

4 Etape de fragmentation

4.1 Introduction

La première partie de notre travail de doctorat consiste à développer de nouvelles méthodes de fragmentation des composés bicycliques dont nous avons présenté la synthèse dans le chapitre précédent. Nous nous sommes concentré sur trois grandes familles de réactions : les fragmentations par activation thermique, les fragmentations sous conditions ioniques et, finalement, les fragmentations radicalaires.

4.2 Les fragmentations par activation thermique

4.2.1 La pyrolyse éclair

Depuis le début du 19^{ème} siècle, les chimistes ont distillé des produits organiques à travers de tubes chauffés à de très hautes températures. Dans le courant des années 1920, les produits obtenus après décomposition ont commencé à être analysés.¹²⁸ Depuis 40 ans, la pyrolyse éclair (ou thermolyse éclair) a été utilisée de plus en plus couramment en chimie organique.¹²⁹ Cette technique de synthèse requiert l'utilisation de composés volatiles à basse pression pour éviter leur dégradation en phase condensée. Les températures employées varient généralement entre 300°C et 1000°C. Le temps de contact entre la molécule et le four à pyrolyse est extrêmement

¹²⁸ Hurd, C. D.; Tallyn, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 1779.

¹²⁹ McNab, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 19.

Chapitre 4 : Fragmentation

faible, ce qui explique l'utilisation de ces températures très élevées. La plupart des groupes fonctionnels sont stables jusqu'à 650-700°C. Au-delà de cette température, des produits de dégradation sont souvent observés.

Cette méthode est particulièrement efficace pour des réactions intramoléculaires. La majorité des processus de pyrolyse éclair peuvent être classés en trois familles.

- Les réactions péricycliques (shift sigmatropique, processus de type rétro-Diels-Alder, etc...)
- Les réactions radicalaires initiées par le clivage de la liaison la plus faible.
- La perte de petites molécules (N_2 , CO, CO_2) menant à la formation d'intermédiaires diradicalaires, à des nitrènes ou des carbènes.

Sous conditions de thermolyse éclair, les molécules se trouvent en phase gazeuse et ne sont donc pas solvatées. Dans ce cas, les énergies d'ionisation sont très élevées. Par conséquent, la rupture hétérolytique des liaisons n'est jamais observée.

Les réactions radicalaires sous conditions de thermolyse¹³⁰ nous ont particulièrement intéressé. Par exemple, la pyrolyse de l'indolone **297** a mené à la formation du composé **301** avec 52% de rendement.¹³¹ Le mécanisme postulé est présenté à la Figure 4-1. Par rupture d'une liaison C-C, le radical **298** est formé. Après échange d'hydrogène et expansion de cycle, le système à 6 chaînons **300** peut être obtenu. Finalement, la perte d'un atome d'hydrogène permet d'obtenir le composé **301**. L'élimination d'un groupe en β du radical est la terminaison la plus courante en chimie

¹³⁰ Cadogan, J. I. G.; Hickson, C. L.; McNab, H. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2135.

¹³¹ Brown, R. F. C.; Butcher, M. *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 369.

radicalaire sous conditions de pyrolyse, même lorsque cette réaction implique l'élimination d'un atome d'hydrogène.¹³²

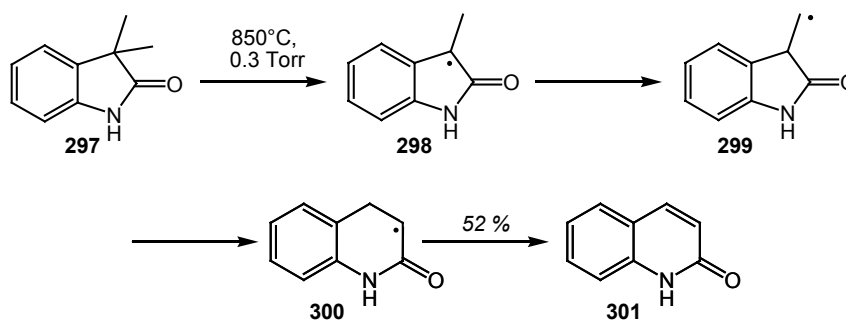


Figure 4-1

Un deuxième exemple est présenté dans la Figure 4-2.¹³³ La pyrolyse de l'oxime **302** mène à la formation du nitrile **305** comme produit majoritaire. Le rendement s'est pas précisé dans l'article.

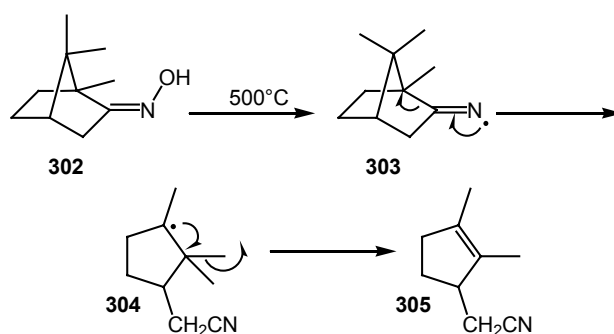


Figure 4-2

¹³² Bird, K. J.; Chan, A. W. K.; Crow, W. D. *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 2281.

¹³³ Winters, L. J.; Fischer, J. F.; Ryan, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 129.

Nous avons décidé de soumettre les composés **255c** et **287c** aux conditions de pyrolyse à différentes températures (Figure 4-3).

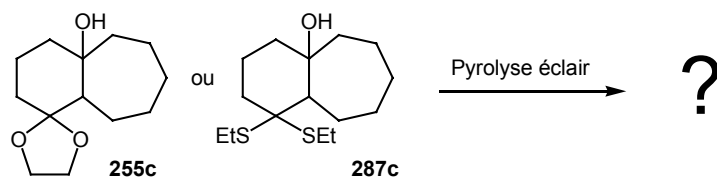


Figure 4-3

Un dessin du montage utilisé lors de nos essais de pyrolyse éclair est présenté dans la Figure 4-4. Nous avons injecté le réactif de départ, en solution dans le CCl_4 , dans le four à pyrolyse. Le produit final a été récupéré dans un ballon plongeant dans un bain maintenu à -78°C .

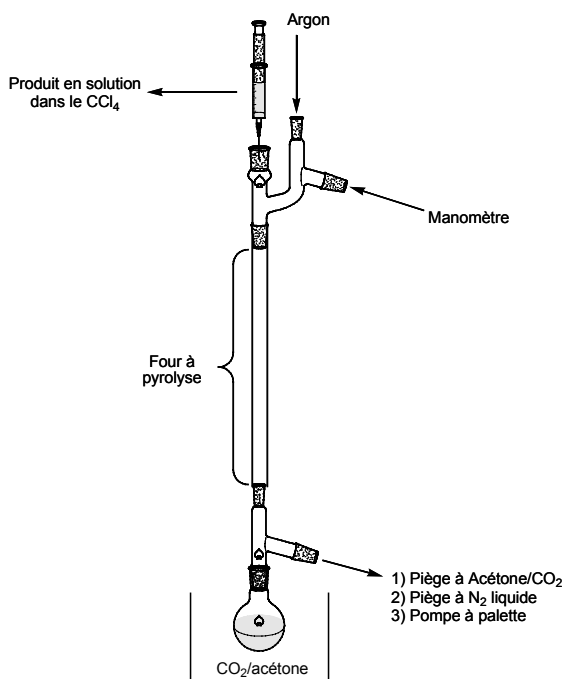


Figure 4-4

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4-1.

Entrée	Produit	Temp.	Rdt.
1	255c	450°C	Pas de réaction
2	255c	600°C	20% de 284c
3	255c	800°C	dégradation
4	287c	450°C	Pas de réaction

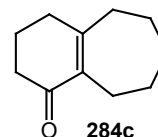


Tableau 4-1

La pyrolyse du composé **255c** a été effectuée à trois températures différentes. A 450°C, seul le produit de départ a été récupéré en fin de réaction. A plus haute température (600°C), nous avons isolé 20% du produit d'élimination **284c**, ainsi que le produit de départ. L'élimination d'eau lors de la pyrolyse des alcools est connue dans la littérature depuis de nombreuses années.¹³⁴ Enfin, lorsque la température est portée à 800°C, nous observons la formation de nombreux produits de dégradation. La pyrolyse du composé soufré **287c** n'a pas donné de meilleurs résultats.

Afin de favoriser une réaction de fragmentation, la fonction alcool devrait être activée de manière à favoriser la formation d'un radical. Les dérivés **306**, avec Y = Cl, NO, NO₂ ou encore un groupement allyle, pourraient par exemple être utilisés (Figure 4-5).^{134,135}

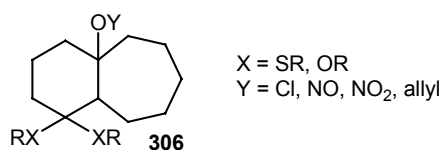


Figure 4-5

¹³⁴ (a) Gray, P.; Williams, A. *Chem. Rev.* **1959**, 59, 239. (b) DePuy, C. H.; King, R. W. *Chem. Rev.* **1960**, 60, 431.

¹³⁵ Kwart, H.; Sarner, S. F.; Slutsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5234.

Une autre méthode d'activation thermique est l'utilisation de micro-ondes. Les résultats obtenus dans ce domaine sont présentés dans le paragraphe suivant.

4.2.2 L'activation par micro-ondes

De nombreux exemples de réactions activées par des micro-ondes ont été publiés dans la littérature.¹³⁶ Citons, par exemple, les réactions péricycliques¹³⁷, les réactions enzymatiques¹³⁸, les processus catalytiques sous conditions homogènes¹³⁹ ou hétérogènes¹⁴⁰, les réactions photochimiques¹⁴¹, la synthèse d'hydrates de carbones¹⁴², la chimie écologique¹⁴³ ou encore les réactions sans solvant¹⁴⁴. Une augmentation de la vitesse de réaction a été souvent observée, ainsi qu'une augmentation du rendement et parfois une modification de la sélectivité de la réaction.

¹³⁶ (a) Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10403. (b) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. (c) Kappe, C. O. *Ang. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

¹³⁷ Pospisil, J.; Potacek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 710.

¹³⁸ (a) Parker, M.-C.; Besson, T.; Lamare, S.; Legoy, M.-D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8383. (b) Roy, I.; Gupta, M. N. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5431.

¹³⁹ Mats, L.; Christina, M.; Anders, H. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717.

¹⁴⁰ Will, H.; Scholz, P.; Ondruschka, B. *Chem. Ing. Tech.* **2002**, 74, 1057.

¹⁴¹ (a) Villa, C.; Genta, M. T.; Bargagna, A.; Mariani, E.; Loupy, A. *Green Chem.* **2001**, 3, 196. (b) Horikoshi, S.; Hidaka, H.; Serpone, N. *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* **2003**, 159, 289.

¹⁴² Das, S. K. *Synlett* **2004**, 915.

¹⁴³ (a) Manhas, M. S.; Banik, B. K.; Mathur, A.; Vincent, J. E.; Bose, A. K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5587. (b) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Sharma, A. H.; Banik, B. K. *Synthesis* **2002**, 1578.

¹⁴⁴ Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis* **1998**, 1213.

Cette augmentation de la réactivité a été expliquée par la combinaison d'effets thermiques (qui peuvent être estimés facilement par une mesure de la température) et d'effets spécifiques.¹⁴⁵

✓ *Effets thermiques*

L'effet thermique résulte de l'interaction dipole-dipole entre le champs électromagnétique oscillant et les molécules polaires. La Figure 4-6 montre la manière dont les micro-ondes interagissent avec ces composés. Lorsqu'aucun champ électromagnétique n'est présent (a), les molécules polaires se répartissent de manière aléatoire. Soumises à un champ magnétique continu, elles s'orientent comme montré en (b). Enfin, lorsqu'elles sont soumises à un champ électromagnétique oscillant à haute fréquence ($\nu = 2450$ MHz), les molécules changent de direction à chaque inversion du champ électromagnétique (Figure 4-6-c).

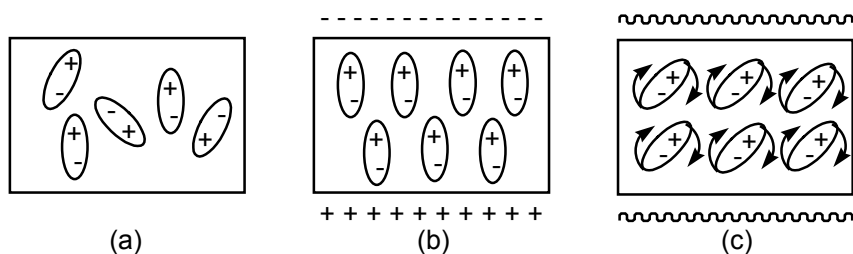


Figure 4-6

¹⁴⁵ (a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199. (b) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164.

Chapitre 4 : Fragmentation

L'élévation de température observée résulte de la friction intermoléculaire lorsque les dipôles changent leur orientation. L'augmentation de température se produit donc à l'intérieur de l'échantillon et se propage vers l'extérieur. L'inverse est observé lors de l'utilisation d'un bain d'huile. La Figure 4-8 montre le profil de température entre une solution irradiée par micro-ondes pendant 60 secondes (en haut) et la même solution chauffée pendant 60 secondes dans un bain d'huile (en bas). L'échelle de température est en °K.

Puisque l'élévation de température est due à l'interaction des molécules polaires avec les micro-ondes, on peut en déduire que plus une molécule sera polaire, plus forte sera son interaction avec le champ magnétique, et donc plus la température augmentera rapidement. Strauss a montré un exemple d'utilisation de cette propriété.¹⁴⁶ La réaction effectuée est présentée dans la

Figure 4-7. Lorsque cette élimination est effectuée dans l'eau (à 105°C), le rendement est très faible à cause de la polymérisation rapide de **308** à cette température. Par contre, si un système biphasique est utilisé, le produit **308** passe dans la phase organique (moins polaire, donc moins chaude) directement après sa formation. Dans ces conditions, l'énone désirée a été isolée avec un rendement quasi quantitatif.

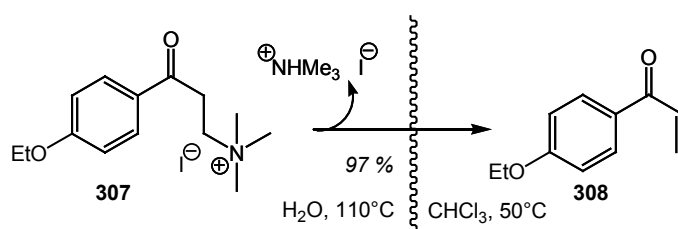


Figure 4-7

¹⁴⁶ Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; Thorn, J. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2456.

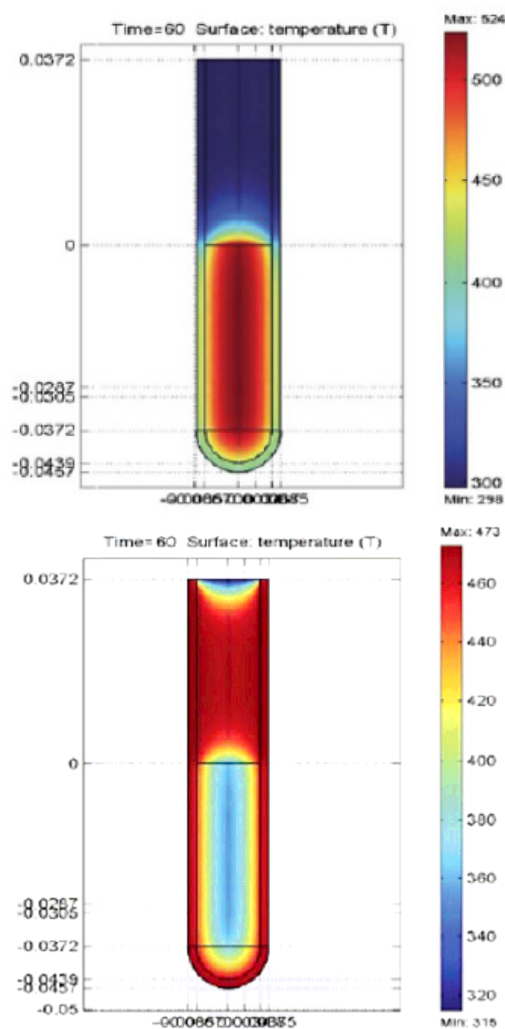


Figure 4-8

Dans l'exemple précédent, on peut remarquer que la phase aqueuse atteint une température de 110°C. L'augmentation de la température d'ébullition lors de l'utilisation de micro-ondes ('superheating') est un phénomène observé pour bon nombre de solvants. Les températures

Chapitre 4 : Fragmentation

d'ébullition de différents solvants dans des conditions classiques et sous micro-ondes sont reprises dans le Tableau 4-2. On peut constater qu'il est possible d'atteindre des températures plus élevées par l'utilisation de micro-ondes.

Entrée	Solvant	Conditions normales	Irradiation micro-ondes	Différence
1	eau	100°C	105°C	5°C
2	1-butanol	117°C	138°C	21°C
3	2-butanol	98°C	127°C	29°C
4	methanol	65°C	84°C	19°C
5	1-pentanol	136°C	157°C	21°C
6	1-heptanol	176°C	208°C	32°C
7	acétone	56°C	89°C	33°C
8	Acétate d'éthyle	77°C	102°C	25°C
9	THF	67°C	103°C	36°C
10	acétonitrile	82°C	120°C	38°C

Tableau 4-2

La Figure 4-9 montre l'évolution de la température en fonction du temps lorsque le méthanol et l'éthanol sont chauffés sous irradiation de micro-ondes (1a et 1b) et sous conditions normales (2a et 2b).¹⁴⁷ Ce graphe permet d'illustrer les deux effets expliqués précédemment. On peut voir qu'après deux minutes, la température d'ébullition est atteinte lors de l'utilisation de micro-ondes alors qu'il faut à peu près huit minutes si

¹⁴⁷ Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033.

l'échantillon est chauffé à l'aide d'un bain d'huile. Remarquons également que la température d'ébullition est plus élevée lorsque le solvant est chauffé par irradiation.

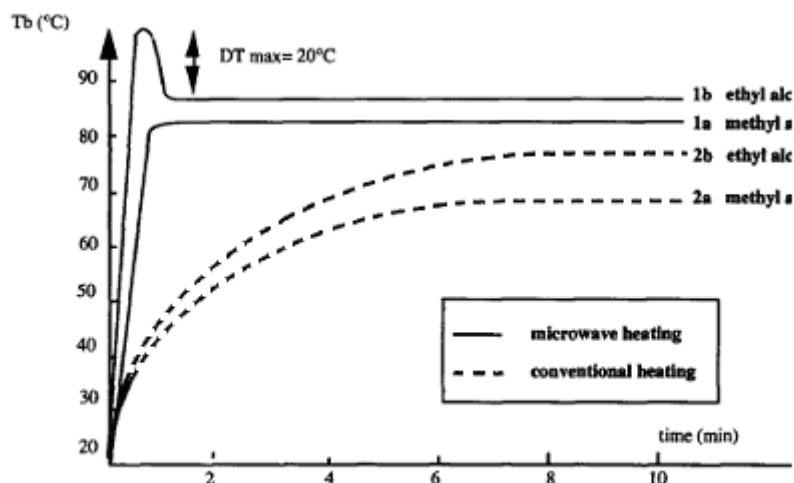


Figure 4-9

Enfin, un effet particulier permet d'expliquer l'augmentation inhabituelle de la vitesse des réactions effectuées sous micro-ondes. Il s'agit de l'inhomogénéité de la température (théorie des 'hot spots').¹⁴⁸ En certains endroits du système réactionnel, la température est beaucoup plus élevée que la température macroscopique, mesurée à l'aide d'un thermomètre. La taille de ces 'hot spots' est estimée à 100 μm .

¹⁴⁸ (a) Stuerger, D.; Gaillard, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5505. (b) Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Chem. Commun.* **1999**, 11, 975. (c) Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Catal. Lett.* **2003**, 88, 33.

✓ *Effets spécifiques*

La participation d'effets spécifiques est beaucoup plus controversée. Loupy propose d'expliquer les augmentations de vitesse observées sous irradiation par une modification des paramètres thermodynamiques de la réaction.^{145a} D'autres auteurs ont également expliqué certains de leurs résultats en invoquant l'intervention d'effets spécifiques au micro-ondes.¹⁴⁹ Toutefois, les différences de réactivité observées par rapport aux conditions réactionnelles classiques ont fréquemment été attribuées à une mauvaise technique de mesure de la température.¹⁵⁰ On peut dire qu'actuellement, il n'y a pas de preuves directes permettant d'affirmer l'existence d'effets spécifiques aux micro-ondes en chimie organique de synthèse.

✓ *Résultats*¹⁵¹

L'irradiation de nos composés bicycliques permettrait d'atteindre des températures élevées en un temps très court et pourrait favoriser la

¹⁴⁹ (a) Sun, W. C.; Guy, P. M.; Jahngen, J. H.; Rossomando, E. F.; Jahngen, E. G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4414. (b) Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363.

¹⁵⁰ (a) Jahngen, E. G. E.; Lentz, R. R.; Pesheck, P. S.; Sackett, P. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3406. (b) Raner, K. D.; Strauss, C. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6231. (c) Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S.; Audhuy, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7099. (d) Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 950. (e) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136.

¹⁵¹ Nous remercions le Prof. Potáček de l'université Masaryk à Brno (République Tchèque) de nous avoir permis d'effectuer ces réactions dans son laboratoire. Un four PROLABO 402 Synthewave (puissance = 300W, fréquence = 2450 MHz) a été utilisé.

réaction de fragmentation. Pour cette étude, nous avons décidé d'utiliser les composés *cis-255c*, *trans-255c* et **287c** (Figure 4-10).

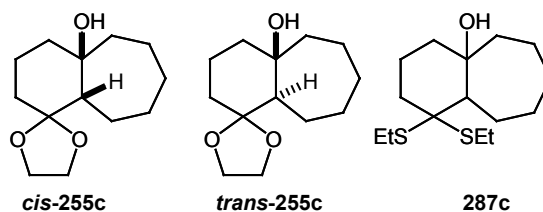
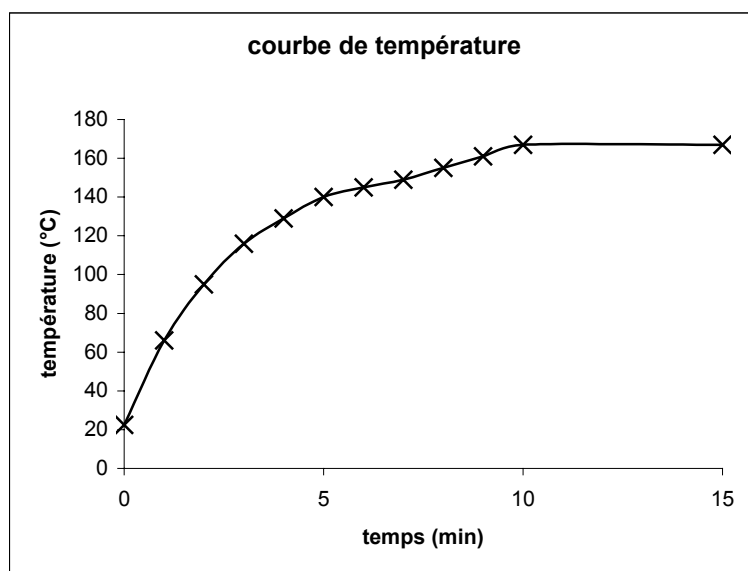


Figure 4-10

Les échantillons ont été irradiés pendant 15 minutes, sous différentes conditions. Une courbe de température typique est présentée dans le Graphique 4-1. On peut voir qu'après 10 minutes, la température maximale a été atteinte. Au cours de cette expérience (irradiation de *trans-255c*, température setup = 250°C), l'échantillon a atteint 167°C.



Graphique 4-1

Les résultats obtenus dans les différentes conditions utilisées sont présentés dans le Tableau 4-3.

Nous avons essayé d'irradier les composés bicycliques purs ou en présence d'une matrice acide ou basique. Nous espérons ainsi favoriser les réaction de fragmentation par catalyse acide ou basique et stabiliser des intermédiaires polaires. Malheureusement, dans tous les cas, seul le produit de départ a été récupéré en fin de réaction. Un temps d'irradiation plus long ou une température plus élevée pourrait peut-être permettre la formation des composés de taille moyenne. Ces quelques essais de fragmentation activée thermiquement n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Nous nous sommes dès lors tourné vers l'utilisation d'autres conditions pour induire la formation des cycles de taille moyenne.

4.3 Fragmentation sous conditions ioniques

De nombreux essais de fragmentation en milieu acide ou basique ont été effectués précédemment dans notre laboratoire. Nous avons donc décidé d'explorer une nouvelle approche. Celle-ci se base sur les travaux de Tsuji qui a montré que les complexes π -allyl palladiens pouvaient former des produits divers selon les conditions employées.¹⁵² Nous nous sommes dès lors proposé d'étudier la réactivité du composé **309** (Figure 4-11). En présence d'un dérivé du palladium (0), le complexe π -allyl **310** pourrait être formé à partir du composé bicyclique **309**. Après fragmentation, l'intermédiaire **311** pourrait être obtenu. Celui-ci, en fonction des conditions expérimentales

¹⁵² Minami, I.; Nisar, M.; Yuhara, M.; Shimizu, I.; Tsuji, J. *Synthesis* **1987**, 992.

Entrée	Réactif	Conditions	Temps d'irradiation	Temp. setup	Temp. Après 10 min	Résultat
1	<i>trans</i> -255c	pur	15 min	200°C	113°C	Pas de réaction
2	<i>trans</i> -255c	pur	15 min	250°C	167°C	Pas de réaction
3	<i>cis</i> -255c	pur	15 min	250°C	168°C	Pas de réaction
4	<i>cis/trans</i> - 255c	pur	15 min	250°C	166°C	Pas de réaction
5	<i>cis/trans</i> - 255c	+ SiO ₂ (1g/mmol)	15 min	250°C	152°C	Pas de réaction
6	<i>cis/trans</i> - 255c	+ K-10 (1g/mmol)	15 min	250°C	154°C	Pas de réaction
7	<i>cis/trans</i> - 255c	+ KSF (1g/mmol)	15 min	250°C	145°C	Pas de réaction
8	<i>cis/trans</i> - 255c	+ alumine basique (1g/mmol)	15 min	250°C	141°C	Pas de réaction
9	287c	pur	15 min	250°C	140°C	Pas de réaction

Tableau 4-3

Chapitre 4 : Fragmentation

(solvents, additifs,...)¹⁵³, pourrait mener à la formation des cycles de taille moyenne **312** ou **313**.

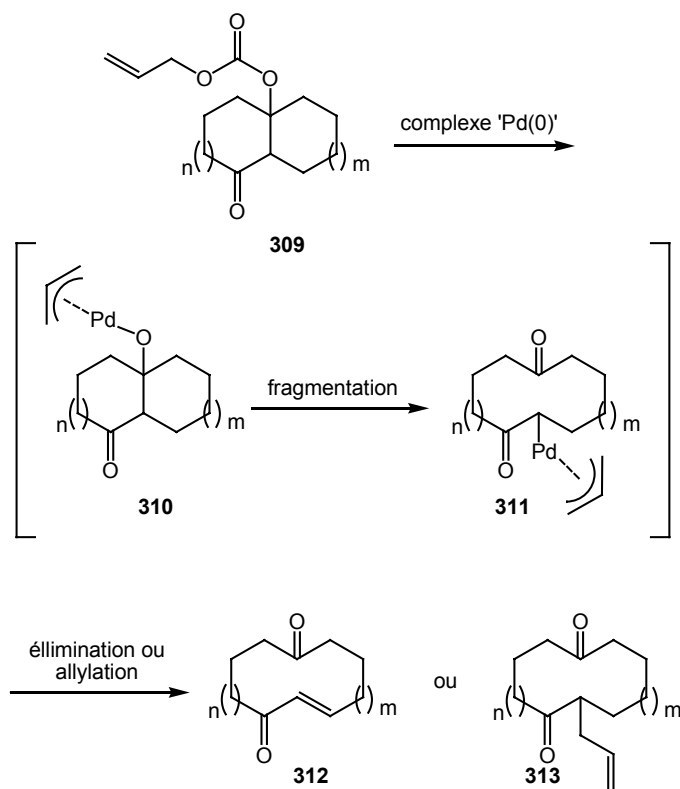


Figure 4-11

La synthèse de **309** est décrite dans la Figure 4-12. A partir de la décaline **255b**, le carbonate **314** peut être formé en présence de chloroformate d'allyle et de BuLi. La déprotection de la fonction cétaie, par

¹⁵³(a) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5635. (b) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5639. (c) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4713. (d) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793. (e) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1797. (f) Minami, I.; Takahashi, K.; Shimizu, I.; Kimura, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2971.

le CAN dans l'acétonitrile, nous a permis d'isoler le composé désiré **309** avec 68% de rendement.

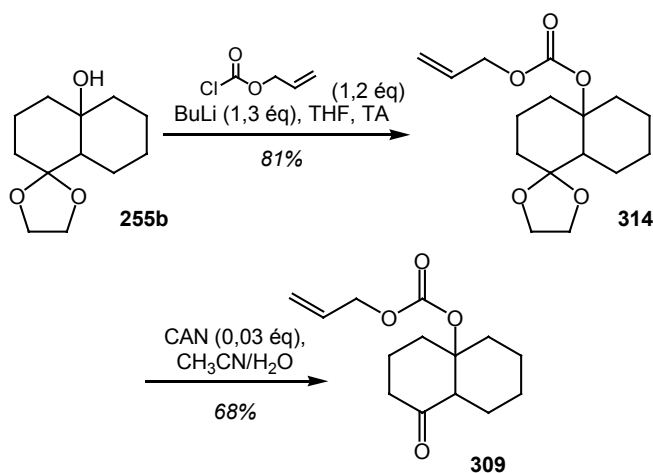


Figure 4-12

Les résultats obtenus pour la fragmentation de **309** sont présentés dans le Tableau 4-4.

Entrée	Conditions	Résultat
1	Pd(OAc) ₂ (0,1 éq), dppe, (0,1 éq), CH ₃ CN	Formation de 292b
2	Pd(OAc) ₂ (0,1 éq), dppe (0,1 éq), THF	Formation de 292b
3	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq), THF	Formation de 292b

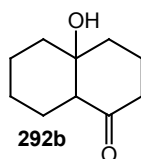


Tableau 4-4

Nous avons utilisé deux systèmes catalytiques. Le premier est basé sur l'utilisation de Pd(II) et de phosphine (entrées 1 et 2) et le deuxième

implique directement le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (entrée 3). Malheureusement, aucun des produits de fragmentation possibles (produit d'allylation ou énone) n'a été observé dans les conditions que nous avons employées. Nous avons récupéré dans tous les cas le produit de déprotection **292b** avec des rendements supérieurs à 90%.

4.4 Fragmentation sous conditions radicalaires

Nous allons classer ce type de fragmentation en deux catégories. La première catégorie fait intervenir des précurseurs isolables de radicaux oxygénés (type 1) tandis que dans la deuxième, le radical est formé *in situ*, directement à partir de l'alcool (type 3).¹⁵⁴

4.4.1 Précurseurs de type 1

Il est possible de former des radicaux oxygénés par rupture homolytique d'une liaison O-NO.¹⁵⁵ Nous avons synthétisé le nitrite **315** à partir de l'alcool correspondant en le traitant par 10 équivalents de BF_4NO en présence de pyridine (Figure 4-13).¹⁵⁶

¹⁵⁴ Voir paragraphe 2.2.3

¹⁵⁵ (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640. (b) Akhtar, M.; Barton, D. H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1528. (c) Akhtar, M.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 265.

¹⁵⁶ Olah, G.; Noszko, L.; Kuhn, I.; Szelke, M. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2374.

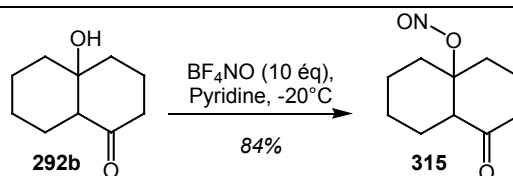


Figure 4-13

Dans ces conditions, le composé **315** a été obtenu avec un rendement de 84% (rendement RMN). Etant donné l'instabilité de ce produit, nous ne l'avons pas purifié. L'apparition d'un signal à 87,4 ppm dans le spectre RMN- ^{13}C nous permet de confirmer sa formation. Le mécanisme proposé pour la réaction de fragmentation est décrit dans la Figure 4-14.

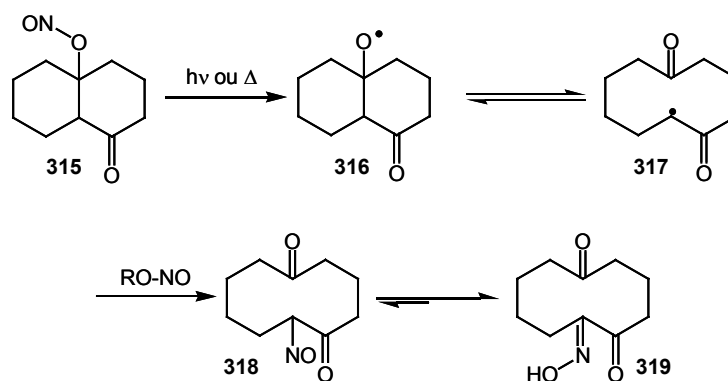


Figure 4-14

Après formation du radical oxygéné par rupture de la liaison O-NO, le cycle de taille moyenne pourrait être obtenu par fragmentation. Le radical carboné ainsi formé pourrait réagir avec une nouvelle molécule **315** et former ainsi le cycle de taille moyenne **318** et un nouveau radical **316**. La

Chapitre 4 : Fragmentation

fonction nitroso est peu stable¹⁵⁷ et tautomérise rapidement en l'oxime **319**. Les conditions que nous avons utilisées pour cette réaction de fragmentation sont présentées dans le Tableau 4-5.

Entrée	Solvant	Conc.	Activation	Résultat
1	Benzène	5.10 ⁻³ M	h ν (UV) ¹⁵⁸	Formation de 292b
2	Hexane	5.10 ⁻³ M	h ν (UV) ¹⁵⁸	Formation de 292b
3	Benzène	0,15 M	AIBN (0,1 éq), Δ	Formation de 292b

Tableau 4-5

Nous avons essayé de provoquer la rupture homolytique du lien O-NO par photochimie (dans le benzène ou dans l'hexane) et par activation thermique en présence d'AIBN. Le seul produit que nous avons obtenu et qui résulte de la perte de NO est l'alcool **292b**.

Une deuxième possibilité pour générer un radical alcoxy implique l'utilisation d'un composé soufré tel que **320** (Figure 4-15).¹⁵⁹ Les différentes conditions de synthèse de **320** sont présentées dans le Tableau 4-6.

¹⁵⁷ (a) Witanowski, M.; Stefaniak, L.; Januszewski, H.; Szymanski, S.; Webb, G. A. *Tetrahedron* **1973**, 29, 2833. (b) Masuda, S.; Minagawa, K. *Prog. Polym. Sci.* **1996**, 21, 557.

¹⁵⁸ Nous avons utilisé une lampe à pression élevée de mercure. Pour plus de renseignement à propos de cette lampe, voir le paragraphe 4.5.2

¹⁵⁹ Beckwith, A. L. J.; Hay, B. P.; Williams, G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1202. (b) Pasto, D. J.; Cottard, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4303.

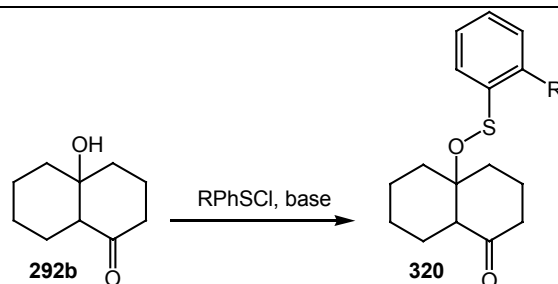


Figure 4-15

Entrée	R	RPhSCl	base	solvant	320
1	H	2 éq.	BuLi (1,1 éq)	THF	0%
2	NO ₂	1,2 éq	BuLi (1,1 éq)	THF	30%
3	NO ₂	1,1 éq	Et ₃ N (2,9 éq),	DCM	60%

Tableau 4-6

L'utilisation d'une base forte comme le BuLi ne semble pas être la meilleure solution pour effectuer cette transformation. Par contre, lorsqu'on emploie de la triéthylamine¹⁶⁰, le rendement atteint 60%. Comme pour le composé **315**, nous n'avons pas isolé le dérivé soufré **320**. Nous avons observé l'apparition d'un signal caractéristique à 87,4 ppm dans le spectre RMN-¹³C. Après élimination de la triéthylamine par distillation azéotropique, nous avons directement engagé le brut réactionnel dans l'étape suivante (Figure 4-16, Tableau 4-7).

¹⁶⁰ Hartung, J.; Gallou, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6706.

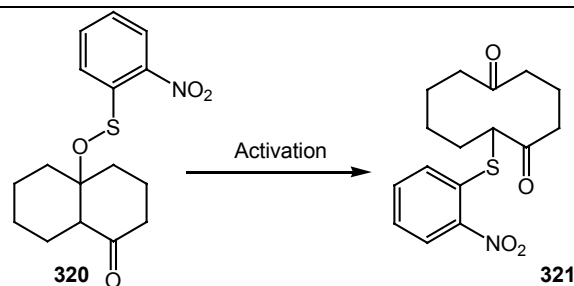


Figure 4-16

Entrée	Conditions	Résultats
1	Benzène, TA, $h\nu$ (UV) ¹⁵⁸	Traces de 321 + 50% de 320
2	Benzène, Δ , AIBN, Bu ₆ Sn ₂	dégradation
3	Benzène, TA, Bu ₆ Sn ₂ , $h\nu$ (UV) ¹⁵⁸	Traces de 321 + 50% de 320

Tableau 4-7

Nous avons d'abord décidé d'effectuer la réaction de fragmentation par photochimie (entrée 1). Après 10 jours d'irradiation, nous n'avons observé que des traces de produit fragmenté. Seul 50% du produit de départ ont pu être récupérés. Afin d'augmenter la vitesse de fragmentation et de diminuer la dégradation de **320**, nous avons décidé d'utiliser du Bu₆Sn₂ comme additif.¹⁶¹ Malheureusement, le produit **321** n'a pas été observé sous activation thermique (entrée 2). Il n'a été détecté qu'en traces sous activation photochimique (entrée 3).

Etant donné le peu de réactivité du composé soufré **320**, nous nous sommes tournés vers son dérivé sélénié **322** (Figure 4-17). Celui-ci devrait être plus réactif, favoriser la formation du radical oxygéné et donc accélérer la réaction de fragmentation. Les conditions testées pour sa synthèse sont présentées dans le Tableau 4-8.

¹⁶¹ Petrovic, G.; Cekovic, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 627.

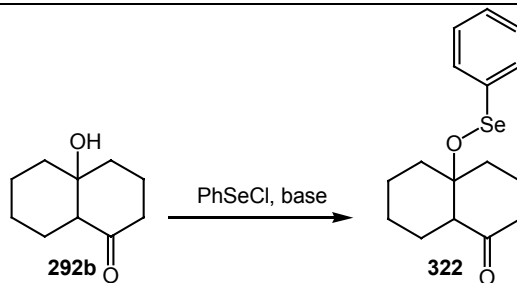


Figure 4-17

Entrée	PhSeCl	Base	solvant	322
1	1,1 éq	BuLi (1 éq)	THF	0%
2	1,1 éq	BuLi (1 éq)	DCM	0%
3	1,1 éq	Et ₃ N (2,9 éq),	DCM	0%

Tableau 4-8

Hélas, l'intermédiaire **322** n'a jamais été observé, même en utilisant la Et₃N comme base. Ceci peut être dû à l'encombrement stérique trop important du sélénium et de l'alcool tertiaire.

Au vu de ces résultats infructueux, nous nous sommes tournés vers la synthèse des radicaux oxygénés *in situ* (type 3).

4.4.2 Précurseur de type 3

Le tétraacétate de plomb permet la formation directe d'un radical oxygéné à partir de l'alcool correspondant.¹⁶² Nous pourrions ainsi obtenir,

¹⁶² (a) Mihailovic, M. L.; Lorenc, L.; Gasic, M.; Rogic, M.; Melera, A.; Stefanovic, M. *Tetrahedron* **1966**, 22, 2345-2358. (b) Suginome, H.; Umeda, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4571.

directement, le cycle de taille moyenne substitué **323b** (Figure 4-18). Les conditions que nous avons utilisées sont décrites dans le Tableau 4-9.

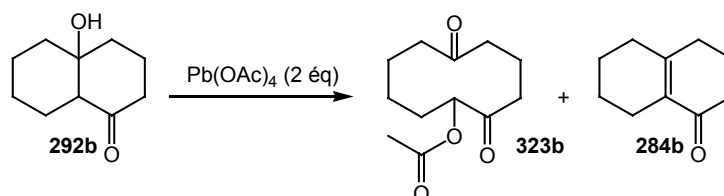


Figure 4-18

Le problème principal que nous avons rencontré lors de cette réaction a été la formation de l'énone **284b**. Afin de diminuer la quantité de **284b**, nous avons recristallisé le tétraacétate de plomb dans l'acide acétique glacial. Nous l'avons ensuite séché sur du P_2O_5 et du KOH pendant au minimum 24 h afin d'éliminer toutes traces d'eau ou d'acide. Tous les résultats présentés dans le Tableau 4-9 ont été effectués avec ce $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ purifié.

La concentration ne semble pas avoir une grande importance (entrées 2-4 et entrées 5-7). Le solvant par contre semble influencer le rendement de cette réaction. Lors de l'utilisation du benzène au reflux (entrée 1), nous avons isolé 48% de cycle à 10 chaînons **323b**. Par contre, lorsque la réaction est effectuée dans le toluène (entrées 2-4), le produit **323b** devient minoritaire et de nombreux produits de dégradation sont obtenus. Ceci peut être dû à la différence de température d'ébullition de ces deux solvants.

La réaction de fragmentation n'est pas initiée par photochimie. Différentes concentrations (entrées 5-7) ainsi que différentes longueurs d'ondes (entrée 8) ont été testées, mais le cycle fonctionnalisé **323b** n'a pas été observé.

Entrée	Solvant	Conc.	Température	Temps	Initiateur	Résultat
1	benzène	0,08M	reflux	7 j	-	48 % de 323b + 50% de 284b
2	toluène	1M	reflux	7 j	-	dégradation
3	toluène	0,5M	reflux	7j	-	10 % de 323b + 10 % de 284b
4	toluène	0,25	reflux	7 j	-	10 % de 323b + 10 % de 284b
5	benzène	6.10 ⁻³ M	TA	10 j	h ν (visible)	74 % de 284b
6	benzène	12.10 ⁻³ M	TA	10 j	h ν (visible)	74 % de 284b
7	benzène	24.10 ⁻³ M	TA	10 j	h ν (visible)	74 % de 284b
8	benzène	30.10 ⁻³ M	TA	14 j	h ν (UV)	Pas de réaction
9	benzène	0,3M	reflux	24 h	AIBN (0,1 éq)	45 % de 323b + 45% de 284b

Tableau 4-9

L'utilisation d'AIBN permet d'augmenter la vitesse de la réaction (entrée 9). En présence de 0,1 équivalent de cet initiateur radicalaire, 45% de cycle **323b** ont été obtenus après 24 heures. L'énone **284b** est malheureusement également formée avec 40% de rendement.

Encouragés par ces résultats, nous avons décidé de synthétiser le cycle à 11 chaînons correspondant (Figure 4-19).

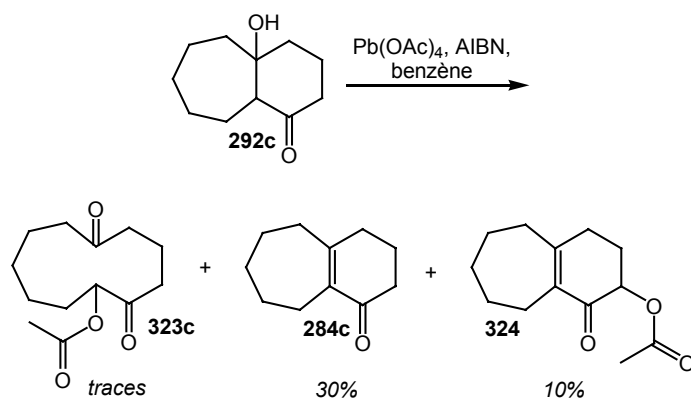


Figure 4-19

Malheureusement, le cycle de taille moyenne **323c** n'a été obtenu qu'en traces. L'énone **284c** est formée à raison de 30% et nous avons également détecté la présence de l'énone substituée **324** (10%). La fragmentation du bicyclic substitué **325** a également été tentée (Figure 4-20).

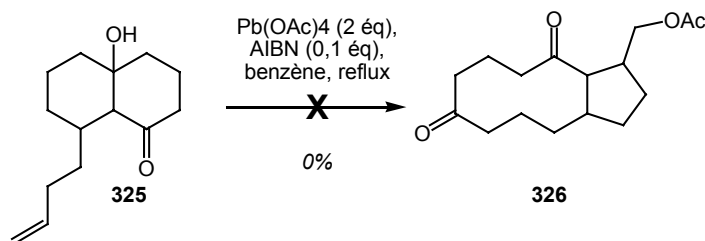


Figure 4-20

Nous espérons obtenir la cyclodécanedione bicyclique **326**. Malheureusement, seuls des produits de dégradation ont été obtenus. L'efficacité de cette réaction de fragmentation semble donc être fortement dépendante de la structure du produit de départ. Le cycle à 10 chaînons **323b** est le seul que nous avons pu isoler par cette méthode. L'utilité de cette approche synthétique apparaît donc fort limitée.

Durant sa thèse de doctorat, A. Ates a montré que les cycles de taille moyenne pouvaient être obtenus par fragmentation en présence d'oxyde de mercure et d'iode avec d'excellents rendements.

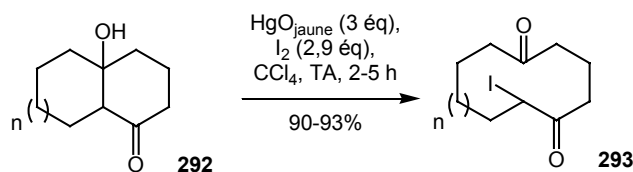


Figure 4-21

L'oxyde de mercure ainsi que le solvant de la réaction sont toxiques, ce qui diminue l'intérêt potentiel de cette transformation. Afin de supprimer ce désavantage, nous avons décidé de synthétiser ces même composés en utilisant des conditions moins toxiques. Le couple IBDA (diacétoxyiodobenzène)/iode est connu dans la littérature comme générateur de radicaux oxygénés à partir des alcools correspondants.¹⁶³ Nous avons donc décidé de vérifier si ces conditions pouvaient remplacer l'oxyde de mercure précédemment utilisé (Figure 4-22).

¹⁶³ Senboku, H.; Takashima, M.; Suzuki, M.; Kobayashi, K.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6125.

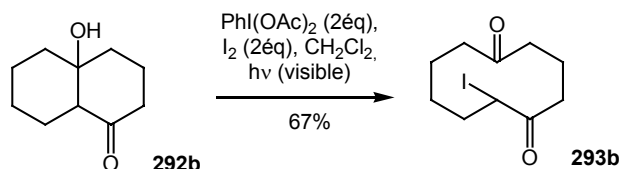
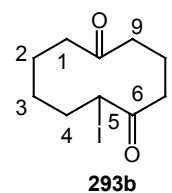


Figure 4-22

La réaction de **292b** avec 2 équivalents de IBDA et 2 équivalents d'iode, a conduit au cycle de taille moyenne **293b** avec un rendement de 67%. La diminution du rendement par rapport à l'utilisation des conditions de la Figure 4-21 est due aux difficultés de purification de **293b**. En effet, ce dérivé se décompose très rapidement sous conditions faiblement acides. Afin d'étudier plus en détail sa réactivités ainsi que sa conformation, nous avons décidé d'effectuer quelques expériences RMN.

4.5 Etudes RMN de la stabilité et de la conformation du cycle 293 ¹⁶⁴

Nous avons examiné la variation du spectre RMN-¹H de **293b** en fonction de la température et du solvant. La première expérience a été effectuée dans le CDCl₃. Les spectres enregistrés en fonction de la variation de la température sont présentés dans la Figure 4-23.



¹⁶⁴ Nous remercions le Prof. A Schanck, le Dr. D. Chapon et J. Pospisil pour les expériences RMN.

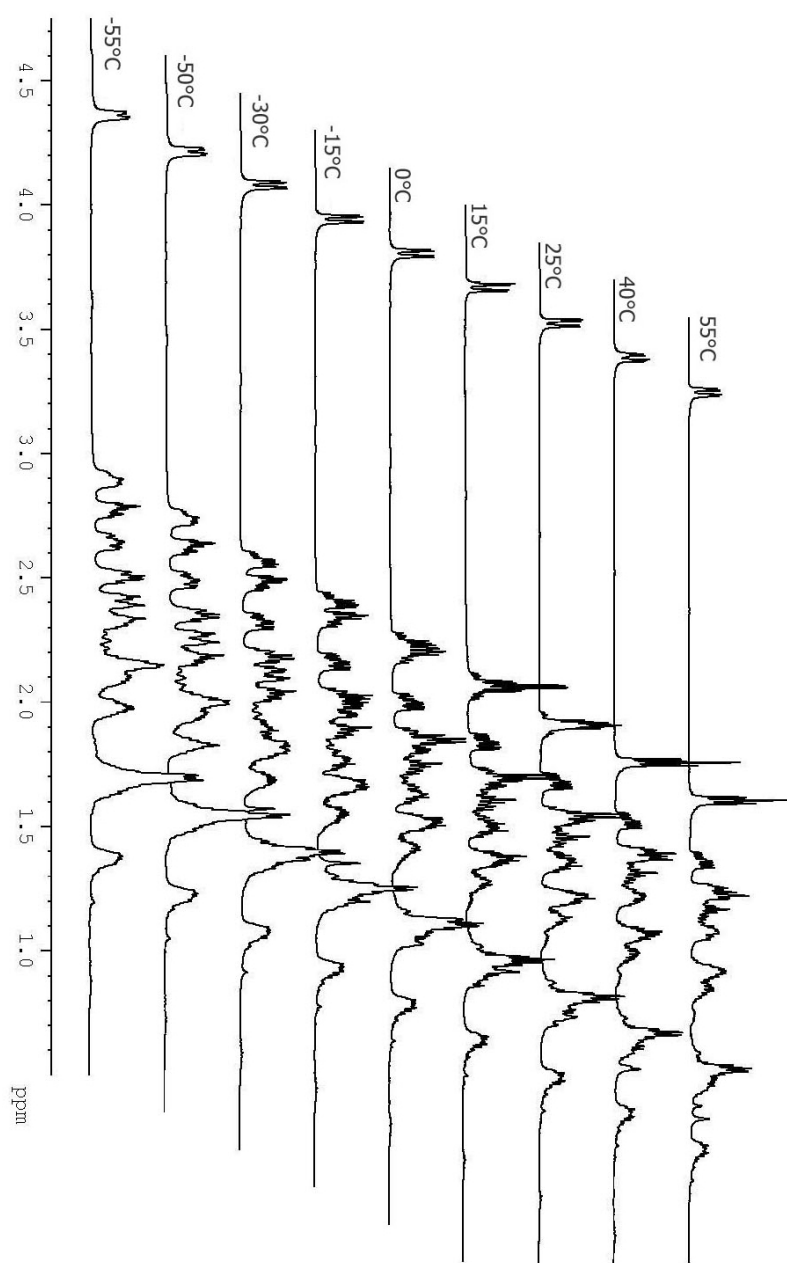


Figure 4-23

On peut remarquer que la molécule est beaucoup plus flexible à 55°C qu'elle ne l'est à -55°C. Ceci est particulièrement visible pour les hydrogènes du carbone 9 (à 2,8 ppm) (Figure 4-25). Ces deux hydrogènes ont un déplacement chimique différent à basse température. Ils possèdent une structure fine élaborée et se séparent en deux multiplets (voir par exemple à -15°C, H-9, ddd, $J = 4,6$ Hz, $J = 8,6$ Hz, $J = 10,8$ Hz et H-9', ddd, $J = 5,2$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 10,8$ Hz). Lorsque la température augmente, les deux multiplets coalescent pour finalement apparaître sous forme de triplet (voir par exemple à 40°C, H-9 et H-9', t, $J = 6,4$ Hz). On peut dire qu'à cette température, les deux hydrogènes du carbone 9 ainsi que les deux hydrogènes du carbone adjacent (H-8 et H-8') deviennent équivalents.

Un autre effet important est un élargissement général des pics lorsque la température est très basse. Ceci est dû à une augmentation de la viscosité du solvant (le chloroforme a un point de fusion de -64°C). Nous pouvons, par exemple, observer cet effet pour l'hydrogène localisé sur le carbone 5 (à -55°C, dd, $J = 3,7$ Hz et $J = 10,5$ Hz ; à 55°C, dd, $J = 3,7$ Hz et $J = 11,4$ Hz, Figure 4-24).

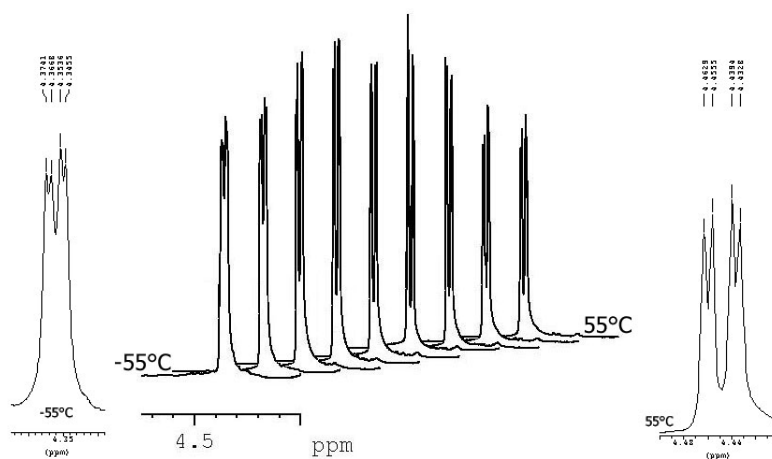


Figure 4-24

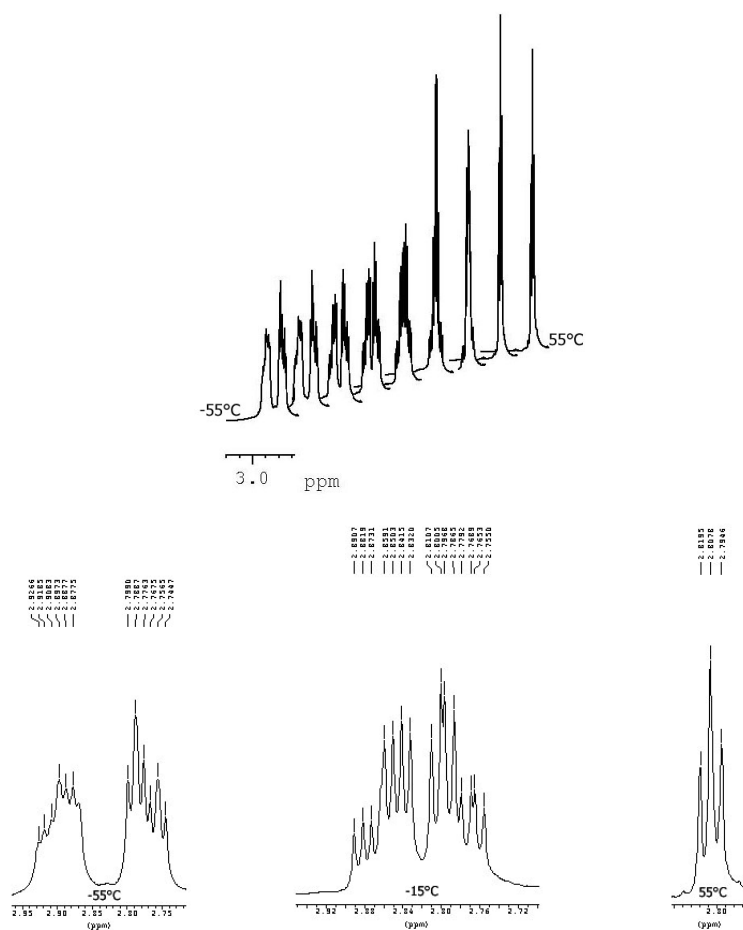


Figure 4-25

Nous avons ensuite décidé d'effectuer la même étude dans des solvants peu polaires. Nous avons choisi le toluène (Figure 4-26). Dans ce cas, nous pouvons augmenter la température jusqu'à 100°C.

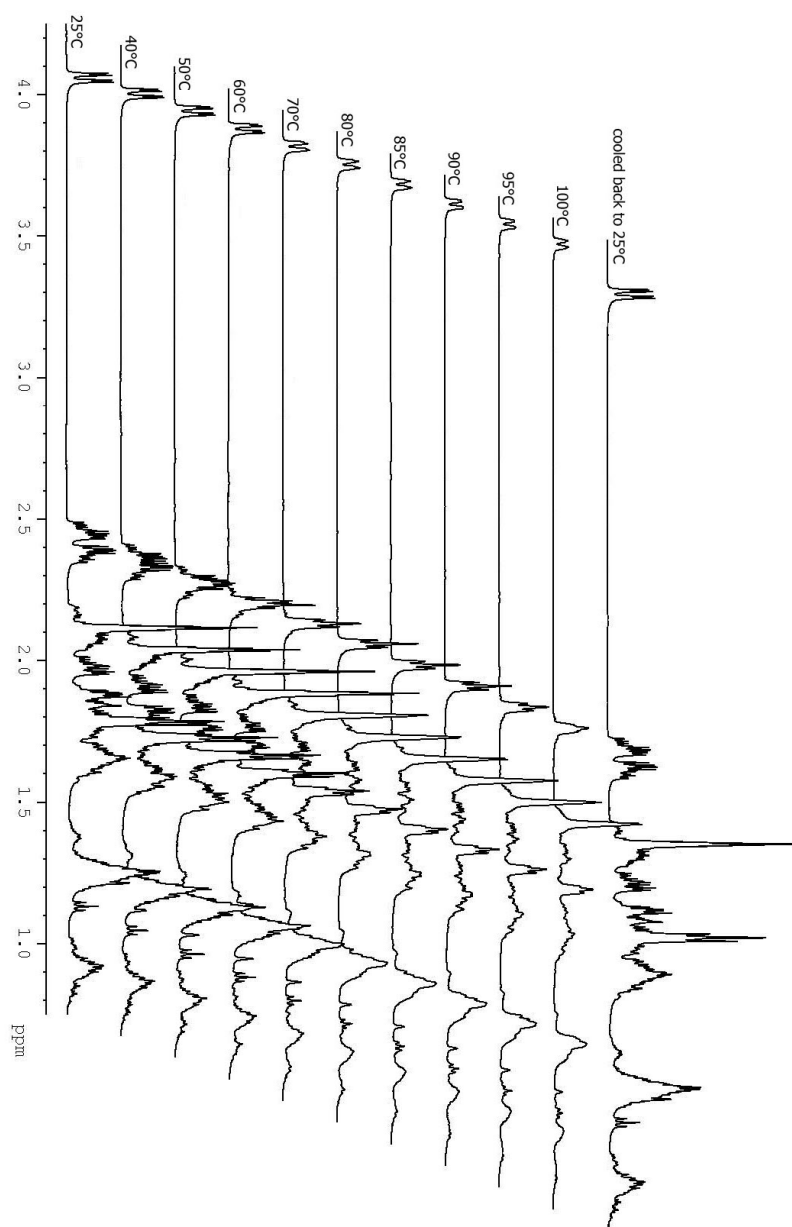


Figure 4-26

Comme pour les résultats obtenus dans le CDCl_3 , on peut constater que la molécule devient de plus en plus flexible lorsque la température augmente (Figure 4-27).

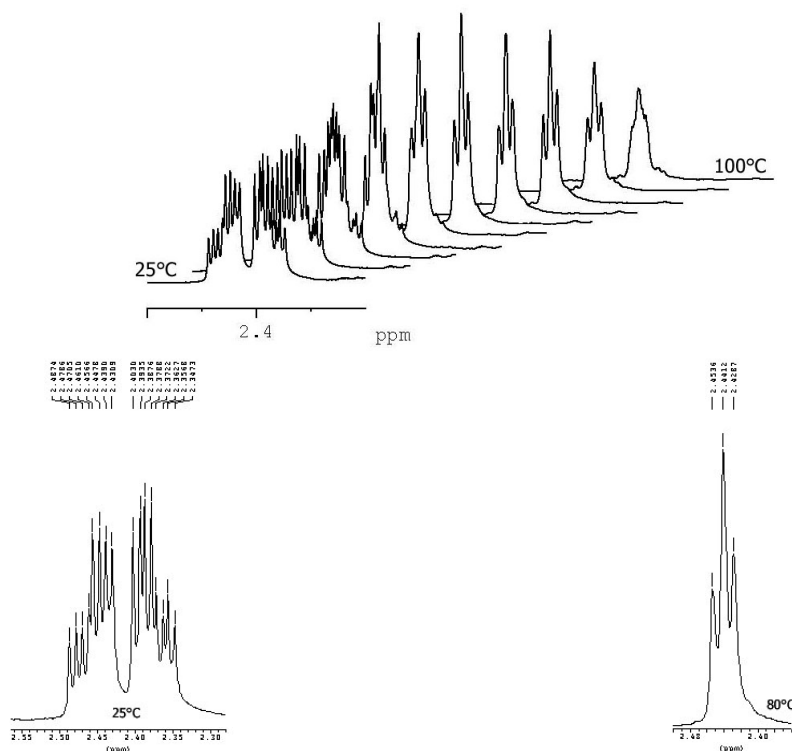


Figure 4-27

A 25°C , les hydrogènes placés sur le carbone 9 apparaissent sous forme de deux multiplets distincts (H-9, ddd, $J = 4,6 \text{ Hz}$, $J = 8,6 \text{ Hz}$, $J = 15,6 \text{ Hz}$ et H-9', ddd, $J = 5,0 \text{ Hz}$, $J = 7,4 \text{ Hz}$, $J = 15,8 \text{ Hz}$). A partir de 80°C , il ne forment plus qu'un triplet apparent (H-9 et H-9', t, $J = 6,3 \text{ Hz}$). La molécule semble plus rigide que dans le CDCl_3 , à températures équivalentes.

On observe également un élargissement des pics lorsque la température augmente (Figure 4-28, H-5, dd, à 25°C , $J = 3,3 \text{ Hz}$ et $J = 11,8 \text{ Hz}$).

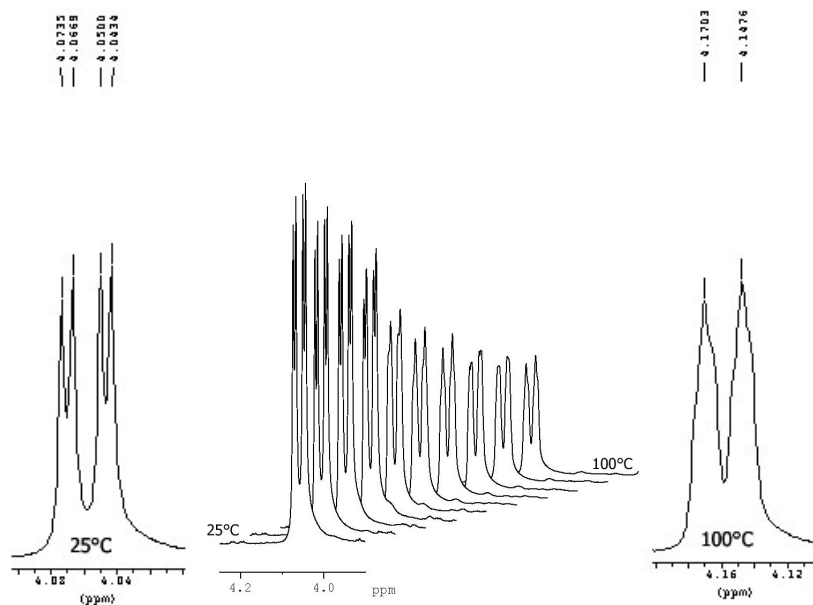


Figure 4-28

Ceci montre également l'augmentation de flexibilité avec la température. Le dernier solvant que nous avons utilisé est le DMSO (Figure 4-29).

Dans ce cas, l'effet de température n'est plus aussi marqué que dans les cas du CDCl_3 et du toluène. Le spectre ne subit pas de modifications majeures jusqu'à 60°C (Figure 4-30). A partir de 70°C , on observe une dégradation très importante du produit de départ. Après refroidissement à 25°C , le spectre RMN montre qu'il ne reste plus de cycle de taille moyenne. La solution est devenue rose foncée indiquant la formation d'iode.

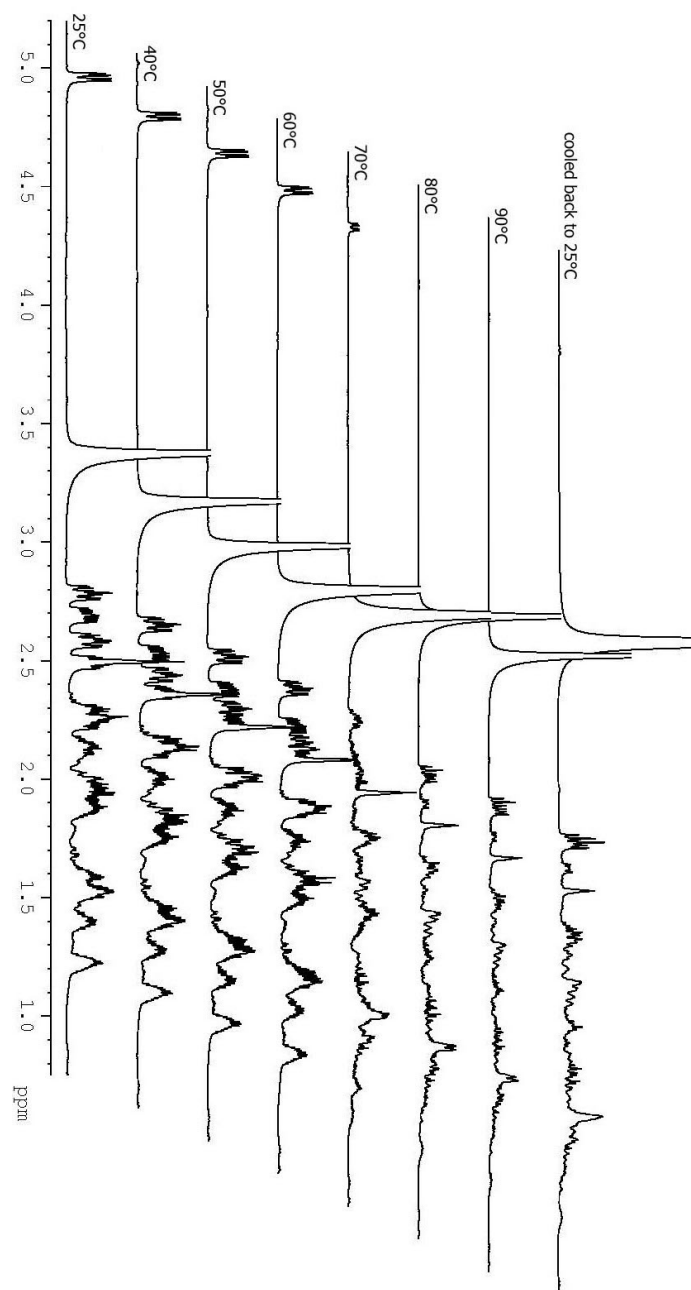


Figure 4-29

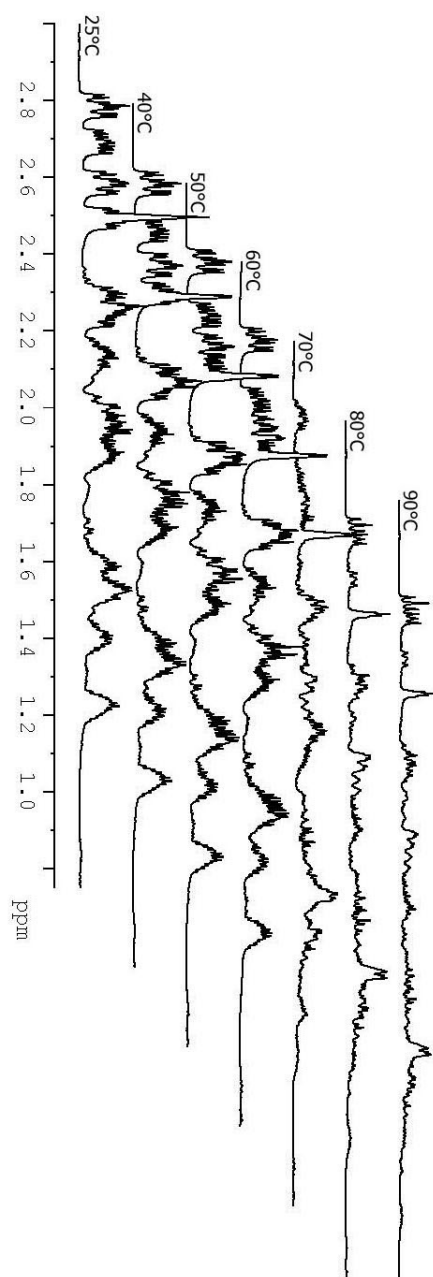
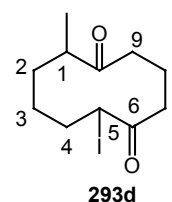


Figure 4-30

Par comparaison, nous avons augmenté la température jusqu'à 100°C dans le toluène (Figure 4-26). Après refroidissement, nous avons obtenu une solution totalement incolore. Le spectre RMN- H^1 mesuré à ce moment montre que le composé **293b** n'est pas dégradé. Il semble donc que **293b** soit relativement stable dans des solvants apolaires mais se dégrade rapidement dans des solvants plus polaires.

Nous avons décidé d'effectuer les mêmes expériences avec le cycle de taille moyenne **293d**, substitué par un groupement méthyle, afin de les comparer avec ceux obtenus pour **293b**. Nous avons décidé de ne pas utiliser le DMSO afin d'éviter la dégradation de **293d**.



Les résultats obtenus dans le $CDCl_3$ sont présentés dans la Figure 4-31.

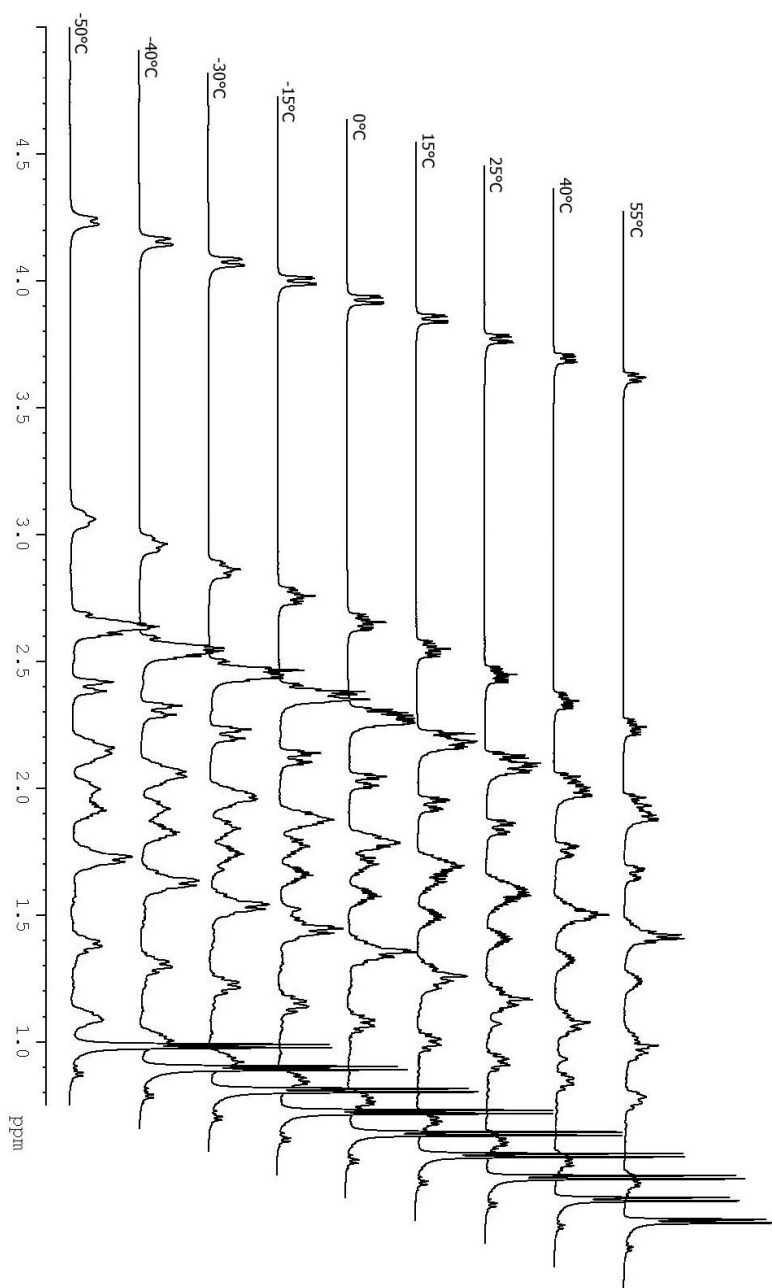


Figure 4-31

On peut voir que la présence du groupement méthyle rigidifie partiellement la structure du cycle de taille moyenne. Par exemple, les deux hydrogènes placés sur le carbone 9 apparaissent respectivement à 2,75 ppm et à 3,05 ppm à 25°C. Le multiplet observé à 2,75 ppm résulte de la superposition du signal d'un des hydrogènes de C-9 et d'un hydrogène de C-7. Si le déplacement des deux protons H-9 et H-9' se rapproche légèrement avec la température, on peut dire que cette partie de la molécule semble nettement moins flexible que dans **293b**. Nous observons également l'effet d'élargissement des pics à basse température du à l'augmentation de viscosité du solvant (Figure 4-32).

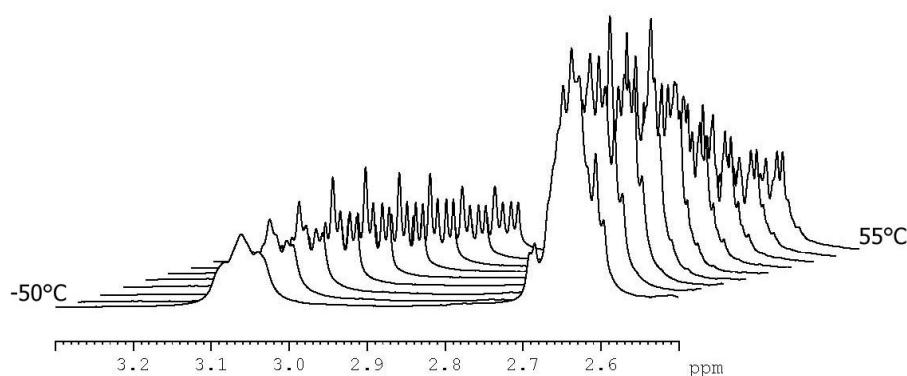


Figure 4-32

Examinons maintenant le comportement de l'hydrogène positionné au pied de l'atome d'iode (H-5, Figure 4-33).

le carbone adjacent (H-4 et H-4', Figure 4-34 et Figure 4-35), on peut observer le même type d'évolution. Les hydrogènes H-4 et H-4' forment deux multiplets centrés à 2,00 et 2,15 ppm respectivement, à -50°C . Lorsque la température augmente, ils se rapprochent pour former un quadruplet apparent à 55°C .

Ces observations nous permettent de penser que cette deuxième partie de molécule est plus flexible que lorsque le groupement méthyle n'est pas présent.

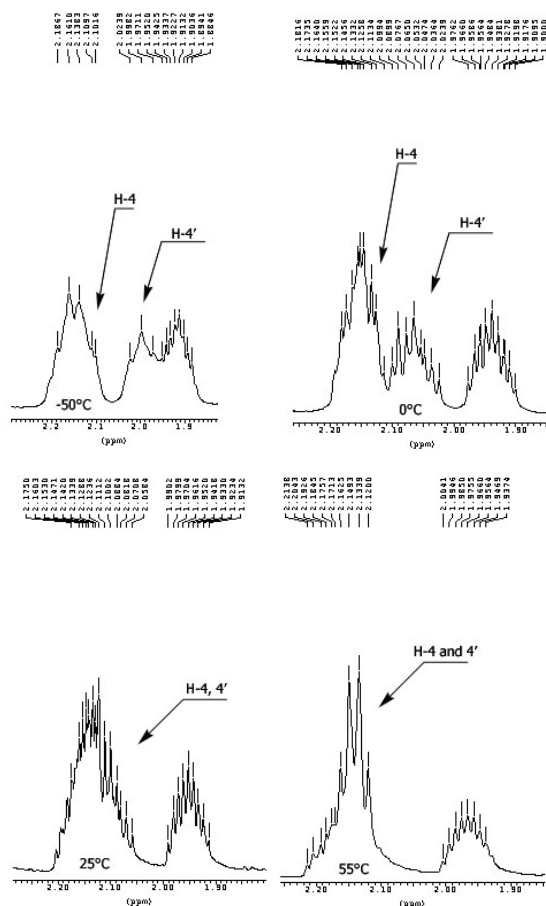


Figure 4-34

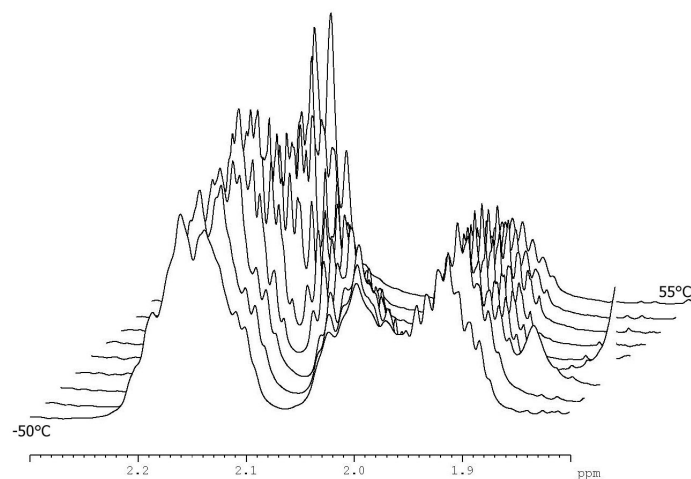


Figure 4-35

La même étude a été effectuée dans le toluène (Figure 4-36). Comme pour **293b**, on peut dire que le cycle de taille moyenne **293d** semble beaucoup moins flexible dans le toluène que dans le CDCl_3 . Reprenons à nouveau les hydrogènes placés sur le carbone 9 (Figure 4-37). Le changement de solvant permet de mieux observer le signal des deux atomes concernés. En effet, les hydrogènes du carbone 7 se trouvent maintenant respectivement à 2,1 et 1,9 ppm.

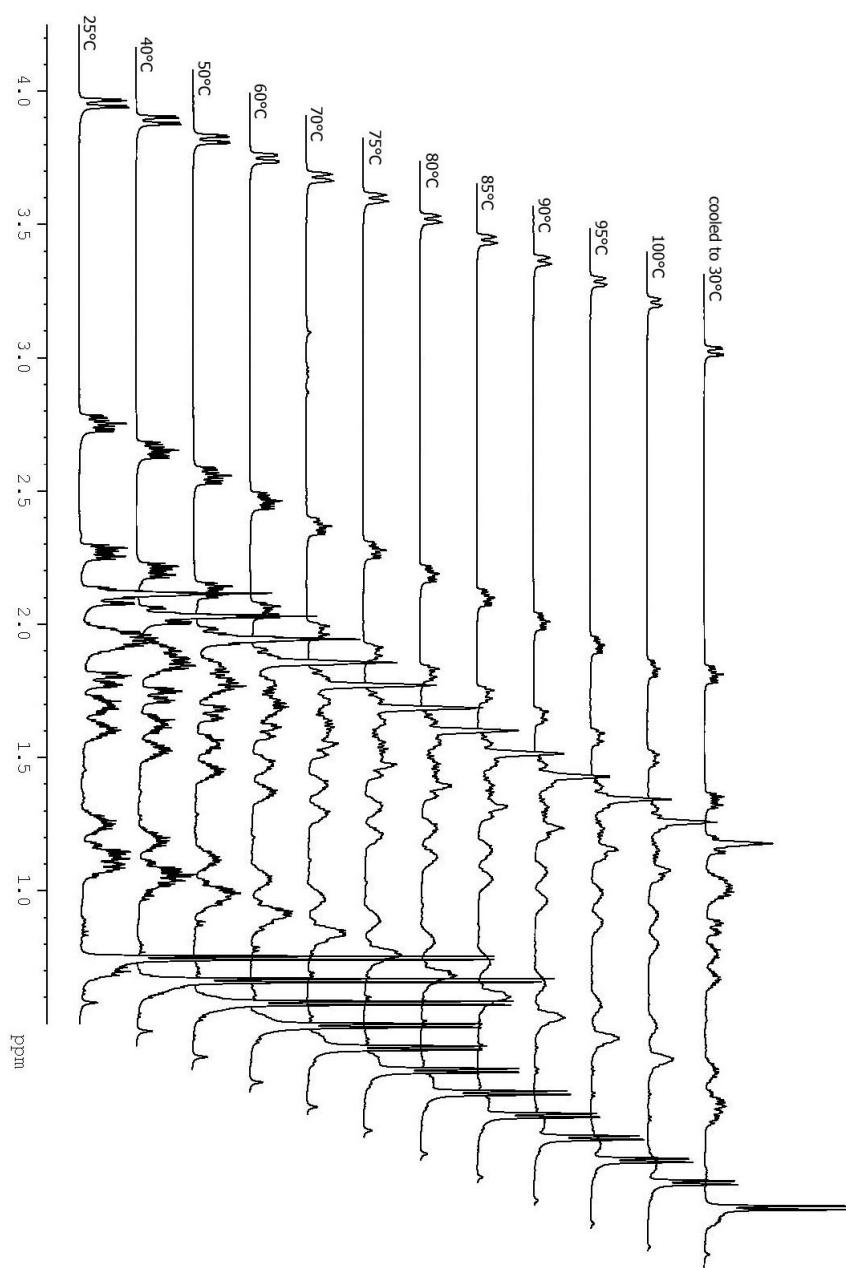


Figure 4-36

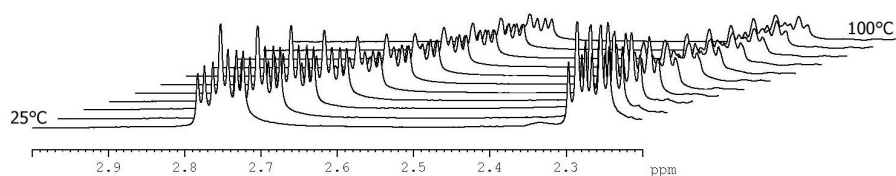


Figure 4-37

On peut observer que la température n'a pas un effet très important sur le spectre obtenu. La conformation de la molécule ne semble donc pas être influencée de manière importante par la température. La même conclusion peut être tirée de l'analyse des signaux de l'hydrogène du carbone C-5 (Figure 4-38, à 25°C, H-5, dd, $J = 3,1$ Hz et $J = 12,3$ Hz et à 100°C, H-5, dd, $J = 2,8$ Hz et $J = 11,9$ Hz).

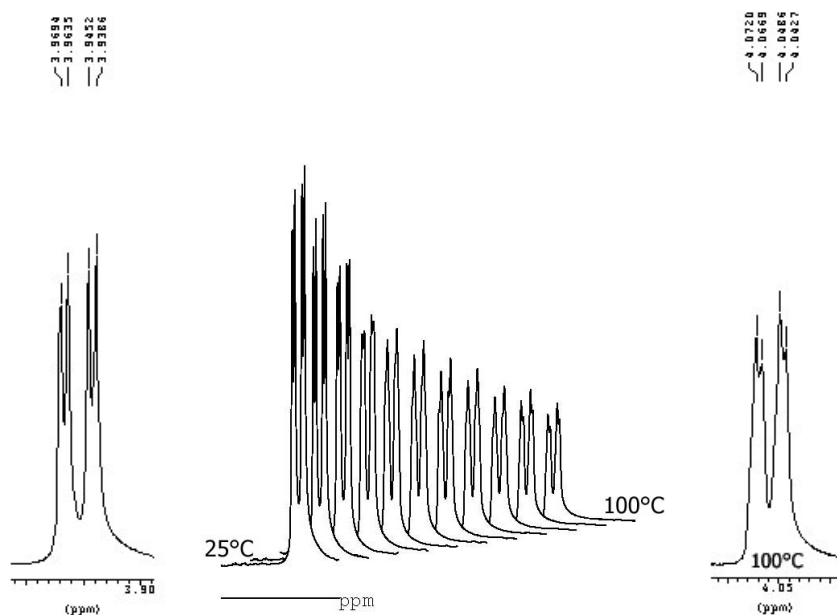


Figure 4-38

Une dernière information fournie par ces analyses est à nouveau l'étonnante stabilité de ces α -iodocétones dans le toluène. Après avoir atteint 100°C, la solution a été refroidie. Le spectre obtenu (Figure 4-36) est identique à celui enregistré au départ. Le cycle **293d** n'a pas été dégradé à la température relativement élevée que nous avons utilisée.

Pour finir, nous avons étudié la conformation de cette molécule en solution dans le CDCl_3 et le toluène en étudiant les différentes interactions nOe (2D-Noesy). Les résultats obtenus dans ces deux solvants sont semblables et sont résumés dans la Figure 4-39.

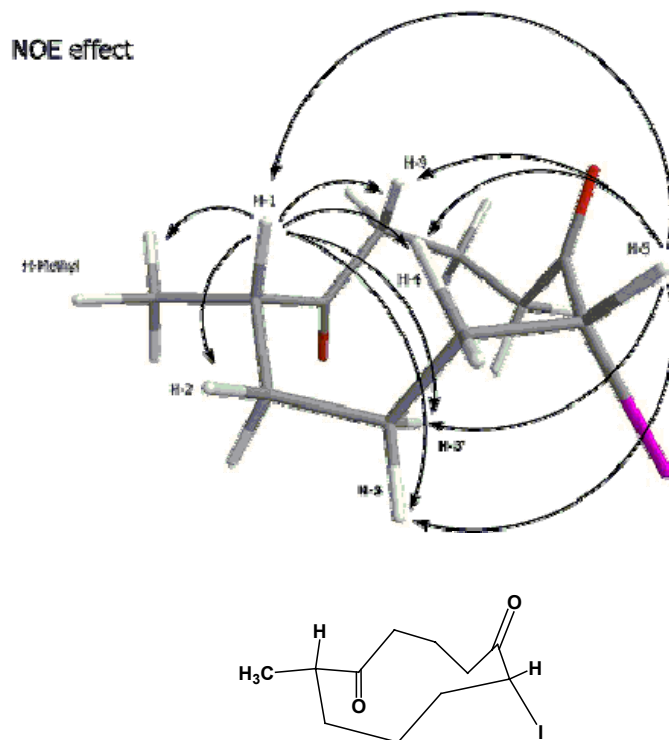


Figure 4-39

Les deux groupements carbonyles sont positionnés de manière antipériplanaire. L'atome d'iode se trouve en position pseudo équatoriale par

rapport au cycle de taille moyenne et en position orthogonale par rapport au carbonyle adjacent.

Lors de la formation de **293d**, un seul diastéréoisomère est obtenu après fragmentation (Figure 4-40). L'interaction nOe observée entre les hydrogènes H-5 et H-1 nous a permis de déterminer la stéréochimie du cycle obtenu.

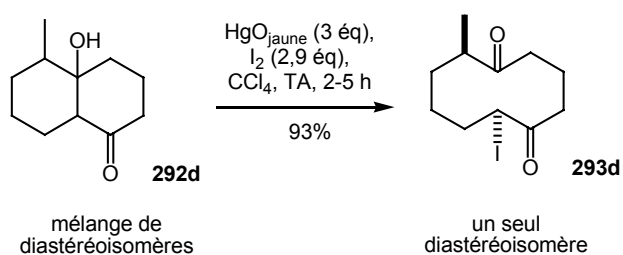


Figure 4-40

4.6 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons présenté quelques essais de fragmentation que nous avons effectués sur nos systèmes bicycliques. Des résultats positifs ont été obtenus lors de l'utilisation de précurseurs radicalaires de type 3. Nous avons ainsi synthétisé des cycles de taille moyenne substitués par un groupement acétoxy ou par un atome d'iode.

Nous avons montré que l'utilisation de $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$ pouvait remplacer le couple $\text{I}_2/\text{HgO}_{\text{jaune}}$ utilisé précédemment. Nous avons également effectué une étude RMN approfondie afin d'obtenir des informations quant à la structure et la stabilité des cycles de taille moyenne.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons les résultats obtenus lors des essais de fonctionnalisation des α -iodocétones obtenues par fragmentation.