

Une quête de nouvelles réactions pour la synthèse organique

Béatrice Quiclet-Sire et Samir Z. Zard

Cet article est affectueusement dédié à la mémoire du professeur Sir Derek H.R. Barton.

« *This book will be of value if it teaches that if you know, in the academic world, how to do a reaction, you should not do it* », D.H.R. Barton, in *Reason and Imagination: Reflections on Research in Organic Chemistry*

« *A scientist has to work very hard to get to the point where he can be lucky* », R.B. Woodward

Résumé Cet article résume quelques aspects des recherches menées dans le laboratoire des auteurs. Elles concernent la découverte et le développement de nouvelles réactions ainsi que leur application à la synthèse totale de produits naturels et de structures présentant un intérêt pour la chimie médicinale. La technologie RAFT-MADIX pour la polymérisation radicalaire contrôlée est brièvement évoquée.

Mots-clés Nitroalcènes, alcynes, trifluorométhylcétones, radicaux azotés, xanthates, procédé RAFT-MADIX.

Abstract **A quest for new reactions for organic synthesis**
This article describes briefly some aspects of the research carried out in the authors' laboratory. They concern the discovery and development of new reactions and processes, as well as their application to the total synthesis of natural products and structures of interest to medicinal chemists. The RAFT-MADIX technology for controlled radical polymerisation is discussed succinctly.

Keywords Nitroalkenes, alkynes, trifluoromethylketones, nitrogen radicals, xanthates, RAFT-MADIX process.

La recherche dans notre laboratoire est de nature essentiellement exploratoire, bien que dans certains cas, en particulier lors de nos collaborations avec l'industrie, nous ayons été amenés à concentrer nos efforts pour résoudre un problème bien défini. Nous avons essayé, dans la mesure de nos moyens, d'appliquer une approche bartonienne, à savoir une quête constante de nouveauté sous-tendue par un souci permanent de compréhension des mécanismes réactionnels et d'appréciation de la réactivité des différentes entités chimiques avec lesquelles nous avons travaillé. Cet article décrit brièvement quelques-unes des transformations nouvelles que nous avons découvertes. Il ne nous sera malheureusement pas possible de discuter en détail les observations et les réflexions mécanistiques qui nous ont guidés. Le lecteur est encouragé à consulter les articles originaux et les mises au point.

Aventures dans le royaume des dérivés nitrés [1]

Une de nos premières découvertes a été de trouver une solution simple mais efficace à un vieux problème en synthèse organique, notamment la condensation des cétones avec le nitrométhane. Bien que cette transformation appartienne à la famille classique des réactions de type Knoevenagel, elle s'effectue difficilement avec le nitrométhane, surtout lorsqu'il s'agit de cétones encombrées, comme les 17-cétostéroïdes, ou de cétones intrinsèquement peu réactives,

comme les cétones aromatiques. Pour surmonter la barrière cinétique ralentissant la condensation, nous avons transformé l'étape lente du processus en une opération quasi intramoléculaire par l'utilisation de l'éthylènediamine comme catalyseur. En effet, une extrémité amine de la diamine se condense avec la cétone pour former l'imine correspondante, et l'amine libre restante agit comme base pour générer et retenir par attraction électrostatique le nitronate à proximité de l'imine. Cette promiscuité forcée encourage l'interaction des deux entités, comme le montre la structure **2**, intermédiaire dans la conversion pratiquement quantitative du cétostéroïde **1** en nitroalcène **3** (figure 1). Dans cette transformation, l'éthylènediamine agit comme une sorte de micro-enzyme très efficace qui contraste avec les catalyseurs classiques de la réaction de Knoevenagel qui ont tous échoué dans ce cas.

La réussite de cette condensation a permis une construction simple et rapide de structures corticoïdes (e.g. **5**) par l'exploitation de l'addition, très facile cette fois, d'un nitronate sur les aldéhydes, et en particulier le formaldéhyde (réaction de Henry). Le groupe nitro dans l'intermédiaire **4** est ensuite converti en cétone **5** via l'oxime correspondante par réductions successives par le chlorure chromeux puis par le trichlorure de titane. Au cours de ce travail, nous avons trouvé que les nitroalcènes et les β -acyloxy-nitroalcanes réagissaient en milieu basique avec divers isocyanures possédant un groupe attracteur géminale pour conduire à un pyrrole, comme l'illustre la formation du

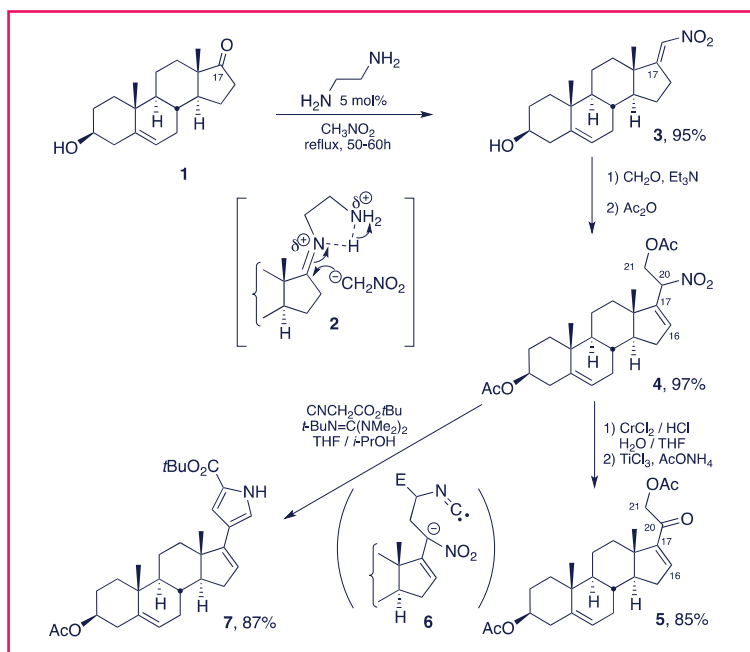


Figure 1.

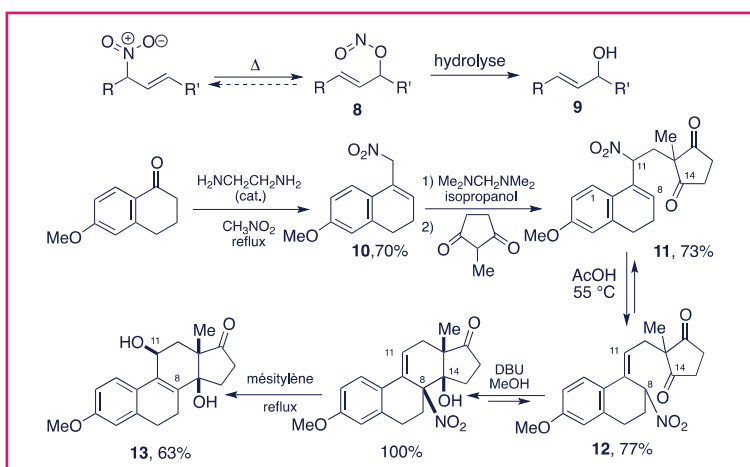


Figure 2.

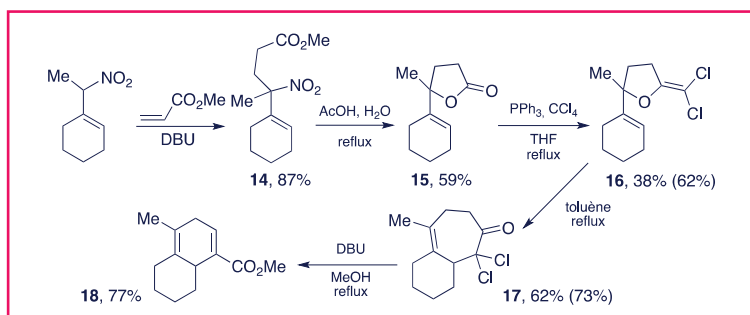


Figure 3.

pyrrole **7** à partir du composé **4** (figure 1). Cette réaction, qui passe par l'intermédiaire du nitronate **6**, fournit des pyrroles particulièrement bien adaptés à la synthèse de porphyrines et a connu ainsi un grand succès. Elle constitue actuellement l'une des principales voies d'accès aux pyrroles et porte désormais le nom de « réaction de Barton-Zard » [2].

Le groupe nitro est capable de subir un grand nombre de transformations mais, curieusement, son utilisation en synthèse n'est pas encore à la hauteur de son potentiel. Nous avons été particulièrement attirés par les composés nitrés allyliques, relativement peu étudiés auparavant. Deux transformations nouvelles découvertes au laboratoire permettent de juger de leur utilité. La première concerne leur thermolyse qui déclenche un réarrangement sigmatropique [2-3] en nitrite **8**, puis en alcool allylique correspondant **9** par hydrolyse spontanée lors de la purification (figure 2). Bonne *et coll.* ont récemment réussi à isoler le nitrite intermédiaire dans certains cas [3]. Cette voie vers les alcools allyliques a pu être mise à profit dans une synthèse particulièrement concise du 11 β ,14 β -dihydroxyméthylestrone **13** (figure 2). On peut noter que cette synthèse utilise également la condensation catalysée par l'éthylènediamine du nitrométhane avec la 6-méthoxytétralone, une cétone aromatique notoirement peu réactive. Le composé nitré allylique **10** ainsi formé est ensuite engagé dans une réaction de Mannich pour fournir le composé **11** possédant tous les atomes de carbone nécessaires à la synthèse de la cible finale **13**. Il est intéressant de noter que le passage **11** à **12** représente une isomérisation ionique inédite du groupe nitro.

La seconde transformation est la formation de lactones allyliques par solvolysé de dérivés nitrés allyliques portant un groupe ester proche. Ainsi, le simple chauffage du composé **14** dans l'acide acétique aqueux engendre la lactone **15** (figure 3). Cette dernière sert de point de départ vers la cyclohepténone **17**, par réarrangement de Claisen de l'intermédiaire **16**, ou plus loin vers le cyclohexadiénecarboxylate **18** par l'application d'une variante du réarrangement de Favorskii. Notre synthèse de lactones allyliques est convergente et flexible. Les précurseurs s'obtiennent par simple addition de Michael d'un nitroalcène sur un acrylate et les substituants peuvent facilement être variés.

Une nouvelle synthèse d'alcynes [4]

Au milieu des années 1980, S. Abidi, travaillant dans le service des Eaux et Forêts américain, découvre par hasard une réaction extraordinaire. Le traitement de terpènes possédant un motif isopropylidène par un mélange de nitrite de sodium et d'acide acétique conduit à un alcyne **19** avec une perte formelle d'une molécule de méthane (figure 4) ! Les rendements généralement élevés revendiqués par Abidi (98 % de l'alcyne correspondante dans le cas du géraniol) n'ont jamais pu être reproduits, mais la réaction est bien réelle. Elle conduit en fait à un mélange complexe où l'alcyne est présent à hauteur de 15 à 30 %. E.J. Corey et son équipe, qui ont étudié cette transformation plus en détail, ont pu isoler un intermédiaire-clé qui s'est avéré être le dérivé nitré allylique **20**. Cela nous a permis de formuler un mécanisme plausible différent, mais complémentaire de celui proposé par Corey (pour un compte rendu plus complet, le lecteur pourra consulter la référence [4]).

Cependant, l'examen des structures hypothétiques éventuellement impliquées dans la réaction d'Abidi nous a mis sur la voie d'une autre synthèse d'alcynes autrement plus puissante. Elle utilise un β -cétoster comme matière première et passe par la nitrosation de l'isoxazolinone **21**, présente en général sous forme de tautomères **21a** et **21b** (figure 5). Il est nécessaire d'ajouter du sulfate de fer au

milieu réactionnel pour engendrer un flux continu d'oxyde nitrique et bloquer ainsi une réaction radicalaire parasite. Cette transformation est d'une grande généralité à cause du

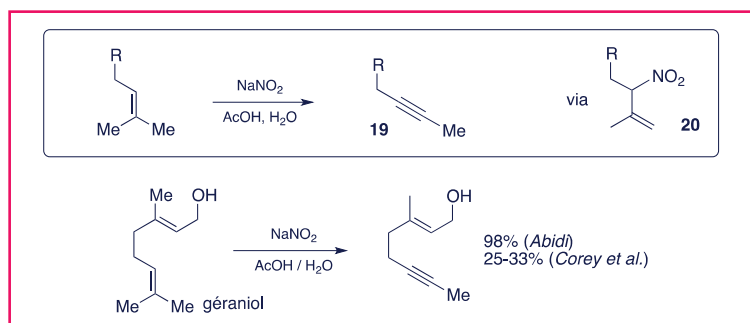


Figure 4.

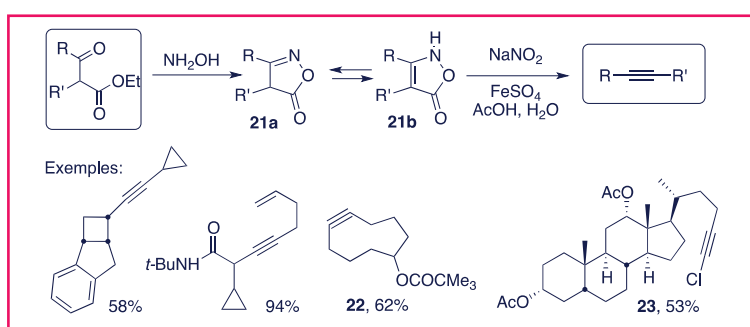


Figure 5.

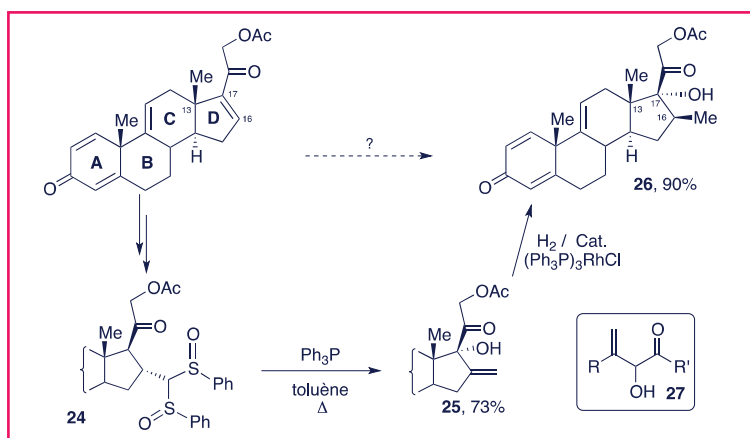


Figure 6.

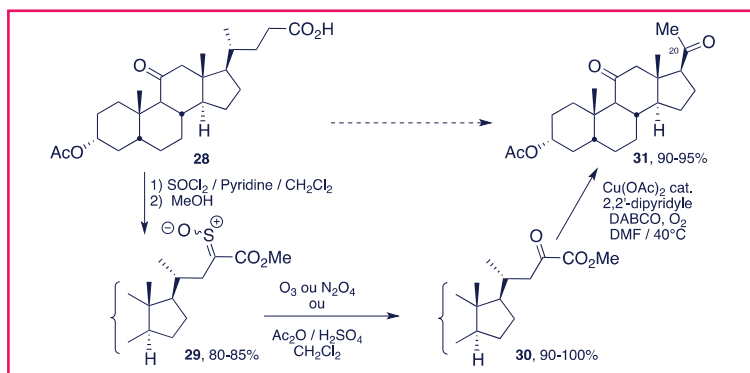


Figure 7.

large panel de précurseurs disponible grâce à la richesse de la chimie des β -cétoesters et des isoxazolinones. La synthèse de cycloalcynes (e.g. **22**) mérite d'être soulignée, car la plupart des méthodes classiques conduisent fréquemment à un mélange inséparable d'alkyne et d'allène. Les alcynes terminaux ne sont pas directement accessibles par cette voie, mais il est possible par contre d'obtenir des 1-chloroalcynes (e.g. **23**) qui peuvent ensuite être réduits en alcynes vrais.

Des acides biliaires aux trifluorométhylcétones [5]

L'industrie est une source inépuisable de problèmes de synthèse organique intéressants et importants. Les difficultés rencontrées par les collègues industriels mettent en exergue les lacunes dans la méthodologie existante et constituent autant de sujets de recherche pour les chimistes universitaires. Les solutions à ces obstacles, quand elles sont trouvées, donnent l'immense satisfaction d'une applicabilité immédiate. Nous avons eu la chance de collaborer étroitement avec l'industrie chimique et pharmaceutique, ce qui nous a donné l'occasion de nous atteler à la résolution de problèmes de synthèse que nous n'avions pas envisagés au départ. Nous avons eu aussi le bonheur de constater que les solutions ont parfois débordé du cadre initial pour se révéler être d'une portée beaucoup plus vaste. Un bel exemple est fourni par le problème de l'introduction d'un méthyle en position 16β des corticostéroïdes avec la contrainte de garder intacte la diénone croisée présente dans le cycle A (figure 6). La solution qui a finalement émergé repose sur une réaction originale du bis-sulfoxyde **24**. Par chauffage en présence de triphénylphosphine, ce composé est converti en une étape en 16 -méthylène- 17α -hydroxystéroïde **25**. Une hydrogénation ménagée grâce au catalyseur de Wilkinson fournit le 16β -méthylcorticostéroïde **26** désiré. Cette nouvelle transformation en cascade des bis-sulfoxydes constitue en réalité une approche assez générale aux structures de type β -méthylidène- α -hydroxycétones **27**. Ces motifs, peu accessibles par ailleurs, sont d'une grande utilité dans la synthèse de produits naturels.

Un autre casse-tête, toujours dans le domaine des stéroïdes, a été de trouver un moyen efficace pour dégrader la chaîne latérale des acides biliaires et arriver au squelette des prégnanes. Le procédé de Meystre-Miescher précédemment développé par l'industrie était très performant, mais utilisait des réactifs chers (PhMgBr , NBS) et écologiquement de moins en moins tolérés (CrO_3). La voie que nous avons trouvée exploite une transformation découverte par hasard à Roussel-Uclaf (figure 7). Le traitement de l'acide biliaire **28** par le chlorure de thionyle en présence de pyridine puis par le méthanol conduit à la sulfine **29** et non au simple ester méthylique comme attendu. Nous avons alors mis au point plusieurs méthodes pour convertir cette sulfine en cétoester **30**, et ce dernier a pu être dégradé en une étape en prégnénone **31** par une cascade originale ionique-radicalaire impliquant une oxydation à l'air en présence de quantités catalytiques d'un complexe de cuivre(II) et d'une base organique faible.

Chaque étape dans cette séquence courte et efficace présente un intérêt mécanistique et synthétique. Pour l'étape conduisant à la sulfine **29**, il nous a semblé que le

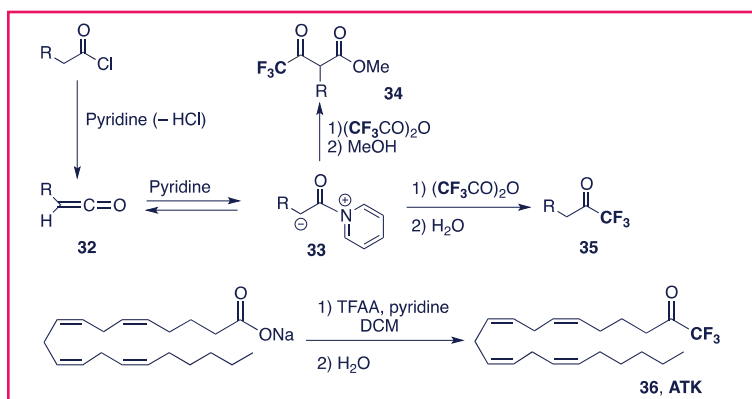


Figure 8.

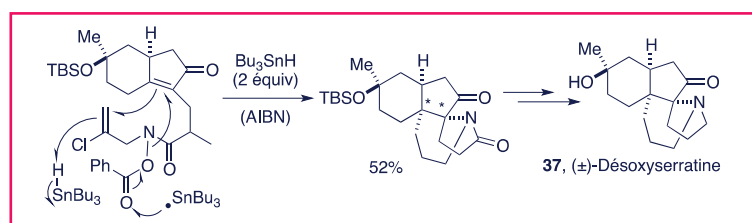


Figure 9.

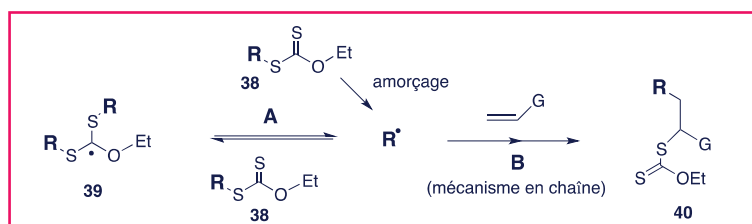


Figure 10.

processus passait par l'intermédiaire d'un cétène **32**, dont la faible nucléophilie était exaltée par l'addition de pyridine pour former la bétaine **33** (figure 8). La capture de cette dernière par le chlorure de thionyle fournirait ainsi la sulfine observée. Nous avons alors imaginé qu'en remplaçant le chlorure de thionyle par un autre électrophile puissant, en l'occurrence l'anhydride trifluoroacétique, nous pourrions modifier le cours de la réaction et obtenir, après méthanolyse ou hydrolyse et décarboxylation, un trifluorométhylcétone-ester **34** ou une trifluorométhylcétone **35** respectivement (figure 8). Cela s'est effectivement réalisé et cette procédure est devenue l'une des voies les plus populaires pour la synthèse de trifluorométhylcétones à partir d'acides carboxyliques. Les chimistes de Merck Frosst l'ont utilisée pour accéder à la trifluorométhylcétone **36** issue de l'acide arachidonique (figure 8). Ce composé, jusqu'alors inaccessible à cause de la fragilité du substrat, s'est révélé un inhibiteur réversible très puissant d'une phospholipase humaine. Il est maintenant commercialisé par Cayman Chemical sous la dénomination ATK (« arachidonyl trifluoromethyl ketone »). Par ailleurs, notre synthèse de trifluorométhylcétones a été appliquée à Boehringer-Ingelheim sur une échelle supérieure à 300 kg lors de la préparation d'un principe actif.

Radicaux azotés : création et capture [6]

L'étude des réactions radicalaires occupe une grande partie de nos recherches. Elle est répartie suivant quatre

axes principaux : a) la chimie des radicaux centrés sur l'oxygène et l'azote ; b) le transfert dégénératif des xanthates et autres dérivés souffrés analogues ; c) les processus basés sur la fragmentation des radicaux sulfonyles ; et d) la création de radicaux par transfert monoélectronique à partir du nickel métallique. Faute d'espace, nous ne discuterons très brièvement que les radicaux azotés et la chimie des xanthates.

Comparativement aux radicaux carbonés, les radicaux azotés ont été peu étudiés et exploités en synthèse organique. La cause principale de ce manque d'intérêt réside dans le faible nombre de méthodes permettant de les créer dans des conditions compatibles avec des molécules complexes et fragiles. Pour pallier cette situation, nous avons, au fil des années, mis au point une bonne douzaine de voies d'accès à ces espèces réactives en tirant profit de la faiblesse relative des liaisons simples azote-soufre, azote-oxygène et azote-azote. Nous avons ainsi pu engendrer et capturer par des réactions de cyclisation ou de fragmentation divers radicaux azotés : iminyles, amidyles, carbamyles, amidinyles, etc. L'utilité de ces espèces a été illustrée par la synthèse totale de quelques alcaloïdes dont la (-)-dendrobine, le γ -lycorane, l'aspidospermidine et la fortucine. La cascade radicalaire de la figure 9 constitue l'étape-clé de la synthèse très courte (dix étapes) de la désoxyserattine **37**. Elle souligne la rapidité avec laquelle la complexité structurale peut être atteinte : deux cycles et deux centres quaternaires adjacents sont créés d'un coup de manière complètement diastéréosélective.

Transfert dégénératif des xanthates : approche puissante pour la création de liaisons carbone-carbone [7]

L'étude de la chimie radicalaire des xanthates et autres dérivés dithiocarbonylés constitue de loin l'axe le plus important de nos recherches. Nous y sommes arrivés suite à une petite controverse concernant le mécanisme exact de la désoxygénation de Barton-McCombie [8]. Les expériences mécanistiques qui ont été réalisées dans ce contexte ont attiré notre attention sur le potentiel synthétique de la rupture de la liaison C-S dans un xanthate, contrairement à la réaction de Barton-McCombie où l'on cherche à fragmenter la liaison C-O. Cela nous a conduits entre autres à concevoir un processus d'addition radicalaire sur un alcène accompagné par le transfert du groupe xanthate résumé de façon très simplifiée dans la figure 10.

Ce processus possède de multiples avantages et des subtilités qui ne pourront pas être discutés ici, mais deux propriétés sont importantes pour la compréhension de la suite :

- La réaction du radical $R\cdot$ avec son précurseur, le xanthate **38**, est réversible et dégénérée. Le radical $R\cdot$ est donc continuellement recréé à partir de l'adduit **39**, ce qui lui confère une durée de vie effective relativement longue lui permettant de réagir même avec un alcène non activé. Le transfert dégénératif des xanthates et des composés dithiocarbonylés apparentés constitue en fait une solution simple mais remarquablement puissante au problème difficile de la création d'une liaison C-C sur un alcène ordinaire peu réactif de manière intermoléculaire.
- Le produit d'arrivée **40** est aussi un xanthate, ce qui permet de réaliser une seconde addition radicalaire, voire

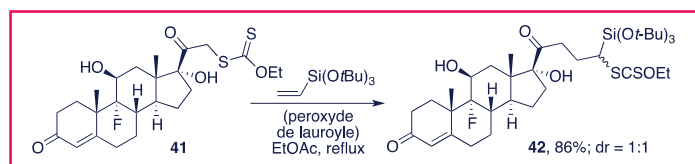


Figure 11.

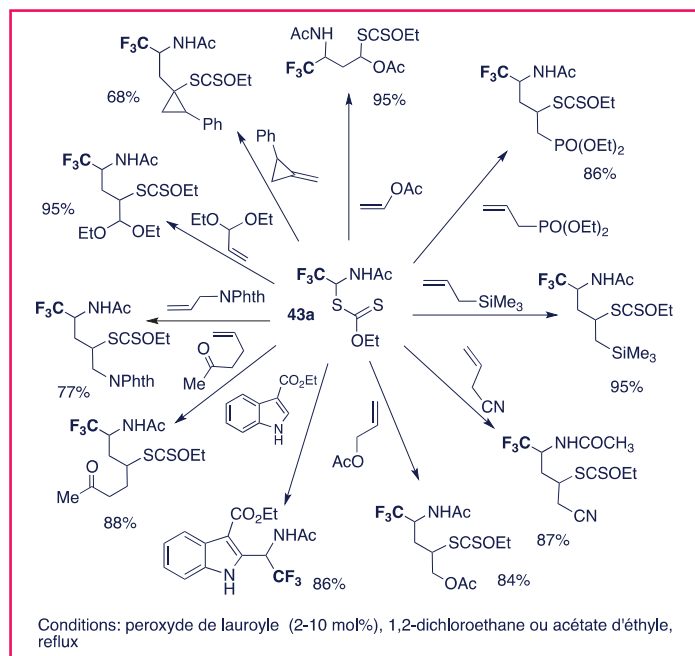


Figure 12.

des polymérisations radicalaires contrôlées (procédé RAFT-MADIX décrit plus loin). La présence du xanthate constitue aussi une entrée vers la chimie non radicalaire immensément riche du soufre.

L'exemple de la *figure 11* mettant en jeu le xanthate **41** témoigne de la possibilité de créer des liaisons C-C même sur des structures très complexes. Le résultat correspond globalement à l'alkylation d'une cétone qui, dans ce cas, serait en effet extrêmement difficile à réaliser par des voies ioniques classiques. L'adduit **42** est particulièrement intéressant à cause de l'importance des trialkoxysilanes dans la science des matériaux : formation de sol-gels ; modification des surfaces, surtout de la silice et des oxydes métalliques ; fabrication de catalyseurs supportés, etc.

La possibilité d'effectuer des additions intermoléculaires sur des alcènes activés ou non associée à la tolérance des processus radicalaires pour de nombreux groupes fonctionnels, et surtout pour les groupes polaires, ouvre un accès à une pléthore de structures richement fonctionnalisées. Cet aspect est illustré par les exemples d'addition du xanthate **43a** sur une variété d'alcènes rassemblés dans la *figure 12*. Les adduits peuvent à leur tour servir de point de départ pour une multitude de transformations ioniques ou radicalaires. On peut noter la convergence, l'économie en atomes, et le faible coût des matières premières et des réactifs. Parmi les exemples de la *figure 12*, le cas de l'addition sur l'indole-3-carboxylate est particulier car, contrairement aux autres transformations, la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de peroxyde pour restaurer l'aromaticité du cycle indolique suite à l'addition radicalaire.

Le xanthate **43a** est un xanthate parmi plus de deux cents testés par notre équipe et par d'autres. Certains des

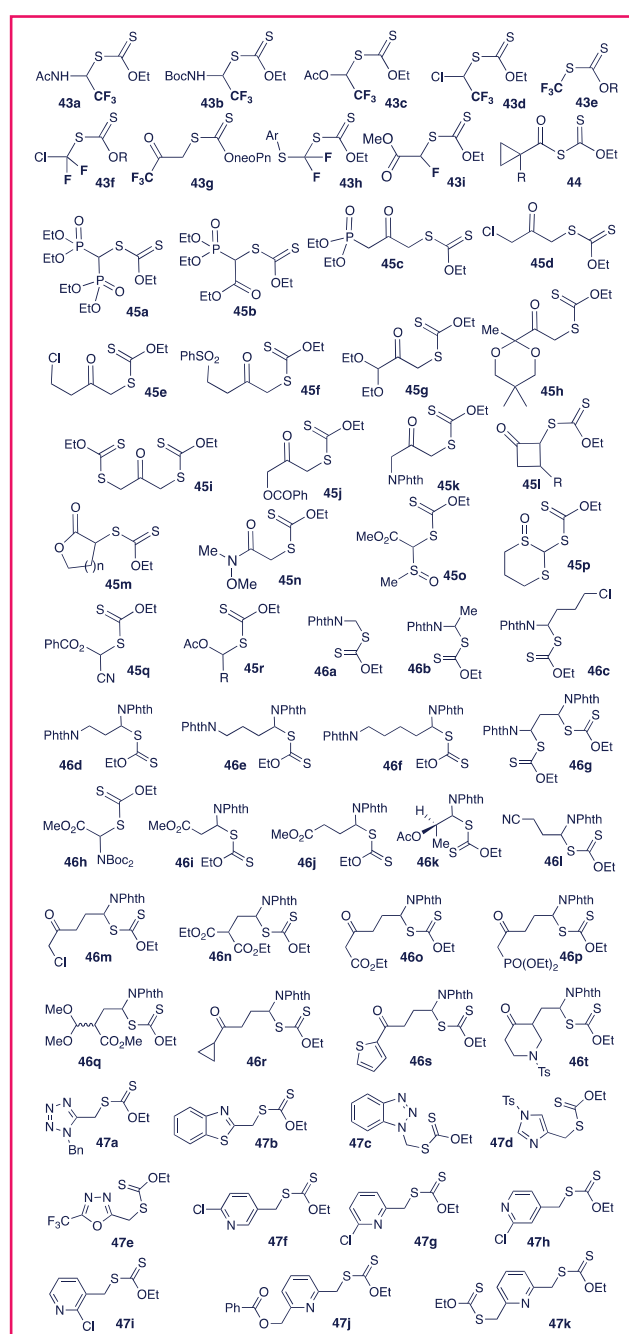


Figure 13.

plus intéressants ont été rassemblés dans la *figure 13*. Les xanthates **43a-h** sont des précurseurs de radicaux fluorés et incluent des sources de radicaux trifluorométhyles (**43e**) et trifluoroacétyles (**43g**). Le xanthate **44** est un exemple de S-acyle xanthate, source dans ce cas de radicaux cyclopropylcarbonyles. Les S-acyles xanthates, de couleur jaune, permettent d'engendrer toutes sortes de radicaux acyles par simple irradiation par la lumière visible.

Les xanthates **45a-r** portent différents groupes fonctionnels, en particulier des cétones, qui sont au cœur de la synthèse organique. Le xanthate **45c**, par exemple, permet de réaliser une réaction radicalaire d'un côté de la cétone et une condensation de type Horner-Wadsworth-Emmons de l'autre. Nous l'avons utilisé dans la synthèse totale de certaines xestamines, membres d'une famille d'alcaloïdes marins. Le xanthate **45d** est aussi d'intérêt, car il sert à

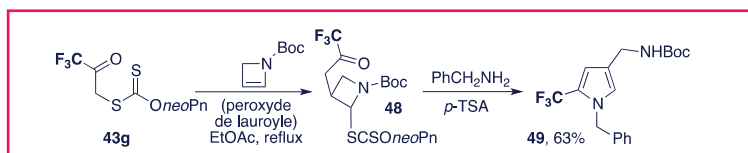


Figure 14.

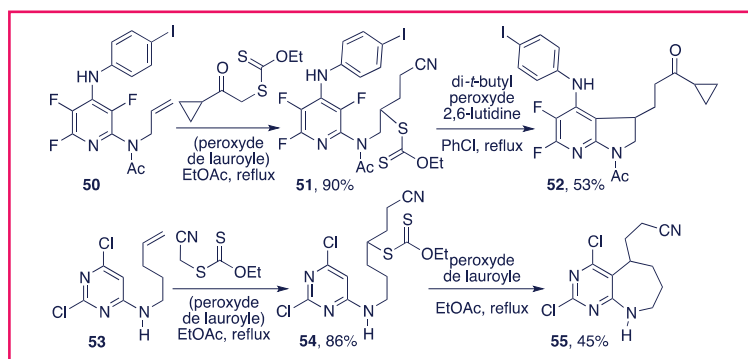


Figure 15.

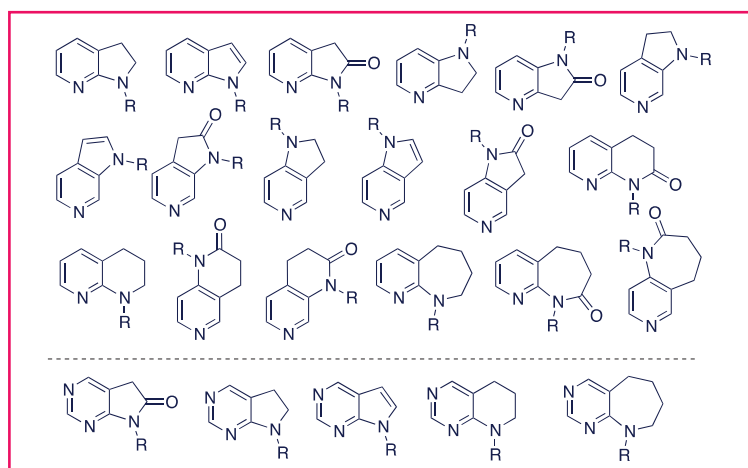


Figure 16.

introduire une α -chlorocétone, pourtant très réactive. Les α -chlorocétones constituent des substrats-clés dans un bon nombre de synthèses classiques d'hétéroaromatiques (réactions de Chichibabin, de Hantzsch, de Feist-Bénary, de Gastaldi et de Rapp-Stoermer, entre autres). Le xanthate **45n** porte un amide de Weinreb et les xanthates **45p** et **45q** autorisent l'introduction finale d'un aldéhyde, d'un acide carboxylique, d'un alcool, voire d'un simple méthyle.

Les réactifs **46a-t** contiennent une amine protégée au pied du xanthate. Leur addition sur divers alcènes fournit des amines plus ou moins complexes, très laborieuses à obtenir par ailleurs. Le xanthate **46a** est le plus simple de la famille et apporte l'équivalent de la méthylamine sur l'alcène partenaire. D'autres substituants peuvent être présents, comme par exemple un simple méthyle (**46b**), un chlore (**46c**) ou une autre amine (**46d-g**). Les xanthates **46h-j** introduisent des acides α -, β -, ou γ -aminés sous forme protégée ; d'autres (**46k-t**) contiennent diverses fonctions, comme des cétones, des nitriles, des esters, des phosphonates, etc. Une fois l'amine libérée, elle peut réagir avec le ou les autres groupes présents pour former des structures azotées hétérocycliques variées. Enfin, les xanthates peuvent aussi servir à introduire un noyau hétéroaromatique : un tétrazole (**47a**), un benzo-

thiazole (**47b**), un benzotriazole (**47c**), un imidazole (**47d**), un oxadiazole (**47e**), voire une pyridine (**47f-k**).

L'addition d'un xanthate fonctionnel sur un alcène lui-même fonctionnalisé suivie de la modification des paramètres expérimentaux (température, pH, etc.) ou de l'adjonction d'un réactif externe permet de faire réagir les différents groupes présents entre eux de manière infiniment variée. La synthèse expéditive du trifluorométhyl pyrrole **49** décrite dans la figure 14 illustre ces propos.

Sur un autre plan, l'allongement de la durée de vie des radicaux issus de xanthates permet souvent de surmonter les cinétiques relativement lentes des cyclisations radicalaires sur les noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques. Il est cependant nécessaire pour ce type de réactions d'employer le peroxyde en quantités stœchiométriques, car il sert à la fois d'amorce pour engendrer les radicaux et d'oxydant du radical adduit pour restaurer l'aromaticité temporairement perdue lors de l'étape de cyclisation. Cette approche complète les processus ioniques, telle la réaction de Friedel-Crafts, qui échouent souvent dans le cas des noyaux aromatiques pauvres en électrons comme les pyridines et les pyrimidines. Les deux exemples de la figure 15 sont illustratifs. On remarque que les étapes d'addition sur les oléfines de départ **50** et **53**, pourtant *intermoléculaires*, sont nettement plus efficaces que les cyclisations des adduits **51** et **54** conduisant à l'azaindoline **52** et à la diazabenzazépine **55**.

Dans le cas de l'azaindoline **52**, la cyclisation procède par une substitution *ipso* d'un atome de fluor. Ce processus est extrêmement rare, à cause de la solidité de la liaison carbone-fluor et de la difficulté à la scinder par homolyse. Ceci étant, la présence du fluor n'est pas nécessaire pour effectuer des cyclisations radicalaires sur le noyau pyridinique. Nous avons pu effectivement réaliser un grand nombre de ces cyclisations et obtenir ainsi toutes sortes de composés pyridiniques et pyrimidiniques bicycliques. Ces structures, présentées de façon générique dans la figure 16, sont peu accessibles par d'autres voies, bien que très recherchées par l'industrie pharmaceutique et agrochimique.

La liaison carbone-oxygène est aussi une liaison généralement très solide et difficile à fragmenter par homolyse. Il est donc possible d'engendrer un radical sur un carbone adjacent à un alcool, à un éther, ou à un ester sans crainte d'une β -scission. D'où l'importance de la chimie radicalaire dans le domaine des hydrates de carbone qui contiennent des fonctions alcools, éthers et esters en abondance. Nous avons pu montrer que la conversion d'un alcool en dérivé 2-fluoro-6-pyridinyloxy le transformait en un groupe partant au sens radicalaire du terme. Cela présente un intérêt synthétique considérable, car chaque alcool allylique devient alors un agent allylant radicalaire potentiel. Associée à la chimie des xanthates, cette stratégie pour la synthèse d'alcènes offre une flexibilité extrême. Les deux transformations de la figure 17 sont tirées d'une multitude d'autres exemples. Ainsi, l'addition-fragmentation du xanthate **46h** sur le composé **56a** ($X = H$) conduit à l'oléfine **57** de géométrie (*E*) portant un motif acide aminé masqué. Une addition-fragmentation similaire sur l'analogue substitué par une sulfone **56b** ($X = SO_2Ph$) fournit l'oléfine (*E*) **58** où les groupes les plus volumineux, la sulfone et le reste tétrahydrofurannique du sucre, occupent des positions géométriquement opposées. La désulfonylation réductrice par le dithionite suivant le protocole de Marc Julia produit sélectivement l'oléfine **59** de géométrie (*Z*). Il devient donc possible d'accéder à volonté aux deux isomères

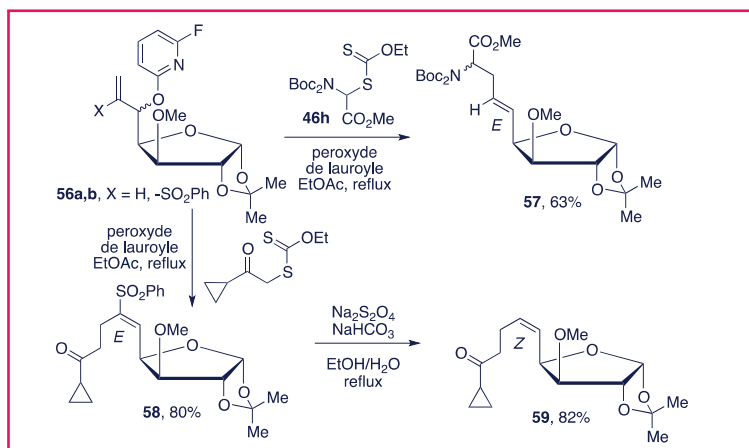


Figure 17.

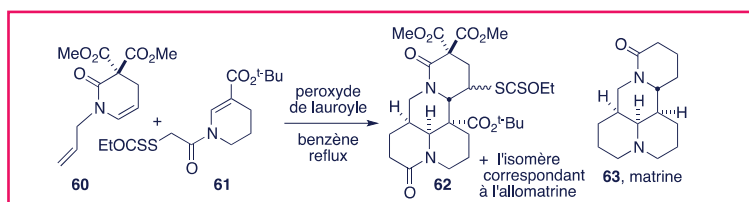


Figure 18.

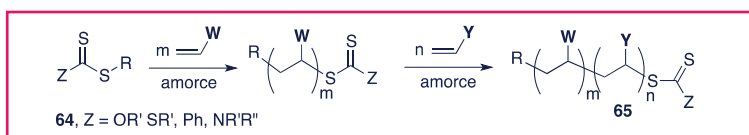


Figure 19.

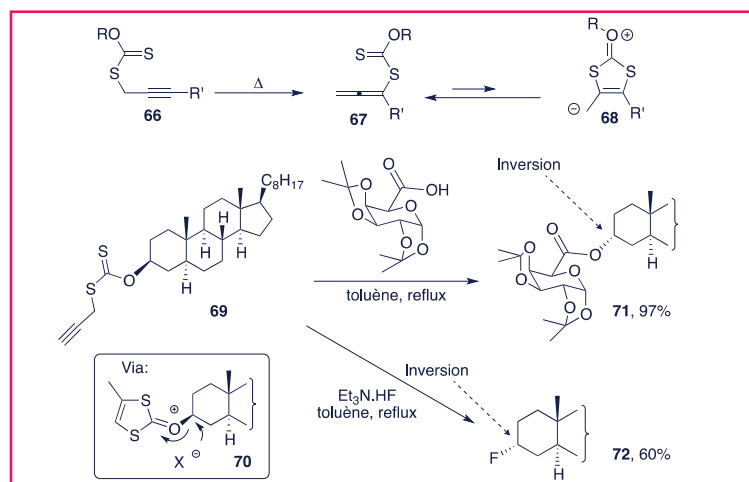


Figure 20.

géométriques d'alcènes hautement fonctionnalisés, simplement par le choix des substituants.

Cette chimie radicalaire des xanthates permet des déconnexions inhabituelles qui entraînent souvent des simplifications considérables des schémas rétrosynthétiques. Par exemple, le squelette tétracyclique de la matrine **63** a été construit en une étape en faisant réagir l'oléfine **60** et le xanthate **61** (figure 18). Deux cycles et quatre liaisons sont créés simultanément pour produire l'adduit **62**, qui a ensuite été transformé en matrine **63** en cinq étapes.

Enfin, le produit d'addition radicalaire étant également un xanthate, il est possible de concevoir des systèmes de poly-

mérisation contrôlée lorsque l'oléfine est un monomère polymérisable. Le principe est illustré de manière simplifiée par la synthèse du copolymère diblocs générique **65** (figure 19). Le processus peut évidemment être répété pour accéder à des triblocs, quadriblocs, etc. Cette approche permet de bâtir toutes sortes d'architectures polymères tout en contrôlant la distribution des poids moléculaires (ou polydispersité ; on arrive dans certains cas favorables à des valeurs proches de la théorie). Nos travaux sont en fait à la base des technologies de polymérisation radicalaire contrôlée RAFT (**64**, $Z \neq OR'$) et MADIX (**64**, $Z = OR'$) dont les brevets sont parmi les plus cités cette dernière décennie, tous domaines scientifiques confondus. Les retombées pratiques seront sans doute considérables, vu l'intérêt que cette technologie a suscité dans des dizaines de laboratoires universitaires et industriels dans le monde (plus de 3 500 publications et plusieurs centaines de brevets depuis le dépôt des premiers brevets maîtres en 1997) [9].

Le procédé RAFT-MADIX est d'une grande flexibilité, facile à mettre en œuvre et à l'échelle. Il est compatible avec pratiquement tous les monomères industriels et ne nécessite pas de réacteurs spécifiques. En modifiant les fonctions **W** et **Y** sur les monomères et la structure du polymère, on peut forger des matériaux nouveaux aux propriétés physico-chimiques intéressantes et parfois imprévues. Les applications potentielles sont multiples : adhésif ; traitement des surfaces, des fibres, des cuirs (hydrofugeage, antigriffiti) ; tensioactifs ; cosmétiques ; détergents ; gélifiants et émulsifiants ; peintures et vernis ; lubrifiants ; pneumatiques ; additifs pour les ciments, couchage du papier, etc. L'entreprise Rhodia (maintenant Solvay), avec laquelle nous avons collaboré pour mettre au point le procédé MADIX, commercialise des copolymères diblocs (gamme Rhodibloc[®]) employés principalement dans le traitement de l'eau. La compagnie Lubrizol fabrique par le biais des trithiocarbonates (**64**, $Z = SR'$) des copolymères en étoile (gamme Asteric[®]) qui améliorent nettement les qualités des lubrifiants, utilisés actuellement dans les boîtes de vitesse des voitures haut de gamme.

Conclusions et perspectives

Les xanthates ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822, mais leur chimie est loin d'avoir été complètement épuisée. Au cours de notre travail, nous avons eu l'occasion à plusieurs reprises d'observer des transformations complètement inattendues, et pas seulement au niveau des réactions radicalaires. Nous avons par exemple remarqué qu'un S-propargyle xanthate **66** subissait par chauffage un réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner le S-allényle xanthate isomère **67**, et que ce dernier était en équilibre avec une bétaine **68** d'un type nouveau dont la réactivité est extrêmement intéressante. Nous avons ainsi tiré profit de cette observation pour mettre au point une synthèse d'esters, d'halogénures, et autres dérivés à partir des alcools correspondants. Ces transformations, analogues à celles de la réaction de Mitsunobu, s'effectuent avec une inversion de configuration dans le cas des alcools secondaires. La conversion du xanthate de cholestanol **69** en ester **71** et en fluorure **72** avec une nette inversion du carbone secondaire dans les deux cas est représentative. Une fois protonnée, la bétaine devient effectivement un excellent groupe partant (cf. **70**) (figure 20).

Nous ne pouvons dans un article de cette nature que présenter de manière superficielle une infime partie du travail accompli au cours du quart de siècle écoulé. La chimie des xanthates représente à elle seule plus de cent cinquante publications émanant de notre équipe ! Nous espérons cependant avoir réussi à donner une idée de notre recherche et notre façon de l'aborder.

« *Je cherche à comprendre* » disait Jacques Monod. Nous avons, à notre modeste échelle, cherché à comprendre les mécanismes réactionnels avec suffisamment de profondeur et de finesse pour pouvoir concevoir des réactions utiles pour le chimiste organicien. Cette approche, qui mêle exploration et travail de détective, est non seulement intellectuellement satisfaisante et stimulante, mais aussi très ludique et jamais routinière. La seule frustration est le manque de temps et de moyens pour pouvoir aller plus loin. Dans toutes les allées de la chimie dans lesquelles nous nous sommes aventurés, il reste des recoins qui n'ont pas été examinés et des questions encore sans réponse pour le moment. Il reste aussi de nombreuses allées dans lesquelles nous aurions aimé nous enfoncer mais qu'il ne nous sera pas possible d'explorer. Le mot de la fin doit sans doute revenir à Michel de Montaigne, un des plus grands penseurs de tous les temps : « *Je veux que la mort me trouve plantant mes choux, mais nonchalant d'elle, et encore plus de mon jardin imparfait.* »

Les auteurs expriment leur profonde reconnaissance à leurs collaborateurs, stagiaires, doctorants et post-docteurs. Leur talent, leur dévouement et leur enthousiasme sont pour beaucoup dans l'aboutissement de ces projets. Ils remercient également leurs collègues industriels pour les échanges nombreux et fructueux, ainsi que les organismes qui ont généreusement financé leur laboratoire.

Références

- [1] Zard S.Z., Some aspects of the chemistry of nitro compounds, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, p. 1730.
- [2] Cette réaction est basée sur les travaux antérieurs du Pr Ulrich Schöllkopf, décédé en 1998. Il serait donc plus équitable de nommer cette synthèse de pyrroles la réaction de Schöllkopf-Barton-Zard. Cette correction commence à être adoptée : A. Hassner, I. Namboothiri, *Organic Syntheses Based on Name Reactions: A Practical Guide to 750 Transformations*, Elsevier, **2011**.
- [3] Dumez E., Durand A.-C., Guillaume M., Roger P.-Y., Faure R., Pons J.-M., Herbet G., Dulcère J.-P., Bonne D., Rodriguez J., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 12470.
- [4] Zard S.Z., New syntheses of alkynes: a tale of serendipity and design, *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1555.
- [5] Zard S.Z., The art of the soluble: synthetic problems from industry as a springboard for the discovery of new chemical reactions. A personal account, *Synlett*, **2009**, p. 333.
- [6] Zard S.Z., Recent progress in the generation and use of nitrogen-centred radicals, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 1603.
- [7] Quiclet-Sire B., Zard S.Z., Fun with radicals: some new perspectives for organic synthesis, *Pure & Appl. Chem.*, **2011**, *83*, p. 519.
- [8] Zard S.Z., The genesis of the reversible radical addition-fragmentation-transfer of thiocarbonylthio derivatives from the Barton-McCombie deoxygenation: a brief account and some mechanistic observations, *Aust. J. Chem.*, **2006**, *59*, p. 663.
- [9] a) Corpart P., Charmot D., Biadatti T., Zard D., Michelet D., Brevet WO 9858974, 1998 (*Chem. Abstr.*, **1999**, *130*, 82018) ; b) Le T.P., Moad G., Rizzardo E., Thang S.H., Int. Patent 9801478 (*Chem. Abstr.*, **1998**, *128*, 115390) ; c) *Handbook of RAFT Polymerization*, C. Barner-Kowollik (ed.), Wiley-VCH, **2008**.



B. Quiclet-Sire

Béatrice Quiclet-Sire est chargée de recherche et Samir Z. Zard, directeur de recherche et professeur à l'École Polytechnique, Laboratoire de Synthèse Organique, UMR 7652, Palaiseau*.



S.Z. Zard

* Laboratoire de Synthèse Organique, UMR 7652 CNRS/École Polytechnique, Route de Saclay, F-91128 Palaiseau.
Courriels : samir.zard@polytechnique.edu ; beatrice.sire@polytechnique.edu

La Division Chimie organique de la SCF

Au sein de la Société Chimique de France (SCF), la Division Chimie organique (DCO) représente des domaines thématiques particulièrement variés, ce qu'illustrent les articles de ce numéro spécial qui montre que la chimie organique occupe une place stratégique au cœur des évolutions de la chimie contemporaine, souvent multidisciplinaire.

La DCO, présente au Conseil d'administration de la SCF, est pilotée par un Bureau (président, vice-président, secrétaire, trésorier, chargé de communication et membres) élu par les membres de la division, actuellement au nombre d'environ 1 300.

Son rôle consiste à **promouvoir la chimie organique dans toute sa diversité** auprès des scientifiques, mais aussi du grand public :

- Elle attribue chaque année des prix de thèse, des prix chercheur et enseignant-chercheur et le prestigieux prix de la division. Elle sélectionne et propose des candidats à la SCF pour les grands prix nationaux et binationaux, ainsi que pour la nomination de membres distingués junior et senior.
- Elle organise annuellement deux à trois journées scientifiques à Paris et en Province accueillant chacune environ 250 personnes, et tous les trois ans un grand congrès international (jusqu'à 1 000 participants). Au cours de ces manifestations, des conférenciers de renommée mondiale interviennent aux côtés des lauréats des prix de la DCO et des prix nationaux et internationaux de la SCF. Environ 80 étudiants en thèse et postdoc ainsi que des chercheurs en début de carrière présentent également des communications orales et près de 400 posters sont affichés.
- La DCO est également active au niveau européen où elle représente les chimistes organiciens français auprès de l'EuCheMS, en sélectionnant par exemple les participants nationaux au « Young Investigator Workshop ».
- Enfin, elle soutient financièrement une dizaine de congrès scientifiques par an.

• www.societechimiquedefrance.fr/1/chimie-organique-11.html