
La chimie radicalaire par propagation de chaîne

1. Principes

Une réaction radicalaire, quelle qu'elle soit, se compose toujours des trois étapes suivantes : formation d'un radical sur le substrat à transformer (directement dessus ou *via* un initiateur qui lui transmettra son caractère radicalaire), réalisation de la transformation (addition, cyclisation etc.) puis perte du caractère radicalaire. Lorsque le radical obtenu après l'étape de transformation perd son caractère radicalaire en le transmettant à une autre molécule du substrat de départ, on parle de réaction radicalaire par propagation de chaîne^{15,16}. Les trois réactions élémentaires sont alors appelées l'amorçage, la propagation et la terminaison.

a. L'amorçage

L'amorçage consiste à générer un radical par rupture homolytique d'une liaison faible en énergie, soit par voie chimique, soit par voie thermique, soit enfin par voie photochimique. Généralement le substrat à transformer ne possède pas de telle liaison, il est donc nécessaire de recourir à une amorce externe en faible quantité, par exemple un peroxyde^a, pour lui transférer son caractère radicalaire.

Le choix de l'amorce revêt une grande importance et doit être adapté au système utilisé, que ce soit en terme de temps de demi-vie dans le milieu à la température considérée ou en terme de type de radicaux générés (primaires, secondaires ou tertiaires). Les amorces les plus couramment utilisées sont représentées ci-après (*cf.* tableau I-1).

b. La propagation

Une fois le radical formé sur le substrat, celui va subir une ou plusieurs réactions élémentaires comme un transfert (ou abstraction) d'hydrogène, une substitution homolytique, une addition sur une liaison multiple ou une fragmentation (*cf.* schéma I-3). Cette succession d'étapes va conduire à la formation du produit final tout en transférant le caractère radicalaire à une autre espèce pour propager la chaîne : soit de manière directe, i.e. à une molécule de départ, c'est le cas des méthodes par transfert d'atome et des esters de Barton. Soit de manière indirecte, i.e. *via* un agent extérieur, c'est le cas de la méthode aux hydrures d'étain (*cf.* schéma I-4).

^a L'énergie de dissociation de la liaison oxygène-oxygène des peroxydes est d'environ 30 kcal.mol⁻¹, soit 125 kJ.mol⁻¹, alors que celle d'une liaison carbone-hydrogène est d'environ 100 kcal.mol⁻¹, soit 418 kJ.mol⁻¹. Pour plus d'informations, cf. ref¹⁷.

Amorce (abréviation)	Formule	Temps de demi-vie (température)	Radical produit
Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile (AIBN)		1h (85°C)	
1,1'-Azobis(cylohexacarbonitrile) (ACCN)		10h (88°C)	
Peroxyde de benzoyle (DBP)		1h (95°C)	
Peroxyde de dilauroyle (DLP)		1h (85°C)	
Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle (DTBP)		1h (150°C)	
Peroxyde de dicumyle (DCP)		1h (150°C)	
Triéthylborane		(a) ^a	Et•

Tableau I-1 : Principales amorces radicalaires et caractéristiques

Abstraction d'hydrogène

Substitution homolytique

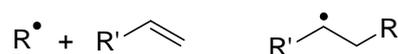
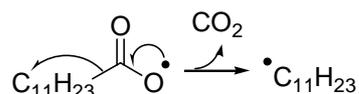
Addition sur une liaison multiple

Fragmentation


Schéma I-3 : Réactions radicalaires élémentaires

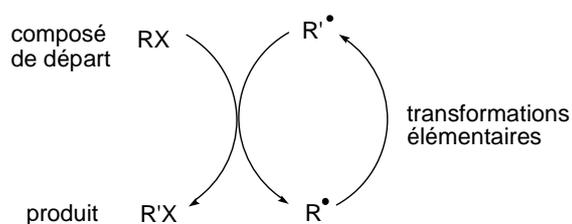
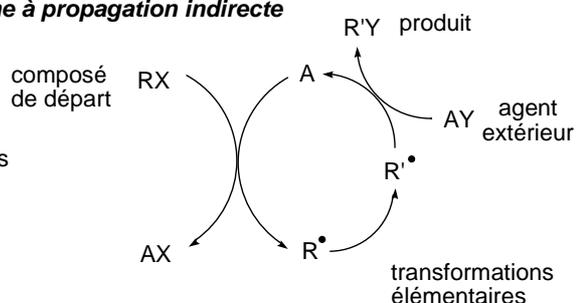
Chaîne à propagation directe

Chaîne à propagation indirecte


Schéma I-4 : Mécanismes de chaîne radicalaire à propagation directe et indirecte

^a L'initiation se fait par voie chimique par l'action de l'oxygène de l'air, à température ambiante ou à basse température.

c. La terminaison

Une chaîne radicalaire peut se terminer de trois façons différentes, soit par combinaison de deux radicaux, i.e. via hétéro- ou homo-dimérisation, soit par dismutation ou bien par oxydo-réduction (cf. schéma I-5). La combinaison et la dismutation peuvent être limitées en maintenant une concentration faible en radicaux dans le milieu réactionnel.

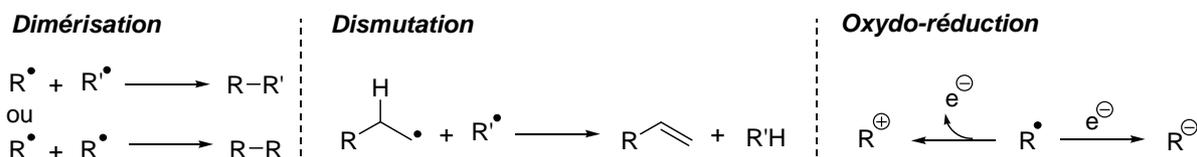


Schéma I-5 : Mécanismes de terminaison radicalaire

2. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

a. À partir des hydrures d'étain

Les hydrures d'étain – et tout spécialement l'hydruire de tributylétain $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ – sont de loin les réactifs les plus utilisés en chimie radicalaire, car ils sont extrêmement efficaces pour générer des radicaux dans un mécanisme par propagation de chaîne. Ils peuvent en effet réagir avec de nombreux groupements chimiques comme les halogénures, les sulfures, les sélénures ou les nitrés. Leur très grande affinité pour les halogénures en particulier est très utile pour générer des radicaux très hauts en énergie, tels que des radicaux primaires, vinyliques et aryliques. Cependant ils sont en même temps suffisamment sélectifs pour supporter un grand nombre de fonctionnalités. Les deux limitations majeures sont la toxicité des résidus d'étain¹⁸ et la difficulté de purification de ces résidus, ce qui peut exclure l'utilisation de cette méthode dans certains cas, particulièrement en chimie médicinale.

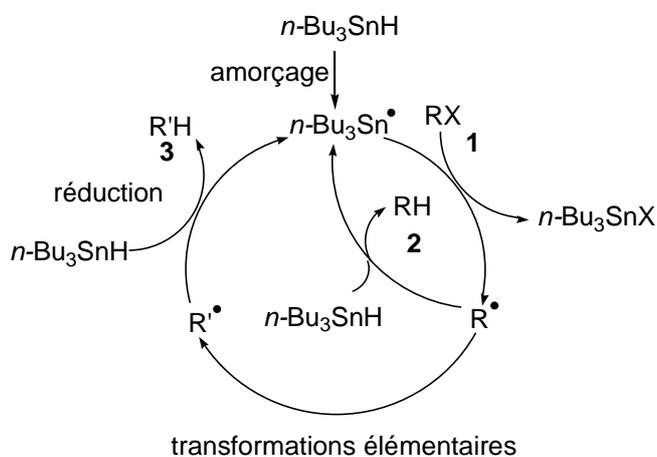


Schéma I-6 : Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas de l'hydruire de tributylétain

Le mécanisme de propagation de chaîne est représenté ci-dessus dans le cas de l'hydrure de tributylétain (*cf.* schéma I-6). Le radical stannylé $n\text{-Bu}_3\text{Sn}\bullet$ est généré par abstraction de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce^{a,b}. Le radical stannylé réagit alors avec le composé halogéné de départ **1**, pour former le radical $\text{R}\bullet$, qui peut alors évoluer selon deux voies distinctes :

- Soit par abstraction d'hydrogène avec l'hydrure de tributylétain, pour former le produit de réduction **2** et un nouveau radical stannylé $n\text{-Bu}_3\text{Sn}\bullet$ qui va propager la chaîne.
- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement etc.) pour former un nouveau radical $\text{R}'\bullet$, qui réagira à son tour avec l'hydrure de tributylétain, pour former le produit de réduction **3** et un nouveau radical stannylé $n\text{-Bu}_3\text{Sn}\bullet$ qui va propager la chaîne.

Dans la plupart des réactions utilisant cette méthode, c'est la deuxième voie qui est celle recherchée et il est donc important de maintenir la concentration en hydrure de tributylétain la plus basse possible afin de limiter au maximum la réduction prématurée du radical $\text{R}\bullet$. C'est pour cette raison que l'addition de l'hydrure se fait le plus souvent de façon lente tout au long de la réaction. Ce phénomène de réduction prématurée devient particulièrement important dans le cas de réactions cinétiquement défavorisées, par exemple dans le cas d'additions intermoléculaires sur des oléfines peu activées et/ou peu concentrées.

Une bonne illustration de cette méthodologie, à la fois de sa puissance mais aussi de ses problèmes de réduction prématurée, est donnée par la synthèse totale de la (\pm)-aspidospermidine réalisée au laboratoire par le docteur Sharp¹⁹ (*cf.* schéma I-7). La formation du radical amidyle **4** après le traitement du précurseur **LS1** par un mélange d'hydrure de tributylétain et d'ACCN permet la réalisation d'une cascade radicalaire avec une cyclisation 5-*exo* suivie d'une cyclisation 6-*endo*. Bien que la cascade ait permis d'obtenir le composé attendu **LS2** avec un bon rendement de 53%, une quantité non négligeable de produit de réduction **LS3** est obtenu à l'issue de la première cyclisation 5-*exo*.

Il est intéressant de noter que la présence du chlore est nécessaire pour avoir une réaction régio-contrôlée et ainsi éviter une double cyclisation 5-*exo* (favorisée en vertu des règles de Baldwin)

^a L'énergie de dissociation de la liaison étain-hydrogène est d'environ 75 kcal.mol⁻¹, soit 314 kJ.mol⁻¹.

^b L'AIBN est l'amorce la plus couramment utilisée dans le cas des hydrures d'étain.

conduisant à une structure de pyrrolizidine. Ce chlore est réduit *in situ* après la deuxième cyclisation radicalaire 6-*endo* par le deuxième équivalent d'hydruure de tributylétain.

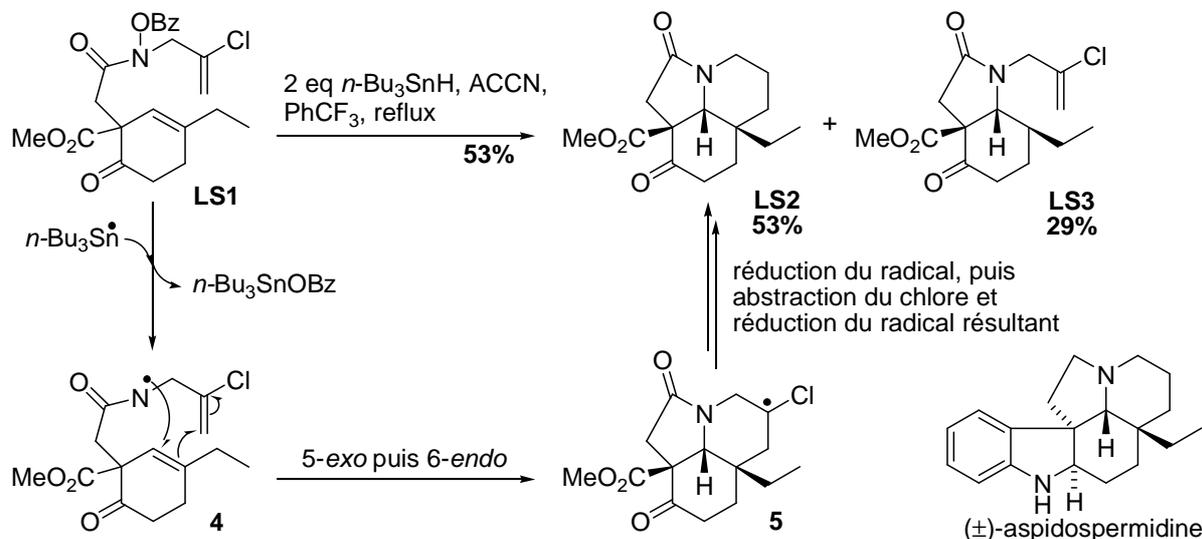


Schéma I-7 : Étape-clé de la synthèse de la (±)-aspidospermidine par une cascade radicalaire à l'hydruure de tributylétain¹⁹

b. À partir des esters thiohydroxamiques

La méthode des esters thiohydroxamiques^a a été mise au point par Barton au début des années 1980^{20-22,11}. Elle a été initialement développée pour effectuer des réactions de décarboxylation, d'où son appellation de décarboxylation radicalaire de Barton, mais son spectre d'application a été largement élargi depuis : le radical généré peut par exemple être utilisé pour abstraire un halogène – comme un chlore ou un brome – ou un groupe sélénié²³, pour être hydroxylé par de l'oxygène en présence d'antimoine²³ ou bien tout simplement pour être réduit par de l'hydruure de tributylétain²⁴.

Le mécanisme de propagation de chaîne est représenté ci-dessous (*cf.* schéma I-8). Les esters thiohydroxamiques **7** sont relativement sensibles, surtout à la lumière. Ils sont donc le plus souvent générés *in situ* par la réaction du sel de sodium de la *N*-hydroxy-pyridine-2-thione **6** avec un chlorure d'acyle, puis activés par la lumière pour conduire au radical carboxyle **8** *via* la rupture de la liaison faible azote-oxygène^b, la force motrice de la réaction étant la ré-aromatisation du noyau pyridine généré à cette occasion. Le radical **8** subit alors une décarboxylation pour conduire au radical R•, qui peut alors évoluer selon deux voies distinctes :

^a Souvent appelés « esters de Barton », en mémoire de son découvreur

^b L'énergie de dissociation de la liaison azote-oxygène des *N*-oxydes pyridines est d'environ 60 kcal.mol⁻¹, soit 250 kJ.mol⁻¹.

- Soit par réaction avec l'ester thiohydroxamique de départ **7** pour former le sulfure **9** et un nouveau radical carboxyle **8**,
- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement, etc.) pour former un nouveau radical R'^{\bullet} , qui réagira à son tour avec l'ester thiohydroxamique de départ **7** pour former le sulfure **10** et un nouveau radical carboxyle **8** qui va propager la chaîne.

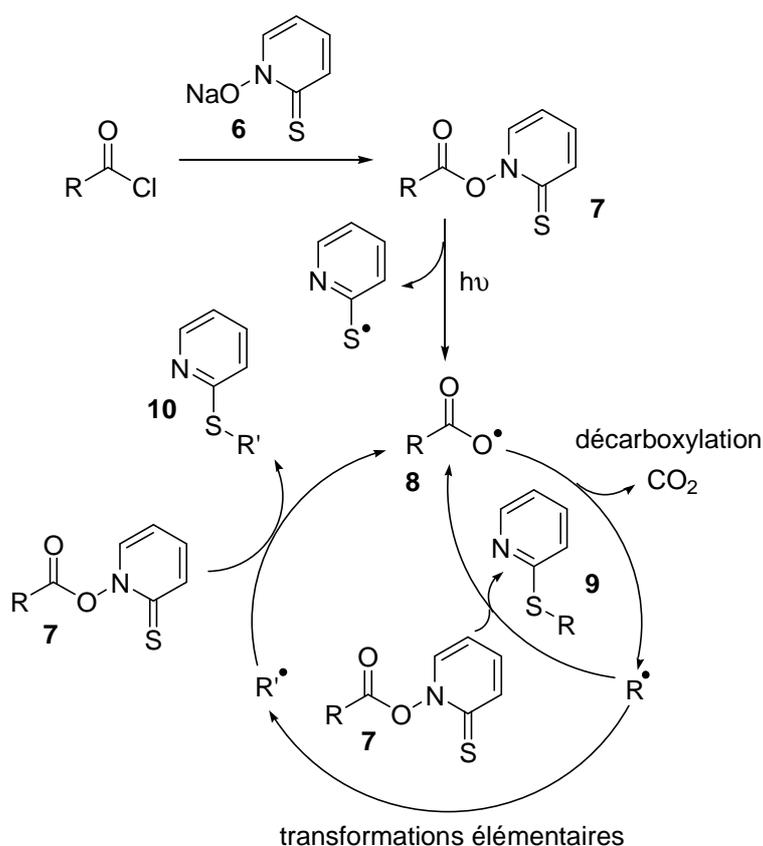


Schéma I-8 : Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas des esters thiohydroxamiques^{11,20-22}

Le mécanisme étant tout à fait similaire à celui des hydrures d'étain (la réduction étant remplacée par la formation de sulfure), les mêmes limitations s'appliquent. Par conséquent, et pour limiter la formation du sulfure **9** et favoriser celle du sulfure **10**, qui est le produit désiré, l'ester thiohydroxamique **7** est le plus souvent formé *in situ*, par une addition lente et à basse température du chlorure d'acyle au sel **6**.

Une illustration de cette réaction est la synthèse par Zwanenburg *et al.*²³ de tricyclodécadiénones fonctionnalisées (*cf.* schéma I-9). Ainsi l'ester thiohydroxamique **BZ1** est irradié en présence de trithiophényle d'antimoine pour conduire à l'intermédiaire **BZ2** qui, traité successivement par du dioxygène puis de l'eau, permet d'obtenir l'alcool **BZ3** avec un rendement de 40%.

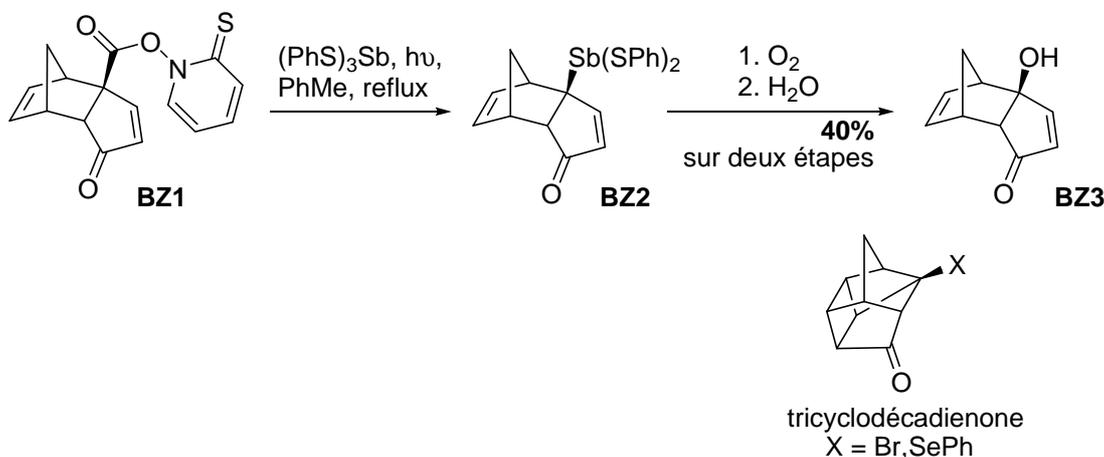


Schéma I-9 : Fonctionnalisation de tricyclodécadiénones à partir d'un ester de Barton²³

c. À partir de transfert d'atomes ou de groupe d'atomes

Cette méthode consiste à transférer un ou plusieurs atomes du réactif au produit final. Dans le cas de transfert d'un atome, essentiellement des halogènes, cette réaction est plus connue sous le nom de réaction de Kharasch^{6-8,11}

. Le transfert de groupe d'atomes concerne lui le plus souvent des dérivés soufrés, sélénés ou tellurés. Le produit obtenu à l'issue de la réaction est du même degré d'oxydation que le composé de départ, ce qui permet de l'utiliser à son tour dans une nouvelle séquence radicalaire.

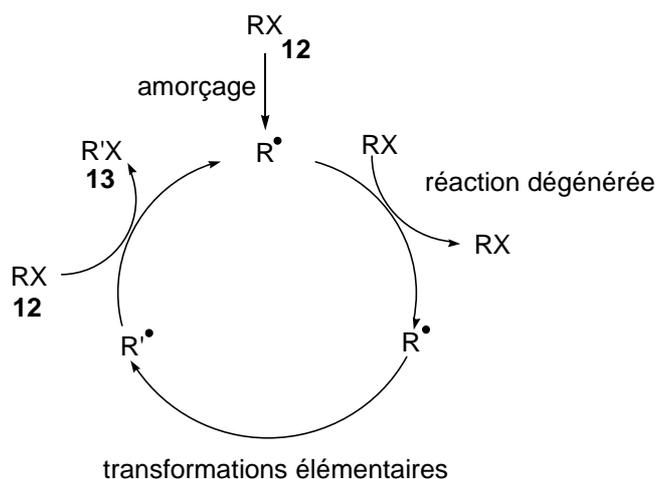


Schéma I-10 : Mécanisme de propagation de chaîne dans le cas d'addition de Kharasch^{6-8,11}

Le mécanisme (*cf.* schéma I-10) est le suivant : après l'étape d'amorçage générant le radical R•, celui-ci peut évoluer selon deux voies distinctes :

- Soit par réaction avec le composé de départ **12**, régénérant ainsi à la fois le radical R^\bullet et le départ RX . La réaction est alors dite "dégénérée", i.e. les produits sont identiques aux composés de départ et le bilan de la réaction est globalement nul. C'est *via* cette réaction de dégénérescence que réside l'intérêt principal de la méthode, car elle permet de rallonger la durée de vie apparente du radical R^\bullet , lui donnant ainsi le temps de réaliser des transformations élémentaires plus difficiles, voire inaccessibles par les méthodes aux hydrures d'étain et/ou aux esters thiohydroxamiques.
- Soit par une succession de transformations élémentaires (addition, fragmentation, cyclisation, réarrangement, etc.) pour former un nouveau radical R'^\bullet , qui réagira à son tour avec le composé de départ **12**, conduisant au produit **13** et à un nouveau radical R^\bullet qui va propager la chaîne.

d. Conclusion

Les trois méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne présentées ci-avant ont su trouver depuis leur découverte de très nombreuses applications, tant à l'échelle industrielle qu'à l'échelle du laboratoire. En particulier elles se révèlent être des outils très intéressants grâce aux possibilités offertes en terme de groupements fonctionnels tolérés.

Les réactions à base d'hydrures d'étain et à base d'esters thiohydroxamiques présentent cependant une limitation majeure : la transformation radicalaire désirée est toujours en compétition avec une réaction parasite, soit de réduction prématurée du radical dans le cas des hydrures d'étain, soit de recombinaison avec le groupement thiopyridyle dans le cas des esters thiohydroxamiques. Lorsque la transformation désirée est cinétiquement favorisée, la réaction de compétition reste limitée. C'est par exemple le cas des réactions de cyclisation, qui profitent à la fois d'un effet de proximité et d'un effet entropique positif. De plus il est possible de réaliser ces réactions dans des milieux très dilués, ce qui limite la réduction prématurée, sans limiter la vitesse de réaction. Cependant, dans le cas d'une addition intermoléculaire, la réaction de compétition n'est souvent plus négligeable (pas d'effet de proximité, effet entropique négatif et la dilution diminue la vitesse de réaction)

La méthode fondée sur le transfert d'atome / de groupe d'atomes ne présente pas cet inconvénient. Elle nécessite cependant des substrats adaptés, i.e. possédant une liaison relativement faible initialement présente pour pouvoir générer efficacement le radical.

La chimie radicalaire des xanthates, qui fait l'objet de ce sujet de thèse, rentre dans cette dernière catégorie. Elle sera abordée plus en détails dans le chapitre suivant, en raison d'un certain nombre de spécificités qui font sa richesse et sa complexité.

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).

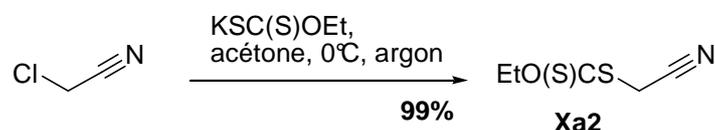


Schéma II-3 : Préparation du xanthate issu du chloroacétonitrile³⁸

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).

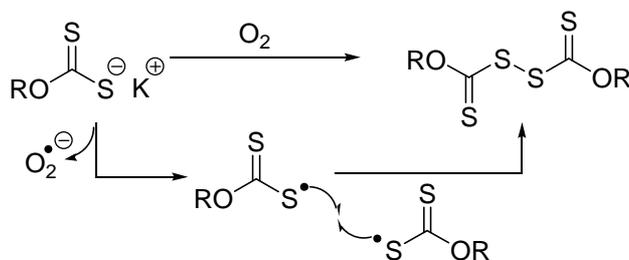


Schéma II-4 : Oxydation d'un sel de xanthate par l'oxygène de l'air

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}.

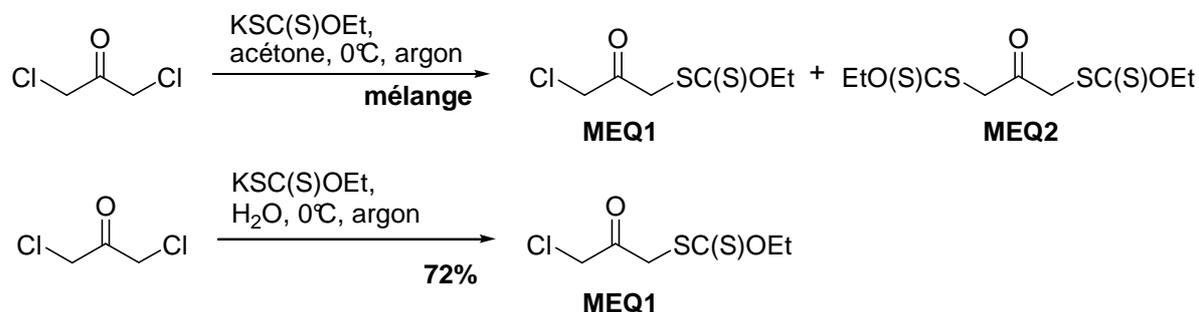


Schéma II-5 : Préparation du mono-xanthate issu de l' α,α' -dichloroacétone³⁹⁻⁴¹

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.

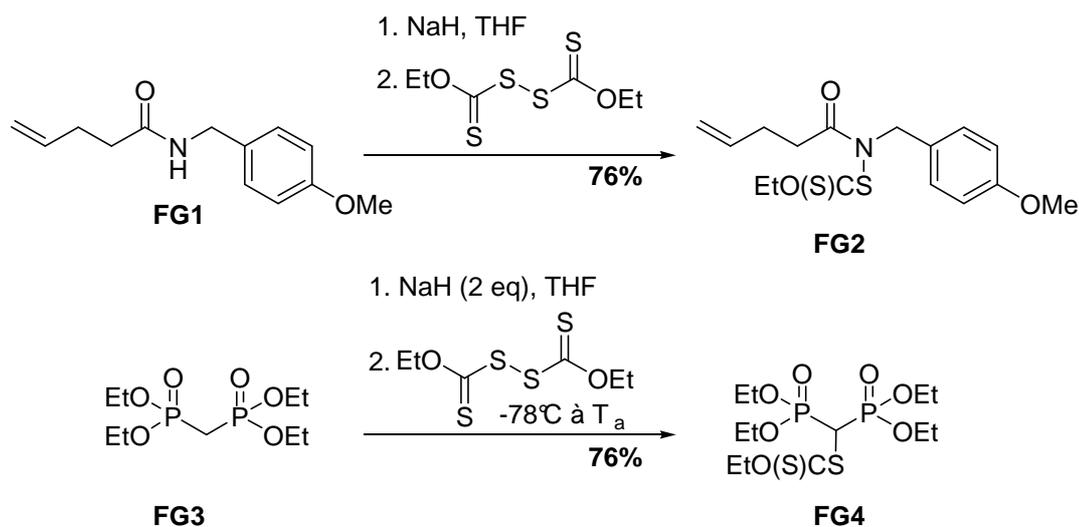


Schéma II-7 : Exemples d'utilisation du bis-xanthate et d'anion azoté⁴⁶ ou de carbanion⁴⁵

- 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.

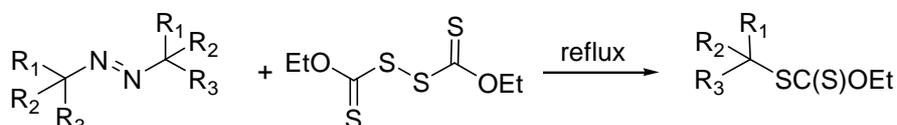


Schéma II-8 : Exemple d'utilisation du bis-xanthate et d'un composé diazo⁴⁷

- 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.

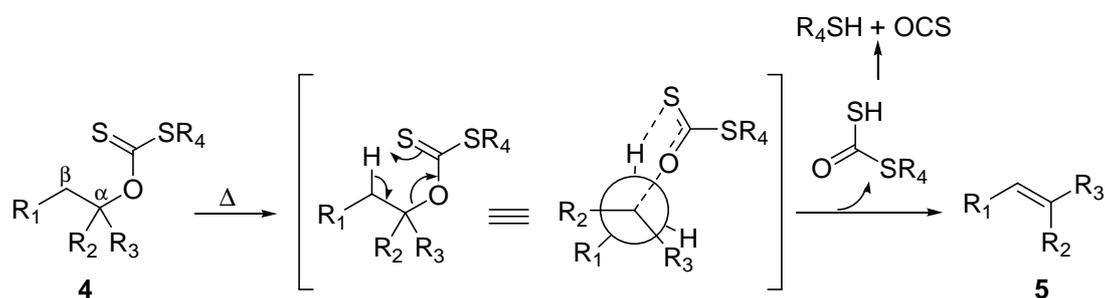


Schéma II-9: Mécanisme de l'élimination de Chugaev^{29,30}

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.

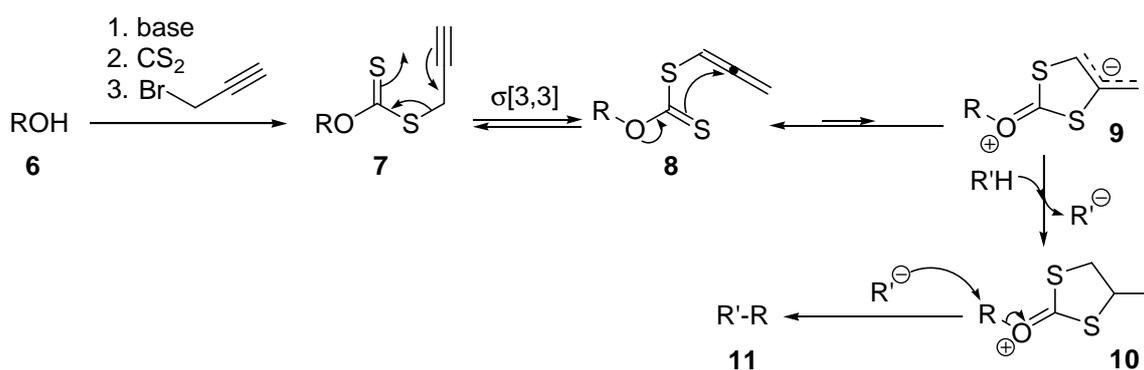


Schéma II-10: Réarrangement de xanthates *S*-propargyliques³⁴⁻³⁷

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.

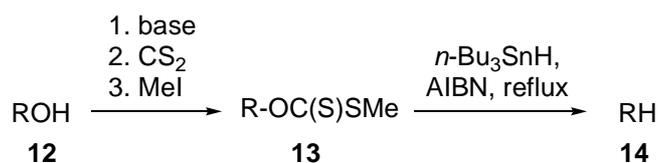


Schéma II-11 : Principe de la réaction de Barton-McCombie³¹⁻³³

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).