

# Une nouvelle chimie des xanthates ou le hasard au secours de la conception

Samir Z. Zard\* *Directeur de recherche*

Il n'est pas rare qu'un résultat curieux ou qu'une observation inattendue oblige le chercheur à modifier sa vision ou son raisonnement initial et le conduise, par conséquent, à explorer un terrain nouveau dont l'existence même n'était pas soupçonnée au départ. Ce court mémoire relate nos tribulations et nos surprises dans notre recherche de nouvelles réactions radicalaires basées sur la chimie des dithiocarbonates (xanthates) où le hasard a souvent guidé notre imagination dans des directions imprévues.

Une des réactions radicalaires majeures est la désoxygénation des alcools par l'action du tributylstannane sur leurs dérivés S-méthyl xanthates décrite par Barton et McCombie en 1975 [1]. Cette réaction a connu un grand succès, surtout dans le domaine des sucres car elle a permis d'effectuer des transformations pratiquement impossibles par d'autres méthodes. Le mécanisme proposé initialement est indiqué dans le schéma 1, voie a, où l'attaque du radical tributylstannyle s'effectue sur le soufre du thiocarbonyle. Une dizaine d'années plus tard, Beckwith et Barker [2] ont avancé une autre hypothèse mécanistique selon laquelle le radical stannyle attaquerait le soufre du sulfure et non le groupe thiocarbonyle (voie b) ; l'argument majeur de ces auteurs étant l'observation à basse température de signaux en RPE correspondant aux radicaux alcoxythiocarbonyles. Ces radicaux n'avaient jamais été mis en évidence auparavant et on ne savait pas s'ils étaient effectivement enclins à subir une fragmentation en R· et COS (vide infra).

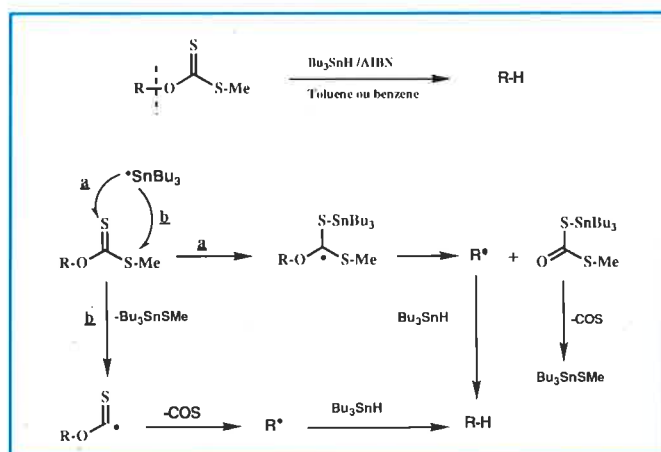


Schéma 1

La parution de l'article des chercheurs australiens suscita une étude mécanistique plus poussée par l'équipe du professeur Barton qui établit que le premier mécanisme était le plus proba-

ble [3]. Cette conclusion fut considérablement renforcée par un travail élégant de l'élégant de l'équipe de Bachi en Israël [4].

L'une des expériences effectuées par l'équipe du professeur Barton a consisté à mettre un équivalent de chacun des xanthates 1 et 2 en compétition pour un seul équivalent d'hydruure de tributylétain ; l'idée étant que si l'attaque du radical stannyle avait lieu sur le groupe thiocarbonyle, les deux substrats réagiraient pratiquement à la même vitesse alors que si le site de réaction est le soufre du sulfure, le dérivé S-méthylé, moins encombré, serait consommé plus rapidement. Le résultat de l'expérience fut pour le moins inattendu. Non seulement le dérivé isopropylique réagit beaucoup plus vite que l'analogue méthylé, mais le produit n'est pas le cholestane mais le xanthate de tributylétain 3 et le propane !

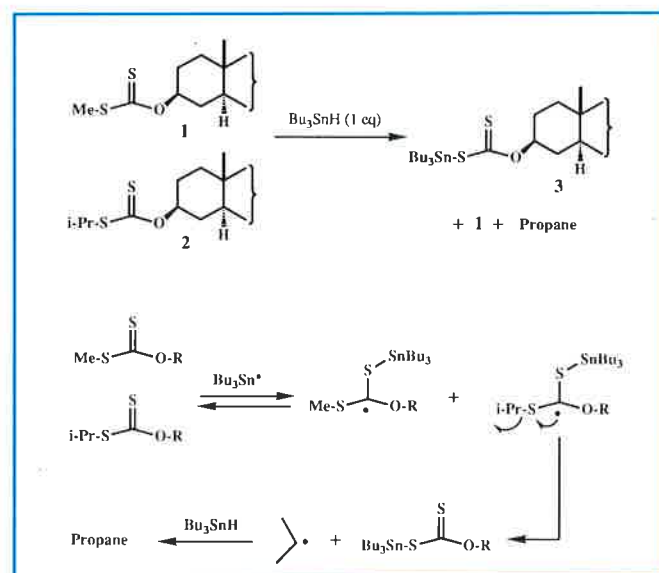


Schéma 2

L'explication la plus cohérente est que le radical stannyle d'additionne sans discrimination de manière rapide et réversible sur le thiocarbonyle des deux substrats (schéma 2) ; la fragmentation ultérieure, l'étape lente du processus, détermine ensuite lequel des deux xanthates évoluera. L'obtention du propane et non du cholestane attendu indique par ailleurs que la rupture de la liaison carbone-soufre est cinétiquement beau-

\*Laboratoire de synthèse organique associé au CNRS, École polytechnique, Palaiseau. Tél. : (1)69.33.48.72 (télécopie : (1)69.33.30.10). Prix 1992 de la division "Chimie organique" de la Société Française de Chimie.

coup plus favorable que celle de la liaison carbone-oxygène, même si du point de vue thermodynamique la formation d'un carbonyle est de loin plus favorable que celle d'un thiocarbonyle. Ces observations ont eu des conséquences très profondes sur notre travail.

En effet, la réversibilité de l'addition des radicaux stannyles (et des radicaux carbonés, comme nous avons pu le montrer plus tard sur un système différent grâce aussi à l'intervention du hasard [5]) sur un thiocarbonyle, est un processus général qui n'avait pas été apprécié auparavant. Ainsi un radical R· attaquant le thiocarbonyle d'un xanthate de type R-S-CS-OMe donne un intermédiaire qui peut, soit revenir en arrière, soit expulser un radical R·, l'équilibre étant contrôlé principalement par la stabilité relative des deux radicaux (schéma 3). Dans ce système, c'est le groupe porté par le soufre du xanthate qui va devenir intéressant. En opérant avec O-méthyle (ou un O-éthyle-) xanthate, on évite toute possibilité de fragmentation du côté de l'oxygène comme dans la réaction de Barton-McCombie, car celle-ci entraînerait la rupture d'une liaison carbone-oxygène relativement solide et la formation d'un radical primaire énergétiquement défavorisé.

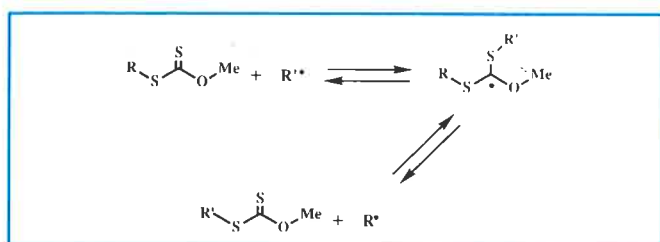


Schéma 3

Dans le cas particulier où R=R', cette séquence est dégénérée en ce sens que les produits de départ et les produits finals sont identiques ; en conséquence, le système n'évolue pas macroscopiquement. On peut cependant rompre cette apparente non-réactivité en incorporant une ou plusieurs étapes radicalaires classiques (additions inter ou intramoléculaires, fragmentations etc.) ce qui conduit à un schéma réactionnel comme celui ci-dessous (schéma 4).

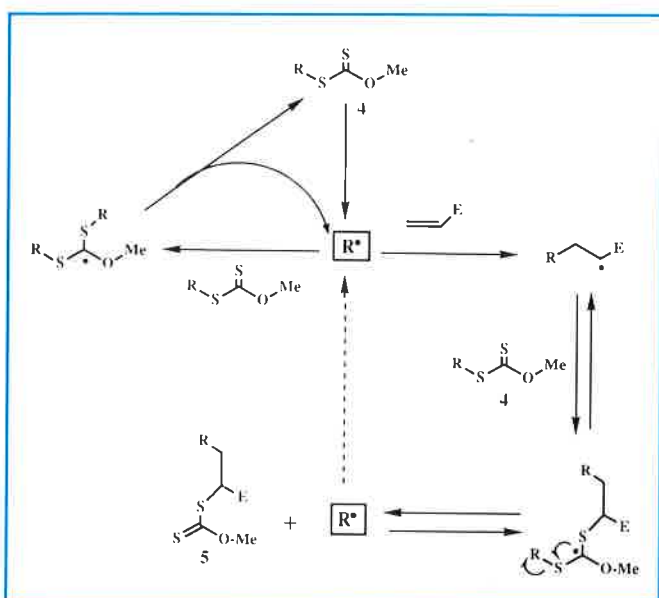


Schéma 4

Ainsi, un radical engendré à partir d'un xanthate 4 par une étape d'initiation chimique ou photochimique pourra être capturé par un piège (par exemple l'oléfine dans le schéma 4) même peu réactif car la réaction du radical R· avec le xanthate de départ, son précurseur, est globalement dégénérée et ne consomme donc pas ce radical R·. Cet aspect est d'une importance capitale car il autorise des transformations difficiles à réaliser avec d'autres méthodes radicalaires où une étape compétitive (généralement rapide) interfère avec la réaction désirée (c'est le cas par exemple des méthodes basées sur les hydrures d'étain ou de mercure). Sur le plan pratique, ce concept offre de nombreux avantages :

- Les produits d'arrivée 5 sont eux-même des xanthates, ce qui permet de recommencer, si on le désire, une séquence radicalaire différente.
- La présence du groupe xanthate dans le produit final permet de tirer parti de la chimie non radicalaire mais néanmoins extrêmement riche du soufre.
- Les produits de départ sont très bon marché et d'un accès particulièrement aisé.
- Ce système est assez général puisqu'il permet d'accéder à toutes sortes de radicaux : alkyles, acyles, alkoxythiocarbonyles, alkoxy-carbonyles, stannylés etc. (R=R·; R·CO-; R·O-CS-; R·-O-CO-; R·3Sn- ; etc.).

Les exemples qui suivent (schéma 5) illustrent quelques aspects de cette nouvelle méthode radicalaire [6]. Les radicaux alkyles, issus des xanthates de départ, peuvent être piégés par des oléfines internes et externes et même, dans certains cas, par un noyau aromatique. Des composés hautement fonctionnalisés deviennent ainsi facilement accessibles, la séquence radicalaire étant tout simplement amorcée par des peroxydes comme le peroxyde de t-butyle.

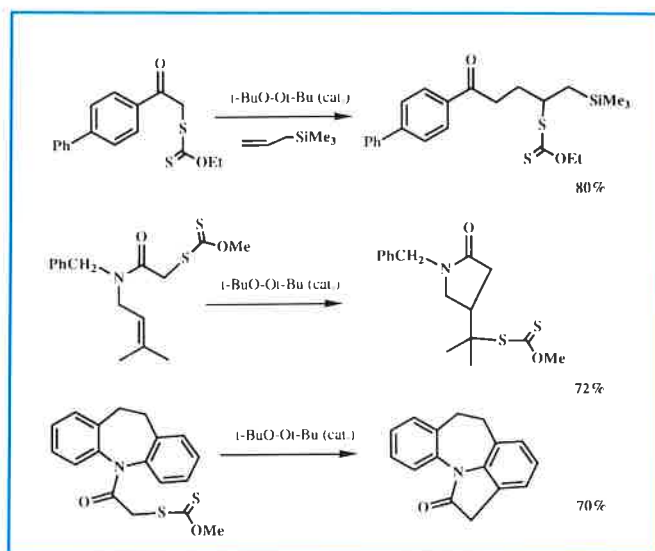


Schéma 5

Les S-acyl xanthates, contrairement aux xanthates d'alkyle, sont jaunes et le processus radicalaire peut être déclenché par irradiation par la lumière visible d'une lampe à filament de tungstène. Leurs réactions photochimiques, en absence de piège à radicaux, avaient été brièvement examinés par Barton et collaborateurs il y a plus de trente ans [7]. Au cours de ce travail pionnier, ces auteurs ont trouvé que certains S-acyl xanthates, notamment ceux issus d'acides tertiaires ou arylacétiques, subissaient après irradiation une réaction de décarbonylation pour donner un xanthate d'alkyle. Par contre, les S-acyl xanthates

dérivés d'acides aromatiques restaient (en apparence) inchangés dans ces conditions.

A la lumière de l'hypothèse mécanistique présentée dans le schéma 4 à propos des xanthates alkyle, on peut avancer un mécanisme radicalaire en chaîne analogue pour les S-acyl xanthates. Ainsi, ces espèces conduisent aux radicaux acyles qui peuvent, de la même manière, réagir avec les xanthates de départ sans que cela fasse évoluer le système (réaction dégénérée) ou bien s'ajouter inter- ou intramoléculairement à une oléfine comme le montre les deux premiers exemples du schéma 6 [8]. La possibilité de garder le groupe carbonyle dans la molécule finale constitue un très grand avantage sur le plan synthétique. Dans le cas de dérivés issus d'acides tertiaires ou benzyliques, une étape intermédiaire de décarbonylation irréversible a lieu et c'est le radical alkyle qui est finalement piégé (troisième exemple).

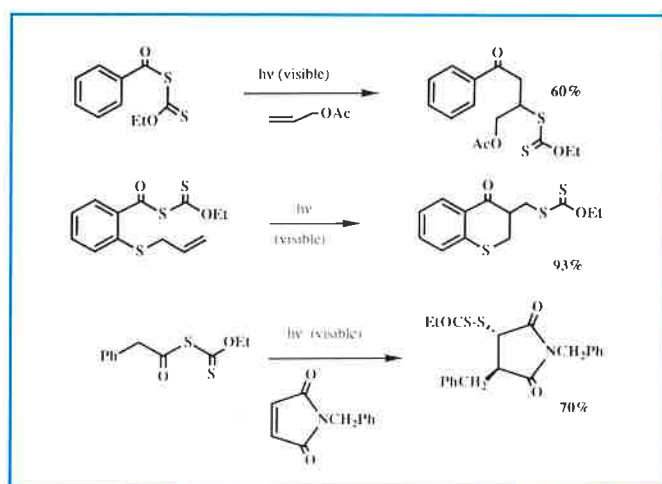


Schéma 6

Au cours de ce travail, il nous a semblé possible d'utiliser cette nouvelle chimie des xanthates pour résoudre un problème soulevé par la proposition mécanistique de Beckwith et Barker. La question était de savoir si le radical alkoxythiocarbonyle (RO-C=S), postulé comme intermédiaire, subissait effectivement une perte d'oxysulfure de carbone pour donner le radical alkyle (schéma 1, voie b). Il n'existait pas de méthode permettant de les préparer de façon non ambiguë et la seule information disponible était un signal de RPE compatible avec une telle structure. Les radicaux oxygénés analogues (RO-C=O), beaucoup plus faciles d'accès, ont été mieux étudiés et, dans ce cas, les mesures cinétiques ont montré que la perte de CO<sub>2</sub> est relativement lente [9]. Il devenait important de trouver un moyen d'accès sûr aux radicaux alkoxythiocarbonyles permettant de déterminer leur tendance vis-à-vis de la fragmentation.

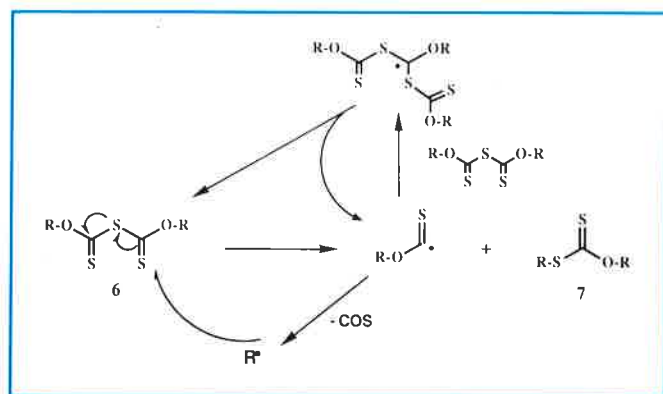


Schéma 7

La solution à ce problème s'est avérée en fin de compte assez simple. En effet, il suffit de considérer la chimie radicalaire des anhydrides xanthiques 6, composés facilement accessibles par action du phosgène (entre autres réactifs) sur les sels de xanthates. Bien que connues depuis plus d'un siècle, ces substances ont été très peu étudiées, mis à part quelques articles ou brevets concernant leur chimie ionique ou leur application comme agents de vulcanisation ou de flottation en minéralogie.

De la même manière que pour les S-acyl xanthates, l'irradiation des anhydrides xanthiques (qui sont aussi des composés jaunes) devrait conduire aux radicaux alkoxythiocarbonyles recherchés (schéma 7). Cette fragmentation est sans ambiguïté grâce à la symétrie de l'anhydride xanthique de départ. Si les radicaux alkoxythiocarbonyles ainsi obtenus ne se fragmentent pas facilement, on n'observera pas d'évolution du système car la réaction de ces radicaux avec leur précurseur, l'anhydride xanthique, est dégénérée. Par contre, dans le cas d'une expulsion d'oxysulfure de carbone, une réaction radicalaire en chaîne aura lieu et donnera finalement le xanthate simple 7 [10].

En pratique, nous avons constaté que l'irradiation de ces dérivés conduisait à une décoloration rapide avec formation du xanthate attendu comme le montrent les exemples ci-dessus [10] (schéma 8). En fait, il suffit de les chauffer dans l'obscurité dans un solvant qui n'a pas été dégazé pour obtenir la même réaction ; les traces d'oxygène dissous jouent alors le même rôle d'initiateur que la lumière visible. La supposition de Beckwith et de Barker concernant la possibilité de rupture des radicaux alkoxythiocarbonyles s'est avérée juste, bien que leur hypothèse mécanistique pour la désoxygénation de Barton-McCombie ne soit pas correcte.

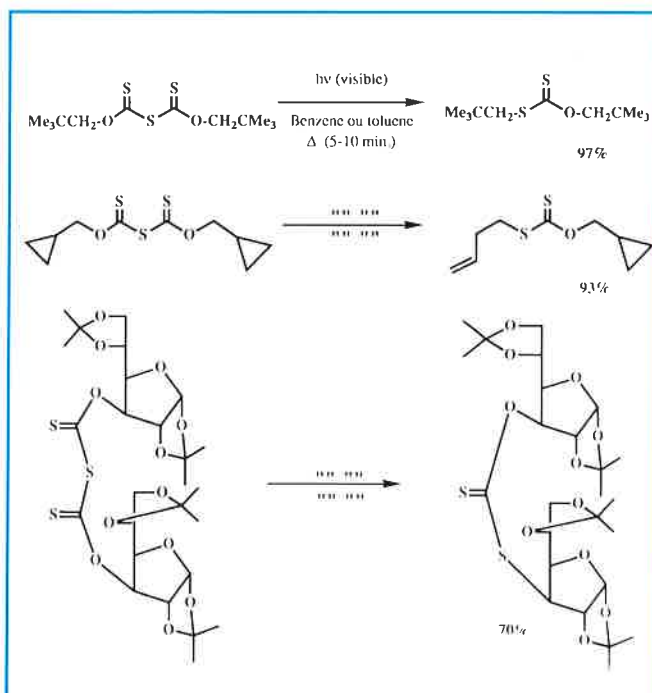


Schéma 8

Cette réaction des anhydrides xanthiques correspond en fait à une méthode pour la création d'un radical à partir d'un alcool, le résultat global étant le remplacement d'une liaison C-O par une liaison C-S. Cependant, seulement une des deux molécules d'alcool ayant servi à la préparation de l'anhydride xanthique subit cet échange, ce qui limite quelque peu l'utilité synthétique de cette méthode, et cela d'autant plus que seuls les

alcools primaires et secondaires peuvent être employés. En effet, les anhydrides xanthiques issus d'alcools tertiaires sont instables à cause de leur fragilité vis-à-vis de l'élimination de Chugaev.

Pour pallier ces déficiences, nous avons examiné une autre famille des xanthates qui était aussi peu connue : les alkoxy-carbonyl xanthates d'éthyle RO-CO-SCSOEt 8. Ces dérivés sont facilement accessibles par réaction du chloroformiate de l'alcool avec l'éthyl xanthate de potassium. Ils possèdent une couleur jaune et, par irradiation dans le visible, conduisent aux radicaux alkoxy-carbonyles correspondants. L'éjection de dioxyde de carbone conduit au radical R· qui réagit ensuite avec le xanthate de départ pour donner finalement le xanthate 9 (schéma 9). Bien que la rupture des radicaux alkoxy-carbonyles ne soit pas particulièrement rapide, elle peut néanmoins avoir lieu car, en absence d'un piège, ces radicaux ne peuvent évoluer puisque la réaction avec le xanthate de départ est dégéné-

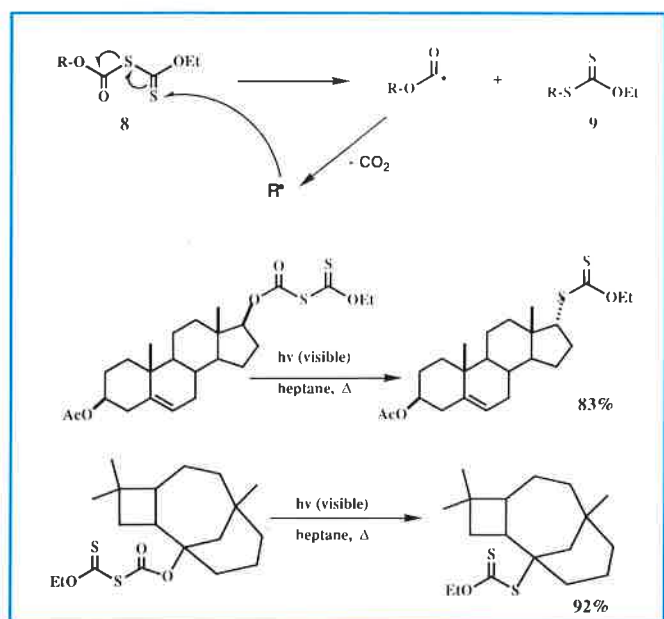


Schéma 9

Globalement, le résultat dans ce cas est l'échange complet (par opposition avec la réaction utilisant les anhydrides xanthiques décrite plus haut) par voie homolytique de la liaison C-O dans l'alcool de départ par une liaison C-S. Comme le montrent les exemples du schéma 9, cette méthode est applicable aux dérivés d'alcools primaires, secondaires ou tertiaires [11]. Il est possible, par ailleurs, de piéger le radical alkoxy-carbonyle intermédiaire par une oléfine interne convenablement située, ce qui permet d'obtenir des lactones ou des lactones insaturés si le xanthate est ensuite éliminé par chauffage avec la poudre de cuivre (schéma 10).

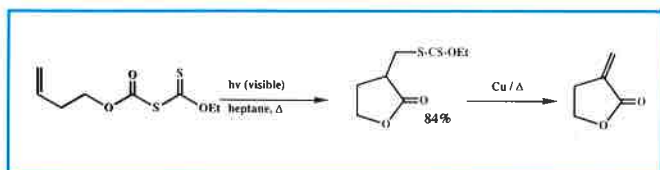


Schéma 10

L'utilisation des xanthates comme source de radicaux n'est pas limitée aux radicaux carbonés. En effet, à partir du même schéma de base, on peut imaginer la création de toutes sortes de radicaux centrés sur des hétéroatomes. Ainsi, il est possible

d'engendrer des radicaux stannylés en commençant, par exemple, avec un xanthate de triphénylétain comme le montre le schéma 11. Le radical triphénylstannyle ainsi créé réagit avec un halogénure (ou un autre xanthate) pour donner le radical carboné R° qui peut être ensuite capturé de la manière habituelle [12].

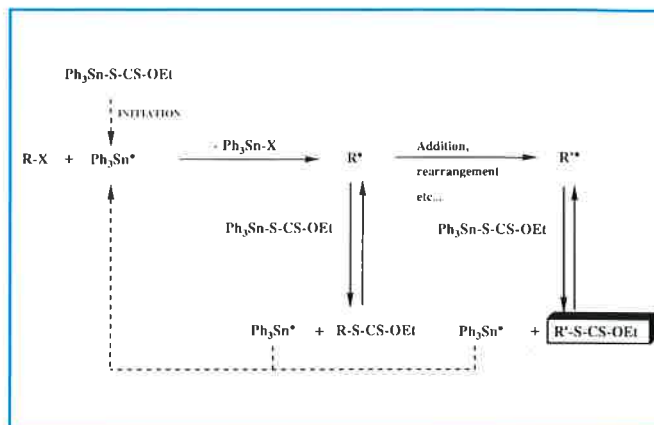


Schéma 11

Nous avons trouvé que le O-néopentyl-S-(triphénylstannyl) xanthate, composé cristallin facilement préparé en faisant réagir le O-néopentyl xanthate de sodium avec le chlorure de triphénylétain, était un réactif très convenable et que l'addition d'une quantité catalytique d'hexaphényl di-étain améliorerait parfois les rendements mais surtout accélérerait les réactions. La chaîne radicalaire est amorcée, soit par la lumière visible, soit par un initiateur chimique. Les exemples ci-dessous (schéma 12) illustrent quelques applications synthétiques.

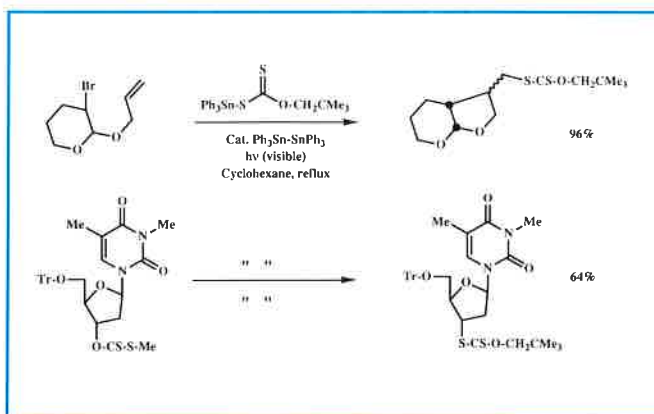


Schéma 12

Comme nous l'avons signalé plus haut, les xanthates d'acyles sont des composés jaunes sensibles à la lumière visible alors que les xanthates d'alkyle absorbent essentiellement dans l'ultraviolet. Nous avons alors envisagé un subterfuge, à savoir utiliser une quantité catalytique de S-benzoyl xanthate pour déclencher, par la lumière visible, une réaction radicalaire à partir d'un xanthate d'alkyle [8,13]. Effectivement, en présence de quantités catalytiques de S-benzoyl xanthate, la réaction souhaitée a lieu et, comme le démontre le premier exemple (schéma 13), le rendement est nettement supérieur à celui obtenu par simple initiation avec la lumière UV. Étant donné que toutes les étapes impliquant un transfert du groupe xanthate sont réversibles, cette modification est limitée à la formation de radicaux relativement stabilisés. En contrepartie, cela permet de contrôler des séquences assez compliquées en jouant sur la stabilité des différents radicaux. Ainsi, comme l'illustre la réaction ci-dessous, il est possible non seulement de recom-

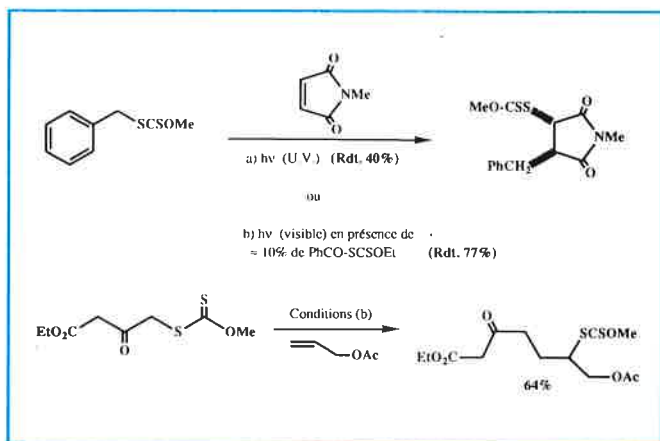


Schéma 13

mencer une autre addition intermoléculaire à partir du premier adduit mais également d'effectuer le tout directement en irradiant avec la lumière visible le mélange des deux oléfines, l'une électrophile et l'autre plutôt nucléophile, le xanthate de p-fluorobenzyle et une quantité catalytique de xanthate de benzoyle (schéma 14).

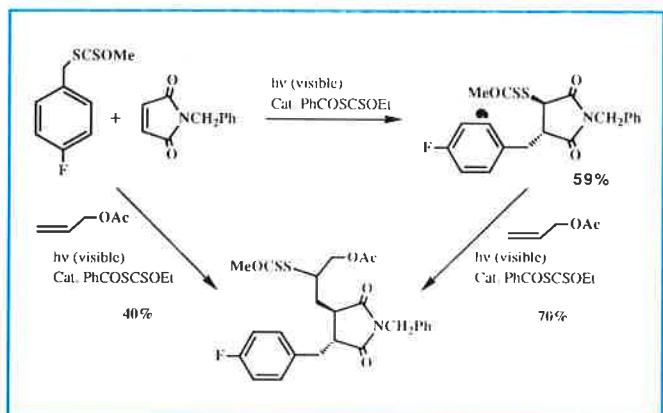


Schéma 14

Nous avons ensuite tenté d'étendre cette variante à la préparation de radicaux propargyliques, espèces relativement peu étudiées dans le passé. Là encore, le hasard est intervenu pour secouer notre imagination. Ainsi, lorsque nous avons chauffé et irradié un mélange de xanthate de propargyle, de N-benzyl

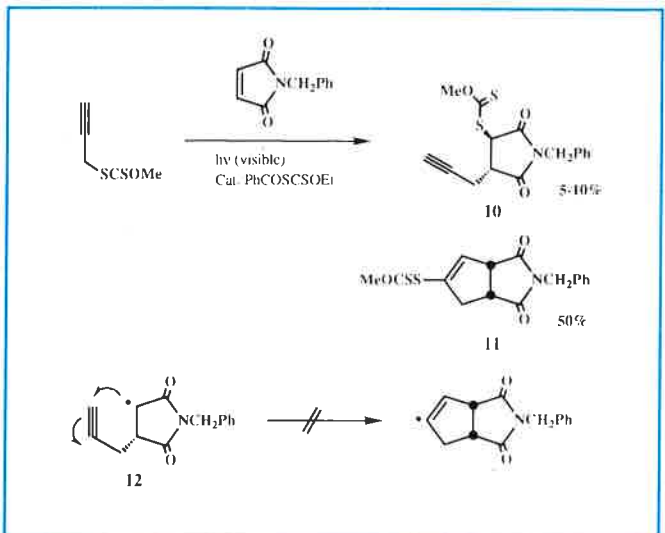


Schéma 15

maléimide et une quantité catalytique de S-benzoyl xanthate dans le chlorobenzène, nous avons été surpris de constater que le produit majoritaire n'était pas le composé attendu 10 mais le dérivé cyclopenténique 11 (schéma 15). L'explication la plus commode à l'époque était que le radical intermédiaire 12 s'était additionné de façon 5-endo-dig pour donner un radical vinylique qui, après transfert du groupe dithiocarbonate, conduit au dérivé 11 isolé. Il existait dans la littérature quelques exemples rares de cyclisation 6-endo-dig mais aucun cas du type 5-endo-dig n'avait été rapporté et nous avons pensé avec joie avoir trouvé, par hasard, le premier exemple d'une telle cyclisation. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons cherché à transformer le composé minoritaire "normal" 10 en dérivé cyclopenténique 11 en repassant par le radical intermédiaire 12 présumé capable de cycliser. Malheureusement, tous nos essais ont complètement échoué, et nous nous sommes retrouvé dans une situation résumée avec humour par T.H. Huxley : "the tragedy of science - the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact".

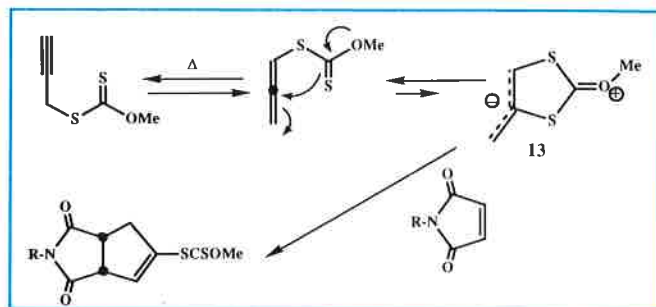


Schéma 16

D'autres observations nous ont finalement obligé à abandonner l'interprétation radicalaire et à opter pour un mécanisme ionique (schéma 16) impliquant un xanthate allénique, issu d'un réarrangement sigmatropique du xanthate de propargyle, en équilibre avec une forme bétaïne 13 d'un type nouveau [14].

Cette dernière réagit ensuite avec l'oléfine électrophile par une cycloaddition qui n'est pas concertée (le fumaronitrile et le maléonitrile conduisent au même composé). En fait, il suffit

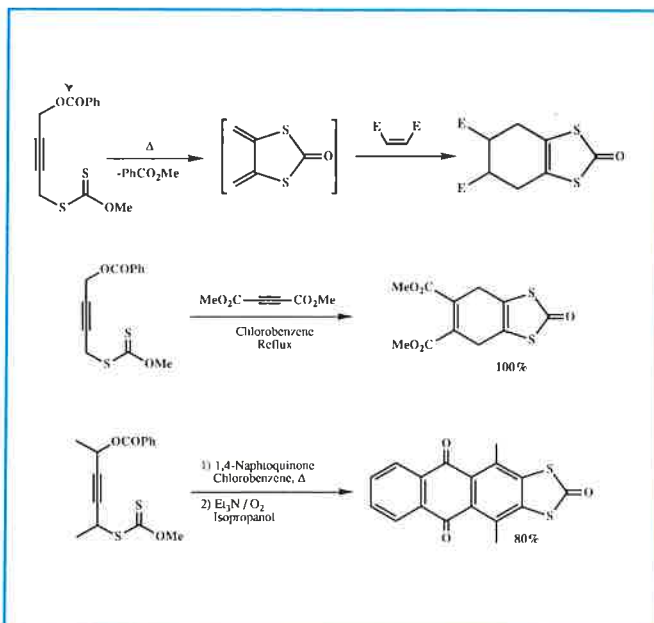


Schéma 17

tout simplement de chauffer le xanthate de propargyle et l'oléfine pour obtenir l'adduit ; ni la lumière ni le xanthate de benzoyle sont nécessaires, contrairement à la réaction conduisant aux produits "normaux" d'addition radicalaire. Cette réaction originale pour élaborer des dérivés cyclopenténiques, découverte par hasard, est cependant limitée aux oléfines hautement électrophiles. Néanmoins, les conséquences du mécanisme ionique postulé sont particulièrement intéressantes. En effet, la bétaine proposée comme intermédiaire peut être employée de différentes façons et conduire ainsi à de nouvelles réactions utiles. Elle peut, par exemple, être piégée par un acide carboxylique tel que l'acide benzoïque, ce qui conduit à une 1,3-dithiol-2-one [15]. Une autre manière, plus intéressante sur le plan synthétique, consiste à incorporer un groupe partant, par exemple un groupe benzoyloxy, dans le xanthate propargylique. Cela modifie complètement le cours de la réaction qui s'achemine maintenant vers la formation d'un diène d'un type nouveau (schéma 17) [16]. Ces diènes très réactifs n'ont pas été isolés mais piégés in situ par une cycloaddition de type Diels-Alder donnant ainsi accès à toutes sortes de composés, aromatiques ou non, particulièrement difficiles à obtenir par ailleurs.

Bien que les xanthates soient connus depuis le début du siècle dernier, ils sont loin d'avoir livré tous leurs secrets. Leur chimie, radicalaire ou non, nous a réservé d'agréables surprises et a enflammé notre imagination et notre curiosité. Nous ne sommes, cependant, qu'au début du chemin et ce que nous ne voyons pas encore est certainement d'une immense richesse.

#### REMERCIEMENTS

Je voudrais tous d'abord dédier ce travail au professeur Sir Derek Barton en témoignage d'une profonde reconnaissance. Je remercie le professeur J.-Y. Lallemand pour nous avoir accueilli gracieusement au sein du Département de synthèse organique de l'École polytechnique. Je voudrais aussi remercier mon ami et collègue le Dr Jean Boivin avec qui je fais équipe depuis plusieurs années pour son aide précieuse. L'action malicieuse du hasard serait sans conséquence si elle n'était pas observée, appréciée et parfois même provoquée. Une grande part du mérite revient à mes collaborateurs qui ont su regarder puis transformer, avec adresse et enthousiasme, les suppositions et les conjectures en réactions concrètes. En effet, cet article ne représente qu'une petite partie des recherches de Catherine Tailhan, Judith E. Forbes, José Camara, Laurent Boiteau et Eric Henriot. Paul Delduc, François Mestre, Guillaume Chartier et Jonathan Axon ont aussi participé à cette aventure dans le cadre des stages de recherches de dernière année de l'École polytechnique ou de l'Imperial College. Nous avons été aidés généreusement par le CNRS, l'École polytechnique, la Royal Society, la Société Nationale des Poudres et Explosifs et par Rhône-Poulenc S.A.

#### RÉFÉRENCES

- [1] D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1975, 1574. Pour une mise au point, voir : W. Hartwig *Tetrahedron*, 1981, 39, 2609.
- [2] P.J. Barker, A.L.J.; Beckwith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 683.
- [3] D.H.R. Barton, D. Crich, A. Løbberding, S.Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 646 ; *Tetrahedron*, 1986, 42, 2329.
- [4] M.D. Bachi, E. Bosch, *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1988, 1517.
- [5] D.H.R. Barton, D. Bridon, I. Fernandez-Picot, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, 1987, 43, 2733.
- [6] J.E. Forbes, C. Tailhan, S.Z. Zard *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 2565. J. Axon, L. Boiteau, J. Boivin, J.E. Forbes, S.Z. Zard, manuscrit en préparation.
- [7] D.H.R. Barton, M.V. George, M. Tomoeda, *J. Chem. Soc.*, 1962, 1967.
- [8] P. Delduc, C. Tailhan, S.Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 308.
- [9] A.L.J. Beckwith, V. Boary, G. Moad, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1632 et références citées.
- [10] J.E. Forbes, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 4367. J.E. Forbes, S.Z. Zard, résultats non publiés.
- [11] J.E. Forbes, S.Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 4367.
- [12] J. Boivin, J. Camara, S.Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 7909.
- [13] F. Mestre, C. Tailhan, S.Z. Zard, *Heterocycles*, 1989, 28, 171.
- [14] J. Boivin, C. Tailhan, S.Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 5875.
- [15] J. Boivin, E. Henriot, C. Tailhan, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1993, sous presse.
- [16] J. Boivin, C. Tailhan, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7853. ■

**CENTRE de  
RECHERCHE  
PHARMACEUTIQUE**

Région Ouest de Paris

recrute pour sa

**Division Physicochimie Analytique**

**TECHNICIEN DUT ou BTS**

expérimenté en Méthodes Spectroscopiques en particulier IR et RMN, pour analyse structurale en chimie organique.

Merci d'adresser lettre manuscrite, CV, photo et prétentions à  
**PUBLIVAL/5027**  
27, Route des Gardes  
92190 MEUDON, qui transmettra