

Les sels les plus couramment utilisés sont les sels de type *O*-éthyl, *O*-méthyl et *O*-néo-pentyl. Ces sels peuvent être soit isolés pour être utilisés ultérieurement, soit directement consommés *in situ* dans une réaction de type S_N2 – avec un halogénure d'alkyle par exemple – pour conduire au xanthate **2**.

Le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium **3** est commercial et très peu onéreux. Il se conserve bien à l'abri de la lumière et de l'humidité. Avant utilisation, il est généralement recristallisé à chaud dans de l'éthanol, afin d'éliminer les sous-produits d'oxydation. La synthèse de précurseurs xanthates se fait généralement à partir de ce sel via la substitution nucléophile d'un substrat électrophile (halogène, mésylate, tosylate ou autre) dans un solvant polaire, comme l'acétone, le diméthylformamide, l'éthanol ou encore l'acétonitrile (*cf.* schéma II-3).

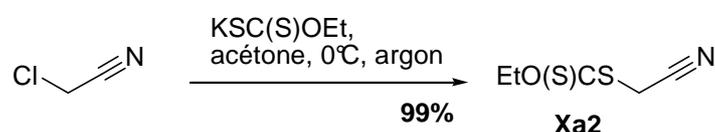


Schéma II-3 : Préparation du xanthate issu du chloroacétonitrile³⁸

A noter que la réaction de substitution nucléophile par un sel de xanthate se fait le plus souvent sous atmosphère inerte (azote ou argon), afin d'éviter l'apparition de produits de type *bis*-xanthates, résultant d'une oxydation du sel par l'oxygène de l'air suivie d'une dimérisation du radical xanthate (*cf.* schéma II-4).

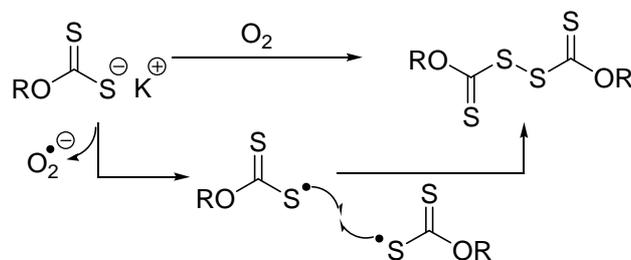


Schéma II-4 : Oxydation d'un sel de xanthate par l'oxygène de l'air

La réactivité de cette substitution peut être astucieusement modulée pour obtenir des composés non symétriques, par exemple via le choix du solvant³⁹⁻⁴¹. Ainsi le xanthate **MEQ1** dérivé de l' α,α' -dichloroacétone est un précurseur intéressant pour la fonctionnalisation ultérieure des produits sur lesquels il est additionné, par exemple pour former un thiazole par une synthèse de Hantzsch. Cependant sa préparation par la méthode habituelle ne permet pas de s'arrêter à la mono-substitution de la cétone de départ³⁹ (*cf.* schéma II-5). L'addition lente du sel de xanthate sur un excès de cétone permet de limiter la di-substitution, mais conduit à un mélange difficilement séparable. L'utilisation d'eau à la place d'acétone comme solvant permet de

contourner ce problème, en faisant précipiter le produit de mono-substitution au fur et à mesure de la réaction, l'empêchant ainsi de réagir une seconde fois avec le sel de xanthate restant^{40,41}.

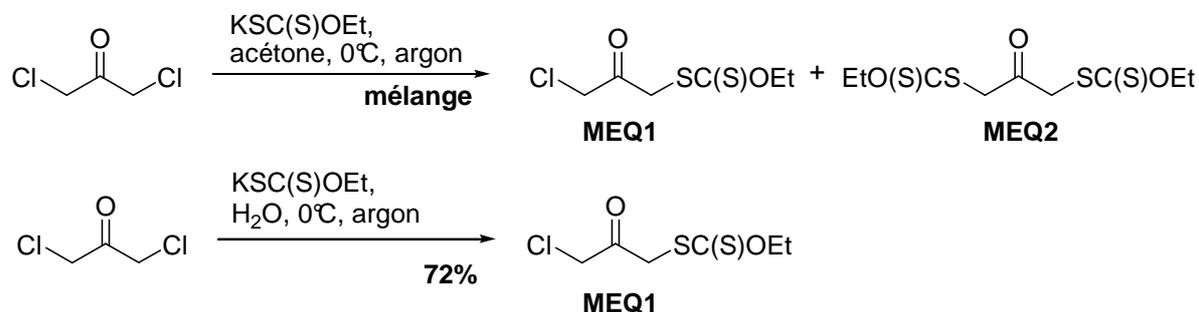


Schéma II-5 : Préparation du mono-xanthate issu de l' α,α' -dichloroacétone³⁹⁻⁴¹

Cependant la préparation de xanthates par substitution nucléophile présente quelques limitations, que ce soit pour les substrats très encombrés ou pour ceux à même de réagir par des réactions parasites avec le sel de xanthate à cause à sa basicité. Des alternatives existent cependant :

- L'utilisation d'acide xanthique⁴² (cf. schéma II-6), qui permet d'effectuer une addition de type Michael sur des systèmes α,β -insaturés, des acrylonitriles, des styrènes électriquement déficients et des nitrés vinyliques, et d'obtenir ainsi des xanthates tertiaires inaccessibles autrement. Cependant l'utilisation de conditions acides – afin d'éviter la compétition avec la rétro-Michael – limite la variété de substrats utilisables.



Schéma II-6 : Exemple d'addition de Michael avec un sel de xanthate⁴²

- L'utilisation de *bis*-xanthate avec des carbanions ou des anions azotés⁴³⁻⁴⁶ (cf. schéma II-7) : le *bis*-xanthate est obtenu par oxydation du sel de xanthate (par du diiode par exemple) et permet d'avoir une source électrophile de xanthate, sur laquelle faire réagir des carbanions⁴⁵ ou des anions azotés⁴⁶ – donnant dans ce cas l'accès à des précurseurs de radicaux de type amidyles. Cette voie est particulièrement adaptée dans le cas d'anions azotés et de carbanions tertiaires, moins dans le cas de carbanions secondaires ou primaires : en effet, le proton au pied du xanthate nouvellement formé est plus acide que celui du composé de départ et peut facilement réagir par réaction acido-basique.

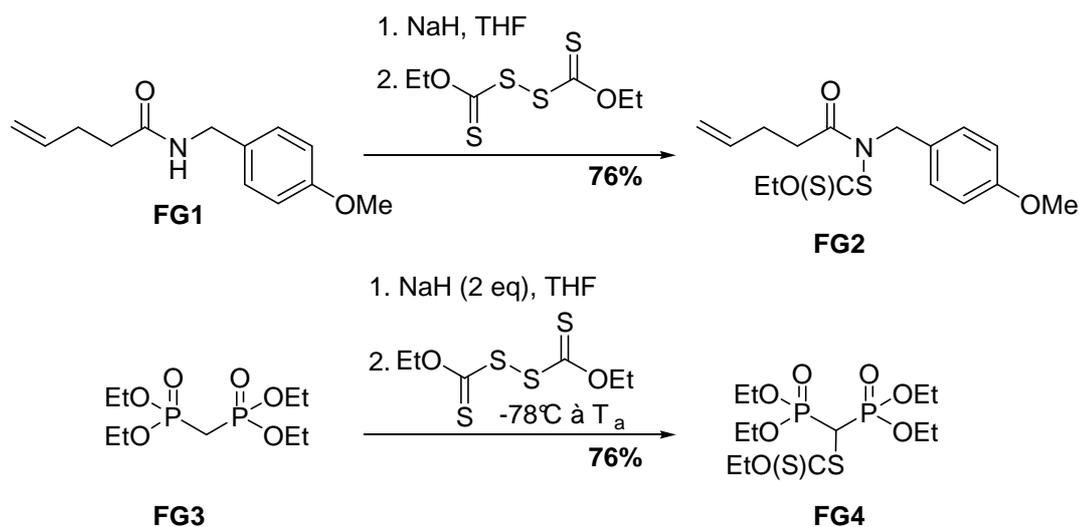


Schéma II-7 : Exemples d'utilisation du bis-xanthate et d'anion azoté⁴⁶ ou de carbanion⁴⁵

- L'utilisation de *bis*-xanthate avec des composés diazo^{47,48} (cf. schéma II-8) : la réaction s'effectue alors soit par attaque d'un radical tertiaire issu de la décomposition du diazo sur le *bis*-xanthate, soit par recombinaison de ce même radical avec un radical xanthyle. Cette méthode reste cependant assez limitée de part la faible disponibilité commerciale de composés diazo d'intérêt – principalement l'AIBN et l'ACCN.

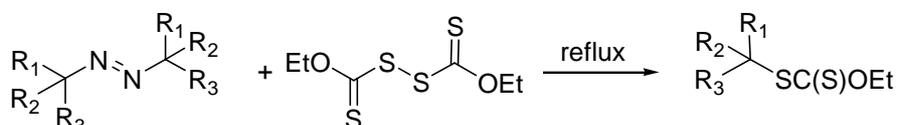


Schéma II-8 : Exemple d'utilisation du bis-xanthate et d'un composé diazo⁴⁷

- Enfin, et surtout, l'accès à un xanthate peut se faire tout simplement par la chimie radicalaire par transfert de groupe, comme nous allons le voir ci-après.

2. Quelques applications des xanthates en chimie ionique et radicalaire

a. La réaction de Chugaev

Une des réactions les plus connues se fondant sur la fonction xanthate est la réaction ionique d'élimination de Chugaev^{29,30} (cf. schéma II-9). Elle n'est cependant que peu utilisée. Il s'agit de la pyrolyse entre 100°C et 200°C d'un xanthate **4** possédant un hydrogène en position β permettant, *via* un mécanisme de *syn*-élimination intramoléculaire, la formation d'une oléfine **5** de stéréochimie prédéfinie^{49,50}. Les xanthates primaires sont habituellement plus stables que les

xanthates secondaires et tertiaires, et nécessitent des températures plus élevées, jusqu'à 250°C. Cette réaction n'a cependant de réel intérêt que dans le cas où elle ne peut conduire qu'à un seul produit, i.e. s'il n'y a qu'un seul carbone en position β et possédant soit deux hydrogènes, soit un hydrogène (la molécule doit alors posséder une conformation fixe, comme une molécule cyclique par exemple).

Cette réaction est similaire à la pyrolyse d'esters, mais l'utilisation de la fonction xanthate permet de travailler à des températures plus basses, et élimine donc la possibilité d'isomérisation de l'alcène obtenu.

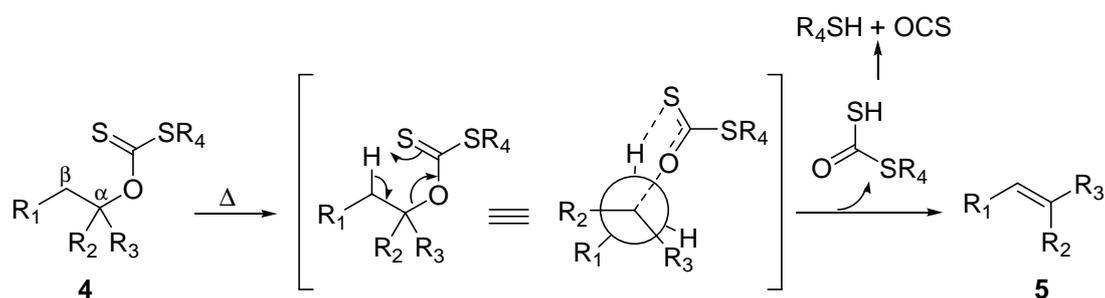


Schéma II-9: Mécanisme de l'élimination de Chugaev^{29,30}

b. Réarrangement sigmatropique de xanthates *S*-propargyliques

Le réarrangement sigmatropique de xanthates *S*-propargyliques est une autre application ionique de la fonction xanthate et a été utilisé par le laboratoire comme une nouvelle approche à la synthèse d'esters et comme une alternative à la réaction de Mitsunobu pour les alcools secondaires³⁴⁻³⁷.

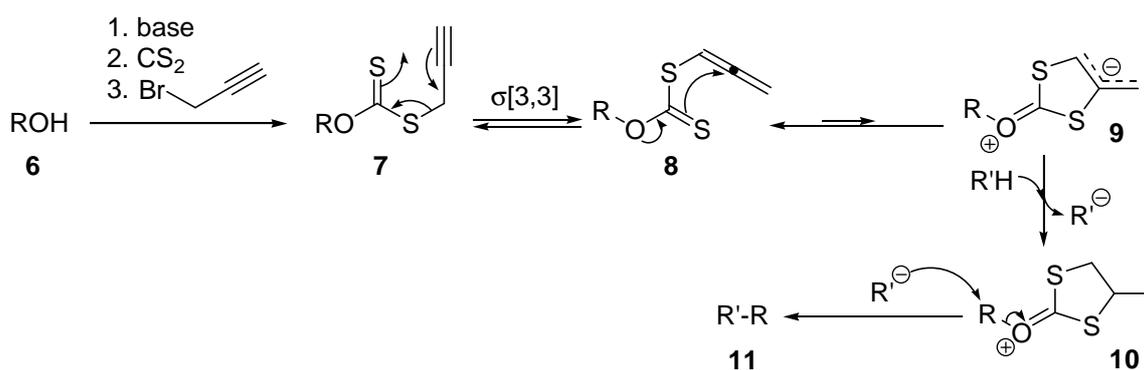


Schéma II-10: Réarrangement de xanthates *S*-propargyliques³⁴⁻³⁷

Le xanthate *S*-propargylique 7 est préparé à partir de l'alcool 6 selon la procédure classique à partir d'une base, de sulfure de carbone et de bromure de propargyle. Il permet d'obtenir après un réarrangement sigmatropique $\sigma[3,3]$ le xanthate d'allène 8, qui est en équilibre avec la bétaine

9. Cette bétaine, en présence d'une source de protons, réagit selon une réaction acido-basique pour conduire à l'intermédiaire **10**. L'hétérocycle formé est alors fortement nucléofuge et permet une substitution nucléophile de type S_N2 de l'anion R^- sur le substrat pour conduire au produit final **11**. Dans le cas où R' est un groupe de type $R''COO$, le produit **11** est alors un ester, dont la configuration de l'alcool porté par R est inversée par rapport à l'alcool **6** (cf. schéma II-10).

c. La réaction de Barton-McCombie

La réduction d'un alcool en alcane se fait assez aisément dans le cas d'alcools primaires et d'alcools secondaires peu encombrés, *via* la conversion par exemple en tosylates ou mésylates suivie d'une réduction, et dans le cas d'alcools tertiaires *via* une séquence d'élimination/hydrogénation. Cependant les cas des alcools secondaires encombrés ou présentant une conformation non favorable restent problématiques, c'est le cas en particulier des alcools présents dans les sucres.

La réaction de Barton-McCombie permet la réduction d'une fonction alcool en alcane en s'appuyant sur la chimie radicalaire de la fonction xanthate³¹⁻³³. Les réactions radicalaires étant le plus souvent peu sensibles aux effets d'encombrement, la réaction de Barton-McCombie permet alors de résoudre le problème posé par les alcools secondaires encombrés. De plus, elle utilise des conditions relativement douces, ce qui permet son utilisation en présence d'un grand nombre de groupements fonctionnels.

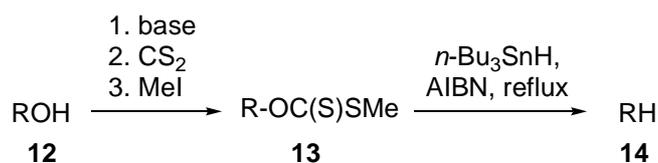


Schéma II-11 : Principe de la réaction de Barton-McCombie³¹⁻³³

La première étape consiste à préparer le xanthate de *S*-méthyle **13** à partir d'un alcool **12**. Puis ce xanthate est chauffé en présence d'hydrure de tributylétain et d'un initiateur radicalaire, par exemple de l'AIBN, permettant d'obtenir le produit réduit **14** (cf. schéma II-11). Cette réaction s'appuie à la fois sur la forte radicophilie de la double liaison carbone-soufre et sur la forte affinité du soufre pour l'étain. Le processus radicalaire en chaîne est présenté ci-dessous⁵¹⁻⁵³ (cf. schéma II-12).

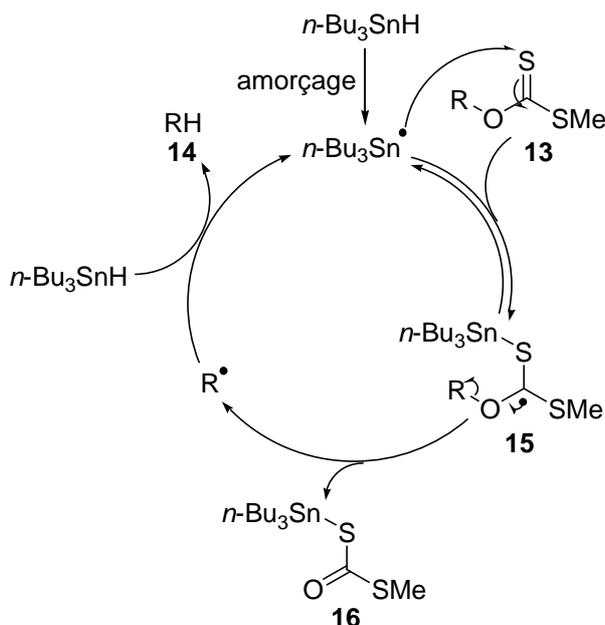


Schéma II-12 : Principe de la réaction de Barton-McCombie⁵¹⁻⁵³

L'amorce permet de générer une petite quantité de radical stannylé $n\text{-Bu}_3\text{Sn}\cdot$ qui va s'ajouter sur le soufre de la fonction thiocarbonyle du xanthate **13**. Le radical **15** ainsi formé peut alors évoluer de trois manières :

- Soit en fragmentant selon la liaison étain-soufre Sn-S tout juste formée, ce qui régénère les produits de départ,
- Soit en fragmentant selon la liaison soufre-méthyle S-Me, ce qui conduit à la formation d'un radical méthyle primaire très haut en énergie,
- Soit en fragmentant selon la liaison oxygène-alkyle O-R, pour conduire au sous-produit **16** et au radical $\text{R}\cdot$, qui réalise alors l'abstraction d'hydrogène de l'hydruire de tributylétain, pour former l'alcane attendu **14**, tout en générant un nouveau radical stannylé $n\text{-Bu}_3\text{Sn}\cdot$ qui va pouvoir propager la chaîne.

Au vu de ce mécanisme, on peut voir que, pour que la fragmentation soit favorisée vers la formation du radical $\text{R}\cdot$, la réaction doit être essentiellement réservée à des alcools secondaires. En effet la fragmentation selon la liaison O-R dans le cas d'un alcool primaire conduirait à un radical primaire, rendant la fragmentation de la liaison S-Me compétitive. À noter que l'utilisation de xanthates issus d'alcools tertiaires est elle aussi limitée, car ils peuvent conduire à une compétition avec la réaction d'élimination de Chugaev.

Des variantes ont été développées pour pallier à ces limitations (*cf.* schéma II-13 et II-14). Dans le cas d'alcools primaires l'alternative est de remplacer le groupe xanthate par un groupe thiocarbonylimidazole⁵⁴, qui est moins susceptible de fragmenter, limitant ainsi la compétition avec la fragmentation de la liaison S-Me. Dans le cas d'alcools tertiaires l'alternative est d'utiliser des oxalyles mixtes d'esters thiohydroxamiques^{55,56}, qui, *via* le rallongement de la chaîne, empêchent la mise en place du mécanisme d'élimination à 6 centres de la réaction de Chugaev.

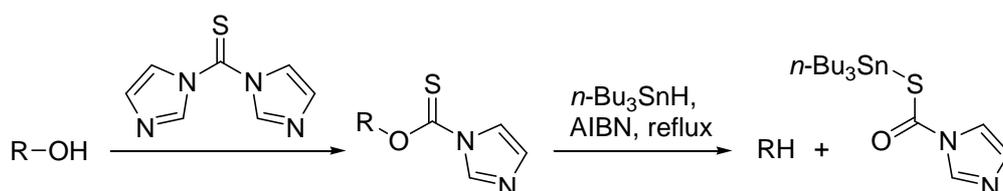


Schéma II-13 : Désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires avec un groupe thiocarbonylimidazole⁵⁴

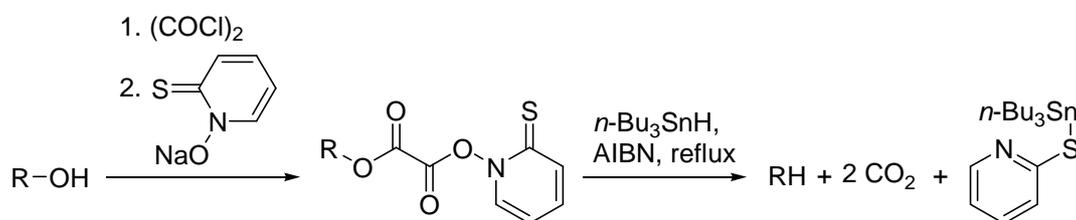


Schéma II-14 : Désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools tertiaires avec un groupe oxalyle mixte d'ester thiohydroxamique^{55,56}

De nos jours la réaction de Barton-McCombie et ses variantes sont encore très utilisées en synthèse totale. Un exemple récent est la synthèse par Wicha *et al.*⁵⁷ d'un building bloc du calicitriol, ou 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (*cf.* schéma II-15). Il est intéressant de noter que malgré l'utilisation de la variante fondée sur le groupe imidazole, les sous-produits **JW3**, issu de la réduction prématurée du radical tertiaire intermédiaire, et **JW4**, issu de fragmentations non désirées⁵⁸, sont malgré tout obtenus. Le protocole de réaction est alors critique pour minimiser leur présence. Ainsi le meilleur rendement en réduit **JW2** est obtenu lorsque le thiocarbonylimidazole **JW1** est mis en solution avec l'AIBN et ajouté doucement à une solution très diluée à reflux d'hydrure de tributylétain. Des concentrations plus élevées d'hydrure ou des températures plus basses augmentent très nettement la quantité de ces sous-produits.

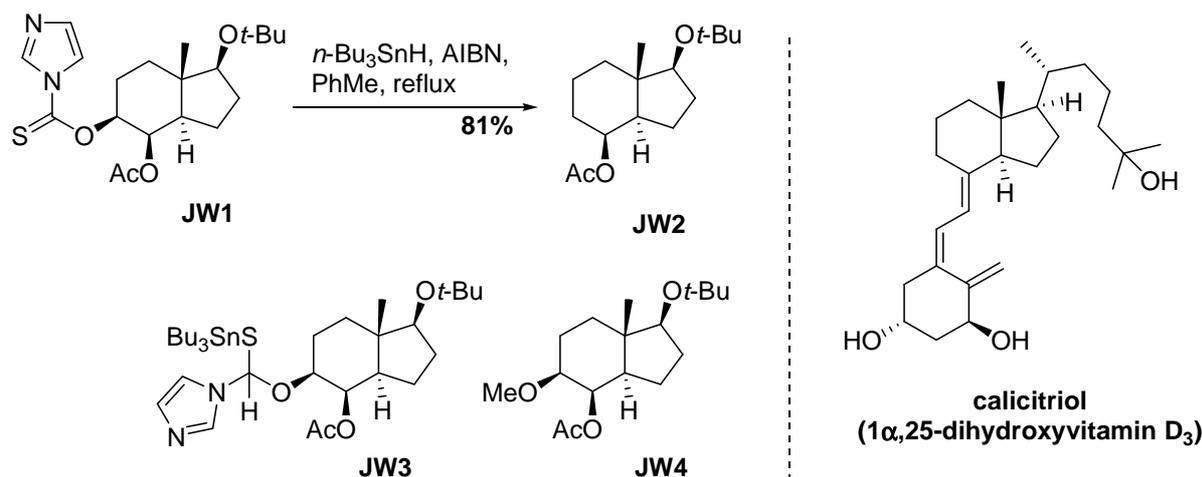


Schéma II-15 : Application de la réaction de Barton-McCombie à la synthèse d'un building block du calcitriol^{57,58}

3. La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe

a. Principe : Fragmentation initiale

Alors que la réaction de Barton-McCombie s'appuie sur la fragmentation de la liaison carbone-oxygène de l'intermédiaire radicalaire tertiaire **15** (cf. schéma II-12), la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe^a s'appuie elle sur la fragmentation sélective de la liaison carbone-soufre.

Suite à l'addition sur la fonction thiocarbonyle du radical R_0 généré par l'amorce, l'intermédiaire radical tertiaire **17** peut évoluer selon plusieurs voies (cf. schéma II-16) :

- Soit en fragmentant selon la liaison S- R_0 tout juste formée, ce qui régénère les produits de départ,
- Soit en fragmentant selon la liaison S- R_1 , ce qui conduit à la formation du radical $R_1\cdot$,
- Soit en fragmentant selon la liaison O- R_2 , ce qui conduit à la formation du radical $R_2\cdot$.

Le sens dans lequel la fragmentation prend place dépend des groupes R_0 , R_1 et R_2 liés aux atomes de soufre et d'oxygène. Or le système évoluant vers la formation du radical le plus stable, il est donc nécessaire que les radicaux $R_0\cdot$ et $R_2\cdot$ soient plus hauts en énergie que le radical $R_1\cdot$ pour que le xanthate fragmente majoritairement selon la liaison carbone-soufre. C'est le cas en

^a Pour des revues générales sur le sujet, voir^{59-61,10,62-64}.

particulier lorsque les $R_0\cdot$ et $R_2\cdot$ sont des radicaux de type primaire ou arylique, et que dans le même temps $R_1\cdot$ est de type secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé. Dans ces conditions, l'addition de $R_0\cdot$ sur la fonction thiocarbonyle est presque irréversible, la rupture de la liaison O- R_2 est très défavorisée et le radical $R_1\cdot$ est l'unique produit de la fragmentation.

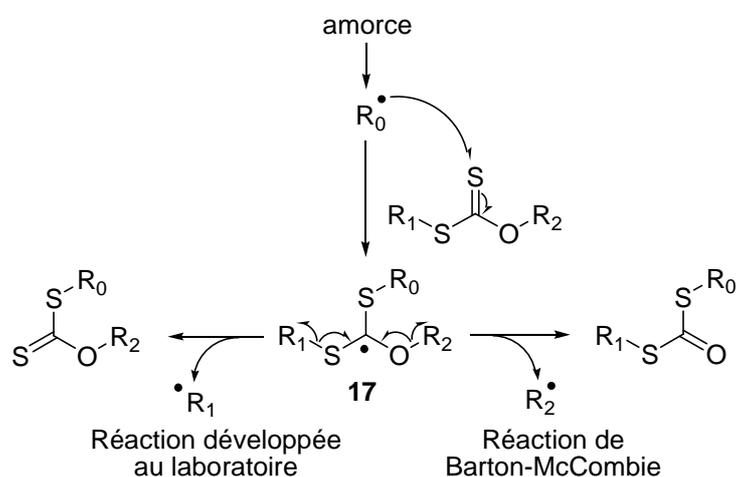


Schéma II-16 : Mécanisme de fragmentation initiale de la fonction xanthate

b. Principe : Évolution du radical

Une fois le radical $R_1\cdot$ généré, celui-ci a deux possibilités d'évolution (cf. schéma II-17) :

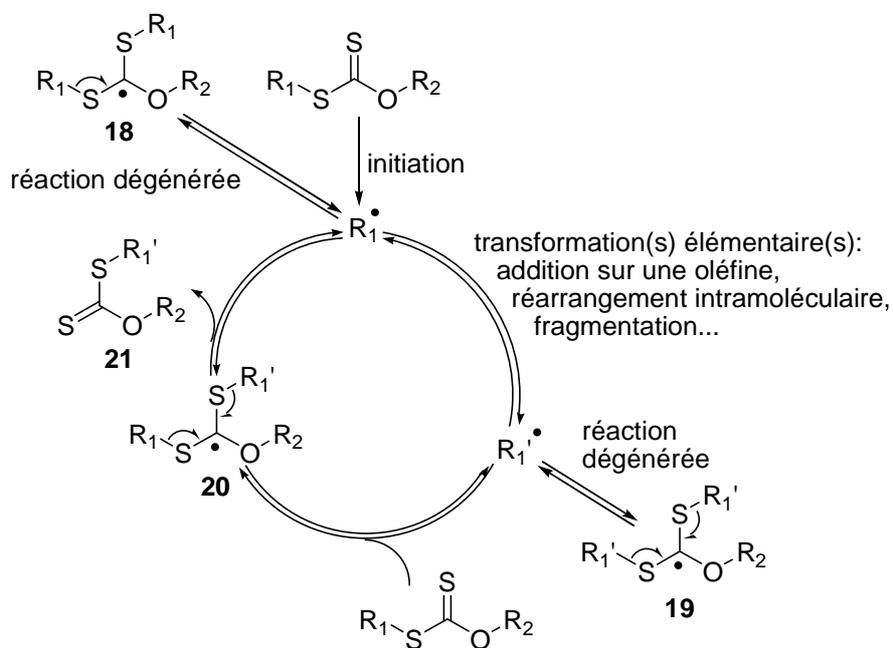


Schéma II-17 : Mécanisme d'évolution du radical $R_1\cdot$

- Il peut s'additionner sur une molécule du xanthate de départ pour conduire à l'intermédiaire radical tertiaire **18**. Cependant cet intermédiaire ne peut fragmenter que pour redonner le même radical R_1^\bullet , la réaction n'a donc pas de conséquence au niveau macroscopique et est dite « dégénérée ».

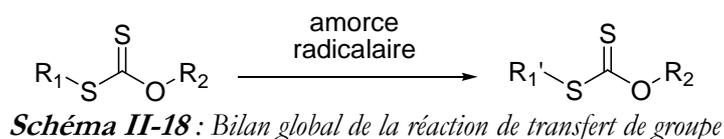
Elle a cependant une grande influence sur les autres possibilités de réaction du radical R_1^\bullet , car en le stockant ainsi sous la forme de l'intermédiaire tertiaire **18**, elle augmente notablement sa durée de vie apparente, lui permettant ainsi de réaliser des transformations élémentaires difficiles (i.e. à « faible » constante de vitesse).

- Il peut enfin subir un ensemble de transformations élémentaires, telles qu'une addition sur une oléfine, un réarrangement intramoléculaire, une fragmentation etc., générant un nouveau radical $R_1'^\bullet$.

Ce nouveau radical $R_1'^\bullet$ a lui-même trois possibilités d'évolution :

- Il peut reconduire au radical R_1^\bullet si la suite de transformations élémentaires ne contient que des étapes réversibles,
- Il peut s'additionner sur une molécule du xanthate final **21**. Cependant l'intermédiaire formé **19** ne peut fragmenter que pour redonner le même radical $R_1'^\bullet$, cette réaction est elle aussi dégénérée.
- Il peut enfin s'additionner sur une molécule de xanthate de départ et conduire à l'intermédiaire tertiaire **20**. L'évolution de cet intermédiaire **20** est le point critique du mécanisme. En effet, il peut fragmenter, soit pour re-générer le radical $R_1'^\bullet$, soit pour générer le radical R_1^\bullet et le produit attendu **21**. Afin que la chaîne radicalaire soit efficace, i.e. que l'on produise bien R_1^\bullet et **21**, **il est donc nécessaire que le radical R_1^\bullet soit plus stable que le radical $R_1'^\bullet$** . Cette contrainte fondamentale doit donc être prise en compte pour toute synthèse radicalaire à partir de xanthates.

Globalement, cette réaction revient bien à transférer le groupe xanthate $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_2$ du groupe R_1 au groupe R_1' (obtenu après transformation radicalaire du groupe R_1) (cf. schéma II-18).



c. Avantages de la chimie radicalaire des xanthates

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe possède un certain nombre d'avantages :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds pour propager la chaîne (i.e. pas d'étain par exemple), ce qui simplifie les problèmes de toxicité et de purification.
- Elle s'appuie sur des précurseurs assez facilement accessibles (*cf.* paragraphe 1.b ci avant).
- Sa mise en œuvre est simple : il suffit de mélanger le xanthate de départ et les éventuels réactifs, de placer le mélange au reflux du solvant utilisé sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon, de le laisser ainsi pendant quelques minutes (ce qui permet de dégazer le solvant de toutes traces d'oxygène), avant d'ajouter l'amorce radicalaire à intervalles de temps réguliers (en fonction de l'amorce et de la température d'ébullition du solvant, *cf.* tableau I-1) jusqu'à complétion de la réaction.

A noter que le 1,2-dichloroéthane (bp = 83°C) est le plus souvent employé comme solvant, mais il peut être facilement remplacé dans la plupart des cas par l'acétate d'éthyle (bp = 77°C) beaucoup moins toxique. Si des conditions plus dures sont nécessaires, le chlorobenzène (bp = 132°C), voire le dichlorobenzène (bp ~ 170°C) sont alors utilisés, en particulier pour les cyclisations radicalaires aromatiques.

- L'absence de réactions compétitives (contrairement à l'utilisation d'hydrure de tributylétain) et la dégénérescence du système permettent de travailler soit à des concentrations élevées (jusqu'à 1M), utiles dans le cas d'additions intermoléculaires sur des oléfines pour accélérer la vitesse de réaction, soit de faciliter des réactions réputées difficiles comme des cyclisations aromatiques intramoléculaires.
- Le produit final étant un xanthate, de nouvelles transformations sont aisément réalisables, soit par réactions radicalaires ou ioniques à partir du xanthates, soit en hydrolysant la fonction xanthate en thiol pour accéder à la chimie du soufre.

De plus les xanthates présentent un certain nombre de caractéristiques appréciables :

- Ils sont, du point de vue radicalaire, plus réactifs que les composés chlorés et bromés correspondants. La vitesse d'addition d'un radical sur la fonction thiocarbonyle d'un xanthate est du même ordre de grandeur que celle sur un composé iodé.

- Ils sont cependant plus stables thermiquement et photochimiquement que les composés iodés correspondant. De plus les xanthates en position anomérique d'un sucre ou les xanthates d'acyle sont beaucoup plus facilement synthétisés que leurs équivalents iodés.
- Ils possèdent aussi des caractéristiques facilitant grandement leur caractérisation physique : ils sont visibles en ultraviolet à 254 nm (souvent très fortement), présentent des signaux caractéristiques en RMN (carbone du thiocarbonyle vers 210 ppm et dans le cas d'O-éthyl xanthate : protons sous forme d'un quadruplet à 4.6 ppm et d'un triplet à 1.4 ppm) et en infrarouge (bandes vers 1230 et 1020 cm^{-1}).

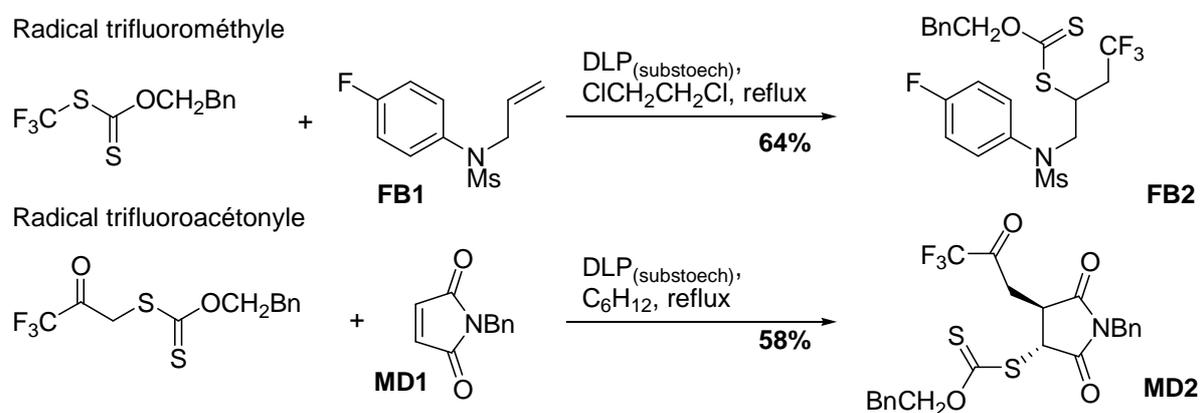
d. Potentiel synthétique

Le potentiel synthétique des xanthates en chimie radicalaire est important et de nombreux exemples ont été développés au laboratoire au cours des années. Loin de réaliser un catalogue exhaustif, cette partie a pour objectif d'illustrer succinctement les principales transformations possibles.

Additions radicalaires

Les additions radicalaires sur des oléfines sont l'une des forces majeures de la chimie des xanthates. En effet la flexibilité est grande, à la fois au niveau des oléfines, grâce à la possibilité d'utiliser des oléfines activées *comme désactivées*, mais aussi au niveau des xanthates, grâce à la grande tolérance de groupements fonctionnels.

Quelques exemples d'additions à partir de xanthates originaux sont décrits ci-dessous (*cf.* schéma II-19). Ils permettent d'obtenir des composés difficilement accessibles autrement. C'est le cas des radicaux de type trifluorométhyle⁶⁵, trifluoroacétonyle⁶⁶, trifluorométhylamine⁶⁷, propargyle⁶⁸, 1,3-dithiane-1-oxide⁶⁹ – qui est l'équivalent synthétique de radicaux méthyle ou formyle – et aminométhyle⁷⁰.



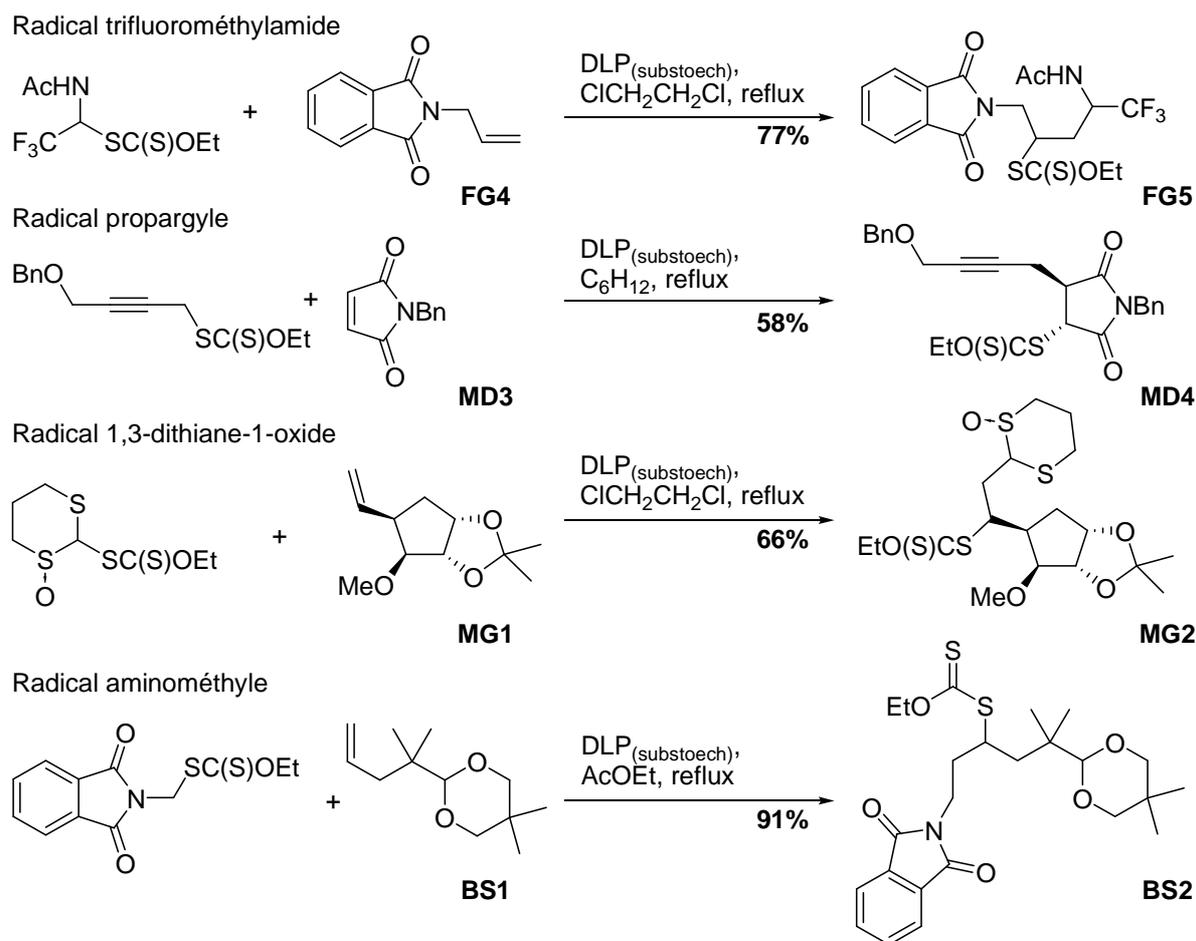
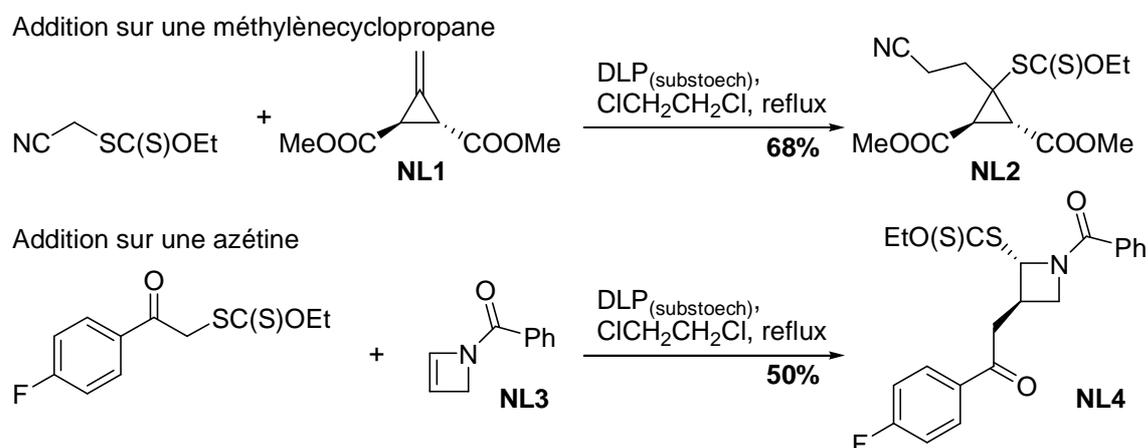
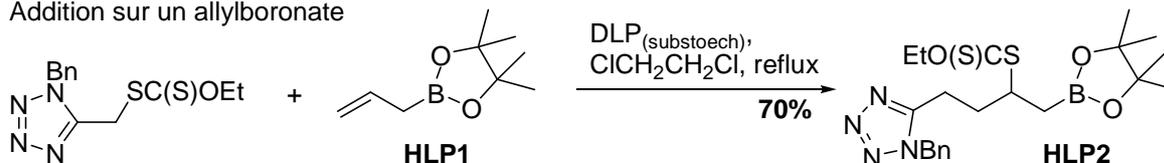


Schéma II-19 : Exemples d'additions radicalaires à partir de xanthates originaux

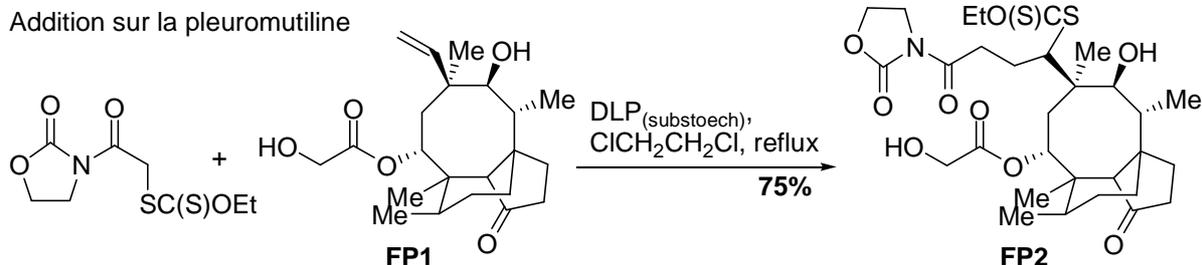
La richesse de ces réactions d'addition se retrouve aussi dans l'oléfine choisie. Quelques exemples d'addition sur des oléfines complexes sont décrits ci-après (*cf.* schéma II-20), pour lesquelles d'autres protocoles ne permettraient probablement pas d'obtenir des résultats satisfaisants. C'est le cas des oléfines tendues, comme les méthylèncyclopropanes⁷¹ ou les azétines⁷¹, des oléfines fonctionnalisées comme les allylboronates⁷² ou même des molécules naturelles complexes comme la pleuromutiline⁷³.



Addition sur un allylboronate

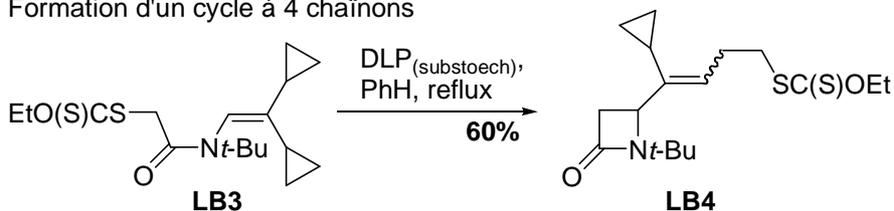


Addition sur la pleuromutiline

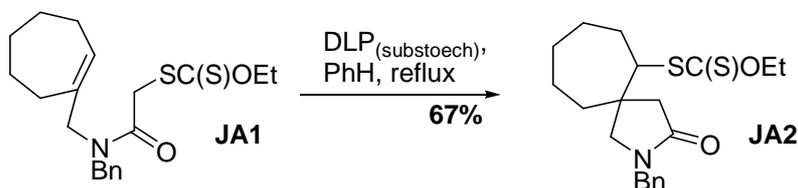
*Schéma II-20: Exemples d'additions radicalaires sur des oléfines complexes***Cyclisations radicalaires non aromatiques**

Les additions radicalaires avec des oléfines présentées précédemment avaient lieu uniquement de manière intermoléculaire. Mais ces réactions peuvent aussi être réalisées intramoléculairement, permettant ainsi de construire un ou plusieurs cycles. De nombreux exemples de formation de cycles à 5 ou 6 chaînons sont répertoriés⁷⁴, mais il existe aussi des exemples plus originaux de cycles à 4⁷⁵, 7⁷⁴ et même 8 chaînons^{76,77}, beaucoup plus difficiles d'accès. Quelques exemples illustratifs sont donnés ci-après (*cf.* schéma II-21) :

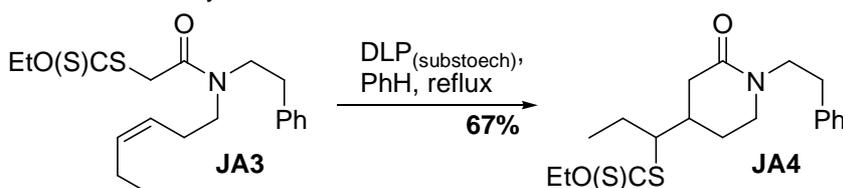
Formation d'un cycle à 4 chaînons



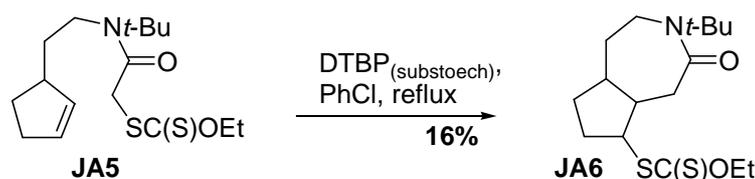
Formation d'un cycle à 5 chaînons



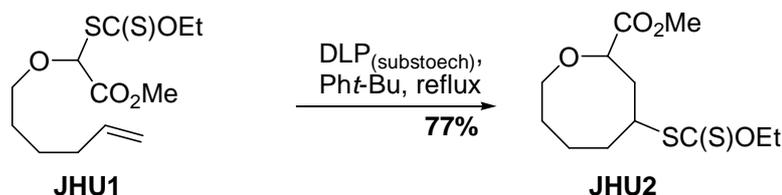
Formation d'un cycle à 6 chaînons



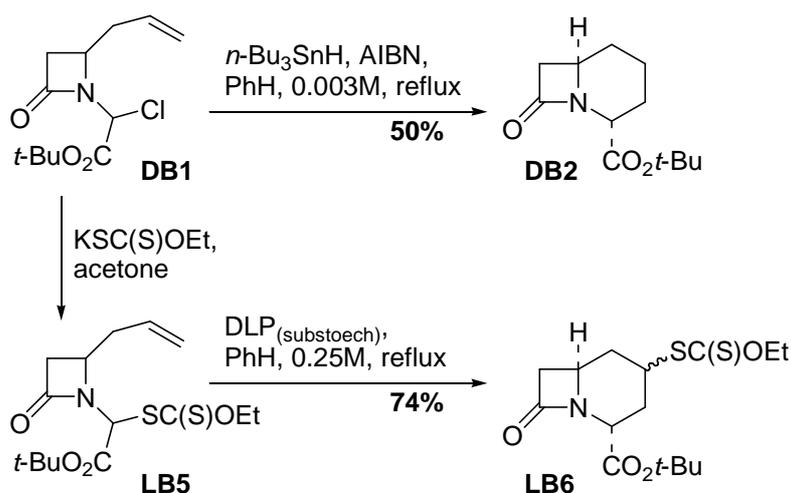
Formation d'un cycle à 7 chaînons



Formation d'un cycle à 8 chaînons


 Schéma II-21 : Exemples de cyclisations radicalaires⁷⁴⁻⁷⁷

Outre un accès aisé à des cycles de différentes tailles, les xanthates présentent un avantage significatif lors de cyclisations ardues, comme le montre la cyclisation 6-endo indiquée ci-dessous (cf. schéma II-22). La synthèse du β -lactame **DB2** à partir de l'oléfine **DB1** fut d'abord reportée avec de l'hydruure de tributylétain par Bachi *et al.*⁷⁸, mais le rendement reste modeste à 50% et une dilution très importante de 0,003M est requise afin d'éviter une réduction prématurée de l'intermédiaire radicalaire. À contrario, l'utilisation du précurseur xanthate **LB5** équivalent permet d'obtenir le β -lactame **LB6** avec un rendement amélioré de 74%⁷⁵ tout en travaillant à une concentration presque cent fois plus élevée. Ce meilleur résultat est principalement dû à la durée de vie apparente du radical qui est bien plus grande grâce à son stockage sous forme d'intermédiaire tertiaire, augmentant ainsi la probabilité d'effectuer la cyclisation.


 Schéma II-22 : Exemple comparatif d'une cyclisation avec de l'hydruure de tributylétain ou par transfert de xanthate^{75,78}

De plus les cyclisations radicalaires peuvent être enchaînées dans une même séquence réactionnelle pour conduire, par une réaction en cascade, à la formation de tout un squelette polycyclique, comme le montre l'exemple ci-dessous de la synthèse de la matrine⁷⁹, un alcaloïde tétracyclique (*cf.* schéma II-23). L'étape clé conduisant de **LB9** à **LB10** permet en une seule étape de créer deux nouvelles liaisons intramoléculaires, deux cycles à 6 chaînons et de réduire le xanthate final. De plus le contrôle de la stéréochimie s'avère satisfaisant, puisque le produit majoritaire (3:1) est obtenu avec la bonne stéréochimie.

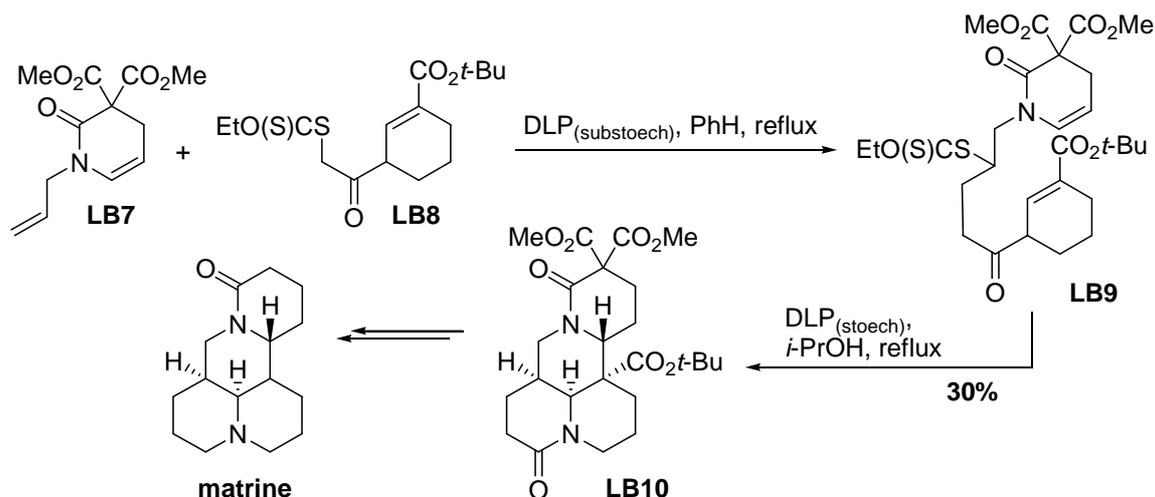
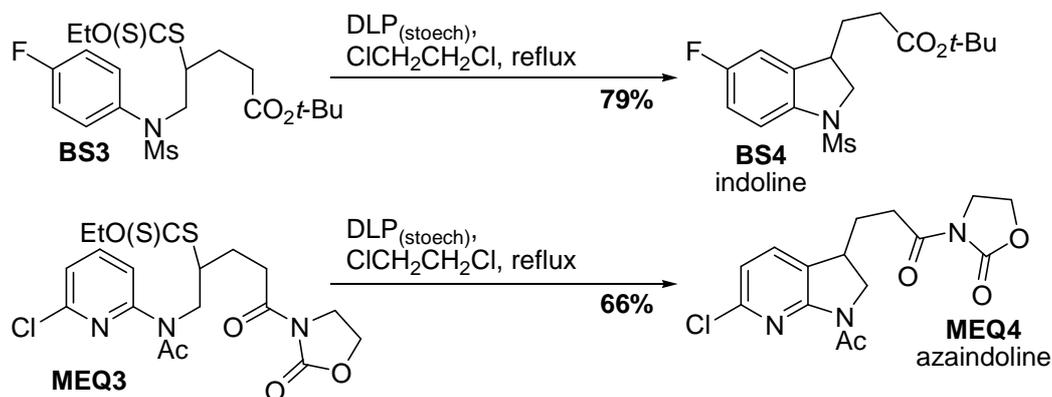


Schéma II-23 : Etape clé de la synthèse de la matrine⁷⁹

Cyclisations radicalaires aromatiques et hétéroaromatiques

Outre les réactions de cyclisation sur des oléfines, il est possible de réaliser la même séquence sur des noyaux (hétéro-)aromatiques, permettant ainsi d'accéder à une grande variété de substrats (hétéro-)aromatiques polycycliques, dont quelques exemples sont donnés ci-dessous.

La formation de cycles à 5 chaînons donne accès par exemple aux indolines^{80,81}, aux indanes⁸⁰, aux azaindolines⁸² et aux γ -spirolactones⁸³ (avec dans ce cas une déaromatisation du noyau furane) (*cf.* schéma II-24).



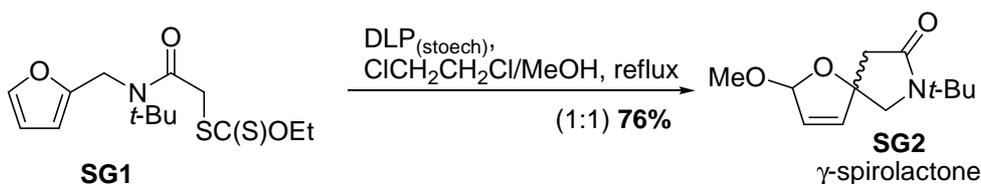


Schéma II-24 : Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 5 chaînons

La formation de cycles à 6 chaînons donne accès par exemple aux tétralones^{84,85}, aux 2-aminotétralines⁸⁶ et à des systèmes tricycliques⁸⁷ (cf. schéma II-25).

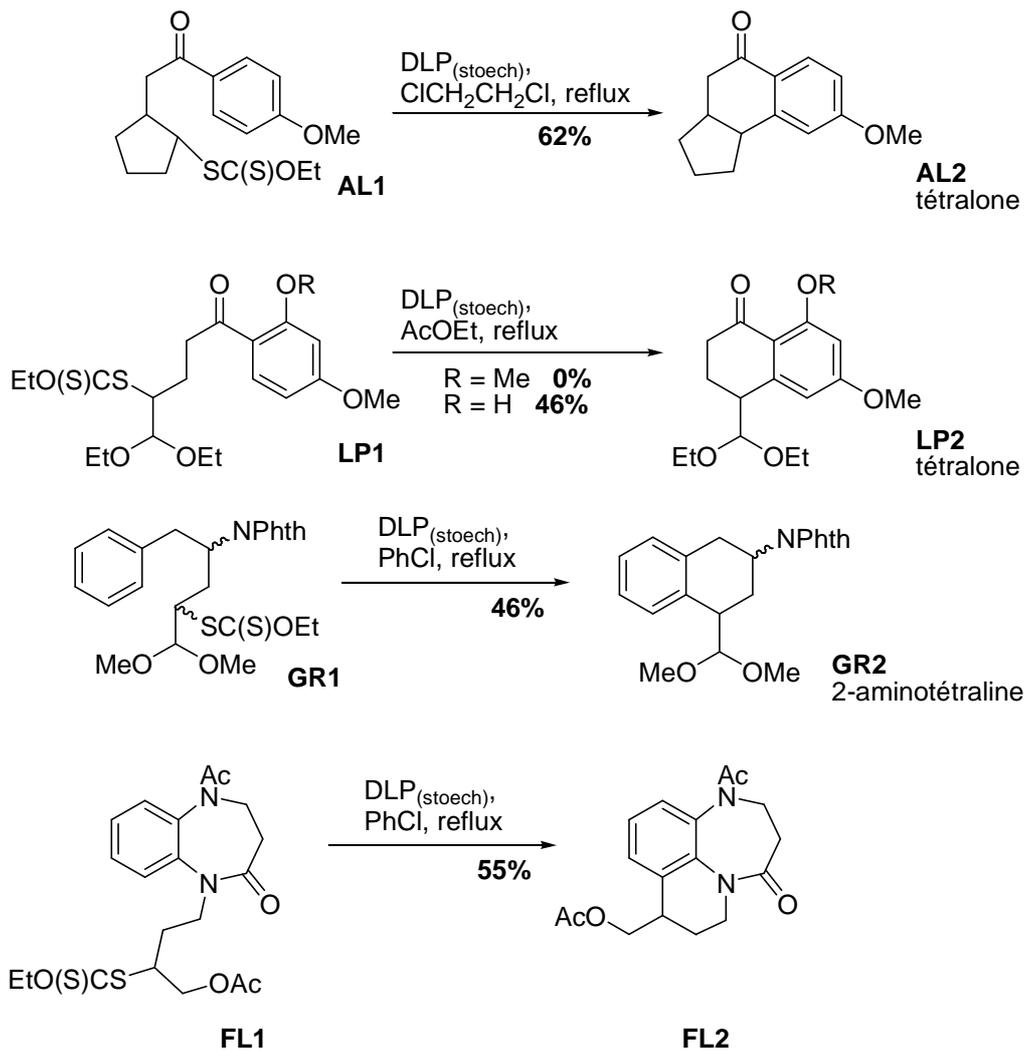


Schéma II-25 : Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 6 chaînons

Lors de la formation de cycle(s) à 6 chaînons, il faut noter l'importance de la conformation de la molécule lors de l'étape de cyclisation pour avoir de bons rendements. Ainsi lors de travaux récents menés au laboratoire par le docteur Laurent Petit⁸⁵, il a été constaté que le groupe méthoxy du précurseur **LP1** empêchait la chaîne d'adopter une conformation correcte lors de l'étape de transition, et en conséquence le produit attendu **LP2** n'était pas obtenu. A contrario, si

le groupe méthoxy est remplacé par un groupe hydroxy, une liaison hydrogène peut s'établir avec la cétone proche, permettant ainsi une meilleure orientation de la chaîne et donc l'obtention du produit de cyclisation attendu.

La formation de cycles à 7 chaînons donne accès par exemple aux 5-arylpipéridin-2-ones⁸⁸ et aux benzazépinones⁸⁹.

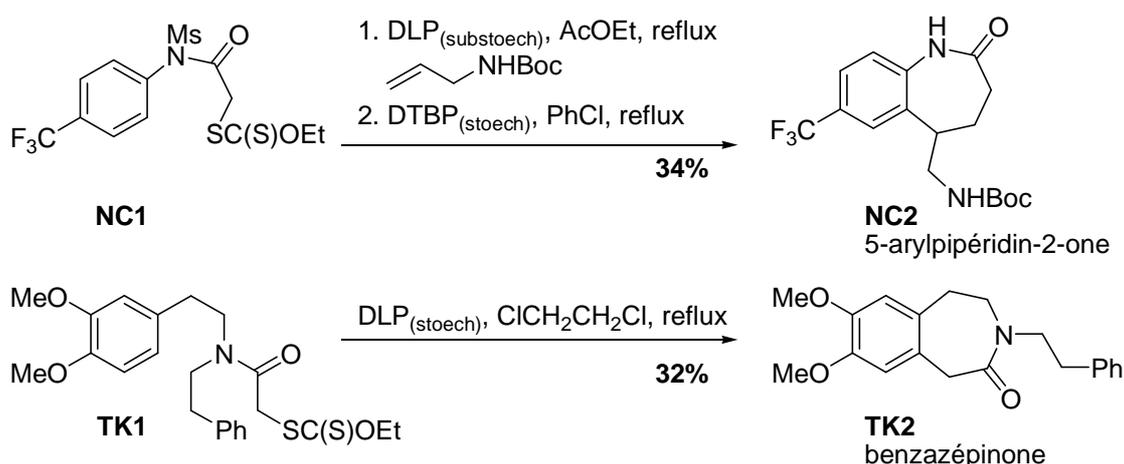


Schéma II-26 : Exemples de cyclisations radicalaires aromatiques avec formation de cycle à 7 chaînons

Il est essentiel de remarquer que ces réactions de cyclisations radicalaires aromatiques ne procèdent pas par un mécanisme de propagation de chaîne (et *à fortiori* sans transfert de groupe), une quantité stœchiométrique d'initiateur est donc nécessaire, puisque celui-ci sert non seulement à initier la réaction, mais aussi à oxyder le radical obtenu après le cyclisation, afin de permettre la ré-aromatisation du noyau. Nous reviendrons plus en détail sur cet aspect plus loin dans ce manuscrit (*cf.* schéma IV-13).

Applications en synthèse totale

De nombreuses applications en synthèse totale de produits naturels ont été développées au laboratoire ces dernières années, concernant par exemple la colchicine⁹⁰, la pleuromutiline^{73,77}, la matrine⁷⁹, les 10-norparvulenone et *O*-méthylasparvenone⁹¹, et plus récemment la (\pm)-fortucine⁹² et la (\pm)-mersicarpine⁹³ (*cf.* schéma II-27).

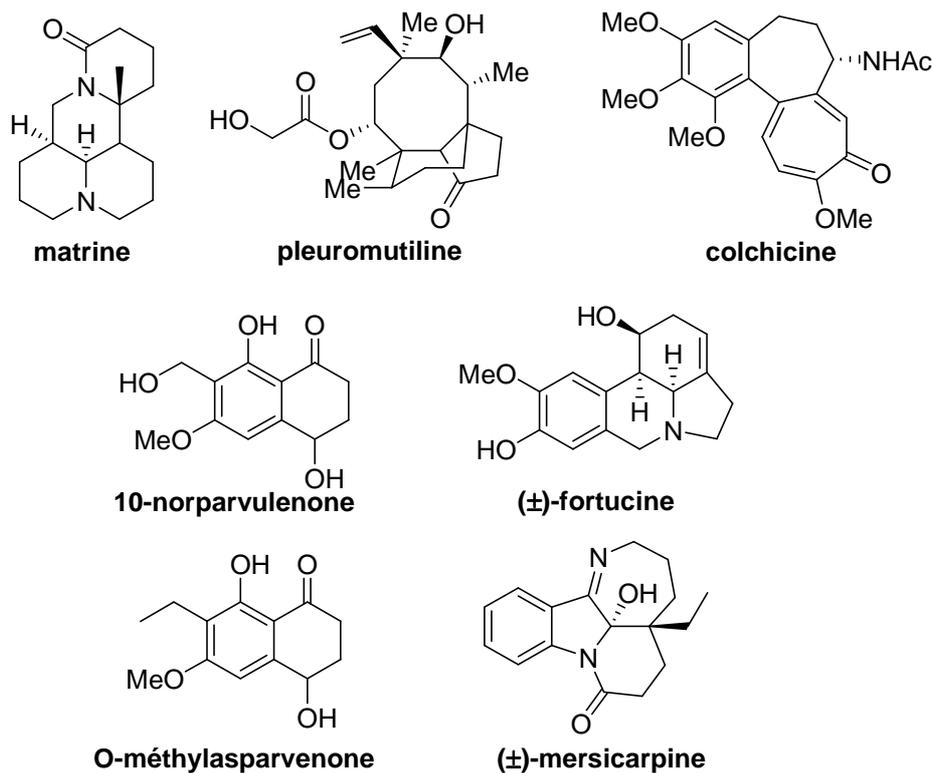
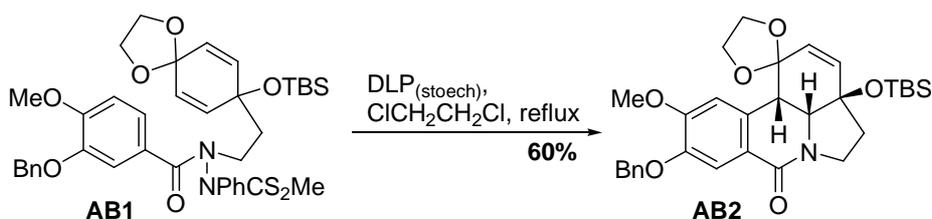
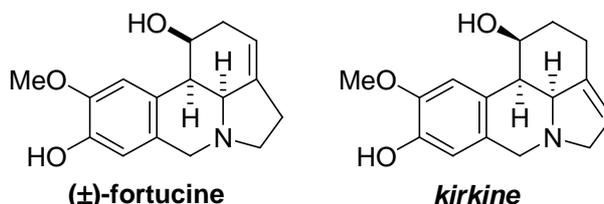


Schéma II-27 : Applications en synthèse totale^{90,73,77,91-93}

L'exemple de la (±)-fortucine est particulièrement intéressant dans la mesure où cette structure a été proposée une première fois en 1987 par une équipe russe⁹⁴, suite à l'extraction à partir des feuilles du *Narcissus fortune* d'un nouvel alcaloïde de type lycorine⁹⁵, puis une seconde fois en 1995 par un groupe catalan⁹⁶ suite à l'extraction d'un composé issu de bulbes de *Crinum kirkii*, une plante herbacée des prairies d'Afrique de l'Est. L'équipe catalane n'étant visiblement pas au courant du travail reporté par l'équipe russe, elle lui donna le nom de kirkine. Cependant, les données RMN des deux composés présentent des désaccords qui ne peuvent être expliqués simplement, même en prenant en considération que les spectres RMN ont été enregistrés dans des conditions différentes.

Les travaux menés au laboratoire par le docteur Aurélien Biéchy ont permis de lever l'ambiguïté structurale⁹² et de conclure sur la structure de la kirkine (*cf.* schéma II-29). Ils s'appuient sur une étape-clé de cascade radicalaire, créant deux liaisons et deux cycles supplémentaires pour obtenir le composé tétracyclique **AB2**. La cascade permet de plus d'obtenir à la fois la bonne stéréosélectivité – *cis* – de la jonction de cycle, ainsi qu'une régiosélectivité majoritairement en faveur de la cyclisation en *para* du benzyle (la gêne stérique entre le groupe benzyloxy et l'acétal rendant la cyclisation en *ortho* minoritaire). Le docteur Biéchy a ainsi pu prouver que la (±)-fortucine et la kirkine différaient par la position de la double liaison carbone-carbone.

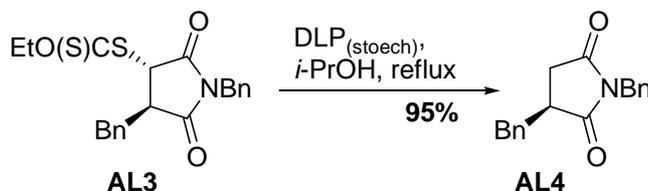
Schéma II-28 : Etape clé de la synthèse totale de la (\pm)-fortucine⁹²Schéma II-29 : Structures de la (\pm)-fortucine et de la kirkine⁹²

Transformations du groupement xanthate par voie radicalaire

La présence de la fonction xanthate sur les produits des réactions vues précédemment est une propriété intrinsèque de la chimie radicalaire par transfert de groupe. C'est à la fois un avantage – de par la possibilité de réaliser d'autres réactions radicalaires par la suite – mais aussi un inconvénient – dans la mesure où la fonction est rarement désirée sur le produit final. Pour cela un certain nombre de solutions existe pour éliminer, échanger ou transformer cette fonction, soit *via* des réactions radicalaires, soit *via* des réactions ioniques.

- Par réduction⁹⁷

La première et la plus simple des transformations est la réduction de la fonction xanthate par voie radicalaire. Elle est réalisable par une méthodologie simple, qui ne fait appel à aucun hydrure métallique. Le composé est traité dans des conditions radicalaires dans l'*iso*-propanol, auquel le radical issu du xanthate vient arracher le proton tertiaire⁹⁷. Le radical 2-hydroxypropyle dismute en grande partie pour donner une molécule d'acétone et une d'isopropanol. Il n'y a donc pas de mécanisme de propagation de chaîne et une quantité stœchiométrique d'initiateur est requise.

Schéma II-30 : Réduction d'un xanthate par l'isopropanol⁹⁷

- Par échange par un bromure⁹⁸ ou un azoture⁹⁹

Au-delà de la simple réduction, la fonction xanthate peut être plus utilement remplacée par une fonction permettant de nouvelles fonctionnalisations. Il peut s'agir par exemple d'un échange par un brome ou un azoture.

Dans le cas d'un bromure⁹⁸, le xanthate est traité dans des conditions radicalaires par une source adéquate de brome comme du 2-bromo-2-méthylpropanoate (*cf.* schéma II-31). Le radical issu du xanthate vient arracher l'atome de brome, générant un radical 2-méthylpropanoate particulièrement stable, incapable de propager la chaîne. Une quantité stœchiométrique d'initiateur est requise.

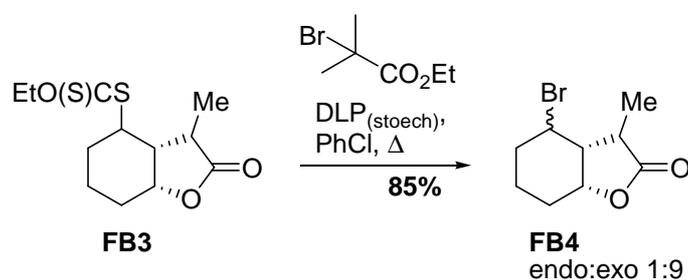


Schéma II-31 : Echange de la fonction xanthate par un atome de brome⁹⁸

Dans le cas d'un azoture, la méthode développée par Renaud et *al*⁹⁹ consiste à traiter le xanthate dans des conditions radicalaires par de l'azoture d'éthylsulfone (*cf.* schéma II-32).

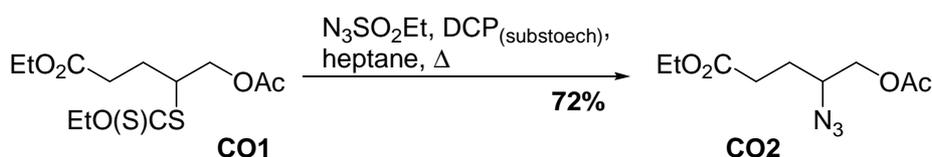


Schéma II-32 : Echange de la fonction xanthate par un azoture⁹⁹

- Par transformation en thioéthers aromatiques¹⁰⁰

Les synthèses de thioéthers sont des réactions importantes, puisqu'elles donnent accès par la suite à la chimie des sulfoxydes et des sulfones. De nombreuses méthodes existent pour accéder aux thioéthers aromatiques, que ce soit par voie ionique (*via* une substitution nucléophile aromatique S_NAr directe) ou par voie métallo-catalysée (*via* l'utilisation de palladium¹⁰¹, de cuivre ou de nickel). À partir d'une fonction xanthate, la synthèse la plus classique se fait en deux étapes, à savoir l'aminolyse du xanthate en thiol par l'éthylènediamine suivie de l'arylation du thiolate obtenu par l'une des méthodes précédentes. Cette voie a déjà fait ses preuves⁴⁰, mais elle nécessite d'avoir un halogénure d'aryle suffisamment activé.

Une autre méthode, fondée sur la chimie radicalaire, a récemment été mise au point au laboratoire¹⁰⁰ (cf. schéma II-33). Elle permet la transformation de la fonction xanthate en thioéther d'*ortho*-chlorophényle en une seule étape, à l'aide de disulfure d'*ortho*-chlorophényle. Les produits formés peuvent par la suite être oxydés en sulfoxydes pour par exemple subir une élimination et fournir des alcènes. Les résultats ont été particulièrement bons pour la formation de motifs vinylsilanes.

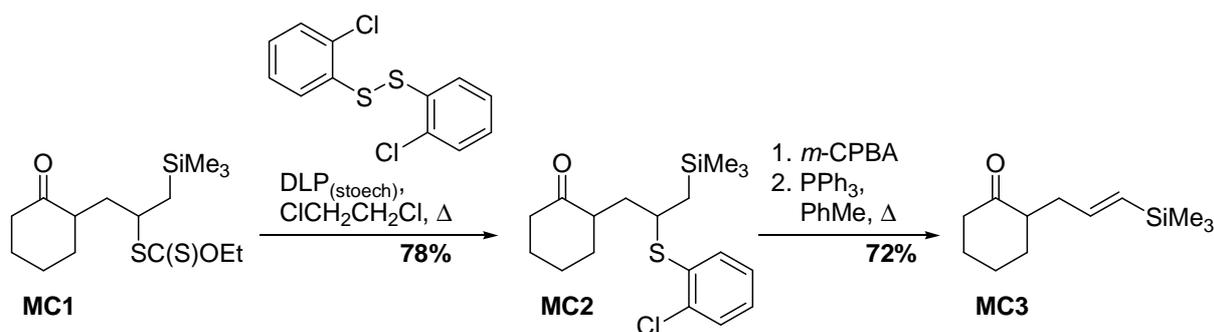


Schéma II-33 : Echange de la fonction xanthate par un thioéther aryle et exemple de fonctionnalisation en vinylsilane¹⁰⁰

- Allylations et vinylation¹⁰²⁻¹⁰⁶

Une autre série de transformations fondées sur une séquence radicalaire d'addition-fragmentation permet l'échange de la fonction xanthate d'un substrat avec un groupement allyle^{102,105} ou vinyle¹⁰³ de la sulfone correspondante (cf. schéma II-34). Suite à la réaction d'addition, le radical engendré n'attaque pas la fonction xanthate d'une molécule de départ, mais va réaliser la β -fragmentation de la sulfone, engendrant des radicaux sulfonyles. Ces radicaux vont eux-mêmes fragmenter pour générer des radicaux secondaires ou primaires, qui vont permettre la propagation de la chaîne radicalaire. L'initiateur n'est donc requis qu'en quantité sous-stœchiométrique.

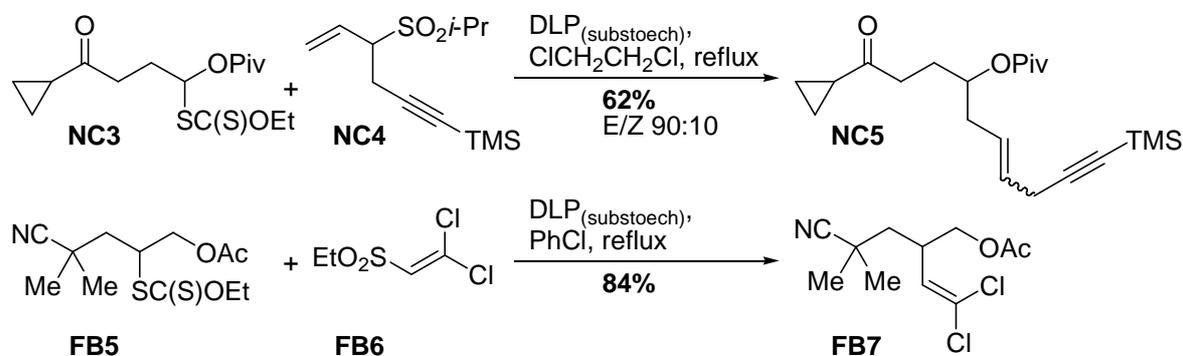


Schéma II-34 : Exemples d'allylations^{102,105} et de vinylation¹⁰³ radicalaires

Il est aussi possible d'appliquer cette méthode à des époxydes vinyliques dans des conditions très douces fondées sur le couple triéthylborane / oxygène comme initiateur¹⁰⁴ (cf. schéma II-35).

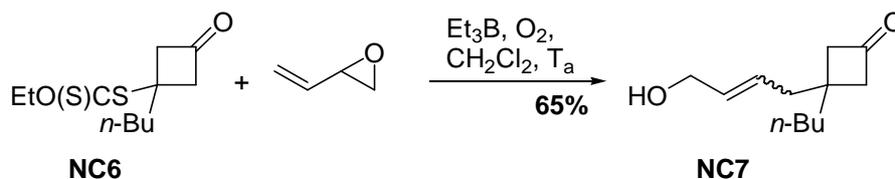


Schéma II-35 : Exemple d'extension de la méthodologie aux époxydes vinyliques¹⁰⁴

Plus récemment, des travaux menés au laboratoire par le docteur Nicolas Charrier ont permis de développer une nouvelle méthodologie d'allylation radicalaire, qui s'appuie sur l'utilisation d'un éther de fluoropyridine allylique¹⁰⁶ (cf. schéma II-36). Suite à l'addition radicalaire, la β -fragmentation du xanthate obtenu génère un radical pyridyloxy. Cependant, contrairement à l'exemple précédent des allylsulfones, ce radical ne permet pas – directement ou indirectement – la propagation de la chaîne radicalaire. La réaction a donc besoin d'une quantité stœchiométrique en initiateur pour être menée à bien.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet l'accès à des oléfines tri- ou tétra-substituées, difficiles d'accès par d'autres méthodes (en particulier *via* une réaction de Wittig classique).

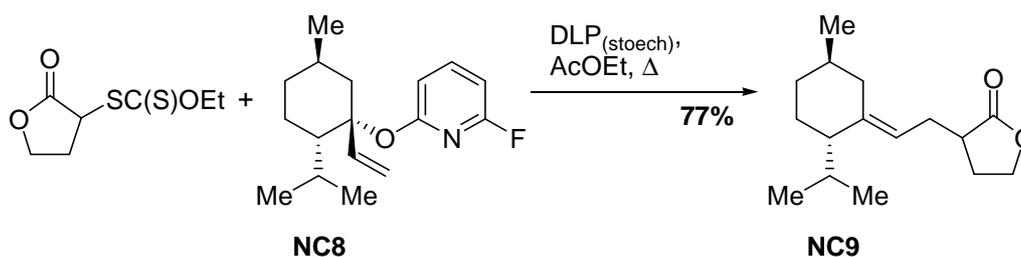


Schéma II-36 : Exemple d'utilisation d'un éther de fluoropyridine allylique¹⁰⁶

Transformations du groupement xanthate par voie ionique

- Par transformation en dihydrofuranes¹⁰⁷ et en diènes¹⁰⁸

Les principales transformations par voie ionique s'appuient sur la chimie du soufre, et particulièrement de la fonction thiol. L'obtention de la fonction thiol à partir d'un xanthate se fait simplement, comme vu précédemment, *via* un traitement par de l'éthylènediamine. Outre les applications classiques de la fonction thiol, deux exemples particulièrement intéressants ont été développés au laboratoire dans le cas des 1,4-cétothiols, à savoir la transformation en diènes¹⁰⁸ et la synthèse de dihydrofuranes¹⁰⁷ (cf. schéma II-37).

- Dans le premier cas, le thiol **22** est transformé en thioéther aromatique puis en sulfoxyde **23** avant d'être traité dans les conditions de Pummerer, permettant un réarrangement sous forme du dihydrofurane **24**.

- Dans le second cas, le thiol **22** est traité en milieu acide pour cycliser sous forme de dihydrothiophène **25**. L'oxydation de ce dernier en sulfolène suivie d'une isomérisation avec extrusion de dioxyde de soufre permet l'obtention du diène **26**.

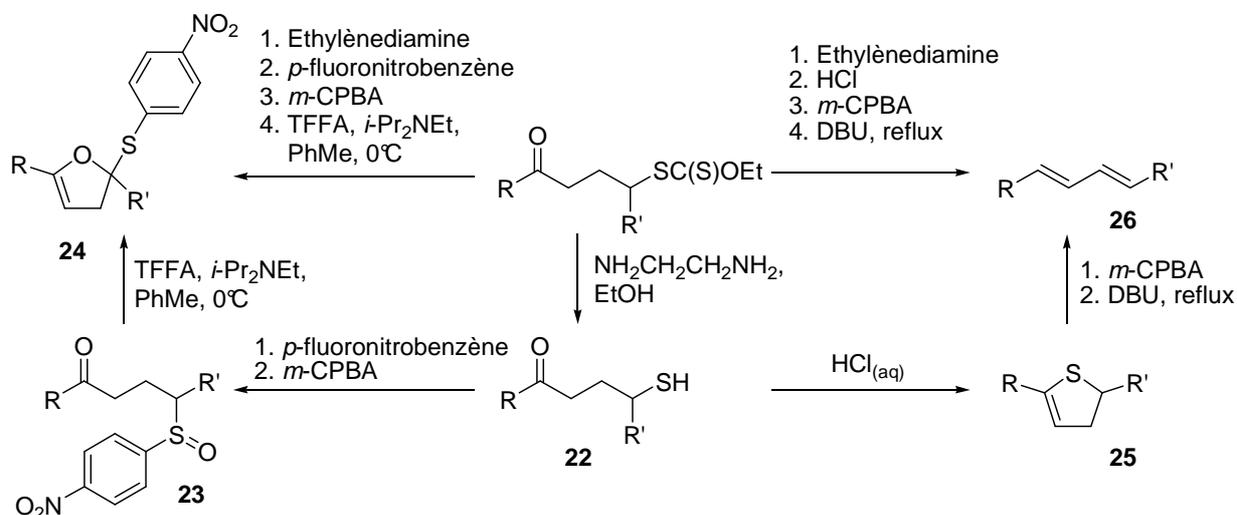


Schéma II-37 : Synthèse de dihydrofuranes et de diènes à partir de 1,4-cétothiols

- Préparation de thiénobenzothiopyranes^{109,110}

Le passage par la fonction thiol n'est pas une nécessité, il est possible de réaliser des transformations complexes tout en s'appuyant directement sur la fonction xanthate. L'utilisation judicieuse des propriétés électrophiles de la fonction thiocarbonyle permet ainsi d'accéder aux thiéno[2,3,*b*]benzothiopyranes¹⁰⁹ (cf. schéma II-38). Le traitement en milieu basique du 1,4-cétoxanthate **PB1** permet l'attaque intramoléculaire de l'énolate **27** sur le thiocarbonyle pour former le thiolate **28**. Ce dernier, au lieu d'éliminer le groupe éthanolate, va substituer le fluor *ortho*-aromatique, conduisant à l'intermédiaire **29** puis au thiéno[2,3,*b*]benzothiopyrane **PB2** après élimination d'une molécule d'éthanol. Ces résultats ont été récemment approfondis par le docteur Zafar¹¹⁰.

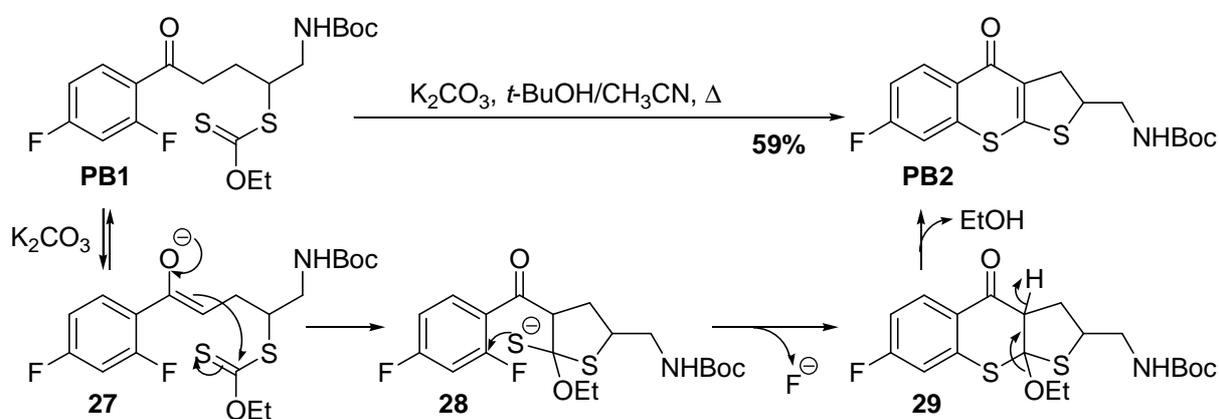


Schéma II-38 : Synthèse de thiéno[2,3,*b*]benzothiopyrane¹⁰⁹

- Par transformation en dithiétanones¹¹¹ et formation de pyrroles

Des travaux menés récemment au laboratoire ont permis d'accéder à la fonction [1,3]dithiétanone¹¹¹, *via* des précurseurs ayant à la fois un groupe ester et un groupe xanthate portés par le même carbone (*cf.* schéma II-39). L'utilisation du chlorure de titane (IV) permet d'accentuer le caractère électrophile de la fonction ester de **GSJ1**, et autorise ainsi une attaque nucléophile du soufre du thiocarbonyle sur le carbone portant les deux groupes, conduisant à l'intermédiaire **31**. L'élimination de chlorure d'éthyle permet d'obtenir la [1,3]dithiétanone **GSJ2**.

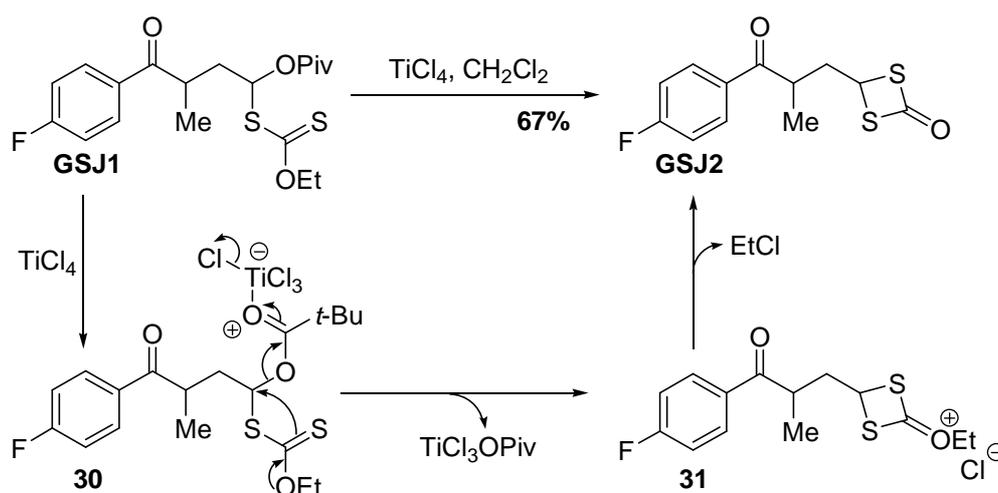


Schéma II-39 : Synthèse d'une [1,3]dithiétanone

Cette fonction chimique n'a pour l'instant fait l'objet que d'investigations limitées. Il a par exemple été montré qu'elle est un excellent précurseur de pyrroles¹¹¹ (*cf.* schéma II-40).

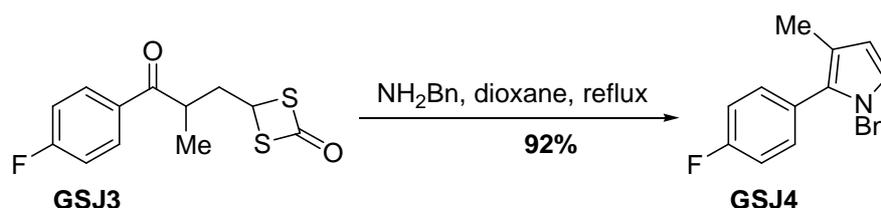


Schéma II-40 : Synthèse d'un pyrrole à partir d'une [1,3]dithiétanone¹¹¹

e. Ouverture

Dans les chapitres suivants, nous présenterons les résultats de nouvelles études fondées sur cette chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe, et plus spécifiquement les applications des réactions de cyclisation radicalaire aromatique (formation d'oxindoles – partie II) et hétéroaromatiques (cyclisation sur des hétérocycles mono-azotés – partie III – et bis-azotés – partie IV).

