



HAL
open science

Etude de nouvelles réactions radicalaires : Application à la synthèse d'alcaloïdes.

Dominique Gennet

► **To cite this version:**

Dominique Gennet. Etude de nouvelles réactions radicalaires: Application à la synthèse d'alcaloïdes.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2004. Français. NNT: . pastel-00000808

HAL Id: pastel-00000808

<https://pastel.hal.science/pastel-00000808>

Submitted on 21 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par

Dominique GENNET

*Étude de nouvelles réactions radicalaires
Applications à la synthèse d'alcaloïdes*

Soutenue le 10 juin 2004 devant la commission d'examen composée de

André Rassat
Éric Fouquet
Pierre Mangeney
Laurent El Kaïm
Samir Z. Zard

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Amidinyl radicals: new and useful intermediates for the synthesis of imidazolines and imidazoles

Dominique Gennet, Samir Z. Zard* et Haiwen Zhang

Chem. Commun. **2003**, 1870.

Remerciements

Je tiens à remercier le *Professeur André Rassat* de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, et d'avoir su mener les débats d'une manière particulièrement habile. J'avoue que pendant ces quatre longues années, nos discussions physico-chimiques, voire chimico-physiques m'ont beaucoup manqué et j'espère pouvoir en avoir de nombreuses autres dans les années qui viennent.

Je remercie *Pierre Mangeney* d'avoir pris sur son temps pour lire ma bibliographie, trop longue à son goût. J'ai beaucoup appris en la faisant, et j'espère qu'elle deviendra une base de réflexion pour mes dignes successeurs.

J'exprime ma profonde gratitude à *Éric Fouquet* d'avoir accepté de devenir rapporteur au pied levé, et le remercie tout particulièrement pour sa bonne humeur et ses encouragements qui me sont allés droit au cœur.

« *La parole est d'argent et le silence est d'or* » m'a dit un jour Samir Zard. Il est toujours de bon aloi d'appliquer à soi-même ses conseils avant de vouloir en donner aux autres.

« *Judex ergo cum sedebit
Quicquid latet apparebit
Nihil inultum remanebit* »

Chacun sa culture, mais je pense que nous en conviendrons

Je n'oublie pas tous ceux qui ont passé de nombreuses heures sur les différentes versions de ce manuscrit, au premier rang desquels *Laurence Grimaud*, même si elle m'a fait réécrire la moitié d'un chapitre ... j'espère qu'elle me pardonnera les cauchemars que lui a procurés ma partie expérimentale, *Patrick Michel*, et sa relecture attentive de mes spectres, *Delphine Rotulo-Sims* (finalement, j'ai fait quelque chose !), *Grégori Binot* et *Béatrice Sire*.

Je tiens à remercier tous mes camarades de paillasse qui m'ont soutenu tout au long de ces années, aussi bien au labo : *Grégori* (toujours le même), *Delphine(s)* (la petite et ... la grande même si elles ont la même taille), *Camilla* (oki), *Gillian* (Andyyyyyyyyyy), *Myriem* (et Dalida), *Lionel* (*Pater noster qui es in caelis*), *Jean-Christophe* (Ca m'pète les couilles), *J.-P.* (ou Fred pour les intimes), *David G.* (Quelle est la différence entre dont et duquel ?), *Graciela*, *Cécile* (J'suis pas d'accord), *Auréli* (désolé, elle parle trop vite), *Lucie* (tu t'appelles bien Lucie Tournier ?), *Mike*, *Gillou*, *Alejandro*, *Cathy*, *Celia* (sans accent), *Michiel*, *Soizic*, *Ali*, *Joëlle* (je n'oublierai son aide et son soutien dans les moments les plus difficiles), *Issam* et *Brigitte*, qu'en dehors : *Christian*, *Megumi*, *Madoka*, *Christophe (1)*, *Thomas (2)*, *Mathieu (3)*, *Alexandre (4)*, *Michaël (5)* et *Florent (6)*, et surtout *Patricia*. Je remercie aussi *Laëtitia*, *Frédérique*, *Émeline*, *Simon* et *Julie* de s'être déplacés pour assister à cette soutenance.

C'est fini, et c'est bien là le principal. Il me reste à tourner le regard vers l'avenir, en laissant derrière moi tout ce qui ne vaut la peine d'être retenu.

Abréviations

Molécules chimiques

AIBN	azobisisobutyronitrile
ACCN	azobis(cyclohexanecarbonitrile)
DIPA	diisopropylamine
DIPEA	diisopropyléthylamine
DLP	peroxyde de dilauroyle
EDC	<i>N</i> -[3-(<i>N,N</i> -diméthylamino)propyl]- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
THF	tétrahydrofurane

Groupements Chimiques

Ac	acétyle
Ar	aryle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Et	éthyle
Ns	nosyle (<i>o</i> -nitrophénylsulfonyle)
Ph	phényle
PTOC	pyridinethiooxycarbonyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TSE	2-(4-tolylsulfonyl)éthyle

Autres abréviations

CCM	chromatographie sur couche mince
HOMO	haute occupée
LUMO	basse vacante
SOMO	simple occupée
S _H 2	substitution homolytique bimoléculaire
T _f	température de fusion
T _{eb}	température d'ébullition

Spectres RMN

s	singulet
sl	singulet large
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
<i>J</i>	constante de couplage

Première Partie

Invitation au Voyage

Principes de Chimie Radicalaire

Invitation au Voyage : *Principes de Chimie Radicalaire*

Trois grandes classes de réactions existent en chimie, en fonction du nombre d'électrons qui formellement participent à la réaction. La première est la chimie ionique, où les électrons réagissent par paires, de spins opposés, certainement la plus développée car la plus ancienne et la plus simple à mettre en œuvre. La deuxième est celle des réactions électrocycliques, où un nombre pair d'électrons intervient, mais où ce nombre est, la plupart du temps, supérieur à quatre au cours d'une étape élémentaire. Et la dernière est la chimie radicalaire, où les espèces réactives possèdent un ou plusieurs électrons non appariés.

Toutefois, les frontières entre ces différentes classes sont relativement floues. Les discussions sur la nature plus ou moins radicalaire d'une ouverture de cycle, ou la nature plus ou moins ionique d'une cycloaddition sont relativement nombreuses et conduisent parfois à des conclusions opposées suivant les auteurs, exprimant la finesse des nuances.

La frontière entre la chimie ionique et la chimie radicalaire peut paraître plus nette. Néanmoins, la notion classique de doublets électronique suppose un mouvement de concert des deux particules et ne tient pas compte de la répulsion électrostatique. Hormis à très basse température, dans les supraconducteurs où les électrons forment des paires de Cooper, ces derniers se repoussent le plus possible, les réactions ioniques procèdent ainsi par des transferts mono-électroniques successifs suffisamment rapides pour ne pas permettre de conversion intersystème Singulet-Triplet.

Devant ces considérations, il nous est nécessaire de poser une définition précise de la chimie radicalaire. Nous dirons qu'une réaction est radicalaire dès lors qu'elle fait intervenir comme réactif, intermédiaire réactionnel ou produit une espèce possédant au moins un électron non apparié.

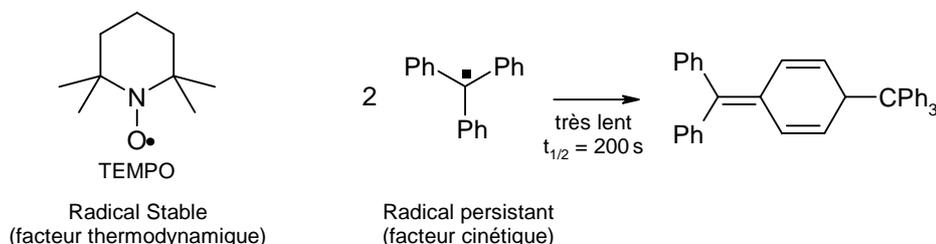
Les réactions radicalaires sont sans aucun doute les premières domestiquées par l'Homme, et à l'origine de son développement. Les combustions, réactions entre un composé organique et l'oxygène de l'air, produisant de l'énergie, sont des réactions radicalaires. Pour le chimiste, la transformation d'une molécule organique en eau, dioxyde de carbone et autres composés azotés, soufrés, phosphorés, n'est pas d'une utilité extrême et il a fallu attendre la seconde moitié du XX^{ème} siècle pour que les réactions radicalaires ne soient plus limitées aux synthèses industrielles d'halogénéation d'alcanes, d'hydrohalogénéation d'oléfines, ou de polymérisation, conduisant à des mélanges de composés limitant l'utilisation de ces techniques en chimie organique fine.

La compréhension des mécanismes mis en œuvre au cours des étapes radicalaires, principalement grâce aux travaux de Marc Julia, Barton, ou Giese, a conduit au développement d'une nouvelle chimie, permettant des réactions jusque là difficiles par les méthodes traditionnelles, en particulier dans le domaine de la création de liaisons carbone-carbone¹, à tel point qu'il est aujourd'hui rare de rencontrer une synthèse totale ne comportant pas au moins une étape radicalaire.

¹ Giese B., Kopping B., Göbel T., Dickhaut J., Thomas G., Kulicke K. J., Trach F. *Org. React.* **1996**, 48, 301.

Dans cette introduction, nous ne traiterons que des aspects de la chimie radicalaire utiles à éclairer nos travaux. Pour une description plus détaillée des structures des radicaux, des aspects théoriques ou des applications ne concernant pas nos travaux, on pourra se reporter aux nombreux ouvrages disponibles sur ce sujet².

Même si quelques radicaux stables existent, comme les nitroxydes³ à l'exemple du TEMPO, d'autres ne réagissent que très lentement et sont alors appelés persistants.



Mis à part ces quelques cas particuliers, les radicaux ne sont que des intermédiaires réactionnels, et nous nous proposons dans un premier temps d'étudier les méthodes permettant de les engendrer.

1. Méthodes de génération de radicaux

Comme nous l'avons dit précédemment, il n'existe que peu de radicaux disponibles en tant que réactif. La plupart des espèces radicalaires rencontrées ont une durée de vie inférieure à 10^{-3} s et ne sont que des espèces intermédiaires apparaissant puis disparaissant au cours de la réaction proprement dite.

Il est par conséquent nécessaire de pouvoir engendrer facilement des radicaux, de manière à les engager dans des réactions ultérieures. Trois méthodes majeures permettent de engendrer des radicaux : la photolyse, la thermolyse et les processus rédox.

Nous étudierons ensemble les processus de thermolyse et de photolyse, mettant en jeu le même type de molécules, puis nous nous attarderons sur quelques systèmes rédox participant à la création de radicaux.

² *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese B., Pergamon Press, Oxford, **1986**. Curran D. P., in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M. F., Trost B. M. Eds., Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 715-830. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell W. B., Crich D., Academic Press, London, **1991**. *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey J., Lefort D., Sorba J., Masson, Paris, **1993**. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, vol. 1 et 2. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard S. Z. Oxford University Press, **2003**.

³ Keana J. F. W. *Chem Rev.*, **1978**, 78, 37.

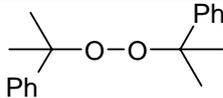
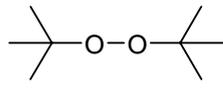
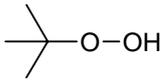
1.1. Les méthodes thermique et photochimique

Quelques familles de molécules se prêtent particulièrement bien à la génération de radicaux par voie thermique ou photochimique. Ces composés possèdent soit une liaison particulièrement faible, qui peut être rompue à des énergies de l'ordre de celle de l'agitation thermique, soit peuvent libérer une molécule particulièrement stable.

1.1.1. Les composés peroxydiques

Les propriétés des composés peroxydiques proviennent de la liaison O-O dont l'énergie de dissociation se situe aux alentours de $125 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ce qui permet sa rupture homolytique facile soit thermiquement (entre $50 \text{ }^\circ\text{C}$ et $150 \text{ }^\circ\text{C}$) soit photochimiquement.

Les peroxydes sont les premiers membres de cette famille. De formule générale ROOR', leur dissociation conduit à la formation de deux radicaux oxydes dont l'affinité pour les hydrogènes est très grande. Les peroxydes les plus employés sont le peroxyde de di-*t*-butyle et l'hydroperoxyde de *t*-butyle dont les propriétés sont rassemblées dans le tableau suivant.

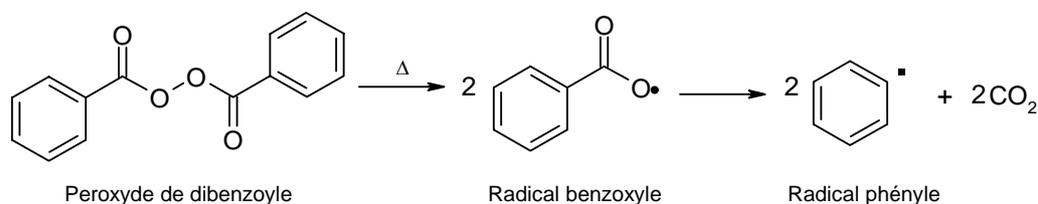
Nom	Formule	E_a ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$t_{1/2}$	Radicaux formés
Peroxyde de dicumyle			1h ($130 \text{ }^\circ\text{C}$)	$\text{Me}_2\text{PhCO}\cdot$
Peroxyde de di- <i>t</i> -butyle		155	218 h ($100 \text{ }^\circ\text{C}$)	<i>t</i> -BuO•
			10 h ($126 \text{ }^\circ\text{C}$)	
			1 h ($150 \text{ }^\circ\text{C}$)	
Hydroperoxyde de <i>t</i> -butyle		180	5h ($100 \text{ }^\circ\text{C}$)	<i>t</i> -BuO• <i>t</i> -BuOO•, HO•

Le choix de la molécule utilisée pour amorcer la réaction est un point relativement important. La quantité de radicaux présents dans le milieu doit rester relativement faible pour éviter au maximum les réactions entre radicaux, mais suffisante pour permettre une utilisation en synthèse. En résumé, la vitesse de création de radicaux doit être du même ordre de grandeur que la vitesse des réactions qu'ils entraînent.

La grandeur caractéristique à prendre en compte est le temps de demi-vie, soit le temps au bout duquel la moitié de la quantité initiale de produit a disparu à une température donnée. Pour être utilisable en chimie radicalaire, le temps de demi-vie de l'amorceur doit être de l'ordre de grandeur de l'heure à la température de reflux du solvant utilisé pour la réaction.

Il est à noter que les peroxydes sont des composés explosifs par chauffage à sec. Il est ainsi nécessaire en fin de réaction de s'assurer qu'ils ont été complètement consommés, en particulier avant une distillation.

Une seconde famille de composés utilisés pour engendrer des radicaux est composée des peroxydes de diacyles. Les plus utilisés sont le peroxyde de benzoyle, composé cristallin se conservant plusieurs mois à basse température, et dans une moindre importance, le peroxyde d'acétyl, conservé en solution car dangereux à l'état pur. Au laboratoire, le peroxyde de dilauroyle (DLP), est le composé le plus utilisé pour amorcer les réactions radicalaires.

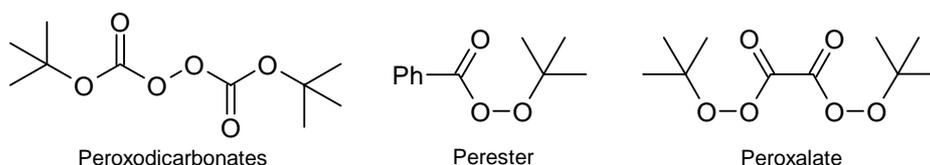


Contrairement aux peroxydes de dialkyle, les peroxydes de diacyle ont souvent tendance à perdre une molécule de dioxyde de carbone pour former un nouveau radical pouvant également induire des réactions radicalaires.

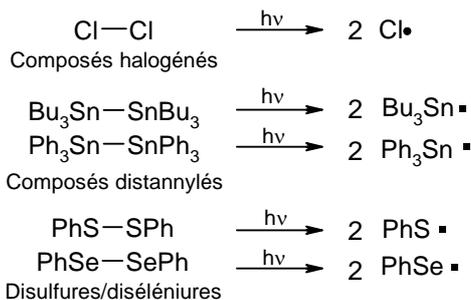
Les propriétés de ces composés sont rassemblées dans le tableau suivant.

Nom	Formule	E_a (kJ.mol ⁻¹)	$t_{1/2}$	Radicaux formés
Peroxyde d'acétyl		130	8h (70 °C)	MeCO ₂ •, Me•
			1h (85 °C)	
Peroxyde de benzoyle		125	7h (70 °C)	PhCO ₂ •, Ph•
			1h (95 °C)	
Peroxyde de Lauroyle			1h (85 °C)	C ₁₁ H ₂₃ CO ₂ •, C ₁₁ H ₂₃ •

Parmi les composés peroxydiques, ces deux classes sont les plus employées pour amorcer une réaction radicalaire. Toutefois, d'autres familles, comme les peroxodicarbonates, les peresters ou les peroxalates peuvent également être utilisées dans des situations particulières.



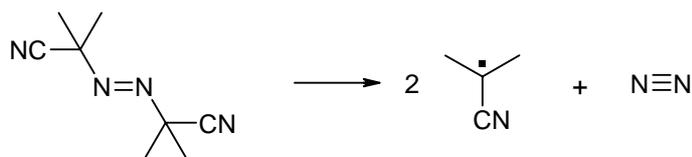
D'autres composés possédant une liaison X-X relativement faible peuvent engendrer des radicaux par rupture homolytique de cette liaison, le plus souvent par activation photochimique.



Un autre grand type de composés utilisés pour engendrer des radicaux sont les composés azoïques.

1.1.2. Les composés azoïques

Les composés azoïques sont des composés qui possèdent une liaison double N=N. Le mécanisme de leur décomposition implique la rupture de deux liaisons C-N et d'une molécule d'azote particulièrement stable, moteur de la réaction.



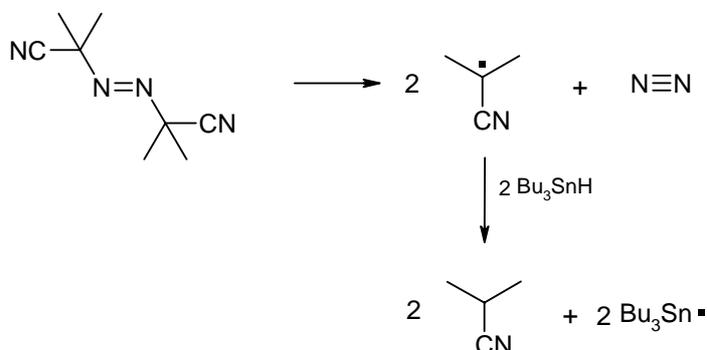
Les composés azoïques les plus utilisés sont l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et dans une moindre mesure, lorsque des températures de réactions plus élevées sont nécessaires, l'azobis(cyclohexanecarbonitrile) (ACCN).

Les principales propriétés de ces composés sont rassemblées dans le tableau suivant.

Nom	Formule	$t_{1/2}$	Radicaux formés
AIBN		5h (70 °C)	
		1h (85 °C)	
ACCN		1h (110 °C)	

La décomposition peut également être induite par photolyse. Un autre avantage de cette famille de composés est qu'il n'y a pas de réaction induite, contrairement aux peroxydes qui souvent réagissent avec eux-mêmes ou le solvant. Cet avantage est aussi un inconvénient

puisque les radicaux formés, par exemple, le radical cyano-*iso*-propyle formé par décomposition de l'AIBN est assez peu réactif et ne permet que l'arrachement de protons activés : hydrogènes allyliques, benzyliques, thiols, hydrure d'étain. Le système d'amorçage réellement utilisé au cours des réactions est donc un système composé azoïque/hydrure d'étain.

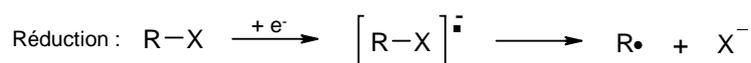
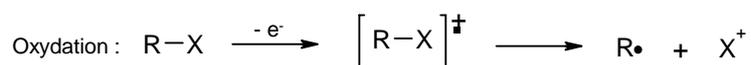


Il est aussi à noter que cette famille de composés, du fait de la nécessité de rompre deux liaisons pour former les radicaux, a une nette tendance à former une quantité appréciable, souvent supérieure à 20 %, de produits de réarrangement en cage, diminuant d'autant l'efficacité d'amorçage.

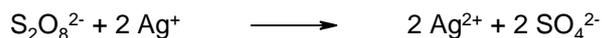
Exceptées ces deux familles de composés, la meilleure façon d'obtenir des espèces radicalaires est d'apporter ou de retirer un électron à une espèce classique ne possédant que des électrons appariés. D'un point de vue chimique, cela consiste à réaliser une réaction d'oxydo-réduction.

1.2. Les systèmes Rédox

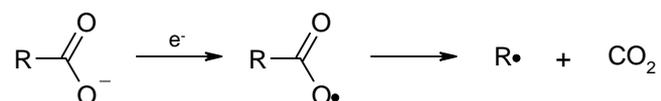
Ces réactions d'oxydo-réduction sont réalisées par action d'un sel métallique ou par électrochimie. Elles procèdent en deux étapes, une première étape de transfert d'électron, formant un ion-radical, qui ensuite se fragmente pour conduire à l'espèce radicalaire désirée et un ion.



Les oxydations peuvent être réalisées par des cations métalliques, comme le cérium IV, le plomb IV, le cobalt III ou de l'argent II sur des acides carboxyliques, conduisant à un radical carboxyle qui perd ensuite une molécule de dioxyde de carbone générant un radical carboné.



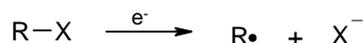
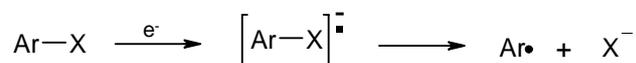
Les carboxylates peuvent également être oxydés par voie électrochimique (réaction de Kolbe).



Les composés possédant des hydrogènes labiles (protons benzyliques, composés énolisables, ...) sont également capables de engendrer des radicaux par oxydation électrochimique ou à l'aide de cérium IV ou de manganèse III.

Les réductions sont plus courantes pour engendrer des radicaux. Les sels de diazonium par exemple dans la méthode développée par Murphy qui sera plus amplement détaillée dans notre chapitre IV, ou les halogénures sont souvent réduits pour permettre de engendrer des radicaux carbonés.

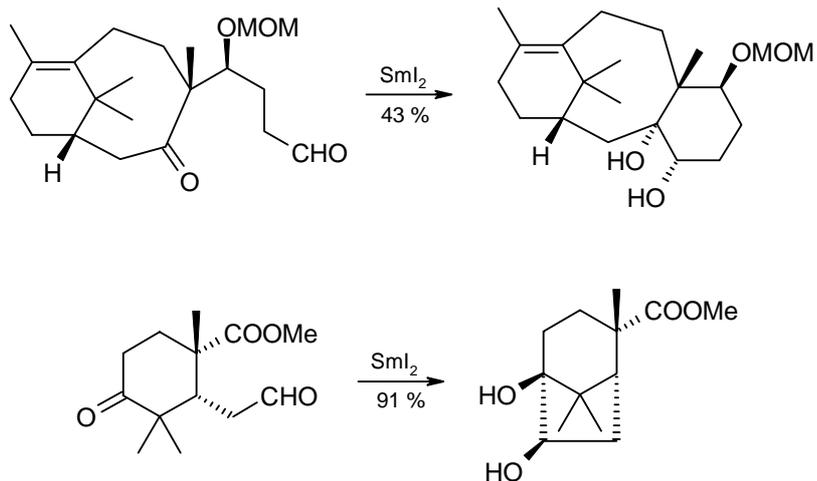
Le cas des halogénures dépend largement du type de carbone portant l'halogène : les halogénures aromatiques subissent une étape de transfert monoélectronique conduisant à un radical-anion qui se fragmente ultérieurement, alors que pour les halogénures aliphatiques, le radical-anion intermédiaire n'est pas observé et la réduction conduit directement au radical carboné et à l'anion halogénure.



Dans le cas des halogénures, cette réduction est le plus souvent réalisée par voie électrochimique, et la principale difficulté de cette méthode est de limiter la réduction à celle du composé halogéné et de ne pas réduire dans la foulée le radical carboné en anion.

Un réactif particulièrement prisé à l'heure actuelle pour les réductions induisant des réactions radicalaires est l'iodure de samarium II qui permet la réduction d'halogénures, de sulfones, de carbonyles... et qui a par exemple été utilisé dans des synthèses de taxanes⁴.

⁴ Takatori K., Takeuchi Y., Shinohara O., Yamaguchi K., Nakamura T., Hirosawa T., Shimizu T., Saito M., Aizawa S., Sugiyama O., Ôtsuka Y., Kajiwaru M. *Synlett* **1999**, 975. Arseniyadis S., Yashunsky D. V., de Freitas P. R., Dorado M. M., Toromanoff E., Potier P., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1137.



Nous voyons donc qu'il existe de nombreuses façons de engendrer des radicaux. Une fois en possession de ces derniers, il nous reste à voir comment ils réagissent. Deux grands types de réactions peuvent se produire : soit le radical réagit avec une molécule, ce qui sera le sujet du prochain paragraphe, soit avec un autre radical, ce qui sera traité dans le paragraphe suivant.

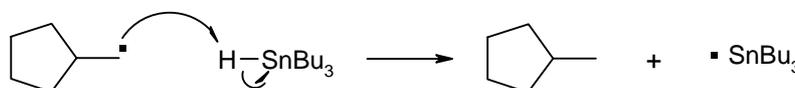
2. Les réactions Radical-Molécule

Les réactions entre radicaux et molécules peuvent se classer selon deux types : les substitutions et les additions que nous traiterons successivement. La fragmentation, processus inverse de l'addition, sera traitée en même temps que celle-ci. Ces deux types de réactions sont complémentaires l'une de l'autre et exposent la richesse des possibilités de la chimie radicalaire.

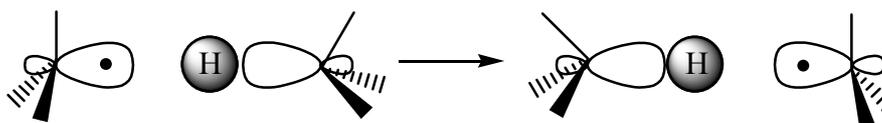
2.1. Les réactions de substitution

Une substitution est un transfert d'un atome ou d'un groupe d'atomes d'un centre réactif vers un autre. Deux types de substitutions sont distingués en fonction de la position relative des centres réactifs : si le radical et l'atome ou groupe d'atomes transféré sont sur des entités distinctes, la réaction est une *Substitution Homolytique bimoléculaire*, abrégé en S_{H2} ; par contre, si les deux centres réactifs sont sur la même entité, on parle de *Substitution homolytique intramoléculaire* abrégé en S_{Hi} .

Le mécanisme de ces deux types de réaction sont similaires et peuvent être traités simultanément. Pour que le transfert ait lieu, il faut que la liaison qui se forme et celle qui se rompt soient alignées.



Ceci peut s'expliquer d'un point de vue orbitalaire par le peuplement de l'orbitale σ^* de la liaison H-X par l'électron non apparié du radical, qui compte tenu des symétries impose une approche linéaire frontale.

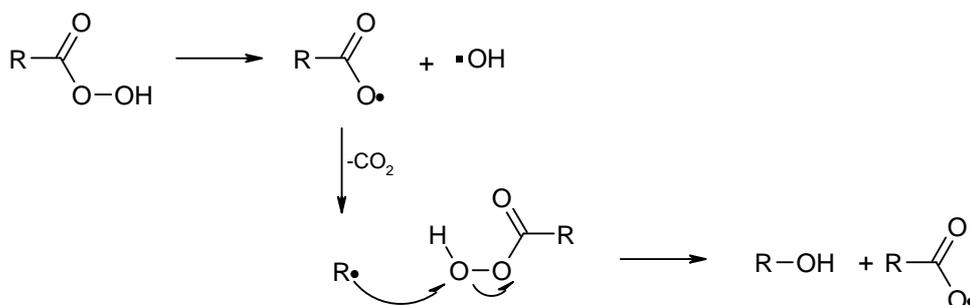


Ce mécanisme implique quelques conséquences stéréochimiques, en particulier une influence très faible des facteurs stériques.

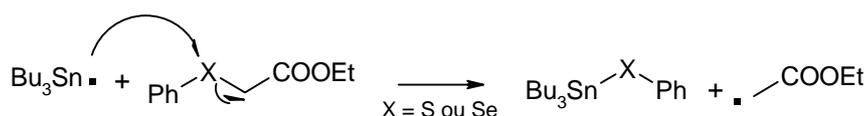
Les atomes transférés sont principalement des atomes d'hydrogène ou des halogènes. Les transferts de groupe peuvent également se produire, deux mécanismes existent en fonction de l'atome attaqué par le radical. Nous ne traiterons ici que le cas des atomes des colonne 14 (C, Si, Ge, Sn) et 16 (chalcogènes) qui procèdent selon un mécanisme analogue. Le second mécanisme, documenté pour le phosphore, le mercure, le bore, ..., procède par une addition conduisant à un composé hypervalent qui ensuite se fragmente et sera envisagé avec les additions-fragmentations.

Le transfert de groupe procédant en une seule étape nécessite la même contrainte géométrique que dans le cas du transfert d'atome : la liaison formée et la liaison rompue doivent être alignées. Il est toutefois à noter que le transfert de groupe ne se produit que si la liaison qui se forme est plus forte que la liaison qui se rompt (ce qui revient à observer une réaction exothermique).

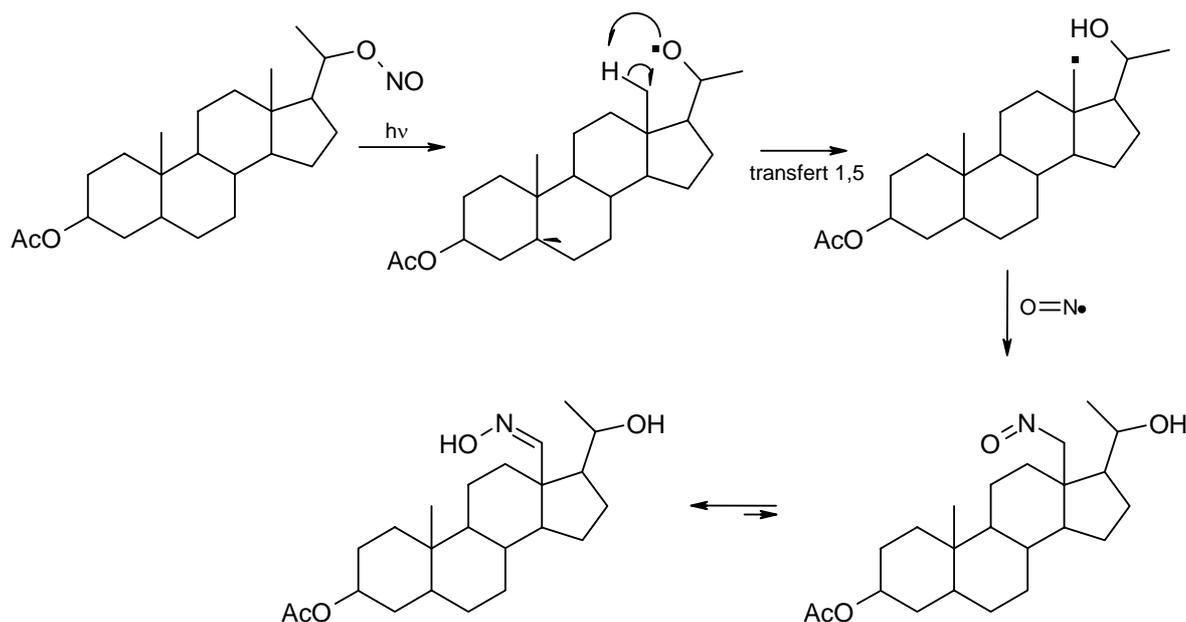
A titre d'exemple, nous pouvons citer une réaction parasite des peracides conduisant à la formation d'un alcool.



Toutefois, ce type de réaction peut aussi être particulièrement important pour engendrer des radicaux, en particulier avec des sulfures ou des sélénures, plus réactifs que ces premiers.



Les transferts d'hydrogène intramoléculaires sont relativement fréquents, en particulier les transferts 1,5 ou 1,6. Cette réaction est d'autant plus efficace que l'angle entre le radical, l'hydrogène et l'atome portant l'hydrogène est proche de 180°, ce qui correspond à l'état de transition linéaire observé pour les S_H2. Ce transfert permet des fonctionnalisations d'atomes non activés, comme dans le cas de la réaction de Barton⁵.



⁵ Barton D. R. H., Beaton J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4076.

La géométrie de l'état de transition imposée rend quasiment impossible les transferts 1,2 et 1,3 d'atomes, les transferts 1,4 sont relativement difficiles. Le transfert 1,5 est le plus favorable, le transfert 1,6 se produit relativement facilement, mais au-delà, même s'il est possible de trouver des conformations correspondant à la géométrie réactive, le terme entropique est défavorable.

Même si ces réactions sont parfois utiles pour fonctionnaliser des centres non activés, la plupart du temps, ces réactions sont compétitives avec les réactions d'additions que nous allons décrire, et si ces dernières sont trop lentes, les transferts d'atome 1,5 peuvent devenir des réactions parasites.

2.2. Les réactions d'addition et de fragmentation

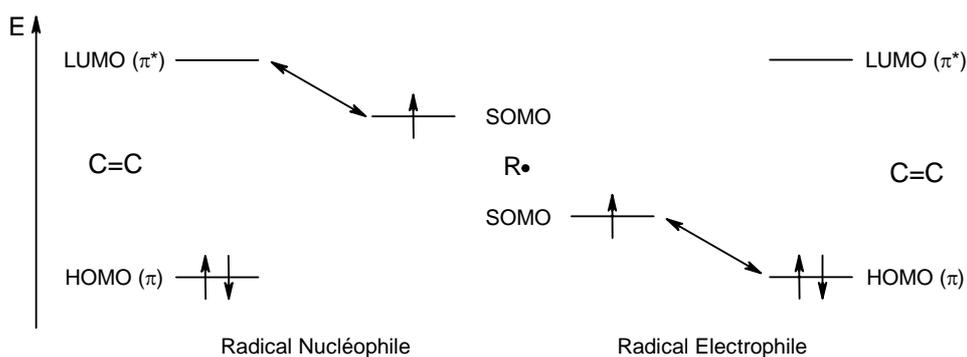
Les réactions d'additions radicalaires constituent la fleur de lance de la chimie radicalaire. En effet, elles permettent de créer des liaisons C-C ou C-X, X représentant un hétéroatome, ouvrant des voies de synthèse vers de nombreux types de composés. La fragmentation est le processus inverse de l'addition, et peut jouer un rôle important au cours des réactions radicalaires.

2.2.1. Addition sur une liaison C=C

Le prototype de la réaction d'addition radicalaire est l'attaque d'un radical carboné sur une double liaison C=C. Au cours de cette réaction, une liaison π est rompue alors qu'une liaison σ se forme, la réaction est ainsi globalement exothermique. D'un point de vue mécanistique, cela revient à considérer un état de transition proche des réactifs, en application du postulat de Hammond, et par conséquent particulièrement apte à être traité par la théorie des orbitales frontières.

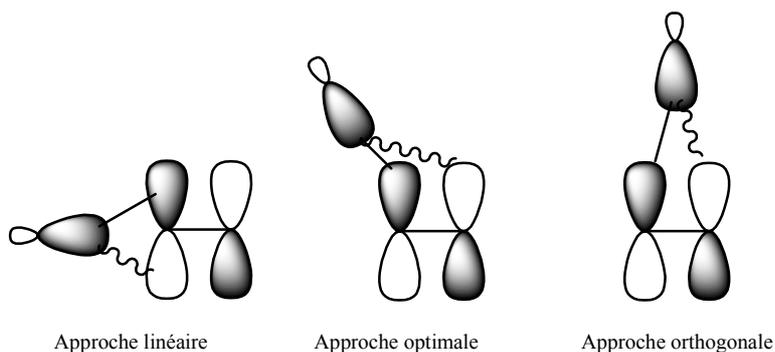
Du fait de son caractère simplement occupée, deux interactions principales de l'orbitale portant l'électron célibataire (SOMO) sont à envisager : l'interaction avec la HOMO de l'oléfine, interaction à trois électrons qui stabilise la HOMO de cette dernière tout en déstabilisant la SOMO du radical, et celle avec la LUMO dans un système à un électron stabilisant la SOMO du radical mais déstabilisant la LUMO de l'oléfine.

Il est alors possible de définir deux types de radicaux, en fonction de l'interaction qui sera prépondérante au cours de l'approche du radical vers l'oléfine. Si l'interaction la plus importante est celle entre la SOMO du radical et la LUMO de l'oléfine, le radical sera dit nucléophile ; dans le cas contraire, il sera électrophile. Dans le cas où aucune interaction n'est prépondérante, le radical sera dit neutre.

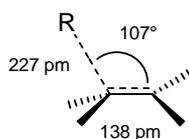


Dans la majeure partie des cas, les radicaux carbonés sont nucléophiles, et les oléfines employées sont souvent activées par un groupe électroattracteur. L'interaction la plus importante sera ainsi réalisée entre la LUMO de l'oléfine et la SOMO du radical conditionnant la géométrie d'attaque de ces deux entités.

L'attaque linéaire souffre, en plus de la gêne stérique d'un recouvrement nul et est défavorisée, tout comme l'attaque orthogonale au système π . L'approche la plus favorable est obtenue en maximisant le recouvrement liant et en minimisant le recouvrement antiliant, ce qui est obtenu avec un angle d'attaque d'environ 107° par rapport à au plan de l'oléfine.

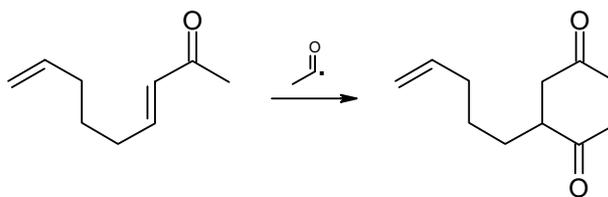


Des calculs ont montré que la structure idéale pour l'état de transition est la suivante.



Cette analyse montre que dans l'état de transition, la double liaison est peu rompue ($d_{C=C} = 134 \text{ pm}$) alors que la liaison se formant entre le radical et l'oléfine est encore très lâche ($d_{C-C} = 154 \text{ pm}$).

La régiosélectivité de la réaction est principalement dominée par des facteurs stériques, mais des facteurs électroniques peuvent aussi entrer en compte et parfois devenir prédominants.



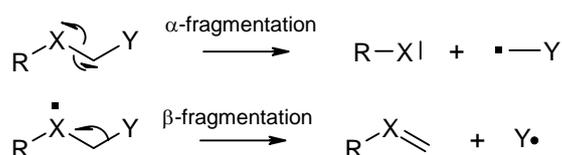
Des additions peuvent avoir lieu sur de nombreux autres systèmes, comme les alcynes, les composés cétoniques, les composés thiocétoniques, ainsi que les imines ou les nitriles ; les aspects mécanistiques sont relativement similaires à ceux précédemment décrits, et ne seront pas conséquent par repris.

Ces réactions d'addition sont rarement réversibles, toutefois, dans le cas où la liaison formée lors de l'addition est relativement faible (ce qui est le cas, entre autres, avec les radicaux thiyles, stannyles, ou sulfonyles), la réaction d'élimination devient appréciable dans les conditions opératoires, et peuvent être utilisées pour isomériser des doubles liaisons.

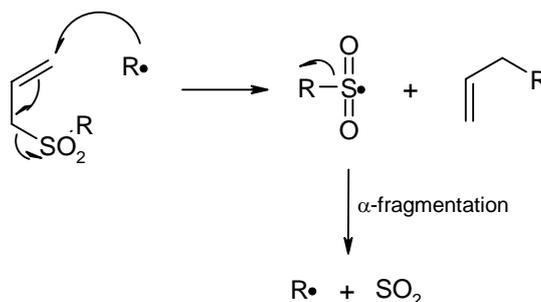
2.2.2. Les réactions de fragmentation

La fragmentation est une réaction inverse de la réaction d'addition. Ce processus est souvent endothermique et, par conséquent, favorisé par une élévation de la température. La force motrice de cette réaction provient de l'augmentation de l'entropie résultant de la formation de deux molécules à partir d'une seule, toutefois, un facteur important à prendre en compte est la stabilité du radical formé ou de la molécule éjectée.

Deux types de fragmentation sont possibles, en fonction de la position de la liaison rompue par rapport à la position du radical.

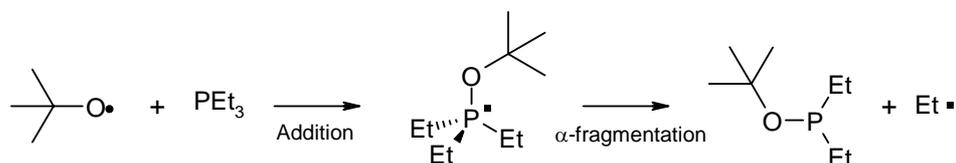


La formation d'une molécule stable, le plus souvent petite, par α -fragmentation d'un radical est un processus réversible et rapide. A titre d'exemple, une molécule de dioxyde de soufre peut être éliminée d'un radical sulfonyle, ce qui, au laboratoire a permis de développer une méthode d'allylation sans étain relativement efficace⁶.



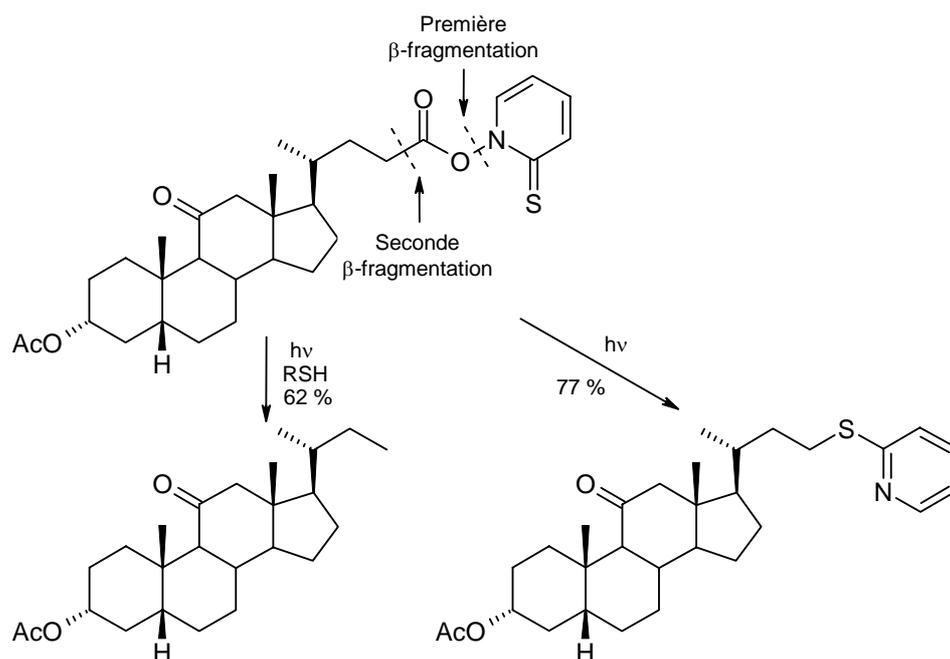
⁶ Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1609.

Un autre aspect important des α -fragmentations est le mécanisme de la S_H2 en deux étapes, impliquant dans un premier lieu une addition conduisant à un composé hypervalent qui ensuite se fragmente pour conduire au composé substitué.



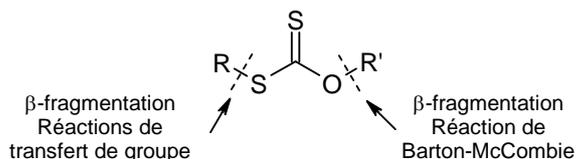
La β -fragmentation est plus courante, nous l'avons déjà rencontrée dans notre étude de la décomposition des peroxydes de diacyles, où après rupture de la liaison peroxyde, une perte de dioxyde de carbone conduisait à un nouveau radical carboné. Ce type de réaction est en général exothermique, irréversible et beaucoup plus rapide qu'une α -fragmentation.

L'exploitation de cette fragmentation a été très importante, puisque la majeure partie des méthodes utilisées pour engendrer des radicaux se fonde sur la rupture d'une liaison relativement faible en β d'un centre radicophile. Par exemple, une méthode développée par Barton⁷ se base sur une cascade de β -fragmentations conduisant à un radical qui est ensuite engagé dans la réaction désirée.



La liaison rompue au cours de la β -fragmentation joue aussi un rôle important pour le devenir de la réaction, comme nous le montrerons dans notre chapitre III dans la partie consacrée à la chimie des xanthates.

⁷ Barton D. H. R, Crich D., Motherwell W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901.

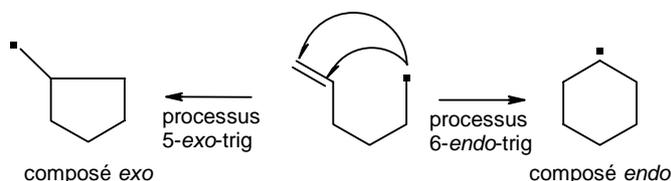


Comme nous l'avons vu, addition et fragmentation sont deux réactions inverses mais complémentaires en chimie radicalaire. A présent, nous allons nous intéresser aux versions intramoléculaires de ces réactions, qui donnent à la chimie radicalaire toute sa puissance, en particulier pour la formation de cycles, d'une manière efficace et contrôlée.

2.3. Les réactions de cyclisation

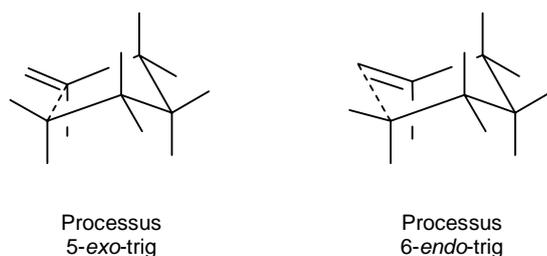
Dans le cas où le radical et l'insaturation sur laquelle il s'additionne sont sur la même molécule, il se produit la formation d'un cycle. Les réactions radicalaires sont particulièrement réputées pour permettre la formation de cycle à cinq et six chaînons d'une manière hautement régiosélective et souvent stéréosélective.

L'attaque d'un radical sur une double liaison peut se faire sur chacun des deux carbones. Deux produits peuvent ainsi être obtenus, l'un où le radical est exocyclique, et sera nommé composé *exo*, l'autre où le radical est endocyclique et sera par conséquent nommé composé *endo*.



La formation du composé *exo* est la majeure partie du temps favorisée, bien qu'elle conduise à un radical souvent moins stable. Dans le cas particulier présenté ci-dessus, les proportions des composés 5-*exo* et 6-*endo* sont respectivement de 98 % et de 2%, bien que le produit 5-*exo* soit le moins stable (formation d'un cycle à 5 chaînons et d'un radical primaire). Des études théoriques ont montré que le résultat peut s'expliquer par une enthalpie d'activation moindre du processus 5-*exo*-trig, l'entropie d'activation ne jouant qu'un rôle minime.

La régiosélectivité s'explique particulièrement bien par la théorie des orbitales frontières. L'orbitale atomique portant le radical (que l'on nommera abusivement SOMO), se recouvre particulièrement bien avec l'orbitale π^* (abusivement nommée LUMO) de la double liaison C=C dans un état de transition de type chaise.



Dans le cas de l'approche 5-*exo*-trig, le recouvrement entre la SOMO et la LUMO est maximal et l'orientation est proche de l'angle optimal d'approche de 107°, alors que l'approche 6-*endo*-trig conduit à un mauvais recouvrement puisqu'elle interagit avec les deux orbitales atomiques en opposition de phase formant la LUMO.

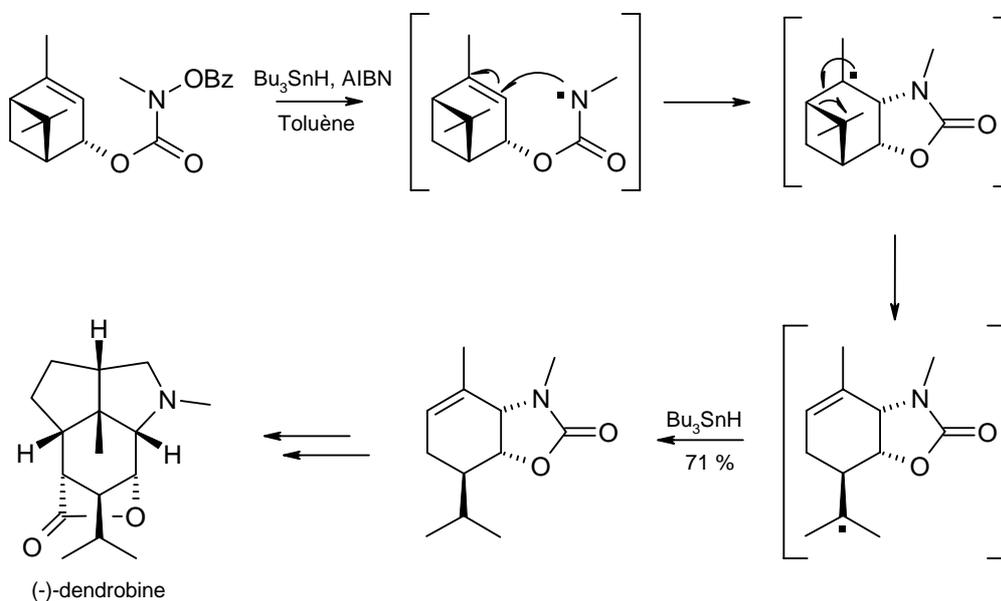
La taille du cycle formé, et par conséquent les tensions et contraintes dues à ce dernier sont à prendre en compte pour l'étude de la cyclisation. Si le phénomène est particulièrement marqué pour les petits cycles et les cycles normaux, dès les grands cycles, la régiosélectivité devient moindre et les cyclisations plus difficiles.

	Produit <i>exo</i> ($k_{exo} s^{-1}$)	Produit <i>endo</i> ($k_{endo} s^{-1}$)	$k_{exo} s^{-1}$
	 ($1,8 \cdot 10^4$)	 (-)	$2,0 \cdot 10^8$
	 (1,0)	 (-)	$4,7 \cdot 10^3$
	 ($2,3 \cdot 10^5$)	 ($4,1 \cdot 10^3$)	
	 ($5,2 \cdot 10^3$)	 ($8,3 \cdot 10^2$)	
	 ($1,2 \cdot 10^2$)	 (<70)	

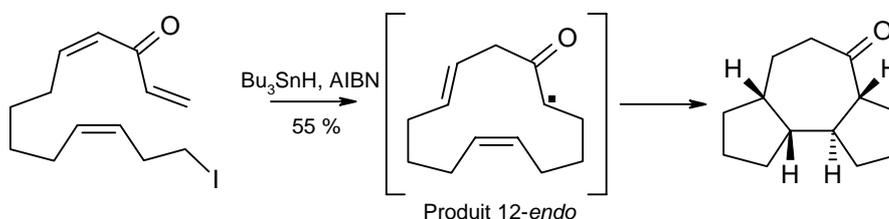
Les cycles les plus rapidement formés sont les cycles à trois et à cinq chaînons, toutefois, il faut voir que la réaction d'ouverture du cyclopropane est beaucoup plus rapide que sa fermeture. Dans le cas des petits cycles, les produits *endo* ne sont pas observés, et l'ouverture est toujours plus rapide que la fermeture, leur formation est ainsi particulièrement

difficile par voie radicalaire, à moins de disposer d'un piège à radicaux possédant une très grande vitesse de transfert.

Ces ouvertures de cycles peuvent parfois être mises à profit lors de cascades radicalaires, comme par exemple au cours de la synthèse de la (-)-dendrobine réalisée au laboratoire⁸.



Dans des cas particulièrement favorables, des macrocycles peuvent également être obtenus, mais les exemples sont plutôt rares. L'exemple ci-dessous présente une cyclisation 12-endo⁹.



Les réactions de cyclisation aboutissant à des cycles normaux sont stéréosélectives. La conformation de l'état de transition chaise, où les substituants sont équatoriaux permet d'expliquer cette stéréosélectivité. Notons que dans la plupart des cas, c'est le produit thermodynamiquement le plus stable qui est obtenu.

Tous les processus exposés dans ce chapitre sont élémentaires, ils impliquent par conséquent la conservation du spin total du système au cours de la réaction. Ainsi, partant d'un radical, un nouveau radical sera obtenu, ce qui a son importance pour le devenir des réactions radicalaires. Il nous reste à présent à étudier les réactions entre radicaux.

⁸ Cassayre J., Zard S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072.

⁹ Begley M. J., Pattenden G., Smithies A. J., Walter D. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2417. Pattenden G., Smithies A. J., Tapolejay D., Walter D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1996**, 7.

3. Les réactions radical-radical

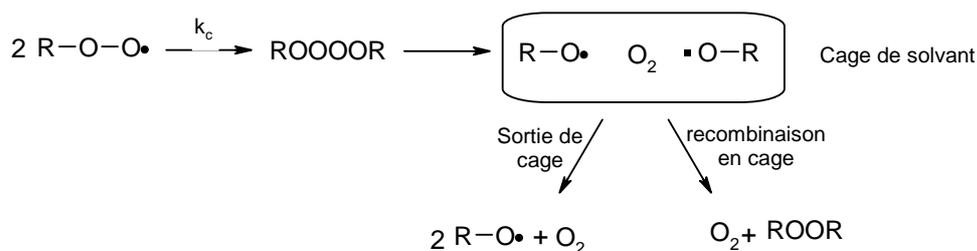
Deux types de réactions radical-radical existent. L'une correspond à l'union de deux radicaux formant une molécule, et est appelée *combinaison*. La seconde est une réaction redox entre deux radicaux, le plus souvent par transfert d'un atome d'hydrogène d'un radical à l'autre. Ces réactions sont des *dismutations*, même si cette notion correspond traditionnellement à la réaction d'une espèce sur elle-même, ce qui n'est pas forcément le cas en chimie radicalaire.

Les réactions radical-radical sont relativement importantes puisqu'elles provoquent la disparition des radicaux. Comme nous le verrons ultérieurement, en chimie radicalaire, il est souvent utile de chercher à diminuer au maximum leur influence puisqu'il s'agit d'un processus souvent mal contrôlé.

3.1. Les réactions de combinaison

Les réactions de combinaison étant particulièrement exothermiques, leur énergie d'activation est quasiment nulle, ce qui rend ce processus particulièrement productif. La seule limite cinétique de ces réactions est ainsi la diffusion ($k_c = 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), et surtout les concentrations en radicaux qui sont toujours particulièrement faibles.

Deux cas sont ainsi à envisager, suivant que la combinaison ait lieu par la rencontre de deux radicaux solvatés, ou qu'elle ait lieu dans la cage de solvant où une paire de radicaux a été créée, l'exemple suivant combine ces deux aspects.



Le phénomène de recombinaison en cage peut parfois être important, comme dans le cas des composés azo, où elle peut représenter jusqu'à 20 % de leur devenir après fragmentation, limitant d'autant leur efficacité d'amorçage.

3.2. *Les réactions de dismutation*

Les réactions de dismutations correspondent en fait à un transfert d'hydrogène en β d'un centre radicalaire. Comme pour les réactions de combinaison, l'énergie d'activation de ce processus d'arrachement est quasiment nulle, principalement du fait d'une hyperconjugaison affaiblissant la liaison C-H adjacente à un centre radicalaire.

Il est à noter que cette hyperconjugaison implique des contraintes géométriques qui peuvent, si elle ne sont pas remplies, empêcher complètement la dismutation de ce produire.

Ces deux types de réactions, appelées globalement réactions de terminaison, dont le rapport des vitesses dépend grandement des radicaux mis en jeu, permettent de détruire les radicaux formés lors d'une étape d'amorçage, et constituent en quelque sorte son processus inverse.

Ces deux étapes sont à la base de toute la chimie radicalaire, toutefois, comme nous l'avons montré, elles sont les étapes les moins faciles à contrôler. L'essor de la chimie radicalaire provient de la possibilité de limiter au maximum l'influence de ces étapes pour n'avoir qu'à prendre en compte que les réactions entre radical et molécule beaucoup mieux contrôlées et les utiliser pour engendrer les radicaux, conduisant à une réaction en chaîne.

4. Les chaînes radicalaires

Comme nous l'avons dit précédemment, afin d'ouvrir une réelle possibilité en synthèse, il s'est avéré nécessaire de favoriser les réactions sur lesquelles nous pouvions avoir un certain contrôle, les réactions radical-molécule et réduire au maximum l'influence de l'amorçage et de la terminaison.

Au cours d'une réaction entre un radical et une molécule, le radical transmet son caractère radicalaire au produit formé, constituant ainsi une chaîne. Pour que cette chaîne soit efficace, il faut que les radicaux formés soient à leur tour capable de réagir avec une molécule, ce qui est la plupart du temps le cas.

Une réaction radicalaire en chaîne se décompose donc en trois étapes :

L'amorçage, au cours duquel des radicaux sont formés,

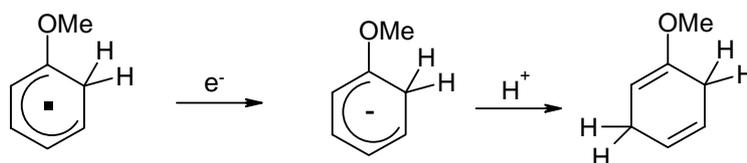
La propagation, où à partir d'un radical, un nouveau radical est formé,

La terminaison, qui conduit à la disparition des espèces radicalaires.

Amorçage	$R-X \longrightarrow R\cdot + X\cdot$	
Propagation	Addition	$R\cdot + M \longrightarrow R'\cdot$
	Isomérisation (cyclisation, transfert 1,5, ...)	$R_1\cdot \longrightarrow R_2\cdot$
	Transfert	$R\cdot + X-R' \longrightarrow R-X + R'\cdot$
Terminaison	$R_1\cdot + R_2\cdot \longrightarrow R_1-R_2$	

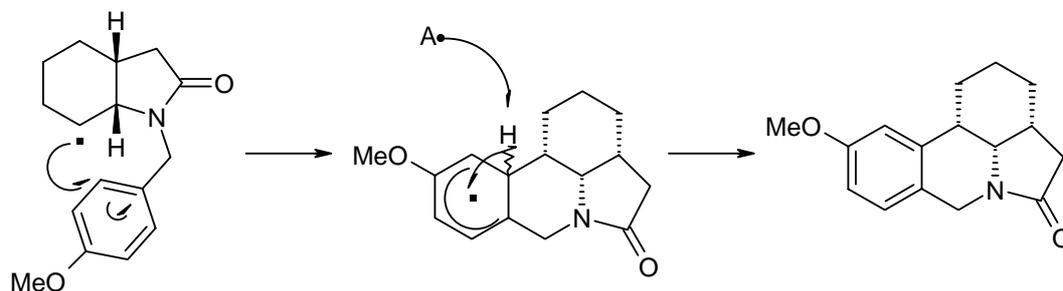
L'étape de propagation est l'étape fondamentale de ce type de mécanisme. Chaque radical formé est consommé par la réaction suivante, et pour obtenir un processus efficace, il est nécessaire que la vitesse de la réaction la plus lente du cycle (*réaction cinétiquement déterminante*) soit suffisamment rapide pour que, compte tenu des concentrations en radicaux généralement très faibles, les réactions de terminaison puissent être négligées.

Il est nécessaire de préciser que toutes les réactions radicalaires ne sont pas en chaîne, en particulier, si le radical formé n'est pas assez réactif pour réagir sur une molécule. Un exemple est la réduction de Birch, où les intermédiaires radicalaires ne sont pas suffisamment réactifs pour s'additionner sur le composé aromatique présent dans le milieu, et ne peut alors qu'être alors réduit¹⁰.



¹⁰ La réaction de Birch sera étudiée en détail au chapitre IV

Les cyclisations sur les aromatiques, qui nécessitent une réaromatisation réalisée par oxydation du système, sont un autre exemple de réaction radicalaire ne procédant pas par un mécanisme en chaîne¹¹.



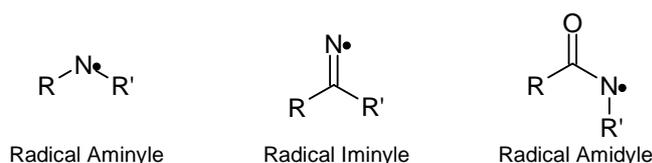
Dans ces cas, il est nécessaire d'employer une quantité au moins stœchiométrique du composé utilisé pour « amorcer » la réaction pour la mener à son but.

¹¹ Gagosz F., Moutrille C., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2707.

Au cours de ce chapitre d'introduction à la chimie radicalaire, nous avons présenté des exemples principalement centrés sur la chimie du carbone. Toutefois, le potentiel synthétique de la chimie radicalaire n'est pas limité à la seule utilisation des radicaux carbonés, et l'utilisation d'hétéroatomes permet d'ouvrir un accès extrêmement précieux à la chimie hétérocycliques.

Longtemps négligée, principalement à cause du manque de méthodes efficaces pour engendrer des radicaux centrés sur les hétéroatomes, la chimie de ces radicaux est aujourd'hui devenu un outil particulièrement puissant de la synthèse hétérocyclique.

L'essentiel de ce travail de thèse est centré sur les radicaux azotés, qui sont de trois types principaux : les radicaux aminyles¹², les radicaux iminyles faisant l'objet du chapitre II et les radicaux amidyles étudiés au chapitre III.



Le chapitre IV sera consacré à l'étude de la synthèse d'un produit naturel : l'Aspidospermidine.

Dans ce manuscrit, les molécules numérotées en chiffres arabes correspondent aux produits synthétisés au cours de ce travail de thèse et sont décrits dans la partie expérimentale. Les molécules précédemment décrites dans la littérature se verront numérotés en italique. Les molécules ou intermédiaires numérotés en chiffres romains ne le sont que pour la clarté de la discussion.

¹² Les radicaux aminyles et leurs dérivés activés par des acides de Lewis ne seront pas traités dans ce présent travail. Toute personne intéressée pourra se reporter aux revues suivantes consacrées à la chimie des radicaux azotés : Esker J. L., Newcomb M *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 58, 1. Fallis A. G., Brinza I. M., *Tetrahedron* **1997**, 53, 17543.

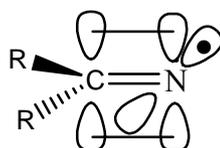
Deuxième Chapitre

Le Pays des Radicaux Iminylo,

Une terre riche mais trop peu connue

Le Pays des Radicaux Iminyles : *Une terre riche mais trop peu connue*

Parmi les radicaux azotés, les radicaux iminyles tiennent une place à part. Connus dès 1962¹³, il a fallu attendre les travaux de Poutsma et Ibaria en 1969 pour voir apparaître une première voie d'accès utilisable en synthèse. Celle-ci repose sur la thermolyse des *N*-chlorocétimines¹⁴ et permit par la suite aux équipes de Hudson¹⁵ et de Forrester¹⁶ de développer leurs utilisations en chimie organique. Toutefois, les conditions nécessaires à la mise en œuvre de ces réactions sont relativement drastiques, aussi bien quant à la température qu'aux conditions du milieu, et ne permettent par conséquent pas de contrôler simplement le déroulement de la chaîne radicalaire conduisant souvent à un mélange de produits issus de réarrangements divers, ce qui compromettait grandement la possibilité de leur utilisation en synthèse organique.



Structure électronique des radicaux iminyles

La structure des radicaux iminyles a été étudiée très tôt, bien avant leur utilisation en synthèse. Des études en résonance paramagnétique de l'électron (RPE) en matrice ont montré que la densité de spin était principalement portée par une orbitale de symétrie p, le doublet libre de l'azote étant contenu dans l'orbitale 2s de l'azote¹⁷ conférant de la sorte un fort caractère π au radical iminyle.

1. Divers chemins vers les radicaux iminyles

Jusqu'à une époque récente, hormis les additions sur les groupes cyano qui se soldaient par un transfert de ce groupe, peu de méthodes efficaces d'un point de vue synthétique existaient pour produire des radicaux iminyles : soit les radicaux formés dimérisaient ou subissaient une β -fragmentation, soit les conditions de génération n'étaient pas compatibles avec les fonctions présentes dans la plupart des molécules cibles de la synthèse organique. A titre d'exemple, l'irradiation d'une imine conduit à la formation du

¹³ Cochran E. L., Adrian F. J., Bowers B. A., *J. Chem. Phys.* **1962**, 36, 1938.

¹⁴ Poutsma M. L., Ibaria A. J. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2848.

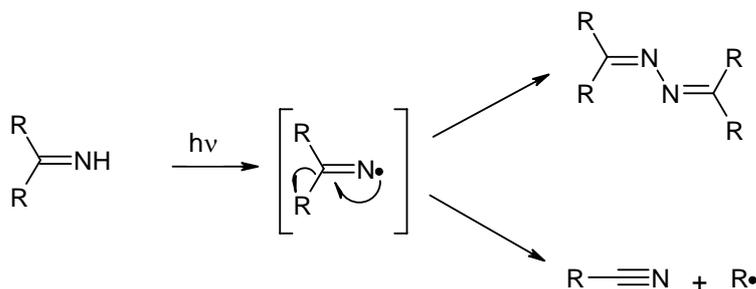
¹⁵ Hudson R. F., Lawson A. J., Lucken E. A. *C. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 807. Hudson R. F., Lawson A. J., Record, K. A. *F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1974**, 869.

¹⁶ Forrester A. R., Gill M., Meyer C. J., Sadd J. S. Thomson R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1979**, 606.

Atmaran S., Forrester A. R., Gill M., Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1981**, 1271.

¹⁷ Wood D. E., Lloyd R. V., Pratt D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4115.

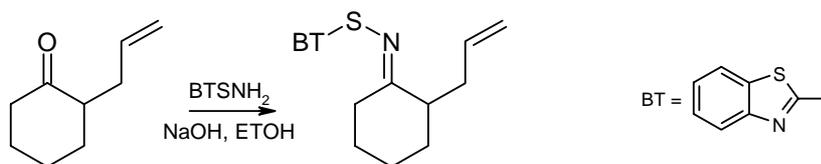
radical iminyle correspondant, mais celui-ci dimérise immédiatement ou se scinde pour former un nitrile et un radical carboné¹⁸ :



De la même manière, la pyrolyse d'oximes¹⁹, la photolyse des nitrimines²⁰, et le traitement des composés nitrosochlorés par le triméthylaluminium²¹ mènent à la formation de radicaux iminyles qui fragmentent et se réarrangent selon diverses voies sans qu'aucun contrôle de leur devenir ne puisse être exercé. Mise à part l'utilisation des chlorocétimines, dont les conditions oxydantes drastiques nécessaires pour engendrer le radical n'étaient compatibles qu'avec les cyclisations sur des cycles aromatiques, aucune de ces méthodes n'est capable d'induire un processus en chaîne.

1.1. La voie du soufre

Les premières méthodes permettant la génération de radicaux iminyles dans des conditions douces et utilisables en synthèse ont été développées dans notre laboratoire²². La première voie utilisée se fonde sur les sulfénimides du benzothiazolyle, et en particulier sur la faiblesse de la liaison N-S ($E = 210 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). La synthèse des précurseurs est relativement simple puisqu'elle repose sur la condensation sur une cétone du benzothiazolylsulfamide, lui-même obtenu par traitement du 2-mercaptobenzothiazole par l'hypochlorite de sodium en présence d'ammoniac²³.



Placés en présence d'un amorceur radicalaire (AIBN) et d'hydrure de tributylétain, ces sulfénimides conduisent avec d'excellents rendements aux produits issus de la cyclisation 5-*exo*²⁴.

¹⁸ Griller D., Mendenhal G. D., Van Hoof W., Ingold K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6068.

¹⁹ Sato, T., Obase H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1633.

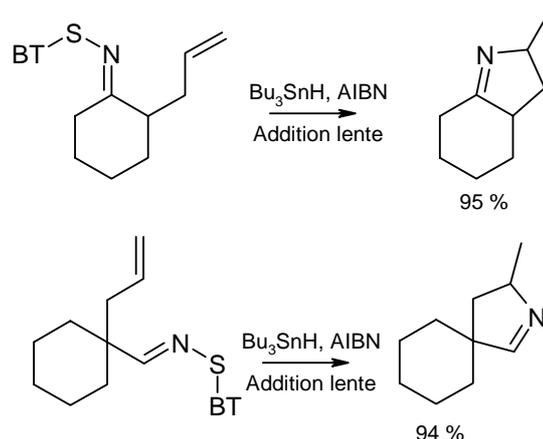
²⁰ Winters L. J., Fischer J. F., Ryan E. R. *Tetrahedron Lett* **1971**, 12, 129.

²¹ Lub J., Beekes M. L., de Boer T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1983**, 721.

²² Zard S. Z. *Synlett*, **1996**, 1148.

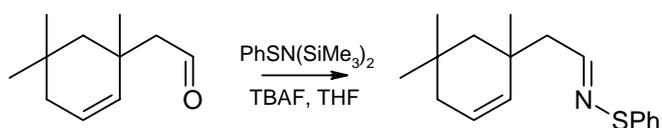
²³ Barltrop J. A., Morgan K. J. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3072. D'Amico, J. J. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3646.

²⁴ Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 85. Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 1757.

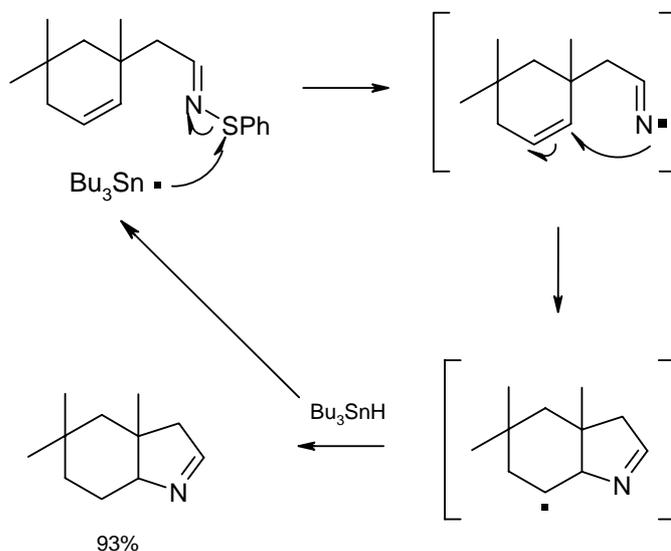


L'utilisation d'hydruure d'étain s'est avérée nécessaire puisque l'utilisation d'un amorceur seul ne conduit pas au produit cyclisé du fait d'un transfert inefficace du sulfure bloquant la chaîne radicalaire. Un des inconvénients majeurs de cette méthode est que les précurseurs se dégradent rapidement limitant généralement les rendements obtenus.

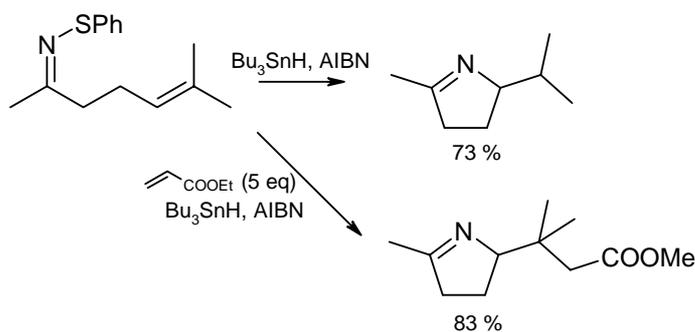
Ce point a pu être résolu par l'utilisation des sulfénimides de phényle. La synthèse directe du précurseur par condensation du phénylsulfonamide sur la cétone n'est malheureusement pas possible, le phénylsulfénamide étant particulièrement instable. Il a été ainsi nécessaire de recourir à son dérivé *bis*-silylé, le *N,N*-bis(triméthylsilyl)sulfénamide, qui en présence de fluorure produit *in situ* le phénylsulfonamide conduisant d'une manière efficace aux précurseurs radicalaires visés.



En présence d'hydruure de tributylétain et d'un amorceur (AIBN), le sulfénimide conduit au radical iminyle qui peut ensuite cycliser selon un processus 5-*exo*. Le radical formé peut alors être réduit par l'hydruure d'étain propageant ainsi la chaîne.

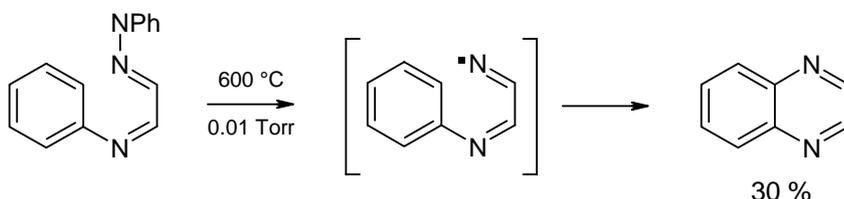


L'utilisation de ce procédé n'est pas limitée à une simple cyclisation : le radical carboné formé après cyclisation du radical iminyle peut être piégé par une oléfine électrophile comme l'acrylate de méthyle :



1.2. La voie de l'azote

Une autre catégorie de précurseurs de radicaux iminyles repose sur la rupture homolytique d'une liaison N-N ($E = 290 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Au début des années 1980, McNab a réussi à engendrer puis à induire une cyclisation de radicaux iminyles à partir de 1,5-diaryl-1,2,5-triazapentadiène²⁵.

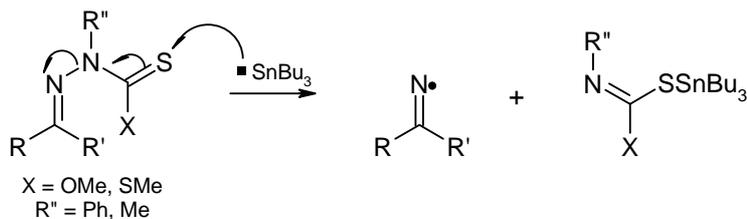


La pyrolyse de cette famille de composés conduit à la formation du radical iminyle qui peut ensuite cycliser sur le noyau aromatique, ou se décomposer selon différentes voies. Toutefois, le faible rendement en produit cyclisé, couplé aux conditions relativement drastiques de réaction, rendent cette méthode difficilement applicable en synthèse, et notamment à une échelle préparative.

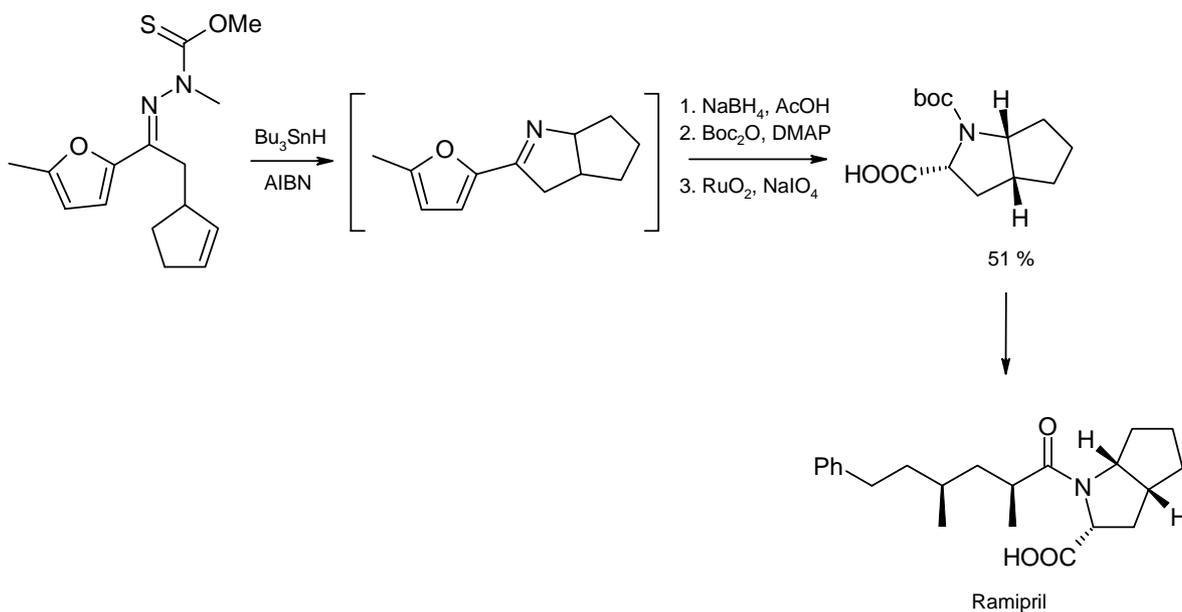
Sur le même principe, l'utilisation des thiocarbazones, obtenues par condensation d'un composé carboné avec un thiocarbazide, en tant que précurseurs de radicaux iminyles a été développée au laboratoire²⁶. Bien que la liaison N-N soit plus forte que la liaison N-S, l'affinité des radicaux stannylés pour le soufre du thiocarbonyle facilite l'étape d'addition initiale et permet la rupture consécutive de la liaison N-N par β -fragmentation :

²⁵ McNab H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1980**, 422. McNab H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1982**, 1941

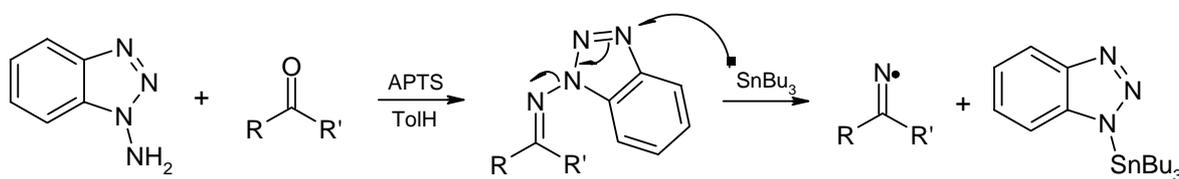
²⁶ Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 8791.



Cette méthode a été mise en œuvre pour une hémisynthèse du Ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice, commercialisé en France par les laboratoires Aventis sous le nom de Triatec en tant qu'anti-hypertenseur :

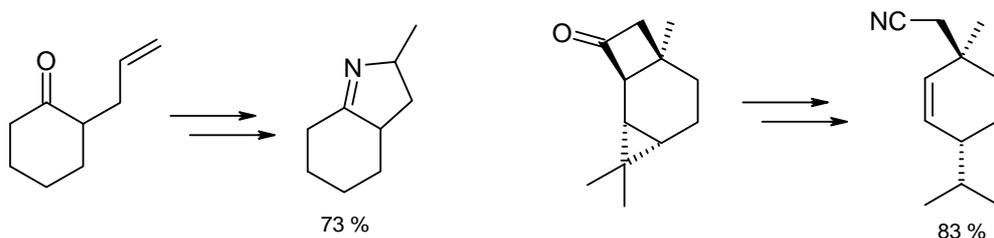


L'équipe de Laurent El Kaïm a utilisé les *N*-benzotriazolymines, classe de composés facilement obtenus par condensation du *N*-aminobenzotriazole sur un carbonyle, pour engendrer efficacement, après fragmentation, des radicaux iminyles²⁷ :



²⁷ El Kaïm L, Meyer C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.

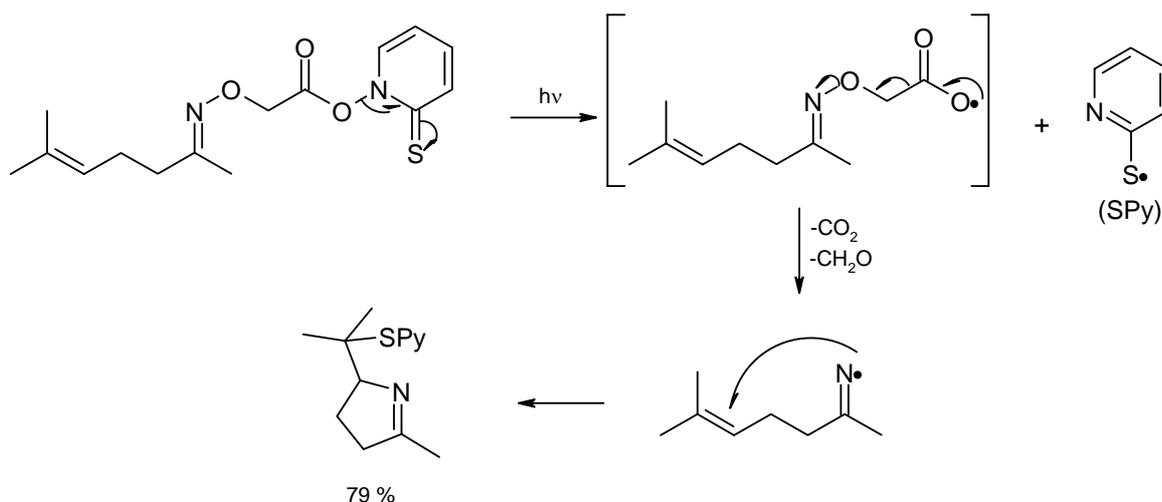
Les radicaux ainsi engendrés par un système Bu₃SnH/AIBN peuvent ensuite être engagés dans des réactions de cyclisation ou de fragmentation :



1.3. La voie de l'oxygène

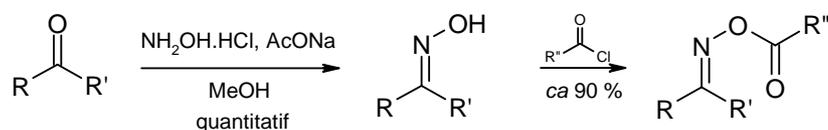
Les dernières méthodes développées utilisent la rupture homolytique de la liaison N-O, liaison d'autant plus faible que l'oxygène est conjugué avec un groupe attracteur (dans le cas des esters d'oxime, $E = 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$). L'avantage de cette voie est que l'utilisation de composés stannylés, dont la toxicité et les difficultés de purification sont bien connues, n'est plus systématique pour obtenir des résultats corrects, même si elle permet souvent une amélioration des rendements.

Basée sur les travaux de Forrester, l'utilisation des dérivés de la *N*-hydroxypyridin-2-thione a permis d'engendrer efficacement par voie photochimique des radicaux iminyles²⁸. Toutefois, la synthèse et la manipulation de tels précurseurs sont relativement difficiles.

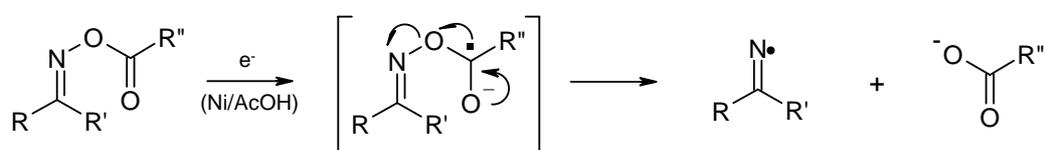


²⁸ Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1769.

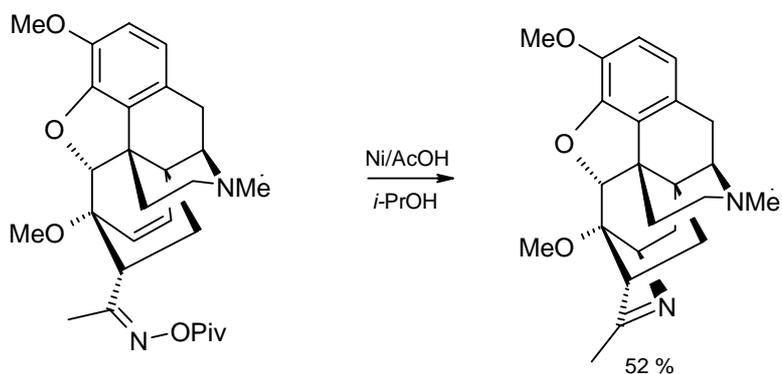
Les esters d'oximes, les benzoates en particulier, se sont révélés être une source particulièrement puissante de radicaux iminyles : d'une part leur synthèse est aisée et les produits sont obtenus avec de très bons rendements, et d'autre part, leur mise en réaction nécessite des conditions particulièrement douces.



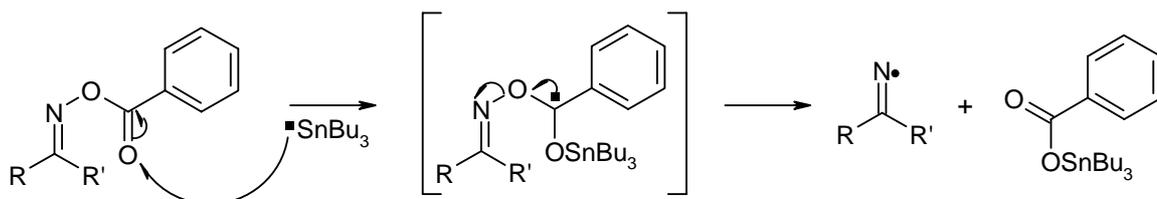
Parmi celles-ci, l'utilisation du système Nickel/acide acétique, par transfert mono-électronique conduit à un radical-anion, qui peut ensuite se fragmenter pour engendrer le radical iminyle souhaité ainsi qu'un groupement carboxylate²⁹.



Ce système a été appliqué au pivalate d'oxime dérivé de la thébaïne pour conduire au produit de cyclisation correspondant avec un bon rendement.



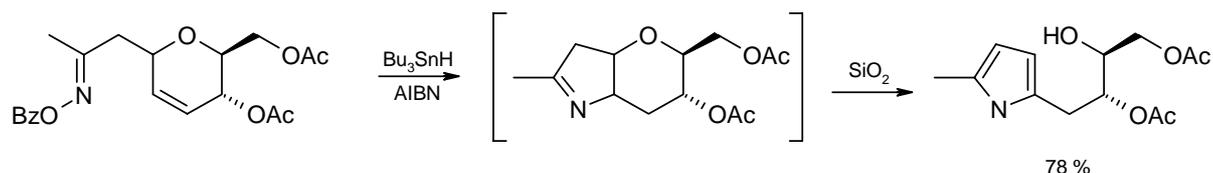
L'emploi de composés stannylés sur ces systèmes permet également de engendrer très efficacement des radicaux iminyles³⁰. L'addition irréversible du radical stannylé sur l'oxygène du carboxylate conduit à la fragmentation du radical intermédiaire, générant de la sorte le radical iminyle.



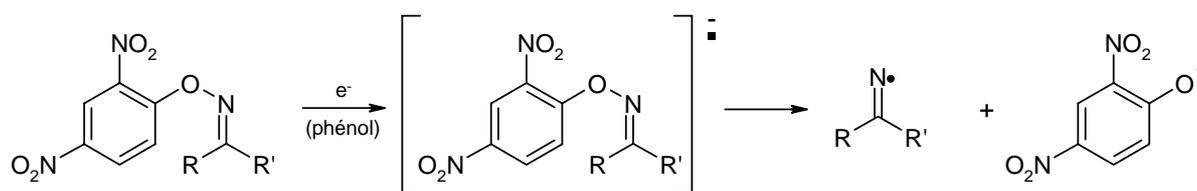
²⁹ Boivin J., Schiano A.-M., Zard S. Z., Zhang H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4531.

³⁰ Boivin J., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 249.

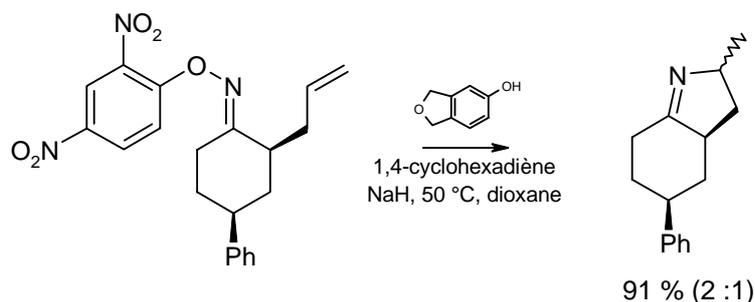
Divers hétérocycles ont été formés par cette méthode avec de très bons rendements.



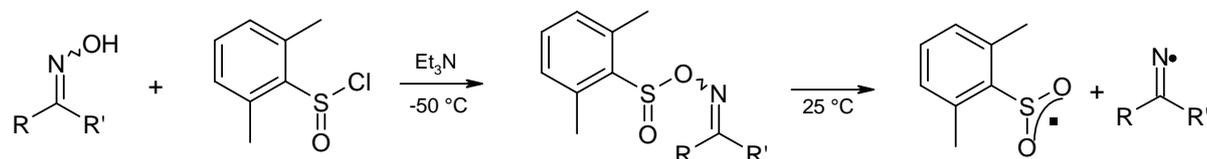
Dernièrement, la réduction des *O*-2,4-dinitrophényloximes en présence d'un système réducteur basé sur divers phénolates, a ouvert une nouvelle voie d'accès aux radicaux iminyles³¹.



Cette méthode a permis la préparation de divers systèmes dihydropyrroliques avec de très bons rendements :



De son côté, Weinreb a développé l'usage des *N*-2,6-diméthylphénylsulfonylimines comme précurseurs de radicaux iminyles³². Ces composés sont formés *in situ* par condensation d'une oxime avec le chlorure de 2,6-diméthylphénylsulfinyle à basse température :

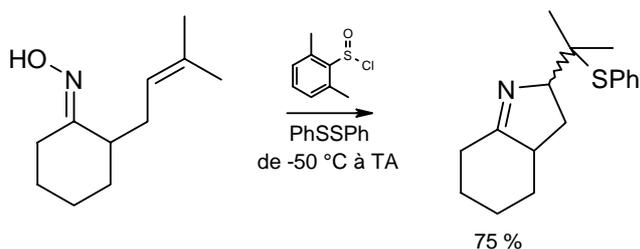


A température ambiante, la liaison N-O est immédiatement rompue, libérant un radical iminyle qui peut ensuite cycliser sur une insaturation présente dans la molécule, le radical

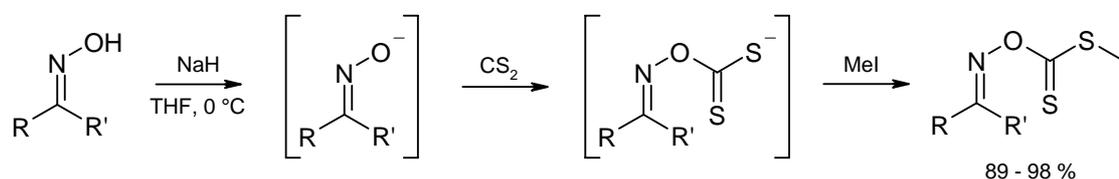
³¹ Uchiyama K., Hayashi, Y., Narasaka K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8915.

³² Lin X., Stien D., Weinreb S. M. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 637.

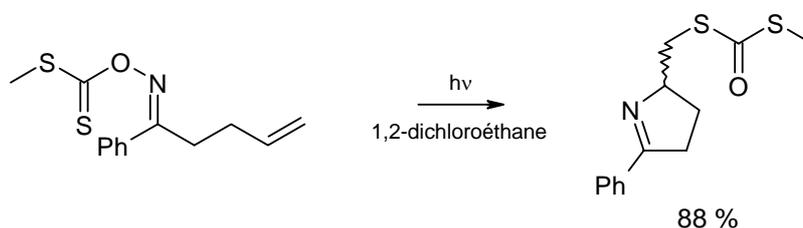
carboné formé étant alors capté par des pièges à radicaux conduisant à la formation de dihydropyrroles diversement substitués.



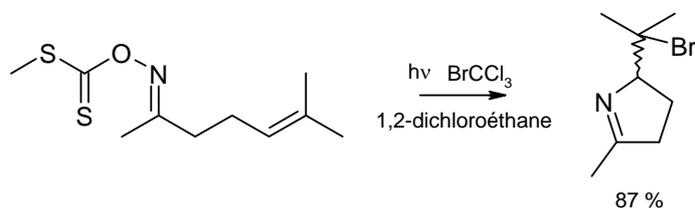
Au laboratoire, une nouvelle utilisation des dithiocarbonates (xanthates³³) a permis la génération de radicaux iminyles d'une manière propre et rapide par voie photochimique³⁴. La synthèse des précurseurs est simple et efficace :



Après diverses tentatives, l'activation photochimique s'est révélée être la meilleure voie d'accès et conduit aux systèmes dihydropyrroliques avec de très bons rendements.



Le radical carboné intermédiaire peut également être piégé par diverses oléfines activées ou par le bromotrichlorométhane, permettant alors d'obtenir une molécule fonctionnalisée sans le *S,S*-dithiocarbonate dont il est difficile de se séparer :

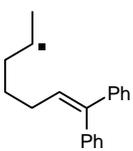
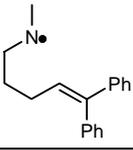
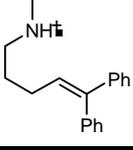
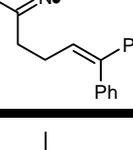
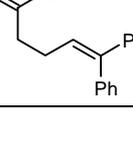


³³ Du grec ξανθος, jaune, jaunâtre.

³⁴ Gagosz F., Zard S.Z., *Synlett*, **1999**, 1978.

1.4. Du point de vue cinétique ...

Grâce aux méthodes de génération des radicaux iminyles développées au laboratoire, une collaboration avec l'équipe de M. Newcomb a permis d'obtenir les constantes cinétiques de cyclisation (k_c) et de réduction par l'hydrure de tributylétain (k_H) sur diverses espèces radicalaires, dont les radicaux iminyles³⁵ par une méthode de photolyse rapide au laser.

Radical	k_c à 25 °C	k_H à 25 °C
	$2 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$	$1,4 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
	$3 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$	$5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
	$1 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$	$1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
	$2 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$	$3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
	$> 10^7 \text{ s}^{-1} \text{ (a)}$	$7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

(a) estimation

Le fait notable de ces mesures est que les radicaux iminyles réagissent selon un processus de cyclisation environ un ordre de grandeur moins vite que leurs analogues carbonés, mais surtout que la réduction du radical par l'hydrure d'étain est beaucoup plus lente qu'avec les autres espèces azotées ou carbonées. Cette importante différence de réactivité permet souvent de simplifier la réalisation des étapes radicalaires en autorisant une concentration en hydrure d'étain plus importante.

En conclusion, de nombreuses méthodes, dont la plupart ont été développées au laboratoire, sont à présent disponibles pour engendrer les radicaux iminyles dans des conditions compatibles avec de nombreuses fonctions de la chimie organique. Les méthodes les plus prometteuses se basent sur l'affaiblissement de la liaison N-O par divers substituants, supplantant les autres méthodes du fait de la facilité d'obtention et de manipulation des précurseurs. Ceci a permis le développement de l'étude de leurs propriétés et de leurs

³⁵ Le Taddic-Biadatti M.-H., Callier-Dublanchet A.-C., Horner J. H., Quiclet-Sire B., Zard S. Z., Newcomb M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 559.

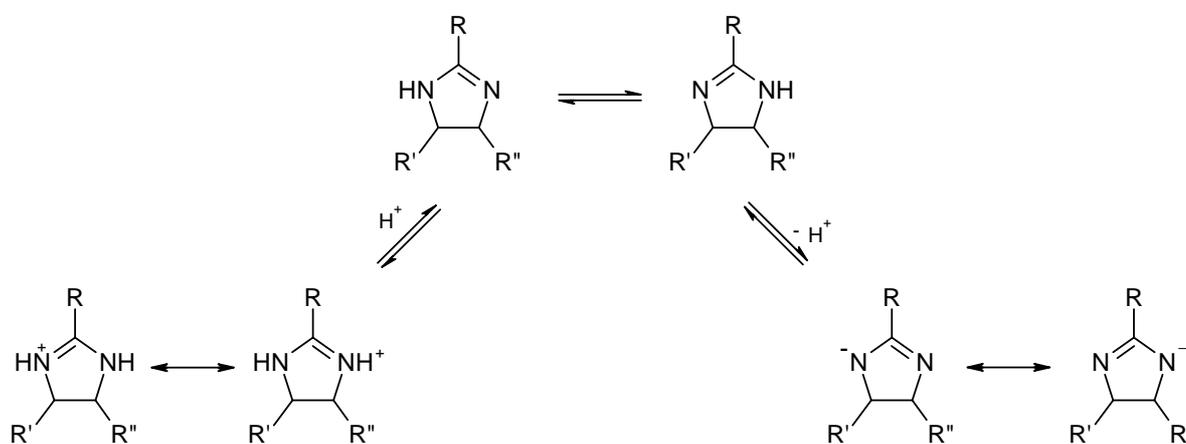
utilisations en synthèse d'hétérocycles, en particulier grâce à leur réduction lente par les hydrures d'étain.

Nous allons à présent étudier l'utilisation de ces radicaux iminyles engendrés à partir d'esters d'oxime pour la synthèse de 2-imidazolines.

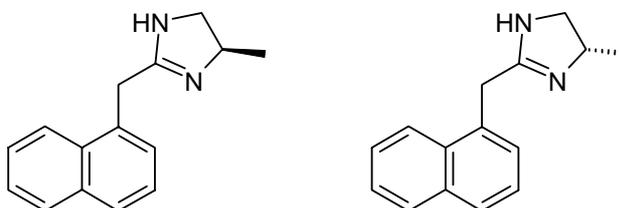
2. Sur la piste des 2-imidazolines

Les 2-imidazolines, ou 4,5-dihydroimidazoles, sont des composés hétérocycliques d'une importance notable.

D'un point de vue chimique, les 2-imidazolines sont des composés amphotères qui, à l'état neutre, existent sous deux formes tautomères :



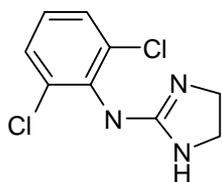
D'un point de vue pharmacologique, les 2-imidazolines sont connues pour être des agonistes/antagonistes des récepteurs α de l'adrénaline, sans toutefois interagir avec les récepteurs β ³⁶, ce qui leur confère des propriétés hypotensives démontrées par exemple sur les 2-imidazolines 2,4-disubstituées suivantes.



Cette famille de molécules jouit d'une forte ressemblance avec les guanidines dont les propriétés pharmacologiques sont nombreuses. Elles sont ainsi souvent testées en tant qu'analogues de ces dernières, et ont ainsi montré des propriétés antidépressives,

³⁶ Miller D. D., Hsu F. L., Ruffolo R. R. Jr., Patil P. N. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1382. Hsu F. L., Hamada A., Booher M. E., Fuder H., Patil P. N., Miller D. D. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1232. Miller D. D., Hamada A., Clark M. T., Adejare A., Patil P. N., Shams G., Romstedt K. J., Kim S. U., Intrasuksri, U., McKenzie J. L., Feller, D. R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1138.

antiparasitaires, bactériostatiques et anti-hypertensives (analogues de la clonidine, antihypertenseur d'action centrale agissant sur les noyaux du bulbe en abaissant leur seuil de réponse neuronal).



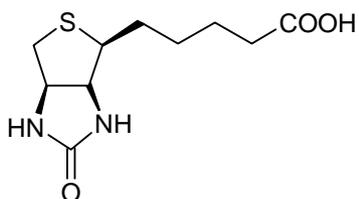
Clonidine (Catapressan[®])

2.1. Applications des 2-imidazolines

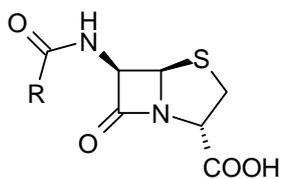
Les 2-imidazolines ne montrent toutefois pas un potentiel thérapeutique immense et c'est principalement en tant qu'intermédiaires de synthèse que les 2-imidazolines expriment toutes leurs possibilités. Les deux grandes classes de molécules que l'on peut obtenir sont les diamines vicinales, d'un grand intérêt en chimie de coordination et les imidazoles dont les propriétés biologiques et pharmacologiques ne sont plus à démontrer.

2.1.1. Les diamines vicinales

Les diamines vicinales (1,2-diamines) ont un potentiel important, tant sur le plan pharmacologique que chimique. De nombreuses substances naturelles possèdent le motif 1,2-diamine, parmi lesquelles il est possible de citer la biotine (vitamine H) ou les pénicillines, ou de nombreux antiarythmiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, antipsychotiques, analgésiques ou anxiolytiques.



Biotine



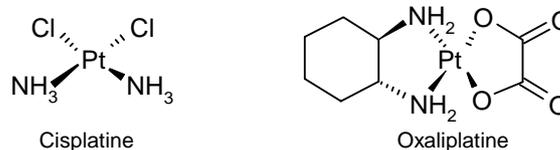
Pénicilline

Sur le plan chimique, les diamines vicinales sont d'excellents ligands qui, lorsqu'ils sont disponibles sous forme énantiomériquement pure, peuvent servir d'auxiliaire chiral en synthèse asymétrique. Cette utilisation a conduit les chimistes à développer un grand nombre de voies de synthèse de diamines vicinales énantiosélectives ou non³⁷.

Les diamines vicinales permettent un rapprochement entre la chimie de coordination, domaine plutôt centré sur la catalyse, et la pharmacologie : le cisplatine est un agent cytostatique utilisé dans le traitement des tumeurs génitales, ORL, œsophagiennes, vésicales,

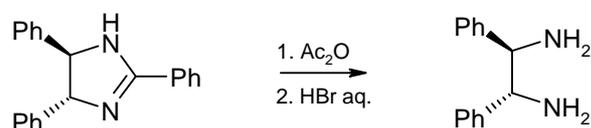
³⁷ Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. *Angew. Chem Int. Ed* **1998**, 37, 2580.

ainsi que des cancers épidermoïdes et bronchiques, couramment associé à d'autres antinéoplasiques. De nombreuses intolérances dues à la toxicité et son effet limité sur certaines tumeurs ont conduit à développer de nouveaux agents du même type dont l'oxaliplatine, commercialisée sous le nom d'Eloxatine et dont de nouvelles applications sont en cours d'évaluation clinique.

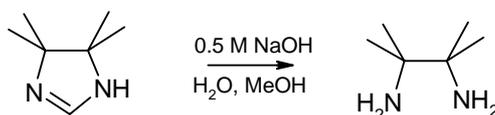


La synthèse des diamines vicinales à partir des 2-imidazolines est relativement facile et différentes conditions sont utilisables pour réaliser cette transformation.

A titre d'exemple, nous pouvons citer la synthèse de la diphenyléthylènediamine par Saigo³⁸ où la 2-imidazoline est dans un premier temps activée par l'anhydride acétique, puis l'intermédiaire obtenu est ouvert par une solution aqueuse d'acide bromhydrique.



L'hydrolyse de l'imidazoline peut également être effectuée en milieu basique, plus ou moins concentré, comme le montrent les travaux de Kohn qui utilise des conditions allant de la baryte hydratée en tube scellé, au reflux d'un mélange eau/méthanol en présence de soude diluée³⁹.



2.1.2. Les imidazoles

Les imidazoles représentent l'autre débouché important des 2-imidazolines. D'un point de vue biologique, l'imidazole, présent dans l'histidine, est une base de Lewis intervenant entre autre de manière majeure dans le transport et le stockage de l'oxygène dans le sang et les muscles. En effet, dans l'hémoglobine comme dans la myoglobine, l'hème est coordonné par deux histidines, l'une dite proximale se coordine directement au fer de l'hème, l'autre est dite distale et assure, grâce à des couplages antiferromagnétiques, la réversibilité de la fixation de l'oxygène au site actif qui, sinon, conduirait à une oxydation irréversible de l'hème, comme ce qui est observé sur les systèmes biomimétiques.

³⁸ Saigo K., Kubota H., Takebayashi S., Hasegawa M. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, 59, 931.

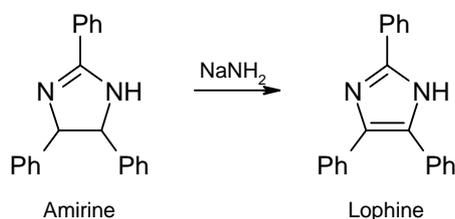
³⁹ Kohn H., Jung S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4106. Jung S. HH., Kohn H., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2931. Jung S. H., Kohn H., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 399.

Parmi les voies métaboliques de l'histidine, nous pouvons citer sa transformation en histamine, médiateur des phénomènes inflammatoires et de la sécrétion gastrique acide, par simple décarboxylation.

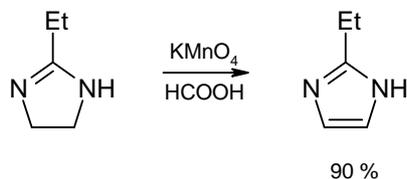


Les imidazoles sont facilement obtenus à partir des 2-imidazolines par oxydation. De nombreuses méthodes ont été décrites pour effectuer cette transformation dont la pyrolyse en présence de catalyseurs métalliques comme le nickel, le fer, le platine, le palladium, le cuivre ou encore l'argent, ne sont pas suffisamment douces pour pouvoir tolérer des fonctions sensibles.

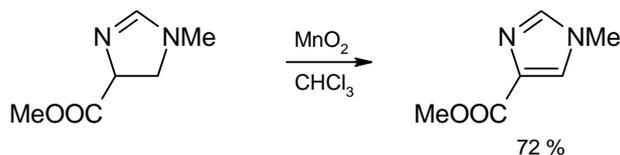
Dans certains cas, une simple déprotonation suffit à provoquer l'oxydation à l'air⁴⁰.



Mais la plupart du temps, les méthodes classiques d'oxydation de la chimie organique sont amplement suffisantes pour réaliser cette transformation. Ainsi, le permanganate de potassium en présence d'acide formique⁴¹,



le dioxyde de manganèse⁴²,

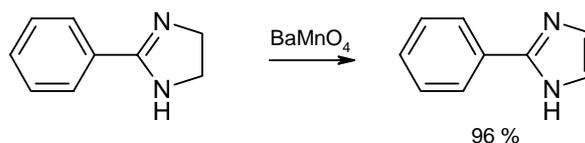


⁴⁰ Spassow *et al.*, *Chem. Abstr.*, **1957**, 12075.

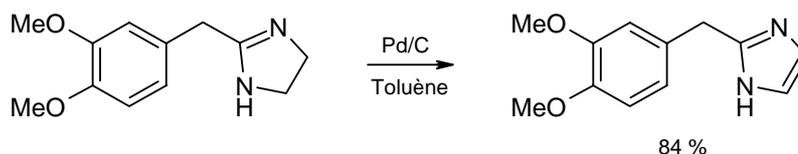
⁴¹ Campos M. E., Jiménez R., Martínez F., Salgado H. *Heterocycles* **1995**, *40*, 841.

⁴² Martin P. K., Matthews H. R., Rapoport H., Thyagarajan G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3758.

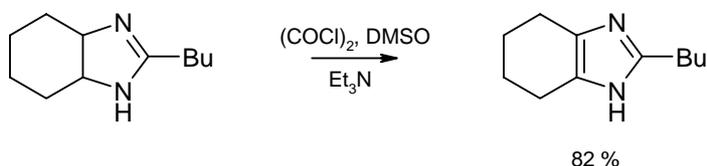
le manganate de baryum⁴³,



le palladium sur charbon au reflux du toluène⁴⁴,



ou encore les conditions de Swern⁴⁵



ont été utilisées avec succès pour conduire aux imidazoles correspondants avec de très bons, voire d'excellents, rendements.

2.2. Les synthèses antérieures des 2-imidazolines

La synthèse des 2-imidazolines est un sujet fort ancien. La première synthèse décrite remonte à 1888 où la 2-méthyl-2-imidazoline a été préparée par distillation du diacétyléthylènediamine sous flux de chlorure d'hydrogène⁴⁶. Une simplification a été introduite en 1894 par Ladenburg en distillant un mélange de chlorhydrate d'éthylènediamine en présence d'un excès d'acétate de sodium⁴⁷. Ces méthodes ne permettent d'obtenir les 2-imidazolines qu'avec un relativement faible rendement (*ca* 10 %). Cette méthode a été étendue à d'autres sels que l'acétate de sodium, permettant l'obtention de 2-alkylimidazolines variées, mais les rendements restaient en général du même ordre de grandeur. Il a fallu attendre 1935 pour observer une réelle amélioration des voies de synthèse par l'utilisation de métaux réducteurs ou de bases fortes. Le magnésium s'est montré particulièrement efficace⁴⁸.

⁴³ Hughey J. L., Knapp S., Schugar H. *Synthesis*, **1980**, 489.

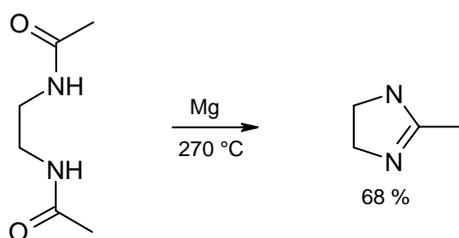
⁴⁴ Amemiya Y., Miller D. D., Hsu F. L. *Synthetic Commun.* **1990**, 20, 2486.

⁴⁵ Dubowchik G. M., Padilla L., Edinger K., Firestone R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4676.

⁴⁶ Hofmann *Ber.* **1888**, 21, 2332.

⁴⁷ Ladenburg A. *Ber.* **1894**, 27, 2952.

⁴⁸ Chitwood H. C., Reid E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2424.

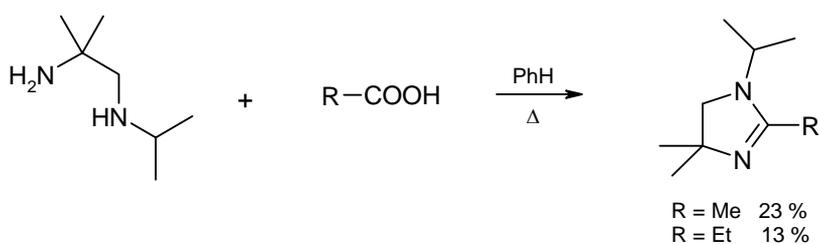


Nous allons à présent décrire les principales voies d'accès ioniques aux 2-imidazolines. Comme le laissent prévoir les méthodes précédemment évoquées, la majeure partie d'entre elles se basent sur l'utilisation des diamines vicinales.

2.2.1. Synthèses impliquant les diamines vicinales

La condensation d'une diamine vicinale sur un acide carboxylique ou un de ses dérivés, conduit, après élimination d'une molécule d'eau, à une 2-imidazoline. La plupart de ces méthodes sont anciennes, puisqu'elles sont déjà décrites dans la revue de Ferb et Riebsomer⁴⁹ relative à la chimie et à la préparation des 2-imidazolines et des imidazolidines parue en 1954, mais sont encore utilisées actuellement.

Les 4,4-diméthyl-2-imidazolines 1,2-disubstituées ont été obtenues par condensation d'une 1,2-diamine dont une fonction amine était primaire et l'autre secondaire, sur un acide carboxylique dans le benzène, l'eau formée étant éliminée par distillation azéotropique⁵⁰. Dans ces conditions, les rendements sont relativement faibles, et les imidazolines sont obtenues sous forme de sels qu'il suffit de traiter par une solution basique pour obtenir l'imidazoline correspondante libre.

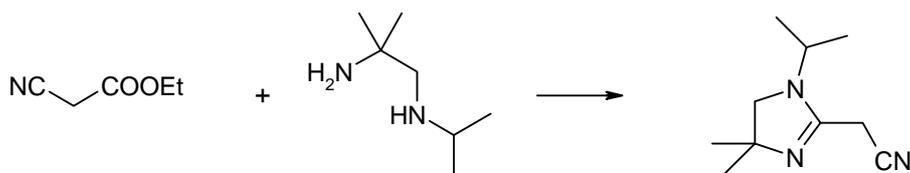


Les esters carboxyliques ont aussi été utilisés évitant ainsi la perte d'une partie de l'amine initiale jouant le rôle de base. La condensation libère alors une molécule d'alcool et une molécule d'eau, la plupart du temps éliminées par distillation azéotropique. Cette méthode a permis d'obtenir des 2-imidazolines possédant des substituants hydrolysables en position 2 comme la 2-(2-cyanométhyl)-imidazoline à partir du cyanoacétate d'éthyle et d'une diamine vicinale⁵¹,

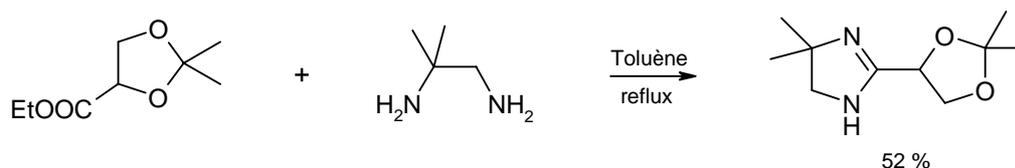
⁴⁹ Fer M., Riebsomer J. L. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 593.

⁵⁰ Riebsomer J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1629.

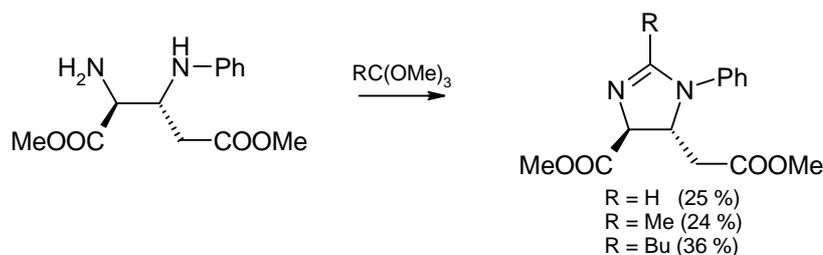
⁵¹ Pachter I. J., Riebsomer J. L. *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 909.



ou encore fonctionnalisées par un acétonide⁵²,

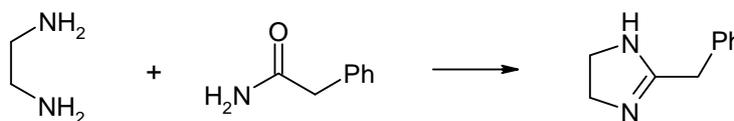


L'utilisation des ortho-esters permet d'obtenir des 2-imidazolines possédant des substituants incompatibles avec les méthodes décrites précédemment, comme les acides carboxyliques et leurs dérivés⁵³.

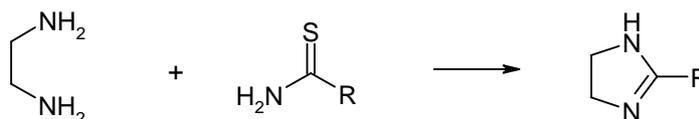


Ces méthodes directes permettent d'obtenir des 2-imidazolines diversement substituées, mais les rendements restent relativement faibles et ne permettent pas leur utilisation en synthèse.

Le chauffage d'un excès d'éthylènediamine en présence de phénylacétamide à 200 °C conduit à la 2-imidazoline correspondante⁵⁴.



Cette réaction fonctionne également avec les thioamides.

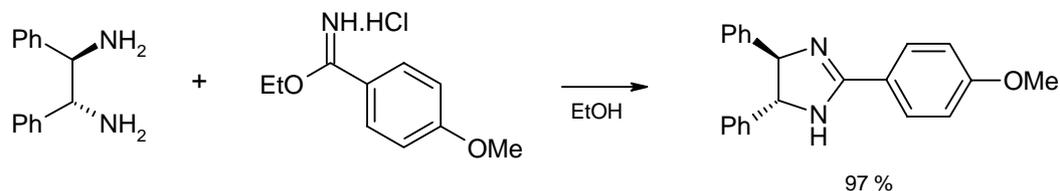


⁵² Bieräugel H., Plemp R., Pandit U. K. *Heterocycles* **1980**, *14*, 947. Bieräugel H., Plemp R., Pandit U. K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3987.

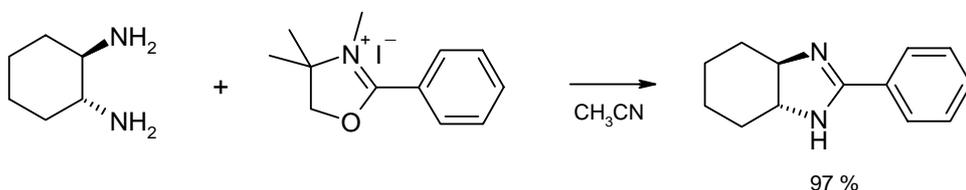
⁵³ Baumgartner H., O'Sullivan A. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2775

⁵⁴ Melander B. O., Askelöf E. E. *Swedish Patent* 121,537. *Chem Abstr.* **1949**, *43*, 3467.

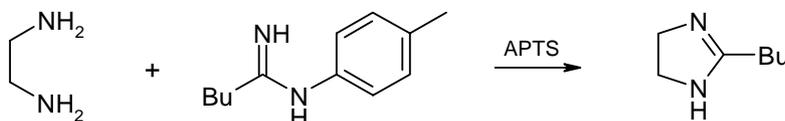
Parallèlement, l'utilisation des iminoéthères ou de leurs chlorhydrates, qui peuvent être vus comme une forme activée d'amides, constitue une méthode de synthèse particulièrement efficace. Chauffés en présence d'une diamine vicinale, ces derniers conduisent à la 2-imidazoline correspondante avec des rendements élevés⁵⁵.



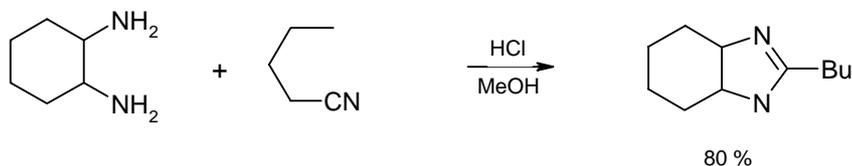
Plus récemment, des 2-imidazolines ont été préparées en utilisant des sels d'oxazolinium, plus simples à préparer et à manipuler, toujours avec un excellent rendement⁵⁶.



Les amidinines chauffées en présence d'une diamine vicinale et d'un acide fort conduisent également aux 2-imidazolines⁵⁷.



Une dernière classe de composés particulièrement intéressants pour la synthèse de 2-imidazolines à l'aide de diamines vicinales est celle des nitriles. Les diamines vicinales réagissent avec les nitriles aromatiques ou aliphatiques à des températures variant entre 140 et 250 °C pour conduire à des 2-imidazolines en libérant de l'ammoniac, avec de bons, voire très bons, rendements⁵⁸. Cette réaction est relativement lente, mais une catalyse acide permet de l'accélérer de manière impressionnante.



⁵⁵ Bristow N.W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 513. Singh H., Sarin R. *J. Ind. Chem.* **1986**, 25b, 81.

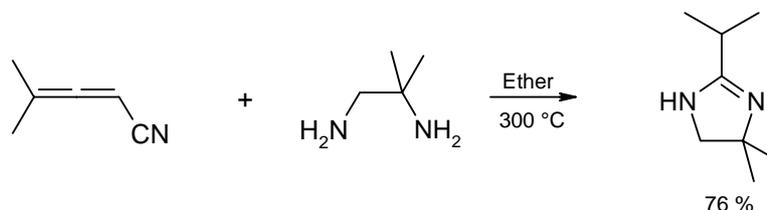
⁵⁶ Dauwe C., Buddrus J. *Synthesis* **1995**, 171.

⁵⁷ Short W. F., Oxley P. *Chem Abstr.* **1949**, 43, 5049.

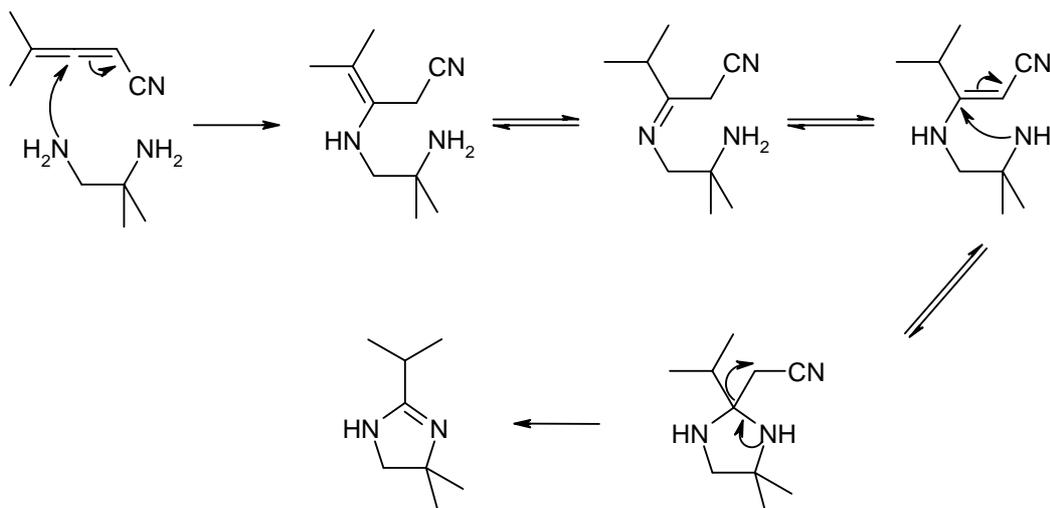
⁵⁸ Houlihan W. J., Boja J. W., Parrino V. A., Kopajtic T. A., Kuhar M. J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4935.

Un mécanisme plausible pour cette réaction a été proposé très tôt par Oxley et Short⁵⁹ qui supposent que les amidines sont des intermédiaires de la réaction, obtenues après addition de l'amine sur le groupe nitrile. L'amidine réagit alors comme dans le paragraphe précédent.

Les nitriles alléniques ou acétyléniques sont aussi d'excellents accepteurs de Michael qui peuvent subir une double addition en présence d'une diamine conduisant à la libération d'acétonitrile et à la formation d'une 2-imidazoline⁶⁰ avec de très bons rendements.



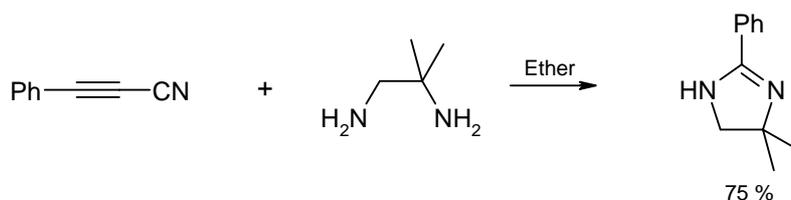
Le mécanisme de la réaction est relativement intéressant et se déroule en deux étapes. La première est une simple addition d'un azote de la diamine sur le carbone sp du système allénique conduisant à la formation d'un nitrile β,γ -insaturé. Ce composé non conjugué s'isomérise *via* l'imine correspondante vers le nitrile conjugué, qui fait l'office d'accepteur de Michael pour la seconde addition beaucoup plus difficile et nécessitant un chauffage vers 300 °C du fait de la formation d'une imidazolidine intermédiaire qui doit éliminer une molécule d'acétonitrile pour former la 2-imidazoline.



Dans le cas des nitriles acétyléniques, le mécanisme est sensiblement identique. La différence notable provient du fait que l'intermédiaire formé lors de la première addition est conjugué et ne nécessite par conséquent pas d'étape d'isomérisation.

⁵⁹ Oxley P., Short W. F. *J. Chem. Soc.* **1947**, 497.

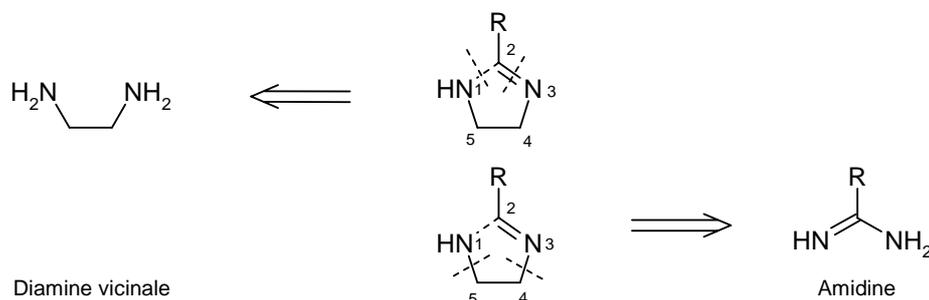
⁶⁰ Landor S. R., Landor P. D., Fomum Z. T., Mpango G. W. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2289.



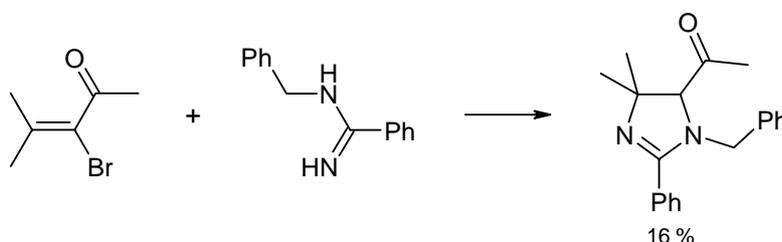
Les différentes méthodes présentées précédemment utilisent une diamine vicinale et un acide carboxylique ou, d'une manière bien plus efficace, un de ses dérivés azotés. Ces méthodes nécessitent d'avoir à sa disposition une diamine vicinale, ce qui n'est pas toujours possible. Nous allons à présent étudier une autre grande voie de synthèse des 2-imidazolines basée sur l'utilisation des amidines dont nous avons déjà vu une application.

2.2.2. Synthèses impliquant les amidines

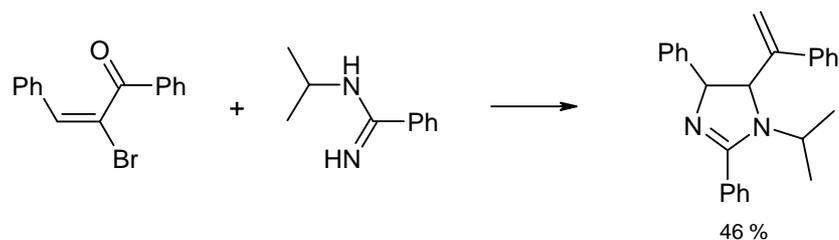
Dans les méthodes présentées jusqu'à présent, les imidazolines étaient formées par fermeture du cycle par un carbone en position 2 sur le système 3-4-5-1 préformé. L'utilisation des amidines ouvre une voie tout à fait différente puisque cette fois, c'est le système 1-2-3 qui est préformé, et la formation du cycle se fait par l'ajout de deux carbones correspondant aux positions 4 et 5.



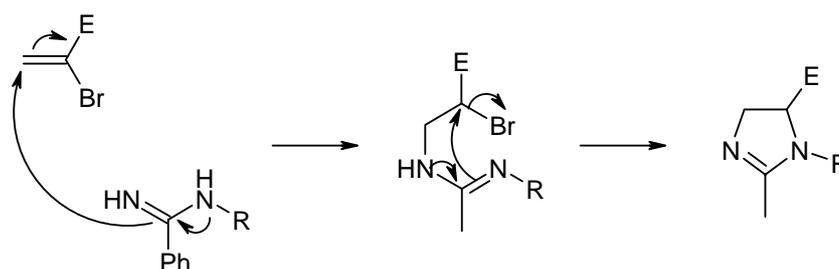
L'addition d'une amidine sur un accepteur de Michael possédant un groupe partant en α (classiquement un brome) a permis d'obtenir de manière régio et stéréosélective des 2-imidazolines fonctionnalisées⁶¹.



⁶¹ Marsura A., Luu-Duc C., Gellon G. *Synthesis* **1985**, 537.

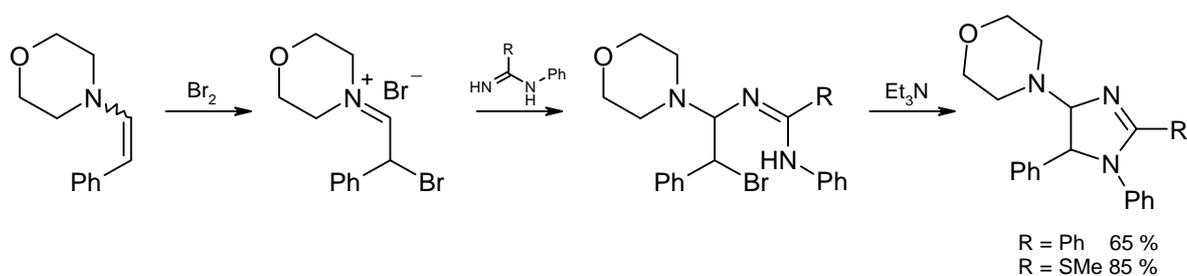


Un mécanisme plausible pour cette réaction se base sur deux étapes. La première est une addition sur l'accepteur de Michael et la seconde une substitution nucléophile du brome par l'azote de l'amidine n'ayant pas encore réagi.

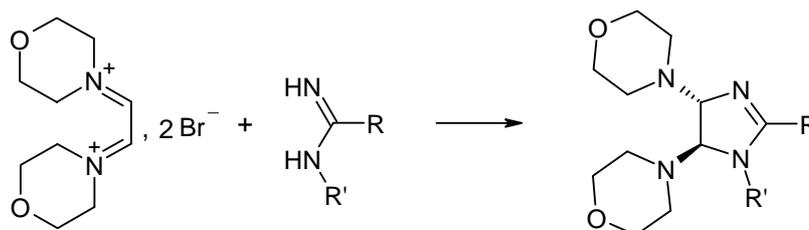


Bien que fort élégante, l'inconvénient de cette méthode, mis à part les faibles rendements qui limitent son utilisation en synthèse, est l'influence majeure des substituants qui peuvent changer entièrement le cours de la réaction.

Sur un principe relativement proche, l'addition d'amidine sur un bromoiminium, facilement obtenu par bromation d'une énamine conduit à la formation d'une 2-imidazoline avec de bons rendements⁶².



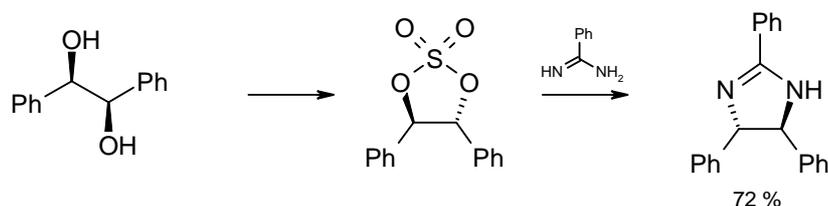
Cette méthode a aussi été utilisée avec succès sur les dibromo-diiminiums⁶³.



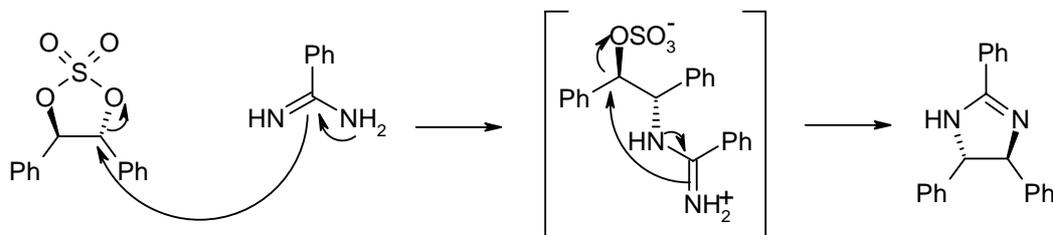
⁶² Gobbini M., Giaconi P., Stradi R. *Synthesis* **1983**, 940.

⁶³ Malnati M. L., Stradi R., Rivera E. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, 18, 921.

Pour finir notre étude des amidines, nous décrivons une synthèse énantiosélective des 2-imidazolines à partir de sulfates cycliques⁶⁴ facilement obtenus à partir de 1,2-diols énantio-purs synthétisés par la méthode de dihydroxylation asymétrique de Sharpless.



L'énantiosélectivité de cette réaction provient de la stéréospécificité du mécanisme S_N2 . Le sulfate cyclique est dans un premier temps ouvert par l'amidine pour conduire à un composé zwitterionique qui cyclise ensuite pour former la 2-imidazoline énantiomériquement pure. Notons que du fait de l'équilibre entre les deux formes tautomères des 2-imidazolines, le diol utilisé doit être *syn* et identiquement substitué, afin de conférer à l'anion du produit formé une symétrie C_2 .

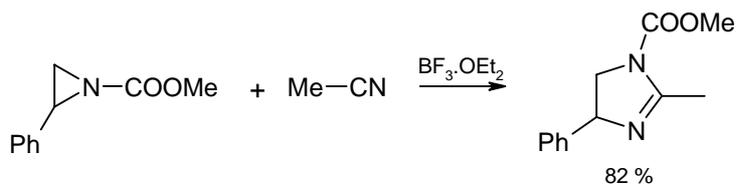


Les méthodes utilisant les amidines sont relativement puissantes, principalement du fait de leurs régio-, stéréo- et énantio-sélectivités, même si parfois les rendements sont faibles.

2.2.3. Et les autres ...

Hors de ce schéma général, d'autres méthodes permettent également d'obtenir de manière efficace des 2-imidazolines. Les plus originales d'entre elles utilisent les aziridines, soit comme composé de départ, soit comme intermédiaire au cours de la synthèse.

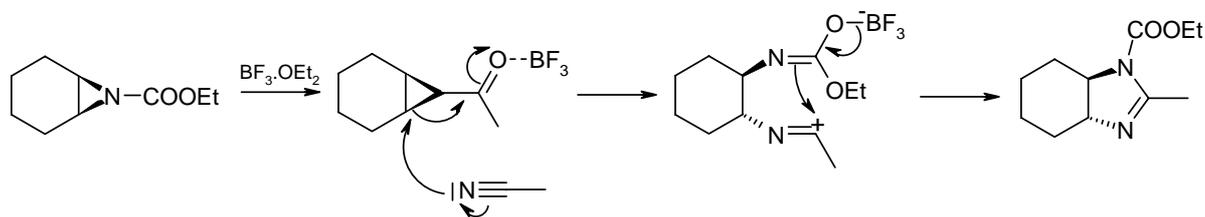
Les *N*-alkoxycarbonylaziridines réagissent avec les nitriles en présence d'un catalyseur acide de Lewis pour conduire aux 2-imidazolines avec de très bons rendements⁶⁵.



⁶⁴ Oi R., Sharpless K. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 999.

⁶⁵ Hiyama T., Koide H., Fujita S., Nozaki H. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3137.

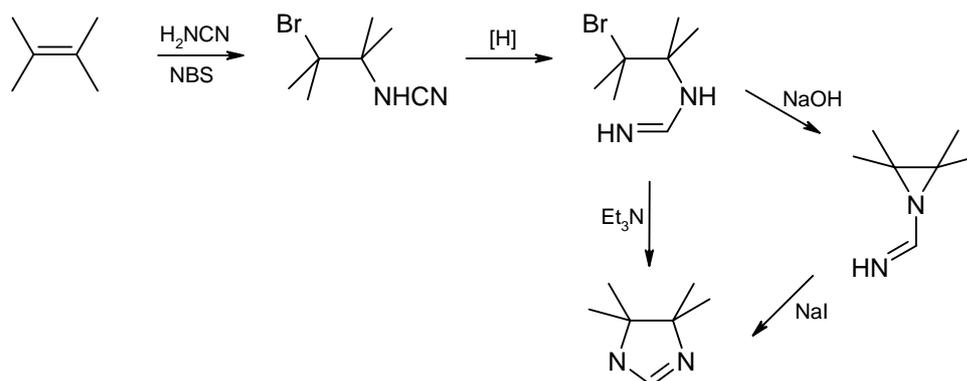
La *N*-alkoxycarbonylaziridine est dans un premier temps activée par l'acide de Lewis, puis elle est ouverte par l'azote du nitrile agissant comme nucléophile, l'azote de l'aziridine attaquant alors le carbone du nitrile pour former le cycle de l'imidazoline.



Notons qu'en présence d'un acide de Lewis, cette imidazoline est facilement hydrolysée en l'amide-carbamate correspondant.

Cette méthode nécessite de pouvoir synthétiser facilement des aziridines protégées sous forme de carbamate, ce qui est couramment réalisé par addition sur des oléfines soit d'alkoxycarbonylnitrènes, soit d'isocyanate d'iode suivie d'une alcoololyse et d'un traitement basique⁶⁶.

La dernière méthode que nous décrivons ici se base sur l'addition du cyanamide sur une oléfine en présence de *N*-bromosuccinimide pour conduire à un composé qui est ensuite réduit pour donner, après traitement basique, une imidazoline⁶⁷. Si le traitement basique est effectué grâce à une base faible comme la triéthylamine ou le bicarbonate de sodium, l'imidazoline est directement obtenue. Par contre, l'utilisation d'une base forte comme de la soude ou un alcoolate de sodium conduit à une aziridine, qui peut ensuite être transformée en imidazoline en présence d'iodure de sodium.



Les méthodes à la disposition du chimiste pour synthétiser des imidazolines sont donc relativement nombreuses, mais toutes sont de nature ionique, avec les avantages et les inconvénients que cela comporte. Les cycles à cinq chaînons étant faciles à construire par voie radicalaire, nous avons décidé d'étudier la possibilité de formation d'imidazolines par cette méthode.

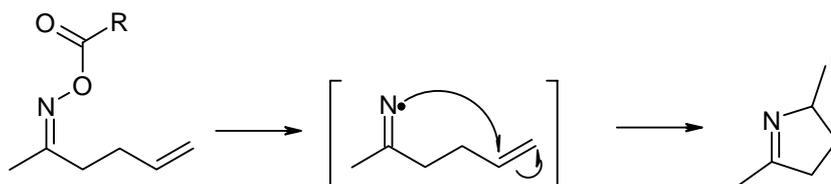
⁶⁶ Fujita S., Hiyama T., Nozaki H. *Tetrahedron* **1970**, 26, 4337.

⁶⁷ Kohn H., Jung S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4106.

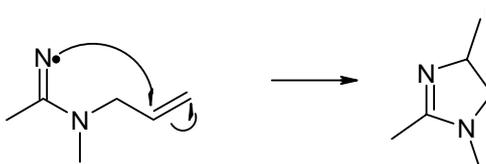
3. Des radicaux iminyles α -azotés : les radicaux amidinyles⁶⁸

A notre connaissance, aucune synthèse radicalaire des 2-imidazolines n'était décrite dans la littérature. Il nous est ainsi paru intéressant de combler ce vide.

Des travaux antérieurement menés au laboratoire ont montré que les radicaux iminyles, engendrés à partir d'esters d'oxime traités par un hydrure d'étain en présence d'un amorceur radicalaire azoïque, permettaient un accès simple et efficace aux dihydropyrroles par addition sur une oléfine interne selon un processus du type 5-*exo*³⁰.



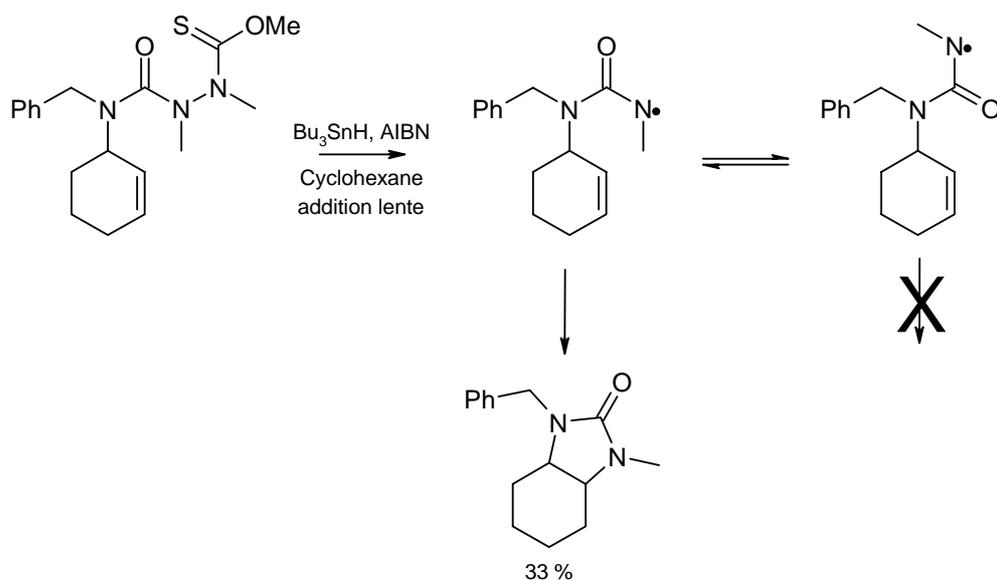
A partir de ces travaux, nous avons envisagé l'introduction d'un azote en α du groupe imino et d'étudier l'addition des radicaux amidinyles ainsi formés sur une oléfine interne qui devrait conduire à la formation d'une 2-imidazoline.



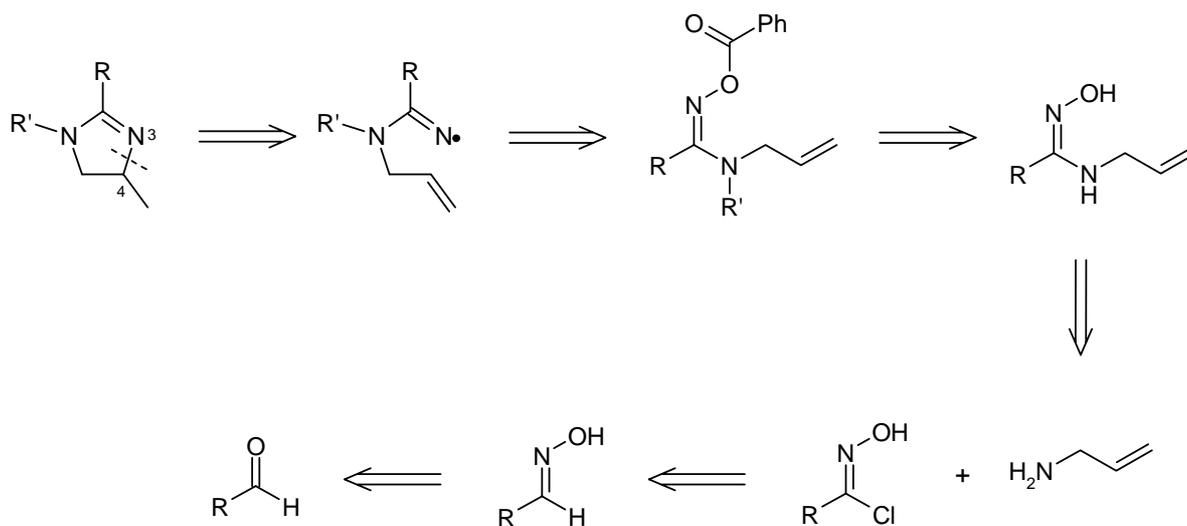
L'ajout d'un hétéroatome en interaction avec le centre réactif n'a rien d'anodin. Des travaux réalisés au laboratoire sur les radicaux amidyles et leurs dérivés uréidyles ont montré que l'introduction d'un azote en α du groupe amidyle bloquait le radical dans une conformation telle que la réaction de cyclisation n'était pas efficace, conduisant à de faibles rendements⁶⁹.

⁶⁸ Gennet D., Zard S. Z., Zhang H. *Chem. Commun.* **2003**, 1870.

⁶⁹ Boivin J., Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6517.



La rétrosynthèse envisagée se base sur la déconnexion entre les centres 3 et 4 de l'imidazoline. Le radical intermédiaire devrait pouvoir être engendré à partir d'un ester d'amidoxime à l'aide d'un système hydrure d'étain / amorceur azoïque, qui lui-même pourrait provenir de l'estérification d'un amidoxime obtenu par couplage d'une amine allylique sur un chlorure d'oxime synthétisé à partir d'un aldéhyde.



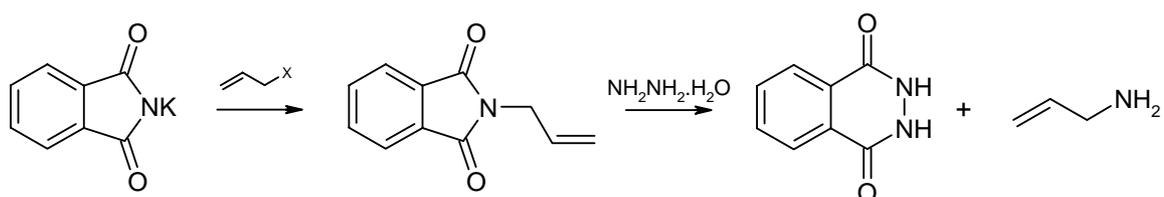
Pour mener à bien cette synthèse, il est nécessaire de pouvoir obtenir de manière efficace des amines allyliques ainsi que des chlorures d'oxime, ce dont nous allons à présent traiter.

3.1. Vers les amines allyliques

Comme nous l'avons exposé dans notre rétrosynthèse, les amines allyliques constituent un fragment clef sur le chemin des 2-imidazolines. De nombreuses méthodes permettent la synthèse d'amines et le fait qu'elles soient allyliques ouvre encore de nouvelles voies. Deux revues⁷⁰ compilent les différentes méthodes à la disposition du chimiste organicien. Nous n'exposerons ici que celles auxquelles nous avons recouru.

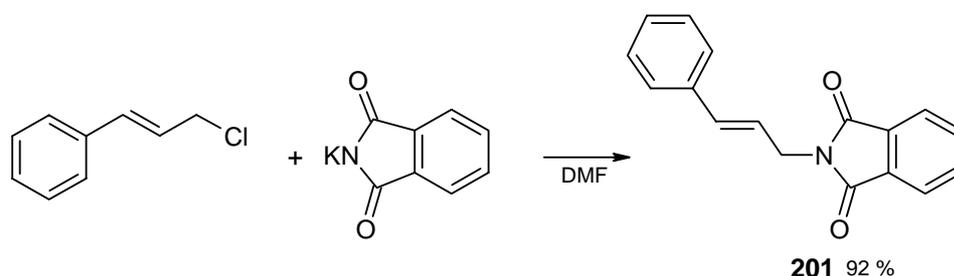
3.1.1. La synthèse de Gabriel

La synthèse d'amines allyliques à partir d'halogénures allyliques devrait être relativement facile, du fait de la grande réactivité de ce type de composés. Toutefois, cette grande réactivité implique souvent une polysubstitution limitant en pratique leur utilisation directe⁷¹. La solution consiste en l'utilisation d'un sel de phthalimide qui ne peut être alkylé qu'une seule fois pour former le *N*-alkylphthalimide correspondant⁷².



L'amine primaire est ensuite libérée par traitement du *N*-alkylphthalimide par de l'hydrazine hydratée dans le méthanol.

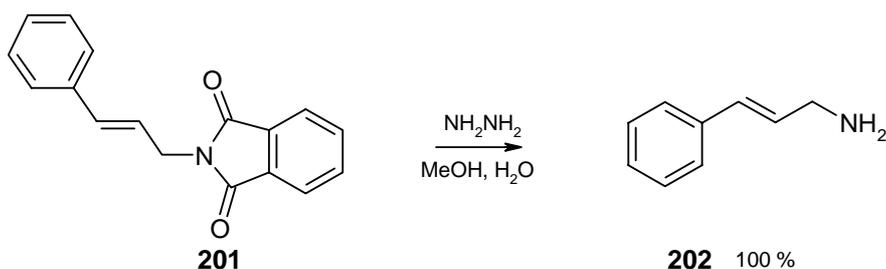
Cette méthode nous a permis de synthétiser l'amine cinnamique à partir du chlorure de cinnamyle avec un rendement de 92 % pour l'étape d'alkylation et l'étape d'ouverture du phthalimide s'étant révélée quantitative.



⁷⁰ Laurent A., Mison P., Nafti A. *Synthesis* **1983**, 685. Johannsen M. Jorgensen K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689.

⁷¹ Sen S. E., Roach S. L. *Synthesis* **1995**, 756.

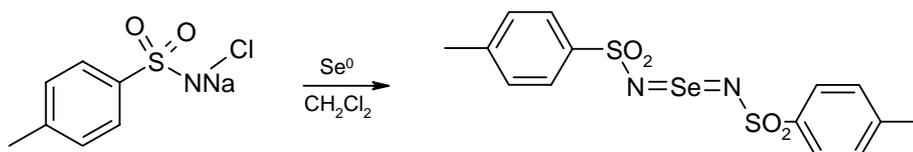
⁷² Gibson M. S., Bradshaw R. W. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986.



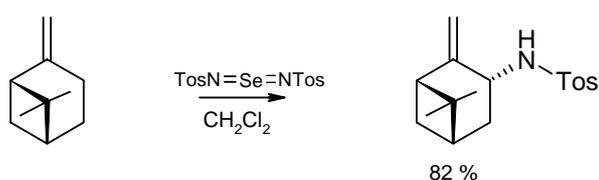
3.1.2. Utilisation du sélénium

Les protons allyliques sont particulièrement activés vis-à-vis des réactions radicalaires, des réactions ène, des réarrangements sigmatropiques, etc. Cette caractéristique ouvre la voie à une fonctionnalisation d'hydrocarbures insaturés de diverses manières, ainsi, l'utilisation de dioxyde de sélénium permet l'obtention d'un alcool allylique, ou d'un aldéhyde α,β -insaturé suivant les conditions employées.

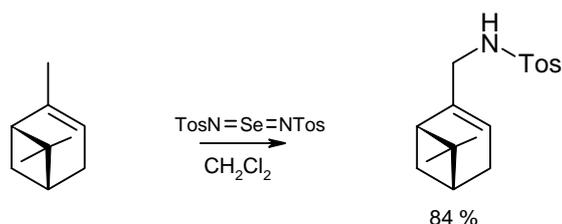
Sharpless a ainsi développé une méthode d'amination allylique utilisant les dérivés azotés du soufre⁷³ ou du sélénium⁷⁴ particulièrement élégante et efficace. Le meilleur réactif d'amination découvert est le ditosyliminosélénium obtenu en mélangeant du sélénium 0 en présence de deux équivalents de chloramine-T anhydre dans le dichlorométhane.



Ce réactif permet l'amination de composés « particulièrement encombrés », comme le β -pinène, avec un très bon rendement,



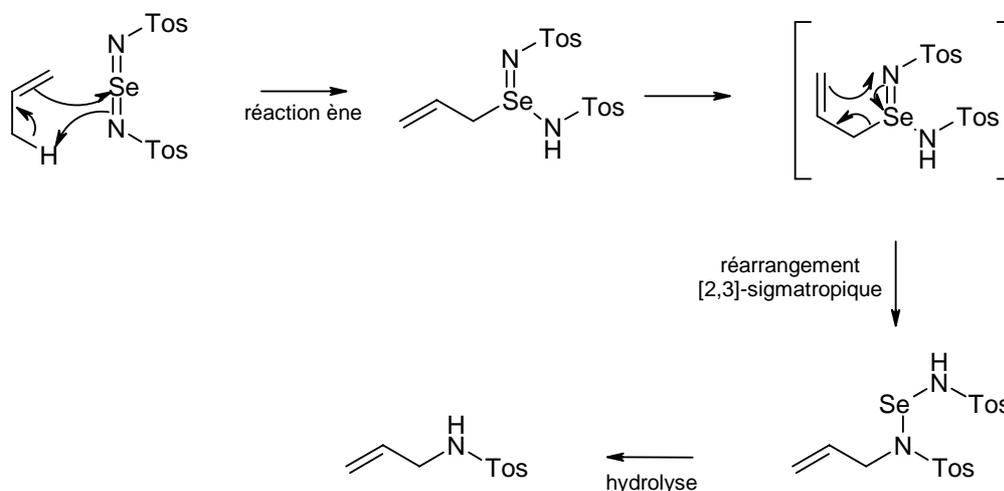
mais aussi d'oléfines moins réactives comme l' α -pinène.



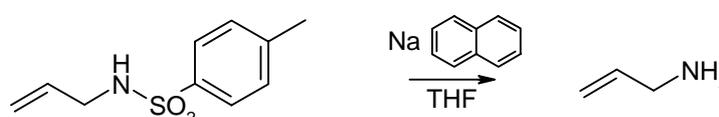
⁷³ Sharpless K. B., Hori T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 176.

⁷⁴ Sharpless K. B., Hori T., Truesdale L. K., Dietrich C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 269.

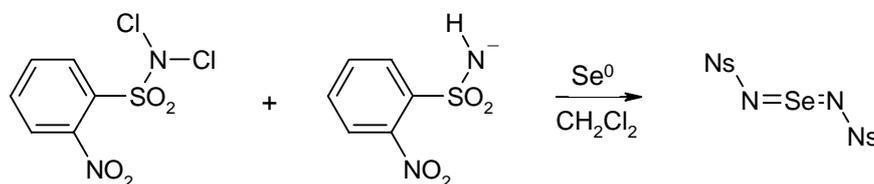
La réaction se décompose en deux étapes élémentaires d'abord une réaction ène conduisant à une amine séléniohomoallylique puis un réarrangement sigmatropique de cette dernière pour former l'amine allylique désirée, après hydrolyse *in situ* de la liaison sélénium-azote relativement faible.



Un des inconvénients majeurs de cette méthode est l'obtention d'une amine tosylée dont la déprotection est loin d'être évidente et souvent réalisée dans des conditions réductrices relativement fortes. La méthode la plus efficace repose sur l'utilisation du système réducteur formé à partir de sodium et de naphthalène dans le THF.



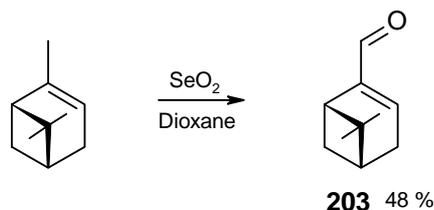
La difficulté de cette déprotection limite l'utilisation de cette réaction, c'est pourquoi de nouveaux réactifs ont été utilisés en lieu et place de la chloramine-T. L'évolution majeure consiste à utiliser le groupe *o*-nitrobenzènesulfinyle⁷⁵ (*o*-Nosyle ou Ns), beaucoup plus facilement clivé dans des conditions particulièrement douces⁷⁶. La synthèse du composé imidosélénié correspondant étant en revanche plus délicate.



Malheureusement, nous n'avons pas réussi à former l'agent d'amination, sans doute du fait de la chloramine-T pas suffisamment sèche. Nous nous sommes par conséquent tournés vers l'utilisation de dioxyde de sélénium qui nous a permis d'obtenir l'aldéhyde α,β -insaturé issu de l' α -pinène.

⁷⁵ Bruncko M., Khuong T. A.V., Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 454.

⁷⁶ Fukuyama T., Jow C.-K., Cheung M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373.

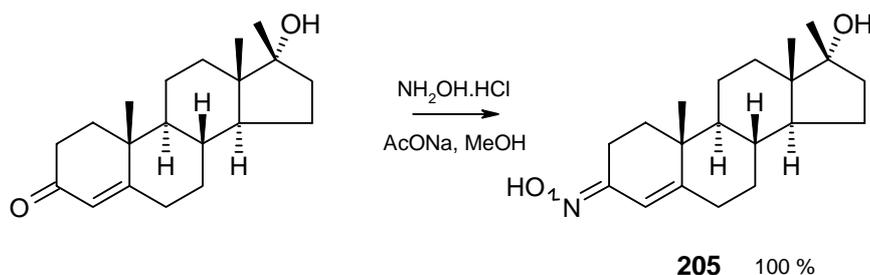
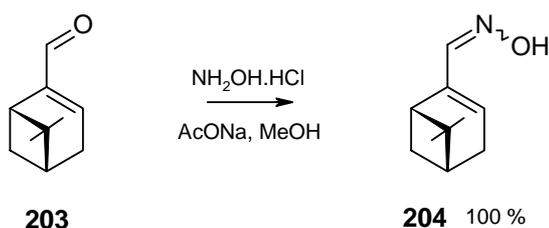


Cet aldéhyde α,β -insaturé peut facilement être converti en oxime dont nous verrons l'utilisation dans la section suivante.

3.1.3. Réduction des azotes oxydés

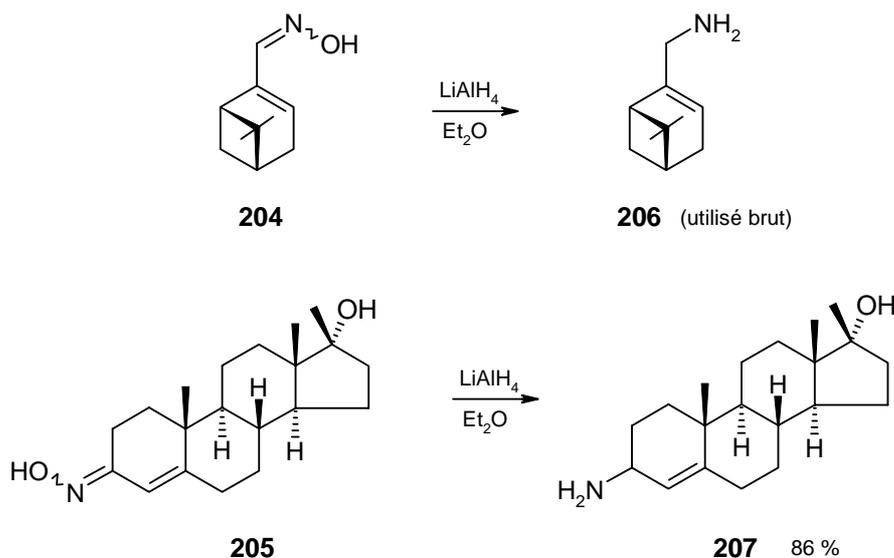
Les composés azotés oxydés sont relativement nombreux : des nitros aux *N*-oxydes en passant par les nitrosos, les oximes, les hydroxylamines. Tous peuvent être réduits dans des conditions plus ou moins douces pour conduire à l'amine correspondante.

Dans notre cas, les composés carbonylés étant facilement disponibles, nous avons choisi de les transformer en oxime, ce qui est facilement effectué par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol en présence d'un équivalent d'acétate de sodium.



Les oximes obtenues sont conjuguées, puisqu'elles doivent conduire à des amines allyliques, ce qui peut poser quelques problèmes quant à la sélectivité de la réduction. Afin de contourner ce problème, nous avons décidé d'utiliser l'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther, ce qui nous a permis d'obtenir les amines correspondantes avec de très bons rendements.

L'amine primaire issue de la 17-méthyltestostérone, s'est rapidement carbonatée pour former un composé insoluble dans la plupart des solvants usuels et n'a donc pas pu être utilisée dans les réactions de cyclisation.

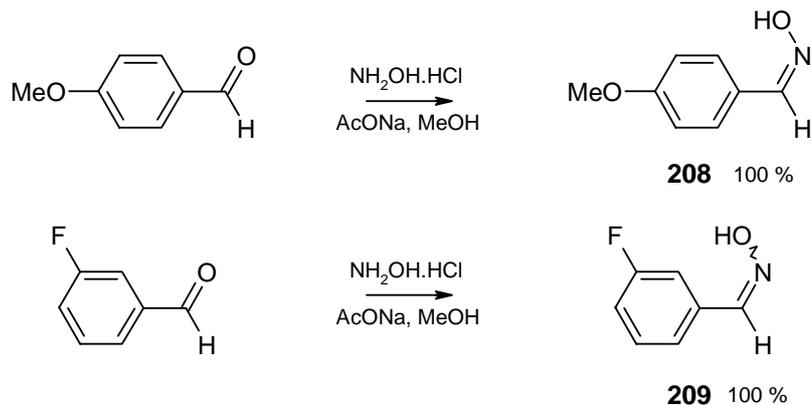


Les autres amines allyliques utilisées étaient soit commerciales, soit déjà disponibles en grande quantité au laboratoire.

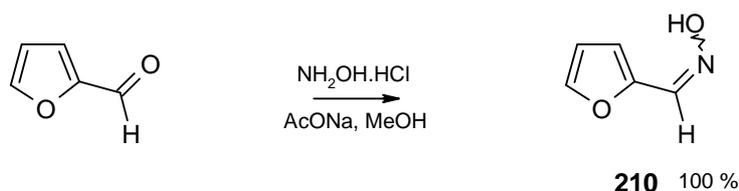
3.2. Un pas vers les chlorures d'oxime

Le second fragment utilisé pour la synthèse de nos précurseurs est un chlorure d'oxime. Plusieurs méthodes permettent leur préparation en fonction du composé initial choisi. La méthode la plus simple et la plus universelle repose sur l'utilisation d'aldéhydes. La transformation est alors réalisée en deux étapes.

Dans un premier temps, l'aldéhyde est converti en oxime en le traitant par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol anhydre en présence d'une quantité stoechiométrique d'acétate de sodium. La réaction est quasi-instantanée, quantitative et conduit à la formation de deux diastéréoisomères⁷⁷ dont l'isomère *Z* est souvent majoritaire.

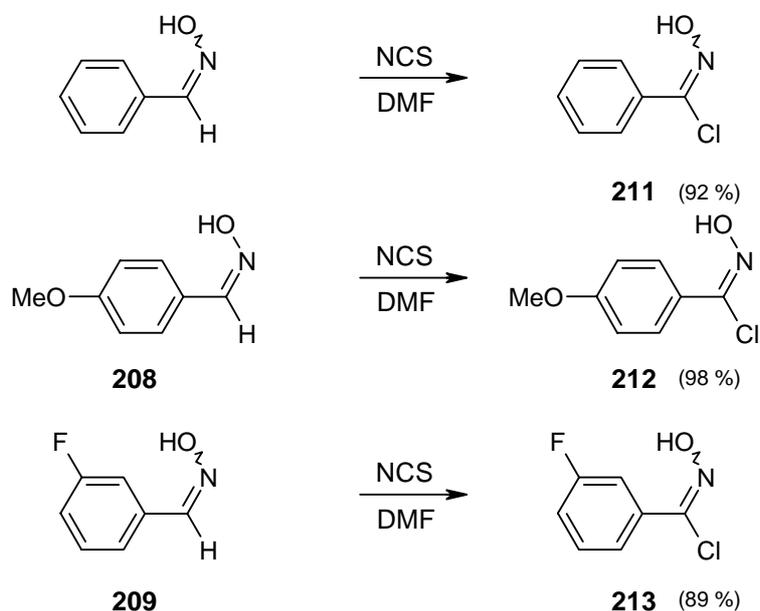


⁷⁷ Selon la définition de l'IUPAC, des diastéréoisomères sont des molécules possédant le même enchaînement d'atomes qui ne sont pas énantiomères. L'ancienne notion d'isomères géométriques est par conséquent englobée par cette définition.

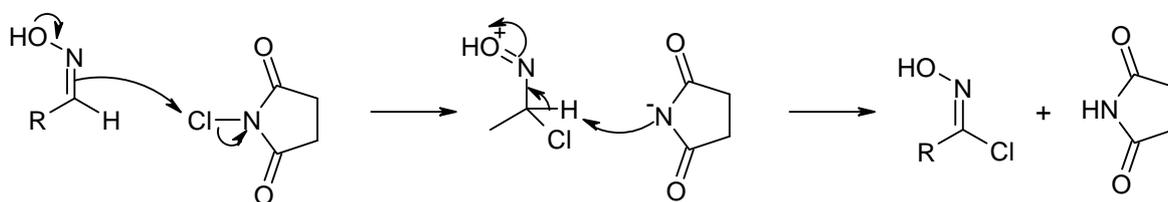


Dans un second temps, la transformation des oximes en chlorure d'oxime peut se faire selon trois méthodes principales. Les deux premières utilisent le chlore⁷⁸ ou le chlorure de nitrosyle⁷⁹ dont le maniement n'est pas des plus aisés. C'est pourquoi nous avons préféré recourir à la dernière méthode qui utilise le *N*-chlorosuccinimide (NCS) dans le DMF⁸⁰.

L'ajout du NCS à la solution de l'oxime dans le DMF colore cette dernière en jaune puis, une fois la réaction amorcée, la solution prend une teinte orangée avant de retrouver une coloration jaune une fois la réaction terminée, ce qui nécessite en général un temps maximum de dix minutes pour obtenir les chlorure d'oxime avec d'excellents rendements.



Un mécanisme plausible pour cette réaction repose sur une séquence addition-élimination.



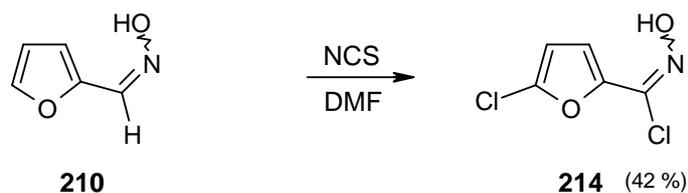
Le cas de l'oxime **210**, issue du furfural, nous a posé quelques problèmes. Les conditions précédemment utilisées conduisaient à la dégradation du produit, et nous avons finalement dû utiliser deux équivalents de NCS et stopper la réaction par ajout d'eau dès que

⁷⁸ Hegarty A. F., Mullane M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 995.

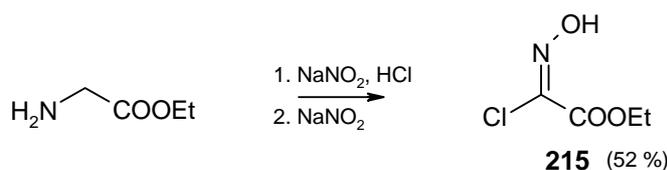
⁷⁹ Kissinger L. W., Ungnade H. E. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1517.

⁸⁰ Liu K.-C., Shelton B. R., Howe R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916.

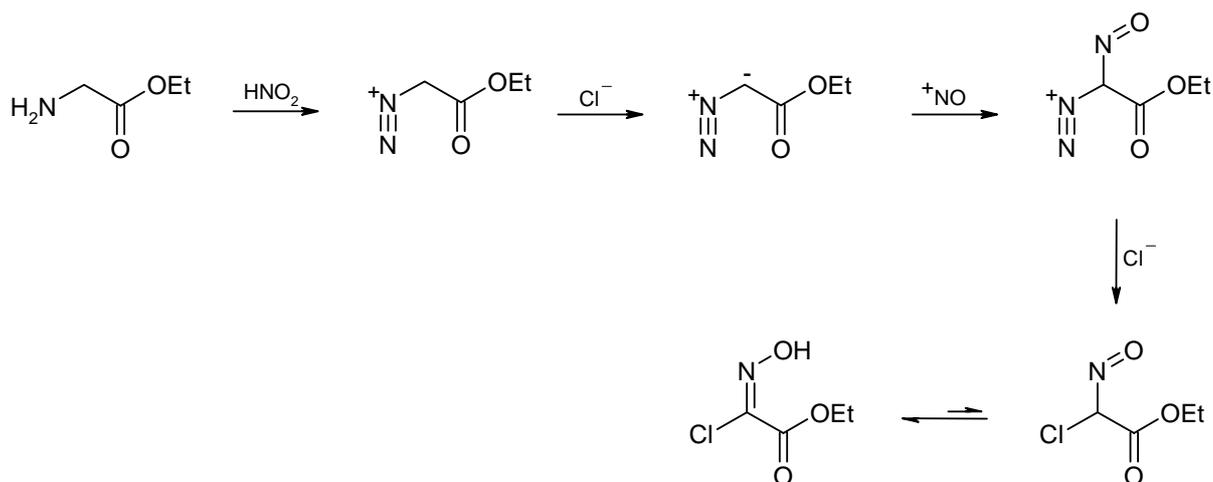
la solution virait au rouge. Le produit isolé avec un rendement moyen, en plus de la chloration de l'oxime, avait subi une substitution électrophile aromatique sur le noyau furanique.



Afin de diversifier les chaînes latérales, nous avons également préparé un chlorure d'oxime à partir du glycinate d'éthyle par diazotation dans une solution diluée d'acide chlorhydrique.



Le mécanisme communément admis pour cette réaction est particulièrement intéressant et mérite une attention particulière.

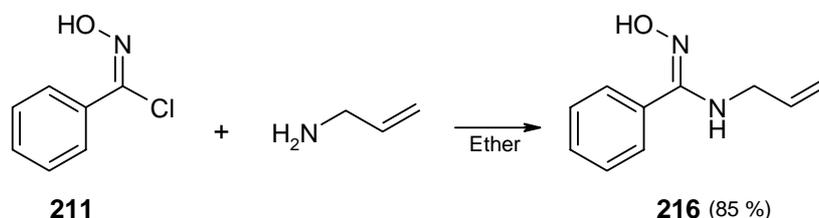


Il faut remarquer dans ce mécanisme que l'acidité des hydrogènes du groupe méthylène est particulièrement exacerbée au point qu'un chlorure suffit à induire la déprotonation, l'ylure formé peut alors capturer un cation nitrosonium. La substitution par l'ion chlorure permet alors le dégagement de diazote. L'équilibre entre les formes tautomères conduit alors à la formation du chlorure d'oxime désiré.

Même si la synthèse des chlorures d'oxime est relativement simple, leur manipulation doit toutefois conduire à certaines précautions. En effet, ces composés sont particulièrement corrosifs et hautement allergènes ; l'utilisation de gants est indispensable.

3.3. Synthèse des amidoximes

Deux méthodes sont décrites pour réaliser le couplage entre un chlorure d'oxime et une amine allylique. La première se déroule dans le benzène en présence de triéthylamine⁸¹ et conduit souvent à la formation de nombreux produits⁸², la seconde utilise l'éther comme solvant⁸³ et c'est cette dernière voie que nous avons choisie.



Dans le cas où l'amine allylique était commerciale ou disponible en grande quantité au laboratoire, nous l'avons utilisée comme base pour la capture du chlorure d'hydrogène formé, nécessitant ainsi l'usage de deux équivalents d'amine allylique (*conditions a*). Dans le cas contraire, un équivalent de triéthylamine et un équivalent de l'amine allylique ont été utilisés (*conditions b*). Dans les deux cas, les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements.

La seule difficulté de cette réaction réside dans la séparation de l'amine allylique en excès et de l'amidoxime formée (le traitement acide conduisant à la dégradation de cette dernière). La solution trouvée consiste à filtrer le brut réactionnel sur un pain de silice, la séparation étant d'autant plus efficace que le pain était large.

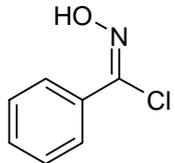
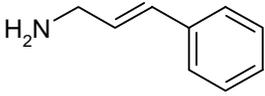
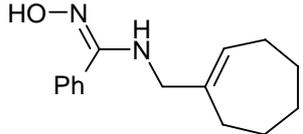
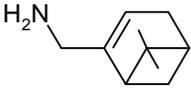
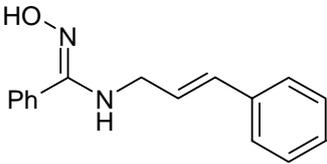
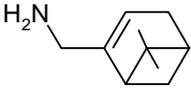
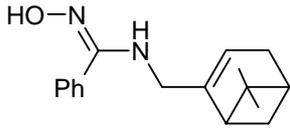
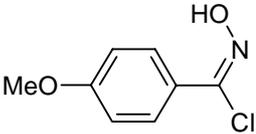
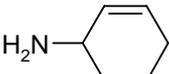
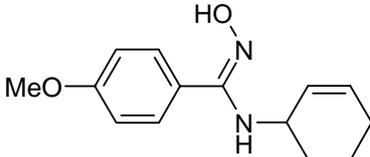
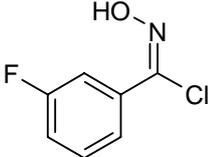
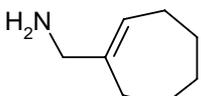
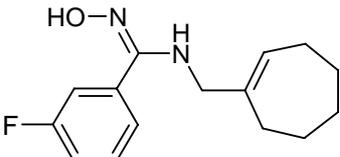
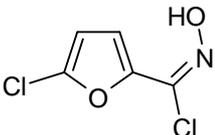
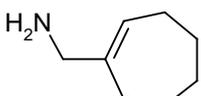
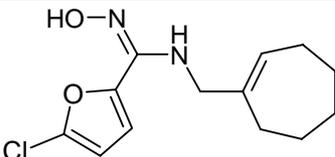
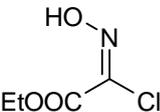
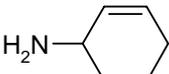
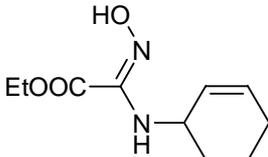
Les amidoximes préparées sont rassemblées dans le tableau suivant.

Chlorure d'oxime	Amine allylique	Amidoxime	Rendement (conditions)
 211	 <chem>H2NCC=C</chem>	 216	85 % ^a
	 <chem>H2N-C6H11</chem>	 217	85 % ^a

⁸¹ Bandiera T., Albini F. M., Albini E. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 1597. Johnson J. E., Nwoko D., Hotema M., Sanchez N., Alderman R., Lynch V. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1583.

⁸² Iwakura Y., Uno K., Shiraishi S., Hongu T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2954.

⁸³ Bushey D. F., Hoover F. C. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4198.

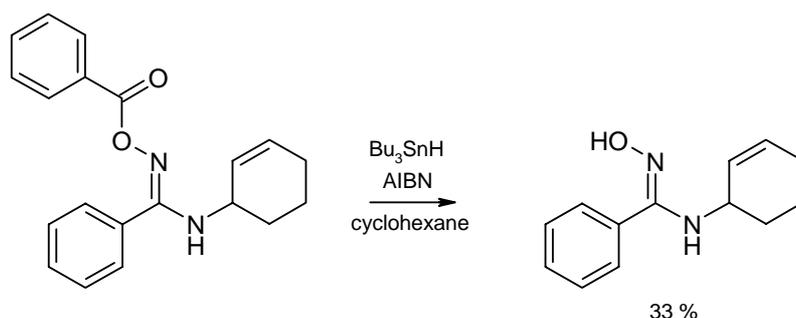
 <p>211</p>	 <p>202</p>	 <p>218</p>	92 % ^a
	 <p>206</p>	 <p>219</p>	75 % ^b
	 <p>206</p>	 <p>220</p>	80 % ^b
 <p>212</p>	 <p>206</p>	 <p>221</p>	65 % ^a
 <p>213</p>	 <p>202</p>	 <p>222</p>	78 % ^a
 <p>214</p>	 <p>202</p>	 <p>223</p>	58 % ^a
 <p>215</p>	 <p>206</p>	 <p>224</p>	60 % ^a

a utilisation de deux équivalents d'amine allylique

b utilisation d'un équivalent d'amine allylique et d'un équivalent de triéthylamine

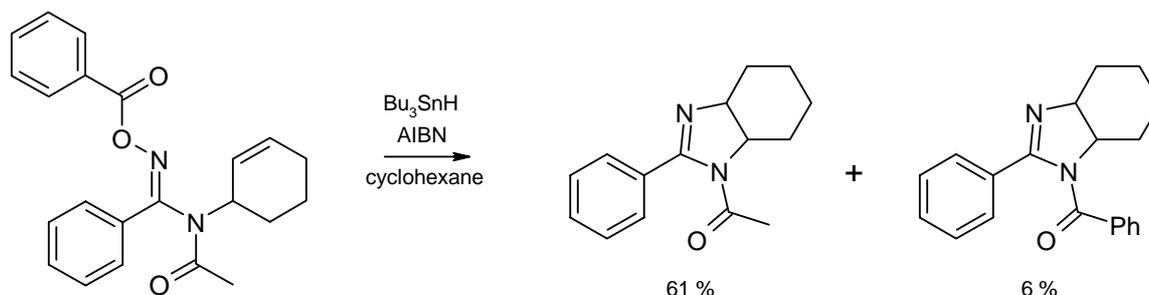
3.4. Synthèse des benzoates d'amidoxime

Des travaux précédemment menés au laboratoire ont montré que les composés possédant un azote libre placés dans des conditions radicalaires ne conduisaient qu'à l'hydrolyse de l'ester d'amidoxime, sans doute catalysée par les sels d'étain issu de la dégradation de hydrure.



Sur nos amidoximes, parmi les deux sites pouvant être acylés, l'oxygène de l'oxime, du fait d'un effet α de l'azote, est beaucoup plus réactif que l'azote de l'amide. Il devrait par conséquent être possible de l'acyler sélectivement en laissant l'azote libre pour le substituer ultérieurement.

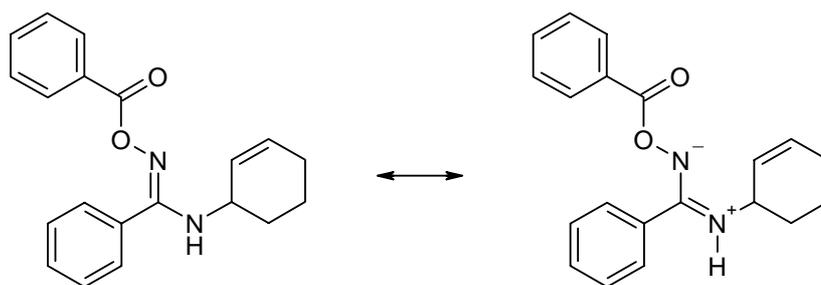
Toutefois, si les substituants sont différents, un mélange du produit attendu et d'un produit issu de l'échange des groupes acyles est obtenu ce qui limite les applications des composés différemment substitués en synthèse.



Devant ces résultats liminaires, nous avons décidé d'acyler identiquement les deux centres réactifs. La génération des radicaux iminyles s'étant révélée être plus efficace à partir des benzoates d'oximes, nous avons entrepris une étude de la benzylation de nos amidoximes.

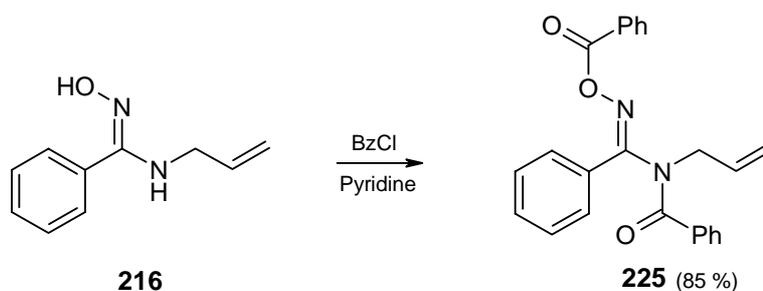
La synthèse des esters d'oxime est très facile puisqu'il suffit de mettre en réaction le chlorure de benzoyle en présence d'une base, éventuellement de la pyridine afin de profiter d'une assistance nucléophile, dans un solvant comme le dichlorométhane ou l'éther.

Dans notre cas, il nous faut de plus procéder à la benzylation d'un amide relativement difficile du fait de sa désactivation par conjugaison avec l'ester d'oxime.



Les méthodes classiques d'acylation des amides relèvent soit de l'activation de l'amide par déprotonation effectuée à l'aide d'un hydrure alcalin afin de réduire les réactions parasites dans le cas des amides énolisables, soit de l'activation du chlorure d'acide par exemple à l'aide d'une assistance nucléophile.

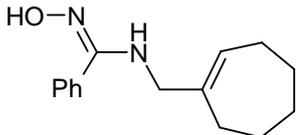
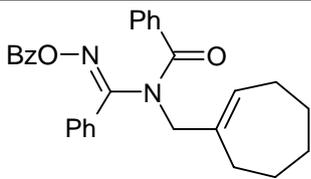
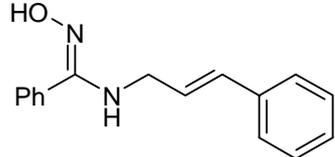
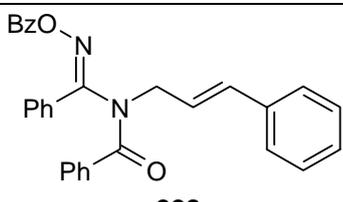
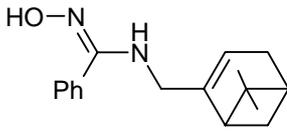
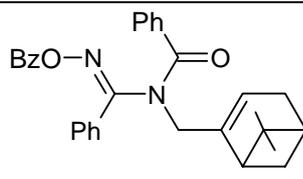
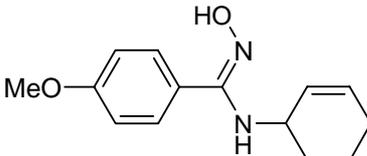
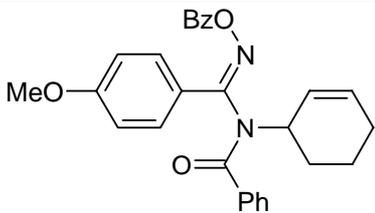
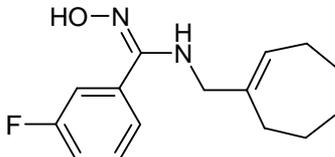
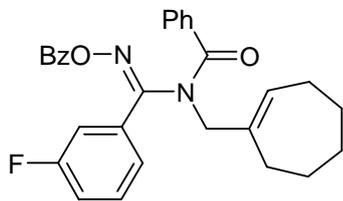
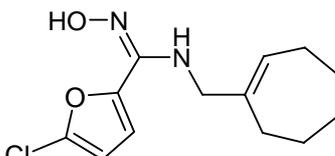
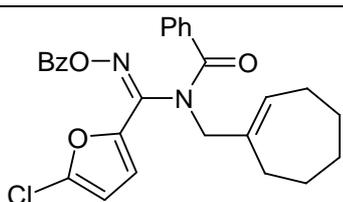
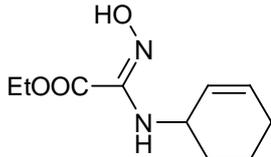
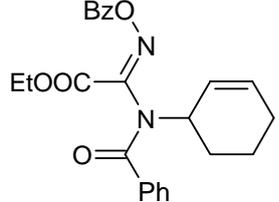
Nous avons donc essayé de réaliser les deux acylations en une seule étape en utilisant la pyridine comme solvant et trois équivalents de chlorure de benzoyle. La formation de l'ester a été quasi-immédiate, et, à notre grande surprise, la formation de l'amide s'est révélée pratiquement complète à température ambiante dès lors que le temps de réaction était suffisamment long.



L'élimination de la pyridine du milieu réactionnel pose problème et a été réalisée par différents lavages. La majeure partie est extraite par lavages successifs à l'aide d'une solution molaire d'acide citrique, puis les traces restantes sont éliminées par formation d'un complexe cuivrique bleu outremer lors d'un lavage par une solution saturée de sulfate de cuivre II, après alcalinisation.

Les différents esters d'amidoxime préparés sont rassemblés dans le tableau suivant.

Amidoxime	Précurseur	Rendement
 217	 226	85 %

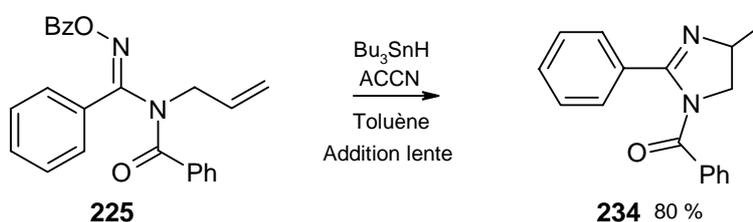
 <p>218</p>	 <p>227</p>	82 %
 <p>219</p>	 <p>228</p>	80 %
 <p>220</p>	 <p>229</p>	82 %
 <p>221</p>	 <p>230</p>	63 %
 <p>222</p>	 <p>231</p>	83 %
 <p>223</p>	 <p>232</p>	30 %
 <p>224</p>	 <p>233</p>	88 %

3.5. Divers protocoles de cyclisation

Une fois nos précurseurs radicalaires synthétisés, il nous fallait voir si ces derniers étaient capables d'engendrer les radicaux amidinyles et si ceux-ci pouvaient induire la formation de 2-imidazolines par cyclisation radicalaire selon un processus 5-*exo*.

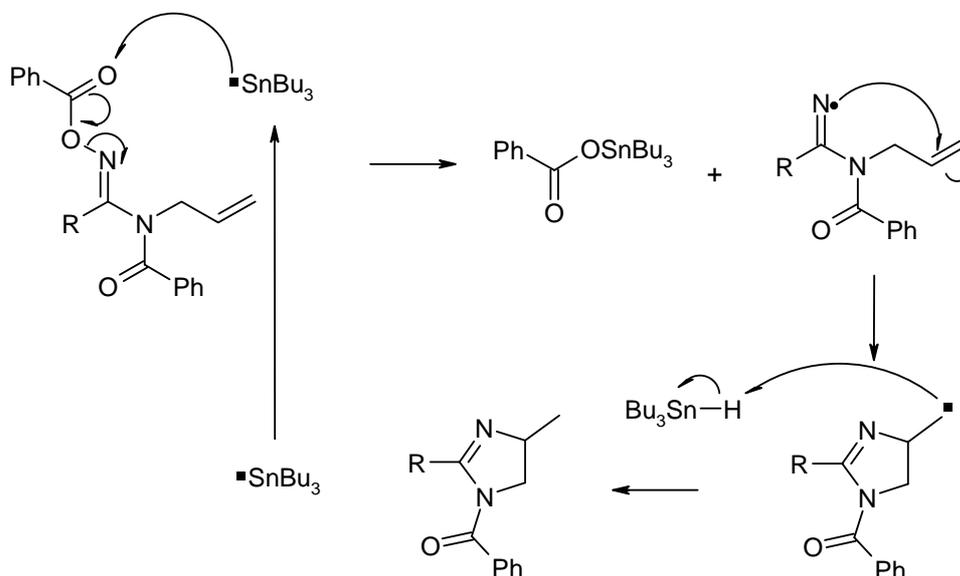
Les premiers essais réalisés le furent dans des conditions radicalaires classiques. Le milieu réactionnel était dégazé au reflux du solvant (toluène) sous flux d'argon pendant qu'une solution d'ACCN et d'hydrure de tributylétain dans le toluène était dégazée par bullage d'argon, avant d'être ajoutée au milieu réactionnel au pousse-seringue sur une période comprise entre 2 et 4 heures.

Dans ces conditions, le composé majoritairement formé est le composé de cyclisation selon un processus 5-*exo*, soit l'imidazoline désirée.

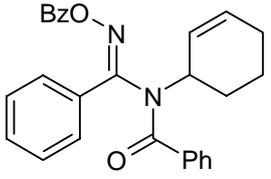
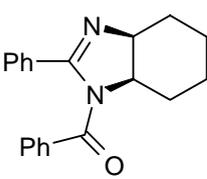
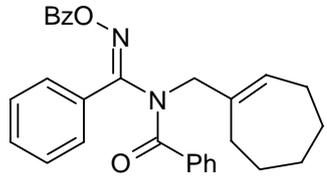
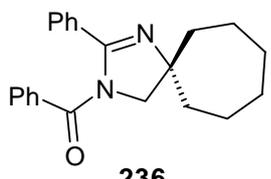
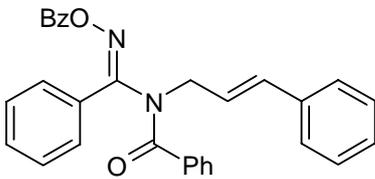
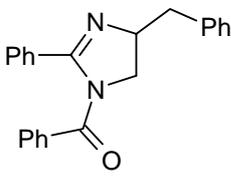


Le mécanisme de la réaction est relativement classique. L'ACCN amorce la réaction en libérant du diazote et deux radicaux carbonés qui réagissent ensuite avec l'hydrure d'étain pour conduire à la formation de radicaux stannylés propageant la chaîne radicalaire.

Une fois cet amorçage effectué, le radical amidinyle est engendré puis peut cycliser.

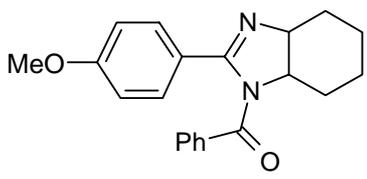
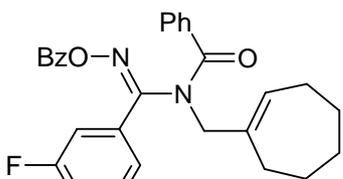
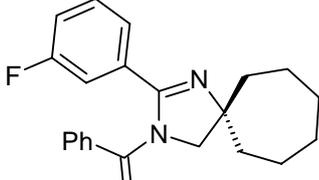


Afin d'étudier plus en détail cette réaction, d'autres exemples ont été réalisés. Dans un premier temps, nous avons modifié l'amine allylique, et en particulier son encombrement.

Précurseur	Imidazoline	Rendement
 <p>226</p>	 <p>235</p>	76 %
 <p>227</p>	 <p>236</p>	90 %
 <p>228</p>	 <p>237</p>	88 %

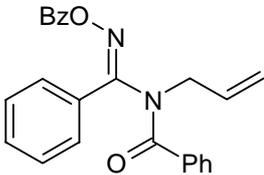
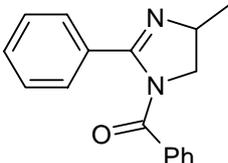
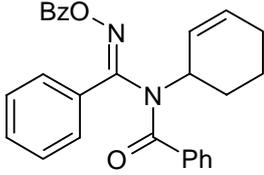
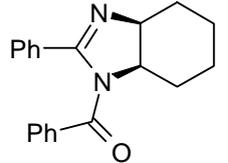
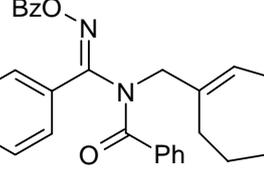
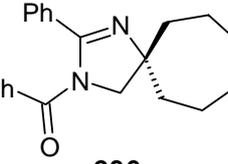
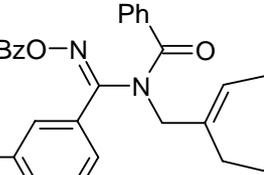
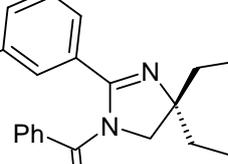
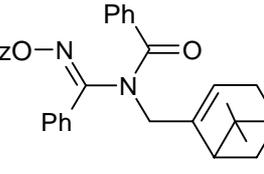
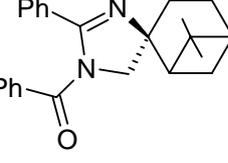
Ces résultats montrent que l'encombrement de l'insaturation intervient peu voire pas du tout dans le déroulement de la cyclisation. En particulier, nous avons montré que la formation d'une jonction de cycle 6-5 était possible (composé **235**), ainsi que la formation de composé spiranique (composé **236**).

Nous avons aussi voulu étudier l'influence du groupe en position 2 du radical amidinyle.

Précurseur	Imidazoline	Rendement
 <p>230</p>	 <p>238</p>	70 %
 <p>231</p>	 <p>239</p>	82 %

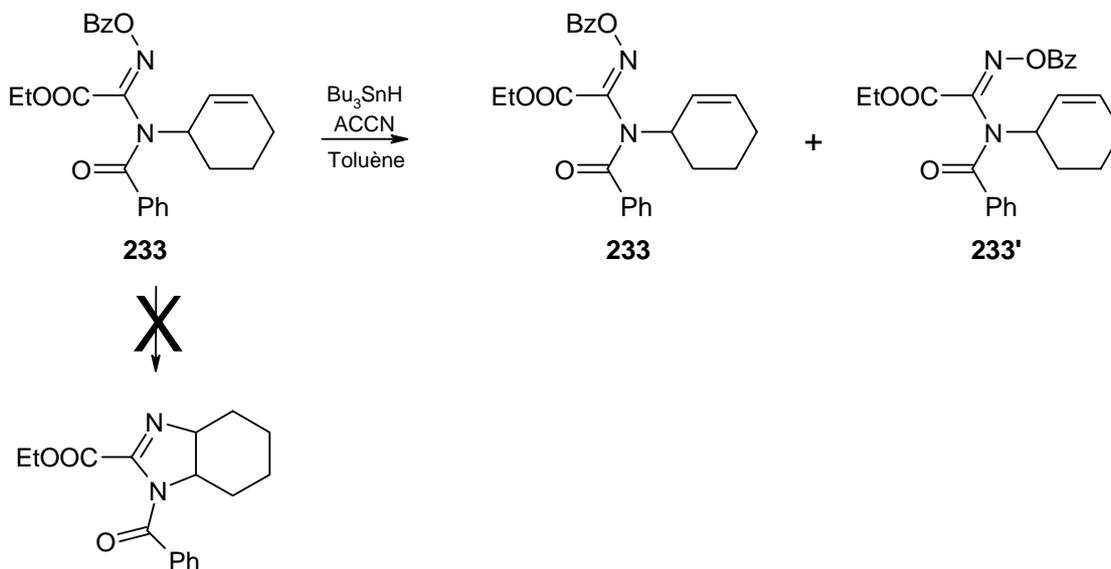
Ces résultats montrent que l'influence d'un groupe donneur (composé **237**) ou attracteur (composé **231**) n'altère en rien le déroulement de la réaction.

Compte tenu des valeurs des constantes cinétiques de cyclisation et de réduction des radicaux iminyles, nous avons voulu voir si ces valeurs pouvaient s'étendre au cas des radicaux amidinyles. A cette fin, nous avons remplacé le protocole classique de la réaction radicalaire par un protocole simplifié où, après dégazage, l'hydrure d'étain et l'amorceur radicalaire étaient ajoutés en une seule fois. A notre grande surprise, après seulement une demi-heure de reflux, la réaction était terminée, et était plus propre que lors de l'addition lente de l'hydrure d'étain. Devant ces résultats, nous avons repris les réactions précédentes avec ce nouveau protocole, qui ont conduit à des rendements similaires.

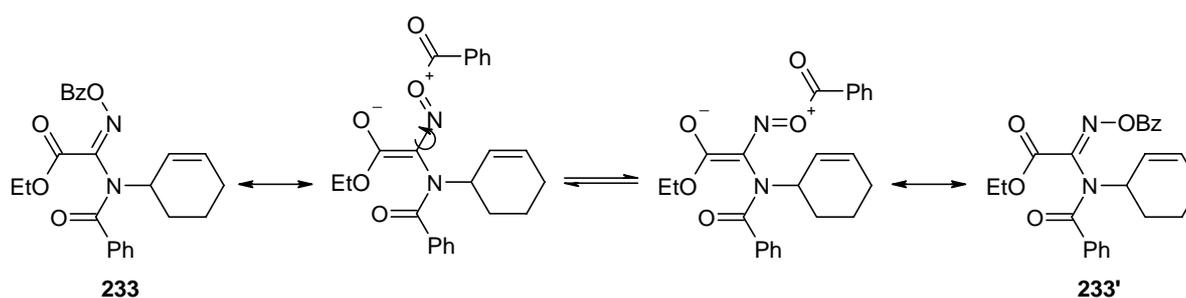
Précurseur	Imidazoline	Rendement
 <p>225</p>	 <p>234</p>	88 %
 <p>226</p>	 <p>235</p>	88 %
 <p>227</p>	 <p>236</p>	92 %
 <p>231</p>	 <p>238</p>	86 %
 <p>229</p>	 <p>240</p>	70 %

Afin de diversifier les substituants en position 2, nous avons entrepris la synthèse d'un composé possédant un groupement carboxylique en cette position.

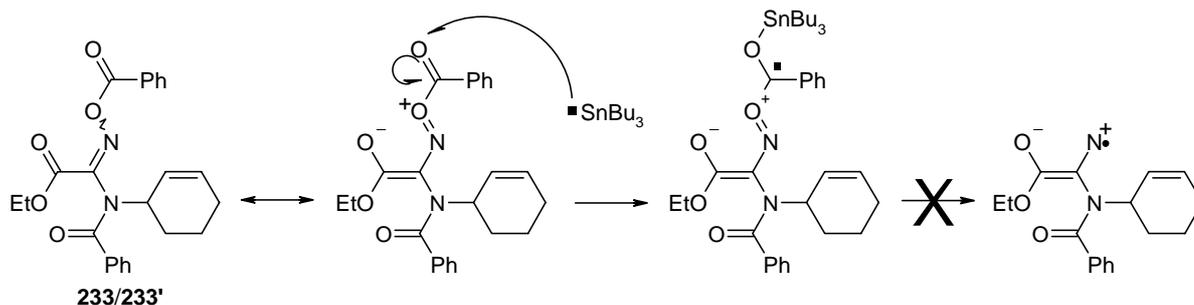
Dans un premier temps, nous avons tenté la cyclisation directe du composé **233**. Placé dans des conditions radicalaires, ce précurseur ne conduit pas au produit de cyclisation attendu, mais à un mélange du composé **233** et de son diastéréoisomère **233'**.



Afin d'étudier les raisons de cet échec, nous avons voulu déterminer si le processus d'isomérisation était de nature radicalaire ou thermique. Nous avons par conséquent entrepris le simple chauffage du composé **233** au reflux du toluène sous argon, ce qui a conduit à l'isomérisation en **233'**. Cette isomérisation n'étant pas observée avec les autres précurseurs utilisés, nous avons pu en conclure que le carboxyle fragilisait la liaison double C=N par mésomérie.

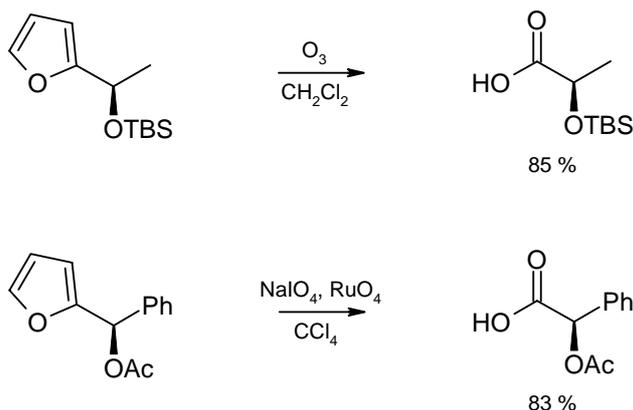


Une autre conséquence plus gênante de cette mésomérie est le renforcement induit de la liaison N-O dont la fragmentation permet de engendrer le radical amidinyle. La fixation du radical stannylé sur le benzoate n'est alors plus assez énergétique pour induire la fragmentation du radical intermédiaire et par conséquent la formation du radical amidinyle.

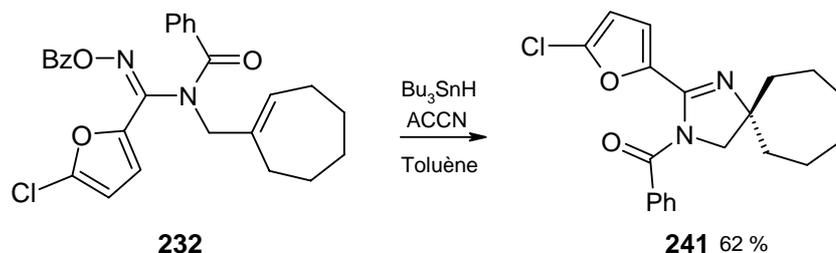


La formation d'une imidazoline fonctionnalisée en position 2 par un groupe mésomère électroattracteur ne semble pas possible par cette méthode. Le second azote du groupe amidinyle ne semble pas interférer avec le système, il pourrait paraître intéressant d'étudier la génération de radicaux iminyles par la voie des esters d'oxime en présence d'un groupe mésomère attracteur pour voir si cet effet est général, limitant ainsi les applications de la méthode, ou seulement limité au cas des radicaux amidinyles.

Pour contourner cette difficulté, nous avons décidé d'utiliser un substituant furanyle qui peut ensuite être transformé en carboxyle de diverses manières. Deux méthodes sont principalement employées, la première repose sur une ozonolyse suivie d'une oxydation⁸⁴, la seconde utilise le periodate de sodium en présence de tétraoxyde de ruthénium⁸⁵.



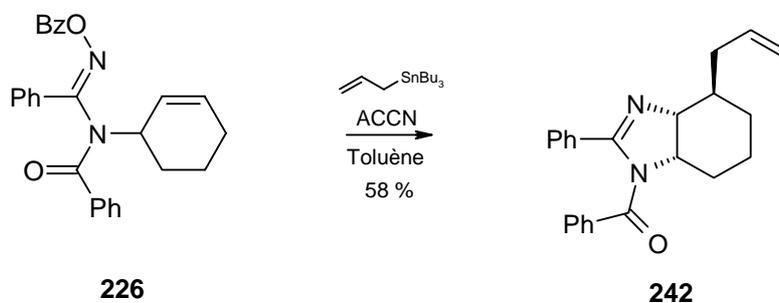
La réaction de cyclisation n'a pas posé de problèmes particuliers, si ce n'est une dégradation partielle du groupe furanyle impliquant une réaction un peu moins propre que les autres. Notons que cette dégradation semble être de nature thermique et par conséquent le simple mélange des réactifs permet d'obtenir le produit de cyclisation avec un bon rendement.



⁸⁴ Kusakabe M., Kitano Y., Kobayashi Y., Sato F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085 et en particulier la référence 24.

⁸⁵ Kasai M., Ziffer H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346.

Afin d'étendre cette méthode à des transferts autres que celui de l'hydrogène, nous avons réalisé une cyclisation en remplaçant l'hydruure de tributylétain par l'allyltributylétain en large excès (4 équivalents). Il en a résulté la formation d'un seul produit de cyclisation où le groupe allyle a été transféré de manière à former le diastéréoisomère, thermodynamiquement le plus stable.



4. *Un regard vers l'avenir...*

Les résultats obtenus montrent que les radicaux amidinyles sont un outil particulièrement précieux pour la synthèse des 2-imidazolines. La voie de synthèse envisagée a permis d'obtenir les molécules cibles en seulement trois étapes à partir d'amines allyliques et de chlorures d'oxime (eux-mêmes obtenus de manière quasi-quantitative en deux étapes à partir d'un aldéhyde) avec d'excellents rendements globaux, les esters d'amidoxime ayant de plus l'avantage de pouvoir se conserver sur une longue période sans précautions particulières.

La cyclisation radicalaire, amorcée par le système $\text{Bu}_3\text{SnH/ACCN}$, est particulièrement efficace et conduit, selon un processus *5-exo*, à l'imidazoline de manière particulièrement propre, et ne se limite pas au transfert d'hydrogène permettant ainsi une fonctionnalisation ouvrant la voie à de nombreuses possibilités synthétiques. Elle permet de plus la formation de systèmes bicycliques, dont la stéréochimie de jonction de cycle est contrôlée, et spiraniques de manière particulièrement simple et efficace. Les conditions de réaction, particulièrement douces et rapides, sont compatibles avec la plupart des fonctions de la chimie organique, permettant de nombreuses applications synthétiques.

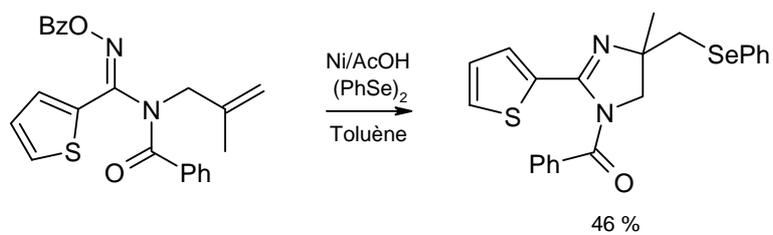
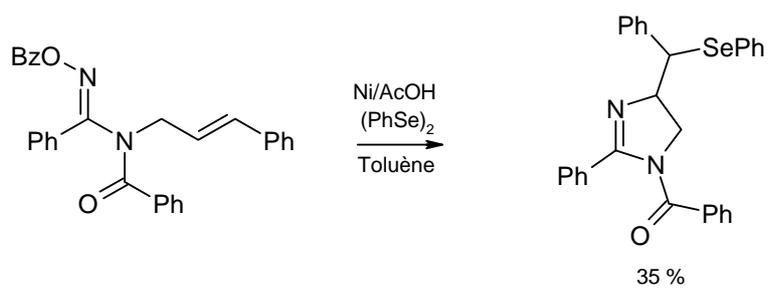
Deux problèmes particulièrement intéressants restent toutefois en suspens. D'une part, l'échec de la génération du radical aminidyle lorsque ce dernier est substitué par un groupe mésomère électroattracteur, devrait conduire à une étude plus poussée pour voir si cette limitation est d'ordre général ou seulement limitée au cas des esters d'amidoxime. Même si nous avons réussi à contourner ce problème, une telle étude mérite d'être effectuée.

L'autre problème est l'utilisation de composés stannylés dont la toxicité et les difficultés de séparation de leurs résidus limitent leur utilisation industrielle. Même si, dans notre cas, la polarité des produits formés est telle que l'élimination des dérivés d'étain peut se faire par simple chromatographie sur gel de silice, en éluant dans un premier temps avec du pentane puis avec un mélange beaucoup plus polaire (AcOEt/EP 20/80), leur utilisation est proscrite dans tout procédé industriel.

Des études ont été effectuées au laboratoire⁸⁶ afin de engendrer les radicaux amidinyles à l'aide d'un système Ni/AcOH ²⁹. Ce système qui s'était révélé particulièrement puissant dans le cas des radicaux iminyles, permet la génération des radicaux amidinyles, mais ne semble pas assez réducteur pour piéger le radical issu de la cyclisation induisant la formation de nombreux produits.

Une solution trouvée a été d'ajouter au milieu réactionnel un piège à radicaux particulièrement efficace, le diphényldiséléniure, conduisant à la formation d'une imidazoline séléniée dont les fonctionnalisations possibles sont nombreuses.

⁸⁶ Zhang H., *Thèse de Doctorat*, Université Paris XI, 2000.



Troisième Chapitre

La riche Terre des Radicaux Amidyles

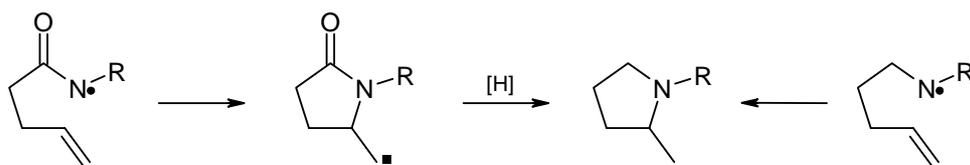
La Riche Terre des radicaux Amidyles

Les radicaux amidyles sont le dernier grand type de radicaux azotés que nous étudierons. Comme tous les radicaux azotés, leur potentiel en synthèse est énorme en chimie des alcaloïdes hétérocycliques, puisqu'ils permettent la création d'une liaison C-N au cours d'un processus radicalaire connu pour son efficacité pour les réactions de cyclisation. Pendant une longue période, leurs utilisations ont été freinées par le manque de méthodes de génération efficaces et une méconnaissance de leur réactivité qui s'était alors limitée à des transferts d'atomes ou de groupes.

L'étude structurale des radicaux amidyles a été grandement facilitée par la stabilisation par mésomérie de ce radical. Des considérations mécanistiques⁸⁷ et des études spectroscopiques⁸⁸ ont montré que le radical était porté par une orbitale de symétrie σ et faiblement délocalisé sur l'ensemble du groupe, faisant de l'azote l'unique centre réactif, le doublet libre assurant la cohésion du groupe amide, même si la barrière de rotation autour de la liaison C-N de l'amide semble être relativement faible.



Compte tenu de la présence d'un groupe carbonyle électroattracteur, les radicaux amidyles présentent une réactivité de type électrophile, située entre celle d'un radical aminyle neutre et celle d'un aminium cationique. L'avantage majeur du radical amidyle est qu'il ne nécessite pas de conditions acides pour être utilisable en synthèse, permettant ainsi la présence de groupements sensibles. De plus, après réduction de la fonction carbonyle, le composé obtenu est identique à celui qui serait obtenu par une voie utilisant un radical mono ou dialkylaminyle neutre.



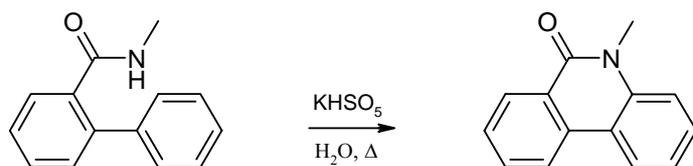
1. Les méthodes de génération classiques

Les méthodes de génération des radicaux amidyles sont peu nombreuses et reposent sur les mêmes principes que ceux utilisés pour la production de radicaux iminyles précédemment décrits. Toutefois la stabilisation induite par le groupe carbonyle permet l'utilisation de conditions plus douces, de précurseurs plus stables, et par conséquent une étude plus facile.

⁸⁷ Mackiewicz P., Furstoss R., Waegell B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746.

⁸⁸ Danen W. C., Neugebauer F. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 783

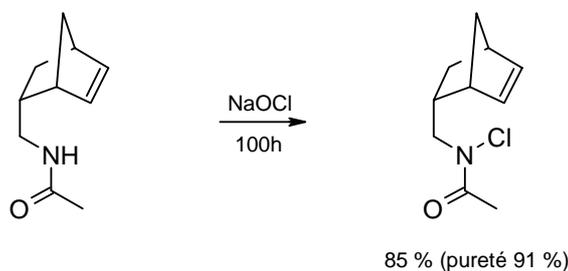
La formation directe d'un radical amidyle par oxydation au persulfate de l'amide correspondant a pu être observée, et a conduit à la cyclisation du radical sur le cycle aromatique voisin⁸⁹, mais cet exemple reste marginal.



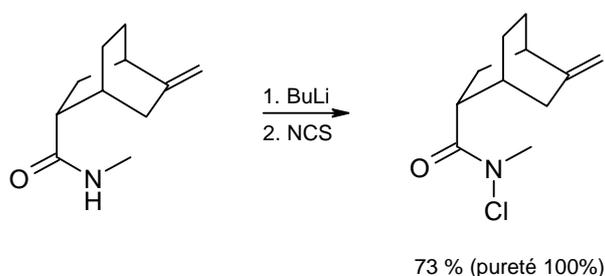
Toutefois, afin de permettre l'utilisation de conditions moins contraignantes, différents types de précurseurs dérivés des amides ont été développés.

1.1. La voie du chlore

Les premières méthodes utilisées étaient basées sur la fragilité de la liaison N-Cl dont la rupture a permis de engendrer de manière efficace des radicaux amidyles dans des conditions relativement douces. La préparation des précurseurs est relativement facile et deux méthodes principales sont utilisées. La première consiste à traiter un amide par de l'eau de Javel⁹⁰, les temps de réactions sont généralement longs, la pureté du composé obtenu, déterminée par un dosage utilisant les ions iodure, n'est pas parfaite, même si les rendements de synthèse sont très bons.



La seconde résulte de l'attaque d'un amidure lithié, obtenu par déprotonation au butyllithium de l'amide correspondant sur le NCS⁹¹, conduisant au dérivé chloré propre mais avec des rendements légèrement moindres.

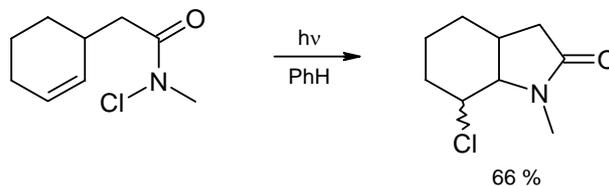


⁸⁹ Mackiewicz P., Furtoss R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241.

⁹⁰ Lessard J., Cote L., Mackiewicz P., Furtoss R., Waegell B J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 3750.

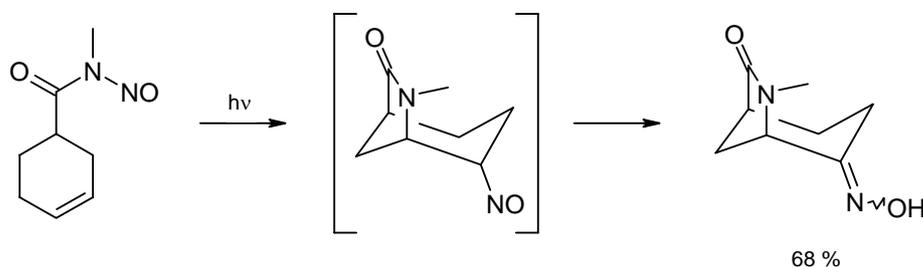
⁹¹ Kuehne N. E., Horne D. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1287.

Une fois ces *N*-chlorocarboxamides obtenus, le radical amidyle peut être engendré de diverses façons. La première repose sur une photolyse dans le benzène, conduisant au produit de cyclisation 5-*exo* chloré avec un bon rendement⁹⁰.

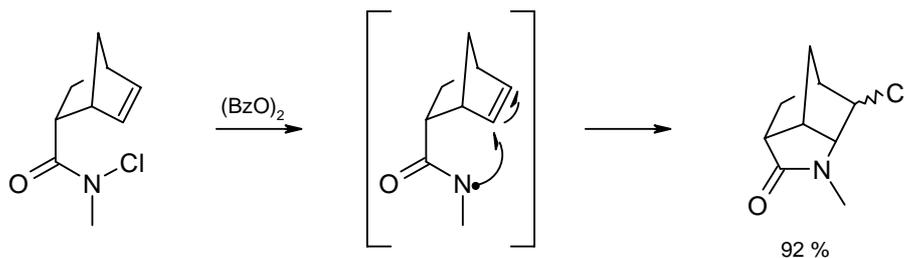


Il est à noter que les tentatives de cyclisation 6-*exo* ou 6-*endo* se sont soldées par des échecs.

Les *N*-nitrosocarboxamides réagissent selon le même schéma pour conduire à la formation d'une pyrrolidinone nitrosée qui se réarrange en oxime⁸⁹.

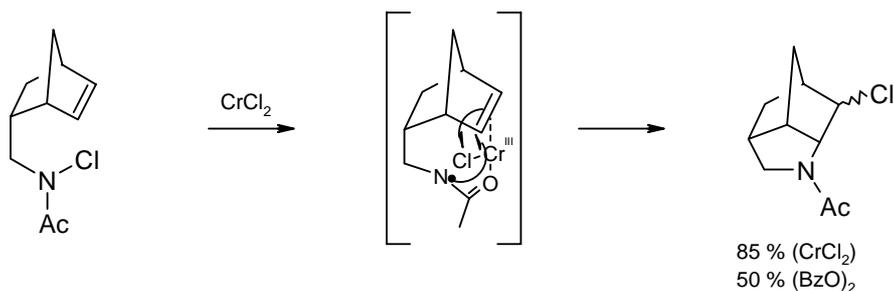


La seconde méthode classique de génération de radicaux basée sur l'utilisation du peroxyde de benzoyle a également été utilisée, permettant d'obtenir la pyrrolidone chlorée issue d'une cyclisation 5-*exo* avec de très bons rendements⁹², généralement supérieurs à ceux obtenus lors d'un amorçage par photolyse.



Une dernière méthode d'amorçage à partir des *N*-chlorocarboxamides repose sur l'utilisation de chlorure chromeux⁹⁰ permettant la réduction de la liaison N-Cl. Un radical amidyle pouvant servir de ligand bidentate au chrome III éventuellement complexé par l'insaturation est alors formé et peut conduire à des cyclisations beaucoup plus efficaces.

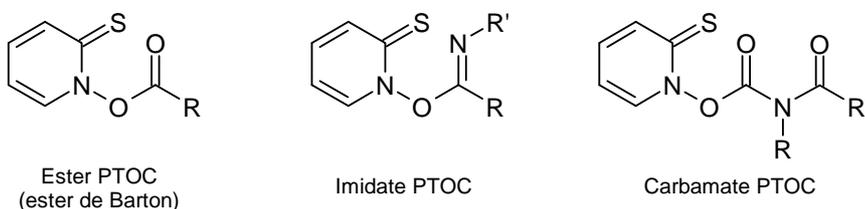
⁹² Mackiewicz P., Furstoss R., Waegell B., Cote R., Lessard B *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746.



Bien que ces méthodes permettent de engendrer efficacement des radicaux amidyles, les synthèses des précurseurs, utilisant des conditions aussi bien oxydantes que basiques, ne sont pas toujours compatibles avec les autres fonctionnalités présentes sur la molécule. Ceci explique en partie la nécessité de recourir à d'autres types de précurseurs.

1.2. La voie des thiopyridines

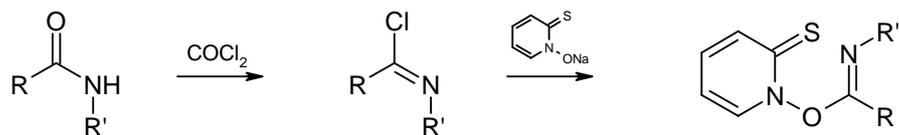
L'utilisation des dérivés de la *N*-hydroxypyridine-2-thione a montré son efficacité pour la synthèse des radicaux carbonés grâce aux travaux de Sir Dereck Barton⁷. Les dérivés PTOC (Pyridine-2-Thione-*N*-OxyCarbonyl) se sont montrés également particulièrement efficaces pour engendrer des radicaux centrés sur des hétéroatomes, en particulier pour ce qui nous intéresse, des radicaux amidyles.



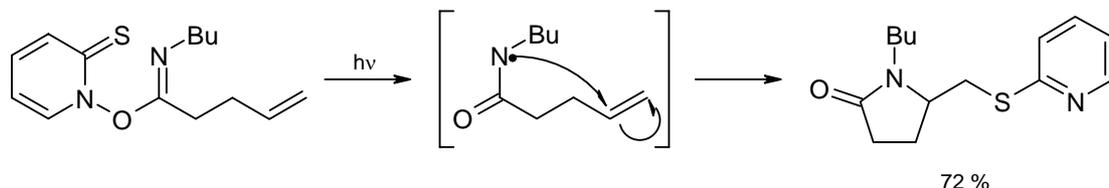
Les dérivés PTOC peuvent être classés en deux familles distinctes en fonction du devenir du radical formé après rupture de la liaison N-O. Un premier groupe se compose des molécules générant un radical réactif directement après la rupture de cette liaison N-O. Cette famille comprend entre autres les imidates PTOC qui génèrent un radical amidyle. Le second groupe se compose des molécules qui après rupture de la liaison N-O forment un radical acyloxy expulsant une molécule de dioxyde de carbone pour conduire au radical réactif, dont les esters de Barton (radicaux alkyles) ou les carbamates PTOC (radicaux amidyles) font partie.

La synthèse des imidates PTOC est réalisée en traitant l'amide secondaire correspondant par une solution de phosgène dans le toluène. Le chlorure d'imidoyle formé est alors condensé sur le sel sodique du 2-thiopyridine-*N*-oxyde⁹³ pour conduire au précurseur désiré avec des rendements quasi-quantitatifs.

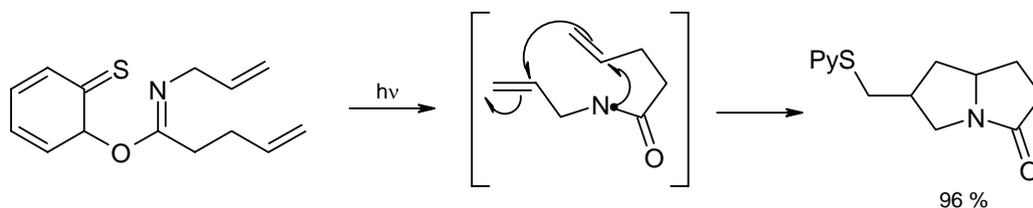
⁹³ Esker J. L., Newcomb M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4933.



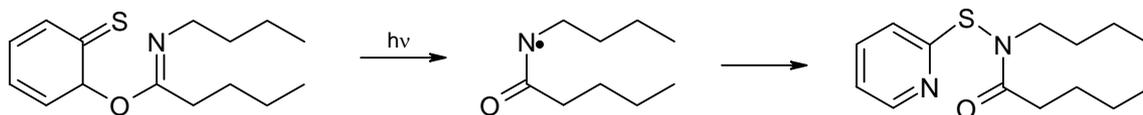
Les radicaux issus de ces précurseurs sont engendrés par photolyse, et peuvent conduire à des réactions de cyclisation 5-*exo* très efficaces,



ainsi qu'à des cyclisations en cascade.



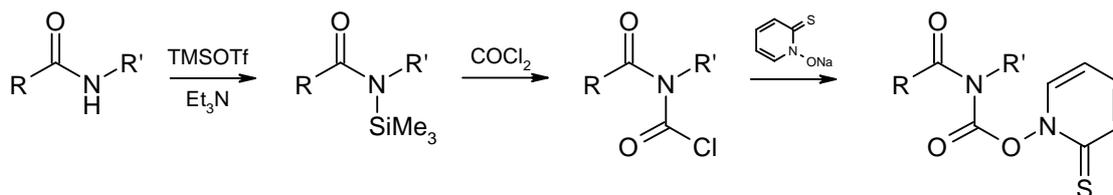
Un des avantages de cette méthode est que, même en l'absence d'insaturation pour réagir avec le radical amidyle, aucune abstraction 1,5 d'hydrogène n'est observée contrairement au cas des *N*-chloroamides, le radical se recombinant avec une thiopyridine.



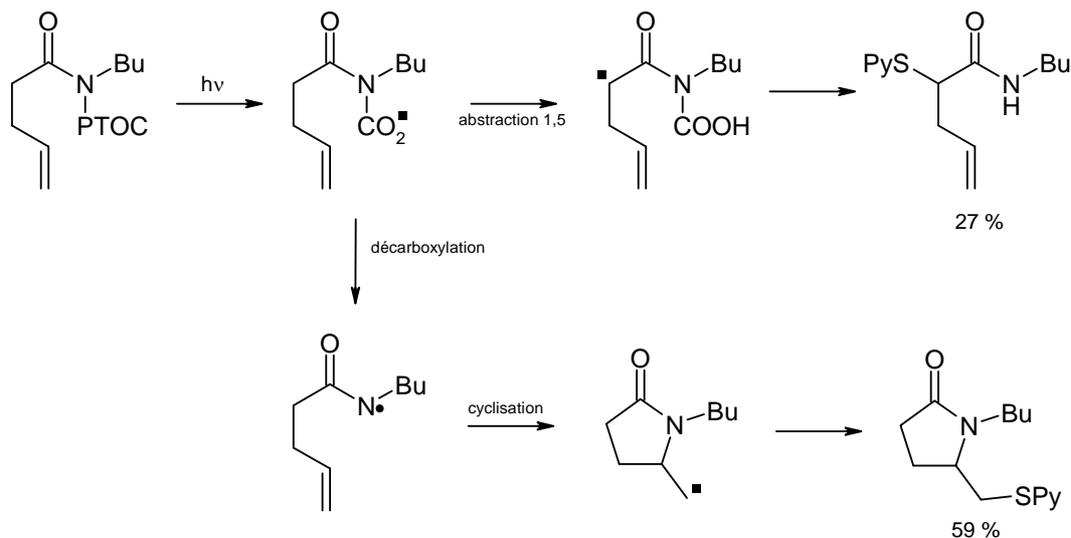
Ces composés présentent toutefois certains désagréments, en particulier, ils sont facilement hydrolysables et ne permettent pas d'engendrer des radicaux amidyles légers comme le radical *N*-méthylacétamidyle. Les carbamates PTOC ont été développés en réponse à ces limitations⁹⁴.

Même si les rendements sont fréquemment compris entre 80 et 90 %, la synthèse des carbamates PTOC est plus difficile que celle des imidates correspondants. Leur synthèse directe à partir d'un amide secondaire ou de son sel sodique condensé sur le sel de pyridinium adéquate **Erreur ! Signet non défini.** n'aboutit pas et il est nécessaire de recourir à une activation de l'amide et de passer par un chlorure de carbamoyle pour former le précurseur, stable lors de lavages aqueux et qui peut être purifié par chromatographie sur gel de silice.

⁹⁴ Esker J. L., Newcomb M. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 2779.



La génération du radical amidyle en deux étapes expose toutefois à quelques réactions parasites, d'autant plus importantes que le radical carboxyle intermédiaire est stable et que le radical carboné pouvant être formé par abstraction d'hydrogène 1,5 est stabilisé.

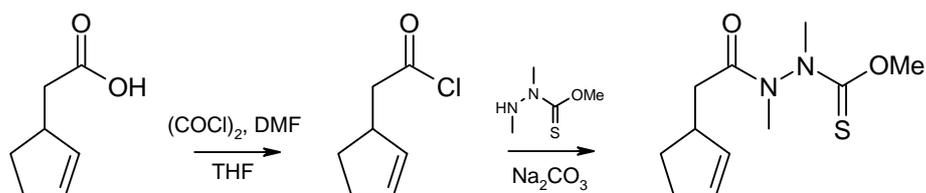


Malgré ces limitations, cette méthode est particulièrement efficace et demeure parfois la seule possibilité pour engendrer des radicaux amidyles, en particulier les plus légers d'entre eux comme le radical *N*-méthylacétamidyle.

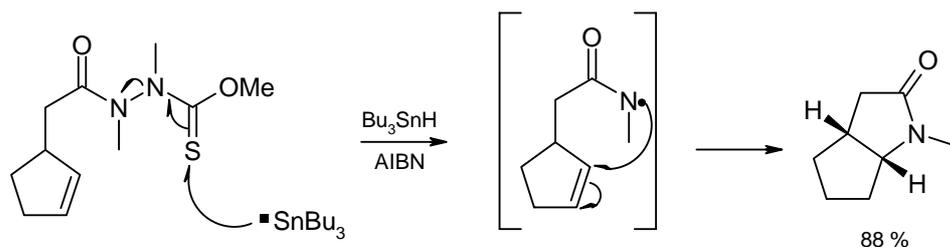
1.3. La voie des thiosemicarbazones

La fonction thiocarbonyle est particulièrement connue pour son caractère radicophile, en particulier pour les radicaux stannylés. L'introduction d'une liaison N-N relativement faible en β de ce groupe permet d'espérer sa rupture homolytique pour conduire à un radical azoté.

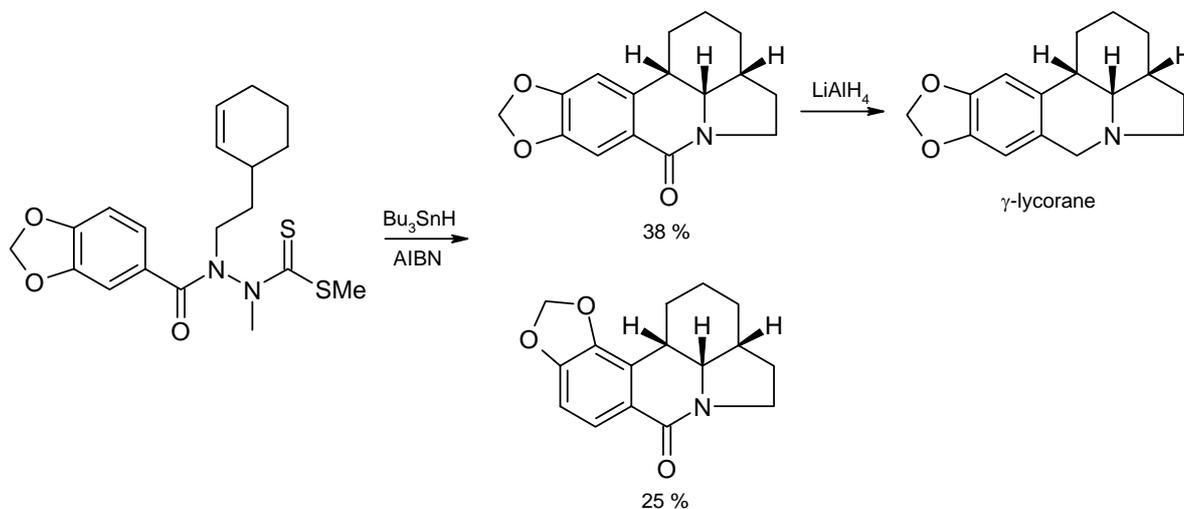
Cette idée a été mise en œuvre pour la génération des radicaux amidyles dans notre groupe²⁶ via des précurseurs possédant une fonction thiosemicarbazide dont la synthèse est réalisée par condensation d'une thiosemicarbazine sur un chlorure d'acide convenablement choisi.



Mis en présence d'hydrure de tributylétain et d'un amorceur radicalaire, ils permettent d'obtenir des pyrrolidinones avec de très bons rendements.



Cette méthode a également été mise en œuvre pour une synthèse relativement courte du γ -lycorane, où le radical amidyle formé cyclise dans un premier temps sur l'insaturation selon un processus 5-*exo*, puis le radical carboné formé cyclise à son tour sur le cycle aromatique pour conduire au squelette pentacyclique de la molécule cible⁹⁵.

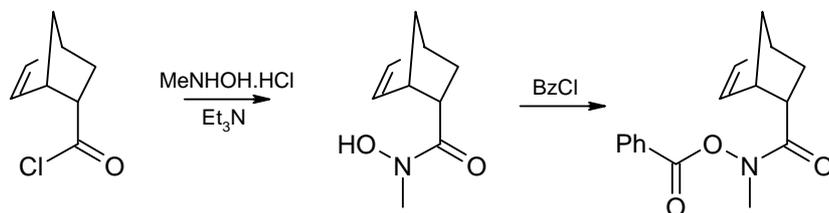


1.4. La voie des acides hydroxamiques

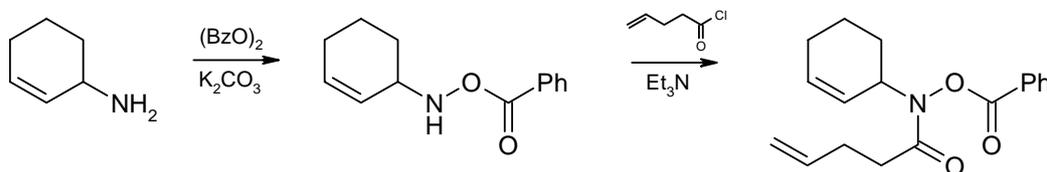
Le dernier type de précurseurs que nous présenterons utilise encore la faiblesse de la liaison N-O, liaison d'autant plus faible que le substituant porté par l'oxygène est électroattracteur. Les benzoates d'oximes s'étant montrés particulièrement efficaces pour engendrer les radicaux iminyles, le groupement benzoylé s'est par conséquent imposé pour la synthèse des radicaux amidyles.

⁹⁵ Hoang-Cong X., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2125.

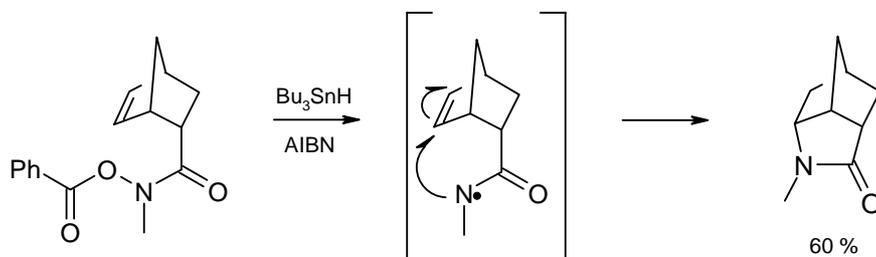
Deux voies principales sont utilisées pour synthétiser les benzoates d'acides hydroxamiques⁹⁶. La première repose sur la condensation d'une *N*-alkylhydroxylamine sur un acide carboxylique, éventuellement activé sous forme de chlorure ou d'anhydride mixte, suivie de la benzylation de l'acide hydroxamique ainsi formé.



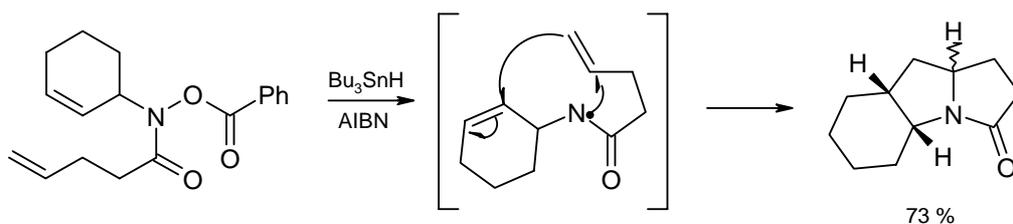
La seconde consiste à former une hydroxylamine benzoylée par action du peroxyde de benzoyle sur une amine primaire. Cette hydroxylamine est ensuite condensée sur un chlorure d'acide pour conduire au benzoate d'acide hydroxamique désiré.



Placés en présence d'hydruure de tributylétain et d'un amorceur radicalaire, ces composés se fragmentent pour engendrer un radical amidyle qui cyclise ensuite selon un processus 5-*exo* pour conduire à la formation d'un lactame avec un assez bon rendement.



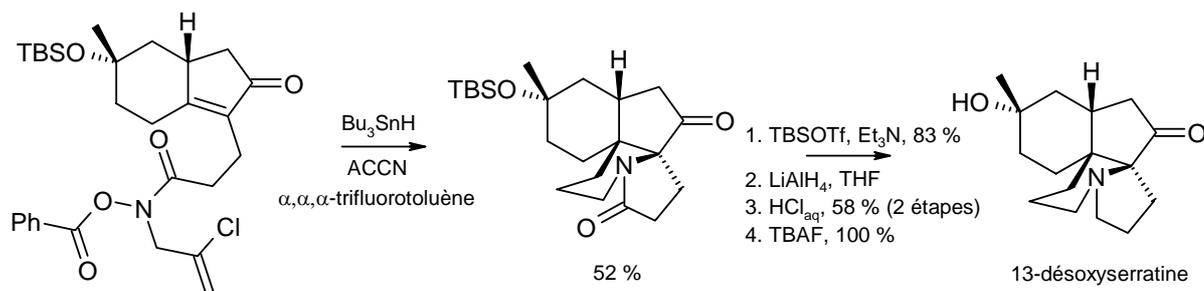
Le radical carboné intermédiaire peut aussi être engagé dans une réaction de cyclisation, pour peu qu'une insaturation soit placée en position adéquate, avant d'être réduit.



⁹⁶ Boivin J., Callier-Dublanche A.-C., Quiclet-Sire B., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6517.

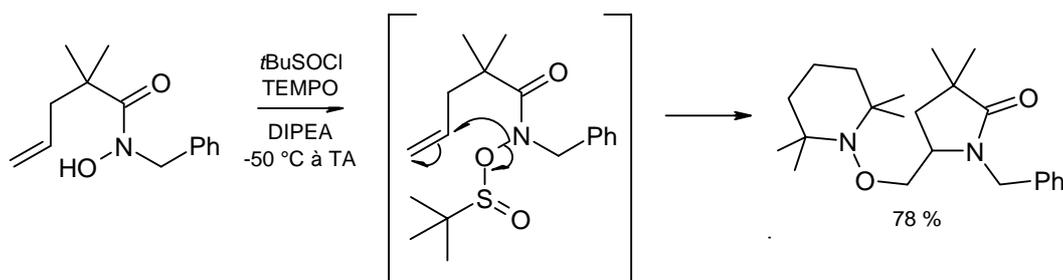
Compte tenu de la constante de vitesse de réduction d'un radical amidyle relativement élevée, pour favoriser la cyclisation, processus monomoléculaire, par rapport à sa réduction, processus bimoléculaire, il est nécessaire que la concentration du milieu en hydrure d'étain soit toujours très faible, ce qui nécessite un ajout très lent, sur plusieurs heures, d'une solution d'hydrure d'étain et d'amorceur.

Cette méthode, nécessitant des conditions particulièrement douces, est compatible avec de nombreuses fonctions de la chimie organique et a été mise en œuvre pour la synthèse de molécules complexes⁹⁷.

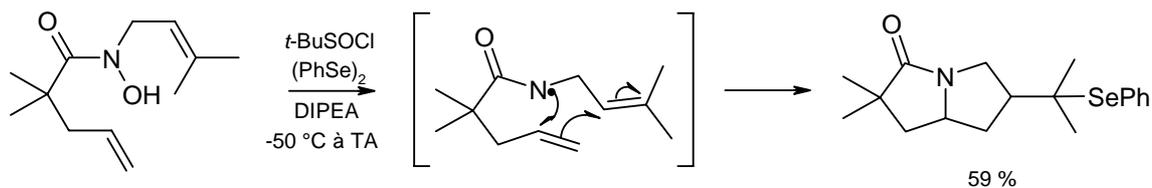


Un fait particulièrement notable est la seconde cyclisation qui se déroule selon un processus 6-endo du fait de la gêne stérique induite par le chlore en position 5. Le composé chloré obtenu après cyclisation est réduit *in situ* par un second équivalent d'hydrure d'étain, permettant ainsi un contrôle de la régiosélectivité de la réaction sans introduire d'étape supplémentaire.

Les acides hydroxamiques peuvent aussi être activés sous forme de sulfonates d'hydroxamyle⁹⁸ qui se fragmentent à basse température pour conduire à un radical amidyle qui cyclise avant d'être capturé par différents pièges à radicaux avec de bons rendements.



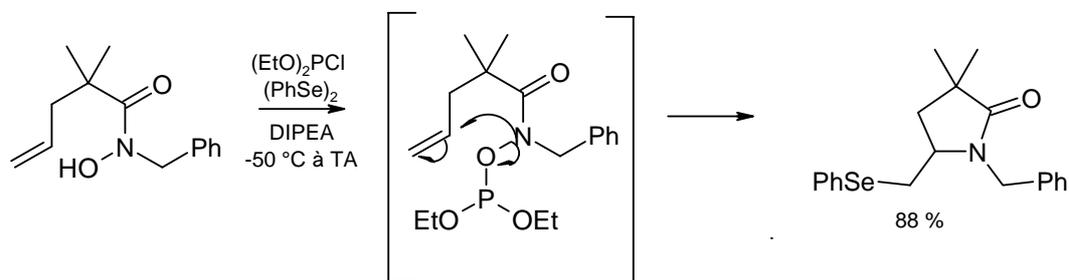
Des cyclisations en cascade peuvent également être réalisées par cette méthode.



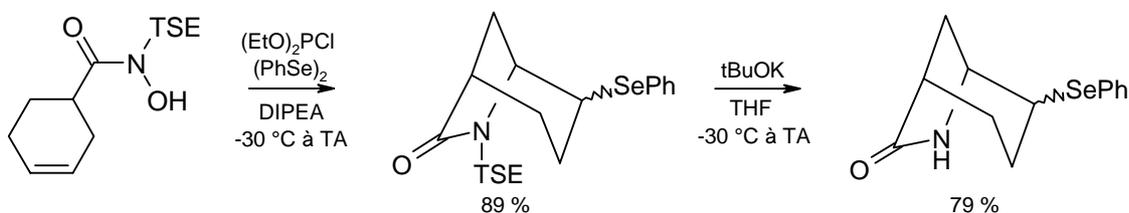
⁹⁷ Cassayre J., Gagosz F., Zard S. Z. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1783.

⁹⁸ Lin X., Stien D., Weinreb S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2333.

Des séquences analogues ont été réalisées à l'aide de composés phosphorés⁹⁹ pour conduire à des γ -lactames avec des rendements souvent supérieurs à ceux obtenus en utilisant les sulfinyles d'hydroxamyles.

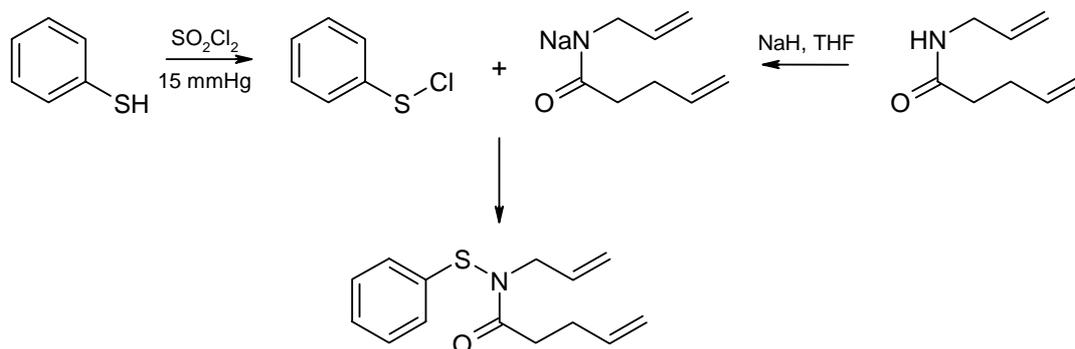


Cette méthode a aussi été testée avec succès sur des composés dont l'azote du lactame obtenu était protégé par un groupe TSE qui pouvait être oté par la suite¹⁰⁰, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles possibilités synthétiques.



Les *N*-(phénylthio)amides, analogues soufrés des acides hydroxamiques sont aussi capables de engendrer des radicaux amidyles lorsqu'ils sont placés en présence d'hydruire d'étain et d'un amorceur radicalaire¹⁰¹.

Leur synthèse est basée sur la condensation d'un amide préalablement déprotoné par un hydruire d'alcalin sur le chlorure de benzènesulfényle, facilement obtenu par traitement du thiophénol par le chlorure de sulfonyle sous pression réduite.

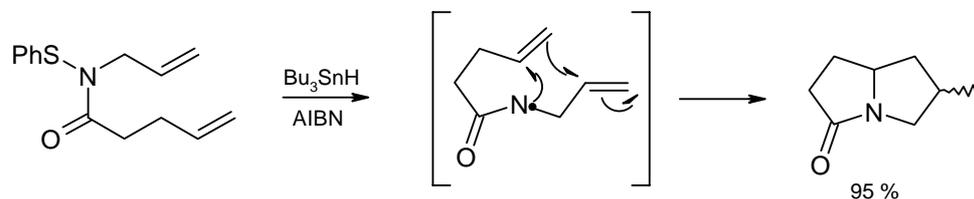


⁹⁹ Lin X., Artman G. D., Stien D., Weinreb S. M. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8779.

¹⁰⁰ Artman G. D., Waldman J. H., Weinreb S. M. *Synthesis*, **2002**, 2057.

¹⁰¹ Esker J. L., Newcomb M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6877.

Mis en présence d'hydruire d'étain et d'un amorceur radicalaire, la liaison N-S se rompt de manière homolytique pour conduire à un radical amidyle qui cyclise selon un processus 5-*exo*. Cette méthode permet également de réaliser des cyclisations en cascade avec d'excellents rendements.

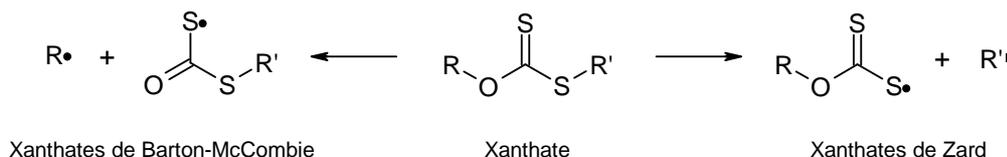


En conclusion, de nombreuses méthodes sont à l'heure actuelle à la disposition du chimiste organicien pour engendrer de manière efficace des radicaux amidyles. Toutefois, comme souvent en chimie radicalaire, la plupart requièrent l'utilisation d'hydrures d'étain dont les problèmes de toxicité et de séparation ont déjà été évoqués, et ont poussé à la découverte de nouvelles voies n'utilisant pas de métaux lourds.

2. Le renouveau des Xanthates¹⁰²

La chimie des xanthates remonte aux années 1970 et aux travaux de Barton et McCombie qui leur ont permis d'acquérir leurs lettres de noblesse. La réaction de Barton-McCombie est sans aucun doute la réaction radicalaire la plus utilisée en synthèse organique fine, et nous nous proposons dans ce chapitre de montrer comment d'une désoxygénation, un groupement a vu le nombre de ses applications grandir pour permettre aujourd'hui de nombreuses réactions jusqu'à présent difficiles par voie radicalaire, ou encore la génération de nombreux types de radicaux dans des conditions douces et par conséquent potentiellement utilisables en synthèse.

Pour la chimie radicalaire, deux types de xanthates peuvent se dégager en fonction de la fragmentation qu'ils induisent. Ceux qui fragmentent du côté de l'oxygène ont été particulièrement étudiés par Barton et McCombie, alors que ceux qui fragmentent du côté du soufre ont été développés et étudiés au sein de notre groupe. L'orientation vers l'une ou l'autre des fragmentations dépend principalement de la stabilité relative des radicaux R ou R' pouvant être libérés.

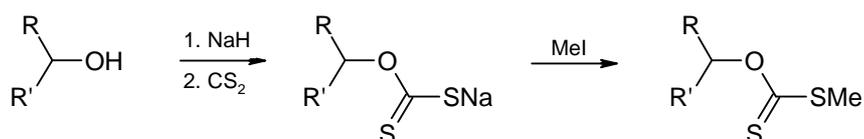


¹⁰² ou dithiocarbonates.

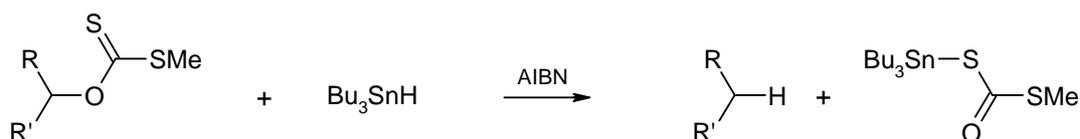
2.1. Les xanthates de Barton-McCombie

Le renouveau de la chimie des xanthates est apparu en 1975 avec la réaction de Barton-McCombie¹⁰³ qui permet de réaliser la désoxygénation d'un alcool secondaire dans des conditions radicalaires particulièrement douces, là où les autres réactions ioniques manquent souvent de sélectivité et d'efficacité, en particulier dans le domaine de la chimie des sucres.

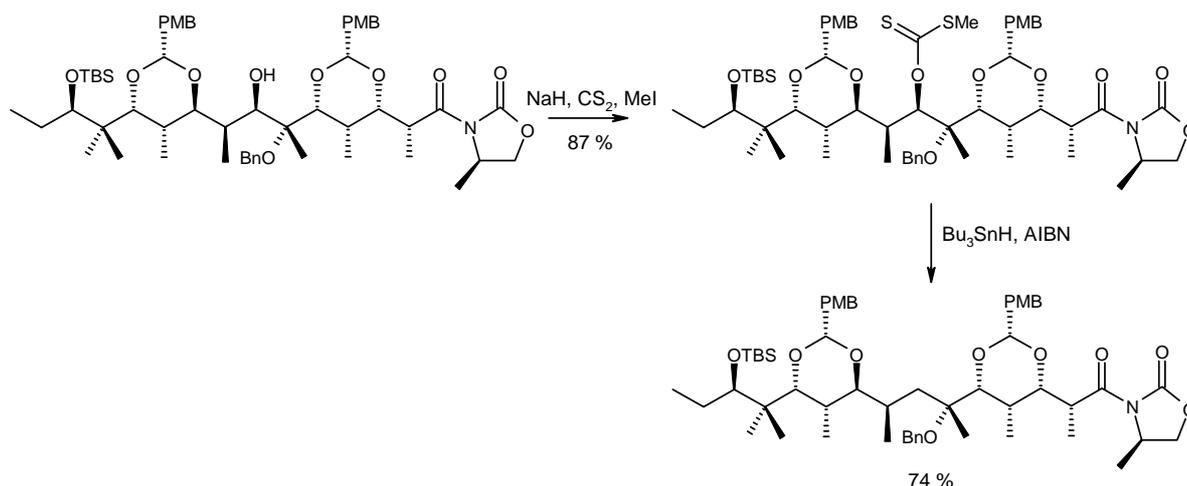
Cette réaction nécessite de transformer l'alcool secondaire en un xanthate, ce qui est facilement réalisé en traitant l'alcoolate correspondant par le disulfure de carbone puis en piégeant le xanthogénate formé par de l'iodure de méthyle.



La réduction est ensuite effectuée par l'hydruure de tributylétain en présence d'un amorceur radicalaire.



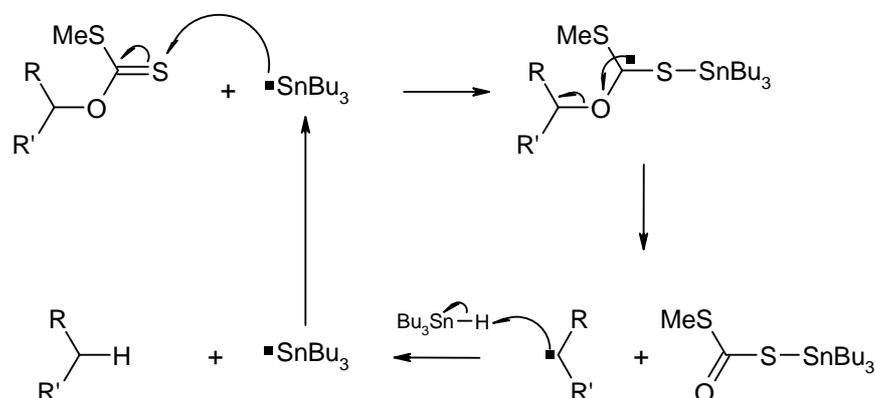
Les conditions opératoires de cette réaction sont compatibles avec de nombreuses fonctions rencontrées en chimie organique et permettent d'obtenir une désoxygénation sélective sans risque d'épimérisation, avec de bons rendements, tant pour la formation du xanthate que pour sa réduction¹⁰⁴.



¹⁰³ Barton D. R. H., McCombie S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1975**, 1574. Hartwig W. *Tetrahedron* **1981**, 39, 2609.

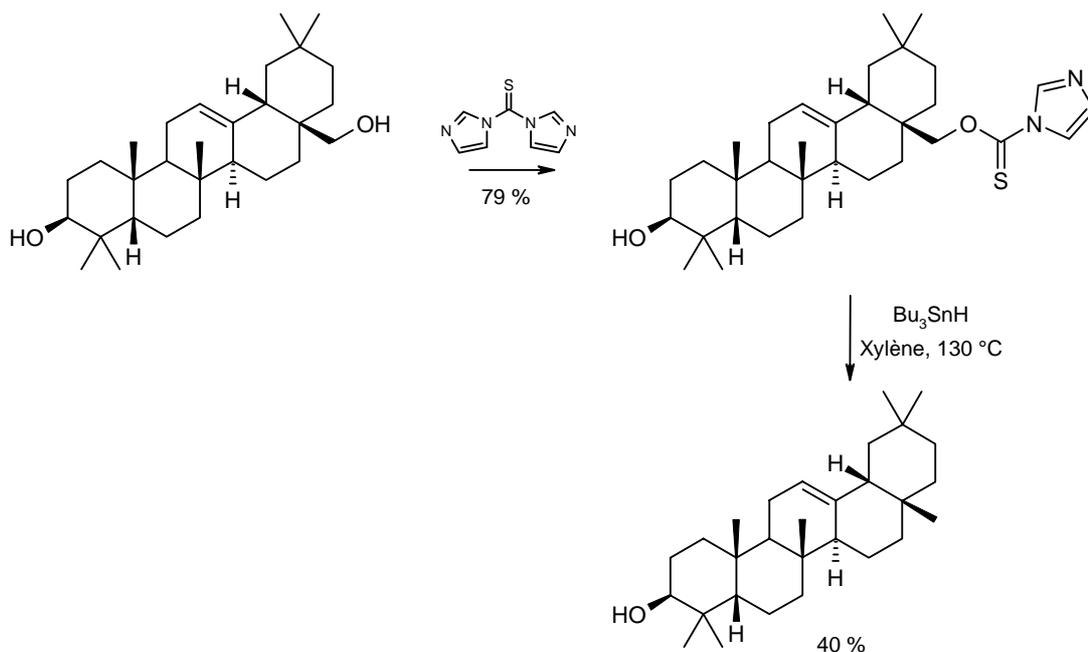
¹⁰⁴ Peng Z.-H., Woerpel K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6018.

Le mécanisme de la réaction repose sur une addition réversible d'un radical stannylé sur le thiocarbonyle conduisant à un radical qui se fragmente du côté de l'oxygène d'une manière irréversible pour donner un radical carboné secondaire et un xanthate d'étain.

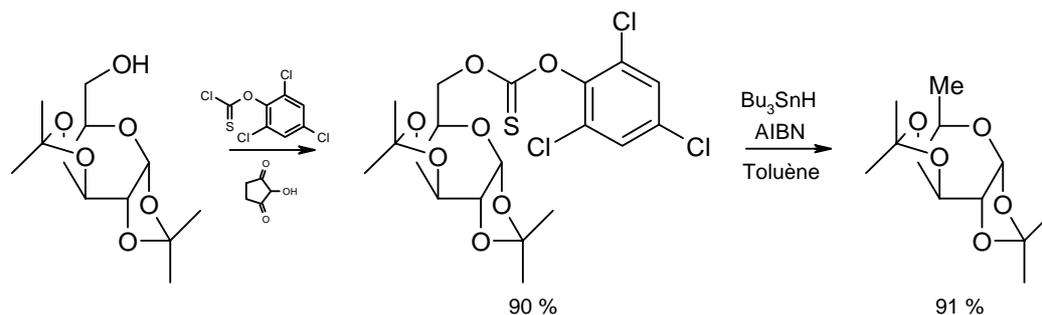


La force motrice de la réaction est la formation d'une liaison C=O plus stable que la liaison C=S initiale. La fragmentation du côté du soufre est de plus défavorisée car conduisant à la formation d'un radical méthyle très haut en énergie, bien que la liaison C-S soit plus faible.

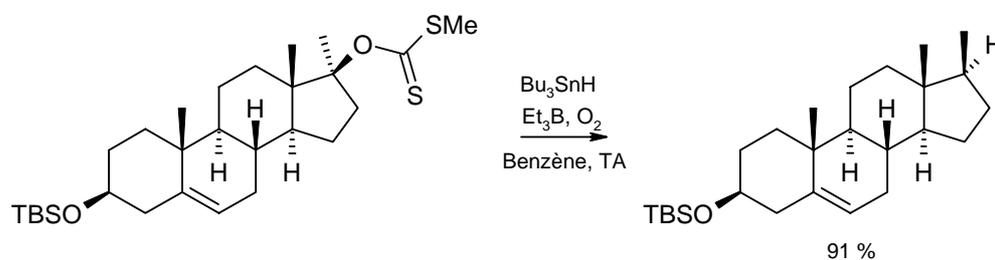
La première limitation de cette méthode apparaît ici. La fragmentation du côté de l'oxygène ou du soufre est influencée par la stabilité relative des radicaux pouvant être formés. Dans le cas d'un alcool primaire, la fragmentation du côté de l'oxygène n'est pas totalement sélective quand elle se produit. Pour remédier à ce problème, de nouveaux composés possédant un groupement thiocarbonyle ont été développés¹⁰⁵. Ces nouveaux composés ont de plus l'avantage de fonctionner également avec les alcools secondaires, d'être synthétisés dans des conditions plus douces que les xanthates de méthyle, mais pour un coût plus élevé.



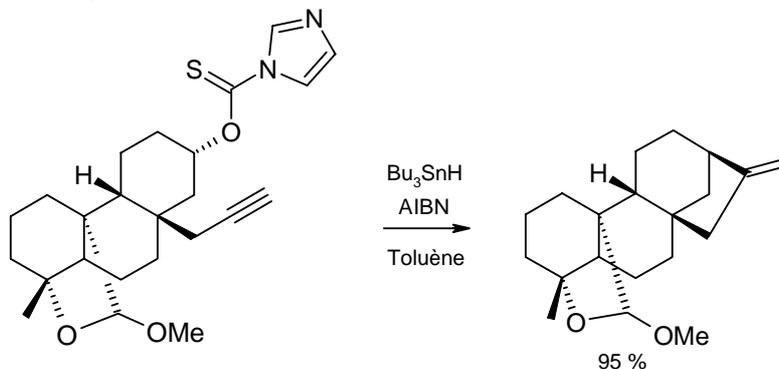
¹⁰⁵ Barton D. H. R., Motherwell W. B., Stange A. *Synthesis* **1981**, 743. Barton D. H. R., Blundell P., Dorchak J., Jang J. O., Jaszberenyi J. Cs. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8969.



Le cas des alcools tertiaires est différent. Les xanthates d'alcools tertiaires ne sont pas thermiquement stables et conduisent la plupart du temps à un alcène selon une élimination de Чугаев¹⁰⁶. Toutefois, cette réaction est relativement lente à température ambiante, et la désoxygénation peut alors se produire à condition de travailler à cette température, ce qui est possible en amorçant la réaction par le système triéthylborane/dioxygène¹⁰⁷.



Cette méthode de génération de radicaux n'est pas réduite à la désoxygénation. En effet, le radical carboné formé peut s'additionner sur une insaturation selon un processus 5-*exo* pour former un cycle¹⁰⁸ d'une manière très efficace.



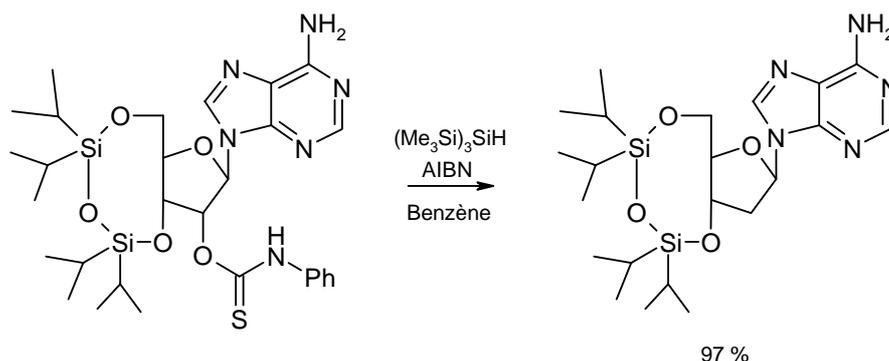
Un des autres aspects à prendre en compte pour le développement de cette chimie est l'utilisation d'étain dont les problèmes de toxicité et les difficultés de séparation ont été maintes fois mentionnés, qui limitent son application en chimie pharmaceutique. Néanmoins, de nombreux systèmes se sont révélés particulièrement efficaces dont les silanes¹⁰⁹,

¹⁰⁶ Pour une revue sur les réactions de Tchugaev : Nace H. R. *Org. Reactions* **1962**, 12, 57

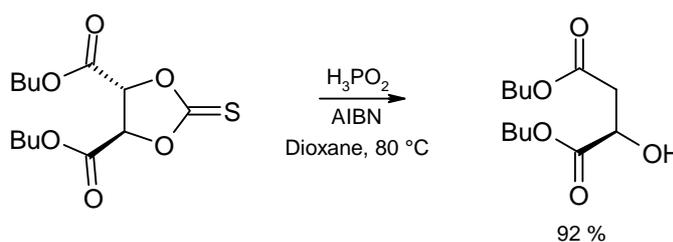
¹⁰⁷ Barton D. H. R., Parekh S. I., Tse C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733.

¹⁰⁸ Corey E. J., Liu K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9929.

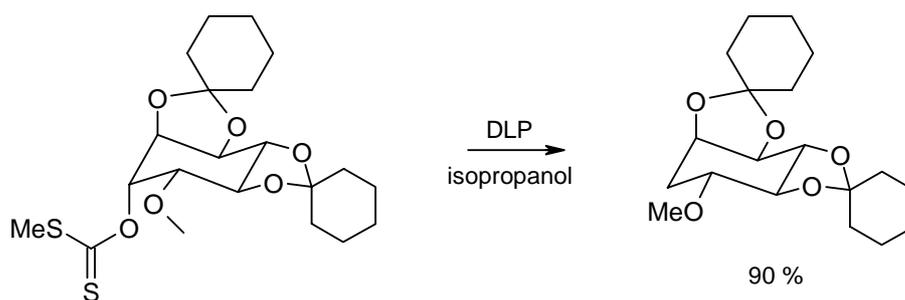
¹⁰⁹ Chatgililoglu C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.



l'acide phosphoreux et ses sels¹¹⁰ qui constituent une alternative écologique et économique,



ou encore le peroxyde de lauroyle¹¹¹ dont les utilisations seront développées par la suite.



Suite à une erreur d'interprétation du mécanisme de cette réaction par une équipe australienne¹¹², des études plus approfondies ont été entreprises par l'équipe de Barton¹¹³ qui ont conclu que bien que n'étant pas favorisée thermodynamiquement, la rupture de la liaison C-S se produit plus rapidement que celle de la liaison C-O. Cette constatation a ouvert la voie à une nouvelle chimie radicalaire des xanthates principalement développée au laboratoire.

2.2. Les xanthates de Zard¹¹⁴.

Un travail de conception a ainsi été mis en œuvre au laboratoire. Afin de défavoriser la fragmentation du côté de l'oxygène, sa substitution par un méthyle ou tout autre alkyle

¹¹⁰ Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberenyi J. Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6838.

¹¹¹ Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9435.

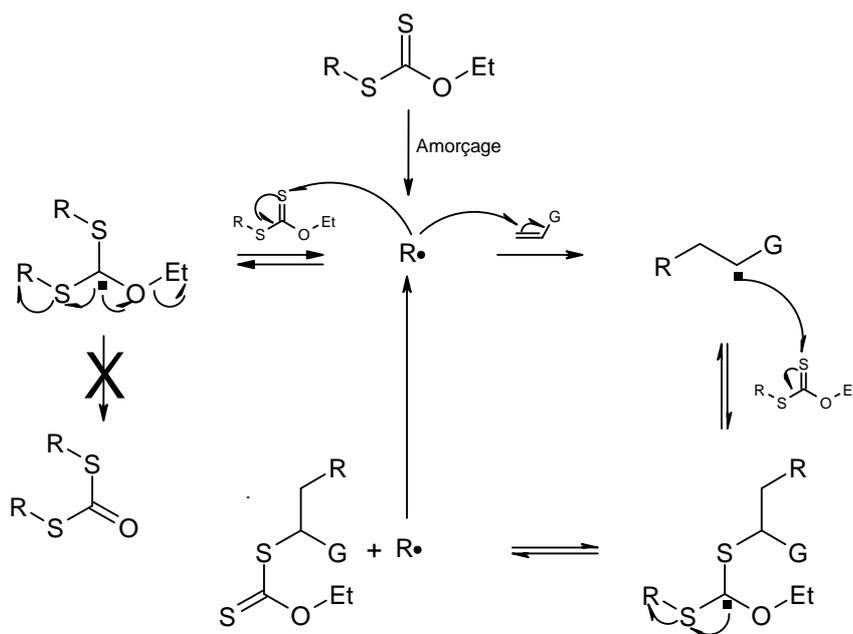
¹¹² Barker P. J., Beckwith A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.

¹¹³ Barton D. H. R., Crich D., Løbberding A., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329.

¹¹⁴ Zard S. Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672.

primaire (e.g. éthyle ou néopentyle), ou encore aryle qui conduirait à la formation d'un radical haut en énergie s'est imposée comme une évidence ; du côté du soufre, tout subsistant secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé conduira à une fragmentation exclusive de son côté.

La richesse de cette chimie provient en fait de la réaction entre le radical issu de cette fragmentation et le xanthate qui conduit à un radical symétrique dont l'évolution ne peut se faire que selon deux voies : soit la liaison C-S se rompt, redonnant au système son état initial, soit la liaison C-O se rompt pour produire un radical primaire très haut en énergie, ce qui est particulièrement défavorisé.

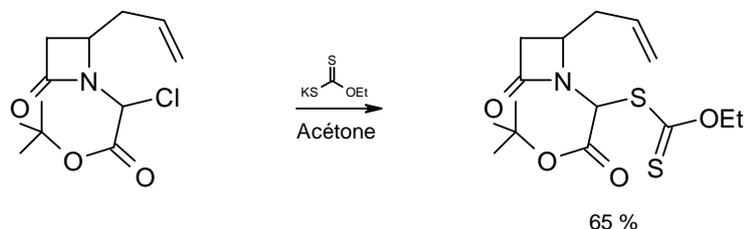


Le xanthate se comporte donc comme un réservoir de radicaux qui permet des réactions qui ne seraient pas normalement possibles, comme par exemple l'addition du radical sur une oléfine non activée. En effet, à chaque instant, le radical $R\cdot$ peut s'additionner soit sur le xanthate, soit sur l'oléfine dans des proportions qui dépendent de la différence d'énergie d'activation des deux processus. Après addition sur le xanthate, il n'est d'autre évolution possible que le retour en arrière, par contre, le radical formé après addition sur une oléfine peut s'additionner sur un nouveau xanthate dont le devenir est soit de revenir à la situation antérieure, soit de conduire à un nouveau xanthate et au radical $R\cdot$ qui propage la chaîne radicalaire.

Ainsi, de proche en proche, le premier équilibre sera déplacé vers la formation d'un nouveau xanthate, dès lors que le radical $R\cdot$ est plus stable que le radical adduit après son addition sur une oléfine, qui pourra par la suite être utilisé dans de nombreuses réactions. Un des avantages majeurs de cette méthode est qu'elle ne nécessite l'utilisation d'aucun métal lourd et qu'elle conduit à la formation d'un composé possédant une fonctionnalité utilisable en synthèse.

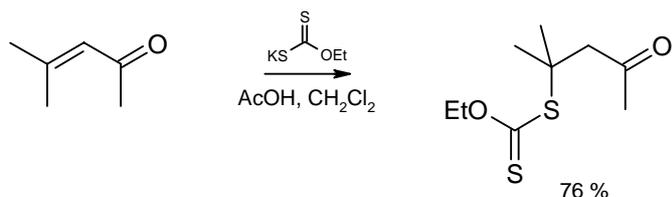
La synthèse de cette catégorie de xanthates est relativement simple et efficace. Nous venons d'en découvrir une des grandes voies, par addition d'un xanthate sur une oléfine, les deux autres reposant sur l'utilisation de l'*O*-éthylxanthogénate de potassium, sel commercial et peu onéreux. Le choix de l'une ou de l'autre des méthodes dépend principalement du radical que l'on souhaite engendrer et par conséquent du substituant à introduire sur l'atome de soufre.

Comme nous l'avons déjà dit, le xanthogénate de potassium est un sel commercial et peu onéreux. Son substituant éthyle du côté de l'oxygène en fait un outil précieux pour la synthèse des xanthates qui nous intéressent, et le site réactif, du type thiolate, étant particulièrement nucléophile, se révèle particulièrement efficace pour synthétiser les xanthates primaires ou secondaires par une simple substitution nucléophile¹¹⁵.



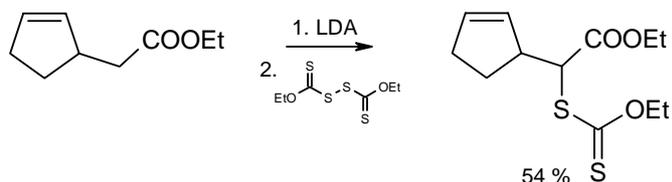
Cette méthode présente toutefois les inconvénients de la substitution nucléophile, en particulier la quasi-impossibilité d'obtenir un xanthate tertiaire par cette voie, ou le risque d'élimination du fait de la basicité élevée de ce sel.

L'acide xanthique correspondant s'est révélé capable d'induire une addition de Michael sur divers systèmes α,β -insaturés permettant ainsi d'obtenir d'une manière simple et efficace des xanthates tertiaires¹¹⁶.



Un des problèmes de cette méthode est qu'elle nécessite un milieu acide pour éviter la rétroaddition de Michael. L'acide xanthique se décomposant spontanément, il est nécessaire que la réaction soit rapide, ce qui limite les substrats utilisables dans cette voie.

La dernière grande voie d'accès aux xanthates repose sur l'utilisation d'un bis-xanthate, facilement obtenu par oxydation du xanthogénate commercial par l'iode. Attaqué par un carbanion, le pont disulfure du bis-xanthate s'ouvre pour conduire de manière simple et efficace à des xanthates primaires, secondaires ou tertiaires dès lors qu'il est possible de engendrer l'anion correspondant¹¹⁷.



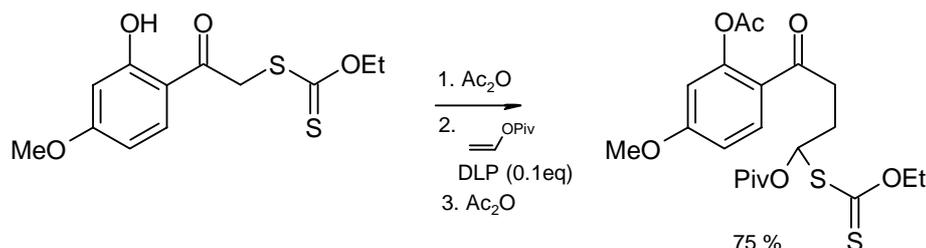
¹¹⁵ On se reportera par exemple à Boiteau L., Boivin J., Quiclet-Sire B., Saunier J.-B., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.

¹¹⁶ Binot G., Quiclet-Sire B., Saleh T., Zard S. Z. *Synlett*, **2003**, 382.

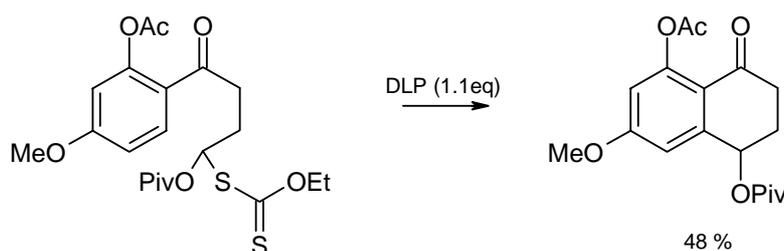
¹¹⁷ Maslak V., Čeković Ž., Saičić R. N. *Synlett* **1998**, 1435.

L'avantage majeur de cette méthode est qu'elle peut facilement être étendue à d'autres anions que les anions carbonés, comme nous le verrons par la suite. Il faut toutefois noter que le xanthate formé est souvent plus acide que le composé initial nécessitant des conditions d'addition inverse afin d'éviter la polysubstitution.

La chimie de ce type de xanthate a été éprouvée avec succès au laboratoire au cours des vingt dernières années, explorant les divers aspects de celle-ci. Comme prédit lors de leur conception, l'addition radicalaire sur des oléfines, même externes, peu réactives vis-à-vis de celle-ci a été un de leurs succès majeurs¹¹⁸.



Le produit de la réaction étant également un xanthate, celui-ci peut être, à son tour, engagé dans une réaction, par exemple de cyclisation sur un aromatique.

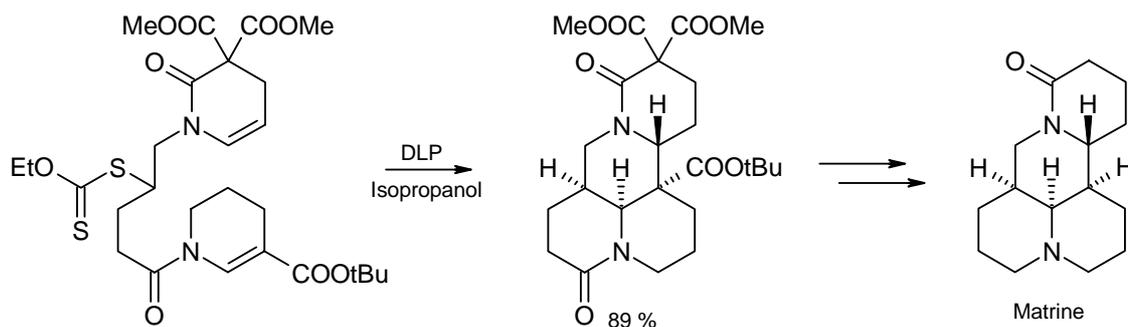


Dans ce dernier exemple, une quantité stoechiométrique de DLP a été utilisée pour engendrer le radical qui ensuite cyclise sur le composé aromatique, l'adduit radicalaire intermédiaire, non aromatique, est oxydé par le DLP pour conduire au composé cyclique aromatique. La réaction n'étant pas en chaîne, une quantité stoechiométrique d'amorceur est par conséquent nécessaire pour la mener à son terme.

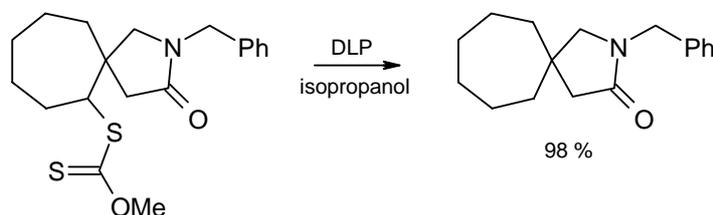
Les cyclisations radicalaires sont souvent confinées à la formation de cycles à cinq ou six chaînons selon des processus 5-*exo* ou 6-*exo* favorisés par la cinétique. Cette possibilité a été mise en œuvre pour la formation de deux cycles à six chaînons lors de la synthèse de la matrine¹¹⁹.

¹¹⁸ A titre d'exemple : Cordero-Vargas A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3717.

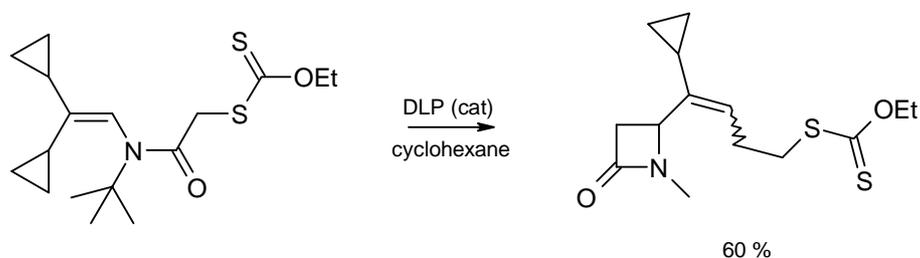
¹¹⁹ Boiteau L., Boivin J., Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128.



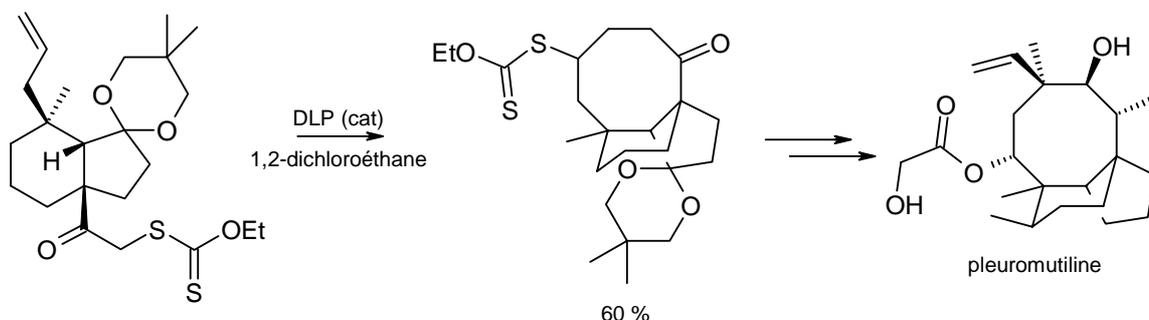
Cet exemple nous permet de citer la réduction du xanthate qui peut être effectuée d'une manière particulièrement efficace sans intervention de métaux lourds, par le DLP en présence d'isopropanol¹²⁰ agissant en tant que donneur de proton. La réduction du xanthate peut aussi être effectuée par des hydrures d'étain, avec des rendements souvent comparables ou supérieurs.



Un autre des avantages des xanthes est qu'ils permettent des cyclisations habituellement difficiles par voie radicalaire, pour ne pas dire impossibles, en particulier, nous pouvons noter la formation de cycles à quatre chaînons¹¹⁵,



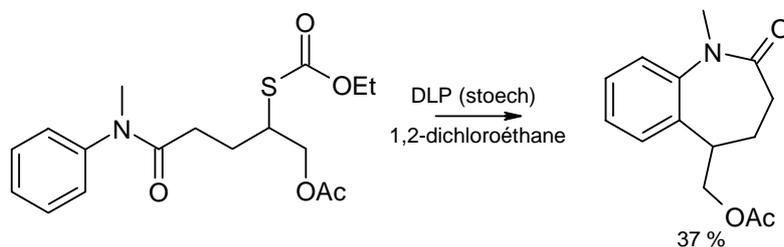
à sept ou huit¹²¹ chaînons



¹²⁰ Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

¹²¹ Bacqué E., Pautrat F., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 325.

ou encore des cyclisations sur des systèmes aromatiques pour conduire à des indolines¹²² (cycles à cinq chaînons), des tétralones¹²³ (cycles à six chaînons) ou des benzazépinones¹²⁴ (cycles à sept chaînons).



Les exemples précédents nous ont permis d'exposer la richesse et la diversité de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe, aussi bien pour former des liaisons carbone-carbone intramoléculeaires qu'intermoléculeaires. Nous allons à présent voir comme la chimie des xanthates a pu être transposée à la chimie des radicaux amidyles.

¹²² Ly T. M., Quiclet-Sire B., Sortais B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

¹²³ Liard A., Quiclet-Sire B., Saicic R. N., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759

¹²⁴ Kaoudi T., Quiclet-Sire B., Seguin S., Zard S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 721.

3. Les xanthates au secours des radicaux amidyles

Afin de pouvoir être extensivement utilisés en synthèse, il est nécessaire de pouvoir engendrer facilement des radicaux amidyles. Comme nous l'avons vu précédemment, les précurseurs à la disposition du chimiste organicien sont peu nombreux et souvent instables. Les benzoates d'acides hydroxamiques se sont montrés particulièrement efficaces en tant que précurseurs, mais leur mise en œuvre nécessite l'utilisation d'hydrures d'étain, ce qui proscrit leur utilisation dans l'industrie pharmaceutique.

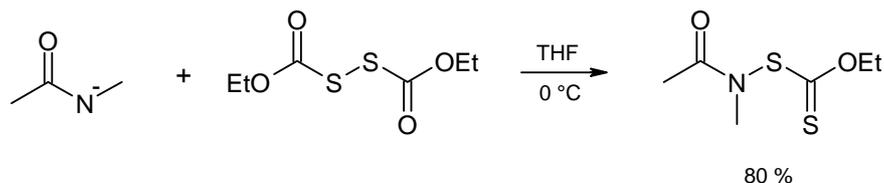
De plus, contrairement au cas des radicaux iminyles, les vitesses de cyclisation et de transfert d'hydrogène se sont révélées être relativement proches. Cela impose un ajout extrêmement lent de l'hydrure d'étain au milieu, afin que ce dernier soit toujours présent en très faible quantité de façon à réduire au maximum la vitesse du transfert d'hydrogène pour laisser le temps à la cyclisation de se faire, compliquant d'autant la mise en œuvre pratique de la manipulation.

Devant ces limitations, il est apparu nécessaire de développer des méthodes de génération de radicaux amidyles n'utilisant pas de conditions réductrices. L'idée d'étendre l'utilisation des xanthates, dont l'efficacité a été maintes fois prouvée dans le cas des radicaux carbonés, s'est alors manifestée. Deux voies sont alors possibles.

3.1. La voie des N-xanthates d'amides¹²⁵

La synthèse des précurseurs nécessaires à la mise en œuvre de cette méthode s'est révélée dans un premier temps particulièrement délicate. En effet, même si l'utilisation de bis-xanthate était acquise compte tenu de l'instabilité des xanthates d'amines qui auraient pu être utilisés pour la synthèse des amides correspondants¹²⁶ ou du chlorure de xanthyle¹²⁷ qui auraient pu être condensé sur un amidure, les premiers essais se sont révélés décevants puisqu'ils ont conduit à un milieu réactionnel particulièrement foncé dégageant une forte odeur de soufre, témoignant de la destruction du produit.

La solution trouvée a consisté à procéder par addition inverse. Une solution d'amidure de sodium, obtenue en chauffant au reflux du THF l'amide correspondant en présence d'hydrure de sodium, est ajoutée lentement sur une solution de bis-xanthate maintenue à 0 °C pour conduire de manière efficace et propre au xanthate d'amide désiré avec un très bon rendement.



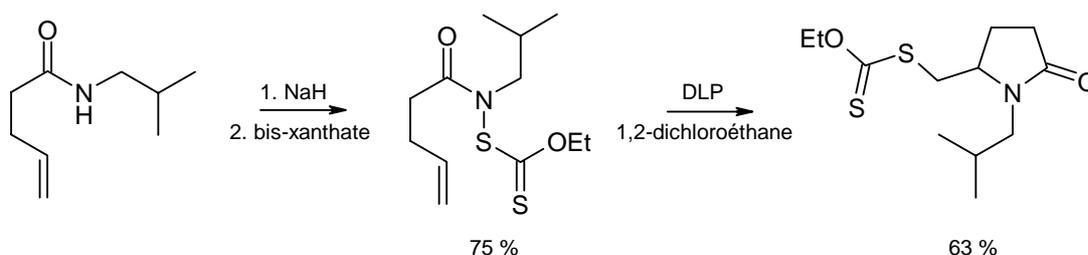
¹²⁵ Gagosz F., Moutrille C., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.

¹²⁶ Makosza M., Bialecki M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4878.

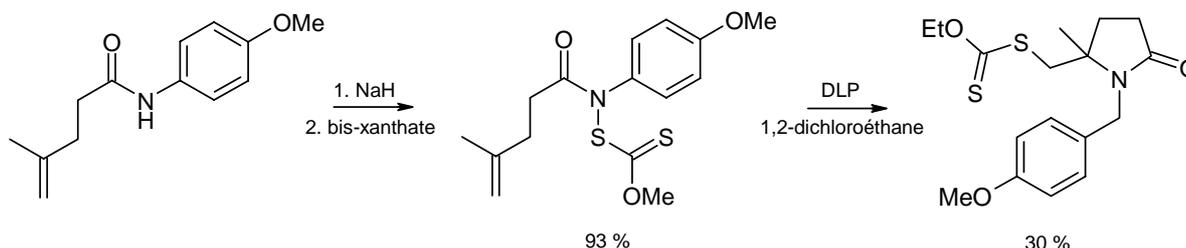
¹²⁷ Schroll A. L., Eastep S. J., Barany G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1475.

Une méthode simple et efficace de génération des xanthates d'amides ayant été mise au point, il restait à synthétiser des composés possédant une insaturation convenablement placée et à tester leur aptitude à réaliser les cyclisations que l'on pouvait espérer.

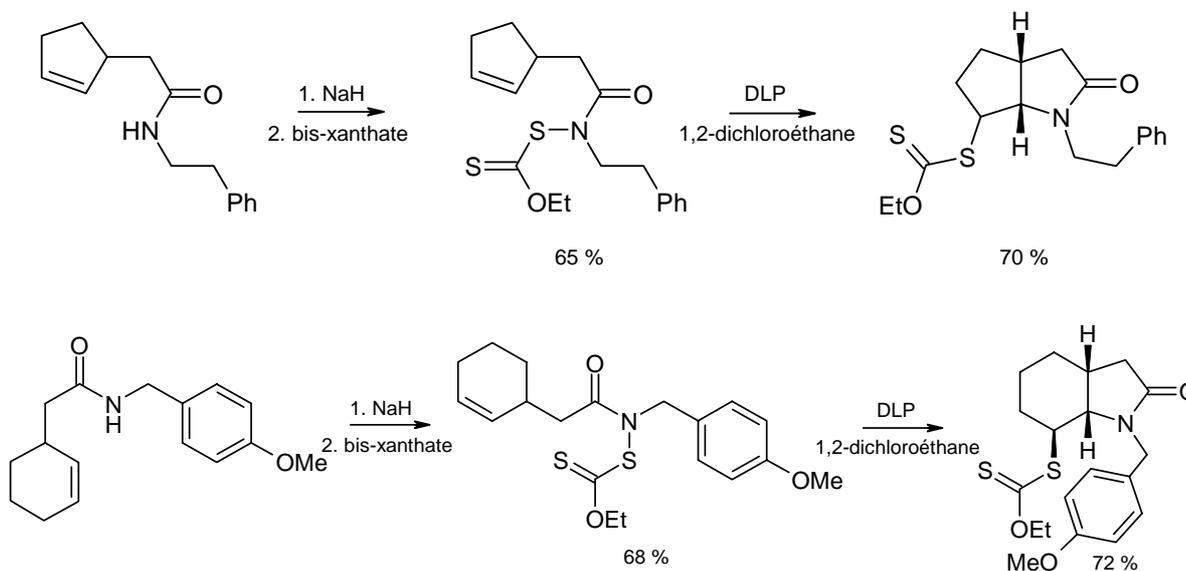
Divers xanthates ont ainsi été préparés et ont conduit à la formation, selon un processus 5-*exo*, de pyrrolidinones substituées avec de bons rendements, possédant de plus une fonction xanthate permettant leur utilisation ultérieure pour de nouveaux processus radicalaires, ou non.



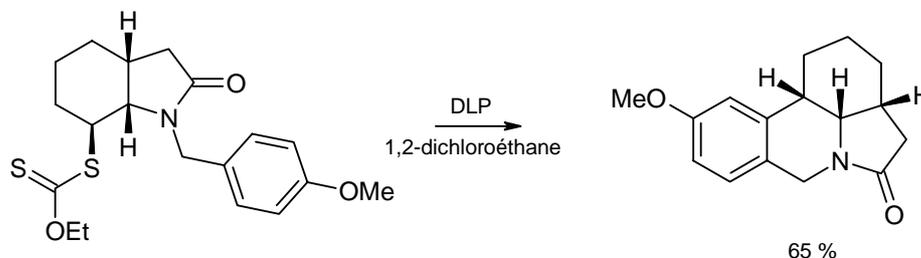
Une tentative pour conduire à une cyclisation 6-*endo* a été entreprise en encombrant par un méthyle la position 5, mais celle-ci s'est soldée par l'obtention du produit de cyclisation 5-*exo* avec un rendement médiocre, laissant supposer que les radicaux amidyles engendrés par cette voie ne sont pas assez réactifs pour réaliser une cyclisation 6-*endo*.



La formation de composés bicycliques 5-5 ou 5-6 dont la stéréochimie *cis* de la jonction de cycle est contrôlée est également possible par cette voie.

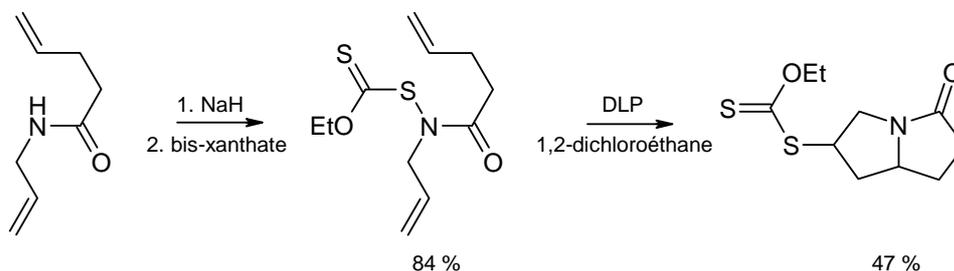


Dans ce dernier cas, le produit de cyclisation a été remis en présence d'un équivalent de DLP au reflux du 1,2-dichloroéthane et a conduit avec un bon rendement à la formation d'un tétracycle possédant le squelette galanthane retrouvé notamment dans les alcaloïdes de la famille des *Amarylidaceae*, dont la lycorine. Il est à noter que cette transformation peut être réalisée en une seule étape par ajout graduel, jusqu'à l'équivalent, de DLP à une solution du xanthate d'amide correspondant avec un rendement de 65 %.



Par contre, une tentative directe de cyclisation d'un radical amidyle sur un cycle aromatique s'est soldée par un échec prévisible du fait de l'électrophilie du radical défavorisant ce type de réaction.

Des composés possédant un azote en jonction de cycle ont également pu être obtenus par une cascade radicalaire sans pour autant avoir pu déterminer si cette dernière s'était déroulée en une seule ou en deux étapes.



Comme nous venons de le voir, cette méthode permet un accès général, facile et efficace à des pyrrolidinones diversément substituées et ce, sans utiliser de sels de métaux lourds, illustrant une nouvelle fois toute la puissance de la chimie des xanthates.

3.2. La voie des xanthates d'acides hydroxamiques

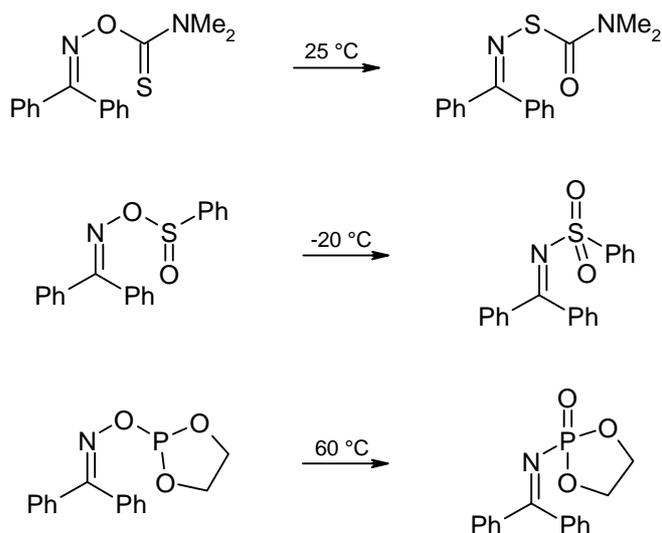
La seconde solution consiste à utiliser des xanthates du type Barton-McCombie. Cette voie nous a paru prometteuse du fait des résultats déjà exploités au laboratoire sur leurs analogues iminyles¹²⁸, ainsi que d'après des travaux publiés par Hudson montrant un comportement similaire des thiocarbamates d'oximes et d'acides hydroxamiques¹²⁹.

¹²⁸ Gagosz F., Zard S. Z. *Synlett* **1999**, 1978.

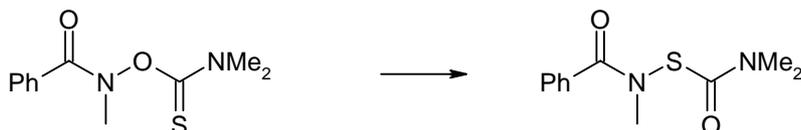
¹²⁹ Ankers W. B., Brown C., Hudson R. F., Lawson A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1978**, 127.

3.2.1. Les travaux de Hudson et de Weinreb

Au cours des années 1970, l'étude du réarrangement des thiocarbamates¹³⁰, des sulfinyles¹³¹ et des phosphinyles¹³² d'oxime a montré que la rupture homolytique de la liaison N-O permettait d'engendrer des radicaux iminyles qui se recombinaient dans une cage de solvant pour conduire aux thiocarbimines, aux sulfonimines ou aux phosphonimines correspondantes.



Devant ces résultats, des études similaires ont été conduites sur leurs analogues dérivés d'amides¹²⁹ qui ont permis de mettre en évidence le même type de réarrangement.



Ces travaux ont été repris au cours de ces dernières années par Weinreb qui a développé une méthode simple et efficace de génération de radicaux amidyles à l'aide de sulfinyles⁹⁸ ou de phosphinyles^{99,100} d'hydroxamyles, ainsi que leur utilisation en synthèse.

Compte tenu des résultats précédemment obtenus au laboratoire sur les radicaux iminyles, il est apparu intéressant d'étudier la génération de radicaux amidyles ainsi que leur éventuelle cyclisation, qui pourrait conduire à la formation de pyrrolidinones, à partir de précurseurs de structure similaire aux thiocarbamates, les xanthates d'hydroxamyles.

¹³⁰ Brown C., Hudson R. F., Lawson A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6500.

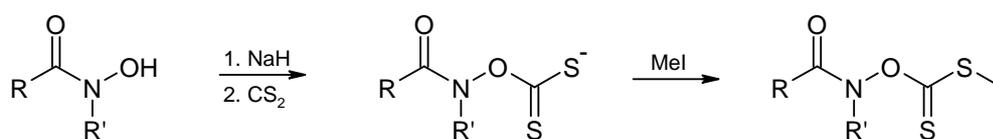
¹³¹ Hudson R. F., Record K. A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 831.

¹³² Brown C., Hudson R. F., Maron A., Record K.A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 663.

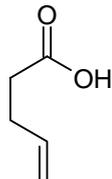
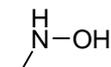
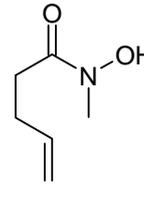
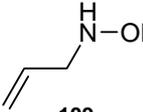
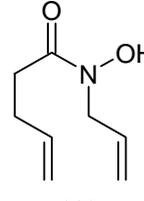
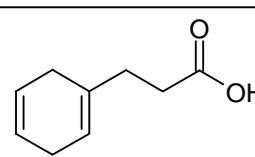
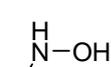
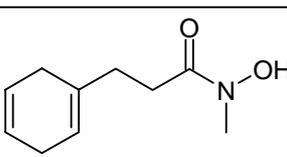
3.2.2. Synthèse des précurseurs

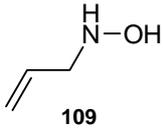
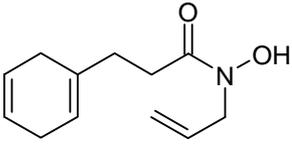
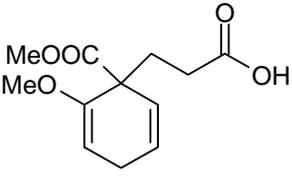
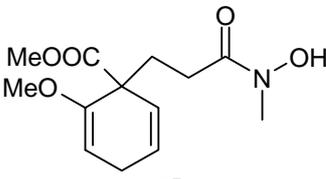
La méthode choisie pour synthétiser nos précurseurs se fonde sur la synthèse des xanthates mise au point par Barton et McCombie. L'acidité relative du groupe hydroxyle de l'acide hydroxamique ($pK_a = 9$) pourrait permettre d'utiliser des bases comme les amines, mais notre choix s'est porté sur les hydrures alcalins (sodium en particulier) produisant moins de sous-produits.

La synthèse des xanthates d'acides hydroxamiques est réalisée par le traitement d'un acide hydroxamique par l'hydrure de sodium dans le THF à 0 °C, puis, lorsque le dégagement gazeux a cessé, du disulfure de carbone est ajouté. La solution prend alors une couleur jaune lumineuse. De l'iodure de méthyle est alors ajouté conduisant à l'apparition d'un précipité d'iodure de sodium et à une décoloration de la solution.



La synthèse des acides hydroxamiques a été effectuée par activation de l'acide correspondant à l'aide de chloroformiate d'isobutyle en présence de triéthylamine, suivi de l'addition de l'hydroxylamine *N*-méthylée ou *N*-allylée. Les acides hydroxamiques ont ensuite été purifiés par chromatographie sur gel de silice, les rendements moyens s'expliquant par la propension de ces composés à traîner sur la colonne, rendant leur détection finale difficile. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant.

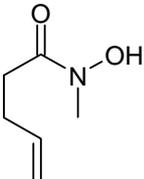
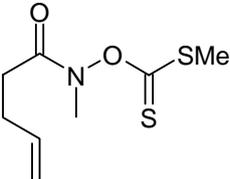
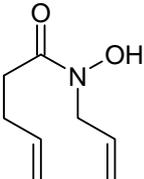
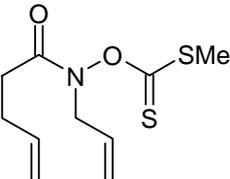
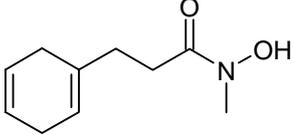
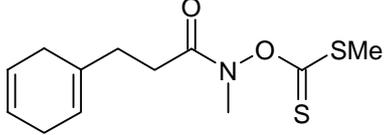
Acide	Hydroxylamine	Produit	Rendement
		 301	55 %
	 109	 302	70 %
 101		 303	60 %

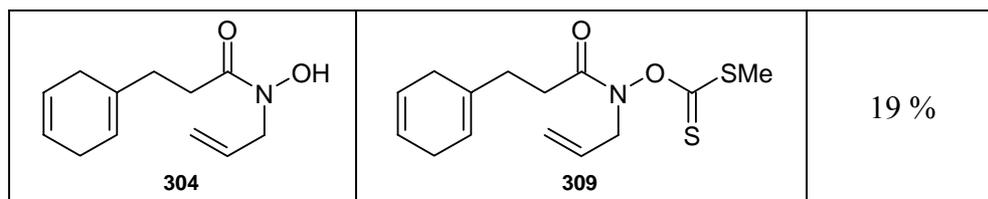
	 <p>109</p>	 <p>304</p>	65 %
 <p>110</p>		 <p>305</p>	72 %

Même si la préparation des xanthates peut paraître relativement simple, elle nous a toutefois posé quelques problèmes.

La réaction, suivie par CCM, semblait montrer la formation de nombreux produits. L'utilisation de disulfure de carbone fraîchement distillé et en plaçant le milieu réactionnel à l'abri de la lumière a permis d'obtenir proprement le xanthate d'acide hydroxamique.

Après concentration sous pression réduite et filtration rapide sur gel de silice, plusieurs produits ont été isolés, dont le xanthate précédemment apparu propre. Nous n'avons pas réussi à déterminer si la dégradation du produit s'était déroulée pendant la phase de concentration ou sur le gel de silice, voire les deux. Cette méthode nous a néanmoins permis d'obtenir les xanthates d'acides hydroxamiques avec des rendements modestes.

Acide hydroxamique	Xanthate	Rendement
 <p>301</p>	 <p>306</p>	23 %
 <p>302</p>	 <p>307</p>	16 %
 <p>303</p>	 <p>308</p>	22 %



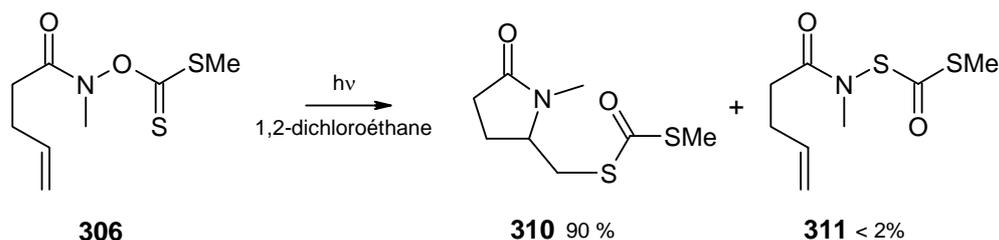
Malgré ces faibles rendements, la facilité d'obtention des acides hydroxamiques nous a permis de travailler sur des quantités importantes, de manière à avoir à notre disposition une quantité de xanthate significative pour pouvoir poursuivre nos travaux de cyclisation.

3.2.3. Etude des cyclisations

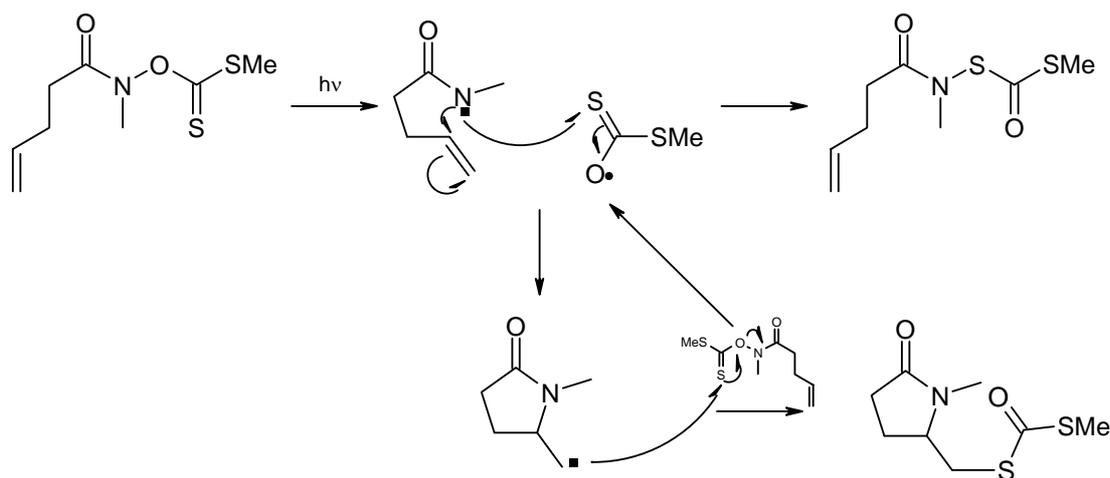
Les résultats précédemment obtenus au laboratoire sur les xanthates d'oxime nous ont conduit à nous tourner vers la voie de l'activation photochimique qui s'est révélée particulièrement propre et efficace.

La source de rayonnement utilisée est une lampe Osram Xénophote HLX 250W émettant principalement dans le visible. La puissance de la lampe impose de recourir à un système de refroidissement englobant le milieu réactionnel afin d'éviter au maximum le réarrangement thermique décrit par Hudson. La verrerie et l'eau étant opaques aux radiations ultra-violettes, leur influence peut ainsi être négligée, ce qui peut probablement expliquer l'absence de réactivité du composé issu du réarrangement en cage.

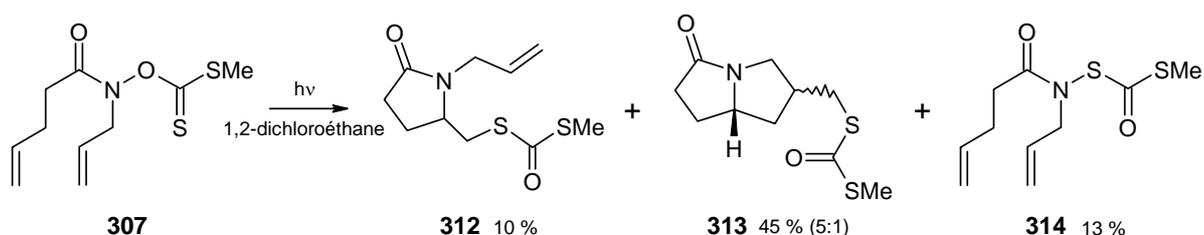
Le premier essai de cyclisation a été effectué sur le composé **306**. Dissous dans le 1,2-dichloroéthane sous argon et irradié, aucune évolution n'était plus constatée après une quinzaine de minutes. L'étude du milieu réactionnel a montré la présence de deux produits dont le composé issu de la cyclisation du radical amidyle selon un processus *5-exo*, isolé avec un rendement de 90 %. Le second composé, isolé avec un rendement inférieur à 2 % semble correspondre au produit de réarrangement du xanthate.



Ce résultat permet de conclure à la formation d'un radical amidyle par photolyse de la liaison N-O qui ensuite peut soit se recombiner à l'intérieur de sa cage de solvant sur l'un des deux pôles disponibles du dithiocarbonate, soit réagir sur l'oléfine présente dans la molécule produisant un radical carboné, qui peut, à son tour s'additionner sur un thiocarbonyle pour propager la chaîne radicalaire. Le produit de réarrangement du xanthate peut aussi provenir, bien que les probabilités soient faibles, d'un processus sigmatropique [1,3] thermique¹²⁹ qui concurrencerait alors la voie radicalaire.

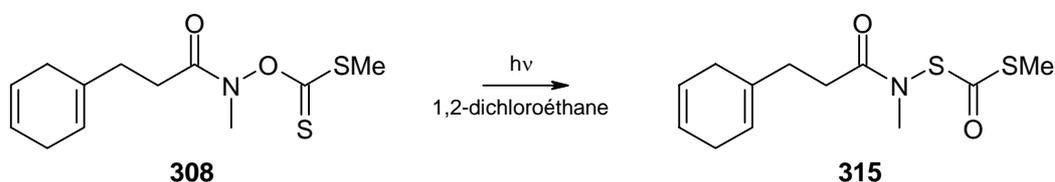


Devant ce résultat encourageant, nous avons essayé de voir si une cascade radicalaire pouvait être réalisée par cette méthode. Une solution du composé **307** dans le 1,2-dichloroéthane a ainsi été soumise à une irradiation qui a conduit à la formation d'un mélange de produits.



La formation majoritaire du composé bicyclique montre que la capture du radical par le radical xanthyle est irréversible et que le transfert de xanthate se fait avec une vitesse moindre, mais du même ordre de grandeur, que la seconde cyclisation.

Nous avons poursuivi notre étude par l'étude de l'influence de l'encombrement sur la position 5 grâce au composé **308**. Irradié en solution dans le 1,2-dichloroéthane, aucune évolution n'a été détectée par chromatographie sur couche mince et une étude RMN ^{13}C a montré que le composé **308** s'était entièrement réarrangé.



Cet exemple permet de montrer que la cyclisation selon un processus 5-*exo* sur un carbone trisubstitué, tout comme le processus 6-*endo*, est plus lent que le réarrangement en cage de paire de radicaux. Une autre explication plausible est que le radical tertiaire formé par la cyclisation 6-*endo* n'est pas assez réactif pour propager la chaîne induisant la réouverture du cycle. Devant ce résultat, nous n'avons pas étudié la réaction du composé **309**.

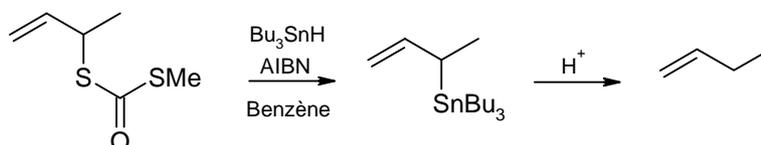
Ces exemples nous ont permis de montrer la possibilité de formation de pyrrolidinones de manière simple, propre, efficace et rapide (la plupart des réactions sont réalisées en moins de trente minutes) mais aussi des pyrrolizidinones. Par contre, pour pouvoir se réaliser, il faut que la cyclisation soit plus rapide que le réarrangement du précurseur, ce qui implique la nécessité d'un processus 5-*exo* sur un carbone peu encombré.

3.2.4. Extensions de la méthode

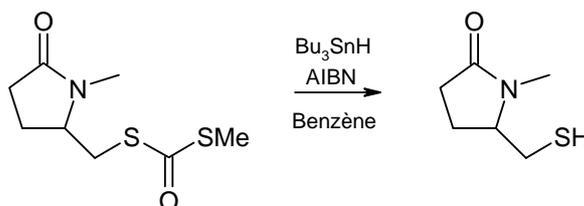
La plupart des réactions des xanthates par transfert de groupe conduisent à un dithiocarbonate possédant une fonction thiocarbonyle qui est particulièrement intéressante du point de vue synthétique en ouvrant la possibilité de le réduire en utilisant, ou non, des hydrures de métaux lourds, de les reprendre dans de nouvelles réactions radicalaires ou de l'hydrolyser pour tirer les avantages de la chimie des thiols.

Dans notre cas, le xanthate formé possède une fonction carbonyle, ce qui limite grandement les possibilités synthétiques d'un tel groupe. Nous avons donc entrepris de voir comment nous pourrions le rendre plus attractif en synthèse.

Dans un premier temps, nous avons essayé de le réduire. Si de nombreux exemples de réductions de xanthates par les hydrures d'étain ou d'autres sources d'hydrures n'utilisant pas de métaux lourds (comme le système DLP/isopropanol) sont décrits sur des systèmes possédant une fonction thiocarbonyle, il n'en est pas de même pour ceux possédant une fonction carbonyle. A notre connaissance, un seul cas de réduction efficace a été décrit dans la littérature¹³³, où le xanthate était en position allylique, ce qui jouait un rôle fondamental pour le déroulement de la réaction.



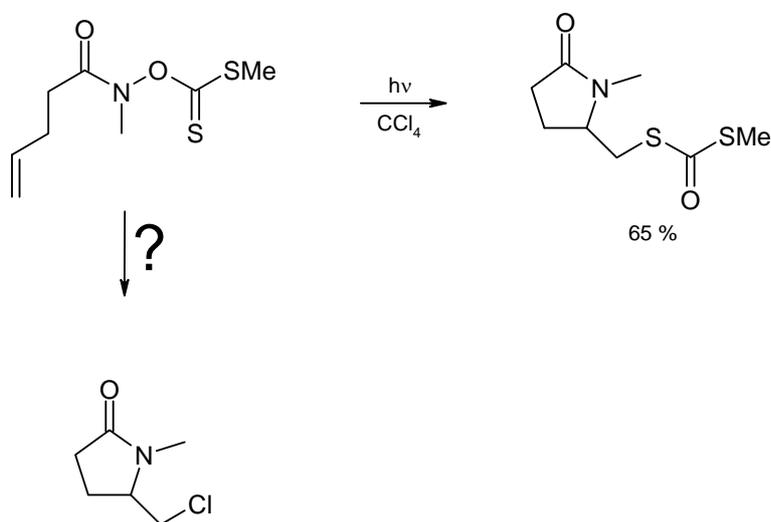
Nous avons néanmoins essayé de placer nos xanthates en présence d'un amorceur radicalaire et d'hydrure de tributylétain au reflux du benzène. Il en a résulté la formation d'un composé nauséabond et la disparition complète du xanthate. N'ayant pas réussi à identifier le composé formé au milieu des reliquats d'étain, nous avons supposé que le xanthate s'était hydrolysé en présence d'hydroxydes d'étain¹³⁴, pour conduire au sulfure correspondant.



¹³³ Ueno Y., Sano H, Okawara M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1767.

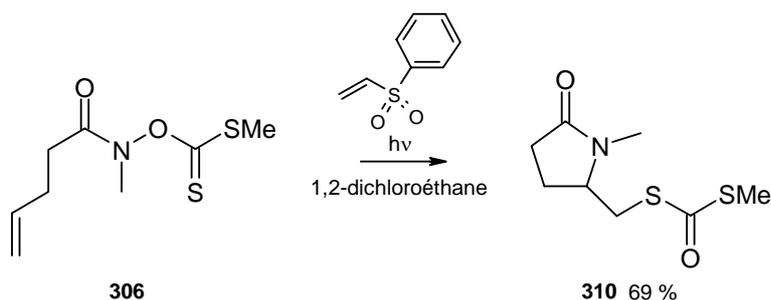
¹³⁴ Ferris A. F., Schutz B. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 201.

Devant ce premier échec, nous avons essayé de substituer le xanthate au cours de la réaction, en entretenant la chaîne radicalaire par le biais d'un autre composé, le tétrachlorure de carbone. Le résultat s'est révélé mitigé puisque nous n'avons réussi qu'à isoler 65 % du xanthate cyclisé, sans pouvoir déterminer si la différence de rendement avec notre expérience liminaire était due à aux incertitudes expérimentales ou à la formation d'un produit de cyclisation chloré que nous n'avons pas réussi à détecter.



Pour finir, nous avons tenté de piéger le radical carboné formé après cyclisation par une oléfine externe. Le radical amidyle étant de nature électrophile, et les radicaux carbonés classiquement nucléophiles, nous avons fait prévaloir le caractère nucléophile du radical carboné sur lequel doit réagir notre oléfine, et par conséquent choisi de le placer en présence d'une oléfine électrophile, la phénylvinylsulfone.

Le composé **306**, irradié en présence de deux équivalents de phénylvinylsulfone, conduit à la formation du produit de cyclisation **310** avec un rendement de 69 %. Les sulfones étant classiquement visibles sur CCM par révélation aux UV, nous n'avons pas noté la formation d'un produit d'addition.



4. Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons pu montrer une nouvelle classe de précurseurs de radicaux amidyles, ainsi que leurs capacités pour la synthèse des pyrrolidinones et des pyrrolizidinones.

Cette nouvelle méthode vient s'ajouter à l'éventail des possibilités, mais pour l'instant nécessite d'être optimisée, en particulier lors de la synthèse du xanthate dont les rendements au cours de nos travaux ont été plafonnés à 25 %. Seuls quelques exemples de cyclisation ont été réalisés et d'autres exemples doivent être mis en œuvre afin de conclure quant à la généralité de la méthode. L'essai de propagation de chaîne utilisant le tétrachlorure de carbone devrait être repris en utilisant le bromotrichlorométhane, meilleur agent de propagation. Enfin, des essais d'addition sur le radical carboné issu de la cyclisation du radical amidyle utilisant des oléfines à caractère nucléophile devrait être essayée, afin de réfuter ou non un effet inductif, certes peu probable, du groupe amide.

Quatrième Chapitre

Sur le bord du chemin, une pervenche...

Vers l'aspidospermidine

Sur le bord du chemin, une pervenche... *Vers l'aspidospermidine*



Pervenche de Madagascar

L'allongement de la durée de vie ainsi que les pollutions de natures diverses induisent une augmentation du nombre des pathologies, au premier lieu duquel se trouve le cancer. Devenu une priorité nationale, le traitement de ces derniers revêt un défi, aussi bien pour le médecin, qui devra trouver le protocole le plus efficace en évitant au maximum les effets secondaires indésirables, que pour le chimiste qui, dans un premier temps isolera de nouvelles molécules, et dans un second temps, se devra de réaliser une synthèse efficace des molécules s'étant avérées particulièrement intéressantes du point de vue clinique.

La nature est sans aucun doute le meilleur réservoir de nouvelles molécules actives¹³⁵. Parmi les molécules isolées, de nombreuses sont cytotoxiques, mais il est nécessaire de discriminer celles qui seront plus ou moins spécifiques de la cellule cancéreuse des autres qui ne pourront être utilisées du fait de leur toxicité générale. Les rendements d'extraction sont relativement faibles, voire très faibles, et il est ainsi particulièrement intéressant de pouvoir obtenir de grandes quantités des molécules actives, dans un premier temps afin de réaliser les tests cliniques nécessaires à leur commercialisation, et dans un second temps afin de permettre cette dernière.

Les molécules actives isolées possèdent souvent une structure complexe réalisant ainsi un défi pour le chimiste organicien qui s'efforcera de réaliser d'une manière efficace et, si possible, énantiosélective de ces principes. Le développement de ces synthèses permet souvent l'introduction de modifications structurales et/ou fonctionnelles, ouvrant la voie à la

¹³⁵ Potier P., Chast F. *Le Magasin du Bon Dieu*, Lattès, Paris, 2001.

réalisation d'un criblage qui a parfois permis de découvrir une molécule tout aussi active mais possédant des effets secondaires moindres.

Les étiologies cancéreuses sont diverses, mais dans certains cas bien documentées, le traitement étant alors facilité. Ainsi, certains cancers sont traités de manière préventive par des antiviraux avec un taux de succès quasi-complet. Une fois la tumeur cancéreuse installée, le traitement est plus complexe et nécessite de discriminer d'une manière extrêmement efficace les cellules saines des cellules cancéreuses. De par leur nature, la cellule cancéreuse échappe aux mécanismes de régulation classique de la vie cellulaire, ainsi, elle ne répond pas aux signaux d'apoptose envoyés par les cellules saines voisines, et se divise relativement rapidement, ce qui est la base des principaux traitements anti-cancéreux.

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de ce type de molécules, nous nous proposons dans un premier temps de décrire la cellule et son cycle de vie.

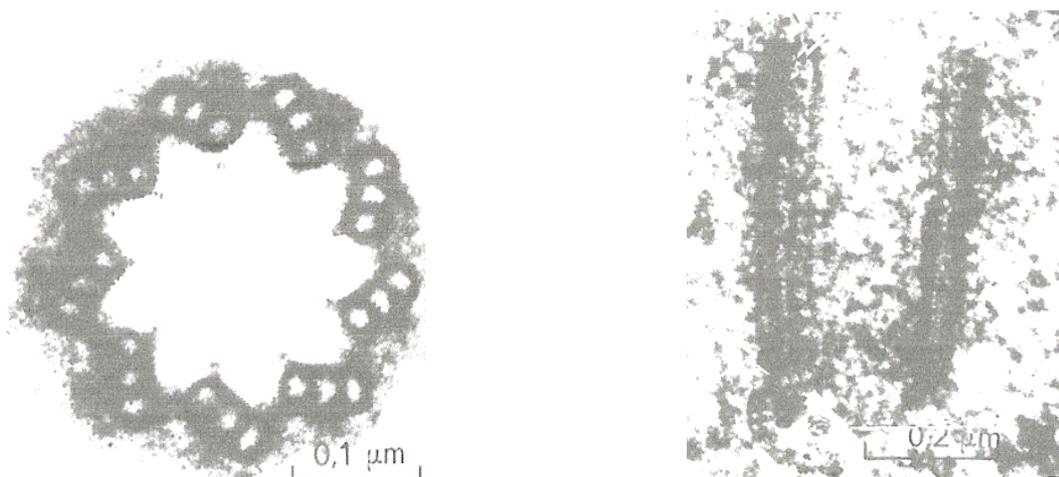
1. La vie d'une cellule¹³⁶

La vie d'une cellule commence par la division de sa cellule mère et finit soit par sa mort, soit par sa division conduisant la formation de deux cellules filles, normalement identiques à la cellule mère. Afin de permettre cette division, une structure particulière de la cellule, les microtubules que nous allons décrire dans la section suivante, est essentielle.

1.1 Les microtubules

Les microtubules constituent une partie du squelette de la cellule, ou cytosquelette, et jouent un rôle majeur tout au long de la vie cellulaire.

Un organe cellulaire très important pour l'organisation des microtubules est le centrosome (ou MTOC *MicroTubule Organizing Center*). Formé de deux centrioles, des cylindres de 0.15 à 0.25 μm de diamètre et 0.3 à 0.7 μm de longueur, eux-mêmes formés de neuf triplets de microtubules, il est entouré d'une masse granulaire dans lequel vient s'enchâsser l'extrémité négative des microtubules, sans jamais atteindre les centrioles dont le rôle exact n'est pas connu et qui sont absents des centrosomes des cellules végétales.

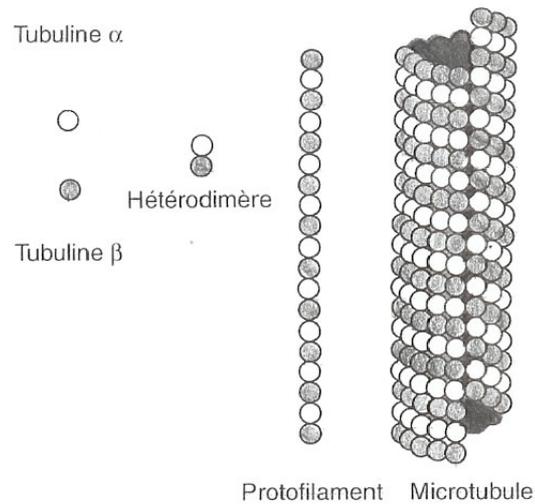


Centriole selon deux coupes orthogonales

D'un point de vue chimique, les microtubules sont de longs polymères rigides d'hétérodimères de tubuline $\alpha\beta$, qui possèdent une extrémité positive distale (ammonium), proche de la membrane cellulaire, et une extrémité négative (carboxylate) qui s'enchâsse dans le centrosome. Les microtubules, comme leur nom l'indique, se présentent sous forme d'un cylindre creux d'un diamètre externe relativement uniforme, composé d'une paroi dense, épaisse de 5 nm, et d'une cavité axiale plus claire de 14 nm de large, leur longueur atteint fréquemment plusieurs microns.

La paroi est formée de treize protofilaments de 5 nm de diamètre, parallèles et ayant la même polarité, associés latéralement les uns aux autres, assurant une alternance entre les tubulines α et β .

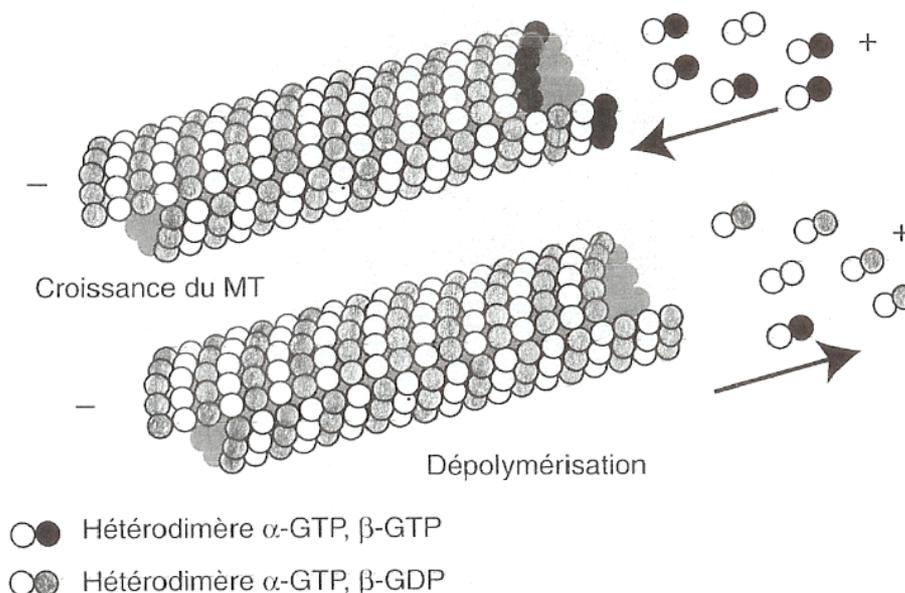
¹³⁶ M. Maillet, *Biologie cellulaire*, Masson, Paris, 2002



Les tubulines α et β existent dans toutes les cellules eucaryotes sous forme de monomères libres. Leurs concentrations cytoplasmiques est relativement constante grâce à un mécanisme d'autorégulation qui provoque leur synthèse dès que leurs concentrations diminuent, et l'inhibe dans le cas contraire. Les tubulines α et β s'associent en dimères d'un poids moléculaire allant de 110 à 120 kDa. Ces dimères forment ensuite dans un premier temps des protofilaments puis, par assemblage de ces derniers des microtubules.

Deux types de microtubules peuvent être distingués. Certains sont stables et participent à des structures complexes comme les centrioles, les flagelles, l'axonème des cils... d'autres sont labiles, se formant par polymérisation des tubulines et disparaissant par leur dépolymérisation au gré des besoins cellulaires, comme le montre les durées de vie moyennes des microtubules d'une dizaine de minutes comparée à celles des tubulines qui sont d'une vingtaine d'heures. C'est principalement ce dernier type qui participe au métabolisme de la cellule.

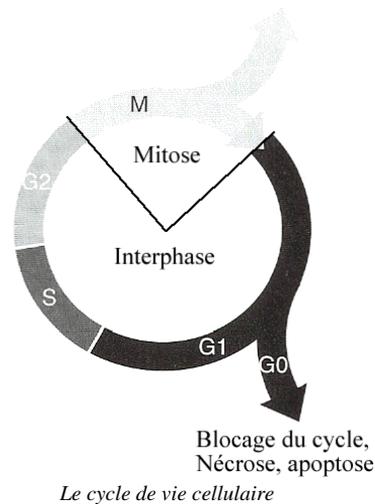
Le mécanisme de la polymérisation de la tubuline est relativement bien connu. *In vitro*, la présence d'ions magnésium Mg^{2+} et de Guanosine TriPhosphate (GTP) fournissant l'énergie nécessaire au processus est requise. Dans un premier temps, il se forme un anneau ouvert de tubuline d'une extrémité duquel débute la formation des protofilaments, constituant ainsi un microtubule ouvert. Une fois tous les protofilaments formés, la structure se referme pour former un petit microtubule qui sert alors de germe pour la suite de la polymérisation. *In vivo*, la situation est relativement différente, principalement du fait de la présence du centrosome qui induit la formation de l'amorce du microtubule (*nucléation*). La polymérisation se produit, comme précédemment, en présence d'ions Mg^{2+} et de GTP à partir des dimères de tubulines $\alpha\beta$, aux deux extrémités du microtubule, bien qu'elle soit plus rapide du côté positif. L'incorporation d'un dimère ne peut être réalisée que si la tubuline β a fixé une molécule de GTP. Ce motif n'est présent qu'à l'extrémité positive du microtubule, et le stabilise. La baisse de concentration locale en tubuline β -GTP couplé à une hausse de celle en tubuline β -GDP induit la dépolymérisation du microtubule. La longueur d'un microtubule dépend ainsi du rapport des vitesses de polymérisation et de dépolymérisation : si la première est supérieure, il s'allonge, dans le cas contraire, il se raccourcit, et si elles sont égales, il garde une taille fixe.



Les rôles des microtubules au sein de la cellule du fait de leur rigidité ou de leur longueur variable en fonction de l'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation sont nombreux : ils participent à la conservation de la forme de la cellule, de la structure membranaire, de divers organites intracellulaires (microtubules stables), permettent son mouvement global ainsi que celui des vacuoles d'endocytose ou des grains de sécrétion, ou des chromosomes lors de la mitose (microtubules labiles).

1.2. Le cycle cellulaire

Comme nous l'avons vu précédemment, la vie d'une cellule s'étend entre sa naissance, par division de sa cellule mère, à sa mort, par nécrose, impliquant un phénomène inflammatoire, par apoptose, ou par sa division. La vie cellulaire est par conséquent un phénomène cyclique dont la durée est extrêmement variable, allant de quelques heures pour les cellules embryonnaires, à une année pour les cellules hépatiques. Ce cycle est classiquement divisé en deux grands intervalles : l'interphase, et la mitose. La mitose est la phase de division cellulaire proprement dite. L'interphase, quant à elle, est l'intervalle entre deux mitoses et prépare la cellule à celle-ci.



1.2.1. L'interphase

L'interphase se découpe elle-même en trois phases G1, S et G2. La première est d'une durée extrêmement variable d'un type cellulaire à l'autre, et est notablement raccourcie dans le cas des cellules cancéreuses. Elle se divise en trois parties, la phase G1-pm (*post-mitose*), correspond à la mise en place des structures cellulaires après la mitose. Sa durée est fixe et d'environ trois heures. Ensuite, la cellule se différencie en synthétisant ses protéines spécifiques. A ce stade, elle décide si elle entre dans une phase de sommeil (G0) ou si elle entre dans un nouveau cycle cellulaire. Ce choix est dirigé par des facteurs internes ou externes (facteurs de croissance). Dans le cas où la cellule est entrée dans un nouveau cycle, une phase G1-ps (*post-synthèse*) se produit, au cours de laquelle la cellule double de taille et devient insensible aux facteurs de croissance. Le processus de division ne peut alors plus être arrêté naturellement.

La cellule entre alors dans la phase S de réplication où la cellule effectue une copie en principe conforme de ses molécules d'ADN afin d'assurer la continuité du patrimoine génétique. Les seules protéines exprimées au cours de cette phase sont les histones nécessaires à la condensation ultérieure de ces molécules pour former les chromatides. Cette phase nécessite une production accrue de bases puriques et pyrimidiques, la quantité totale d'ADN doublant, ainsi que la présence d'enzymes topoisomérases du fait de la structure en double hélice imposant de nombreuses contraintes géométriques.

La phase G2 commence alors. Elle se caractérise par la synthèse de filaments de myosine permettant l'enroulement actif des molécules d'ADN pour former les chromosomes, ainsi que par la dépolymérisation des microtubules afin d'augmenter la concentration cytoplasmique en tubulines libres.

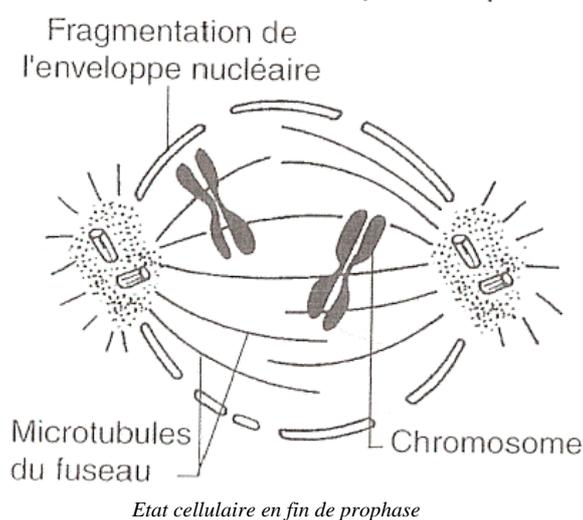
D'un point de vue fonctionnel, la cellule a doublé de volume et se trouve dans un état tétraploïde. Elle est par conséquent prête à donner naissance à deux cellules filles au cours d'un processus complexe, la mitose.

1.2.2. La mitose

La mitose, ou phase M, est le processus au cours duquel une cellule donne naissance à deux cellules filles en assurant une répartition égale du patrimoine génétique ainsi que des organites cellulaires afin de fournir des cellules fonctionnelles, identiques à leur cellule mère.

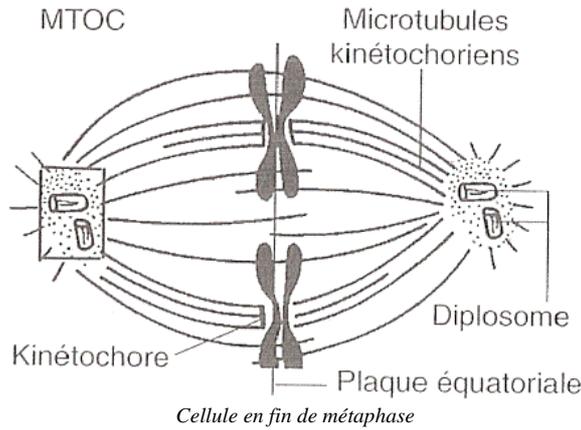
La phase M est classiquement divisée en quatre périodes, caractérisées par l'état du matériel génétique : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

Au cours de la *prophase*, le centrosome se dédouble et chaque élément migre vers deux pôles opposés de la cellule. Au cours de cette migration, ils induisent la polymérisation de microtubules formant ainsi un aster. Les microtubules de cette structure s'allongent alors et prennent la forme d'un fuseau, le fuseau mitotique. Pendant ce temps, les molécules d'ADN finissent de se condenser et se présentent sous forme de deux chromatides unis entre eux par un rétrécissement, le centromère.

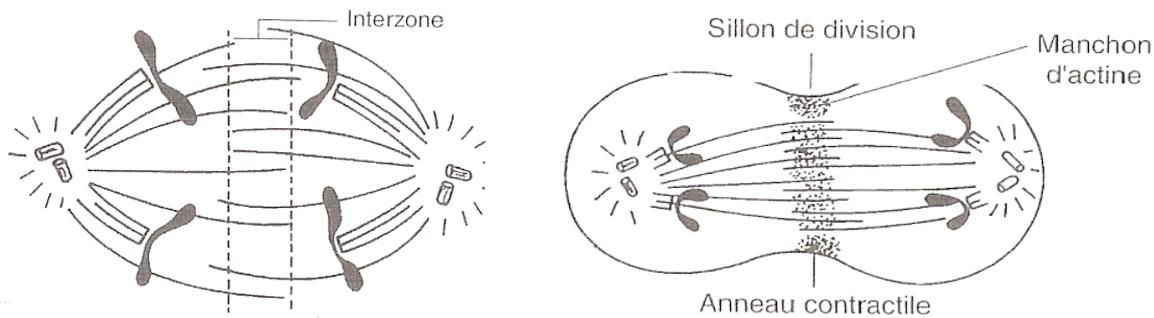


La métaphase se caractérise par la disparition complète de la membrane nucléaire ainsi que par la jonction de certains microtubules du fuseau avec les chromosomes au niveau du centromère orthogonalement. Par un jeu de polymérisation/dépolymérisation de ces microtubules, appelés kinétochoriens, les chromosomes viennent se placer sur la plaque équatoriale, par où la cellule va ensuite se diviser.

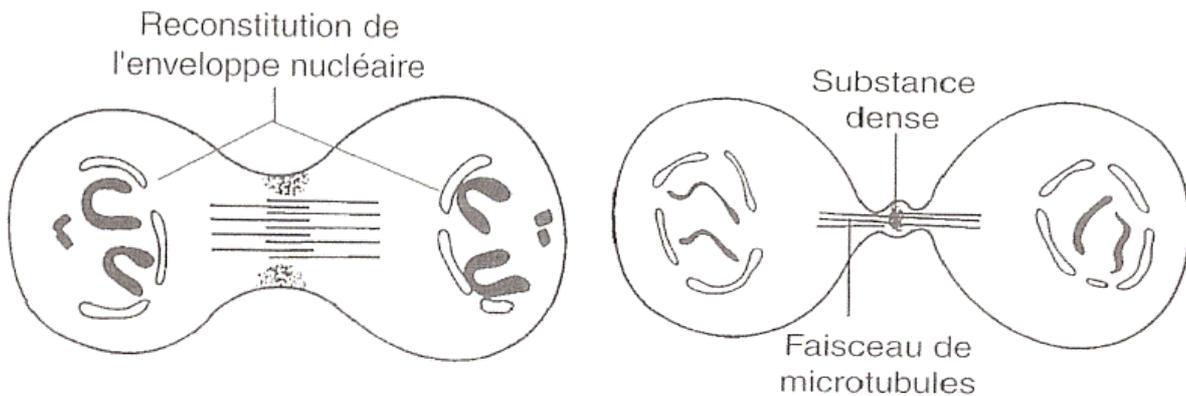
A ce moment, le fuseau est alors formé de trois parties distinctes : l'aster dont les microtubules permet la mise en place du fuseau, les microtubules kinétochoriens reliant le centrosome au centromère des chromosomes, et des microtubules polaires partant d'un pôle, dépassant le plan équatorial et s'enchevêtrant dans leurs analogues opposés. A la fin de la métaphase, le fuseau mitotique est en place et la cellule est prête à commencer sa division à proprement parler.



L'anaphase correspond au clivage des centromères sous l'action de la contraction des microtubules kinétochoriens induite par leur dépolymérisation, et de topoisomérases qui désenchevêtrent les molécules d'ADN si nécessaire. Les chromatides commencent ainsi une migration vers les pôles de la cellule. Dans le même temps, les microtubules polaires polymérisent, permettant un allongement de la cellule sur son axe de clivage. D'un aspect initial sphérique, la cellule présente alors une forme ovoïde où apparaît, sur le plan équatorial un sillon de division marquant le futur lieu de séparation des deux cellules filles.



La phase finale de la mitose est constituée par la télophase. Après l'anaphase, chaque hémisphère cellulaire est dans un état diploïde, la membrane nucléaire commence alors à se reformer et les chromatides à se décompacter. Le sillon de division se contracte permettant la formation de deux cellules filles marquant ainsi la fin de la mitose.



Par cette étude du cycle de vie cellulaire, nous avons ainsi mis en évidence les points sur lesquels il est possible de jouer pour bloquer, ou à défaut ralentir, la prolifération des cellules malignes. Les principes de traitement se basent sur la propension des cellules cancéreuses à entrer fréquemment en mitose, et par conséquent toute molécule active sur la division cellulaire visera préférentiellement la cellule maligne par rapport à la cellule saine, limitant ainsi les effets secondaires.

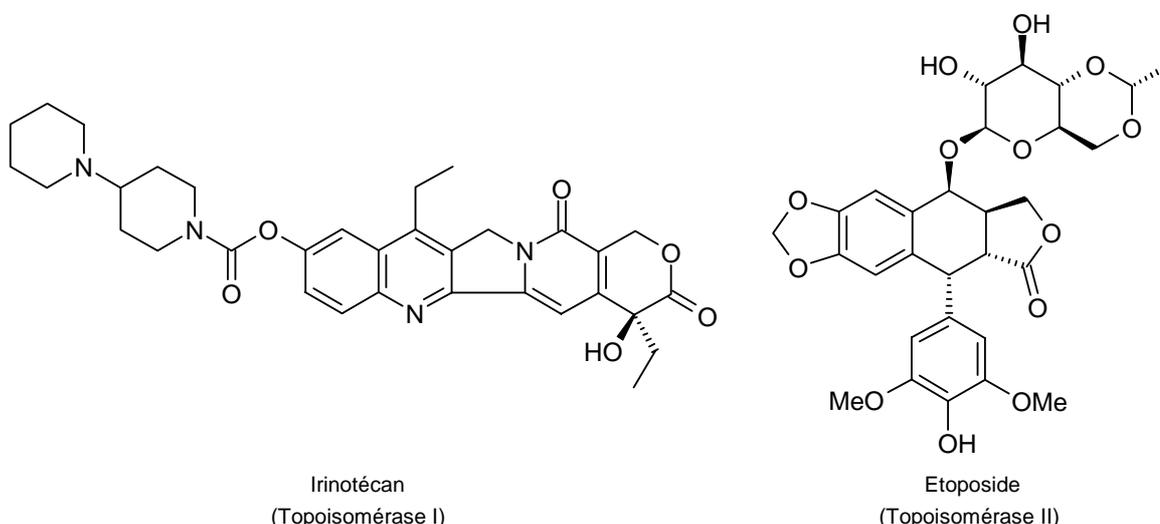
1.3. Les antinéoplasiques

Parmi les traitements anticancéreux disponibles à l'heure actuelle, divers protocoles, allant de la chirurgie aux chimiothérapies, en passant par les antiviraux, les immunothérapies ou les hormonothérapies sont mises en œuvre, souvent en synergie.

Les chimiothérapies sont souvent adjuvantes d'autres méthodes, mais permettent un abord général et non invasif du traitement. Deux grandes classes de molécules sont utilisées, la première agit principalement sur l'ADN, soit au niveau de sa synthèse, soit au niveau de sa topologie, et la seconde vise le fuseau mitotique dont nous avons vu l'importance dans la section précédente.

Les molécules actives sur l'ADN sont souvent des analogues des bases puriques ou pyrimidiques, appelées anti-métaboliques, elles sont des inhibiteurs compétitifs de ces dernières au sein des enzymes chargés de la réplication ou de la transcription.

La réplication ou la transcription de la molécule d'ADN nécessite de séparer les deux brins de la double hélice. Les contraintes géométriques de cette structure associées à celles induites par la séparation des deux brins imposent de recourir à des topoisomérases qui rompent temporairement un brin d'ADN pour relâcher les tensions et le referment par la suite. Un des axes de recherche à l'heure actuelle repose sur des inhibiteurs de ces enzymes, même si leur efficacité n'est pas excellente et leur utilisation limitée aux polychimiothérapies. Parmi ces molécules, nous pouvons citer l'irinotécan, inhibiteur de la topoisomérase I, active au moment de la réplication, ou les dérivés épipodophyllotoxiques, dont l'étoposide, qui s'attaquent à la topoisomérase II entrant en jeu au cours de la mitose.

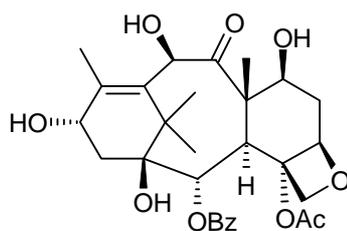


La seconde classe de molécules se compose de principes actifs sur le fuseau mitotique, en inhibant soit sa formation, soit sa dépolymérisation. Agir sur le fuseau revient à laisser la cellule dans un état tétraploïde, chromosomes compactés, soit un état dans lequel elle est incapable d'assurer son métabolisme et la conduit à une mort certaine.

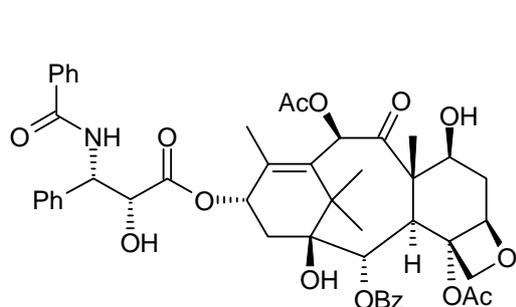
Ces molécules agissent ainsi sur les microtubules labiles et ne touchent par conséquent que les cellules en mitose, qui sont principalement des cellules cancéreuses.

Comme nous l'avons dit, parmi cette famille, une partie empêche la dépolymérisation du fuseau mitotique. Ce sont les molécules dérivées du taxane, à l'instar du Taxol (paclitaxel).

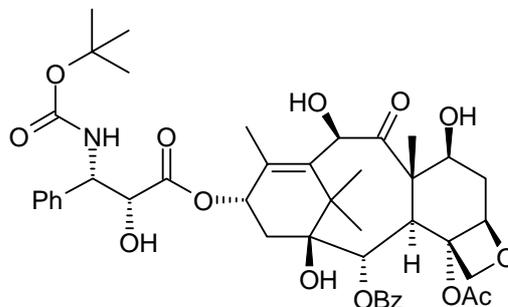
L'exemple des taxanes illustre à merveille les difficultés rencontrées lors de la commercialisation d'un principe actif. Le Taxol, isolé de l'écorce de tronc d'ifs du Pacifique, est caractérisé pour la première fois en 1971 par Wall¹³⁷, et suscite un intérêt croissant malgré les difficultés d'approvisionnement liées au faible rendement d'extraction. Une première hémisynthèse des taxoïdes est réalisée par Greene¹³⁸ en 1985 à partir de la 10-désacétylbaccatine III (10-DAB), extrait des feuilles d'if, source renouvelable contrairement aux écorces. Enfin, en 1988, Potier¹³⁹ améliore sensiblement le rendement d'extraction du 10-DAB à partir des feuilles ou épines du *Taxus baccata* européen, passant de 0.02 % à 0.1 %. Cette possibilité d'obtenir plus facilement de la matière première a permis d'engager diverses hémisynthèses dont l'une a abouti à la commercialisation d'un dérivé possédant une chaîne latérale différente du Taxol : le Taxotère.



10-Désacétylbaccatine III (10-DAB)



Paclitaxel (Taxol)



Docétaxel (Taxotère)

Même si, à ce jour, quelques synthèses totales du Taxol ont été achevées, leur complexité les rend inapplicables au niveau industriel. Ainsi, malgré son faible rendement, l'extraction du 10-DAB à partir des feuilles d'if reste la seule source utilisable.

Le mode d'action du taxol sur le fuseau a été étudié et est bien connu. Il favorise la polymérisation des microtubules, et les stabilise, diminuant la quantité de tubuline libre. La division cellulaire est alors bloquée du fait de la dépolymérisation qui ne peut plus se

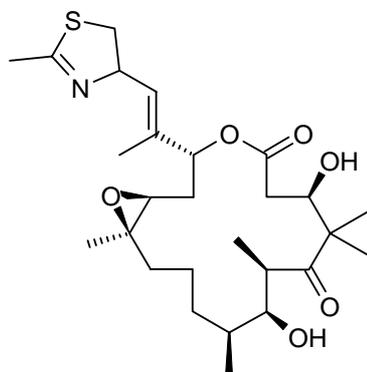
¹³⁷ Wani M. C., Taylor H. L., Wall M.E., Coggan P., McPhail A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

¹³⁸ Denis J. N., Greene A. E., Serra A. A., Luche M. J., *J. Org. Chem* **1986**, 51, 46.

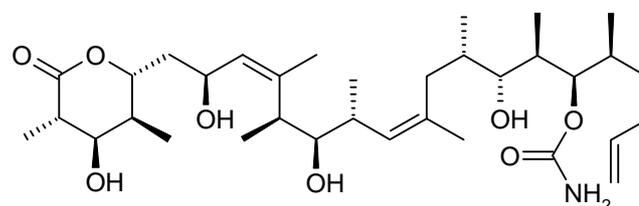
¹³⁹ Colin M., Guénard D., Guéritte-Vögelein, Potier P. *Brevet Européen* **1989**, EP336841, *Brevet Français* **1988**, 884513

dérouler. Il a été montré que le taxol se fixe sur chaque dimère $\alpha\beta$ de tubuline du microtubule, la liaison se faisant par le groupement amino-terminal de la tubuline β .

D'autres stabilisants du fuseau font l'objet d'une recherche particulièrement active aujourd'hui, tels les épithilones ou le discodermolide.



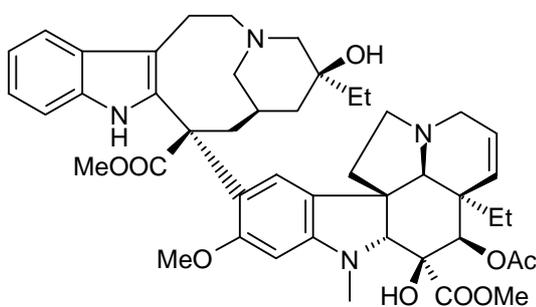
Epithilone b



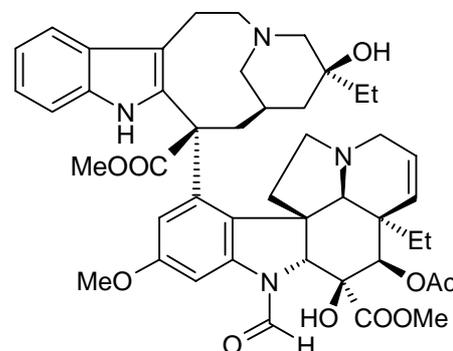
Discodermolide

Le second type de molécules actives sur le fuseau a un effet inverse. En se fixant sur la tubuline, elles inhibent la formation des microtubules, bloquant le cycle cellulaire au niveau de la métaphase. Les alcaloïdes isolés de la pervenche de Madagascar font partie de cette classe.

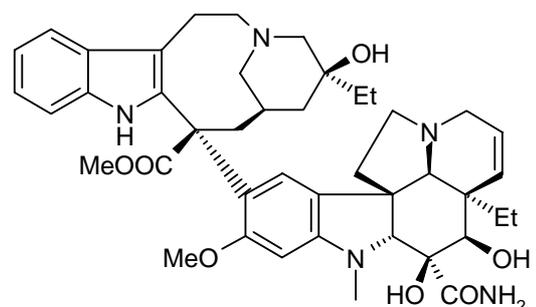
Outre le défi synthétique que représentent ces composés pentacycliques, il s'est avéré qu'ils n'induisaient que peu d'effets secondaires, qui ont encore été diminués par de légères modifications structurales lors d'hémisynthèse (Vinorelbine).



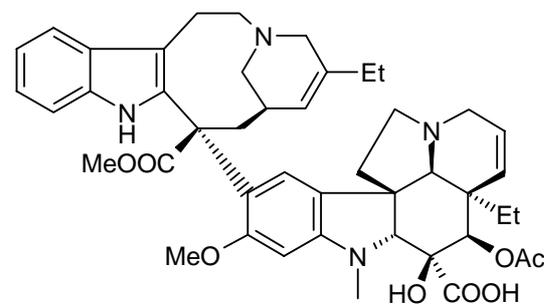
Vinblastine



Vincristine

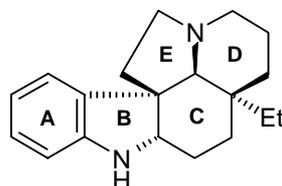


Vindésine



Vinorelbine

Toutes ces molécules peuvent se décomposer en deux parties. La partie supérieure est constante, hormis le cas de la vinorelbine obtenue par hémisynthèse. Les variations fonctionnelles sont surtout marquées sur la partie inférieure des molécules dont le squelette pentacyclique reste constant. La molécule type correspondant à cette structure est l'aspidospermidine.



Aspidospermidine

Devant la puissance thérapeutique des *vinca*-alcaloïdes, et compte tenu des thèmes de recherche du laboratoire, il nous est paru intéressant de développer un accès simple, efficace, rapide et facilement modifiable vers cette molécule, et, d'une manière plus générale, à ce type de structures grâce à la chimie des radicaux azotés.

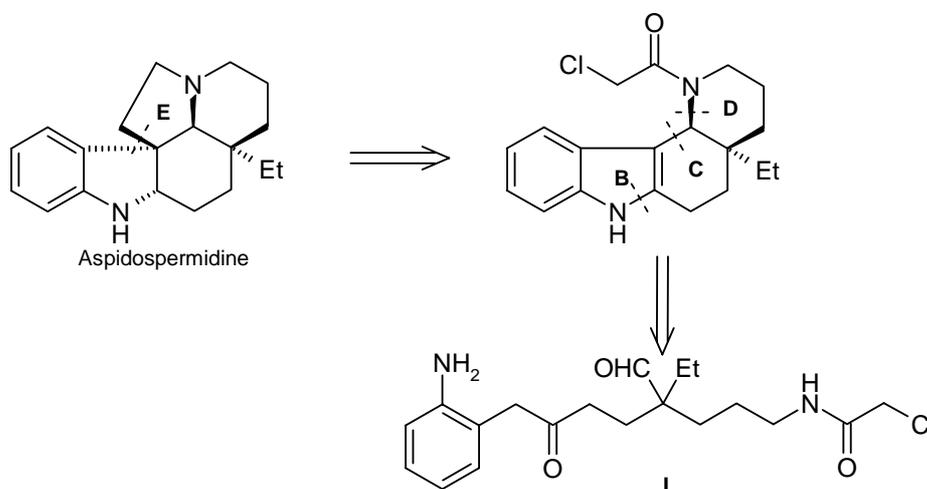
2. En route vers l'aspidospermidine

L'aspidospermine s'est montrée être une molécule de choix pour de nombreux chimistes, vu le nombre de synthèses, totales ou formelles différentes décrites dans la littérature. Cet engouement provient plus de la structure particulièrement intéressante de la molécule ainsi que de la faible fonctionnalisation qui permet une illustration facile de méthodes, que de ses propriétés biologiques ou thérapeutiques qui n'ont, à l'heure actuelle, pas été démontrées.

Parmi les différentes synthèses décrites de l'aspidospermidine proprement dite, nous ne présenterons que les synthèses totales dont l'étape clé est originale.

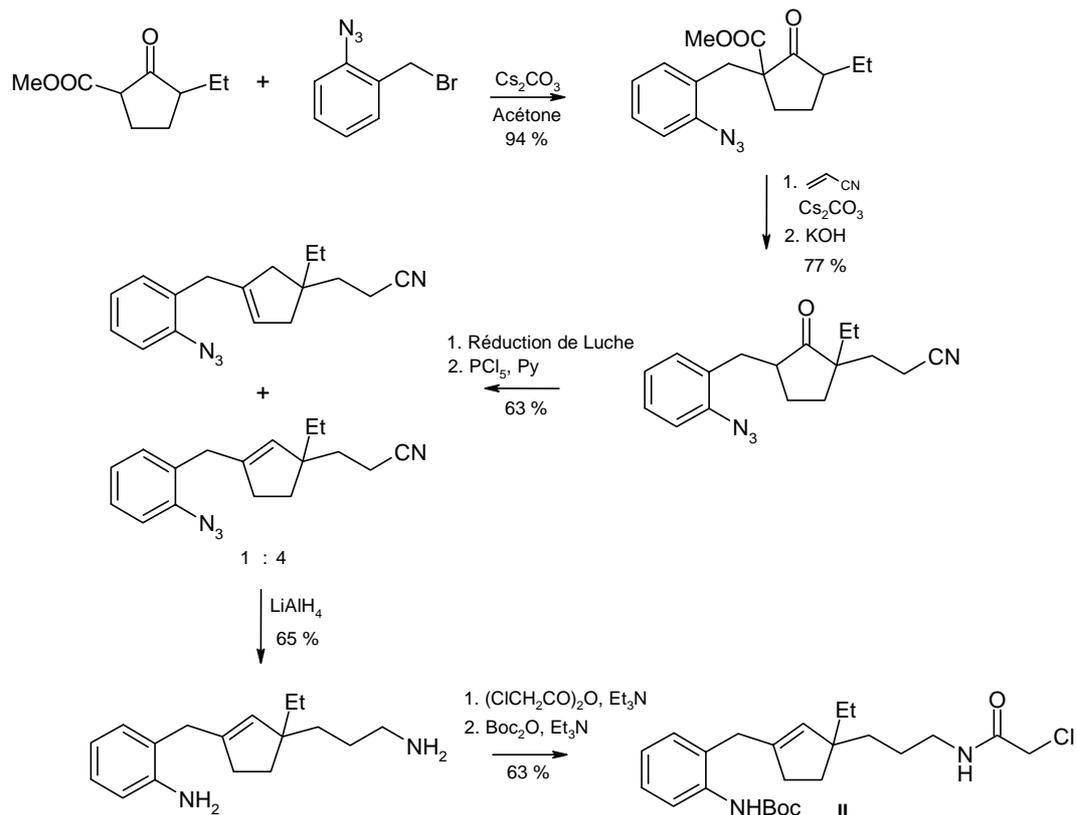
2.1. La synthèse d'Heathcock¹⁴⁰

La synthèse proposée par Heathcock se base sur une réaction en cascade qui forme les cycles B, C et D de l'aspidospermidine en une seule étape à partir d'un composé linéaire, suivie d'une fermeture du cycle E au cours d'une étape ultérieure.

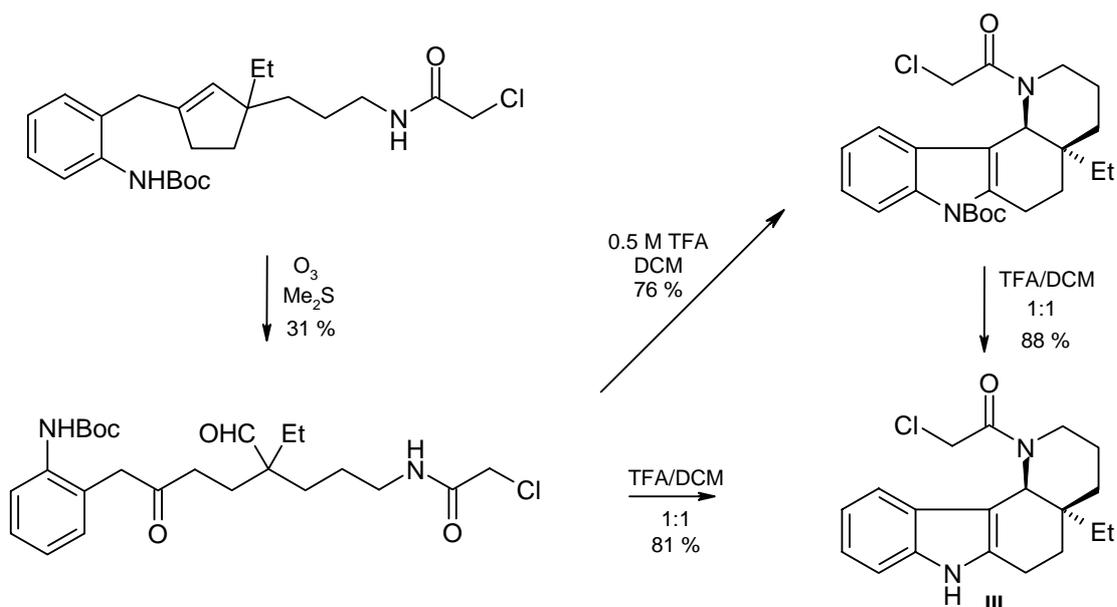


La formation du composé linéaire **I** n'a toutefois pas été aussi simple qu'ont pu le penser les auteurs au début. Après plusieurs tentatives infructueuses à partir d'un composé purement linéaire, la solution est venue de l'utilisation d'une cyclopentanone.

¹⁴⁰ Toczko M. A., Heathcock C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2645.

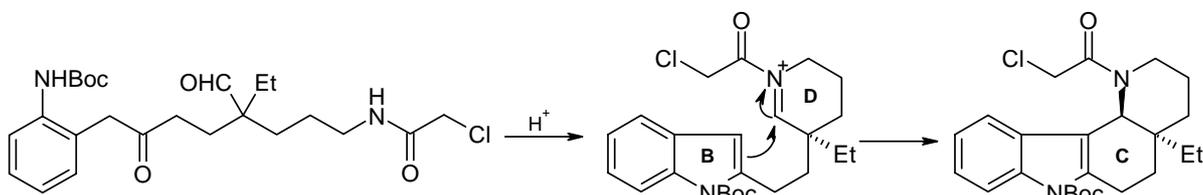


Une fois le composé **II** obtenu, la formation du squelette ABCD de l'aspidospermidine peut être effectuée selon diverses voies. La première consiste à préparer l'intermédiaire **I** protégé par ozonolyse réductrice, puis à le placer dans des conditions acides pour induire la cyclisation en cascade. En fonction des conditions acides utilisées, le groupement protecteur Boc peut être ou non lysé lors de la cyclisation.

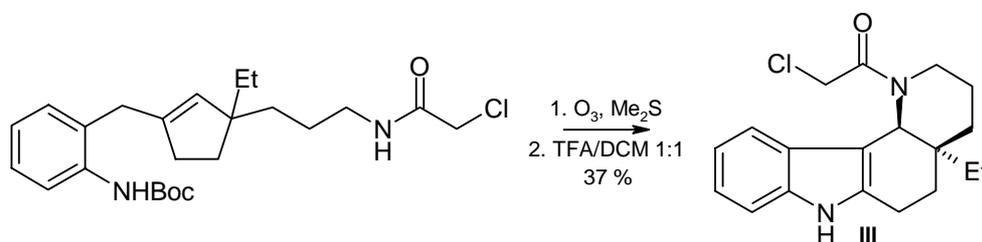


La cyclisation se déroule par étapes successives. Dans un premier temps, l'activation des carbonyles en milieu acide conduit à la formation d'un indole (cycle B), par condensation

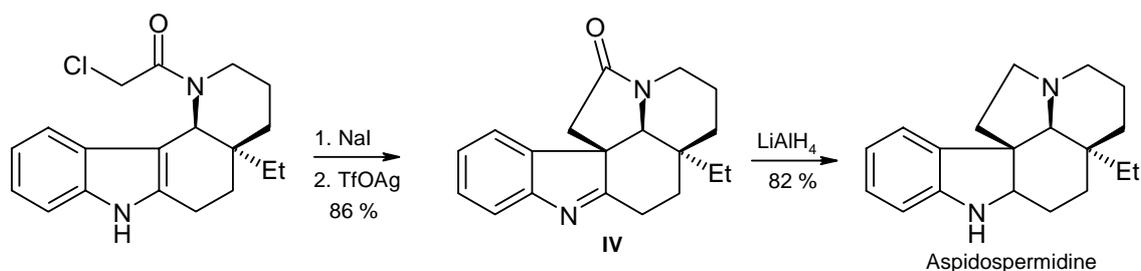
de l'aniline protégée sur le carbonyle adjacent formant un iminium qui se réarrange en énamine, ainsi que d'un iminium par condensation de l'amide secondaire sur l'aldéhyde (cycle D). La formation du cycle C est réalisée par une substitution électrophile aromatique du noyau indolique sur l'iminium du cycle D par assistance nucléophile du doublet de l'azote.



Le rendement a pu être amélioré en n'isolant pas le composé intermédiaire issu de l'ozonolyse et en le plaçant directement dans les conditions acides nécessaires aux cyclisations. Le rendement global passe alors de 25 à 37 %.



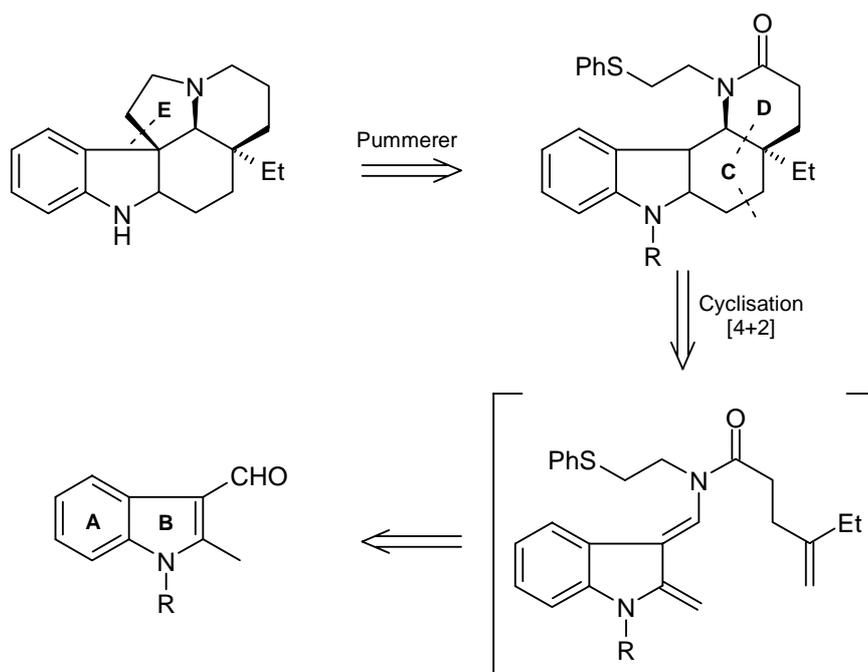
La formation du cycle E a alors été réalisée par le traitement du chlorure **III** par l'iodure de sodium suivie d'une activation par le triflate d'argent, pour conduire au composé pentacyclique **IV** d'une manière particulièrement efficace qui est ensuite réduit fournissant l'aspidospermidine.



Cette synthèse permet ainsi d'obtenir l'aspidospermidine racémique avec un rendement global de 5.9 % sur 13 étapes, soit un rendement moyen de 80 % par étape.

2.2. La synthèse de Magnus¹⁴¹

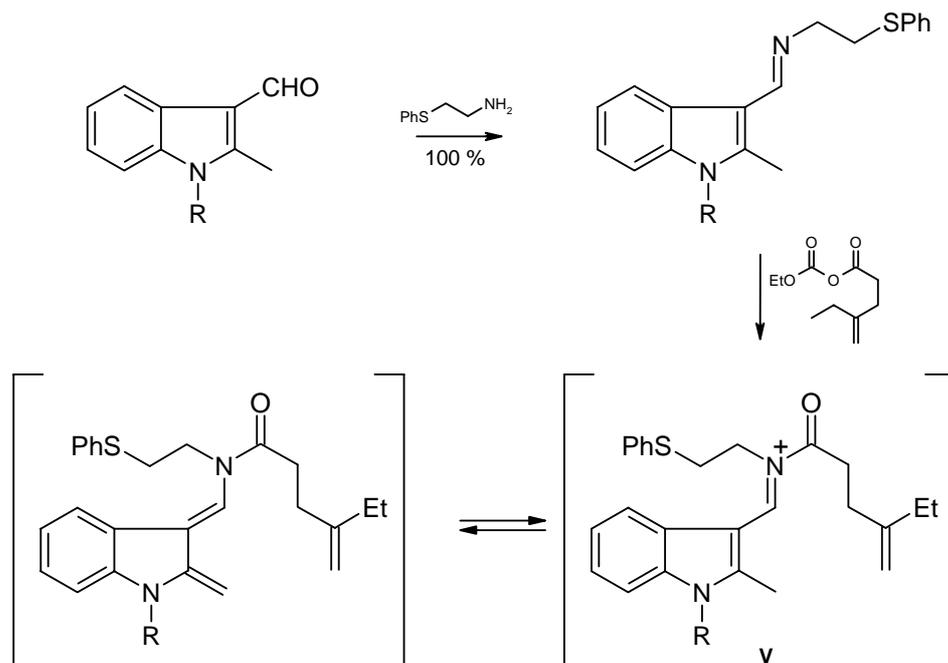
La voie rétrosynthétique développée par Magnus se base sur une cyclisation intramoléculaire [4+2] pour la formation des cycles C et D, suivie d'une réaction de Pummerer intramoléculaire pour conduire à la formation du cycle E¹⁴².



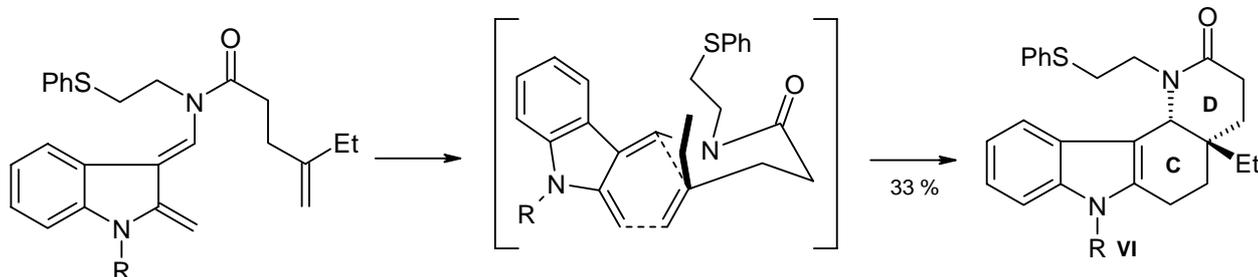
Le diène nécessaire à la cycloaddition [4+2] n'est pas stable et est formé *in situ* par isomérisation d'une imine à l'aide d'un anhydride mixte permettant en outre l'introduction du diénophile.

¹⁴¹ Gallagher T., Magnus P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1140. Gallagher T., Magnus P., Huffman J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4750.

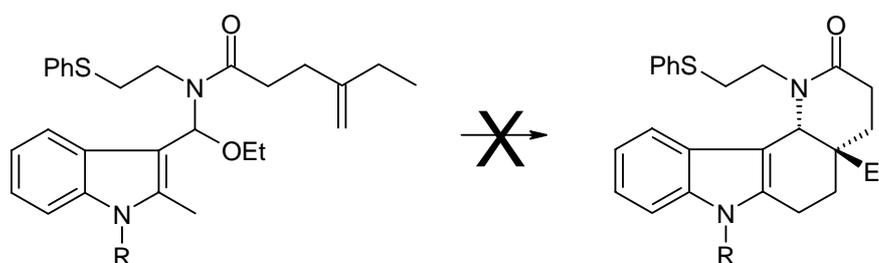
¹⁴² Tout au long des travaux de Magnus, R représente le groupe *p*-méthoxyphenylsulfonyle.



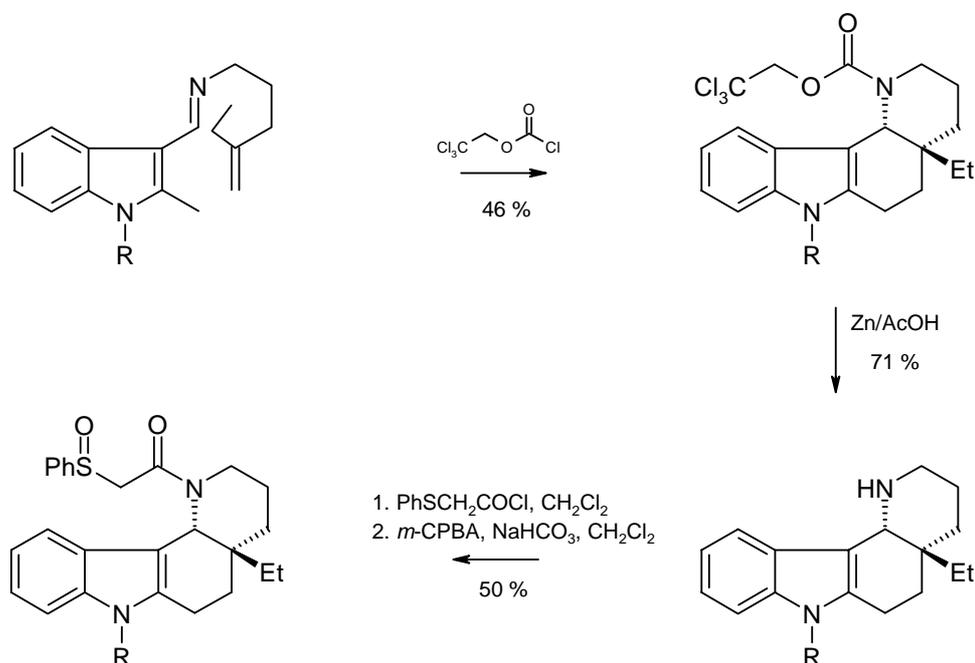
La cyclisation à proprement parler est réalisée au reflux du chlorobenzène et conduit au composé tétracyclique **VI**, avec un rendement de 33 %, dont la jonction de cycle *cis* a été confirmée par analyse aux rayons X, ce qui permet d'appréhender la géométrie de l'état de transition.



Le seul autre composé isolé est issu de l'attaque de l'iminium V par un éthylate provenant de l'anhydride mixte. Les diverses tentatives pour forcer la cyclisation de ce produit se sont soldées par des échecs.

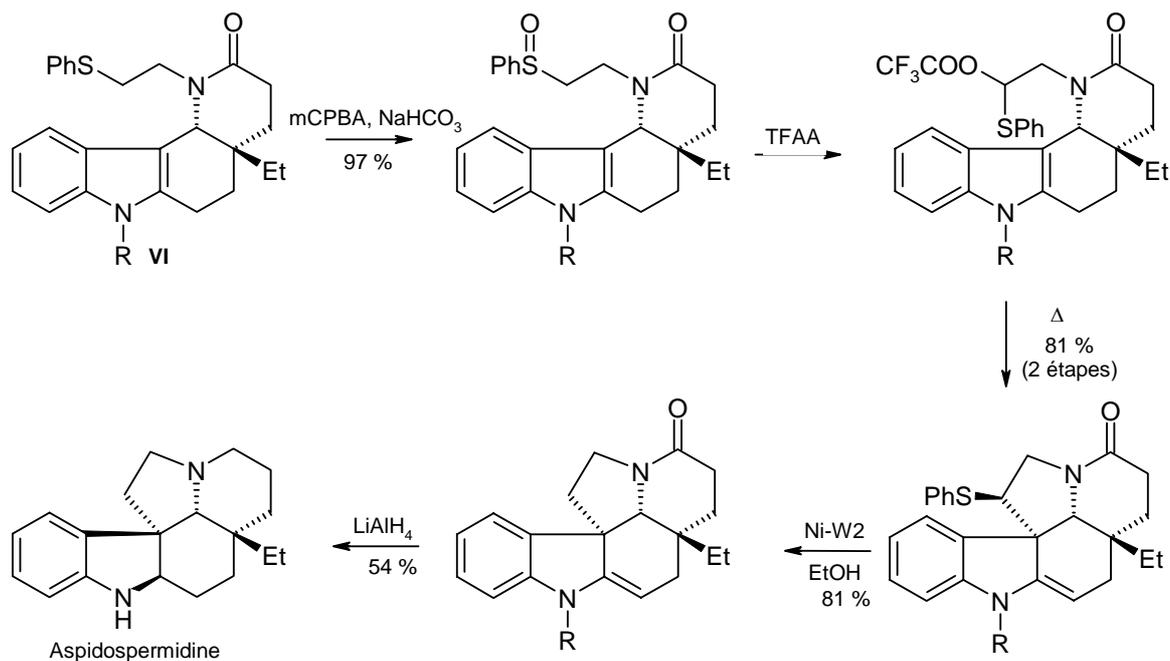


Le rendement de la cyclisation étant relativement faible, l'utilisation d'un carbamate exocyclique a été envisagée. Le produit de cyclisation est alors obtenu avec un rendement de 46 %.



L'utilisation de l'anhydride mixte monochloré au cours de l'étape de cyclisation permet d'obtenir le composé tétracyclique avec un rendement de 70 %. Toutefois, le clivage du carbamate nécessaire à la mise en place du sulfoxyde nécessite l'utilisation d'iodure de samarium, réduisant les possibilités de mise en œuvre à grande échelle. Ainsi, le but de leur étude étant le développement de la formation du cycle E de l'aspidospermidine, la voie de l'anhydride mixte trichloré a été préférée du fait d'un clivage du carbamate plus simple à mettre en œuvre, malgré un rendement de cyclisation plus faible.

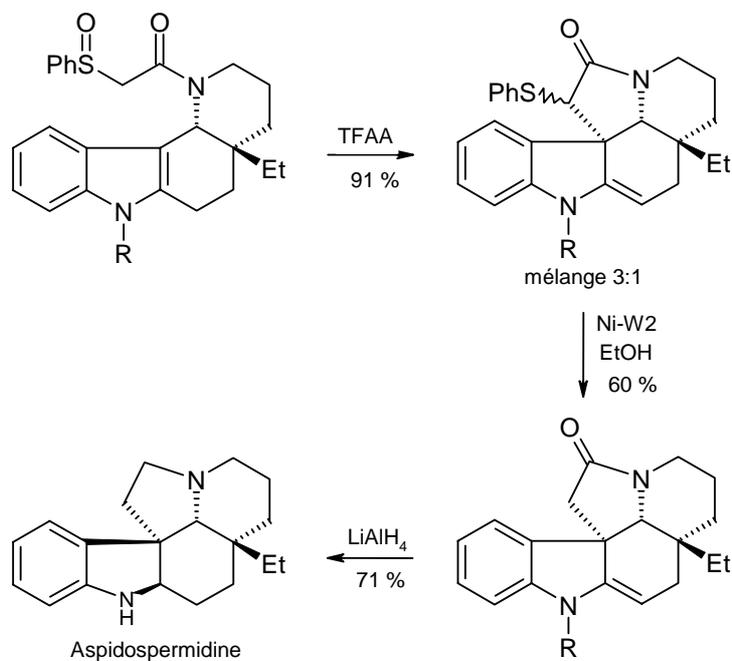
La fermeture du cycle E de l'aspidospermidine est réalisée par une réaction de type Pummerer. Dans la voie des amides endocycliques, Le sulfure **V** est oxydé par le *m*-CPBA en présence de bicarbonate de sodium pour conduire à un mélange 1:1 des sulfoxydes diastéréoisomères avec un rendement quasi-quantitatif. Leur traitement par l'anhydride trifluoroacétique permet de réaliser le réarrangement de Pummerer, l'acétal mixte formé étant ensuite engagé dans une réaction de substitution électrophile aromatique sur le noyau indolique afin de former le cycle E de l'aspidospermidine.



Le Nickel de Raney W2 dans l'éthanol provoque l'hydrogénolyse du sulfure nécessaire à la formation du cycle E. Une réduction globale du lactame et de l'énamine par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à l'aspidospermidine.

Cette première voie de synthèse a ainsi permis d'obtenir l'aspidospermidine avec un rendement global de 11 % sur 7 étapes soit un rendement moyen de 73 % par étape.

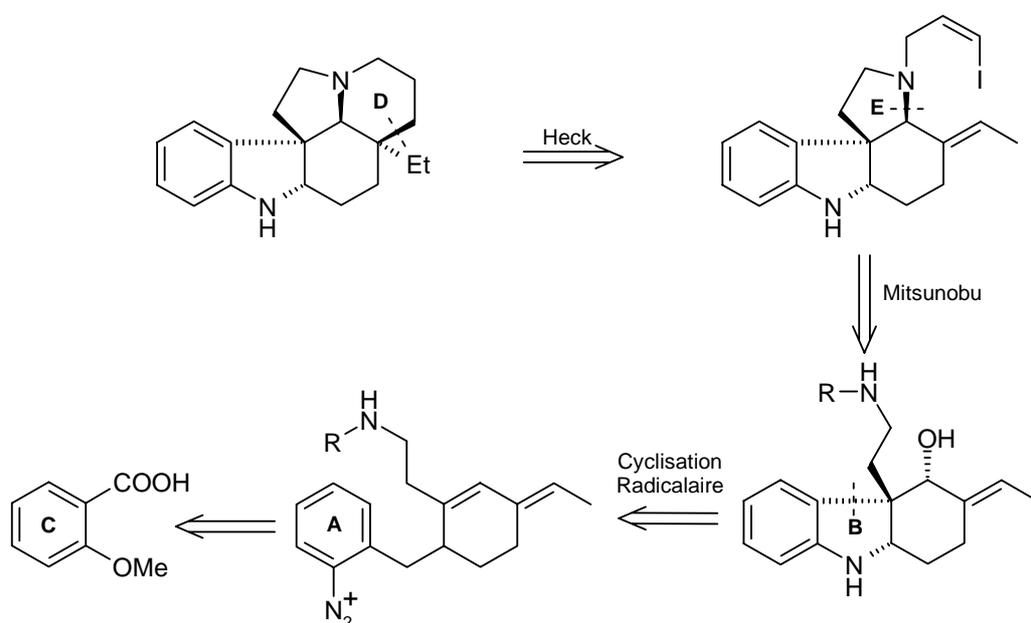
La fin de synthèse par la voie des carbamates exocycliques est relativement similaire mais avec des rendements bien meilleurs.



Au final, l'aspidospermidine a été obtenue en 8 étapes avec un rendement global de 6 %, soit un rendement moyen de 70 % par étape. L'utilisation du carbamate monochloré amène le rendement global à 10 % (75 % en moyenne par étape), mais rend la mise en œuvre à plus grande échelle plus délicate.

2.3. La synthèse de Murphy¹⁴³

La rétrosynthèse de l'aspidospermidine proposée par Murphy repose sur une réaction radicalaire d'un radical aryle qui cyclise et est ensuite capturé à l'aide du tétrathiafulvalène¹⁴⁴ conduisant à la formation du cycle B. Les cycles E et D sont respectivement formés par des réactions de Mitsunobu et de Heck intramoléculaires.



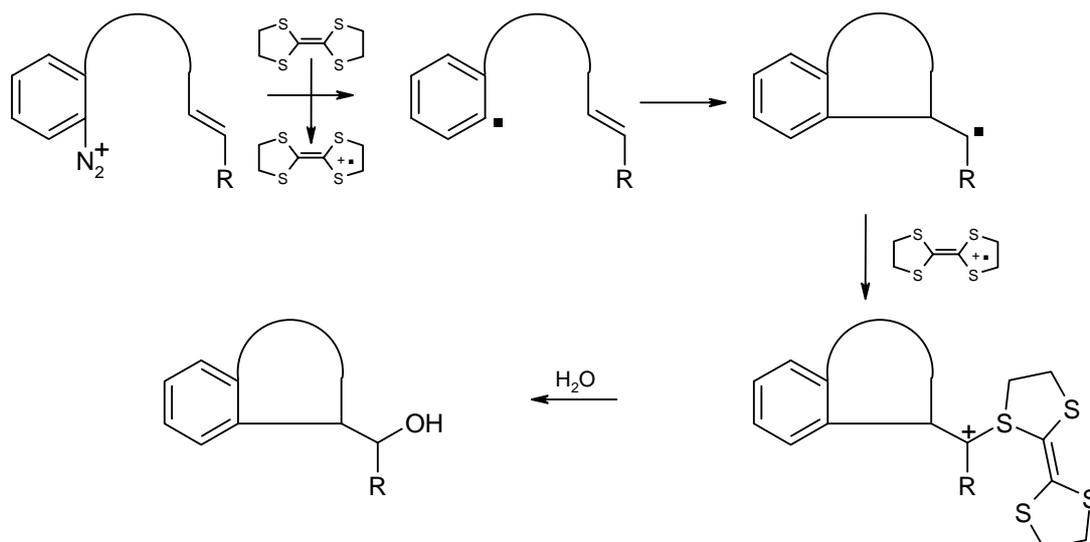
La méthode de cyclisation à partir d'un radical phényle engendré par transfert rédox mettant en jeu un sel de diazonium et le tétrathiofulvalène a été développée par Murphy et permet la synthèse d'alcools polycycliques¹⁴⁵.

Le mécanisme de cette réaction repose sur un premier transfert électronique à partir du tétrathiofulvalène, permettant la formation d'un radical aryle qui cyclise. Le radical formé est alors piégé par le radical cation du tétrathiofulvalène, l'adduit étant ensuite hydrolysé lors du traitement final.

¹⁴³ Callaghan O., Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 161. Callaghan O., Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 995.

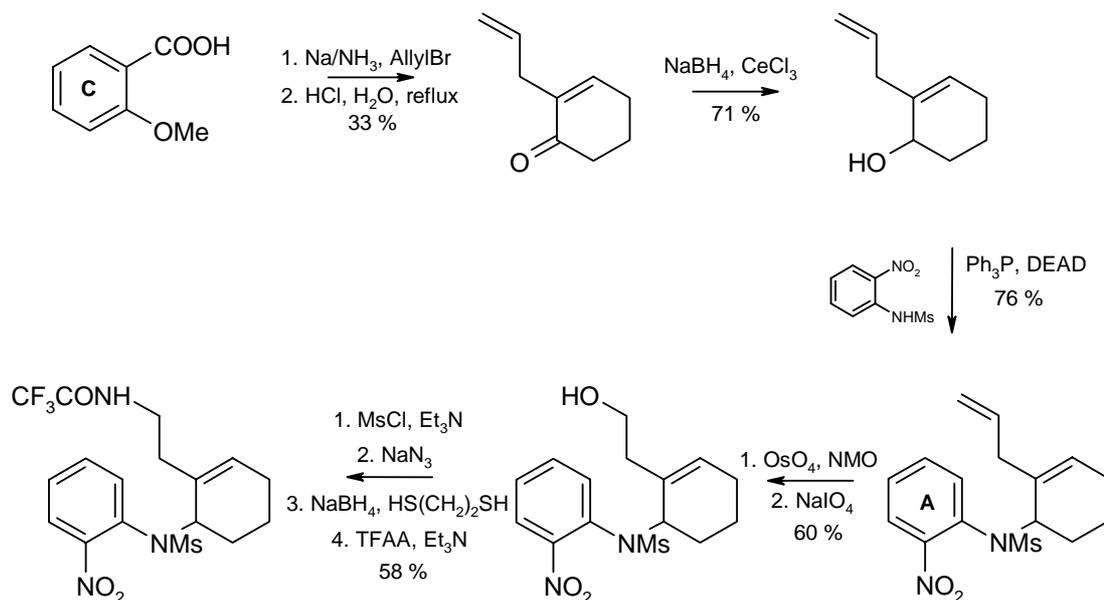
¹⁴⁴ Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2341.

¹⁴⁵ Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2341.

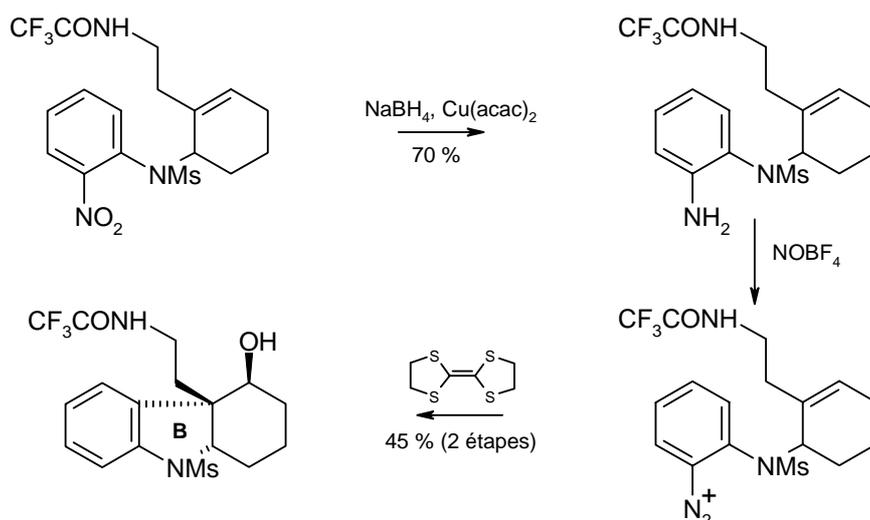


Cette méthode a alors été mise en œuvre pour la synthèse d'alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*, et en particulier de l'aspidospermidine.

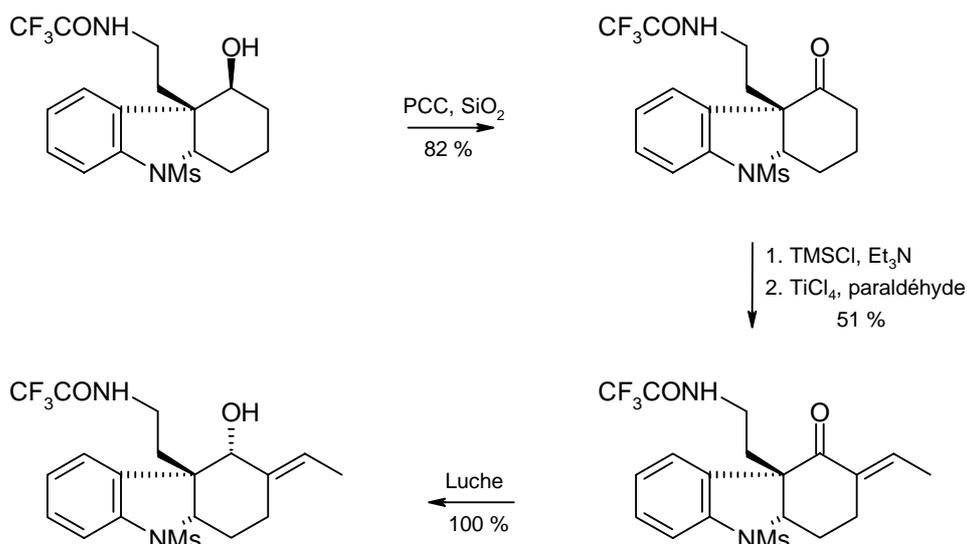
La synthèse du sel de diazonium nécessaire à la cyclisation est réalisée à partir de l'acide *o*-anisique par une réaction de Birch alkylante suivie d'un couplage avec une *o*-nitroaniline.



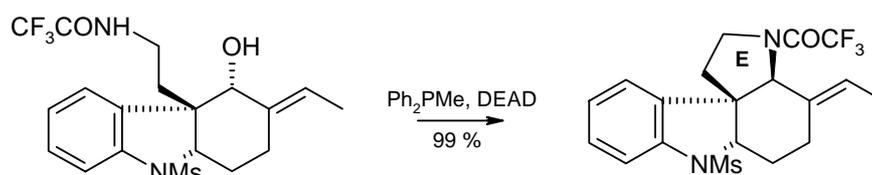
Après quelques aménagements fonctionnels et réduction du groupe nitro, l'amine primaire est diazotée par le tétrafluoroborate de nitrosonium, et le sel obtenu est directement placé en présence de tétrathiafulvalène pour conduire au produit tricyclique comprenant les cycles A, B et C de l'aspidospermidine.



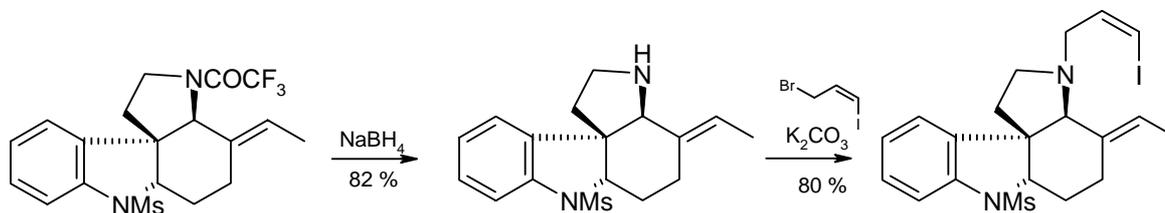
L'introduction de la chaîne éthyle de l'aspidospermidine est réalisée après oxydation de l'alcool par condensation aldolique du paraldéhyde suivi d'une réduction de Luche du carbonyle conduisant à un seul diastéréoisomère, de configuration opposée à celle de l'alcool initial.



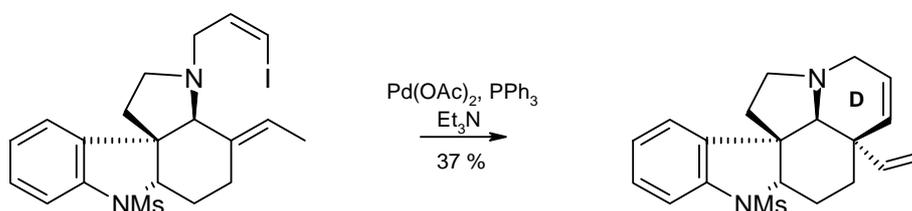
Cette inversion de configuration au niveau de l'alcool permet la fermeture directe du cycle E de l'aspidospermidine par une réaction de type Mitsunobu particulièrement efficace.



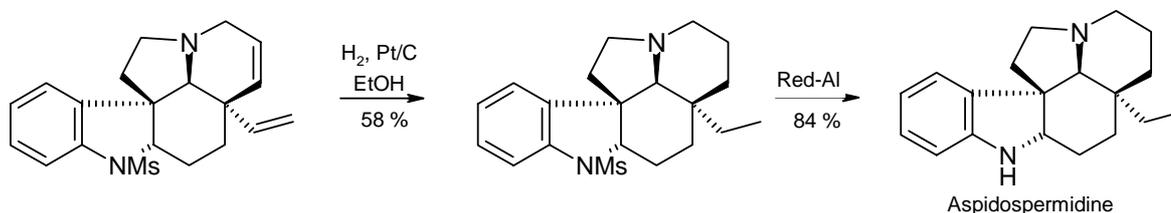
Le trifluoroacétamide est clivé par réduction au borohydrure de sodium, puis une chaîne iodoalcényle est introduite préparant la formation du cycle D.



La fermeture du cycle D est réalisée par un couplage de Heck entre l'iodure vinylique introduit sur l'atome d'azote et l'insaturation préfigurant la chaîne latérale éthyle.



La fin de la synthèse est réalisée par hydrogénation catalytique des insaturations, suivie d'une déprotection de l'azote indolique par réduction au Red-Al[®].

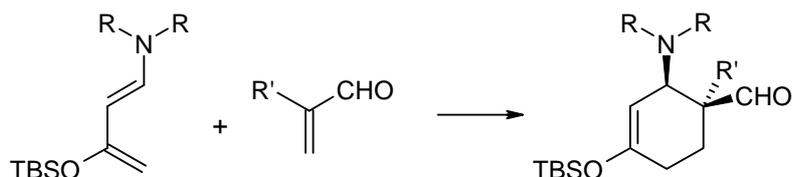


Au final, l'aspidospermidine aura été obtenue en 22 étapes avec un rendement global de 0.3 % soit une moyenne de 75 % par étape.

Les synthèses présentées jusqu'à présent étaient racémiques. Des synthèses asymétriques de la (+)-aspidospermidine naturelle ou de son énantiomère ont également été réalisées.

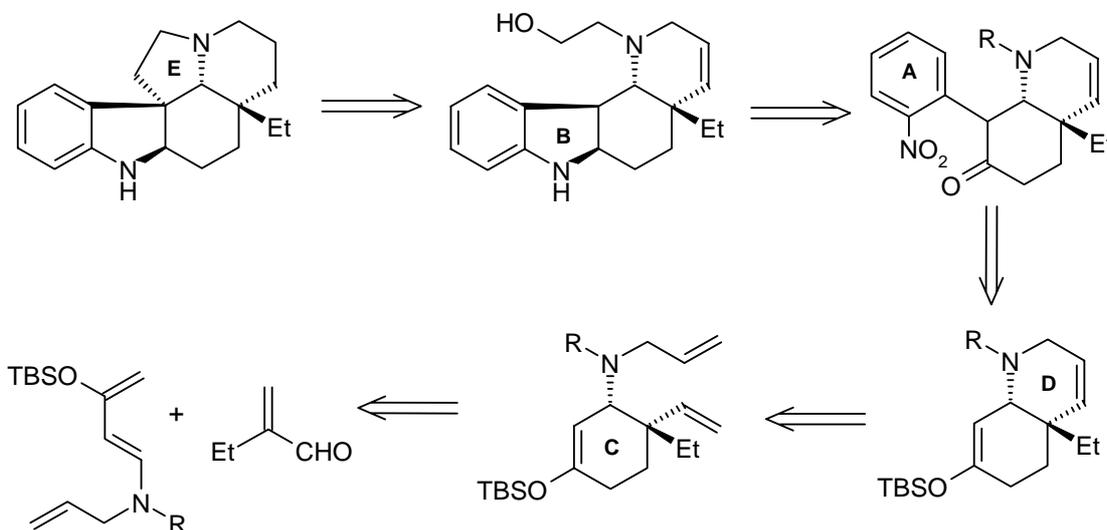
2.4. La synthèse énantiosélective de Rawal¹⁴⁶

Au cours de ses travaux sur les réactions de Diels-Alder utilisant un diène possédant un azote en position 1 et un oxygène en position 3, Rawal a développé un accès énantiosélectif particulièrement efficace, aussi bien en termes de rendements que d'excès énantiomériques, aux adduits correspondants.



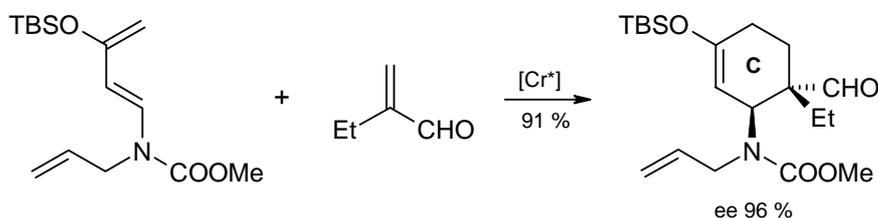
Cette méthode a été appliquée d'une manière particulièrement élégante à la synthèse de divers alcaloïdes de la famille *Aspidosperma*, dont l'aspidospermidine.

La rétrosynthèse envisagée se base sur une cycloaddition [4+2] énantiosélective conduisant à la formation du cycle C. Le cycle D est ensuite fermé par métathèse, et le cycle B grâce à une substitution électrophile aromatique sur le noyau indolique.

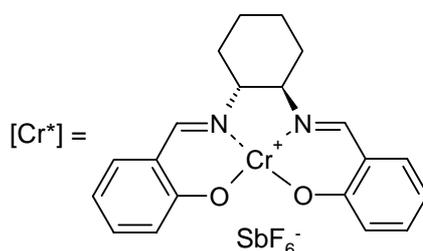


¹⁴⁶ Kozmin S. A., Iwama T., Huang Y., Rawal V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.

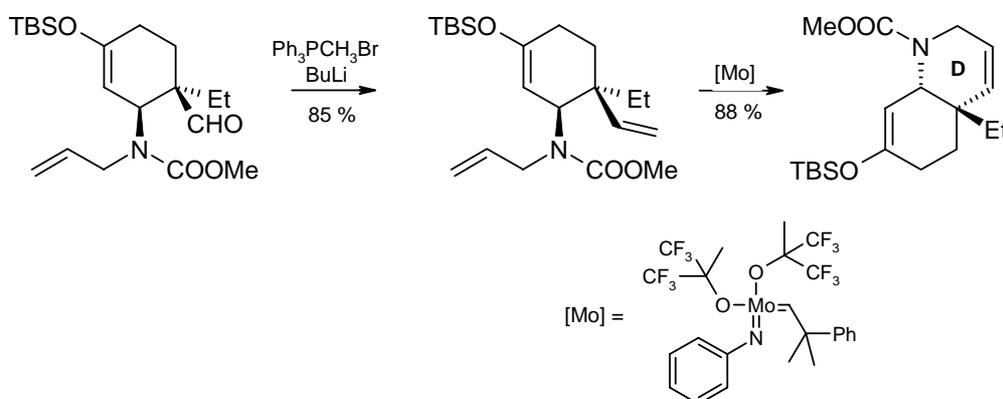
L'étape clé de cette synthèse est la première et repose sur une réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe du chrome III de symétrie C₂. Il en résulte la formation du cycle C de l'aspidospermidine avec un rendement de 91 % et un excès énantiomérique de 96 %.



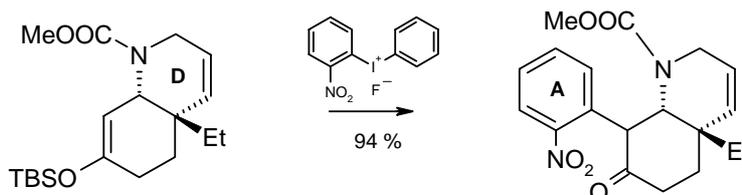
où le complexe de chrome chiral a la structure suivante :



La formation du cycle D est ensuite assurée par métathèse en présence du catalyseur à base de molybdène après transformation de l'aldéhyde en méthylène par une simple réaction de Wittig.

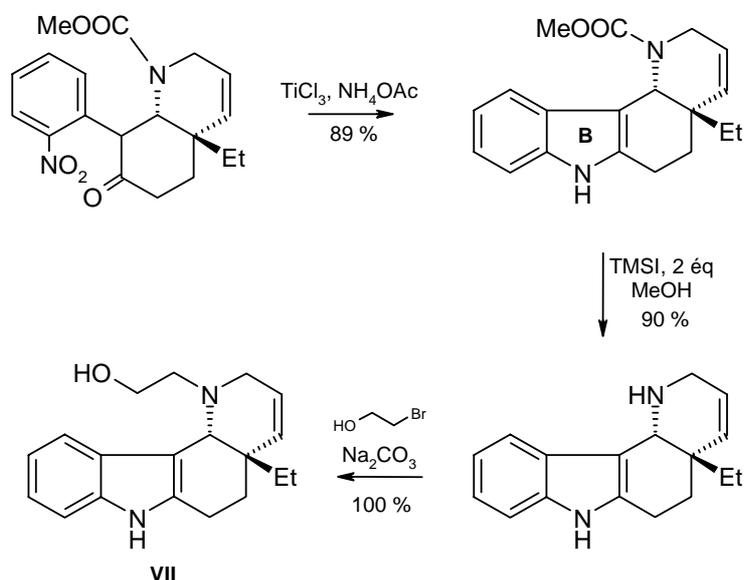


Du fluorure de phényl-(*o*-nitrophényl)-iodonium est ajouté au brut réactionnel, afin d'introduire le cycle A de l'aspidospermidine.

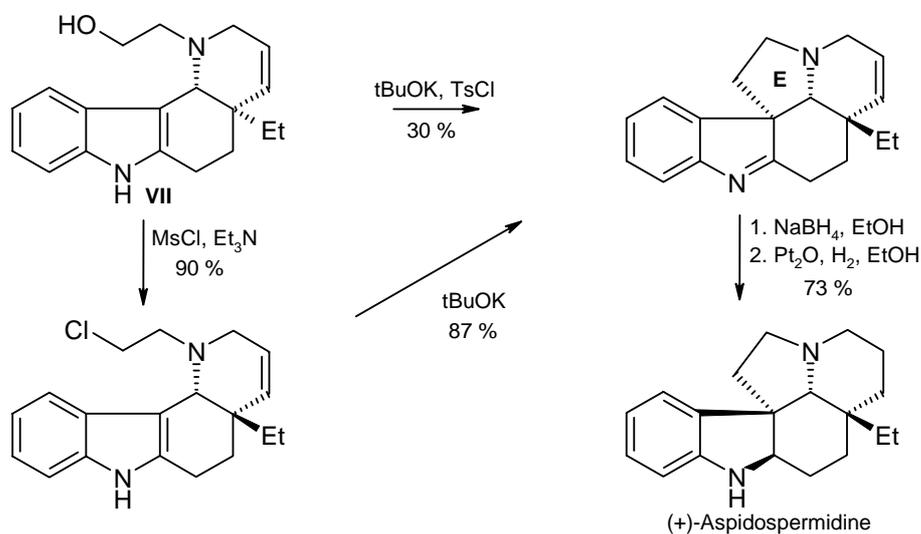


La réduction du groupe nitro est effectuée par le chlorure de titane III en présence d'acétate d'ammonium, permettant la formation directe de l'indole (cycle B). Le système

tétracyclique est ensuite traité par l'iodure de triméthylsilyle de façon à libérer l'amine secondaire qui est ensuite directement alkylée de manière quantitative par du 2-bromoéthanol en présence de carbonate de sodium.



La formation directe du cycle E à partir du tosylate du composé **VII** par traitement en milieu basique est possible mais ne conduit au squelette de l'aspidospermidine qu'avec un rendement maximal de 30 %. La transformation de l'alcool en chlorure par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine a permis une amélioration significative de cette étape.

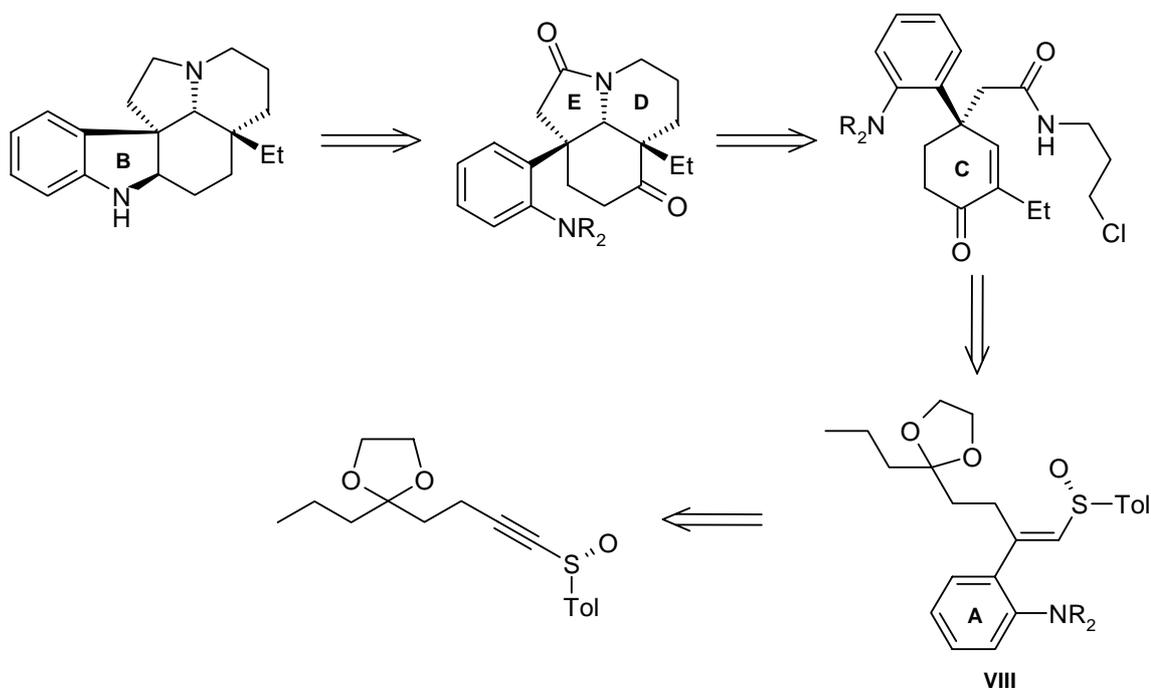


La transformation en l'aspidospermidine naturelle est alors réalisée par une réduction de l'imine par le borohydrure de sodium suivi d'une hydrogénation catalytique de la double liaison présente sur le cycle D. Au final, l'aspidospermidine naturelle aura été obtenue en 11 étapes avec un rendement global de 30 %, soit une moyenne de 90 % par étape. La chiralité a été introduite dès la première étape avec un excès énantiomérique de 96 %.

2.5. La synthèse énantiosélective de Marino¹⁴⁷

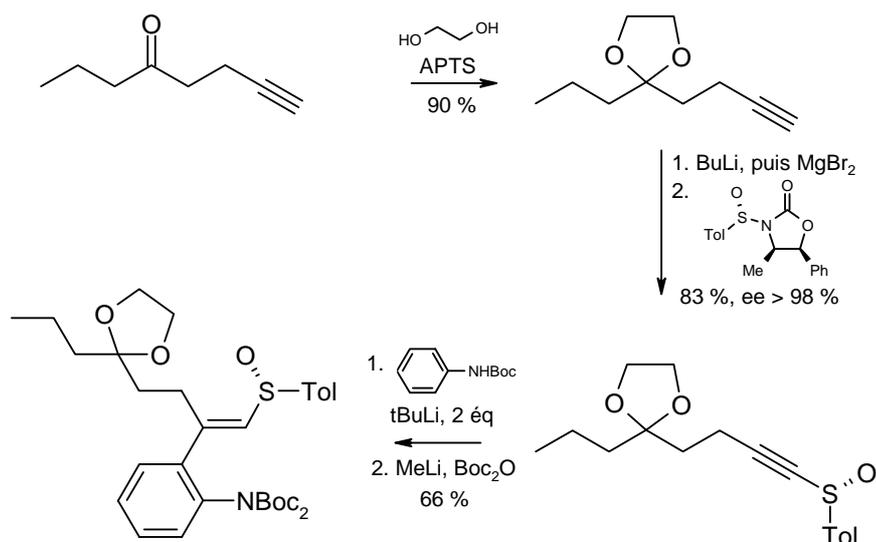
Au cours de ses travaux, Marino a développé une lactonisation permettant un transfert de chiralité à partir d'un sulfoxyde selon un processus sigmatropique [3,3] *via* un cétène. Cette méthode a été utilisée pour synthétiser d'une manière particulièrement efficace des centres quaternaires chiraux de configuration déterminée, et a été étendue à la synthèse de produits naturels tels l'aspidospermidine.

La rétrosynthèse envisagée repose sur la fermeture des cycles D et E au cours d'une seule étape d'addition-alkylation tandem à partir d'un composé préfigurant le cycle C obtenu sous forme énantiomériquement pure lors d'un réarrangement sigmatropique d'un sulfoxyde chiral.

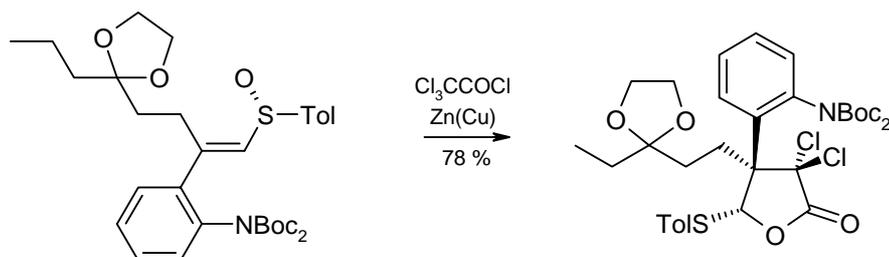


La synthèse du sulfoxyde **VIII** énantiomériquement pur est réalisée en quatre étapes, utilisant une *N*-sulfinyloxazolidinone d'Evans comme source de chiralité. Un seul énantiomère du sulfoxyde est formé au cours de la synthèse d'après une analyse par HPLC chirale.

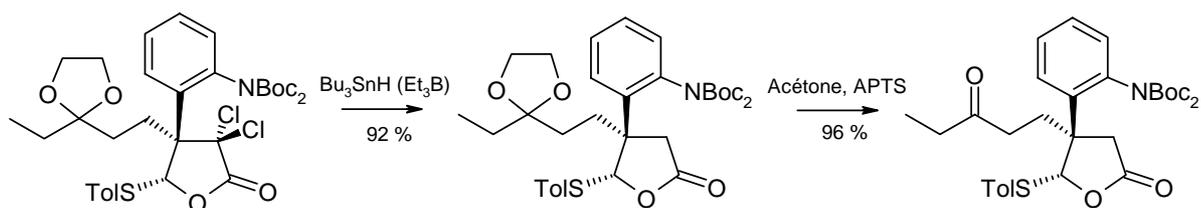
¹⁴⁷ Marino J. P., Rubio M. B., Cao G., de Dios A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.



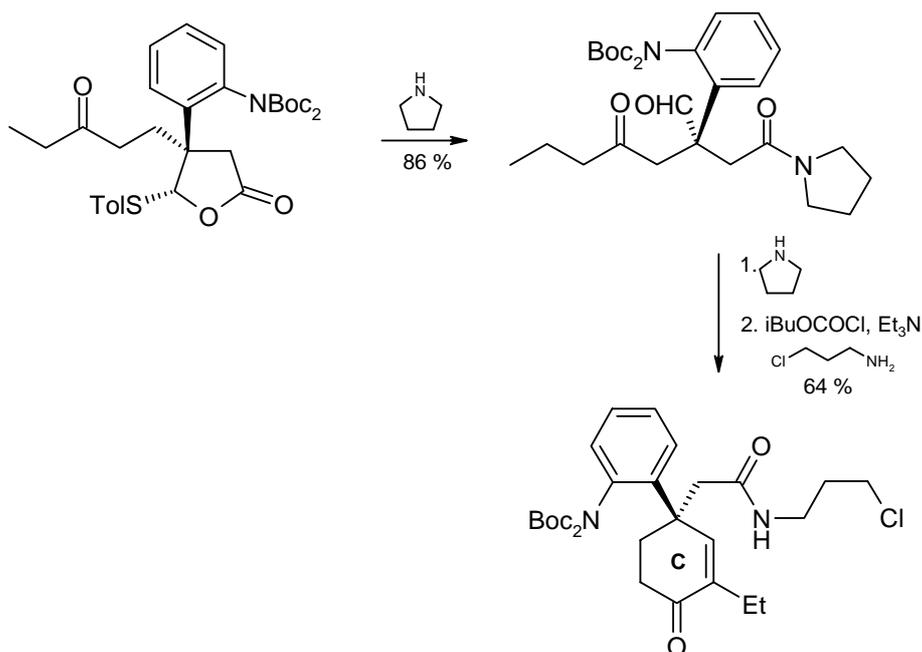
L'activation du sulfoxyde par le chlorure de trichloroacétyle en présence de zinc activé au cuivre conduit à un réarrangement sigmatropique [3,3] en conservant la stéréochimie du sulfoxyde.



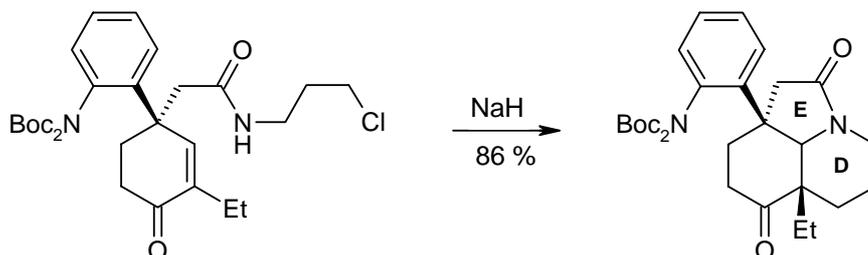
Une réduction ultérieure du composé dichloré par un hydrure d'étain suivi d'une hydrolyse du dioxal permet d'isoler la cétone correspondante avec d'excellents rendements.



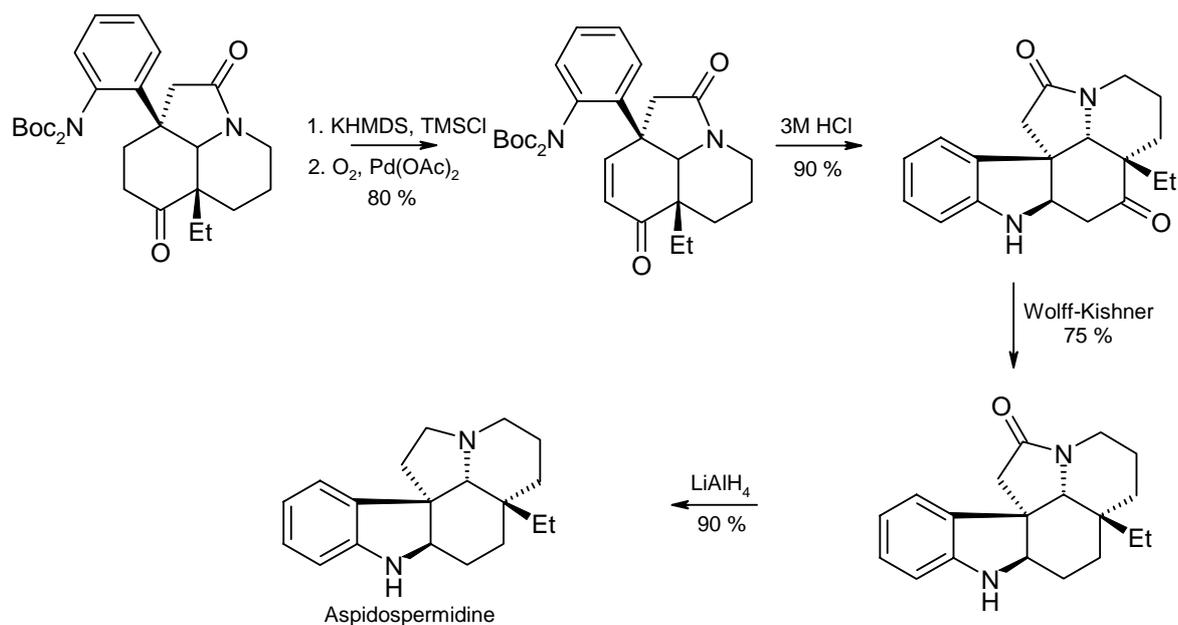
Une fois la configuration du carbone quaternaire fixée, la construction du cycle C se fait par une réaction d'aldolisation-crotonisation catalysée par la pyrrolidine.



La seconde étape clé est une addition de l'amidure sur la cétone α,β -insaturée puis une substitution de l'atome de chlore par l'énolate résultant. Les cycles D et E de l'aspidospermidine sont ainsi formés en une seule étape avec un très bon rendement.



La formation du cycle B est réalisée par la transformation de la cétone précédente en énone par une réaction de type Saegusa, suivie d'une addition conjuguée de l'aniline sur l'énone. L'aspidospermidine est ensuite obtenue par réduction des divers groupes carbonyles présents sur la molécule.



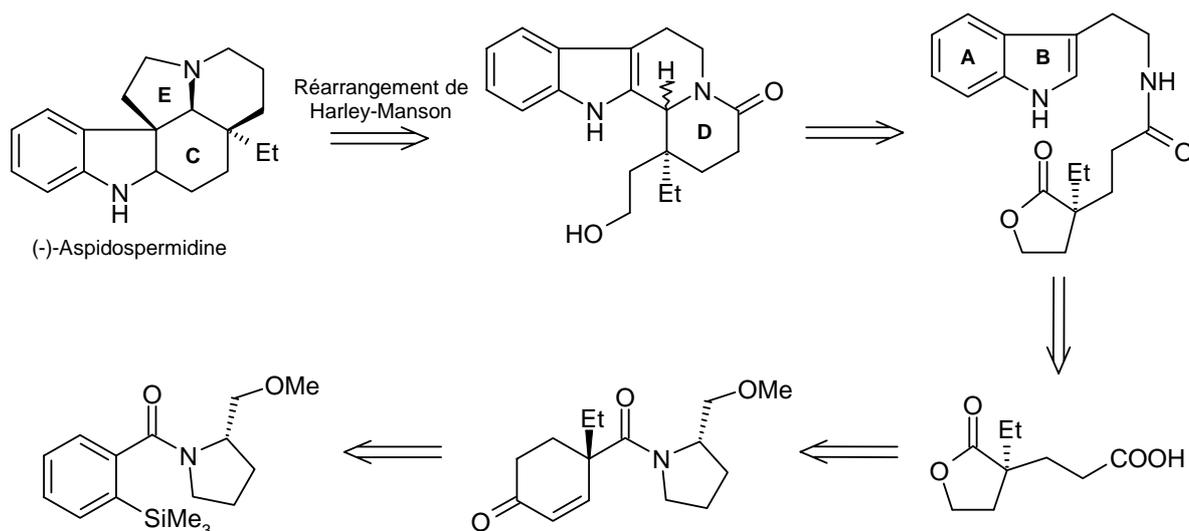
La (+)-aspidospermidine naturelle a ainsi été obtenue en 15 étapes avec un rendement global de 7.8 % soit une moyenne de 85 % par étape. La chiralité est introduite d'une manière totalement énantiosélective dès la troisième étape.

2.6. La synthèse asymétrique de Schultz¹⁴⁸

La synthèse développée par Schultz repose sur la réduction de Birch alkylante développée dans son laboratoire, utilisant le potassium dans l'ammoniac et un dérivé de la proline comme inducteur chiral. Cette réaction hautement diastéréosélective, dirigée par un groupe silylé, est couplée à une oxydation de Baeyer-Villiger.

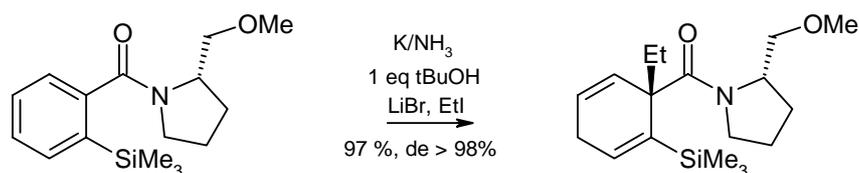
La rétrosynthèse envisagée par Schultz se base sur une réduction de Birch alkylante qui introduit la chiralité au niveau du groupe éthyle dès la première étape. Les cycles A et B sont apportés par la tryptamine, le cycle D est ensuite formé, les cycles C et E étant alors construits au cours d'un réarrangement de Harley-Manson.

¹⁴⁸ Schultz A. G., Pettus L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6855.

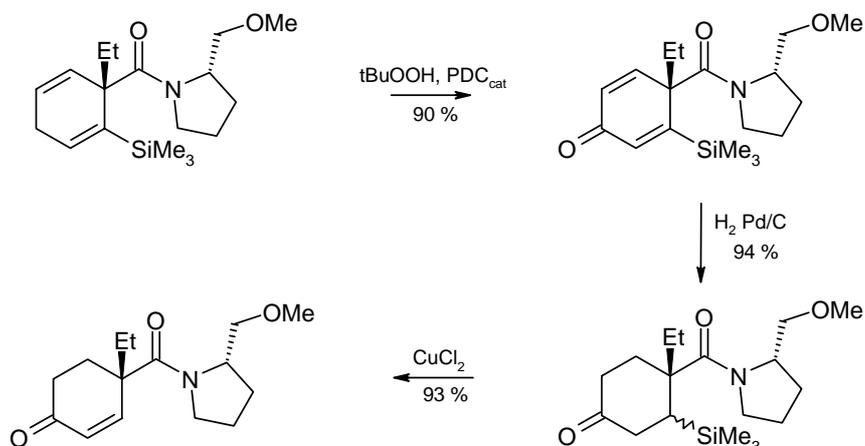


Cette synthèse démontre la possibilité de désymétrisation d'un phényle grâce à l'utilisation d'un substituant silylé, permettant d'une part une synthèse diastéréosélective dès la première étape, et d'autre part, une possibilité de s'en séparer relativement facilement.

La première étape de cette synthèse est la réduction de Birch qui permet d'obtenir le système diénique avec d'excellents rendement et excès diastéréomérique.

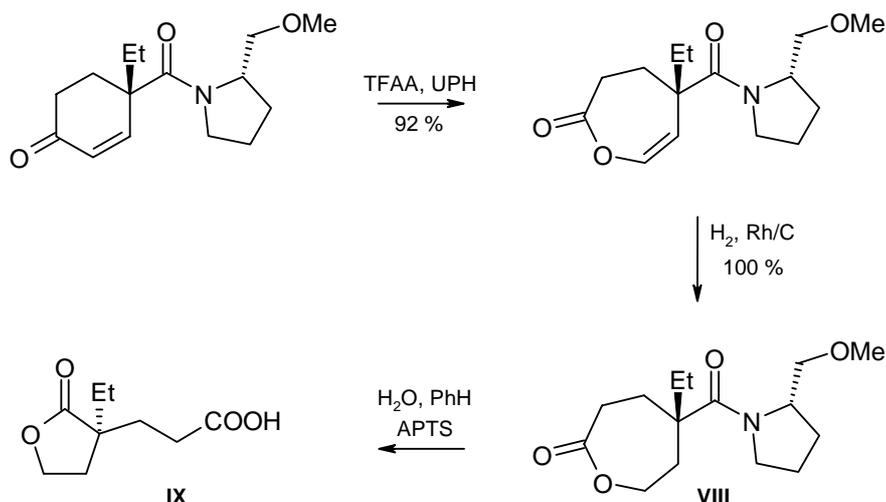


Ce type de système diénique étant particulièrement peu stable, il est immédiatement oxydé en énone, puis les doubles liaisons sont réduites avant d'éliminer le silicium pour conduire à une cyclohexénone α,β -insaturée chirale.



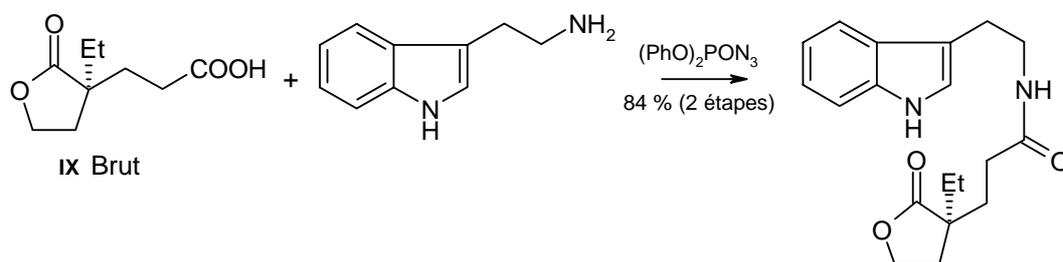
Le carbone sp^2 possède une aptitude migratoire supérieure à celle du carbone sp^3 lors de la réaction de Baeyer-Villiger. Les meilleurs résultats sont obtenus grâce à l'utilisation de

l'acide trifluoroperacétique préparé *in situ* par action d'un complexe urée-peroxyde d'hydrogène sur l'anhydride trifluoroacétique.

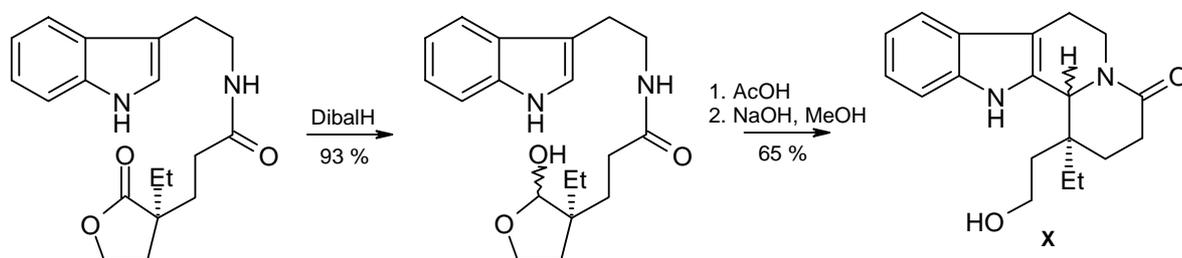


La double liaison est alors hydrogénée sur un catalyseur à base de rhodium, puis l'hydrolyse de la copule chirale en présence d'eau et d'APTS conduit à la formation d'une butyrolactone utilisée telle quelle par la suite.

La butyrolactone **IX** est couplée à la tryptamine après activation de l'acide carboxylique par l'azoture de diphenylphosphoryle.



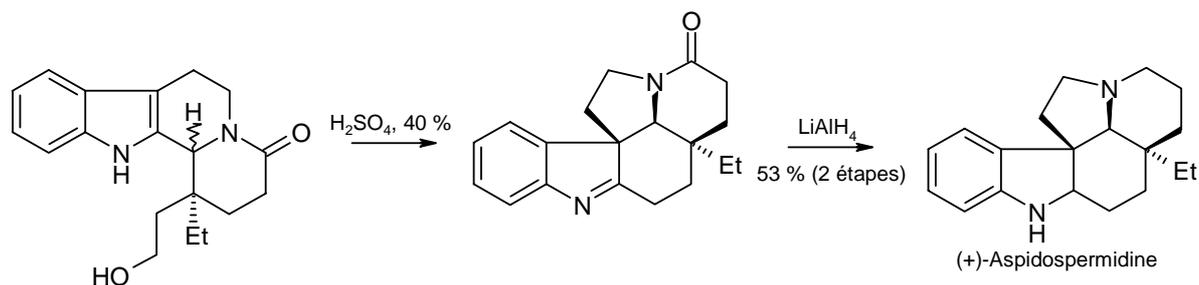
La lactone est ensuite réduite en lactol par le DibalH , qui, placé en milieu acide, conduit à la formation du cycle C de l'aspidospermidine par une réaction de type Mannich. Une seconde cyclisation se produit après traitement basique pour conduire au composé **X**.



La formation du squelette de l'aspidospermidine est ensuite réalisée par un réarrangement de Harley-Manson décrit lors de la première synthèse de la (+)-aspidospermidine en 1967¹⁴⁹. Placé au reflux d'une solution d'acide sulfurique à 40 %, le

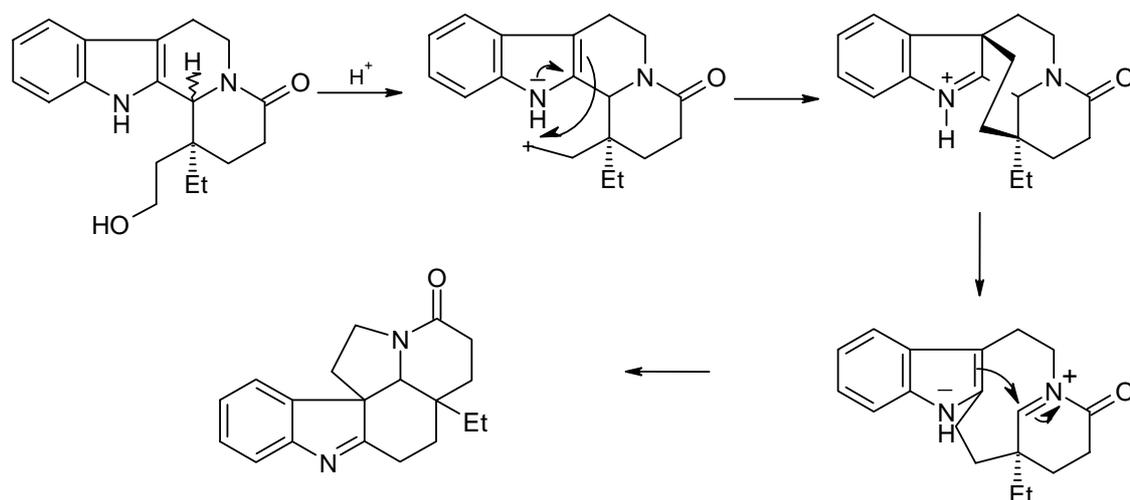
¹⁴⁹ Harley-Manson J., Kaplan M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 915.

composé **X** se réarrange, après réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium, en aspidospermidine.



Le mécanisme de ce réarrangement résulte de la formation d'un carbocation par protonation de l'alcool qui réagit ensuite sur le cycle indolique pour conduire à une structure particulièrement instable qui se stabilise en formant un iminium par ouverture d'un cycle.

L'iminium est ensuite attaqué par le noyau indolique pour conduire à la structure pentacyclique de l'aspidospermidine.



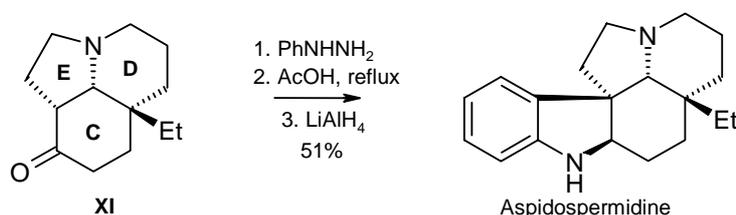
Au final, la (-)-aspidospermidine est obtenue en 15 étapes, avec un très bon excès énantiomérique (> 98 %) et un rendement global de 19 %, ce qui correspond à une moyenne de 87 % par étape.

La rétrosynthèse que nous avons choisie, basée sur une cyclisation radicalaire en cascade et une réduction de Birch alkylante, nous rapproche tout particulièrement des synthèses de Murphy et de Schultz.

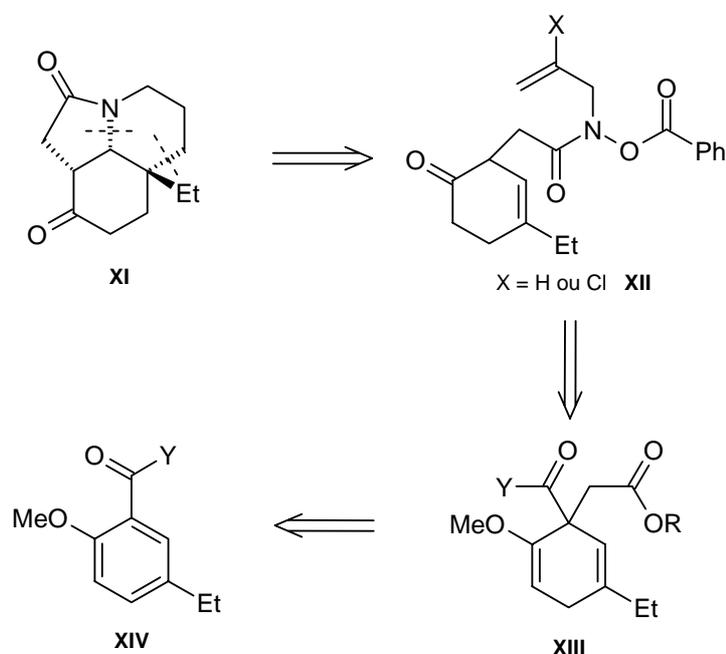
3. Notre approche rétrosynthétique

Un des thèmes de recherche du laboratoire se porte sur la création et l'utilisation des radicaux azotés. Des travaux antérieurs ont montré que les radicaux amidyles étaient un outil particulièrement puissant pour former des systèmes polycycliques azotés, même dans des cas où les autres méthodes se montrent particulièrement délicates, comme les systèmes spiro, comme cela a été brillamment démontré sur l'exemple de la 13-déoxyserratine¹⁵⁰.

L'aspidospermidine pourrait être obtenue par une indolisation de Fischer sur une cétone possédant le système CDE avec la phénylhydrazine en milieu acide, suivie d'une réduction¹⁵¹.



La cétone **XI** pourrait être obtenue, après réduction du lactame, par une cyclisation radicalaire en cascade du précurseur **XII**. Dans le cas où la seconde cyclisation se déroulerait selon un processus 5-*exo*, l'ajout d'un atome de chlore en position 5 a montré sa capacité d'induire le processus 6-*endo*, l'atome de chlore pouvant être réduit au cours de la cyclisation par un second équivalent d'hydrure d'étain.



¹⁵⁰ Cassayre J., Gagosz F., Zard S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783.

¹⁵¹ On pourra par exemple se reporter à Iyengar R., Schildknecht K., Aubé J. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1625.

En choisissant un groupe Y chiral, la synthèse du précurseur **XIII** peut devenir énantiosélective et par là même celle de l'aspidospermidine.

L'étape clé de la synthèse du précurseur radicalaire **XII** est une réduction de Birch alkylante. Ainsi, l'introduction d'un dérivé du prolinol permet d'induire une différenciation des deux faces de l'anion intermédiaire d'où résulte une induction asymétrique conférant alors une nature énantiosélective à la synthèse.

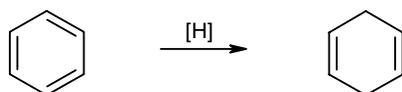
Dans un premier temps, nous allons étudier la réduction de Birch dans ses variantes classique, alkylante et alkylante diastéréosélective.

3.1. La réduction de Birch

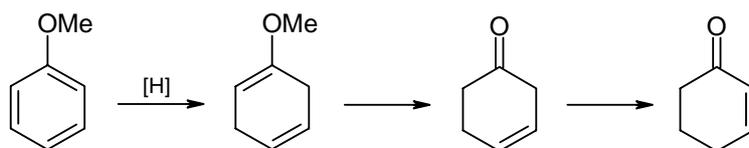
La chimie des cycles aromatiques est particulièrement riche, principalement grâce aux substitutions électrophiles, ou dans une moindre mesure nucléophile, permettant des réactions particulièrement difficiles en série aliphatique. La réduction catalytique d'un cycle aromatique est difficile, du fait de la stabilisation importante quantifiée par l'énergie de résonance, les conditions de réductions sont ainsi particulièrement drastiques et une fois la première addition réalisée, le système est beaucoup plus réactif et les conditions appliquées ne peuvent conduire qu'au système perhydrogéné, sans grand potentiel synthétique ultérieur.

D'autres réactions, telles la perchloration, conduisent à un mélange des systèmes hexachlorés, sans grande sélectivité.

Une révolution importante est intervenue grâce aux observations de Wooster et Godfrey¹⁵² qui ont montré qu'il était possible de réduire les cycles aromatiques en un diène par l'utilisation de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide, et que cette transformation résultait directement de l'action du métal et non de l'hydrogène qui pourrait se dégager de leur réaction avec le solvant protique. Toutefois, ce sont les travaux de Birch qui ont permis le développement majeur de cette réaction, à laquelle il a par ailleurs laissé son nom, qui est l'une des plus belles réactions à la disposition du chimiste organicien.

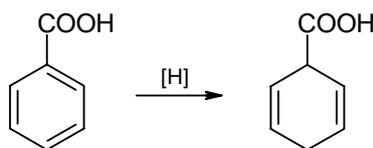


L'étude de cette réduction portera sur deux points. D'une part, la source de réduction, électrons et protons, et d'autre part, la régiosélectivité, qui est fort intéressante, tant au niveau du diène obtenu, non conjugué, que de la remarquable sélectivité obtenue lors de la réduction de benzènes substitués soit par un groupe électrodonneur

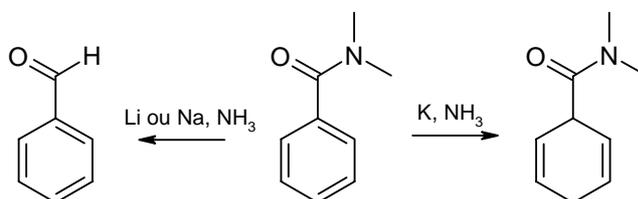


¹⁵² Wooster C. B., Godfrey K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 596.

soit par un groupe électroattracteur.



De nombreux métaux du groupe des alcalins ou des alcalino-terreux se dissolvent facilement dans l'ammoniac. Le choix du métal employé pour la réduction dépend grandement des substituants présents sur le cycle, et en particulier de leur réactivité vis-à-vis des métaux dissous. Ainsi, des métaux comme le sodium ou le lithium réagissent sur le *N,N*-diméthylbenzamide pour conduire, non au produit de réduction du cycle que l'on pourrait attendre, mais au benzaldéhyde. Cette réduction ne pouvant être obtenue que par l'utilisation du potassium.



Le choix du métal revêt par conséquent un aspect particulièrement important pour le devenir de la réaction¹⁵³. Même si le lithium ou le sodium sont la plupart du temps suffisants, le potassium permet parfois de se sortir de mauvaises situations¹⁵⁴.

Les alcalino-terreux sont utilisés dans des situations plus particulières, le calcium est principalement utilisé pour la réduction des α -acétoxy cétones, alors que le magnésium se montre un métal de choix pour la réduction des esters ou des amides aromatiques ou encore des hydrocarbures polycycliques¹⁵⁵, mais les métaux de choix pour ces réductions sont les alcalins.

Le solvant est aussi un aspect important de ces réactions. Même si les métaux alcalins se dissolvent facilement dans la plupart des solvants azotés, aussi bien l'ammoniac que les amines primaires, secondaires ou tertiaires, pour former une solution d'un bleu intense, traditionnellement attribuée à l'électron solvaté¹⁵⁶, il n'en est pas forcément de même des composés organiques, ce qui limite parfois les possibilités de la réaction.

La solution la plus couramment employée est l'utilisation d'un co-solvant, le plus souvent un alcool, qui, en plus d'aider au passage en solution du composé à réduire, fait également office de source de proton au cours de la réduction, comme nous le verrons lors de l'étude du mécanisme de la réduction. Les alcools les plus fréquemment employés sont le méthanol et l'éthanol, mais leur utilisation pose deux problèmes principaux. Le premier est que ces alcools réagissent facilement avec le métal dissous, même si dans un premier temps cela peut paraître comme un avantage, en le débarrassant de la couche d'oxyde à sa surface, dans les cas où la réduction est difficile, cette réaction peut prendre le pas sur la réduction du

¹⁵³ Marshall D. J., Deghenghi R. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3127

¹⁵⁴ Narisada M., Watanabe F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3887.

¹⁵⁵ Markov P., Ivanoff C. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 1139

¹⁵⁶ Une autre théorie pour expliquer ce phénomène repose sur le peuplement d'une orbitale π^* de l'ammoniac pour former un espèce (M^+, NH_3^-) conférant à la solution sa couleur bleu caractéristique.

substrat organique proprement dit. Le second problème provient des réactions où il est nécessaire de contrôler précisément la quantité de protons à fournir.

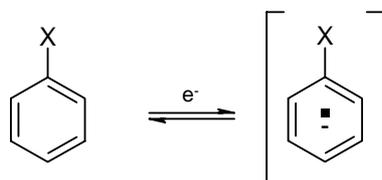
Afin de contourner ces problèmes, leur utilisation dans les situations délicates est remplacée par celle d'un solvant aprotique comme le THF ou l'éther. La source de protons est alors un alcool tertiaire, comme le *tert*-butanol ou l'alcool amylique, qui réagissent très lentement avec le métal, laissant le temps à la réduction de se réaliser.

Comme nous l'avons précédemment dit, deux cas sont à distinguer dans la réduction de Birch : le cas des cycles riches en électrons, composé du benzène, des cycles substitués par des groupes alkyles, alkoxy, amino, et le cas des cycles pauvres, composé des cycles substitués par un groupe électroattracteur, comme les acides carboxyliques. Les cétones, esters ou amides font également partie de ce dernier groupe, mais leur propension à être eux aussi réduits dans les conditions de Birch requiert l'utilisation de conditions particulières.

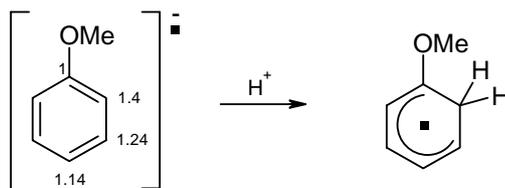
Afin de mieux comprendre cette distinction, une discussion détaillée du mécanisme de la réduction de Birch est nécessaire.

Le mécanisme de la réduction de Birch est particulièrement bien connu¹⁵⁷ et repose sur deux transferts électroniques et deux protonations. Les particularités de chaque type de composés dépendent largement de la place de la première protonation par rapport au second transfert d'électron.

La première étape de la réduction résulte d'un transfert monoélectronique réversible vers le cycle aromatique. Il est évident que ce transfert est d'autant plus difficile que le cycle est déjà enrichi en électrons (cas des cycles aromatiques substitués par des groupements alkyles), toutefois, la présence d'hétéroatomes mésomères donneurs, oxygène et azote en particulier, accélère la réaction en abaissant l'énergie des orbitales σ^* vacantes des liaisons correspondantes.

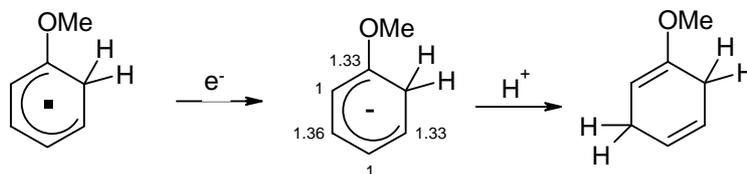


Le devenir de ce radical anion diffère en fonction de la nature du substituant X. Si ce groupe est mésomère donneur, un second transfert d'électron est extrêmement défavorisé, et l'anion se protone grâce à l'alcool présent dans le milieu. La régiosélectivité de cette protonation peut facilement s'expliquer par un calcul de densité électronique par la méthode de Hückel étendue qui montre qu'elle est la plus importante en position *ortho* du substituant.



¹⁵⁷ On pourra par exemple se rapporter à J. M. Hook, L. N. Mander *Natural Product Report*, **1986**, 35 et aux références citées

Une fois cette première protonation réalisée, le radical formé est ensuite réduit au cours d'un second transfert monoélectronique, conduisant à un nouvel anion, qui se protone à son tour. Comme précédemment, la régiosélectivité de cette réaction peut s'expliquer par les densités électroniques présentes sur le système.



Le fait marquant de cette réaction est la formation d'un diène 1,4 par rapport au substituant, ce qui est tout à fait général en présence d'un groupe électrodonneur. Dans le cas de l'anisole présenté ici, après hydrolyse acide, l'éther d'énol libère une cétone, qui peut éventuellement se conjuguer avec la double liaison en fonction des conditions acides utilisées pour l'hydrolyse.

Le cas des substituants électroattracteurs est plus délicat à traiter, mais le résultat final, quelle que soit la voie mécanistique empruntée est le même. Le radical anion formé après la première réduction peut emprunter deux voies : soit il peut à nouveau être réduit par transfert monoélectronique formant ainsi un dianion qui se protone par la suite, soit il peut se protoner avant d'être réduit une seconde fois.

	Densités électroniques		
	Carbone	Radical-anion	Dianion
1	1.08	1.14	
2	1.07	1.20	
3	1.01	1.02	
4	1.09	1.24	

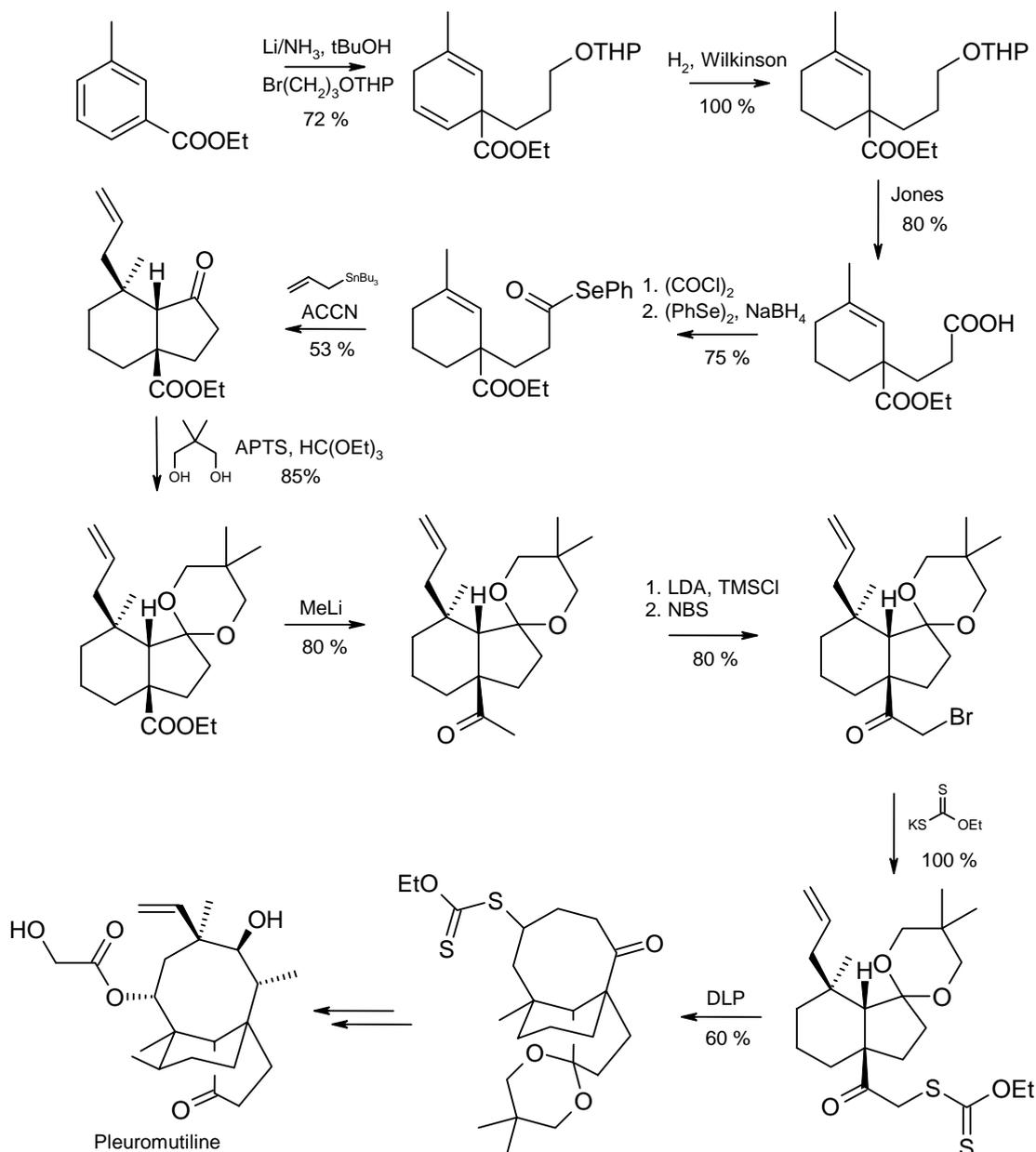
Les densités électroniques montrent que la protonation se produit sur le carbone en *para* du substituant électroattracteur, qu'elle ait lieu au stade du radical anion ou du dianion. Un calcul similaire à celui mené précédemment montre qu'après la première protonation, le site de plus forte densité électronique, qui correspond de plus, dans le cas des cycles substitués par un groupe électroattracteur, au site possédant le plus grand coefficient dans sa HO, et par conséquent, le site le plus nucléophile de l'anion.

Comme nous venons de le voir, dans le cas des cycles aromatiques possédant un groupe électroattracteur, après la première protonation, il se forme un anion nucléophile stabilisé. Ainsi, en n'ajoutant qu'un seul équivalent de protons, ce qui est simplement réalisé dans le cas des acides carboxyliques, ou par utilisation d'un alcool tertiaire ne réagissant pas avec le métal dissous, comme l'alcool amylique ou *tert*-butylique, il est possible, plutôt que de protoner cet anion, de l'utiliser comme nucléophile et par conséquent de l'alkyler.

Toutefois, pour que cette alkylation soit efficace, il est souvent nécessaire de recourir à l'anion lithié, qui est soit directement obtenu par utilisation du lithium au cours de la réduction, soit par échange de cation, grâce au bromure de lithium dans les autres cas. Il

semble que l'introduction de lithium aide l'alkylation en favorisant un état de transition de type Zimmerman-Traxler.

De nombreux exemples de réduction de Birch alkylante sont décrits dans la littérature, aussi bien pour des études formelles que pour des synthèses de produits naturels¹⁵⁷. A titre d'exemple, nous pouvons citer une synthèse du squelette tricyclique de la pleuromutiline réalisée au laboratoire¹⁵⁸.

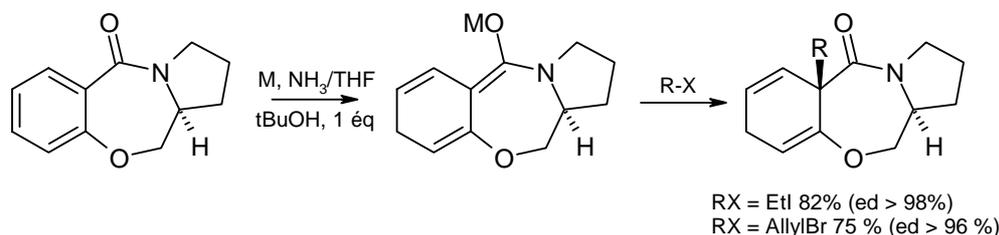


La structure tricyclique de la pleuromutiline a ainsi pu être obtenue d'une manière efficace grâce à une réduction de Birch alkylante permettant la mise en place de l'insaturation nécessaire à la cyclisation radicalaire.

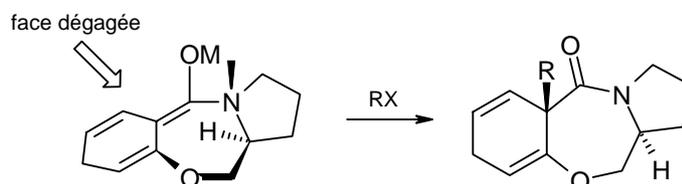
¹⁵⁸ Bacqué E., Pautrat F., Zard S. Z. *Org. Lett* **2003**, 5, 325.

L'évolution majeure de la réduction de Birch alkylante résulte de la mise au point d'une version énantiosélective grâce aux travaux d'Arthur Schultz.

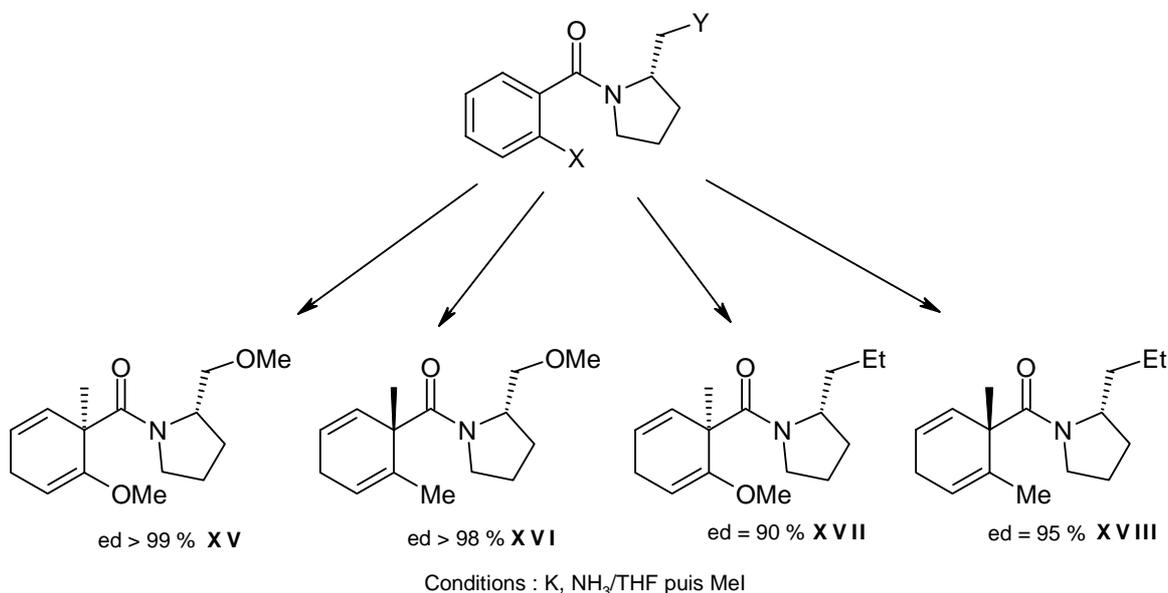
Après divers essais, l'utilisation d'amides dérivés du prolinol ont permis d'obtenir des réductions alkylantes procédant avec d'excellents excès diastéréomériques¹⁵⁹.



Une modélisation de la conformation de l'énolate intermédiaire permet de comprendre la sélectivité observée ; en prévoyant une jonction de cycle *trans* entre le doublet de l'azote et l'hydrogène minimisant ainsi les contraintes de cycles, le système présente une face plus dégagée par où l'alkylation se produit.



Des observations complémentaires, réalisées sur des composés ouverts ont permis de mieux appréhender le mécanisme de la diastéréosélectivité de la réaction.

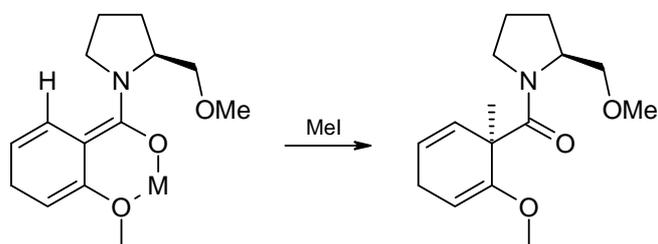


Ces expériences ont permis de tester la force des différentes chélation ainsi que leur influence au cours du déroulement stéréochimique de la réduction-alkylation.

Le premier fait remarquable est l'obtention d'une configuration inverse du centre alkylé par rapport au cas des benzoxazépinones, lorsque le cycle aromatique présente un

¹⁵⁹ Schultz A. G., Macielag M., Sundararaman P., Taveras A. G., Welch M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7828.

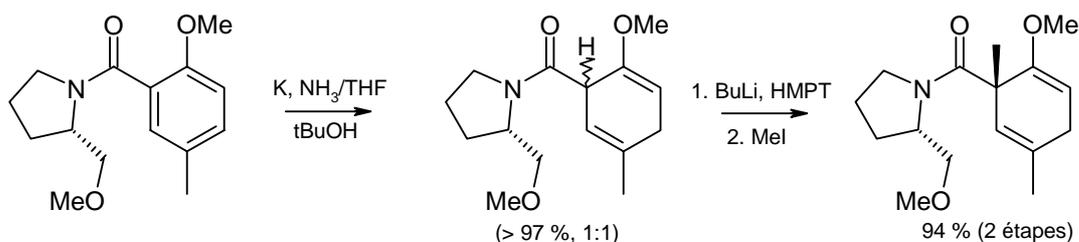
groupe méthoxy en *ortho* du groupe amido. Ceci peut s'expliquer par une chélation entre l'oxygène de l'énolate intermédiaire avec celui du groupe méthoxy, qui n'était pas possible dans le cas des benzoxazépinones du fait de la conformation figée par la présence du cycle à huit chaînons.



Dans sa conformation la plus stable, obtenue en minimisant au maximum les répulsions stériques, la face la plus dégagée de l'énolate est située en arrière du plan de représentation dans le schéma ci-dessus. L'alkylation se produit ainsi de ce côté.

La comparaison entre les molécules **XV** et **XVII** montre que l'oxygène porté par le prolinol joue un rôle mineur mais détectable dans l'étape d'alkylation. Par contre, l'absence d'atome d'oxygène en *ortho* du groupe amido sur le cycle aromatique induit une configuration du produit final similaire à celle observée avec les benzoxazépinones, l'oxygène du prolinol n'apportant qu'une légère augmentation de l'énantiosélectivité (molécules **XVI** et **XVIII**).

Grâce à ces travaux, la réduction de Birch alkylante s'est encore plus affirmée comme un outil particulièrement puissant à la disposition du chimiste organicien. Toutefois, à notre connaissance, aucune réalisation d'une telle réaction n'a été effectuée en dehors de l'équipe de Schultz, et les réactions similaires sont souvent réalisées en deux étapes successives, la réduction, puis l'alkylation énantiosélective du cyclohexadiène formé. Un exemple caractéristique est l'étude de la synthèse de taxanes par Magnus¹⁶⁰.



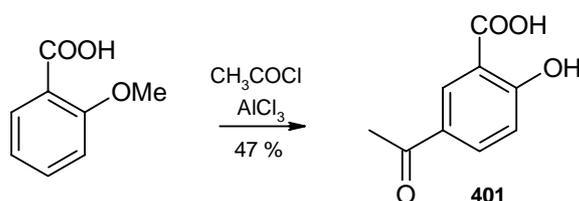
Cet exemple montre que la procédure de Schultz, souvent difficile à mettre en œuvre en une seule étape, peut être effectuée lors de deux phases successives, simplifiant ainsi les conditions nécessaires à la réaction. Toutefois, il faut noter que le diène intermédiaire est relativement instable et tend à se réaromatiser.

¹⁶⁰ Magnus P., Westwood N., Spyvee M., Frost C., Linnane P., Tavares F., Lynch V. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6435

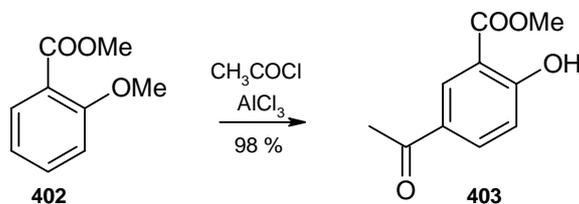
3.2. Synthèse des précurseurs communs

Eclairés par ces travaux, nous avons voulu réaliser une synthèse asymétrique de l'aspidospermidine utilisant la méthode développée par Schultz. Avant de réaliser la réduction-alkylation diastéréosélective, il nous a fallu mettre au point la synthèse du cycle aromatique possédant la chaîne éthyle de l'aspidospermidine correctement placée, précurseur commun aux versions racémique et asymétrique de la synthèse.

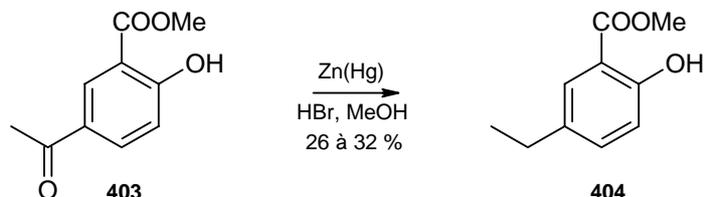
Les premiers essais d'acylation, réalisés directement sur l'acide *o*-anisique, ont permis d'obtenir le composé possédant la chaîne éthyle correctement placée, mais les conditions acides de l'acylation de Friedel et Crafts ont conduit à l'hydrolyse de la fonction éther.



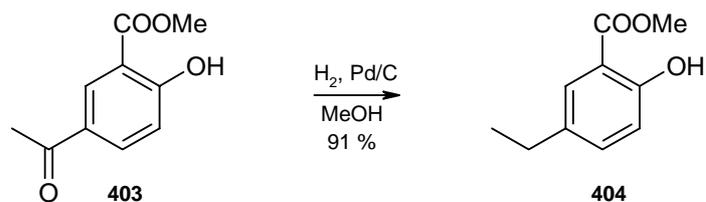
Le composé obtenu étant peu soluble dans la plupart des solvants usuels et difficile à purifier du fait de sa polarité élevée, nous avons préféré reprendre l'étude sur l'ester méthylique correspondant. Après transformation quantitative de l'acide en ester méthylique par chauffage au reflux du chlorure de thionyle suivi d'une méthanolyse, l'acylation de Friedel et Crafts a permis d'obtenir un produit où le groupe éther a une nouvelle fois été hydrolysé alors que le groupe ester est resté en place.



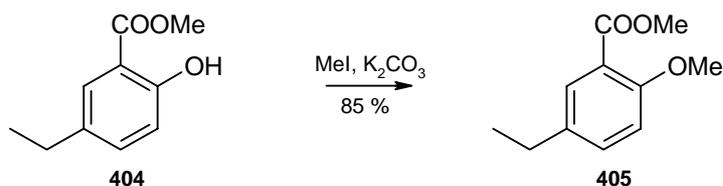
La réduction de l'acétophénone a posé quelques problèmes. L'utilisation d'un amalgame de zinc en présence d'acide bromhydrique dans le méthanol permet la réduction en alcane, mais le rendement est médiocre.



La solution retenue repose sur l'hydrogénation catalytique de l'acétophénone en présence de palladium sur charbon dans le méthanol préalablement dégazé par bullage d'azote. Le composé **404** est alors obtenu avec un excellent rendement de 91 % après chromatographie.



Afin d'éviter les problèmes de solubilité précédemment rencontrés, et pour ne pas inhiber la réduction de Birch¹⁶¹, le phénol est méthylé par l'iodure de méthyle en présence de carbonate de potassium.



Jusqu'à ce niveau, les précurseurs sont communs aux synthèses racémique et énantiosélective.

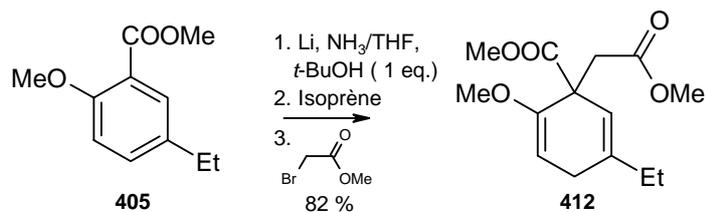
3.3. Synthèse en série racémique

La réduction de Birch en série racémique ne nous a pas posé de problèmes particuliers. La présence du groupement ester est nécessaire pour, d'une part, permettre la réduction d'un cycle enrichi par la présence des groupes éthyle et méthoxy et, d'autre part, pour assurer l'orientation de la réduction, même si cela rajoute une étape de décarboxylation dans la suite de la synthèse.

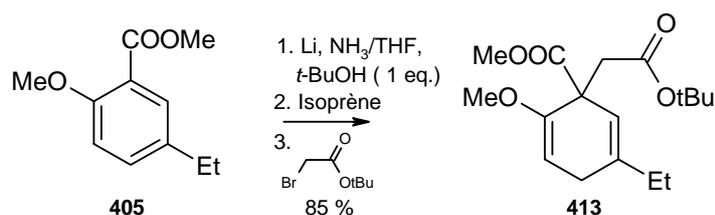
3.3.1. Synthèse des précurseurs radicalaires

La réduction a été réalisée à l'aide de lithium, l'excès d'électrons est ensuite détruit par ajout d'isoprène jusqu'à disparition de la coloration bleue de la solution, puis l'agent alkylant, le bromoacétate de méthyle, est ajouté. Le produit alkylé **412** est alors obtenu avec un rendement de 82 %.

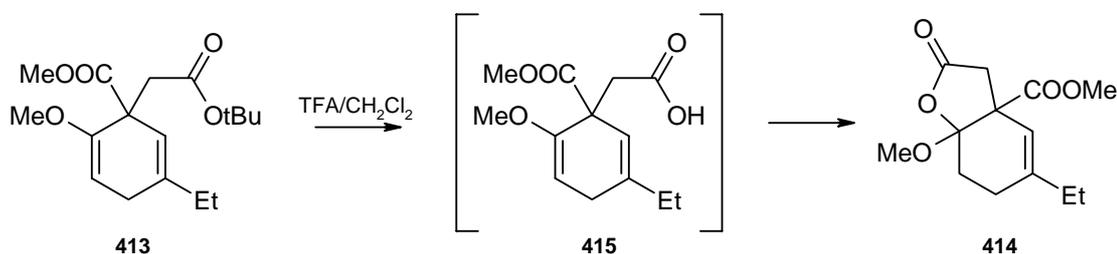
¹⁶¹ Les phénols sont rapidement déprotonés dans les conditions de la réduction de Birch et cette dernière ne peut se produire qu'en présence d'un large excès de métal, rendant l'alkylation ultérieure relativement difficile voire impossible.



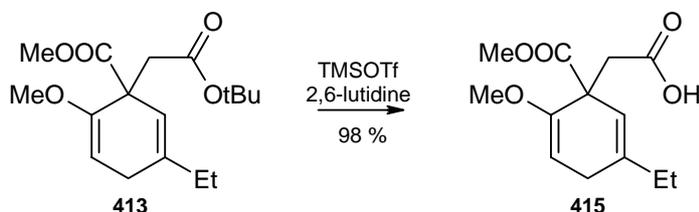
Les tentatives de saponification sélective de l'ester porté par l'acétate s'étant soldées par l'obtention d'un mélange des toutes les combinaisons possibles d'acides, nous avons décidé d'utiliser le bromoacétate de *tert*-butyle comme agent alkylant. Le composé alkylé **413** a alors été obtenu avec un rendement de 85 %.



La déprotection de l'ester *tert*-butylique a posé quelques problèmes. L'utilisation des conditions classiques, acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, a certes conduit à la déprotection de l'ester, mais dans ces conditions acides, seul un produit **414** résultant de l'attaque de l'acide carboxylique sur l'éther d'énol a pu être isolé.



La déprotection utilisant des conditions douces, par action du triflate de triméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine¹⁶² a permis d'obtenir l'acide **415** désiré avec un excellent rendement.

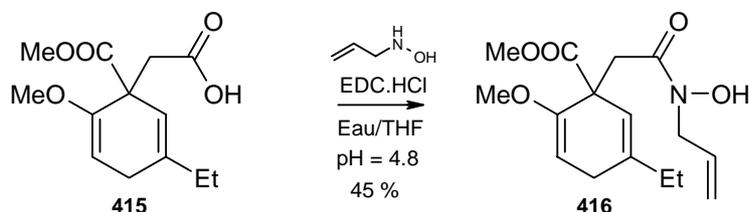


La formation du précurseur radicalaire a également posé de nombreux problèmes. L'activation de l'acide par le chloroformiate d'isobutyle, conduit à une dégradation, sans qu'aucun produit de couplage n'ait pu être détecté. La formation d'un anhydride mixte à très

¹⁶² Thèse de doctorat en Philosophie, Joëlle Prunet, 1994.

basse température n'a pas conduit à un meilleur résultat, et une remontée en température a provoqué une dégradation, comme précédemment.

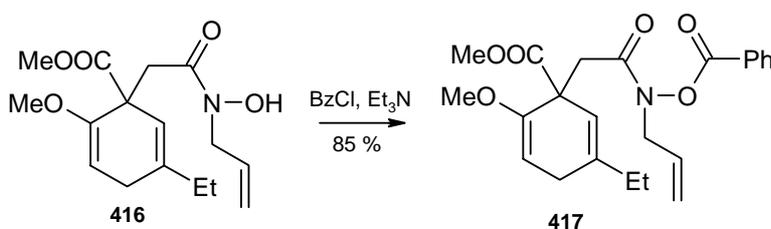
L'utilisation du DCC conduit à la formation d'un produit intermédiaire, d'une manière particulièrement propre. Mais les difficultés de solubilisation des hydroxylamines ont rendu le couplage impossible. Toutefois, devant ce résultat encourageant, nous avons entrepris un couplage à l'EDC réalisé dans l'eau¹⁶³.



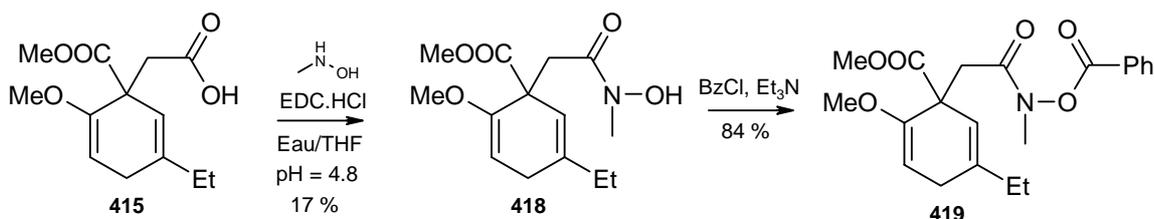
Le produit de couplage **416** a été obtenu avec un rendement moyen de 45 %, un autre produit fortement polaire dont nous n'avons pas cherché à élucider la structure a été également isolé. Aucun signal caractéristique de notre système diénique n'étant observé en RMN du proton de ce produit, nous pouvons penser qu'il s'agit d'un produit de dégradation de l'EDC dans l'eau ou d'un produit de couplage avec l'hydroxylamine présente. Nous avons réalisé quelques essais d'optimisation du couplage en utilisant des agents tels le *N*-hydroxysuccinimide ou le 2-hydroxybenzothiazole, censés éviter les sous-produits au cours des couplages utilisant un diimide, mais des problèmes de solubilité sont apparus et nous n'avons pas entrepris d'autres essais.

La présence de ce produit secondaire impose de séparer l'acide hydroxamique formé à ce niveau, malgré les difficultés due à polarité du produit. En effet, la benzoylation du brut réactionnel conduit à un mélange de produits inséparables.

La benzoylation de l'acide hydroxamique **416** est réalisée sans aucun problème pour conduire au précurseur radicalaire **417**.

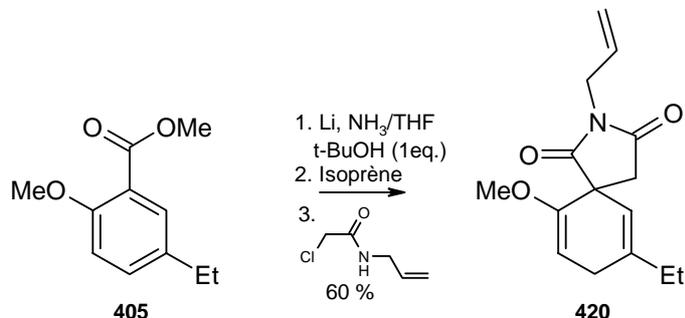


Les analogues *N*-méthylés respectifs **418** et **419** des composés **416** et **417** ont aussi été préparés dans les mêmes conditions.



¹⁶³ Kurunaratne V., Hoveyda H. R., Orvig C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1827.

Devant les difficultés rencontrées lors de ces synthèses, nous avons essayé d'alkyler le produit de réduction à l'aide du *N*-allyl-2-chloroacétamide afin d'avoir accès aux précurseurs *N*-(phénylthio)amides de radicaux amidyles développés par Newcomb. Le produit de la réaction n'a pas été celui escompté, mais résulte de la condensation de l'amide sur l'ester méthylique.



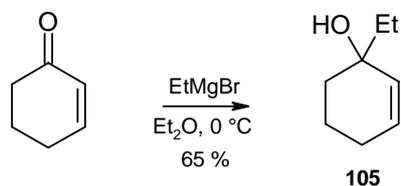
Des tentatives d'ouverture du diimide par une hydroxylamine ont été réalisées, mais aucune n'a conduit à l'acide hydroxamique désiré.

3.3.2. Synthèse de composés modèles

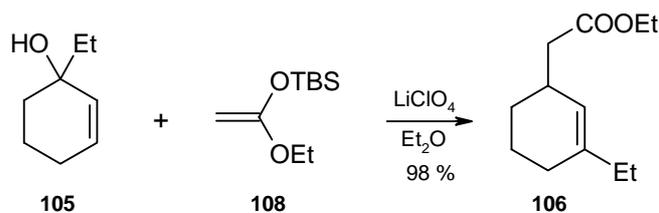
L'obtention des précurseurs s'étant avérée délicate, nous avons entrepris des études sur des composés modèles, d'une part pour tenter de résoudre les problèmes inhérents au couplage entre l'acide intermédiaire et l'hydroxylamine *N*-alkylée et d'autre part, afin de mettre au point les conditions de la cyclisation radicalaire.

A ces fins, deux séries de molécules ont été synthétisées. La première permet, après cyclisation radicalaire, un accès au squelette tricyclique CDE de l'aspidospermidine. La seconde, d'accès plus simple, permet de calibrer la réaction de cyclisation.

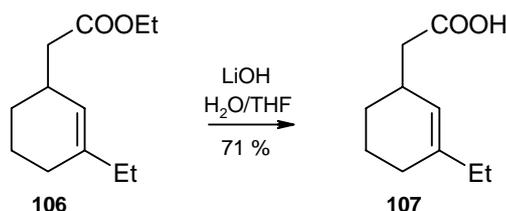
La synthèse des molécules de la première série repose sur l'utilisation de la cyclohexénone. Attaquée par le bromure d'éthylmagnésium dans l'éther, seul le produit d'addition 1,2 est observé avec un rendement de 65 % qui peut être sans doute expliqué par la pression de vapeur saturante élevée constatée par la forte odeur de ce produit.



Traité par l'éther d'énol **108**, obtenu par silylation de l'anion de l'acétate d'éthyle, dans l'éther en présence de perchlorate de lithium, l'alcool tertiaire **105** conduit à l'ester **106** par attaque de l'énol sur le pôle γ du système allylique, après activation de l'alcool par le lithium, avec un rendement de 98 %. La faible polarité du produit formé a posé de nombreux problèmes de purification, en particulier à cause des dérivés silylés eux aussi peu polaires.

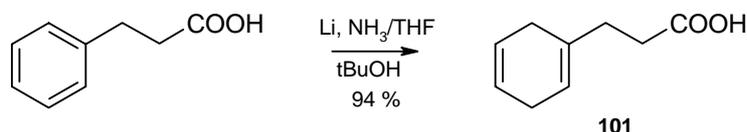


La saponification de l'ester **106** s'est révélée plus délicate que prévue. Seul un traitement par la lithine dans un mélange eau/THF a permis de la réaliser, l'acide étant obtenu avec un rendement de 71 %.

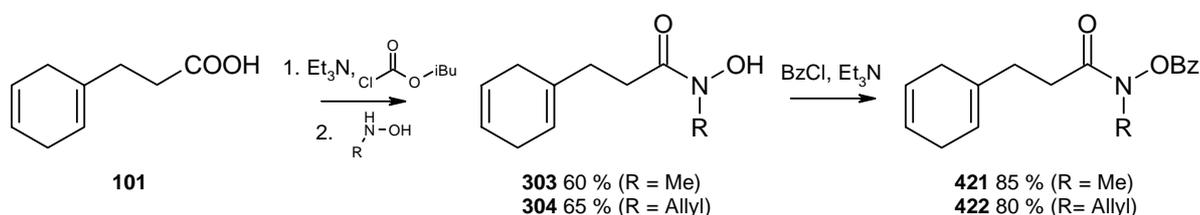


La formation de l'acide hydroxamique par activation de l'acide à l'aide de chloroformate d'isobutyle a posé les mêmes problèmes de dégradation qu'avec le composé **415**, travaillant sur une molécule modèle, nous n'avons pas entrepris de travaux supplémentaires pour réaliser ce couplage.

La seconde série de molécules dérive de l'acide dihydrocinnamique. La réduction de Birch de cet acide est relativement difficile. Un grand excès de lithium et un temps de réaction relativement long sont nécessaires pour conduire la réduction à sa fin, la séparation des acides initial et final étant particulièrement délicate¹⁶⁴.



La synthèse des benzoates d'acide hydroxamique n'a posé aucun problème particulier par activation de l'acide à l'aide du chloroformate d'isobutyle, condensation sur la *N*-allyl ou la *N*-méthylhydroxylamine suivie d'une benzylation.

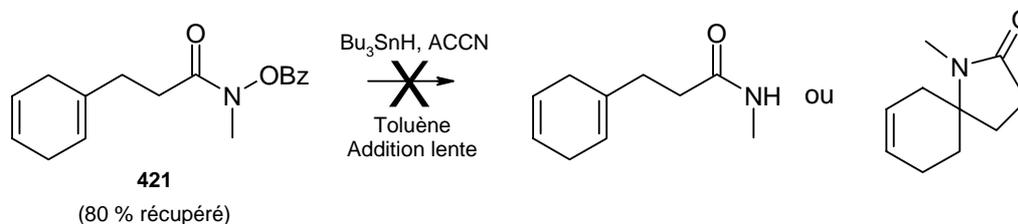


Une fois tous nos précurseurs en main, les réactions de cyclisation ont pu être mises en œuvre.

¹⁶⁴ La méthode employée repose sur l'iodolactonisation de l'acide réduit, la séparation des deux produits, puis l'élimination de l'iode pour récupérer l'acide réduit, le tout avec un rendement global de 38 %. Snider B. B., Kirk T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2364.

3.3.3. Essais de cyclisation

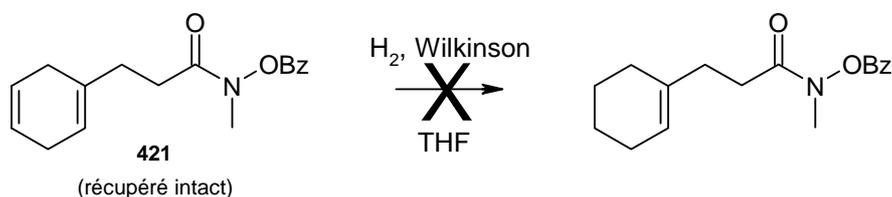
Les premières tentatives de cyclisation ont été réalisées sur le composé **421**. Placé au reflux du toluène, un ajout lent d'un mélange d'un équivalent d'hydruure de tributylétain et d'une quantité catalytique d'ACCN dans le toluène n'a permis de récupérer que le produit de départ **421**, aucun produit réduit ou cyclisé n'a pu être détecté au sein du mélange réactionnel.



Une tentative en ajoutant dès le début de la réaction un large excès d'hydruure d'étain et une quantité catalytique d'amorceur n'a pas donné d'autre résultat.

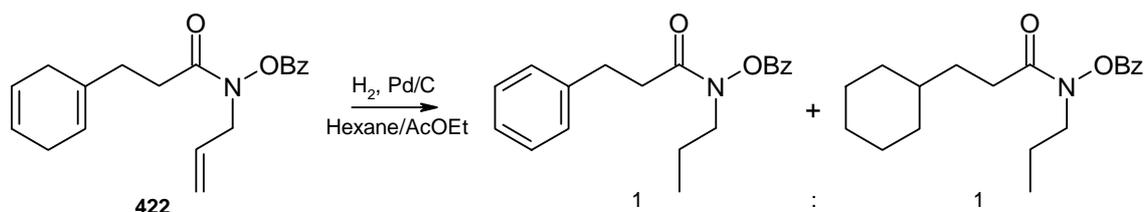
Devant ces résultats déconcertants, nous avons pensé que les protons placés en position *bis*-allyliques pouvaient intervenir au cours de la réaction en consommant l'hydruure d'étain et l'empêchant de propager les chaînes radicalaires.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons entrepris une réduction sélective de la double liaison disubstituée du composé **421** par hydrogénation en présence de catalyseur de Wilkinson.



Aucune réduction n'a pu être observée, et nous avons entrepris l'étude de l'hydrogénation du composé **422**. Placé dans les mêmes conditions, aucune hydrogénation, pas même celle du groupe allyle terminal n'a été détectée.

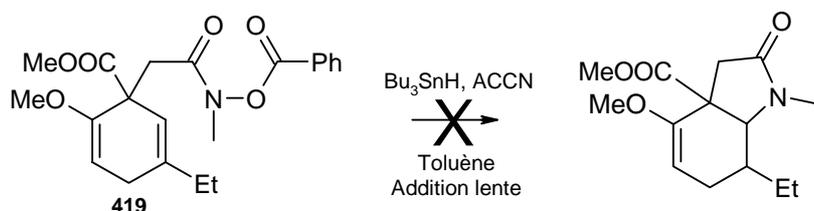
L'hydrogénation du composé **422** en présence de palladium sur charbon dans un mélange acétate d'éthyle/hexane a conduit à un mélange du composé réaromatisé et du composé totalement réduit.



Aucune étude supplémentaire n'a été entreprise dans cette voie.

Une fois à notre disposition le précurseur radicalaire **419** de la structure bicyclique CE de l'aspidospermidine, nous avons espéré ne pas rencontrer les mêmes difficultés que précédemment en misant sur le fait que l'éther d'énol ne favoriserait pas la réaction des hydrogènes *bis*-allyliques.

Placé dans des conditions de cyclisation, au reflux du toluène avec addition lente d'une solution d'hydruire de tributylétain et d'ACCN, aucune évolution n'a été détectée par CCM, et le composé **419** a été récupéré intact.



Devant ce résultat, nous n'avons pas mis en réaction le composé **417**, précurseur des cycles CDE de l'aspidospermidine, principalement à cause de la séparation délicate des résidus stannylés.

Les essais de cyclisation que nous avons réalisés n'ont pas conduit au produit cyclisé. Toutefois, le précurseur a toujours été intégralement récupéré (aux pertes de la chromatographie près), ce qui laisse supposer que les radicaux stannylés ne se sont pas additionnés sur le benzoate, ne pouvant induire la scission de la liaison relativement faible N-O.

Les benzoates d'acide hydroxamique s'étant traditionnellement montrés être de bons précurseurs de radicaux amidyles au laboratoire, nous pouvons supposer que les protons situés en position *bis*-allyliques réagissent plus rapidement avec les radicaux stannylés que le benzoate, empêchant la propagation de la chaîne radicalaire.

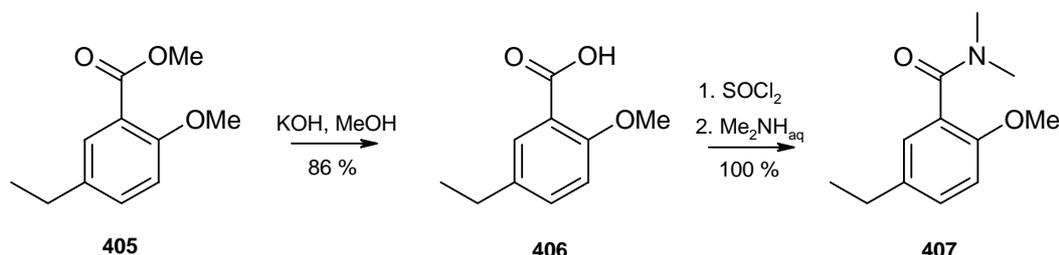
3.4. Vers une synthèse énantiosélective

Devant les bons résultats de la réduction-alkylation de Birch, nous avons voulu réaliser une synthèse énantiosélective de nos précurseurs. Schultz ayant montré que l'utilisation d'esters chiraux ne conduisait à aucune induction asymétrique¹⁶⁵, nous avons dû nous résoudre à utiliser des amides chiraux.

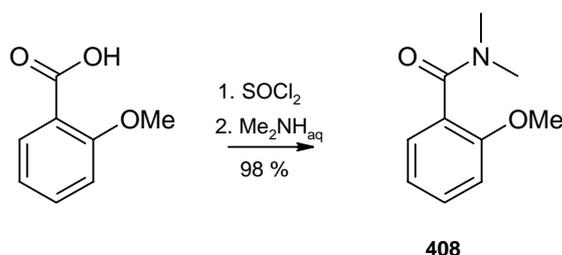
Toutefois, avant d'entreprendre les travaux de synthèse énantiosélective, nous avons voulu mettre au point les conditions de réduction et d'alkylation sur le dérivé *N,N*-diméthylamide correspondant.

¹⁶⁵ Schultz A. G., Dittami J. P., Lavieri F. P., Salowey C., Sundararaman P., Szymula M. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1544.

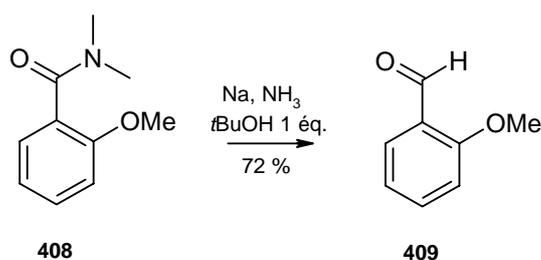
La saponification de l'estér **405** par la potasse dans le méthanol permet d'obtenir l'acide **406** avec un rendement de 86 %. Cet acide est ensuite traité par le chlorure de thionyle avant d'être versé sur une solution de diméthylamine aqueuse, pour conduire à la formation du diméthylamide **407** avec un rendement quantitatif.



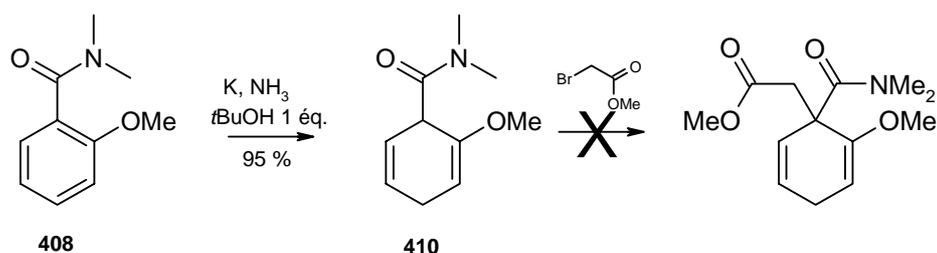
Compte tenu du nombre d'étapes nécessaires pour atteindre le composé **407**, nous avons réalisé les premiers essais sur le diméthylamide dérivé de l'acide *o*-anisique **408**, obtenu de la même manière que le composé **407** à partir de **406**, avec un rendement de 98 %.



Placé dans les conditions de la réaction de Birch, en utilisant le sodium en tant que réducteur, le seul composé isolé fut l'aldéhyde *o*-anisique. Nous avons donc dû nous résoudre à utiliser le potassium comme réducteur pour la réaction.



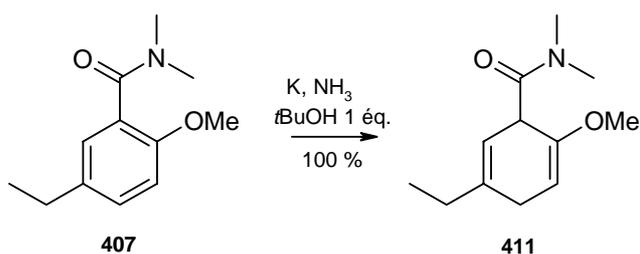
L'utilisation des conditions de Schultz, potassium en présence d'un équivalent d'alcool *tert*-butylique, a permis d'obtenir une réduction quantitative du cycle aromatique. Malheureusement, avec ou sans ajout de bromure de lithium, en présence ou après destruction de l'excès d'électrons par l'isoprène, aucun produit d'alkylation n'a pu être observé.



La tentative de séparation du composé **410** et du bromoacétate de méthyle a conduit à l'obtention de l'amide **408** initial, après réaromatisation sur la colonne de silice. Compte tenu de la nature quantitative de la réduction, nous avons décidé d'utiliser l'amide réduit **410** brut dans les conditions décrites par Magnus¹⁶⁰.

Dès l'ajout de butyllithium à une solution de **410** dans le THF à -78 °C, une coloration jaune d'or, témoignant de la formation de l'anion, apparaît. L'ajout de l'agent alkylant, en présence d'HMPT ou non, ne provoque pas de disparition de cette coloration, et, après hydrolyse, le composé **410** est récupéré intact.

Devant ces échecs, nous avons brièvement testé ces diverses méthodes sur notre molécule cible **407**, dont la présence du groupe éthyle aurait pu exacerber la nucléophilie de l'anion, malheureusement, seul l'amide réduit **411** a été obtenu de manière quantitative, et aucune trace du produit alkylé n'a pu être observée.



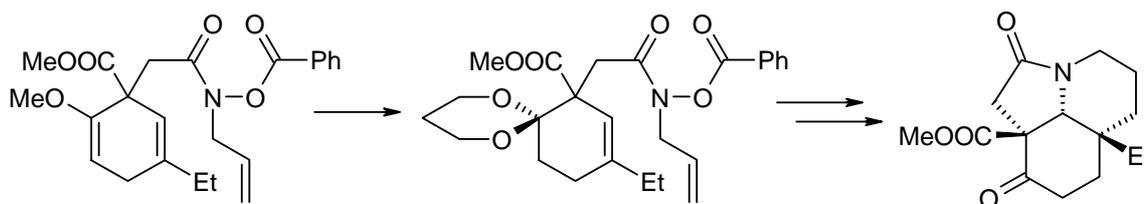
Nous n'avons par conséquent pas entrepris d'études supplémentaires sur cette voie.

4. Conclusions et perspectives

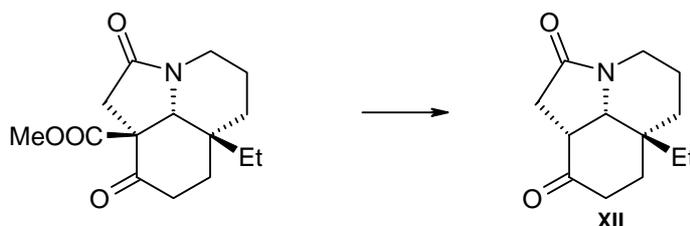
Au cours de nos travaux sur la synthèse de l'aspidospermidine, nous avons rencontré deux problèmes particulièrement intéressants.

Le premier est celui du couplage entre nos acides et un nucléophile quelconque (amine ou hydroxylamine) qui a été à moitié résolu par l'utilisation de l'EDC, les rendements pouvant encore largement être optimisés.

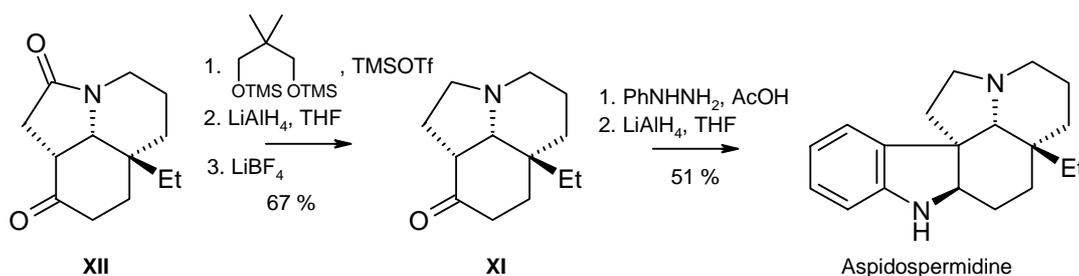
Le second problème, plus sérieux, est celui de l'absence de réaction de nos précurseurs de radicaux amidyles placés dans des conditions radicalaires. La raison que nous avons avancée est la présence de protons en position bis-allylique, extrêmement réactifs vis-à-vis de la substitution radicalaire. Afin de poursuivre la synthèse, il pourrait être nécessaire d'hydrolyser l'éther d'énol, quitte à protéger par la suite la cétone, par exemple, sous forme de dioxolane.



Cette cétone est doublement nécessaire pour la suite de la synthèse : elle est essentielle pour la décarboxylation et pour l'alkylation de l'anion adduit,



et par la suite, elle permet la mise en place du bicyclic AB de l'aspidospermidine, déjà décrite à partir du composé **XII**¹⁵¹.



Quant à l'approche énantiosélective de notre rétrosynthèse, l'effet chélatant et la gêne stérique moindre du prolinol pourrait peut-être permettre l'alkylation du système réduit.

Partie Expérimentale

Partie Expérimentale

Méthodes Générales

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil de Reichter et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT 1600 en solution dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4) dans une cuve en chlorure de sodium ou en fluorure de calcium. Les bandes d'absorption sont décrites par leur nombre d'onde σ exprimé en cm^{-1} .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AMX 400, à la fréquence de 400 MHz, en utilisant, sauf indication contraire, le chloroforme deutérié comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au chloroforme résiduel utilisé comme référence interne dont le signal arbitrairement fixée à 7.27 ppm.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C) ont été enregistrés sur le même instrument, à la fréquence de 100.6 MHz. Le découplage du proton a été réalisé par une technique de Découplage par Impulsions Composites (CPD). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million par rapport au pic central du deutérochloroforme utilisé en référence interne, dont le déplacement a été fixé à 77.0 ppm. Les multiplicités des carbones ont été déterminées par la séquence *J*-mod.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre HP 5989B par introduction directe en Ionisation Chimique Positive utilisant l'ammoniac (ICP- NH_3).

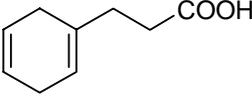
Les chromatographies ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (40-63 μ) éluées par le mélange de solvants indiqué en volumes.

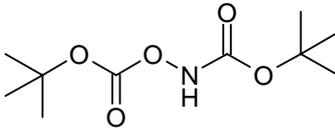
Le tétrahydrofurane (THF) a été distillé sur potassium, utilisant la benzophénone comme indicateur, l'éther (Et_2O) et le toluène sur sodium-benzophénone.

Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), les amines, le diméthylformamide ont été distillés sur hydrure de calcium.

Les autres réactifs commerciaux ont été utilisés tels qu'obtenus des fournisseurs.

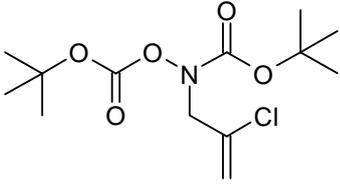
La nomenclature de l'IUPAC est utilisée pour la dénomination des produits. Les composés numérotés en chiffres italiques ont été précédemment décrits dans la littérature. Les autres composés sont nouveaux.

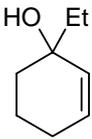
101		Acide 3-cyclohexa-1,4-diènepropionique	
$C_9H_{12}O_2$ $M = 152.19 \text{ g.mol}^{-1}$			
<p>A une solution d'acide dihydrocinnamique (1.5 g, 10 mmol) dans un mélange de THF (10 mL), de <i>tert</i>-butanol (3 mL, 30 mmol) et d'ammoniac (<i>ca</i> 100 mL) est ajouté par petits morceaux du lithium (700 mg, 78 mmol) à -78 °C. La solution est laissée évoluer de -78 °C jusqu'à évaporation totale de l'ammoniac. Le résidu est dissous dans l'éther, puis du méthanol est ajouté à 0 °C jusqu'à destruction complète du lithium. Le milieu est alors lentement acidifié à l'aide d'une solution molaire d'acide sulfurique jusqu'à pH = 1 puis extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire au produit 101 sous forme d'une huile légèrement jaune (1.4 g, 92 %).</p>			
Masse	153 (MH ⁺), 170 (MNH ₄ ⁺)		
IR	2992, 1685, 1512, 1420, 1103.		
RMN ¹ H	8.37 (sl, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.44 (sl, 1H), 2.69 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz)		
RMN ¹³ C	179.4 (C=O), 132.9 (C), 124.1 (2CH), 119.0 (CH), 32.1 (CH ₂), 31.9 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 26.6 (CH ₂)		

102		<i>N,O</i>-bis-(<i>tert</i>-butylcarbonyloxy) hydroxylamine	
$C_{10}H_{19}NO_5$ $M = 233.26 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_f = 53 \text{ °C}$ (Pentane)			
<p>A une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (2.5 g, 36 mmol) dans l'eau (25 mL) refroidie à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution d'anhydride <i>t</i>-butyloxycarbonique (16 g, 73 mmol) dans un mélange de triéthylamine (11 mL, 73 mmol), d'éther de pétrole (20 mL) et de TBME (5 mL). La solution est maintenue sous agitation à 0 °C pendant 4h puis est laissée évoluer à température ambiante. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase organique est successivement lavée par une solution d'acide citrique molaire, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le pentane pour conduire à un solide blanc (7.2 g, 86 %).</p>			

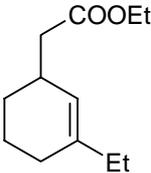
Masse	234 (MH ⁺), 251 (MNH ₄ ⁺)
IR	3252, 2982, 1785, 1719, 1455, 1369, 1150.
RMN ¹ H	5.27 (sl, 1H) 1.64 (s, 9H), 1.55 (s, 9H)
RMN ¹³ C	156.9 (C=O), 153.4 (C=O), 82.7 (C), 80.6 (C), 28.1 (3CH ₃), 27.9 (3CH ₃)

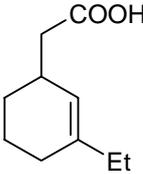
103	<i>N</i>-allyl-<i>N</i>,<i>O</i>-bis-(<i>tert</i>-butylcarbonyloxy) hydroxylamine	
	$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $M = 273.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'hydroxylamine 102 (7.2 g, 31 mmol) dans 50 mL de DMF sont ajoutés du carbonate de potassium (5.5 g, 40 mmol) puis du bromure d'allyle (5 mL, 58 mmol). Le milieu est laissé sous agitation pendant 4h puis dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 90/10) pour conduire à une huile incolore (8.1 g, 96 %)</p>		
Masse	274 (MH ⁺), 291 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2981, 1786, 1719, 1650, 1394, 1159, 1094.	
RMN ¹ H	5.88 (ddd, 1H, <i>J</i> = 17.3, 10.3, 5.6 Hz), 5.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.3, 1.5 Hz), 5.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.3, 1.5 Hz), 4.18 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)	
RMN ¹³ C	154.9 (C=O), 152.4 (C=O), 131.9 (CH), 118.6 (CH ₂), 84.7 (C), 82.6 (C), 53.1 (CH ₂), 28.2 (3CH ₃), 27.7 (3CH ₃)	

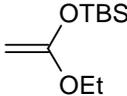
104	<i>N</i>-(2-chloroallyl)-<i>N,O</i>-bis-(<i>tert</i>-butylcarbonyloxy) hydroxylamine	
$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{Cl}$ $M = 307.77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $T_f = 41 \text{ }^\circ\text{C (Pentane)}$		
<p>A une solution de l'hydroxylamine 102 (6.7 g, 28.8 mmol) dans le DMF (40 mL), sont ajoutés successivement du carbonate de potassium (6 g, 43 mmol) et du 1,2-dichloropropène (4 mL, 42 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 heures puis de l'eau est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5) pour conduire au produit 104 (8.3 g, 94 %) qui cristallise dans le pentane.</p>		
Masse	308, 310 (MH ⁺), 325, 327 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2983, 1785, 1727, 1638, 1149, 1099.	
RMN ¹ H	5.47 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)	
RMN ¹³ C	154.3 (C=O), 152.1 (C=O), 135.9 (C), 114.6 (CH ₂), 85.3 (C), 83.2 (C), 55.9 (CH ₂), 28.1 (3CH ₃), 27.7 (3CH ₃)	

105	1-éthylcyclohex-2-énol	
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ $M = 126.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		
<p>A une solution de cyclohex-2-énone (0.4 mL, 4 mmol) dans l'éther (40 mL) à 0 °C sous argon, est ajoutée goutte à goutte une solution 3M de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther. La solution est alors laissée évoluer de 0° C à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0 °C puis lentement acidifié par une solution d'acide sulfurique 1M jusqu'à disparition du précipité de sels de magnésium. La phase aqueuse est extraite, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 90/10) pour conduire à l'alcool 105 sous forme d'une huile incolore (330 mg, 65 %).</p>		

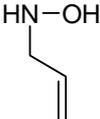
Masse	109 ($M^+ - H_2O$), 126 ($MNH_4^+ - H_2O$), 127 (MH^+), 144 (MNH_4^+)
IR	3487, 2997, 2955, 1652, 1125, 1098.
RMN 1H	5.82 (ddd, 1H, $J = 10.0, 4.7, 2.9$ Hz), 5.62 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 6H), 1.46 (sl, 1H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)
RMN ^{13}C	127.4 (CH), 122.3 (CH), 40.9 (CH_2), 32.1 (C), 28.8 (CH_2) 28.2 (CH_2), 21.4 (CH_2), 12.1 (CH_3)

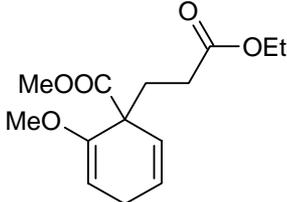
106	2-(3-éthylcyclohex-2-ényl)acetate d'éthyle
$C_{12}H_{20}O_2$ $M = 196.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'alcool 105 (250 mg, 2 mmol) et du composé 108 (2 g, 10 mmol) dans l'éther anhydre (10 mL) portée à 0 °C sous argon est ajouté du perchlorure de lithium (3.2 g, 30 mmol) en une seule fois. Le milieu est maintenu à 0 °C sous agitation pendant 2 heures puis du méthanol (<i>ca</i> 2 mL) est ajouté. Après 10 minutes, le milieu est dilué avec de l'eau puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice (éluant EP/Et₂O 99.75/0.25) pour conduire à l'ester 106 (385 mg, 98 %) sous forme d'une huile incolore.</p>	
Masse	197 (MH^+), 214 (MNH_4^+)
IR	2990, 1783, 1642, 1205, 1089
RMN 1H	5.24 (s, 1H), 4.15 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H, $J = 15.3, 6.6$ Hz), 2.22 (dd, 1H, $J = 15.3, 7.9$ Hz), 1.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)
RMN ^{13}C	168.3 (C=O), 140.6 (C), 122.5 (CH), 60.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 32.5 (CH), 30.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.2 (CH_2), 21.4 (CH_2), 14.3 (CH_3), 12.1 (CH_3)

107		Acide 2-(3-éthylcyclohex-2-ényl)acétique
$C_{10}H_{16}O_2$ $M = 168.23 \text{ g.mol}^{-1}$		
<p>Une solution de 288 mg de l'ester 106 (288 mg, 1.5 mmol) et d'hydroxyde de sodium (200 mg, 5 mmol) dans un mélange de méthanol (3 mL) et d'eau (1 mL) est portée 2 heures au reflux. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C puis acidifié à l'aide d'une solution molaire d'acide sulfurique jusqu'à pH=1. Le milieu est dilué avec de l'eau puis extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'acide 107 (220 mg, 88 %) sous forme d'un solide blanc.</p>		
Masse	169 (MH ⁺); 186 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2992, 1702, 1646, 1245, 1120, 1041	
RMN ¹ H	5.27 (s, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.0), 2.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 7.9 Hz), 1.95 (q, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3 Hz)	
RMN ¹³ C	179.7 (C=O), 141.0 (C), 122.3 (CH), 41.0 (CH ₂), 32.2 (CH ₂), 30.5 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 28.1 (CH), 21.3 (CH ₂), 12.3 (CH ₃)	

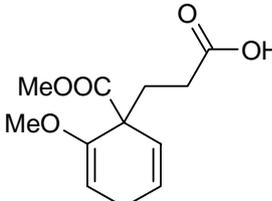
108		(1-éthoxyvinyloxy)(<i>tert</i>-butyl)diméthylsilane
$C_{10}H_{22}O_2Si$ $M = 202.37 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{Eb} = 67-69 \text{ °C (15 mmHg)}$		
<p>A une solution de DIPA (9.2 mL, 66 mmol) dans le THF (70 mL) sous argon refroidie à -78 °C est ajoutée une solution 1.46 M de butyllithium dans l'hexane (45 mL, 66 mmol) goutte à goutte sous agitation. La solution est portée à température ambiante pendant une demi-heure, puis refroidie à -78 °C pour ajouter de l'acétate d'éthyle (6.3 mL, 65 mmol) goutte à goutte. La solution est maintenue sous agitation à cette température pendant une heure, puis de l'HMPT (7 mL) est ajouté. Après 15 minutes, une solution de TBSCl (10.1 g, 67 mmol) dans le pentane (20 mL). La solution est laissée évoluer sous agitation pendant deux heures à -78 °C, puis de l'eau froide est ajoutée. La phase aqueuse est extraite au pentane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est distillé sous pression réduite pour conduire au composé 108 (11.4 g, 85 %), sous forme d'un liquide incolore.</p>		

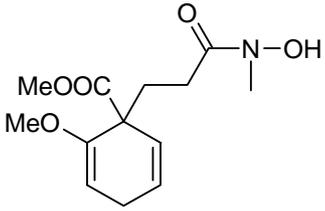
Masse	203 (MH ⁺), 220 (MNH ₄ ⁺)
RMN ¹ H	3.75 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 3.22 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 3.07 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 1.30 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).
RMN ¹³ C	161.5 (C), 63.4 (CH ₂), 60.4 (CH ₂), 25.6 (3CH ₃), 18.1 (C), 14.3 (CH ₃), -4.6 (2CH ₃)

109	<i>N</i>-allylhydroxylamine	
	C_3H_7NO $M = 73.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'hydroxylamine 103 (2g, 7.31 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajouté lentement de l'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 heures puis est concentré sous pression réduite. L'hydroxylamine 109 est obtenue sous forme de son sel trifluoroacétique avec un rendement quantitatif.</p>		
RMN ¹ H (sel)	5.99-5.77 (m, 1H), 5.39-5.27 (m, 2H), 4.31 (sl, 3H), 4.09 (sl, 2H)	
RMN ¹³ C (sel)	126.3 (CH), 124.5 (CH ₂), 56.2 (CH ₂)	

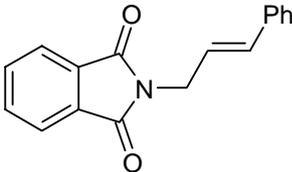
110a	1-(2-(éthoxycarbonyl)éthyl)-2-méthoxycyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle	
	$C_{14}H_{20}O_5$ $M = 268.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution d'<i>o</i>-anisate de méthyle (1.66 g, 10 mmol) et de <i>tert</i>-butanol (960 μL, 10 mmol) dans un mélange de THF (10 mL) et d'ammoniac (<i>ca</i> 100 mL) sous argon à -78 °C, est ajouté du lithium jusqu'à ce que la coloration bleue persiste plus de 30 minutes (<i>ca</i> 100 mg). De l'isoprène est alors ajouté goutte à goutte jusqu'à décoloration de la solution, puis du 3-chloropropionate d'éthyle (2.5 mL, 15 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est alors porté au reflux pendant 2 heures puis l'ammoniac est évaporé. Le milieu est dilué avec de l'eau puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt/Et₃N 95/4/1) pour conduire à l'ester 110a (780 mg, 30 %) sous forme d'une huile légèrement jaune.</p>		

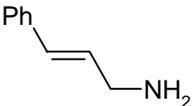
Masse	269 (MH ⁺), 286 (MNH ₄ ⁺)
IR	2982, 2950, 1740, 1688, 1450, 1232, 1166, 1016.
RMN ¹ H	5.94 (dtd, 1H, <i>J</i> = 10.0, 3.3, 1.2 Hz), 5.40 (dt, 1H, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz), 4.89 (t, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 4.10 (q, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.91 (ddd, 1H, <i>J</i> = 22.6, 3.3, 2.1 Hz), 2.80 (ddd, 1H, <i>J</i> = 22.6, 3.3, 2.1 Hz), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.26-2.00 (m, 3H), 1.25 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3 Hz)
RMN ¹³ C	173.8 (C=O), 168.3 (C=O), 152.1 (C), 127.3 (CH), 124.5 (CH), 93.9 (CH), 61.3 (CH ₂), 54.0 (CH ₃), 52.4 (CH ₃), 50.7 (C), 29.2 (CH ₂), 26.1 (CH ₂), 22.7 (CH ₂), 12.8 (CH ₃)

110b	Acide 3-(1-(méthoxycarbonyl)-2-méthoxycyclohexa-2,5-diényl)propanoïque	
	$C_{12}H_{16}O_5$ $M = 240.25 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>Une solution de l'acide 110a (790 mg, 2.9 mmol) et de potasse (200 mg, 3.6 mmol) dans un mélange d'eau (3 mL) et de méthanol (5 mL) est agitée pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec de l'eau, puis lentement acidifié jusqu'à pH=1 par ajout d'une solution molaire d'acide sulfurique. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 95/5) pour conduire à l'acide 110b (612 mg, 88 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	241 (MH ⁺), 258 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2951, 1740, 1695, 1451, 1260, 1165, 1018.	
RMN ¹ H	10.6 (sl, 1H), 5.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.1, 3.5 Hz), 5.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz), 4.84 (t, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (dt, 1H, <i>J</i> = 23.2, 3.5 Hz), 2.74 (ddd, 1H, <i>J</i> = 23.2, 3.5, 2.1 Hz), 2.38-1.91 (m, 4H)	
RMN ¹³ C	180.1 (C=O), 173.2 (C=O), 150.9 (C), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 93.8 (CH), 54.0 (CH ₃), 52.2 (CH ₃) 50.7 (C), 29.1 (CH ₂), 28.7 (CH ₂), 26.1 (CH ₂)	

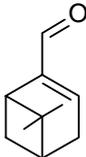
110	1-(2-(<i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -méthylcarbamoyl)éthyl)-2-méthoxycyclohexa-2,5-diènedicarboxylate de méthyle	
$C_{13}H_{19}NO_5$ $M = 269,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'acide 110b (210 mg, 0.88 mmol) dans le THF (8 mL) portée à 0 °C, sous argon, sont ajoutés successivement de la triéthylamine (150 µL, 1.1 mmol) et du chloroformiate d'<i>isobutyle</i> (130 µL, 1.0 mmol). Après une demi-heure à cette température, sont ajoutées de la triéthylamine (0.5 mL, 3.6 mmol) et une solution de chlorhydrate de <i>N</i>-méthylhydroxylamine (160 mg, 1.9 mmol) dans le DMF (3 mL). La solution est laissée revenir à température ambiante puis est acidifiée à l'aide d'une solution molaire d'acide sulfurique. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant éther) pour conduire à l'acide hydroxamique 110 (170 mg, 72 %) sous forme d'une huile orangée.</p>		
Masse	270 (MH ⁺), 287 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3460, 2994, 2948, 1687, 1457, 1342, 1299, 1102, 1036.	
RMN ¹ H	8.60 (sl, 1H), 5.96 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 5.41 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 4.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (sl, 3H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.45-1.97 (m, 4H)	
RMN ¹³ C	175.3 (C=O), 170.8 (C=O), 158.2 (C), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 93.9 (CH), 54.0 (CH ₃), 52.4 (CH ₃), 52.2 (CH ₃), 35.4 (C), 29.6 (CH ₂), 26.5 (CH ₂), 26.1 (CH ₂)	

Partie II : Synthèse de 2-imidazolines

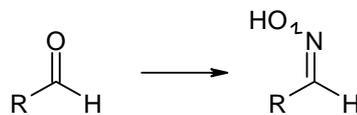
201	2-cinnamylisoindoline-1,3-dione	
$C_{17}H_{13}NO_2$ $M = 263.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $T_f = 153 \text{ }^\circ\text{C}$		
<p>A une solution de chlorure de cinnamyle (2.75 mL, 20 mmol) dans le DMF (15 mL) sont ajoutés du phtalimide de potassium (7.5 g, 40 mmol) et une pointe de spatule d'iodure de sodium. Après 8 heures de réaction, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire au composé 201 sous forme d'un solide blanc (5.26 g, 100 %).</p>		
Masse	264 (MH^+), 281 (MNH_4^+)	
IR	3083, 3029, 2912, 1771, 1705, 1612	
RMN 1H	7.87 (dd, 2H, $J = 5.3, 2.3 \text{ Hz}$), 7.73 (dd, 2H, $J = 5.3, 2.3 \text{ Hz}$), 7.38-7.19 (m, 5H), 6.66 (d, 1H, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 6.26 (dt, 1H, $J = 15.8, 6.8 \text{ Hz}$), 4.45 (d, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	167.7 (2C=O), 136.1 (CH), 134.0 (2CH), 133.7 (C), 132.1 (2C), 128.5 (2CH), 127.8 (2CH), 126.5 (2CH), 123.3 (CH), 122.6 (CH), 39.6 (CH ₂)	

202	3-phénylprop-2-èneamine	
$C_9H_{11}N$ $M = 133.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		
<p>A une solution du composé 201 (5.26 g, 20 mmol) dans le méthanol (100 mL) est ajouté de l'hydrazine hydratée (1.1 mL, 22 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2h, puis refroidie à 0 °C avant d'ajouter goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré (15 mL). La solution est alors portée au reflux pendant 30 minutes et filtrée après retour à température ambiante. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite, repris dans l'éthanol, filtré puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'eau puis de la potasse est ajoutée jusqu'à obtenir un pH > 10. La phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'amine 202 (1.0 g, 38 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		

Masse	134 (MH ⁺), 151(MNH ₄ ⁺)
IR	3360, 3280, 3080, 2956, 1638, 1180, 986
RMN ¹ H	7.39-7.17 (m, 5H), 6.48 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 6.30 (dt, 1H, <i>J</i> = 15.9, 5.9 Hz), 3.46 (d, 2H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 1.48 (sl, 2H)
RMN ¹³ C	136.2 (CH), 134.6 (CH), 133.0 (C), 128.5 (2CH), 126.9 (2CH), 123.3 (CH), 42.8 (CH ₂)

203	6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ène-2-carbaldéhyde	
	$C_{10}H_{14}O$ $M = 150.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution d'α-pinène (8 mL, 50 mmol) dans le dioxane (100 mL) est ajouté du dioxyde de sélénium (12 g, 105 mmol). La suspension est portée au reflux sous agitation pendant la nuit. Après retour à température ambiante, du charbon végétal est ajouté puis la suspension est filtrée sur célite. Le filtrat est dilué avec de l'eau puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5) pour conduire à l'aldéhyde 203 (3.6 g, 48 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	151 (MH ⁺), 168 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2991, 2930, 1704, 1638, 1242, 1079	
RMN ¹ H	9.43 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 2.86 (td, 1H, <i>J</i> = 5.8, 1.2 Hz), 2.60 (dt, 1H, <i>J</i> = 20.5, 3.2 Hz), 2.52 (dt, 1H, <i>J</i> = 20.5, 2.9 Hz), 2.48 (dt, 1H, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.05 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 0.73 (s, 3H)	
RMN ¹³ C	191.2 (C=O), 151.4 (C), 147.9 (CH), 40.6 (CH), 37.9 (CH), 37.5 (C), 33.0 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 25.6 (CH ₃), 20.8 (CH ₃)	

Synthèse d'oximes : Mode opératoire général

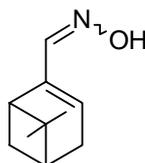


A une solution d'aldéhyde (n mmol) dans le méthanol ($5n$ mL) sont ajoutés du chlorhydrate d'hydroxylamine ($1.1n$ mmol) et de l'acétate de sodium ($1.1n$ mmol). Après 30 minutes, le milieu réactionnel est acidifié à l'aide d'une solution molaire d'acide sulfurique puis extrait à l'éther. La phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'oxime obtenue est utilisée sans autre forme de purification.

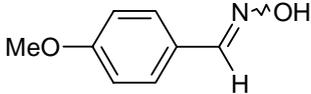
204

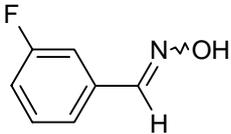
6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ène-2-carbaldéhyde oxime

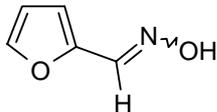
$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$
 $M = 165.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 72 \text{ }^\circ\text{C (MeOH)}$
 Réalisé sur 10 mmol, quantitatif

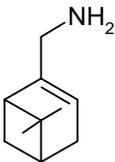


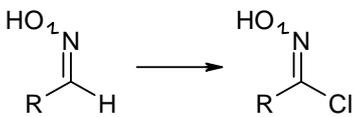
Masse	166 (MH^+), 183 (MNH_4^+)
IR	3460, 2963, 1680, 1653, 1474, 1207, 1096.
RMN ^1H	9.26 (sl, 1H), 7.73 (1H, s), 5.93-5.89 (m, 1H), 2.69 (td, 1H, $J = 5.6, 1.8 \text{ Hz}$), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.16 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 0.80 (s, 3H).
RMN ^{13}C	151.1 (C=O), 142.6 (C), 131.9 (CH), 40.5 (2CH), 37.6 (C), 32.3 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 25.9 (CH ₃), 20.8 (CH ₃)

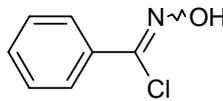
208		4-Méthoxybenzaldéhyde oxime
$C_8H_9NO_2$ $M = 151.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Réalisé sur 10 mmol, quantitatif		
Masse	152 (MH^+), 169 (MNH_4^+)	
IR	3407, 3058, 2870, 1664, 1648, 1208, 1079.	
RMN 1H	9.36 (sl, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.90 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 3.74 (s, 3H)	
RMN ^{13}C	163.0 (C), 148.7 (CH), 130.8 (2CH), 125.3 (C), 117.4 (2CH), 58.0 (CH_3)	

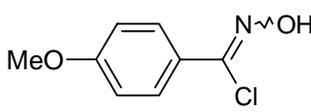
209		3-Fluorobenzaldéhyde oxime
C_7H_6ONF $M = 139.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Réalisé sur 10 mmol, quantitatif		
Masse	140 (MH^+), 157 (MNH_4^+)	
IR	3436, 3025, 2880, 1674, 1649, 1174, 1098, 1004.	
RMN 1H	9.41 (sl, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.10 (ddt, 1H, $J = 8.5, 7.6, 2.1 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	162.8 (d, CF, $J_{CF} = 247 \text{ Hz}$), 149.5 (CH=N), 133.8 (d, C, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 130.4 (s, CH), 123.1 (d, CH, $J_{CF} = 7.2 \text{ Hz}$), 117.1 (d, CH, $J_{CF} = 21.7 \text{ Hz}$), 113.3 (d, CH, $J_{CF} = 23.3 \text{ Hz}$)	

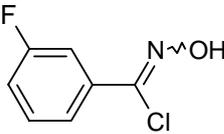
210	2-Furfural oxime	
	$C_5H_5NO_2$ $M = 111.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Réalisé sur 10 mmol, 94 %	
Masse	112 (MH^+), 129 (MNH_4^+)	
IR	3463, 3025, 2980, 2953, 1677, 1650, 1343, 1096.	
RMN 1H	9.94 (sl, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.42 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.29 (t, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	150.8 (C), 141.0 (CH), 134.9 (CH), 110.8 (CH), 109.4 (CH)	

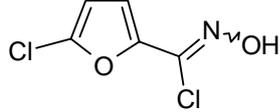
206	(6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-èn-2-yl)méthanamine	
	$C_{10}H_{17}N$ $M = 151.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une suspension d'hydruure de lithium et d'aluminium (1.3 g, 35 mmol) dans l'éther (30 mL) refroidie à 0 °C sous argon, est ajoutée goutte à goutte une solution de l'oxime 204 (1.65 g, 10 mmol) dans l'éther (20 mL). La solution est laissée à température ambiante pendant la nuit, puis refroidie à 0 °C. Sont alors ajoutées successivement goutte à goutte de l'eau (1.3 mL), une solution de soude à 15 % en masse (1.3 mL) et de l'eau (4 mL). La solution est laissée sous agitation pendant 30 minutes puis filtrée sur célite. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite pour conduire à l'amine 206 (1.28 g, 85 %) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle pour la suite.</p>		
Masse	152 (MH^+), 169 (MNH_4^+)	
IR	3360, 3315, 2967, 2954, 1630, 1254, 1097.	
RMN 1H	5.21 (m, 1H), 3.06 (dt, 1H, $J = 15.3, 1.8 \text{ Hz}$), 3.00 (dt, 1H, $J = 15.3, 2.3 \text{ Hz}$), 2.32-2.23 (2H, m), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.99 (sl, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.72 (s, 3H)	
RMN ^{13}C	149.2 (C), 115.1 (CH), 46.8 (CH_2), 44.0 (CH), 40.7 (CH), 37.6 (C), 31.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 25.8 (CH_3), 20.8 (CH_3)	

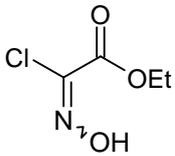
Synthèse des chlorures d'oxime : Mode opératoire général	
	
<p>A une solution d'oxime (10 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajoutée du NCS (1.34 g, 10 mmol) en une seule fois. La solution devient orange puis jaune. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 minutes puis est dilué avec de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire au chlorure d'oxime utilisé tel quel pour la réaction suivante. Sauf indication contraire, le rendement est quantitatif.</p>	

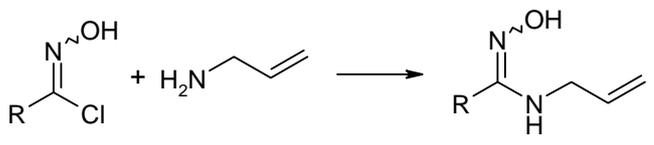
211 Chlorure de <i>N</i>-hydroxybenzimidoyl	
C_7H_6ONCl $M = 155.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
RMN 1H	9.06 (sl, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H)
RMN ^{13}C	139.9 (C), 137.2 (CCl), 131.3 (CH), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH)

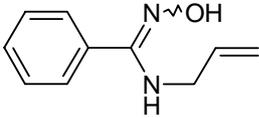
212 Chlorure de <i>N</i>-hydroxy-4-méthoxybenzimidoyl	
$C_8H_8O_2NCl$ $M = 185.61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
RMN 1H	9.69 (sl, 1H), 7.72 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 3.78 (s, 3H)
RMN ^{13}C	163.9 (C), 136.9 (CCl), 130.8 (2CH), 125.3 (C), 118.6 (2CH), 58.4 (CH ₃)

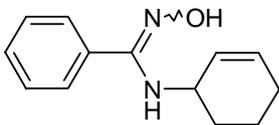
213		Chlorure de 3-Fluoro-N-hydroxybenzimidoyl	
		C_7H_5ONClF $M = 173.57 \text{ g.mol}^{-1}$	
RMN 1H	9.85 (sl, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.54 (dd, 1H, $J = 9.7, 2.1 \text{ Hz}$), 7.36 (ddd, 1H, $J = 9.7, 6.5, 6.3 \text{ Hz}$), 7.13 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.2, 2.1 \text{ Hz}$)		
RMN ^{13}C	162.6 (d, CF, $J = 246.5 \text{ Hz}$), 138.3 (s, CCl), 134.6 (d, C, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 130.0 (d, CH, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 122.8 (s, CH), 117.4 (d, CH, $J = 21.7 \text{ Hz}$), 114.1 (d, CH, $J = 27.3 \text{ Hz}$)		

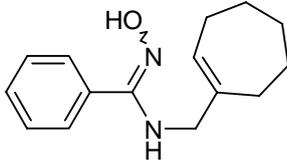
214		Chlorure de 5-chloro-N-hydroxyfuran-2-carboximidoyl	
		$C_5H_3O_2NCl_2$ $M = 179.99 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'oxime du furfural (0.83 mL, 10 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajouté par petites portions du NCS (1.34 g, 11 mmol). Dès que la solution commence à brunir, de l'eau glacée est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est utilisé tel quel pour la suite.</p>			

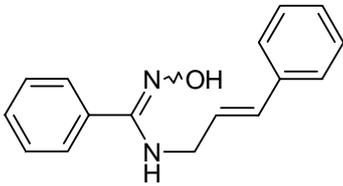
215 Chlorooximidoacétate d'éthyle	
$C_4H_6NO_3Cl$ $M = 151.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de glycinate d'éthyle (8 g, 5.7 mmol) dans l'eau (10 mL) portée à -10 °C est ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (4.8 mL). Une solution de nitrite de sodium (3.9 g, 5.7 mmol) dans l'eau (5 mL) est ajoutée lentement goutte à goutte au milieu réactionnel en veillant à ce que la température ne dépasse pas -5 °C. 5 minutes après la fin de l'addition, une nouvelle solution de nitrite de sodium (3.9 g, 5.7 mmol) dans l'eau (5 mL) est ajoutée dans les mêmes conditions. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures à -10 °C. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'hexane pour conduire au chlorure 215 (4.12 g, 47 %) sous forme de fines aiguilles blanches.</p>	
RMN ¹ H	9.91 (sl, 1H), 4.40 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.40 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)
RMN ¹³ C	158.3 (C=O), 132.6 (C=N), 63.5 (CH ₂), 13.7 (CH ₃)

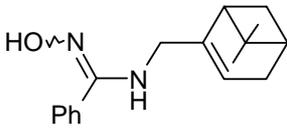
Synthèse des amidoximes : Mode opératoire général	
	
<p>A une solution de l'amine allylique (20 mmol) dans l'éther (40 mL) refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution du chlorure d'oxime (10 mmol) dans l'éther (10 mL). Le milieu est laissé remonter à température ambiante sous agitation pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec de l'eau glacée. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 80/20) pour conduire à l'amidoxime correspondant.</p>	

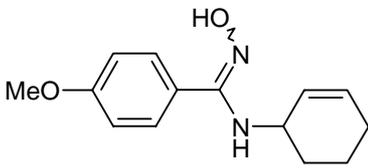
216	<i>N</i>-Allyl-<i>N'</i>-hydroxybenzamidine	
	$C_{10}H_{12}N_2O$ $M = 176.22 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile orange, 85 %	
Masse	177 (MH ⁺), 194 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3462, 3198, 2984, 2937, 1641, 1620, 1456, 1228, 1091	
RMN ¹ H	7.51-7.45 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 5.78 (ddd, 1H, <i>J</i> = 17.3, 10.6, 5.0 Hz), 5.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.3, 1.8 Hz), 5.09 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.5, 1.8 Hz), 3.66 (sl, 3H)	
RMN ¹³ C	156.3 (C=N), 135.7 (CH), 131.1 (C), 129.5 (CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 115.4 (CH ₂), 45.8 (CH ₂)	

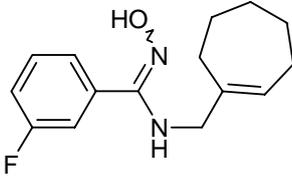
217	<i>N</i>-Cyclohex-2-ényl-<i>N'</i>-hydroxybenzamidine	
	$C_{13}H_{16}N_2O$ $M = 216.29 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile marron, 85 %	
Masse	217 (MH ⁺), 234 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3506, 3297, 3027, 2986, 2953, 1656, 1642, 1228, 1157, 1091	
RMN ¹ H	9.34 (sl, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 5.75 (ddd, 1H, <i>J</i> = 10.3, 3.8, 2.0 Hz), 5.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz), 5.31 (d, 1H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 3.76 (sl, 1H), 1.98 (d, 1H, <i>J</i> = 16.7 Hz), 1.97 (d, 1H, <i>J</i> = 16.7 Hz), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H)	
RMN ¹³ C	155.7 (C=N), 131.7 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 48.3 (CH), 31.1 (CH ₂), 24.5 (CH ₂), 19.6 (CH ₂)	

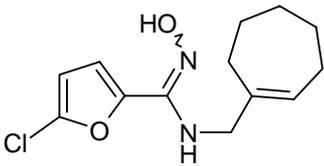
218	<i>N</i>-Cyclohept-1-énylméthyl-<i>N'</i>-hydroxybenzamidine	
	$C_{15}H_{20}N_2O$ $M = 244.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 92 %	
Masse	245 (MH^+), 262 (MNH_4^+)	
IR	3460, 3291, 3009, 2958, 1657, 1640, 1420, 1209, 1103	
RMN 1H	8.17 (sl, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 5.68 (t, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 5.40 (t, 1H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.50 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 2.09 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.5 \text{ Hz}$), 2.07 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.5 \text{ Hz}$), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H)	
RMN ^{13}C	156.7 (C=N), 141.9 (C), 131.4 (C), 129.4 (CH) ; 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 127.2 (CH), 50.8 (CH ₂), 32.3 (CH ₂), 30.8 (CH ₂), 28.0 (CH ₂), 27.0 (CH ₂), 26.5 (CH ₂)	

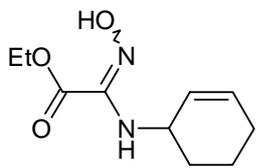
219	<i>N</i>-hydroxy-<i>N'</i>-(3-phénylprop-2-ényl)benzamidine	
	$C_{16}H_{16}N_2O$ $M = 252.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 75 %	
Masse	253 (MH^+), 270 (MNH_4^+)	
IR	3340, 2981, 2953, 1654, 1643, 1275, 1089	
RMN 1H	9.44 (sl, 1H), 7.54-7.14 (m, 10H), 6.41 (d, 1H, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 6.20 (dt, 1H, $J = 16.1, 6.5 \text{ Hz}$), 5.42 (t, 1H, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 3.92 (m, 2H)	
RMN ^{13}C	156.4 (C=N), 136.7 (C), 131.2 (C), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.0 (CH), 127.5 (2CH), 126.4 (2CH), 45.5 (CH ₂)	

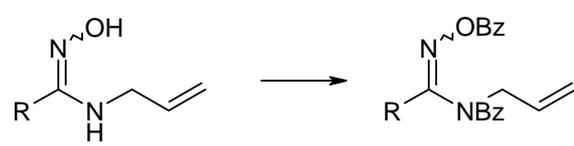
220	<i>N</i>-(6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-èn-2-yl)méthyl-<i>N'</i>-hydroxybenzamidine	
	$C_{17}H_{22}N_2O$ $M = 270.38 \text{ g.mol}^{-1}$ Le second équivalent d'amine a été remplacé par un équivalent de triéthylamine, huile jaune, 80 %	
Masse	271 (MH ⁺), 288 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3460, 3321, 3051, 2989 ; 2950, 1646, 1638, 1420, 1247, 1108, 1089	
RMN ¹ H	7.47-7.28 (m, 5H), 5.44 (t, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 5.36 (sl, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.56 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.3, 1.5 Hz), 2.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.3, 1.5 Hz), 2.35-2.00 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.80 (d, 1H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 0.71 (s, 3H)	
RMN ¹³ C	156.4 (C=N), 131.4 (C), 129.1 (CH), 128.4 (2CH), 128.0 (2CH), 126.2 (C), 116.9 (CH), 65.7 (CH ₂), 48.0 (CH), 45.8 (CH), 43.7 (CH ₂), 40.6 (CH ₂), 37.8 (C), 31.3 (CH ₃), 25.9 (CH ₃)	

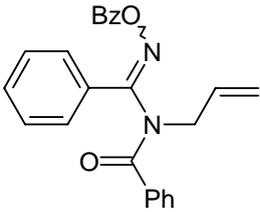
221	<i>N</i>-Cyclohex-2-ényl-<i>N'</i>-hydroxy-4-méthoxybenzamidine	
	$C_{14}H_{18}N_2O_2$ $M = 246.31 \text{ g.mol}^{-1}$ Cristaux blancs, 65 % $T_f = 127 \text{ °C}$ (CH ₂ Cl ₂ /Pentane)	
Masse	247 (MH ⁺), 264 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3408, 3239, 2978, 2958, 1633, 1610, 1420, 1204, 1092	
RMN ¹ H	8.04 (sl, 1H), 7.43 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.6, 6.4 Hz), 5.27 (d, 1H, <i>J</i> = 6.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 1.94-1.40 (m, 6H)	
RMN ¹³ C	160.6 (C=N), 155.8 (C), 130.1 (CH), 129.8 (2CH), 129.1 (2CH), 124.2 (C), 113.9 (CH), 55.4 (CH ₃), 48.6 (CH), 31.3 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 19.9 (CH ₂)	

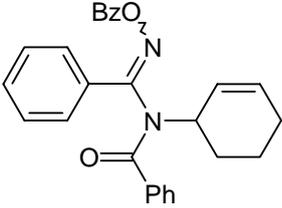
222	N-Cyclohept-1-énylméthyl-3-fluoro-N'-hydroxybenzamidine	
	$C_{15}H_{19}N_2OF$ $M = 262.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 78 %	
Masse	263 (MH^+), 280 (MNH_4^+)	
IR	3428, 3290, 3015, 2958, 1637, 1618, 1384, 1108	
RMN 1H	9.35 (sl, 1H), 7.35 (td, 1H, $J = 8.5, 5.9 \text{ Hz}$), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H, $J = 9.7, 2.4, 2.0 \text{ Hz}$), 7.11 (td, 1H, $J = 8.5, 2.9 \text{ Hz}$), 5.66 (t, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 5.46 (t, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.48 (d, 2H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.09 (dd, 1H, $J = 10.8, 6.8 \text{ Hz}$), 2.06 (dd, 1H, $J = 10.8, 6.8 \text{ Hz}$), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H)	
RMN ^{13}C	162.3 (d, CF, $J_{CF} = 247 \text{ Hz}$), 155.5 (s, C), 141.8 (s, C=N), 133.3 (d, C, $J_{CF} = 8.0 \text{ Hz}$), 129.8 (d, CH, $J_{CF} = 8.0 \text{ Hz}$), 127.2 (s, CH), 124.2 (d, CH, $J_{CF} = 2.0 \text{ Hz}$), 116.4 (d, CH, $J_{CF} = 20.9 \text{ Hz}$), 115.6 (d, CH, $J_{CF} = 22.5 \text{ Hz}$), 50.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.4 (CH_2)	

223	5-Chloro-N-(cyclohept-1-énylméthyl)-N'-hydroxyfuran-2-carboxamidine	
	$C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$ $M = 268.75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 58 % (2 étapes)	
Masse	269, 271 (MH^+), 286, 288 (MNH_4^+)	
IR	3458, 3280, 2984, 2947, 1638, 1624, 1407, 1234, 1086	
RMN 1H	8.31 (sl, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 6.20 (d, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 5.68 (t, 1H, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 5.34 (t, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.69 (d, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 4H)	
RMN ^{13}C	147.4 (C), 144.4 (C), 141.4 (C), 137.4 (C), 127.8 (CH), 113.6 (CH), 107.6 (CH), 50.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.5 (CH_2)	

224 (Cyclohex-2-énylamino)-hydroxyliminoacétate d'éthyle	
$C_{10}H_{16}N_2O_3$ $M = 212.25 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune, 60 %	
Masse	213 (MH ⁺), 230 (MNH ₄ ⁺)
IR	3280, 2947, 1702, 1634, 1612, 1184, 1074
RMN ¹ H	9.17 (sl, 1H), 5.86-5.75 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H, $J = 10.3, 3.2 \text{ Hz}$), 5.02 (d, 1H, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 4.53 (sl, 1H), 4.27 (q, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.14-1.83 (m, 4H), 1.77-1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$)
RMN ¹³ C	161.0 (C=O), 141.9 (C=N), 130.2 (CH), 128.6 (CH), 62.0 (CH ₂), 48.2 (CH), 31.2 (CH ₂), 24.7 (CH ₂), 19.2 (CH ₂), 13.8 (CH ₃)

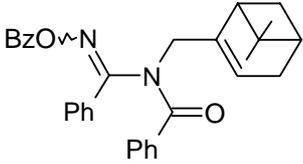
Synthèse des benzoates d'amidoximes : Mode opératoire général	
	
<p>A une solution d'amidoxime (10 mmol) dans la pyridine (25 mL) sous argon, refroidie à 0 °C, est ajouté goutte à goutte du chlorure de benzoyle (3.5 mL, 30 mmol). La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 6 heures puis diluée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est successivement lavée deux fois avec une solution d'acide citrique molaire, une fois avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, une fois avec de l'eau, avec une solution aqueuse saturée en sulfate de cuivre II jusqu'à ce que la phase aqueuse récupérée reste bleu-turquoise, et une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5) pour conduire au dibenzoate d'amidoxime correspondant, recristallisé dans l'éther.</p>	

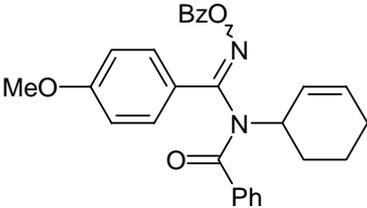
225	<i>N</i>-Allyl-<i>N</i>-benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxybenzamidine	
	$C_{24}H_{20}N_2O_3$ $M = 384.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide blanc, 85 %	
Masse	385 (MH ⁺), 402 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3058, 2997, 2950, 1748, 1687, 1642, 1637, 1298, 1097	
RMN ¹ H	8.04 (d, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.90 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.58-7.09 (m, 12H), 6.22 (ddt, 1H, <i>J</i> = 17.3, 10.0, 6.5 Hz), 5.42 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.3, 1.2 Hz), 5.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.0, 1.2 Hz), 4.70 (d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz)	
RMN ¹³ C	171.9 (C=O), 163.1 (C=O), 162.5 (C=N), 140.5 (CH), 136.5 (C), 133.6 (C), 133.3 (CH), 132.6 (C), 130.8 (2CH), 130.6 (CH), 129.5 (2CH), 129.1 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 114.4 (CH ₂), 54.2 (CH ₂)	

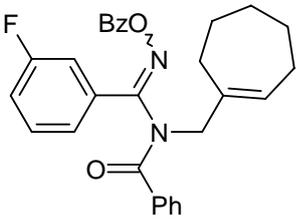
226	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N</i>-(cyclohex-2-ényl)-<i>N'</i>-benzoyloxybenzamidine	
	$C_{27}H_{24}N_2O_3$ $M = 424.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Poudre blanche, 85 %	
Masse	425 (MH ⁺), 442 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3027, 2958, 1752, 1689, 1637, 1610, 1387, 1199, 1097	
RMN ¹ H	7.85-7.08 (m, 15H), 5.97-5.86 (m, 1H), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 1H)	
RMN ¹³ C	169.9 (C=O), 164.8 (C=O), 163.8 (C=N), 146.7 (C), 143.0 (C), 137.4 (C), 133.3 (CH), 130.5 (2CH), 130.3 (CH), 129.6 (2CH), 129.3 (2CH), 128.5 (2CH), 128.0 (4CH), 127.7 (2CH), 127.2 (CH), 56.9 (CH), 28.2 (CH ₂), 24.5 (CH ₂), 21.8 (CH ₂)	

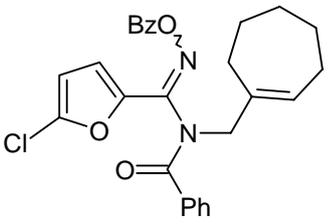
227	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxy-<i>N</i>-(cyclohept-1-énylméthyl)benzamidine
$C_{29}H_{28}N_2O_3$ $M = 452.56 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 82 %	
Masse	453 (MH ⁺), 470 (MNH ₄ ⁺)
IR	2987, 2947, 1758, 1680, 1642, 1637, 1264, 1107
RMN ¹ H	7.82-7.16 (m, 15H), 5.84 (t, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.61 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.11 (td, 2H, <i>J</i> = 11.2, 6.2 Hz), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H)
RMN ¹³ C	172.1 (C=O), 163.2 (C=O), 162.1 (C=N), 139.0 (C), 136.7 (C), 133.2 (CH), 132.2 (CH), 131.0 (C), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (2CH), 129.2 (2CH), 128.7 (C), 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 56.0 (CH ₂), 32.2 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 28.3 (CH ₂), 26.8 (CH ₂), 26.4 (CH ₂)

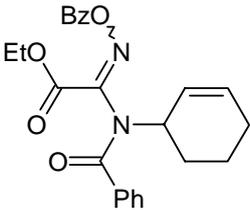
228	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxy-<i>N</i>-(3-phénylprop-2-ényl)benzamidine
$C_{30}H_{24}N_2O_3$ $M = 460.54 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 80 %	
Masse	461 (MH ⁺), 478 (MNH ₄ ⁺)
IR	2967, 1760, 1671, 1640, 1601, 1237, 1087
RMN ¹ H	7.80-7.13 (m, 20H), 6.65-6.60 (m, 2H), 4.85 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz)
RMN ¹³ C	171.9 (C=O), 163.2 (C=O), 162.3 (C=N), 136.5 (C), 135.3 (CH), 135.1 (C), 133.3 (CH), 131.1 (C), 130.7 (CH), 129.6 (2CH), 129.4 (C), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 126.7 (2CH), 123.3 (CH), 51.5 (CH ₂)

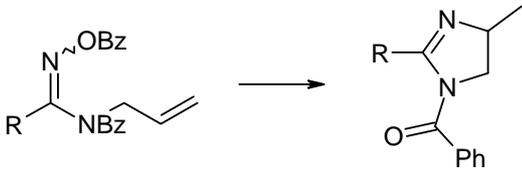
229	<i>N</i>-benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxy-<i>N</i>-(6,6-diméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-èn-2-yl)méthylbenzamide	
	$C_{31}H_{30}N_2O_3$ $M = 478.60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 82 %	
Masse	479 (MH ⁺), 496 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3010, 2937, 1750, 1667, 1645, 1618, 1269, 1100	
RMN ¹ H	7.82-7.10 (m, 15H), 5.63 (s, 1H), 4.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 1.8 Hz), 4.48 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 1.8 Hz), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.5, 3.8 Hz), 0.86 (s, 3H)	
RMN ¹³ C	172.2 (C=O), 163.0 (C=O), 162.0 (C=N), 142.8 (C), 136.6 (C), 133.1 (CH), 130.9 (C), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (C), 128.1 (2CH), 128.0 (3CH), 127.8 (2CH), 122.0 (CH), 53.2 (CH ₂), 43.9 (CH), 40.6 (CH), 38.1 (C), 31.6 (CH ₂), 31.3 (CH ₂), 26.1 (CH ₃), 21.0 (CH ₃)	

230	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N</i>-(cyclohex-2-ényl)-<i>N'</i>-benzoyloxy-4-méthoxybenzamide	
	$C_{28}H_{26}N_2O_4$ $M = 454.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Poudre blanche, 63 %	
Masse	455 (MH ⁺), 472 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2980, 2933, 1751, 1668, 1645, 1605, 1387, 1110	
RMN ¹ H	7.86-7.83 (m, 2H), 7.60-7.12 (m, 10H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.82-5.76 (m, 2H), 5.42-5.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)	
RMN ¹³ C	171.8 (C=O), 163.3 (C=O), 161.3 (C=N), 161.2 (C), 137.4 (C), 133.3 (CH), 131.4 (2CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (C), 128.0 (2CH), 127.7 (2CH), 127.3 (CH), 124.6 (C), 113.5 (2CH), 56.7 (CH), 55.5 (CH ₃), 28.2 (CH ₂), 24.6 (CH ₂), 21.9 (CH ₂)	

231	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxy-<i>N</i>-(cyclohept-1-énylméthyl)-3-fluorobenzamide
$C_{29}H_{27}N_2O_3F$ $M = 470.55 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune, 83 %	
Masse	471 (MH ⁺), 488 (MNH ₄ ⁺)
IR	2988, 2960, 1753, 1671, 1630, 1612, 1384, 1091
RMN ¹ H	7.85-6.96 (m, 14H), 5.88 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 4.63 (s, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.12 (dd, 2H, <i>J</i> = 11.8, 6.5 Hz), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H)
RMN ¹³ C	172.0 (C=O), 163.2 (C=O), 161.8 (d, CF, <i>J</i> = 251 Hz), 160.6 (C=N), 138.8 (C), 136.5 (C), 132.5 (2CH), 130.7 (2CH), 130.1 (d, C, <i>J</i> = 8.0 Hz), 129.8 (d, CH, <i>J</i> = 8.8 Hz), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (2CH), 128.2 (3CH), 127.7 (CH), 124.8 (CH), 117.6 (d, CH, <i>J</i> = 20 Hz), 116.2 (d, CH, <i>J</i> = 24 Hz), 56.2 (CH ₂), 32.2 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 28.2 (CH ₂), 26.7 (CH ₂), 26.3 (CH ₂)

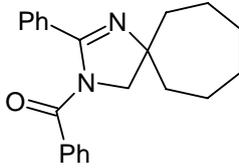
232	<i>N</i>-Benzoyl-<i>N'</i>-benzoyloxy-5-Chloro-<i>N</i>-(cyclohept-1-énylméthyl)furan-2-carboxamide
$C_{27}H_{25}N_2O_4Cl$ $M = 476.96 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile marron, 30 %	
Masse	477, 479 (MH ⁺), 494, 496 (MNH ₄ ⁺)
IR	2979, 2952, 1753, 1646, 1637, 1608, 1269, 1127, 1096
RMN ¹ H	8.15-7.19 (m, 10H), 6.25 (d, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 6.23 (d, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 5.83 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 4.62 (s, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.54-1.30 (m, 4H)
RMN ¹³ C	170.9 (C=O), 165.2 (C=O), 162.8 (C=N), 141.2 (C), 138.6 (C), 134.0 (CH), 133.3 (CH), 132.1 (CH), 129.9 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 127.8 (CH), 127.5 (C), 126.1 (C), 121.5 (C), 117.0 (CH), 58.6 (CH ₂), 32.0 (CH ₂), 31.4 (CH ₂), 27.9 (CH ₂), 26.5 (CH ₂), 26.2 (CH ₂)

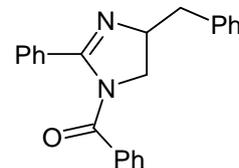
233 (N-Benzoylcyclohex-2-énylamino)-benzoyloxyiminoacétate d'éthyle	
$C_{24}H_{24}N_2O_5$ $M = 420.47 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 88 %	
	
Masse	421 (MH ⁺), 438 (MNH ₄ ⁺)
IR	3021, 2937, 1758, 1710, 1689, 1637, 1612, 1384, 1204, 1089
RMN ¹ H	7.98-7.92 (m, 1H), 7.82-7.55 (m, 1H), 7.63-7.33 (m, 8H), 5.76 (ddd, 1H, $J = 10.3, 4.1, 1.5 \text{ Hz}$), 5.46 (ddd, 1H, $J = 10.3, 3.3, 2.4 \text{ Hz}$), 4.41 (q, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.17-4.11 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.39 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)
RMN ¹³ C	170.8 (C=O), 163.7 (C=O), 158.9 (C=O), 143.3 (C=N), 134.1 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (C), 130.1 (2CH), 129.9 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 128.0 (CH), 126.5 (C), 62.4 (CH ₂), 55.0 (CH), 30.3 (CH ₂), 24.6 (CH ₂), 18.9 (CH ₂), 14.0 (CH ₃)

Synthèse des 2-imidazolines : Mode opératoire général	
	
<p>Une solution de benzoate d'amidoxime (2 mmol) dans le toluène (8 mL) est portée au reflux 30 minutes sous balayage d'argon. Une solution d'hydrure de tributylétain (570 μL, 2.1 mmol) et d'ACCN (30 mg), dans le toluène (2 mL) est alors ajoutée en une seule fois au milieu réactionnel, maintenu au reflux une demi-heure supplémentaire, puis ramené à température ambiante pour être concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP pur, puis EP/AcOEt 80/20) pour conduire au produit cyclisé qui est recristallisé dans l'éther.</p>	

234	(4-Méthyl-2-phényl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)-phénylméthanone	
	$C_{17}H_{16}N_2O$ $M = 264.33 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 88 %	
Masse	265 (MH^+), 282 (MNH_4^+)	
IR	2998, 2958, 1690, 1636, 1328, 1092	
RMN 1H	7.58-7.17 (m, 10H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, $J = 6.5 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	169.3 (C=O), 159.5 (C=N), 134.9 (C), 131.6 (CH), 131.1 (C), 130.1 (CH), 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 60.8 (CH), 57.4 (CH ₂), 20.6 (CH ₃)	

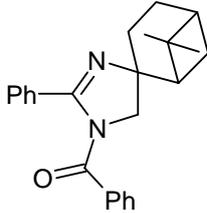
235	Phényl-(2-phényl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-1-yl)-méthanone	
	$C_{20}H_{20}N_2O$ $M = 304.40 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 85 %	
Masse	305 (MH^+), 322 (MNH_4^+)	
IR	3017, 2944, 1680, 1641, 1627, 1280, 1104	
RMN 1H	8.10-8.03 (m, 1H), 7.53-7.08 (m, 9H), 4.49 (dt, 1H, $J = 10.3, 6.5 \text{ Hz}$), 4.16 (td, 1H, $J = 6.5, 2.4 \text{ Hz}$), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.90-1.16 (m, 7H)	
RMN ^{13}C	169.3 (C=O), 157.5 (C=N), 134.9 (C), 133.0 (C), 131.5 (CH), 130.0 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 128.1 (2CH), 127.9 (2CH), 63.7 (CH), 62.0 (CH), 27.6 (CH ₂), 27.5 (CH ₂), 27.2 (CH ₂), 26.7 (CH ₂)	

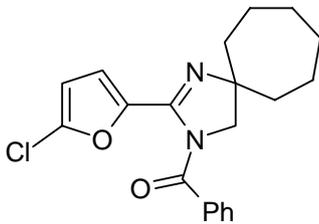
236		Phényl-(2-phényl-1,3-diazaspiro[4.6]undéc-1-èn-3-yl)-méthanone
$C_{22}H_{24}N_2O$ $M = 332.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Poudre blanche, 92 %		
Masse	333 (MH^+), 350 (MNH_4^+)	
IR	3028, 2937, 1681, 1630, 1608, 1217, 1101	
RMN 1H	7.57-7.12 (m, 10H), 3.89 (s, 2H), 2.05-1.42 (m, 12H)	
RMN ^{13}C	169.3 (C=O), 157.4 (C=N), 124.9 (C), 131.5 (CH), 131.2 (C), 129.9 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 72.4 (C), 61.4 (CH ₂), 38.9 (2CH ₂), 29.7 (2CH ₂), 22.8 (2CH ₂)	

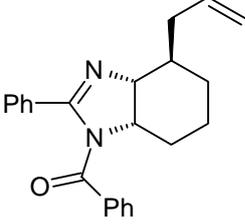
237		(4-Benzyl-2-phényl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)-phénylmenthanone
$C_{23}H_{20}N_2O$ $M = 340.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 88 %		
Masse	341 (MH^+), 358 (MNH_4^+)	
IR	2988, 1671, 1640, 1619, 1320, 1110	
RMN 1H	7.43-7.10 (m, 15H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.16-3.88 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.9 \text{ Hz}$), 2.88 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.9 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	169.0 (C=O), 160.0 (C=N), 137.2 (C), 134.7 (C), 131.4 (CH), 131.1 (C), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 127.8 (2CH), 127.4 (2CH), 126.7 (2CH), 65.6 (CH), 54.6 (CH ₂), 40.8 (CH ₂)	

238	[2-(4-Méthoxyphényl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-1-yl]-phénylméthanone	
	$C_{21}H_{22}N_2O_2$ $M = 334.42 \text{ g.mol}^{-1}$ Cristaux blancs, 70 %	
Masse	335 (MH^+), 352 (MNH_4^+)	
IR	2987, 2946, 1656, 1638, 1612, 1320, 1093	
RMN 1H	7.41-6.61 (m, 9H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.44-1.10 (m, 8H)	
RMN ^{13}C	169.0 (C=O), 161.0 (C=N), 159.5 (C), 135.4 (C), 131.1 (CH), 129.9 (2CH), 128.5 (2CH), 127.9 (2CH), 124.0 (C), 113.3 (2CH), 63.8 (CH), 62.3 (CH), 55.3 (CH ₃), 28.0 (CH ₂), 27.6 (CH ₂), 21.8 (CH ₂), 20.9 (CH ₂)	

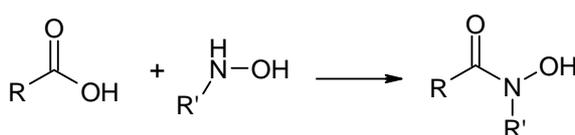
239	[2-(3-Fluorophényl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-1-yl]-phénylméthanone	
	$C_{22}H_{23}N_2OF$ $M = 350.44 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre blanche, 82 %	
Masse	351 (MH^+), 368 (MNH_4^+)	
IR	2987, 1680, 1638, 1621, 1604, 1324, 1097	
RMN 1H	7.60-6.88 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 2.17-1.29 (m, 12H)	
RMN ^{13}C	169.1 (C=O), 161.7 (d, CF, $J = 247 \text{ Hz}$), 156.3 (C=N), 134.3 (C), 133.0 (d, C, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 131.6 (CH), 129.3 (d, CH, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 128.2 (2CH), 128.0 (2CH), 123.8 (CH), 116.7 (d, CH, $J = 23.3 \text{ Hz}$), 115.2 (d, CH, $J = 23.3 \text{ Hz}$), 72.6 (C), 61.3 (CH ₂), 38.6 (2CH ₂), 29.5 (2CH ₂), 22.5 (2CH ₂)	

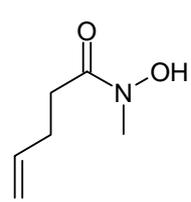
240	Produit de cyclisation du benzoate 229	
	$C_{24}H_{26}N_2O$ $M = 358.49 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 70 %	
Masse	359 (MH ⁺), 376 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2970, 2948, 1680, 1638, 1612, 1284, 1092	
RMN ¹ H	7.53-7.10 (m, 10H), 4.07 (d, 1H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 4.02 (d, 1H, <i>J</i> = 10.9 Hz), 2.37-2.18 (m, 2H), 2.07-1.79 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.96 (s, 3H)	
RMN ¹³ C	169.0 (C=O), 153.6 (C=N), 138.5 (C), 134.9 (C), 131.3 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 127.8 (2CH), 72.7 (C), 63.3 (CH ₂), 51.4 (CH), 40.0 (CH), 38.4 (C), 29.6 (CH ₂), 27.1 (CH ₃), 27.0 (CH ₂), 24.4 (CH ₂), 22.9 (CH ₃)	

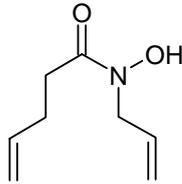
241	[2-(5-Chlorofuran-2-yl)-1,3-diaza-spiro[4.6]undéc-1-én-3-yl]-phénylméthanone	
	$C_{20}H_{21}N_2O_2Cl$ $M = 356.86 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune, 62 %	
Masse	357, 359(MH ⁺), 374, 376 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2989, 2939, 1654, 1632, 1608, 1241, 1091	
RMN ¹ H	7.61-7.29 (m, 5H), 6.74 (d, 1H, <i>J</i> = 3.2 Hz), 6.05 (d, 1H, <i>J</i> = 3.2 Hz), 3.79 (s, 2H), 1.95-1.40 (m, 12H)	
RMN ¹³ C	170.7 (C=O), 166.9 (C), 156.7 (C=N), 152.1 (C), 131.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (2CH), 127.7 (2CH), 116.1 (C), 107.7 (CH), 74.0 (C), 60.3 (CH ₂), 38.4 (2CH ₂), 29.5 (2CH ₂), 22.5 (2CH ₂)	

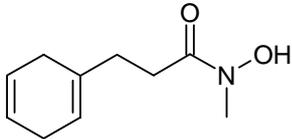
242	(4-Allyl-2-phényl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-1-yl)-phénylméthanone	
$C_{23}H_{24}N_2O$ $M = 344.46 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 58 %		
<p>Une solution du benzoate d'amidoxime 226 (212 mg, 0.5 mmol) dans le toluène (2 mL) est porté au reflux sous flux d'argon pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, de l'allyltributylétain (620 μL, 2 mmol) et de l'ACCN (30 mg) sont ajoutés, puis le milieu réactionnel est de nouveau porté au reflux pendant 2 heures. Le mélange est laissé revenir à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 80/20) pour conduire au composé 242 (100 mg, 58 %) et au composé réduit 235 (35 mg, 23 %)</p>		
Masse	345 (MH^+), 362 (MNH_4^+)	
IR	3011, 2957, 1670, 1613, 1320, 1099	
RMN ^1H	7.40-7.05 (m, 10H), 5.87 (dtd, 1H, $J = 17.2, 10.3, 9.4 \text{ Hz}$), 5.10 (d, 1H, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 5.08 (d, 1H, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 4.55 (ddd, 1H, $J = 11.2, 10.3, 7.3 \text{ Hz}$), 3.93 (t, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.54-1.24 (m, 4H)	
RMN ^{13}C	168.9 (C=O), 159.5 (C=N), 136.9 (CH), 135.3 (C), 131.4 (C), 131.1 (CH), 130.0 (CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 127.8 (2CH), 116.6 (CH_2), 68.1 (CH), 61.1 (CH), 37.6 (CH_2), 36.6 (CH), 26.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 17.2 (CH_2)	

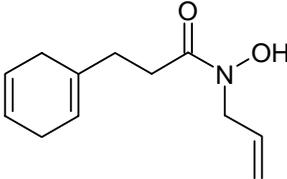
Partie III : Une nouvelle voie de génération des radicaux amidyles

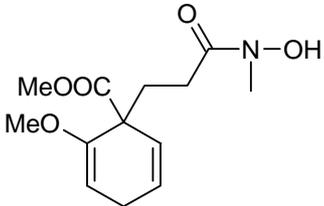
Synthèse des acides hydroxamiques : Mode opératoire général	
	
<p>A une solution d'acide carboxylique (10 mmol) dans le THF (30 mL) sous argon, refroidie à 0°C sont successivement ajoutés de la triéthylamine (1.7 mL, 12 mmol) et du chloroformiate d'isobutyle (1.4 mL, 11 mmol). Après 10 minutes sous agitation à cette température, de la triéthylamine (5.0 mL, 35 mmol) puis une solution d'hydroxylamine (20 mmol) dans le DMF (10 mL, R' = Me) ou le THF (10 mL, R' = Allyl) sont ajoutés. Après 2 heures sous agtation à 0 °C, la solution est diluée avec de l'eau et acidifiée jusqu'à pH=1 à l'aide d'une solution d'acide sulfurique molaire. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est successivement lavée avec une solution d'acide sulfurique molaire et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice (éluant éther pur) pour conduire à l'acide hydroxamique correspondant.</p>	

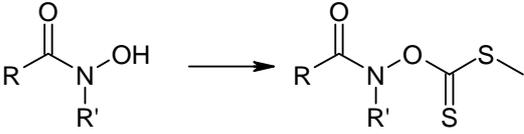
301	<i>N</i> -Hydroxy- <i>N</i> -méthylpent-4-énamide
	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>C₆H₁₁NO₂ M = 129.16 g.mol⁻¹ Huile orange, 55 %</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>
Masse	130 (MH ⁺), 147 (MNH ₄ ⁺)
IR	3627, 1672, 1613, 1427, 1292, 1091
RMN ¹ H	9.51 (sl, 1H), 5.77 (ddt, 1H, J = 16.7, 10.3, 7.3 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 4.93 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 3.19 (s, 3H), 2.54 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.28 (dt, 2H, J = 7.9, 7.3 Hz)
RMN ¹³ C	173.9 (C=O), 137.0 (CH), 115.0 (CH ₂), 36.0 (CH ₃), 31.3 (CH ₂), 28.5 (CH ₂)

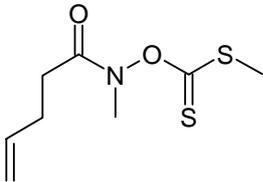
302	<i>N</i>-Allyl-<i>N</i>-hydroxypent-4-énamide	
	$C_8H_{13}NO_2$ $M = 155.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 70 %	
Masse	156 (MH ⁺), 173 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3651, 2948, 1701, 1620, 1304, 1092	
RMN ¹ H	5.95-5.76 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 2H), 5.09 (d, 1H, <i>J</i> = 16.7 Hz), 5.03 (d, 1H, <i>J</i> = 10.6 Hz), 4.26 (d, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 2.43 (m, 4H)	
RMN ¹³ C	173.7 (C=O), 136.8 (CH), 131.3 (CH), 117.8 (CH ₂), 114.8 (CH ₂), 50.7 (CH ₂), 31.3 (CH ₂), 28.3 (CH ₂)	

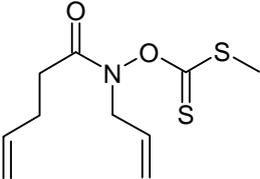
303	3-(Cyclohexa-1,4-diényl)-<i>N</i>-hydroxy-<i>N</i>-méthylpropionamide	
	$C_{10}H_{15}NO_2$ $M = 181.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 60 %	
Masse	182 (MH ⁺), 199 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3492, 2948, 1698, 1430, 1107	
RMN ¹ H	8.50 (sl, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.36 (3H, s), 3.29-2.15 (m, 8H)	
RMN ¹³ C	169.7 (C=O), 128.0 (CH), 126.2 (C), 123.9 (2CH), 35.5 (CH ₃), 32.1 (CH ₂), 29.1 (CH ₂), 28.7 (CH ₂), 26.4 (CH ₂)	

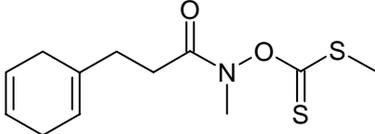
304		<i>N</i>-Allyl-3-(cyclohexa-1,4-diényl)-<i>N</i>-hydroxypropionamide	
		$C_{12}H_{17}NO_2$ $M = 207,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 65 %	
Masse	208 (MH^+), 225 (MNH_4^+)		
IR	3397, 3021, 2938, 1689, 1428, 1204, 1096		
RMN 1H	8.36 (1H, sl), 5.95-5.73 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.26 (d, 1H, $J = 17.3 \text{ Hz}$), 5.20 (d, 1H, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 4.24 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.03-2.21 (m, 8H)		
RMN ^{13}C	170.4 (C=O), 131.5 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 123.9 (2CH), 118.0 (CH ₂), 51.1 (CH ₂), 32.3 (CH ₂), 30.7 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 26.5 (CH ₂)		

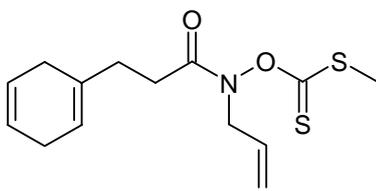
305		1-(2-(<i>N</i>-hydroxy-<i>N</i>-méthylcarbamoyl)éthyl)-2-méthoxycyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle	
		$C_{13}H_{19}NO_5$ $M = 269,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile orange, 72 %	
Masse	270 (MH^+), 287 (MNH_4^+)		
IR	3460, 2994, 2948, 1687, 1457, 1342, 1299, 1102, 1036.		
RMN 1H	8.60 (sl, 1H), 5.96 (d, 1H, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 5.41 (d, 1H, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 4.91 (sl, 1H), 3.69 (sl, 3H), 3.54 (sl, 3H), 3.30 (sl, 3H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.45-1.97 (m, 4H)		
RMN ^{13}C	175.3 (C=O), 170.8 (C=O), 158.2 (C), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 93.9 (CH), 54.0 (CH ₃), 52.4 (CH ₃), 52.2 (CH ₃), 35.4 (C), 29.6 (CH ₂), 26.5 (CH ₂), 26.1 (CH ₂)		

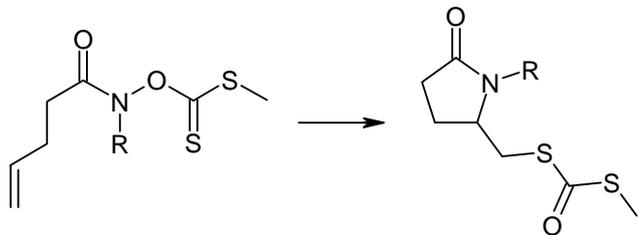
3xx	Synthèse des xanthates d'acide hydroxamiques : Mode opératoire général
	
<p>A une solution d'acide hydroxamique (2 mmol) dans le THF (10 mL) sous argon, refroidie à 0 °C, est ajouté de l'hydruide de sodium dans l'huile minérale (100 mg, 2.3 mmol). La solution est maintenue sous agitation à cette température jusqu'à la fin du dégagement gazeux (environ 30 minutes). Le milieu réactionnel est placé à l'abri de la lumière, puis du sulfure de carbone (125 µL, 2.1 mmol) est ajouté, suivi, après 5 minutes, d'iodure de méthyle (130 µL, 2.1 mmol). La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis est concentrée à froid sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (eluant EP/éther 95/5) pour conduire au xanthate d'acide hydroxamique correspondant.</p>	

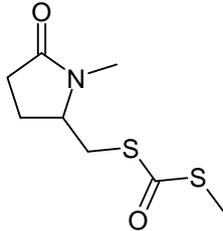
306	S-Méthylxanthate de l'acide hydroxamique 301
	
	$C_8H_{13}NO_2S_2$ $M = 219.30 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 23 %
Masse	220 (MH ⁺), 237 (MNH ₄ ⁺)
IR	3024, 2930, 1697, 1427, 1184, 1137
RMN ¹ H	5.81 (ddt, 1H, <i>J</i> = 17.3, 10.0, 6.8 Hz), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 17.3 Hz), 4.98 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.48-2.30 (m, 4H)
RMN ¹³ C	214.2 (C=S), 174.6 (C=O), 136.8 (CH), 115.4 (CH ₂), 35.8 (CH ₃), 31.7 (CH ₂), 27.9 (CH ₂), 20.3 (CH ₃)

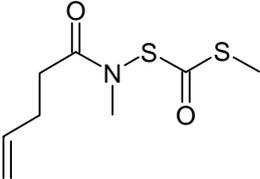
307		S-Méthylxanthate de l'acide hydroxamique 302	
$C_{10}H_{15}NO_2S_2$ $M = 245.36 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 16 %			
Masse	246 (MH ⁺), 263 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3030, 2042, 1701, 1420, 1204, 1109		
RMN ¹ H	5.93-5.76 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, <i>J</i> = 17.6 Hz), 5.23 (d, 1H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 5.05 (d, 1H, <i>J</i> = 17.3 Hz), 4.99 (d, 1H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.44 (d, 2H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 2.42-2.35 (m, 4H)		
RMN ¹³ C	214.2 (C=S), 174.2 (C=O), 136.5 (CH), 130.3 (CH), 119.4 (CH ₂), 115.2 (CH ₂), 51.2 (CH ₂), 31.7 (CH ₂), 27.6 (CH ₂), 20.0 (CH ₃)		

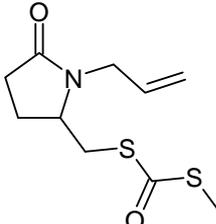
308		S-Méthylxanthate de l'acide hydroxamique 303	
$C_{12}H_{17}NO_2S_2$ $M = 271.40 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 22 %			
Masse	272 (MH ⁺), 289 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3032, 2947, 1697, 1429, 1180, 1097		
RMN ¹ H	5.69 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.74-2.24 (m, 8H)		
RMN ¹³ C	212.3 (C=S), 176.2 (C=O), 133.3 (C), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 119.0 (CH), 35.8 (CH ₃), 31.4 (CH ₂), 30.6 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 26.6 (CH ₂), 20.3 (CH ₃)		

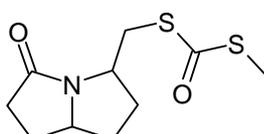
309		S-Méthylxanthate de l'acide hydroxamique 304	
		$C_{14}H_{19}NO_2S_2$ $M = 297.44 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 19 %	
Masse	298 (MH ⁺), 315 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3029, 2924, 1693, 1428, 1180		
RMN ¹ H	5.87 (ddt, 1H, <i>J</i> = 17.6, 10.3, 6.5 Hz), 5.69 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.28 (d, 1H, <i>J</i> = 17.6 Hz), 5.24 (d, 1H, <i>J</i> = 10.3 Hz), 4.62 (sl, 1H), 4.08 (sl, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.72-2.25 (m, 8H)		
RMN ¹³ C	214.5 (C=S), 174.8 (C=O), 133.3 (C), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 119.7 (CH ₂), 51.5 (CH ₂), 31.4 (CH ₂), 30.9 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 26.6 (CH ₂), 20.3 (CH ₃)		

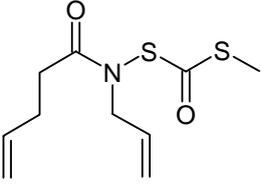
Cyclisations photochimiques : Mode opératoire général	
	
<p>Une solution de xanthate d'acide hydroxamique (0.5 mmol), dans le 1,2-dichloroéthane (2 mL), dans un réacteur en verre thermostaté par une circulation d'eau est irradiée par une lampe Osram Xénophote HLX 250W. La réaction est suivie par CCM et n'évolue plus après 30 minutes. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite puis chromatographié sur gel de silice (éluant EP/éther 95/5 puis éther pur) pour conduire à un produit de réarrangement et à un produit cyclisé.</p>	

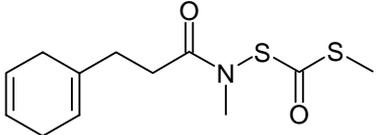
310 S-(1-Méthyl-5-oxopyrrolidin-2-ylméthyl)-S-méthyldithiocarbonate	
$C_8H_{13}NO_2S_2$ $M = 219.33 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore, 90 %	
	
Masse	220 (MH ⁺), 237 (MNH ₄ ⁺)
IR	2984, 2930, 1724, 1648, 1380, 1182, 1108
RMN ¹ H	3.77-3.67 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 3.2 Hz), 3.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 7.3 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.50-2.12 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)
RMN ¹³ C	189.2 (C=O), 175.9 (C=O), 59.2 (CH), 32.9 (CH ₂), 29.5 (CH ₂), 27.8 (CH ₃), 23.1 (CH ₂), 13.2 (CH ₃)

311 Produit de réarrangement du xanthate 306	
$C_8H_{13}NO_2S_2$ $M = 219.33 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune.	
	
Masse	220 (MH ⁺), 237 (MNH ₄ ⁺)
IR	3027, 2948, 1689, 1648, 1327, 1192, 1097
RMN ¹ H	5.69 (ddt, 1H, <i>J</i> = 16.9, 9.9, 6.9 Hz), 5.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.9, 3.1 Hz), 5.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 3.1 Hz), 3.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 4H)
RMN ¹³ C	189.8 (C=O), 172.6 (C=O), 135.4 (CH), 117.0 (CH ₂), 31.9 (CH ₂), 30.6 (CH ₃), 27.2 (CH ₂), 15.2 (CH ₃)

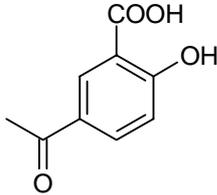
312 S-(1-Allyl-5-oxopyrrolidin-2-ylméthyl)-S-méthylthiocarbonate	
<p style="text-align: center;"> $C_{10}H_{15}NO_2S_2$ $M = 245.36 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune, 10 % </p>	
	
Masse	246 (MH ⁺), 263 (MNH ₄ ⁺)
IR	3027, 2930, 1728, 1639, 1297, 1170, 1092
RMN ¹ H	5.74 (ddt, 1H, <i>J</i> = 18.6, 10.5, 5.3 Hz), 5.26 (d, 1H, <i>J</i> = 18.6 Hz), 5.22 (d, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 4.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.5, 5.3 Hz), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.5, 7.6 Hz), 3.41 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 3.1 Hz), 3.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 7.5 Hz), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.2, 5.2 Hz), 1.76 (ddd, 1H, <i>J</i> = 18.4, 10.2, 4.5 Hz)
RMN ¹³ C	189.0 (C=O), 174.5 (C=O), 132.1 (CH), 118.1 (CH ₂), 56.5 (CH), 43.1 (CH ₂), 32.6 (CH ₂), 29.4 (CH ₂), 23.0 (CH ₂), 13.0 (CH ₃)

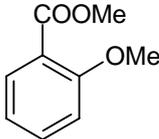
313 S-Méthyl-S-(5-oxohexahydropyrrolizin-3-ylméthyl)dithiocarbonate	
<p style="text-align: center;"> $C_{10}H_{15}NO_2S_2$ $M = 245.36 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune, 45 % mélange de 2 diastéréoisomères 5:1 </p>	
	
Masse	246 (MH ⁺), 263 (MNH ₄ ⁺)
IR	2987, 2930, 1736, 1639, 1327, 1182, 1090
RMN ¹ H	4.03 (dt, 1H, <i>J</i> = 15.2, 7.3 Hz), 3.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.3, 7.6 Hz), 3.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 7.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 7.6 Hz), 2.77-2.56 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.24 (m, 2H), 1.88 (ddd, 1H, <i>J</i> = 12.3, 7.0, 4.4 Hz), 1.74-1.58 (m, 2H)
RMN ¹³ C 1 ^{er} dia	189.5 (C=O), 175.2 (C=O), 60.0 (CH), 46.7 (CH ₂), 40.6 (CH), 37.1 (CH ₂), 34.5 (CH ₂), 33.6 (CH ₂), 28.0 (CH ₂), 12.9 (CH ₃)
RMN ¹³ C 2 nd dia	190.0 (C=O), 174.5 (C=O), 61.8 (CH), 45.8 (CH ₂), 42.1 (CH), 38.6 (CH ₂), 34.7 (CH ₂), 34.7 (CH ₂), 26.9 (CH ₂), 14.1 (CH ₃)

314		Produit de réarrangement du xanthate 307	
$C_{10}H_{15}NO_2S_2$ $M = 245.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 13 %			
Masse	246 (MH ⁺), 263 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3032, 2937, 1678, 1634, 1342, 1246, 1108		
RMN ¹ H	5.90-5.72 (m, 2H), 5.36 (d, 1H, <i>J</i> = 18.2 Hz), 5.21 (d, 1H, <i>J</i> = 11.3 Hz), 5.12 (d, 1H, <i>J</i> = 17.4 Hz), 5.06 (d, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 2.18 (d, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 2.40-2.31 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)		
RMN ¹³ C	190.2 (C=O), 173.4 (C=O), 137.1 (CH), 130.2 (CH), 119.2 (CH ₂), 117.4 (CH ₂), 33.6 (CH ₂), 31.7 (CH ₂), 28.2 (CH ₂), 13.8 (CH ₃)		

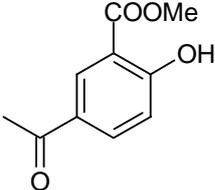
315		Produit de réarrangement du xanthate 308	
$C_{12}H_{17}NO_2S_2$ $M = 271.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune, 100 %			
Masse	272 (MH ⁺), 289 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3037, 2938, 1688, 1639, 1330, 1208, 1092		
RMN ¹ H	5.80 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.72-2.32 (m, 8H), 2.36 (s, 3H)		
RMN ¹³ C	188.9 (C=O), 173.0 (C=O), 135.1 (C), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 119.6 (CH), 31.5 (CH ₂), 30.8 (CH ₂), 29.9 (CH ₃), 28.6 (CH ₂), 26.6 (CH ₂), 15.9 (CH ₃)		

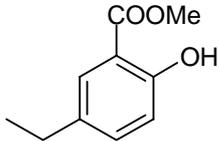
Partie IV : Vers l'aspidospermidine

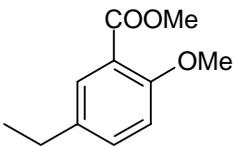
401	Acide 5-acétyl-2-hydroxybenzoïque	
$C_9H_8O_4$ $M = 180.16 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc, $T_f = 210 \text{ }^\circ\text{C}$ (ether)		
<p>A une solution d'acide <i>o</i>-anisique (2.8 g, 20 mmol) dans le dichlorométhane (80 mL) sont successivement ajoutés à 0 °C du chlorure d'aluminium anhydre (10.7 g, 80 mmol) et du chlorure d'acétyle (2.8 mL, 40 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures puis refroidi à 0 °C. Une solution d'acide chlorhydrique 6M est ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que la solution devienne limpide puis la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 6M et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther pour conduire à l'acide 401 (1.7 g, 47 %) sous forme d'un solide blanc.</p>		
Masse	181 (MH ⁺), 198 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3160, 3010, 2956, 1669, 1587, 1440, 1097	
RMN ¹ H d ₃ -MeOD	8.56 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 8.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz), 7.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 2.55 (s, 3H)	
RMN ¹³ C d ₃ -MeOD	199.8 (C=O), 169.4 (C=O), 166.6 (C), 135.4 (CH), 130.6 (CH), 128.9 (C), 115.7 (CH), 115.3 (C), 29.3 (CH ₃)	

402	2-Méthoxybenzoate de méthyle	
$C_9H_{10}O_3$ $M = 166.18 \text{ g.mol}^{-1}$ Liquide incolore, $T_{Eb} = 103 \text{ }^\circ\text{C}$ (3 mmHg)		
<p>Une solution d'acide <i>o</i>-anisique (5.6 g, 40 mmol) dans le chlorure de thionyle (15 mL, 0.2 mol) est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, la solution est lentement versée sur du méthanol (100 mL) refroidi à 0 °C sous agitation et est maintenue pendant 30 minutes à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est distillé sous pression réduite pour conduire à l'ester 402 (6.6 g, 100%) sous forme d'une huile incolore.</p>		

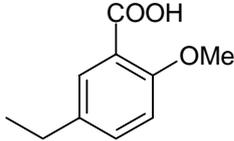
Masse	167 (MH ⁺), 184 (MNH ₄ ⁺)
IR	3002, 2950, 1729, 1600, 1436, 1130
RMN ¹ H	7.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz), 7.47 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.5, 6.8, 1.8 Hz), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)
RMN ¹³ C	166.3 (C=O), 158.7 (C), 133.2 (CH), 131.3 (CH), 119.7 (CH), 119.6 (C), 111.6 (CH), 55.6 (CH ₃), 51.6 (CH ₃)

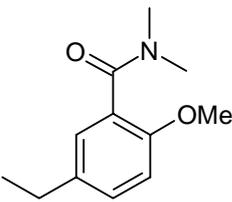
403	5-Acétyle-2-hydroxybenzoate de méthyle
$C_{10}H_{10}O_5$ $M = 194.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $T_f = 56 \text{ }^\circ\text{C}$ (éther)	
<p>A une solution de l'ester 402 (3.3 g, 20 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à 0 °C sont successivement ajoutés du chlorure d'aluminium anhydre (10.7 g, 80 mmol) et du chlorure d'acétyle (2.8 mL, 40 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures puis refroidi à 0 °C. Une solution d'acide chlorhydrique 6M est ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que la solution devienne limpide puis la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 6M et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther pour conduire à l'ester 403 (3.8 g, 98 %) sous forme d'un solide blanc.</p>	
Masse	195 (MH ⁺), 212 (MNH ₄ ⁺)
IR	3163, 2955, 1681, 1588, 1443, 1097
RMN ¹ H	11.2 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, <i>J</i> = 2.5 Hz), 8.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz), 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 4.00 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
RMN ¹³ C	195.8 (C=O), 170.0 (C=O), 165.1 (C), 135.4 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (C), 117.9 (CH), 111.9 (C), 52.6 (CH ₃), 26.2 (CH ₃)

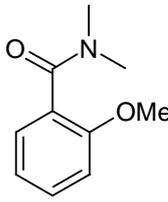
404	5-Éthyl-2-hydroxybenzoate de méthyle	
$C_{10}H_{12}O_3$ $M = 180.21 \text{ g.mol}^{-1}$		
<p>Une solution de l'ester 403 (3.9 g, 20 mmol) dans le méthanol (80 mL) est dégazée par bullage d'azote, puis du Palladium sur charbon à 10 % (100 mg) est ajouté. Le milieu réactionnel est placé sous agitation vigoureuse sous atmosphère de dihydrogène pendant 4 heures. Après filtration sur célite, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther pour conduire à l'ester 404 (3.3 g, 91 %) sous forme d'un solide blanc.</p>		
Masse	181 (MH ⁺), 198 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3158, 3021, 2970, 1590, 1448, 1107	
RMN ¹ H	7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.4, 2.4 Hz), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.2 (sl, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.20 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	
RMN ¹³ C	166.5 (C=O), 160.4 (C), 133.8 (CH), 132.6 (C), 131.0 (CH), 117.0 (CH), 116.6 (C), 51.8 (CH ₃), 32.8 (CH ₂), 15.0 (CH ₃)	

405	5-Éthyl-2-méthoxybenzoate de méthyle	
$C_{11}H_{14}O_3$ $M = 194.09 \text{ g.mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'ester 404 (1.8 g, 10 mmol) dans l'acétone (50 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (2 g, 15 mmol) et de l'iodure de méthyle (1.3 mL, 20 mmol). La solution est maintenue sous agitation à température ambiante jusqu'à ce que l'ester 404 ne soit plus détectable par CCM. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt, 90/10) pour conduire à l'ester 405 (1.65 g, 85 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		

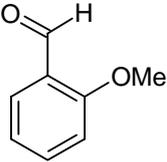
Masse	195 (MH ⁺), 212 (MNH ₄ ⁺)
IR	3027, 2940, 1680, 1437, 1260, 1102
RMN ¹ H	7.70 (d, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Hz), 6.80 (d, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 3.84 (s, 6H), 2.63 (q, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz)
RMN ¹³ C	167.1 (C=O), 158.6 (C), 133.2 (CH), 131.8 (C), 130.1 (CH), 113.8 (CH), 113.5 (C), 56.4 (CH ₃), 52.4 (CH ₃), 33.6 (CH ₂), 15.2 (CH ₃)

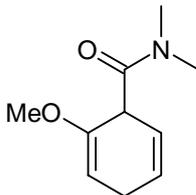
406	Acide 5-éthyl-2-méthoxybenzoïque	
$C_{10}H_{12}O_3$ $M = 180.21 \text{ g.mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'ester 405 (390 mg, 2 mmol) dans le méthanol (10 mL) est ajoutée de la potasse (250 mg, 4 mmol). La solution est maintenue sous agitation jusqu'à ce que l'ester 405 ne soit plus détectable par CCM puis le milieu est acidifié jusqu'à pH = 1 à l'aide d'une solution d'acide sulfurique molaire. Le milieu réactionnel est alors dilué avec de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'acide 406 (310 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	181 (MH ⁺), 198 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3034, 2936, 1691, 1434, 1108	
RMN ¹ H	12.6 (sl, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.62 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.26 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	
RMN ¹³ C	169.1 (C=O), 158.7 (C), 134.2 (CH), 131.8 (C), 130.0 (CH), 113.5 (C), 113.4 (CH), 55.2 (CH ₃), 32.8 (CH ₂), 14.2 (CH ₃)	

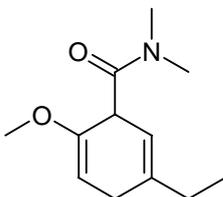
407	5-Éthyl-<i>N,N</i>-diméthyl-2-méthoxybenzamide
$C_{12}H_{17}NO_2$ $M = 207.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Une solution de l'acide 406 (310 mg, 1.7 mmol) dans le chlorure de thionyle (2 mL) est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, la solution est versée goutte à goutte dans une solution de diméthylamine à 40 % dans l'eau (20 mL) maintenue à 0 °C, et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution d'acide sulfurique molaire et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 99/1) pour conduire à l'amide 407 (350 mg, 100 %) sous forme d'une huile jaune.</p>	
Masse	208 (MH ⁺), 225 (MNH ₄ ⁺)
IR	3054, 2938, 1640, 1286, 1184, 1092
RMN ¹ H	7.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.59 (q, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 1.21 (t, 3H, <i>J</i> = 7.9 Hz)
RMN ¹³ C	169.0 (C=O), 157.8 (C), 131.0 (C), 129.9 (CH), 127.0 (CH), 119.4 (C), 115.2 (CH), 56.5 (CH ₃), 37.2 (CH ₃), 34.7 (CH ₃), 32.6 (CH ₂), 15.2 (CH ₃)

408	<i>N,N</i>-Diméthyl-2-méthoxybenzamide
$C_{10}H_{13}NO_2$ $M = 179.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Une solution d'acide <i>o</i>-anisique (1.4 g, 10 mmol) dans le chlorure de thionyle (10 mL) est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, la solution est versée goutte à goutte dans une solution de diméthylamine à 40 % dans l'eau (20 mL) maintenue à 0 °C, et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution d'acide sulfurique molaire et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 80/20) pour conduire à l'amide 408 (1.75 g, 98 %) sous forme d'une huile orange.</p>	

Masse	180 (MH ⁺), 197 (MNH ₄ ⁺)
IR	3042, 2970, 1638, 1327, 1184, 1090
RMN ¹ H	7.80-6.98 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)
RMN ¹³ C	169.5 (C=O), 158.0 (C), 132.1 (CH), 129.0 (CH), 121.2 (CH), 119.3 (C), 114.0 (CH), 56.0 (CH ₃), 37.6 (CH ₃), 32.4 (CH ₃)

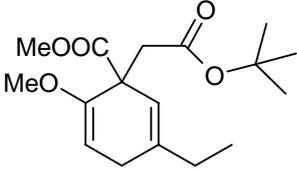
409	2-Méthoxybenzaldéhyde
$C_8H_8O_2$ $M = 136.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'amide 408 (180 mg, 1 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (50 mL), sous atmosphère d'azote à -78 °C, sont ajoutés du <i>tert</i>-butanol (100 µL, 1 mmol) puis du sodium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. Du chlorure d'ammonium (300 mg, 5.6 mmol) est ajouté en une seule fois puis le milieu est ramené à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (EP/AcOEt 95/5) pour conduire à l'aldéhyde 409 (100 mg, 72 %).</p>	
RMN ¹³ C	192.3 (C=O), 161.0 (C), 136.3 (CH), 131.0 (C), 127.4 (CH), 121.8 (CH), 115.0 (CH), 56.3 (CH ₃)

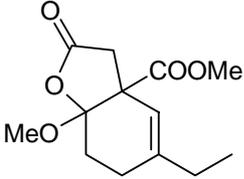
410	<i>N,N</i>-Diméthyl-2-méthoxycyclohexa-2,5-dièncarboxamide
$C_{10}H_{15}NO_2$ $M = 181.24 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'amide 408 (180 mg, 1 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (50 mL), sous atmosphère d'azote à -78°C, sont successivement ajoutés du <i>tert</i>-butanol (100 μL, 1 mmol) puis du potassium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. Du chlorure d'ammonium (300 mg, 5.6 mmol) est ajouté par petites portions puis le milieu est ramené à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'amide 410 sous forme d'une huile incolore (172 mg, 95 %).</p>	
Masse	182 (MH^+), 199 (MNH_4^+)
IR	3009, 2939, 1680, 1622, 1424, 1180, 1091
RMN ^1H	5.36-5.00 (m, 2H), 4.67 (t, 1H, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.66-3.42 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 1H)
RMN ^{13}C	169.6 (C=O), 157.0 (C), 137.2 (CH), 126.9 (CH), 91.2 (CH), 53.1 (CH_3), 44.8 (CH), 37.2 (CH_3), 36.7 (CH_3), 28.2 (CH_2)

411	<i>N,N</i>-Diméthyl-5-éthyl-2-méthoxycyclohexa-2,5-dièncarboxamide
$C_{12}H_{19}NO_2$ $M = 209.29 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'amide 407 (415 mg, 2 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (100 mL), sous atmosphère d'argon à -78°C, sont successivement ajoutés du <i>tert</i>-butanol (200 μL, 2 mmol) puis du potassium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. Du chlorure d'ammonium (500 mg, 10 mmol) est ajouté par petites portions puis le milieu est ramené à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'amide 411 sous forme d'une huile incolore (420 mg, 100 %).</p>	

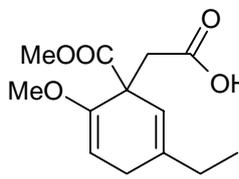
Masse	210 (MH ⁺), 227 (MNH ₄ ⁺)
IR	3056, 2943, 1648, 1180, 1110
RMN ¹ H	5.14-5.10 (m, 1H), 4.63 (t, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz), 3.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 3.8 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 21.7, 7.3 Hz), 2.53 (dt, 1H, <i>J</i> = 21.7, 5.6 Hz), 1.94-1.76 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz)
RMN ¹³ C	170.9 (C=O), 151.3 (C), 138.9 (CH), 114.2 (C), 92.0 (CH), 53.6 (CH ₃), 44.2 (CH), 36.6 (CH ₃), 35.5 (CH ₃), 28.8 (CH ₂), 28.7 (CH ₂), 11.5 (CH ₃)

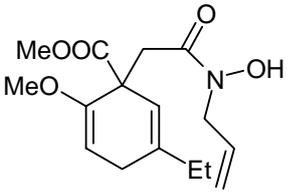
412	5-Éthyl-2-méthoxy-1-(méthoxycarbonylméthyl) cyclohexa-2,5-diènedicarboxylate de méthyle
$C_{14}H_{20}O_5$ $M = 268.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'ester 405 (390 mg, 2 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (100 mL), sous atmosphère d'argon à -78 °C, sont successivement ajoutés du <i>tert</i>-butanol (200 µL, 2 mmol) puis du lithium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. De l'isoprène est alors ajouté goutte à goutte jusqu'à disparition de la coloration bleue de la solution. Du bromoacétate de méthyle (400 µL, 4.2 mmol) est alors ajouté. La solution est maintenue sous agitation à -78 °C pendant 2 heures puis est ramenée à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt/Et₃N 95/4/1) pour conduire au diester 412 (440 mg, 82 %) sous forme d'une huile incolore</p>	
Masse	269 (MH ⁺), 286 (MNH ₄ ⁺)
IR	3037, 2938, 1746, 1739, 1626, 1431, 1209, 1091
RMN ¹ H	5.42-5.40 (m, 1H), 4.87 (t, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.95 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 2.84 (d, 1H, <i>J</i> = 14.7 Hz), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz)
RMN ¹³ C	178.2 (C=O), 165.5 (C=O), 144.1 (C), 139.8 (C), 119.0 (CH), 93.6 (CH), 54.6 (CH ₃), 52.6 (CH ₃), 51.2 (CH ₃), 50.3 (C), 48.2 (CH ₂), 40.5 (CH ₂), 29.1 (CH ₂), 12.2 (CH ₃)

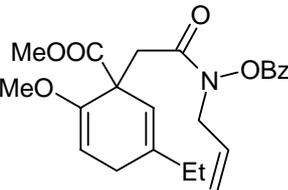
413	5-Éthyl-2-méthoxy-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonylméthyl)cyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle
$C_{17}H_{26}O_5$ $M = 310.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'ester 405 (390 mg, 2 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (100 mL), sous atmosphère d'argon à -78°C, sont successivement ajoutés du <i>tert</i>-butanol (200 μL, 2 mmol) puis du lithium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. De l'isoprène est alors ajouté goutte à goutte jusqu'à disparition de la coloration bleue de la solution. Du bromoacétate de <i>tert</i>-butyle (400 μL, 4.2 mmol) est alors ajouté. La solution est maintenue sous agitation à -78°C pendant 2 heures puis est ramenée à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5) pour conduire au diester 413 (530 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore</p>	
Masse	311 (MH^+), 328 (MNH_4^+)
IR	3040, 2951, 1752, 1739, 1638, 1392, 1208, 1093
RMN ^1H	5.33-5.31 (m, 1H), 4.81 (t, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.67 (dd, 1H, $J = 22.0, 3.7 \text{ Hz}$), 2.01 (qd, 2H, $J = 7.9, 3.5 \text{ Hz}$), 1.34 (s, 9H), 1.00 (t, 3H, $J = 7.9 \text{ Hz}$)
RMN ^{13}C	173.1 (C=O), 169.9 (C=O), 152.3 (C), 139.4 (C), 119.2 (CH), 93.5 (CH), 79.8 (C), 54.4 (CH ₃), 52.5 (CH ₃), 50.9 (C), 41.9 (CH ₂), 29.5 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 27.9 (3CH ₃), 12.0 (CH ₃)

414	5-Éthyl-7a-méthoxy-2-oxo-2,3,7,7a-tétrahydro-6H-benzofuran-3a-carboxylate de méthyle
$C_{13}H_{18}O_5$ $M = 254.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de diester 413 (310 mg, 1 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide trifluoroacétique (3 mL). Après disparition complète de l'ester 413 par CCM, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite pour conduire au composé 414 sous forme d'une huile jaune.</p>	

Masse	255 (MH ⁺), 272 (MNH ₄ ⁺)
IR	2932, 1781, 1751, 1398, 1207, 1091
RMN ¹ H	5.05 (s, 1H), 3.89 (d, 1H, <i>J</i> = 16.5 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, <i>J</i> = 16.5 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.05 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.01 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz)
RMN ¹³ C	176.8 (C=O), 170.9 (C=O), 136.4 (C), 129.4 (CH), 123.7 (C), 51.9 (CH ₃), 50.9 (CH ₃), 47.6 (C), 37.9 (CH ₂), 30.4 (CH ₂), 26.9 (CH ₂), 20.4 (CH ₂), 12.0 (CH ₃)

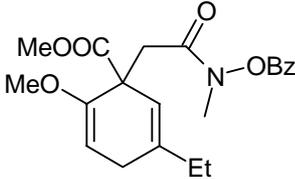
415	1-Carboxyméthyl-5-éthyl-2-méthoxy-cyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle
$C_{13}H_{18}O_5$ $M = 254.29 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'ester 413 (438 mg, 1.5 mmol) dans le dichlorométhane (15 M) refroidie à 0 °C sous atmosphère d'argon sont ajoutés successivement de la 2,6-lutidine (350 µL 1.7 mmol) et du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (350 µL, 1.6 mmol). Après 45 minutes sous agitation à 0 °C, l'ester 413 est encore visible en CCM, de la 2,6-lutidine (350 µL 1.7 mmol) et du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (350 µL, 1.6 mmol) sont de nouveau ajoutés. Après 30 minutes supplémentaires, aucune trace d'ester n'est visible par CCM. Du méthanol est alors ajouté à la solution, puis après 10 minutes, de l'eau. La phase aqueuse est acidifiée par une solution normale d'acide sulfurique, puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'acide sulfurique normale, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour conduire à l'acide 415 (372 mg, 98 %) sous forme d'une huile incolore.</p>	
Masse	255 (MH ⁺), 272 (MNH ₄ ⁺)
IR	3051, 2936, 1746, 1692, 1408, 1361, 1207, 1104
RMN ¹ H	10.2 (sl, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 4.85 (t, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz), 2.82 (d, 1H, <i>J</i> = 14.9 Hz), 2.77 (s, 2H), 2.07 (qd, 2H, <i>J</i> = 7.3, 3.5 Hz), 1.03 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3 Hz)
RMN ¹³ C	166.8 (C=O), 157.1 (C=O), 139.5 (C), 131.1 (CH), 119.4 (C), 93.5 (CH), 65.7 (C), 54.6 (CH ₃), 51.6 (CH ₃), 41.7 (CH ₂), 29.0 (CH ₂), 27.6 (CH ₂), 11.3 (CH ₃)

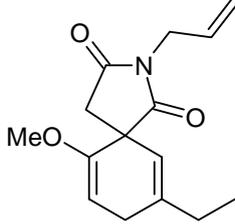
416	1-[(N-Allyl-N-hydroxycarbamoyl)méthyl]-5-éthyl-2-méthoxy-cyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle
$C_{16}H_{23}NO_5$ $M = 309.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'acide 415 (430 mg, 1.8 mmol) et de l'hydroxylamine 109 (3.7 mmol) dans un mélange eau (8 mL)/THF (8 mL) dont le pH est ajusté à 4.8, est ajouté de l'EDC.HCl (580 mg, 3 mmol) par petites portions. Après 90 minutes, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par de l'eau, une solution molaire d'acide citrique et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant éther) pour conduire à l'acide hydroxamique 416 (250 mg, 45 %) sous forme d'une huile jaune.</p>	
Masse	310 (MH ⁺), 327 (MNH ₄ ⁺)
IR	3041, 2958, 1752, 1684, 1254, 1194, 1097
RMN ¹ H	7.60 (sl, 1H), 5.94-5.74 (m, 1H), 5.32-5.15 (m, 3H), 4.89 (t, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 4.25 (d, 2H, <i>J</i> = 5.0 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.07-2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.08 (q, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 1.05 (t, 3H, <i>J</i> = 8.2 Hz)
RMN ¹³ C	173.8 (C=O), 168.7 (C=O), 158.0 (C), 135.3 (CH), 133.4 (C), 123.6 (CH), 118.4 (CH ₂), 91.4 (CH), 56.4 (CH ₂), 53.9 (CH ₃), 53.2 (CH ₃), 50.8 (C), 32.6 (CH ₂), 30.8 (CH ₂), 29.7 (CH ₂), 11.9 (CH ₃)

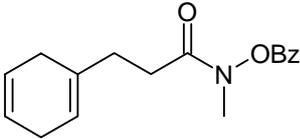
417	1-[(N-Allyl-N-benzoyloxycarbamoyl)méthyl]-5-éthyl-2-méthoxy-cyclohexa-2,5-dièncarboxylate de méthyle
$C_{23}H_{27}NO_6$ $M = 413.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'acide hydroxamique 416 (250 mg, 0.8 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) sont successivement ajoutés à 0 °C de la triéthylamine (1.5 mL, 8 mmol) et du chlorure de benzyle (400 µL, 3.5 mmol). Après 1 heure sous agitation à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, successivement lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5 puis 90/10 puis 80/20) pour conduire au composé 417 (290 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore.</p>	

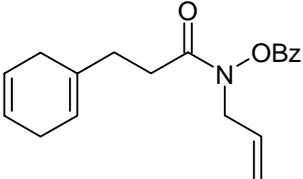
Masse	414 (MH ⁺), 431 (MNH ₄ ⁺)
IR	3043, 2984, 1751, 1736, 1684, 1620, 1419, 1264, 1109
RMN ¹ H	8.09-7.31 (m, 5H), 5.84 (ddt, 1H, <i>J</i> = 16.7, 10.5, 5.3 Hz), 5.54 (s, 1H), 5.33-5.19 (m, 2H), 5.16 (d, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz), 4.83 (d, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz), 4.46 (d, 1H, <i>J</i> = 17.6 Hz), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 17.6 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, <i>J</i> = 7.9 Hz)
RMN ¹³ C	173.1 (C=O), 168.1 (C=O), 164.1 (C=O), 152.1 (C), 139.2 (C), 134.2 (CH), 131.3 (CH), 130.0 (2CH), 129.8 (2CH), 126.9 (C), 119.5 (CH), 118.7 (CH ₂), 93.9 (CH), 60.3 (CH ₂), 54.5 (CH ₃), 52.6 (CH ₃), 50.2 (C), 38.0 (CH ₂), 37.6 (CH ₂), 29.0 (CH ₂), 11.9 (CH ₃)

418	1-[(<i>N</i>-Hydroxy-<i>N</i>-méthylcarbamoyl)méthyl]-5-éthyl-2-méthoxy-cyclohexa-2,5-diènedicarboxylate de méthyle
$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $M = 283.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de l'acide 415 (430 mg, 1.8 mmol) et du chlorhydrate de <i>N</i>-méthylhydroxylamine (300 mg, 3.6 mmol) dans un mélange eau (8 mL)/THF (8 mL) dont le pH est ajusté à 4.8, est ajouté de l'EDC.HCl (580 mg, 3 mmol) par petites portions. Après 90 minutes, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par de l'eau, une solution molaire d'acide citrique et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant éther) pour conduire à l'acide hydroxamique 418 (48 mg, 17 %) sous forme d'une huile orange.</p>	
Masse	284 (MH ⁺), 301 (MNH ₄ ⁺)
IR	3503, 3104, 2939, 1750, 1639, 1610, 1404, 1298, 1090
RMN ¹ H	8.45 (sl, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (d, 1H, <i>J</i> = 16.4 Hz), 3.15 (s, 3H), 2.95 (d, 1H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 2.83 (d, 1H, <i>J</i> = 15.3 Hz), 2.71 (s, 3H), 2.59 (d, 1H, <i>J</i> = 16.4 Hz), 2.02 (q, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz), 0.99 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3 Hz)
RMN ¹³ C	174.4 (C=O), 164.4 (C=O), 152.5 (C), 138.3 (C), 119.6 (CH), 93.5 (CH), 54.5 (CH ₃), 52.7 (CH ₃), 50.3 (C), 38.3 (CH ₃), 36.5 (CH ₂), 35.6 (CH ₂), 29.1 (CH ₂), 12.1 (CH ₃)

419	1-[(<i>N</i> -Benzoyloxy- <i>N</i> -méthylcarbamoyl)méthyl]-5-éthyl-2-méthoxy-cyclohexa-2,5-diènedicarboxylate de méthyle	
$C_{21}H_{25}NO_6$ $M = 387.44 \text{ g.mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'acide hydroxamique 418 (45 mg, 0.16 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) sont successivement ajoutés à 0 °C de la triéthylamine (50 µL, 0.36 mmol) et du chlorure de benzoyle (30 µL, 0.26 mmol). Après 1 heure sous agitation à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, successivement lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 90/10) pour conduire au composé 419 (55 mg, 84 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	388 (MH ⁺), 405 (MNH ₄ ⁺)	
IR	3027, 2976, 1756, 1739, 1667, 1437, 1209, 1108	
RMN ¹ H	7.58-7.33 (m, 5H), 5.28 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 3.5 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 22.6, 3.5 Hz), 2.70 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 2.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 22.6, 3.5 Hz), 2.03 (q, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 1.01 (t, 3H, <i>J</i> = 7.9 Hz)	
RMN ¹³ C	177.5 (C=O), 172.3 (C=O), 167.9 (C=O), 151.0 (C), 140.4 (C), 134.5 (C), 130.6 (2CH), 127.8 (2CH), 127.7 (CH), 117.8 (CH), 93.8 (CH), 54.3 (CH ₃), 52.6 (CH ₃), 50.0 (C), 37.5 (CH ₂), 36.4 (CH ₃), 29.0 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 11.7 (CH ₃)	

420	2-Allyl-9-éthyl-6-méthoxy-2-azaspiro[4.5]déca-6,9-diène-1,3-dione	
$C_{15}H_{19}NO_3$ $M = 261.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'ester 405 (390 mg, 2 mmol) dans un mélange THF (5 mL)/ammoniac (100 mL), sous atmosphère d'argon à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sont successivement ajoutés du <i>tert</i>-butanol (200 μL, 2 mmol) puis du lithium par petites portions jusqu'à ce que la solution conserve une couleur bleue persistant plus de 30 minutes. De l'isoprène est alors ajouté goutte à goutte jusqu'à disparition de la coloration bleue de la solution. Une solution de N-allylbromoacétamide (750 mg, 4.2 mmol) dans le THF (5 mL) est alors ajoutée. La solution est maintenue sous agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 heures puis est ramenée à température ambiante. Le résidu est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 95/5) pour conduire au diester 413 (530 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	262 (MH^+), 279 (MNH_4^+)	
RMN ^1H	5.80 (ddt, 1H, $J = 17.5, 10.3, 5.3 \text{ Hz}$), 5.25-5.12 (m, 3H), 4.93 (t, 1H, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 4.13 (d, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 3.54 (s, 3H), 3.10 (d, 1H, $J = 17.9 \text{ Hz}$), 2.92 (dd, 1H, $J = 21.7, 3.8 \text{ Hz}$), 2.78 (dd, 1H, $J = 21.7, 3.8 \text{ Hz}$), 2.54 (d, 1H, $J = 17.9 \text{ Hz}$), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.6 \text{ Hz}$)	
RMN ^{13}C	178.3 (C=O), 175.7 (C=O), 150.9 (C), 140.9 (C), 130.5 (CH), 117.8 (CH), 117.1 (CH ₂), 94.0 (CH), 54.4 (CH ₃), 49.8 (C), 41.6 (CH ₂), 40.9 (CH ₂), 29.3 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 11.9 (CH ₃)	

421		<i>N</i>-Benzoyloxy-3-(cyclohexa-1,4-diényl)-<i>N</i>-méthylpropionamide	
$C_{17}H_{19}NO_3$ $M = 285.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$			
<p>A une solution de l'acide hydroxamique 303 (360 mg, 2 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) sont successivement ajoutés à 0 °C de la triéthylamine (1 mL, 7.2 mmol) et du chlorure de benzyle (3 mL, 2.6 mmol). Après 1 heure sous agitation à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, successivement lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 80/20) pour conduire au composé 421 (485 mg, 85 %) sous forme d'une huile incolore.</p>			
Masse	286 (MH ⁺), 303 (MNH ₄ ⁺)		
IR	3029, 2986, 1736, 1685, 1399, 1264, 1090		
RMN ¹ H	8.14-7.48 (m, 5H), 5.67 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.71-2.52 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz), 2.32 (t, 2H, <i>J</i> = 9.3 Hz)		
RMN ¹³ C	170.4 (C=O), 164.5 (C=O), 134.4 (CH), 133.5 (C), 129.9 (2CH), 128.8 (2CH), 126.6 (C), 124.1 (2CH), 119.0 (CH), 35.2 (CH ₃), 31.7 (CH ₂), 30.3 (CH ₂), 28.9 (CH ₂), 26.6 (CH ₂)		

422	N-Allyl-N-benzoyloxy-3-(cyclohexa-1,4-diényl)propionamide	
$C_{19}H_{21}NO_3$ $M = 311.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		
<p>A une solution de l'acide hydroxamique 304 (210 mg, 1 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) sont successivement ajoutés à 0 °C de la triéthylamine (1 mL, 7 mmol) et du chlorure de benzoyle (300 µL, 2.6 mmol). Après 1 heure sous agitation à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, successivement lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 90/10) pour conduire au composé 422 (250 mg, 80 %) sous forme d'une huile incolore.</p>		
Masse	312 (MH ⁺), 329 (MNH ₄ ⁺)	
IR	2991, 2956, 1736, 1684, 1408, 1361, 1254, 1099	
RMN ¹ H	8.26-7.31 (m, 5H), 5.89 (ddt, 1H, <i>J</i> = 16.7, 10.3, 6.5 Hz), 5.64 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.30-5.16 (m, 2H), 4.44 (d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.32 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	
RMN ¹³ C	174.2 (C=O), 164.3 (C=O), 140.5 (C), 134.3 (CH), 134.2 (CH), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.7 (2CH), 128.7 (2CH), 128.1 (CH), 123.9 (CH), 118.9 (CH ₂), 50.7 (CH ₂), 31.5 (CH ₂), 30.3 (CH ₂), 28.7 (CH ₂), 26.5 (CH ₂)	

Références Bibliographiques

- ¹ Giese B., Kopping B., Göbel T., Dickhaut J., Thomas G., Kulicke K. J., Trach F. *Org. React.* **1996**, *48*, 301.
- ² *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese B., Pergamon Press, Oxford, **1986**. Curran D. P., in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M. F., Trost B. M. Eds., Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 715-830. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell W. B., Crich D., Academic Press, London, **1991**. *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey J., Lefort D, Sorba J., Masson, Paris, **1993**. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, vol. 1 et 2. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard S. Z. Oxford University Press, **2003**.
- ³ Keana J. F. W. *Chem Rev.*, **1978**, *78*, 37.
- ⁴ Takatori K., Takeuchi Y., Shinohara O., Yamaguchi K, Nakamura T., Hirohara T., Shimizu T., Saito M., Aizawa S., Sugiyama O., Ôtsuka Y., Kajiwarra M. *Synlett* **1999**, 975. Arseniyadis S., Yashunsky D. V., de Freitas P. R., Dorado M. M., Toromanoff E., Potier P., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1137.
- ⁵ Barton D. R. H., Beaton J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- ⁶ Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1609.
- ⁷ Barton D. H. R, Crich D., Motherwell W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901.
- ⁸ Cassayre J., Zard S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072.
- ⁹ Begley M. J., Pattenden G., Smithies A. J., Walter D. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2417. Pattenden G., Smithies A. J., Tapolcjay D., Walter D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1996**, *7*.
- ¹⁰ La réaction de Birch sera étudiée en détail au chapitre IV
- ¹¹ Gagosz F., Moutrille C., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
- ¹² Les radicaux aminyles et leurs dérivés activés par des acides de Lewis ne seront pas traités dans ce présent travail. Toute personne intéressée pourra se reporter aux revues suivantes consacrées à la chimie des radicaux azotés : Esker J. L., Newcomb M *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *58*, 1. Fallis A. G., Brinza I. M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543.
- ¹³ Cochran E. L., Adrian F. J., Bowers B. A., *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1938.
- ¹⁴ Poutsma M. L., Ibarbia A. J. *J. Org. Chem* **1969**, *34*, 2848.
- ¹⁵ Hudson R. F., Lawson A. J., Lucken E. A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 807. Hudson R. F., Lawson A. J., Record, K. A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1974**, 869.
- ¹⁶ Forrester A. R., Gill M., Meyer C. J., Sadd J. S. Thomson R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1979**, 606. Atmaran S., Forrester A. R., Gill M., Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1981**, 1271.
- ¹⁷ Wood D. E., Lloyd R. V., Pratt D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4115.
- ¹⁸ Griller D., Mendenhal G. D., Van Hoof W., Ingold K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6068.
- ¹⁹ Sato, T., Obase H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1633.
- ²⁰ Winters L. J., Fischer J. F., Ryan E. R. *Tetrahedron Lett* **1971**, *12*, 129.
- ²¹ Lub J., Beekes M. L., de Boer T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1983**, 721.
- ²² Zard S. Z. *Synlett*, **1996**, 1148.
- ²³ Barltrop J. A., Morgan K. J. *J Chem. Soc.* **1957**, 3072. D'Amico, J. J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3646.
- ²⁴ Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85. Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 1757.
- ²⁵ McNab H. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 422. McNab H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1941

- ²⁶ Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8791.
- ²⁷ El Kaïm L, Meyer C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1556.
- ²⁸ Boivin J., Fouquet E., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1769.
- ²⁹ Boivin J., Schiano A.-M., Zard S. Z., Zhang H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4531.
- ³⁰ Boivin J., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 249.
- ³¹ Uchiyama K., Hayashi, Y., Narasaka K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8915.
- ³² Lin X., Stien D., Weinreb S. M. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 637.
- ³³ Du grec ξανθος, jaune, jaunâtre.
- ³⁴ Gagosz F., Zard S.Z., *Synlett*, **1999**, 1978.
- ³⁵ Le Taddic-Biadatti M.-H., Callier-Dublanchet A.-C., Horner J. H., Quiclet-Sire B., Zard S. Z., Newcomb M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 559.
- ³⁶ Miller D. D., Hsu F. L., Ruffolo R. R. Jr., Patil P. N. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1382. Hsu F. L., Hamada A., Booher M. E., Fuder H., Patil P. N., Miller D. D. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1232. Miller D. D., Hamada A., Clark M. T., Adejare A., Patil P. N., Shams G., Romstedt K. J., Kim S. U., Intrasuksri, U., McKenzie J. L., Feller, D. R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1138.
- ³⁷ Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. *Angew. Chem Int. Ed* **1998**, 37, 2580.
- ³⁸ Saigo K., Kubota H., Takebayashi S., Hasegawa M. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, 59, 931.
- ³⁹ Kohn H., Jung S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4106. Jung S. HH, .Kohn H., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2931. Jung S. H., Kohn H., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 399.
- ⁴⁰ Spassow *et al Chem. Abstr.*, **1957**, 12075.
- ⁴¹ Campos M. E., Jiménez R., Martínez F., Salgado H. *Heterocycles* **1995**, 40, 841.
- ⁴² Martin P. K., Matthews H. R., Rapoport H., Thyagarajan G. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3758.
- ⁴³ Hughey J. L., Knapp S., Schugar H. *Synthesis*, **1980**, 489.
- ⁴⁴ Amemiya Y., Miller D. D., Hsu F. L. *Synthetic Commun.* **1990**, 20, 2486.
- ⁴⁵ Dubowchik G. M., Padilla L., Edinger K., Firestone R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4676.
- ⁴⁶ Hofmann *Ber.* **1888**, 21, 2332.
- ⁴⁷ Ladenburg A. *Ber.* **1894**, 27, 2952.
- ⁴⁸ Chitwood H. C., Reid E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2424.
- ⁴⁹ Fer M., Riebsomer J. L. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 593.
- ⁵⁰ Riebsomer J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1629.
- ⁵¹ Pachter I. J., Riebsomer J. L. *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 909.
- ⁵² Bieräugel H., Plemp R., Pandit U. K. *Heterocycles* **1980**, 14, 947. Bieräugel H., Plemp R., Pandit U. K. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3987.
- ⁵³ Baumgartner H., O'Sullivan A. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2775
- ⁵⁴ Melander B. O., Askelöf E. E. *Swedish Patent* 121,537. *Chem Abstr.* **1949**, 43, 3467.
- ⁵⁵ Bristow N.W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 513. Singh H., Sarin R. *J. Ind. Chem.* **1986**, 25b, 81.
- ⁵⁶ Dauwe C., Buddrus J. *Synthesis* **1995**, 171.
- ⁵⁷ Short W. F., Oxley P. *Chem Abstr.* **1949**, 43, 5049.
- ⁵⁸ Houlihan W. J., Boja J. W., Parrino V. A., Kopajtic T. A., Kuhar M. J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4935.
- ⁵⁹ Oxley P., Short W. F. *J. Chem. Soc.* **1947**, 497.
- ⁶⁰ Landor S. R., Landor P. D., Fomum Z. T., Mpango G. W. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2289.
- ⁶¹ Marsura A., Luu-Duc C., Gellon G. *Synthesis* **1985**, 537.
- ⁶² Gobbin M., Giaconi P., Stradi R. *Synthesis* **1983**, 940.
- ⁶³ Malnati M. L., Stradi R., Rivera E. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, 18, 921.
- ⁶⁴ Oi R., Sharpless K. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 999.
- ⁶⁵ Hiyama T., Koide H., Fujita S., Nozaki H. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3137.
- ⁶⁶ Fujita S., Hiyama T., Nozaki H. *Tetrahedron* **1970**, 26, 4337.
- ⁶⁷ Kohn H., Jung S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4106.

- ⁶⁸ Gennet D., Zard S. Z., Zhang H. *Chem. Commun.* **2003**, 1870.
- ⁶⁹ Boivin J., Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517.
- ⁷⁰ Laurent A., Mison P., Nafti A. *Synthesis* **1983**, 685. Johannsen M. Jorgensen K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.
- ⁷¹ Sen S. E., Roach S. L. *Synthesis* **1995**, 756.
- ⁷² Gibson M. S., Bradshaw R. W. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 986.
- ⁷³ Sharpless K. B., Hori T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 176.
- ⁷⁴ Sharpless K. B., Hori T., Truesdale L. K., Dietrich C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 269.
- ⁷⁵ Bruncko M., Khuong T. A.V., Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 454.
- ⁷⁶ Fukuyama T., Jow C.-K., Cheung M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- ⁷⁷ Selon la définition de l'IUPAC, des diastéréoisomères sont des molécules possédant le même enchaînement d'atomes qui ne sont pas énantiomères. L'ancienne notion d'isomères géométriques est par conséquent englobée par cette définition.
- ⁷⁸ Hegarty A. F., Mullane M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 995.
- ⁷⁹ Kissinger L. W., Ungnade H. E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1517.
- ⁸⁰ Liu K.-C., Shelton B. R., Howe R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.
- ⁸¹ Bandiera T., Albini F. M., Albini E. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1597. Johnson J. E., Nwoko D., Hotema M., Sanchez N., Alderman R., Lynch V. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1583.
- ⁸² Iwakura Y., Uno K., Shiraishi S., Hongu T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2954.
- ⁸³ Bushey D. F., Hoover F. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4198.
- ⁸⁴ Kusakabe M., Kitano Y., Kobayashi Y., Sato F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085, en particulier la référence 24.
- ⁸⁵ Kasai M., Ziffer H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346.
- ⁸⁶ Zhang H., *Thèse de Doctorat*, Université Paris XI, **2000**.
- ⁸⁷ Mackiewicz P., Furstoss R., Waegell B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746.
- ⁸⁸ Danen W. C., Neugebauer F. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 783
- ⁸⁹ Mackiewicz P., Furtoss R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241.
- ⁹⁰ Lessard J., Cote L., Mackiewicz P., Furtoss R., Waegell B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3750.
- ⁹¹ Kuehne N. E., Horne D. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1287.
- ⁹² Mackiewicz P., Furstoss R., Waegell B., Cote R., Lessard B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746.
- ⁹³ Esker J. L., Newcomb M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4933.
- ⁹⁴ Esker J. L., Newcomb M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2779.
- ⁹⁵ Hoang-Cong X., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2125.
- ⁹⁶ Boivin J., Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Schiano A.-M., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517.
- ⁹⁷ Cassayre J., Gagosz F., Zard S. Z. *Angew. Chem Int. Ed.Engl.* **2002**, *41*, 1783.
- ⁹⁸ Lin X., Stien D., Weinreb S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2333.
- ⁹⁹ Lin X., Artman G. D., Stien D., Weinreb S. M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8779.
- ¹⁰⁰ Artman G. D., Waldman J. H., Weinreb S. M. *Synthesis*, **2002**, 2057.
- ¹⁰¹ Esker J. L., Newcomb M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6877.
- ¹⁰² ou dithiocarbonates.
- ¹⁰³ Barton D. R. H., McCombie S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1975**, 1574. Hartwig W. *Tetrahedron* **1981**, *39*, 2609.
- ¹⁰⁴ Peng Z.-H., Woerpel K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6018.
- ¹⁰⁵ Barton D. H. R., Motherwell W. B., Stange A. *Synthesis* **1981**, 743. Barton D. H. R., Blundell P., Dorchak J., Jang J. O., Jaszberenyi J. Cs. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969.
- ¹⁰⁶ Pour une revue sur les réactions de Tchugaev : Nace H. R. *Org. Reactions* **1962**, *12*, 57
- ¹⁰⁷ Barton D. H. R., Parekh S. I., Tse C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

- ¹⁰⁸ Corey E. J., Liu K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.
- ¹⁰⁹ Chatgililoglu C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229.
- ¹¹⁰ Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberenyi J. Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838.
- ¹¹¹ Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9435.
- ¹¹² Barker P. J., Beckwith A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.
- ¹¹³ Barton D. H. R., Crich D., Löbberding A., Zard S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.
- ¹¹⁴ Zard S. Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.
- ¹¹⁵ On se reportera par exemple à Boiteau L., Boivin J., Quiclet-Sire B., Saunier J.-B., Zard S. *Z. Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.
- ¹¹⁶ Binot G., Quiclet-Sire B., Saleh T., Zard S. Z. *Synlett*, **2003**, 382.
- ¹¹⁷ Maslak V., Čeković Ž., Saičić R. N. *Synlett* **1998**, 1435.
- ¹¹⁸ A titre d'exemple : Cordero-Vargas A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717.
- ¹¹⁹ Boiteau L., Boivin J., Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128.
- ¹²⁰ Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
- ¹²¹ Bacqué E., Pautrat F., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 325.
- ¹²² Ly T. M., Quiclet-Sire B., Sortais B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
- ¹²³ Liard A., Quiclet-Sire B., Saicic R. N., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759
- ¹²⁴ Kaoudi T., Quiclet-Sire B., Seguin S., Zard S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 721.
- ¹²⁵ Gagosz F., Moutrille C., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
- ¹²⁶ Makosza M., Bialecki M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4878.
- ¹²⁷ Schroll A. L., Eastep S. J., Barany G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1475.
- ¹²⁸ Gagosz F., Zard S. Z. *Synlett* **1999**, 1978.
- ¹²⁹ Ankers W. B., Brown C., Hudson R. F., Lawson A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1978**, 127.
- ¹³⁰ Brown C., Hudson R. F., Lawson A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6500.
- ¹³¹ Hudson R. F., Record K. A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 831.
- ¹³² Brown C., Hudson R. F., Maron A., Record K.A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 663.
- ¹³³ Ueno Y., Sano H, Okawara M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1767.
- ¹³⁴ Ferris A. F., Schultz B. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 201.
- ¹³⁵ Potier P., Chast F. *Le Magasin du Bon Dieu*, Lattès, Paris, 2001.
- ¹³⁶ M Maillet, *Biologie Moléculaire*, Masson, Paris, 2002
- ¹³⁷ Wani M. C., Taylor H. L., Wall M.E., Coggan P., McPhail A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
- ¹³⁸ Denis J. N., Greene A. E., Serra A. A., Luche M. J., *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 46.
- ¹³⁹ Colin M., Guénard D., Guéritte-Vögelein, Potier P. *Brevet Européen* **1989**, EP336841, *Brevet Français* **1988**, 884513
- ¹⁴⁰ Toczko M. A., Heathcock C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2645.
- ¹⁴¹ Gallagher T., Magnus P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1140. Gallagher T., Magnus P., Huffman J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4750.
- ¹⁴² Tout au long des travaux de Magnus, R représente le groupe *p*-méthoxyphenylsulfonyl.
- ¹⁴³ Callaghan O., Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 161. Callaghan O, Lampard C., Kennedy A. R., Murphy J. A *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 995.
- ¹⁴⁴ Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2341.
- ¹⁴⁵ Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J. A., Roome S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2341.

- ¹⁴⁶ Kozmin S. A., Iwama T., Huang Y., Rawal V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.
- ¹⁴⁷ Marino J. P., Rubio M. B., Cao G., de Dios A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.
- ¹⁴⁸ Schultz A. G., Pettus L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855.
- ¹⁴⁹ Harley-Manson J., Kaplan M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 915.
- ¹⁵⁰ Cassayre J., Gagosz F., Zard S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783.
- ¹⁵¹ On pourra par exemple se reporter à Iyengar R., Schildknecht K., Aubé J. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1625.
- ¹⁵² Wooster C. B., Godfrey K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 596.
- ¹⁵³ Marshall D. J., Deghenghi R. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3127
- ¹⁵⁴ Narisada M., Watanabe F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3887.
- ¹⁵⁵ Markov P., Ivanoff C. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1139
- ¹⁵⁶ Une autre théorie admise pour expliquer ce phénomène est le peuplement d'une orbitale π^* de l'ammoniac pour former un espèce (M^+ , NH_3^-) conférant à la solution sa couleur bleu caractéristique.
- ¹⁵⁷ Hook, J. M., Mander L. N., *Nat. Prod. Rep.*, **1986**, *3*, 35
- ¹⁵⁸ Bacqué E., Pautrat F., Zard S. Z. *Org. Lett* **2003**, *5*, 325.
- ¹⁵⁹ Schultz A. G., Macielag M., Sundararaman P., Taveras A. G., Welch M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7828.
- ¹⁶⁰ Magnus P., Westwood N., Spyvee M., Frost C., Linnane P., Tavares F., Lynch V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6435
- ¹⁶¹ Les phénols sont rapidement déprotonés dans les conditions de la réduction de Birch et cette dernière ne peut se produire qu'en présence d'un large excès de métal, rendant l'alkylation ultérieure relativement difficile voire impossible.
- ¹⁶² Thèse de doctorat en Philosophie, Joëlle Prunet, 1994.
- ¹⁶³ Kurunaratne V., Hoveyda H. R., Orvig C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1827.
- ¹⁶⁴ La méthode employée repose sur l'iodolactonisation de l'acide réduit, la séparation des deux produits, puis l'élimination de l'iode pour récupérer l'acide réduit, le tout avec un rendement global de 38 %. Snider B. B., Kirk T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2364.
- ¹⁶⁵ Schultz A. G., Dittami J. P., Lavieri F. P., Salowey C., Sundararaman P., Szymula M. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1544.

Table des Matières

Première Partie : Invitation au Voyage, Principes de Chimie Radicalaire

1. Méthodes de génération de radicaux.....	12
1.1. Les méthodes thermique et photochimique	13
1.1.1. Les composés peroxydiques	13
1.1.2. Les composés azoïques	15
1.2. Les systèmes Rédox.....	16
2. Les réactions Radical-Molécule	19
2.1. Les réactions de substitution.....	19
2.2. Les réactions d'addition et de fragmentation.....	21
2.2.1. Addition sur une liaison C=C.....	21
2.2.2. Les réactions de fragmentation.....	23
2.3. Les réactions de cyclisation	25
3. Les réactions radical-radical.....	29
3.1. Les réactions de combinaison.....	29
3.2. Les réactions de dismutation.....	30
4. Les chaînes radicalaires	31

Chapitre II : Le pays des radicaux Iminylyes, une terre riche trop peu connue

1. Divers chemins vers les radicaux iminylyes.....	37
1.1. La voie du soufre	38
1.2. La voie de l'azote.....	40
1.3. La voie de l'oxygène.....	42
1.4. Du point de vue cinétique	46
2. Sur la piste des 2-imidazolines	47
2.1. Applications des 2-imidazolines.....	48
2.1.1. Les diamines vicinales	48
2.1.2. Les imidazoles.....	49
2.2. Les synthèses préalables des 2-imidazolines.....	51
2.2.1. Synthèses impliquant les diamines vicinales	52
2.2.2. Synthèses impliquant les amidines.....	56
2.2.3. Et les autres	58
3. Des radicaux iminylyes α -azotés : les radicaux amidinylyes.....	61
3.1. Vers les amines allyliques.....	63
3.1.1. La synthèse de Gabriel	63
3.1.2. Utilisation du sélénium	64
3.1.3. Réduction des azotes oxydés	66
3.2. Un pas vers les chlorures d'oxime.....	67
3.3. Synthèse des amidoximes	70
3.4. Synthèse des benzoates d'amidoxime.....	72
3.5. Divers protocoles de cyclisation.....	75
4. Un regard vers l'avenir.....	81

Chapitre III : Le pays des radicaux amidyles

1. Les méthodes de génération classiques	85
1.1. La voie du chlore	86
1.2. La voie des thiopyridines	88
1.3. La voie des thiosemicarbazones	90
1.4. La voie des acides hydroxamiques	91
2. <i>Le renouveau des Xanthates</i>	95
2.1. Les xanthates de Barton-McCombie	96
2.2. Les xanthates de Zard	99
3. Les xanthates au secours des radicaux amidyles	105
3.1. La voie des N-xanthates d'amides	105
3.2. La voie des xanthates d'acides hydroxamiques	107
3.2.1. <i>Les travaux de Hudson et de Weinreb</i>	108
3.2.2. <i>Synthèse des précurseurs</i>	109
3.2.3. <i>Etude des cyclisations</i>	111
3.2.4. <i>Extensions de la méthode</i>	113
4. <i>Conclusion et perspectives</i>	115

Chapitre IV : Sur le bord du chemin, une Pervenche... Vers l'aspidospermidine

1. <i>La vie d'une cellule</i>	121
1.1. Les microtubules	121
1.2. Le cycle cellulaire	123
1.2.1. <i>L'interphase</i>	124
1.2.2. <i>La mitose</i>	125
1.3. <i>Les antinéoplasiques</i>	127
2. <i>En route vers l'aspidospermidine</i>	131
2.1. La synthèse d'Heathcock	131
2.2. La synthèse de Magnus	134
2.3. La synthèse de Murphy	138
2.4. La synthèse énantiosélective de Rawal	142
2.5. La synthèse énantiosélective de Marino	145
2.6. La synthèse asymétrique de Schultz	148
3. <i>Notre approche rétrosynthétique</i>	153
3.1. La réduction de Birch	154
3.2. Synthèse des précurseurs communs	161
3.3. Synthèse en série racémique	162
3.3.1. <i>Synthèse des précurseurs radicalaires</i>	162
3.3.2. <i>Synthèse de composés modèles</i>	165
3.3.3. <i>Essais de cyclisation</i>	167
3.4. Vers une synthèse énantiosélective	168
4. <i>Conclusions et perspectives</i>	171

Partie Expérimentale

<i>Méthodes Générales</i>	175
Partie II : Synthèse de 2-imidazolines	184
Partie III : Une nouvelle voie de génération des radicaux amidyles	207
Partie IV : Vers l'aspidospermidine	216

