

INTRODUCTION

La réaction d'alkylation de Friedel et Crafts est l'une des méthodes de formation des liaisons C-C les plus importantes en chimie organique et est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

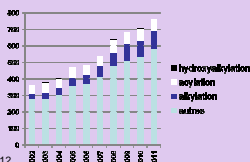
Les réactions de Friedel et Crafts utilisant des aldéhydes ou des cétones en tant que substrats (hydroxyalkylation) ont été moins développées.¹

Le développement des conditions de réactions d'alkylation de Friedel et Crafts permettant une régiosélectivité prévisible est un challenge en synthèse organique²

Les triarylméthanés ont des applications dans la chimie de synthèse, la chimie médicinale et la chimie industrielle. La synthèse des triarylméthanés non symétriques a été peu étudiée. Deux méthodes sont décrites dans la littérature:³

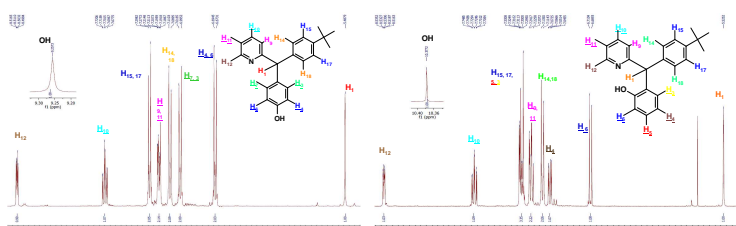
1. Méthode du benzotriazole (Katritzky)
2. Hydroxyalkylation de Friedel et Crafts à partir d'arylcannabinols

n° des publications sur la réaction de Friedel et Crafts entre 2002 et 2011

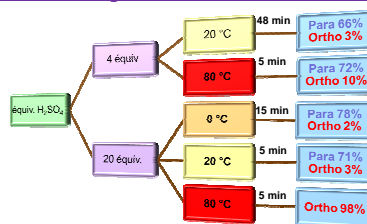


Source Scifinder 2012

Spectres de RMN des produits ortho et para



Bilan du Screening de la réaction entre le carbinol t-Bu et le phénol



La suite de l'étude a été réalisée à 80 °C avec 4 et 20 équiv. de H₂SO₄

II. Extension à d'autres carbinols



R	équiv. H ₂ SO ₄	temps	rdt% para	rdt% ortho
t-Bu	20	5 min	0	98
	4	5 min	72	10
Me	20	5 min	0	45
	4	5 min	63	15
Br	20	5 min	traces	23
	4 + 0,5	2 jours	39	8
Cl	20	5 min	traces	80
	4 + 1	1 jour	5	20
F	20	5 min	traces	64
	4	4 h 30	14	16

→ Conditions de régiosélectivité applicables pour R = Alkyle et R = halogène

→ Pas de réaction avec les carbinols substitués par CF₃ et NO₂

OBJECTIF

Développer une méthode régiosélective efficace pour préparer des triarylméthanés non symétriques via une réaction d'hydroxyalkylation de Friedel et Crafts à partir d'arènes activés en présence de pyridino arylcannabinols.

RESULTATS

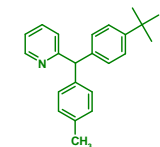
Étude de la réaction d'hydroxyalkylation de Friedel et Crafts appliquée à la synthèse des triarylméthanés⁴

I. Screening de conditions avec le carbinol t-Bu et le phénol



a. Screening de solvants

solvant	temps	équiv. H ₂ SO ₄	rdt% para	rdt% ortho
PhNO ₂	5 min	20	0	98
PhNO ₂	5 min	4	72	10
toluène	1 h	20	0	0
toluène	1 h	4	44	26
DCE	20 min	20	0	46
DCE	5 min	4	35	13
benzène	5 min	20	traces	53
benzène	5 min	4	45	11



→ 98% de produit formé dans le toluène avec 20 équiv. d'acide

→ DCE et benzène : composé para majoritaire avec 4 équiv. d'acide mais rendements faibles

→ Le meilleur solvant est le nitrobenzène

b. Screening de température dans PhNO₂, 20 équiv. H₂SO₄

T °C	temps	rdt% para	rdt% ortho
80	5 min	0	98
20	5 min	71	3
0	15 min	78	2

→ L'augmentation de la température favorise la formation du composé ortho

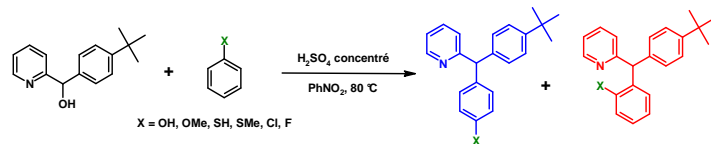
c. Screening du nombre d'équiv. H₂SO₄ dans PhNO₂

équiv. H ₂ SO ₄	temps	T °C	rdt% para	rdt% ortho
2 + 2 = 4	73 h	80	47	11
2 + 2 + 1 = 5	75 h	20	68	36
4	1 h	80	61	22

→ 2 équiv. d'acide pas suffisants

→ à 80 °C avec 4 équiv. → para majoritaire

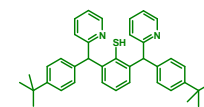
III. Extension à d'autres aromatiques activés



X	équiv. H ₂ SO ₄	temps	rdt% para	rdt% ortho
OH	20	5 min	0	98
	4	5 min	72	10
OMe	20	5 min	0	19
	4	10 min	71	0
SH	20	30 min	26	0
	4	4 h	0	0
SMe	20	5 min	52	0
	4	45 min	66	0
F	20	10 min	75	traces
	4+1	30 h	14	traces
Cl	20	30 min	69	traces
	4+1	48 h	18	traces
NHAc	20	2 h	86	traces
	4+1	28 h	56	traces

→ Conditions applicables à l'anisole. Un effet inverse est observé dans les halogénobenzènes.

→ Les réactions avec les carbinols soufrés ont été réalisées à 20 °C



→ 58% de dimère obtenu avec 4 équiv. d'acide.

CONCLUSION

La méthode décrite dans ce travail a plusieurs avantages:

- Elle est respectueuse des principes de la chimie verte.
- L'utilisation d'un catalyseur bon marché et l'emploi de conditions douces.
- Une bonne régiosélectivité et de bons rendements.
- Des temps de réaction courts et une extension possible à différents substrats.

REFERENCES

1. A. S. Gothelf, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2001**, 854
2. J. Le Bras, J. Muzart, *Tetrahedron.* **2007**, 63, 7942
3. S. K. Das, Shagufat, G. Panda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3097
4. M. Sylla, C. Rampal, C. Ferroud, *en préparation*, **2012**