

ORTHO-HYDROXYLATION SELECTIVE DES PHENOLS :

II - UN NOUVEAU SYSTEME CATALYTIQUE A CARACTERE PREPARATIF .

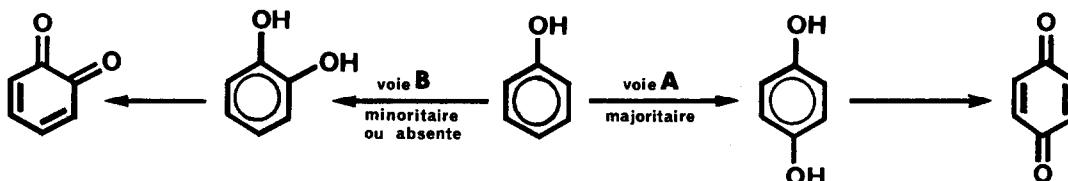
Patrice CAPDEVIELLE et Michel MAUMY

Laboratoire de Recherches Organiques de l'ESPCI

(CNRS - ERA n°170) - 10 rue Vauquelin, 75231 - PARIS CEDEX 05

**Abstract** : A direct synthetic transformation of phenols into copper(II) catecholates (i.e. catechols) is described, which involves a copper-catalyzed activation of molecular oxygen. The mechanism and scope of this new reaction are discussed.

Les réactifs couramment utilisés en synthèse pour oxyder les phénols conduisent de façon prépondérante, selon la voie A, aux hydroquinones<sup>1</sup> (ou aux parabenzoquinones) ; les catéchols ne sont que d'éventuels produits secondaires de ces réactions (voie B).

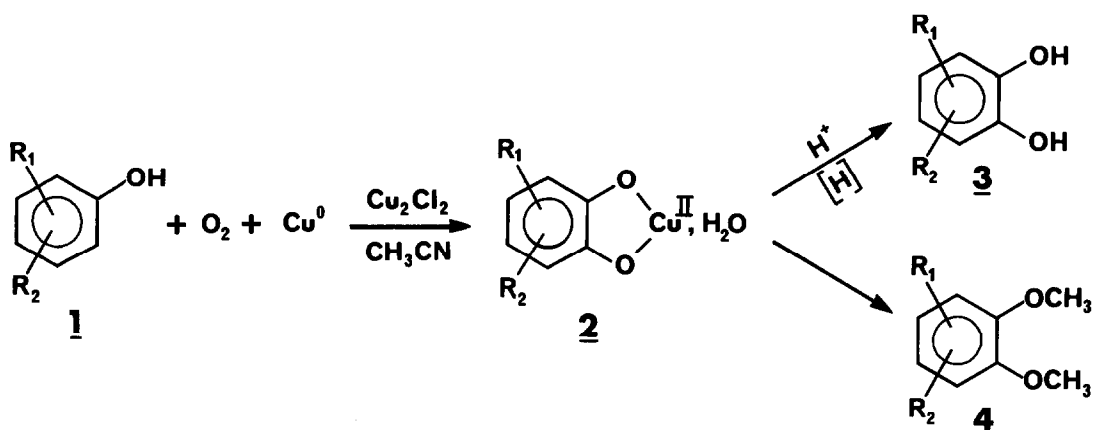


en outre, les ortho-benzoquinones qui résultent de l'oxydation ultérieure des catéchols sont des composés généralement très peu stables donc difficilement isolables.

Les auteurs qui ont tenté d'hydroxyler les phénols en ortho par divers systèmes :  $[O_2/\text{complexes de Cu}^I \text{ ou } Cu^{II}]$  se sont trouvés confrontés à l'extrême sensibilité (dans les conditions de leurs réactions) des ortho-quinones produites et donc aux réactions ultérieures qu'elles subissent : soit de substitution par les coordinats aminés du cuivre<sup>2</sup>, soit d'oxydation avec coupure du noyau aromatique en dérivés muconiques<sup>3,4</sup>.

Nous avons mis au point<sup>5</sup> une méthode d'oxydation des phénols qui conduit sélectivement aux catéchols en activant l'oxygène moléculaire au moyen de sels cuivreux, ce qui, de toute évidence, réalise un modèle chimique simple des tyrosinases<sup>6</sup>.

**Principe** : L'oxydation des phénols est effectuée dans l'acétonitrile, entre 0 et 50°C (suivant l'oxydabilité des phénols **1**) en présence de quantités réellement catalytiques ( $5 \cdot 10^{-2}$  équivalent) de chlorure cuivreux ( $Cu_2Cl_2$ ) et consomme de l'oxygène et du cuivre métallique ( $Cu^0$ ) suivant l'équation :



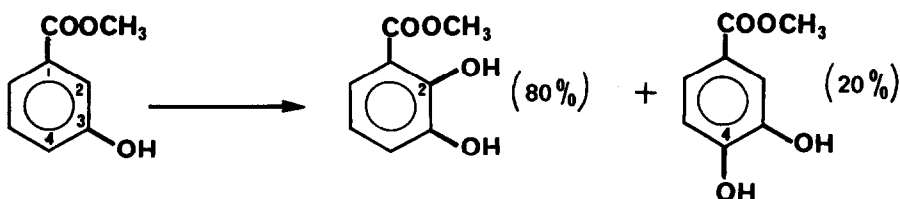
Elle permet de transformer directement les phénols **1** en sels cuivriques **2** des catéchols correspondants, composés isolables qui peuvent être décomposés dans un deuxième temps, pour libérer les catéchols **3** par acidification ou réduction (suivant l'oxydabilité du catéchol).

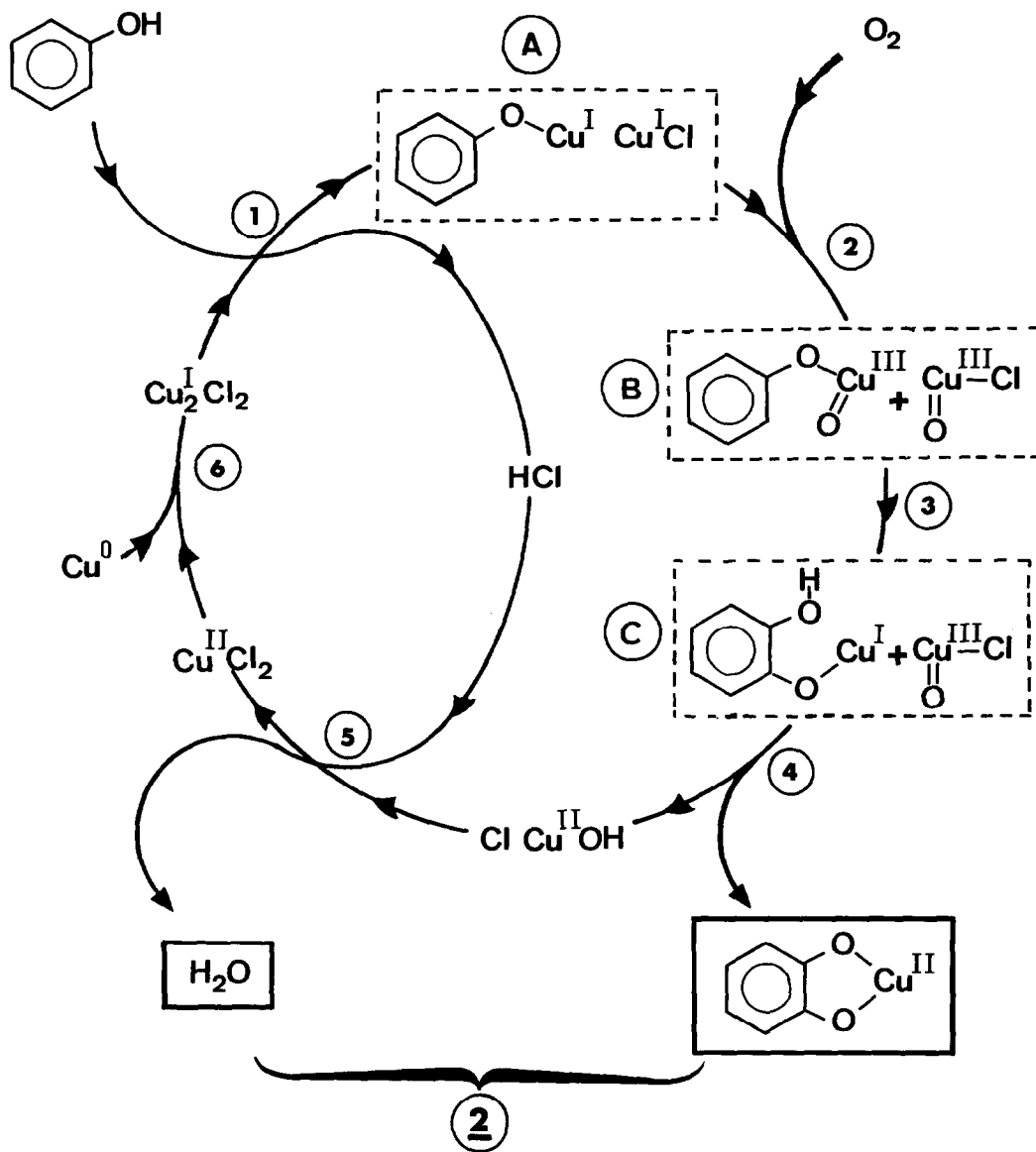
La nouveauté la plus remarquable de cette méthode est sa totale sélectivité : elle ne produit pas du tout d'hydroquinones. Elle est rendue possible par la stabilité des catécholates cuivriques **2** dans les conditions de la réaction (où les catéchols eux-mêmes subiraient des réactions d'oxydation ultérieures) et elle représente le premier procédé à caractère réellement préparatif de transformation directe des phénols en catéchols.

Cette méthode permet également le passage direct des phénols aux diméthoxy-1,2 benzènes **4** par traitement in situ des sels cuivriques **2** par les agents alkylants (comme le sulfate de méthyle par exemple) en présence d'une base telle que le carbonate de sodium.

La réaction couvre un vaste champ d'application : les groupes substituants  $R_1$  et  $R_2$  du noyau aromatique peuvent être de natures très diverses : par exemple cette oxydation s'applique avantagieusement aux phénols très oxydables comme les alkyl [ $R_1$  et/ou  $R_2 = CH_3$ , t-butyle] ou les alcoxy [ $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{para-}OCH_3$ ] phénols, au phénol lui-même [ $R_1 = R_2 = H$ ], mais également à des phénols moins oxydables [ $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{para ou méta-CHO, -COR, -COOR...}$ ]. Dans ces derniers cas, les phénols peuvent se soustraire partiellement à l'ortho-hydroxylation en donnant des sels cuivriques stables ; néanmoins, comme dans le cas général, les rendements en produits transformés sont de l'ordre de 70 à 90 %.

Il est intéressant de noter que dans le cas des phénols dissymétriques dont les deux sommets ortho sont libres (par exemple l'hydroxy-3 benzoate de méthyle) le sommet ortho le plus électronégatif (ici le sommet 2) est hydroxylé de façon prépondérante, ce qu'on pouvait attendre d'une attaque électrophile du noyau aromatique.





Cycle catalytique de l'ortho-hydroxylation des phénols.

Mécanisme de réaction : Nous pouvons tout d'abord écarter l'idée selon laquelle l'ortho-hydroxylation des phénols résulterait d'une évolution de leurs dérivés cuivriques ( $\Phi\text{-O-Cu}^{\text{II}}\text{-X}$ ) car nous avons réalisé des préparations indépendantes de ces intermédiaires <sup>7</sup> et constaté soit qu'ils évoluent, en général, vers des produits totalement différents des catéchols, soit qu'ils restent parfaitement stables (quand le noyau aromatique est porteur de groupes électro-attracteurs). Dans ces derniers cas, le système oxydant que nous décrivons est pourtant capable d'hydroxyler les sommets ortho de ces phénols, ce qui implique, de toute évidence, l'intervention d'un oxydant plus énergique que  $\text{Cu}^{\text{II}}$ .

L'article précédent <sup>6</sup> contribue largement à éclairer le mécanisme de l'ortho-hydroxylation sélective : nous y avons mis en évidence que l'autoxydation des phénates cuivreux conduisait initialement à la formation de catécholates cuivreux.

La première étape du mécanisme que nous pouvons proposer (réaction 1 du schéma général) est la formation du phénate cuivreux (A) et de HCl à partir du phénol et du chlorure cuivreux  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  (catalyseur). L'autoxydation de ce phénate cuivreux selon les réactions 2 et 3 conduit au catécholate cuivreux du stade (C) ; nous avons discuté en détail, dans l'article précédent <sup>6</sup>, la formation des intermédiaires comportant du cuivre trivalent (stade (B)) et leur évolution par réaction cyclique d'oxydation du noyau aromatique. Les deux espèces présentes en (C) évoluent selon la réaction d'oxydo-réduction 4, du type :  $\text{Cu}^{\text{I}} + \text{Cu}^{\text{III}} \rightarrow 2 \text{Cu}^{\text{II}}$  qui aboutit à deux espèces cuivriques : le catécholate cuivrique (2) stable et isolable et  $\text{Cl-Cu}^{\text{II}}\text{-OH}$ , espèce basique qui neutralise HCl (formé à l'étape 1) selon la réaction 5 en donnant  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ . Ceci assure la nature catalytique de la réaction car le cuivre métallique ( $\text{Cu}^0$ ) réagit alors (dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) avec  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$  selon la réaction 6 en régénérant le catalyseur  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ , comportement qui a pu être vérifié indépendamment.

Ce procédé d'hydroxylation directe des phénols en catéchols remplace avantageusement les méthodes classiques indirectes qui exigent un blocage préalable de la position para puis l'introduction en ortho d'un groupe fonctionnel (halogène, acétyle, nitro...) à transformer ultérieurement en hydroxyle.

De même que les tyrosinases jouent un rôle essentiel dans la biosynthèse de nombreux neuro-médiateurs catécholiques, le système réactionnel que nous décrivons permet un accès synthétique direct à ces classes de composés d'intérêt pharmacologique.

#### Bibliographie

1. C. GRUNDMANN, Houben-Weyl, t. VII, 3b, p. 15, G. Thieme Verlag éd., Stuttgart (1979).
2. W. BRACKMAN et E. HAVINGA, Rec. Trav. Chim. 74, 937 ; 1021 ; 1070 ; 1100 et 1107 (1955).
3. J. TSUJI et H. TAKAYANAGI, J. am. chem. Soc. 96, 7349 (1974) ; Tetrahedron Letters, 1365 (1976) ; Tetrahedron, 34, 641 (1978).
4. M.M. ROGIĆ, T.R. DEMMIN et W.B. HAMMOND, J. am. chem. Soc. 98, 7441 (1976) ; M.M. ROGIĆ et T.R. DEMMIN, J. am. chem. Soc. 100, 5472 (1978) ; T.R. DEMMIN, M.D. SWERDLOFF et M.M. ROGIĆ, J. am. chem. Soc., 103, 5795 (1981).
5. M. MAUMY, P. CAPDEVIELLE, P. DOSTERT et M. LANGLOIS, Brevet français n° de dépôt 81 08796 (4 mai 1981).
6. P. CAPDEVIELLE et M. MAUMY, Tetrahedron Letters, ... (1982) (article précédent).
7. P. CAPDEVIELLE et M. MAUMY, Tetrahedron (à paraître).

*Ce travail a pu être réalisé en partie grâce à l'attribution du prix Jean LANGLOIS 1981.*

(Received in France 15 February 1982)