.

MS-ESI m/z pour C₃₅H₄₂O₄SiNa [M+Na]⁺ calculé 577.2745, trouvé 577.2705.

Méthyl-2,3-O-cyclohexylidène-5-(bis(4-méthoxyphényl)méthyl)- β -D-ribofuranoside

(Tableau 7, entrée 11).



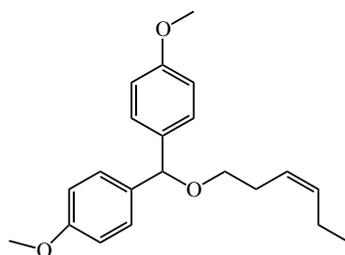
IR (film) 2933, 1609, 1463, 1169, 960, 827, 812, 562 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33–1.76 (m, 10H), 3.26 (s, 3H), 3.39–3.51 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 4.42 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.97 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.84–6.88 (m, 4H), 7.24–7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 23.8, 24.0, 25.1, 34.7, 36.3, 54.8, 55.2, 69.8, 81.8, 83.1, 84.9, 85.6, 109.6, 113.0, 113.7, 128.1, 128.2, 128.4, 134.5, 158.9.

MS-ESI m/z pour C₂₁H₂₆O₅Li [M+Li]⁺ calculé 365.1935, trouvé 365.1984.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthylhex-3-èneyle (Tableau 7, entrée 12).

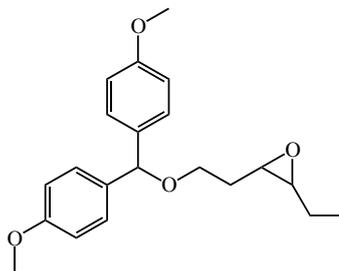


IR (film) 1508, 1240, 1169, 1032, 812 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.98–2.13 (m, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.29–2.46 (m, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.78 (s, 6H), 5.28 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 6.81–6.89 (m, 4H), 7.21–7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.3, 20.7, 28.0, 55.3, 68.6, 77.2, 82.7, 113.7, 125.1, 127.7, 128.1, 134.9, 18.8.

MS-ESI m/z pour C₂₁H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ calculé 349.1774, trouvé 349.1784.

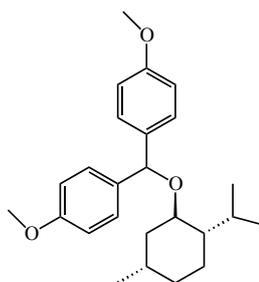
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-*cis*-3,4-époxyhexyl (Tableau 7, entrée 13).

IR (film) 1508, 1240, 1170, 1083, 1030, 810, 558 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.03 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.43–1.64 (m, 3H, $J=14.7$ and 7.6 Hz), 1.72–1.98 (m, 2H), 2.91 (td, 1H, $J=6.4$ and 4.3 Hz), 3.12 (td, 1H, $J=6.9$ and 4.7 Hz), 3.60 (dd, 2H, $J=7.1$ and 5.9 Hz), 3.79 (s, 6H), 5.30 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 4H), 7.22–7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 10.6, 21.2, 28.6, 55.3, 58.2, 66.2, 83.0, 113.7, 128.1, 134.8, 158.9.

MS-ESI m/z pour C₂₁H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ calculé 365.1723, trouvé 365.1690.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthylmenthyle (Tableau 7, entrée 14).

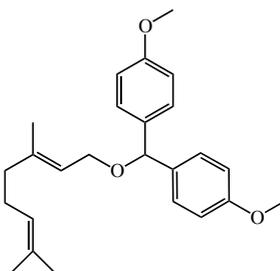
IR (film) 1508, 1242, 1169, 1034, 812 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.77 (t, 6H, $J=6.2$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.04–1.19 (m, 1H), 1.24–2.02 (m, 9H), 3.52–3.56 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 5.38 (s, 1H), 6.82–6.88 (m, 4H), 7.22–7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.6, 21.4, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 45.6, 55.2, 68.0, 72.6, 79.1, 113.5, 128.4, 134.8, 158.8.

MS-ESI *m/z* pour C₂₅H₃₄O₃Li [M+Li]⁺ calculé 389.2663, trouvé 389.2713.

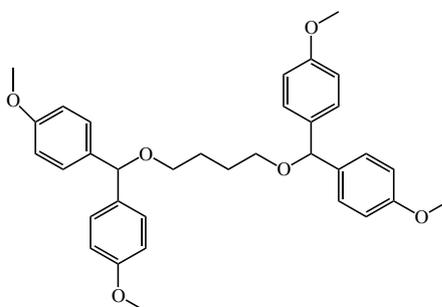
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthylgéranyle (Tableau 11, entrée 2).



RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.46 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.08 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.14-5.19 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 4 H), 7.31-7.34 (m, 4 H).

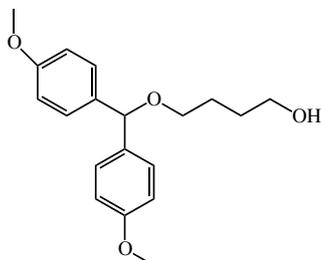
RMN¹³C (C₆D₆, 300 MHz) δ 16.2, 17.4, 25.5, 26.5, 39.6, 54.4, 65, 81.6, 113.6, 122, 124.3, 128.4, 131, 135.5, 139, 159.1.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-bis(4-méthoxyphényl)méthoxybutyle (Tableau 11, entrée 8).



RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.81–1.85 (m, 4H), 3.30 (s, 12H), 3.43 (t, 4H, 5,3Hz), 5.23 (s, 2H), 6.78–6.83 (m, 4H), 7.30–7.35 (m, 4H).

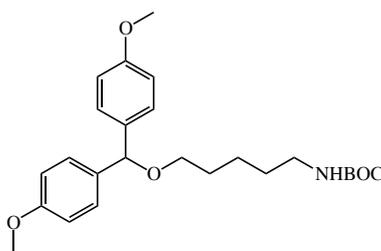
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-4-hydroxybutanyle (Tableau 11, entrée 8).



RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.52–1.63 (m, 4 H), 3.29 (s, 6 H), 3.36 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 5.21 (s, 1 H), 6.79–6.82 (m, 4 H), 7.30–7.33 (m, 4 H).

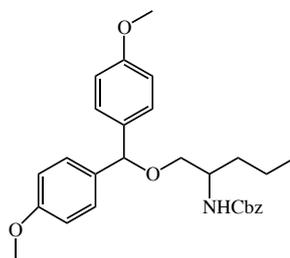
RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 26.6, 30, 54.4, 62.2, 68.5, 82.9, 113.7, 128.3, 135.2, 159.1.

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-5-butoxycarbonylaminopentanyle (Tableau 11, entrée 11).



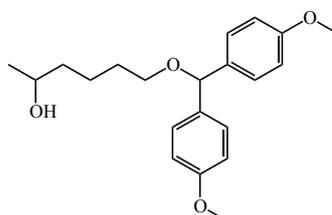
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.17–1.19 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.48–1.55 (m, 2H), 2.87–2.97 (m, 2H), 3.30 (s, 6 H), 3.29–3.32 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.81–6.84 (m, 4 H), 7.31–7.34 (m, 4 H).

Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-2-benzyloxycarbonylaminopentanyle (Tableau 11, entrée 12).



RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 0.9 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.68 (m, 4H), 3.43 (d, 3.3Hz), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 6 H), 5.09 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 5 H).

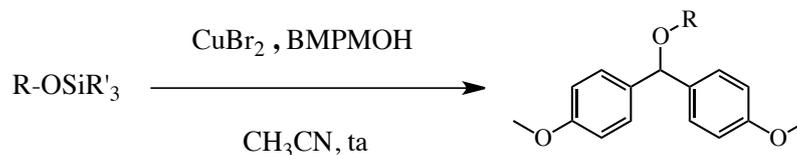
Ether bis(4-méthoxyphényl)méthyl-5-hydroxyhexanyle (Tableau 11, entrée 13).



RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.02 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1,13 (d, OH, $J = 6$ Hz), 1.25-1.75 (m, 6H), 3.31 (s, 6H), 3.41 (t, $J = 6$ Hz), 3.45-3.60 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.80-6.83 (m, 4 H), 7.32-7.35 (m, 4H). **RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz)** δ 22.6, 23.4, 29.9, 39.1, 54.4, 67.2, 68.6, 82.8, 113.5, 128.2, 135.2, 159.1

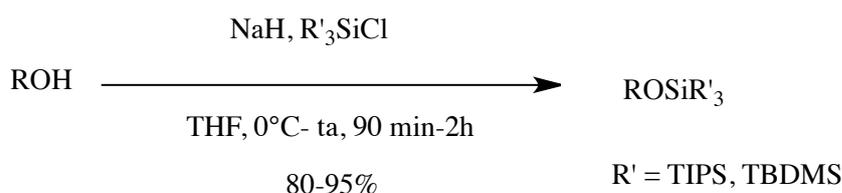
PARTIE EXPERIMENTALE

Transprotection des éthers de silyles et d'acétals en éthers de BMPPM

Procédure typique pour la transprotection des alcools silylés en utilisant le BPM-OH :

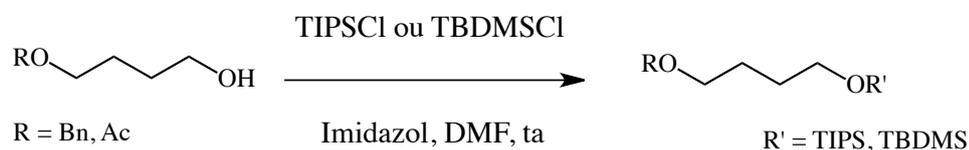
A une solution d'un alcool silylé (0.9 mmol, 1éq) dans du CH₃CN anhydre (1 ml) à température ambiante sous argon est additionné le bis(4-méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) (244 mg, 1 mmol, 1.1éq) et le dibromure de cuivre (CuBr₂) (22 mg, 0,1 mmol, 0.1éq). La réaction a été suivie par CCM et à la fin le mélange réactionnel a été concentré sous vide, puis dilué avec de l'Et₂O (20 ml) et de l'eau (20 ml). La phase aqueuse a été extraite trois fois avec l'éther diéthylique, les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu a été ensuite purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (cHex/AcOEt).

Procédure de protection des alcools par le chlorure de triisopropylsilyle (TIPSCI) et le chlorure de tertibutyldiméthylsilyle (TBDMSCI) (Tableau 16 entrées 1-13)



A une solution de l' alcool (1 éq) dans du THF anhydre (2.5 ml/mmol), est ajouté sous argon par petites portions de l'hydrure de sodium (1.5 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0 °C puis du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyléther (1.5 éq) ou le chlorure de triisopropylsilyle (1.5 éq) est ajouté. Lorsque le produit de départ est entièrement consommé, la réaction est arrêtée par addition d'une solution de K₂CO₃ (10%). La phase aqueuse est extraite

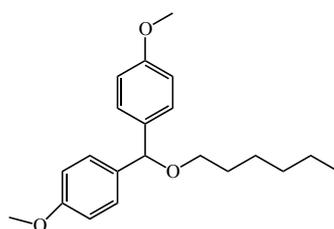
avec du diéthyléther (50 mlx3). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.¹



A une solution de 4-benzyloxybutan-1-ol ou 4-acétate-oxybutan-1-ol (3 g, 16.6 mmol, 1 éq) dans le DMF (31ml) est additionné sous argon l'imidazole (1.26 g, 18.3 mmol, 1.1 éq) à température ambiante, puis le chlorure de triisopropylsilyle (3.85g, 19.9 mmol, 1.2 éq) ou le chlorure de tertibutyldiméthylsilyle (2.99 g, 19.9 mmol, 1.2 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, lorsque le produit de départ est entièrement consommé la réaction est arrêtée et le DMF est évaporé sous vide, le résidu obtenu est dilué par l'AcOEt (50ml) et lavé par 50 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (50mlx3). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Les résidus obtenus sont purifiés sur colonne de gel de silice.

IV-4-Produits de transprotection :

Ether Bis(4-méthoxyphényl)méthylhexanyle (Tableau 16, entrée 1).



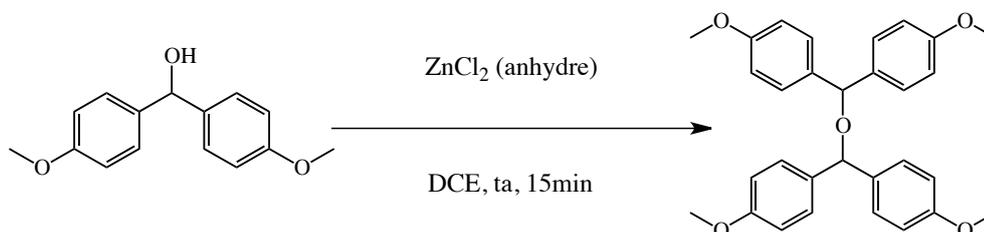
¹ Mcdougal, P.G.; Rico, J.G. ; Oh, Y. ; Condon, B.D. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 3388.

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 0.86 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.22-1.25 (m, 4 H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.61-1.75 (m, 2 H), 3.30 (s, 6 H), 3.42 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 5.26 (s, 1 H), 6.81-6.84 (m, 4H), 7.34-7.37 (m, 4 H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 13.9, 22.7, 26.1, 30.1, 31.7, 54.4, 68.7, 82.8, 113.6, 128.3, 135.5, 159.1.

Procédures de préparation des réactifs dérivés de BMPM utilisés dans la transprotection des acétals

BMPMOBMPM (Tableau 17, entrée 2).



A une solution de BMPMOH (608 mg, 2.48 mmol, 1 éq) dans le dichloroéthane anhydre (13 ml) portée à 0 °C est additionné du ZnCl₂ (339 mg, 2.48 mmol, 1 éq), le mélange réactionnel est agité pendant 15 min avec une observation d'apparition d'une coloration rouge orangée. Lorsque le BMPMOH est presque entièrement consommé le dichloroéthane est évaporé et le contenu est dilué par 30 ml d'AcOEt et 30ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (30mlx3). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (96/4 c-Hex/ AcOEt).²

² Sunggak, K. ; Chung, N.K. ; Yang, S. *J.Org.Chem.*1987, 52,3917-3919.

Rendement : 87% (solide blanc)

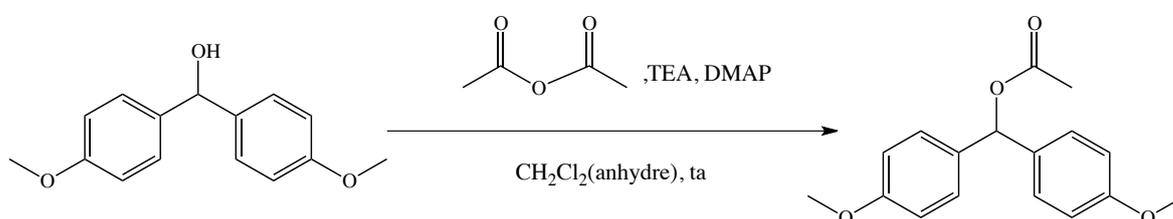
Rf : 0.72 Eluant : cHex/AcOEt 30%.

IR : 2834,1608, 1507, 1240, 1168, 1030, 810 cm^{-1} .

RMN¹H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 3.30 (s, 12H), 5.59 (s, 2H), 6.80-6.83 (m, 4H), 7.38-7.43 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 55.4, 78.9, 113.8, 128.5, 134.9, 158.9.

BMPMOAc (Tableau 17, entrée 3).



A une solution de bis(méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) (1g, 4.09 mmol, 1éq) dans le dichlorométhane anhydre (43 ml) sont ajoutés, sous argon et à température ambiante, de la triéthylamine (1.7 ml, 3.1 éq) et la DMAP (100 mg, 0.2 éq) puis l'anhydride acétique (1.28 ml, 3.3éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 3h. Lorsque le produit de départ est consommé entièrement une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (50 mlx3). Les phases organiques sont regroupées et séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane et acétate d' éthyle (95/5).

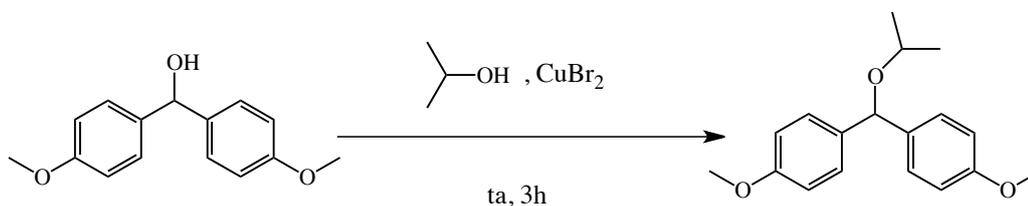
Rendement : 100% (solide blanc)

Rf : 0.42 Eluant : cHex-AcOEt 30%

IR : 2837, 1734, 1610, 1302,1029, 1172, 814 cm^{-1} .

RMN¹H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.71 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 6.74-6.77 (m, 4 H), 7.12 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 4 H).

RMN¹³C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 20.8, 54.7, 76.4, 113.5, 129.02, 133.5, 159.7, 169.4.

BMPMOiPr (Tableau 17, entrée 5).

Le bis(méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH) (4.09 mmol, 1g, 1 éq, C=1M) est additionné à de l'isopropanol (4.09 ml) sous argon. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à la dissolution de BMPMOH dans l'isopropanol. Le CuBr_2 est ajouté (92,3 mg, 0.1 éq) et la réaction est à nouveau agitée pendant 3h. Lorsque le produit de départ est consommé entièrement la réaction est arrêtée et le mélange est dilué simultanément avec 30 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (30ml x3). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (98/2 cHex/ AcOEt).

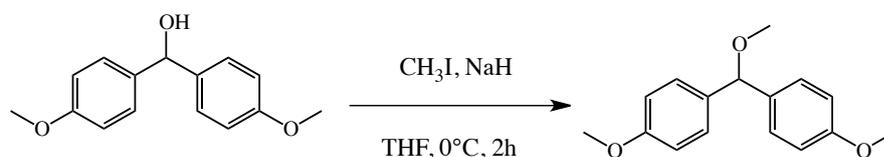
Rendement : 98% (solide blanc)

Rf : 0.76 Eluant : cHex-AcOEt 20%

IR : 2835, 1609, 1508, 1241, 1169, 811, 580 cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (d, 6H, $J = 6\text{Hz}$), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 5.41 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 4H), 7.23-7.26 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 22.4, 55.4, 68.8, 79.6, 113.8, 135.5, 158.8.

BMPMOMe (Tableau 17 , entrée 4)

A une solution de bis(méthoxyphenyl)méthanol (BMPMOH) (8.2 mmol, 2g, 1éq) dans le THF (50 ml) est additionné en petites proportions l'hydruide de sodium (16,4 mmol, 623mg, 2éq) à 0°C pendant 15 min, et l'iodure de méthyle (4.1ml, 8 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. A la fin de la réaction, une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée (50 ml). La phase aqueuse est extraite par du diéthyléther (50 mlx3). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (90/10 c-Hex/ AcOEt).

Rendement : 98% (solide blanc)

Rf : 0.65 Eluant : cHex-AcOEt 30%

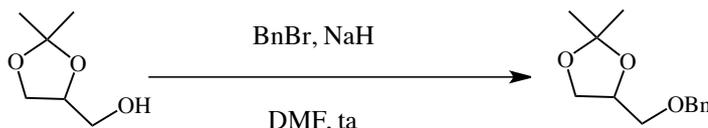
IR : 2834, 1241, 1508, 1169, 811, 571 cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.38 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 5.19 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 4H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 55.3, 56.8, 84.5, 113.8, 128.1, 134.5, 158.9.

Procédures de préparation des substrats dérivés de 1-3 dioxolanes et 1-3 dioxanes utilisés dans la transprotection des acétals

Procédure de préparation d'éther d'acétone (Tableau 19, entrée 7).



Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *26*, 10645–10652.

Rendement : 100 % (huile incolore)

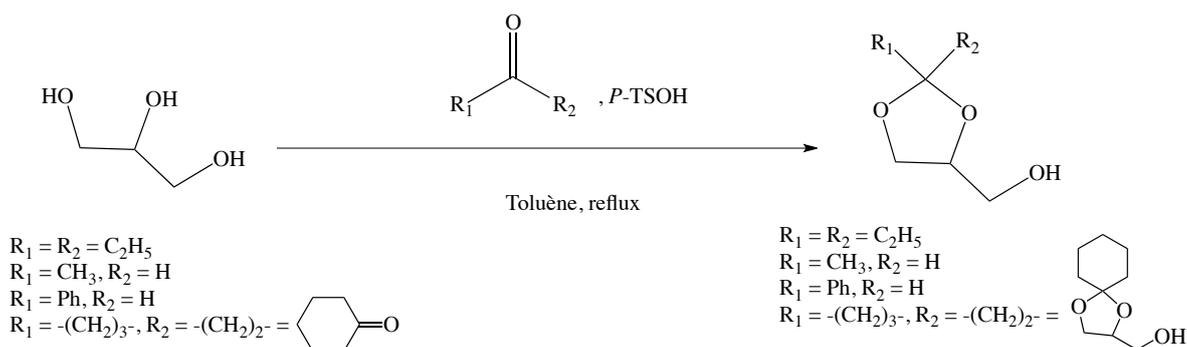
Rf : 0.66 Eluant : cHex/AcOEt 30%

IR : 2985, 2863, 1496, 1455, 1210, 1050, 736, 697 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.30 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J^1 = 6.3\text{Hz}$, $J^2 = 9.6\text{Hz}$), 3.40 (dd, 1H, $J^1 = 5.1\text{ Hz}$, $J^2 = 9.6\text{ Hz}$), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H, $J^1 = 6.3\text{ Hz}$, $J^2 = 8.1\text{ Hz}$), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.06-7.24 (m, 5H).

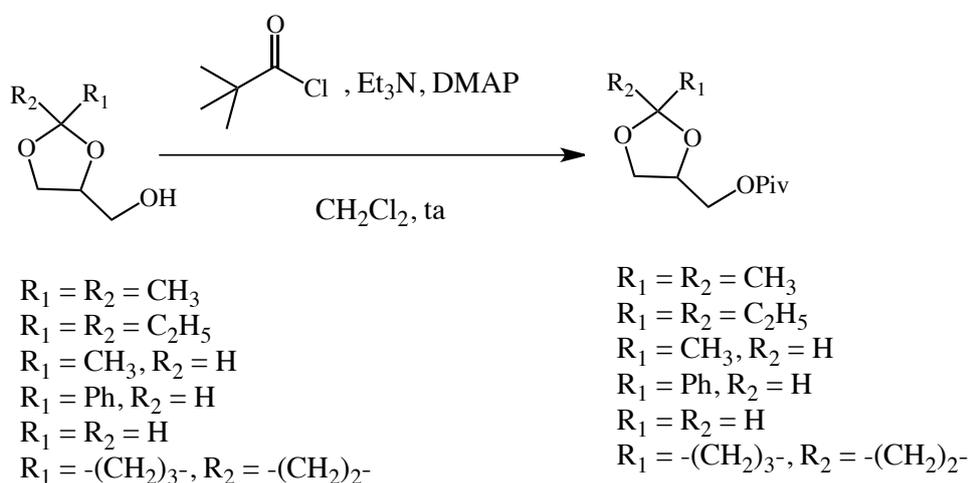
RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.4, 26.8, 66.9, 71.1, 73.5, 74.7, 109.4, 127.7, 128.4, 138.

Procédure de préparation des dérivés du dioxane et dioxolane (Tableau 19, entrées (1-7)).

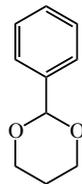


A une solution à reflux de glycérol (130 mmol, 9.5 ml, 1.3 éq) dans le toluène anhydre 100 ml sont additionnés les cétones correspondantes (100 mmol, 1 éq) et l'acide *para*-tolénesulfonique (1mmol, 190mg, 0.01 éq). L'eau a été enlevée de la réaction en utilisant un piège de Dean-Starck. A la fin de la réaction, le mélange est successivement lavé par l'eau et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et une dernière fois par l'eau. La phase organique récupérée est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un éluant de cyclohexane gradué par AcOEt (c-Hex/AcOEt(4-10%).

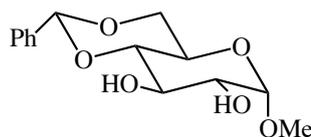
Procédure de protection des alcools d'acétals par le chlorure de pivaloyle (Tableau 17, entrées 1-6).



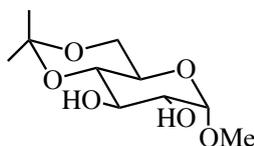
A une solution d'acétal (3.84 ml, 30 mmol, 1éq) dans le dichlorométhane anhydre (70 ml) sont additionnés sous argon la triéthylamine (4.63 mmol, 1.1éq), la DMAP (365 mg, 0.1 éq), puis doucement du chlorure de pivaloyle (4.09 ml, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. Lorsque le produit de départ est presque consommé entièrement une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée à la solution. La phase aqueuse est extraite par du diéthyléther (3x 70ml). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un éluant de cyclohexane gradué par AcOEt (c-Hex/ AcOEt 4-6%).

Procédure de préparation de 2-phényl-1,3-dioxane (Tableau 19, entrée 8).

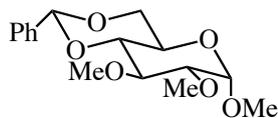
Brindaban, C. R. ; Ranjan, J. ; Sampak, S. *Advanced Synthesis Catalysis*, **2004**, 346, 379–485.

Procédure de préparation de méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (Tableau 19, entrée 9-10).

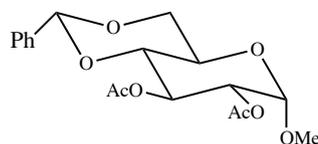
Wataru., H ; Toshiyuki, N. ; Tadatak, O. *Carbohydrate Research*, **2000**, 324, 107-115.

Procédure de préparation de méthyl-4,6-O-isopropylidène- α -D-glucopyranoside (Tableau 19, entrée 11).

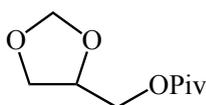
Ayers, S. ; Sneden, A.T. *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 221–224.

2,3-di-méthoxyméthyl-4,6-O-isopropylidène- α -D-glucopyranoside (Tableau 19, entrée 9)

Grag, N.K. ; Caspi, D.D. ; Stoltz, B.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9552–9553.

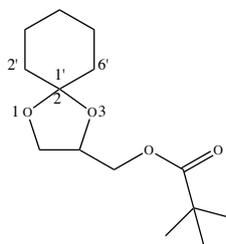
Procédure de préparation de 2,3-di-acétateméthyl-4,6-O-isopropylidène- α -D-glucopyranoside (Tableau 19, entrée 11).

Arita, H.; Ueda, N. ; Matsushima, Y. *Bulletin of the chemical society of Japan*, **1972**, *45*, 567-569.

Procédure de préparation d'un dérivé de méthylène 1-3 dioxolane (Tableau 19, entrée 6).

Trost, B.M. ; Dudash, J.J. ; Hembre, E. *J. Chem.Eur.* **2001**, *7*, 1619-1629.

Les dérivés de 1-3 dioxolanes

1',2-spiro[cyclohexane-[1,3]dioxolan-4-yl]méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 3)

Rendement : 100% (huile jaune)

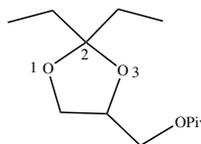
Rf : 0.66 Eluant : cHex-AcOEt 20%

IR : 2935, 2864, 1731, 1151, 1039 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.14 (s, 9H) ,1.19-1.29 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 8H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H). 3.96-4.06 (m, 3H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 24.5, 24.7, 25.8, 27.6, 35.8, 37.2, 39. 1, 64.9, 66.3, 73.3, 110.5, 177.8.

MS-ESI *m/z* pour C₁₄H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ calculé 279.34, trouvé 279.16.

(2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 2)

Rendement : 92% (huile jaune)

Rf : 0.74 Eluant : cHex-AcOEt 30%

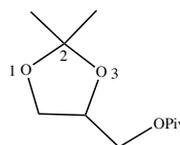
IR : 2972, 2882, 1731, 1155, 1057 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.14 (s, 9H), 1.56 (q, 2H, $J^1 = 7.5$, $J^2 = 15\text{Hz}$), 1.64 (q, 2H, $J^1 = 7.5\text{Hz}$, $J^2 = 14.7\text{Hz}$), 3.44 (dd, 1H, $J^1 = 6.6\text{Hz}$, $J^2 = 7.8\text{Hz}$), 3.67 (dd, 1H, $J^1 = 5.7\text{Hz}$, $J^2 = 7.8\text{Hz}$), 3.98-4.08 (m, 3H).

RMN¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 8.3, 8.4, 27.3, 29.6, 30.1, 38.8, 64.5, 66.8, 74.3, 113.5, 177.5.

MS-ESI m/z pour C₁₃H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ calculé 267.33 trouvé 267.16.

(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 1)



Rendement : 73% (Huile incolore)

R_f : 0.78 Eluant : cHex-AcOEt 30%

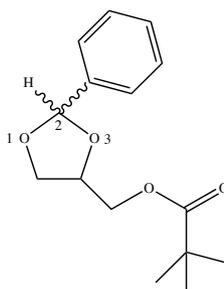
IR : 2980, 2876, 1730, 1151, 1054 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.14 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.93-4.05 (m, 3H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 25.9, 27.3, 27.6, 39.1, 64.9, 66.6, 74.3, 109.9, 177.6.

MS-ESI m/z pour C₁₁H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ calculé 239.27, trouvé 239.13.

(2-phényl-1,3-dioxolan-4-yl)méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 5)



Rendement : 70% (huile jaune)

Rf : 0.34 Eluant : cHex-AcOEt 40%

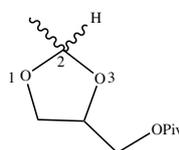
IR : 2971, 2874, 1727, 1480, 1458, 1154, 1094, 757, 697 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (s, 9H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 5H).

RMN¹³C (C_6D_6 , 500 MHz) δ 27.6, 39.1, 64.7, 67.5, 74.8, 105.1, 127.5, 129.7, 138.5, 177.9.

MS-ESI m/z pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé 287.32 , trouvé 287.13.

(2-méthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 4)



Rendement : 74 % (huile jaune)

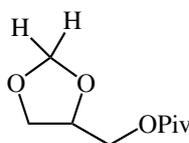
Rf : 0.78 Eluant : cHex-AcOEt 30%

IR : 2974, 2875, 1729, 1145, 1035 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.14 (s, 9H), 1.28 (d, 3H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.81-4.03 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H, $J^1 = 6.9\text{Hz}$, $J^2 = 8.1\text{ Hz}$), 3.40 (dd, 1H, $J^1 = 6.9\text{Hz}$, $J^2 = 8.1\text{ Hz}$), 4.98 (q, 1H, $J^1 = 4.8\text{ Hz}$, $J^2 = 9.3\text{ Hz}$).

RMN¹³C (C_6D_6 , 500 MHz) δ 20.5, 27.6, 39.1, 65.1, 68.6, 74.5, 102.7, 177.8.

MS-ESI m/z pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé 225.25, trouvé 225.11.

(1,3-dioxolan-4-yl)méthylpivalate (Tbleau 19, entrée 6)

Rendement : 70% (huile jaune)

Rf : 0.45 Eluant : cHex-AcOEt 20%

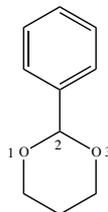
IR : 2973, 2776 , 1723,1148, 1096 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.23 (s, 9H), 3.83 (dd, 2H, $J^1 = 4.2$ Hz, $J^2 = 11.7$ Hz), 4.01 (dd, 2H, $J^1 = 2.7$ Hz, $J^2 = 11.7$ Hz), 4.69 (quint, 1H, $J = 3.9$ Hz), 4.80 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.88 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ 27.3, 39, 65.3, 66.6, 73.5, 93.8, 178.2.

MS-ESI m/z pour C₉H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ calculé 211.22, trouvé 211.10.

Trost, B. M. ; Dudash, J. J. ; Hembre, E. J. *Chemistry- A- European Journal*, **2001**, 7, 1577–1815.

Les dérivés de 1-3 dioxane**2-phényl-1,3-dioxane (Tbleau 19, entrée 8)**

Rendement : 90% (solide blanc)

Rf : 0.68 Eluant : cHex-AcOEt 30%

IR : 2967, 2852, 1429, 1455, 1102, 746, 697 cm^{-1} .

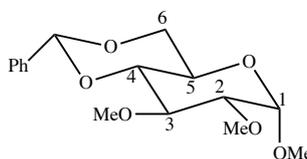
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.61-0.68 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 1H), 3.44 (td, $J^1 = 2.7$ Hz, $J^2 = 11.3$ Hz), 3.84 (ddd, 1H, $J^1 = 1.5$ Hz, $J^2 = 3$ Hz, $J^3 = 6.1$ Hz), 3.88 (ddd, 1H, $J^1 = 1.2$ Hz, $J^2 = 3$ Hz, $J^3 = 6.1$ Hz), 5.31 (s, 1H), 6.91-7.18 (m, 5H).

RMN¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ 26, 67.1, 101.7, 126.6, 128.3, 128.7, 139.9.

MS-ESI m/z pour C₁₀H₁₂O₂Na [M+Na]⁺ calculé 187. 20, trouvé 187.2.

Thevenet, D.; Neier, R. *helvetica chimica acta*, **2011**, *94*, 339-346.

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (Tbleau 19, entrée 9)



Rendement : 66% (solide blanc)

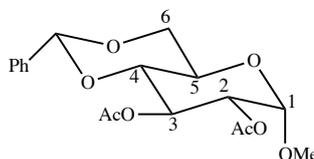
Rf : 0.69 Eluant : cHex-AcOEt 20%

IR : 2928, 2834, 1608, 1510, 748, 729, 698 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.18 (dd, 1H, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 5.4$ Hz), 3.33 (s, 3H), 3.40 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.44 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.57 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.62 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3.69 (ddd, 1H, $J^1 = 2.7$, $J^2 = 5.7$ Hz, $J^3 = 9$ Hz), 4.16 (dd, 1H, $J^1 = 2.7$ Hz, $J^2 = 6$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.43 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2 H).

RMN¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ 55.5, 59.5, 61.3, 62.4, 69.2, 80, 81.6, 82.3, 98.5, 101.5, 126.3, 128.4, 129.1, 137.5.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (Tbleau 19, entrée 10)



Rendement : 66% (solide blanc)

Rf : 0.85 Eluant : cHex-AcOEt 20%

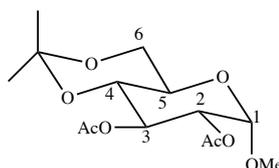
IR : 2932, 1749, 1609, 1510, 1238, 1032, 755, 678 cm^{-1} .

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.67 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.45 (dd, 2H, $J^1=5.7\text{Hz}$, $J^2=12.9\text{Hz}$), 3.85-3.92 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, $J^1=2.7\text{Hz}$, $J^2=6\text{Hz}$), 4.89 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 5.11 (dd, 1H, $J^1=2.1\text{Hz}$, $J^2=6\text{Hz}$), 5.28 (s, 1H), 6.03 (t, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 2H).

RMN¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ 20.6, 20.7, 55.2, 63.1, 69.3, 69.7, 72.6, 80, 98.4, 102.4, 127.1, 129.5, 138.3.

Procopio, A. ; Dalpozzo, R. ; De Nino, A. ; Maiuolo, L. ; Nardib, M. ; Romeoc, G. *Org. Biomol. Chem*, **2005**, *3*, 4129–4133.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-isopropylidène- α -D-glucopyranoside (Tbleau 19, entrée 11)



Rendement : 72% (solide blanc)

IR : 2942, 1744, 1218, 1046 cm^{-1} .

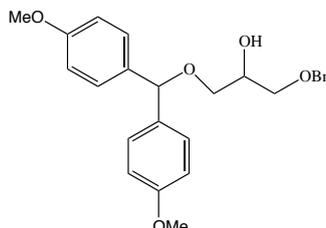
Rf : 0.68 Eluant : cHex-AcOEt 30%

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.80-4.86 (m, 2H), 5.36 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 19.1, 20.3, 20.6, 29.4, 54.8, 62.5, 63.8, 69.8, 72.4, 72.6, 99.9, 169.3, 170.1.

Les éthers monoBMPM

1-(benzyloxy)-3-(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)propan-2-ol (Tbleau 19, entrée 7)



Rendement : 53% (aspect d'un sucre)

Rf : 0.32 Eluant : cHex-AcOEt 30%

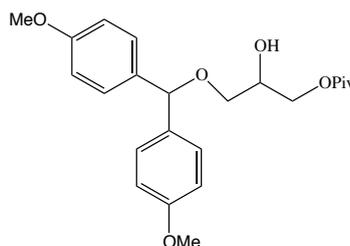
IR : 2999, 2835, 1609, 1509, 1245, 1171, 1033, 814, 735, 698 cm^{-1} .

RMN¹H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 2.32 (d, 1H(OH), $J = 4.8$ Hz), 3.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.56 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 4.09 (sext, $J = 6.1$ Hz), 4.27 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.8 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (d, 4H, $J = 9$ Hz).

RMN¹³C (C_6D_6 , 500 MHz) δ 55.1, 70.5, 70.08, 72.4, 73.8, 84.02, 114.4, 128.9, 129, 135.4, 135.5, 139.2, 159.9.

MS-ESI m/z Pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé 431.49, trouvé 431.18.

3-(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)-2-hydroxypropylpivalate (Tbleau 19, entrées 1-6)



Rendement : 58% (aspect d'un sucre)

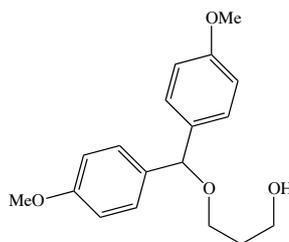
Rf : 0.27 Eluant : cHex-AcOEt 20%

IR : 3500, 2958, 1725, 1609, 1509, 1243, 855, 828 cm^{-1} .

RMN¹H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.06 (s, 9H), 2.35 (d, 1H (OH)), 3.27 (s, 6H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.91 (quint, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.14 (s, 1H), 6.73 (d, 4H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 4H, $J = 8.7$ Hz). **RMN¹³C** (C_6D_6 , 500 MHz) δ 27.6, 39.2, 55.1, 66.1, 69.8, 70.2, 84.01, 114.5, 128.9, 135.2, 159.9, 178.4.

MS-ESI m/z pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé 425,48, trouvé 425.19.

3-(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)propan-1-ol (Tbleau 19, entrée 8)



Rendement : 13% (solide blanc)

Rf : 0.32 Eluant : cHex-AcOEt 25%

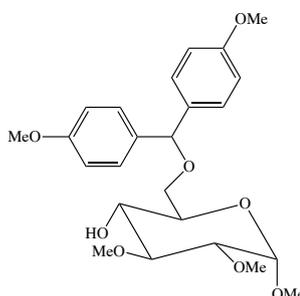
IR : 3372, 2999, 2930, 2836, 1609, 1509, 1242, 855, 811 cm^{-1} .

RMN¹H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.69 (quint, 2H, $J = 3.6$ Hz), 3.29 (s, 6H), 3.44 (t, 2H, $J = 3.6$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J = 3.6$ Hz), 5.17 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 4H), 7.26-7.28 (m, 4H).

RMN¹³C (C_6D_6 , 500 MHz) δ 33.1, 54.9, 61.6, 67.6, 83.7, 114.3, 128.7, 135.4, 159.7.

MS-ESI m/z pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculé 325.36, trouvé 325.14.

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-6-O-(bis(4-méthoxyphényl))méthyl- α -D-glucopyranoside (Tbleau 19, entrée 9).



Rendement : 45% (aspect d'un sucre)

Rf : 0.15 Eluant : cHex-AcOEt 30%

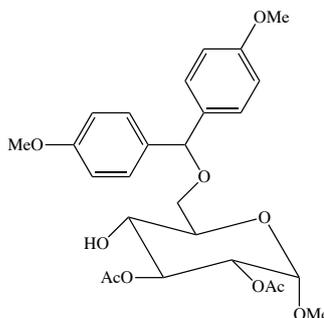
IR : 3457, 2928, 2835, 1609, 1509, 1242, 1171, 1032, 813 cm^{-1} .

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 2.65 (s, 1H, OH), 3.16 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 3.6\text{Hz}$), 5.39 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 4H), 7.34-7.37 (m, 4H).

RMN¹³C (C₆D₆, 300 MHz) δ 55.1, 58, 61.4, 69.6, 71.3, 72.3, 82.6, 83.8, 84.1, 98.3, 114.5, 129.1, 135.6, 159.8.

MS-ESI m/z pour C₂₄H₃₂O₈Na [M+Na]⁺ calculé 448.51, trouvé 471.20.

Méthyl-2,3-di-O-Acétyle-6-O-(bis(4-méthoxyphényl))méthyl- α -D-glucopyranoside (Tbleau 19, entrées 10,11).



Rendement : 47% (aspect d'un sucre)

Rf : 0,26 Eluant : cHex-AcOEt 30%

IR : 3467, 2931, 1746, 1610, 1509, 1239, 1170, 1031, 829, 813 cm^{-1}

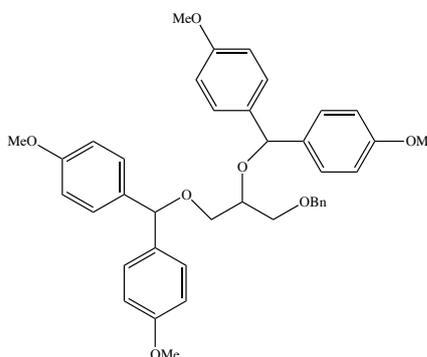
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.65 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.74 (d, $J = 3.6\text{Hz}$), 3.78-3.91 (m, 2H), 5 (d, 1H, $J = 3.9\text{ Hz}$), 5.09 (dd, 1H, $J^1 = 3.3\text{ Hz}$, $J^2 = 9.9\text{ Hz}$), 5.35 (s, 1H), 5.70-5.76 (m, 1H), 6.79 (d, 4 H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.32 (d, 4H, $J = 9\text{ Hz}$).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 20.7, 20.9, 55.2, 63.1, 69.1, 71.3, 71.6, 72.01, 74, 84.2, 97.6, 114.5, 129.1, 135.3, 159.9, 170.3, 171.4.

MS-ESI m/z pour C₂₆H₃₂O₁₀Na [M+Na]⁺ calculé 527.53 , trouvé 527.19.

Les éthers di-BMPM

2,3-bis(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)propoxybenzène (Tbleau 19, entrée 7)



Rendement : 22% (aspect d'un sucre)

Rf : 0.56 Eluant : cHex-AcOEt 30%

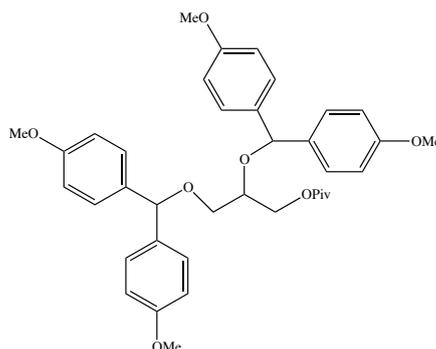
IR : 3500, 2999, 2835, 1609, 1509, 1245, 1171, 1033, 814, 735, 698 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.30 (s, 12H), 3.72 (d, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.78 (dd, 2H, $J^1 = 3.6\text{ Hz}$, $J^2 = 6.4\text{ Hz}$), 4.14 (quint, $J = 6.1\text{ Hz}$), 4.34 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 8H), 7.27-7.43 (m, 8H), 7.27-7.43 (m, 5H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 55.1, 69.9, 71.7, 73.7, 76.1, 82.4, 83.9, 114.3, 114.4, 127.9, 128.8, 129.1, 129.3, 135.7, 135.8, 136.3, 139.5.

MS-ESI *m/z* pour C₄₀H₄₂O₇Na [M+Na]⁺ calculé 657.76, trouvé 657.28.

2,3-bis(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)propylpivalate (Tbleau 19, entrées 1-6)



Rendement : 24% (aspect d'un sucre)

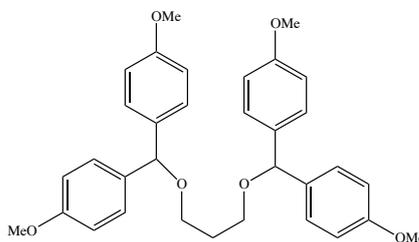
R_f : 0.45 Eluant : cHex-AcOEt 20%

IR : 2999, 2834, 1719, 1608, 1509, 1243, 1171, 1031, 853, 813 cm⁻¹

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.14 (s, 9H), 3.30 (s, 12H), 3.64 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.04 (quint, 1 H, J = 5.1 Hz), 4.37 (dd, 1H, J¹ = 5.1 Hz, J² = 11.4 Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 4.2 Hz), 5.25 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 8H), 7.25-7.38 (m, 8H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 27.7, 39.2, 55.1, 64.4, 69, 74.8, 82.1, 83.9, 114.4, 135.4, 135.5, 135.7, 135.8, 159.9, 178.

MS-ESI *m/z* C₃₈H₄₄O₈Na [M+Na]⁺ calculé 651.75, trouvé 651.29.

1,3-bis(bis(4-méthoxyphényl)méthoxy)propane (Tbleau 19, entrée 8)

Rendement : 48% (solide blanc)

Rf : 0.68 Eluant : cHex-AcOEt 25%

IR : 2999, 2931, 2834, 1608, 1508, 1241, 1169, 1031, 855, 812 cm^{-1} .

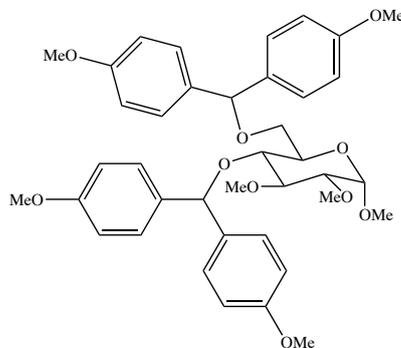
RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 2.00 (quint, 2H, $J = 6$ Hz), 3.31 (s, 12H), 3.62 (t, 4H, $J = 6$ Hz), 5.25 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 8H), 7.29-7.32 (m, 8H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 29.9, 53.6, 64.7, 82.1, 127.5, 134.6, 158.2.

MS-ESI m/z pour C₃₃H₃₆O₆Na [M+Na]⁺ calculé 551.64, trouvé 551.24.

Méthyl-2,3-di-O-méthyl-4,6-di-O-(bis(4-méthoxyphényl)méthyl)- α -D-glucopyranoside

(Tbleau 19, entrée 9).



Rendement : 6% (aspect d'un sucre)

Rf : 0.3 Eluant : cHex-AcOEt 30%

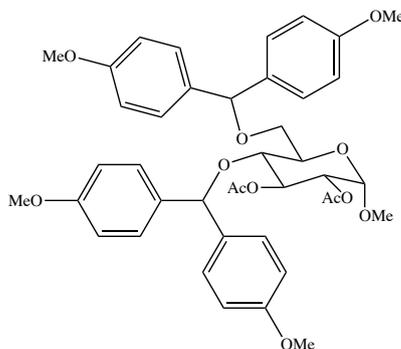
IR : 2931, 2835, 1610, 1509, 1245, 1171, 1035, 815 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.09(s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$), 4.61 (dd, 1H, $J^1 = 3.6\text{ Hz}$, $J^2 = 6.9\text{ Hz}$), 4.16 (dd, 1H, $J^1 = 4.8\text{ Hz}$, $J^2 = 9.9\text{ Hz}$), 4.01-4.10 (m, 1H), 3.73-3.92 (m, 3H) 3.48 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

RMN¹³C (C₆D₆, 500 MHz) δ 54.7, 58.2, 61.3, 68.8, 71.4, 75.8, 83.4, 83.7, 85.1, 97.9, 114.1, 114.3, 114.4, 128.9, 129, 129.1, 135.8, 135.9, 136.2, 136.8, 159.4, 159.7, 159.8, 159.9.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-di-O-(bis(4-méthoxyphényl)méthyl)- α -D-glucopyranoside

(Tbleau 19, entrées 10, 11).



Rendement : 8% (aspect d'un sucre)

Rf : 0.38 Eluant : cHex-AcOEt 30%

IR : 2923, 1748, 1610, 1510, 1242, 1171, 1035, 816 cm^{-1}

RMN¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 5.69 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.14 (t, 1H, $J = 9.3\text{ Hz}$), 5.12 (dd, 1H, $J^1 = 3.6\text{ Hz}$, $J^2 = 10.2\text{ Hz}$), 5.03 (d, 1H, $J = 9.6\text{ Hz}$), 4.22 (dd, 1H, $J^1 = 7.5\text{ Hz}$, $J^2 = 16.8\text{ Hz}$), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 6.71-6.84 (m, 8H), 7.23-7.36 (m, 8H).

RMN¹³C (C₆D₆, 300 MHz) δ 27.6, 55.2, 68, 71.6, 72.6, 72.8, 76.3, 84, 84.8, 97.7, 114.4, 114.5, 129.05, 129.4, 136.2, 159.8, 159.9, 169.8, 170.4.

CONCLUSION

GENERALE

Conclusion générale :

Le travail de ce manuscrit décrit dans la première partie, le développement de nouveaux outils synthétiques pratiques et efficaces pour la protection d'alcools par le diphénylméthane et le 4,4'-diméthoxydiphénylméthane. Cette réaction de protection est catalysée par le palladium (PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$). Nous avons également montré que la déprotection des éthers correspondants peut aussi se faire sélectivement dans les mêmes catalyseurs dans un alcool.

Dans l'idée de développer des méthodes synthétiques économiques et écologiques, nous avons développé une autre méthode alternative sans palladium. En effet, un nouveau protocole de protection et de déprotection d'alcools sous forme d'éthers de bis(4-méthoxyphényl)méthyle a été mis au point en utilisant, cette fois-ci, le CuBr_2 comme catalyseur dans l'acétonitrile et à température ambiante. La méthode est encore plus sélective et ouvre alors de nouvelles perspectives dans l'application de cette méthode dans des synthèses totales.

Les deux méthodes de protection et de déprotection sont compatibles avec une large variété de groupements fonctionnels et de groupements protecteurs. De plus, nous avons pu observer une bonne sélectivité entre les alcools primaires et secondaires, notamment dans le cas des sucres. La deuxième partie du travail est consacrée à la mise au point d'une nouvelle réaction de transprotection simple et efficace. Ainsi, les éthers de silyle et les acétals sont convertis en éthers de benzhydryle en utilisant CuBr_2 comme catalyseur dans l'acétonitrile et à température ambiante et le bis(4-méthoxyphényl)méthyle en tant que réactif.

Les éthers de bis(4-méthoxyphényl)méthyle correspondants ont été généralement obtenus avec de bons rendements.

Ces conditions extrêmement simples font de cette transprotection un outil particulièrement intéressant en synthèse organique.

ANNEXES



Diarylmethyl ethers and Pd salts or complexes: a perfect combination for the protection and deprotection of alcohols

Yann Bikard^a, Roufia Mezaache^b, Jean-Marc Weibel^a, Abdelhamid Benkouider^b, Claude Sirlin^c, Patrick Pale^{a,*}

^aLaboratoire de synthèse et réactivité organiques, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

^bLaboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Batna, Batna 05000, Algeria

^cLaboratoire de synthèses métallo-induites, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 May 2008

Received in revised form 7 August 2008

Accepted 9 August 2008

Available online 13 August 2008

Dedicated to Dr Jacques Muzart, University of Reims-Champagne-Ardenne

ABSTRACT

Primary and secondary alcohols are easily protected as diphenylmethyl (DPM) or bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers in good yield using PdCl₂(CH₃CN)₂ as catalyst in dichloroethane at 60 or 20 °C, respectively. These conditions are compatible with other functional and protecting groups such as halides, esters, acetal, benzyl, *para*-methoxybenzyl, benzyloxycarbonyl, and *tert*-butyldiphenylsilyl. Good selectivity was observed in favor of primary over secondary alcohols. Deprotection of diphenylmethyl or bis(4-methoxyphenyl)methyl ethers was efficiently achieved at room temperature using PdCl₂(CH₃CN)₂ in dichloroethane in the presence of 10 equiv of ethanol.

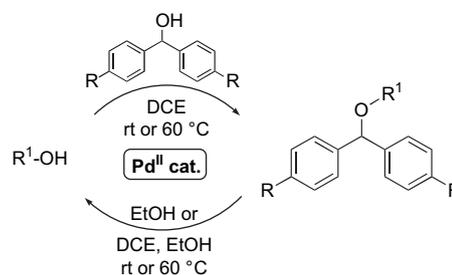
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

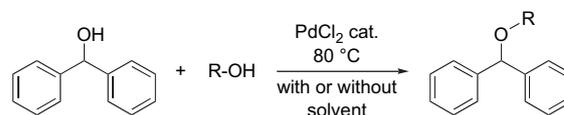
The syntheses of highly functionalized molecules usually require several steps dealing with the protection and deprotection of those functional groups.^{1,2} The choice of protecting groups is often critical for synthesis success, specially for the total synthesis of complex natural products and analogs.^{2,3}

Benzyl type protecting groups are among the most commonly used, due to their deprotection conditions orthogonal to other protecting and functional groups,^{1–3} and they have been applied to the protection of alcohols, thiols, amines, and acids.^{1,2} Nevertheless, their introduction is not always simple due to the basic or acid condition required.²

In order to solve this problem, we recently described new chemoselective conditions for the protection and deprotection of alcohols as diphenylmethyl (DPM) ether (Scheme 1, R=H), offering an interesting mild alternative and an orthogonal complement to the common benzyl type ethers (Scheme 2).⁴ Herein, we describe improved conditions to introduce DPM protecting group, and we also describe the use of bis(4-methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers (Scheme 1, R=OMe) as a new protecting group. The scope and limitations of both protecting groups are reported, as well as their specific deprotection methods (Scheme 1).



Scheme 1. Pd-catalyzed protection of alcohols as DPM (R=H) or BMPM (R=OMe) ethers and deprotection of their ethers in alcohols.



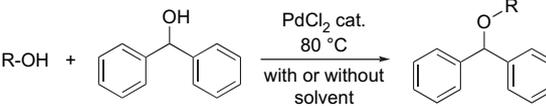
Scheme 2. PdCl₂-catalyzed protection of alcohols as DPM ethers.

2. Results and discussion

Our preliminary investigations revealed that palladium dichloride was, among various metal Lewis acids, the best catalyst for the protection of alcohols as DPM ethers (Scheme 2).⁴ This protection could be performed either without solvent in an environmentally friendly process or in the presence of solvent for more synthetic purposes.

* Corresponding author. Tel./fax: +33 390 24 15 17.
E-mail address: ppale@chimie.u-strasbg.fr (P. Pale).

Table 1
Effect of solvent and palladium catalysts on DPM ether formation^a



Entry	Alcohols	Catalysts	Solvents	Time (h)	Yield ^b (%)
1	BnOH	PdCl ₂	DCE	4	92
2	BnOH	PdCl ₂	Benzene	24	90
3	BnOH	PdCl ₂	Toluene	24	90
4	BnOH	PdCl ₂	CH ₃ CN	24	86
5	BnOH	PdCl ₂	Ethyl acetate	24	Degradation
6	BnOH	PdCl ₂	Dioxane	24	Degradation
7	BnOH	PdCl ₂	DMF	24	Degradation
8	11-Bromoundecanol	PdCl ₂	DCE	48	88
9	11-Bromoundecanol	PdCl ₂	DCE/1% CH ₃ CN	24	87
10	11-Bromoundecanol	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE	1	88
11	11-Bromoundecanol	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DCE	24	No reaction
12	BnOH	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	DCE	2.2	91
13	BnOH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DCE	24	No reaction

^a Reaction conditions: [Alcohol]=[DPMOH]=0.2 M in solvent, 10 mol % Pd^{II} salt or complex, 80 °C.

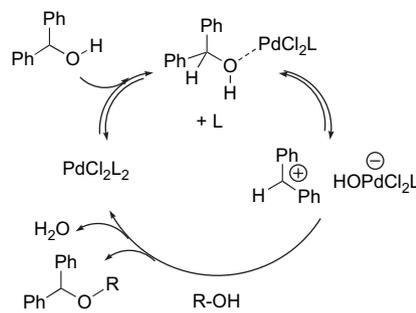
^b Yield estimated from NMR analysis.

2.1. Catalyst survey and mechanism

In the latter case, dichloroethane proved to be the best choice, although benzene and toluene were almost as effective (Table 1, entry 1 vs 2, 3). However, PdCl₂ is not fully soluble in these solvents,⁵ a fact, which could explain the longer reaction time (24 h vs 4 h, entries 2, 3 vs 1). Running the reaction in more polar solvents did not help but rather led to decomposition except in acetonitrile (entries 5–7 vs 4). During our screening studies, we also noticed that long chain aliphatic alcohols, such as 11-bromoundecanol, afforded the corresponding DPM ether in high yield but after 2 days at 80 °C (entry 8). This difference (entry 1 vs 8) could also be ascribed to solubility problems. Both aspects led us to look at the role of coordinating and polar solvents, and we found that adding acetonitrile in the reaction with 11-bromoundecanol induced a remarkable rate acceleration (entry 9 vs 8).

These results suggested that not only solubility but also coordination could be the key factors in this reaction. To check this hypothesis, we performed the reaction in the presence of the more soluble bis(acetonitrile)palladium dichloride or bis(triphenylphosphane)palladium dichloride as catalyst in dichloroethane. As expected, we were pleased to observe very rapid reactions in the presence of bis(acetonitrile)palladium dichloride in DCE (entry 10 vs 8, 9 and entry 12 vs 1). However, no reaction was observed in the presence of bis(triphenylphosphane)palladium dichloride (entry 11 vs 10 and entry 13 vs 12).

As suspected, these results revealed that solubility and mainly coordination, especially the strength of the palladium-ligand bond, played key roles in this reaction. The stronger the ligand coordination, the lower the reaction efficiency, in agreement with a ligand exchange process.⁶ Such critical role of the coordination around palladium has already been pointed out in selective oxidation studies.⁷ Therefore, a similar mechanism is probably involved in this protection reaction (Scheme 3).⁸ Upon addition, diphenylmethanol probably compete for Pd^{II} complexation, according to the observed ligand effect. The resulting complex would then evolve toward diphenylmethyl carbocation, and as shown by the solvent effect, most probably as intimate ion pair. Trapping this carbocation with alcohols would then give the DPM protected alcohols with concomitant formation of water and regeneration of the palladium catalyst.⁹



Scheme 3. Proposed mechanism for the PdCl₂(CH₃CN)₂-catalyzed DPM protection of alcohols.

With such a mechanism, it seems that the more stable the cation, the easier the reaction should be. This is indeed what was observed in our effort for improving the selectivity and efficiency of this novel protection method (see Section 2.4).

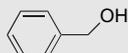
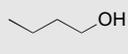
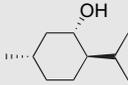
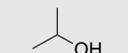
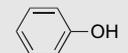
2.2. Condition optimization

As PdCl₂(CH₃CN)₂ seemed to be more effective than PdCl₂, we then compared the efficiency of both catalysts for a series of representative alcohols and tried to find the best conditions for the protection of alcohols as DPM ethers (Table 2).

The more reactive benzyl alcohol was converted in high yield to its DPM ether within a few hours with net changes in reaction times depending on the catalyst and the temperature (entries 2, 3 vs 1). 1-Butanol was among the most reactive alcohols and it was also rapidly converted in high yield to its DPM ether with PdCl₂ as catalyst and the reaction was twice faster in the presence of PdCl₂(MeCN)₂ at the same temperature too (entry 5 vs 4). With the latter catalyst, decreasing the temperature did not significantly change rate and yields at 60 °C (entry 6 vs 5) but lowered the reaction rate at 40 °C (entry 7 vs 5–6). Interestingly, a similar but more pronounced effect was observed with secondary alcohols such as menthol (entries 9, 10 vs 8) and isopropanol (entries 12 and 13 vs 11). Phenol remained non-reactive whatever the catalyst and the conditions, giving very poor yields despite long reaction times (entries 14 and 15).

These results showed that milder conditions with lower temperature and reaction time could be achieved by using PdCl₂(MeCN)₂. This catalyst is thus an interesting alternative to PdCl₂ for the protection of alcohols as DPM ether.

Table 2
Effect of Pd catalysts and temperature on DPM ether formation^a

Entry	Substrate	Catalyst	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1		PdCl ₂	80	4	92
2		PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	2.2	88
3			60	2.5	89
4		PdCl ₂	80	4	83
5		PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	2	83
6			60	2	81
7			40	4	79
8		PdCl ₂	80	48	65
9		PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	2.5	68
10			60	5.5	69
11		PdCl ₂	80	48	86
12		PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	2	71
13			60	3.5	72
14		PdCl ₂	80	96	4
15		PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	24	<5

^a [Alcohol]=[DPMOH]=0.2 M in DCE, 10 mol % Pd salt.

^b Yields of isolated pure products.

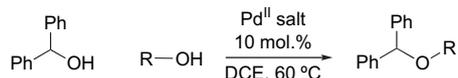
2.3. Scope and limitation

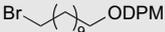
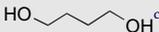
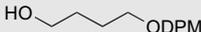
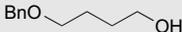
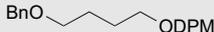
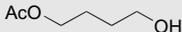
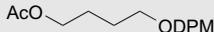
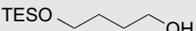
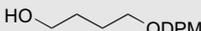
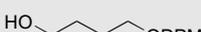
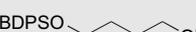
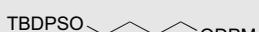
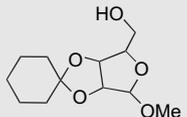
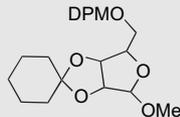
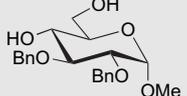
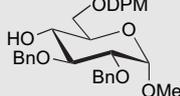
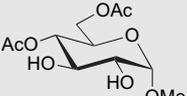
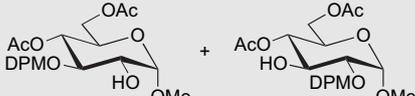
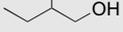
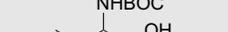
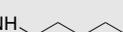
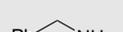
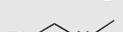
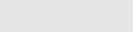
With this new procedure in hand, we then evaluated its scope and limitations, focusing our attention to the tolerance of the

improved reaction conditions toward other protecting groups (Table 3).

As benzyl alcohol, allyl alcohol was very reactive toward this Pd^{II}-catalyzed protection,⁴ and its DPM ether was obtained in good

Table 3
Scope of the PdCl₂(CH₃CN)₂-catalyzed DPM ether formation^a



Entry	Substrate	Time (h)	Yield ^b (%)	Product
1		3	71	
2		2.5	86	
3		0.75 ^c	73 ^d	
4		1.5	85	
5		3.5	88	
6		1.5	20 ^e	
7		1.5	22 ^f	
8		1.5	41 ^g	
9		6	69	
10		1	57 ^h	
11		24	25+14	
12		5	82	
13		10	No reaction	—
14		12	10 ⁱ	
15		16	No reaction	—
16		16	No reaction	—
17		16	No reaction	—
18		2	24 ^j	

^a Reactions performed in dichloroethane at 60 °C with 10 mol % PdCl₂(CH₃CN)₂ and [Alcohol]=[DPMOH]=0.2 M.

^b Yields of isolated pure products.

^c Diol (4 equiv) was used, at 80 °C.

^d The diprotected derivative was also isolated (8%).

^e The diprotected derivative was also isolated (35%).

^f The diprotected derivative was also isolated (37%).

^g The diDPM derivative was also isolated (21%).

^h The diprotected derivative was also isolated (4%).

ⁱ The starting material was recovered (90%).

^j No further evolution could be noticed upon longer time.

yield after 3 h (Table 3, entry 1). As mentioned above, bromide was fully compatible with these conditions (entry 2). With a 4:1 ratio of the starting materials, butan-1,4-diol mostly gave the monoprotected DPM ether as the major product in good yield (entry 3).

To look at protecting group compatibility, a series of butan-1,4-diol derivatives monoprotected with various group were prepared according to known methods.¹⁰ Benzyl and ester groups were stable under such conditions and the corresponding DPM ether was obtained in high yields (entries 4 and 5). However, silyl groups such as triisopropylsilyl (TIPS) and triethylsilyl (TES) groups proved to be non-compatible with our conditions (entries 6 and 7), whereas *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDS) was compatible (entry 8). Indeed, 4-triisopropylsilyloxybutan-1-ol and 4-triethylsilyloxybutan-1-ol did not give the desired TIPS or TES and DPM protected product but rather a mixture of mono- and diDPM-protected butanediols. Reaction monitoring indicated that deprotection occurred first, even for TIPS, followed by the formation of the DPM ether.¹¹ The less acid sensitive TBDS group was less rapidly cleaved in these conditions than other silyl groups, and the expected 1-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-4-diphenylmethyl oxybutane was isolated, although in modest yield (entry 8). The diDPM-protected butanediol could also be isolated.

Acetal cleavage has been reported in the presence of $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in a mixture of acetonitrile and water at room temperature.¹² However, our PdCl_2 -catalyzed DPM protection⁴ as well as the present $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ -catalyzed version proved to be fully compatible with acetal groups (entry 9). Therefore, glycosides could be engaged in such reactions (entries 10 and 11). This allowed us to explore the selectivity between primary and secondary alcohols in various environments. The primary alcohol of methyl α -D-2,3-O-dibenzylglucopyranoside¹³ was selectively protected, while its secondary alcohols remained mostly untouched (entry 10). However, the difference of the reactivity of two secondary alcohols in methyl α -D-4,6-di-O-acetylglucopyranoside¹⁴ was not strong enough to give a good selectivity. Nevertheless, a 2:1 selectivity was obtained in favor of the alcohol at position 3 (entry 11), in agreement with the nucleophilicity of such alcohols.¹⁵ Identification of both mono-DPM protected sugars was achieved by comparing H-2 multiplicity on both ethers. Indeed, while the starting material exhibited a broad doublet at 3.75 ppm ($J=9.3$ Hz), the 3-DPM ether gave a signal at 3.61 ppm split into a doublet of triplet due to its coupling with H-1 ($J=3.8$ Hz) and H-3 ($J\sim 9$ Hz) as well as with the labile hydroxyl hydrogen at the 2-position ($J\sim 9$ Hz). In contrast, the 2-DPM ether exhibited for the same hydrogen H-2 a simpler signal (dd, $J=9.6, 3.6$ Hz) at 3.45 ppm, the hydroxyl coupling constant being missing. Interestingly, the H-4 proton resonated at the same frequency in the starting material and in the 2-DPM ether (5.13 ppm) but at a higher one (5.30 ppm) in the 3-DPM, experiencing anisotropy from the adjacent phenyl rings.

Protected aminoalcohols¹⁶ gave different results depending on the nature of the protected group on the nitrogen atom. Carbo-benzyloxy group proved to be fully compatible with our DPM protection conditions, even in position where metal chelation could occur (entry 12). In sharp contrast, the *tert*-butyloxycarbonyl group seemed to preclude any DPM etherification of adjacent free alcohol, whatever the relative position of the two functional groups (entries 13, 14 vs 12). Surprisingly, no *N*-BOC deprotection occurred and the starting materials were mostly recovered, suggesting that *N*-BOC could act as ligand toward Pd^{II} .

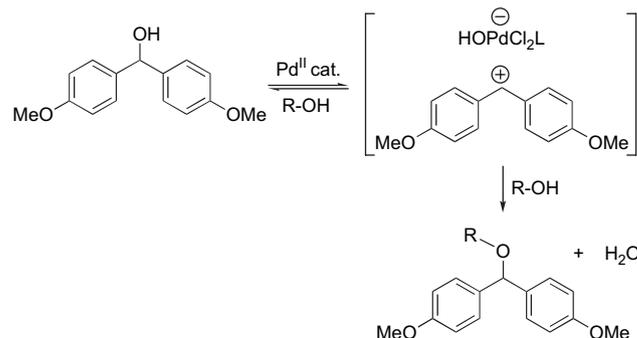
In order to broaden applications, we also applied these DPM protection conditions to amines and thiols. Unfortunately, no reaction occurred with primary and secondary amines (entries 15–17) and thiols proved to be not reactive enough (entry 18). Both groups are good ligand toward palladium, and thus their competitive coordination probably blocks further evolution, as phosphane do (see Table 1, entries 11, 13).

This reaction screening and the preceding one⁴ clearly showed that the PdCl_2 - and $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ -catalyzed DPM protections of alcohol are compatible with a large variety of functional groups, but that these protection conditions can not be applied to thiols or amines.

2.4. Extension to other diarylmethyl derivatives

The proposed mechanism involving diphenylmethyl carbocation (Scheme 3) suggested that placing electron-donating group(s) on the aromatic rings would first reinforce the coordination to the Lewis acid Pd^{II} species and mainly favor the breakage of the C–O bond by liberating a more stabilized cation. If right, this mechanism suggested improving the protection rate with electro-enriched diphenylmethyl derivatives.

Bis(4-methoxyphenyl)methanol (BMPMOH) being commercially available, it was tempting to check its behavior in our protection conditions. A few representative alcohols were thus submitted to PdCl_2 or $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ catalysts in dichloroethane and indeed, the corresponding bis(4-methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers were rapidly obtained in high yields, even at room temperature (Scheme 4 and Table 4).



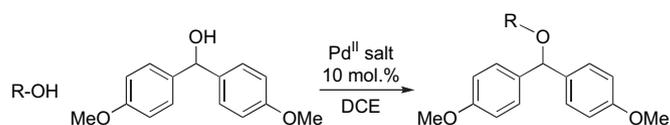
Scheme 4. Pd-catalyzed BMPM ether formation.

As expected, bis(4-methoxyphenyl)methanol was far more reactive than diphenylmethanol and it can be used at room temperature in most cases. Here again, the use of $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ as catalyst induced a dramatic improvement in reaction rate in dichloroethane compared to other Pd^{II} catalysts. For example, the reactive benzyl alcohol was cleanly protected as BMPM ether at room temperature, but this protection required 19 h with PdCl_2 as catalyst but only 20 min with $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ as catalyst (Table 4, entry 2 vs 1). These results could be compared to those obtained with DPM for which 2.2 to 4 h at 80 °C were required depending on the catalyst (see Table 2, entries 1 and 2). Similar comparisons could be achieved with butanol or the monobenzyolated 1,4-butanediol¹⁰ (entries 3, 4 and 5, 6, respectively, vs Table 2, entries 4, 5 and Table 3, entry 4). $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ as catalyst in dichloroethane at room temperature is thus clearly the ideal conditions for BMPM protection.

Looking again for compatibility with other functional groups, we screened butanediols monoprotected with various groups.^{10,17} Benzyl, *para*-methoxybenzyl, ester and acetal proved to be compatible with these conditions, the corresponding BMPM ethers being always cleanly obtained in high yields within very short times (entries 6–8 and 11). Interestingly, *tert*-butyldiphenylsilyl ether was now stable whereas triethylsilyl group was again removed under these conditions despite their mildness (entry 10 vs 9).

As expected from the results gained during the DPM protection study, acetals were fully compatible with the milder BMPM protection conditions, as well as double bond or epoxy groups.¹⁷ Primary alcohols containing such groups were protected as the corresponding BMPM ethers in good yields (entries 11–13).

Table 4
Pd-catalyzed BMPM ether formation^a



Entry	Substrate	Catalyst	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)	Product
1		PdCl ₂	20	19	80	
2		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	95	
3		PdCl ₂	20	2	85	
4		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	95	
5		PdCl ₂	20	5	81	
6		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.6	78	
7		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	71	
8		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	82	
9		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	31	
10		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	1	70	
11		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	12	73	
12		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	81	
13		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	0.3	81	
14		PdCl ₂ (MeCN) ₂	0	0.5	78	
15		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	48	— ^c	—
16		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	48	— ^c	—
17		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	48	— ^c	—
18		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	16	37 ^d	BMPM ₂ O
19		PdCl ₂ (MeCN) ₂	20	16	39 ^d	BMPM ₂ O

^a Reactions performed in dichloroethane at 20 °C with 10 mol % PdCl₂(CH₃CN)₂ and [Alcohol]=[BMPMOH]=0.2 M.

^b Yields of isolated pure products.

^c Starting materials recovered.

^d Tosylated amines recovered.

Secondary alcohols, even hindered ones like menthol, could also be protected without any problem in a fast reaction (entry 14).

As for DPM protection, amines were again unreactive under these conditions, whatever their substitution (entries 15–17). More electro-deficient amines less prone to coordination, such as tosyl amines,¹⁸ were not protected, remaining untouched (entries 18 and 19). However, in these cases, the BMPM alcohol was converted to its dimeric BMPM ether, revealing that the catalyst was still active and indeed not poisoned by the amino group (entries 18 and 19).

These results revealed that replacing diphenylmethanol by bis(4-methoxyphenyl)methanol allows to protect alcohols in similar yields but in very short reaction times. These results also strongly supported the proposed mechanism (see Section 2.1 and Scheme 3).

2.5. Deprotection of diarylmethyl ethers

Based again on mechanistic considerations (Scheme 3), it seemed that the overall process should be reversible. Therefore, it should be possible to deprotect DPM or BMPM ether in the

presence of an excess of either water or a reactive alcohol upon catalysis by mild Lewis acids PdCl₂ or PdCl₂(CH₃CN)₂.

Several DPM and BMPM ethers were thus submitted to Pd catalysts either in pure ethanol or in dichloroethane containing small but sufficient amounts of ethanol (Table 5). Although efficient, the deprotection proved surprisingly long in pure ethanol, even on heating, and again, PdCl₂(CH₃CN)₂ proved more effective and rapid than PdCl₂ (entry 1 vs 2). In a mixture of dichloroethane–ethanol,

the deprotection was by far faster (entry 3 vs 2) and these conditions were thus used throughout.

Interested in selectivity, several diarylmethyl ethers containing different other benzyl type protecting groups were submitted to these conditions (entries 4–12). The diarylmethyl group of diphenylmethyl and bis(4-methoxyphenyl)methyl benzyl ethers were selectively deprotected in such conditions (entries 4 and 5). As expected on mechanistic basis, the BMPM proved easier to deprotect than DPM. A fast reaction occurred even at room temperature for BMPM benzyl ether (entry 5), while heating for 5 h was required for DPM benzyl ether (entry 4). Both reactions allowed to recover the unprotected benzyl alcohol in high yields.

Similarly, the DPM group in benzyl and DPM protected 1,4-butanediol could be selectively removed in high yields with PdCl₂(CH₃CN)₂ as catalyst at 60 °C (entry 6). In the analog benzyl-BMPM protected 1,4-butanediol, the BMPM group was more rapidly removed with PdCl₂(CH₃CN)₂ in a mixture of dichloroethane–ethanol at 60 °C (entry 9). As before, it could also be deprotected at room temperature with the same catalyst (entry 8). Even PdCl₂ at room temperature in pure ethanol was also able to deprotect the BMPM group, although a longer reaction time was required (entry 7 vs 8). With the *para*-methoxybenzyl and BMPM protected 1,4-butanediol, the deprotection with PdCl₂ in pure ethanol was reasonably rapid and gave the 4-*para*-methoxybenzyloxybutan-1-ol in high yield (entry 10). As expected, this reaction was faster with PdCl₂(CH₃CN)₂ as catalyst in dichloroethane–ethanol at room temperature (entry 10 vs 11). However, at higher temperature (60 °C), both BMPM and PMB groups were removed in these conditions (entry 12). It is worth noting that the latter conditions could thus be applied to the deprotection of *para*-methoxybenzyl ether.

The compatibility of the diarylmethyl ether deprotection conditions with other functional groups was also examined. Except for alkenyl (entry 13), various groups such as carbobenzyloxy and acetals were tolerated. For example, the *N*-Cbz DPM protected 2-aminobutan-1-ol was efficiently and rapidly cleaved at its ether moiety in the presence of PdCl₂(CH₃CN)₂ in dichloroethane–ethanol at 60 °C. The Cbz aminoalcohol was recovered in high yield (entry 14). Both the DPM and BMPM protected methyl 2,3-*O*-cyclohexylidene-β-D-ribofuranoside were cleanly deprotected in these conditions, leading in high yields to the corresponding riboside free at its 5-position (entries 15–17). The BMPM group was again removed faster than DPM, even at room temperature (entry 17 vs 16 vs 15).

As demonstrated with the preceding examples, primary alcohols can easily be deprotected. The secondary diphenylmethyl menthyl ether was deprotected in these conditions and in a short time, the free menthol was recovered in high yield (entry 18). As expected, the reaction proved faster with a secondary alcohol compared to other primary alcohols (entry 18 vs 3, 4, 6, 14, and 15).

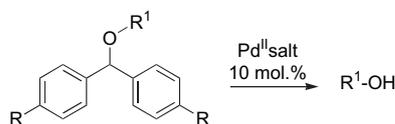
3. Conclusion

A convenient and efficient method based on palladium catalysts has been developed for the protection of alcohols with diphenylmethanol and 4,4'-dimethoxydiphenylmethanol. Interestingly, the corresponding diphenylmethyl and 4,4'-dimethoxydiphenylmethyl ethers could also be selectively deprotected in similar conditions using palladium catalysts.

Both methods proved compatible with a variety of other functional groups, including protecting groups. Moreover, a high selectivity has been observed toward other related protecting groups, and a good selectivity was observed in the protection of primary versus secondary alcohols, especially for carbohydrates.

The mildness of these protection and deprotection methods as well as their selectivity render them very useful tools for total synthesis.

Table 5
Pd-catalyzed DPM and BMPM ether deprotection^a



Entry	Substrate	Catalyst	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1		PdCl ₂	EtOH	60	36	90
2		PdCl ₂ (MeCN) ₂	EtOH	60	24	92
3			DCE, ^c EtOH	60	7	92
4		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	5	89
5		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	20	0.7	91
6		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	6	89
7		PdCl ₂	EtOH	20	18	94
8		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	20	1.5	91
9			DCE, ^c EtOH	60	1	93
10		PdCl ₂	EtOH	20	6	93
11		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	20	2	92
12			DCE, ^d EtOH	60	2	<5 ^d
13		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	20	0.7	— ^e
14		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	5	90
15		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	5	89
16			DCE, ^c EtOH	20	1	89
17		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	0.5	90
18		PdCl ₂ (MeCN) ₂	DCE, ^c EtOH	60	2.5	91

^a [Ether]=0.2 M, 10 mol % Pd salt.

^b Yields of isolated pure deprotected alcohols.

^c EtOH (10 equiv) was used.

^d Deprotection of PMB-ether was also observed.

^e Degradation.

4. Experimental section

4.1. General

Unless otherwise noted, all reagents were obtained from commercial sources and used without further purification. DMF, THF, and CH_2Cl_2 were distilled from CaH_2 . Extracts were dried over MgSO_4 or Na_2SO_4 and solvents were removed in vacuo via a rotary evaporator at aspirator pressure. TLC analysis was performed on Merck Alufolien silica gel 60 F254 TLC plates with detection either by UV-absorption (254 nm) or by staining with KMnO_4 , *p*-anisaldehyde, or molybdophosphoric acid/ $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ solution. Flash chromatography (FC) was carried out on Merck silica gel Si 60 (40–63 mm). Melting points are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a 300 MHz spectrometer and referenced to CDCl_3 or C_6D_6 peak(s) unless otherwise noted. IR spectra (neat) were recorded on IR alpha Bruker spectrophotometer. Mass spectra and high resolution mass spectra were obtained by electrospray (ESI) or electronic impact (EI) ionization method.

4.2. Starting materials

All starting materials, except methyl 2,3-*O*-cyclohexyliden- β -*D*-ribofuranoside, were prepared and characterized according to the literature.^{10,13,14,16,17}

4.2.1. Methyl 2,3-*O*-cyclohexyliden- β -*D*-ribofuranoside

To a solution of *D*-ribose (10 g, 66.6 mmol) and concentrated sulfuric acid (4 mL) in methanol was added cyclohexanone (26 g, 4 equiv). After stirring at 60 °C for 3 h, the solution was cooled at room temperature and a saturated sodium carbonate solution (50 mL) was added. The mixture was then extracted with EtOAc (3×15 mL) and the organic layers were dried and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (cHex/EtOAc 9:1) to afford a colorless viscous oil (12.5 g, 77%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.38–1.71 (m, 10H), 3.43 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.43 (t, 1H, $J=2.8$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 23.7, 24.0, 25.0, 34.3, 36.1, 55.5, 64.0, 81.0, 85.4, 88.5, 110.1, 112.9; IR (film) 3463, 1105, 1085, 1039, 939, 928 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Li}$ [$\text{M}+\text{Li}$]⁺ calcd 251.1466, found 251.1478.

4.3. General procedure for DPM- and MDMP-ether formation (procedure A)

To a solution of diphenylmethanol (200 mg, 1.08 mmol) or 4,4'-dimethoxydiphenylmethanol (264 mg, 1.08 mmol) in DCE (5.4 mL) were added the alcohol (1 equiv) and the palladium catalyst, PdCl_2 (20 mg, 0.1 equiv) or $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (28 mg, 0.1 equiv). The reaction was stirred at the desired temperature (20, 40, 60, or 80 °C) until disappearance of the starting material (TLC monitoring), filtered on a pad of silica gel using ethyl acetate as eluant. The solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting crude product was purified by flash chromatography (0–50% EtOAc/cHex).

Final products that are already described in the literature were only characterized by ^1H and ^{13}C NMR.

4.3.1. Diphenylmethyl benzyl ether¹⁹ (Table 2, entries 1–3)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.65 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.32–7.51 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 70.6, 82.6, 127.2, 127.4, 127.6, 127.8, 128.5, 128.5, 138.5, 142.3.

4.3.2. Diphenylmethyl *n*-butyl ether¹⁹ (Table 2, entries 4–7)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.00 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.53 (tq, 2H, $J=7.6$ and 8.5 Hz), 1.73 (tt, 2H, $J=6.6$ and 8.7 Hz), 3.54 (t, 2H,

$J=6.7$ Hz), 5.41 (s, 1H), 7.28–7.46 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.2, 21.0, 64.4, 82.5, 125.3, 127.0, 127.3, 128.6, 142.4.

4.3.3. Diphenylmethyl menthyl ether (Table 2, entries 8–10)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.77–0.80 (m, 6H), 0.88 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.07–1.17 (m, 1H), 1.37–1.97 (m, 8H), 3.57–3.62 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.23–7.42 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.6, 21.3, 21.4, 21.5, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 45.6, 73.0, 80.1, 127.2, 127.4, 128.2, 143.1; IR (film) 2949, 2924, 1454, 698 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd 345.2189, found 345.2221.

4.3.4. Diphenylmethyl isopropyl ether¹⁹ (Table 2, entries 11–13)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (d, 6H, $J=6.2$ Hz), 3.76 (sep, 1H, $J=6.2$ Hz), 5.58 (s, 1H), 7.26–7.49 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 22.4, 69.2, 80.1, 127.2, 127.5, 128.4, 143.1.

4.3.5. Diphenylmethyl phenyl ether¹⁹ (Table 2, entries 14 and 15)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.30 (s, 1H), 6.99–7.49 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 83.1, 115.1, 122.7, 127.2, 127.7, 128.5, 136.1, 160.3.

4.3.6. Diphenylmethyl allyl ether¹⁹ (Table 3, entry 1)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.09 (dd, 2H, $J=1.6$ and 5.4 Hz), 5.27 (dd, 1H, $J=1.9$ and 10.3 Hz), 5.38 (td, 1H, $J=1.9$ and 17.1 Hz), 5.48 (s, 1H), 6.05 (tdd, $J=5.5$, 10.3, and 17.1 Hz), 7.28–7.50 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 69.7, 82.7, 116.9, 127.5, 128.1, 128.4, 142.3.

4.3.7. Diphenylmethyl 11-bromoundecanyl ether (Table 3, entry 2)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.34–1.50 (m, 14H), 1.67–1.76 (m, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.85–1.95 (m, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 5.40 (s, 1H), 7.26–7.45 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.3, 28.2, 28.8, 29.5, 30.0, 32.9, 34.1, 69.3, 83.6, 127.0, 127.4, 128.4, 142.7; IR (film) 2926, 2853, 1452, 1095, 1075, 699 cm^{-1} ; EI m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BrOLi}$ [$\text{M}+\text{Li}$]⁺ calcd 416.17, found 416.2.

4.3.8. Diphenylmethyl 4-hydroxybutyl ether (Table 3, entry 3)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.73 (m, 4H), 2.30 (br s, 1H), 3.52 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 5.38 (s, 1H), 7.23–7.40 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.6, 30.0, 62.6, 69.1, 83.9, 127.0, 127.5, 128.5, 142.3; IR (film) 3393, 3337, 2940, 2866, 1493, 1452, 1093, 1061, 742, 698 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Li}$ [$\text{M}+\text{Li}$]⁺ calcd 263.1618, found 263.1636.

4.3.9. Diphenylmethyl 4-diphenylmethoxybutyl ether (Table 3, entry 3)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.77–1.81 (m, 4H), 3.47–3.51 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.22–7.42 (m, 20H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.8, 69.0, 83.6, 127.0, 127.4, 128.4, 142.6; IR (film) 1102, 1077, 738, 696, 648 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd 445.2138, found 445.2157.

4.3.10. Diphenylmethyl 4-benzyloxybutyl ether (Table 3, entry 4)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.81–1.85 (m, 4H), 3.53–3.58 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.27–7.44 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.7, 68.9, 70.3, 72.9, 83.7, 127.0, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 128.4, 138.7, 142.6; IR (film) 1452, 1092, 1074, 1027, 741, 698 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd 369.1825, found 369.1863.

4.3.11. Diphenylmethyl 4-acetoxybutyl ether (Table 3, entry 5)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.65–1.81 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 5.33 (s, 1H), 7.21–7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.0, 25.6, 26.4, 64.4, 68.5, 83.7, 126.9, 127.4, 128.4, 142.4, 171.2; IR (film) 1737, 1242, 1093, 1053, 670 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Li}$ [$\text{M}+\text{Li}$]⁺ calcd 305.1724, found 305.1656.

4.3.12. *Diphenylmethyl 4-tert-butylidiphenylsilyloxybutanyl ether* (Table 3, entry 8)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.04 (s, 9H), 1.62–1.80 (m, 4H), 3.45 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.68 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 5.31 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 7.18–7.45 (m, 16H), 7.60–7.71 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.2, 26.3, 26.8, 29.4, 63.7, 68.9, 83.6, 126.9, 127.3, 127.6, 128.3, 129.5, 134.0, 135.6, 142.6; IR (film) 1073, 1028, 738, 696, 503 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiLi}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 501.2796, found 501.2739.

4.3.13. *Methyl 2,3-O-cyclohexyliden-5-O-diphenylmethyl- β -D-ribofuranoside* (Table 3, entry 9)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.43–1.78 (m, 10H), 3.29 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.49 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.59 (dd, 1H, $J=1.6$ and 6.0 Hz), 4.74 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 5.01 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 5.41 (s, 1H), 7.28–7.42 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.6, 21.3, 21.4, 21.5, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 73.0, 80.0, 127.2, 127.4, 128.2, 143.5; IR (film) 2935, 1108, 1086, 1049, 700 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 417.2248, found 417.1954.

4.3.14. *Methyl 2,3-di-O-benzyl-6-O-diphenylmethyl- α -D-glucopyranoside* (Table 3, entry 10)

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 3.09 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, $J=3.5$ and 9.5 Hz), 3.65–3.71 (t, 1H, $J=10.2$ Hz), 3.69–3.78 (m, 2H), 3.88–3.94 (m, 1H), 3.98 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.39 (AB, 2H, $J=11.2$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J=11.9$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 5.32 (s, 1H), 6.95–7.36 (m, 20H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 54.6, 69.0, 70.7, 71.3, 72.4, 75.0, 80.6, 81.4, 84.2, 98.0, 127.1, 127.3, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 138.8, 139.4, 142.5; IR (film) 1453, 1092, 1053, 1028, 740, 697 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 547.2667, found 547.2712.

4.3.15. *Methyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-di-O-diphenylmethyl- α -D-glucopyranoside* (Table 3, entry 10)

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 3.26 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H, $J=5.7$ and 10.7 Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=3.5$ and 9.7 Hz), 3.68 (dd, 1H, $J=1.9$ and 10.6 Hz), 3.88 (dd, 1H, $J=8.6$ and 9.9 Hz), 4.20 (ddd, 1H, $J=1.6$, 5.5 and 9.9 Hz), 4.59 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 5.17 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.01–7.42 (m, 30H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 54.3, 68.3, 70.6, 72.5, 75.4, 81.2, 82.6, 83.7, 83.8, 97.7, 126.6, 127.1, 127.2, 128.0, 128.3, 128.5, 138.9, 139.2, 142.6, 142.8, 143.1, 143.6; IR (film) 2921, 1494, 1045, 1027, 739, 697 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 713.3450, found 713.3410.

4.3.16. *Methyl 4,6-di-O-acetyl-3-O-diphenylmethyl- α -D-glucopyranoside* (Table 3, entry 11)

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.53 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.52 (ddd, 1H, $J=2.4$, 4.6, and 10.9 Hz), 3.61 (dt, 1H, $J=3.8$ and 8.8 Hz), 3.81 (t, 1H, $J=9.1$ Hz), 4.01 (dd, 1H, $J=2.5$ and 12.3 Hz), 4.22 (dd, 1H, $J=4.8$ and 12.2 Hz), 4.33 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J=9.0$ and 10.4 Hz), 5.98 (s, 1H), 6.92–7.43 (m, 10H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 20.0, 20.2, 54.5, 62.1, 67.9, 69.3, 73.4, 78.2, 84.3, 99.3, 126.8, 127.1, 127.3, 127.8, 143.1, 143.5, 168.9, 170.2; IR (film) 1717, 1046, 1027, 1001, 738, 696 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 451.1939, found 451.1903.

4.3.17. *Methyl 4,6-di-O-acetyl-2-O-diphenylmethyl- α -D-glucopyranoside* (Table 3, entry 11)

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.64 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H, $J=3.6$ and 9.6 Hz), 3.76 (ddd, 1H, $J=2.2$, 4.7, and 10.2 Hz), 4.05 (dd, 1H, $J=2.3$ and 12.3 Hz), 4.19–4.29 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J=9.2$ and 10.3 Hz), 5.41 (s, 1H), 6.93–7.31 (m, 10H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz) δ 20.0, 20.1, 54.6, 62.2, 67.5, 70.8, 71.4, 79.6, 84.1, 98.0, 126.9, 127.3, 127.5, 128.2, 128.3, 143.2, 143.7, 168.8, 168.9; IR (film) 1754, 1086, 1074, 1050, 1028, 991, 737,

696 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 451.1939, found 451.1923.

4.3.18. *Diphenylmethyl 2-benzyloxycarbonylaminobutanyl ether* (Table 3, entry 12)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.00 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.63–1.85 (m, 2H), 3.55 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 3.85 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 5.19 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.29–7.45 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 10.6, 25.2, 52.7, 66.6, 70.2, 83.9, 126.9, 127.0, 127.6, 128.1, 128.5, 128.6, 136.8, 142.1, 156.3; IR (film) 1719, 1690, 1540, 1278, 696 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 396.2146, found 396.2170.

4.3.19. *Diphenylmethyl 5-butoxycarbonylaminopentanyl ether* (Table 3, entry 13)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.36–1.53 (s, 13H), 1.62–1.71 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.45 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 4.50 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.21–7.41 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 23.6, 28.5, 29.5, 29.9, 40.6, 68.9, 76.3, 83.7, 126.6, 127.4, 128.5, 143.8, 156.0; IR (film) 1493, 1017, 752, 734, 695, 651, 601 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 376.2459, found 376.2497.

4.3.20. *Diphenylmethyl thiobenzyl ether*²⁰ (Table 3, entry 18)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.63 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.29–7.48 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 37.9, 54.7, 128.9, 129.1, 129.4, 130.7, 138.7, 141.8.

4.3.21. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl benzyl ether* (Table 4, entries 1 and 2)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.79 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 4H), 7.23–7.38 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 55.3, 70.2, 77.2, 81.5, 113.7, 127.5, 127.7, 128.3, 134.6, 138.6, 158.9; IR (film) 1508, 1241, 1169, 1029, 826, 810 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 341.1724, found 341.1742.

4.3.22. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl n-butyl ether* (Table 4, entries 3 and 4)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.79 (s, 6H), 5.28 (s, 1H), 6.83–6.89 (m, 4H), 7.24–7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.0, 19.5, 32.1, 55.3, 68.7, 82.7, 113.9, 128.4, 135.1, 158.8; IR (film) 1508, 1240, 1169, 1087, 1032, 810 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd 323.1618, found 323.1684.

4.3.23. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl 4-benzyloxybutyl ether* (Table 4, entries 5 and 6)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.74 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 4H), 7.23–7.29 (m, 4H), 7.30–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.6, 26.7, 55.2, 68.6, 70.2, 72.8, 82.7, 113.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.4, 135.0, 138.6, 158.8; IR (film) 1508, 1242, 1170, 1085, 1031, 812 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 413.2304, found 413.2354.

4.3.24. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl 4-methoxybenzyloxybutyl ether* (Table 4, entry 7)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.67–1.73 (m, 4H), 3.39–3.47 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.82–6.88 (m, 6H), 7.20–7.26 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.6, 55.2, 68.6, 69.9, 72.5, 76.6, 82.6, 113.6, 113.7, 128.1, 129.2, 133.7, 135.0, 158.8; IR (film) 1508, 1241, 1169, 1082, 1030, 812 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 443.2405, found 443.2464.

4.3.25. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl 4-acetoxybutyl ether* (Table 4, entry 8)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.62–1.78 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, $J=5.8$ Hz), 3.78 (s, 6H), 4.07 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 5.25 (s, 1H), 6.83–6.86 (m, 4H), 7.21–7.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz)

δ 24.8, 26.4, 29.2, 48.2, 55.3, 68.3, 71.0, 85.0, 107.5, 113.4, 128.1, 141.6; IR (film) 1734, 1604, 1508, 1240, 1168, 1029, 812 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 365.1935, found 365.1984.

4.3.26. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl 4-tert-butylidiphenylsilyloxybutanyl ether* (Table 4, entry 10)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.03 (s, 9H), 1.61–1.78 (m, 4H), 3.41 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.78 (s, 6H), 5.23 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 6.80–6.89 (m, 4H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.32–7.45 (m, 6H), 7.61–7.70 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.3, 26.8, 26.9, 29.4, 55.2, 64.0, 68.7, 82.6, 113.7, 127.6, 127.7, 128.1, 129.5, 134.1, 135.6, 158.8; IR (film) 1073, 1027, 810, 738, 696, 503 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd 577.2745, found 577.2705.

4.3.27. *Methyl 2,3-O-cyclohexyliden-5-(bis(4-methoxyphenyl)-methyl)- β -D-ribofuranoside* (Table 4, entry 11)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.33–1.76 (m, 10H), 3.26 (s, 3H), 3.39–3.51 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 4.42 (t, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.97 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.84–6.88 (m, 4H), 7.24–7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 23.8, 24.0, 25.1, 34.7, 36.3, 54.8, 55.2, 69.8, 81.8, 83.1, 84.9, 85.6, 109.6, 113.0, 113.7, 128.1, 128.2, 128.4, 134.5, 158.9; IR (film) 2933, 1609, 1463, 1169, 960, 827, 812, 562 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 365.1935, found 365.1984.

4.3.28. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl (Z)-hex-3-enyl ether* (Table 4, entry 12)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.98–2.13 (m, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.29–2.46 (m, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.78 (s, 6H), 5.28 (s, 1H), 5.31–5.50 (m, 2H), 6.81–6.89 (m, 4H), 7.21–7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.3, 20.7, 28.0, 55.3, 68.6, 77.2, 82.7, 113.7, 125.1, 127.7, 128.1, 134.9, 18.8; IR (film) 1508, 1240, 1169, 1032, 812 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd 349.1774, found 349.1784.

4.3.29. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl cis-3,4-epoxyhexyl ether* (Table 4, entry 13)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.03 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.43–1.64 (m, 3H, $J=14.7$ and 7.6 Hz), 1.72–1.98 (m, 2H), 2.91 (td, 1H, $J=6.4$ and 4.3 Hz), 3.12 (td, 1H, $J=6.9$ and 4.7 Hz), 3.60 (dd, 2H, $J=7.1$ and 5.9 Hz), 3.79 (s, 6H), 5.30 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 4H), 7.22–7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 10.6, 21.2, 28.6, 55.3, 58.2, 66.2, 83.0, 113.7, 128.1, 134.8, 158.9; IR (film) 1508, 1240, 1170, 1083, 1030, 810, 558 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd 365.1723, found 365.1690.

4.3.30. *Bis(4-methoxyphenyl)methyl menthyl ether* (Table 4, entry 14)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.77 (t, 6H, $J=6.2$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.04–1.19 (m, 1H), 1.24–2.02 (m, 9H), 3.52–3.56 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 5.38 (s, 1H), 6.82–6.88 (m, 4H), 7.22–7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.6, 21.4, 25.8, 27.3, 30.1, 35.5, 45.6, 55.2, 68.0, 72.6, 79.1, 113.5, 128.4, 134.8, 158.8; IR (film) 1508, 1242, 1169, 1034, 812 cm^{-1} ; ESMS-ESI m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ calcd 389.2663, found 389.2713.

4.4. General procedure for DPM- and BMPM-ether deprotection (procedure B)

To a solution of DPM- or BMPM-protected alcohol (1.08 mmol, 1 equiv) in ethanol (5.4 mL) were added the palladium catalyst, PdCl_2 (20 mg, 0.1 equiv), or $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (28 mg, 0.1 equiv). The reaction was stirred at the desired temperature (20 or 60 °C) until disappearance of the starting material (TLC monitoring), filtered on a pad of silica gel using ethyl acetate as eluant. The solvents were

evaporated under reduced pressure and the resulting crude product was purified by flash chromatography (0–100% EtOAc/cHex).

4.5. General procedure for DPM- and BMPM-ether deprotection (procedure C)

To a solution of DPM- or BMPM-protected alcohol (1.08 mmol, 1 equiv) in DCE (5.4 mL) were added ethanol (0.63 mL, 10 equiv) and then $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (28 mg, 0.1 equiv). The reaction was stirred at the desired temperature (20 or 60 °C) until disappearance of the starting material (TLC monitoring), filtered on a pad of silica gel using ethyl acetate as eluant. The solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting crude product was purified by flash chromatography (0–100% EtOAc/cHex).

Acknowledgements

The authors thank the CNRS, the French Ministry of Research for financial support and the CMEP-Tassili exchange program for support to R.M. and A.B.

References and notes

- Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley & Sons: New York, NY, 1999.
- Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed.; G. Thieme: Stuttgart, New York, NY, 2004.
- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J. P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8895–8899.
- PdCl_2 is known to have a polymeric structure; see: Sugiura, C. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 1111–1115.
- Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, NY, 1988, pp 1038–1040; Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*; Harper & Collins: New York, NY, 1993.
- Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1434–1437.
- Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955–6008; (b) Tolarov, I. P.; Dobrokhotova, Z. V.; Kryukova, G. N.; Kozitsyna, N. Yu.; Gekhman, A. E.; Vargaftik, M. N.; Moiseev, I. I. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 803–806.
- Various side-products, especially dimeric ether, observed during our preliminary work with PdCl_2 as catalyst also suggested such mechanism. See Ref. 4.
- (a) 4-Benzyloxybutan-1-ol Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *26*, 10645–10652; (b) 4-Acetoxybutan-1-ol Mattes, H.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *12*, 2732–2737; (c) 4-Triethylsilyloxybutan-1-ol Yeom, C.; Kim, Y. J.; Lee, S. Y.; Shin, Y. J.; Kim, B. *Tetrahedron* **2005**, *52*, 12227–12237; (d) 4-Triisopropylsilyloxybutan-1-ol Ishayama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *15*, 4583–4594; (e) 4-tert-Butyldiphenylsilyloxybutan-1-ol Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541.
- It is worth noting that $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ has already been reported for the cleavage of primary aliphatic and phenolic TBDMS ethers in acetone; see: (a) Wilson, N. S.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 153–156; (b) Wilson, N. S.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2918–2919. However, it was not reported that other silyl ethers could be deprotected under these conditions.
- (a) Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705–708; (b) Wang, Y.-G.; Wu, X.-X.; Jiang, Z.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2973–2976.
- Bernotas, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *4*, 469–472.
- Moitessier, N.; Englebienne, P.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **2005**, *28*, 6839–6853.
- Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides*; Wiley: New York, NY, 1995.
- (a) 2-Carbobenzoxyaminobutan-1-ol Tully, D. C.; Liu, H.; Chatterjee, A. K.; Alper, P. B.; Epple, R.; Williams, J. A.; Roberts, M. J.; Woodmansee, D. H.; Masick, B. T.; Tumanut, C.; Li, J.; Spraggon, G.; Hornsby, M.; Chang, J.; Tuntland, T.; Hollenbeck, T.; Gordon, P.; Harris, J. L.; Karanewsky, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *19*, 5112–5117; (b) 2-tert-Butoxycarbonylaminobutan-1-ol Williams, P. G.; Yoshida, W. Y.; Moore, R. E.; Paul, V. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *1*, 29–31; (c) 5-tert-Butoxycarbonylaminopentan-1-ol Mattingly, P. G. *Synthesis* **1990**, *4*, 366–368.
- (a) 4-Methoxybenzyloxybutan-1-ol Heck, R.; Henderson, A. P.; Kohler, B.; Retej, J.; Golding, B. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *14*, 2623–2627; (b) *cis*-3,4-Epoxyhexan-1-ol Shu, L.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807–8810.
- (a) Tosyl amines have been used for Lewis acid-catalyzed direct amination of benzyl alcohol derivatives; see: Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J. M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063–2067; (b) Huang, W.; Shen, Q.; Wang, J.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1586–1589; (c) White, E. H.; Lewis, C. P.; Ribi, M. A.; Ryan, T. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 552–558.
- Romanelli, G. P.; Ruiz, D. M.; Bideberripea, H. P.; Autinob, J. C.; Baronetti, G. T.; Thomas, H. J. *Arkivoc* **2007**, 1–8.
- Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *15*, 2683–2686.



Copper(II) bromide as an efficient catalyst for the selective protection and deprotection of alcohols as bis(4-methoxyphenyl)methyl ethers

Rofia Mezaache^a, Yénimégué Albert Dembelé^b, Yann Bikard^c, Jean-Marc Weibel^c, Aurélien Blanc^c, Patrick Pale^{c,*}

^aLaboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Batna, Batna 05000, Algeria

^bLaboratoire de chimie, FMPOS, Université de Bamako, Mali

^cLaboratoire de synthèse et réactivité organiques, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université de Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 August 2009

Revised 6 October 2009

Accepted 9 October 2009

Available online 31 October 2009

Keywords:

Protecting group

Alcohols

Copper

Arylmethyl

Bis(methoxyphenyl)methyl

ABSTRACT

In a cheap and eco-friendly process, primary and secondary alcohols were easily protected as bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers in good yields using CuBr₂ as a catalyst in acetonitrile at room temperature. Deprotection could easily be achieved using the same catalyst but in ethanol. Both Cu-catalyzed protection and deprotection were orthogonal to other methods and fully compatible with other functional groups.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

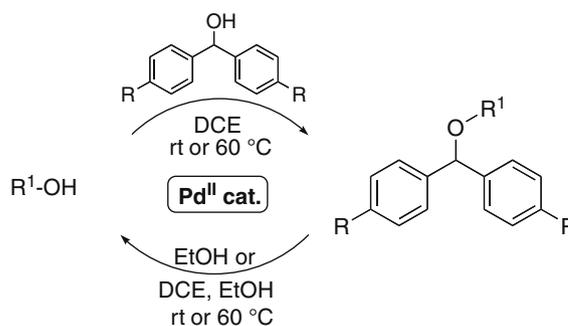
Tuning the reactivity of functional groups is often a key task in multi-step synthesis and to do so, organic chemists used a full arsenal of protecting groups.^{1,2} Compatibility with other functions, chemoselective removal, and high yields in protection and deprotection steps are key elements for the use and development of new protecting groups.

These aspects are especially important for alcohol groups due to their dual nucleophilic and acidic properties. Alcohols are thus usually converted to less reactive and non-acidic functional groups such as ethers, esters, and acetals. Among the panel of alcohol protecting groups already developed, benzyl-type ethers are the most commonly used in organic synthesis, due to their deprotection conditions orthogonal to other protecting and functional groups, despite troubles often arising due to the basic or acid conditions required for their introduction.^{1,2} Benzyl and triphenylmethyl groups, substituted or not with *para*-methoxy groups,³ are the most popular in this family, whereas diphenylmethyl groups, substituted or not, are still scarcely used in total synthesis.

In this context, aiming at developing new and milder solutions for such benzyl-type protecting groups, we are currently exploring

the behavior of diphenylmethyl derivatives. We recently described new chemoselective conditions for the protection and deprotection of alcohols as diphenylmethyl (DPM; Scheme 1; R = H) and bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM; Scheme 1; R = OMe) ethers using PdCl₂ or PdCl₂(MeCN)₂ as a catalyst.^{4,5}

The use of palladium even as a catalyst could nevertheless be a drawback for therapeutic applications,⁶ as well as from more general environmental concerns⁷ and of course, from an economical point of view.⁸ In order to perform these Lewis acid-mediated transformations in a more eco-friendly way and to decrease the



Scheme 1. Pd-catalyzed protection of alcohols as DPM (R = H) or BMPM (R = OMe) ethers and their deprotection.

* Corresponding author. Tel./fax: +33 390 24 15 17.
E-mail address: ppale@chimie.u-strasbg.fr (P. Pale).

catalyst cost, we envisaged replacing palladium salts or complexes by copper salts. Indeed, our preliminary investigation revealed that CuCl_2 or CuSO_4 was able to protect alcohols as DPM ethers, although very long reaction times were needed.⁴ Moreover, CuCl_2 associated with water in acetonitrile has been reported for deprotection of trityl ethers.⁹ It was thus clear to us that the scope and the limitation of the use of copper salts as catalyst for the protection of alcohols with benzhydryl derivatives and deprotection of substituted benzhydryl ethers are still underestimated.

We present here a very simple, cheap, and environmentally friendly procedure for the protection and deprotection of alcohols as BMPM ethers, offering smooth reaction conditions. Chemoselectivity and orthogonality with other protecting groups are also described in this Letter.

2. Results

In order to find the best catalyst, various copper salts were screened in the transformation of bis(*para*-methoxyphenyl)methanol, the most reactive of the benzhydryl derivatives, in ethanol as a reagent and a solvent at room temperature (Table 1).

As already observed with DPM,⁴ copper sulfate was able to catalyze the reaction. This protection occurred with higher yield and at lower temperature than the Pd(II)-catalyzed reactions^{4,5} but unfortunately with long reaction time (entry 1). Copper(II) chloride, hydrated or not (entries 2 and 3), gave nearly similar results but within only 4 or 5 h. The nature of the Cu(II) counter-ion thus played a critical role, probably through modulation of Cu(II) Lewis acidity. Indeed, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ did not catalyze the reaction at all, whereas $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ catalyzed well (entry 4 vs entry 5). The latter surprisingly slowed down the reaction rate again and thus behaved as CuSO_4 in this protection (entry 5 vs entry 1). We were eventually pleased to find that CuBr_2 was very effective, quantitatively leading to the BMPM ether in only 1.5 h at room temperature (entry 6).

Having these reaction conditions in hand, we checked if all classes of alcohols could be protected by this procedure (Table 1, en-

tries 6–13). As primary alcohols, secondary alcohols were easily protected whereas tertiary alcohols gave a messy reaction mixture (entry 6 vs entry 7 vs entry 8). Interestingly, diols were only protected as mono BMPM ethers in very high to good yields, probably depending on the way chelation occurred (entry 9 vs entry 10). The more sensitive allylic and propargylic alcohols were rewardingly easily protected in nearly quantitative yields under these conditions (entries 11–13). It is worth noting that propargylic alcohol and (*Z*)-but-2-en-1,4-diol could not be protected when using Pd catalysts due to degradation.^{4,5} The latter results highlighted the smoothness and effectiveness of this new procedure.

For total synthesis applications, we also set up conditions with solvent. Acetonitrile was first selected as a solvent for solubility reasons and we screened copper salts with 4-benzyloxybutanol as model alcohol (Table 2) again. Except for copper sulfate, the same trends as without solvent were observed (Table 2 vs Table 1, entries 1–6) and the superiority of CuBr_2 was again observed (entry 6 vs entries 1–5). Interestingly, the protection also occurred in less polar and coordinating solvents such as dioxane and THF with similar rates and yields (entries 7 and 8 vs entry 6).

With these alternative conditions in hand, we again examined the scope of this protection, emphasizing the compatibility of this method with other protecting groups (Table 3).

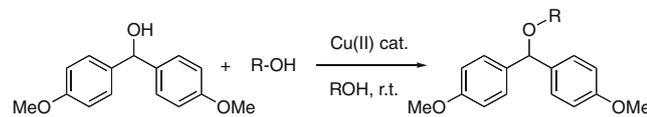
Isomenthol was selected as a secondary alcohol and its protection proved to be very fast at room temperature (Table 3, entry 1). Benzylic and allylic alcohols were also easily protected (entries 2 and 3). As suspected from Cu(II) coordination chemistry¹⁰ and its biological implications,¹¹ phenol could not be protected under our conditions (entry 5) and even interfered with other protections (entry 4 vs entry 3).

Conventional arylmethyl protecting groups such as benzyl and *p*-methoxybenzyl (entries 6 and 7) proved fully compatible, whereas trityl ether rapidly exchanged with bis(methoxyphenyl)methyl group leading to a mixture of mono- and diprotected BMPM ethers (entry 8).¹²

Ester and acetal groups were also fully compatible with our protection conditions as exemplified with 4-acetoxybutanol (entry 9) and the more sophisticated methyl 2,3-*O*-cyclohexylidene- β -D-ribofuranoside (entry 10). It is worth noticing that CuCl_2 was described as an effective catalyst for the deprotection of acetals.¹³ Our conditions are thus clearly milder. Common N-protecting groups such as benzyloxycarbonyl and *tert*-butyloxycarbonyl were also compatible with our conditions (entries 11 and 12).

Since diols were easily protected without a solvent, we examined the protection of hexane-1,5-diol looking for some selectivity for the primary alcohol vs the secondary one in this molecule (en-

Table 1
Effect of copper salts on BMPM ether formation and solvent-free alcohol protection^a



Entry	Catalyst	R-OH	Time (h)	Yield ^b (%)
1	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	EtOH	24	100
2	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	EtOH	5	100
3	CuCl_2	EtOH	4	99
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	EtOH	6	n.r. ^c
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	EtOH	21	99
6	CuBr_2	EtOH	1.5	100
7	CuBr_2	<i>i</i> PrOH	2	94 ^d
8	CuBr_2	<i>t</i> BuOH	18	n.d. ^{e,f}
9	CuBr_2	$(\text{CH}_2-\text{OH})_2$	2	93 ^g
10	CuBr_2	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$	6	98 ^g
11	CuBr_2		2	100
12	CuBr_2		2	94
13	CuBr_2		2	100

^a [BMPM-OH] = 1 M, $[\text{Cu}^{2+}] = 0.1$ M.

^b Isolated yield.

^c No reaction, starting material recovered.

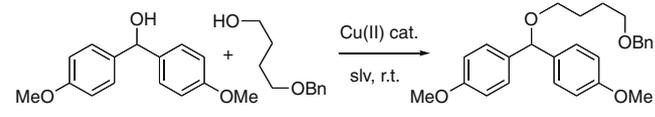
^d BMPM-OH poorly soluble.

^e CuBr_2 partially soluble, reaction temperature 30 °C.

^f Not determined.

^g Only the monoprotected diol was observed.

Table 2
Effect of copper salts on BMPM ether formation (condition with solvent)^a



Entry	Catalyst	Solvent	Time (h)	Yield ^b (%)
1	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	30	n.r. ^c
2	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	7	70
3	CuCl_2	CH_3CN	6	73
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	8	n.r. ^c
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_3CN	24	59
6	CuBr_2	CH_3CN	2	90
7	CuBr_2	THF	2	86
8	CuBr_2	Dioxane	2	86

^a [BMPM-OH] = 1 M, [alcohol] = 0.9 M, and $[\text{Cu}^{2+}] = 0.1$ M.

^b Isolated yield.

^c No reaction, starting material recovered.

Table 3
Effect of copper salts on BMPM ether formation (condition with solvent)^a

Entry	Alcohols	Products	Time (h)	Yield ^b (%)
1			0.5	85
2			3	97
3			1.5	88
4			24	n.d. ^c
5		—	24	n.d. ^c
6			15	95
7			48	92
8			2	86 ^d
9			1	92
10			12	78
11			0.5	94
12			3.5	86
13			48	45 ^e

^a [BMPM–OH] = 1 M, [alcohol] = 0.9 M, and [Cu²⁺] = 0.1 M.

^b Isolated yield.

^c Not determined, complex mixtures were produced in which the product was detected by NMR.

^d Yield based on BMPM–OH.

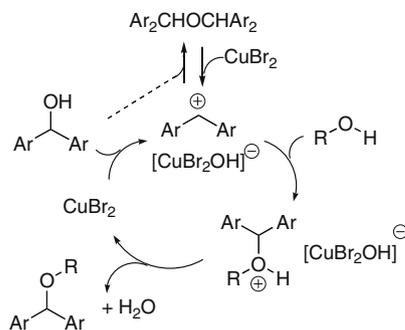
^e See text, starting material being recovered.

try 13). Despite the low reactivity, only monoprotected derivatives were observed, but as a 5/1 inseparable mixture, the primary alcohol being preferentially protected.

From a mechanistic point of view, copper salts probably act similarly to the palladium(II)-catalyzed reactions we already described (Scheme 2). Coordination of copper salt to the hydroxy group of substituted benzyl alcohol might lead to a benzhydryl carbocation or an intimate ion pair. This intermediate could then be trapped by alcohols, leading to BMPM ethers after formation of water and regeneration of catalyst. Dimerization of BMPM–OH rapidly occurred in this reaction, but the so-formed ether

(BMPM)₂O disappeared during the course of this transformation, supporting the proposed mechanism.

Due to this probable mechanism and as for the Pd(II)-catalyzed DPM and BMPM deprotection,^{4,5} it was tempting to check the reversibility of this process. BMPM ethers were thus mixed with catalytic amounts of copper bromine in a nucleophilic solvent such as ethanol (Table 4). Under these conditions, all examined substrates gave the desired alcohols in very high yields, without heating and in a short reaction time. Interestingly, benzyl and *para*-methoxybenzyl protecting groups proved fully compatible with this deprotection. These results clearly expanded the scope of



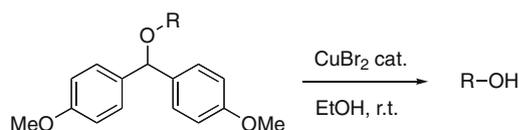
Scheme 2. Proposed mechanism for the Cu(II)-catalyzed BMPM ether formation.

BMPM and revealed its orthogonality to other protecting groups, and especially the related benzyl-type groups.

3. Conclusion

In conclusion, we have developed a cheap, green, and efficient method for the protection of alcohols as BMPM ethers and for the deprotection of these ethers. This reaction shows a broad compatibility with numerous functional groups and offers orthogonal conditions relative to other O- or N-common protecting groups. The mildness and the originality of the processes described here will certainly find applications in total synthesis.

Table 4
CuBr₂ catalyzed DMPM ether deprotections^a



Entry	R	Time	Yield ^b (%)
1		0.75 h	90
2		2 h	95
3		8.5 h	90
4		2.5 h	99
5		4.5 h	92
6		3 h	98
7		4 h	95
8		0.5 h	98

^a [DMPMOR] = 0.5 M, 10 mol % CuBr₂.

^b Isolated yields of pure product after complete conversion unless otherwise stated.

4. Typical procedures for the protection and deprotection of BMPM ethers

4.1. Protection without solvent (Table 1)

To a solution (or a suspension in some cases) of BMPM–OH (244 mg, 1 mmol) in 1 mL of alcohol was added CuBr₂ (10 mol %). After disappearance of the starting material (TLC monitoring), the brown solution was diluted with dichloromethane (15 mL) and transferred to a separating funnel. The organic layer was washed with water (15 mL) and the aqueous layers were extracted with dichloromethane (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel, using cyclohexane and ethyl acetate as eluents, when necessary.

4.2. Protection with solvent (Tables 2 and 3)

To a solution of BMPM–OH (244 mg, 1 mmol) and alcohol (0.9 mmol) in 1 mL of acetonitrile was added CuBr₂ (10 mol %). After disappearance of the starting material (TLC monitoring), acetonitrile was removed under vacuum and the black residue was diluted in ethyl acetate (15 mL) and transferred to a separating funnel. The organic layer was washed with water (15 mL) and the aqueous layers were extracted with ethyl acetate (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel, using cyclohexane and ethyl acetate as eluents, when necessary.

4.3. Deprotection (Table 4)

To a solution of BMPM ether (0.5 mmol) in 1 mL of ethanol was added CuBr₂ (10 mol %). After disappearance of the starting material (TLC monitoring), ethanol was removed under vacuum and the black residue was diluted in ethyl acetate (15 mL) and transferred in a separating funnel. The organic layer was washed with water (15 mL) and the aqueous layers were extracted with ethyl acetate (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel, using cyclohexane and ethyl acetate as eluents.

Acknowledgments

The authors thank the CNRS, the French Ministry of Research, for financial support, the CMEP-Tassili exchange program for support to R.M., and the French embassy in Mali for financial support to Y.A.D.

References and notes

- Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999.
- Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed.; G. Thieme: Stuttgart, New York, 2004.
- Selected references for *p*-methoxybenzyl ether formation: (a) Marco, J. L.; Hueso-Rodriguez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2459–2462; (b) Takaku, H.; Ueda, S.; Ito, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5363–5366; (c) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139–4142; Selected references for *p*-methoxybenzyl ether deprotection: (d) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885–888; (e) Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2371–2374; (f) Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2176–2180; (g) Cappa, A.; Marcantoni, E.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5696–5699; (h) Sharma, G. V. M.; Reddy, Ch. G.; Krishna, P. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4574–4575; (i) Yadav, J. S.; Mashram, H. M.; Sudershan, G.; Sumitra, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3043–3046; (j) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S. *Chem. Lett.* **2000**, 566–567; Selected references for *p*-methoxy-substituted trityl ether: (k) Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7833–7863.

4. Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J.-P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8895–8899.
5. Bikard, Y.; Mezaache, R.; Weibel, J.-M.; Benkouider, A.; Sirlin, C.; Pale, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10224–10232.
6. (a) Liu, T. Z.; Lee, S. D.; Bhatnagar, R. S. *Toxicol. Lett.* **1979**, *4*, 469–473; (b) Garrett, C. E.; Prasad, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889–900; (c) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347; (d) Melber, C.; Mangelsdorf, I. In *Palladium Toxicity in Animals and in In Vitro Test Systems—An Overview in Palladium Emissions in the Environment*; Springer, 2006; For a new, simple and smart Pd-detection method, see: (e) Song, F.; Garner, A. L.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12354–12355.
7. (a) Rauch, S.; Morrison, G. M. In *Trace Element Speciation for Environment, Food and Health*; Ebdon, L., Ed.; Royal Society of Chemistry, 2001; (b) *Palladium Emissions in the Environment*; Zereini, F., Alt, F., Eds. Analytical Methods, Environmental Assessment and Health Effects; Springer, 2006.
8. The current costs of PdCl₂ and PdCl₂(MeCN)₂ are, respectively, 90 €/g and 104 €/g.
9. Randazzo, G.; Capasso, R.; Cicala, M. R.; Evidente, A. *Carbohydr. Res.* **1980**, *85*, 298–301.
10. *Comprehensive Coordination Chemistry*; McCleverty, J. A., Meyer, T. B., Eds.; Elsevier: Pergamon, 2003.
11. (a) Jazdzewski, B. A.; Tolman, W. B. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 633–685; (b) Karlin, K. D.; Tiekler, Z. *Bioinorganic Chemistry of Copper*; Springer: Berlin, 1993; (c) *Multi-step Enzyme Catalysis*; Garcia-Junceda, E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
12. Control experiments revealed that the trityl group was deprotected under these conditions,⁸ but trans-protection also occurred. We are currently exploring this aspect.
13. Wang, J.; Zhang, C.; Qu, Z.; Hou, Y.; Chen, B.; Wu, P. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 294–295.



Copper(II) bromide as efficient catalyst for silyl- to bisarylmethyl ethers interconversion (transprotection)

Simon Specklin^a, Florian Gallier^a, Rofia Mezaache^b, Hassina Harkat^b, Yénimégué Albert Dembelé^c, Jean-Marc Weibel^{a,*}, Aurélien Blanc^a, Patrick Pale^{a,*}

^aLaboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques, Associé au CNRS, Institut de Chimie de Strasbourg UMR 7177, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^bLaboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Batna, Batna 05000, Algeria

^cLaboratoire de chimie, FMPOS, Université de Bamako, Mali

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 July 2011

Revised 2 August 2011

Accepted 24 August 2011

Available online 1 September 2011

Keywords:

Protecting group

Transprotection

Copper

Silyl

Alcohol

Bis(methoxyphenyl)methyl

ABSTRACT

Primary and secondary silylated alcohols are easily converted to bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers in good yields using CuBr₂ as catalyst in acetonitrile at room temperature. Various other protecting groups are compatible with this mild and convenient process.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

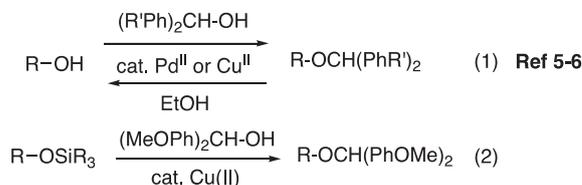
Organic synthesis of complex molecular structures is still heavily relying on selective protection and deprotection of functional groups.^{1,2} Selectivity and compatibility in these critical steps are often at the heart of a successful synthesis,^{2,3} and it is not so rare in total syntheses that a protecting group has to be changed for another one, more compatible with the next steps of the synthesis.³ This is usually performed by deprotection and reprotection. Transprotection, converting one protecting group to another, usually from a different orthogonal set, in a single step would be a better choice.² However, straightforward methods for such transprotection are surprisingly scarce.^{2,4}

Developing new conditions for the protection and deprotection of alcohols recently led us to introduce diarylmethyl ethers as protecting groups using palladium(II) salts⁵ and more recently copper(II) bromide⁶ as catalysts (Scheme 1, Eq. 1). During our investigations, we demonstrated that copper(II) bromide induced the formation of diarylmethyl cations. We thus wondered if copper(II) could also catalyze the interconversion of silyl ethers to bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers (Scheme 1, Eq. 2).

Copper(II) salts are cheap, nontoxic, soft and mild Lewis acids, widely used in organic synthesis.⁷ Among other things, copper(II)

salts have already been applied in a few protection or deprotection reactions. Trityl,⁸ *tert*-butyldimethylsilyl⁹ ethers and acetals,¹⁰ such as tetrahydropyranyl or ethoxyethyl can be cleaved in the presence of copper(II) salts (Scheme 2, Eq. 1). So far, only two examples of transprotection, both to acetate, has been reported with copper(II) salts (Scheme 2, Eqs. 2 and 3).¹¹ So, the transprotection of silyl to BMPM ethers would offer a new, mild, and interesting method for organic synthesis. We now report here our results in this area.

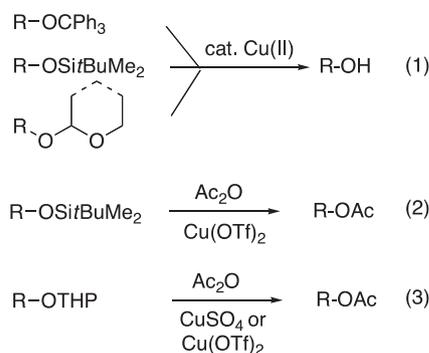
As for our protection and deprotection of alcohols as diarylmethyl ethers,⁶ copper bromide(II) proved to be the most efficient copper catalyst for the interconversion of silyl ethers to diarylmethyl ethers.¹² To examine the importance of the nature of the silyl group in the outcome of this transformation, hexanol was protected with silyl groups of various bulkiness and electronic properties and the corresponding derivatives were submitted to copper(II) bromide



Scheme 1. Palladium and copper-promoted protection/deprotection of alcohols (Eq. 1) and copper-promoted transprotections of silylethers (Eq. 2).

* Corresponding authors. Tel./fax: +33 390 24 15 17.

E-mail addresses: jmweibel@unistra.fr (J.-M. Weibel), ppale@unistra.fr, ppale@chimie.u-strasbg.fr (P. Pale).



Scheme 2. Known copper-promoted deprotections and transprotection of alcohols.

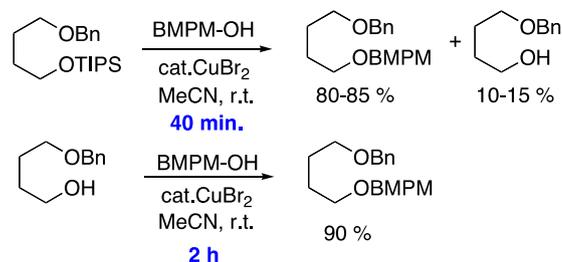
and bis(methoxyphenyl)methanol (BMPM-OH) in acetonitrile at room temperature (Table 1).

The bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ether derived from hexanol was produced in every case investigated, but at different rates. Monitoring the reaction revealed that TES, TPS, and TBS ethers exhibited a higher kinetic interconversion at the beginning of the transformation compared to TIPS and TBDPS ethers, the latter being by far the slowest to interconvert (entry 5 vs 4 vs 1–3). The reaction rates were thus mostly dependent on the size of the substituents at the core Si atom. Interestingly, they approximately followed the rate order of acid-catalyzed hydrolysis of silyl ethers, known to be due to increasing substituent size and electronic effects around the Si atom.²

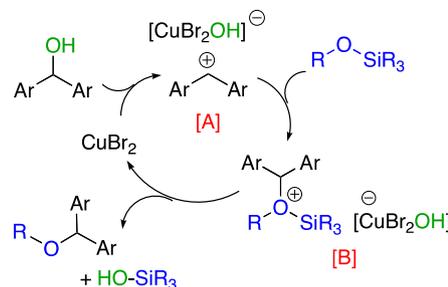
It is worth noting that in all these transformations, except for that with a TPBDS group, we did not see the formation of hexanol. Such observations suggested a direct transprotection and not a stepwise process, including deprotection and re-protection.

To clarify this mechanistic aspect, 4-benzyloxybutanol was protected using classical conditions into its TIPS ether. The latter was submitted to copper dibromide and BMPM-OH. As expected, transprotection rapidly occurred in high yield but the concomitant formation of the deprotected 4-benzyloxybutanol was observed with a nonnegligible yield (Scheme 3). However, the protection of 4-benzyloxybutanol in the presence of copper dibromide and BMPM-OH required a longer reaction time (at least 2 h vs 40 min). These results also suggest a direct transprotection rather than a stepwise process, although the latter cannot entirely be ruled out.

From these results, we can infer the following mechanism (Scheme 4). As shown earlier,⁶ copper(II) bromide probably acts as Lewis acid. Reacting with BMPM-OH, it would provide the dimethoxybenzhydryl carbocation and a hydroxycuprate (A in Scheme 4). In close analogy to reactions promoted by the trityl carbocat-



Scheme 3. Copper-promoted transprotection of an alcohol compared to its protection.



Scheme 4. Proposed mechanism for the Cu(II)-catalyzed interconversion of silyl ethers into BMPM ethers.

ion,¹³ the dimethoxybenzhydryl carbocation could then be trapped by the oxygen atom of the silyl ether, providing a silyl diarylmethyl oxonium intermediate (B in Scheme 4) while weakening the Si–O bond. Hydroxide ion transfer to the silyl atom would then give the corresponding silanol, generating the transprotected product while regenerating the copper catalyst.

With such a mechanism, it was tempting to check whether other protecting groups known for their cation stabilizing properties would react or not. We thus screened several other groups in the transprotection from silyl ethers to other alcohol protecting groups (Table 2). Compared to BMPM-OH, the less cation-stabilizing diphenylmethanol (DPM-OH) cleanly reacted but at a slower rate, giving within the same duration the corresponding DPM ether with a lower yield (entry 2 vs 1). The same trend was observed for trityl (entries 3 and 4) and benzyl derivatives (entries 5 and 6). Triphenylmethanol (Tr-OH) was able to achieve the transprotection from silyl to trityl ethers, but very slowly, while the monomethoxytrityl analog reacted more rapidly, giving the corresponding ether in reasonable yield (entry 4 vs 3). The reactivity difference between di- vs triarylmethyl derivatives could be ascribed to the bulkiness of the latter, as one could expect with the intermediate

Table 1
Screening of silyl groups prone to interconversion^a

Entry	Silyl group	Time (h)	Yield ^b (%)
1	SiEt ₃	2	90
2	SiPh ₃	2	86 ^c
3	Si <i>t</i> BuMe ₂	2	81
4	Si <i>i</i> Pr ₃	2	78
5	Si <i>t</i> BuPh ₂	18	43 ^d

^a [BMPM-OH] = 1 M, [R-OSiR₃] = 0.9 M, [Cu²⁺] = 0.1 M.

^b Isolated yield after complete conversion.

^c Estimated yield; due to contamination by bis(methoxyphenyl)methane.

^d Hexanol was detected as well as some starting material.

Table 2
Screening of other related protecting groups^a

Entry	PG-OH	Time (h)	Yield ^a (%)
1	BMPM-OH	2	90
2	DPM-OH	2	45 ^b
3	Tr-OH	22	42
4	MeOTr-OH	2	56 ^b
5	Bn-OH	24	— ^c
6	PMB-OH	12	30

^a Isolated yields of pure product; the starting material accounted for the mass balance unless otherwise stated.

^b Degradation also occurred.

^c No reaction.

formation of a silyl arylmethyl oxonium species (cf. Scheme 4). As expected, the less cation-stabilizing benzyl derivatives compared to the two preceding series proved less reactive. The simplest benzyl alcohol did not react, while the *para*-methoxybenzyl analog did, but again very slowly, inducing a low yield of the transprotected product (entry 6 vs 5).

With these results in hand, we then determined the scope and limitation(s) of this copper-catalyzed transprotection from silyl- to BMPM ethers (Table 3). As expected, primary and secondary alcohols were easily transprotected whereas tertiary alcohols were unreactive (entries 1–2 vs 3). The latter result is in agreement with the proposed mechanism, especially with the strain occurring in the silyl arylmethyl oxonium intermediate (B in Scheme 4). As suspected on these bases, hindered secondary silylated alcohols proved sensitive to the bulkiness of the silyl group, and they could

be more or less easily transprotected depending on the silyl group nature, as shown in the reactions of TBS- and TIPS-isomenthol (entry 4 vs 5). It is nevertheless worth noting that during these reactions, the transprotected product was obtained without isomerization, ruling out other cationic mechanisms. Allylic and benzylic silylated alcohols readily react, cleanly giving the corresponding BMPM ethers (entries 6 and 7). Particularly noteworthy in the latter series is the geranyl derivative, which did not rearrange under such conditions, in agreement with the proposed mechanism (entry 7). We were also glad to notice that even propargyl silyl ethers gave the transprotected product in a very rapid and clean reaction, with or without protection of the terminal acetylenic moiety (entries 8 and 9). In the latter, the selectivity is noteworthy, since only the *O*-silyl group reacted and not the *C*-silyl group (entry 9). In contrast, silylated phenols led to complex

Table 3
Scope and limitation for BMPM ether transprotection^a

Entry	Substrates	Products	Time (h)	Yield ^b (%)
1			2	78
2			4	74
3		—	24	— ^e
4			4	10 ^{c,d}
5			4	82
6			4	84
7			5	77
8			1	86
9			1.5	89
10		—	4	— ^e
11			3	92
12		“	2	100
13			1	86
14			24	58
15			1.5	73
16			12	48 ^{c,d}
17			12	40 ^{c,d}

^a [BMPMOH] = 1 M, [ROSiR₃] = 0.9 M, CuBr₂ 10 mol%.

^b Isolated yields of pure product after complete conversion unless otherwise stated.

^c The starting material was also recovered.

^d Estimated yield; due to some contamination by bis(methoxyphenyl)methane.

^e No transprotection and degradation occurred.

reaction mixtures, in which the expected transprotected product can hardly be detected (entry 10).

Having surveyed the scope of this transprotection with various alcohols, we then briefly investigated the orthogonality of this method with other protecting groups. Benzyl, ester, acetal, and carbobenzyloxy (CBz) groups proved compatible with this transprotection procedure (entries 11–15). However, Boc-protecting groups gave less satisfactory results, surprisingly inducing a very slow reaction but without BOC deprotection¹⁴ (entries 16 and 17).

In summary, we have further expanded the scope of synthetic applications of copper salts in organic chemistry, demonstrating that transprotection from silyl to diarylmethyl ethers can be achieved in good to high yields with CuBr₂ as catalyst at room temperature. With very mild conditions, with a wide tolerance to other protecting groups, this new interconversion of silyl to diarylmethyl protecting groups will find applications in organic synthesis, especially in the total synthesis of natural products.

Further works are now in progress to further explore the scope of this reaction and to apply them in total synthesis.

Typical procedure for the transprotection of silyl alcohols with BMPM-OH

To a solution of the silylated substrate (0.9 mmol) in dry CH₃CN (1 mL) at room temperature under argon, was added bis(4-methoxyphenyl)methanol (244 mg, 1 mmol) and copper(II) bromide (22 mg, 0.1 mmol). The reaction was monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was concentrated under vacuum and then diluted with Et₂O (20 mL) and water (20 mL). After partitioning, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel.

Acknowledgments

The authors thank the CNRS, the French Ministry of Research for financial support, the CMEP-Tassili exchange program for support to RM and HH, and the French embassy in Mali for financial support to Y.A.D.

References and notes

- Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley & Sons: New York, 1999.
- Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed.; G. Thieme: Stuttgart: New York, 2004.
- (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; (c) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- For selected examples of transprotection: (a) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030–3031; (b) Roos, E. C.; Bernabé, P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Boesten, W. H. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1733–1740; (c) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G. *ARKIVOC* **2003**, x, 32–40; through organocatalysis, see: (d) Poisson, T.; Dalla, V.; Papamicael, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2007**, 381–386; through Cu-catalysis, see: (e) Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5309–5311; through Fe-catalysis, see: (f) Asadollah, K.; Heravi, M. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 867–869; (g) Ganem, B.; Small, V. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3728–3730; (h) Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 819–822; (i) Bourdreux, Y.; Lemétais, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2146–2148; through other catalysis, see: (j) Oriyama, T.; Oda, M.; Gono, J.; Koga, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2027–2030; (k) Norsikian, S.; Holmes, I.; Lagasse, F.; Kagan, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5715–5717.
- (a) Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J.-P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8895–8899; (b) Bikard, Y.; Mezaache, R.; Weibel, J.-M.; Benkouider, A.; Sirlin, C.; Pale, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10224–10232.
- Mezaache, R.; Dembélé, Y. A.; Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7322–7326.
- Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley: New-York, 2002.
- Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Tiwari, K. N.; Akhtar, M. S.; Reynolds, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7755–7757.
- (a) Tan, Z. P.; Wang, L.; Wang, J. B. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 753–756; (b) Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8395–8399.
- Wang, J.; Zhang, C.; Qu, Z.; Hou, Y.; Chen, B.; Wu, P. *J. Chem. Research (S)* **1999**, 294–295; (b) Saravanan, P.; Chandrasekhar, M.; Anand, R. V.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3091–3092.
- For Cu-catalyzed transprotection to acetates, see Refs. 4e,f and Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Org. Chem.* **2008**, *5*, 435–443. For a specific Cu-catalyzed transprotection and reaction in glycochemistry, see: François, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662–8665.
- Copper sulfate, chloride, acetate and triflate were examined as in Ref. 6.
- (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1984**, 1759–1762; (b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1985**, 447–450; (c) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1535–1538; (d) Ohshima, M.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1871–1874.
- N-Boc derivatives are known to undergo deprotection with active silylation reagent (see Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5543–5546 and *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870–876) and the silyl oxonium intermediate (B in Scheme 4) could have acted as such.



Copper(II) bromide as an efficient catalyst for acetal to bisarylmethyl ether interconversion



Rofia Mezaache^{a,b}, Hassina Harkat^{a,b}, Julie Obszynski^b, Abdelhamid Benkouider^a, Aurélien Blanc^b, Jean-Marc Weibel^{b,*}, Patrick Pale^{b,*}

^a Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Batna, Batna 05000, Algeria

^b Laboratoire de synthèse, réactivité organiques, et de catalyse, Institut de Chimie, UMR7177-CNRS, Université de Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 August 2014

Revised 20 October 2014

Accepted 21 October 2014

Available online 28 October 2014

Keywords:

Protecting group

Transprotection

Acetal

Alcohol

Copper

Bis(methoxyphenyl)methyl

ABSTRACT

Transprotection of acetals to bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers can be efficiently achieved in the presence of copper dibromide as catalyst in acetonitrile at room temperature. Acetals are conveniently and selectively converted to the corresponding mono-protected diol with bis(methoxyphenyl)methyl isopropyl ether (BMPMOiPr) as the reagent. This new practical reagent allows the BMPM transfer to 1,3-dioxolanes or 1,3-dioxanes under copper catalysis. The reaction conditions are also very mild and tolerant to various functional groups, including other protecting groups.

© 2014 Published by Elsevier Ltd.

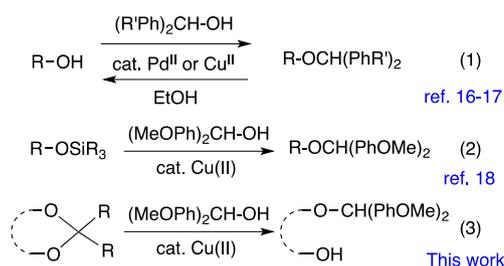
Acetal is the most common functional group in nature, due to its ubiquitous presence as glycosidic linkage in carbohydrates and most glycoconjugates, the most abundant natural products on earth.¹ Other natural products, such as ionophore antibiotics² and some pheromones,³ also contain such motif, mostly as spiroketal. Acetals are also common protecting groups in organic synthesis.⁴

Despite their interest, acetal protecting groups sometimes require to be exchanged by another group, especially in total synthesis due to compatibility reasons,⁵ and more recently, for the valorization of glycerol from biomass as gasoline or diesel additives.⁶ Classically achieved through deprotection and reprotection, such sequence would be more convenient by direct exchange. Although valuable, such transprotections, converting one protecting group to another, usually from a different orthogonal set, are surprisingly scarce.^{4a}

Known transprotections include the transformation of enol ethers into ketals⁷ or thioketals,⁸ the conversions of silyl or THP ethers into benzyl ethers or esters,⁹ including acetates,¹⁰ allyl ethers to esters,^{10a,11} thioesters into thioethers or thioketals,¹² allyl

carbamates into amides,¹³ *N*-Fmoc into *S*-fluorenylmethyl in cysteine and peptides.¹⁴

Following our work on diarylmethyl ethers¹⁵ as alcohol protecting groups revealing their orthogonal protection and deprotection compared to classical benzyl-type groups using palladium(II) salts¹⁶ or copper(II) bromide¹⁷ as catalysts (Scheme 1, Eq. 1), we recently showed that copper(II) bromide can catalyze the interconversion of silyl ethers to bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers (Scheme 1, Eq. 2).¹⁸ We now report the transprotection of acetonides and related acetals to our recently introduced bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers (Scheme 1, Eq. 3).



Scheme 1. Diarylmethyl derivatives as protecting group: palladium and copper-promoted protection or deprotection of alcohols (Eq. 1); copper-promoted transprotection of silyl ethers (Eq. 2) and the present transprotection of acetal (Eq. 3).

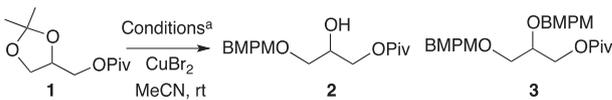
* Corresponding authors. Tel.: +33 368 85 15 86 (J.-M.W.); tel.: +33 368 85 15 17 (P.P.).

E-mail addresses: jmweibel@unistra.fr (J.-M. Weibel), ppale@unistra.fr (P. Pale).

The results gained from our preceding investigations with silyl ethers¹⁸ suggested a mechanism involving the transient formation of an ion pair with a hydroxycuprate and a bisbenzhydryl-type carbocation (**A** in Scheme 2), the latter acting as a Lewis acid toward the oxygen atom of a silyl ether ultimately leading to transprotection. If true, this suggests to use this ion pair toward acetals (Scheme 2). Indeed, interaction and ligation of the bisbenzhydryl-type carbocation to one acetal oxygen would give the oxonium species **B**, in which the acetal would be broken and one oxygen would be already converted to ether. Hydroxide ion transfer from the hydroxycuprate anion would then generate the corresponding ether hemiacetal **C**, giving the transprotected product, while regenerating the copper catalyst. Furthermore, the size of the bisbenzhydryl moiety could lead to regioselective opening of the acetal, as in the well known reductive opening of acetals, especially in carbohydrate chemistry,¹⁹ and impede the further protection of the so-formed hydroxy group.

To explore this chemistry, we submitted acetone derivatives from glycerol to the best conditions achieved for the transprotection from silyl to diarylmethyl ethers, that is, with copper(II) bromide (10 mol %) in acetonitrile at room temperature.¹⁸ As shown in our earlier work in this area, bis(methoxyphenyl)methanol (BMPM-OH) partly dimerized in this reaction, but the so-formed ether (BMPM)₂O disappeared during the reaction course, probably being in equilibrium with the ion pair already mentioned (Scheme 3; R = H). The latter can be a source of the bisbenzhydryl-type carbocation and thus used as reagent. On the other hand, this equilibrium could be controlled and even suppressed depending on the leaving group ability of the OR moiety (Scheme 3) if diarylmethyl ethers or esters are used as reagents. Therefore, we first examined the importance of the BMPM sources. The acetone of glycerol monoprotected with a pivaloyl group **1** was submitted to various BMPM derivatives in the presence of copper dibromide (Table 1).

As expected, BMPM-OH gave transprotection products in high yield, although the conversion was not complete even after 8 h

Table 1Screening of conditions for the acetal to BMPM ether interconversion^a


Entry	Reagent	Time (h)	Conv. ^b (%)	Yield ^c (%) 2:3
1	BMPMOH	8	85	72 3:1
2	(BMPM) ₂ O ^d	4.5	100	100 1:1
3	BMPMOAc	48	50	32 1:0
4	BMPMOMe	6.5	50	46 4:1
5	BMPMOiPr	4.5	100	88 3:1
6	BMPMOiPr without CuBr ₂	4	0	— ^e

^a [BMPM-OR] = 1.1 M, [acetal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0.1 M.^b Based on the recovered starting materials.^c Cumulative isolated yield of **2** and **3**, without taking into account conversion.^d 0.55 equiv was used.^e Starting material recovered.

(entry 1). As anticipated (see above), the monoether **2** was selectively produced. The multiplicity of the hydrogen atom of the hydroxyl group in ¹H NMR in deuterated benzene (doublet at 2.35 ppm) allowed to unambiguously determine the structure of compound **2**. However, and quite surprisingly, **2** was also accompanied by the corresponding diether **3** in which the acetal was fully replaced by two ethers. The latter was characterized by the presence in ¹H NMR spectra of two methine hydrogens from both benzhydryl moieties (5.71 and 5.25 ppm in C₆D₆). The in situ formation of (BMPM)₂O (see Scheme 3) also led to the concomitant formation of water, leading to 10% of 2,3-dihydroxypropyl pivalate through a more conventional mechanism (entry 1).²⁰ Starting from the dimer mentioned above (BMPM)₂O, both compounds **2** and **3** were equally produced. Interestingly from a mechanism point of view (see below), the reaction was rather fast and very efficient, with an almost quantitative transprotection (entry 2). On the other hand, the BMPM acetate led to the sole formation of monoether **2** but with half conversion despite a very long reaction time (entry 3). Surprisingly, simple BMPM ethers proved effective and selective, but to various extents depending on their ether moiety. With the methoxy BMPM, only half conversion could be achieved after 6.5 h, but a good selectivity in favor of **2** was observed (entry 4). In sharp contrast, the isopropoxy BMPM rapidly and almost quantitatively provided the monoether **2** as the main product, still with the diether **3** but with a good selectivity in favor of the former (entry 5). Control experiment without copper salt did not lead to any transformation and only the starting materials were recovered (entry 6).

Copper bromide (II) proved to be the most efficient catalyst for the protection and deprotection of alcohol as diarylmethylethers, as well as for the interconversion of silyl to diarylmethyl ethers.^{17,18} To be sure that this catalyst was also the best for the present acetal-to-BMPM ether interconversion, we screened several other metal salts as catalysts with the two best BMPM reagents identified above (Table 2). Except palladium salts, the examined Sc, Fe, Au, and In catalysts also led to the mono- and diethers **2** and **3** (entries 1–11 and 13 vs entry 12). Oxophilic catalysts such as iron, scandium, or indium salts did not lead to full conversion, except copper salts (entries 1–5 and 7–12 vs entries 6 and 13).²¹ The less oxophilic gold salts gave variable results, but less effective than those achieved with copper salts. Copper(II) bromide proved to be again the best catalyst for the transprotection of acetal to BMPM ethers.

Solvents were also briefly screened. Performing the reaction in the less coordinating THF did not change much the outcome but

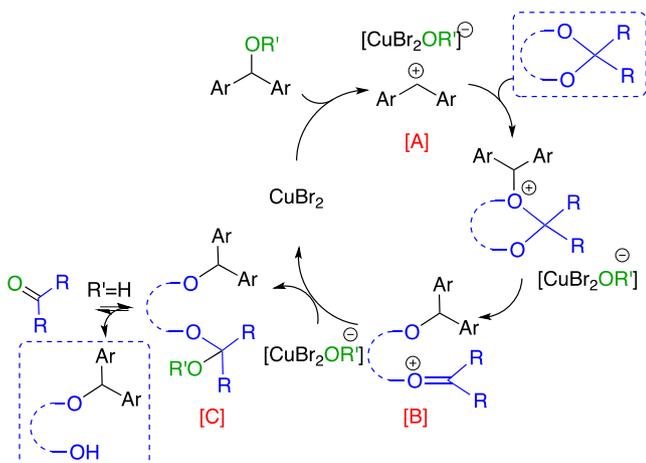
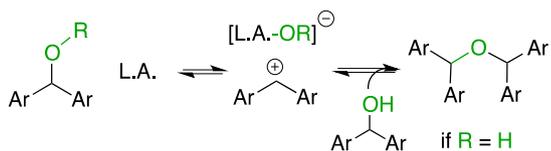
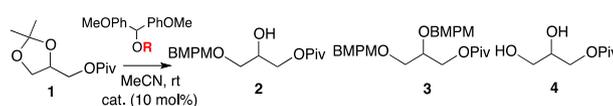
**Scheme 2.** Proposed mechanism for the Cu(II)-catalyzed interconversion of acetals into BMPM ethers.**Scheme 3.** Lewis acid-promoted dissociation of diaryl ethers.

Table 2
Screening of catalysts for the acetal-to-BMPM ether interconversion^a



Entry	R	Cat.	Time (h)	Yield 1 ^b (%)	Yield 2 ^b (%)	Yield 3 ^b (%)	Yield 4 ^b (%)
1 ^c	BMPM	FeCl ₃	1	10	61	16	11
2 ^c	BMPM	Sc(OTf) ₃	1.5	25	44	22	6
3 ^c	BMPM	InCl ₃	4	15	38	40	5
4 ^c	BMPM	AuCl	2.5	30	44	14	8
5 ^c	BMPM	NaAuCl ₄	24	10	48	35	7
6	BMPM	CuBr ₂	4.5	0	53	47	0
7 ^c	<i>i</i> Pr	FeCl ₃	7	15	30	16	4
8 ^c	<i>i</i> Pr	Sc(OTf) ₃	6.5	10	36	18	6
9	<i>i</i> Pr	InCl ₃	5.5	10	58	18	11
10	<i>i</i> Pr	AuCl	8	18	13	13	n.d. ^d
11 ^c	<i>i</i> Pr	NaAuCl ₄	7	10	58	18	7
12	<i>i</i> Pr	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	72	90	0	0	10
13	<i>i</i>Pr	CuBr₂	4.5	0	64	24	0
14	<i>i</i> Pr	CuBr ₂	12	5	63	20	5
		THF					
15	<i>i</i> Pr	CuBr ₂	24	65	12	5	9
		dioxane					
16	<i>i</i> Pr	CuBr ₂ DCE	24	35	38	8	12

^a [(BMPM)₂O] = 1 M or [BMPM-*Oi*Pr] = 1.1 M, [acetal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0.1 M, in acetonitrile unless otherwise noted.

^b Isolated yield, without taking into account conversion.

^c Dichloroethane as the solvent.

^d n.d.: not determined.

led to longer reaction time (entry 14 vs 13). Surprisingly, in dioxane, the reaction turned out to be very slow, and even after a day, the starting acetal **1** was still the major compound together with the monoether **2** (entry 15 vs 13). In a non-coordinating solvent such as dichloroethane, the reaction still proceeded but as expected, slowly although less than in dioxane (entry 16 vs 15). Despite a modest conversion, the monoether **2** was strongly favored under these conditions.

The product of deacetalization, diol **4**, could also be detected in small amounts ($\leq 12\%$) in most cases, except with copper salts in acetonitrile (Table 2, entries 1–5 vs 6). These observations tend to support a direct transprotection for the copper-catalyzed version.

With these results in hand, we then briefly examined the scope and limitation(s) of this copper-catalyzed transprotection (Table 3). Various acetals were thus prepared and submitted to the best conditions we found, that is, with BMPM-*Oi*Pr as the reagent and with 10 mol % of copper dibromide in acetonitrile at room temperature. It is worth noticing that different functional groups have been introduced in the selected acetals in order to look at their compatibility with the reaction conditions.[†]

We first examined the role of the acetal nature in the outcome of this transformation, since it has been showed that ring and substituent sizes of acetal affect their hydrolysis.²² A series of monopivaloyl glycerol, protected with acetals of various sizes, was prepared and engaged in the CuBr₂-catalyzed transprotection. Increasing the size, from dimethyl to diethyl, led to substantial decrease in reactivity, with a significantly lower conversion ($\sim 25\%$) and thus lower yields, but also in selectivity with an equal amount of mono and diBMPM ethers formed (entry 2 vs 1).

[†] Typical procedure: To a solution of acetal (1 mmol) and BMPM*Oi*Pr (316 mg, 1.1 mmol) in dry acetonitrile (1 mL) was added in one portion dried copper dibromide (22.5 mg, 0.1 mmol). The resulting green solution was magnetically stirred under argon at room temperature for 4.5 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and then diluted with ether (15 mL) and water (15 mL). After partitioning, the aqueous layer was extracted three times with ether (15 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After ether evaporation, the residue was then purified by flash chromatography over silica gel.

Increasing rigidity with cyclohexylidene acetal also led to some decrease in reactivity and selectivity, but to a less extent (entry 3). Lowering the size did not increase reactivity nor selectivity (entries 4 and 5), while the simplest acetal seemed too fragile and only led to decomposition under the reaction conditions (entry 6). Surprisingly, shifting from 1,3-dioxolane to 1,3-dioxane restored reactivity and seemed to increase the selectivity, but in favor of the diBMPM ether (entry 7 vs 5).

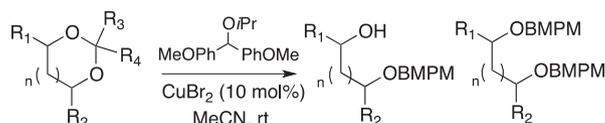
To check the latter point and to invert the reaction course, we investigated the reactivity of benzylidene acetals and acetonide derived from carbohydrates (entries 9–11). It is worth noting that such compounds already exhibit an acetal moiety, potentially leading to competition and opening of the carbohydrate ring. Rewardingly, not only the carbohydrate moiety was preserved but the regioselectivity of the acetal opening was very good and even excellent starting from acetonides. Mostly or almost exclusively was the 6-*O*-monoBMPM product formed, as expected from steric constrain in such 4,6-*O*-benzylidene acetal derived from glucose (entry 11 vs 9, 10).

From these results, we can confirm the proposed mechanism (see Scheme 2). Copper(II) bromide acts as Lewis acid and, upon coordination to the BMPM reagent, provides dimethoxybenzhydryl carbocation and a cuprate. The carbocation could then be trapped by the oxygen atom of the acetal, leading to acetal opening and ultimately to transprotection. Such mechanism also allows to explain the regioselectivity usually observed, based on steric grounds (Scheme 4).

In summary, we have showed that transprotection of acetals to bis(methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers can be efficiently achieved in the presence of copper dibromide as the catalyst at room temperature. Starting from disymmetric acetals, the reaction mostly provides the monoBMPM ether. Furthermore, the reaction is regioselective, producing the less bulky monoBMPM ether. The reaction conditions are also very mild and tolerant to various functional groups, including other protecting groups.

Copper(II) salts are cheap and non toxic Lewis acids; it is thus worth to develop new applications of copper salts in organic syn-

Table 3
Screening of conditions for the acetal to BMPM ether interconversion^a



Entry	Acetal	Mono BMPM	Time (h)	Yield ^b (%) mono:di
1			4.5	88 3:1
2			4	70 ^c 1:1
3			5	78 2:1
4			9	75 ^c 1.5:1
5			9	50 ^d 1.5:1
6			24	Traces ^e -
7			6	61 ^c 1:4
8			7	75 1.4:1
9			7	55 ^c 6:1
10			7	51 ^c 6:1
11			4.5 4	40 ^d 19:1 52 ^f 42:1

^a [BMPM-OR] = 1.1 M, [acetal] = 1 M, [Cu²⁺] = 0.1 M.

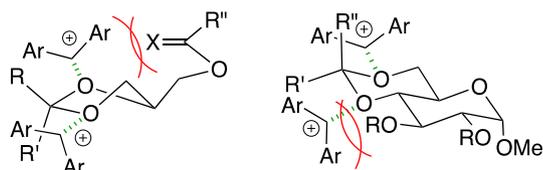
^b Isolated yield.

^c 15–25% of starting material recovered.

^d 30% of starting material recovered.

^e Degradation occurred.

^f Performed in THF.



Scheme 4. Rational for the observed regioselectivity in the present Cu^{II}-catalyzed transprotection of acetals.

thesis.²³ The present interconversion of acetals to BMPM ethers offers a new tool to the chemist palette.

Further work is now in progress to better delineate the scope of this reaction and to extend its application to organic synthesis.

Acknowledgments

The authors thank the 'CNRS' – France and the French Ministry of Research for financial support, as well as the CMEP-Tassili exchange program for support to R.M.. H.H. thanks the University

of Batna – Algeria for financial support. J.O. thanks the FRC – Strasbourg for a PhD fellowship.

References and notes

- (a) *Naturally Occurring Glycosides*; Ikan, R., Ed.; Wiley, 1999; (b) Kren, V.; Martinkova, L. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303–1328; (c) Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99–110.
- Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473.
- Aho, J. A.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440.
- Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed.; G. Thieme: Stuttgart, New York, 2004; Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; J. Wiley & Sons: New York, 2007.
- (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; (c) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- Hong, X.; McGiveron, O.; Kolah, A. K.; Orjuela, A.; Peereboom, L.; Lira, C. T.; Miller, D. J. *Chem. Eng. J.* **2013**, *222*, 374–381. and references therein.
- Perron, F.; Albizati, K. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617–1661.
- Martel, A.; Chewchanwuttivong, S.; Dujardin, G.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1491–1494.
- (a) Suzuki, T.; Kobayashi, K.; Nada, K.; Oriyama, T. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2761–2766; (b) Norsikian, S.; Holmes, I.; Lagasse, F.; Kagan, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5715–5717; (c) Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.*

- 2003, 68, 8723–8725; (d) Poisson, T.; Dalla, V.; Papamicael, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2007**, 381–386.
10. (a) Ganem, B.; Small, V. R. J. *Org. Chem.* **1974**, 39, 3728–3730; (b) Oriyama, T.; Oda, M.; Gono, J.; Koga, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2027–2030; (c) Bosch, M. P.; Petschen, I.; A., Guerrero *Synthesis* **2000**, 300–304; (d) Chandra, K. L.; Saranavan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5309–5311; (e) Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M.; Sanghvi, Y. S. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, 24, 819–822; (f) Asadolah, K.; Heravi, M. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 867–869; (g) Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 435–443; (h) Liu, H.-X.; Wu, Q.-P.; Shu, Y.-N.; Chen, X.; Xi, X.-D.; Du, T.-J.; Zhan, Q.-S. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 2342–2348; (i) Du, T.-J.; Wu, Q.-P.; Liu, H.-X.; Chen, X.; Shu, Y.-N.; Xi, X.-D.; Zhan, Q.-S.; Li, Y.-Z. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1096–1101.
11. (a) Alexakis, A.; Gardette, M.; Colin, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2951–2954; (b) Franck, X.; Figadère, B.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 711–714; (c) Williams, C. M.; Mander, L. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 667–669; (d) Marette, C.; Larrouquet, C.; Tisnès, P.; Deloye, J.-B.; Gras, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6947–6950.
12. Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 101–103.
13. Roos, E. C.; Bernabé, P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Boesten, W. H. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1733–1740.
14. (a) Katritzky, A. R.; Abo-Dya, N. E.; Abdelmajeid, A.; Tala, S. R.; Amine, M. S.; El-Feky, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 596–599; (b) Wehner, J. W.; Lindhorst, T. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 2149–2155.
15. For a review on diarylmethyl derivatives as protecting group, see: (a) Petrusson, S. J. *Chemistry* 2013, 2013, Article ID 183049 (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/183049>); (b) Thornton, M. T.; Henderson, L. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, 45, 395–420.
16. (a) Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J.-P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8895–8899; (b) Bikard, Y.; Mezaache, R.; Weibel, J.-M.; Benkouider, A.; Sirlin, C.; Pale, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10224–10232.
17. Mezaache, R.; Dembélé, Y. A.; Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7322–7326.
18. Specklin, S.; Gallier, F.; Mezaache, R.; Harkat, H.; Dembélé, Y. A.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5820–5823.
19. For a recent review on reductive opening of acetals, see: a) Ohlin, M.; Johnsson, R.; Ellervik, U. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1358–1370.
20. Tan, Z.-P.; Wang, L.; Wang, J. B. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, 11, 753–756.
21. As already showed (see Ref. 17), other copper salts did not gave positive results: CuCl₂ required three times longer reaction time and is around half less efficient than CuBr₂; Cu(OTf)₂ gave very slow reaction, 10 times longer than with CuBr₂ for again half less efficiency; CuSO₄ as well as CuO did not lead to any reaction.
22. (a) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3365–3368; (b) Fedorenko, V. Yu.; Zverev, V. V.; Shtyrlin, Yu. G.; Shaikhutdinova, G. R.; Klimovitskii, E. N. *Zh. Obshch. Khim.* **2002**, 72, 1184–1188; (c) Smith, C. J.; Ali, A.; Balkovec, J. M.; Graham, D. W.; Hammond, M. L.; Patel, G. F.; Rouen, G. P.; Smith, S. K.; Tata, J. R.; Einstein, M.; Ge, L.; Harris, G. S.; Kelly, T. M.; Mazur, P.; Thompson, C. M.; Wang, C. F.; Williamson, J. M.; Miller, D. K.; Pandit, S.; Santoro, J. C.; Sitlani, A.; Yamin, T.-T. D.; O'Neill, E. A.; Zaller, D. M.; Carballo-Jane, E.; Forrest, M. J.; Luell, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2926–2931.
23. *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley: New-York, 2002.

Résumé

La synthèse de molécules complexes repose bien souvent sur un choix judicieux de groupements protecteurs, capables de masquer une ou plusieurs fonctions durant une étape de synthèse. La sélectivité et la compatibilité des conditions de protection et déprotection sont presque toujours la clé d'une synthèse réussie. Il est donc souhaitable et indispensable de développer de nouveaux groupes protecteurs et des conditions d'utilisation les plus douces et sélectives possibles.

Ce travail de thèse réalisé en collaboration avec le laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et de catalyse (Lasyroc) de l'institut de Chimie de Strasbourg (France) s'inscrit dans ce contexte. Notre objectif est de développer de nouvelles conditions de protection et déprotection d'alcools en utilisant de nouveaux groupements protecteurs de type diphénylméthanol (DPMOH) et bis(4-méthoxyphényl)méthanol (BMPMOH).

La première partie de notre travail est consacrée au développement d'un procédé original et efficace basé sur l'utilisation des catalyseurs au palladium et au cuivre dans la protection des alcools avec le diphénylméthanol (DPMOH) et plus particulièrement le 4,4'-diméthoxydiphénylméthanol (BMPMOH). Les éthers de DPM et de BMPM correspondants peuvent également être déprotégés sélectivement dans des conditions similaires en utilisant les mêmes catalyseurs. La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée au développement d'une nouvelle méthode efficace, douce et écologique de transprotection des éthers de silyles et d'acétals en éthers de BMPM. Cette nouvelle interconversion trouvera certainement des applications en synthèse organique, surtout dans le domaine de la synthèse totale de produits naturels.

Mots clés : Protection, déprotection, transprotection, sels de palladium (PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$) ; sels de cuivre (CuBr_2).

Abstract

The syntheses of highly functionalized molecules usually require several steps dealing with the protection and deprotection of those functional groups. The choice of protecting groups is often critical for synthesis success, especially for the total synthesis of complex natural products. For this reason the objective of this thesis is the development of mild and convenient process for protection of alcohols as diphenylmethyl (DPM) and bis(4-methoxyphenyl)methyl (BMPM) ethers, using palladium and copper catalysts. Deprotection could easily be achieved using the same catalysts but in ethanol.

We have further demonstrated in the second part of this thesis that transprotection from silyl and acetals to diarylmethyl ethers can be efficiently achieved in good to high yields using copper dibromide (CuBr_2) as catalyst under very mild conditions and a wide tolerance to other protecting groups.

Copper (II) salts are cheap and non toxic Lewis acids; it is thus worth to develop new applications of copper salts in organic synthesis.

This new transprotection of silyl and acetals to diarylmethyl protecting groups will probably find applications in organic synthesis, especially in total synthesis of natural products.

Key words : Protection, déprotection, transprotection, diphenylméthanol, bis(4-méthoxyphényl)méthanol, palladium catalysts (PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$), copper salts (CuBr_2).

ملخص

تصنيع المركبات ذات البنية المعقدة يرتكز اساسا على الاختيار الحكيم للمركبات الخاصة بحماية الوظائف والذنين لهم القدرة على اخفاء الوظيفة والتقليل من نشاطها في فترة التصنيع. انتقائية وتوافقية شروط تفاعل حماية و وقاية الوظائف ونزع الحماية يعتبر المفتاح الاساسي للتصنيع . فمن المرغوب فيه والضروري تطوير مركبات واقية جديدة و شروط اكثر انتقائية ومحافظة للبيئة لحماية الوظائف الكيميائية .

عمل هذه الاطروحة يندرج في هذا السياق و تم بالتعاون مع مخبر التصنيع العضوي والفعالية لكلية الكيمياء بستراسبورغ فرنسا.

هدفنا من خلال هذا العمل هو تطوير شروط جديدة لحماية وظيفة الكحول ونزع مركبات الوقاية باستعمال مركبات وقائية جديدة من نوع ثنائي فنيل ميثانول و 4,4'-دي (ميثوكسي فنيل) ميثانول و باستعمال شروط بسيطة واكثر انتقائية ونزع هذه المركبات في نفس الشروط البسيطة والمحافظة للبيئة فضلا عن تطوير طريقة جديدة بتعويض مركبات الحماية بمركبات اخرى واقية في نفس الوقت دون المرور بعملية نزع واعادة حماية الوظيفة من جديد.

الجزء الاول من هذا العمل خصص لتطوير تفاعلات جديدة لحماية وظيفة الكحول باستخدام المواد المحفزة مثل املاح البلاديوم والنحاس.

اما الجزء الثاني من هذه الأطروحة فقد خصص لتطوير طريقة ثانية فعالة جديدة في حماية الوظائف الكيميائية عن طريق تعويض مجموعة اثير السليل باثير 4,4'-دي (ميثوكسي فنيل) ميثانول او تعويض مركبات الاسيتال باثير 4,4'-دي (ميثوكسي فنيل) ميثانول حيث هذا النوع من التفاعلات يمكن ان يطبق مستقبلا على تفاعلات تصنيع المركبات العضوية خاصة التفاعلات المتسلسلة للمركبات الطبيعية.

كلمات مفتاح: حماية الوظيفة الكحولية, نزع مركبات الوقاية, تعويض مركب حماية بأخر في وقت واحد, محفزات البلاديوم والنحاس.