



Synthèse et Réactions $S_{RN}1$ en Série 5-Nitrothiazole

Armand GELLIS¹, Patrice VANELLE², Mustapha KAAFARANI¹,

Kamel BENAKLI² et Michel P. CROZET*¹§

¹Laboratoire de Chimie Moléculaire Organique, UMR 6517, CNRS-Universités d'Aix-Marseille 1 et 3, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, BP 562, 13397 Marseille Cedex 20, France

²Laboratoire de Chimie Organique, UMR 6517 "Chimie, Biologie et Radicaux Libres", CNRS-Universités Université d'Aix-Marseille 1 et 3, Université de la Méditerranée, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

Abstract: A new heterocyclic reductive alkylating agent, the 2-methyl-4-chloromethyl-5-nitrothiazole, has been synthesized and could react with the 2-nitropropane anion as nucleophile, to give the 2-methyl-4-(2-methylpropenyl)-5-nitrothiazole as the major product. The reaction was shown to proceed by the $S_{RN}1$ mechanism which was confirmed by the classical criteria for $S_{RN}1$ reaction: the leaving group effect, the electronwithdrawing group effect and classical inhibition experiments by dioxygen, *p*-dinitrobenzene, cupric chloride or di-*tert*-butylnitroxide. This reaction has been extended to nitrocyclopentane and nitrocyclohexane anions with lower yields.

Résumé: Un nouvel agent alkylant réductible et hétérocyclique, le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole a été synthétisé et il a été montré qu'il pouvait réagir avec un nucléophile comme l'anion du 2-nitropropane pour conduire majoritairement au 2-méthyl 4-(2-méthylpropényle) 5-nitro-thiazole. La réaction se déroule suivant un mécanisme $S_{RN}1$ comme cela a pu être démontré par l'étude de critères classiques de la réaction $S_{RN}1$: influence des groupements libérables et électroattracteurs ainsi que par des expériences classiques d'inhibition par le dioxygène, le *p*-dinitrobenzène, le chlorure cuivreux ou le di-*tert*-butylnitroxide. Cette réaction a été étendue aux anions du nitrocyclopentane et du nitrocyclohexane avec des rendements plus faibles. © 1997 Elsevier Science Ltd.

INTRODUCTION

La découverte en 1966 par Kornblum¹ et Russell² du mécanisme radicalaire en chaîne de la C-alkylation de l'anion du 2-nitropropane par des électrophiles nitrés établissait le nouveau concept de substitution par transfert monoélectronique. En 1970, Bunnett³ développait ce mécanisme en série aromatique et donnait à ce type de réaction le nom de $S_{RN}1$ (Substitution Radical-Nucleophilic Unimolecular). Ces dix dernières années, cette réaction a été largement étendue en série nitrohétérocyclique⁴ pour l'obtention de diverses molécules pharmacologiquement actives et bien que le noyau 5-nitrothiazole se retrouve dans la structure d'un certain nombre de médicaments anti-infectieux (niridazole, ténonitroazole...), aucune étude n'a encore été décrite à notre connaissance sur la réactivité $S_{RN}1$ de cette série hétérocyclique.

§ Fax: (33) 04 91 67 09 44; E-Mail: michel.crozet@LCMO.u-3mrs.fr

Le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** constituant un synthon intéressant pour la chimie pharmaceutique, nous décrivons dans ce mémoire l'étude de sa réactivité avec le nucléophile ambident type pour les études de réaction $S_{RN}1$, l'anion du 2-nitropropane 3^- , en recherchant l'influence des conditions expérimentales (nature du solvant, nature du cation, rapport donneur/accepteur), l'effet d'inhibiteurs ainsi que l'influence du groupement libérable et du groupement électroattracteur. L'extension de cette réaction aux anions du nitrocyclopentane et du nitrocyclohexane est également décrite.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** est obtenu en 3 étapes (Schéma 1) par condensation de la 1,3-dichloroacétone avec le thioacétamide, cyclisation du chlorhydrate d'imine obtenu intermédiairement au reflux du méthanol en présence de chlorure zincique⁵ et nitration du chlorhydrate du 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole **1** par un mélange sulfo-nitrique.

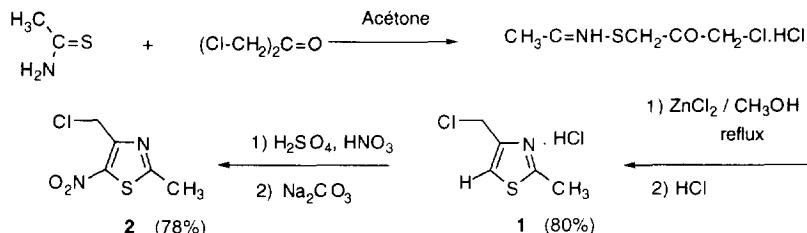


Schéma 1

Nous avons fait réagir le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** avec l'anion du 2-nitropropane 3^- (Schéma 2) et avons obtenu le produit de C-alkylation, le 2-méthyl 4-(2-méthyl 2-nitropropyl) 5-nitrothiazole **4**, le 2-méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5** résultant de l'élimination de HNO_2 et le 1,2-bis(2-méthyl 5-nitrothiazolyl) éthylène **6** (essais 1 à 8 du Tableau 1).

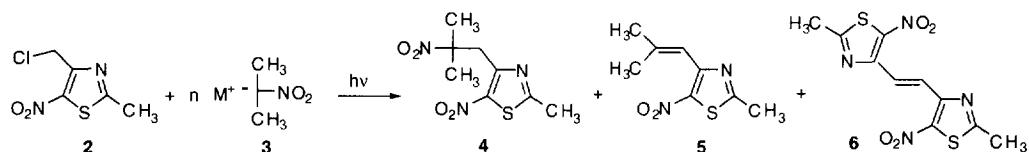


Schéma 2

L'anion du 2-nitropropane 3^- , exemple typique des anions nitronates, est un anion ambident susceptible de réagir avec les agents alkylants réductibles par O-alkylation (S_N2) et par C-alkylation ($S_{RN}1$). De nombreuses études⁶ ont permis de définir les facteurs structuraux et expérimentaux intervenant dans la compétition entre ces deux réactions (nature et place du groupement électroaccepteur, nature du groupement libérable, nature du solvant, influence de la lumière, influence d'inhibiteurs de réactions de transfert monoélectronique et de réactions radicalaires, stabilité des produits de réaction,...). Bien qu'il n'y ait pas à notre connaissance d'exemple de C-alkylation d'un anion nitronate par une véritable réaction de substitution nucléophile intermoléculaire sur une atome de carbone sp^3 d'un agent alkylant réductible qui ne soit pas une

réaction de transfert monoélectronique, la multiplicité des facteurs intervenant sur la réaction impose pour tout nouvel agent alkylant réductible d'étudier l'influence de ces différents facteurs pour vérifier le mécanisme de réaction, d'autant plus qu'il existe peu d'exemples de réactions $S_{RN}1$ sur des substrats dont le groupement électroattracteur se trouve en position *ortho* par rapport au groupement halogénométhyle.

Quand le chlorure de benzyle est nitré en position *para*, sa réaction avec le sel du 2-nitropropane permet d'obtenir 83 à 95% du produit de C-alkylation.⁷ Par contre, en employant le chlorure d'*ortho*-nitrobenzyle, le rendement en C-alkylation n'est que de 46%. En série imidazolique, la réaction $S_{RN}1$ du sel de lithium du 2-nitropropane avec le 1,2-diméthyl 4-(1-chloroéthyl) 5-nitroimidazole dans le DMSO conduit à 60% de rendement en produit de C-alkylation.⁸ Ce meilleur rendement en C-alkylation obtenu tant en série imidazolique qu'en série thiazolique peut en partie s'expliquer par la présence d'un cycle à 5 chaînons qui diminue l'encombrement stérique entre les groupements nitro et halogénométhyle. Le rendement en C-alkylation est encore meilleur dépassant 96% avec d'autres hétérocycles condensés nitrés comme en séries imidazo[1,2-*a*]pyridine⁹, imidazo[2,1-*b*]thiazole¹⁰ ou imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridine.¹¹

Tableau 1. Influence des conditions opératoires sur la réaction de **2** avec **3^a**.

Essai	n éq	M	Solvant	4 (%)	5 (%)	6 (%)
1	1	Li	MeOH	19	19	10
2	2	Li	MeOH	-	65	5
3	3	Li	MeOH	-	71	4
4	3	Li	DMF	-	32	5
5	3	Li	DMSO	-	12	traces
6	3	NBu ₄	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O ^b	-	46	-
7	3	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^b	-	33	traces
8	3	NBu ₄	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O ^c	-	52	-

(a) Les réactions sont effectuées sous argon, en présence de lumière (2 lampes au tungstène de 60 W) à température ambiante et pendant 24 heures. Les rendements sont calculés sur les produits isolés par chromatographie sur colonne par rapport à **2**. (b) Conditions de catalyse par transfert de phase, LiC(CH₃)₂NO₂ dissous dans l'eau et addition de NBu₄Br en quantité catalytique. (c) Conditions de transfert de phase, NBu₄C(CH₃)₂NO₂ est préparé par action d'une solution de NBu₄OH à 40% dans l'eau sur le 2-nitropropane.

Les résultats du Tableau 1 montrent que l'anion **3⁻** réagit avec le chlorure **2** pour conduire à **5** qui résulte de la perte d'une molécule de HNO₂ par le produit de C-alkylation **4**. L'essai 1 du Tableau 1, effectué avec un équivalent d'anion dans le méthanol, permet d'isoler **4** avec un rendement de 19% et d'éviter en partie l'élimination de HNO₂ conduisant à **5**. Lorsque le nombre d'équivalents d'anion augmente, **4** n'est plus isolé et **5** devient majoritaire pour atteindre 71 % de rendement avec 3 équivalents du sel de lithium du 2-nitropropane. Si en série *p*-nitrobenzylique, cette élimination est rarement observée, Russell¹² l'avait proposée dès 1979 en série aliphatique. Par la suite, Russell¹³ a décrit plusieurs exemples d'élimination E₂ de HNO₂, la base étant un anion énolate, un alcoolate ou NaOH. Dans certains cas, l'élimination de HNO₂ est "spontanée" puisque des

rendements de 86% ont été décrits par Beulgemans¹⁴ en utilisant 1,4 équivalent d'anion malonate. Dans les conditions de Rosini¹⁵, en faisant réagir le chlorure **2** avec du 2-nitropropane en présence d'alumine basique activée, sous atmosphère d'argon, avec irradiation par des lampes au tungstène, à température ambiante et pendant 72 heures, seul le produit de C-alkylation **4** est obtenu avec 39% de rendement et 55% de **2** est récupéré. Ces conditions opératoires particulières confirment que la réaction de C-alkylation de **2** avec l'anion **3⁻** a bien lieu et que dans le cas de **4**, l'élimination de HNO₂ ne se réalise pas de façon spontanée.

Dans certaines conditions opératoires, **6** est isolé avec des rendements variables pouvant atteindre 10% dans le méthanol. Un composé analogue avait déjà été observé en série 5-nitrothiophénique¹⁶ et sa formation pourrait provenir de l'attaque de l'anion, formé par réduction du radical intermédiaire, sur le 2-méthyl 5-nitrothiazole 4-carboxaldéhyde, qui résulterait de la réaction compétitive S_N2 de O-alkylation, puis déshydratation du produit d'addition (Schéma 3).

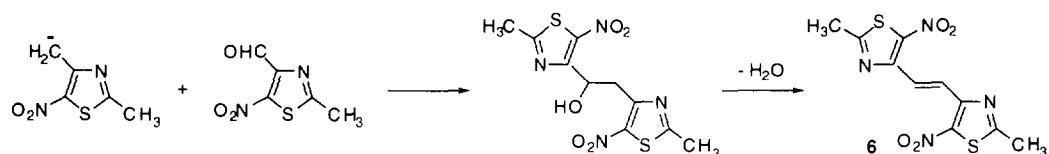


Schéma 3

Un autre mécanisme faisant intervenir l'attaque sur **2** du carbanion formé à partir de l'halogénure de départ et déshydrohalogénéation du produit de substitution peut être également envisagé (Schéma 4).

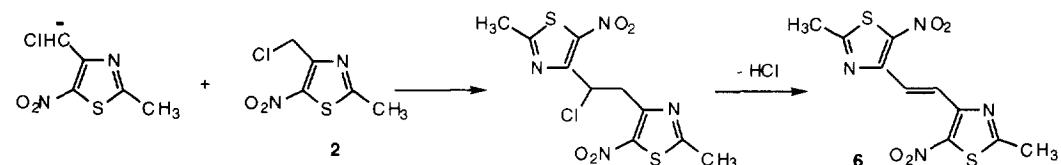


Schéma 4

Le fait de ne jamais observer le produit de réduction, le 2,4-diméthyl 5-nitrothiazole, pourrait indiquer que la formation de **6** suivrait le mécanisme décrit dans le schéma 4. En effet, si l'anion provenant de la réduction du radical intermédiaire était bien formé, celui-ci aurait dû être rapidement protoné dans un solvant protique tel que le méthanol.¹⁷

L'influence du solvant est un facteur important dans le déroulement des réactions S_{RN}1. Dans le cas de **2** avec **3⁻**, les rendements sont meilleurs dans le méthanol, alors que Russell¹⁸ et Bowman¹⁹ ont montré que la vitesse de la réaction S_{RN}1 de R₂C(X)NO₂ avec les anions nitronates est plus grande dans les solvants aprotiques basiques (DMF ou DMSO) que dans les solvants protiques (CH₃OH).²⁰ Russell²¹ a proposé comme explication une forte solvatation par le méthanol du radical anion, intermédiaire réactionnel de la S_{RN}1, ce qui retarderait sa dissociation en radical et en anion et ralentirait donc le mécanisme en chaîne de la S_{RN}1, favorisant ainsi le développement de réactions secondaires. Dans le cas de **2** avec **3**, il semblerait que les réactions secondaires habituellement observées dans le méthanol soient très minoritaires, puisque nous n'avons jamais

isolé de composé de réduction issu d'un arrachement d'hydrogène sur le solvant ou de dérivé nitré provenant d'une dégradation oxydante de l'anion nitronate. Par contre, lorsque la réaction est conduite dans le DMF ou DMSO, le milieu réactionnel noircit très vite et de nombreuses résines non identifiables se forment à côté des composés attendus. Les solvants aprotiques basiques favoriseraient donc des réactions secondaires qui seraient minimisées dans le méthanol. Les conditions expérimentales de transfert de phase de Norris²² (sel de tétrabutylammonium du 2-nitropropane dans le chlorure de méthylène) (essai 8, Tableau 1) conduisent à un rendement en **5** qui chute à 52%. Il en est de même en utilisant des conditions de catalyse par transfert de phase: sel dissous dans l'eau, ajout de l'agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium en quantité catalytique et réaction dans le chlorure de méthylène (essai 6) ou toluène (essai 7).

Les réactions $S_{RN}1$ peuvent en principe être stoechiométriques, mais la plupart des travaux publiés montrent qu'un excès d'anion permet d'obtenir de meilleurs rendements en C-alkylation^{16,23} et de nombreux exemples de réactions $S_{RN}1$ rapportent l'utilisation d'au moins deux équivalents d'anion. En série thiazolique, l'effet favorable d'un excès d'anion nitronate sur la réaction $S_{RN}1$ se vérifie aussi si l'on compare les essais 1, 2 et 3. Lorsque cette réaction est effectuée avec 1 équivalent de chlorure pour 1 équivalent d'anion nitronate, le rendement en C-alkylation est de 38% et atteint 65% et 71% pour des rapports respectifs de 1:2 et 1:3.

L'étude du mécanisme de cette réaction de C-alkylation a été réalisée en recherchant à satisfaire quelques critères connus²⁴ pour prouver un mécanisme $S_{RN}1$. Les essais effectués en présence d'inhibiteurs sont comparés aux essais 2 et 3 et rassemblés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Réactions de **2** avec **3^a** en présence d'inhibiteurs.

Essai	n éq	M	Solvant	Conditions	5 (%)	6 (%)
9	3	Li	MeOH	O ₂	41	5
10	3	Li	MeOH	Obscurité	42	4
11	3	Li	MeOH	Obscurité, O ₂	5	traces
12	2	Li	MeOH	(<i>t</i> -Bu) ₂ NO ⁻ (0,1)	-	traces
13	2	Li	MeOH	(<i>t</i> -Bu) ₂ NO ⁻ (1)	-	traces
14	2	Li	MeOH	<i>p</i> -DNB ^b (0,1)	25	22
15	2	Li	MeOH	<i>p</i> -DNB ^b (1)	-	30
16	3	Li	MeOH	CuCl ₂ (0,1)	7	25
17	3	Li	MeOH	CuCl ₂ (1)	-	-

(a) Conditions expérimentales identiques à celles du Tableau 1. (b) *p*-DNB = *p*-dinitrobenzène.

Le dioxygène est un inhibiteur classique de réactions de transfert monoélectronique et de réactions radicalaires.²⁵ En effet, les radicaux anions de nitroaromatiques et les radicaux libres réagissent respectivement par transfert monoélectronique et par couplage avec l'oxygène moléculaire. L'anion du 2-nitropropane ne réagit pas avec le dioxygène, mais en présence d'un agent réductible il peut réagir avec l'oxygène moléculaire par un mécanisme en chaîne pour donner finalement l'acétone et l'anion nitrite.²⁵ Lorsque la réaction est réalisée en

présence de dioxygène (essai 9, Tableau 2), le rendement en C-alkylation est significativement diminué, le rendement passant de 71% à 41%. Cette baisse de rendement du produit **5**, outre l'inhibition par le dioxygène pourrait aussi provenir d'une dégradation d'une partie de l'anion du 2-nitropropane et de la formation de produits secondaires (alcool, nitrite, nitro) qui conduiraient à des résines car nous n'avons pas pu les mettre en évidence dans cette série hétérocyclique.¹⁷

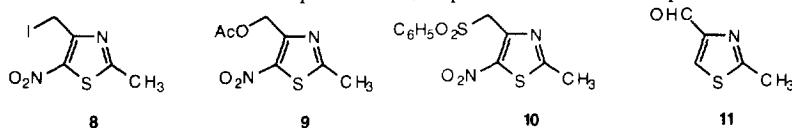
La lumière est connue pour accélérer les réactions $S_{RN}1^{26}$ et l'absence de lumière entraîne la même baisse du rendement en C-alkylation que celle obtenue sous l'action du dioxygène. Cet effet catalytique de la lumière s'interpréterait par l'intervention, lors du transfert d'électron, de complexes de transfert de charge²⁷ entre **2** et **3⁻** comme le laissent envisager les vives couleurs observées quand les réactifs sont mélangés. L'action conjuguée du dioxygène et de l'obscurité (essai 11) semble cumulative dans l'inhibition de la réaction puisque **5** n'est isolé qu'avec un rendement de 5%.

En présence de *p*-dinitrobenzène en quantité catalytique (essai 14), le rendement en C-alkylation baisse notablement passant de 65 à 25%. Si le *p*-dinitrobenzène est utilisé en quantité stoechiométrique avec **2** (essai 15), l'inhibition devient totale. Au cours de cette réaction, une partie de l'anion **3⁻** est consommée par le *p*-dinitrobenzène pour donner l' α,p -dinitrocumène. En comparant les potentiels de réduction du chlorure **2** ($E_p = -790$ mV/ESC; électrode de platine de 2 mm de diamètre, acetonitrile, hexafluorophosphate de tétrabutylammonium, 1000 mV/s) et du *p*-dinitrobenzène ($E_{1/2} = -580$ mV/ESC, DMF)^{17,28}, nous constatons que le *p*-dinitrobenzène peut jouer son rôle de meilleur accepteur d'électron retardant ainsi le transfert d'électron à l'origine de la C-alkylation.

L'addition de chlorure cuivrique dans le milieu réactionnel produit une inhibition importante, voire totale lorsque cet inhibiteur est utilisé en quantité stoechiométrique (essai 17). La grande efficacité du chlorure cuivrique a été interprétée par la vitesse très grande du transfert de ligand²⁹ $k(Cl) = 1,2 \cdot 10^9$ mol s⁻¹ sur le radical intermédiaire formé dans la seconde étape du mécanisme $S_{RN}1$.

En présence de di-*tert*-butylnitroxide, que ce soit en quantité catalytique (essai 12) ou stoechiométrique (essai 13), l'inhibition⁷ est complète et l'obtention du 2-méthyl 4-(N,N-di-*tert*-butyldiméthoxyaminométhyl) 5-nitrothiazole résultant du couplage entre le radical intermédiaire **2[•]** et le di-*tert*-butylnitroxide constitue un argument supplémentaire en faveur du mécanisme $S_{RN}1$. Nous avons d'ailleurs été les premiers à décrire un produit de couplage avec le di-*tert*-butylnitroxide dans une réaction $S_{RN}1$ en série 5-nitroimidazole.²² Ce produit de couplage n'est isolé qu'avec un faible rendement (5%) car les alkoxyamines peuvent être dégradées dans les conditions de réactions $S_{RN}1$ lorsqu'elles portent un groupement nitro et ont généralement une stabilité thermique relativement faible qui est à l'origine de leur intérêt dans les processus de polymérisation vivante.³⁰

L'influence du groupement libérable est classiquement effectuée lors de la recherche d'un mécanisme $S_{RN}1$. Pour apprécier ce critère, nous avons synthétisé le 2-méthyl 4-iodométhyl 5-nitrothiazole **8** avec un rendement de 45% en faisant réagir **2** avec l'iodure de sodium dans l'acétone. Dans des conditions de transfert de phase, le 2-méthyl 4-acétoxyméthyl 5-nitrothiazole **9** est obtenu avec un rendement de 31% par réaction de **2** avec l'acétate de sodium. Enfin la sulfone **10** est obtenue avec 84% de rendement par action du benzènesulfinate de sodium sur **2** dans le méthanol sous atmosphère inerte, en présence de lumière et pendant 24 heures.



En faisant réagir ces dérivés dans les conditions de l'essai 3 (Tableau 3), nous constatons que le rendement en C-alkylation est fortement abaissé quand on passe du chlorure à l'iodure comme groupement libérable. Par ailleurs, l'effet du groupe partant, en passant du chlorure à l'iodure (essais 3 et 18) sur le rendement de **6**, est également en accord avec la formation de **6** selon le schéma 4.¹⁷

Tableau 3. Influence du groupement libérable L dans la réaction de **2** avec **3^a**.

Essai	n éq	M	Solvant	Nature de L	5 (%)	6 (%)
3	3	Li	MeOH	Cl	71	4
18	3	Li	MeOH	I	14	39
19	3	Li	MeOH	CH ₃ CO ₂	9	-
20	3	Li	MeOH	C ₆ H ₅ SO ₂	-	-
21	3	Li	DMF	C ₆ H ₅ SO ₂	-	-

(a) Conditions expérimentales identiques à celles du Tableau 1.

Ce résultat est comparable à celui obtenu par Kornblum³¹ sur les halogénures nitrobenzyliques où le rendement en C-alkylation diminue de 92 à 7% en passant du chlorure de *p*-nitrobenzyle à l'iodure alors que le rendement en O-alkylation passe de 6 à 86%. La vitesse de O-alkylation augmente en effet d'un facteur 1000 tandis que celle de C-alkylation n'augmente que d'un facteur 7,³² en passant du chlorure à l'iodure, ce qui explique ces résultats. Avec l'acétate **9**, **5** n'est obtenu qu'avec un rendement de 9% (essai 19). Ces résultats sont en accord avec les travaux de Blankespoor qui a montré la difficulté de la coupure des acétates en série 9,10-anthraquinonique.³³ Il en est de même en série benzoquinonique où une moindre réductibilité de la 2-acétoxyméthyl 3,5,6-triméthyl 1,4-benzoquinone et une plus grande stabilité du radical anion correspondant empêcheraient le processus en chaîne de se développer et favoriseraient alors les réactions compétitives.³⁴ Les essais de réactivité avec la sulfone **10** montrent qu'elle ne réagit pas avec l'anion **3⁻** car elle est récupérée inchangée avec 95% de rendement en effectuant les essais 20 et 21 dans le méthanol ou le diméthylformamide.

L'influence du groupement électroattracteur nitro a également été recherchée en faisant réagir le chlorhydrate du 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole **1** avec l'anion **3⁻** dans les conditions de l'essai 3. Au cours de cette réaction, seul le produit résultant de la O-alkylation de l'anion nitronate, le 2-méthylthiazole 4-carbaldéhyde **11** est isolé avec un rendement de 7% et 50% de **1** est retrouvé inchangé.

Les principaux critères reconnus pour la mise en évidence d'un mécanisme $S_{RN}1$ (effet du groupement nitro, effet du groupement libérable, C-alkylation, effets d'inhibiteurs) ont donc été satisfaits pour la réaction du 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** avec l'anion du 2-nitropropane **3⁻** ce qui nous permet de proposer le mécanisme en chaîne décrit dans le schéma 5 pour la réaction de **2** avec **3⁻**.

Pour compléter cette étude, nous avons étudié la réactivité de **2** avec le sel de lithium du nitrocyclopentane ou du nitrocyclohexane dans les conditions de l'essai 3. Le milieu réactionnel devient noir et visqueux lorsque les réactifs sont mis en présence et conduit à la formation importante de résines. Les produits éthyléniques provenant de la perte de HNO₂ par les produits de C-alkylation, le 2-méthyl 4-cyclopentylidèneméthyl 5-nitrothiazole **12** et le 2-méthyl 4-cyclohexylidèneméthyl 5-nitrothiazole **13**, ne sont isolés qu'avec de faibles rendements (respectivement 12 et 18%) alors que **6** est le produit majoritaire (rendement de 20%). Ces résultats sont décevants et difficilement interprétables par comparaison à ceux obtenus dans d'autres

séries hétérocycliques⁹⁻¹¹ où en utilisant les mêmes anions, le rendement en C-alkylation dépassait 80%.

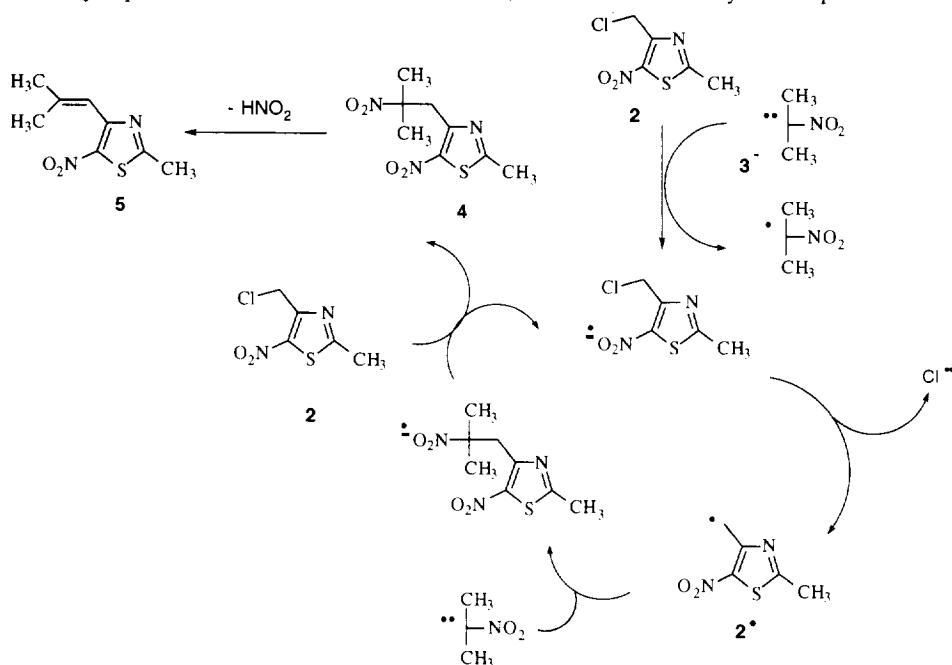


Schéma 5

CONCLUSION

La mise au point de la synthèse du 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole 2 nous a permis d'étudier sa réactivité avec l'anion du 2-nitropropane. Nous avons ainsi montré par une étude mécanistique détaillée que la réaction de C-alkylation observée obéissait aux principaux critères de mise en évidence d'un mécanisme S_{RN}1. L'élimination de HNO₂ sur le produit de C-alkylation a ouvert l'accès à une nouvelle classe de 5-nitrothiazoles difficilement accessibles par d'autres voies et portant en position 4 une double liaison éthylénique trisubstituée. Les anions nitronates cyclopentanique et cyclohexanique, dans les mêmes conditions expérimentales, réagissent de la même façon mais conduisent à des rendements plus faibles. D'autres études sur l'utilisation de ces réactions en chimie pharmaceutique sont en cours dans nos laboratoires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés en tubes capillaires sur un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ¹H et de ¹³C sont enregistrés sur spectromètre Bruker AC 200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet et (m) multiplet. Les spectres de masse (SM) sont enregistrés sur appareil Ribermag R.10-10-C ou Varian Saturn 4D (ionisation par impact électronique à 70 eV). Les analyses élémentaires sont effectuées au Service de Microanalyses de la Faculté des Sciences et Techniques de Marseille.

Les spectres Infra-rouge (IR) sont enregistrés sur spectrophotomètre Nicolet 20-SXB au Service de Spectrométrie Moléculaire. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} . Les solvants sont séchés et purifiés par les méthodes usuelles. Les séparations par chromatographie liquide (CPL) sont réalisées sur colonne de silice Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM). Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).

Préparation du 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole 1

Des quantités équimolaires de 1,3-dichloroacétone et de thioacétamide sont solubilisées séparément dans le minimum d'acétone. Après addition des 2 solutions, le chlorhydrate de la 1-chloro 3-(1-iminoéthylsulfanyl) propan-2-one précipite. Ce précipité est filtré, lavé à l'acétone, séché et mis en solution dans du méthanol anhydre. La solution est portée au reflux en présence de ZnCl_2 pendant 4 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est repris à l'eau. La solution aqueuse est neutralisée avec du bicarbonate de sodium et extraite à l'éther éthylique. Après séchage de la phase organique sur du sulfate de magnésium et évaporation sous vide, le 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole **1** est obtenu avec un rendement de 80%. Le chlorure **1** instable est transformé en chlorhydrate de façon quantitative en formant HCl dans l'éthanol par addition de chlorure d'acétyle puis évaporation à sec.

Préparation du 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole 2

Dans un ballon de 250 ml, le 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole sous forme de chlorhydrate (2 g, 0,011 mol) est dissous dans de l'acide sulfurique concentré (9 ml), préalablement refroidi à 0 °C. L'acide nitrique fumant (6 ml, 0,143 mol) est ajouté lentement (par petites fractions) sans dépasser 0 °C. Quand la température du mélange est revenue à température ambiante, celui-ci est chauffé à 100 °C pendant 10 h. La solution est versée sur de la glace et la phase aqueuse est neutralisée avec du bicarbonate de sodium, puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane et recristallisation, le dérivé nitré attendu **2** est obtenu sous forme de cristaux jaunes avec 78% de rendement (1,65 g). $F = 43$ °C (cyclohexane). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,75 (s, 3H, CH_3); 5,01 (s, 2H, CH_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 20,39 (CH_3); 37,70 (CH_2); 141,76 (C_5); 151,39 (C_4); 169,86 (C_2). IR (KBr) 1540, 1530, 1495, 1455, 1420, 1370, 1320, 1260, 1180, 1125, 900, 818, 735, 685, 660. Anal. calc. pour $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 31,18; H, 2,62; N, 14,54; Cl, 18,41; S, 16,65. Tr.: C, 31,19; H, 2,57; N, 14,50; Cl, 18,5; S, 16,3.

Préparation du sel de lithium du 2-nitropropane 3^{1,7}

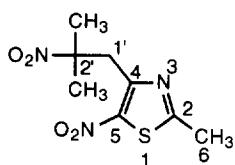
Dans un ballon de 1 l, on additionne par petites fractions 0,1 atome-g (0,694 g) de lithium dans 100 ml d'éthanol absolu. Une fois la solution limpide, on ajoute 0,101 mole (9 g) de 2-nitropropane. On évapore sous vide et quand la solution devient visqueuse, on ajoute 700 ml d'éther. Le sel de lithium du 2-nitropropane **3** est récupéré par filtration, lavage à l'éther et séchage sous vide avec un rendement de 95% (9,1 g).

Réactions $S_{RN}1$ du 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole 2 avec l'anion du 2-nitropropane 3⁻ (Tableau 1)

Réaction dans le méthanol (essai 1).

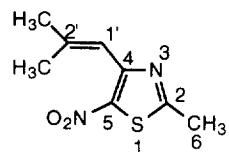
A une solution de 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** (0,20 g, 1,04 mmol) dans du méthanol (10 ml) est ajouté le sel **3** (0,1 g, 1,04 mmol). Le mélange est agité sous atmosphère inerte en présence de lumière pendant 24 heures. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu repris avec de l'eau. La solution est extraite plusieurs fois au dichlorométhane et la phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le dichlorométhane, on recueille ainsi le 2-méthyl 4-(2-méthyl 2-nitropropyl) 5-nitrothiazole **4** avec un rendement de 19% (48 mg), le 2-méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5** avec un rendement de 19% (39 mg) et le 1,2-bis(2-méthyl 5-nitrothiazolyl) éthylène **6** avec un rendement de 10% (32 mg).

2-Méthyl 4-(2-méthyl 2-nitropropyl) 5-nitrothiazole **4**



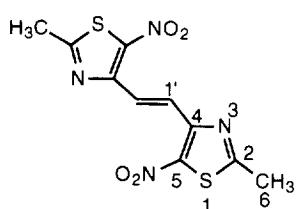
Solide jaune. F = 165 °C (cyclohexane).

2-Méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5**



Solide jaune. F = 65 °C (cyclohexane).

1,2-Bis(2-méthyl 5-nitrothiazolyl) éthylène **6**



Solide jaune. F > 250 °C (éthanol).

Réaction dans le méthanol (essais 2 et 3). En reproduisant les conditions de l'essai 1, mais en utilisant 0,40 g (2,08 mmol) de **2** et 0,39 g (4,15 mmol) de **3** lors de l'essai 2 ou 0,59 g (6,24 mmol) de **3** lors de l'essai 3, on isole **5** avec un rendement de 65% (268 mg) et **6** avec un rendement de 5% (32 mg) lors de l'essai 2 ou **5** avec un rendement de 71% (292 mg) et **6** avec un rendement de 4% (26 mg) lors de l'essai 3.

Réaction dans le diméthylformamide (essai 4). Le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** (1 g, 5,19 mmol) solubilisé dans du DMF (10 ml) est additionné à du sel de lithium du 2-nitropropane **3** (1,48 g, 15,6 mmol) dissous dans du DMF anhydre (15 ml). La solution est agitée pendant 24 heures, sous lumière et atmosphère inerte. Après évaporation sous vide du DMF, le résidu est repris à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. La même purification conduit à **5** avec un rendement de 32% (329 mg) et à **6** avec un rendement de 5% (81 mg).

Réaction dans le diméthylsulfoxyde (essai 5). La réaction est menée comme précédemment en remplaçant le diméthylformamide par le diméthylsulfoxyde. Le même traitement conduit à **5** avec un rendement de 12% (123 mg) et à des traces de **6**.

Conditions de catalyse par transfert de phase: eau-toluène (essai 7). A une solution de **2** (0,40 g, 2,08

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,70 (s, 6H, (CH₃)₂); 2,67 (s, 3H, CH₃); 3,87 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 20,42 (C₆); 26,31 (CH₃); 41,32 (C_{2'}); 86,60 (C_{1'}); 142,01 (C₅); 151,73 (C₄); 169,36 (C₂).

Anal. calc. pour C₈H₁₁N₃O₄S: C, 39,18; H, 4,52; N, 17,13; S, 13,07. Tr.: C, 39,23; H, 4,53; N, 17,18; S, 13,1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,03 (d, J = 0,8 Hz, 3H, CH₃); 2,19 (d, J = 0,8 Hz, 3H, CH₃); 2,67 (s, 3H, CH₃); 6,97 (sept, J = 0,8 Hz, 1H, H éthylénique).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 20,53 (C₆); 21,36 (CH₃); 28,36 (CH₃); 116,14 (C_{1'}); 141,68 (C₅); 150,97 (C_{2'}); 153,11 (C₄); 168,03 (C₂).

Anal. calc. pour C₈H₁₀N₂O₂S: C, 48,47; H, 5,08; 14,13; S, 16,17. Tr.: C, 48,45; H, 5,19; N, 14,2; S, 16,4.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,84 (s, 3H, CH₃); 6,67 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 20,48 (C₆); 129,92 (C_{1'}); 142,27 (C₅); 150,89 (C₄); 168,31 (C₂).

SM m/z (%) 312 (100), 300 (2), 280 (4), 266 (80), 251 (10), 219 (40), 178 (40), 149 (8), 138 (30), 110 (40), 93 (10), 89 (8), 70 (90).

Anal. calc. pour C₁₀H₈N₄O₄S₂: C, 38,46; H, 2,58; N, 17,94; S, 20,53. Tr.: C, 38,45; H, 2,57; N, 18,08; S, 20,53.

mmol) en solution dans du toluène (15 ml), on ajoute **3** (0,59 g, 6,23 mmol) solubilisé dans de l'eau (15 ml) et le bromure de tétrabutylammonium (0,33 g, 1,03 mmol) également dans un peu d'eau. On opère avec agitation magnétique, sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 24 heures. Après filtration, le solide obtenu est repris par du dichlorométhane et cette solution organique est de nouveau filtrée pour éliminer les résines formées, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. On récupère la phase organique et on extrait 5 fois la phase aqueuse de la première filtration avec du toluène. Après réunion des phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant sous pression réduite. Les 2 résidus recueillis sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le dichlorométhane. On recueille ainsi le 2-méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5** avec un rendement de 33% (136 mg) accompagné de traces de **6**.

Conditions de transfert de phase : eau-dichlorométhane (essai 8). Dans un ballon de 100 ml, le 2-nitropropane (0,56 g, 6,23 mmol) et une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau (4,09 ml, 6,23 mmol) sont additionnés et agités sous atmosphère inerte pendant 1 heure. On ajoute ensuite **2** (0,40 g, 2,08 mmol) en solution dans du chlorure de méthylène (10 ml) et on laisse réagir avec agitation magnétique, en présence de lumière et sous atmosphère inerte pendant 24 heures. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Après réunion des phases organiques, on évapore le solvant sous vide et on solubilise le résidu obtenu dans le benzène. La phase benzénique est alors lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après purification comme précédemment, on isole le 2-méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5** avec un rendement de 52% (214 mg).

Réaction avec l'alumine basique. A une solution de 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** (0,20 g, 1,04 mmol) dans du 2-nitropropane (30 ml) est ajoutée de l'alumine basique jusqu'à l'obtention d'une pâte fluide. Le mélange est agité sous atmosphère inerte pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est filtré et l'alumine lavée avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et évaporées sous pression réduite. Après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le dichlorométhane, on recueille le 2-méthyl 4-(2-méthyl 2-nitropropyl) 5-nitrothiazole **4** avec un rendement de 39% (0,1 g) et le 2-méthyl 4-chlorométhyl 5-nitrothiazole **2** qui n'a pas réagi (55%, 0,11 g).

Réactions en présence d'inhibiteurs

On reproduit les conditions expérimentales des essais 2 et 3 mais en additionnant en même temps que **3**, la quantité définie d'inhibiteur. La réaction effectuée à l'obscurité est réalisée en entourant le ballon de papier aluminium. Lorsque la réaction est effectuée sous atmosphère de dioxygène, on fait buller du dioxygène dans la solution pendant 15 minutes, puis on surmonte le milieu réactionnel d'un ballon de dioxygène.

Dans les essais 12, 13 et 15, on isole respectivement à côté des produits de la réaction, le 2-méthyl 4-(N,N-di-*tert*-butylhydroxyaminométhyl) 5-nitrothiazole **7** (2%: essai 12, 5%: essai 13) et l' α,p -dinitrocumène avec un rendement de 18% (essai 15). 2-Méthyl 4-(N,N-di-*tert*-butyl-hydroxyaminométhyl) 5-nitrothiazole **7**. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,53 [s, 18H, (t-Bu)₂]; 2,74 (s, 3H, CH₃); 5,27 (s, 2H, CH₂).

Influence du groupement libérable

Préparation du 2-méthyl 4-iodométhyl 5-nitrothiazole **8**

A une solution de **2** (1 g, 5,19 mmol) dans l'acétone anhydre (50 ml), on ajoute NaI (1,55 g, 10,3 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante et sous atmosphère inerte pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane, on isole **8** avec un rendement de 45% (0,67 g). F = 52 °C (le produit n'a pas été recristallisé car il se dégrade à chaud). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,72 (s, 3H, CH₃); 4,84 (s, 2H, CH₂). RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 5,57 (CH₂); 20,50 (CH₃); 140,96 (C₅); 153,99 (C₄); 169,62 (C₂). IR (KBr)

1550, 1415, 1330, 1315, 1180, 840, 750, 705, 680. SM *m/z* (%) 284 (44), 226 (8), 159 (5), 158 (8), 157 (100), 156 (7), 127 (36), 126 (5), 93 (5), 70 (34) 69 (51), 67 (10), 59 (28).

Préparation du 2-méthyl 4-acétoxyméthyl 5-nitrothiazole 9

Dans un ballon de 250 ml, **2** (0,5 g, 2,6 mmol) est dissous dans du dichlorométhane (60 ml). On ajoute successivement le bromure de tétrabutylammonium (0,084 g, 0,26 mmol) dissous dans de l'eau (40 ml) et l'acétate de sodium (0,213 g, 2,6 mmol). Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'argon et chauffé à 50 °C pendant 24 heures. La phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane et recristallisation, le 2-méthyl 4-acétoxyméthyl 5-nitrothiazole **9** est obtenu sous forme de cristaux jaunes avec 31% de rendement (0,17 g).

F = 72-73 °C (cyclohexane-chloroforme: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,17 (s, 3H, CH₃); 2,72 (s, 3H, CH₃); 5,51 (s, 2H, CH₂). Anal. calc. pour C₇H₈N₂O₄S: C, 38,89; H, 3,73; N, 12,96; S, 14,83. Tr.: C, 39,07; H, 3,68; N, 12,92; S, 14,9. IR (KBr) 1740, 1230.

Préparation du 2-méthyl 4-benzènesulfonylméthyl 5-nitrothiazole 10

Dans un ballon de 100 ml, on additionne **2** (0,4 g, 2,08 mmol) dans le méthanol anhydre (10 ml) et le sel de sodium de l'acide benzènesulfonique (0,374 g, 2,08 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, sous atmosphère d'argon, en présence de lumière et pendant 24 heures. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane et recristallisation, le 2-méthyl 4-benzènesulfonylméthyl 5-nitrothiazole **10** est obtenu avec un rendement de 84% (0,52 g).

F = 147 °C (cyclohexane-éthanol: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,71 (s, 3H, CH₃); 5,06 (s, 2H, CH₂); 7,68 (m, 5H, CH ar). RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 20,46 (CH₃); 56,70 (CH₂); 128,40, 134,38, 135,74, 138,71 (CH ar); 141,62 (C₅); 143,18 (C₄); 169,55 (C₂). Anal. calc. pour C₁₁H₁₀N₂O₄S₂: C, 44,29; H, 3,38; N, 9,39; S, 21,49. Tr.: C, 44,26; H, 3,33; N, 9,43; S, 21,5.

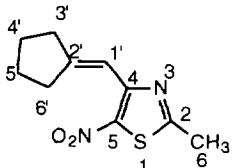
On utilise les conditions expérimentales de l'essai 3 avec les électrophiles **8**, **9** et celles des essais 3 et 4 avec le dérivé **10** (essais 20 et 21). Après les traitements habituels, on isole **5** 14% (58 mg) et **6** 39% (253 mg) dans l'essai 18. Lors de l'essai 19, seul le 2-méthyl 4-(2-méthylpropényl) 5-nitrothiazole **5** est isolé (9%, 37 mg). Le 2-méthyl 4-benzènesulfonylméthyl 5-nitrothiazole **10** est récupéré inchangé dans les essais 20 et 21.

*Influence du groupement électroattracteur. Réaction du 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole **1** avec l'anion du 2-nitropropane.* On utilise les conditions de l'essai 3 en utilisant le chlorhydrate du 2-méthyl 4-chlorométhylthiazole **1**. La purification du résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane conduit au 2-méthylthiazole 4-carbaldéhyde **11** (79 mg, 30%) et 50% (200 mg) de produit de départ est récupéré intact. 2-Méthylthiazole 4-carbaldéhyde **11**.³⁵ Solide blanc jaunâtre. *F* = 56 °C (chloroforme). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,68 (s, 3H, CH₃); 8,01 (s, 1H, CH); 9,93 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 19,22 (CH₃); 121,92 (C₅); 128,21 (C₄); 168,12 (C₂); 184,32 (CHO).

Généralisation à d'autres anions nitronates

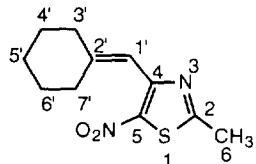
En utilisant **2** (0,20 g, 1,04 mmol) dans du méthanol (10 ml) et le sel de lithium du 2-nitrocyclopentane (0,4 g, 3,12 mmol) dans les conditions de l'essai 3, le traitement habituel conduit au 2-méthyl 4-cyclopentylidèneméthyl 5-nitrothiazole **12** avec un rendement de 12% (28 mg) et le 1,2-bis(2-méthyl 5-nitrothiazolyl) éthylène **6** avec un rendement de 20% (65 mg). Avec le sel de lithium du 2-nitrocyclohexane (0,54 g, 3,12 mmol), on recueille le 2-méthyl 4-cyclohexylidèneméthyl 5-nitrothiazole **13** avec un rendement de 18% (45 mg) et le 1,2-bis(2-méthyl 5-nitrothiazolyl) éthylène **6** avec un rendement de 20% (65 mg).

2-Méthyl 4-cyclopentylidèneméthyl 5-nitrothiazole **12**



Solide jaune. $F = 97-98$ °C (cyclohexane).

2-Méthyl 4-cyclohexylidèneméthyl 5-nitrothiazole **13**



Solide jaune. $F = 105-106$ °C (cyclohexane).

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,75 (m, 4H, CH_2); 2,60 (m, 2H, CH_2); 2,66 (s, 3H, CH_3); 2,83 (m, 2H, CH_2); 7,27 (m, 1H, H éthylénique). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 20,61 (C_6); 30,78, 31,38, 32,88, 40,74 (C_3 à C_6); 115, 56 (C_1); 131,06 (C_2); 141,72 (C_5); 153,41 (C_4); 161,15 (C_2). IR (KBr) 2990-2800, 1627, 1540, 1505, 1540, 1325, 1305, 1275, 1255, 1095, 1020, 800. Anal. calc. pour $C_{10}H_{12}N_2O_2S$: C, 53,55; H, 5,39; N, 12,49; S, 14,29. Tr.: C, 53,32; H, 5,54; N, 12,61; S, 14,21. SM m/z (%) 224 (19), 218 (15), 209 (23), 207 (100), 206 (28), 193 (11), 191 (13), 189 (34), 188 (45), 187 (20), 148 (34), 147 (11), 121 (13), 120 (12) 104 (16), 103 (11), 97 (11), 74 (13), 73 (58), 69 (13), 45 (16), 41 (18).

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,67 (m, 6H, CH_2); 2,37 (m, 2H, CH_2); 2,68 (s, 3H, CH_3); 2,82 (m, 2H, CH_2); 6,89 (s, 1H, H éthylénique). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 20,61 (C_6); 26,49, 28,03, 29,01, 31,26, 39,04 (C_3 à C_7); 113, 28 (C_1); 129,12 (C_2); 141,47 (C_5); 153,31 (C_4); 158,48 (C_2). IR (KBr) 2990-2740, 1635, 1528, 1505, 1500, 1490, 1445, 1370, 1350, 1335, 1325, 1315, 1190, 1180, 1120, 970, 863, 850, 827, 740, 650. Anal. calc. pour $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: C, 55,44; H, 5,92; N, 11,75; S, 13,45. Tr.: C, 55,19; H, 6,11; N, 11,89; S, 13,43. SM m/z (%) 238 (7), 223 (7), 222 (15), 221 (35), 220 (48), 219 (9), 209 (5), 203 (9), 193 (5), 192 (17), 191 (18), 165 (13), 164 (100), 151 (26), 123 (5), 73 (11), 69 (11), 42 (10), 41 (8), 39 (13), 27 (6).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le CNRS, le MENESR et Rhône-Poulenc Rorer pour les soutiens financiers et le Professeur Henri Portugal de la Faculté de Pharmacie de Marseille pour de fructueuses discussions.

RÉFÉRENCES

1. Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5660-5662 et 5662-5663.
2. Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5663-5665.
3. Kim, J. K.; Bennett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7463-7464.
4. (a) Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 167-178. (b) Jentzer, O.; Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 687-697. (c) Vanelle, P.; Madadi, N.; Roubaud, C.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5173-5184. (d) Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Donini, S.; Maldonado, J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11253-11262. (e) Crozet, M. P.; Gellis, A.; Pasquier, C.; Vanelle, P.; Aune, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 525-528.
5. Hooper, F. E.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 470-471.
6. Pour des revues récentes sur les différents aspects des réactions $S_{RN}1$: (a) Bowman, W. R. Photoinduced

- Nucleophilic Substitution at sp₃-Carbon. In *Photoinduced Electron Transfer*, Fox, M. A.; Chanon, M.; Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1988, Part C, chap. 4.8, pp. 421-486. (b) Kornblum, N. *Aldrichim. Acta*, **1990**, *23*, 71-78. (c) Savéant, J.-M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 2-130. (d) Savéant, J.-M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10117-10165.
7. Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4520-4528.
 8. Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Maldonado, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1269-1270.
 9. Vanelle, P.; Maldonado, J.; Madadi, N.; Gueiffier, A.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3013-3016.
 10. Vanelle, P.; Madadi, N.; Maldonado, J.; Giraud, L.; Sabuco, J.-F.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2083-2087.
 11. Vanelle, P.; Ghezali, S.; Maldonado, J.; Chavignon, O.; Gueiffier, A.; Teulade, J.-C.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1541-1551.
 12. Russell, G. A.; Hershberger, J.; Owens, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1312-1313.
 13. (a) Russell, G. A.; Jawdosiuk, M.; Ros, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3378-3379. (b) Russell, G. A.; Mudryk, B.; Jawdosiuk, M. *ibid*, **1981**, *103*, 4610-4611. (c) Russell, G.A.; Mudryk, B.; Jawdosiuk, M. *Synthesis* **1981**, 62-63. (d) Russell, G. A.; Mudryk, B.; Jawdosiuk, M.; Wrobel, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1879-1884. (e) Russell, G. A.; Ros, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2506-2511.
 14. Beugelmans, R.; Lechevallier, A.; Rousseau, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1787-1790.
 15. Rosini, G.; Marotta, E.; Righi, P.; Seerden, J.-P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6258-6260.
 16. Vanelle, P.; Ghezali, S.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 41-44.
 17. Les auteurs remercient les rapporteurs pour leurs remarques et leurs suggestions ainsi que pour leur aide dans l'amélioration du manuscrit.
 18. Russell, G. A.; Ros, F.; Mudryk, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7601-7603.
 19. Al-Khalil, S. I.; Bowman, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 461-464.
 20. Bowman, W. R.; Richardson, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1407-1413.
 21. Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 347-353.
 22. Burt, B. L.; Freeman, D. J.; Gray, P. G.; Norris, R. K.; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3063-3066.
 23. Vanelle, P. Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, 1987, Université d'Aix-Marseille III.
 24. Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 1-23.
 25. Russell, G. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1987**, *23*, 271-322.
 26. Julliard, M.; Chanon, M. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 425-506.
 27. Wade, P. A.; Morrison, H. A.; Kornblum, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3102-3107.
 28. Holleck, L.; Becher, D. *J. Electroanal. Chem.* **1962**, *4*, 321-331.
 29. Kochi, J.K. *Proc. 23rd Int. Cong. of Pure and Applied Chemistry*, Boston, USA, 1971, vol. 4, pp. 377-404.
 30. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Les Radicaux Libres en Chimie Organique*, Masson, Paris, 1993.
 31. Kornblum, N.; Pink, P.; Yorka, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2779-2780.
 32. Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3904-3905.
 33. (a) Blankespoor, R. L.; Schutt, D. L.; Tubergen, M. B.; De Jong, R. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2059-2064. (b) Blankespoor, R. L.; Hsung, R. J.; Schutt, D. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3032-3035.
 34. Giraud, P. Thèse de Doctorat en Sciences, 1992, Université d'Aix-Marseille III.
 35. Baganz, H.; Rueger, J. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3872-3882.