

ADS DE CHIMIE

THÈME : LA PHOTOCHEMIE EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Photochimie en synthèse organique », p 6 à 13, l'Actualité Chimique n°317, mars 2008.

Article n°2 : « Les réactions photochimiques à l'échelle industrielle », p 19 à 27, l'Actualité Chimique n°436, janvier 2019.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « les réactions photochimiques en synthèse organique » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Synthèse par voie photochimique

Introduction

Henri Bouas-Laurent, coordinateur

La synthèse est la mise en commun d'éléments (atomes ou groupes d'atomes) pour former un ensemble plus complexe ; elle s'oppose à l'analyse ou à la dégradation. Les articles qui suivent ont en commun la synthèse de substances essentiellement organiques ou inorganiques utilisant un rayonnement photonique. Néanmoins, les domaines, organique et inorganique (au moins dans ce qui va suivre), présentent des différences notables : nature des sources lumineuses, appareillage et mise en œuvre, méthodes d'analyse et caractérisation.

Dans le cas de la chimie organique, il faut noter les caractéristiques suivantes :

- le rayonnement utilisé est issu de lampes « classiques » émettant dans la partie UV-visible du spectre ; elles sont en général polychromatiques et conduisent à des réactions monophotoniques ;
- les composés de départ sont portés dans un état électroniquement excité et les réactions qui s'ensuivent n'ont généralement pas lieu dans un « état chaud » (état fondamental vibrationnellement excité) ;
- les étapes photochimiques sont souvent incluses dans une stratégie de synthèse d'une molécule cible plus ou moins complexe ;

- les produits sont isolés et identifiés par les méthodes analytiques et spectroscopiques plus spécialement utilisées en chimie organique (distillation, cristallisation, chromatographie, infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

D'autre part, la **photochimie inorganique** se distingue par les points suivants :

- le rayonnement utilisé est produit par un laser à CO₂ et se situe dans la partie infrarouge du spectre électromagnétique ; les réactions observées mettent souvent en jeu des absorptions multiphotoniques ;
- les précurseurs, gazeux ou liquides, sont amenés dans des états vibrationnellement excités, puis leur dissociation conduit à la formation de matériaux de tailles nanométriques ;
- les produits sont caractérisés par les méthodes usuelles des solides inorganique (rayons X, IR, BET).

Pour plus de clarté, il nous a donc semblé préférable de présenter séparément ces deux aspects de la synthèse, sous les rubriques suivantes : « Photochimie en synthèse organique » et « Synthèse par photolyse laser ».

Photochimie en synthèse organique

Norbert Hoffmann, Jean-Claude Gramain et Henri Bouas-Laurent

Résumé	Une multitude de réactions photochimiques sont utilisées comme étapes-clés pour simplifier la synthèse organique et contribuent au développement de la chimie verte. Les exemples décrits illustrent les progrès accomplis dans la préparation de produits à forte valeur ajoutée et en techniques de mise en œuvre.
Mots-clés	Photoaddition, photooxygénation, photoélectrocyclisation, transfert électronique photoinduit, réacteurs photochimiques.
Abstract	Photochemistry in organic synthesis A multitude of photochemical reactions are used as key-steps in order to simplify organic syntheses and contribute to the development of green chemistry. The selected examples illustrate progress accomplished in the preparation of added value substrates and in photochemical engineering.
Keywords	Photoaddition, photooxygenation, photoelectrocyclization, photoinduced electronic transfer, photochemical reactors.

La chimie organique s'est beaucoup développée au XIX^e siècle. Au début du XX^e siècle, Adolf von Baeyer, sans doute impressionné par les progrès auxquels il avait lui-même brillamment contribué, proclamait : « *Le champ de la chimie est épuisé.* » La suite des événements a prouvé qu'il

n'en était rien, mais plutôt que le savant avait perdu son imagination créatrice. Un regard superficiel pourrait donner l'impression de saturation pour la photochimie organique, mais l'abondance et la qualité des publications récentes montrent le contraire [1].

Le thème des « nouvelles voies photochimiques en synthèse organique » a été traité dans le numéro spécial de *L'Actualité Chimique* paru en 1994 [2]. Depuis quinze ans, la communauté scientifique est en phase d'exploitation de la moisson des réactions découvertes dans les années 1960-90 grâce à une meilleure connaissance des mécanismes et aux progrès techniques dans la purification et la caractérisation des produits. Ceci a conduit, entre autres, à classer les réactions en grands types comme dans l'état fondamental : addition, élimination, isomérisation, oxydoréduction, etc. ; cela permet, comme nous le verrons, de formaliser leur présentation.

Il faut souligner certaines caractéristiques importantes de la photochimie. Ainsi, comme la molécule excitée possède un excès d'énergie, la voie photochimique convient le plus souvent pour préparer des molécules tendues, mono- ou polycycliques. En effet, l'activation réactionnelle se fait sans apport de chaleur car l'irradiation affecte sélectivement une partie de la molécule (le chromophore) qui est porté dans un état électroniquement excité et non dans un état vibrationnellement excité de l'état fondamental. Cette propriété est un atout majeur pour le développement de la chimie verte.

Les réactions photochimiques permettent la formation d'une ou plusieurs liaisons C-C, cycliques ou non, tout en évitant dans de nombreux cas la mise en place de groupes activateurs ou protecteurs et la formation de sous-produits. Elles sont le plus souvent régio- et stéréospécifiques et tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels. Ces divers avantages se traduisent par une diminution du nombre d'étapes par rapport aux stratégies de l'état fondamental.

Enfin, certaines réactions amorcées photochimiquement possèdent un rendement quantique (nombre de molécules produites pour l'absorption d'un photon) très largement supérieur à 1. Ce sont essentiellement elles qui sont exploitées dans l'industrie. L'aspect industriel, traité en 1994 [2], ne sera pas abordé dans ce qui suit.

Dans la littérature récente, on observe en particulier une tendance marquée à l'amélioration de la stéréosélectivité des photoproduits et l'utilisation croissante des réactions organométalliques, de la photodéprotection des groupements réactionnels et des réactions par transfert monoélectronique.

Après des considérations sur les techniques et les définitions élémentaires, cet article montre par quelques exemples significatifs comment la photochimie peut simplifier et améliorer la synthèse organique. Il est complété par un chapitre sur de récents progrès techniques. Les références à la littérature sont postérieures à 1990-1994, pour la majorité, comprises dans la période 2000-2005.

Considérations générales : techniques élémentaires, définitions fondamentales

Les premières réactions photochimiques (non biologiques) de synthèse ont été effectuées par exposition au soleil des échantillons sur le toit des laboratoires ou sur le rebord des fenêtres. Comme l'intensité de la source est variable, on utilise aujourd'hui, dans l'industrie comme au laboratoire, des lampes commerciales de puissance variable émettant dans l'UV (basse pression) ou l'UV-visible (haute et moyenne pression) [2-3]. De nombreux réacteurs

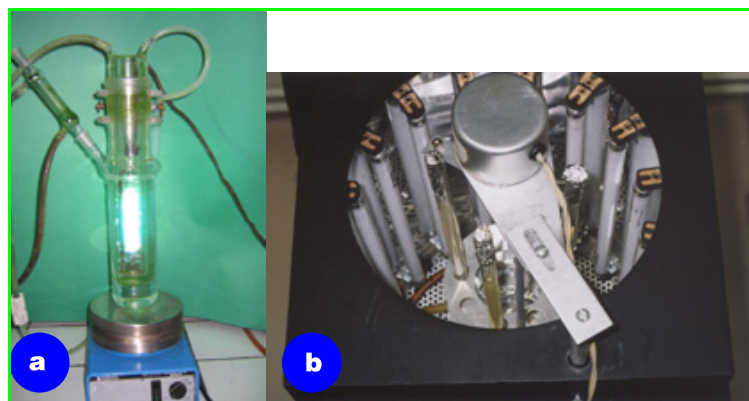


Figure 1 - a) Réacteur à lampe plongeante à vapeur de mercure.

Le manchon à double paroi qui permet le refroidissement (irradiation interne) est en quartz pour lampe à basse pression ($\lambda = 254$ nm) et en Pyrex pour lampe à haute pression ($\lambda > 320$ nm). Réacteur réalisé par M.W. Möller, verrier à Zürich, sur des plans du Pr. K. Schaffner, voir aussi [2-4].

b) Réacteur de type Rayonet.

Southern New England Ultra Violet, Brandford CT, E.-U., www.rayonet.org.

Des lampes à basse pression possédant différentes couches fluorescentes sur les parois sont utilisées. Il existe quatre jeux de lampes dont l'émission est centrée à $\lambda = 254, 300, 350$ et 420 nm. L'échantillon est placé au centre (irradiation externe).

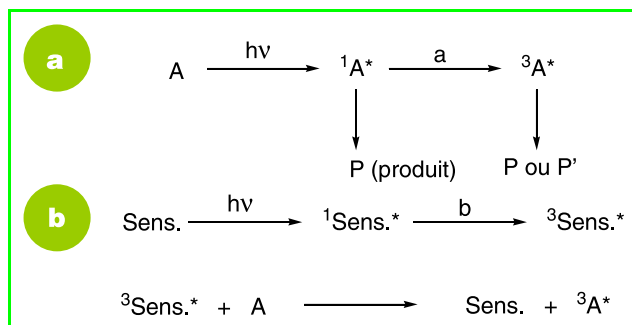
commerciaux mettent en œuvre des lampes plongeantes, munies de filtres en verre ou en quartz, et permettent le passage d'un fluide de refroidissement (dans un serpentier transparent au rayonnement de la lampe), ainsi qu'un dégazage par barbotement de gaz inerte (azote, argon) (figure 1).

Avant de procéder à une réaction photochimique, il est indispensable de connaître le spectre d'absorption électronique des substances à irradier. Cela permet de sélectionner la lampe adéquate et les bandes passantes (grâce à un ou plusieurs filtres) parmi les radiations polychromatiques des sources lumineuses. Comme les lampes produisent souvent de la chaleur, il est utile de refroidir les réacteurs. Enfin, le « dégazage » est destiné à priver le milieu d'oxygène car celui-ci désactive les états excités par un processus physique bimoléculaire, surtout ceux qui possèdent une grande durée de vie, comme l'état triplet. L'oxygène peut aussi réagir avec le substrat pour conduire à des sous-produits indésirables, sauf si on veut réaliser une photooxygénation ; dans ce cas, l'oxygène est un réactif que l'on fait barboter dans le milieu pendant la durée de l'irradiation.

Les conditions techniques sont plus amplement développées dans plusieurs ouvrages consacrés à la synthèse [3]. Il existe aussi des publications spécifiquement destinées à des montages de travaux pratiques pour les étudiants [4].

Les réactions photochimiques peuvent être **directes** (sans addition d'une substance appelée sensibilisateur) ou **sensibilisées** ; dans ce cas, fréquent, le sensibilisateur (Sens.) absorbe les photons et transmet ensuite son énergie au substrat (A) qui subit la réaction (figure 2) [5].

La recherche dans le domaine de la synthèse asymétrique par voie photochimique est stimulée par la nécessité d'obtenir les énantiomères « R » ou « S » purs, en vue des applications biologiques. Mais on n'obtient pas toujours 100 % de l'un des énantiomères. L'efficacité de la synthèse est caractérisée (en plus du rendement chimique) par l'excès énantiomérique (ee), défini par l'expression : $ee = [R] - [S] / [R] + [S]$. Ainsi, un mélange de 80 % de « R » et 20 % de « S » correspond à un ee de 60 % (il y a 40 %

Figure 2 - a) **Réaction directe.**

L'état singulet ${}^1A^*$ peut conduire à un produit P (exemple de réaction monomoléculaire) ; l'état triplet ${}^3A^*$ peut engendrer P ou un autre produit P'. Mais il arrive souvent que le passage (a) du singulet au triplet soit inefficace. On utilise alors un sensibilisateur (figure 2b).

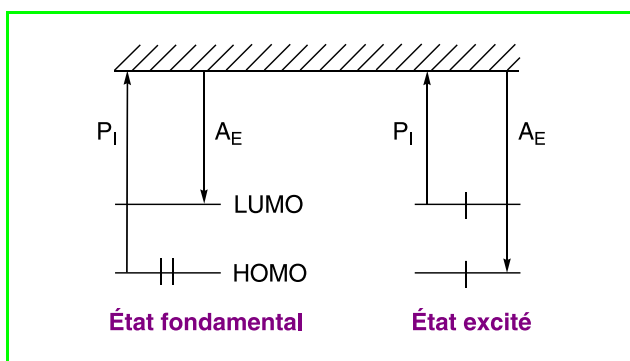
b) **Réaction sensibilisée.**

Le sensibilisateur (Sens.) est choisi pour le grand rendement quantique ($b \approx 0,9$ à 1) avec lequel son état triplet est peuplé et son inertie chimique par rapport à A. ${}^3A^*$ donne le produit P ou P'.

Un sensibilisateur peut être nécessaire aussi dans d'autres cas, comme dans les transferts électroniques photoinduits [2]. Voir paragraphe « Transfert d'électron photoinduit : un nouvel exploit des ions radicaux ».

de racémique ($\pm$). Dans le cas où l'on obtient deux diastéréomères, l'excès diastéréomérique (ed) se définit de façon analogue.

Le succès des transferts monoélectroniques (réaction d'oxydoréduction) [6] par voie photochimique provient du fait qu'un état excité est plus facile à oxyder et à réduire que l'état fondamental, comme illustré de façon très simplifiée sur la figure 3.

Figure 3 - Illustration schématisée de la diminution du potentiel d'ionisation (P_I) et de l'augmentation de l'affinité électronique (A_E) lors du passage de l'état fondamental à l'état excité d'un substrat à l'état gazeux.

Avant d'aborder l'étude particulière des types de réactions sélectionnées, signalons certains ouvrages très utiles qui traitent de réactions les plus diverses [1, 7].

Développements récents

Photocycloaddition

Photocycloaddition [2+2] :

contribution décisive à la synthèse de produits à forte valeur ajoutée ou à fort contenu énergétique

• Molécules complexes à forte valeur ajoutée

Une des réactions les plus appliquées en synthèse organique est la photocycloaddition [2+2] entre une cétone

ou un ester α,β -insaturé et un alcène, un alcyne ou un allène [8]. La réaction peut être amorcée par absorption de lumière par la cétone α,β -insaturée ; dans le cas des esters α,β -insaturés, la réaction sensibilisée est préférée. La réaction est souvent effectuée dans l'acétone qui joue le rôle de solvant et de sensibilisateur. Ce dernier absorbe la lumière et transfère son énergie sur le composé de départ de la réaction. Comme l'exemple suivant le montre, cela permet la construction de structures complexes en une seule étape, sans utilisation de réactifs coûteux et toxiques, et ainsi de simplifier considérablement la synthèse totale de ces produits naturels.

La photocycloaddition [2+2] sensibilisée de la lactone α,β -insaturée **1** amène directement au produit tétracyclique **2** contenant une entité cyclobutane. Cette réaction est actuellement étudiée en vue d'une application à la synthèse totale de la solanoéclépine A (figure 4) [9], produit naturel qui contrôle l'éclosion des nématodes de germes de pommes de terre. Dans l'agriculture, les produits d'une telle activité biologique peuvent d'être utilisés pour le combat écologique contre les animaux nuisibles.

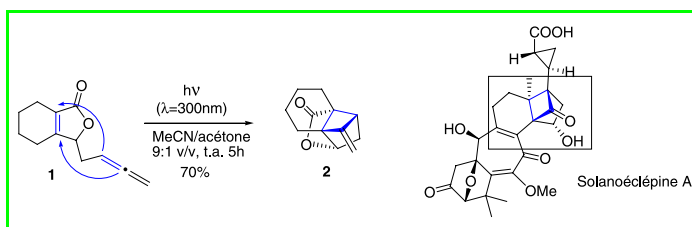


Figure 4 - Synthèse de la solanoéclépine A.

Le contrôle de la stéréosélectivité des réactions photochimiques est particulièrement étudié [10]. Dans la réaction intramoléculaire de **3**, la chiralité peut être induite par le greffage d'un chaînon chiral énantio pur (figure 5) [11]. Une bonne stéréosélectivité est observée bien que l'information chirale soit faiblement exprimée et éloignée du centre réactionnel. L'information chirale du chaînon chiral (marqué en rouge) est donc efficacement transférée sur le cyclobutane. La réaction peut être appliquée à la synthèse asymétrique du sesquiterpène italicène ou de ses stéréoisomères. Ce composé peut être utilisé comme parfum et il possède des activités insecticides.

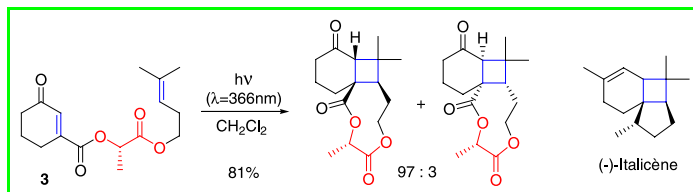


Figure 5.

La photocycloaddition [2+2] peut être effectuée également avec une cétone et un alcène (réaction de Paternò-Büchi). Les produits de cette réaction sont des oxétanes, intermédiaires de synthèse adaptables. Les oxétanes **6a,b** résultent d'une réaction de Paternò-Büchi entre le dihydropyrrol **4** et le benzaldéhyde **5** (figure 6). L'isomère **6a** a été facilement transformé en (+)-preussine [12]. Cet alcaloïde est isolé de *Aspergillus ochraceus* et possède des activités fongicides.

• Les ladderanes : espaceurs linéaires rigides à fort contenu énergétique

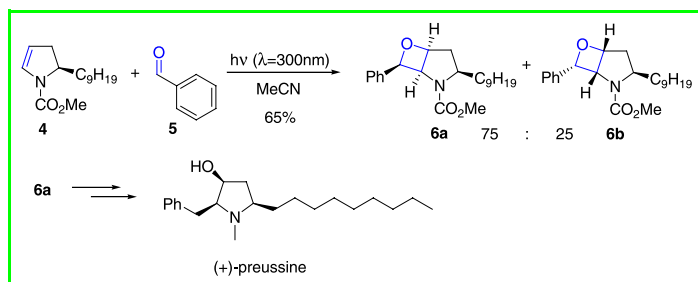


Figure 6.

Les ladderanes [13a] sont des molécules dont la forme rappelle celle d'une échelle (de l'anglais *ladder*), ou plutôt d'un escalier ; un [n] ladderane ($n > 2$) est constitué de n motifs cyclobutane fusionnés à jonction anti-cis, comme représenté dans la *figure 7*. L'intérêt de ces systèmes, inconnus jusqu'à une date récente, provient de leur propriété d'espaces linéaires rigides permettant de faire varier la distance entre deux motifs moléculaires fonctionnels ; incorporés dans des polymères, ils pourraient contribuer à moduler leurs propriétés physiques. En outre, ces liens « riches en énergie », à cause de la tension stérique des cyclobutanes accolés, peuvent également modifier les propriétés thermodynamiques des matériaux.

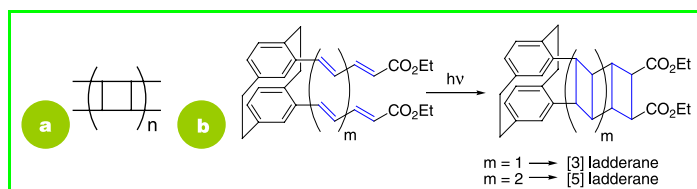


Figure 7.

Les premières synthèses de ladderanes ont été réalisées par Mehta *et coll.* en exploitant l'aptitude à l'oligomérisation d'un diester du cyclobutadiène [13b]. Une stratégie voisine a été utilisée par Warrenner *et coll.* [13c].

Il est bien connu que les états électroniquement excités sont plus aptes à la synthèse de molécules tendues [1-5] que les états fondamentaux ; c'est pourquoi les cyclobutanes sont souvent obtenus par photocycloaddition [2+2]. Il était donc imaginable de faire réagir deux polyènes (tout *trans*) conjugués, maintenus en vis-à-vis par une mâchoire rigide : le [2.2] paracyclophane. La synthèse de ces systèmes polyènes (à partir du [2.2] paracyclophane commercial, avec un rendement d'environ 60 %) a permis d'obtenir, par irradiation en solution, les [3] et [5] ladderanes purs [14] (*figure 7*). Le même concept a été appliqué à l'état solide pour obtenir aussi des [3] et [5] ladderanes à groupes pyridines terminaux [15] ; dans ce cas, le rôle de pince est tenu par le 5-méthoxyrésorcinol qui engage deux liaisons H avec les groupes pyridines, maintenant les deux polyènes à une distance $< 4 \text{ Å}$, favorable à la photocycloaddition. Celle-ci se produit avec un rendement quantitatif (la purification est facile), *figure 8*.

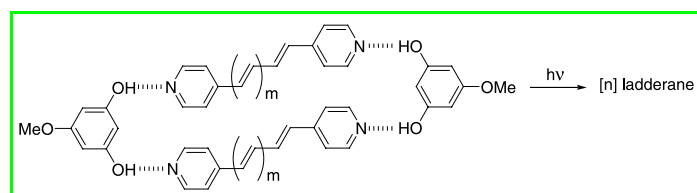


Figure 8.

Il apparaît ainsi que la voie photochimique offre une alternative efficace aux méthodes de préparation à l'état fondamental, même si elles ne conduisent pas aux mêmes produits.

En parallèle, Corey a réalisé la synthèse totale d'un lipide en C_{20} , contenant une séquence ladderanes, découverte récemment dans certaines bactéries anaérobies. Cette synthèse comprend deux étapes clés photochimiques mettant en jeu une élimination d'azote [16].

Photocycloaddition du benzène et de ses dérivés. Synthèse en une étape de molécules polycycliques à activité pharmaceutique (anticancéreux, antiviraux, antiparkinsoniens)

De nombreuses réactions des composés aromatiques à l'état fondamental sont caractérisées par la restitution de l'aromaticité dans les produits finaux. Ainsi, la substitution électrophile est la réactivité la plus caractéristique de ces composés. À l'état excité cependant, ils ont une forte tendance à perdre ces propriétés. Les réactions les plus caractéristiques dans ce cas sont certainement les photocycloadditions des alcènes sur les composés aromatiques électroniquement excités [17]. La photocycloaddition [3+2] a été la plus étudiée et la version intramoléculaire a été fréquemment appliquée en synthèse organique [18]. Le mécanisme de la réaction est résumé dans la *figure 9*, *équation 1*. La partie aromatique de la molécule **7** est excitée par absorption de la lumière. L'addition de l'alcène a lieu sur les positions 2,6 du cycle benzénique (**7**) et l'intermédiaire **I** est formé. Cet intermédiaire biradicalaire singulet possède aussi un caractère zwitterionique. Le produit final **8** est obtenu par la formation d'une troisième liaison. Le composé **9** réagit uniquement par photocycloaddition [3+2] (*figure 9*) [19]. Les adduits **10a,b** ont été isolés avec un bon rendement. Ces structures ressemblent à celles de l'aphidicoline et à la stémodinone. Certains dérivés de ces composés possèdent des activités anticancéreuses ou peuvent être appliqués contre les parasites de la leishmaniose*.

La photocycloaddition [2+2] est moins fréquemment observée avec la même famille de composés. Ceci est dû à la faible stabilité des adduits : en effectuant la réaction en milieu acide, les adduits primaires de la photocycloaddition [2+2] peuvent être transformés en produits finaux stables par des réactions acidocatalysées. Le dérivé du résorcinol **11**

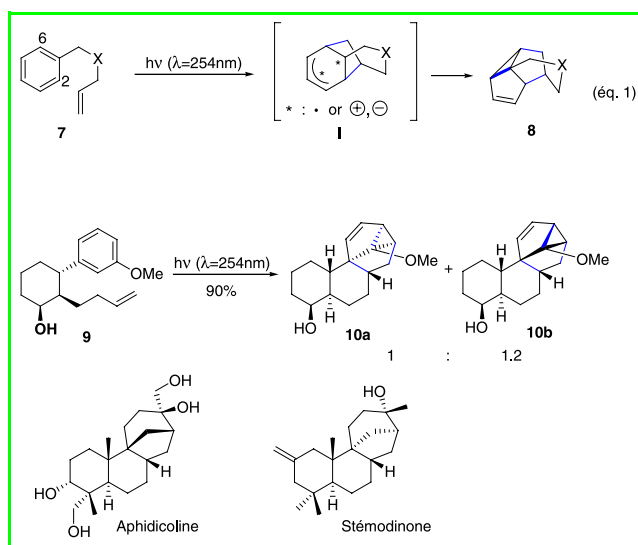


Figure 9.

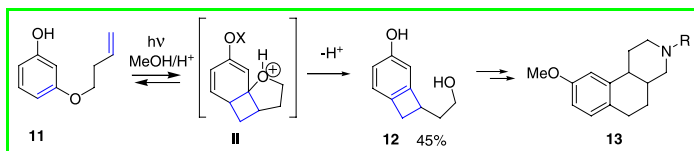


Figure 10.

est transformé principalement en adduit intermédiaire **II** (figure 10) [20]. Celui-ci se réarrange en benzocyclobutène **12**, intermédiaire de synthèse intéressant. Par exemple, **12** a été transformé en tricycle azoté **13** possédant une affinité au niveau des récepteurs de la dopamine. Des maladies telles que certaines formes de la schizophrénie ou la maladie de Parkinson sont attribuées à des perturbations du taux de ce neurotransmetteur.

Comme indiqué précédemment, ces réactions permettent la synthèse en une étape de structures complexes à partir de composés de départ simples. Ainsi, le dérivé de l'aldéhyde salicylique **14** fournit intermédiairement l'hydroxyquinodiméthane **III** (figure 11) [21]. Celui-ci est piégé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Ensuite, le composé **15** est facilement transformé en 5-épi-hamigérane A et 5-épi-4-bromohamigérane B. On remarque que **15** possède déjà la constitution complète du produit cible. La structure de ces produits est liée à celle de produits isolés de l'éponge *Higera taragensis*. Les activités biologiques de ces composés vont d'une cytotoxicité modérée contre les cellules leucémiques P-388 à une forte activité antivirale.

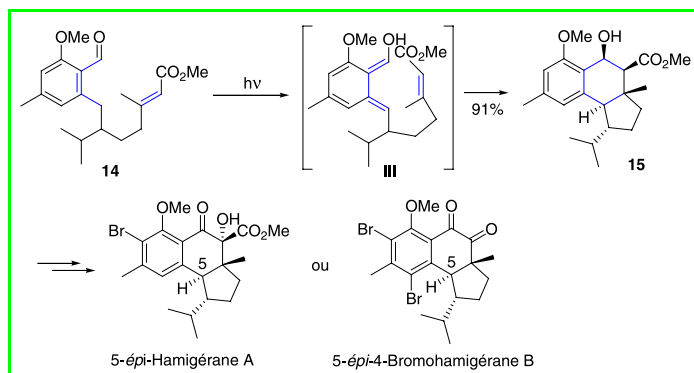


Figure 11.

Photooxygénation : nouveaux types d'antipaludiques analogues de l'artémisinine (médecine chinoise traditionnelle)

Comme dans le cas de nombreuses réactions photochimiques, la photooxygénation permet des transformations pratiquement impossibles avec des réactions à l'état fondamental. Dans l'industrie, ces réactions sont appliquées à la fabrication de parfums et d'arômes par oxydation des terpènes ou des terpénols [22]. L'oxygène singulet (S_1) engendré par sensibilisation est beaucoup plus réactif que l'oxygène à l'état fondamental (T_0) (figure 12, équation 2) [23]. Du fait de la faible différence d'énergie entre les deux espèces T_0 et S_1 (22,5 kcal.mol⁻¹), des colorants peuvent être utilisés comme sensibilisateurs (sens). Les photooxygénations peuvent donc être effectuées avec de la lumière visible, et plus particulièrement avec de la lumière solaire [22, 24]. Avec les alcènes possédant un H allylique, l'oxygène singulet effectue, par exemple, une éne-réaction pour former des hydroperoxydes (équation 3).

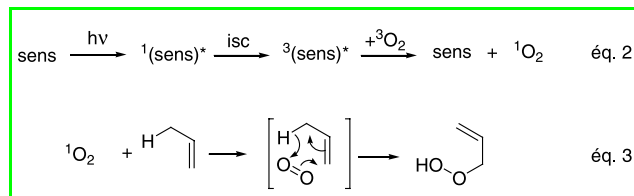


Figure 12.

Récemment, la photooxygénation (et en particulier la éne-réaction) a été appliquée à la synthèse d'analogues de l'artémisinine (figure 13). Ces composés issus de la médecine traditionnelle chinoise [25], ainsi que certains de ses dérivés, se sont révélés actifs contre la malaria [26]. Cette activité est essentiellement liée à la fonction 1,2,4-trioxane. Très rapidement, on a cherché à synthétiser des analogues structuraux. La éne-réaction de l'oxygène singulet suivie d'une acétalisation s'est révélée performante. La photooxygénation de l'alcool allylique **16** fournit des hydroperoxydes sous forme de deux diastéréoisomères **17a,b** [27]. Cette réaction est effectuée avec des tétraarylporphyrines supportées sur polystyrène. Ce processus est particulièrement écologique puisque la transformation ne nécessite aucun solvant. Le produit final **18** est obtenu par une acétalisation avec la cyclohexanone. Le produit **19**, obtenu de la même façon, possède une bonne activité antipaludique *in vitro* et une faible cytotoxicité.

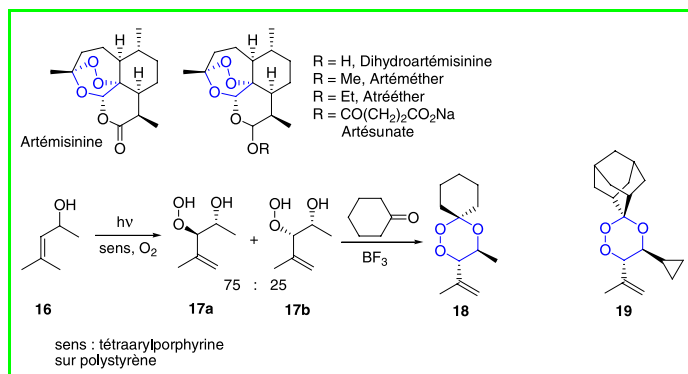


Figure 13.

Photoisomérisations

Électrocyclisation d'alcaloïdes : six électrons font la ronde pour raccourcir la synthèse

Les alcaloïdes constituent une famille de plus de 2 000 molécules d'origine végétale contenant un ou plusieurs atomes d'azote qui leur confèrent des propriétés basiques. Ils présentent en général une activité pharmacologique et continuent à faire l'objet de recherches intenses. La synthèse totale de l'aspidospermidine, développée ci-dessous, illustre le rôle majeur joué par une électrocyclisation à six électrons.

L'aspidospermidine est un important alcaloïde indolique. Sa structure, pentacyclique, présente quatre carbones asymétriques consécutifs, dont deux quaternaires, et constitue un véritable défi synthétique victorieusement relevé en 1963 par G. Stork et J.E. Dolfini en quinze étapes de l'état fondamental.

Une stratégie photochimique (figure 14) consiste à édifier l'ensemble des cycles A, B et C par une réaction de photocyclisation d'une arylénaminocétone **21**, elle-même

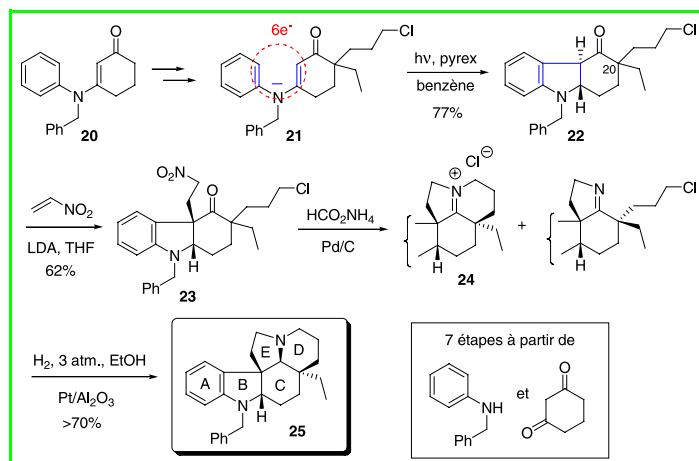


Figure 14 - Photocyclisation à six électrons π . Synthèse de la ($\pm$)-N-benzyl-asidospermidine.

obtenue à partir de N-benzylaniline et cyclohexanedione-1,3. Cette électrocyclisation à six électrons (deux doubles liaisons et un doublet non liant de l'azote), favorisée dans l'état excité, constitue un raccourci élégant. Trois réactions d'alkylation (deux avant la photocyclisation : $20 \rightarrow 21$ et une après : $22 \rightarrow 23$) permettent de greffer les chaînes carbonées précurseurs des cycles D et E, ainsi que le groupe éthyle angulaire en C-20. La réduction du groupe NO_2 de 23 conduit à une amine primaire qui se cyclise spontanément pour donner le cycle E. On obtient deux diastéréoisomères en C-20, mais seul celui de « stéréochimie naturelle » peut se cycliser et conduit à 24 . L'hydrogénation catalytique de l'iminium 24 par la face la moins encombrée (dessous) conduit à la N-benzyl asidospermidine 25 de stéréochimie naturelle que l'on obtient ainsi en sept étapes à partir de précurseurs très simples. Cette synthèse est la plus courte décrite à ce jour [28].

La même stratégie peut s'appliquer à la synthèse totale d'alcaloïdes pipéridiniques comme la coniine, le poison de Socrate, en cinq étapes avec un excès énantiomérique de 80 % [29].

Photodéconjugaison : transfert d'hydrogène avec induction chirale

Les réarrangements photochimiques sont très nombreux. La stéréosélectivité ainsi que l'application en synthèse de la photodéconjugaison des ester α,β -insaturés ont été particulièrement étudiées. Dans une telle réaction, l'ester chiral α,β -insaturé 26 a été transformé en produit correspondant β,γ -insaturé 27 avec un bon rendement et une bonne stéréosélectivité (figure 15) [30]. L'induction chirale se déroule lors de la protonation de l'intermédiaire IV . L'excès diastéréomérique (e.d.) de 94 % indique un bon transfert de

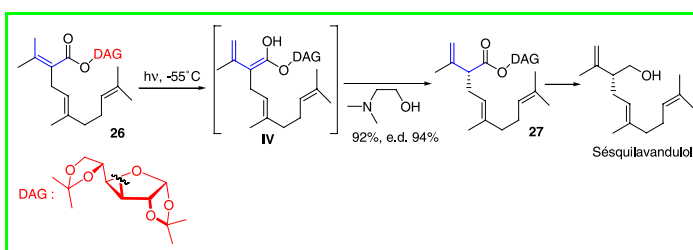


Figure 15.

l'information chirale. La réaction a été appliquée à la synthèse du sésquilandulol. La même stratégie a été choisie pour la synthèse de l'acide (R)-arundique [31]. Ce composé possède des propriétés neuroprotectrices et peut jouer un rôle dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'induction chirale dans ces réactions a été réalisée aussi par voie catalytique avec des aminoalcools chiraux [32].

Transfert d'électron photoinduit : un nouvel exploit des ions-radicaux

Le transfert d'électron (réactions redox) est l'une des réactions fondamentales de la chimie. Une molécule photochimiquement excitée peut être plus facilement réduite ou oxydée. Ainsi, les conditions réactionnelles photochimiques enrichissent considérablement la chimie redox de composés organiques. Ces réactions, découvertes en 1970-80, engendrent des ions-radicaux. Leur mécanisme est bien compris et certaines de ces réactions sont maintenant fréquemment appliquées en synthèse organique [2].

Récemment, cette méthode a été appliquée à l'addition radicalaire d'amines tertiaires sur des alcènes. Dans une telle réaction, le sensibilisateur 28 est excité (figure 16) et peut arracher un électron. Il en résulte une paire d'ions-radicaux V et VI . Après échange de proton, des radicaux neutres VII et $VIII$ sont obtenus. Les radicaux α -aminoalkyle $VIII$ ont été additionnés sur des alcènes. Ainsi, la N-méthylpyrrolidine 30 a été additionnée sur la menthyloxyfuranone 29 avec un rendement supérieur à 90 % (figure 16) [33]. Les adduits $31a,b$ ont été transformés en alcaloïdes de type pyrrolizidines : (-)-isorétronéanol et (+)-laburnine. Des cétones aromatiques possédant des groupements électrodonneurs (OMe) telles que 28 ont été utilisées comme sensibilisateurs, ajoutées en quantité catalytique. Aucune dégradation significative n'a été constatée au cours de la réaction. La régénération du sensibilisateur (catalyseur) se fait lors de la terminaison de la chaîne radicalaire. Pour une application en chimie fine, il est à noter que ces méthodes ne nécessitent pas une activation de l'amine tertiaire par un groupement fonctionnel (par exemple un groupe partant) ou par action d'un réactif (par exemple pour effectuer une

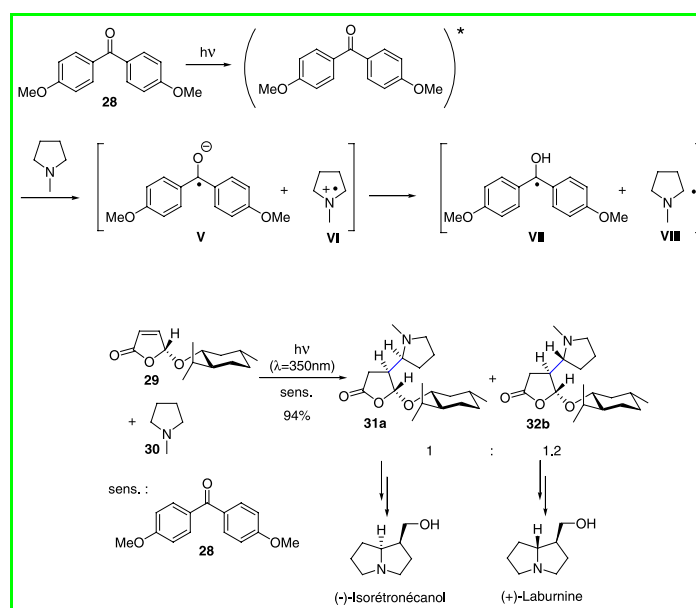


Figure 16.

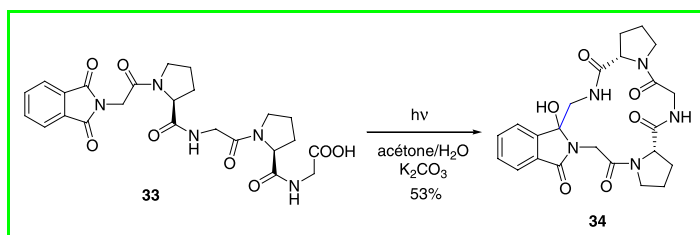


Figure 17.

méallation) afin d'établir une liaison C-C. Ce fait ainsi que d'autres caractéristiques de la réaction liées à la catalyse homogène et hétérogène [34] diminuent considérablement la formation de déchets et contribuent à ranger cette méthode dans le domaine de la chimie verte.

Une version intramoléculaire remarquable de cette réaction a été effectuée par catalyse asymétrique [35].

Le transfert d'électron photoinduit est également utilisé pour effectuer des macrocyclisations. Dans une telle réaction, le dérivé peptidique **33** est décarboxylé et le radical alkyle ainsi généré s'additionne sur l'entité phthaloyle (figure 17) [36]. Le produit obtenu **34** ressemble à des cyclopeptides possédant des activités immunosuppressives.

Récents progrès techniques Contribution significative à la chimie verte

La photochimie solaire ; un retour aux sources : le rayonnement solaire

Dans le contexte de la chimie verte et du développement de procédés chimiques durables, il est particulièrement intéressant d'utiliser la lumière solaire comme source d'énergie renouvelable et gratuite [22]. La figure 18 présente un des nombreux exemples étudiés. L'addition du

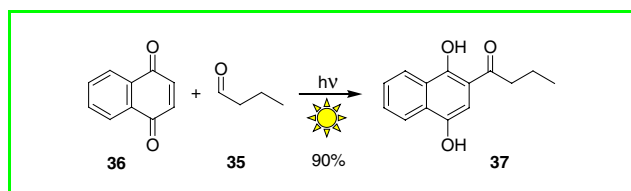


Figure 18.



Figure 19 - Réacteur PROPHIS (DLR (Agence Aérospatiale Allemande), Köln-Portz) [42].

butyraldéhyde **35** sur la naphthoquinone **36** a été effectuée avec de bons rendements [37-38]. Le produit **37** est un intermédiaire de synthèse polyvalent et intéressant, par exemple pour la fabrication de tétracyclines. Même si les composés de départ ne sont pas ceux correspondant à une réaction de Friedel et Crafts, les produits finaux ressemblent à ceux que l'on peut obtenir à partir d'une telle réaction. Après 24 heures d'exposition à la lumière solaire, 500 g de **36** ont été transformés en solution dans 80 L d'un mélange *t*-butanol/acétone (3/1). Ce mélange tient compte des exigences de sécurité requises pour des réactions à grande échelle dans un contexte industriel (inflammabilité, toxicité...). La réaction a été effectuée dans la ligne focale d'un réacteur à circulation (figure 19). La solution réactionnelle circule dans un système de miroirs paraboliques. Une grande variété d'installations solaires susceptibles d'être utilisées pour différentes transformations chimiques se trouvent aussi au centre solaire européen à Almaria (Plataforma Solar de Almaria, Espagne) [39].

Réacteurs microstructurés, un progrès prometteur du génie chimique

La technique de réacteurs microstructurés est un domaine du génie chimique en émergence [40]. Elle est particulièrement utile pour l'étude de réactions rapides ou fortement exothermiques. En chimie industrielle, elle permet, par exemple, d'effectuer plus facilement les réactions de manière isotherme, ce qui réduit la formation de produits



Figure 20.

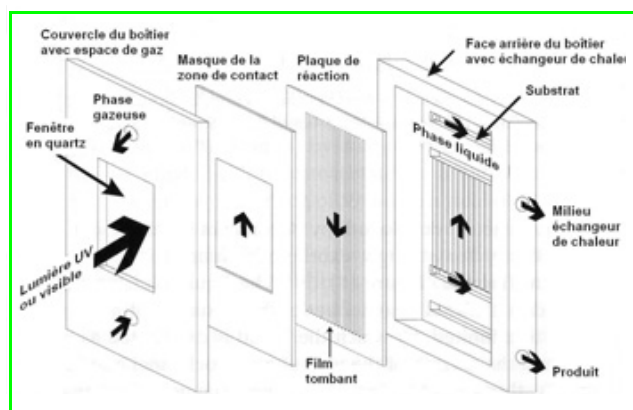


Figure 21.

parasites. L'utilisation de réacteurs microstructurés permettrait également d'améliorer le niveau de sécurité. Parmi le grand nombre de réactions déjà effectuées dans ces réacteurs se trouvent aussi quelques réactions photochimiques. Un assemblage est montré dans les figures 20 [40] et 21 [41]. Ce réacteur est particulièrement approprié pour effectuer des réactions de photo-oxygénation, réactions hétérogènes impliquant une phase liquide et une phase gazeuse.

Note et références

- * La leishmaniose est une affection cutanée ou viscérale due à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. La maladie est transmise par la piqûre de certaines espèces de phlébotomes, comprenant les mouches du genre *Lutzomyia*. Elle est répandue dans des régions tropicales et le pourtour méditerranéen.
- [1] *CRC Handbook of Organic Photochemistry & Photobiology*, 2nd ed., W.M. Horspool, F. Lenci (eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, **2004**.
 - [2] Photochimie 94, *L'Act. Chim.*, supplément au numéro de décembre, **1994**.
 - [3] a) Ninomiya I., Naito T., *Photochemical Synthesis*, Academic Press, London, **1989**, chap. 10, p. 209 ; b) Braun A., Maurette M.T., Oliveros E., *Photochemical Technology*, Wiley, Chichester, **1991**.
 - [4] a) Tokomaru T., Coyle J.D., A collection of experiments for teaching photochemistry, *Pure Appl. Chem.*, **1992**, 64, p. 1343 ; b) *Photochemical Key Steps in Organic Synthesis*, J. Mattay, A. Griesbeck (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **1994**.
 - [5] Turro N.J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1991**.
 - [6] Kavarnos G.J., *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**.
 - [7] *CRC Handbook of Organic Photochemistry & Photobiology*, W.M. Horspool, P.-S. Song (eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, **1995**.
 - [8] a) Winkler J.D., Bowen C.M., Liotta F., [2+2] Photocycloaddition/fragmentation strategies for the synthesis of natural and unnatural products, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, p. 2003 ; b) Lee-Ruff E., Mladenova G., Enantiomerically pure cyclobutane derivatives and their use in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, p. 1449.
 - [9] Hue B.T.B., Dijkink J., Kuiper S., Larson K.K., Guziec F.S. Jr., Goubitz K., Fraanje J., van Maarseveen J.H., Hiemstra H., Synthesis of the cyclobutanone core of solanoelepin A via intramolecular allene butenolide photocycloaddition, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, p. 4364.
 - [10] a) Griesbeck A.G., Meierhenrich U.J., Asymmetric photochemistry and photochirogenesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, p. 3147 ; b) Hoffmann N., Pete J.-P., Diastereodifferentiating photoreactions, *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, V. Ramamurthy, K. Schanze (eds), vol. 3: *Organic Molecular Photochemistry*, I. Inoue, V. Ramamurthy (eds), Marcel Dekker, New York, **2005**, p. 179.
 - [11] Faure S., Piva O., Application of chiral tethers to intramolecular [2+2] photocycloadditions: synthetic approach to (-)-italicene and (+)-isoitalicene, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, p. 255.
 - [12] Bach T., Brummerhop H., Harms K., The synthesis of (+)-preussin and related pyrrolidinols by diastereoselective Paterno-Buchi reactions of chiral 2-substituted 2,3-dihydropyrroles, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, p. 3838.
 - [13] a) Hopf H., Step by step-from non natural to biological molecular ladders, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, p. 2822 ; b) Mehta G., Viswanath M.B., Sastry G.N., Jemmis E.G., Reddy D.S.K., Kunwar A. C., Toward higher ladderanes: oligomerization of a cyclobutadiene derivative, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, p. 1488 ; c) Warrener R.N., Abbenante G., A tandem cycloaddition protocol for the controlled synthesis of [n]ladderanes: new rods and spacers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 3645.
 - [14] Hopf H., Greiving H., Beck C., Dix I., Jones P.G., Desvergne J.-P., Bouas-Laurent H., One-pot preparation of [n]ladderanes by [2 π + 2 π] photocycloaddition, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, p. 567.
 - [15] Gao X., Friš T., Gillivray L.R., Supramolecular construction of molecular ladders in the solid state, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 232.
 - [16] Mascitti V., Corey E.J., Total synthesis of ($\pm$)-pentacycloanammoxic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, p. 15664.
 - [17] Hoffmann N., Photochemical cycloaddition between benzene derivatives and alkenes, *Synthesis*, **2004**, p. 481.
 - [18] Cornélisse J., The meta photocycloaddition of arenes to alkenes, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, p. 615.
 - [19] Boyd J.W., Greaves N., Kettle J., Russell A.T., Steed J.W., Alkene-arene meta photocycloadditions with a four-carbon-atom tether: Efficient approach toward the polycyclic ring systems of aphidicolin and stemodinone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 944.
 - [20] Verrat C., Hoffmann N., Pete J.-P., An easy access to benzo[f]isoquinoline derivatives using benzocyclobutenes derived from resorcinol, *Synlett*, **2000**, p. 1166 et réf. citées.
 - [21] Nicolaou K.C., Gray D., Tae J., Total synthesis of hamigerans. Part 2. Implementation of the intramolecular Diels-Alder trapping of photochemically generated hydroxy-o-quinodimethanes; strategy and completion of the synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 3679.

- [22] Esser P., Pohlmann B., Scharf H.-D., Photochemical synthesis of fine chemicals with sunlight, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, p. 2009.
- [23] Clennan E.L., New mechanistic and synthetic aspects of singlet oxygen chemistry, *Tetrahedron*, **2000**, 56, p. 9151.
- [24] Oelgemöller M., Jung C., Ortner J., Mattay J., Zimmermann E., Green photochemistry: solar photooxygenations with medium concentrated sunlight, *Green Chem.*, **2005**, 7, p. 35.
- [25] Haynes R.K., Vonwiller S.C., From Qinghao, marvelous herb of Antiquity, to the antimalarial trioxane Qinghaosu. Some remarkable new chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, p. 73.
- [26] Robert A., Dechy-Cabaret O., Cazelles J., Meunier B., From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, p. 167.
- [27] Griesbeck A.G., El-Idreesy T.T., Höinck L.-O., Lex J., Brun R., Novel spiroannulated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, p. 595.
- [28] Bencheikroun-Mounir N., Dugat D., Gramain J.-C., Husson H.-P., Stereocontrolled formation of octahydro-1H-pyrrolo[2d]carbazoles by reductive cyclisation: Total synthesis of *N*-benzylaspidospermidine, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 6457.
- [29] Bois F., Gardette D., Gramain J.-C., New synthesis of (S)-(+)- and (R)-(-)-coniine by reductive photocyclisation of dienamides, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 41, p. 8769.
- [30] Faure S., Connolly J.D., Fakunle C.O., Piva O., Structure and synthesis of anhydrobisfarnesol from *Euphorbia lateriflora* and asymmetric synthesis of (R)-sesquilandulol, *Tetrahedron*, **2000**, 56, p. 9647.
- [31] Pelotier B., Holmes T., Piva O., Synthesis of anti-Alzheimer (R)-arundic acid, *Tetrahedron Asymm.*, **2005**, 16, p. 1513.
- [32] Hénin F., Letinois S., Muzart J., Asymmetric photodeconjugation of ammonium ene-carboxylates: temperature effects and evidence for the α -carbon of the dienolic species as a latent trigonal center, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, p. 2037 et réf. citées.
- [33] Bertrand S., Hoffmann N., Pete J.P., Highly efficient and stereoselective radical addition of tertiary amines to electron-deficient alkenes. Application to the enantioselective synthesis of necine bases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, p. 2227.
- [34] Marinkovic S., Hoffmann N., Efficient radical addition of tertiary amines to electron-deficient alkenes using semiconductors as photochemical sensitizers, *Chem Commun.*, **2001**, p. 1576.
- [35] Bauer A., Westkämper F., Grimme S., Bach T., Catalytic enantioselective reactions driven by photoinduced electron transfer, *Nature*, **2005**, 436, p. 1139.
- [36] Griesbeck A.G., Heinrich T., Oelgemöller M., Molis A., Heidtmann A., Synthesis of cyclic peptides by photochemical decarbonylation of N-phthaloyl peptides in aqueous solution, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, p. 4561.
- [37] Schiel C., Oelgemöller M., Ortner J., Mattay J., Green photochemistry: the solar-chemical "Photo-Friedel-Crafts acylation" of quinones, *Green Chem.*, **2001**, 3, p. 224.
- [38] Pour une étude sur l'application en synthèse organique et des considérations mécanistiques, voir : Oelgemöller M., Schiel C., Fröhlich R., Mattay J., The "photo-Friedel-Crafts acylation" of 1,4-naphthoquinones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, p. 2465.
- [39] a) Jung C., Funken K.-H., Ortner J., PROPHIS: parabolic trough-facility for organic photochemical syntheses in sunlight, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, 3, p. 409 ; b) www.psa.es
- [40] Jähnisch K., Hessel V., Löwe H., Baerns M., Chemistry in microstructured reactors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 406.
- [41] www.imm-mainz.de



N. Hoffmann

Norbert Hoffmann

est directeur de recherche à l'UMR CNRS Université de Reims Champagne-Ardenne n° 6519 (Réactions sélectives et applications)¹. Il anime l'équipe Photochimie.



J.-C. Gramain

Jean-Claude Gramain

est professeur émérite à l'Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand².



H. Bouas-Laurent

Henri Bouas-Laurent

est professeur émérite à l'Institut de Sciences Moléculaires (ISM), Université Bordeaux 1³.

¹ UMR n° 6519 « Réactions sélectives et applications », BP 1039, 51687 Reims Cedex 2.

Courriel : norbert.hoffmann@univ-reims.fr

² Courriel : J-Claude.GRAMAIN@univ-bpclermont.fr

³ Courriel : h.bouaslaurent@cegetel.net

Les réactions photochimiques à l'échelle industrielle

Résumé L'intérêt des réactions photochimiques pour une chimie durable et pour la synthèse organique est reconnu depuis plus de cent ans. L'absorption de la lumière modifie la configuration électronique d'un composé ; en conséquence, la réactivité chimique est modifiée significativement. Dans le contexte de la synthèse organique, ces réactions permettent de préparer des composés inaccessibles ou difficilement accessibles par les méthodes classiques de la synthèse organique. Dans beaucoup de cas, les transformations sont effectuées sans activation chimique ; le photon est considéré comme un réactif qui ne laisse pas de traces. Depuis quelques années seulement, l'industrie chimique et pharmaceutique s'intéresse fortement à ce domaine dans le but de trouver de nouveaux produits biologiquement actifs. Pour illustrer l'intérêt des réactions photochimiques, une oxydation régiosélective des dérivés du camptothécine ainsi que la photooxygénation (réactions de l'oxygène singulet) et différentes réactions photoredox catalysées sont présentées à titre d'exemples. Les études récentes de ces réactions et les applications en synthèse organique contribuent à la renaissance de la photochimie organique préparative avec des approches visant l'échelle industrielle.

Mots-clés Photooxygénation, catalyse photoredox, synthèse organique, procédés industriels, chimie durable, produits biologiquement actifs.

Abstract Photochemical reactions at the industrial scale

Since more than hundred years, the interest in photochemical reactions for sustainable chemistry as well as for organic synthesis has been recognized. Light absorption modifies the electronic configuration of compounds. As a consequence, the chemical reactivity significantly changes. In the context of organic synthesis, these reactions enable the preparation of compounds which are difficultly or not at all accessible by traditional methods of organic synthesis. In many cases, the transformations are performed without chemical activation; the photon is a traceless reagent. Since only few years, chemical and pharmaceutical industry has been highly interested in this research domain for the finding of new biologically active compounds. In order to illustrate the interest in photochemical reactions, a regioselective oxidation of camptothecin derivatives as well as the photooxygenation (reactions with singlet oxygen) and different photoredox catalytic reactions are presented as selected examples. The recent studies of these reactions and their application to organic synthesis contribute to the renaissance of preparative organic photochemistry. Different approaches to the industrial up-scaling of the reactions are also discussed.

Keywords Photooxygenation, photoredox catalysis, organic synthesis, industrial processes, sustainable chemistry, biologically active compounds.

Le photon est considéré comme un réactif qui ne laisse pas de trace

C'est en 1912 que le chimiste italien Giacomo Ciamician publia sa vision pour une industrie chimique durable :

« *On the arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extent over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry and mankind is* » [1]. [Sur des paysages arides des colonies industrielles apparaîtront sans fumée et sans cheminée ; des forêts de tubes en verre couvriront les plaines ; des édifices en verre vont pousser partout. À l'intérieur de ceux-ci vont se développer des processus photochimiques qui jusqu'ici étaient gardés secrets par les plantes, mais qui vont être maîtrisés par l'industrie des hommes, qui saura même savoir les rendre plus fructueux ; ce qui n'est pas une priorité pour les plantes en devient une pour l'humanité].

Déjà à cette époque, un certain nombre de scientifiques étaient conscients des problèmes liés à la pollution par l'industrie. Pour développer une industrie chimique non polluante, les réactions chimiques sont proposées comme alternative

aux procédés conventionnels. En 1908, lors d'une conférence à la Société Chimique de France, Ciamician a développé pour la première fois l'idée d'effectuer des réactions chimiques comme le font les plantes vertes, c'est-à-dire par catalyse enzymatique et en utilisant la lumière (solaire) comme source d'énergie :

« *Mais, outre les ferments, il y a un autre agent qui est de la plus grande importance, pour les plantes du moins, et dont l'influence sur les processus organiques mérite une étude profonde : c'est la lumière* » [2].

Cette date marque donc la naissance du concept de la chimie durable ou verte [3]. Peu de temps après, en 1909, ces perspectives pour la chimie durable ont été également proposées par Emanuele Paternò [4]. La photosynthèse des plantes vertes est une usine chimique énorme avec une production annuelle d'environ 2×10^{11} tonnes ; 75 % sont des carbohydrates synthétisés à partir du CO_2 .

L'absorption de la lumière permet en outre une excitation électronique des molécules. Le changement de configuration électronique ainsi induite modifie significativement la réactivité chimique et des transformations qui sont difficiles, voire impossibles à réaliser avec des réactions thermiques peuvent alors être effectuées [5]. Une grande variété de produits ou de nouvelles familles de composés peuvent ainsi être synthétisées. Il en résulte en particulier un grand intérêt pour les

industries chimiques et pharmaceutiques d'appliquer ces réactions en synthèse organique [6]. Ainsi les réactions photochimiques constituent une méthode clé de la chimie durable pour la transformation de la matière [7-8].

Du fait des exigences croissantes de la sécurité et de l'impact environnemental des produits chimiques, surtout dans les domaines pharmaceutiques et agrochimiques, de plus en plus de produits chimiques sont bannis et doivent être remplacés par de nouveaux composés. Souvent, les méthodes classiques de synthèse touchent à leurs limites pour fournir rapidement une grande diversité et une complexité moléculaire. Dans ce contexte, les réactions photochimiques sont les bienvenues. Pour effectuer un grand nombre de réactions photochimiques en même temps, différents types de réacteurs sont proposés.

Réactions et réacteurs photochimiques

La complémentarité entre la réactivité chimique de l'état fondamental et de l'état électroniquement excité est particulièrement marquante pour les réactions péricycliques. Parmi ces réactions figure un certain nombre des réactions photochimiques des composés hétérocycliques aromatiques comme les dérivés de la pyridine [9], effectuées avec des dérivés du camptothécine (figure 1) [10]. Dans la médecine traditionnelle chinoise, ce composé est isolé de la plante *Camptotheca acuminata* ; il possède des activités inhibitrices de l'ADN topoisomérase I et est utilisé en cancérothérapie. Pour augmenter l'efficacité de ce composé, des dérivés oxydés en position 10 comme la topotécane ou l'irinotécan ont été synthétisés à partir de la camptothécine. Une oxydation facile et sélective de ce dérivé de pyridine est effectuée sur l'atome d'azote de la sous-structure de pyridine et le N-oxyde **1** est obtenu (figure 1).

Pour la mise à l'échelle industrielle, un réacteur à lit plat a été développé (figure 2) [10]. La microstructure, en particulier le faible trajet optique, permet d'augmenter la concentration du produit de départ et ainsi d'économiser du solvant. Dans des réacteurs classiques (batch), ces réactions sont souvent effectuées en dilution car la vitesse de la réaction dépend fortement de la concentration du chromophore et de la longueur du trajet optique (loi de Lambert-Beer). En diminuant ce deuxième paramètre, on peut augmenter la concentration. Ces réacteurs permettent d'effectuer la réaction en flux continu. Si on compare les résultats obtenus avec ce réacteur et un photoréacteur classique (batch), on constate surtout que le rendement est significativement augmenté et que la concentration est multipliée par six (voir tableau). Il est aussi à souligner que la sélectivité est nettement améliorée. Une unité de production (Heraeus, Hanau) est composée de douze de ces réacteurs en parallèle, permettant une production de 2 kg du produit **4** par jour.

Jouer avec la réactivité de l'oxygène

L'oxygène de l'air est un oxydant abondamment accessible. Cependant, sa réactivité est relativement faible si on la compare à celle des éléments ayant une électronégativité similaire comme le chlore ou le fluor.

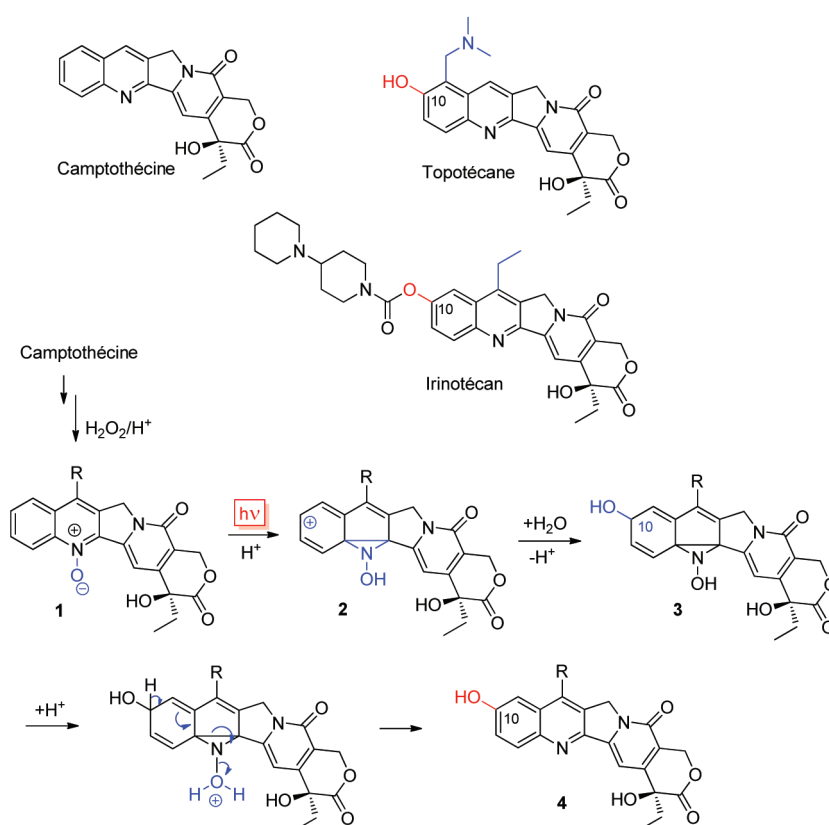


Figure 1 - Oxydation sélective de dérivés de camptothécine en position 10 impliquant une réaction péricyclique photochimique. L'état d'oxydation est transféré de l'atome d'azote du pyridine-N-oxyde en position 10. Par irradiation dans un milieu acide et une réaction péricyclique, l'intermédiaire **2** est généré, possédant une charge positive dans le cycle benzénique. L'hydrolyse de ce dernier permet d'établir une fonction hydroxyle en position 10 (**3**). Dans une étape de réaromatisation, le produit final **4** est obtenu.

La réactivité de l'oxygène est significativement modifiée quand il est électroniquement excité à son état singulet. À l'état fondamental triplet T_0 , l'oxygène possède un caractère diradicalaire. Beaucoup de réactions impliquant un mécanisme radicalaire comme l'autoxydation sont connues. L'oxygène singulet peut être facilement produit par voie photochimique en utilisant des sensibilisateurs (figure 3). Par absorption de la lumière, le sensibilisateur est excité à son état singulet S_1 . Par conversion intersystème (cis), l'état triplet T_1 est généré. Le sensibilisateur possède maintenant la même multiplicité de spin que l'oxygène. Une interaction électronique entre ces molécules est importante et un transfert d'énergie vers l'oxygène a lieu. Pendant ce processus, les deux particules changent leur multiplicité de spin. Le sensibilisateur revient à son état fondamental S_0 et l'oxygène est excité à son état S_1 . L'énergie de l'état S_1 de l'oxygène est relativement faible. Pour cette raison, la réaction est souvent effectuée avec des colorants comme sensibilisateur absorbant de la lumière visible. Les transformations sont facilement effectuées en barbotant de l'air ou de l'oxygène dans la solution réactionnelle irradiée.

Contrairement à l'oxygène triplet, l'oxygène singulet est plus réactif. La photooxygénation (l'insertion d'une entité O_2 par voie photochimique) est une réaction typique. Dans la réaction de l'oxygène singulet avec des dérivés de furane **5**, des endo peroxydes **6** sont formés (figure 4) [11]. Dans un procédé « one pot » (ne nécessitant pas de changement de verrerie) contenant la molécule qui réagit, en présence d'un réducteur et d'une amine primaire comme **7**, ces composés sont transformés en hétérocycles azotés **11**. Les intermédiaires **8**, **9** et **10** sont caractéristiques pour cette transformation. Une réaction

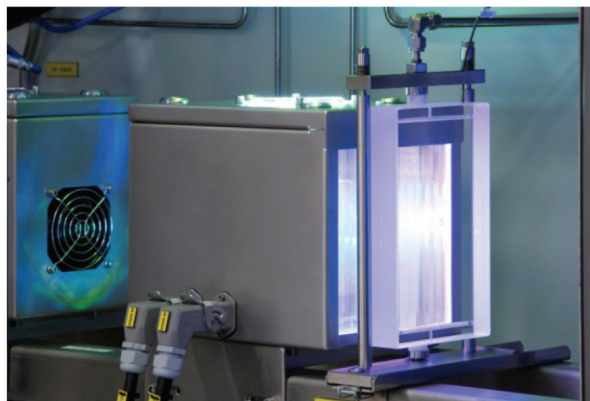
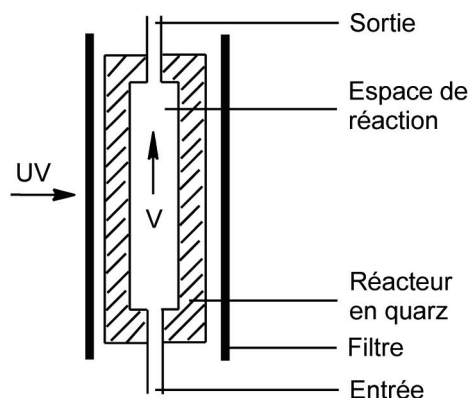


Figure 2 - Réacteur photochimique à lit plat et à flux continu : montage (en haut) et unité de production avec douze réacteurs individuels (en bas).

	Batch	Réacteur à lit plat (flux continu)
Conversion (%)	85	95
Rendement (%)	50	90
Concentration (poids %)	0,1	0,6

Tableau - Comparaison des résultats obtenus dans un photoréacteur conventionnel (batch) et du réacteur à lit plat (flux continu) (figure 2, en haut) pour la réaction photochimique des composés 1 (figure 1).

de Pictet-Spengler, typique dans la chimie des alcaloïdes, est une deuxième étape clé de la synthèse de ces hétérocycles azotés. Ainsi, une grande diversité moléculaire a été générée (figure 5). Les composés synthétisés sont des dérivés des alcaloïdes isoquinolines et indolizidines. Quand la réaction de Pictet-Spengler n'a pas eu lieu, des dérivés de la pyrrolone ont été isolés.

La photooxygénation est une méthode exceptionnelle : uniquement avec de l'air (de l'oxygène), un colorant et de la lumière visible (ou UV), des réactions hautement sélectives peuvent être effectuées à l'échelle du laboratoire comme

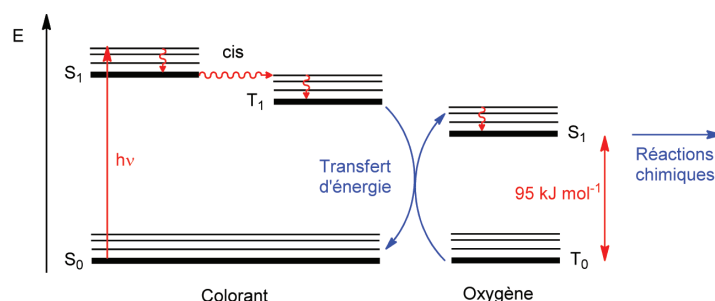
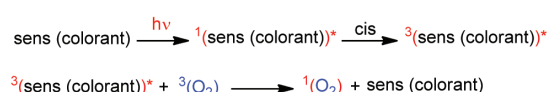


Figure 3 - Production de l'oxygène singulet par photosensibilisation.

à l'échelle industrielle [12]. Des applications dans le domaine de la chimie fine (pharmaceutique et agrochimie) comme dans la chimie des composés plateformes sont développées. Dans le contexte de la chimie verte, l'utilisation de la lumière solaire comme énergie renouvelable, et inépuisable, est un aspect important [13].

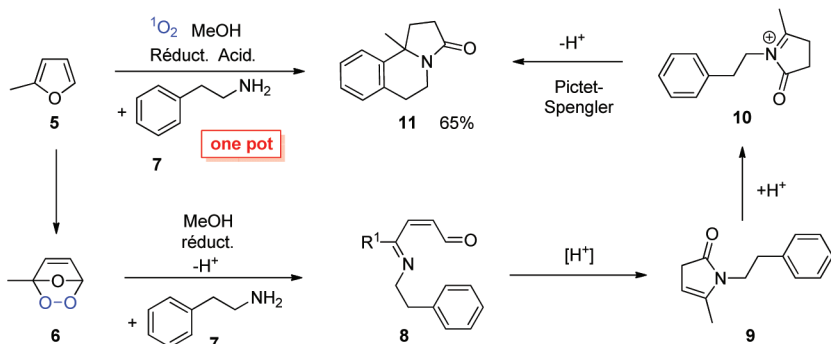
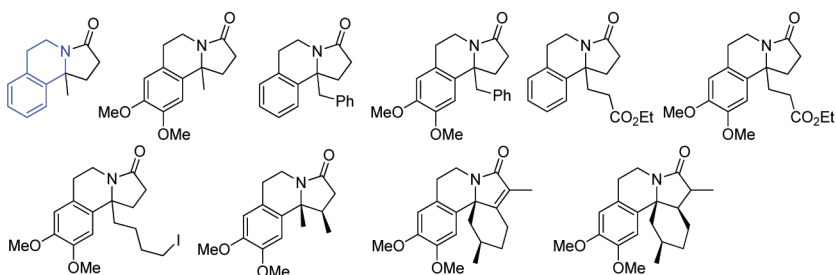
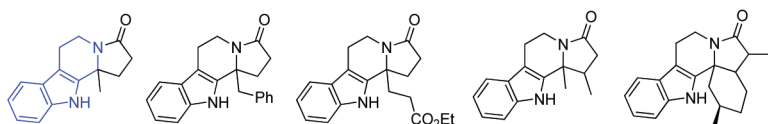


Figure 4 - Synthèse des hétérocycles azotés impliquant une photooxygénation et une réaction de Pictet-Spengler.

Dérivés de l'isoquinoline



Dérivés des alcaloïdes indolizidine



Dérivés de la pyrrolone

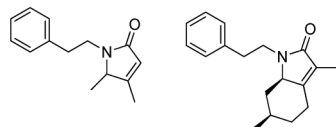


Figure 5 - Diversité moléculaire générée dans des synthèses impliquant une photooxygénation et une réaction de Pictet-Spengler [11].

La photooxygénation à l'échelle industrielle

La photooxygénation est appliquée à l'échelle industrielle pour la production de l'oxyde de rose à partir du citronellol (figure 6) [14]. Dans le procédé de Dragoco (Symrise), les hydroperoxydes **12** et **13** sont obtenus par addition de l'oxygène singulet généré par sensibilisation avec le rose de bengale. L'oxyde de rose est ensuite obtenu par réduction en alcool et cyclisation en milieu acide de l'isomère **14**. Cette réaction est effectuée dans des réacteurs cylindriques à immersion de 3 mètres de hauteur (figure 6) [15]. Des lampes à vapeur de mercure de 5 000 W placées au centre du réacteur sont utilisées comme source de lumière. Au cours de la réaction, de l'air ou de l'oxygène est introduit à la base du réacteur. La production annuelle par cette méthode est supérieure à cent tonnes. Il est à noter que même quand le procédé photochimique n'est pas optimisé, il est bien compétitif par rapport aux procédés alternatifs d'un point de vue écologique et économique [16]. Par exemple, l'utilisation de lampes émettant de la lumière visible est envisageable. Cependant, ces lampes à puissance élevée étant moins disponibles que les lampes UV sur le marché, l'utilisation de LED est étudiée. La technologie solaire est également intéressante d'un point de vue économique et écologique. L'oxyde de rose est utilisé dans l'industrie des parfums et cosmétiques, mais également dans la fabrication des savons et d'autres produits ménagers.

Un procédé industriel de photooxygénation de l'acide dihydroarthémisque **15** a été développé pour produire de l'artémisinine (figure 7), composé qui joue un rôle clé pour la thérapie du paludisme [17]. L'hydroperoxyde **16** est formé par une réaction éne de l'oxygène singulet. Dans une

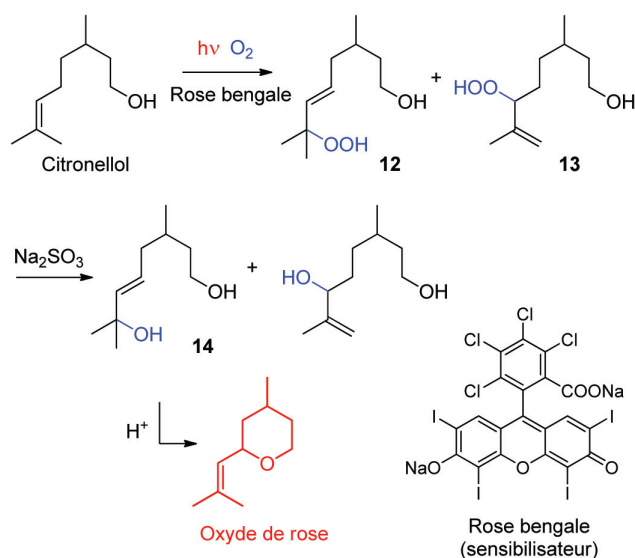


Figure 6 - Production de l'oxyde de rose par photooxygénation du citronellol comme étape clé [14].

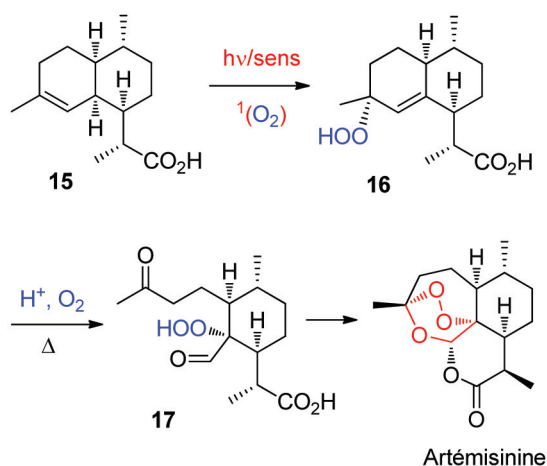


Figure 7 - Synthèse industrielle de l'artémisinine impliquant une réaction de photooxygénation (procédé de Sanofi).

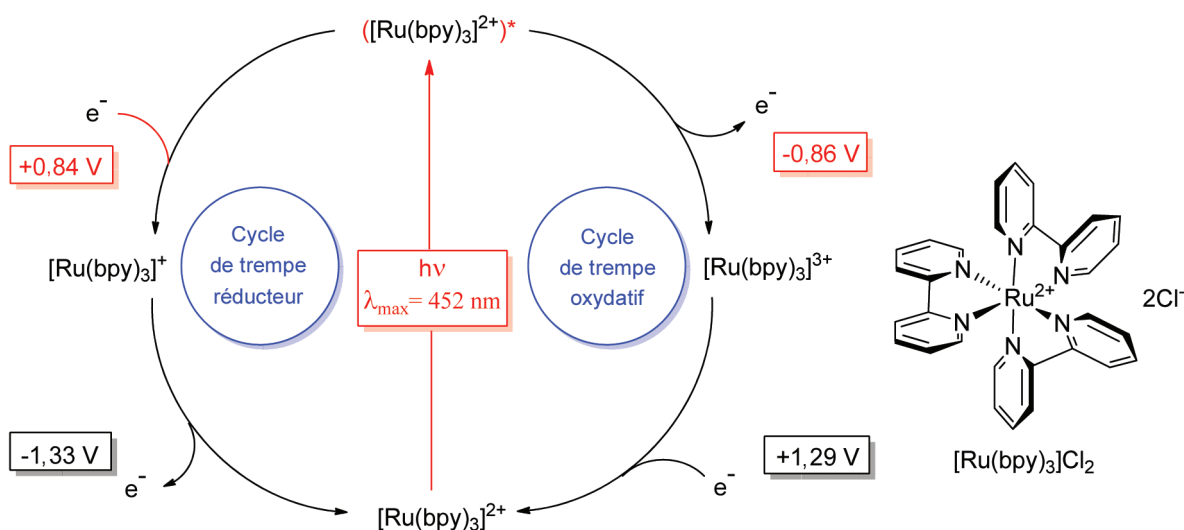


Figure 8 - Potentiels redox du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ à l'état fondamental et à l'état excité.

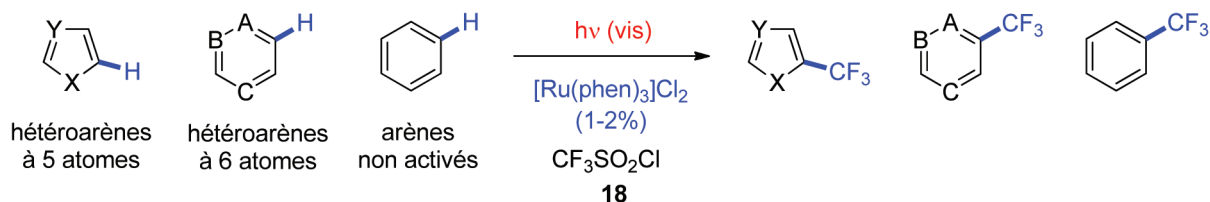
réaction thermique, l'entité cyclohexène est ouverte (clivage de Hock) et par réaction avec de l'oxygène, l'hydroperoxyde **17** est formé, mais ce dernier n'est pas stable. Dans une réaction de cyclisation, l'artémisinine avec la fonction trioxabicyclo[3.2.2]nonane est formée spontanément. Cette synthèse peut être effectuée à l'échelle industrielle pour une production annuelle allant jusqu'à 60 tonnes (figure 7). Des travaux pour améliorer le procédé, par exemple pour effectuer deux étapes dans un seul réacteur, ou pour l'utilisation de sensibilisateurs supportés (photocatalyse hétérogène) sont actuellement en cours de développement.

Le transfert d'électron à l'aide de la lumière

Les réactions d'oxydation et de réduction impliquant le transfert d'électron comptent parmi les transformations chimiques les plus importantes. Beaucoup de ces réactions sont également facilitées en appliquant des conditions photochimiques. Depuis environ dix ans, la catalyse photoredox contribue significativement à la renaissance fulgurante de l'application des réactions photochimiques en synthèse organique [18]. Alors que ces réactions ont été fréquemment étudiées dans le passé, les activités récentes dans ce domaine ont significativement contribué à cette renaissance. Par absorption de la lumière, les composés chimiques changent aussi leurs

potentiels d'oxydation et de réduction, c'est-à-dire que le transfert d'électron, initialement défavorable, se trouve ainsi facilité. Ceci est montré dans la figure 8 pour le catalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ qui est utilisé dans de nombreuses réactions de catalyse photoredox [19]. Ils deviennent ainsi des catalyseurs redox efficaces. Actuellement, des complexes métalliques et des colorants sont beaucoup étudiés dans le contexte de la catalyse photoredox avec la lumière visible. De la même façon, un grand nombre de composés absorbant dans l'UV ont été étudiés dans le passé pour une application en synthèse organique. L'utilisation de ces composés permet d'accéder plus facilement à une plus large variété des potentiels redox du catalyseur. Ces réactions de transfert d'électron photoinduit peuvent être combinées avec différentes formes de la catalyse (organocatalyse, catalyse organométallique et catalyse enzymatique).

Actuellement, les réactions de catalyse photoredox sont beaucoup étudiées dans le contexte de la synthèse de composés fluorés ou fluoroalkylés. L'introduction d'atomes de fluor dans les composés potentiellement bioactifs est une stratégie clé pour la recherche de nouveaux principes actifs en industrie pharmaceutique et agrochimique – environ 20 à 25 % des médicaments sur le marché sont fluorés. La substitution avec ces groupements est également utilisée dans le domaine des matériaux, par exemple dans la synthèse de composés



$[Ru(phen)_3]Cl_2$:

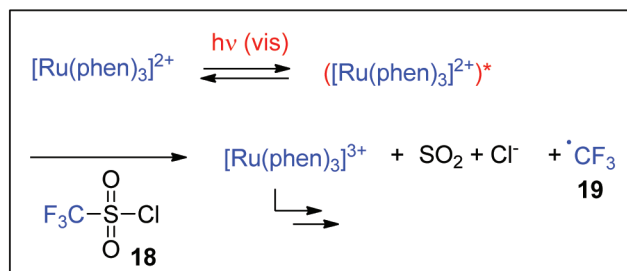
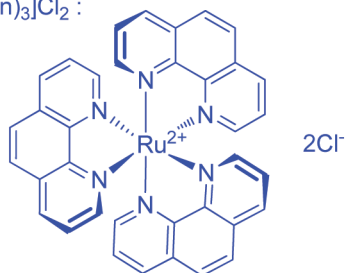


Figure 9 - Trifluorométhylation de composés aromatiques en utilisant la catalyse photoredox comme étape clé du mécanisme réactionnel.

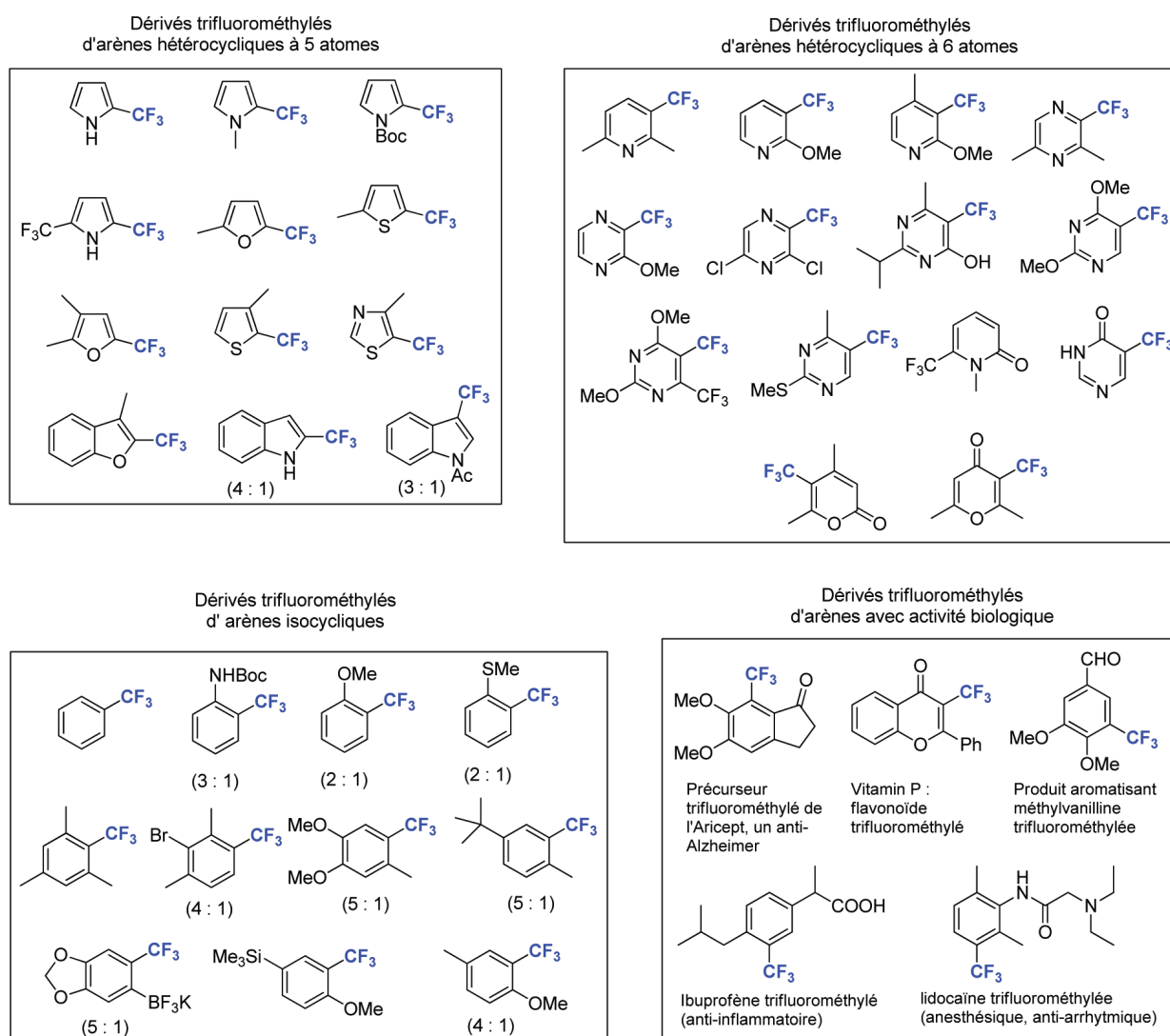


Figure 10 - Dérivés aromatiques trifluorométhylés par catalyse photoredox.

semiconducteurs organiques. Une méthode efficace a été récemment publiée pour additionner un groupement trifluorométhyle aux composés aromatiques en utilisant la catalyse photoredox (figure 9) [20]. Le chlortrifluorométhyle **18** est utilisé comme réactif de trifluorométhylation. Des complexes de ruthénium comme $[Ru(phen)_3]Cl_2$ sont souvent utilisés comme catalyseur. À l'état fondamental, ces complexes sont

inactifs dans ces réactions. Après absorption de la lumière visible et dans l'étape clé du mécanisme réactionnel, $[Ru(phen)_3]^{2+}$ transfère un électron sur **18**. Immédiatement, ce dernier fragmente et un radical trifluorométhyle **19** est généré. Le radical **19** réagit avec de nombreux arènes hétérocycliques à cinq ou six atomes ainsi qu'avec des arènes isocycliques (figure 10). Des composés aromatiques possédant une

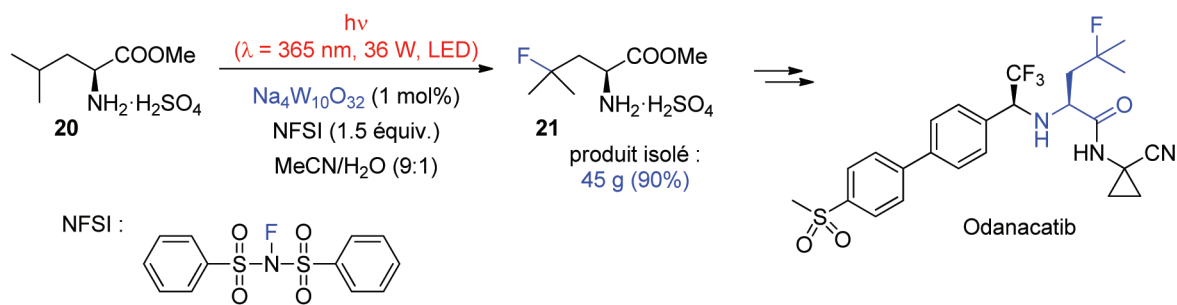


Figure 11 - Fluoruration photocatalysée d'un dérivé de la leucine.

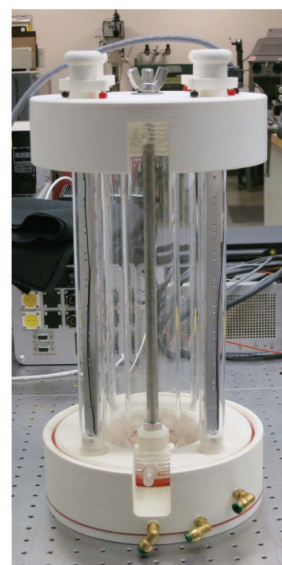
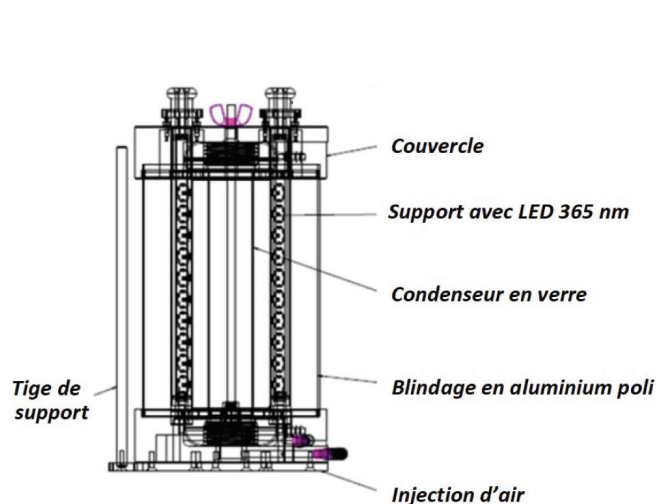


Figure 12 - Réacteur photochimique en flux continu construit pour la fluoruration de la leucine.

activité biologique ont également été trifluorométhylés par la même méthode. Beaucoup d'agents de trifluorométhylation sont chers ou corrosifs comme **18**.

Le passage à grande échelle rentable est un problème pour de nombreuses réactions de la chimie des composés organofluorés. Comme les réactions photocatalysées jouent un rôle important dans ce domaine, leur adaptation à grande échelle est systématiquement étudiée. La synthèse du dérivé fluoré **21** de la leucine par simple fluoruration photocatalytique de l'ester de la leucine **20** est fortement compétitive par rapport aux préparations n'utilisant que des méthodes classiques de la synthèse organique (figure 11) [21]. Le decatungstate de sodium ($\text{Na}_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$) est utilisé comme photocatalyseur peu coûteux. Le composé **21** est un intermédiaire de synthèse important dans la synthèse de l'odanactib qui est utilisé pour lutter contre l'ostéoporose.

Pour effectuer cette réaction à grande échelle, un réacteur en flux continu a été construit (figure 12) [21]. Au centre du réacteur se trouve un condenseur en verre ; cette partie est entourée d'un tuyau en perfluoroalkoxy (PFA) (300 m de longueur, 1,6 mm de diamètre interne et un volume de 60 mL). L'espace réactionnel est entouré de quatre supports de LED ($\lambda = 365 \text{ nm}$). Par le tuyau, le mélange réactionnel (191 mmol de **20**, 1 mol% du catalyseur et 1,5 équiv. de NFSI dans 1 000 mL) est pompé à travers le champ d'irradiation avec un temps de résidence de 2 heures. La productivité en **21** est de 1 g h^{-1} . Dans un réacteur batch conventionnel, une productivité de 1 mg h^{-1} a été observée. Cet effet d'accélération d'une réaction photochimique dans un réacteur à flux continu est souvent constaté. En utilisant un système en flux continu,

l'addition des radicaux trifluoroéthyle générés par catalyse photoredox a été également considérablement accélérée.

Comme dans la plupart des réactions photochimiques, la catalyse photoredox permet d'effectuer des transformations difficilement envisageables par des méthodes classiques de la synthèse organique, telles que le couplage de deux espèces nucléophiles. L'addition des amines primaires **23** sur des alcoxybenzènes **22** a été effectuée avec un grand nombre de substrats (figure 13) [22]. Il est à noter qu'aucun groupement partant, ni sur le composé aromatique, ni sur l'amine, n'est nécessaire pour obtenir les produits **24**. Dans cette réaction d'activation d'une liaison C-H et pendant la formation d'une liaison C-N, deux atomes d'hydrogène sont libérés et oxydés en présence de l'air dans le milieu réactionnel. Dans ce cas, un composé organique, un sel d'acridinium **25**, est utilisé comme catalyseur photoredox. Souvent deux ou plusieurs régioisomères sont formés. Dans cette étude, 56 produits du type **24** ont été obtenus, dont des produits possédant une activité pharmaceutique. Quelques exemples sont donnés dans la figure 13.

Des applications, encore et encore

La particularité des réactions photochimiques et leur importance pour des applications en synthèse chimique ainsi que le rôle qu'elles peuvent jouer pour une chimie durable ont été décrites il y a plus de cent ans. Au cours de décennies, un certain nombre de ces réactions ont été étudiées.

Pour beaucoup de réactions classiques de la chimie organique, des études systématiques ont été effectuées,

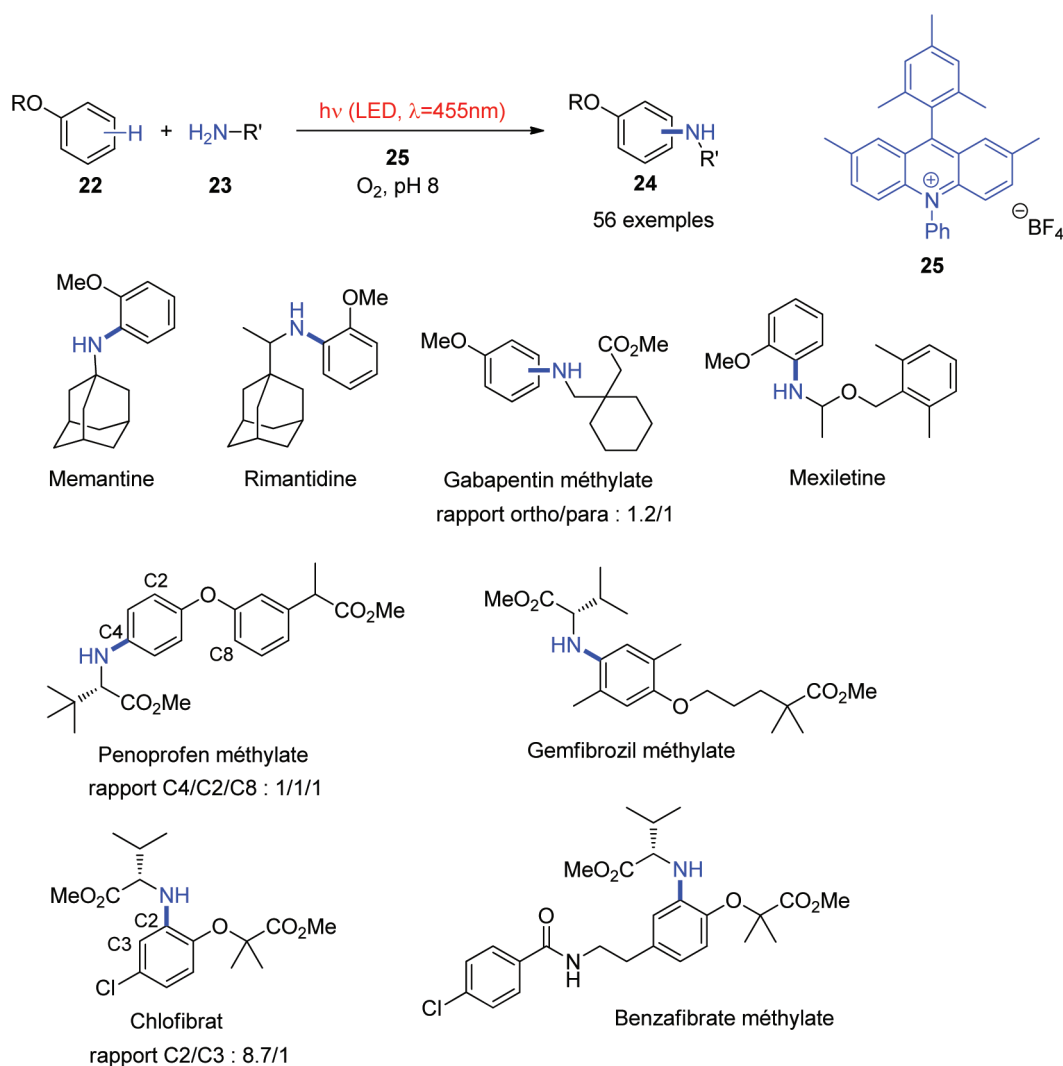


Figure 13 - Couplage d'amines primaires avec des arènes par catalyse photoredox : application à la synthèse de composés d'intérêt pharmaceutique.

en particulier pour déterminer leurs étendues et limites. Ceci a contribué essentiellement à la puissance de la synthèse organique. Pour le cas de nombreuses réactions photochimiques, ceci n'a pas été fait. Dans les cas rares où ces études systématiques ont néanmoins été réalisées pour ces transformations, par exemple les photooxygénations, elles ont été rapidement appliquées en synthèse organique et dans l'industrie chimique. Le potentiel des réactions photochimiques pour la synthèse organique est de nouveau reconnu et de nombreuses activités de recherche ont démarré. Actuellement, les réactions de catalyse photoredox, en particulier avec la lumière visible, jouent un rôle prédominant dans ce domaine. Concernant les aspects industriels, l'intensification des procédés par le développement de micro-réacteurs et de réacteurs à flux continu est une thématique très actuelle dans le domaine du génie chimique [23]. Ces recherches visent également la production de nouvelles molécules pour différentes applications à l'échelle de la tonne.

- [5] Klán P., Wirz J., *Photochemistry of Organic Compounds*, Wiley, **2009**.
 [6] Hoffmann N., Photochemical reactions as key steps in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 1052 ; Bach T., Hehn J.P., Photochemical reactions as key steps in natural product synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 1000 ; Hoffmann N., Gramin J.-C., Bouas-Laurent H., Photochimie en synthèse organique, *L'Act. Chim.*, **2008**, *317*, p. 6 ; Numéro special "Photochemistry in organic synthesis", *Chem. Rev.*, **2016**, *116*(17).
 [7] Hoffmann N., Photochemical reactions of aromatic compounds and the concept of the photon as a traceless reagent, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2012**, *11*, p. 1613.
 [8] Augé J., Scherrmann C., *Chimie verte, concepts et applications*, EDP Sciences, **2016**.
 [9] Zou J., Mariano P.S., The synthetic potential of pyridinium salt photochemistry, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, *7*, p. 393.
 [10] Sawada S., Okajima S., Aiyama R., Nokata K., Furuta T., Yokokura T., Sugino E., Yamaguchi K., Miyasaka T., Synthesis and antitumor activity of 20(S)-camptothecin derivatives: carbamate-linked, water-soluble derivatives of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, p. 1446 ; Werner S., Seliger R., Rauter H., Wissmann F. (Heraeus GmbH), Quartz glass micro-photoreactors and synthesis of 10-hydroxycamptothecin and 7-alkyl-10-hydroxycamptothecin, EP 2 065 387 A2, **2009**, US 2009/0143588 A1.
 [11] Kalaitzakis D., Montagnon T., Antonatou E., Bardaji N., Vassilikogiannakis G., From simple furans to complex nitrogen-bearing aromatic polycycles by means of a flexible and general reaction sequence initiated by singlet oxygen, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 10119.
 [12] Ghogare A.A., Greer A., Using singlet oxygen to synthesize natural products and drugs, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 9994.
 [13] Oelgemöller M., Solar photochemical synthesis from the beginnings of organic photochemistry to the solar manufacturing of commodity chemicals, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 9664.
 [14] Rojahn W., Warnecke H.U., Die photosensibilisierte Sauerstoffübertragung: eine Methode zur Herstellung hochwertiger Riechstoffe, *Dragoco Rep.*, **1980**, *27*, p. 159 ; Pickenhagen W., Schatkowski D. (Dragoco Gerberding & Co.), Verfahren zur Herstellung von Rosenoxid (procédé pour la préparation de l'oxyde de rose), EP 0842926 B1, **1997**.

- [1] Ciamician G., The photochemistry of the future, *Science*, **1912**, *36*, p. 385.
 [2] Ciamician G., Sur les actions de la lumière, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1908**, *3*, p. i.
 [3] Albini A., Fagnoni M., 1908 Giacomo Ciamician and the concept of green chemistry, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, p. 63 ; Albini A., Fagnoni M., Green chemistry and photochemistry were born at the same time, *Green Chem.*, **2004**, *6*, p. 1.
 [4] Paternò E., I nuovi orizzonti della sintesi in chimica organica, *Inter'l. Cong. Chem. London Rev. Scient.*, **1909**, *801*, p. 37 ; Paternò E., Les nouveaux horizons de la synthèse en chimie organique, *Rev. Scientifique*, **1909**, *47*, p. 801.

- [15] Braun A., Maurette M.-T., Oliveros E., *Technologie Photochimique*, Presses Polytechniques Romandes, **1986**.
- [16] Ravelli D., Protti S., Neri P., Fagnoni M., Albini A., Photochemical technologies assessed: the case of rose oxide, *Green Chem.*, **2011**, 13, p. 1876.
- [17] Turconi J., Mackiewicz P., Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine : du rêve à la réalité !, *L'Act. Chim.*, **2018**, 425, p. 39.
- [18] Numéros spéciaux des journaux : Photoredox catalysis in organic chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49; Photocatalysis, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81; Photoredox catalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 15; Photocatalysis in organic synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356(13); Organic synthesis using photoredox catalysis, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014** et **2015**.
- [19] Tucker J.W., Stephenson C.R.J., Shining light on photoredox catalysis: theory and synthetic applications, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 1617. Actuellement, ces processus sont discutés dans le contexte plus général de la photosensibilisation et de la photocatalyse : Michelin C., Hoffmann N., Photosensitization and photocatalysis: perspectives in organic synthesis, *ACS Catal.*, **2018**, 8, p. 12046.
- [20] Nagib D.A., MacMillan D.W. C., Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis, *Nature*, **2011**, 480, p. 224.
- [21] Halperin S.D., Kwon D., Holmes M., Regalado E.L., Campeau L.-C., DiRocco D.A., Britton R., Development of a direct photocatalytic C-H fluorination for the preparative synthesis of odanacatib, *Org. Lett.*, **2015**, 17, p. 5200.
- [22] Margrey K.A., Levens A., Nicewicz D.A., Direct aryl C-H amination with primary amines using organic photoredox catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 15644.
- [23] Loubière K., Oelgemöller M., Aillet T., Dechy-Cabaret O., Prat L., Continuous-flow photochemistry: a need for chemical engineering, *Chem. Eng. Process.*, **2016**, 104, p. 120;

Mizuno K., Nishiyama Y., Ogaki T., Terao K., Ikeda H., Kakiuchi K., Utilization of microflow reactors to carry out synthetically useful organic photochemical reactions, *J. Photochem. Photobiol. C*, **2016**, 29, p. 107; Elliott L.D., Berry M., Harji B., Klauber D., Leonard J., Booker-Milburn K.I., A small-footprint, high-capacity flow reactor for UV photochemical synthesis on the kilogram scale, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20, p. 1806.

Clément MICHELIN,
maître de conférences (SIGMA Clermont).

Corentin LEFEBVRE,
doctorant à l'ICMR.

Norbert HOFFMANN*,
directeur de recherche au CNRS, Institut de chimie moléculaire de Reims (ICMR).

* CNRS, Université de Reims Champagne-Ardenne, ICMR, Groupe de Photochimie, UFR Sciences, BP 1039, F-51687 Reims.
Courriel : norbert.hoffmann@univ-reims.fr

Submit to your society's journals

www.chempubsoc.eu



Classification Périodique

légende

masse atomique en g.mol^{-1} (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
I 1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium
II 3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon
III 11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon
IV 19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton
V 37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon
VI 55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astate	86 222 Rn Radon
VII 87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium															
			VI 58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	
			VII 90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium	

(H Bépa, chimie PC SI)