
CHIMIE ORGANIQUE
HÉTÉROCYCLIQUE
COR 706

PROFESSEUR GUILLAUME BÉLANGER

Département de chimie
Faculté des sciences
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Automne 2018

La reproduction à des fins non commerciales de ce matériel est permise

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	I
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
PLAN DE COURS	1
<i>P.1 OBJECTIFS.....</i>	<i>1</i>
<i>P.2 PLAN DE COURS.....</i>	<i>1</i>
<i>P.3 ÉVALUATIONS</i>	<i>1</i>
<i>RÈGLEMENT FACULTAIRE RELATIF AU PLAGIAT.....</i>	<i>2</i>
CHAPITRE 1 : HISTOIRE DE LA CHIMIE ORGANIQUE HÉTÉROCYCLIQUE	3
<i>1.1 LES ORIGINES DU TERME «ALCALOÏDE».....</i>	<i>3</i>
<i>1.2 SOURCES BIOLOGIQUES DES ALCALOÏDES.....</i>	<i>5</i>
<i>1.3 EXTRACTION, SÉPARATION ET IDENTIFICATION.....</i>	<i>5</i>
<i>1.4 HISTORIQUE ET QUELQUES DATES IMPORTANTES.....</i>	<i>8</i>
CHAPITRE 2 : NOMENCLATURE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES	11
<i>2.1 RÈGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN.....</i>	<i>11</i>
<i>2.1.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes.....</i>	<i>11</i>
<i>2.1.2 Monocycles à un hétéroatome comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées.....</i>	<i>12</i>
<i>2.1.3 Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome. ...</i>	<i>12</i>
<i>2.1.4 Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.....</i>	<i>13</i>
<i>2.1.5 Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique.....</i>	<i>14</i>
<i>2.1.6 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés.....</i>	<i>16</i>
<i>2.1.7 Hétérocycles identiques liés entre eux.....</i>	<i>17</i>
<i>2.2 NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE «A».....</i>	<i>17</i>
<i>2.3 NOMENCLATURE SPÉCIFIQUE SEMI-SYSTÉMATIQUE OU SEMI-TRIVIALE.....</i>	<i>18</i>
CHAPITRE 3 : MÉTHODES CLASSIQUES DE FABRICATION D'HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES	19
<i>3.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES À CINQ ET SIX MEMBRES.....</i>	<i>19</i>
<i>3.1.1 Hétérocycles à cinq membres.....</i>	<i>19</i>
<i>3.1.2 Hétérocycles à six membres</i>	<i>20</i>
<i>3.1.3 Méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques</i>	<i>22</i>
<i>3.2 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE FURANNES.....</i>	<i>25</i>

3.2.1 Synthèse de Paal-Knorr.....	25
3.2.2 Synthèse de Feist-Benary.....	25
3.2.3 Transformation d'oxazoles.....	25
3.2.4 Réactions de sels de sulfoniums alléniques avec des énolates de composés 1,3-dicarbonylés.....	25
3.2.5 Alkylations directes et indirectes de furannes.....	25
3.2.6 Autres méthodes de synthèse de furannes.....	25
3.2.6.1 Cyclisations radicalaires.....	25
3.2.6.2 Isomérisation d'alcynyl-oxiranes.....	25
3.2.6.3 Cycloaddition [3+2] entre un allénysilane et un ion acylium.....	26
3.2.6.4 Couplage d'iodoaryle avec un allyléther catalysé au palladium.....	26
3.3 LES SIX MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRROLES.....	26
3.3.1 Synthèse de Paal-Knorr.....	26
3.3.2 Synthèse de Knorr.....	26
3.3.3 Condensation d' α -aminocétones avec des composés 1,3-dicarbonylés.....	26
3.3.4 Formation de pyrroles par cycloaddition 1,3-dipolaire.....	26
3.3.5 Synthèse de Hantzsch.....	26
3.3.6 Réaction de N,N-diméthylhydrazones avec des éthers d'énol.....	27
3.4 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'OXAZOLES.....	27
3.4.1 Synthèse de Robinson-Gabriel.....	27
3.4.2 Condensation d' α -hydroxycétones avec des cyanamides.....	27
3.4.3 Réaction de β -cétoisonitriles avec des chlorures d'acyle.....	27
3.4.4 Réaction d' α -diazocétones avec des nitriles.....	27
3.4.5 Oxidation d'oxazolines.....	27
3.5 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOXAZOLES.....	27
3.5.1 Condensation de dérivés d'acides carboxyliques avec des oximes.....	27
3.5.2 Cycloaddition [3+2] entre des oxydes de nitriles et des composés insaturés.....	28
3.5.3 Oximation de composés 1,3-dicarbonylés.....	28
3.5.4 Cyclisation de β -azidovinylcétones.....	28
3.5.5 Cyclisation de cétoximes α,β -insaturés avec des complexes de palladium.....	28
3.6 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRAZOLES.....	28
3.6.1 Condensation d'hydrazines avec des composés 1,3-difonctionnalisés.....	28
3.6.2 Réaction de 1-bromohydrazones avec des composés 1,3-dicarbonylés.....	28
3.6.3 Extrusion de monoxyde de soufre de S-oxydes de 1,2,6-thiadiazines.....	28
3.6.4 Cycloaddition [3+2] entre des composé diazo et des composés insaturés.....	28
3.7 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'IMIDAZOLES.....	29
3.7.1 Réaction de réactifs d'(aminométhyl)aza-Wittig avec des composés 1,2-dicarbonylés.....	29
3.7.2 Réarrangement d'hétéro-Cope.....	29
3.7.3 Réaction d' α -aminocétones avec le formamide.....	29
3.7.4 Condensation de composés 1,2,3-tricarbonylés et d'aldéhydes avec l'ammoniac.....	29

3.7.5 Réaction d'aldéhydes et d'amines avec le réactif TOSMIC.....	29
3.8 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE THIAZOLES.....	29
3.8.1 Synthèse de Hantzsch.....	29
3.8.2 Synthèse de Gabriel.....	29
3.8.3 Synthèse de Cook-Heilbron.....	30
3.8.4 Réaction d'isonitriles avec des thioesters.....	30
3.8.5 Synthèse de Dubs.....	30
3.9 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOTHIAZOLES.....	30
3.9.1 Cyclisation de β -thioacroléines avec l'ammoniac.....	30
3.9.2 Cyclisation oxydative d'iminothioamides.....	30
3.9.3 Réaction de di(sodiomercapto)méthylènemalonitrile avec le chlore moléculaire.....	30
3.9.4 Transformation d'isoxazoles.....	30
3.9.5 Transformation de furanes.....	30
3.10 LES SIX MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'INDOLES.....	31
3.10.1 Synthèse de Leimgruber-Batcho et synthèse de Reissert.....	31
3.10.2 Synthèse de Fischer.....	31
3.10.3 Synthèse de Gassman.....	31
3.10.4 Cyclisation de pyrroles.....	31
3.10.5 Cyclisation de 2-isocyanostyrènes.....	31
3.10.6 N-Hétérocyclisation réductive de nitroaryles.....	31
3.10.7 Autres méthodes de formation d'indoles.....	32
3.10.7.1 Synthèse de Nenitzescu.....	32
3.10.7.2 Synthèse de Bischler.....	32
3.10.7.3 Synthèse de Madelung.....	32
3.11 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRIDINES.....	32
3.11.1 Synthèse de Guareschi.....	32
3.11.2 Synthèse de Hantzsch.....	32
3.11.3 Condensation de δ -cétoénones avec l'ammoniac.....	32
3.11.4 Réaction de Diels-Alder avec les triazines.....	33
3.11.5 Transformation de 2-aminométhylfuranes.....	33
3.12 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE QUINOLÉINES.....	33
3.12.1 Réaction de Vislmeier en série sur des N-phénylacétamides.....	33
3.12.2 Cyclisation de dérivés d'oximes.....	33
3.12.3 Réaction de 2-acétaminoiodoaryles avec des alcools propargyliques catalysées au palladium.....	33
3.12.4 Annulation de carbènes de Fischer.....	33
3.13 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOQUINOLÉINES.....	33
3.13.1 Réaction de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams).....	33
3.13.2 Réaction de Pictet-Spengler.....	34
3.13.3 Condensation de Dieckman.....	34
3.13.4 Réaction de Pomeranz-Fritsch.....	34

CHAPITRE 4 : CLASSIFICATION DES ALCALOÏDES.....	35
4.1 ALCALOÏDES AVEC AZOTE(S) EXOCYCLIQUE(S) ET AMINE(S) ALIPHATIQUE(S).....	35
4.1.1 Alcaloïdes de l'Erythrophleum.....	35
4.1.2 Dérivés de phénylalkylamine.....	36
4.1.3 Dérivés de benzylamine.....	36
4.1.4 Colchicines.....	37
4.1.5 Cathédulines et alcaloïdes du khat.....	37
4.1.6 Muscarines.....	38
4.2 ALCALOÏDES DE LA PUTRESCINE, DE LA SPERMIDINE ET DE LA SPERMINE.....	38
4.3 ALCALOÏDES PEPTIDIQUES.....	39
4.4 ALCALOÏDES TERPÉNIQUES ET STÉROÏDAUX.....	40
4.4.1 Alcaloïdes diterpéniques.....	40
4.4.2 Alcaloïdes de la Daphniphyllum.....	41
4.4.3 Alcaloïdes du Taxus.....	41
4.4.4 Alcaloïdes stéroïdaux.....	42
4.5 ALCALOÏDES HÉTÉROCYCLIQUES OU ALCALOÏDES VRAIS.....	42
4.5.1 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine.....	43
4.5.2 Alcaloïdes dérivés de la pipéridine.....	43
4.5.3 Alcaloïdes dérivés du tropane.....	43
4.5.4 Alcaloïdes dérivés de l'indole.....	44
4.5.4.1 Biogénèse des alcaloïdes dérivés de l'indole.....	44
4.5.5 Alcaloïdes dérivés de l'histamine, de l'imidazole et de la guanidine.....	48
4.5.6 Alcaloïdes dérivés de la quinoléine.....	48
4.5.7 Alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine.....	49
4.5.8 Alcaloïdes dérivés de la quinazoline.....	50
4.5.9 Alcaloïdes dérivés de la benzoxazine et du benzoxazole.....	50
4.5.10 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolizidine.....	50
4.5.11 Alcaloïdes dérivés de l'indolizidine.....	51
4.5.12 Alcaloïdes dérivés de la quinolizidine.....	51
4.5.13 Alcaloïdes dérivés de la pyrazine.....	51
4.5.14 Alcaloïdes dérivés de la purine.....	52
4.5.15 Alcaloïdes dérivés de la ptéridine.....	52
CHAPITRE 5 : IONS IMINIUM EN CHIMIE HÉTÉROCYCLIQUE.....	53
5.1 MÉTHODE DE GÉNÉRATION D'IONS IMINIUM.....	53
5.2 PIÉGEAGE INTRAMOLÉCULAIRE D'ION IMINIUM (RÉACTION DE MANNICH).....	53
5.3 MÉTHODES DE GÉNÉRATION D'IONS N-ACYLIMINIUM.....	53
5.4 PIÉGEAGE NUCLÉOPHILE D'ION N-ACYLIMINIUM (RÉACTION DE MANNICH).....	53
5.5 RÉARRANGEMENT DE PUMMERER.....	54
5.6 PICTET-SPENGLER ET BISCHLER-NAPIERALSKI.....	54
5.7 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES.....	54

5.7.1 Vincamine	54
5.7.2 Déshydrotubifoline	54
5.7.3 Gelsimine	56
5.7.4 Allopumiliotoxine	58
5.7.5 Sarain	59
5.7.6 Hélotridine	60
5.7.7 Borrérine	60
5.7.8 Kopsanone	61
5.7.9 cis-15,16-Diméthoxyérythrine	62
5.7.10 Hirsutine	62
5.8 CHIMIE ASYMÉTRIQUE DES IONS IMINIUMS	63
CHAPITRE 6 : CYCLOAMINATIONS ET CYCLOAMIDATIONS	64
6.1 HÉTÉROCYCLISATION PAR MITSUNOBU	64
6.2 AUTRES HÉTÉROCYCLISATIONS AVEC AZOTE NUCLÉOPHILE	64
6.3 HÉTÉROCYCLISATION PAR AMINATION RÉDUCTRICE	64
6.4 HÉTÉROCYCLISATION PAR HYDROAMINATION	64
6.5 HÉTÉROCYCLISATION PAR HALOGENOAMINATION/AMIDATION	64
6.6 HÉTÉROCYCLISATION PAR THIO ET SÉLÉNOAMINATION/AMIDATION	64
6.7 CYCLOAMINATION/CYCLOAMIDATION INDUITE PAR DES MÉTAUX	65
6.8 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES	65
6.8.1 Slaframine	65
6.8.2 Tubifolidine	65
6.8.3 Pinidine	66
6.8.4 Morphine	67
6.8.5 Lupinine	68
6.8.6 Madangamine A	68
6.8.7 γ -Lycorane	69
6.8.8 Bukittingine	69
CHAPITRE 7 : HÉTÉROCYCLISATIONS RADICALAIRES IMPLIQUANT L'AZOTE.....	70
7.1 HÉTÉROCYCLISATION PAR UN RADICAL SUR L'AZOTE	70
7.2 RADICAL EN α DE L'AZOTE	70
7.3 RÉARRANGEMENTS VIA DIRADICAUX	70
7.4 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES	70
7.4.1 γ -Lycorane	70
7.4.2 Dihydroisocodéine	71
7.4.3 Camptothécine	72
7.4.4 Swainsonine	72
7.4.5 Approche pour le squelette de la Gelsimine	73
7.4.6 Pumiliotoxine C	74

7.4.7 Alloyohimbane.....	75
CHAPITRE 8 : CYCLOADDITIONS AVEC L'AZOTE	76
8.1 CYCLOADDITIONS [2+2] – LA RÉACTION DE STAUDINGER	76
8.2 CYCLOADDITIONS [3+2]	76
8.2.1 Nitronne.....	76
8.2.1.1 Préparation.....	76
8.2.1.2 Exemples de cycloaddition.....	77
8.2.2 Nitronate.....	77
8.2.2.1 Préparation.....	77
8.2.2.2 Exemples de cycloaddition.....	77
8.2.3 Ylure d'azométhine.....	78
8.2.3.1 Préparation.....	78
8.2.3.2 Exemples de cycloaddition.....	78
8.2.4 Oxyde de nitrile	79
8.2.4.1 Préparation.....	79
8.2.4.2 Exemples de cycloaddition et d'utilisation	80
8.2.5 Ylure de nitrile.....	81
8.2.6 Hétérocycles mésoioniques	83
8.2.6.1 Types d'hétérocycles mésoioniques	83
8.3 CYCLOADDITIONS [4+2]	84
8.3.1 Avec un hétérodiénophile azoté.....	84
8.3.2 Avec un hétérodiène azoté.....	84
8.4 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES.....	86
8.4.1 Castanospermine	86
8.4.2 Paniculide-A.....	87
8.4.3 Acide lysergique	87
8.4.4 Daphnilactone A.....	88
8.4.5 γ -Lycorane.....	88
8.4.6 Lentiginosine	89
8.4.7 Lycopodine	89
8.5 HÉTÉROCYCLISATIONS ASYMÉTRIQUES	91
8.5.1 Aziridination asymétrique d'alcènes	91
8.5.2 Cycloadditions dipolaires-1,3 asymétriques	91
8.5.2.1 Nitrones portant un auxiliaire chiral.....	91
8.5.2.2 Cycloadditions de nitronne catalysées par un acide de Lewis chiral.....	92
8.5.2.3 Cycloadditions d'ylure d'azométhine avec dipolarophile chiral.....	93
8.5.2.4 Cycloadditions avec ylure d'azométhine chiral.....	95
8.5.2.3 Cycloadditions d'oxyde de nitrile avec alcène portant un auxiliaire chiral ...	96
8.5.2.4 Cycloadditions d'isomünchnones chirales	97
8.5.3 Cycloadditions [4+2] asymétriques.....	98

8.5.3.1 Réaction ène avec énophile portant un auxiliaire chiral.....	98
8.5.3.2 Diels-Alder avec hétérodiénophile chiral.....	98
8.5.3.3 Diels-Alder avec diène portant un auxiliaire chiral.....	100
8.5.3.4 Réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée avec un catalyseur chiral	100
CHAPITRE 9 : RÉARRANGEMENTS (NON RADICALAIRES) IMPLIQUANT L'AZOTE..	102
9.1 RÉARRANGEMENT DE BECKMANN.....	102
9.2 RÉARRANGEMENT DE SCHMIDT.....	102
9.2.1 Réarrangement de Schmidt usuel.....	102
9.2.2 Réarrangement de Schmidt intramoléculaire.....	103
9.2.3 Réarrangement de Schmidt avec le bore.....	103
9.3 RÉACTION DE STIEGLITZ.....	103
CHAPITRE 10 : DIVERS	105
10.1 CYCLISATIONS DE N-ALCÉNYLHYDROXYLAMINE	105
10.2 RÉACTION DE UGI.....	106
10.2.1 Application à la synthèse de pyrroles.....	106
10.2.2 Application à la synthèse d'aziridines.....	106
10.2.3 Application à la synthèse de pipérazines	107
10.2.4 Application à la synthèse d'hydantoïnes	107
10.2.5 Application à la synthèse d'imidazoles	107
10.3 RÉACTION DE PASSERINI.....	108
10.3.1 Application à la synthèse de furannes	108
10.3.2 Application à la synthèse d'oxazoles.....	108
10.4 AZA-ANNULATION.....	109
10.4.1 Synthèse de la lupinine par aza-annulation	109
10.4.2 Aza-annulation, version asymétrique	109
RÉFÉRENCES ET NOTES	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Historique de quelques alcaloïdes bien connus.....	10
Tableau 2.1. Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.	11
Tableau 2.2. Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.....	12
Tableau 2.3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.	16
Tableau 3.1. <i>Bis</i> -nucléophiles et <i>bis</i> -électrophiles.....	23
Tableau 3.2. Types de cyclisations.	24
Tableau 3.3. Facilité de cyclisation d'après les règles de Baldwin.....	24
Tableau 4.1. Types de structures des alcaloïdes dérivés de l'indole.....	46

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. Alcaloïdes de diverses provenances.....	5
Figure 1.2. Exemples d'alcaloïdes de faible masse moléculaire.....	5
Figure 2.1. Hétéroatomes à dénomination triviale.	12
Figure 2.2. Exemples de monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome.	13
Figure 2.3. Exemples de monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.....	13
Figure 2.4. Exemples de monocycles où il faut spécifier la position d'un hydrogène.....	14
Figure 2.5. Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale.	14
Figure 2.6. Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale.....	15
Figure 2.7. Hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.	15
Figure 2.8. Numérotation des hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.....	16
Figure 2.9. Exemples d'hétérocycles liés entre eux.	17
Figure 2.10. Exemples de nomenclature de remplacement.....	17
Figure 3.1. Aspect général des hétérocycles aromatiques.....	19
Figure 3.2. Densités électroniques calculées et sites nucléophiles d'hétérocycles riches en électrons. .	19
Figure 3.3. Acidités des ions pyridinium et pyrazinium.	22
Figure 3.4. Méthodes classiques de préparation d'hétérocycles aromatiques.....	23
Figure 4.1. Exemple d'alcaloïde de l' <i>Erythrophleum</i>	36
Figure 4.2. Exemples d'alcaloïdes dérivés de phénylalkylamine.	36
Figure 4.3. Exemple d'alcaloïde dérivé de benzylamine.	36
Figure 4.4. Exemples de cathédulines et alcaloïdes du khat.	38
Figure 4.5. Exemples de muscarines.....	38
Figure 4.6. Exemples d'alcaloïdes de la putrescine, de la spermidine et de la spermine.....	39
Figure 4.7. Exemples d'alcaloïdes peptidiques.....	39

Figure 4.8. Exemples d'alcaloïdes diterpéniques.	40
Figure 4.9. Exemples d'alcaloïdes diterpéniques.	41
Figure 4.10. Exemple d'alcaloïde de la <i>Daphniphyllum</i>	41
Figure 4.11. Exemple d'alcaloïde du <i>Taxus</i>	42
Figure 4.12. Exemples d'alcaloïdes stéroïdaux ou diterpéniques.	42
Figure 4.13. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine.	43
Figure 4.14. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la pipéridine.	43
Figure 4.15. Exemples d'alcaloïdes dérivés du tropane.	43
Figure 4.16. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'indole.	44
Figure 4.17. Interrelation biogénétique des huit principaux types de squelettes d'alcaloïdes dérivés de l'indole.	47
Figure 4.18. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'histamine, de l'imidazole et de la guanidine.	48
Figure 4.19. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinoléine.	48
Figure 4.20. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine.	49
Figure 4.21. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinazoline.	50
Figure 4.22. Exemple d'alcaloïde dérivé de la benzoxazine.	50
Figure 4.23. Exemple d'alcaloïde dérivé de la pyrrolizidine.	50
Figure 4.24. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'indolizidine.	51
Figure 4.25. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinolizidine.	51
Figure 4.26. Exemple d'alcaloïde dérivé de la pyrazine.	51
Figure 4.27. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la purine.	52
Figure 4.28. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la ptéridine.	52

PLAN DE COURS

P.1 OBJECTIFS

Se familiariser avec la nomenclature des composés hétérocycliques, l'histoire brève de leur découverte, l'élucidation de leur structure et leurs synthèses. Explorer les méthodes classiques de fabrication d'hétérocycles azotés courants. Apprendre la classification des alcaloïdes. Approfondir quelques synthèses classiques d'alcaloïdes, leurs transformations clés et les avantages d'utilisation de l'azote.

P.2 PLAN DE COURS

Le cours sera donné en formule mixte de lectures dirigées, d'exposés par les étudiants et de cours magistraux. Ces derniers sont détaillés comme suit:

Introduction et histoire de la chimie organique hétérocyclique (semaine 1)

Présentation du plan de cours. Revue des principales dates et anecdotes dans la découverte de différents composés hétérocycliques, leur élucidation de structure et leurs synthèses. Attribution des sujets d'exposés pour les semaines 6 à 8.

Nomenclature des composés hétérocycliques (semaine 2)

Composés oxygénés, azotés, sulfurés, de trois à dix membres, saturés ou insaturés, mono et bicycliques.

Classification des alcaloïdes (semaine 2 et/ou 3)

Présentation des grandes classes d'alcaloïdes, sources naturelles, quelques biosynthèses et quelques propriétés biologiques. Des exemples de composés naturels pour chaque classe seront donnés.

Synthèse et réactivité d'hétérocycles aromatiques courants (exposés aux semaines 6 à 8)

Sous forme d'exposés à titre pédagogique par et pour les étudiants, de plusieurs hétérocycles tels imidazole, oxazole, thiazole, pyridine, indole, pyrazine, pipérazine, etc.

Chimie des hétérocycles non aromatiques et synthèses classiques d'alcaloïdes (semaines restantes)

Plusieurs transformations utilisées en synthèses d'hétérocycles non-aromatiques seront approfondies, mettant en lumière l'utilisation de l'azote dans la transformation clé, ainsi que des applications en synthèse totale d'alcaloïdes.

P.3 ÉVALUATIONS

30% Présentation sur un hétérocycle azoté (30-40 minutes). N.B.: Quelques jours avant de présenter, l'étudiant doit envoyer au professeur le fichier qu'il utilisera pour présenter. Le professeur distribuera des copies papier de ce fichier aux autres étudiants pour annotation durant la présentation. La matière vue au cours de ces présentations est aussi matière à examen.

70% Examen final: examen écrit puis rencontres individuelles pour discussion de l'examen.

RÈGLEMENT FACULTAIRE RELATIF AU PLAGIAT

Plagiat : Un document dont le texte et la structure se rapporte à des textes intégraux tirés d'un livre, d'une publication scientifique ou même d'un site Internet, doit être référencé adéquatement. Lors de la correction de tout travail individuel ou de groupe une attention spéciale sera portée au plagiat, défini dans le Règlement des études comme « le fait, dans une activité pédagogique évaluée, de faire passer indûment pour siens des passages ou des idées tirés de l'œuvre d'autrui. ». Le cas échéant, le plagiat est un délit qui contrevient à l'article 8.1.2 du Règlement des études : « tout acte ou manœuvre visant à tromper quant au rendement scolaire ou quant à la réussite d'une exigence relative à une activité pédagogique. » À titre de sanction disciplinaire, les mesures suivantes peuvent être imposées : a) l'obligation de reprendre un travail, un examen ou une activité pédagogique et b) l'attribution de la note E ou de la note 0 pour un travail, un examen ou une activité évaluée. Tout travail suspecté de plagiat sera référé au Secrétaire de la Faculté des sciences.

CHAPITRE 1 : HISTOIRE DE LA CHIMIE ORGANIQUE

HÉTÉROCYCLIQUE

1.1 LES ORIGINES DU TERME «ALCALOÏDE».^{1a}

Le terme alcaloïde provient de la combinaison de «*alkali*» et de «*ειδος*» (en grec : type, similarité) ou «*ειδω*» (voir, apparaître), d'où la signification substance avec un caractère alcalin. La racine «*alkali*» provient, quant à elle, de l'arabe «*al-qâly*», signifiant «cendre de plante» ou «soude», synonyme de l'anglais «*potash*». Jusqu'au milieu du 18^{ième} siècle en Europe, les alcalins étaient obtenus par trempage de bois brûlé dans l'eau, suivi de l'évaporation de l'eau pour laisser le résidu de cendres (ash) au fond du pot, d'où «*potash*», ou potasse en français.

À cause d'une utilisation répandue des alcalis en fabrication du verre et dans l'industrie du textile (coloration et blanchiment), près d'une quarantaine de plantes méditerranéennes ont été cultivées pour leur apport en potasse. Après la découverte que la potasse était riche en K_2CO_3 et en KOH, ces deux derniers composés ont aussi longtemps été appelés potasse (signifiant carbonate de calcium impur ou hydroxyde de potassium respectivement).

Le terme alcaloïde a été proposé pour la première fois en 1819 par W. Meissner, durant ses investigations sur le *Veratrum* (plante vivace vénéneuse, des liliacées) :

«To me it seems wholly appropriate to refer to those plant substances currently known not by the name alkalis, but alkaloids, since in some of their properties they differ from alkalis considerably, and would thus find their place before the plant acids in the field of plant chemistry.»

Cette définition du terme alcaloïde est ainsi très simple : les alcaloïdes sont des substances dérivées de plantes et qui réagissent comme les alcalis. Il a toutefois fallu attendre 1882 avant que ce terme ne s'installe pour de bon dans la littérature, dans un article de revue sur les alcaloïdes écrit par O. Jacobsen : *A. Ladenburg's Handwörterbuch der Chemie*.

«The bodies referred to as alkaloids are nitrogen-containing organic bases. The group, however, is in many respects not sharply defined. Following the earlier practice of commonly terming all carbon-containing bases as alkaloids, and then distinguishing between 'natural alkaloids' such as quinine and morphine and 'artificial alkaloids', such as ethylamine and aniline, the term became further restricted, largely to those bodies found in the plant kingdom to which the name 'alkaloid' has now been reserved. For animal bases, such as choline and creatine, it is no longer customary or restricted here to such bodies of which, as in the case of poisonous bases produced by decaying animal matter, little more than a general similarity with the plant alkaloids is known.»

En 1896, I. Guareschi donne une définition plus large dans son *Einführung in das Studium der Alkaloide* :

«The term 'alkaloid' is applicable to all basic, organic compounds – whether obtained either from animal or plant materials, or prepared artificially; that is, the expression 'alkaloid' is synonymous with 'organic base' of 'organic alkali'.»

Une définition plus près de celle que nous connaissons aujourd'hui apparaît dans le livre *Die Alkaloide* de E. Winterstein et G. Trier en 1910. Cette définition a été reprise plus succinctement par A. Stoll 43 ans plus tard :

«Nitrogen-containing bases of vegetable origin were grouped together under the label 'alkaloids'.»

En 1959, le chimiste Suisse P. Karrer, dans *Lehrbuch der Organischen Chemie*, a défini le terme alcaloïde dans des termes très semblables :

«Today, by 'alkaloids' we mean nitrogen-containing, basic compounds found in plants in general.»

En 1983, dans sa série de volumes intitulée *Alkaloids*, S.W. Pelletier fournit la «définition moderne» :

«An alkaloid is a cyclic organic compound containing nitrogen in a negative oxidation state which is of limited distribution among living organisms.»

Finalement, en tenant compte du fait que le terme alcaloïde ne doit pas inclure les acides aminés, les peptides, les acides nucléiques ou encore les bases aminées synthétiques telle l'aniline, **Manfred Hesse**, dans son livre *Alkaloids, Nature's Curse of Blessing?* (2002), y va d'une définition générale :

«Alkaloids are nitrogen-containing organic substances of natural origin with a greater or lesser degree of basic character.»

C'est cette dernière définition que nous retiendrons.

Le suffixe 'ine' sera fréquemment rencontré dans les noms d'alcaloïdes. Comme les premiers alcaloïdes à être isolés au début du XIX^e siècle étaient de structures inconnues (aucune technique de caractérisation maintenant courante n'était connue à l'époque), des noms triviaux ont été utilisés, dérivant :

- tantôt du nom de la plante dont ils ont été isolés (strychnine, de *Strychnos*),
- tantôt du découvreur de la plante ou de l'alcaloïde (spgazzinine, de *Aspidosperma chakensis* découverte par Spegazzini),
- tantôt de noms de femmes (du nom féminin Salhiha, l'alcaloïde macrosalhine, isolé de l'*Alstonia macrophylla*),
- ou encore des lieux de découverte des plantes (tasmanine, isolée de l'*Aristolelia pendularis*, trouvée en Tasmanie, ou encore de sa capitale Hobart, la hobartine).

Avec cette nomenclature peu uniforme, le nom renseigne très rarement sur la structure du composé. Aussi, quand le nom systématique IUPAC est applicable, il doit être utilisé.

1.2 SOURCES BIOLOGIQUES DES ALCALOÏDES.

Les alcaloïdes, entant dans la définition de Hesse (*vide supra*), sont retrouvés dans plusieurs organismes vivants. Bien que la majorité proviennent des plantes (8,7 % des phanérogames², dicotylédones³), on peut retrouver les alcaloïdes aussi dans :

- des champignons (*e.g.* ergine, de l'ergot du seigle);
- des mousses (*e.g.* lycopodine, de *Lycopodium complanatum*);
- des bactéries (*e.g.* pyocyanine, de *Pseudomonas aeruginosa*);
- et des animaux supérieurs (*e.g.* adrénaline, castoramine du musc).

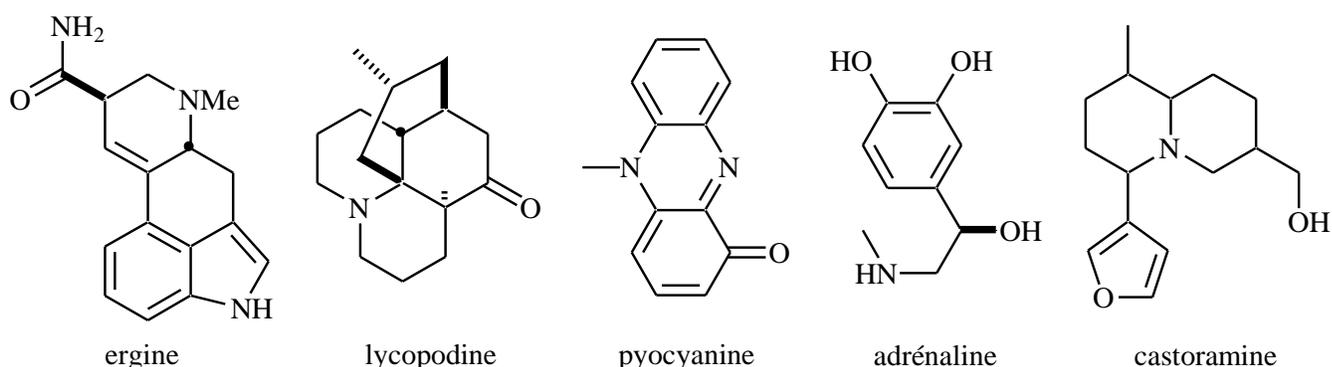


Figure 1.1. Alcaloïdes de diverses provenances.

1.3 EXTRACTION, SÉPARATION ET IDENTIFICATION.^{4a,5}

Le plus souvent, l'extraction consiste à traiter par l'éthanol la poudre végétale obtenue après séchage et broyage de la plante. Après filtration de l'alcoolat, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris par l'acide chlorhydrique afin de former les chlorures des alcaloïdes présents, solubles dans l'eau. Après une nouvelle filtration qui élimine les résidus solides, le filtrat est rendu basique par addition de carbonate de sodium ou de calcium, ce qui conduit aux bases alcaloïdiques libres, le plus souvent insolubles dans l'eau. Elles sont filtrées. Celles qui restent en solution sont extraites par un solvant organique adéquat, lequel est ensuite évaporé. Le mélange d'alcaloïdes ainsi obtenu est chromatographié, ce qui permet d'isoler chaque alcaloïde pur du mélange. Certains composés de faible masse moléculaire comme la coniine ou la nicotine (figure 1.1), solubles dans l'eau, peuvent être extraits de leur solution aqueuse par entraînement à la vapeur. Les racémates sont résolus par les méthodes classiques faisant intervenir des acides chiraux.

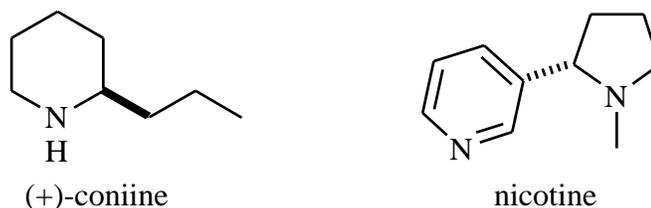


Figure 1.2. Exemples d'alcaloïdes de faible masse moléculaire.

Comme les techniques de caractérisation actuelle n'étaient pas connues à l'époque, la détermination de la structure des alcaloïdes (et autres composés naturels isolés) consistait surtout à dégrader la molécule d'intérêt. La détermination de groupements alkyles sur l'azote peut être effectuée par chauffage du sel d'hydroiodure de l'alcaloïde à 200 – 300 °C et par mesure de la quantité d'iodoalcane produit. Ainsi, un alcaloïde portant un groupement *N*-méthyle (e.g. nicotine) produira de l'iodométhane alors qu'un alcaloïde portant un groupement *N*-éthyle (e.g. aconitine) libèrera l'iodoéthane.

Dans la plupart des alcaloïdes, l'azote fait cependant partie d'un hétérocycle et est généralement secondaire ou tertiaire, ce qui complique l'analyse. Dans ces cas, la méthode la plus sûre pour déterminer l'environnement de l'azote dans la molécule consistait en une méthylation exhaustive, aussi connue comme la dégradation de Hofmann. Cette méthode est basée sur la propriété des hydroxydes d'ammoniums quaternaires qui, lorsque chauffés, se décomposent avec perte d'eau et clivage d'un lien carbone – azote pour donner une oléfine. Ainsi, avec une amine secondaire ou tertiaire faisant partie d'un hétérocycle, deux ou trois cycles de méthylation – dégradation seront nécessaires pour libérer la triméthylamine et ouvrir le squelette. Il est important de noter que la dégradation de Hofmann fonctionne seulement pour les hétérocycles azotés saturés (ne fonctionne pas avec les pyridines, quinoléines, pyrroles, etc.).

Dans certains cas pour lesquels la procédure de Hofmann ne conduit pas à l'ouverture du cycle, il existe aussi la modification d'Emde, consistant à traiter l'halogénure d'ammonium quaternaire avec un amalgame de sodium en milieu aqueux ou alcoolique (schéma 1.1).

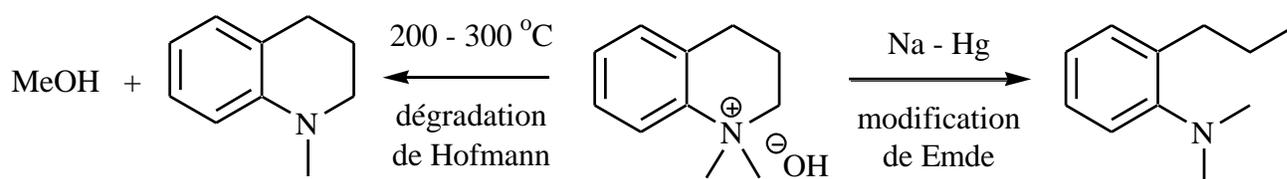


Schéma 1.1

Un reflux en présence de zinc métallique peut aussi être utilisé, générant habituellement des aromatiques stables par déshydrogénation. Ainsi, la morphine mène au phénanthrène, et la cinchonine donne la quinoléine et la picoline (schéma 1.2).

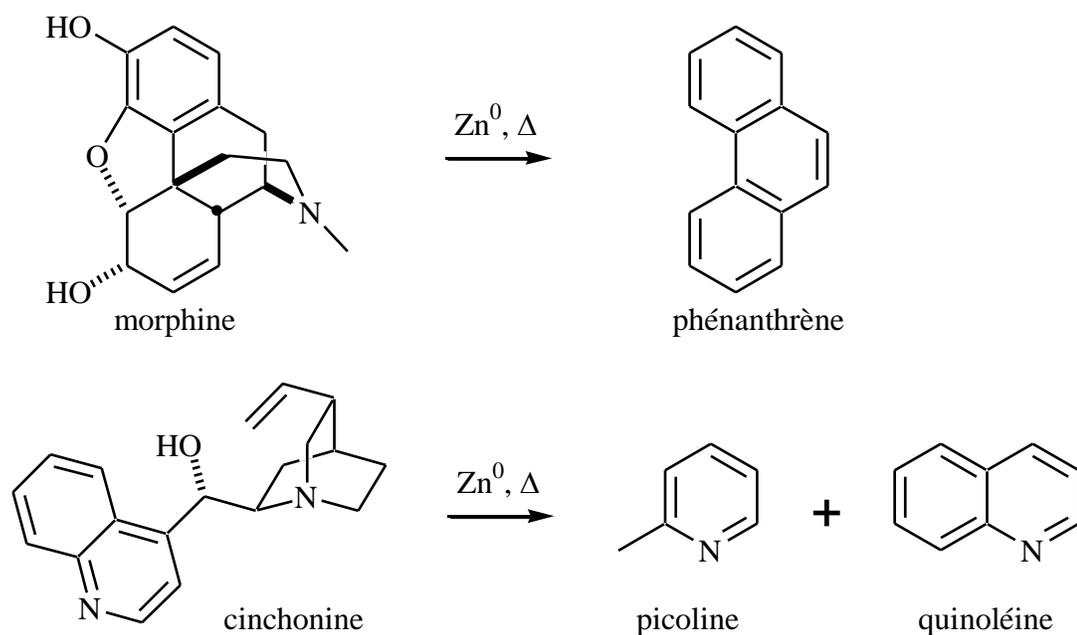


Schéma 1.2

Une autre méthode utilisée est la déshydrogénation de l'alcaloïde par catalyse au soufre, sélénium ou palladium. Durant la déshydrogénation, les groupements périphériques tels les hydroxyles sont éliminés. Les produits de déshydrogénation peuvent être isolés et identifiés facilement, fournissant ainsi des indices utiles pour l'élucidation de la structure de l'alcaloïde. Les exemples de déshydrogénation de l'atisine et le l'isorubijervine sont particulièrement intéressants (schéma 1.3).

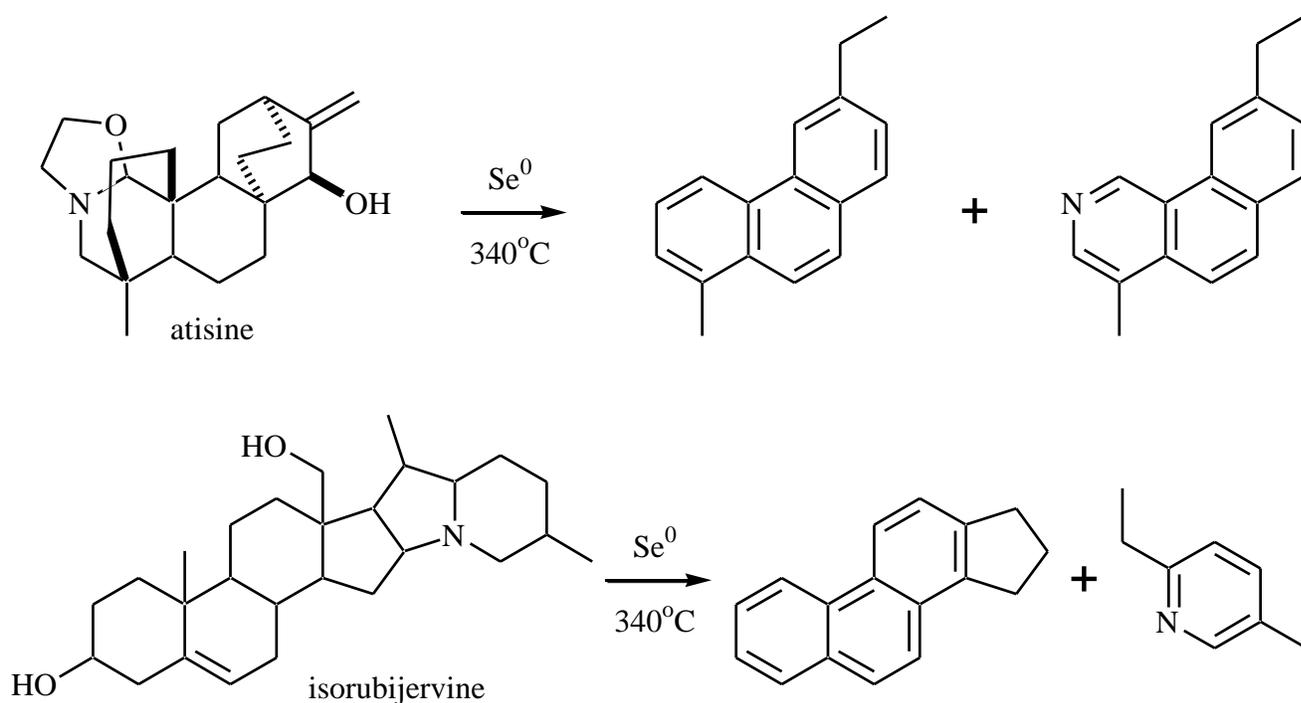


Schéma 1.3

1.4 HISTORIQUE ET QUELQUES DATES IMPORTANTES.^{4b}

- 1776 : découverte de l'acide urique par Scheel
- 1833** : extraction du **pyrrole** et de la **quinoléine** du goudron de houille
- 1851** : **Anderson** découvre la **pyridine**
- 1863–1864 : **Baeyer** synthétise les uréides (purines) par action de diacides sur l'urée
- 1869–1870 : structures de la pyridine et de la quinoléine par **Koerner** et **Dewar**
- 1877 : **Ramsey** réalise la synthèse de la pyridine à partir d'acétylène et d'acide cyanhydrique
- 1879** : **Koenigs** synthétise la **quinoléine** à partir d'allylaniline (10 ans après élucidation de sa structure, 46 ans après son extraction)
- 1880 : synthèse de la quinoléine par **Skraup**
- 1880** : synthèse de l'**indigo** par **Baeyer**
- 1881 : synthèse de la quinoléine par **Doebner-Miller**
- 1882 : **Limpricht** isole le furanne
- 1882** : synthèse de la **pyridine** par **Hantzsch** (31 ans après sa découverte)
- 1882 : synthèse de la quinoléine par **Friedländer**
- 1882 : découverte du thiophène dans le goudron de houille par **Meyer**
- 1883–1888** : structure de la **papavérine** par **Goldschmied**
- 1884–1886** : synthèse du «**pyrrole de Knorr**» (53 ans après son extraction)
- 1885 : **Baeyer** développe la théorie des «tensions de valence» de fermeture des cycles
- 1886** : synthèse du premier alcaloïde (coniine) par **Ladenburg**
- 1886** : synthèse de l'**indole** et de la quinoléine par **Fischer**
- 1890 : synthèse du pyrrole par **Hantzsch**
- 1893 : synthèse de l'isoquinoléine par **Bischler** et **Napieralski**
- 1897** : synthèse des **purines** par **Fischer** (caféine et théobromine)
- 1897** : synthèse de l'indole par **Reisert**
- 1900 : synthèse des **flavones** par **Kostanecki**
- 1904 : synthèse des purines par **Traube**
- 1909** : synthèse de la **papavérine** par **Pictet** et **Gams** (21 ans après l'élucidation de sa structure)
- 1912** : découverte par **Funk** de la **thiamine**
- 1913 : synthèse des barbituriques (le véronal) par **Hörlein**
- 1915 : synthèse de la riboflavine ou vitamine B₂
- 1917** : synthèse de la **tropinone** par **Robinson**
- 1935 : synthèse de la riboflavine par **Karrer**
- 1936–1937** : synthèses de la **thiamine** par **Todd** et **Bergel** (25 ans après sa découverte)
- 1936–1940 : développement de la synthèse d'antibiotiques β-lactamiques

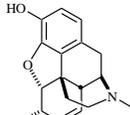
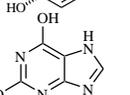
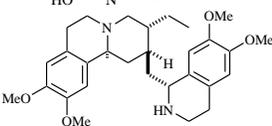
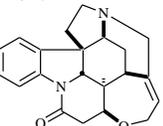
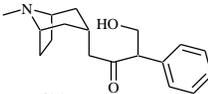
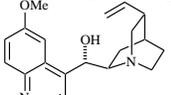
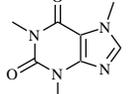
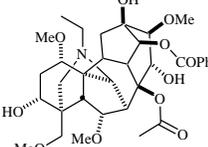
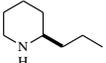
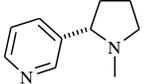
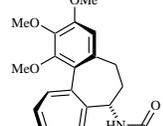
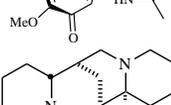
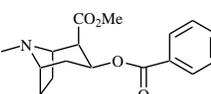
- 1939 : synthèse de la pyridoxine par **Harris et Folkers**
- 1940 : la **biotine** est isolée du foie par **Vignaud**, la même substance est isolée des œufs par **Kölg**
- 1946 : structure et synthèse de l'acide folique par **Angier**
- 1947 : synthèse de la **biotine** par **Baker** (7 ans après l'élucidation de sa structure)
- 1948 : la **vitamine B₁₂** est isolée par **Folkers** d'une part, et par **Smith** d'autre part
- 1960 : synthèse **partielle** de la **vitamine B₁₂** par **Friedrich** (12 ans après son isolation)
- 1971 : synthèse de l'acide cobyrrique par **Woodward** (synthèse totale de la **vitamine B₁₂**, 23 ans après son isolation)

On peut remarquer que c'est durant la seconde moitié du XIX^e siècle que la plupart des structures fondamentales et les grandes méthodes de synthèse, toujours utilisées, ont été publiées. Le développement exceptionnel à cette époque de l'industrie chimique allemande centralisée dans quelques grandes firmes, pour la plupart encore existantes, est à l'origine de nombreuses découvertes. La recherche de nouveaux colorants qui évitaient l'emploi de produits naturels d'importation coûteux, parfois difficiles à traiter, a été à leur origine.

La découverte de nombreux alcaloïdes durant tout le XIX^e siècle a été un des éléments principaux qui a ouvert la voie à la synthèse de composés pharmaceutiques très divers dont nous bénéficions encore maintenant. La période de la seconde guerre mondiale a favorisé, pour des raisons évidentes, la recherche et la synthèse de nouveaux médicaments, en particulier dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques, accompagnées d'avancées importantes en chimie fondamentale.

À partir de cette période, le développement de la recherche s'est amplifié grâce à plusieurs facteurs importants : l'ouverture de nouveaux laboratoires publics et privés, la mise au point de techniques de séparation chromatographique efficaces (CPV, HPLC,...), l'amélioration sensible de l'emploi de méthodes physico-chimiques connues (IR, UV) et, surtout, l'apport de la résonance magnétique nucléaire et de la cristallographie comme autres moyens d'élucidation structurale. Tous ces facteurs ont permis d'accélérer, d'une part, la séparation des molécules présentes dans les extraits d'origine biologique, ou résultant de nouvelles réactions et, d'autre part, l'élucidation des structures et leur stéréochimie. Les méthodes de synthèse des hétérocycles fondamentaux et de leurs dérivés se sont multipliées au même titre que celles des composés d'origine biologique. C'est la raison pour laquelle il devient très difficile, à partir des années 1960–70, de donner des dates de grandes découvertes : elles sont trop nombreuses.

Tableau 1.1. Historique de quelques alcaloïdes bien connus^{1b}

Alcaloïde	Structure	Isolation du composé pur	Détermination de la structure	Configuration absolue	Synthèse
Morphine		1805 <i>Sertürner</i>	1925 <i>Gulland & Robinson</i>	1955 <i>Macklay & Hodgkin</i>	1952 <i>Tschudi & Gates</i>
Xanthine		1817 <i>Marcet</i>	1882 <i>Fischer</i>	---	1882 <i>Fischer</i>
Éméatine		1817 <i>Pelletier & Magendie</i>	1948 <i>Robinson</i>	1959 <i>Battersby & Garrat</i>	1950 <i>Preobrazhenski</i>
Strychnine		1818 <i>Pelletier & Caventou</i>	1947 <i>Woodward, Brehm & Neslon</i>	1956 <i>Peerdeman</i>	1954 <i>Woodward</i>
Atropine		1819 <i>Runge</i>	1883 <i>Ladenburg</i>	1959 <i>Fodor & Csepregy</i>	1902 <i>Willstätter</i>
Quinine		1820 <i>Pelletier & Caventou</i>	1908 <i>Rabe</i>	1944 <i>Prelog & Zalan</i>	1944 <i>Woodward & Doering</i>
Caféine		1820 <i>Runge</i>	1882 <i>Fischer</i>	---	1895 <i>Fischer & Ach</i>
Aconitine		1821 <i>Reinmann & Peschier</i>	1963 <i>Weisner</i>	1971 <i>Weisner</i>	1969 <i>Wiesner</i>
Coniine		1827 <i>Gisecke</i>	1885 <i>Hofmann</i>	1932 <i>Leithe</i>	1886 <i>Landeburg</i>
Nicotine		1828 <i>Posselt & Reinmann</i>	1893 <i>Pinner</i>	1972 <i>Dagne & Castagnoli</i>	1904 <i>Pictet & Rotschy</i>
Colchicine		1833 <i>Geiger & Hesse</i>	1955 <i>Müller & Velluz</i>	1955 <i>Corrodi & Hardegger</i>	1961 <i>Eschenmoser</i>
Spartéine		1851 <i>Stenhouse</i>	1931 <i>Clemo</i>	1961 <i>Okuda</i>	1960 <i>van Tamelen & Foltz</i>
Cocaïne		1860 <i>Neimann & Wöhler</i>	1898 <i>Willstätter</i>	1955 <i>Hardegger & Ott; Fodor</i>	1898 <i>Willstätter</i>

CHAPITRE 2 : NOMENCLATURE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

2.1 RÈGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN.^{4c,6a}

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry. Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées: celles de Hantzsch-Widman et celles dites de remplacement.

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.

2.1.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes.

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le tableau 2.1 sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes O > S > Se > N..., soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (N) car O > N. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais oxaza, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle.

Tableau 2.1. Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

Hétéroatome	Préfixe	Hétéroatome	Préfixe
oxygène (O)	oxa	bismuth (Bi)	bisma
soufre (S)	thia	silicium (Si)	sil
sélénium (Se)	séléna	germanium (Ge)	germa
azote (N)	aza	étain (Sn)	stanna
phosphore (P)	phospha	plomb (Pb)	plomba
arsenic (As)	arsa	bore (B)	bora
antimoine (Sb)	stiba	mercure (Hg)	mercure

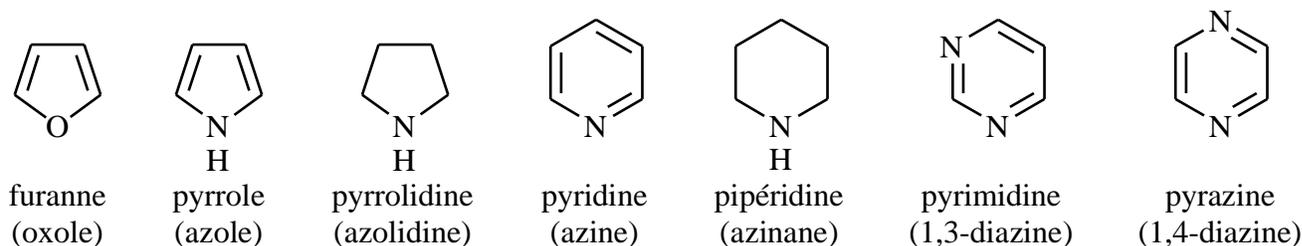
Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés (voir le tableau 2.2). Dans le cas particulier des cycles saturés à 3, 4 ou 5 chaînons, on doit en plus différencier, par le suffixe approprié, si le cycle contient ou non un (des) atome(s) d'azote.

Tableau 2.2. Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		# d'azote = 0	# d'azote ≥ 1
3	irène, irine (avec 1 N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (<i>série A</i>) ^a	ine		ane
6 (<i>série B</i>) ^b	ine		inane
6 (<i>série C</i>) ^c	inine		inane
7	épine		épane
8	ocine		ocane
9	onine		onane
10	écine		écane

^a Série A: O, S, Se, Te, Bi, Hg. ^b Série B: N, Si, Ge, Sn, Pb. ^c Série C: B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb.

Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furanne (oxole), le pyrrole (azole), la pyrrolidine (azolidine), la pyridine (azine) et la pipéridine (azinane) (figure 2.1). À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après.

**Figure 2.1.** Hétéroatomes à dénomination triviale.

2.1.2 Monocycles à un hétéroatome comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées.

La dénomination de tels cycles suit les règles normales de nomenclature des hétérocycles, en utilisant le suffixe de la colonne des cycles insaturés du tableau 2.2 (*vide supra*).

2.1.3 Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome.

Pour les **monocycles saturés**, s'il n'existe pas de dénomination triviale, les suffixes du tableau 2.2 sont utilisés. Les **monocycles partiellement saturés** sont nommés en utilisant le suffixe du cycle insaturé du

tableau 2.2, incluant en plus les préfixes dihydro, tétrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Les préfixes dihydro, tétrahydro,... précèdent immédiatement le nom de l'hétérocycle (*e.g.* 5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofuranne, figure 2.2). La **numérotation** débute toujours à partir de l'hétéroatome. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des substituants. Le sens de rotation est alors celui qui fournit la somme la plus faible des chiffres des positions des substituants. La figure 2.2 donne quelques exemples.

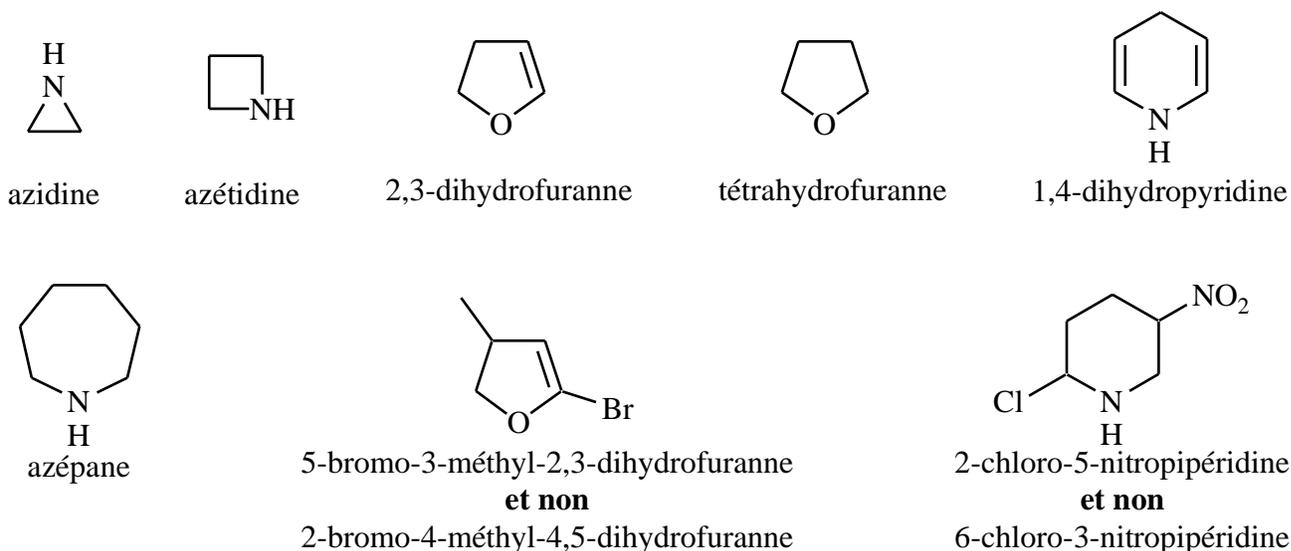


Figure 2.2. Exemples de monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome.

2.1.4 Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.

Les monocycles comportant **plusieurs hétéroatomes de même nature** sont nommés en indiquant le nombre d'hétéroatomes par les préfixes di-, tri-, tétra... Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont placés au tout début du nom et sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible (figure 2.3).

Les monocycles comportant **plusieurs hétéroatomes de nature différente** (figure 2.3) sont nommés en fonction de la présence des préfixes de chaque hétéroatome et du nombre de chacun d'entre eux (tableau 2.2). La position 1 revient à celui qui a la présence supérieure par rapport aux autres (O > S > N...) et le suffixe de l'hétérocycle revient à l'hétéroatome qui a le rang le plus faible.

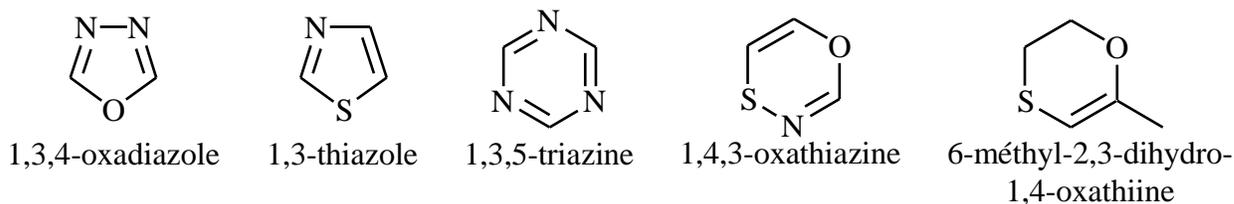


Figure 2.3. Exemples de monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.

Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un «*H*» en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié (voir les 1,2,4-thiadiazines, figure 2.4).

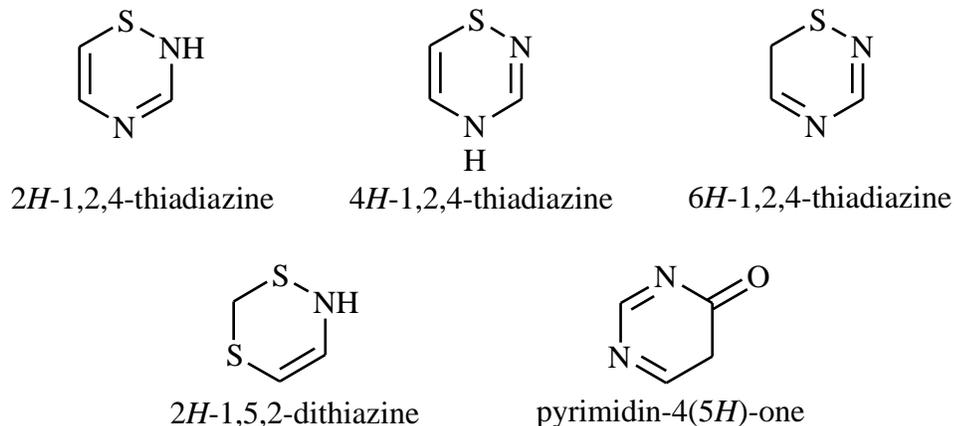


Figure 2.4. Exemples de monocycles où il faut spécifier la position d'un hydrogène.

2.1.5 Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique.

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole..., figure 2.5).

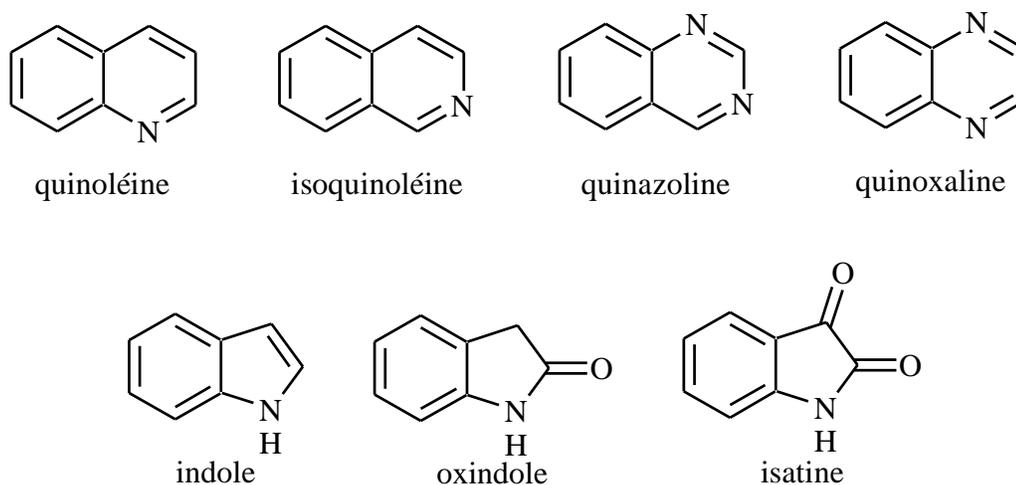


Figure 2.5. Hétérocycles bicycliques à dénomination triviale.

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un **hétérocycle à dénomination triviale**, ou pour un système ne comportant qu'un **hétéroatome**, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de «*a*» pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique. Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» (avec élision du «o» devant une

voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle (figure 2.6).

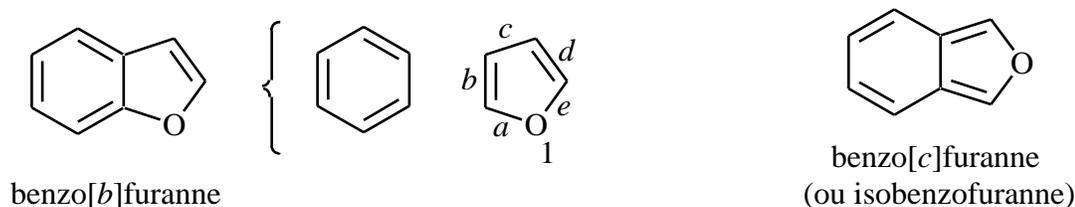


Figure 2.6. Composé avec cycle benzénique et hétérocycle à dénomination triviale.

Pour un système bicyclique comportant un **hétérocycle à plusieurs hétéroatomes**, on **nomme d'abord l'hétérocycle suivant les règles décrites pour les monocycles**. On attribue ensuite les lettres *a, b, c...* aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance supérieure (figure 2.7). L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. Le nom devient donc :

benzo[*lettre*][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle.

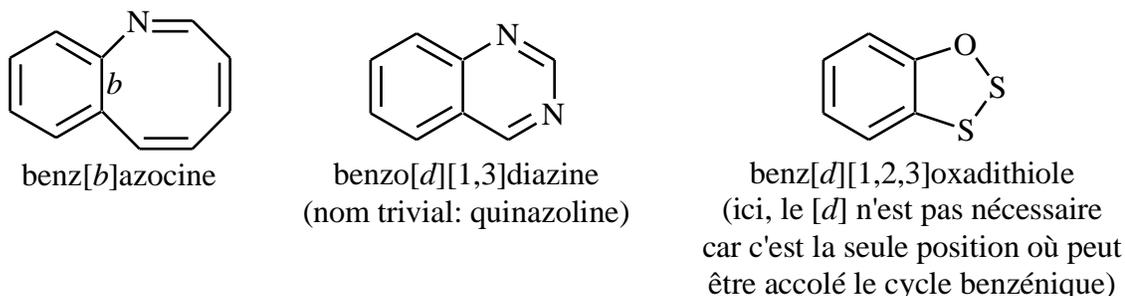


Figure 2.7. Hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.

Quand il faut préciser la position de substituants sur le composé bicyclique, ou encore la position de «*H*» sur l'hétérocycle, on doit tout d'abord numérotter le composé en entier. Cette numérotation, malheureusement, n'a rien à voir avec la numérotation des hétéroatomes utilisée pour nommer l'hétérocycle. Ce sont deux numérotations indépendantes.

Pour **numérotter le composé bicyclique**, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique. On identifie le quadrant principal où se situe l'hétérocycle à préséance supérieure et contenant le maximum d'hétéroatomes. On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal. On continue la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle puis du cycle benzénique de façon continue, en sautant les atomes des jonctions de cycle s'ils sont des carbones. Un carbone à la jonction de cycle porte le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre *a* (figure 2.8).

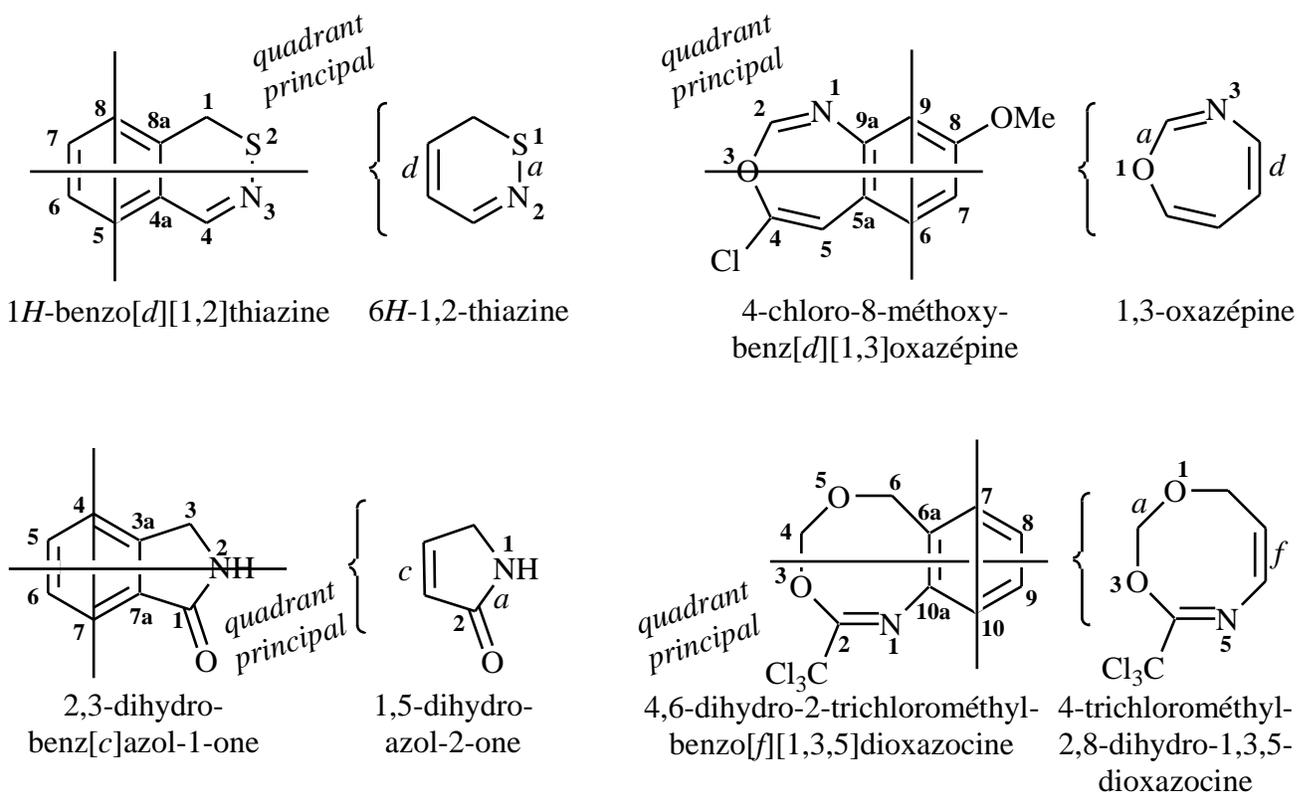


Figure 2.8. Numérotation des hétérocycles bicycliques à dénomination non triviale.

2.1.6 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés.

Ces molécules qui sont souvent complexes nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme la base de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle «secondaire» dont quelques-unes sont indiquées dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe
pyrrole	Pyrrolo
furane	Furo
thiophène	Thiéno
imidazole	Imidazo
pyridine	Pyrido
quinoléine	Quino
isoquinoléine	isoquino

La nomenclature détaillée de ces cycles ne fera pas partie de la matière du cours, mais peut être consultée dans plusieurs ouvrages portant sur la chimie organique hétérocyclique.

2.1.7 Hétérocycles identiques liés entre eux.

Quand plusieurs hétérocycles de même nature sont liés entre eux par une ou des liaisons, le système hétérocyclique est nommé en indiquant d'abord les numérotations des atomes qui forment les liaisons entre hétérocycles. La numérotation du premier hétérocycle est en chiffres normaux, celle du second en chiffres primés, le troisième en chiffres doublement primés, etc. Ensuite, on indique le nombre d'hétérocycles qui sont liés par le préfixe bi, ter, quater, etc. selon le cas (figure 2.9).

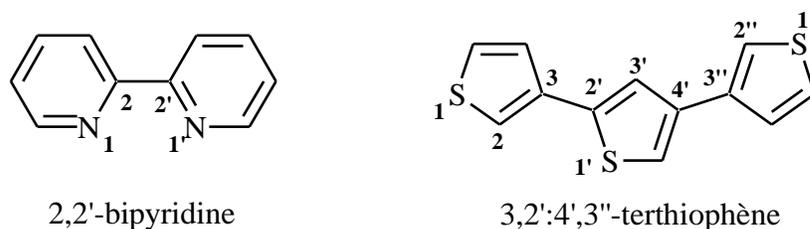


Figure 2.9. Exemples d'hétérocycles liés entre eux.

2.2 NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE «a».^{4d, 6b}

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes (figure 2.10). Comme tous les préfixes du tableau 2.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a».

On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivies d'un tiret.

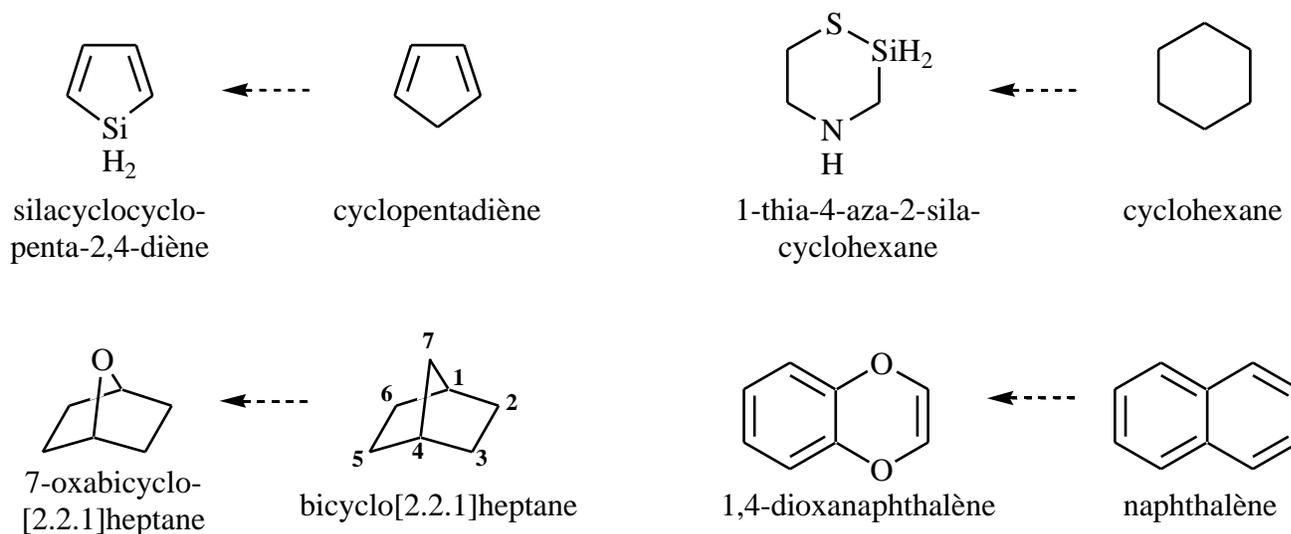


Figure 2.10. Exemples de nomenclature de remplacement.

2.3 NOMENCLATURE SPÉCIFIQUE SEMI-SYSTÉMATIQUE OU SEMI-TRIVIALE.⁴

Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles de l'IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage (nomenclature triviale). C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, cocaïne..). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématiques ou semi-triviales dans la mesure où une partie du nom fait référence à un suffixe systématique: pyrrolidine, morphinane, tropane, tropanol, tropinone.

CHAPITRE 3 : MÉTHODES CLASSIQUES DE FABRICATION D'HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES

3.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES À CINQ ET SIX MEMBRES.

3.1.1 Hétérocycles à cinq membres

Les hétérocycles aromatiques entrent généralement dans une ou l'autre des catégories suivantes :

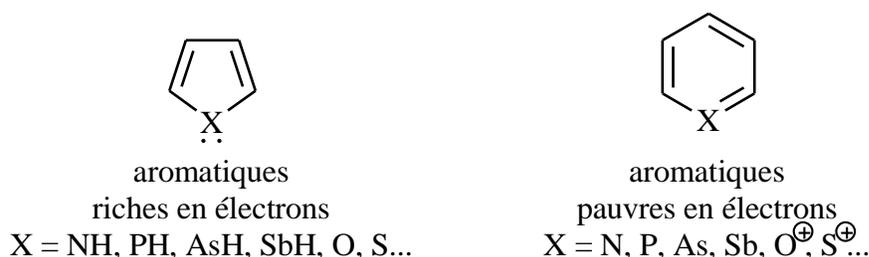


Figure 3.1. Aspect général des hétérocycles aromatiques.

Pour que les hétérocycles à cinq membres soient aromatiques, il faut impliquer le doublet libre de X dans l'aromaticité. Ceci a pour effet d'augmenter considérablement la richesse électronique du cycle et le rend plus nucléophile. Les densités électroniques calculées sur les atomes du cycles sont présentées à la figure 3.2. Quand un hétérocycle aromatique riche est accolé à un cycle benzénique, les sites nucléophiles préférés vont varier avec la nature de X (figure 3.2).

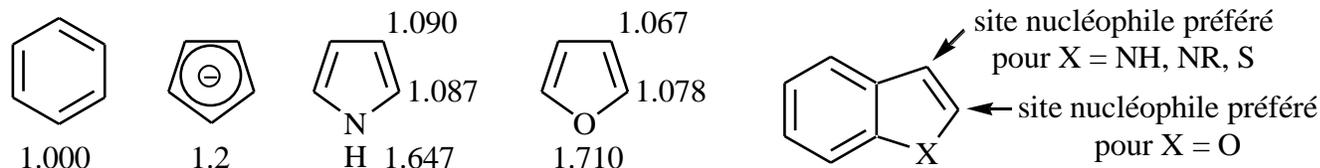


Figure 3.2. Densités électroniques calculées et sites nucléophiles d'hétérocycles riches en électrons.

Le fait d'avoir son doublet libre délocalisé dans le cycle pour le gain d'aromaticité rend l'hétéroatome X très peu basique. Par exemple, la pyrrole est une base très pauvre. Si elle est soumise en conditions acides, la protonation en C2 est préférée (schéma 3.1).

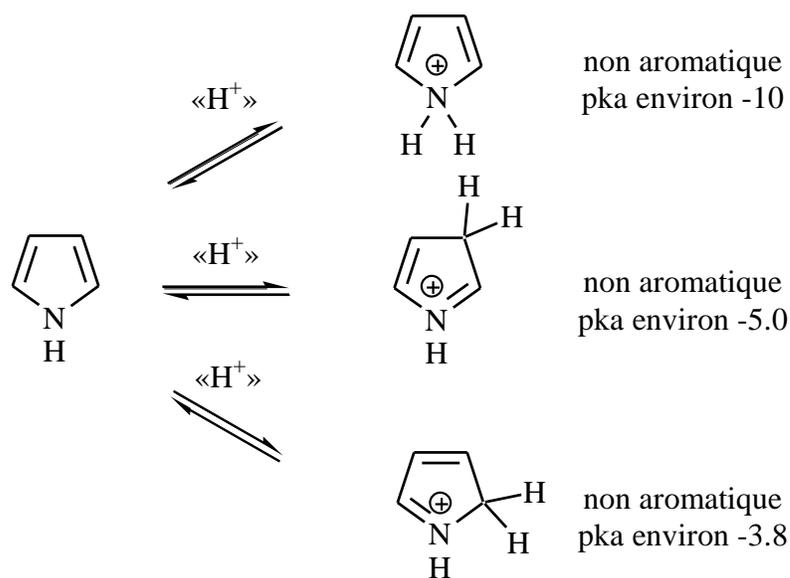


Schéma 3.1

3.1.2 Hétérocycles à six membres

La déficience électronique des hétérocycles aromatiques à six membres s'explique par la présence d'un hétéroatome plus électronégatif que le carbone. Le cycle peut donc subir une attaque d'un nucléophile et la charge négative pourra être mieux accommodée par l'hétéroatome que par un carbone, d'où la réactivité de ces cycles comme électrophiles. Comme la paire d'électron sur l'azote dans les aromatiques pauvres en électrons n'est pas impliquée dans l'aromaticité, il est possible d'activer davantage le cycle par *N*-alkylation, par exemple (schéma 3.2).

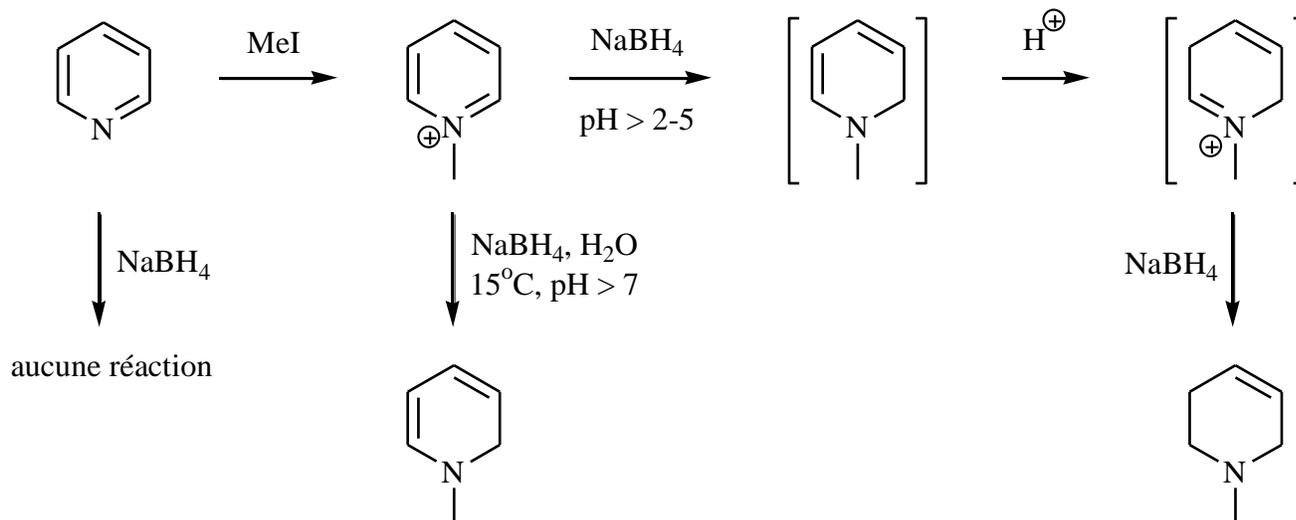


Schéma 3.2

Des exemples intéressants de ces *N*-activation ont été rapportés dans la littérature, entre autres par Comins⁷ (schéma 3.3) et Charette⁸ (schéma 3.4).

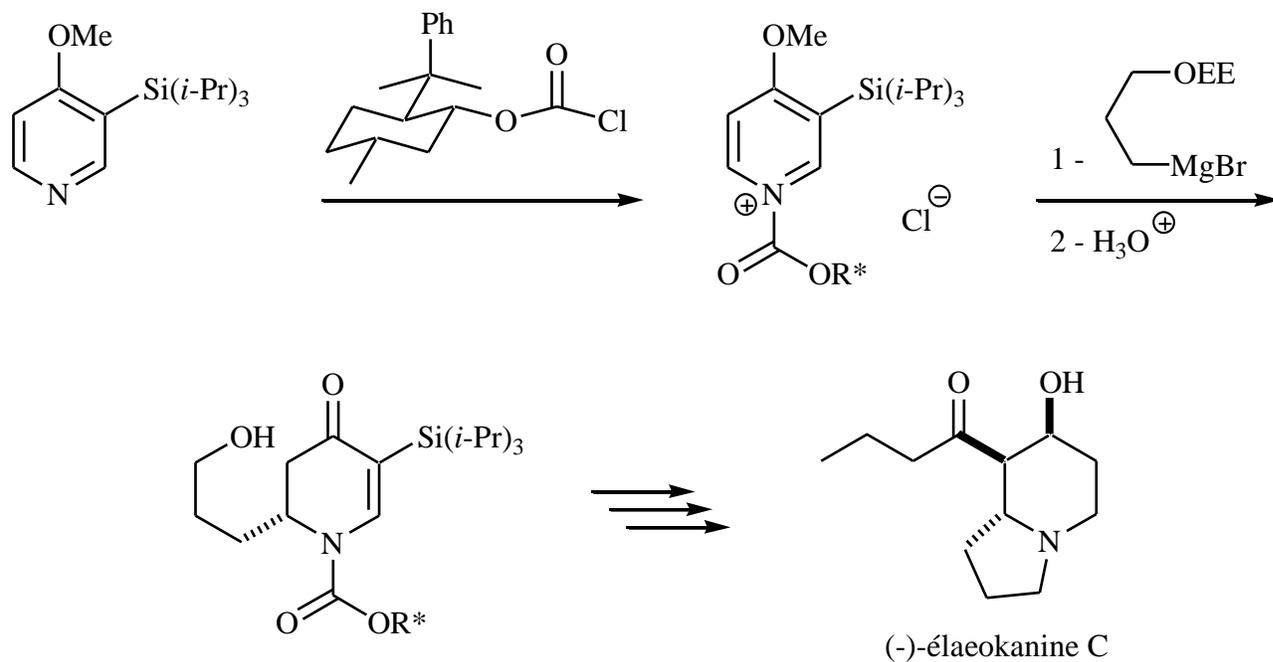


Schéma 3.3

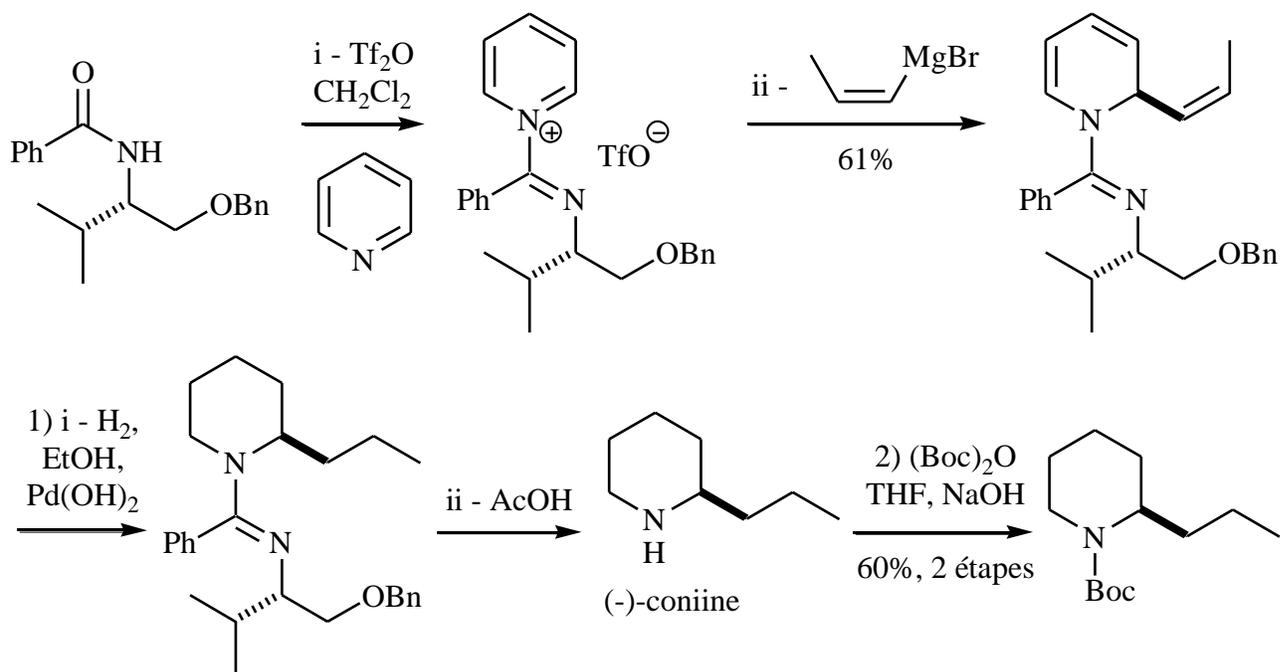


Schéma 3.4

L'ajout d'un hétéroatome supplémentaire a pour effet de décroître grandement la basicité des hétérocycles à six membres, dû à l'électronégativité de cet hétéroatome (figure 3.3).



Figure 3.3. Acidités des ions pyridinium et pyrazinium.

3.1.3 Méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques

Les méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques reposent souvent sur la chimie des carbonyles et de ses dérivés (imine, énamine, éther d'énol). La reconnaissance de ces dérivés de carbonyles dans les hétérocycles mène typiquement à des méthodes efficaces de synthèse. Le schéma 3.5 démontre des rétrosynèses du pyrrole et de la pyridine.

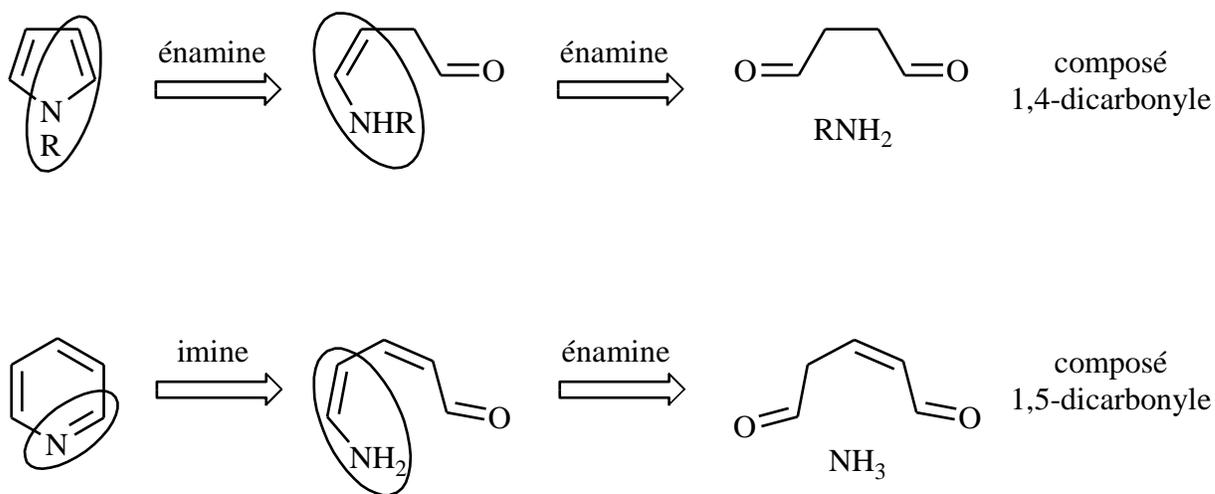


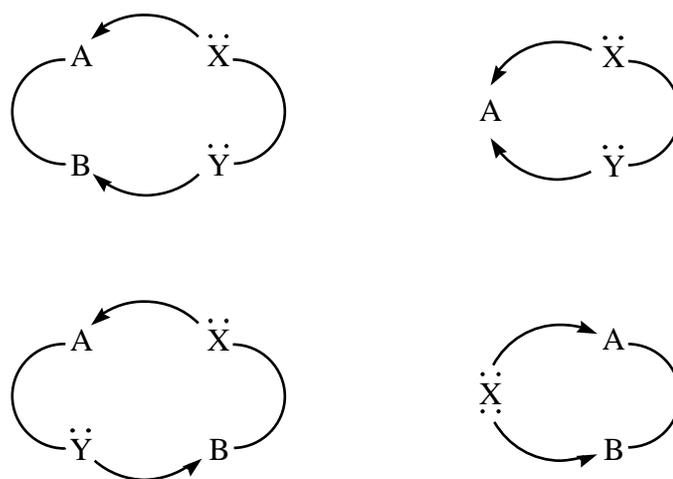
Schéma 3.5

Typiquement, les hétérocycles aromatiques sont formés par condensation d'un *bis*-nucléophile avec un *bis*-électrophile. Le tableau 3.1 suivante dénote une série de *bis*-nucléophiles et de *bis*-électrophiles utilisés en synthèse.

Tableau 3.1. *Bis*-nucléophiles et *bis*-électrophiles.

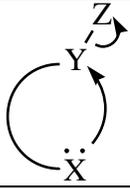
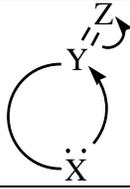
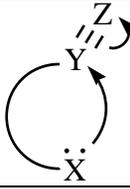
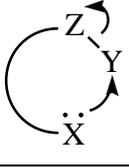
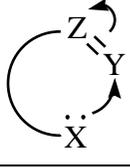
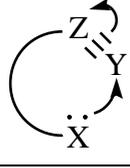
Position	<i>Bis</i> -électrophiles	<i>Bis</i> -nucléophiles
1,1		H ₂ O, NH ₃ , H ₂ S
1,2		RNH-NH ₂ , RNH-OH
1,3		

Cependant, d'une façon plus générale, on peut aussi concevoir une condensation entre deux fragments, qu'ils soient *bis*-nucléophiles, *bis*-électrophiles, ou qu'ils comportent chacun une portion nucléophile et une portion électrophile comme schématisé à la figure 3.5.

**Figure 3.4.** Méthodes classiques de préparation d'hétérocycles aromatiques.

Dans chacun de ces cas, la deuxième attaque nucléophile constitue l'étape de cyclisation. Cette cyclisation, dépendamment des substrats, s'inscrit dans l'un ou l'autre des types suivants :

Tableau 3.2. Types de cyclisations.

						
Hybridation de Y	sp^3	sp^2	sp	sp^3	sp^2	sp
Type de cyclisation	<i>exo-tet</i>	<i>exo-trig</i>	<i>exo-dig</i>	<i>endo-tet</i>	<i>endo-trig</i>	<i>endo-dig</i>

D'après les règles de Baldwin,⁹ la facilité de ces cyclisations dépend à la fois de l'hybridation de Y et de la grandeur de cycle à former. Les combinaisons gagnantes, déterminées expérimentalement d'après leur facilité de cyclisation, sont retrouvées dans la zone en blanc du tableau 3.3 suivant.

Tableau 3.3. Facilité de cyclisation d'après les règles de Baldwin.¹⁰

Type de cyclisation	<i>endo</i>					<i>exo</i>				
<i>tet</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7
<i>trig</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7
<i>dig</i>	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7

^aLa zone en blanc comprend les combinaisons favorisées de types de cyclisations et de grandeurs de cycle pour une cyclisation d'après les règles de Baldwin. Les zones en gris comprennent les combinaisons défavorisées.

Avec toutes ces notions générales pour la construction d'hétérocycles aromatiques, voyons maintenant, en détail, les meilleures méthodes retenues pour la fabrication de différents hétérocycles aromatiques courants.

3.2 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE FURANNES.

3.2.1 Synthèse de Paal-Knorr.

Obrecht, D. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 447.

3.2.2 Synthèse de Feist-Benary.

Feist, F. *Ber.* **1902**, 35, 1545.

Benary, E. *ibid.* **1911**, 44, 493.

Moubarak, I.; Vessiere, R. *Synthesis* **1980**, 52.

3.2.3 Transformation d'oxazoles.

Hutton, J.; Potts, B.; Southern, P. F. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 789.

3.2.4 Réactions de sels de sulfoniums alléniques avec des énolates de composés 1,3-dicarbonylés.

Batty, J. W.; Howes, P. D.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 65.

Aso, M.; Ojida, A.; Yang, G.; Cha, O. J.; Osawa, E.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3960.

3.2.5 Alkylations directes et indirectes de furannes.

Wong, M. K.; Leung, C. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3497.

Song, Z. Z.; Ho, M. S.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3917.

Wong, H. N. C. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 335.

3.2.6 Autres méthodes de synthèse de furannes.

3.2.6.1 Cyclisations radicalaires

Srikrisna, A.; Pullaiah, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5203.

3.2.6.2 Isomérisation d'alcynyl-oxiranes

Marshall, J. A.; DuBay, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1685.

3.2.6.3 Cycloaddition [3+2] entre un allénysilane et un ion acylium.

Danheiser, R. L.; Stoner, E. J.; Koyama, H.; Yamashita, D. S.; Klade, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4407.

3.2.6.4 Couplage d'iodoaryle avec un allyléther catalysé au palladium.

Larock, R. C.; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4687.

3.3 LES SIX MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRROLES.

3.3.1 Synthèse de Paal-Knorr.

Grayson, M.; Eckroth, D. *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* 3rd Ed. **1982**, *19*, 499-520.

Bean, G. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *48*, 105-294.

Patterson, J. M.; Soedigdo, S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2057.

Lyer, R. N.; Gopalachari, R. *Ind. J. Chem.* **1973**, *11*, 1260.

Stetter, H.; Krasselt, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 573.

Hinz, W.; Jones, R. A.; Patel, S. U.; Karatza, M.-H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3753.

Thompson, W. J.; Buhr, C. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2769.

3.3.2 Synthèse de Knorr.

Rezzano, I.; Buldain, G.; Frydman, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3059.

3.3.3 Condensation d' α -aminocétones avec des composés 1,3-dicarbonylés.

Mataka, S.; Takahashi, K.; Tsuda, Y.; Tashiro, M. *Synthesis* **1982**, 157.

Walizei, G. H.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1989**, 337.

Cohnen, E.; Dewald, R. *Synthesis* **1987**, 566.

3.3.4 Formation de pyrroles par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Padwa, A.; Chen, Y. Y.; Dent, W.; Nimmessgern, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4006.

3.3.5 Synthèse de Hantzsch.

Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.

Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689.

3.3.6 Réaction de *N,N*-diméthylhydrazones avec des éthers d'énol.

Enders, D.; Sin-Ho, H.; Maaßen, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8007.

3.4 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'OXAZOLES.

3.4.1 Synthèse de Robinson-Gabriel.

Litak, P.; Kauffman, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 457.

Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167.

Gabriel, S. *Ber.* **1910**, 43, 1283.

Wasserman, H. H.; Vinick, F. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2407.

3.4.2 Condensation d' α -hydroxycétones avec des cyanamides.

Cockerill, A. F.; Deacon, A.; Harrison, R. G.; Osborne, D. J.; Prime, D. M.; Ross, W. J.; Todd, A.; Verge, J. P. *Synthesis* **1976**, 591.

3.4.3 Réaction de β -cétoisonitriles avec des chlorures d'acyle.

Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 333.

3.4.4 Réaction d' α -diazocétones avec des nitriles.

Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Davidson, J. G.; Elliott, R. C.; Hoekstra, J. W.; Oppenhuizen, M. J. *Org. Chem.* **1980**, 45, 3657.

3.4.5 Oxidation d'oxazolines.

Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 331.

3.5 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOXAZOLES.

3.5.1 Condensation de dérivés d'acides carboxyliques avec des oximes.

Nitz, T. J.; Volkots, D. L.; Aldous, D. J.; Oglesby, R. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5828.

3.5.2 Cycloaddition [3+2] entre des oxydes de nitriles et des composés insaturés.

Chimichi, S.; Cosimelli, B. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2909.

3.5.3 Oximation de composés 1,3-dicarbonylés.

Brehm, L.; Johansen, J. S.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 16, 2059.

3.5.4 Cyclisation de β -azidovinylcétones.

Khattab, A. F. *Liebigs Ann.* **1996**, 3, 393.

3.5.5 Cyclisation de cétoximes α,β -insaturés avec des complexes de palladium.

Maeda, K.; Hosokawa, T.; Murahashi, S.-I.; Moritani, I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 5075.

3.6 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRAZOLES.

3.6.1 Condensation d'hydrazines avec des composés 1,3-difonctionnalisés.

Murray, W.; Wachter, M.; Barton, D.; Forero-Kelly, Y. *Synthesis* **1991**, 18.

Neidlein, R.; Schroeder, G. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 825.

Butler, D. E.; Alexander, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1173.

3.6.2 Réaction de 1-bromohydrazones avec des composés 1,3-dicarbonylés.

Shawali, A. S.; Abdelhamid, A. O. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 989.

Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 833.

3.6.3 Extrusion de monoxyde de soufre de S-oxydes de 1,2,6-thiadiazines.

Barluenga, J.; López-Ortiz, J. F.; Gotor, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 891.

Barluenga, J.; López-Ortiz, J. F.; Tomás, M.; Gotor, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1891.

3.6.4 Cycloaddition [3+2] entre des composé diazo et des composés insaturés.

Plancquaert, M.; Redon, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4383.

Bowden, K.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1946**, 953.

3.7 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'IMIDAZOLES.

3.7.1 Réaction de réactifs d'(aminométhyl)aza-Wittig avec des composés 1,2-dicarbonylés.

Katritzky, A. R.; Jiang, J.; Harris, P. A. *Heterocycles* **1990**, *31*, 2187.

3.7.2 Réarrangement d'hétéro-Cope.

Lantos, I.; Zhang, W.-Y.; Shui, X.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7092.

3.7.3 Réaction d' α -aminocétones avec le formamide.

Sorrel, T. N.; Allen, W. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1589.

3.7.4 Condensation de composés 1,2,3-tricarbonylés et d'aldéhydes avec l'ammoniac.

Brackeen, M. F.; Stafford, J. A.; Feldman, P. L.; Karanewsky, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1635.

3.7.5 Réaction d'aldéhydes et d'amines avec le réactif TOSMIC.

Horne, D. A.; Yakushijin, K.; Buchi, G. *Heterocycles* **1994**, *39*, 139.

van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337.

van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.

3.8 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE THIAZOLES.

3.8.1 Synthèse de Hantzsch.

Li, G.; Warner, P. M.; Jebaratnam, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 778.

3.8.2 Synthèse de Gabriel.

Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Aono, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 877.

3.8.3 Synthèse de Cook-Heilbron.

Cook, A. H.; Heilbron, I.; Levy, A. L. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1598.

3.8.4 Réaction d'isonitriles avec des thioesters.

Hartman, G. D.; Weinstock, L. M. *Synthesis* **1976**, 6, 681.

3.8.5 Synthèse de Dubs

Dubs, P.; Stuessi, R. *Synthesis* **1976**, 6, 696.

3.9 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOTHIAZOLES.

3.9.1 Cyclisation de β -thioacroléines avec l'ammoniac.

Wille, F.; Capeller, L.; Steiner, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, 335.

Wille, F.; Schwab, W.; Schmitzer, J.; Jochum, C. *Chem. Ber.* **1997**, 110, 264.

3.9.2 Cyclisation oxydative d'iminothioamides.

Goerdeler, J.; Pohland, H. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2950.

3.9.3 Réaction de di(sodiomercapto)méthylènemalonitrile avec le chlore moléculaire.

Soderback, E. *Acta. Chem. Scand.* **1963**, 17, 362.

Hatchard, W. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 660.

3.9.4 Transformation d'isoxazoles.

McGregor, D. N.; Corbin, U.; Swigor, J. E.; Cheney, L. C. *Tetrahedron* **1969**, 25, 389.

3.9.5 Transformation de furanes.

Duan, X.; Perrins, R.; Rees, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1617.

3.10 LES SIX MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'INDOLES.¹¹

3.10.1 Synthèse de Leimgruber-Batcho et synthèse de Reissert

Clark, R. D.; Repke, D. B. *Heterocycles*, **1984**, 22, 195.
Noland, W. E.; Baude, F. J. *Org. Synth.* **1963**, 43, 40.

3.10.2 Synthèse de Fischer

Hugues, D. L. *Organic Preparations and Procedures* **1993**, 25, 609.
Guy, A.; Guetté, J.-P. *Synthesis*, **1980**, 222.
Zhao, D.; Hughes, D. L.; Bender, D. R.; DeMarco, A. M.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3001.
Hughes, D. L.; Zhao, D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 228.

3.10.3 Synthèse de Gassman

Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5495.
Gassman, P. G.; Gilbert, D. P.; van Bergen, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 201.
Wiberg, K. B.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5512.
Hamel, P.; Zajac, N.; Alkinson, J. G.; Girard, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6372.
Ishikawa, H.; Uno, T.; Miyamoto, H.; Ueda, H.; Tamaoka, H.; Tominaga, M.; Nakagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2459.
Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5512.

3.10.4 Cyclisation de pyrroles.

Muratake, H.; Natsume, M. *Heterocycles* **1989**, 29, 783.
Muratake, H.; Natsume, M. *Heterocycles* **1990**, 31, 683.

3.10.5 Cyclisation de 2-isocyanostyrènes.

Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3127.

3.10.6 N-Hétérocyclisation réductive de nitroaryles.

Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3375.

3.10.7 Autres méthodes de formation d'indoles.

3.10.7.1 Synthèse de Nenitzescu

Smith, L. I.; Kaiser, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 133.
Beer, R. J. S.; Clarke, K.; Davenport, H. F.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2029.
Beer, R. J. S.; Davenport, H. F.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1262.
Littell, R.; Morton, G. O.; Allen, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3740.

3.10.7.2 Synthèse de Bischler

Nordlander, J. E.; Catalane, D. B.; Kotian, K. D.; Stevens, R. M.; Haky, J. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 778.

3.10.7.3 Synthèse de Madelung

Houlihan, W. J.; Parrino, V. A. Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511.
Schulenberg, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7008.
Le Corre, M.; Hercouet, A.; Le Baron, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 14.
Ito, Y.; Kobayashi, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3532.

3.11 LES CINQ MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE PYRIDINES.

3.11.1 Synthèse de Guareschi

Bottorff, E. M.; Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; Mann, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4380.

3.11.2 Synthèse de Hantzsch.

Phillips, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4003.
Pfister, J. R. *Synthesis* **1990**, 689.

3.11.3 Condensation de δ -cétoénones avec l'ammoniac.

Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3584.
Ibid., 3585.

3.11.4 Réaction de Diels-Alder avec les triazines.

Boger, D. L.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2179.

3.11.5 Transformation de 2-aminométhylfuranes.

Clauson-Kaas, N.; Meister, M. *Acta Chem. Scand.* **1967**, 21, 1104.

3.12 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE QUINOLÉINES.

3.12.1 Réaction de Vismeyer en série sur des N-phénylacétamides.

Meth-Cohn, O.; Narine, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2045.

Meth-Cohn, O. *Heterocycles* **1993**, 35, 539.

3.12.2 Cyclisation de dérivés d'oximes.

Kusama, H.; Yamashita, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1995**, 5.

3.12.3 Réaction de 2-acétaminoiodoaryles avec des alcools propargyliques catalysées au palladium.

Mahanty, J. S.; De, M.; Das, P.; Kundu, N. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13397.

3.12.4 Annulation de carbènes de Fischer.

Peterson, G. A.; Wulff, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5587.

3.13 LES QUATRE MEILLEURES MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ISOQUINOLÉINES.

3.13.1 Réaction de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams)

Kametani, T.; Fukumoto, K. *Heterocycl. Compd.* **1981**, 142.¹²

Jones, G. *Compr. Heterocycl. Chem. II* **1996**, 179 et 182.¹⁸

Zhou, D.-M.; Yue, B.-Z.; Cui, J.-Q.; Cai, M.-S.; Zhang, L.-H. *Heterocycles* **1997**, 45, 439.

Cerri, A.; Mauri, P.; Mauro, M.; Melloni, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1581.

Pictet, A.; Grams, A. *Ber.* **1911**, 44, 2030.

3.13.2 Réaction de Pictet-Spengler

Kametani, T.; Fukumoto, K. *Heterocycl. Compd.* **1981**, 170.¹⁸
Jones, G. *Compr. Heterocycl. Chem. II* **1996**, 170.¹⁸
Hom, R. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6290.
Pictet, A.; Sprengler, T. *Ber.* **1911**, 44, 203.
Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Organic Reactions* **1951**, 6, 151.

3.13.3 Condensation de Dieckman

Kametani, T.; Fukumoto, K. *Heterocycl. Compd.* **1981**, 215.¹⁸
Grethe, G.; Lee, H. L.; Uskokovic, M.; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 494.
Klein, J. T.; Davis, L.; Effland, R. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 725.

3.13.4 Réaction de Pomeranz-Fritsch

Kametani, T.; Fukumoto, K. *Heterocycl. Compd.* **1981**, 218.¹⁸
Chelucci, G.; Cabras, M. A.; Saba, A.; Sechi, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 1027.
Jones, G. *Compr. Heterocycl. Chem. II* **1996**, 190.¹⁸

CHAPITRE 4 : CLASSIFICATION DES ALCALOÏDES¹

Le nombre total d'alcaloïdes isolés jusqu'à présent des plantes, animaux, éponges, etc. est énorme. Il est estimé à plus de 10 000 composés. Pour s'y retrouver, il est nécessaire de les classer. Ceci présente toutefois un défi de taille; les alcaloïdes sont probablement les composés aux structures les plus variées, comparativement à d'autres classes comme les stéroïdes, les saccharides, etc. qui ont des squelettes de bases bien définis.

Les critères de classification généralement utilisés pour les alcaloïdes sont suivant leur biogénèse, leur structure, leur origine biologique (*e.g.* espèce de plante) et leur propriétés spectroscopiques et/ou spectrométriques (chromophores en spectroscopie UV, systèmes cycliques en spectrométrie de masse). Il n'y a pas de classification taxonomique générale et systématique. Tous les systèmes de classification que l'on peut retrouver jusqu'à présent ont des désavantages parfois importants. Si les composés sont classés d'après leur structure, des alcaloïdes qui sont en fait de très proches parents peuvent se retrouver dans des classes très diverses. Par contre, si les composés sont classés d'après leur origine biologique, un même composé peut alors se retrouver dans plusieurs familles, comme plusieurs plantes peuvent produire un même alcaloïde. De plus, les membres d'une même origine peuvent avoir des différences structurelles énormes, ce qui rend cette classification peut attrayante.

Dans ce chapitre, la classification utilisée est celle retrouvée dans *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* de Manfred Hesse (2002). Les alcaloïdes seront séparés d'après l'environnement du (des) atome(s) d'azote dans la structure. Cette classification fonctionne bien pour les alcaloïdes vrais (comportant un hétérocyclique azoté). Pour les autres, des classes supplémentaires ont cependant été créées. La classification générale suivra donc l'ordre suivant :

- Alcaloïdes avec azote(s) exocyclique(s)
- Alcaloïdes de la putrescine, de la spermidine et de la spermine.
- Alcaloïdes peptidiques.
- Alcaloïdes terpéniques et stéroïdaux.
- Alcaloïdes hétérocycliques (alcaloïdes vrais)

4.1 ALCALOÏDES AVEC AZOTE(S) EXOCYCLIQUE(S) ET AMINE(S) ALIPHATIQUE(S).

Les alcaloïdes possédant un ou des atomes d'azote exocycliques sont différenciés en six catégories : les alcaloïdes de l'*Erythrophleum*, les dérivés de phénylalkylamine, les dérivés de benzylamine, les colchicines, les cathédulines et alcaloïdes du Khat ainsi que les muscarines.

4.1.1 Alcaloïdes de l'Erythrophleum.

La famille des alcaloïdes de l'*Erythrophleum* est composée d'environ quinze membres, telle la cassaine (figure 4.1), et sont des dérivés d'aminoéthanol. Ces alcaloïdes sont connus pour leurs propriétés anesthésiques et agissent aussi sur le cœur.

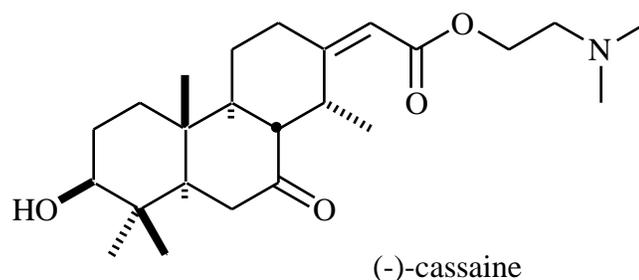


Figure 4.1. Exemple d'alcaloïde de l'*Erythrophleum*.

4.1.2 Dérivés de phénylalkylamine.

L'origine de cette classe des alcaloïdes dérivés de phénylalkylamine peut être expliquée par la dégradation de Hofmann des isoquinoléines correspondantes, menant à des phénéthylamines. L'uvariopsamine et l'éphédrine en sont des exemples (figure 4.2). Cette dernière a fait partie de la médecine populaire chinoise pendant plusieurs siècles, et est isolée de la plante *Ephedra*.

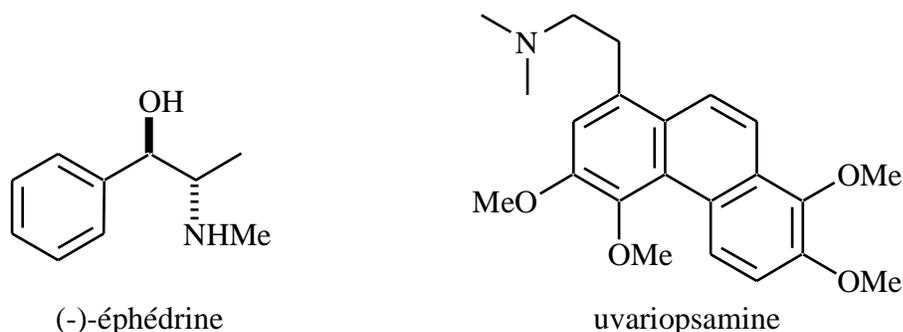


Figure 4.2. Exemples d'alcaloïdes dérivés de phénylalkylamine.

4.1.3 Dérivés de benzylamine

La capsaïcine est un exemple d'alcaloïde dérivé de la benzylamine (figure 4.3).

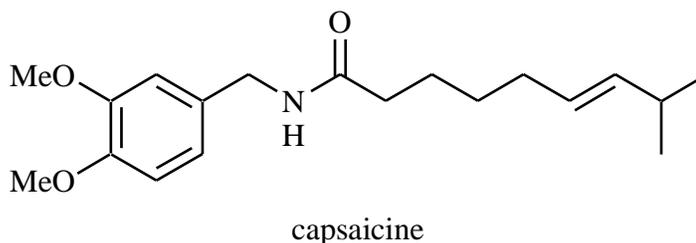


Figure 4.3. Exemple d'alcaloïde dérivé de benzylamine.

4.1.4 Colchicines

Même si les colchicines constituent un groupe d'alcaloïdes possédant un azote exocyclique, ils sont biogénétiquement reliés de très près aux alcaloïdes d'isoquinoléine (*vide infra*).

La colchicine elle-même est très toxique. Avec un seul centre stéréogénique en C7, la colchicine existe dans un mélange de deux isomères atropes, dus au positionnement non planaire des cycles A et C, l'isomère I étant plus stable (schéma 4.1).

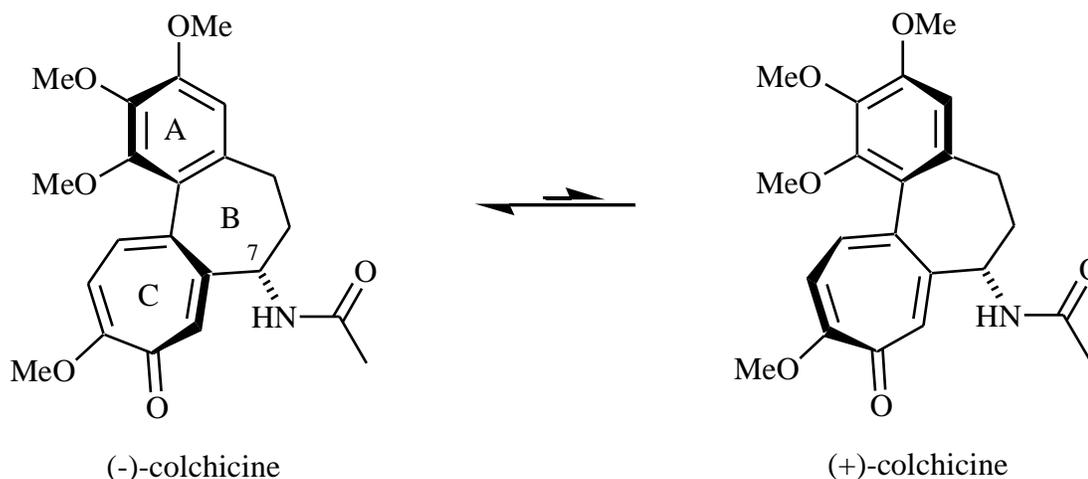


Schéma 4.1

4.1.5 Cathédulines et alcaloïdes du khat

Le khat est un arbuste connu depuis environ 1300 qui pousse dans les vallées de la Somalie et du Yemen, mais aussi en Éthiopie et au Kenya. Ses feuilles, lorsque mâchées, mènent à un état d'euphorie. Le composé actif est la (-)-cathinone qui stimule le système nerveux central (comme l'amphétamine, figure 4.4). Environ 20 autres composés ont été isolés du khat (les cathédulines) et comportent, pour la plupart, une unité acide nicotinique (3-carboxypyridine) et une portion sesquiterpène bicyclique, tel que dans la cathéduline E3.

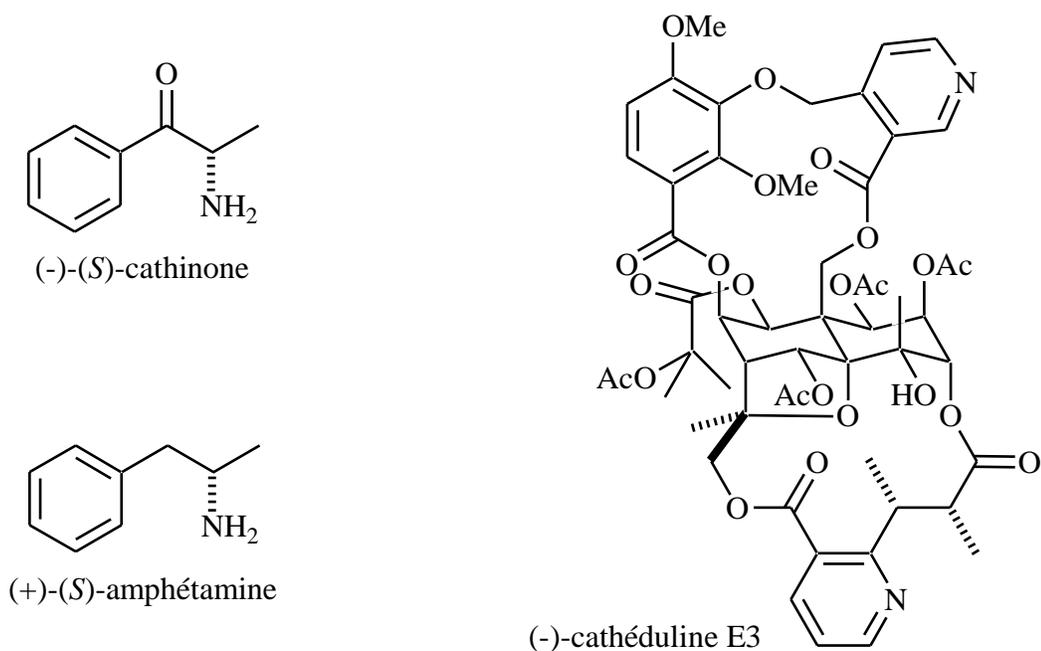


Figure 4.4. Exemples de cathédulines et alcaloïdes du khat.

4.1.6 Muscarines

Les muscarines sont toutes isolées de l'*Amanita muscaria*, de l'*Inocybe* ou du *Clitocybe*. Elles comportent toutes un ammonium exocyclique (figure 4.5).

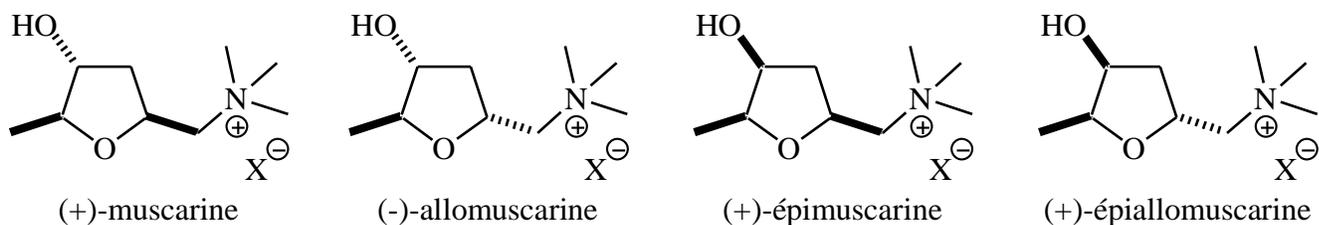


Figure 4.5. Exemples de muscarines.

4.2 ALCALOÏDES DE LA PUTRESCINE, DE LA SPERMIDINE ET DE LA SPERMINE.

Les trois bases aliphatiques putrescine, spermidine et spermine sont retrouvées dans plusieurs alcaloïdes largement répandus (figure 4.6). Leurs dérivés sont proviennent surtout de combinaisons avec des acides gras (*e.g.* inandénin-12-one) ou des acides cinnamiques (*e.g.* paucine), et sont rarement structurellement complexes (la chaenorrhine est un des plus complexe).

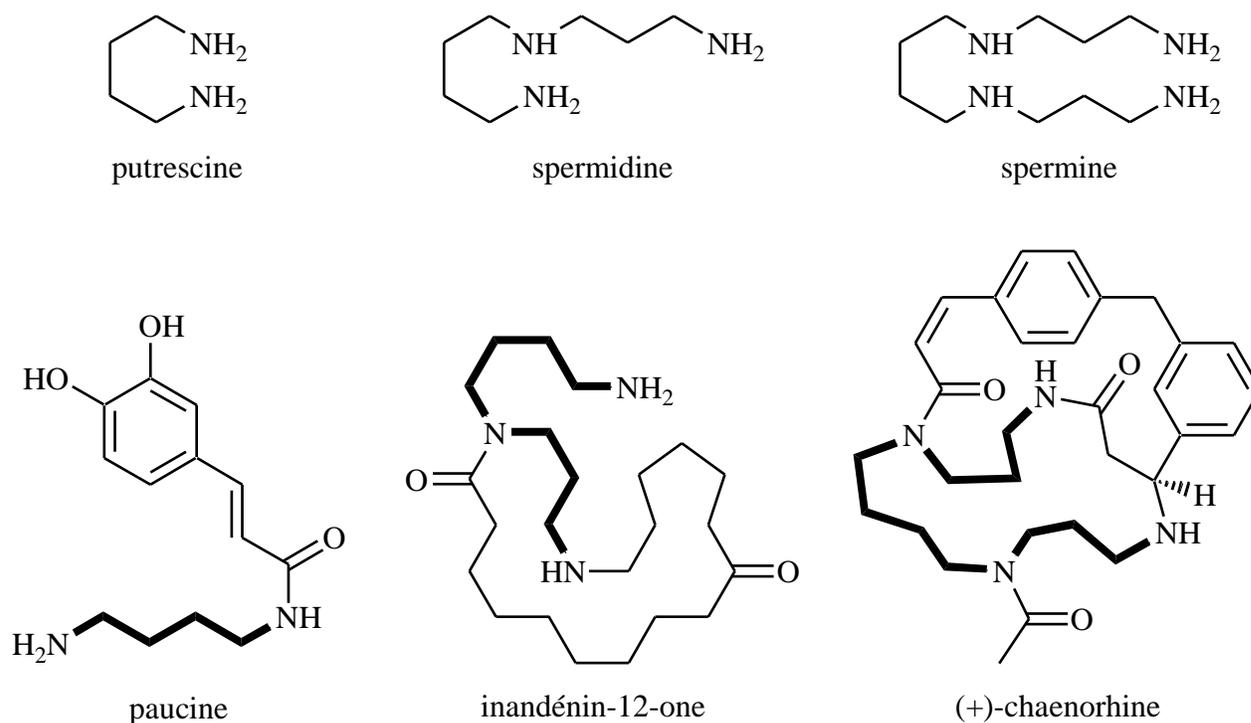


Figure 4.6. Exemples d'alcaloïdes de la putrescine, de la spermidine et de la spermine.

4.3 ALCALOÏDES PEPTIDIQUES.

Les alcaloïdes peptidiques sont divisés surtout en trois catégories, dont deux sont des *Rhamnaceae*. Les structures principales des *Rhamnaceae* ressemblent soit à l'intégerrine, soit à la mucronine A (figure 4.7). Une troisième catégorie est celle des alcaloïdes de l'ergot de seigle, présentés dans la sections des alcaloïdes à base d'indole (*vide infra*).

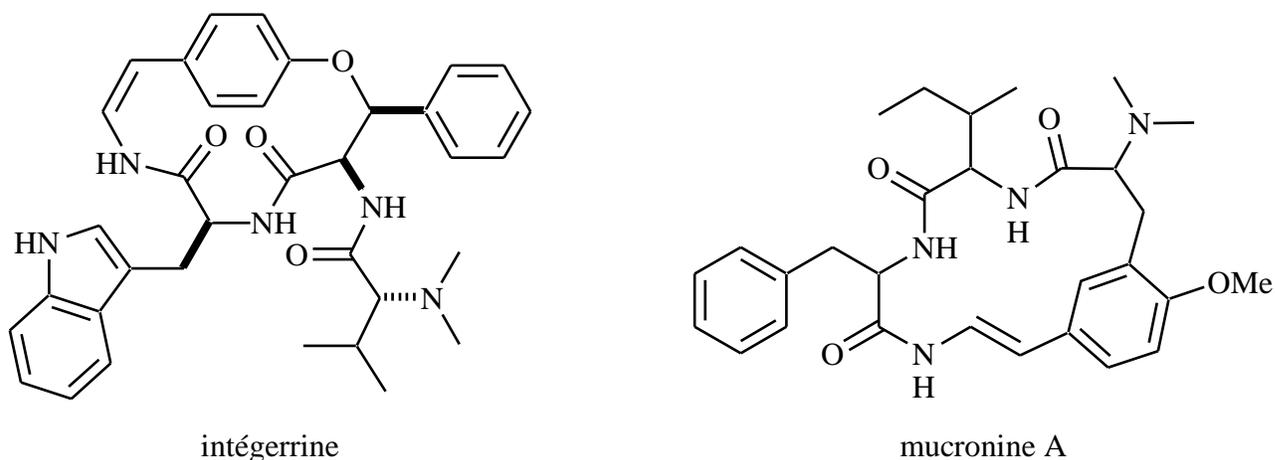


Figure 4.7. Exemples d'alcaloïdes peptidiques.

4.4 ALCALOÏDES TERPÉNIQUES ET STÉROÏDAUX.

Quelques alcaloïdes monoterpéniques ou sesquiterpéniques seront présentés dans les sections alcaloïdes de pyrrolidine, de pipéridine et de *Nuphar* (*vide infra*). Nous nous concentrerons donc ici sur les alcaloïdes diterpéniques.

4.4.1 Alcaloïdes diterpéniques.

Quatre squelettes de base ont été identifiés pour tous les alcaloïdes diterpéniques (environ 200), qui sont ni plus ni moins des variations de substituants de ces quatre squelettes. Ces squelettes, présentés aux figures 4.8 et 4.9, sont la veatchine (comme la veatchine elle-même), l'atisine (comme l'atisine elle-même), la lycoctonine (comme l'aconitine) et l'hétératisine (comme l'hétératisine elle-même).

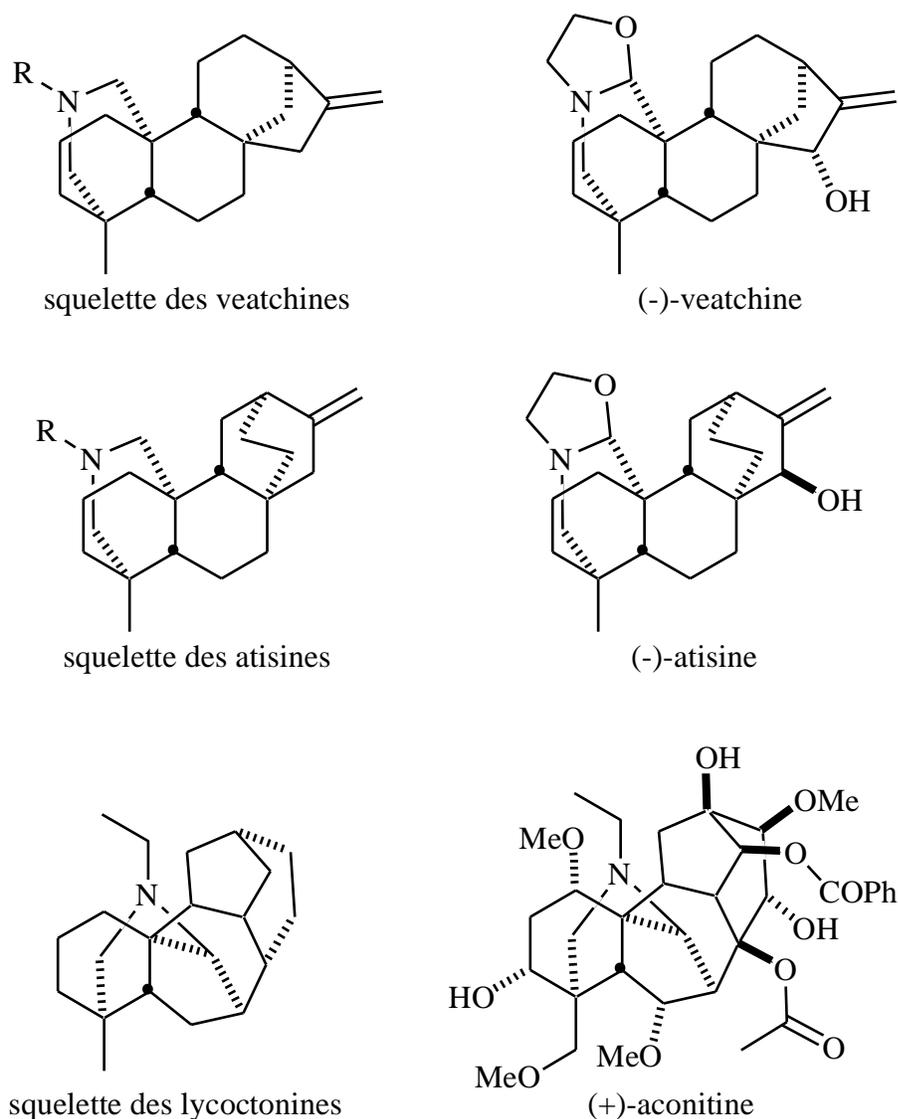


Figure 4.8. Exemples d'alcaloïdes diterpéniques.

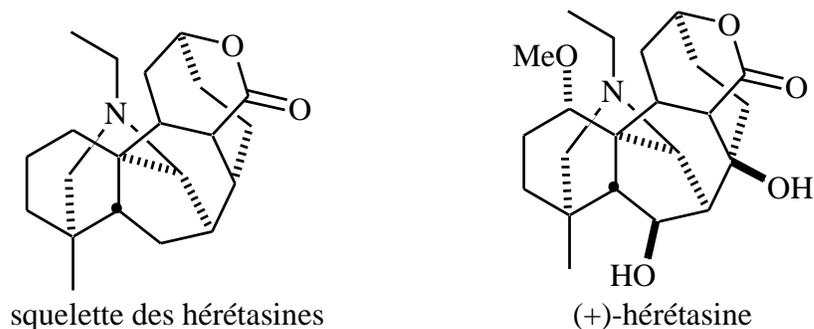


Figure 4.9. Exemples d'alcaloïdes diterpéniques.

4.4.2 Alcaloïdes de la *Daphniphyllum*.

Les alcaloïdes de la *Daphniphyllum* sont, en général, des triterpènes. La daphniphylline (figure 4.10) est représentative de cette classe (une quarantaine d'alcaloïdes au total). Des dérivés peuvent cependant avoir des squelettes assez variés avec un nombre de carbones réduit. Les alcaloïdes de la *Daphniphyllum* sont la cause de maladies fatales du bétail d'élevage au Japon lorsqu'on retrouve les plantes (*Daphniptyllaceae*) mélangées au fourrage.

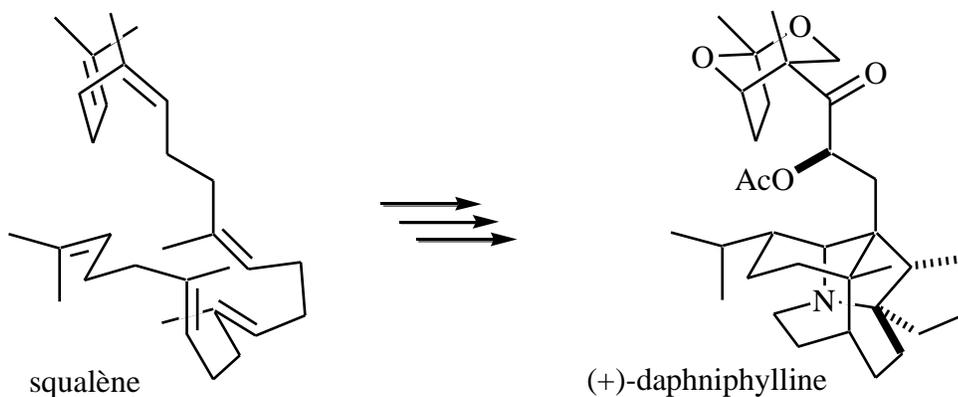


Figure 4.10. Exemple d'alcaloïde de la *Daphniphyllum*.

4.4.3 Alcaloïdes du *Taxus*.

Environ 50 alcaloïdes ont été isolés des espèces *Taxus* et sont, pour la plupart, toxiques pour l'humain, le chien et le cheval, mais, étrangement, pas pour les ruminants. Ces alcaloïdes proviennent du pyrophosphate de géranylgeranyle. La taxine A en est un exemple (figure 4.11).

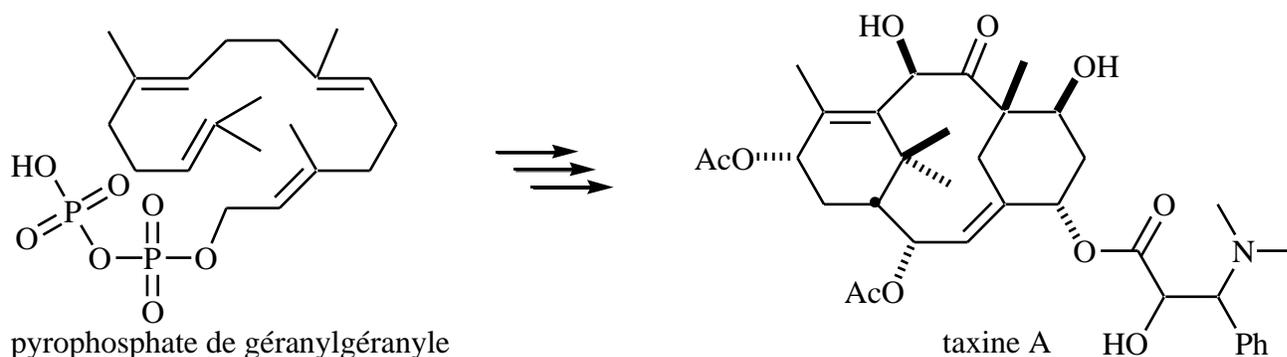


Figure 4.11. Exemple d'alcaloïde du *Taxus*.

4.4.4 Alcaloïdes stéroïdaux.

Les alcaloïdes stéroïdaux ont un squelette de stéroïde avec un ou plusieurs substituants azotés. Ces alcaloïdes sont retrouvés chez les plantes et chez les animaux (par exemple, les toxines sécrétées par la peau de certaines grenouilles ou certaines salamandres). Quelques exemples sont donnés à la figure 4.12.

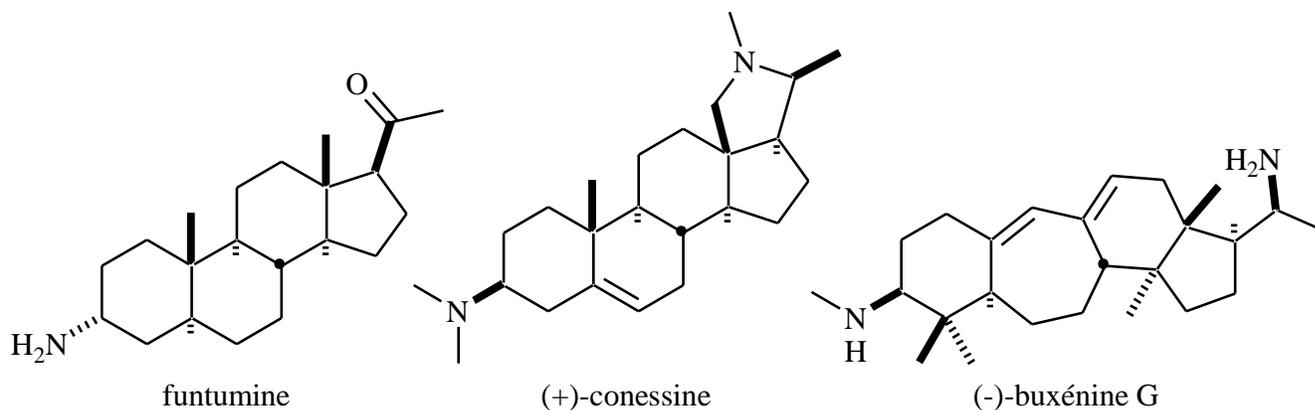
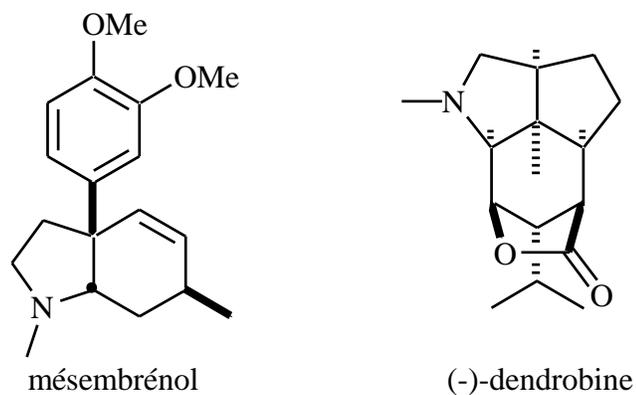
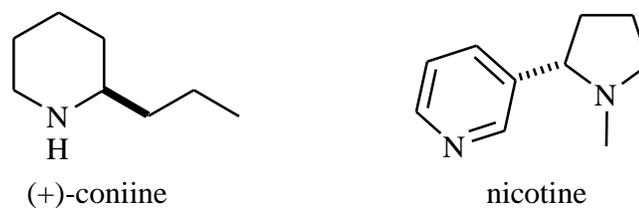
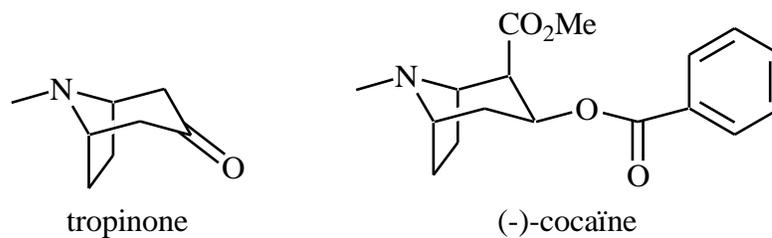


Figure 4.12. Exemples d'alcaloïdes stéroïdaux ou diterpéniques.

4.5 ALCALOÏDES HÉTÉROCYCLIQUES OU ALCALOÏDES VRAIS.

Pour la section suivante, seuls quelques exemples représentatifs de chaque classe seront donnés. Les provenances et les activités biologiques peuvent être consultées au besoin (voir référence 1).

4.5.1 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine.**Figure 4.13.** Exemples d'alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine.**4.5.2 Alcaloïdes dérivés de la pipéridine.****Figure 4.14.** Exemples d'alcaloïdes dérivés de la pipéridine.**4.5.3 Alcaloïdes dérivés du tropane.****Figure 4.15.** Exemples d'alcaloïdes dérivés du tropane.

4.5.4 Alcaloïdes dérivés de l'indole.

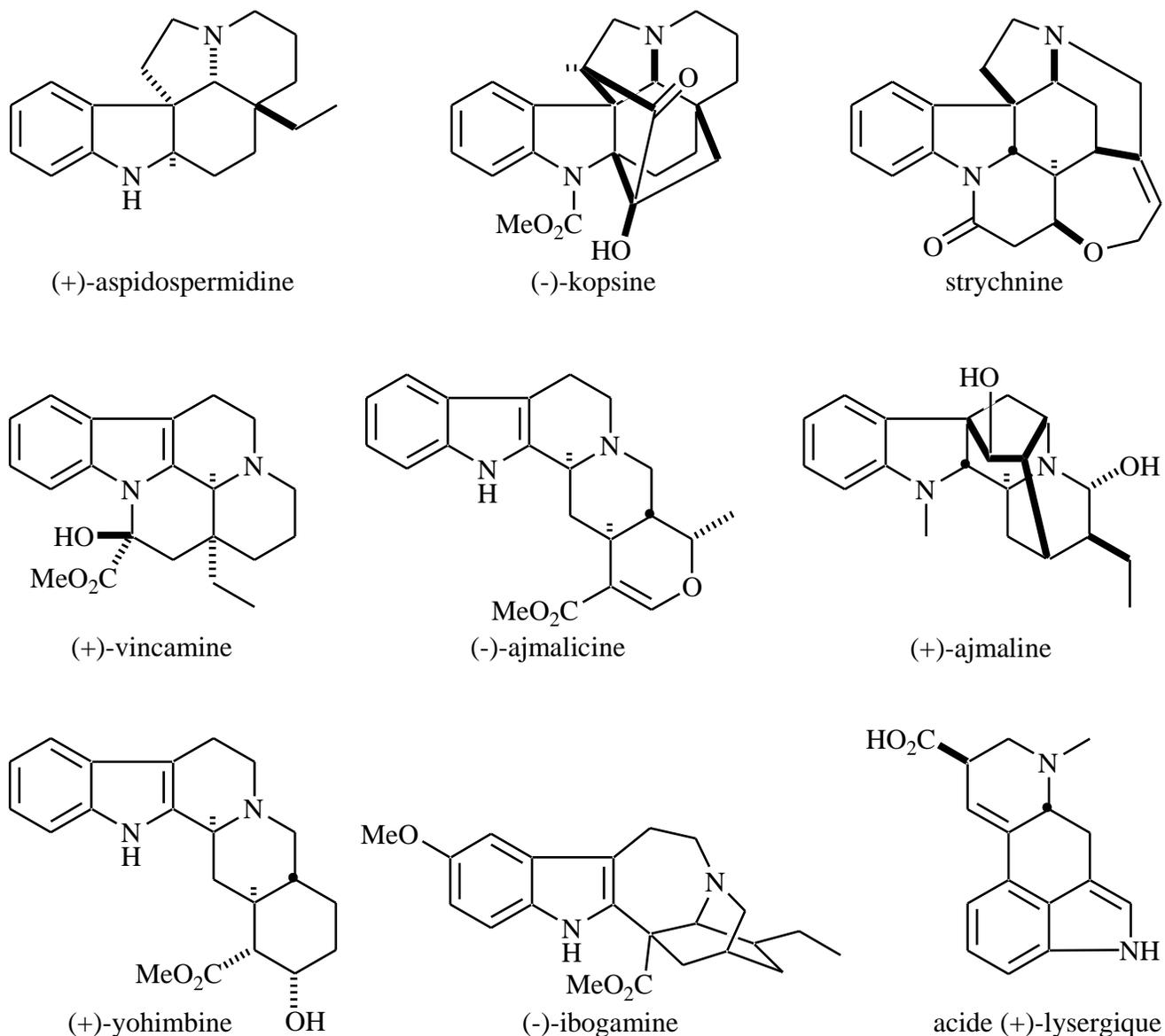
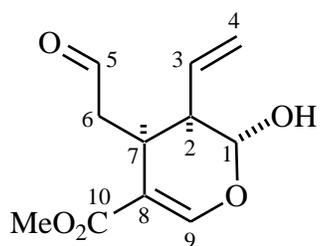


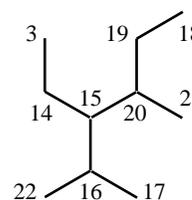
Figure 4.16. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'indole.

4.5.4.1 Biogénèse des alcaloïdes dérivés de l'indole.

Les alcaloïdes de l'indole constituent la plus grande classe des alcaloïdes (plus de 1 500 composés connus jusqu'à présent). Ils sont dérivés de deux unités combinées, soit la tryptamine (ou

Tableau 4.1. Types de structures des alcaloïdes dérivés de l'indole.

numérotation de la sécologanine



numérotation des alcaloïdes indoliques

Type d'alcaloïde indolique	Squelette générique	Type d'alcaloïde indolique	Squelette générique
Type A (aspidospermane)		Type J (ibogane)	
Type C (corynanthéane)		Type P (plumérane)	
Type D (vincosane)		Type S (strychnane)	
Type E (éburnane)		Type V (vallésiacho- tamane)	

Ces huit principaux types de squelettes d'alcoïdes dérivés de l'indole sont reliés entre eux par leur biogénèse, débutant avec le produit de condensation de la tryptamine avec la sécologanine (figure 4.17). Les huit types de squelettes peuvent être regroupés en deux grandes classes. Une première classe contient les types A, E, J, et P, ayant subi un ou des réarrangements du squelette initial de la sécologanine. L'autre grande classe regroupe les types C, D, S et V et n'ont pas subi de réarrangement du squelette de la sécologanine.

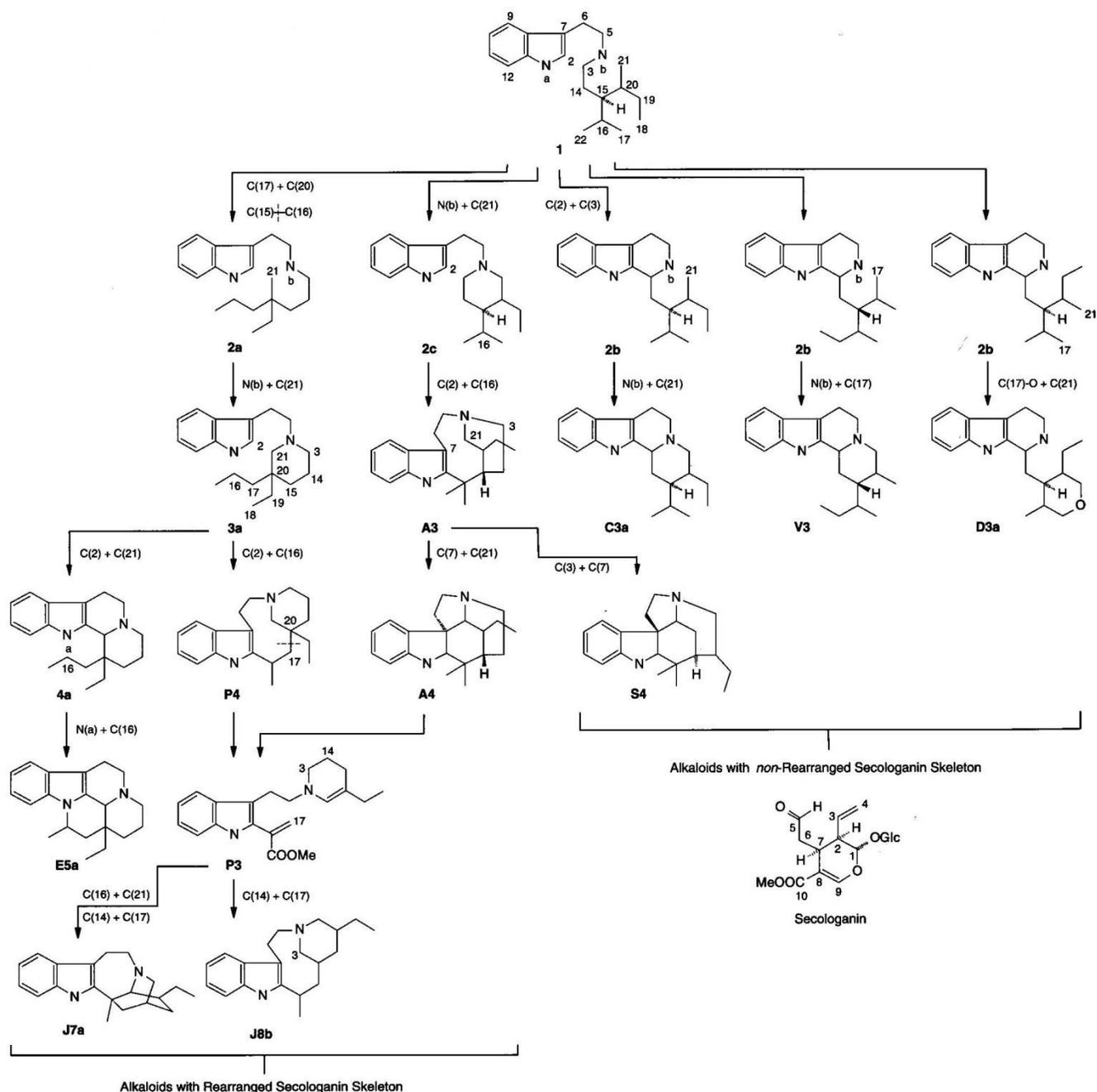


Figure 4.17. Interrelation biogénétique des huit principaux types de squelettes d'alcoïdes dérivés de l'indole.

4.5.5 Alcaloïdes dérivés de l'histamine, de l'imidazole et de la guanidine.

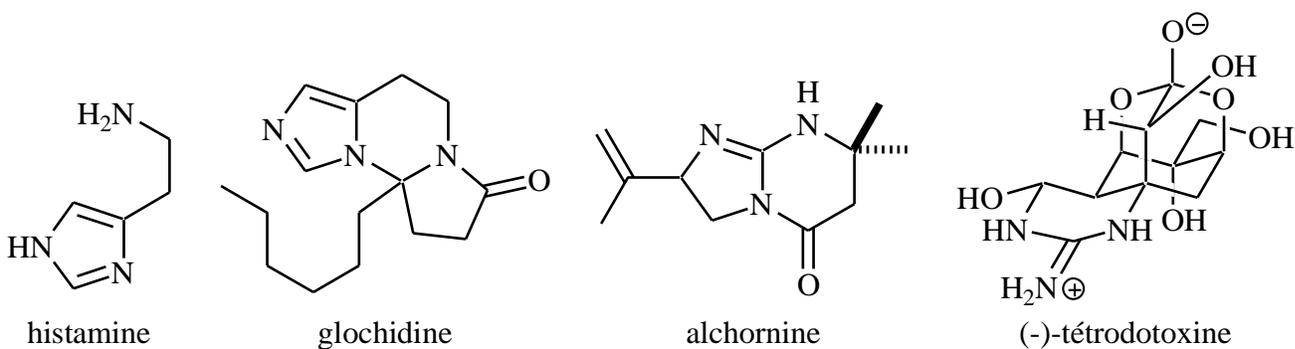


Figure 4.18. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'histamine, de l'imidazole et de la guanidine.

4.5.6 Alcaloïdes dérivés de la quinoléine.

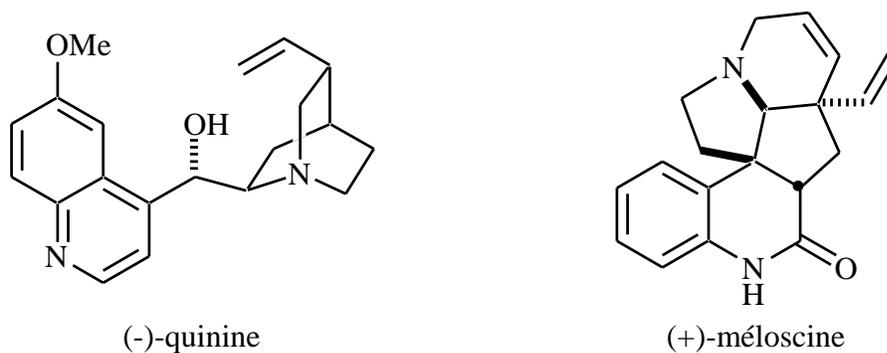


Figure 4.19. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinoléine.

4.5.7 Alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine.

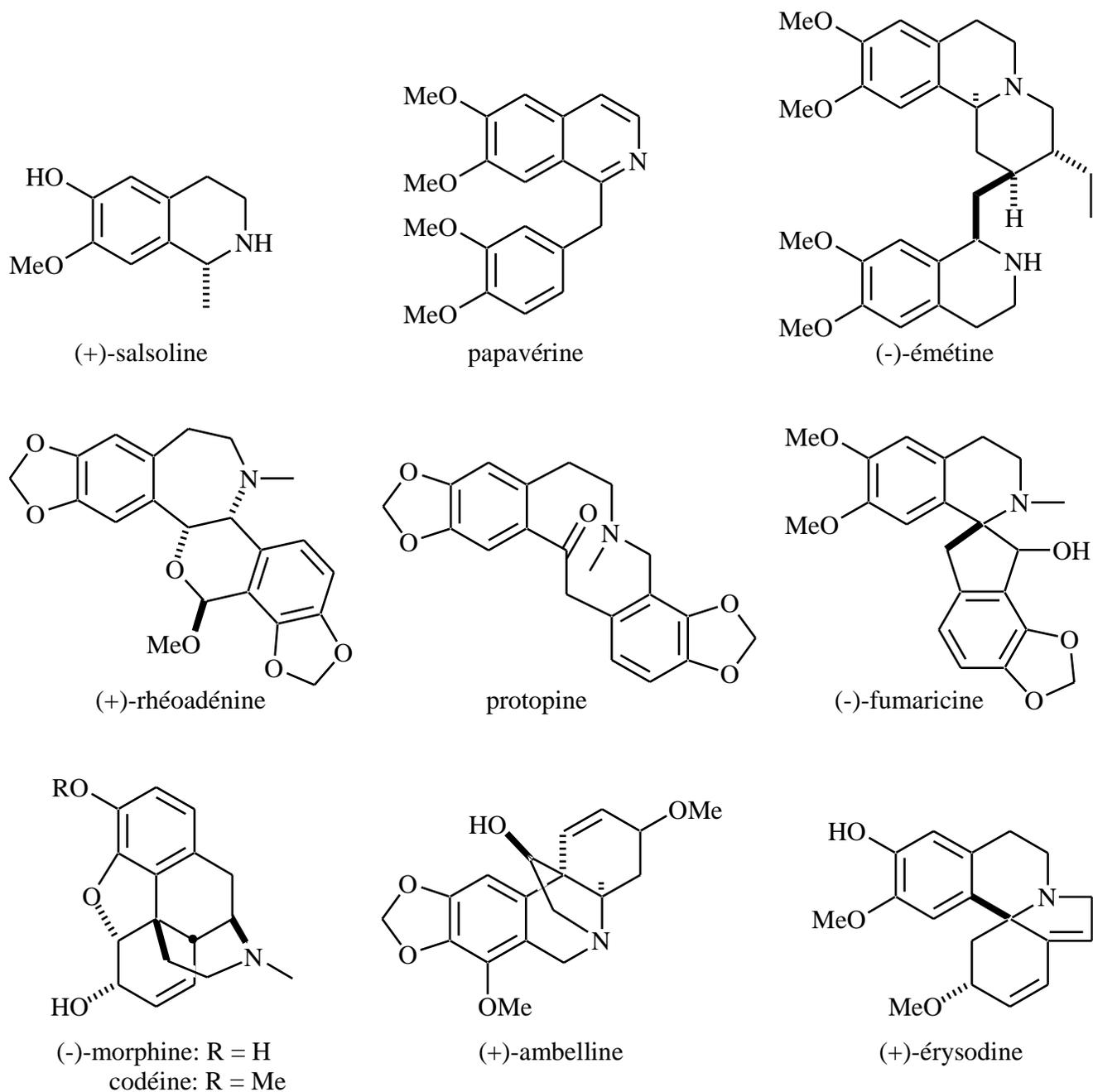


Figure 4.20. Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine.

4.5.8 Alcaloïdes dérivés de la quinazoline.

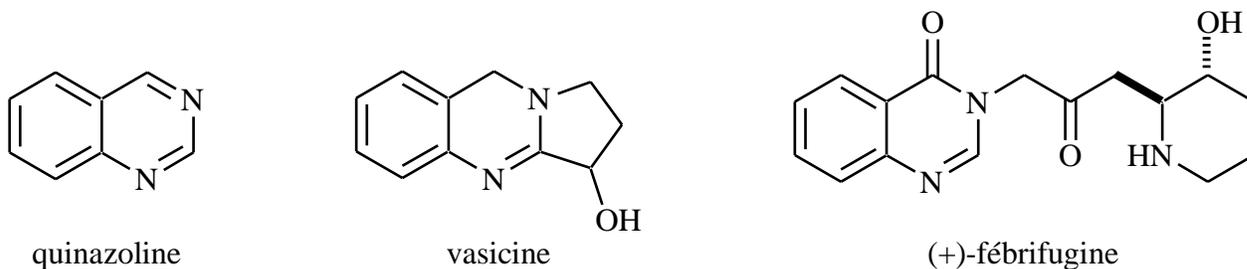
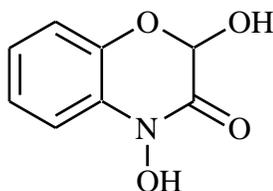


Figure 4.21. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinazoline.

4.5.9 Alcaloïdes dérivés de la benzoxazine et du benzoxazole.

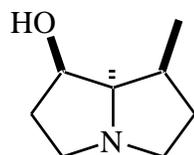


3,4-dihydro-2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3(2H)-one (DIBOA)

Figure 4.22. Exemple d'alcaloïde dérivé de la benzoxazine.

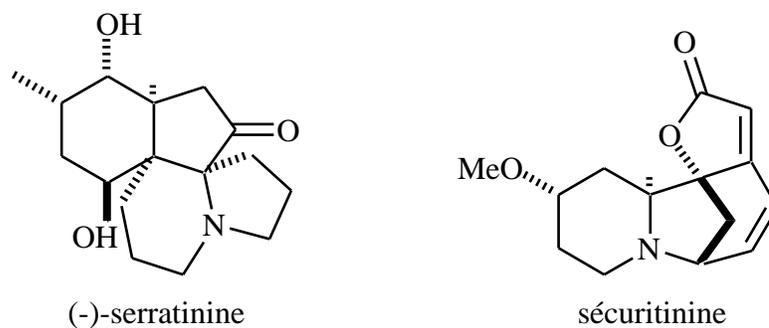
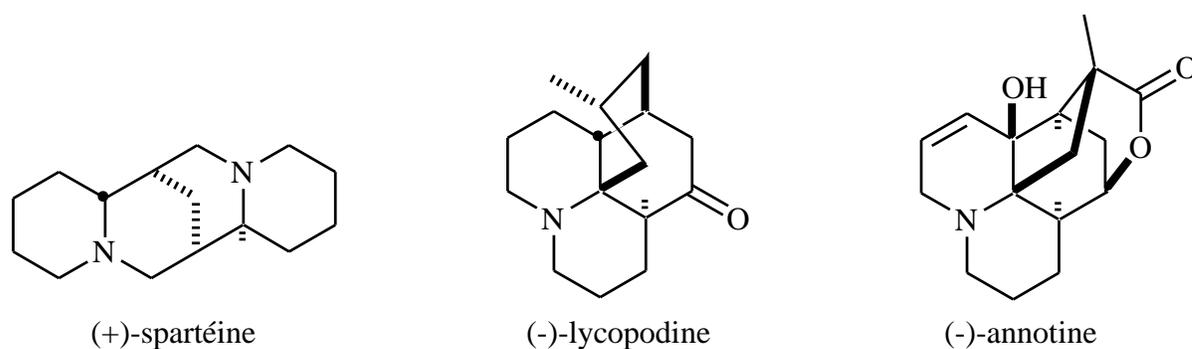
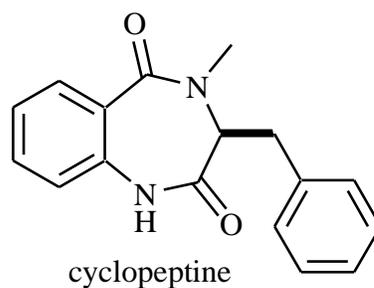
4.5.10 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolizidine.

Le suffixe général «izidine» signifie que la structure possède un azote en jonction de cycle. Les izidines (pyrrolizidines, indolizidines et quinolizidines) comptent plus de 500 alcaloïdes.



(-)-rétronécanol

Figure 4.23. Exemple d'alcaloïde dérivé de la pyrrolizidine.

4.5.11 Alcaloïdes dérivés de l'indolizidine.**Figure 4.24.** Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'indolizidine.**4.5.12 Alcaloïdes dérivés de la quinolizidine.****Figure 4.25.** Exemples d'alcaloïdes dérivés de la quinolizidine.**4.5.13 Alcaloïdes dérivés de la pyrazine.****Figure 4.26.** Exemple d'alcaloïde dérivé de la pyrazine.

4.5.14 Alcaloïdes dérivés de la purine.

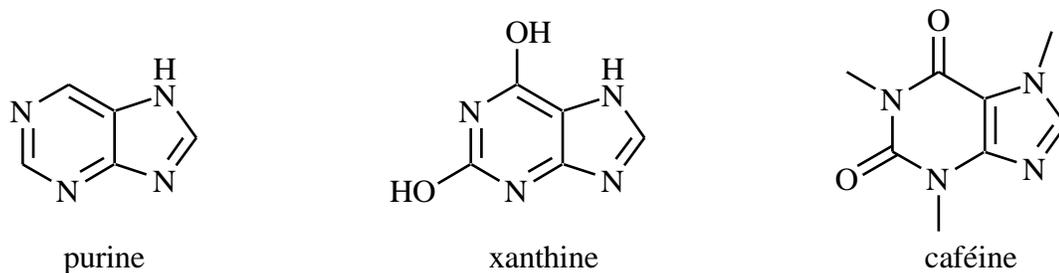


Figure 4.27. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la purine.

4.5.15 Alcaloïdes dérivés de la ptéridine.

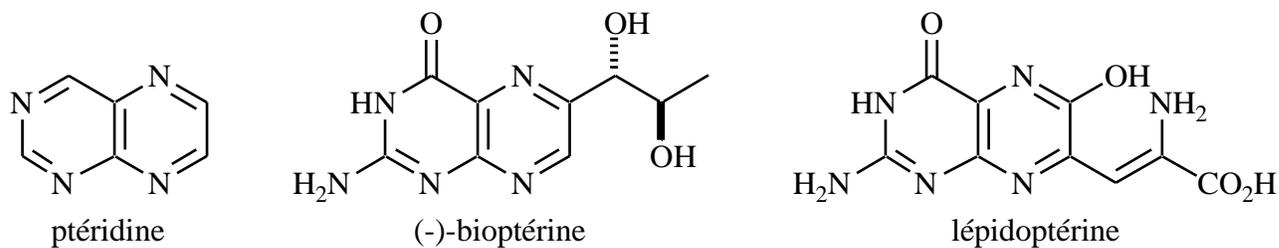


Figure 4.28. Exemples d'alcaloïdes dérivés de la ptéridine.

CHAPITRE 5 : IONS IMINIUM EN CHIMIE HÉTÉROCYCLIQUE

5.1 MÉTHODE DE GÉNÉRATION D'IONS IMINIUM

- a- Condensation d'amine sur aldéhyde, cétone, acétal ou cétal
- b- Protonation/alkylation d'imine
- c- Addition nucléophile/protonation d'énamine¹³
- d- Oxydation d'amine tertiaire¹⁴
- e- Décarboxylation d'acide α -aminé¹⁵
- f- Réaction de Polonovski,¹⁶ puis
- g- Clivage d'hémiaminal ou dérivés¹⁷
- h- Activation d'amide/thioamide

5.2 PIÉGEAGE INTRAMOLÉCULAIRE D'ION IMINIUM (RÉACTION DE MANNICH)¹⁸

- a- Par un énol/éther d'énol
- b- Par un alcène (Prins ou ène)¹⁹
- c- Par un alcyne²⁰
- d- Par un allylsilane²¹
- e- Par un vinylsilane²²

5.3 MÉTHODES DE GÉNÉRATION D'IONS N-ACYLIMINIUM

- a- Clivage de *N*-(acyl)hémiaminal ou dérivés²³
- b- Acylation d'imine
- c- Addition nucléophile/protonation de *N*-acylénamine sur électrophile
- d- Condensation d'amide sur cétone, acétal²⁴
- e- Génération d'ion nitrilium²⁵

5.4 PIÉGEAGE NUCLÉOPHILE D'ION N-ACYLIMINIUM (RÉACTION DE MANNICH)

- a- Par un énol/éther d'énol
- b- Par un aromatique ou indole
- c- Par un alcène^{26,23b}
- d- Par un alcyne
- e- Par un allylsilane ou un propargylsilane²⁷
- f- Par un vinylsilane²⁸
- g- Réaction secondaire des ions *N*-acyliminium s-cis : hétéro-Diels-Alder²⁹

5.5 RÉARRANGEMENT DE PUMMERER

Génération d'iminium induite par réarrangement de Pummerer et piégeage par une amine ou une énamine.³⁰

5.6 PICTET-SPENGLER ET BISCHLER-NAPIERALSKI

- a- Pictet-Spengler initié par réaction de Pummerer
- b- Pictet-Spengler
- c- Bischler-Napieralski

5.7 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES

5.7.1 Vincamine

Dans la synthèse de la vincamine par Oppolzer (schéma 5.1)³¹ l'iminium est généré par *N*-alkylation d'imine (5.1 b) puis piégé par un éther d'énol silylé (5.2 a). Noter que l'azote de l'imine est plus nucléophile que l'azote de l'indole.

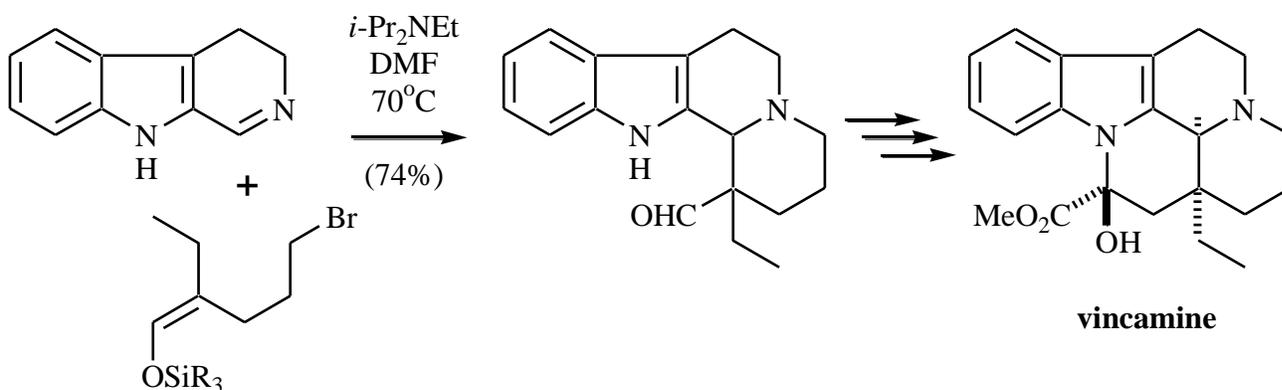


Schéma 5.1

5.7.2 Déshydrotubifoline

La stratégie d'aza-Cope – Mannich, développée par Overman, est utilisée pour la synthèse de la déshydrotubifoline (schéma 5.2).³² L'iminium est généré par condensation d'amine sur la formaldéhyde (5.1 a) et piégé par un énol de cétone (5.1 b). À noter : CF₃CONHNa est utilisé comme équivalent de NH₃ pour une double *N*-alkylation.

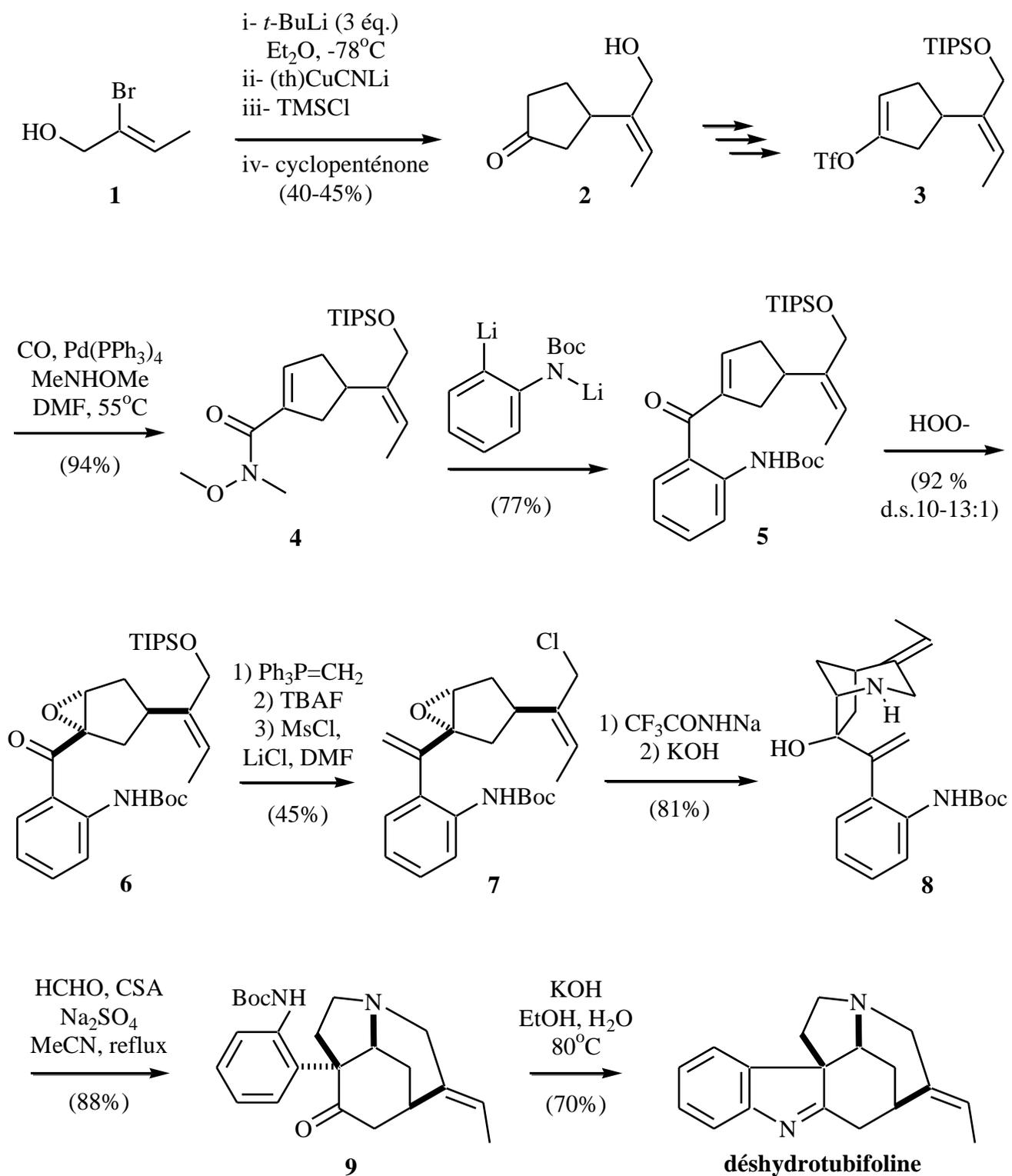


Schéma 5.2

5.7.3 Gelsimine

La stratégie d'aza-Cope – Mannich est encore une fois utilisée, mais l'iminium est généré par protonation d'énamine (5.1 c) dans cette approche vers la gelsimine d'Overman (schéma 5.3).³³

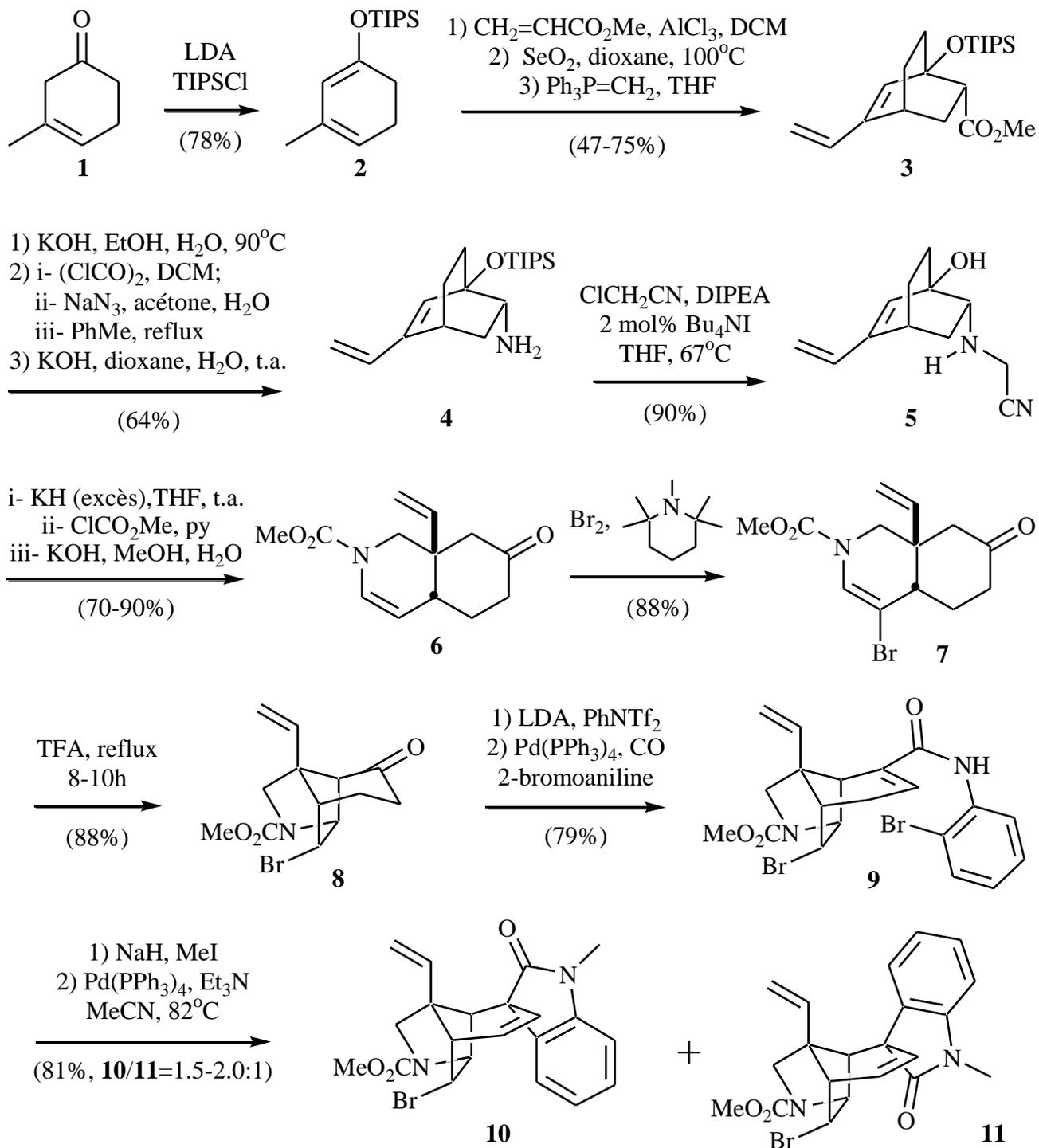


Schéma 5.3

Quoique la dernière étape ne soit pas très stéréosélective, l'approche est tout de même expéditive. Le bromure résiduel pourrait constituer un groupement fonctionnel adéquat pour terminer la synthèse (formation du dernier cycle tétrahydropyrane)

Une autre approche de la gelsimine développée par Heimstra et Speckamp (schéma 5.4)³⁴ utilise le clivage d'un *N*-acylhémiaminal pour générer un ion *N*-acyliminium (5.3 a), piégé de façon intramoléculaire par un éther d'énol silylé (5.4 a). Il a aussi été démontré que l'éther d'énol *cis* (au lieu de *trans* comme dans **5**) donne majoritairement le produit de cyclisation **6**. Ces résultats peuvent être expliqués en regardant les rotamères de l'éther d'énol silylé avant cyclisation de Mannich.

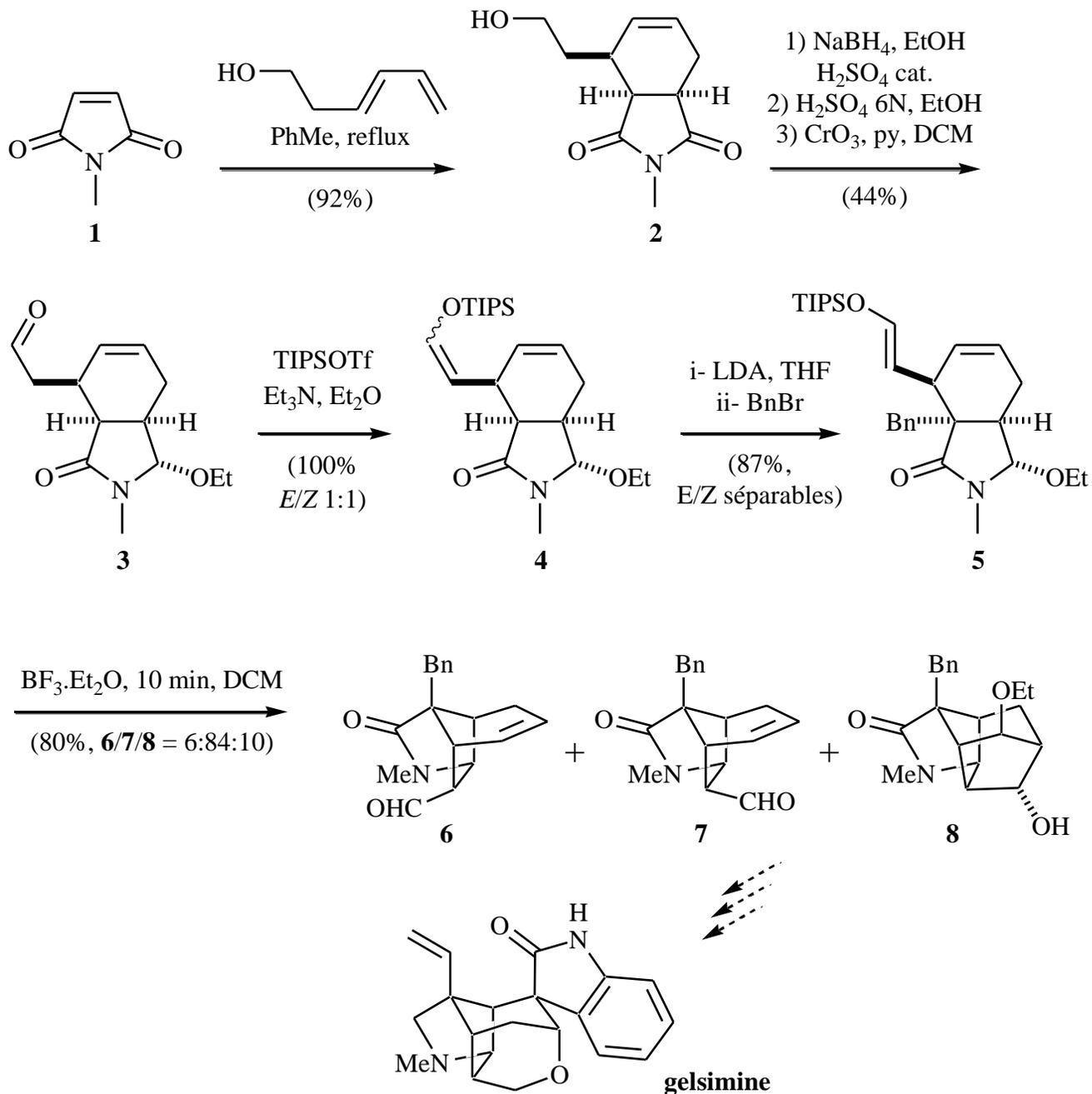


Schéma 5.4

5.7.4 Allopumiliotoxine

L'allopumiliotoxine A a été synthétisée en 16 étapes avec un rendement global de 15% à partir de **6** (schéma 5.5) par le groupe d'Overman.³⁵ L'étape clé (**10** à **11**) passe par un iminium, généré par clivage d'hémi-aminal (5.1 g), piégé avec un alcyne (5.2 c) accéléré par une source d'iodure.

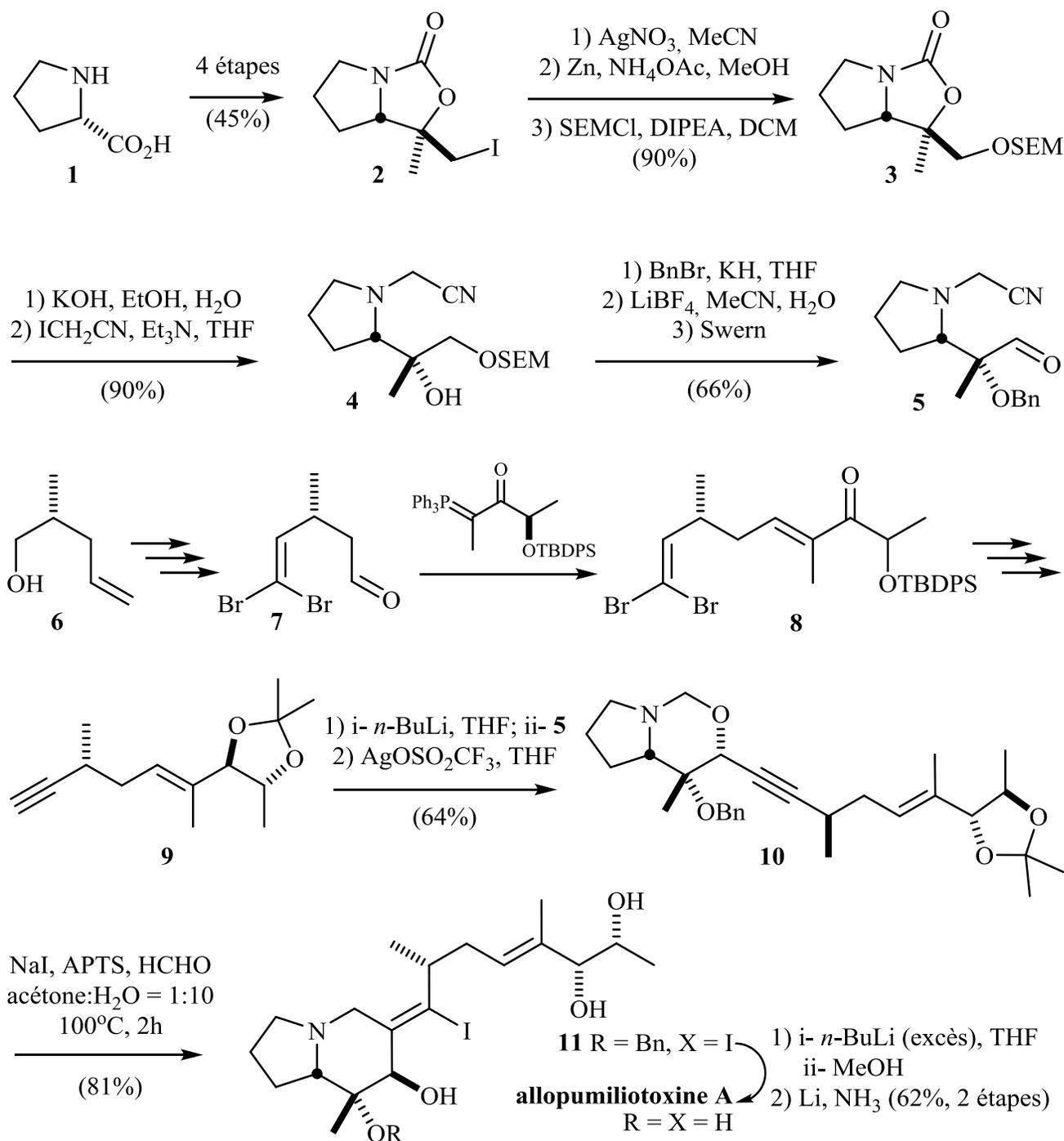


Schéma 5.5

5.7.5 Sarain

Dans son approche pour la synthèse de la sarain (schéma 5.6),³⁶ Weinreb fait usage d'un *N*-tosyliminium, généré par clivage de *N*-tosylhémiaminal (5.3 a) et piégé par un allylsilane (5.4 e). Il utilise aussi une cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine, formé par chauffage d'une 2-acylaziridine, pour créer d'un coup les trois centres stéréogéniques nécessaires pour l'étape clé.

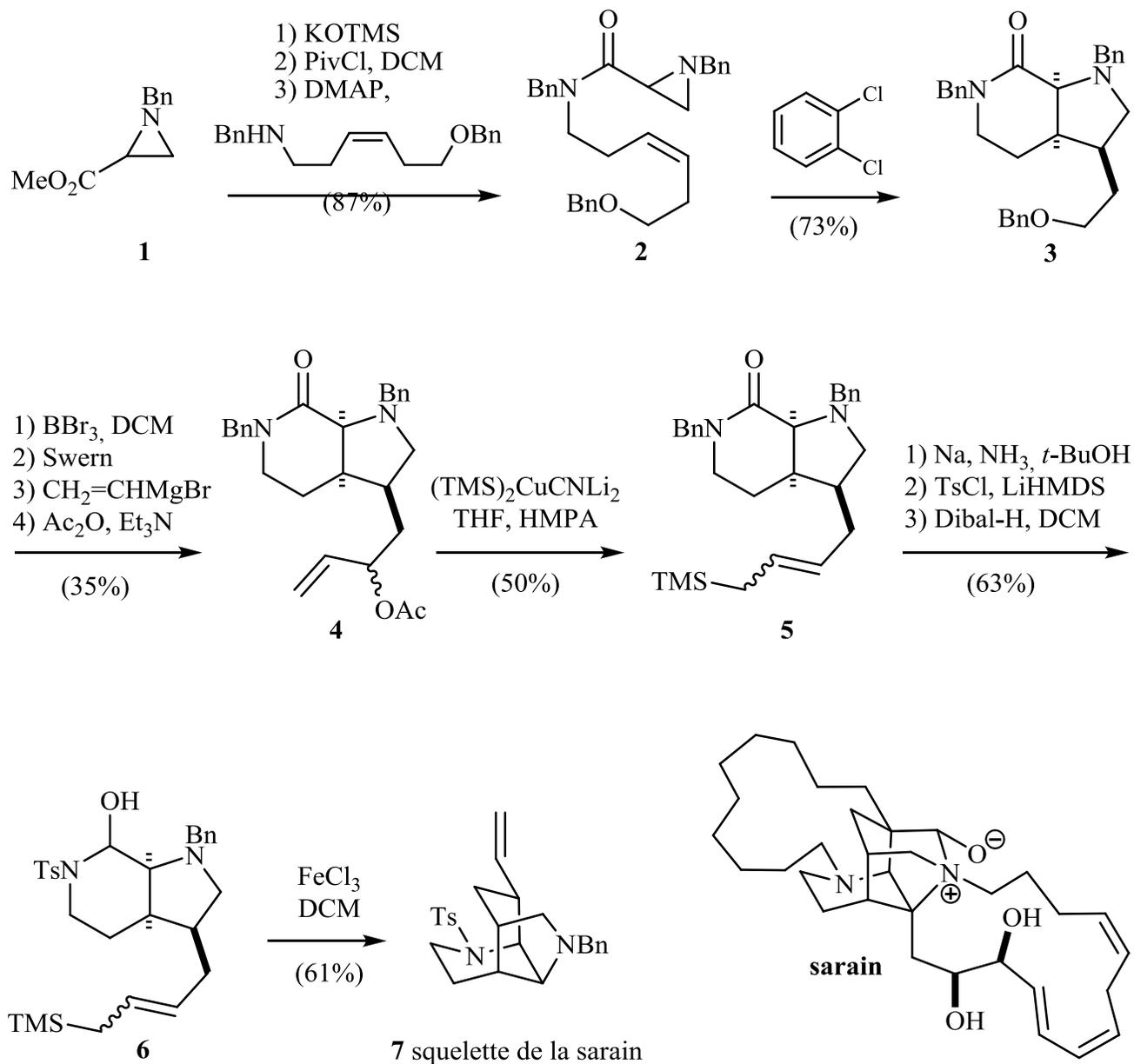


Schéma 5.6

5.7.6 Héliotridine

Chamberlin a rapporté la synthèse totale de l'héliotridine en 1983 (schéma 5.7).³⁷ L'étape clé consiste en la cyclisation d'un dithiocétal de cétène (équivalent d'éther d'énol, 5.4 a, mais en plus nucléophile) sur un *N*-acyliminium généré par clivage de *N*-acylhémiaminal (5.3 a).

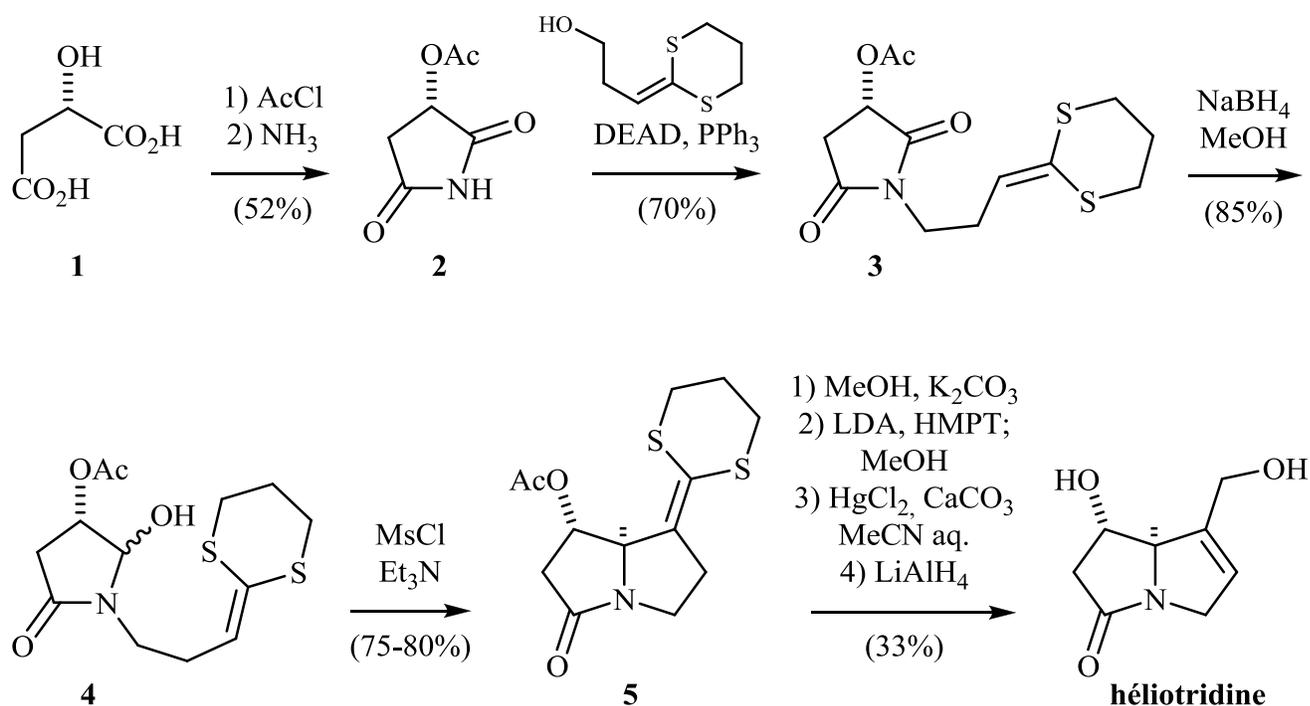


Schéma 5.7

5.7.7 Borrérine

La borrérine a été synthétisée en deux étapes par Sakai (schéma 5.8).³⁸ Tout d'abord, une condensation en imine suivie d'une formylation (5.3 b) génère l'iminium qui est piégé par le noyau indolique (5.4 b).

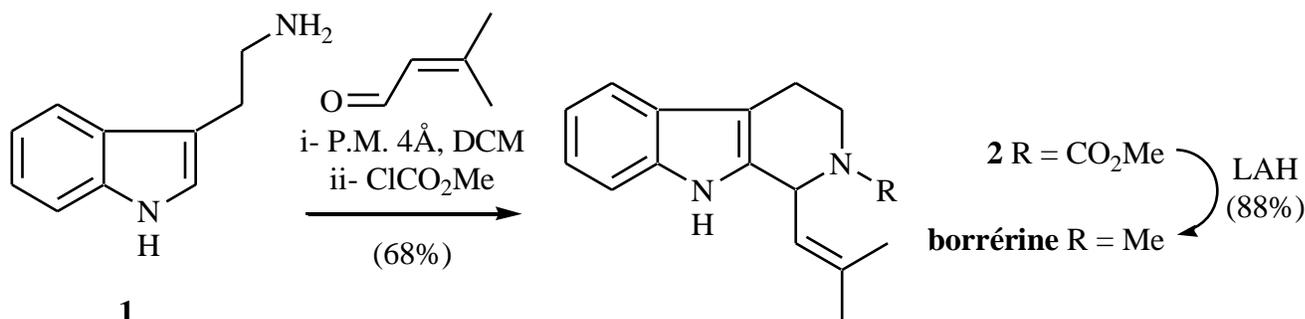


Schéma 5.8

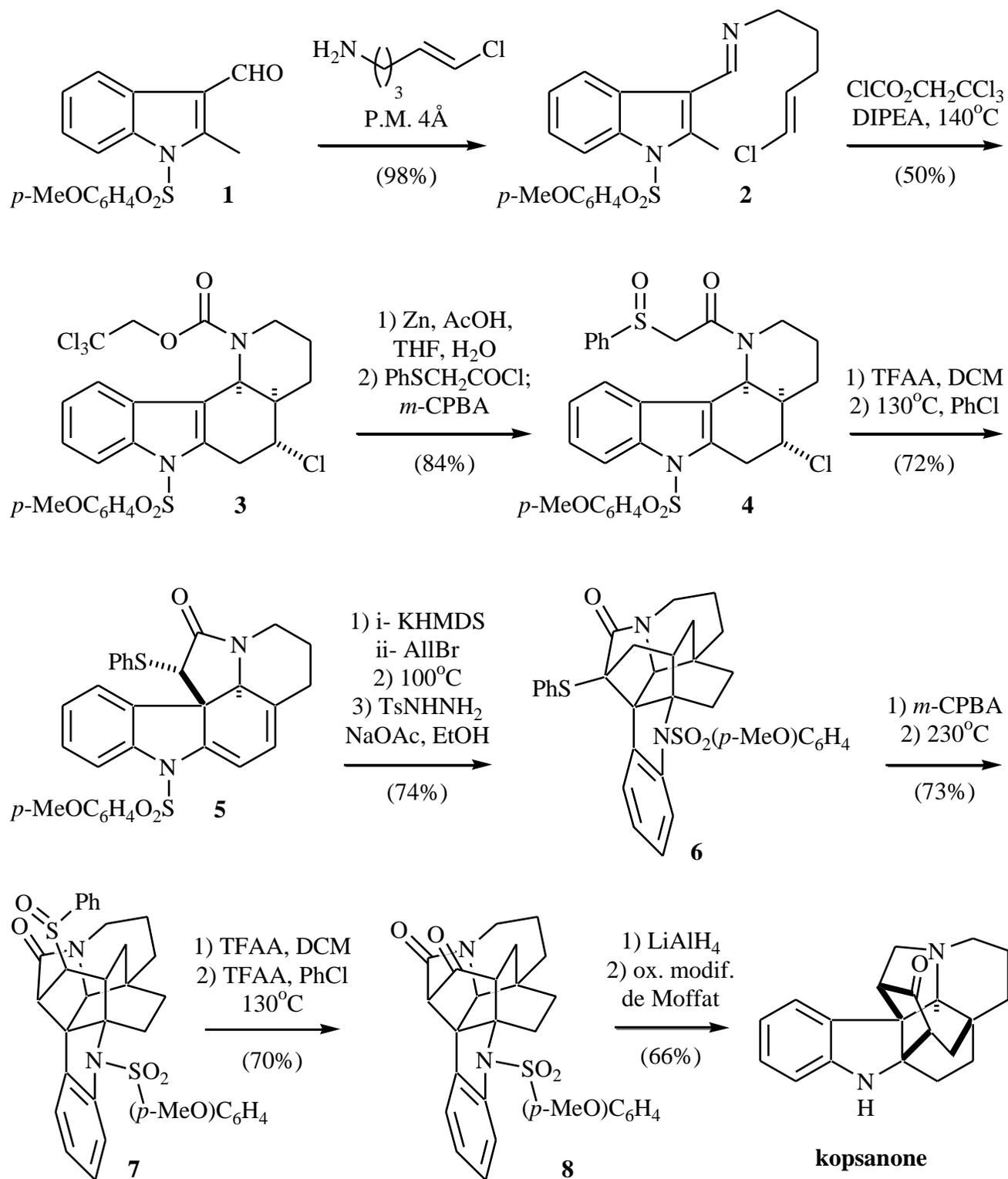
5.7.8 Kopsanone

Schéma 5.9

Magnus, dans sa synthèse de la kopsanone, a utilisé le réarrangement de Pummerer pour initier une cyclisation de Pictet-Spengler (5.6 a) et générer le diène **5** (schéma 5.9).³⁹ Les autres étapes clé consistent en des cycloadditions de Diels-Alder utilisant soit une diénamine protégée (**2** à **3**) comme diène, soit un diène carboné mais très congestionné (**5** à **6**).

5.7.9 *cis*-15,16-Diméthoxyérythrine

Une autre utilisation du réarrangement de Pummerer et piégeage par une énamine (5.5) pour générer un *N*-acyliminium (5.3 c), piégé à son tour par un aromatique dans une cyclisation de Pictet-Spengler (5.6 b) est démontrée au schéma 10 dans la synthèse du *cis*-16,16-diméthoxyérythrine de Tumara.⁴⁰

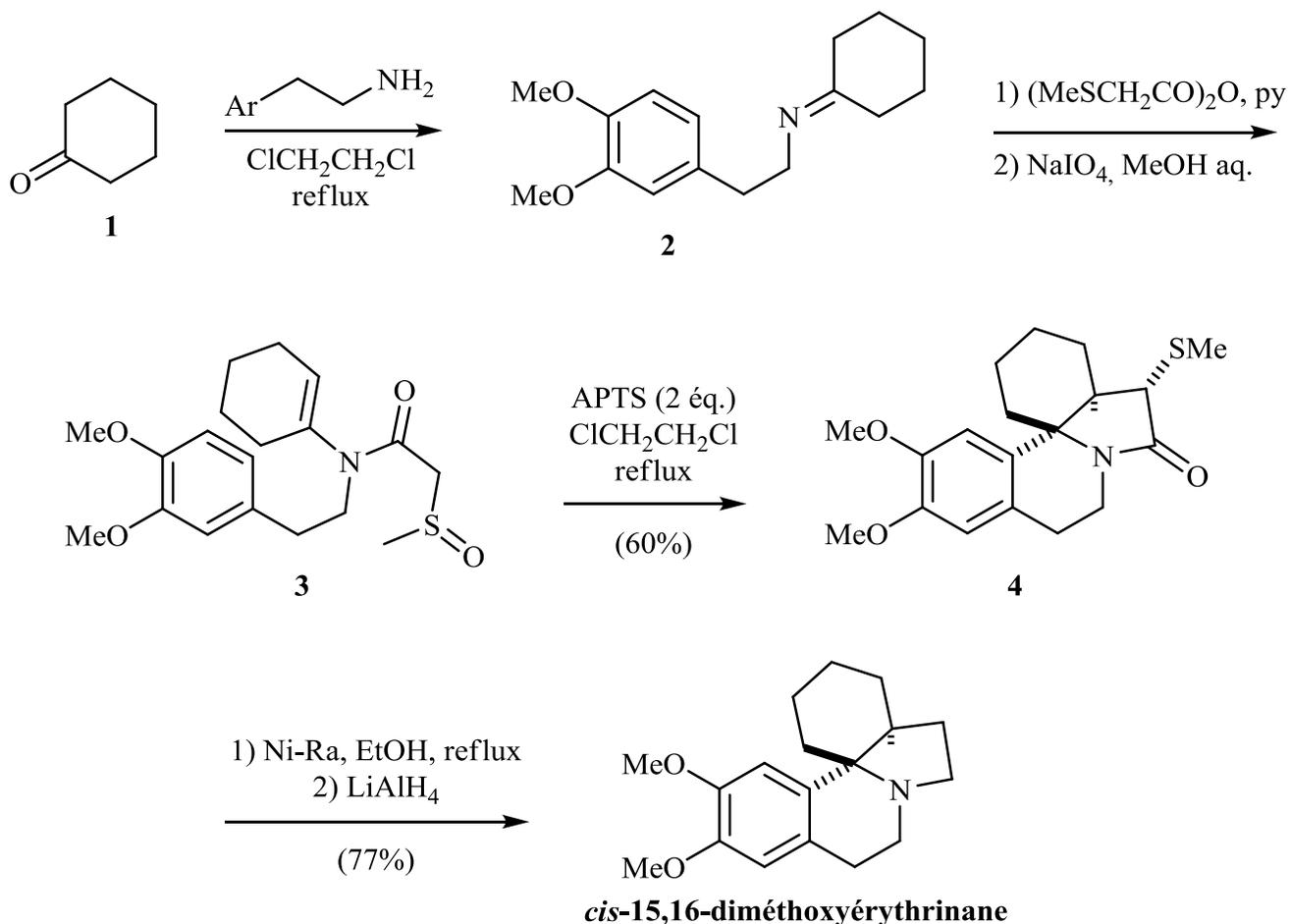


Schéma 5.10

5.7.10 *Hirsutine*

Le groupe de Wenkert utilisent le piégeage par un noyau indolique (5.3 c) d'un ion iminium généré par protonation d'un équivalent de *N*-acylénamine (5.6 b). L'amide vinylogue résultant (schéma 5.11) est *O*-alkylé avec le sel de Meerwein pour ensuite être totalement réduit. La synthèse de l'hirsutine est complétée en seulement 7 étapes.⁴¹

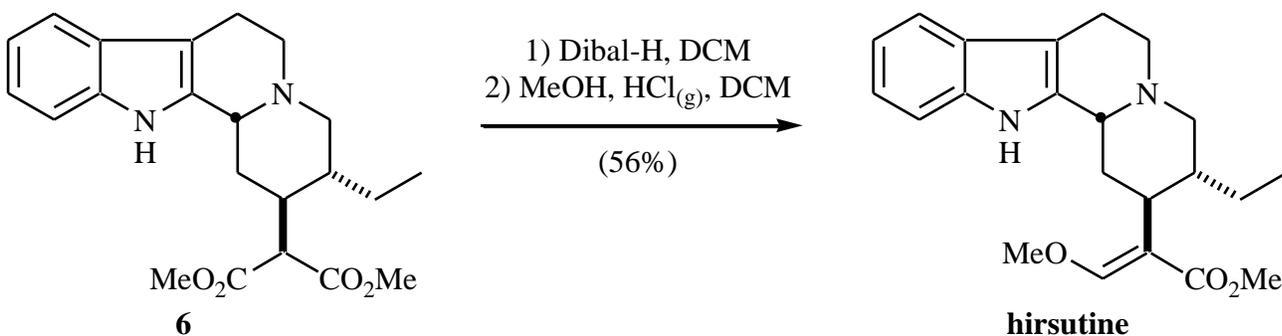
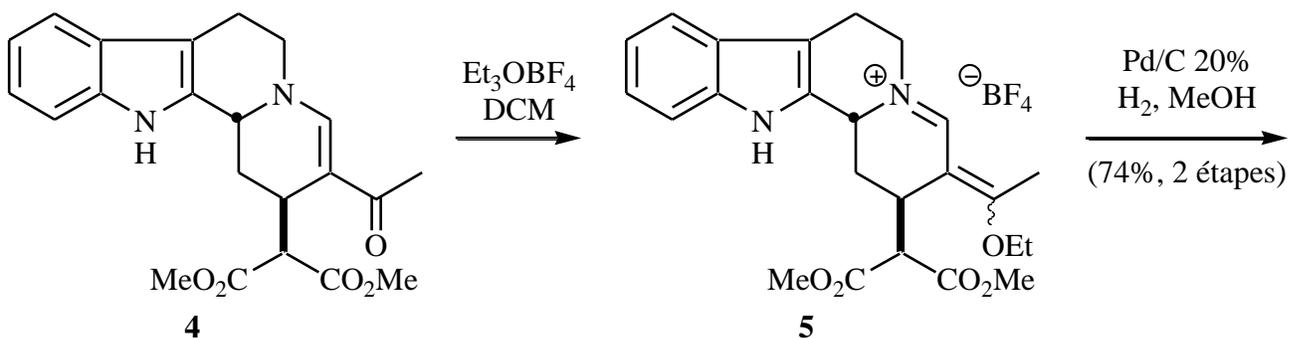
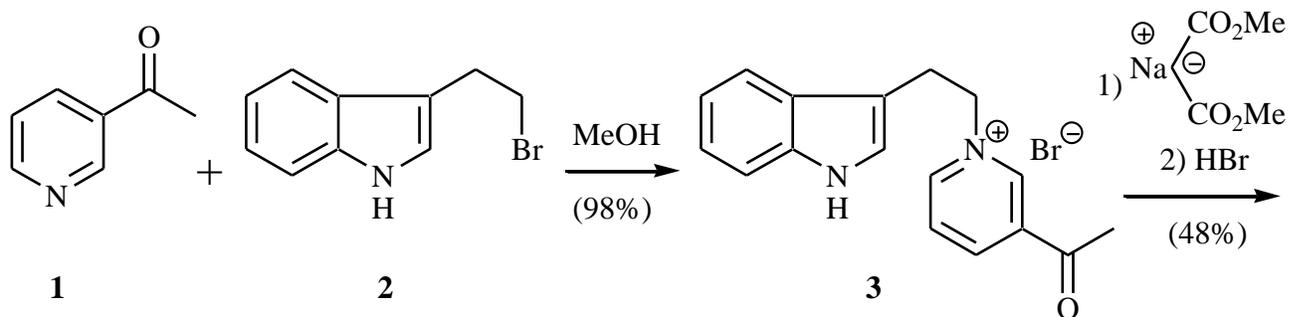


Schéma 5.11

5.8 CHIMIE ASYMÉTRIQUE DES IONS IMINIUMS

a- Ion pyridinyl chirale⁴²

b- Auxiliaire chirale sur l'azote d'ion acyliminium⁴³

c- α -Cyano- α' -alkoxy-piperidine/pyrrolidine chirale⁴⁴

d- Pictet-Sprengler asymétrique⁴⁵

CHAPITRE 6 : CYCLOAMINATIONS ET CYCLOAMIDATIONS

6.1 HÉTÉROCYCLISATION PAR MITSUNOBU

Déplacement nucléophile d'hydroxyle activé par *NH* :

- a- d'indole⁴⁶
- b- de *N*-acylaniline⁴⁷
- c- de sulfonamide⁴⁸
- d- d'aniline.⁴⁹

6.2 AUTRES HÉTÉROCYCLISATIONS AVEC AZOTE NUCLÉOPHILE

- a- Ouverture d'époxyde avec azoture⁵⁰
- b- Ouverture d'époxyde avec amide⁵¹
- c- Ouverture d'époxyde avec amine (réarrangement aza-Payne)⁵²
- d- Cycloaddition [2+1] entre le diazométhane et un iminium

6.3 HÉTÉROCYCLISATION PAR AMINATION RÉDUCTRICE

- a- En deux étapes : génération d'iminium par ouverture d'aminal et réduction⁵³
- b- En deux étapes : génération d'iminium par condensation amine + carbonyle et réduction⁵⁴
- c- En une étape : génération d'iminium par condensation amine + carbonyle et réduction *in situ*⁵⁵

6.4 HÉTÉROCYCLISATION PAR HYDROAMINATION

Cycloaddition d'azoture sur alcène puis réduction.⁵⁶

6.5 HÉTÉROCYCLISATION PAR HALOGÉNOAMINATION/AMIDATION

- a- Halogénoamination^{57,58}
- b- Halogénoamination – lactonisation en cascade⁵⁹
- c- Halogénoamidation⁶⁰
- d- Halogénocyclisation avec sulfonamide et carbamate^{61,62}

6.6 HÉTÉROCYCLISATION PAR THIO ET SÉLÉNOAMINATION/AMIDATION

- a- Thio/sélénoamination^{63,58a,64,65}
- b- Sélénoamidation^{66,67}
- c- Sélénocarbamatation⁶⁸

6.7 CYCLOAMINATION/CYCLOAMIDATION INDUITE PAR DES MÉTAUX

a- Amino/amidomercuration^{58,69,70,71,72}

b- Amino/amidoargentation^{73,74,75}

c- Aminocupration⁷⁶

d- Amination/amidation induite par le palladium : domaine vaste pas couvert dans ce cours.

6.8 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES

6.8.1 Slaframine

Pearson a utilisé la méthodologie de réduction d'azoture et ouverture d'époxyde (6.2 a) pour la synthèse de la slaframine (schéma 6.1).⁷⁷ La synthèse est complétée en quinze étapes à partir de l'acide glutamique.

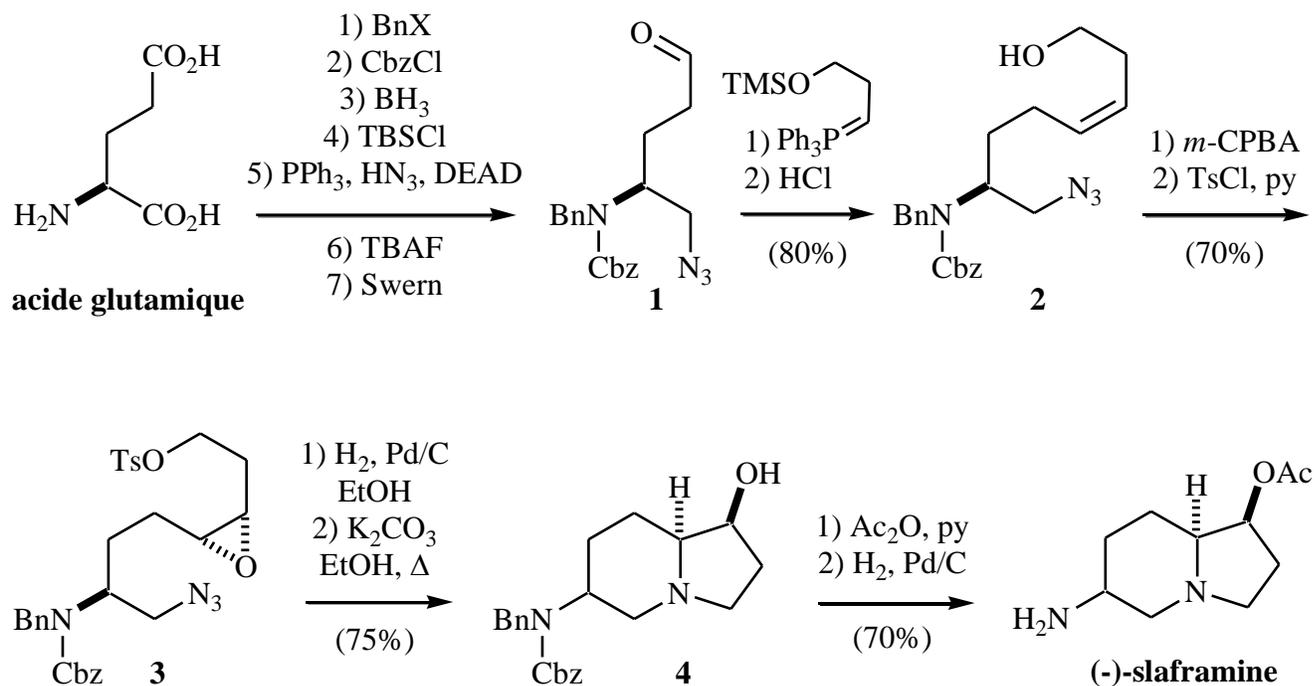


Schéma 6.1

6.8.2 Tubifolidine

La tubifolidine, semblable à la déhydrotubifoline présentée au chapitre 5, a été synthétisée par Bonjoch et Bosch (schéma 6.2).⁷⁸ Les étapes clé font usage d'aminations réductives (6.3 c) de cétones (**1** à **2** et **6** à tubifolidine). Il est à noter que dans la dernière étape, il y a réduction du groupement nitro aromatique en amine. Cette même réduction de nitro aliphatique conduit généralement au clivage réductif jusqu'à l'alcane.⁷⁹

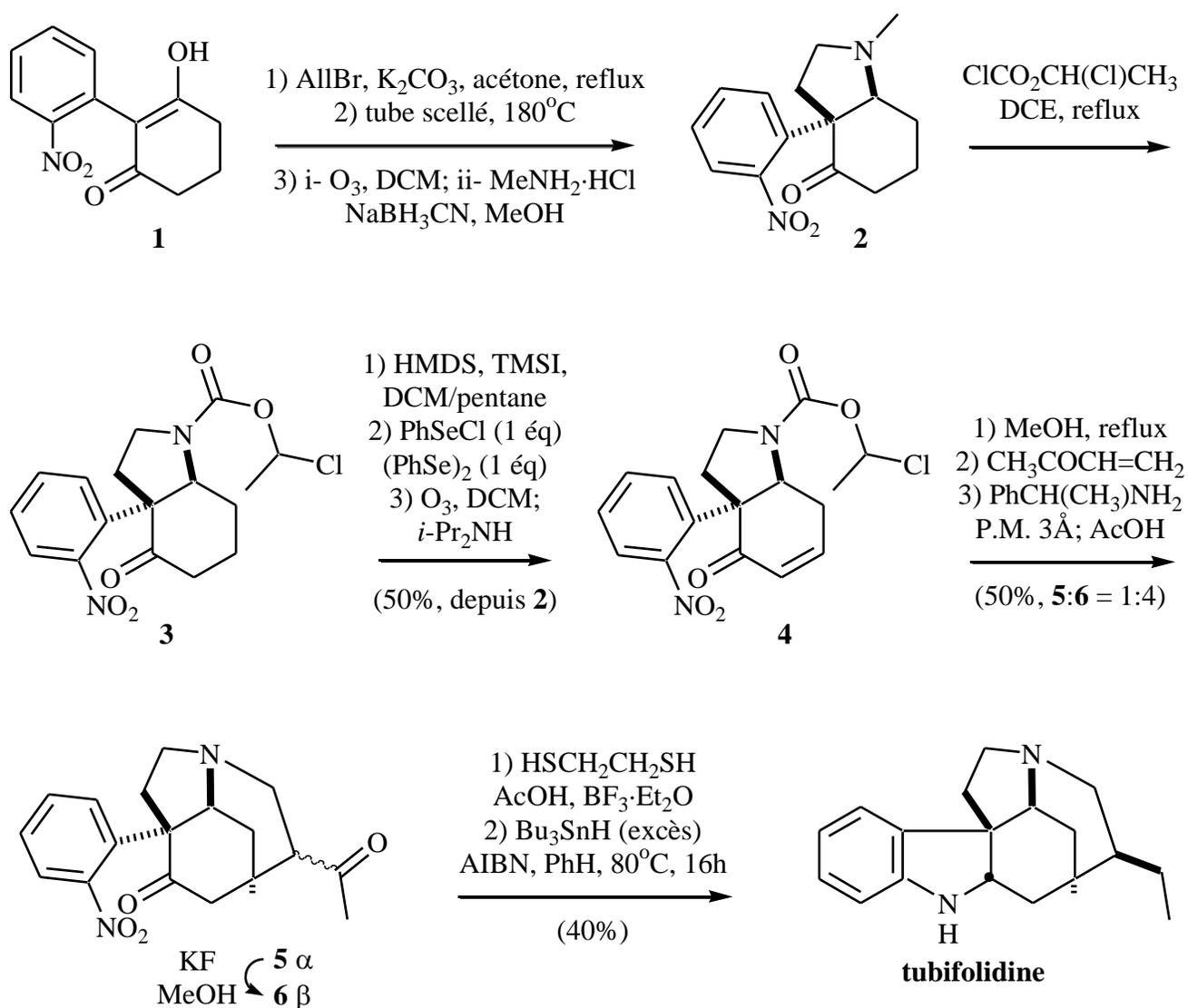


Schéma 6.2

6.8.3 Pinidine

Un réarrangement 2,3 de sulfénimine suivie d'une amination réductive (6.3 b) constitue la stratégie principale pour la construction de la pinidine présentée au schéma 6.3 suivant.⁸⁰

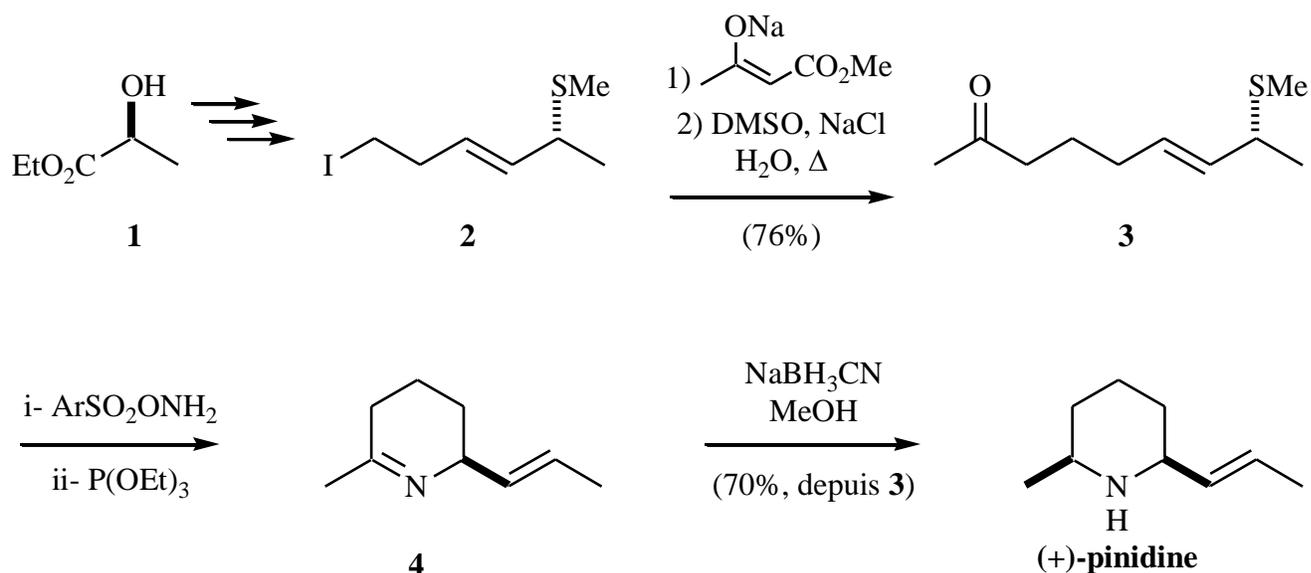


Schéma 6.3

6.8.4 Morphine

Le groupe d'Evans a rapporté la synthèse totale formelle de la morphine en fabriquant l'intermédiaire connu **5** par aziridination d'iminium (6.2 d) et ouverture d'aziridinium (schéma 6.4).⁸¹ Le groupe de Rapoport a utilisé la même stratégie pour la préparation de dérivés de codéine.⁸²

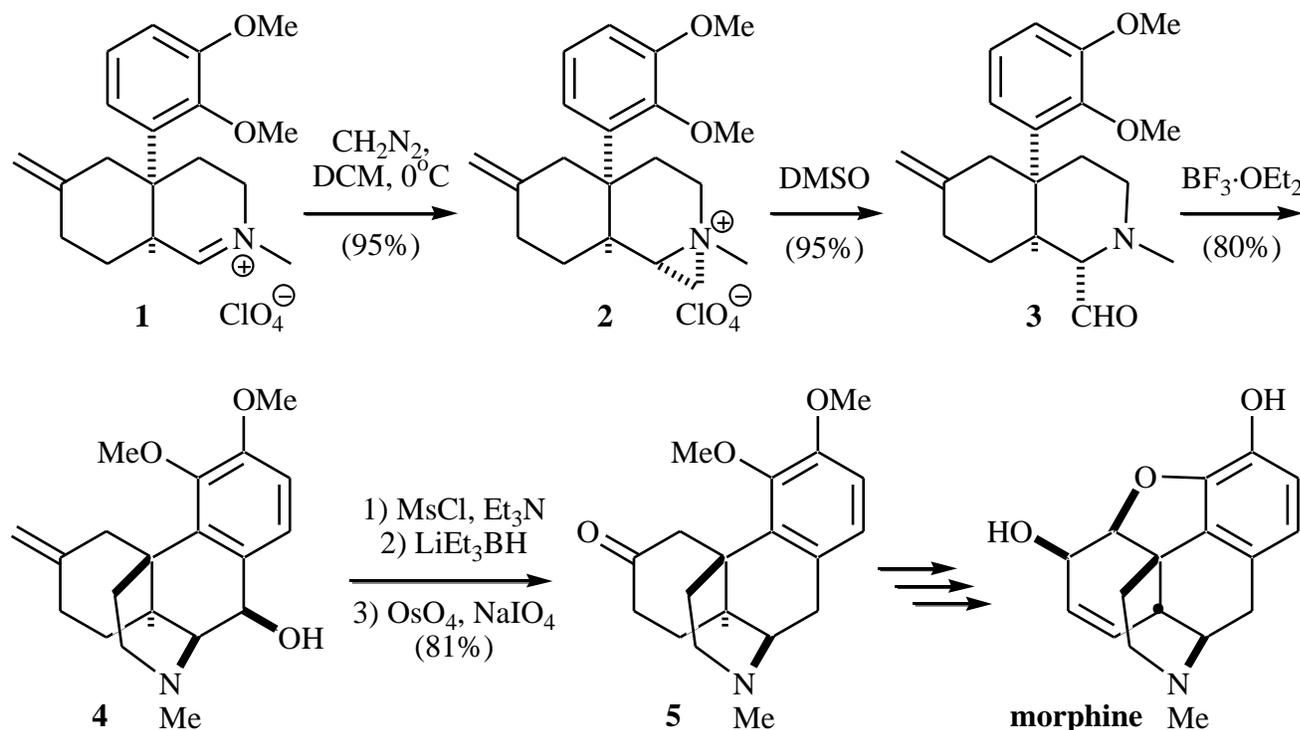


Schéma 6.4

6.8.5 *Lupinine*

La synthèse de la lupinine ci-dessous (schéma 6.5) fait intervenir une cascade addition de Michael addition – *N*-acylation intramoléculaire pour générer, suite à différentes réductions, la pipéridine **3**. Une activation d'hydroxyle et un déplacement nucléophile (6.1) viennent compléter la synthèse.⁸³

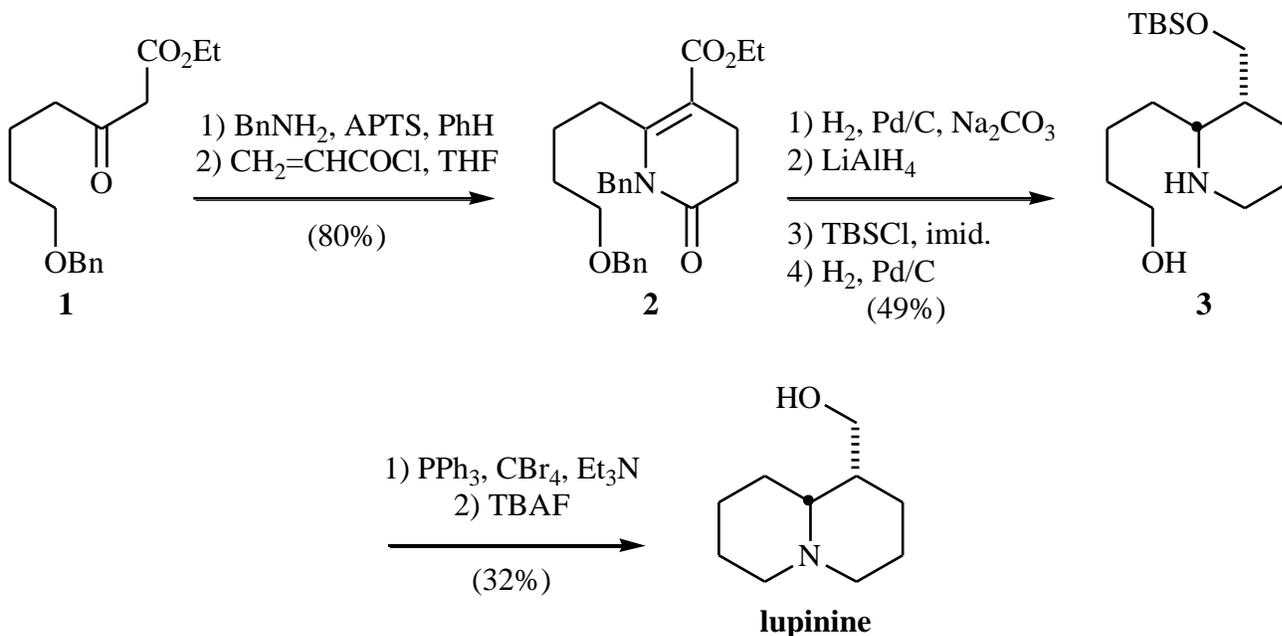


Schéma 6.5

6.8.6 *Madangamine A*

Weinreb a rapporté en 1997 une approche pour la synthèse de la madangamine A utilisant une aminomercuration.⁸⁴ La synthèse présente aussi une méthode intéressante d'allylation en α d'aldéhyde. La fabrication d'un intermédiaire **4** était connue mais présentait des problèmes de reproductibilité à grande échelle (schéma 6.6). Une nouvelle voie menant à **4** aussi été développée (schéma 6.7).

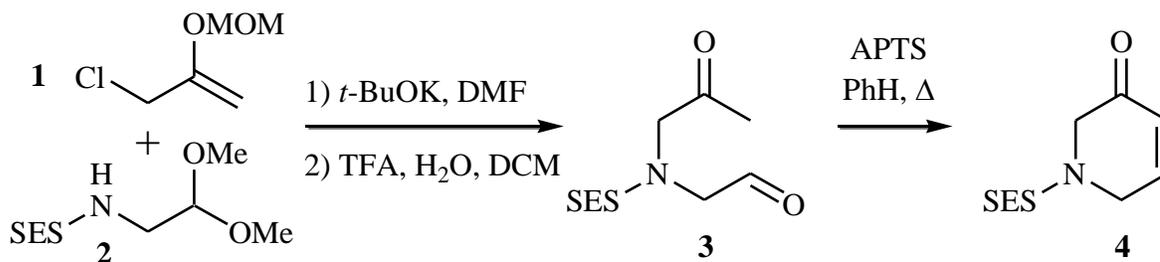


Schéma 6.6

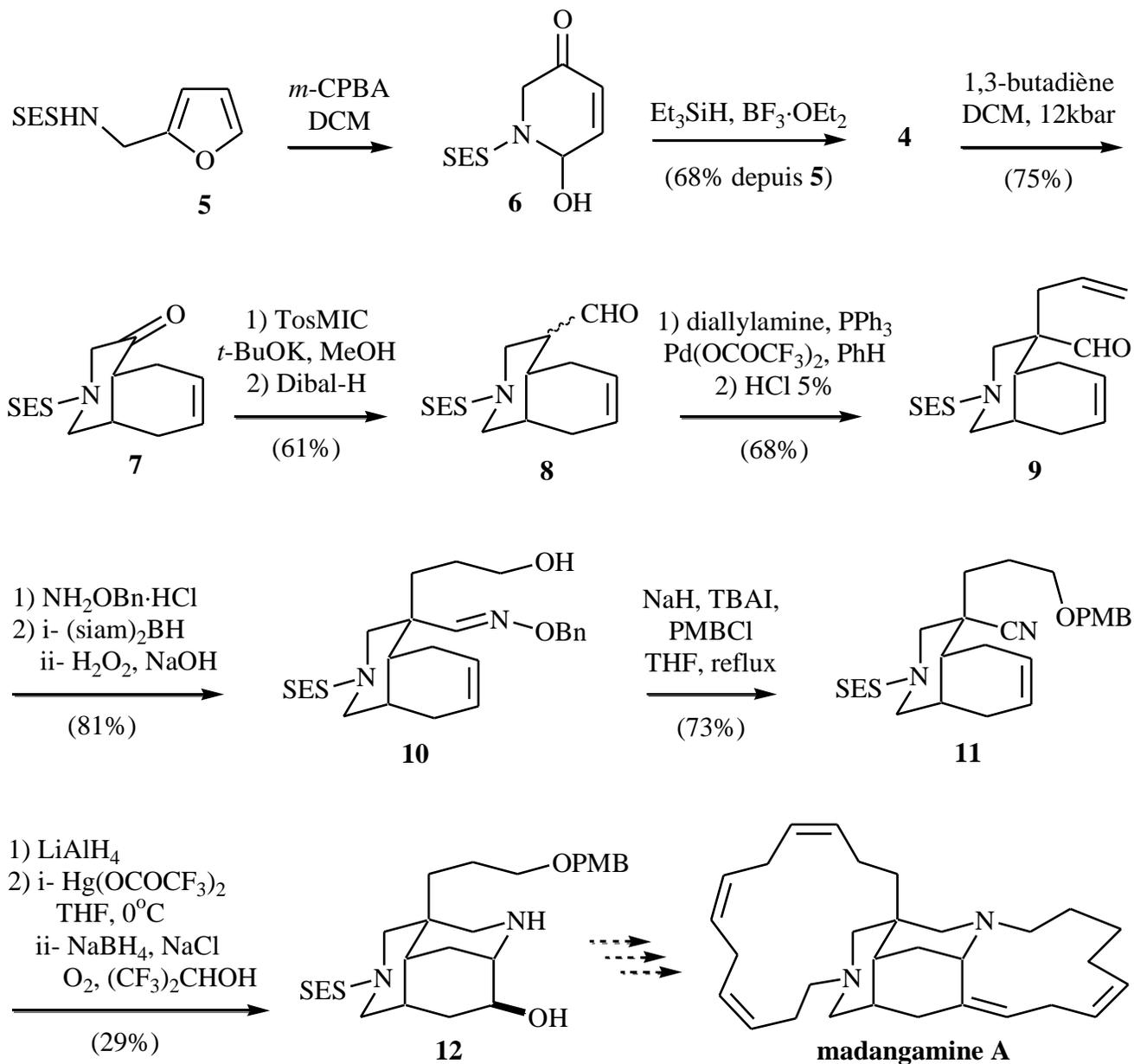


Schéma 6.7

6.8.7 γ -Lycorane

Pour un exemple d'utilisation d'aminopalladation en synthèse, voir la synthèse du γ -lycorane de Bäckvall (pas matière au cours).⁸⁵

6.8.8 Bukittingine

Pour un exemple d'utilisation d'aminopalladation en synthèse, voir la synthèse de la bukittingine de Heathcock (pas matière au cours).⁸⁶

CHAPITRE 7 : HÉTÉROCYCLISATIONS RADICALAIRES

IMPLIQUANT L'AZOTE

7.1 HÉTÉROCYCLISATION PAR UN RADICAL SUR L'AZOTE

- a- Radicaux aminyles et cyclisations vers une synthèse⁸⁷
- b- Radicaux amidyles⁸⁸
- c- Radicaux carbamyles^{89, 88d}
- d- Radicaux *N*-sulfonyles⁹⁰
- e- Radicaux iminyles⁹¹

7.2 RADICAL EN α DE L'AZOTE

- a- Radicaux α -aminyles⁹²
- b- Radicaux α -acylamyles⁹³
- c- Radicaux imidoyles⁹⁴

7.3 RÉARRANGEMENTS VIA DIRADICAUX

- a- Réarrangement thermique de spirocyclopropylisoxazolidines⁹⁵
- b- Réarrangement thermique de spirocyclopropylisoxazolines^{95a}
- c- Réarrangement d'oxaziridine⁹⁶

7.4 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES

7.4.1 γ -Lycorane

La synthèse de la γ -lycorane publiée par Cossy fait utilisation d'une cyclisation de radical aminyle *N,N*-dialkylée (7.1.a) sur un alcène (schéma 7.1).⁹⁷ Le radical aminyle est généré par clivage d'une chloroamine **2** à l'aide des sels de cuivre. Un mélange de diastéréoisomères **3** est obtenu puis traité en conditions d'élimination pour fournir le précurseur de dernière cyclisation **4**. Les conditions classiques de Heck ont été testées pour obtenir la γ -lycorane, mais un mélange de produits de cyclisation a été obtenu avec un faible rendement. Les auteurs ont donc fait appel à une autre cyclisation radicalaire qui a aussi généré le produit de réduction **5** à 25%, en plus du produit naturel désiré à 30%.

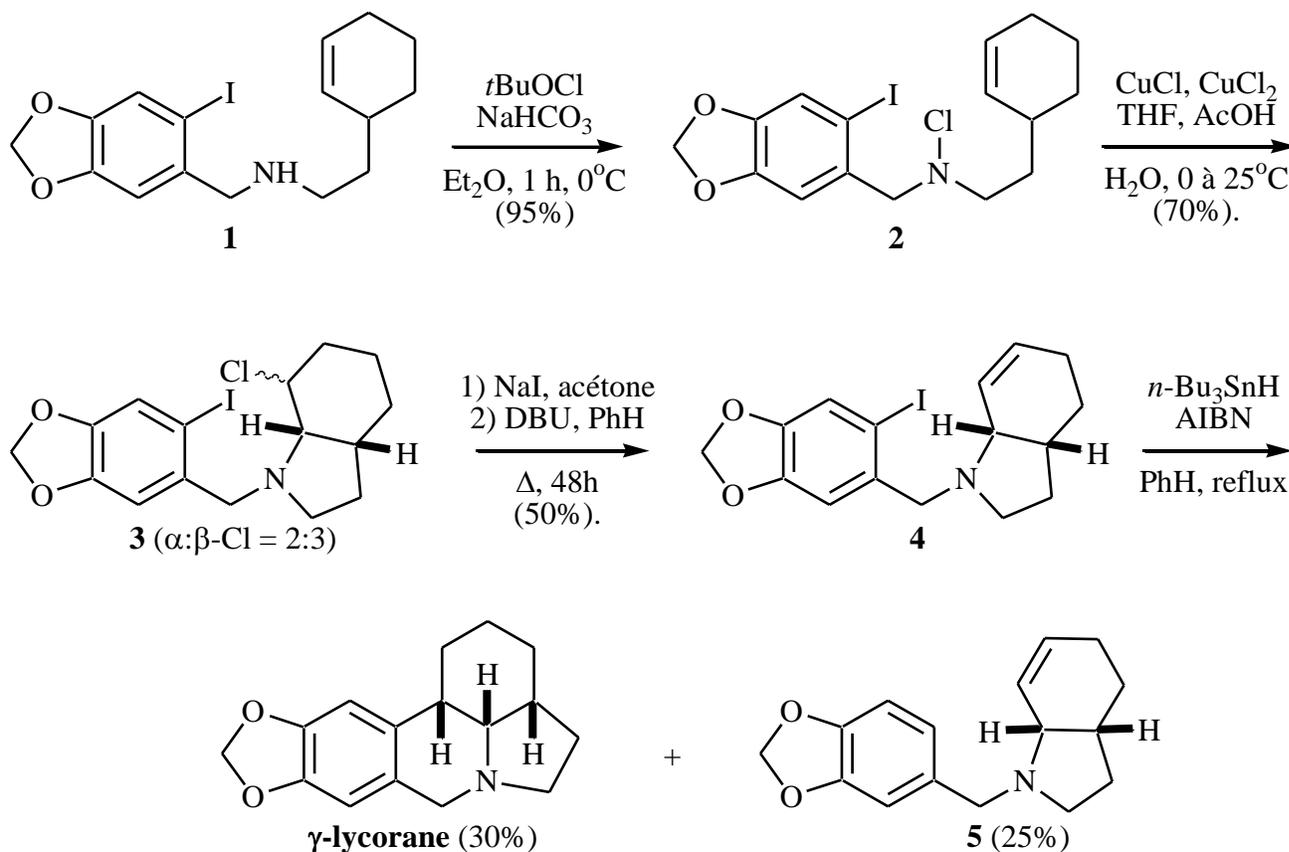


Schéma 7.1

7.4.2 Dihydroisocodéine

Le groupe de Parker a préparé le précurseur de cyclisation **1** qui, lorsque soumis aux radicaux étain, subit une série de cyclisations en cascade (schéma 7.2).⁹⁸ La cyclisation d'un radical aminyle (7.1.a) subséquente pour former le cycle pipéridine de la dihydroisocodéine a été effectuée dans les conditions de Birch pour d'abord réduire le tosylamide.

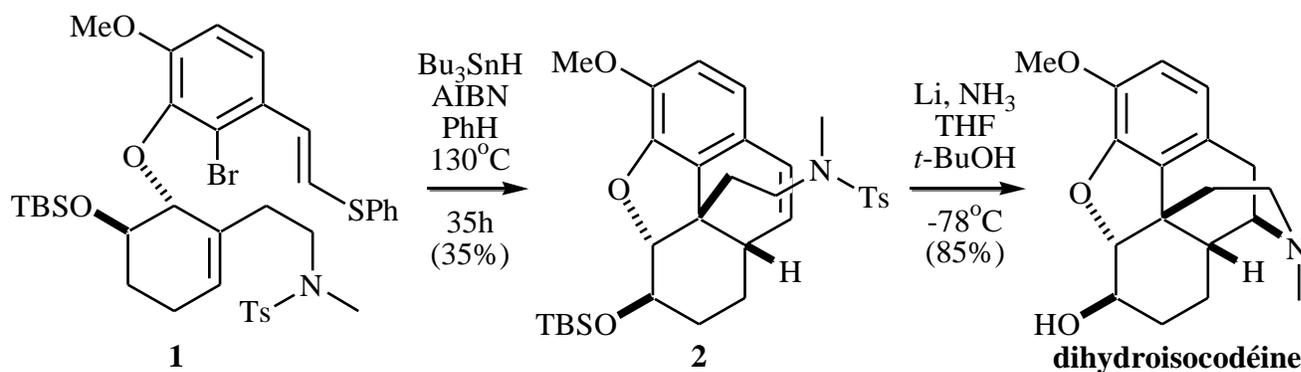


Schéma 7.2

Quoique les réductions de tosylamides oléfiniques ne mènent généralement pas à des produits de cyclisation, l'efficacité de la cyclisation de **2** serait due à des facteurs entropiques favorables, quant à la proximité entre le radical aminyle et l'alcène. Cette synthèse de la dihydroisododéine constitue une synthèse totale formelle de la morphine.

7.4.3 Camptothécine

Dans cette synthèse totale formelle de la camptothécine, Curran a utilisé une cyclisation de radical imidoyle (7.2 c) pour générer le squelette de la molécule (schéma 7.3).⁹⁹ Bien que la dernière étape du mécanisme radicalaire ne soit pas totalement comprise (plusieurs suggestions sont faites), le rendement de 40% pour la création de deux nouveaux cycles dans cette réaction en cascade est très bon. La transformation du produit de l'étape clé **5** au produit naturel a été rapportée par Danishefsky.¹⁰⁰

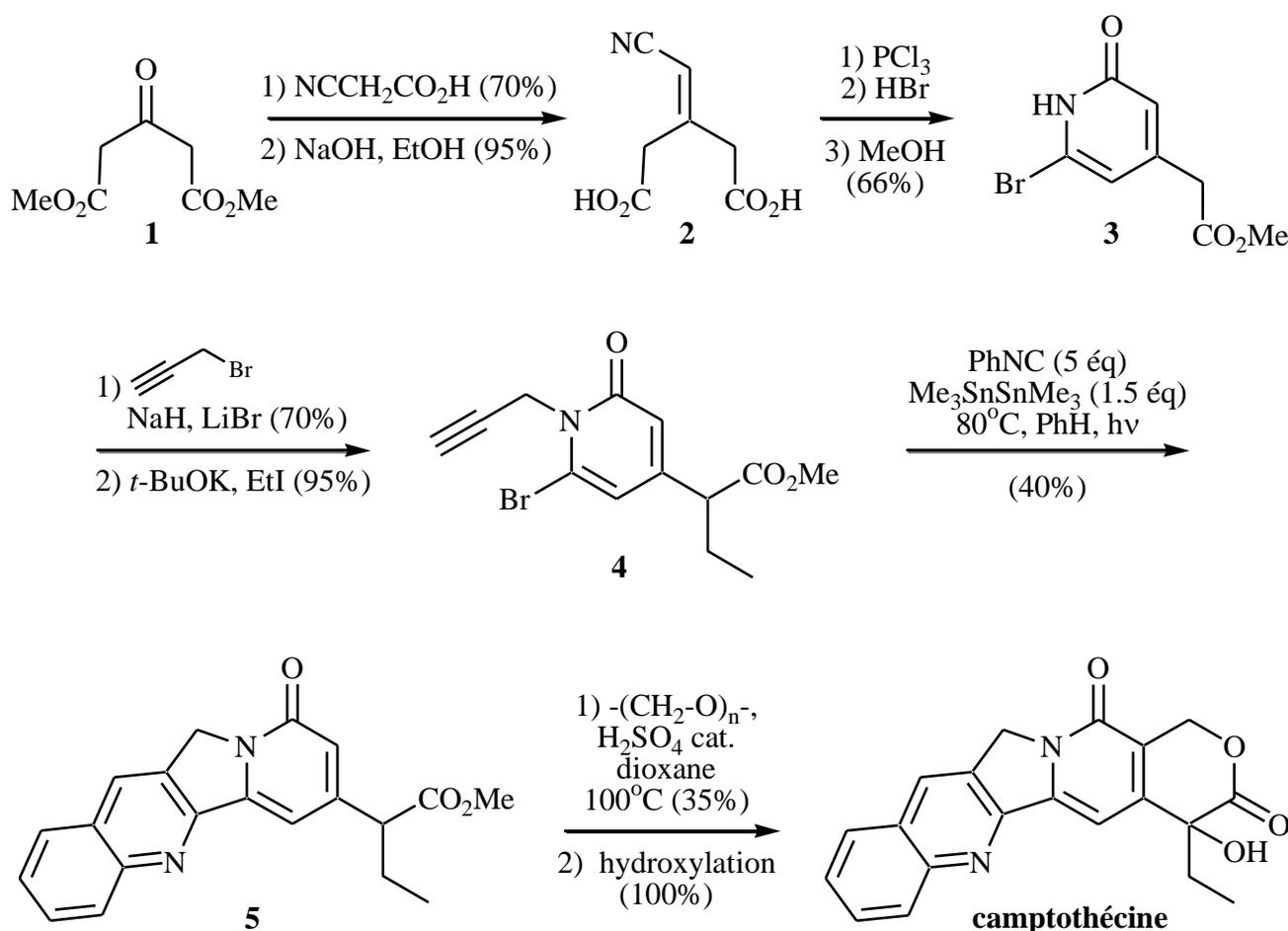


Schéma 7.3

7.4.4 Swainsonine

Fabriqué à partir de l'acide tartarique, le composé **1** a subi une *N*-alkylation par réaction de Mitsunobu. L'imide **2** a ensuite été réduit et l'hémiacétal a été transformé en hémiéthioacétal **3**. Ce dernier a servi à générer un radical α -acylamino (7.2 b) qui a cyclisé sur l'alcyne adjacent. Le produit **4** a ensuite été

transformé en alcool **5**, puis une série de protections et déprotection ont mené à l'alcool **6**. La stéréochimie de ce dernier a été inversée par S_N2 sur le triflate correspondant. Finalement, la pyrrolidinone a été réduite en pyrrolidine pour compléter la synthèse de la swainsonine.¹⁰¹

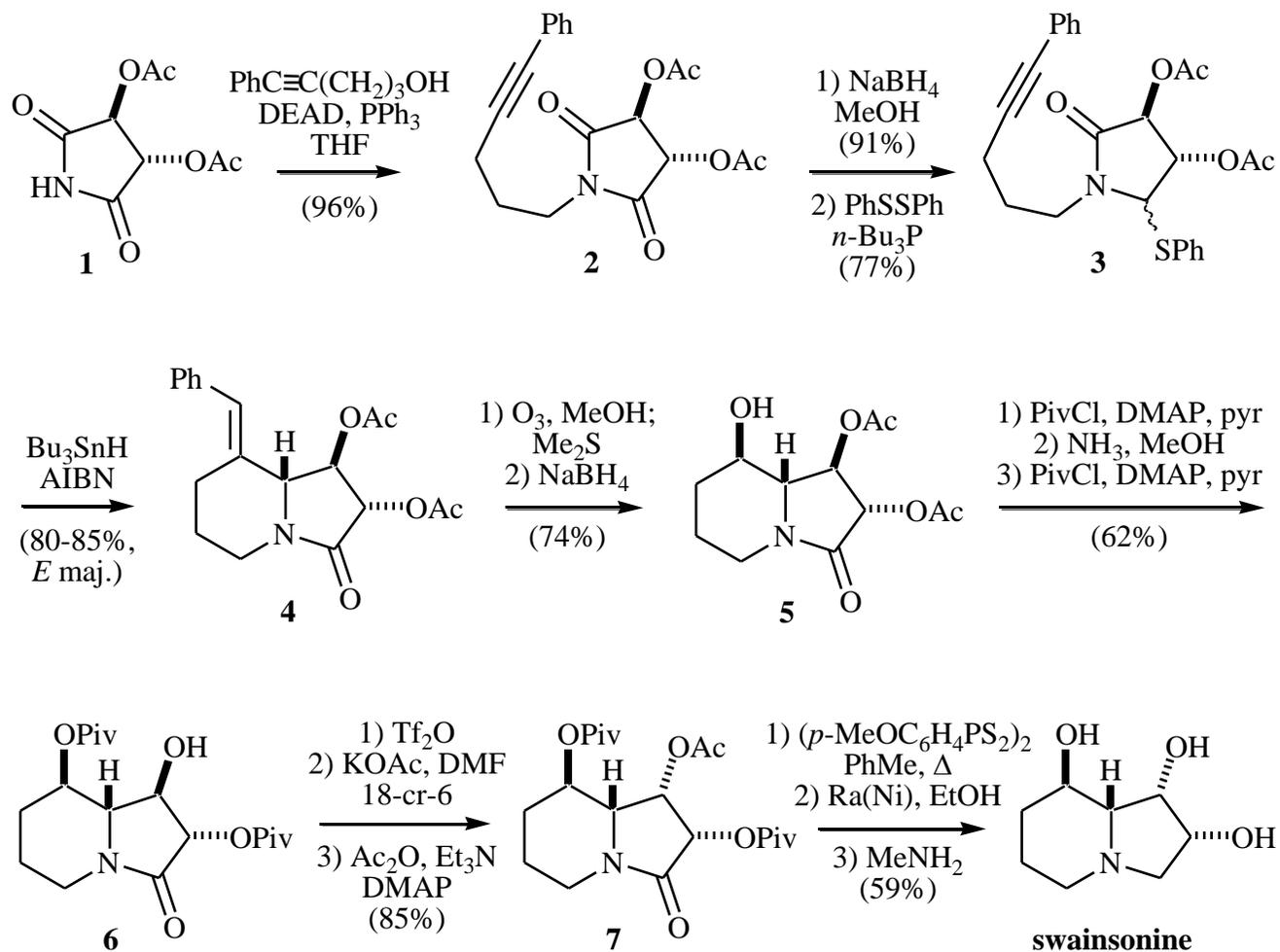


Schéma 7.4

7.4.5 Approche pour le squelette de la Gelsimine

Dans cette approche vers la synthèse totale de la gelsimine, les auteurs ont utilisé une cycloaddition de Diels-Alder pour obtenir, après quelques transformations, le composé **1** (schéma 7.5).¹⁰² L'incorporation du méthoxyméthyle, la transformation de l'alcène et ester α,β -insaturé ainsi que la préparation du *N*-acyl-hémithioaminal **2** s'est effectuée à 46% de rendement. Lorsque **2** a été traité en présence d'hydruire de tributylétain et d'un initiateur de radicaux, 90% du produit tricyclique **3** a été obtenu par cyclisations de radicaux α -acylamino (7.2 b). Cependant, la mauvaise stéréochimie en β de l'ester éthylique a nécessité une série de transformations simplement pour pouvoir épimériser ce centre. Des études modèles seront présentées en classe pour mieux apprécier l'efficacité de la cyclisation radicalaire et comprendre la diastéréosélectivité obtenue.

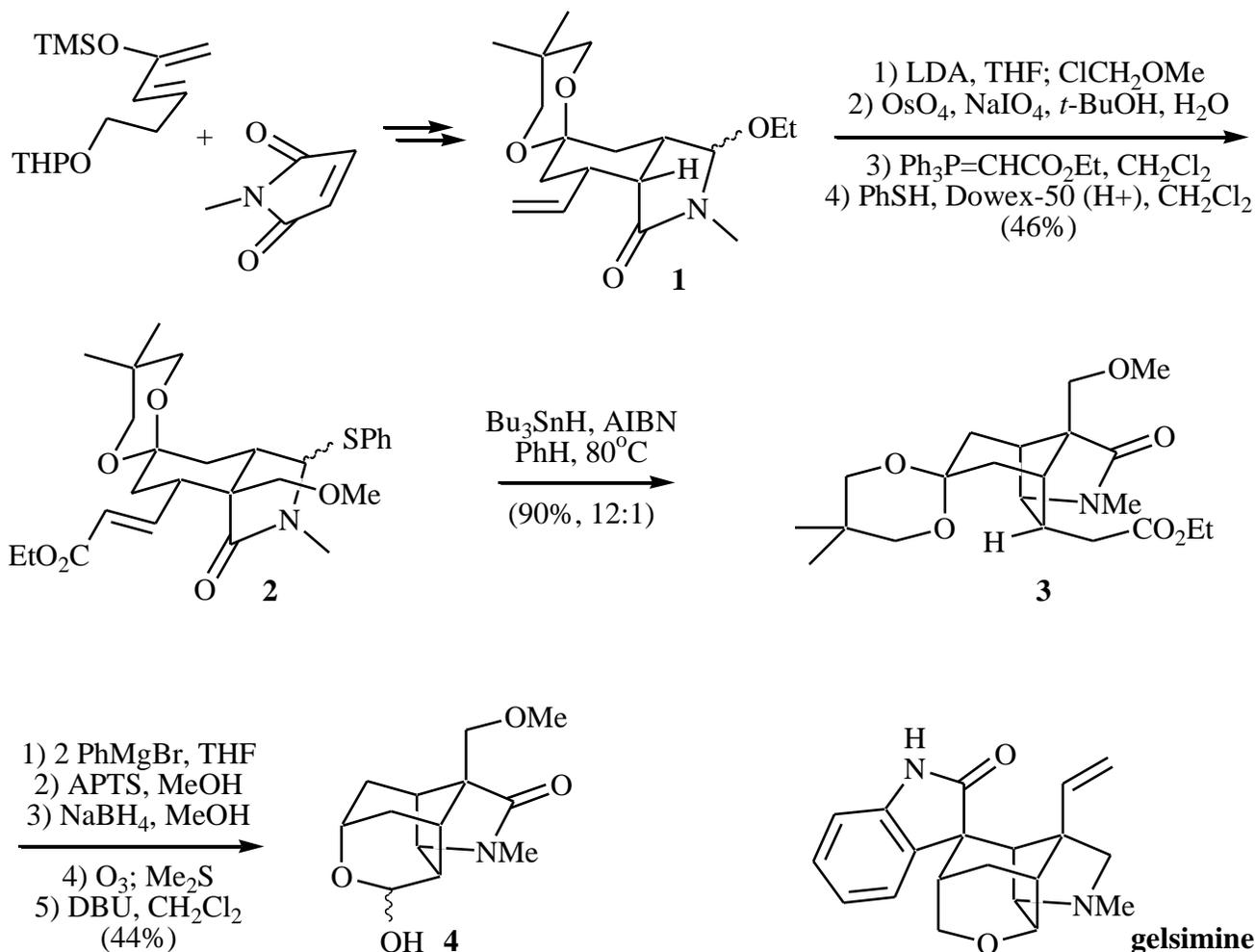


Schéma 7.5

7.4.6 Pumiliotoxine C

Le groupe de Brandi a utilisé un réarrangement thermique de la spirocyclopropylisoxazoline **2** (7.3 b) pour fabriquer le squelette bicyclique de la pumiliotoxine C.¹⁰³ Le composé **2** a été fabriqué par cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'exométhylène **1** et l'oxyde de nitrile provenant de la réaction du nitrobutane avec l'isocyanate de phényle (schéma 7.6). Le réarrangement thermique a produit un mélange égal des deux régioisomères (**3** et **4**), chacun existant dans un mélange d'épimères en jonction de cycle. Une séparation a permis d'isoler l'isomère *cis* majoritaire du composé **4**. Après préparation du triflate de triflyléniminium **5**, ce dernier a été réduit puis purifié pour fournir la pumiliotoxine C.

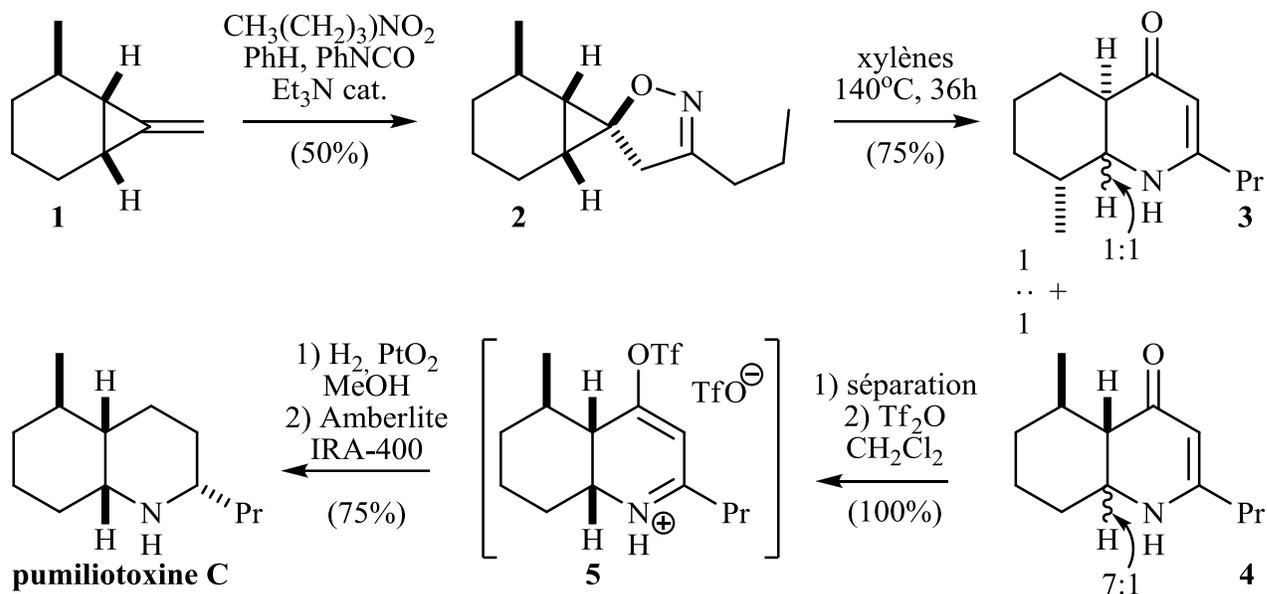


Schéma 7.6

7.4.7 Alloyohimbane

L'alloyohimbane a été synthétisée par le groupe d'Aubé en 1991.⁹⁶ Une condensation entre la méthylbenzylamine et la cétone **1**, suivie d'une oxydation de l'imine intermédiaire a produit l'oxaziridine **2** (schéma 7.7). Un réarrangement diastéréosélectif photoinduit de cette dernière a mené l'isoquinolidine **3** qui a pu être transformée en (-)-alloyohimbane par clivage de l'auxiliaire chiral, introduction de la portion indolique, cyclisation de Bischler-Napieralski et réduction.

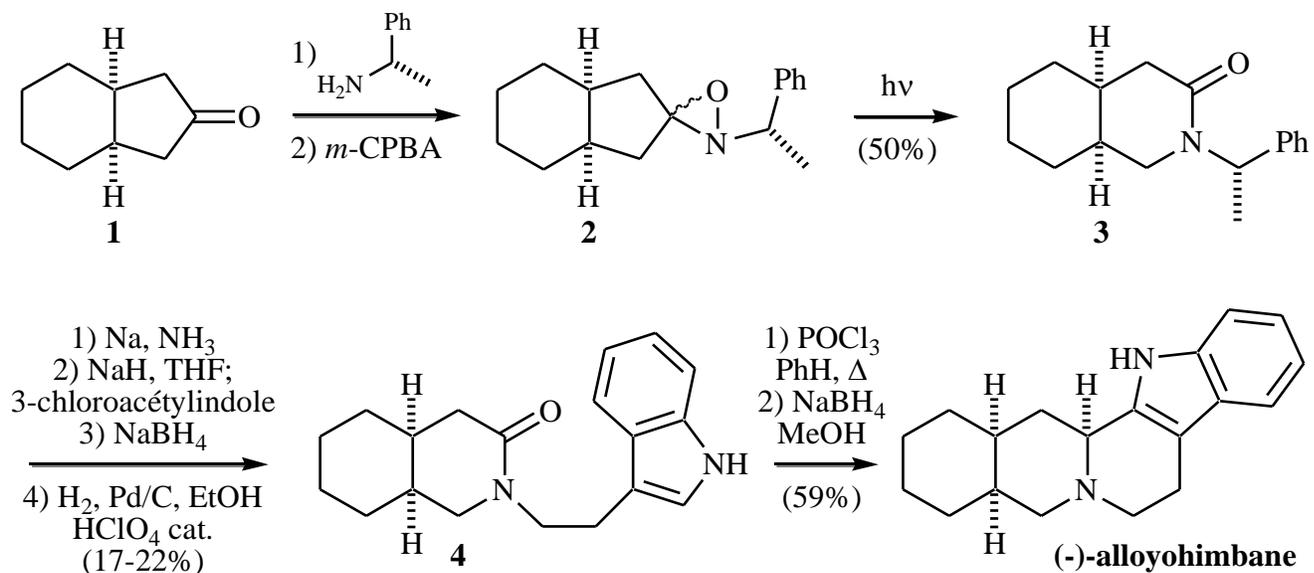


Schéma 7.7

CHAPITRE 8 : CYCLOADDITIONS AVEC L'AZOTE

8.1 CYCLOADDITIONS [2+2] – LA RÉACTION DE STAUDINGER

La réaction de Staudinger est une cycloaddition [2+2] antarafaciale entre un cétène et une imine (schéma 8.1). Il en existe aussi des versions azymétriques.¹⁰⁴

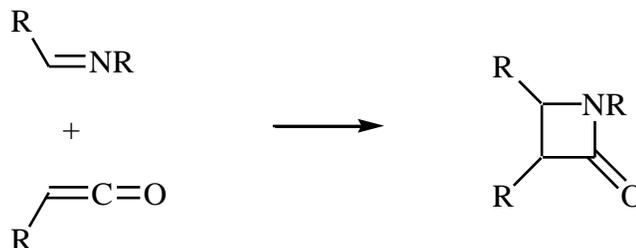


Schéma 8.1

8.2 CYCLOADDITIONS [3+2]

La chimie des cycloadditions dipolaire-1.3 en synthèse d'alcaloïdes est très riche.¹⁰⁵ Nous verrons ici la formation, les réactions et applications de dipôles-1,3 sélectionnés, qui sont à mon avis les plus intéressants.

8.2.1 Nitronne

8.2.1.1 Préparation

- a- Addition d'oxime sur un électrophile
- b- Oxydation de *N,O*-dialkylhydroxylamine
- c- 1,3-ATP (azaprotiocyclotransfert)
- d- 1,2-Prototropie

8.2.1.2 Exemples de cycloaddition

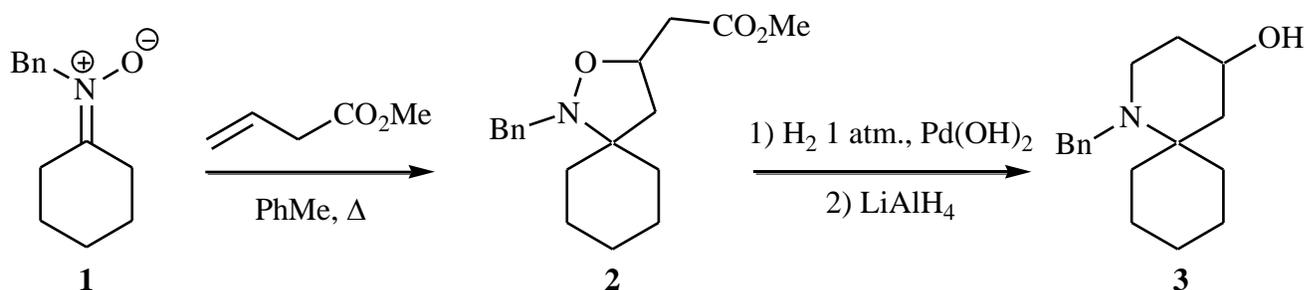
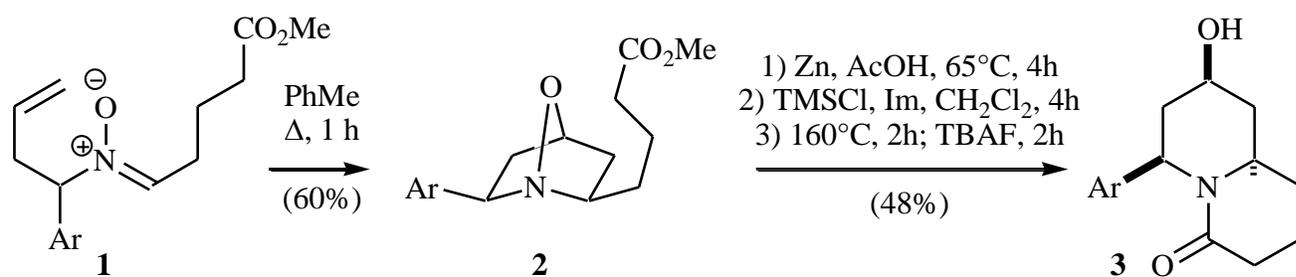


Schéma 8.2

Schéma 8.3¹⁰⁶

8.2.2 Nitronate

8.2.2.1 Préparation

O-Alkylation ou *O*-silylation de nitroalcanes.

8.2.2.2 Exemples de cycloaddition

- a- Avec un alcène (exemple dans la synthèse de la castanospermine, section 8.4.1)
- b- Avec un alcyne: le cycloadduit est instable et subit une fragmentation, avec perte de la portion nitroso (schéma 8.4).¹⁰⁷

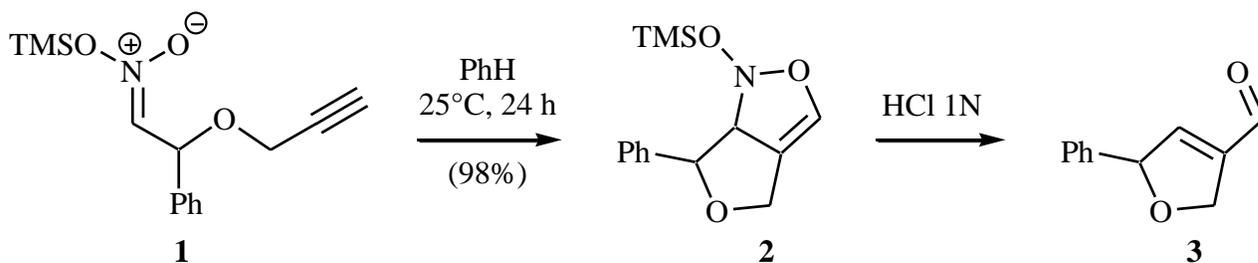


Schéma 8.4

8.2.3 Ylure d'azométhine8.2.3.1 Préparation

- a- Par désylylation de cyanoaminosilanes¹⁰⁸
- b- Par réarrangement de *N*- α -(triméthylsilylbenzyl)amides¹⁰⁹
- c- Par désylylation d' α -silylimidates¹¹⁰
- d- Par oxydation de disilylamines¹¹¹
- e- Par *N*-alkylation et addition nucléophile aux oxazoles¹¹²
- f- Par pyrolyse éclair sous vide d'oxazolidines¹¹³
- g- Par déprotonation d'oxyde d'amines tertiaires¹¹⁴
- h- Par transmutation de 1,3-dipôles catalysée au rhodium¹¹⁵
- i- Par décarboxylation d'acides aminés¹¹⁶
- j- Par pyrolyse éclair sous vide d'aziridines¹¹⁷

8.2.3.2 Exemples de cycloaddition

Les exemples de cycloadditions [3+2] avec les ylures d'azométhine sont majoritairement avec des alcènes pauvres en électrons. Ces 1,3-dipôles ne sont pas particulièrement bons pour discriminer entre les produits *endo* et *exo* de cycloaddition, générant souvent des mélanges de diastéréoisomères. Enfin, dépendamment de la façon de générer l'ylure d'azométhine, il peut aussi y avoir (plus rare) des mélanges de régioisomères (ou rotamères) au niveau de l'ylure, la forme étalée limitant les interactions stériques. Les versions intramoléculaires sont évidemment meilleures quant aux rendements et stéréocontrôle.

Puisque les ylures d'azométhines générés par les différentes méthodes listées à la section précédente sont très semblables, les exemples d'utilisation de chaque méthode sont plus ou moins pertinents. Le schéma 8.5 dénote tout de même un exemple de condensation d'acide aminé sur un aldéhyde et décarboxylation en ylure d'azométhine puis cycloaddition intramoléculaire développé par Grigg.¹¹⁸

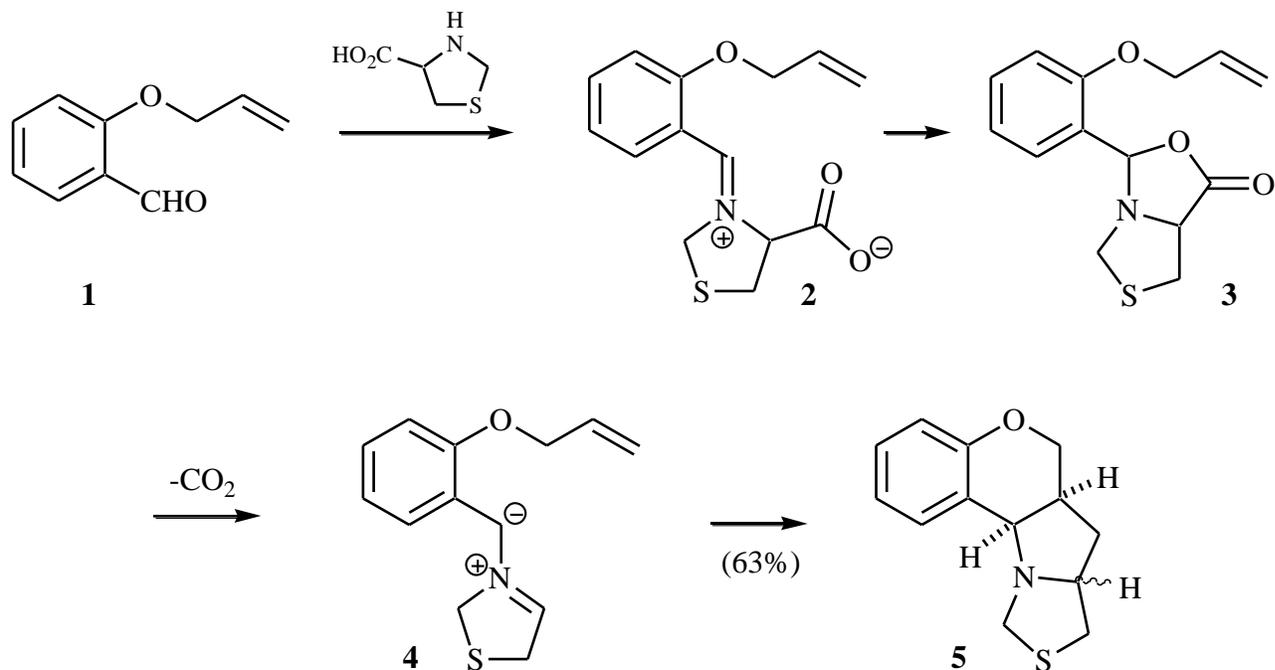


Schéma 8.5

8.2.4 Oxyde de nitrile

8.2.4.1 Préparation

La méthode générale de préparation des oxydes de nitrile **3** consiste en deux étapes : halogénéation d'un aldoxime **1** en halogénure d'hydroxymoyle **3** et déshydrohalogénéation subséquente (schéma 8.6). La formation de l'halogénure d'hydroxymoyle **3** passe vraisemblablement par l' α -chloronitrosoalcane **2**, souvent coloré. Les agents d'halogénéation courant sont le chlore moléculaire, l'hypochlorite de *t*-butyle, le *N*-chlorosuccinimide et le *N*-bromosuccinimide.

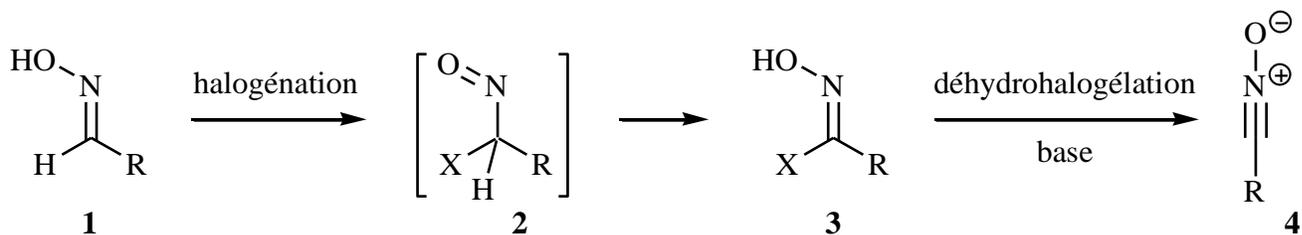


Schéma 8.6

Afin d'éviter l'halogénéation d'aldoximes, on peut aussi utiliser le nitroalcane correspondant en présence de tétrachlorure de titane (**1** à **2**, schéma 8.7), ou encore, le nitroalcane peut être initialement déprotonné. Enfin, un nucléophile peut être additionné sur un nitroalcène durant l'étape de formation de l'halogénure d'hydroxymoyle (**3** à **4**).

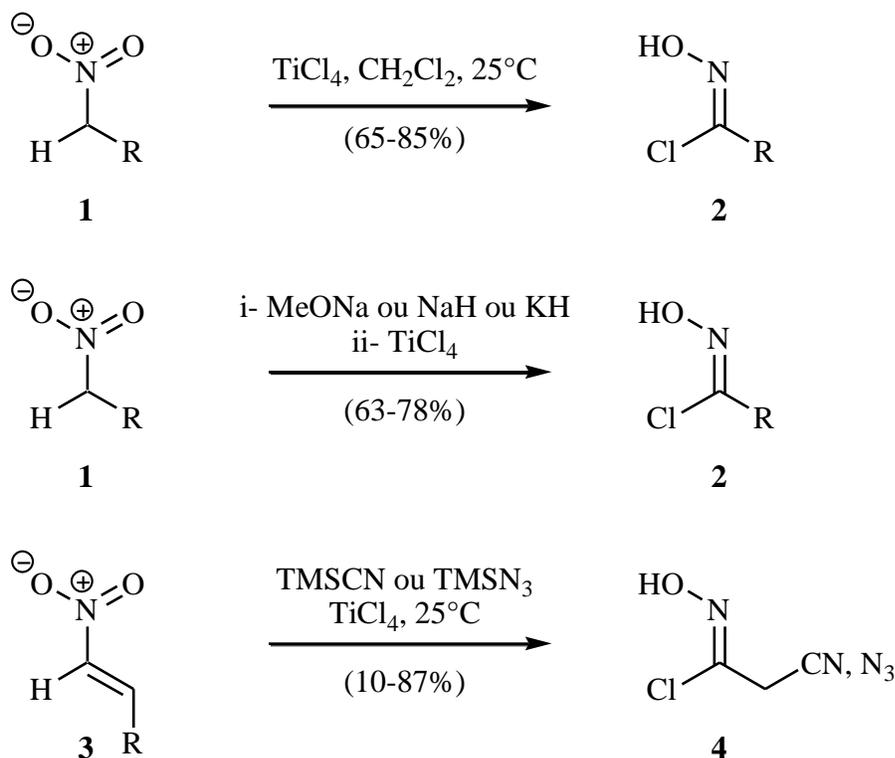


Schéma 8.7

La déshydrohalogénéation de l'halogénure d'hydroxymoye peut être effectuée en présence d'une base, thermiquement, ou encore avec l'aide d'agents de déshydrohalogénéation tels les sels d'argent I. Aussi, l'halogénéation – déshydrohalogénéation d'aldoximes peut être effectuée dans la même étape synthétique, habituellement à l'aide d'hypochlorite ou d'hypobromite de sodium dans un solvant organique.

Il existe aussi des méthodes efficaces de déshydratation de nitroalcane pour générer les oxydes de nitriles. La plus efficace est probablement celle développée par Hoshino et Mukaiyama, faisant usage d'isocyanate de phényle en présence de triéthylamine (schéma 8.8).¹¹⁹

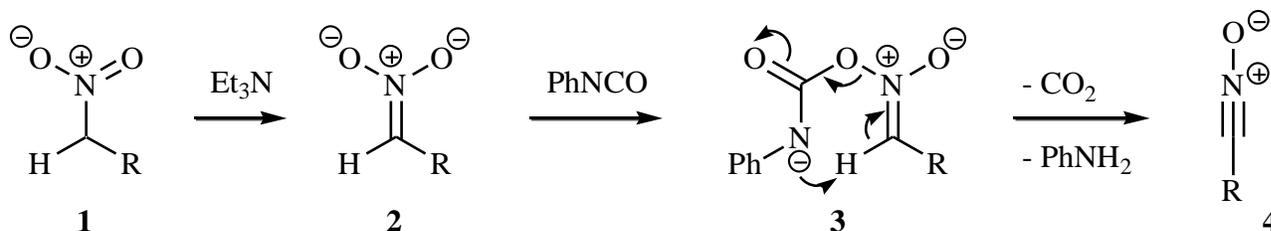


Schéma 8.8

8.2.4.2 Exemples de cycloaddition et d'utilisation

Le groupe de Huisgen a tabulé les vitesses relatives de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxyde de nitriles en utilisant des expériences de compétition.¹²⁰ Il a démontré que des substituants électro-donneurs et des substituants électro-attracteurs accélèrent tous deux la réaction. Le schéma 8.9 illustre un exemple

de génération d'oxyde de nitrile et de cycloaddition 1,3-dipolaire *in situ* à partir d'oxime pour la synthèse de l'allosamizoline.¹²¹

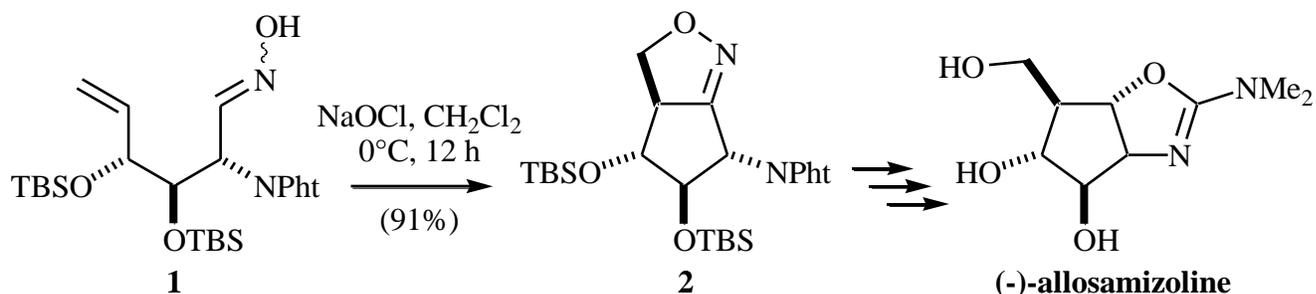


Schéma 8.9

Les produits de cycloadditions (isoxazolines 2) peuvent être soumis à un traitement réducteur (LiAlH₄) pour générer le β-aminoalcool 4 correspondant, ou encore être réduits en présence d'acide de Lewis pour donner la β-hydroxycétone 3 correspondante (schéma 8.10).

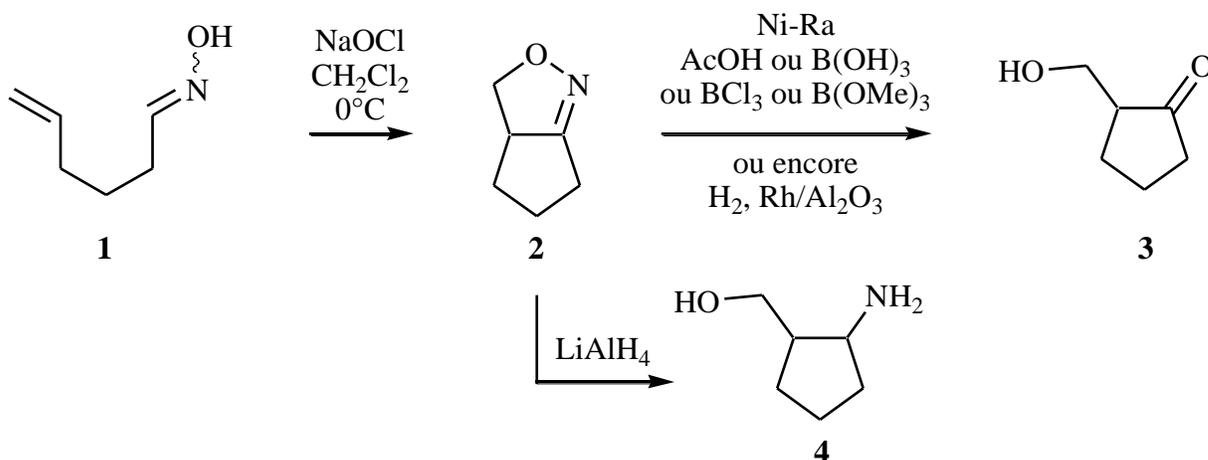


Schéma 8.10

8.2.5 Ylure de nitrile

Beaucoup de méthodes sont basées sur la chimie des ylures d'azométhine. En plaçant un nucléofuge sur le carbone de l'imine de ces ylures 1, les cycloadduits 2 peuvent ainsi l'éliminer et générer des composés 3 identiques à ceux qui seraient obtenus par cycloaddition directe avec les ylures de nitrile 4 (schéma 8.11). Cette technique offre contournement des problèmes de réactivité et de régiosélectivité rencontrés avec les ylures de nitriles.

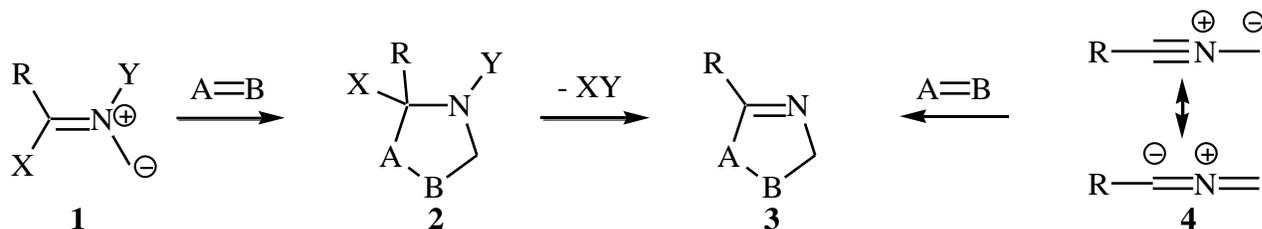


Schéma 8.11

Des routes de désylylation sont aussi très efficaces (schéma 8.12), particulièrement en utilisant des *N*-(triméthylsilyl)thioimidates **1** en présence de fluorure d'argent et de dipolarophiles variés. L'espèce qui effectue la cycloaddition est différente de celle provenant de la photolyse de l'azirine **2**, puisque que **1** mène au cycloadduit **2** à 16% et **3** à 84%, alors que la voie de photolyse de **4** mène uniquement à **2**. Le mécanisme proposé pour la désylylation de **1** implique une cycloaddition d'un ylure de *N*-argentoazométhine, suivie d'une élimination de méthanthiolate d'argent.¹²²

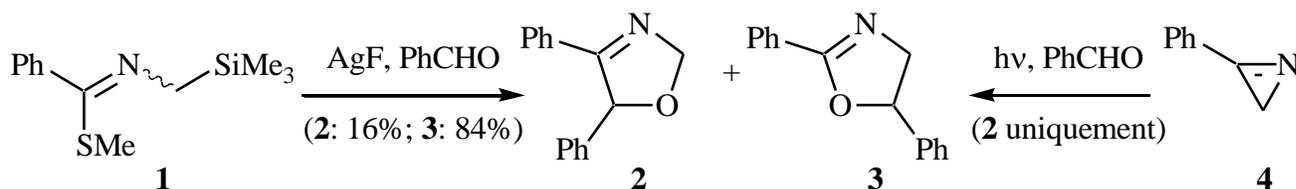


Schéma 8.12

Les ylures de nitrile peuvent aussi être préparés en utilisant un carbène combinés à un chlorure de sulfényle **1**¹²³ ou à un chlorure d'acyle **7**¹²⁴ (schémas 13 et 14). Ces conditions permettent la génération des ylures correspondants en conditions douces (triéthylamine) et le piégeage *in situ*.

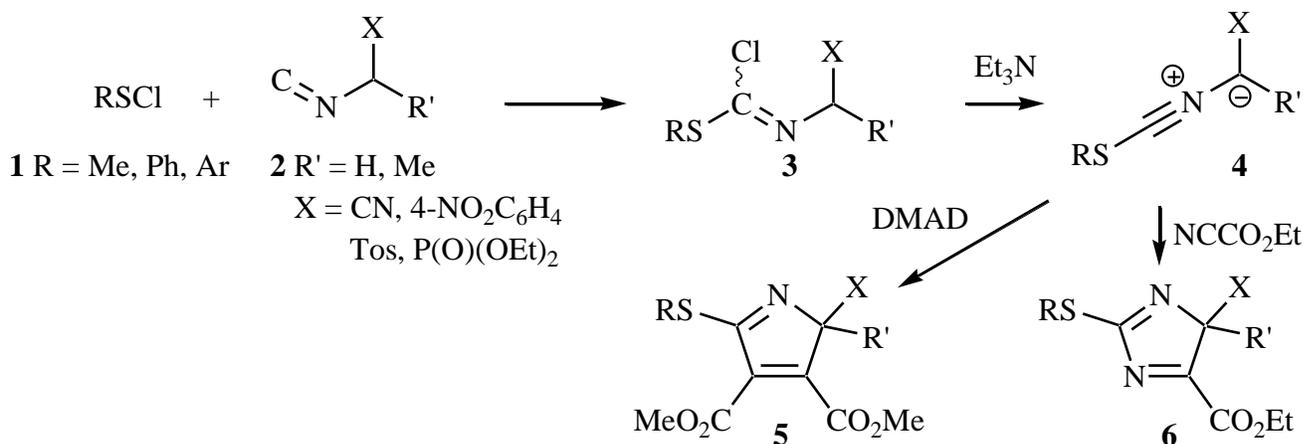


Schéma 8.13

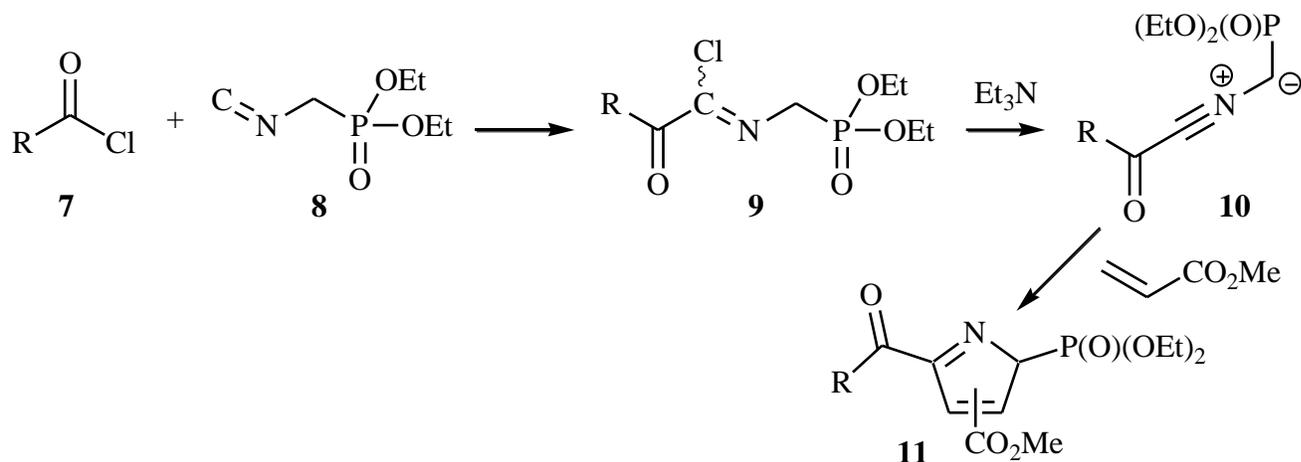


Schéma 8.14

8.2.6 Hétérocycles mésoioniques

8.2.6.1 Types d'hétérocycles mésoioniques

Voici les principaux types d'hétérocycles mésoioniques (schéma 8.15). Leur nomenclature et classification est présentée et bien discutée dans la littérature.¹²⁵ Nous ne verrons que les münchnones et les isomünchnones.

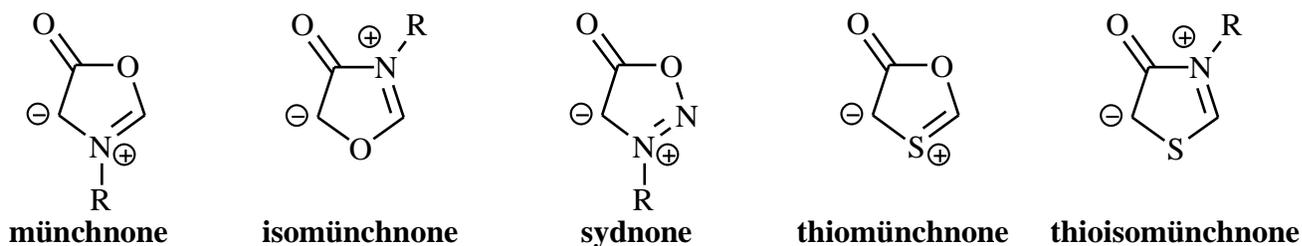


Schéma 8.15

Les münchnones sont généralement préparées à partir d'un acide aminé *N*-alkylé et *N*-acylé par cyclodéshydratation à l'aide de DCC ou EDC, ou encore par traitement basique suivi d'une addition de tétrachlorosilane (schéma 8.16).

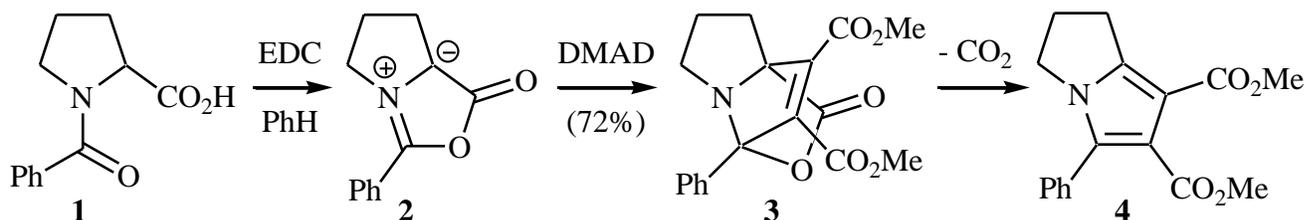


Schéma 8.16

Elles peuvent aussi provenir de l'acylation (ou alkylation) – désilylation d'une 5-silyloxyoxazole (schéma 8.17).

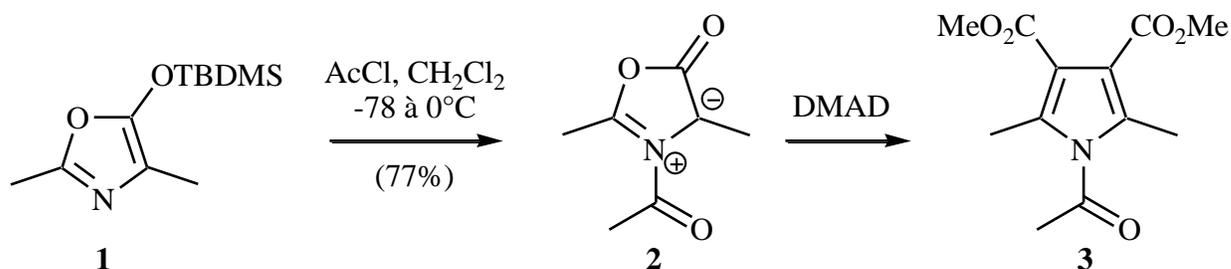


Schéma 8.17

Il existe peu de méthode de fabrication des isomünchnones. Parmi les plus célèbres, notons l'utilisation de carbène de rhodium développée par Padwa, générés à partir de diazoimide. Un exemple d'application est donné dans la synthèse de la lycopodine (section 8.4.7). Les isomünchnones sont aussi générées par *O*-alkylation intramoléculaire de *N*-(chloroacétyl)lactames (schéma 8.18).¹²⁶

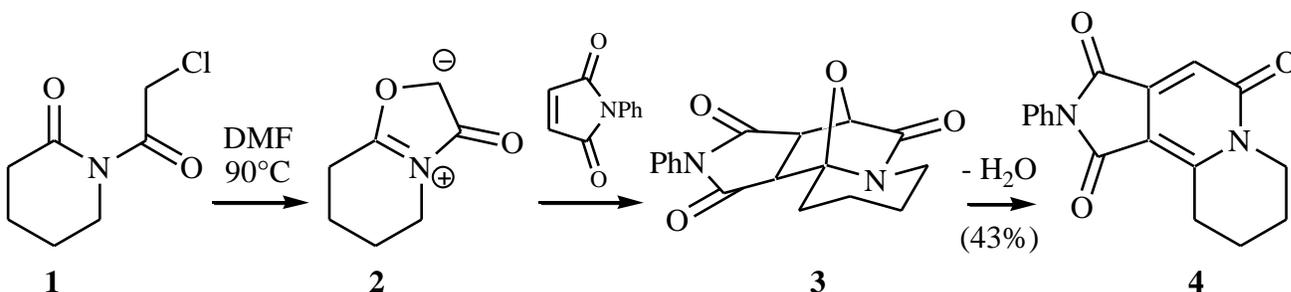


Schéma 8.18

8.3 CYCLOADDITIONS [4+2]¹²⁷

8.3.1 Avec un hétérodiénophile azoté

Les hétérodiénophiles azotés les plus utilisés en cycloaddition [4+2] sont l'imine et la *O*-alkyloxime. Un exemple avec cette dernière est tiré de la synthèse de l'acide lysergique d'Oppolzer et est donné à la section 8.4.3.

8.3.2 Avec un hétérodiène azoté

Il existe plusieurs hétérodiènes azotés. Parmi les hétérodiènes acycliques, l'azote sur l'atome 1 du diène est une énimine, ou encore une hydrazone α,β -insaturée telle que représentée au schéma 8.19. L'hydrazine résultante peut être réduite à l'aide de zinc métallique.¹²⁸

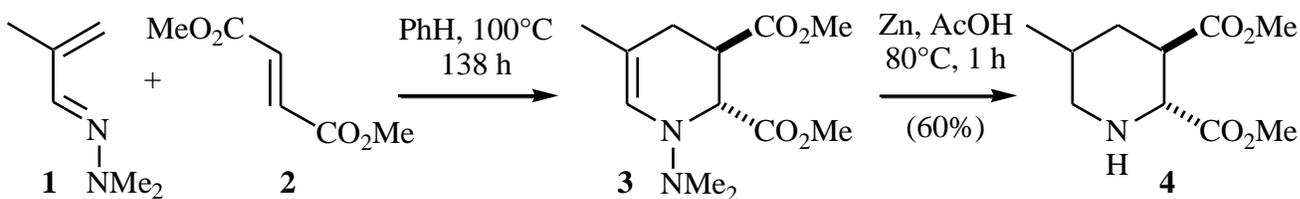


Schéma 8.19

Si l'azote est en position 2 du diène, il s'agira d'une *N*-vinylimine. Ghosez les a utilisées pour la fabrication de pyridines (schéma 8.20).¹²⁹

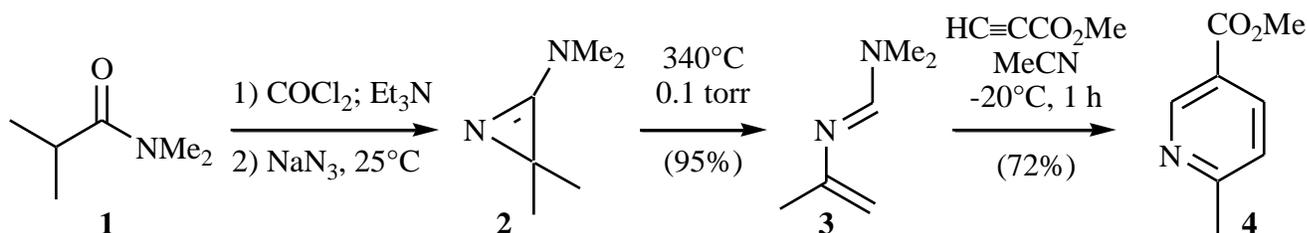


Schéma 8.20

D'autres hétérodiènes azotés acycliques utilisés en synthèse sont le nitrosoalcène et nitroalcène. Un exemple de cycloaddition [4+2] avec un nitroalcène est donné à la section 8.4.1. Parmi les hétérodiènes azotés cycliques, l'oxazole et le thiazole ont connu beaucoup de succès. En fait, une fois la cycloaddition [4+2] effectuée avec un alcyne par exemple, le rétro Diels-Alder est spontané, éjectant ainsi un cyanoalcane pour conduire soit à un furanne (à partir de l'oxazole) ou un thiophène (à partir du thiazole). Un exemple de cycloaddition avec l'oxazole est donné pour la synthèse de la paniculide A (section 8.4.2), et deux exemples avec des thiazoles sont donnés ci-dessous (schémas 8.21 et 8.22).¹³⁰

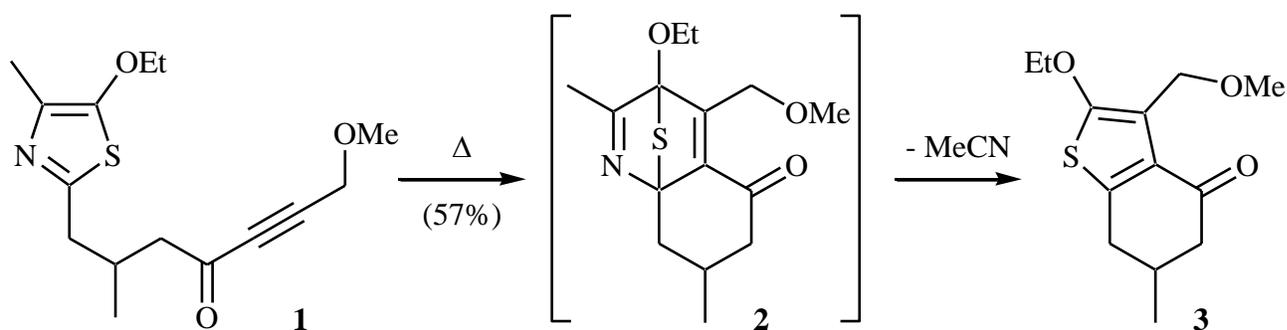


Schéma 8.21

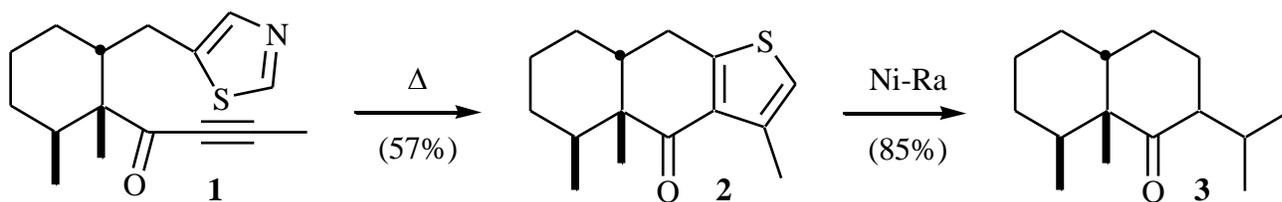


Schéma 8.22

8.4 APPLICATIONS EN SYNTHÈSE TOTALE D'ALCALOÏDES

8.4.1 *Castanospermine*

Une séquence de cycloadditions [4+2]/[3+2] utilisant un nitroalcène et un nitronate respectivement constitue l'étape clé de la synthèse de la castanospermine de Denmark (schéma 8.23).¹³¹ Une réduction du nitroso acétal 4 résultant a fourni le squelette du produit naturel, complété en seulement neuf étapes dans un rendement global de 18%! Cette stratégie a aussi été appliquée par Denmark à la synthèse de nombreux autres alcaloïdes.

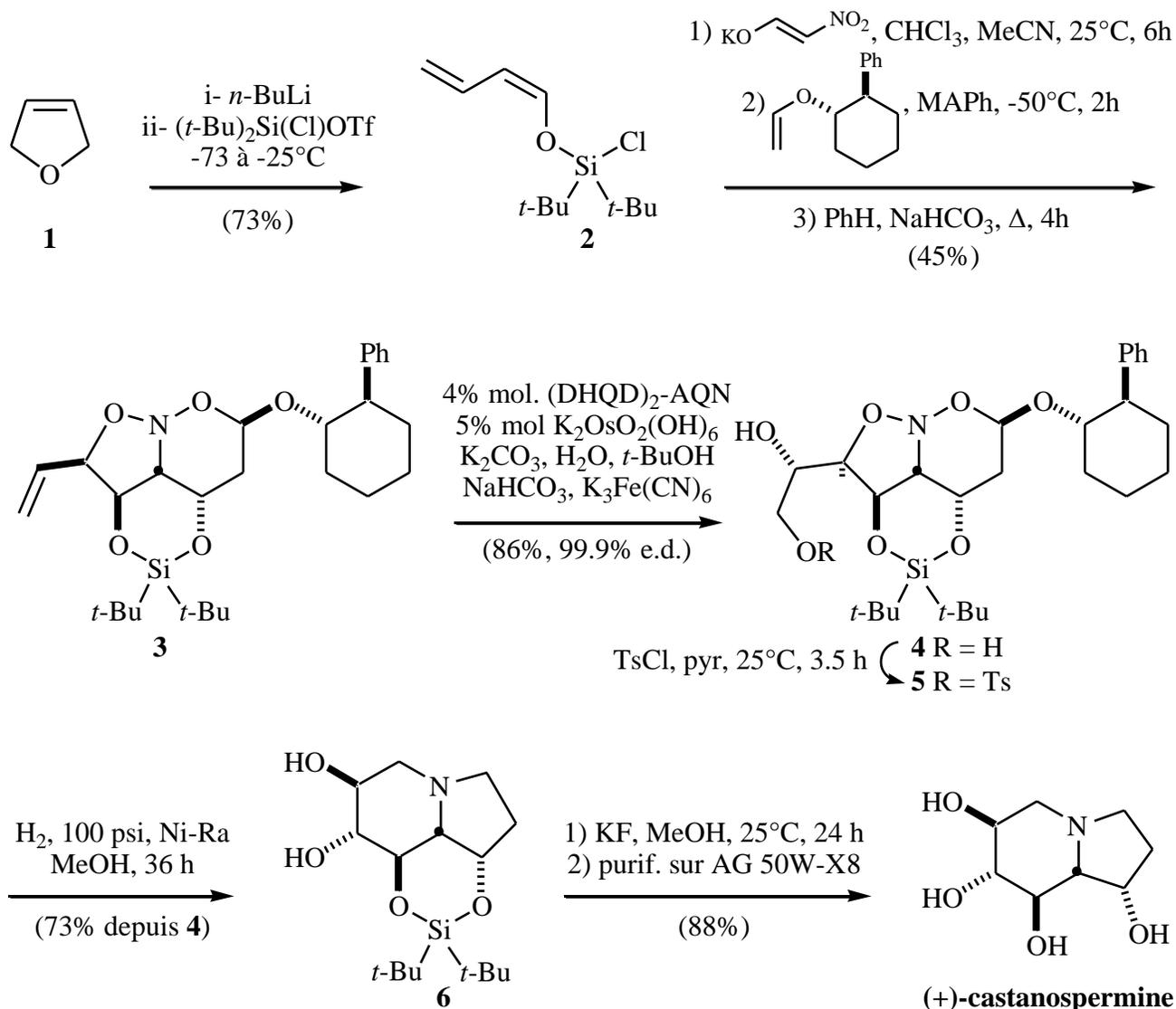


Schéma 8.23

8.4.2 *Paniculide-A*

La paniculide A a été synthétisée par Jacobi (schéma 8.24).¹³² L'étape clé fait usage d'une cycloaddition [4+2] entre un alcyne et une oxazole. Le rétro Diels-Alder fournit le furanne 3 qui est réduit en buténolide 5. Quelques transformations visant l'introduction d'un époxyde ont généré le composé naturel.

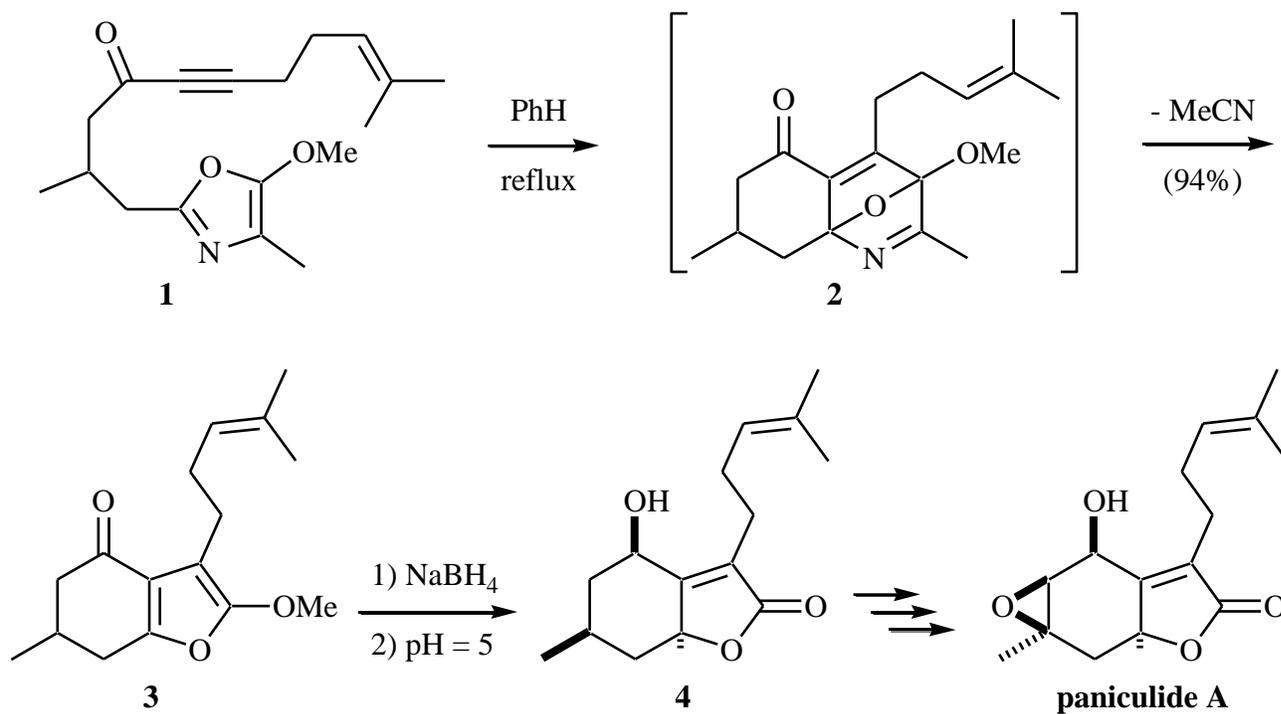


Schéma 8.24

8.4.3 *Acide lysergique*

Dans sa synthèse de l'acide lysergique (schéma 8.25), Oppolzer utilise une cycloaddition [4+2] avec l'imine et la *O*-alkyloxime.¹³³ Le diène est généré par rétro Diels-Alder du bicyclo[2.2.1]heptène.

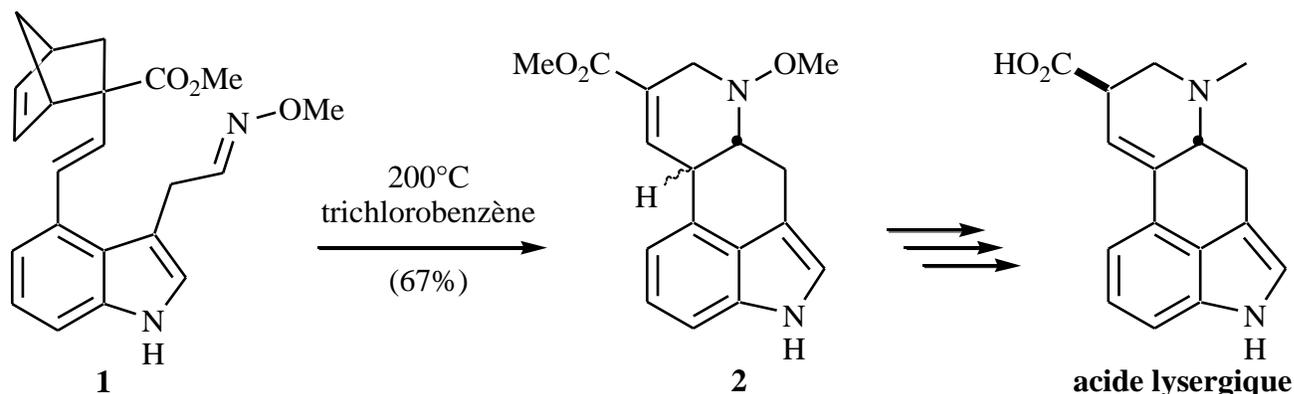


Schéma 8.25

8.4.4 Daphnilactone A

Pour utiliser une *N*-vinylimine comme diène dans la synthèse de la daphnilactone A, Heathcock a condensé l'ammoniaque sur un dialdéhyde en présence d'un alcène (schéma 8.26).^{134,135} Le produit de Diels-Alder a été caractérisé. L'imine a par la suite été soumise dans l'acide acétique à chaud pour une réaction ène intramoléculaire catalysée en milieu acide. Il est à noter que cette transformation (1 à 4) implique la création de quatre nouveaux cycles et cinq centre chiraux de stéréochimie contrôlée en une seule transformation à 47% de rendement!

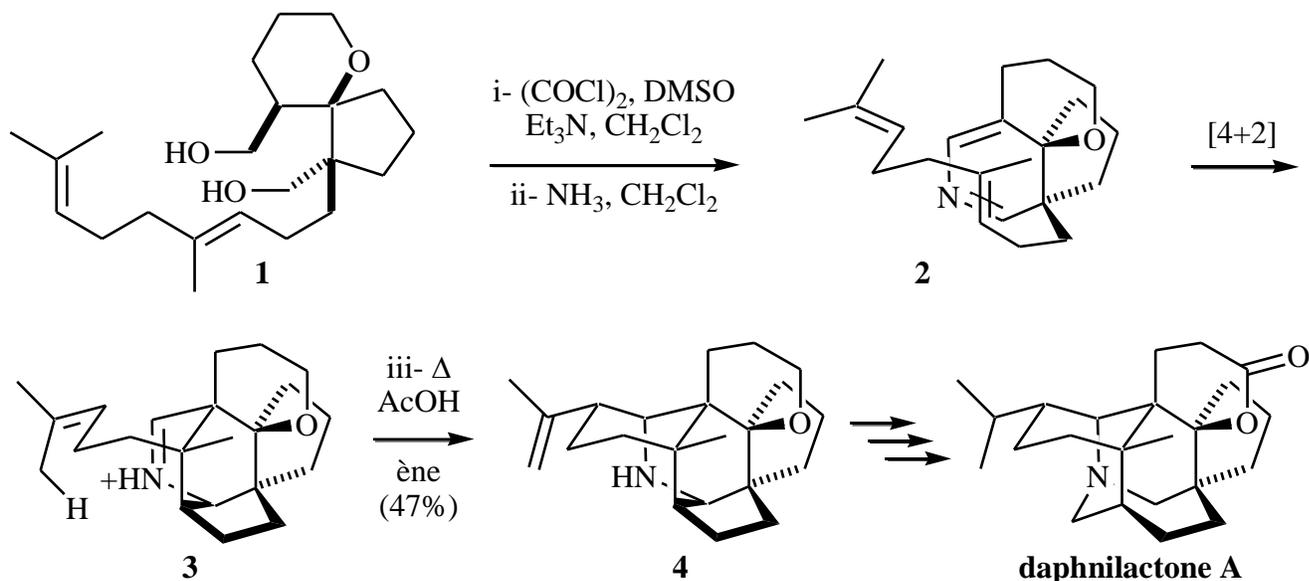


Schéma 8.26

8.4.5 γ -Lycorane

La synthèse de la γ -lycorane de Pearson implique une cycloaddition d'azoture sur un alcène suivie d'une perte d'azote moléculaire tel que vu à la section 6.4 (hétérocyclisation par hydroamination). L'imine intermédiaire a par la suite effectué une substitution nucléophile sur le chlorure benzylique pour mener à l'iminium 2, qui est réduit à l'amine pour générer le produit naturel à 63% de rendement depuis l'azoture 1 (schéma 8.27).¹³⁶

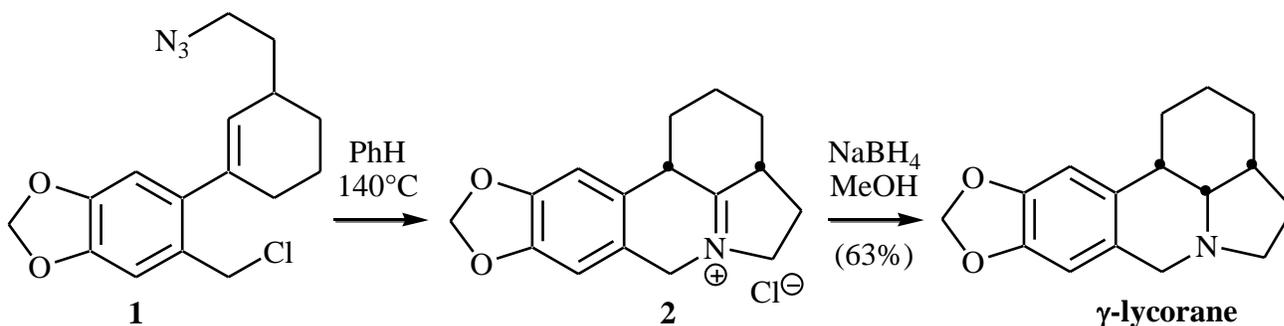


Schéma 8.27

8.4.6 *Lentiginosine*

Quand les nitrones sont utilisées dans des cycloadditions [3+2] avec des alkylidèncyclopropanes, le produit est thermiquement instable et peut ouvrir homolytiquement pour réarranger *in situ* en 4-oxo-pipéridine. La lentiginosine a été synthétisée par cette stratégie (schéma 8.28) par le groupe de Seebach.¹³⁷ Ce même type de réarrangement peut être effectué si le dipôle de départ est un oxyde de nitrile. Le produit final sera alors un lactame vinylogue.^{95a}

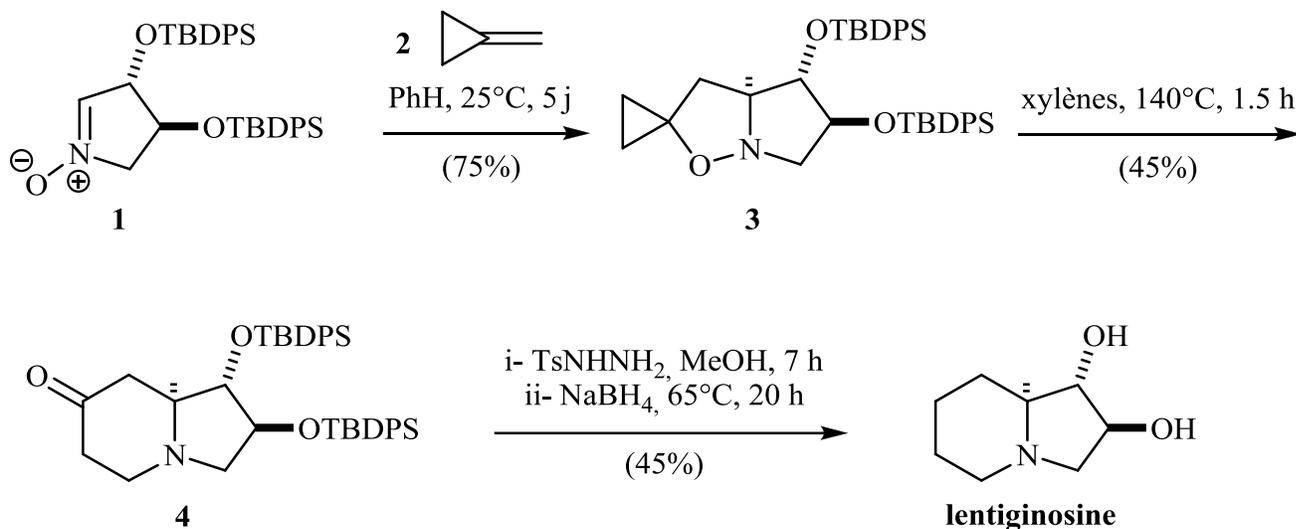


Schéma 8.28

8.4.7 *Lycopodine*

Padwa a utilisé les carbène de rhodium pour générer une isomünchnone piégée par cycloaddition [3+2] intramoléculaire (schéma 8.29).¹³⁸ Le mélange de cycloadduits (**5** et **6**) est ouvert avec l'aide de trifluoroborane et l'iminium résultant est piégé par cyclisation de Pictet-Sprengler intramoléculaire. En ces deux étapes successives, le squelette tétracyclique de la lycopodine est installé de façon très efficace à partir du précurseur linéaire **4**. La transformation de **9** au produit naturel a déjà été rapportée.¹³⁹

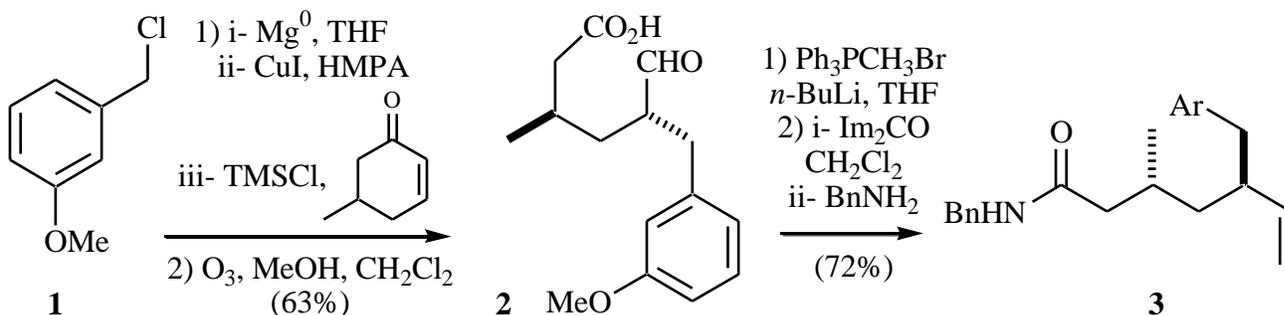


Schéma 8.29

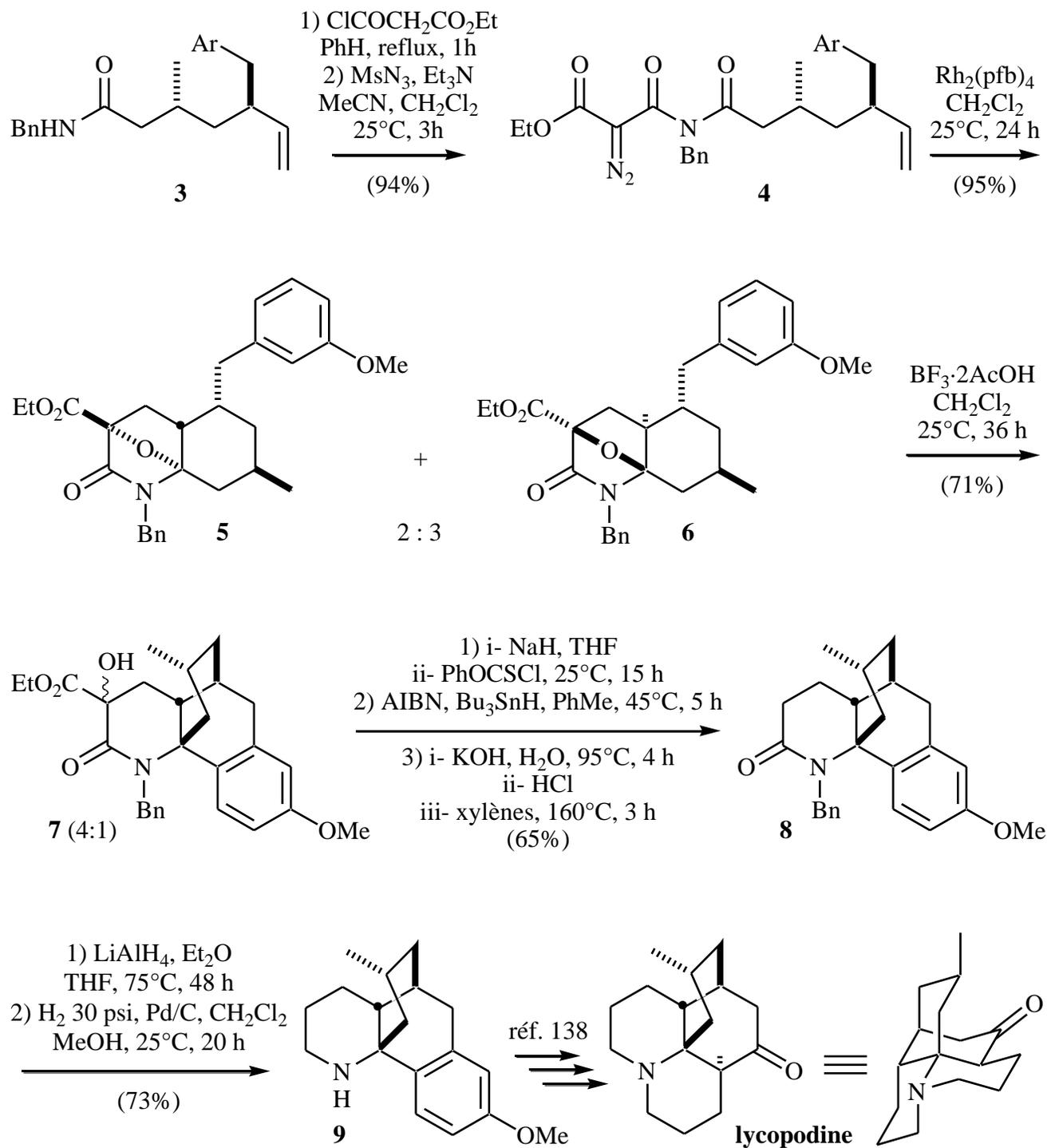


Schéma 8.30

8.5 HÉTÉROCYCLISATIONS ASYMÉTRIQUES

8.5.1 Aziridination asymétrique d'alcènes

Les aziridinations asymétriques ont été revues en 1997.¹⁴⁰ Voici un exemple de catalyse au cuivre :¹⁴¹

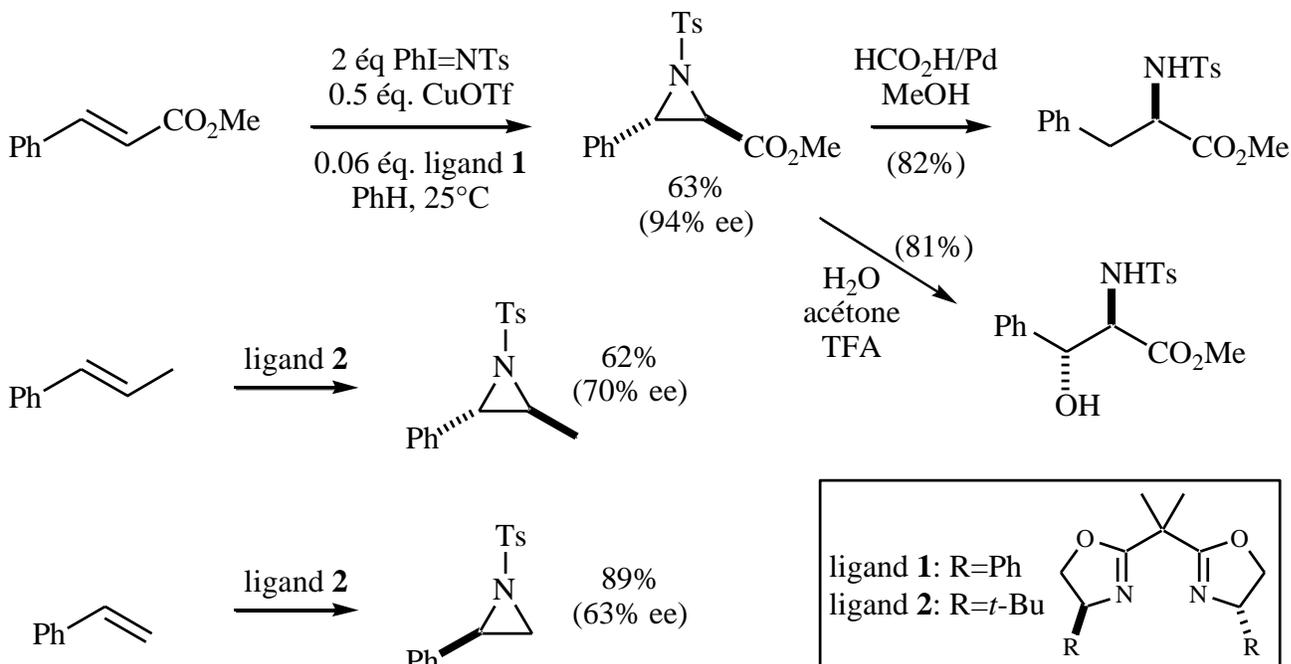


Schéma 8.31

Des exemples d'aziridination d'autres substrats avec catalyseurs à base de cuivre sont aussi connus.¹⁴² Des catalyseurs à base de manganèse ont aussi été développés.¹⁴³ Finalement, des aziridines chirales peuvent aussi être générées par réactions d'imines avec des carbènes ou équivalents.¹⁴⁴

8.5.2 Cycloadditions dipolaires-1,3 asymétriques

8.5.2.1 Nitrones portant un auxiliaire chiral

Les auxiliaires chiraux à base de carbohydrates développés par Vasella semblent fournir l'approche la plus efficace. L'exemple d'application de Kibayashi ci-dessous (schéma 8.32) produit un mélange 2 : 1 de diastéréoisomères de cycloaddition, avec une pureté optique de 94% ee pour le diastéréoisomère majoritaire.¹⁴⁵

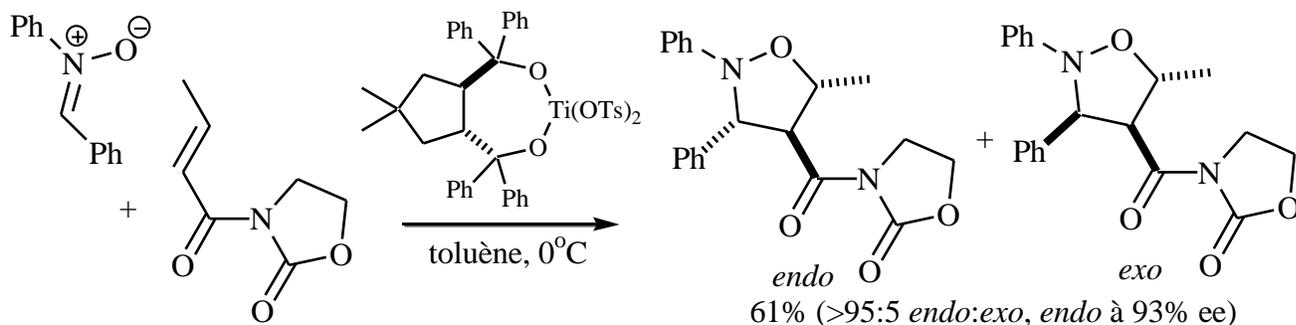


Schéma 8.34

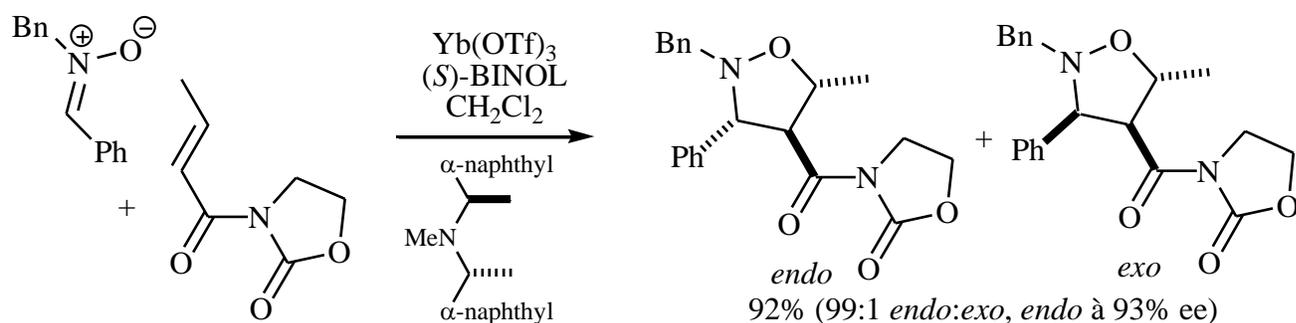


Schéma 8.35

8.5.2.3 Cycloadditions d'ylure d'azométhine avec dipolarophile chiral

Plusieurs versions asymétriques de cette cycloaddition ont été mises au point.¹⁵⁰ Le schéma 8.36 présente une ouverture photochimique d'une aziridine pour générer l'ylure d'azométhine chiral, qui est piégé avec un dipolarophile aussi chiral.¹⁵¹

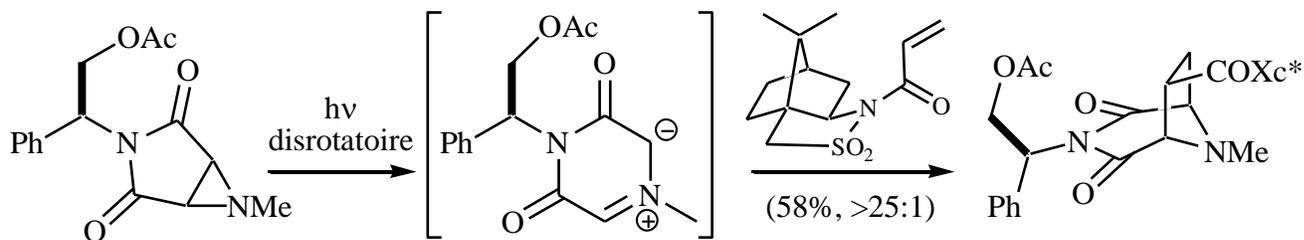


Schéma 8.36

L'utilisation de métallo-ylures d'azométhine a trouvé des applications intéressantes pour la synthèse de pyrrolidines polysubstituées asymétriques. Le métallo-ylure d'azométhine est dérivé d'une imine ayant un proton relativement acide, soit en position benzylique (schéma 8.37, premier exemple), soit en d'un ester (exemples 2 et 3). La cycloaddition se fait avec un dipolarophile chiral dérivé du menthol (exemples 1 et 2)¹⁵² ou d'une proline (exemple 3).¹⁵³

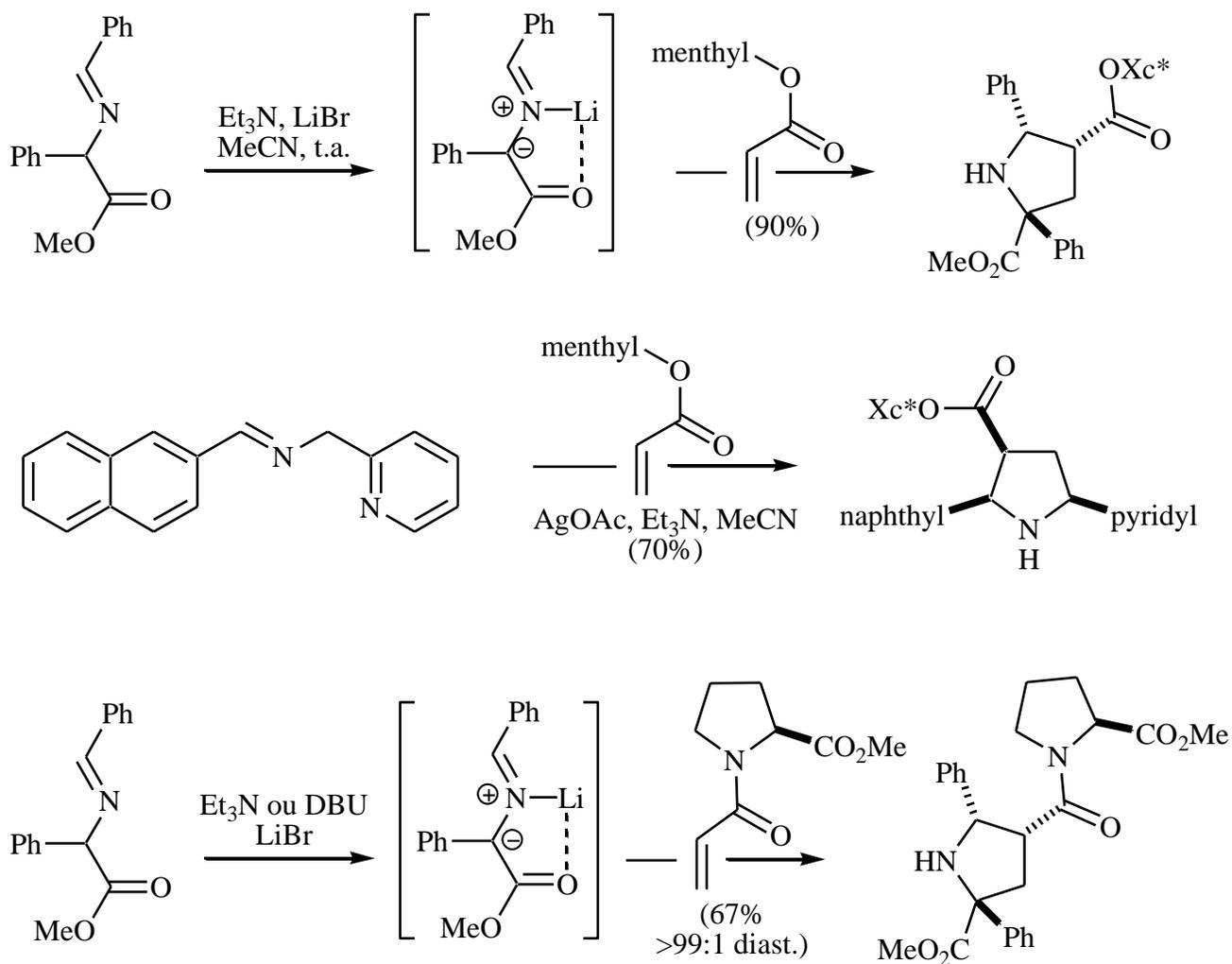


Schéma 8.37

Finalement, voici une application de Williams à la synthèse de la curcubitrine utilisant la méthode de Padwa/Achiwa (schéma 8.38).¹⁵⁴

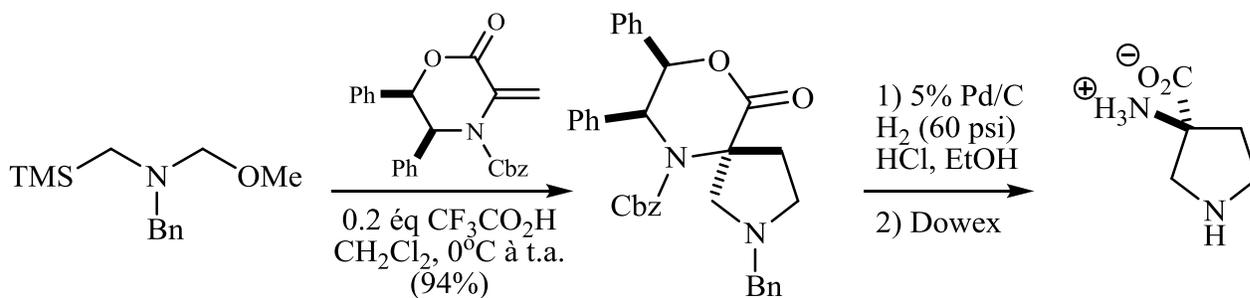


Schéma 8.38

8.5.2.4 Cycloadditions avec ylure d'azométhine chiral

Ce type d'induction asymétrique fait généralement intervenir un auxiliaire chiral positionné sur l'azote de l'ylure d'azométhine.¹⁵⁵ Plusieurs variantes ont été développées au cours des années, dont celle utilisant l'auxiliaire chiral de Williams, soit un acide aminé cyclique (schéma 8.39).¹⁵⁶

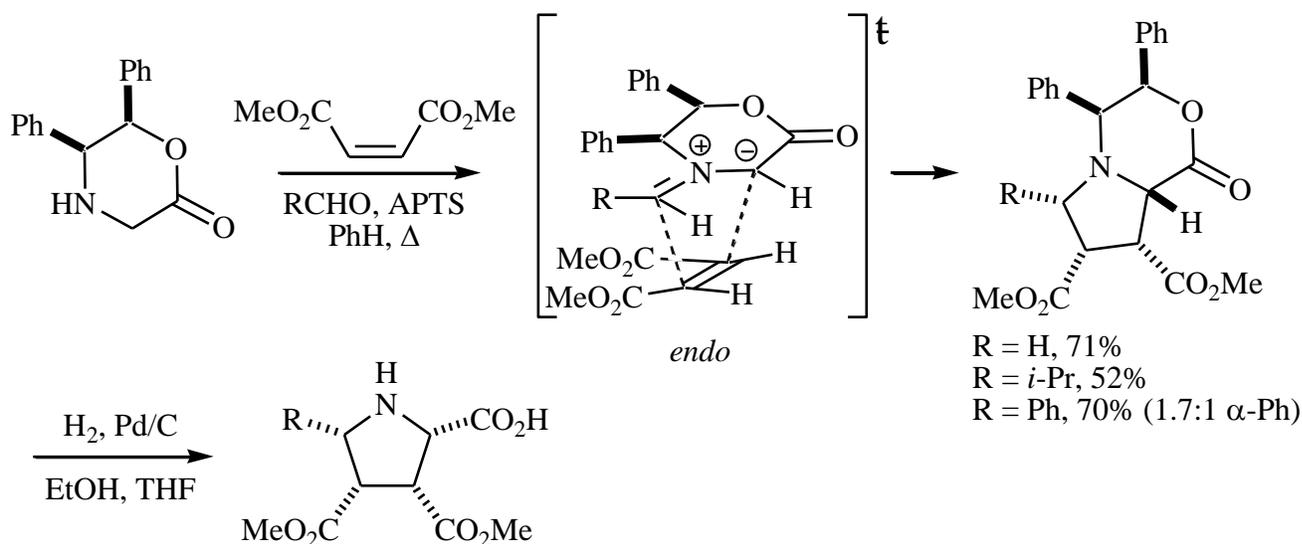


Schéma 8.39

La synthèse d'acides aminés bicycliques optiquement purs peut être accomplie en utilisant un ylure d'azométhine chiral piégé par un alcène de façon intramoléculaire (schéma 8.40).¹⁵⁷

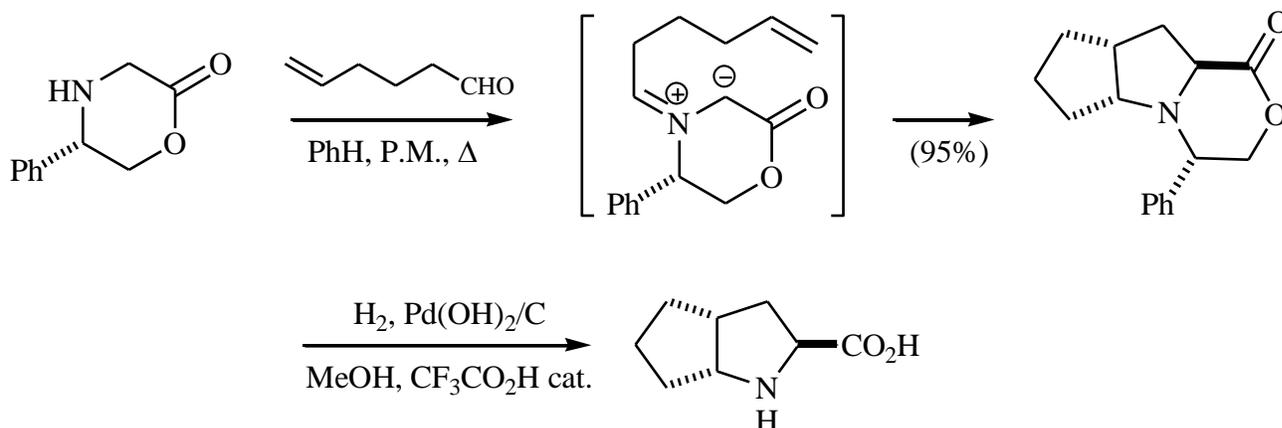


Schéma 8.40

Voici un autre exemple de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire avec un ylure d'azométhine chiral stabilisé, réagissant cette fois avec un alcène plus réactif, soit substitué avec un groupement électroattracteur (schéma 8.41).¹⁵⁸

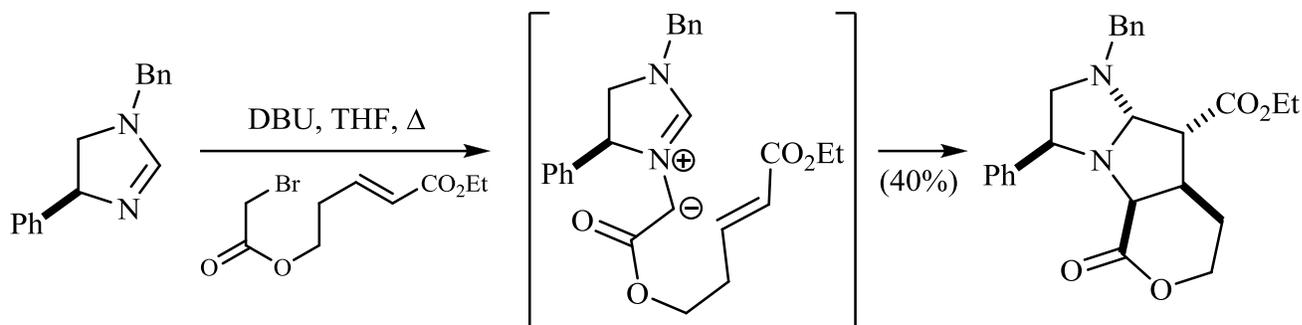


Schéma 8.41

L'ylure d'azométhine chiral peut provenir d'une complexation stéréocontrôlée d'un sel de chrome avec un précurseur d'ylure achiral. La décomplexation finale du chrome s'effectue avec la lumière en présence d'air (schéma 8.42).¹⁵⁹

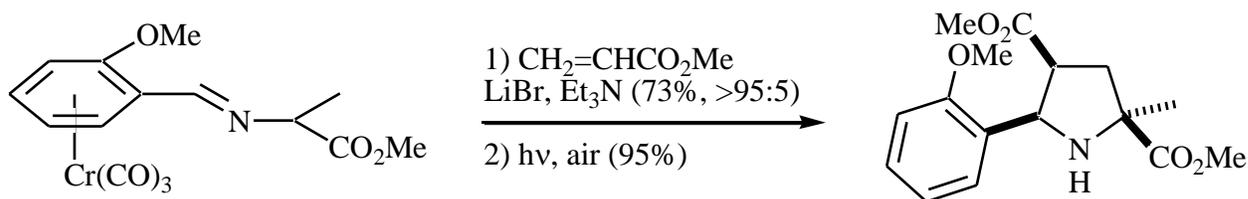


Schéma 8.42

Finalement, Meyers a utilisé un dérivé de son auxiliaire de type lactame bicyclique comme dipolarophile avec un ylure d'azométhine chiral. Dépendamment de la stéréochimie absolue du précurseur d'ylure, un « match » ou un « mismatch » est obtenu, avec de bons rendements (schéma 8.43).¹⁶⁰

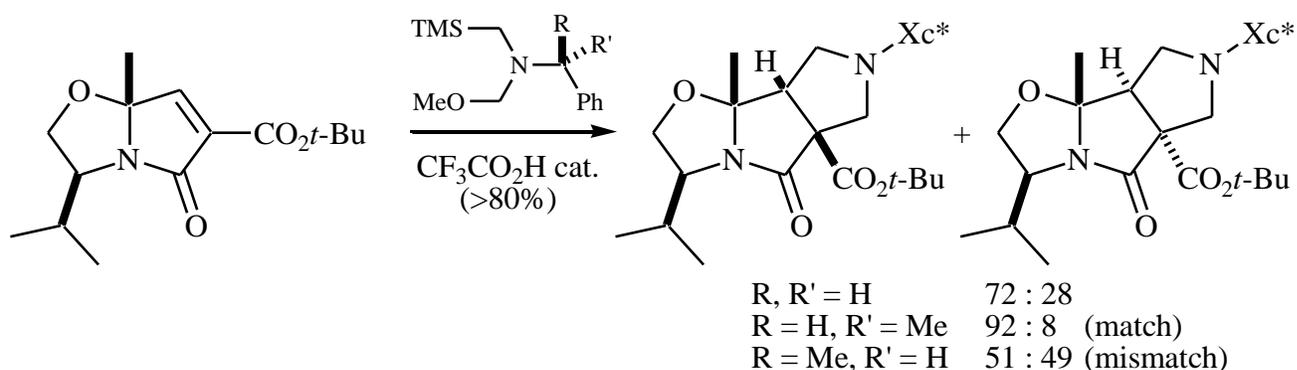


Schéma 8.43

8.5.2.3 Cycloadditions d'oxyde de nitrile avec alcène portant un auxiliaire chiral

Les trois exemples suivants impliquent un dipolarophile alcénique déficient en électrons (schéma 8.44). Le substituant électroattracteur amide porte un auxiliaire chiral sur l'azote dans les cas 1¹⁶¹ et 2.¹⁶² Le

dernier cas fait appel à l'isométrie atrope comme élément de chiralité, en utilisant un phényle substitué par un *t*-butyle en *ortho* pour figer un des rotamères autour du lien N-Ph.¹⁶³ Les inductions sont excellents dans tous les cas et les auxiliaires chiraux peuvent être facilement enlevés par réduction de l'amide dans les deux premiers cas.

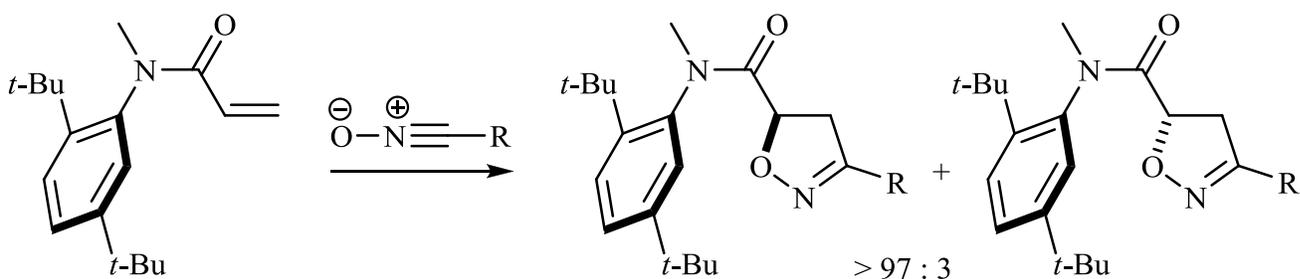
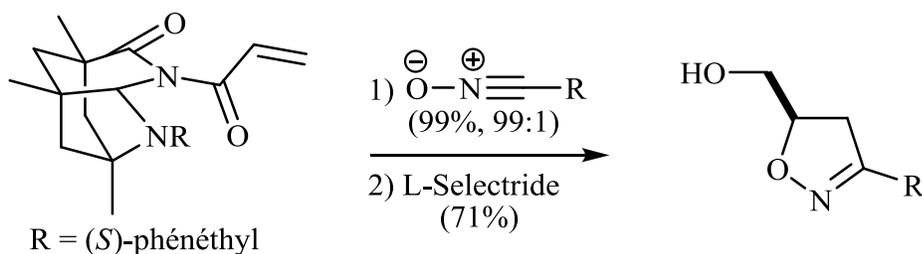
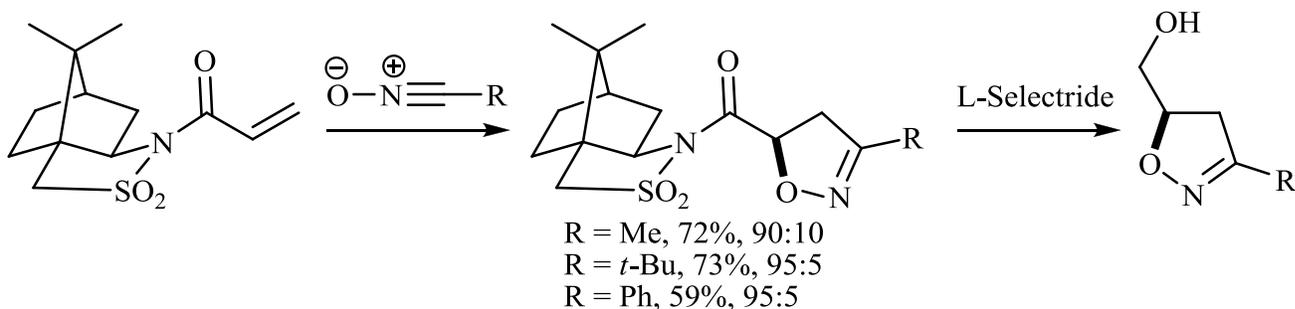


Schéma 8.44

8.5.2.4 Cycloadditions d'isomünchnones chirales

Le cas suivant de cycloaddition d'isomünchnone (ou ylure de carbonyle cyclique) est un autre exemple diastéréosélectivité induite par un auxiliaire chiral placé sur l'azote, du dipolarophile dans ce cas-ci (schéma 8.45). Un seul isomère est isolé.¹⁶⁴

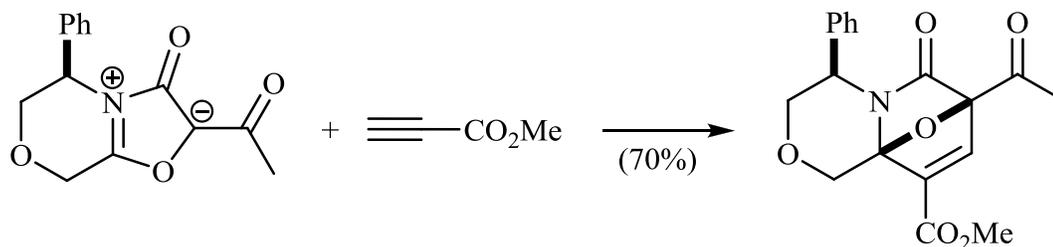


Schéma 8.45

8.5.3 Cycloadditions [4+2] asymétriques

8.5.3.1 Réaction ène avec énophile portant un auxiliaire chiral

L'exemple de réaction ène suivant par Oppolzer fait intervenir un catalyseur d'aluminium pour activer l'alcène par complexation avec l'ester α,β -insaturé (schéma 8.46). Le cycloadduit est ensuite saponifié puis décarboxylé pour fournir l'acide (+)- α -allokianique.¹⁶⁵

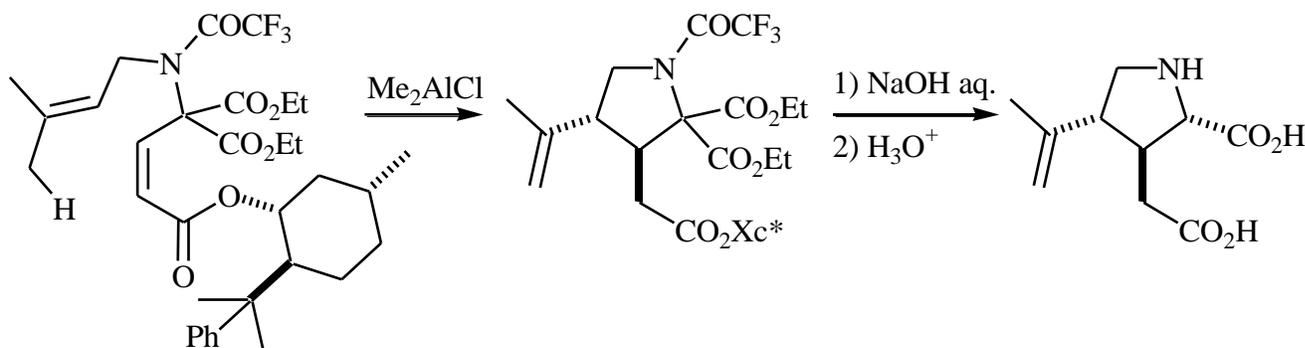


Schéma 8.46

8.5.3.2 Diels-Alder avec hétérodiénophile chiral

Le diène de Danishefsky peut être additionné à une imine chiral pour fournir une énaminone cyclique (schéma 8.47).¹⁶⁶ L'auxiliaire chiral peut ensuite être clivé par une hydroxylation en α de l'ester, suivie d'une hydrolyse de l'hémiaminal ainsi généré dans le premier cas, ou encore par hydrolyse directe de l'auxiliaire glycopyrannique dans le deuxième cas.¹⁶⁷ D'autres exemples de cycloadditions utilisant le diène de Danishefsky avec des imines chirales dérivées de glycéraldéhyde ont aussi été rapportés.¹⁶⁸

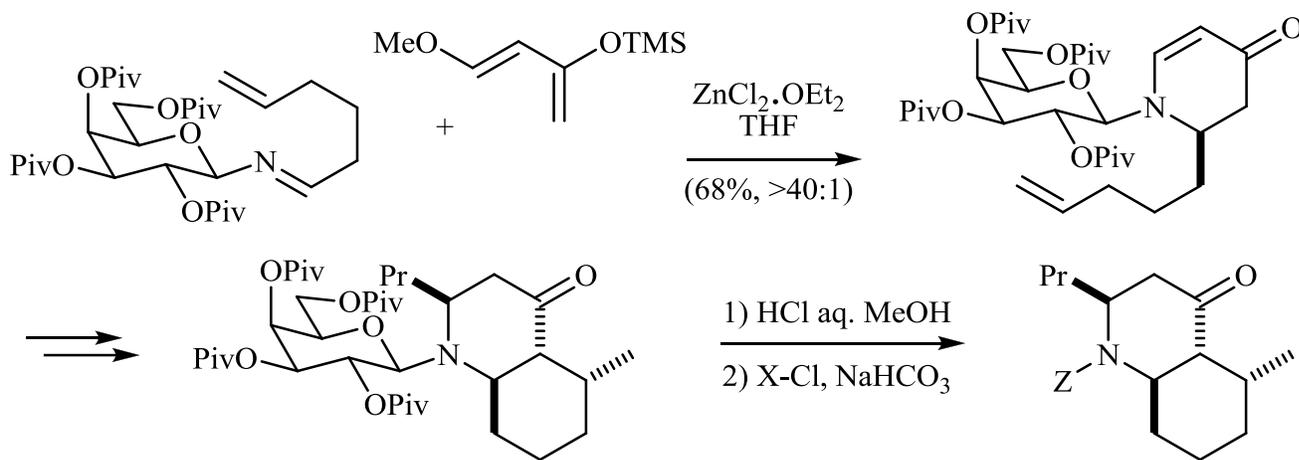
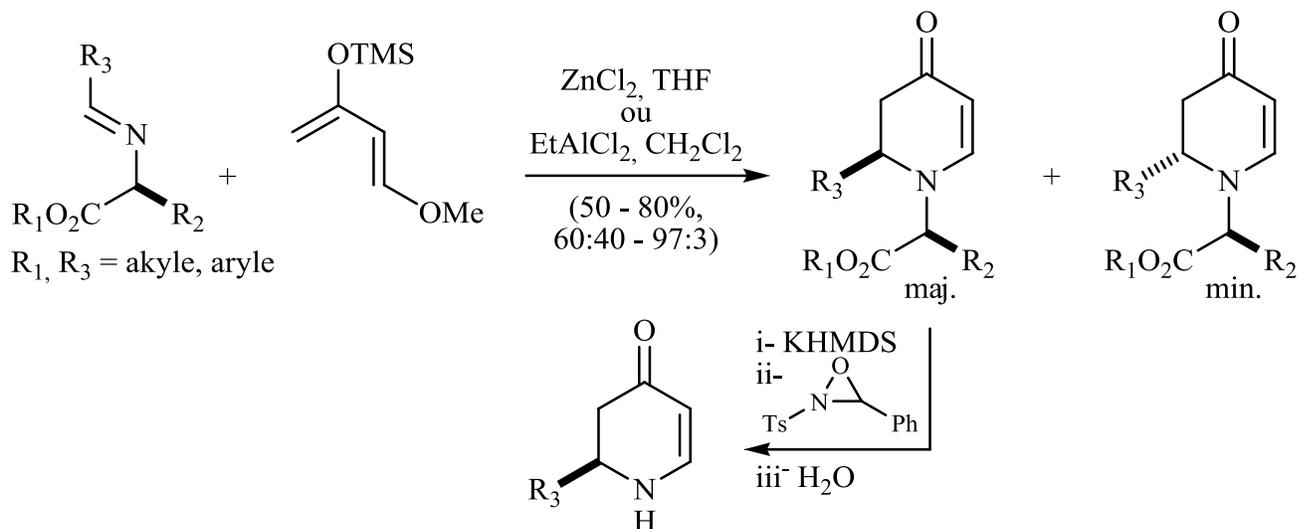


Schéma 8.47

L'utilisation d'un auxiliaire chiral du type méthylbenzyle sur l'azote est très répandue. Voici un exemple pour la cycloaddition d'un aza-diéophile (schéma 8.48).¹⁶⁹

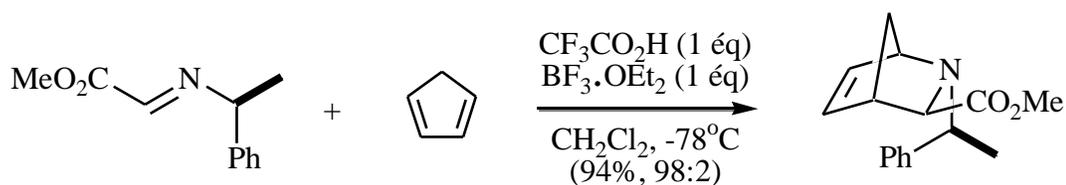


Schéma 8.48

Finalement, Ghosez a rapporté la cycloaddition d'acylnitroso générés *in situ* à partir de *N*-hydroxylamide chiral (schéma 8.49).¹⁷⁰

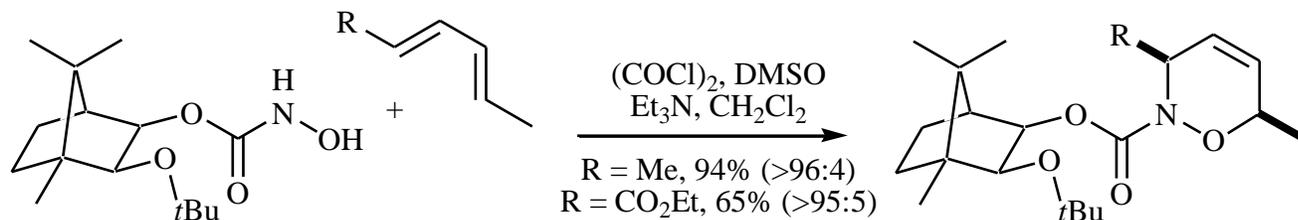


Schéma 8.49

8.5.3.3 Diels-Alder avec diène portant un auxiliaire chiral

Les diènes aussi peuvent porter une source d'induction asymétrique. Dans l'exemple suivant, le diène est substitué par un dérivé de proline (schéma 8.50). Ce diène réagit ensuite avec une imine, sous catalyse avec un acide de Lewis, pour produire un cycloadduit hautement optiquement pur, en route vers la synthèse d'acides pipécoliques.¹⁷¹

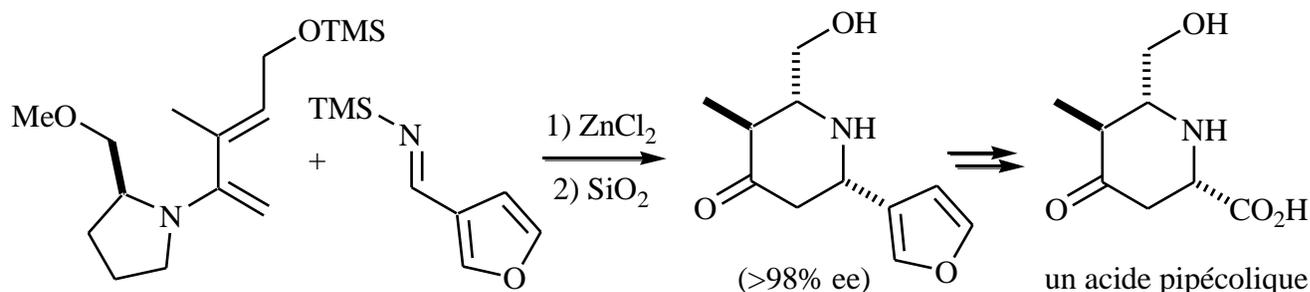


Schéma 8.50

8.5.3.4 Réaction d'hétéro-Diels-Alder catalysée avec un catalyseur chiral

De par leur site base de Lewis, les imines peuvent être complexées avec un acide de Lewis chiral. Des acides de Lewis à base de bore,¹⁷² de zirconium¹⁷³ servent à activer l'imine et, par réaction avec le diène de Danishefsky, mènent à des énamines cycliques énantiométriques (schéma 8.51, seulement un catalyseur de zirconium démontré).

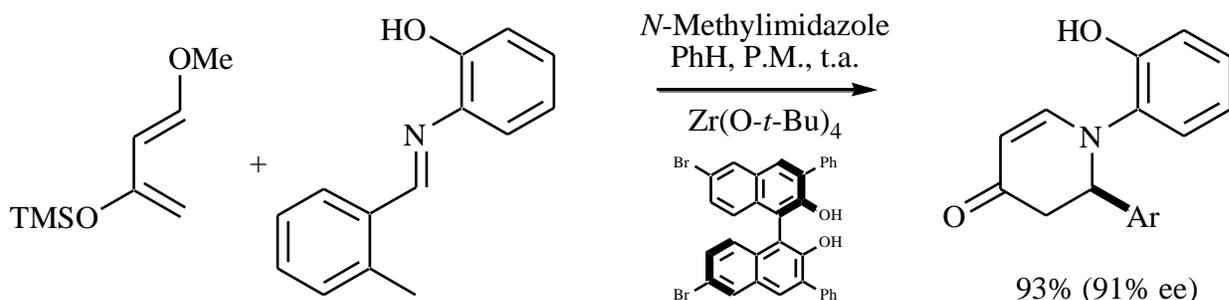


Schéma 8.51

Simplement en changeant le catalyseur pour l'ytterbium et en utilisant un diène moins riche que le diène de Danishefsky, les réactivités du diène et du diénophile sont inversées: la *N*-arylimine joue maintenant le rôle de diène, alors que le cyclopentadiène réagit comme diénophile (schéma 8.52).¹⁷⁴

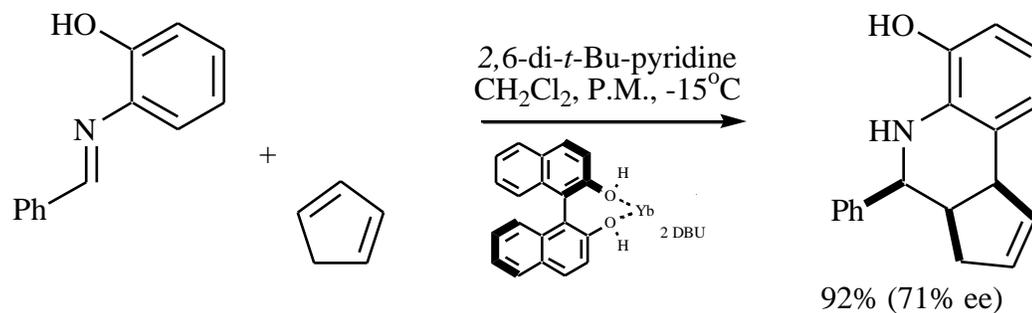


Schéma 8.52

CHAPITRE 9 : RÉARRANGEMENTS (NON RADICALAIRES)**IMPLIQUANT L'AZOTE****9.1 RÉARRANGEMENT DE BECKMANN**

Pumiliotoxine C a été synthétisée par réarrangement de Beckmann.¹⁷⁵ Il est à noter que le réarrangement est initié par l'activation de la tosyloxime par un acide de Lewis (AlPr_3) qui servira aussi d'agent alkylant sur le cation réarrangé.

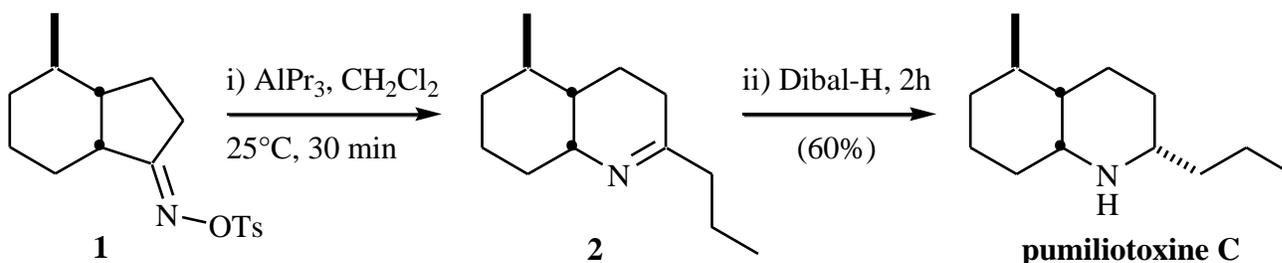


Schéma 9.1

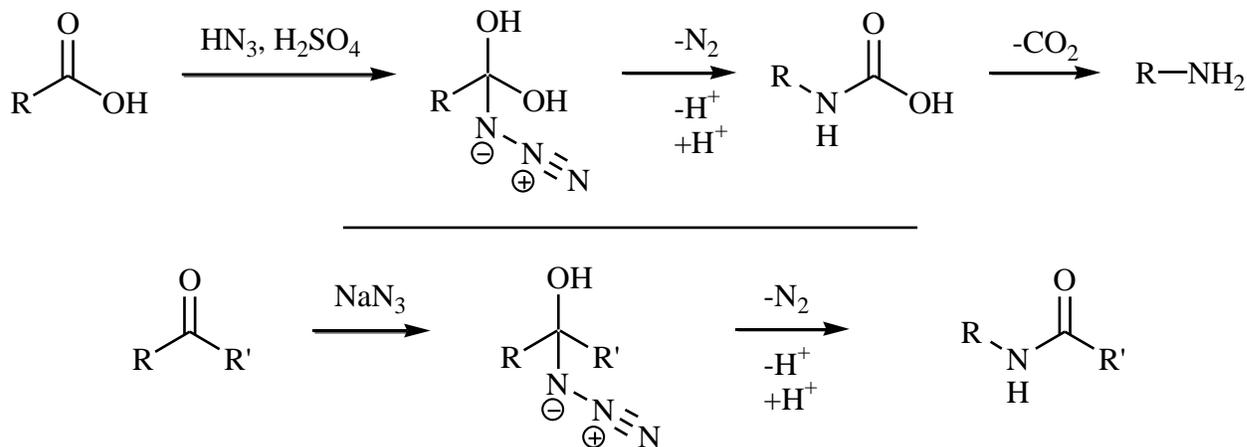
9.2 RÉARRANGEMENT DE SCHMIDT**9.2.1 Réarrangement de Schmidt usuel**

Schéma 9.2

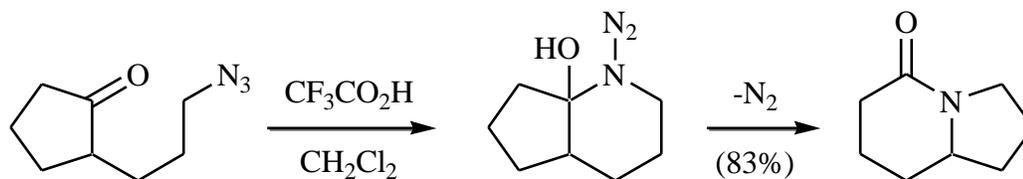
9.2.2 Réarrangement de Schmidt intramoléculaire¹⁷⁶

Schéma 9.3

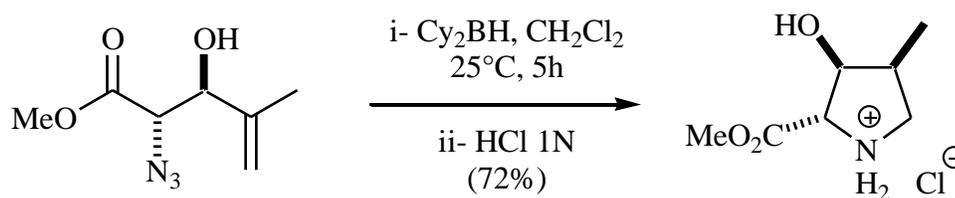
9.2.3 Réarrangement de Schmidt avec le bore¹⁷⁷

Schéma 9.4

9.3 RÉACTION DE STIEGLITZ

La réaction de Stieglitz originale est la migration 1,2 d'un aryle d'une *N*-chlorotriptylamine (schéma 9.5).¹⁷⁸

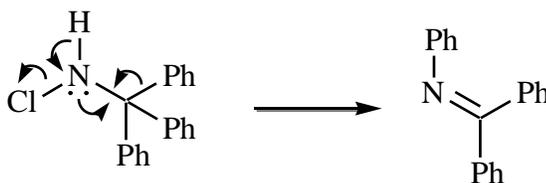
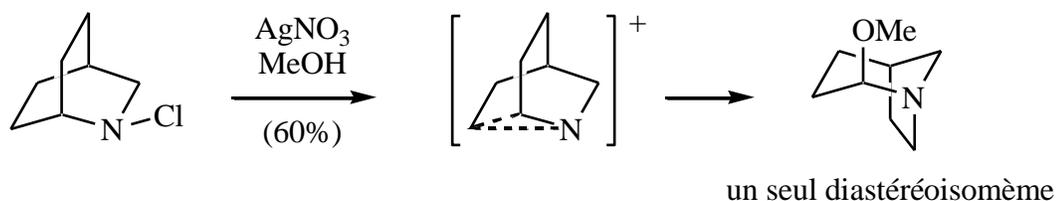


Schéma 9.5

La version modifiée du Stieglitz par Gassman permet la migration de groupements alkyles. Le réarrangement est initié par le départ du nucléofuge activé (schéma 9.6).¹⁷⁹



un seul diastéréoisomère

Schéma 9.6

Dans les cas où l'intermédiaire cationique est un iminium, ce dernier peut être réduit à l'amine (schéma 9.7).¹⁸⁰

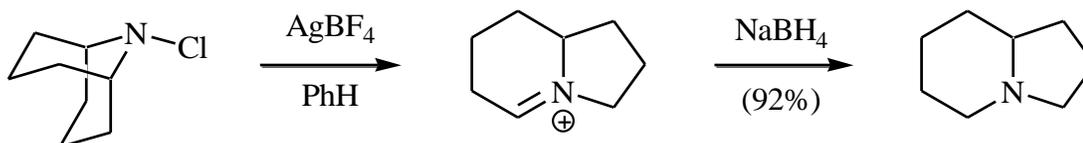


Schéma 9.7

Finalement, d'autres nucléofuges que le chlore peuvent être utilisés, et ces nucléofuges peuvent aussi servir à piéger l'intermédiaire cationique (schéma 9.8).¹⁸¹

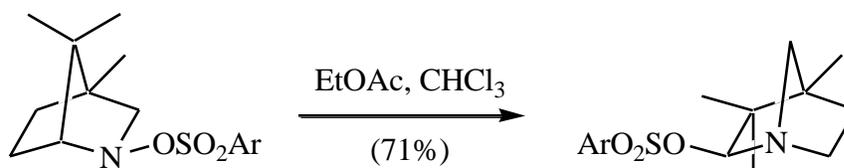
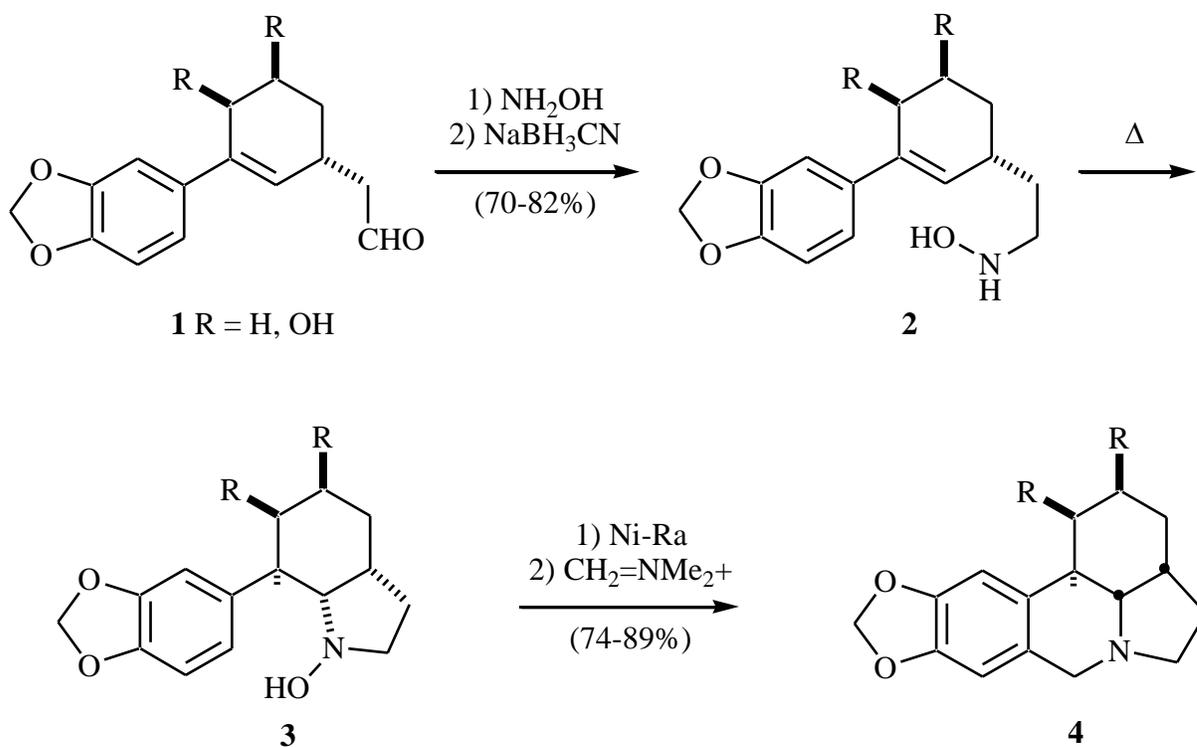
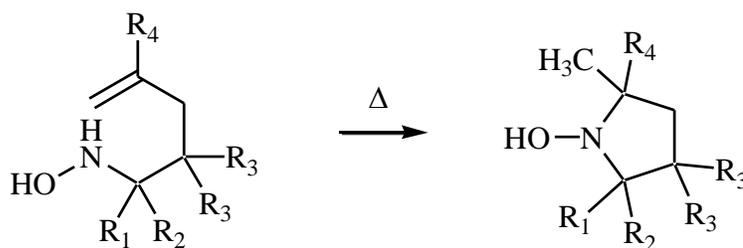


Schéma 9.8

CHAPITRE 10 : DIVERS

10.1 CYCLISATIONS DE *N*-ALCÉNYLHYDROXYLAMINE

Oppolzer a rapporté une façon efficace de générer des pyrrolidines par cyclisation d'hydroxylamine *N*-alkylées par une branche alcénique (schéma 10.1).¹⁸² Cette méthode a été appliquée à la fabrication de squelette d'alcoïdes **4** (schéma 10.2).



10.2 RÉACTION DE UGI

La réaction de Ugi est un condensation d'amine sur un aldéhyde, suivie de l'attaque d'un isonitrile pour générer un ion nitrilium. Ce dernier est piégé par un carboxylate. L'imidate résultant réarrange finalement en amide par addition intramoléculaire de l'amine.

10.2.1 Application à la synthèse de pyrroles.¹⁸³

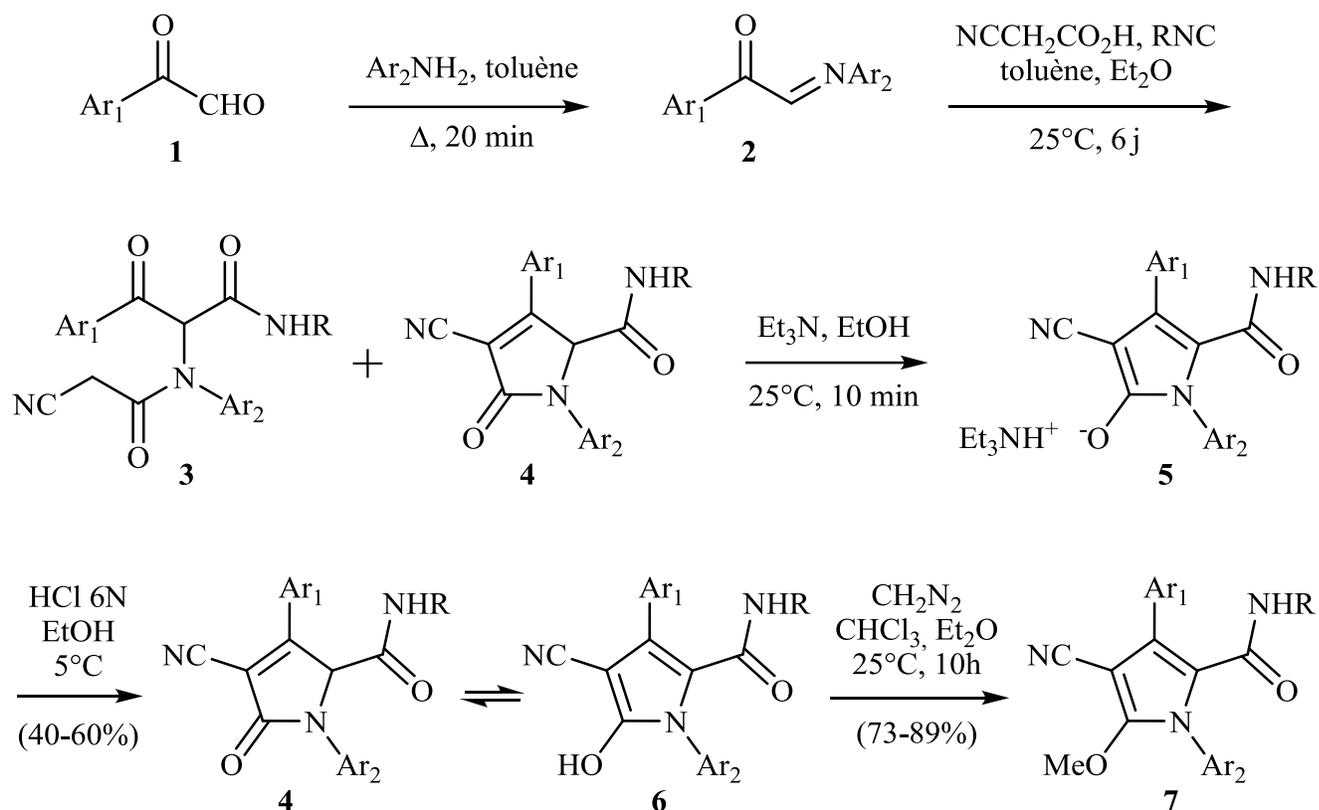


Schéma 10.3

10.2.2 Application à la synthèse d'aziridines¹⁸⁴

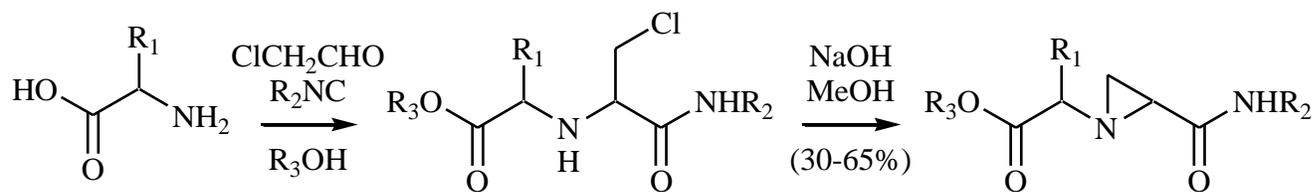


Schéma 10.4

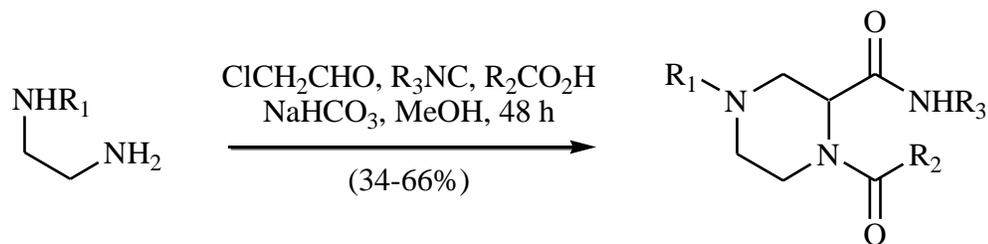
10.2.3 Application à la synthèse de pipérazines¹⁸⁵

Schéma 10.5

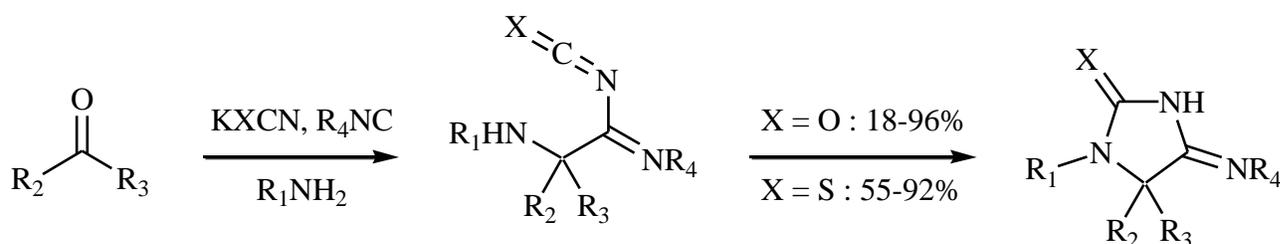
10.2.4 Application à la synthèse d'hydantoïnes¹⁸⁶

Schéma 10.6

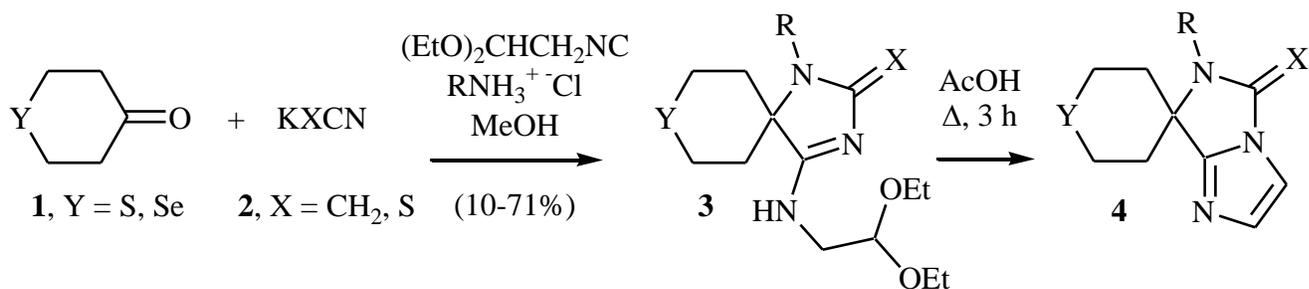
10.2.5 Application à la synthèse d'imidazoles¹⁸⁷

Schéma 10.7

10.3 RÉACTION DE PASSERINI

La réaction de Passerini ressemble beaucoup à la réaction de Ugi. La différence majeure est l'attaque de l'isonitrile sur un aldéhyde au lieu d'une imine protonnée comme dans la réaction de Ugi. Le réarrangement de l'imidate se fera alors par addition nucléophile intramoléculaire de l'hydroxyle. Nous verrons ici des applications de la réaction de Passerini pour la synthèse de furannes, d'imidazoles et d'oxazoles.

10.3.1 Application à la synthèse de furannes¹⁸⁸

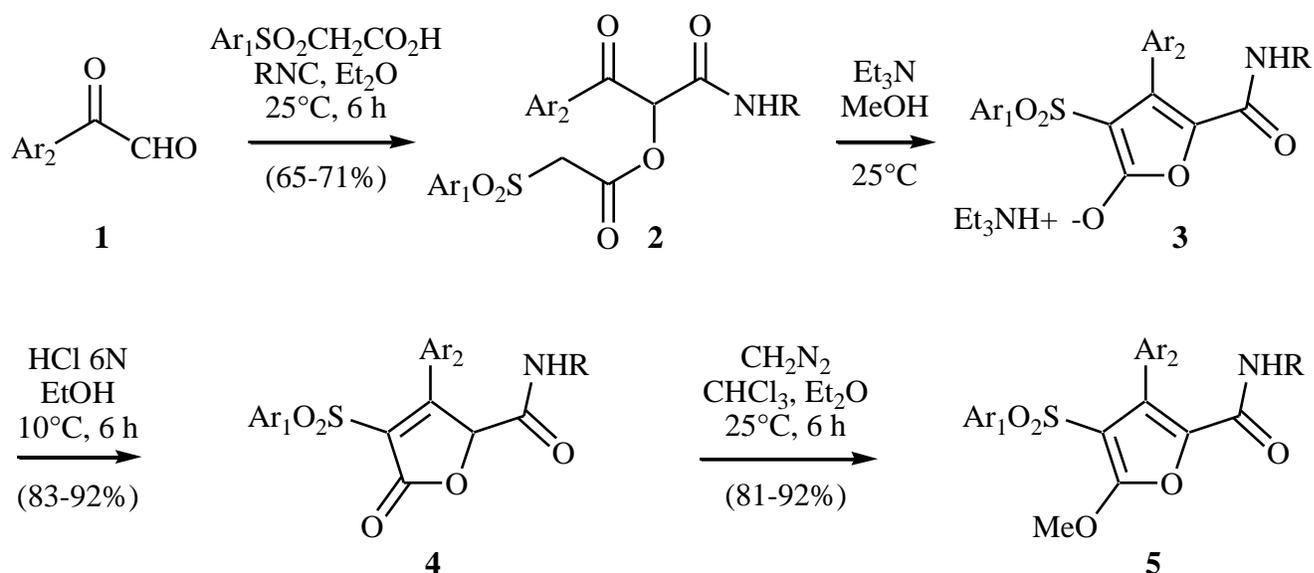


Schéma 10.8

10.3.2 Application à la synthèse d'oxazoles¹⁸⁹

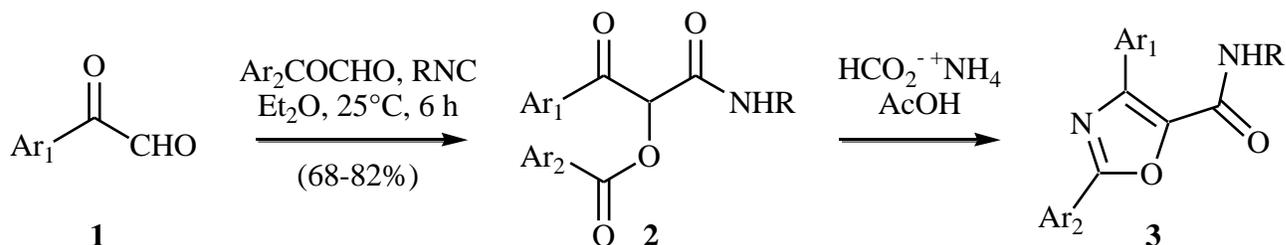


Schéma 10.9

10.4 AZA-ANNULATION

10.4.1 Synthèse de la lupinine par aza-annulation⁸³

Cette synthèse a été présentée au schéma 6.8.5 du chapitre 6.

10.4.2 Aza-annulation, version asymétrique¹⁹⁰

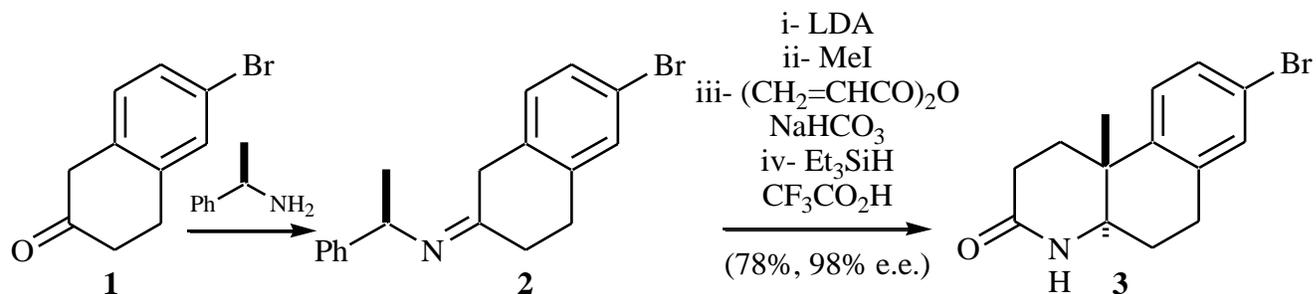


Schéma 10.10

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*; Hesse, M.; Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2002, 413 pages.
- ² **Phanérogames** : se dit des plantes qui ont des organes de fructification apparents dans la fleur. Embranchement qui comprend les plantes qui portent des fleurs à un moment donné de leur développement, et se reproduisent par graine.
- ³ **Dicotylédones** : classe des végétaux supérieurs dont l'embryon possède deux cotylédons (feuilles primordiales de l'embryon).
- ⁴ *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels*; Milcent, R.; Éd. EDP Sciences: France, 2003, 845 pages.
- ⁵ *Chemistry of the Alkaloids*; Pelletier, S. W.; Éd. van Nostrand Reinhold Company: New York, États-Unis, 1970, 795 pages.
- ⁶ *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications, 2ième éd.*; Eicher, T.; Hauptmann, S.; Wiley-VCH: Weinheim, Allemagne, 2003, 556 pages.
- ⁷ Comins *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6672
- ⁸ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.
- ⁹ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.
- ¹⁰ *Organic Chemistry*; Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. D.; Éd. Oxford University Press: New York, États-Unis, 2001, p. 1044.
- ¹¹ *Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd Ed.*; Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F.; Pergamon; Oxford, Royaume-Uni, 2000, pp. 607-615.
- ¹² Voir Guillaume Bélanger pour cette référence.
- ¹³ Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193.
- ¹⁴ Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Quirante, J.; Rodríguez, M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 267.
- ¹⁵ a) Peterser, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539; b) Weinstein, B.; Craig, A. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 875.
- ¹⁶ Bonjoch, J.; Casamitjana, N. Bosch, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1735.
- ¹⁷ Yang, T.-K.; Hung, S.-M.; Lee, D.-S.; Hong, A.-W.; Cheng, C.-C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4973.
- ¹⁸ Mayr, H.; Kempf, B; Ofial, A.R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.
- ¹⁹ McCann, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6107.
- ²⁰ a) Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 612; b) Murata, Y.; Overman, L. E. *Heterocycles* **1996**, *42*, 549.
- ²¹ Grieco, P. A.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5067.
- ²² Heitz, M.-P.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* *1989*, *54*, 2591.

- ²³ a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367; b) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost et I. Fleming, Éd.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2; pp. 1047-1082.
- ²⁴ a) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Mills, S. G.; Sanner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5650; b) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Mills, S. G.; Sanner, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2531;
- ²⁵ Lee, C. H.; Westling, M.; Livinghouse, T.; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089.
- ²⁶ Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Kabayashi, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3243.
- ²⁷ Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Stegenga, S.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3151.
- ²⁸ Daub, G. W.; Heerding, D. A.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919.
- ²⁹ Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447.
- ³⁰ a) Kita, Y.; Tamura, O.; Miki, T.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6479; b) Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5490; c) Kaneko, T.; Okamoto, Y.; Hatada, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1511.
- ³¹ Oppolzer, W.; Hauth, H.; Pfaeffli, P.; Wenger, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1801.
- ³² Fevig, J. M.; Marquis, R. W., Jr.; Overman, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5085.
- ³³ a) Early, W. G.; Jacobsen, E. J.; Meier, G. P.; Oh, T.; Overman, L.E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3781; b) Early, W. G.; Oh, T.; Overman, L.E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3785.
- ³⁴ Heimstra, H.; Vijn, R. V.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3882.
- ³⁵ a) Overman, L. E.; Robinson, L. A.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 368; b) Lett, R. M.; Overman, L. E.; Zablocki, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6541.
- ³⁶ Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3210.
- ³⁷ Chamberlin, A. R.; Chung, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653.
- ³⁸ Yamanaka, E.; Shibata, N.; Sakai, S. *Heterocycles* **1984**, *22*, 371.
- ³⁹ Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2086.
- ⁴⁰ Tumara, Y.; Maeda, H.; Akai, S.; Ishibashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2209.
- ⁴¹ Wenkert, E.; Vankar, Y. D.; Yadav, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7971.
- ⁴² a) Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6672; b) Comins, D.L.; LaMunyon, D. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5807.
- ⁴³ Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4868.
- ⁴⁴ a) Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 54; b) Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1391; c) Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4211.
- ⁴⁵ a) Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2995; b) Comins, D. L.; Thakker, P. M.; Baevsky, M. F.; Badawi, M. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16327; c) Soe, T.; Kawate, T.; Fukui, N.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Heterocycles* **1996**, *42*, 347.
- ⁴⁶ Danishefsky, S.; Regan, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3919.
- ⁴⁷ a) Boger, D. L.; Machiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10056; b) Weissman, S. A.; Lewis, S.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7459.

- ⁴⁸ Henry, J. R.; Marcin, L. R.; McIntosh, M. C.; Scola, P. M.; Harris, G. D., Jr.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709.
- ⁴⁹ Kang, S. B.; Ahn, E. J.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9317.
- ⁵⁰ a) Knouzi, N.; Vaultier, M.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 815; b) Ittah, Y.; Sasson, Y.; Shahak, I.; Tsaroom, S.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4271; c) Legters, J.; Thijs, L.; Zwaneburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881; d) Fuji, K.; Kawabata, T.; Kiryu, Y.; Sufiura, S.; Taga, T.; Miwa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6663.
- ⁵¹ a) Lygo, G.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343; c) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1907 et 1911.
- ⁵² Najime, R.; Pilard, S.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5351.
- ⁵³ Kotsuki, H.; Kusumi, T.; Inoue, M.; Ushio, Y.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4159.
- ⁵⁴ Pearson, W. H.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688.
- ⁵⁵ Zhao, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6762.
- ⁵⁶ Exemple tiré de: Taber, D. F.; Decker, P. B.; Silverberg, L. J. *J. Org. Chem. Soc.* **1992**, *57*, 5990. Pour le mécanisme, voir: Logothetis, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *87*, 749.
- ⁵⁷ a) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5657; b) Tanner, D.; Sellén, M.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3374.
- ⁵⁸ a) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 287; b) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A.; Huffman, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3887.
- ⁵⁹ a) Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923; b) Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; McGill, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1327.
- ⁶⁰ Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006. Pour cyclisations similaires avec thioimides, voir: Kano, S.; Yokomatsu, T.; Iwasawa, H.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 359 et Takahata, H.; Takamatsu, T.; Mozumi, M.; Chen, Y.; Yamazaki, T.; Aoe, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1727.
- ⁶¹ Halogénosulfonamidation d'alcène: Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Bando, T.; Tanaka, K.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5491.
- ⁶² Halogénosulfonamidation d'alcyne: Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2207.
- ⁶³ Berthe, B.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1393.
- ⁶⁴ Sélénoamination avec NH_2 -aniline: Danishefsky, S. J.; Berman, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891.
- ⁶⁵ Thioamination avec amine protégée en sel d'hydrochlorure: Ohsawa, T.; Ihara, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3644.
- ⁶⁶ a) Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5917; b) Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1724.
- ⁶⁷ Edstrom, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690.
- ⁶⁸ Clive, D. L.; Farina, V.; Singh, A.; Wong, C. K.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2120.

- ⁶⁹ Aminomercuration en conditions cinétiques ou thermodynamiques: a) Tokuda, M.; Yamada, Y.; Suginome, H. *Chem. Lett.* **1988**, 1289; b) Tokuda, M.; Yamada, Y.; Takagi, T.; Suginome, H.; Furusaki, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6085.
- ⁷⁰ Aminomercuration avec traitement oxydant: Bernotas, R. C.; Ganem, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 113 et 4981. Pour le traitement NaBH₄/O₂: Hill, C. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 870. Pour un traitement NaBH₄/TEMPO: Kang, S. H.; Jun, H.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1929.
- ⁷¹ Amidomercuration: Kahn, M.; Derens, B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4841.
- ⁷² Carbamatomercuration: Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 40.
- ⁷³ Aminoargentation d'allènes: a) Arseniyadis, S.; Sartoretti, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 729; b) Claesson, A.; Sahlberg, C.; Luthman, K. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1979**, 33, 309; c) Gallagher, T.; Vernon, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 245.
- ⁷⁴ Comparaison entre aminoargentation et aminomercuration: Arseniyadis, S.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3997.
- ⁷⁵ Amidoargentation d'allène: Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4253.
- ⁷⁶ Tamaru, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Kure, S.; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1994**, 67, 2838.
- ⁷⁷ Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Williams, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3977.
- ⁷⁸ Bonjoch, J.; Solé, D.; Bosch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2064.
- ⁷⁹ Ono, N.; Kaji, A. *Synthesis* **1986**, 693.
- ⁸⁰ Dolle, R. E.; Osifo, K. I.; Li, C.-S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5029.
- ⁸¹ Evans, D. A.; Mitch, C. H.; Thomas, R. C.; Zimmerman, D. M.; Robey, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5955.
- ⁸² Moos, W. H.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 227.
- ⁸³ Paulvannan, K.; Schwarz, J. B.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 215.
- ⁸⁴ Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1920.
- ⁸⁵ Bäckvall, J. E.; Andersson, P. G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2988.
- ⁸⁶ Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2575.
- ⁸⁷ a) Broka, C. A.; Gerlits, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 2144; b) Wender, P. A.; Schaus, J. M.; White, A. W. *Heterocycles* **1987**, 25, 263; c) Wender, P. A.; Cooper, C. B. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2985; d) Marky, M.; Schmid, H.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2129; e) Wender, P. A.; Cooper, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6125; f) Aubé, J.; Peng, X.; Wang, Y.; Takusagawa, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5466.
- ⁸⁸ a) Newcomb, M.; Esker, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1035; b) Horner, J. H.; Musa, O. M.; Bouvier, A.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7738; c) Clark, A. J.; Peacock, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6029; d) Lessard, J.; Griller, D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3262; e) Sutcliffe, R.; Griller, D.; Lessard, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 624; f) Daoust, B.; Lessard, J. *Tetrahedron* **1999**, 3495.
- ⁸⁹ Casayre, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6072.
- ⁹⁰ Togo, H.; Hoshina, Y.; Muraki, T.; Nakayama, H.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5193.

- ⁹¹ a) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85; b) *ibid.*, 3545; c) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4299; d) Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791; e) Le Tadic-Biadatti, M.-H.; Callier-Dublanchet, A.-C.; Horner, J. H.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Newcomb, M. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 559.
- ⁹² a) Padwa, A.; Nimmegern, H.; Wong, G. S. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 957; b) Padwa, A.; Nimmegern, H.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620; c) Martin, S. F.; Yang, C.-P.; Laswell, W. L.; Rüger, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6685; d) Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 233; e) Lewis, F. D. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 401; f) Xu, W.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1431; g) Jeon, Y. T.; Lee, C.-P.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8847; h) Pandey, G.; Reddy, G. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6533; i) Pandey, G.; Reddy, G. D. Chakrabarti, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 219; j) Cho, I. S.; Lee, C. P.; Mariano, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 799; k) Ahmed-Schofield, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5667; l) *idem.* *J. Org. Chem.* **1987**, *53*, 1478; m) Chiu, F.-T.; Ullrich, J. W.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 228.
- ⁹³ a) Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1430; b) Esch, P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 759; c) Esch, P. M.; Hiemstra, H.; de Boer, R. F.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4659; d) Gramain, J.-C.; Remuson, R.; Vallée, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 710.
- ⁹⁴ a) Bachi, M. D.; Denenmark, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3442; b) *idem.* *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1886.
- ⁹⁵ a) Brandi, A.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F.; Goti, A.; Guarna, A. *Synlett* **1993**, 1; b) Cordero, F. M.; Brandi, A.; Querci, C.; Goti, A.; De Sarlo, F.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1762.
- ⁹⁶ Aubé, J.; Wang, Y.; Hammond, M.; Tanol, H.; Takusagawa, F.; Vander Velde, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4879.
- ⁹⁷ Cossy, J.; Tresnard, L.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 1125.
- ⁹⁸ a) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688; b) Parker, K. A.; Spero, D. M.; van Epp, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4631.
- ⁹⁹ a) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863; b) *idem.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127.
- ¹⁰⁰ Volkmann, R.; Danishefsky, S.; Egger, J.; Soloman, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5576.
- ¹⁰¹ Dener, J. M.; Hart, D. J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6022.
- ¹⁰² Choi, J.-K.; Ha, D.-C.; Hart, D. J.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Wu, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 269.
- ¹⁰³ Brandi, A.; Cordero, F. M.; Goti, A.; Guarna, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6697. For natural sources, see reference 1, p. 296-297.
- ¹⁰⁴ a) Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 485; b) Evans, D. A.; Sjorgren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783; c) *ibid.* 3787; d) Ikota, N.; Hanaki, A. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2227; e) Ojima, I.; Chen, H.-J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625; f) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Ladea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A.; Martinez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360.
- ¹⁰⁵ *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H.; Éd. John Wiley and Sons, Inc.: New Jersey, États-Unis, 2003, 940 pages.

- ¹⁰⁶ Olah, G. A.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* **1980**, 44.
- ¹⁰⁷ Duffy, J. L.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3783.
- ¹⁰⁸ Padwa, A.; Chen, Y.; Dent, W.; Hildegard, N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4006.
- ¹⁰⁹ Ohno, M.; Komatsu, M.; Miyata, H.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5813.
- ¹¹⁰ Washizuka, K.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12969.
- ¹¹¹ Pandey, G.; Lakshmaiah, G.; Kumaraswami, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1313.
- ¹¹² a) Vedejs, E.; Grissom, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6433; b) *idem.*, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1876; c) *ibid.*, 1882.
- ¹¹³ a) Mortier, J.; Joucla, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2973; b) Bureau, R.; Mortier, J.; Joucla, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2975.
- ¹¹⁴ Roussi, G.; Zhang, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5161.
- ¹¹⁵ Padwa, A.; Dean, D. C.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6451
- ¹¹⁶ Grigg, R.; Surendrakumar, S.; Thianatanagul, S.; Vipond, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 47.
- ¹¹⁷ DeShong, P.; Kell, P. A.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309.
- ¹¹⁸ Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron* **1987**, *109*, 5523.
- ¹¹⁹ Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.
- ¹²⁰ Bast, K.; Christl, M.; Huisgen, R.; Mack, W. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3312.
- ¹²¹ Nakata, M.; Akazawa, S.; Kitamura, S.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5363.
- ¹²² Padwa, A.; Gaskaska, J. R.; Haffmanns, G.; Rebello, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1027.
- ¹²³ a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4643; b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R.; Polo, C. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1855.
- ¹²⁴ Huang, W. S.; Zhang, Y. X.; Yuan, C. Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1893.
- ¹²⁵ a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Potts, K.T.; Padwa, A. Éd.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, États-Unis, 1984, pp. 1-82; b) Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239; c) Newton, C. G.; Ramsden C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965.
- ¹²⁶ a) Mathias, L. J.; Moore, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5817; b) *idem.* *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1599.
- ¹²⁷ Revue : Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.
- ¹²⁸ Serck-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A. M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3261.
- ¹²⁹ Demoulin, A.; Gorissen, H.; Hesbain-Frisque, A. M.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4409.
- ¹³⁰ a) Jacobi, P. A.; Weiss, K.; Egbertson, M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 281; b) Jacobi, P. A.; Egbertson, M.; Fréchette, R. F.; Miao, C. K.; Weiss, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 3327; c) Jacobi, P. A.; Fréchette, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *29*, 2937.
- ¹³¹ Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046.
- ¹³² Jacobi, P. A.; Kaczmarek, C. S. R.; Udodong, U. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5475.
- ¹³³ Oppolzer, W.; Francotte, C.; Baettig, K. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478.

- ¹³⁴ a) Ruggeri, R. B.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8734; b) Ruggeri, R. B.; McClure, K. F.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1530.
- ¹³⁵ Voir aussi : a) Heathcock, C. H.; Hansen, M. M.; Ruggeri, R. B.; Kath, J. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2544; b) Heathcock, C. H.; Piettre, S.; Ruggeri, R. B.; Ragan, J. A.; Kath, J. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2554; c) Heathcock, C. H.; Stafford, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2566; d) Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575; e) Heathcock, C. H.; Ruggeri, R. B.; McClure, K. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2585.
- ¹³⁶ a) Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6783; b) Pearson, W. H.; Lin, K.-C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *31*, 7571.
- ¹³⁷ Colvin, E. W.; Seebach, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 689.
- ¹³⁸ Padwa, A.; Brodney, M. A.; Marino, Jr., J. P.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78.
- ¹³⁹ a) Stork, G.; Kretchmer, R. A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647; b) Stork, G. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 383.
- ¹⁴⁰ Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.
- ¹⁴¹ a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- ¹⁴² a) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326; b) idem *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889.
- ¹⁴³ Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245.
- ¹⁴⁴ a) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099; b) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491; c) Aggarwal, V. K. *Synlett* **1998**, 329; d) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.
- ¹⁴⁵ a) Kasahara, K.; Iida, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2225; b) Iida, H.; Kasahara, K.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4647.
- ¹⁴⁶ Mzengeza, S.; Whitney, R. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4074.
- ¹⁴⁷ Pyne, S. G.; Safaei, G. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1511.
- ¹⁴⁸ Gothelf, K. V.; Thomsen, I.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 59.
- ¹⁴⁹ a) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840; b) Minakata, S.; Ezoe, T.; Nakamura, K.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5205.
- ¹⁵⁰ Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- ¹⁵¹ Garner, P.; Ho, W. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3973.
- ¹⁵² Barr, D. A.; Dorrity, M. J.; Grigg, R.; Malone, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6569.
- ¹⁵³ Waldman, H.; Bläser, E.; Jansen, M.; Letschert, H.-P. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 150.
- ¹⁵⁴ Williams, R. M.; Fegley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6755.
- ¹⁵⁵ a) Padwa, A.; Chen, Y. Y.; Chiacchio, U.; Dent, W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3529; b) Garner, P.; Sunitha, K.; Ho, W.-B.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O.; Djebli, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2041; c) Rouden, J.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5133; d) Deprez, P.; Rouden, J.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7135.
- ¹⁵⁶ Williams, R. M.; Zhai, W.; Aldous, D. J.; Aldous, S. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527.

- ¹⁵⁷ Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 537.
- ¹⁵⁸ Jones, R. C. F.; Howard, K. J.; Snaith, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1647.
- ¹⁵⁹ Schnell, B.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Synlett* **1999**, 348.
- ¹⁶⁰ a) Fray, A. H.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 348; b) Fray, A. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3362.
- ¹⁶¹ a) Curran, D. P.; Kim, B. Y.; Daugherty, J.; Heffner, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3555; b) Olson, T.; Stern, K.; Sundell, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2468.
- ¹⁶² Curran, D. P.; Jeong, K.-S.; Heffner, T. A.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9238.
- ¹⁶³ Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131.
- ¹⁶⁴ a) Angell, R.; Fengler-Veith, M.; Finch, H.; Harwood, L. M.; Tucker, T. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4517; b) Drew, M. G. B.; Fengler-Veith, M.; Harwood, L. M.; Jahans, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4521.
- ¹⁶⁵ Oppolzer, W.; Robbiani, C.; Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2015.
- ¹⁶⁶ Waldman, H.; Braun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444.
- ¹⁶⁷ Weymann, M.; Schultz-Kukula, M.; Kunz, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835.
- ¹⁶⁸ Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2547.
- ¹⁶⁹ Stella, L.; Abraham, H.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B.; Declerq, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2603.
- ¹⁷⁰ a) Ghosez, L., et al. *Tetrahedron Asym.* **1990**, *1*, 363; b) King, S. B.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089.
- ¹⁷¹ Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdès, C.; Ribas, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3918.
- ¹⁷² Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.
- ¹⁷³ Kobayashi, S.; Kusakabe, K.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220.
- ¹⁷⁴ Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.
- ¹⁷⁵ a) Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831; b) Shioiri, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost et I. Fleming, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, pp. 795-828.
- ¹⁷⁶ Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965.
- ¹⁷⁷ a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151; b) Waid, P. P.; Flynn, G. A.; Huber, E. W.; Sabol, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4091.
- ¹⁷⁸ Smith, P. A. S.; Berry, W. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 27.
- ¹⁷⁹ Gassman, P. G.; Fox, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 338.
- ¹⁸⁰ a) Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4069; b) Schell, F. M.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1883.
- ¹⁸¹ a) Hoffman, R. V.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1859; b) Hoffman, R. V.; Kumar, A.; Buntain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4731; c) Hoffman, R. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 1109.
- ¹⁸² Oppolzer, W.; Spivey, A. C.; Bochet, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139.

- ¹⁸³ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Synthesis* **1994**, 765.
- ¹⁸⁴ Ugi, I.; Schmid, T. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 652.
- ¹⁸⁵ Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3183.
- ¹⁸⁶ a) Kemp, D. S.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1965**, 21, 3019; b) Kreutzkamp, N.; Lammerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 372.
- ¹⁸⁷ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1229.
- ¹⁸⁸ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 527.
- ¹⁸⁹ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107.
- ¹⁹⁰ Audia, J. E.; Droste, J. J.; Dunigan, J. M.; Bowers, J.; Heath, P. C.; Holme, D. W.; Eifert, J. H.; Kay, H. A.; Miller, R. D.; Olivares, J. M.; Bainey, T. F.; Wiegel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4121.