

## Chapitre 11 : Transformation des cycloadduits

Dans ce chapitre, nous avons rassemblé les différents essais de modifications que nous avons effectués sur les cycloadduits obtenus par réactions d'hétéro-Diels-Alder des 2-azadiènes avec nos composés azo. Il s'agit, entre autre, d'hydrolyses acides et de clivages réductifs pouvant conduire à des  $\alpha$ -amino ou  $\alpha$ -hydrazinoacides.

### 1 Hydrolyse des cycloadduits

#### 1.1 Acquis de la littérature

Pour l'hydrolyse de la partie aminale, nous nous sommes inspirés du travail de doctorat de D. Ntirampebura qui avait réalisé l'hydrolyse de 1,3-oxazinones au moyen d'une solution 3M d'HCl dans l'éthanol (schéma 156).<sup>113,115</sup>

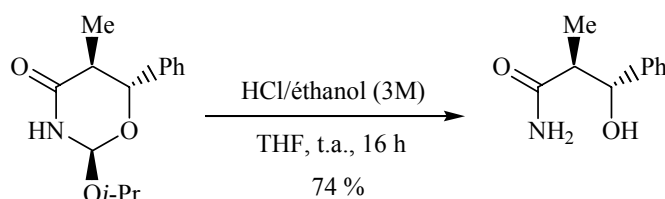


schéma 156

Pour l'hydrolyse des fonctions imides, nous nous sommes référés aux travaux d'Evans *et al.*<sup>239</sup> sur l'hydrazide **186** (schéma 157).

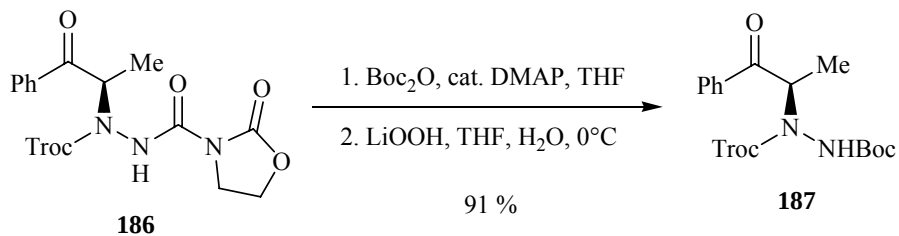


schéma 157

#### 1.2 Résultats

Le tableau 21 rassemble les résultats obtenus pour une série d'hydrolyses acides et réactions de clivage du groupe oxazolidinone sur différents cycloadduits (schéma 158).

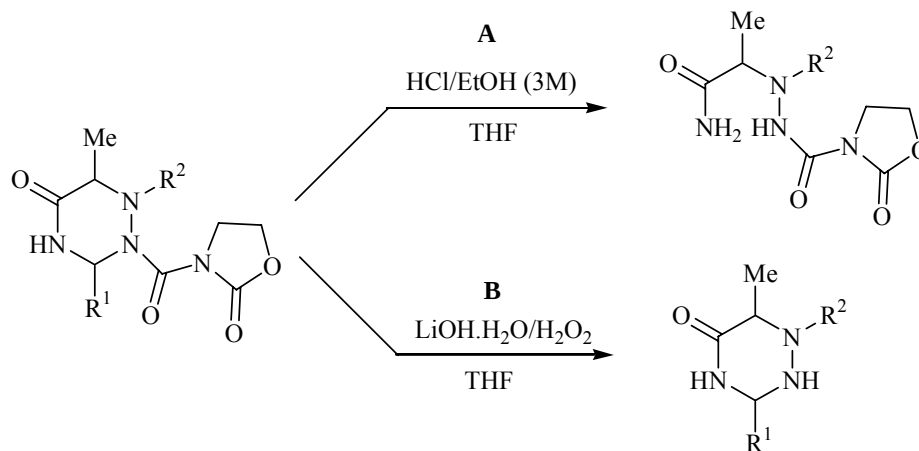


schéma 158

Tableau 21 : Hydrolyses des cycloadduits

| entrée | voie     | R <sup>1</sup>                                          | R <sup>2</sup>                             | conditions   | produit    | rdt (%) |
|--------|----------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------|---------|
| 1      | <b>A</b> | Oi-Pr                                                   | Ph                                         | 70°C, 5 h 30 | <b>188</b> | 39      |
| 2      | <b>A</b> | Ph                                                      | Ph                                         | 70°C, 5 h 30 | <b>188</b> | 65      |
| 3      | <b>A</b> | Ph                                                      | <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | t.a., 20 h   | /          | /       |
| 4      | <b>A</b> | Ph                                                      | <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 80°C, 4 h    | <b>189</b> | 52      |
| 5      | <b>A</b> | Ph                                                      | <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 80°C, 6 h    | <b>189</b> | 69      |
| 6      | <b>A</b> | Ph                                                      | <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 70°C, 1 nuit | <b>189</b> | 76      |
| 7      | <b>B</b> | Ph                                                      | Ph                                         | 0°C, 30 min. | <b>190</b> | 64      |
| 8      | <b>B</b> | <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                         | 0°C, 1 h 15  | <b>191</b> | 68      |

Les hydrolyses acides ont été réalisées au moyen d'une solution 3M d'HCl dans l'éthanol. Il a été nécessaire de chauffer à 70°C, la réaction étant trop lente à température ambiante.

Cependant, un chauffage prolongé peut provoquer la dégradation de l'adduit comme on peut le voir dans le cas de **179**, où la fonction hydrolysée est un dérivé d'*o*-ester. Dans ce cas, nous n'avons isolé que 39 % de produit d'hydrolyse **188** (entrée 1). L'hydrolyse du cycloadduit **181** dans les mêmes conditions, donne le même produit avec un rendement de 65 % (entrée 2). Dans le cas du cycloadduit **182**, un prolongement du temps de réaction à 80°C nous a permis d'augmenter sensiblement le rendement en adduit **189** (entrées 4, 5 et 6).

Le clivage de l'oxazolidinone a été réalisé dans le THF, à l'aide de peroxyde de lithium formé *in situ* par l'addition d'hydroxyde de lithium monohydraté et d'eau oxygénée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation entre -5 et 0°C pendant 30 minutes. Ensuite, il est traité par une solution aqueuse de sulfite de sodium. Nous avons ainsi pu obtenir les dérivés **190** et **191** avec de bons rendements (entrées 7 et 8). Les rendements mentionnés sont les rendements après purification par chromatographie éclair.

### 1.3 Hydrolyse et cyclisation

Nous avons vérifié s'il était possible de cycliser les dérivés d' $\alpha$ -hydrazinoacides en 1,2-diazétidin-3-ones, composés auxquels s'intéresse notre groupe dans un autre contexte.

Dans une première étape, on a transformé l'amide en acide carboxylique.<sup>240</sup> L'hydrolyse a été réalisée sur le composé **189** à l'aide d'HCl concentré à 80°C pendant 10 heures (schéma 159). Ces conditions conduisent à un mélange complexe

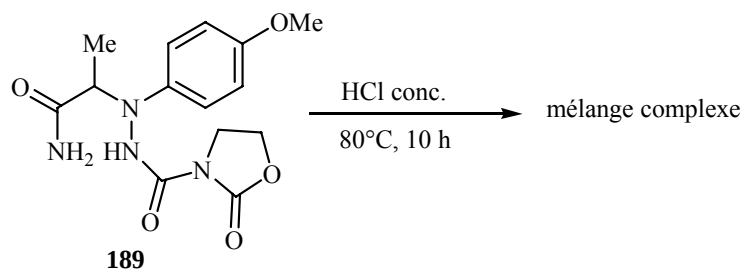


schéma 159

Pour les essais suivants, nous avons dès lors décidé de réaliser les étapes d'hydrolyse et de cyclisation à la suite l'une de l'autre. Quelques travaux de la littérature nous suggèrent l'utilisation de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Par exemple, Langlois *et al.*<sup>241</sup> transforment un acide  $\beta$ -aminé en  $\beta$ -lactame correspondant au moyen de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans l'acétonitrile, en 3 h à 60°C (équ. 1, schéma 160). De même, Taylor *et al.*<sup>242</sup> utilisent également la DCC pour induire la cyclisation de la carboxy pyridazinone en azétidinone correspondante avec un rendement de 40 % (équ. 2, schéma 160).

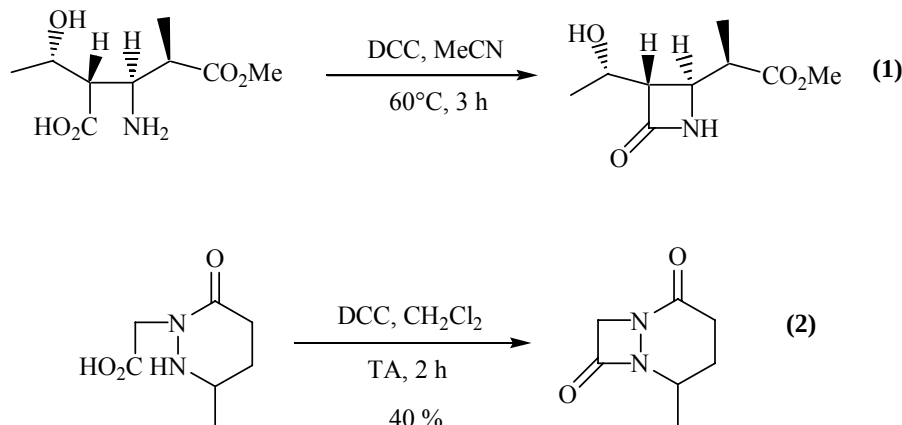


schéma 160

Après la première étape, nous observons bien la disparition de l'hydrazide de départ. Malgré l'utilisation de différentes conditions : bases ( $\text{Et}_3\text{N}$ , pyridine, collidine,...), solvants ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ...), températures (t.a., chauffage, reflux), nous n'avons jamais été en mesure d'obtenir le produit cyclisé (schéma 161). Nous n'avons pas poursuivi cette étude.

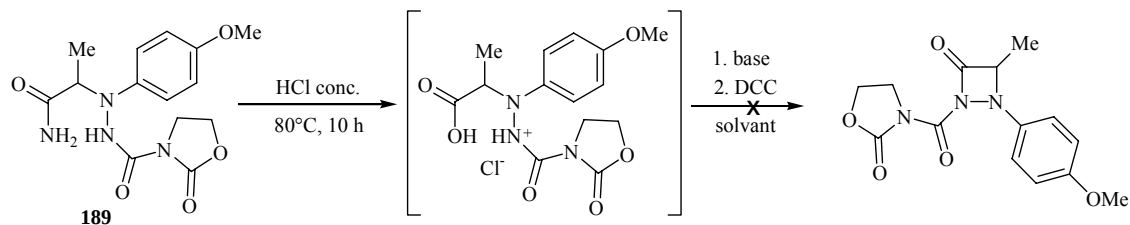


schéma 161

## 1.4 Mécanisme d'hydrolyse de la fonction aminale

L'hydrolyse en milieu acide de nos cycloadduits substitués par un groupement isopropoxy ou phényle consiste en l'attaque nucléophile d'une molécule d'éthanol sur la fonction iminium créée par ouverture du cycle en milieu acide. Après élimination du précurseur du benzaldéhyde, on obtient l' $\alpha$ -hydrazino amide correspondant (schéma 162). Ce résultat est

conforme à celui observé par D. Ntirampebura lors de son travail de doctorat. Dans son cas, l'oxazinone était substituée par un groupement isopropoxy donneur. Il a également observé qu'une oxazinone substituée par un groupement *para*-nitrophényle donneur conduit non pas à l'amide, mais bien à l'ester éthylique correspondant.<sup>115</sup>

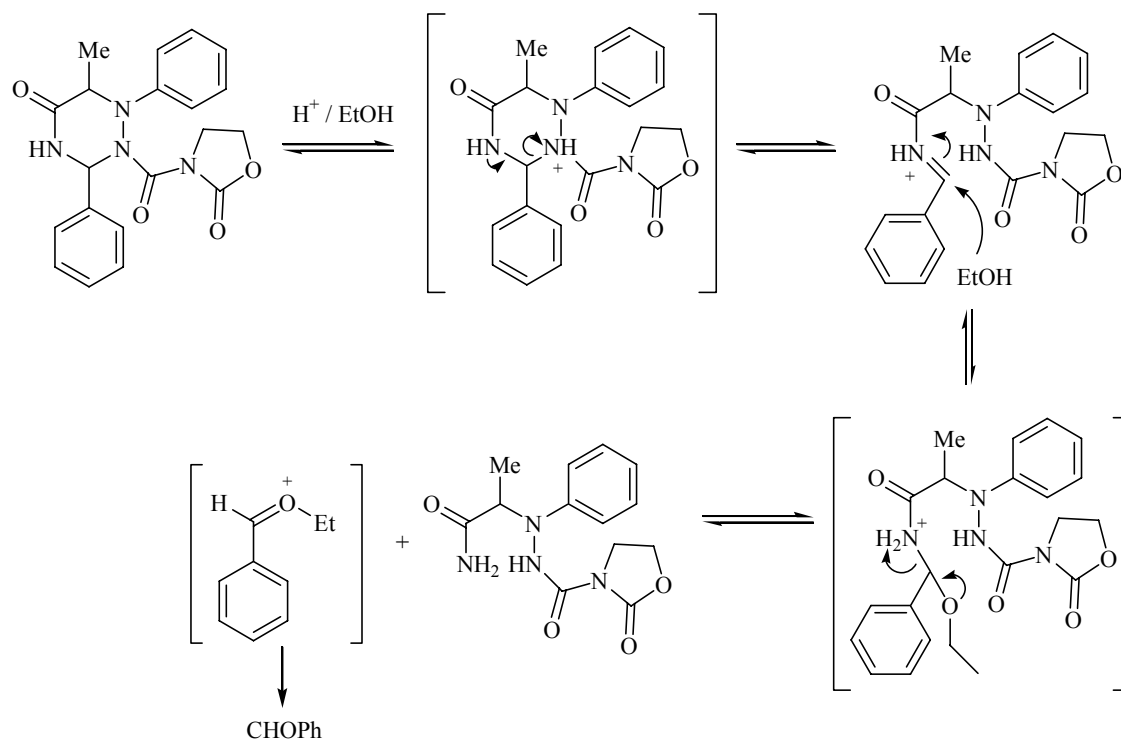


schéma 162

### 1.5 Mécanisme d'hydrolyse de l'acyloxazolidinone

Le mécanisme d'hydrolyse par  $\text{LiO}_2\text{H}$  se présente comme suit : l'hydroxyde de lithium monohydraté est oxydé en présence d'eau oxygénée en le peroxyde correspondant. L'anion peroxyde va donc attaquer la fonction carbonyle de l'imide, activée par le cation  $\text{Li}^+$ . L'oxazolidinone est alors éliminée et le perracide correspondant est obtenu. Ce dernier est réduit en l'acide correspondant par traitement avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Après décarboxylation, l'amine correspondante est isolée (schéma 163).

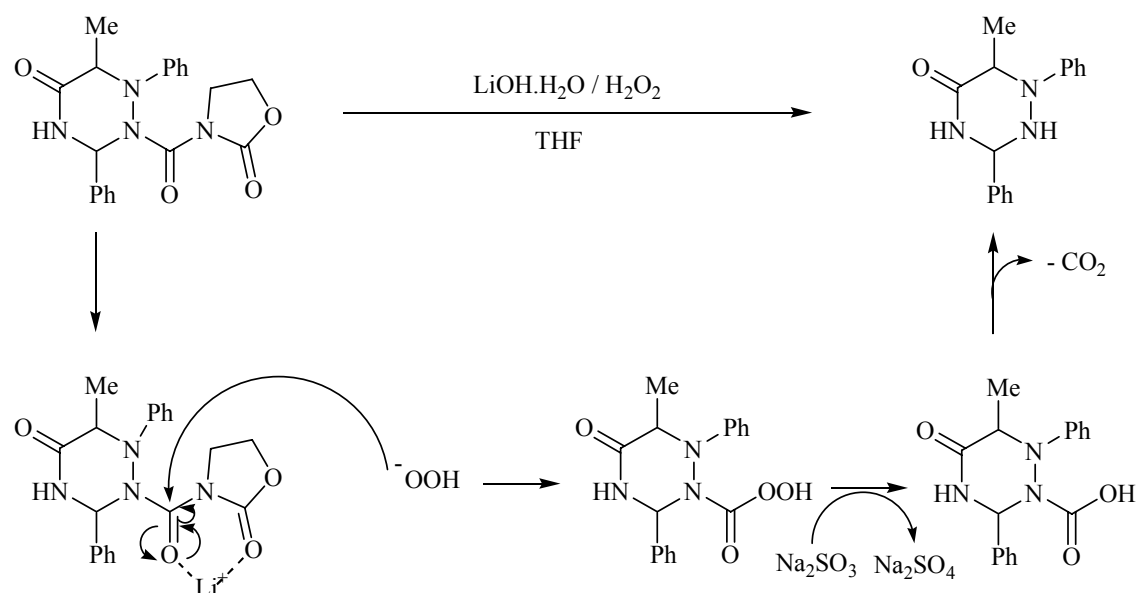


schéma 164

## 1.6 Analyses structurales

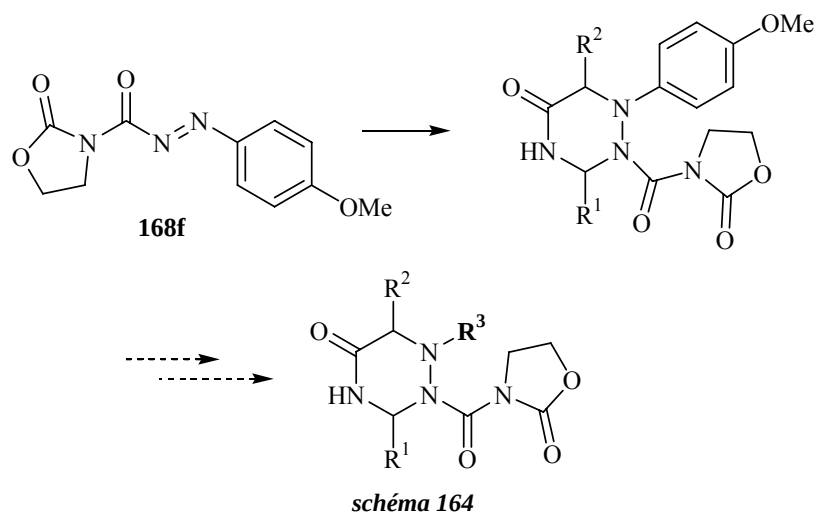
Pour les adduits **190** et **191**, en  $^1\text{H}$  RMN, les doublets de doublets caractéristiques des  $\text{CH}_2$  ( $\text{CH}_2\text{O}$  et  $\text{CH}_2\text{N}$ ) de l'oxazolidinone, et présents respectivement à 4,4 et 3,9-4,2 ppm ont disparu. Il en va de même pour les signaux des carbones des  $\text{CH}_2$  ( $\text{CH}_2\text{O}$  et  $\text{CH}_2\text{N}$ ) présents à respectivement 44,3 et 62,6 ppm. Les deux carbonyles de l'acyloxazolidinone présents à 154,7 et 152,7 ppm en  $^{13}\text{C}$  RMN ont également disparus. Par contre, le spectre infra-rouge montre la présence de deux nouvelles bandes NH à 3067 et 3201  $\text{cm}^{-1}$ .

Dans le cas de **188** et **189**, outre la disparition très nette des signaux d'un des deux groupes aromatique ou isopropylique en RMN, on peut également voir en infra-rouge, l'énorme massif caractéristique des liaisons NH et  $\text{NH}_2$  à 3290  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2 Clivage au CAN

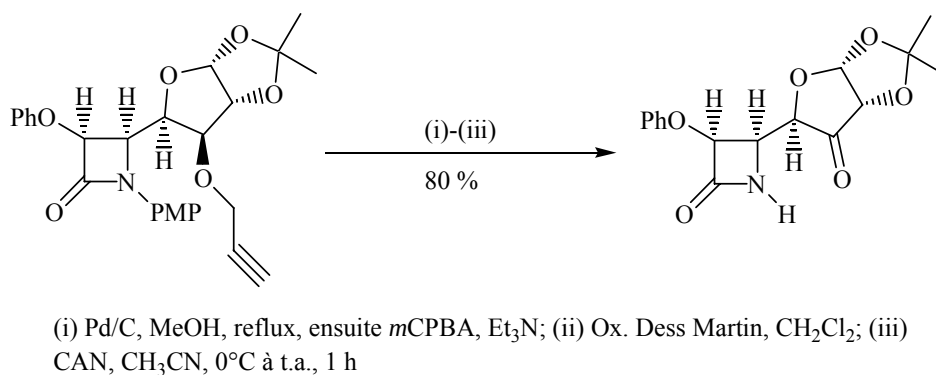
### 2.1 Introduction

Nous avons envisagé d'exploiter le composé azo **168f**, substitué par un groupement *para*-méthoxyphényle, pour varier la substitution de cet atome d'azote une fois le cycloadduit obtenu (schéma 164). Cette stratégie est tout à fait convergente car elle ne nécessite pas la synthèse de chaque composé azo porteur du substituant final désiré. Nous avons, dès lors, pensé que le diénophile azo substitué par un *para*-méthoxyphényle serait facilement clivé à l'aide du CAN (ammonium cerium(IV) nitrate). L'amine ainsi obtenue pourrait ensuite réagir avec un agent électrophile pour fixer le substituant désiré.



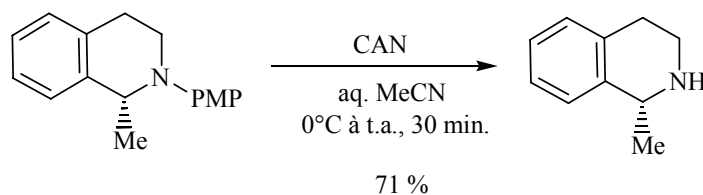
## 2.2 Exemples de clivages au CAN dans la littérature

Les exemples abondent dans la littérature mais la plupart de ceux-ci s'appliquent à la synthèse de  $\beta$ -lactames, pour lesquels le clivage du groupement *para*-méthoxyphényle est une étape courante (schéma 165).<sup>243</sup>



**schéma 165**

Un autre exemple est illustré dans le schéma 166: le clivage du groupement *para*-méthoxyphényle (PMP) au moyen du CAN constitue une des dernières étapes dans la synthèse des tétrahydroisoquinolines, molécules dont l'intérêt pour le traitement de la maladie de Parkinson est grandissant.<sup>244</sup>



**schéma 166**

## 2.3 Résultats

Nous avons soumis les adduits **182** et **189** aux conditions décrites dans la littérature : les adduits protégés sont dissous dans un mélange acétonitrile/eau, et le CAN (3 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à -5°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes entre -5 et 0°C

(des temps plus longs ont également été testés). La réaction est alors arrêtée et soumise à un work-up.

Malheureusement, nous n'avons jamais pu obtenir l'adduit déprotégé, que ce soit au départ du cycloadduit **182** ou de l'adduit **189**. Dans les deux cas, nous avons récupéré le composé azo **168f** correspondant et du produit de dégradation (schéma 167).

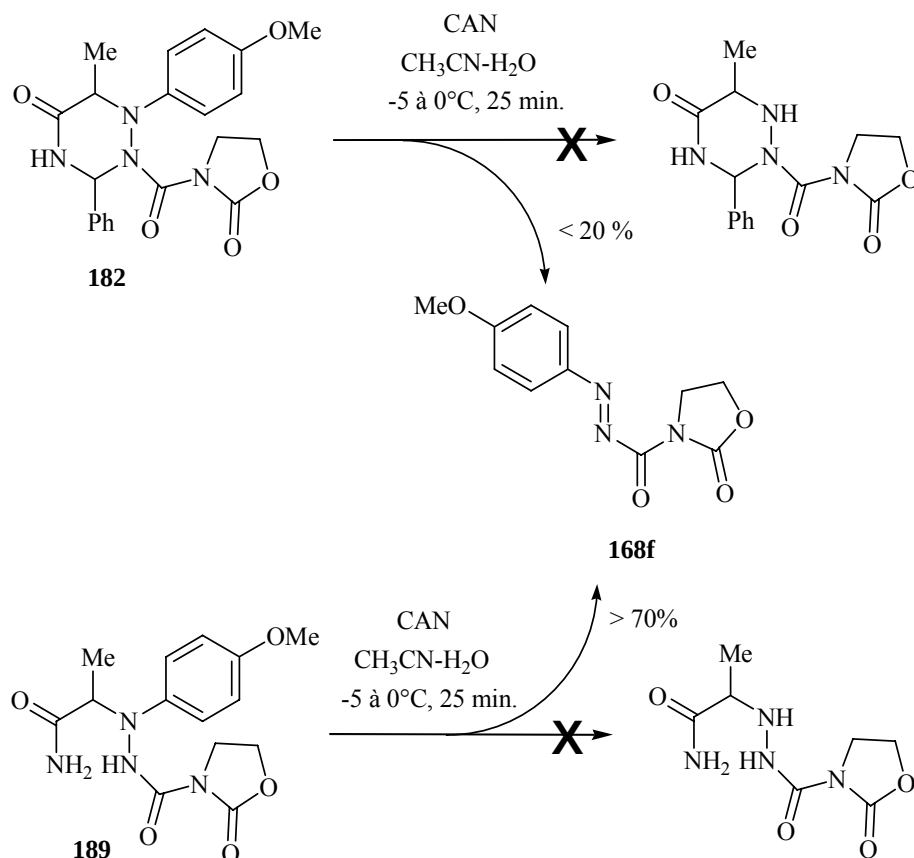


schéma 167

Dans le cas de l'adduit **189**, une des explications serait la complexation du cerium sur la fonction carbonyle, favorisant ainsi une réaction d'élimination. De cette manière, le composé azo de départ est récupéré (figure 39). Nous n'avons pas eu l'occasion d'approfondir cette réaction. Il serait néanmoins intéressant de tester cette réaction au départ du composé **190**, correspondant au cycloadduit démunie du groupement acyloxazolidinone.

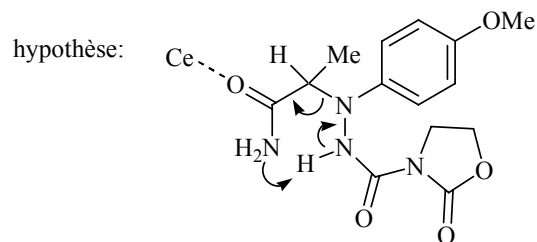


figure 39

### 3 Clivage du lien N-N

Il existe peu de méthodes générales pour le clivage réductif des liaisons N-N : les conditions requises pour le clivage de ce lien dépendent fortement des substituants portés par les atomes d'azote.

#### 3.1 Hydrolyse réductrice par $\text{Mo(CO)}_6$

Au cours de sa thèse de doctorat, V. Gouverneur<sup>245</sup> a effectué l'hydrolyse d'oxazinones pour accéder aux amides  $\alpha$ -aminés correspondants avec  $\text{Mo(CO)}_6$  (schéma 168). Cette méthode a prouvé son efficacité pour le clivage de liaison N-O<sup>246-250</sup>, nous avons voulu tester cette méthode pour la rupture des liens N-N.

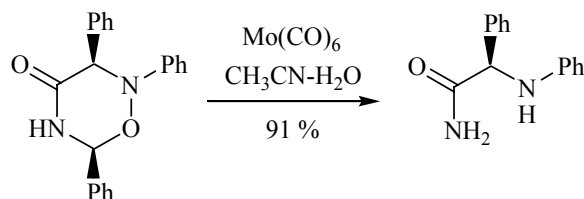


schéma 168

Au cycloadduit **181** dissous dans un mélange acétonitrile/eau, on ajoute  $\text{Mo(CO)}_6$  et on porte le mélange à 95-100°C. Après une nuit, le mélange réactionnel n'a pas évolué et, après chromatographie éclair, on récupère la quasi totalité de **181** (schéma 169, équ. (1)). Nous avons donc appliqué ces conditions au composé **190**, dépourvu du substituant acyloxazolidinone. Après 20 minutes à 95°C, on n'observe à nouveau aucune réaction (schéma 169, équ. (2)).

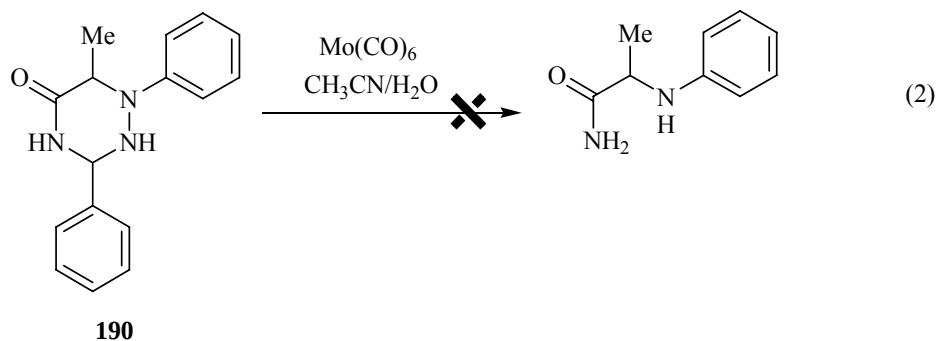
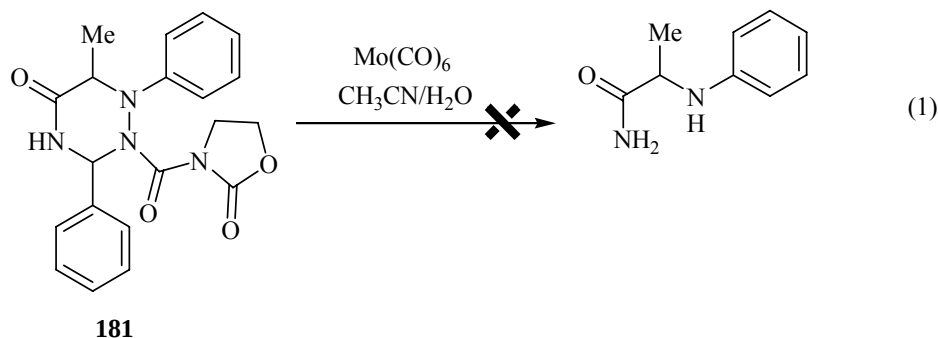


schéma 169



### 3.2 Hydrolyse par la méthode Zn/AcOH

Nous nous sommes dès lors tournés vers une méthode utilisant du zinc dans l'acide acétique. Evans et *al.*<sup>[OL1999595]</sup> avaient montré que la *N*-amino-oxazolidinone, mise en présence de zinc et d'acide acétique, dans l'acétone fournit l'oxazolidinone correspondante avec 91 % de rendement (schéma 170).

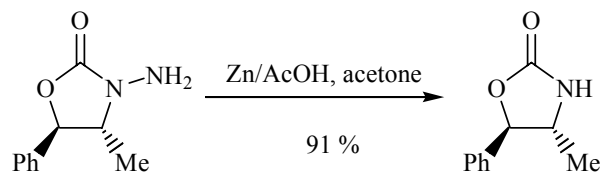


schéma 170

Appliquées au substrat **189**, ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir le produit de clivage correspondant. Même après 20 heures à 85°C, on récupère 95 % du produit de départ (schéma 171).

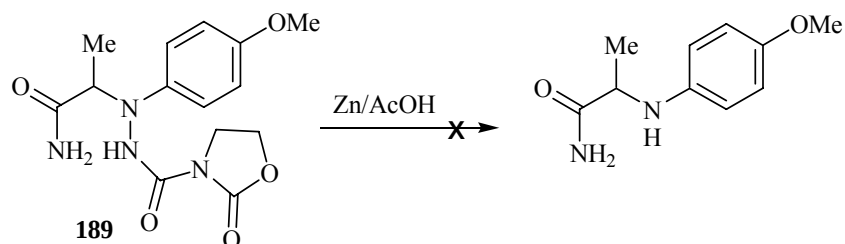


schéma 171

### 3.3 Hydrogénolyse catalysée au Ni de Raney

Une autre méthode utilisée pour le clivage de lien N-N est l'hydrogénolyse catalysée au Ni de Raney. Dans le schéma 172, nous avons illustré deux exemples d'utilisation de l'hydrogénation au nickel de Raney. Dans le premier exemple, il intervient dans l'hydrogénolyse quantitative d'une hydrazine secondaire d'un indole.<sup>251</sup> Dans le second cas, le clivage se fait sur un hydrazide.<sup>252</sup>

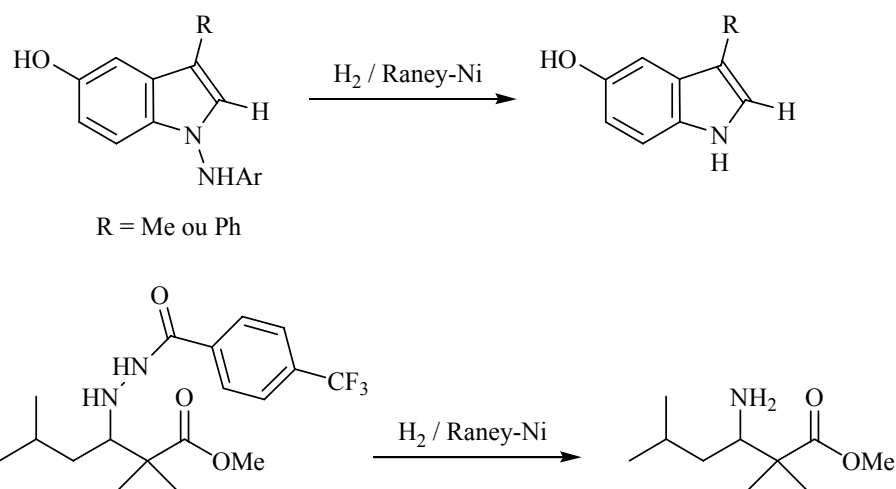


schéma 172

La réaction de clivage du lien N-N de l'adduit **190** au moyen d'une hydrogénolyse en présence de nickel de Raney dans le méthanol, et à une pression de 50 psi pendant 24 heures,

s'est soldée par un échec : l'adduit **190** a été récupéré de manière quantitative. L'utilisation d'une pression beaucoup plus élevée, ainsi que d'un léger chauffage, aurait peut-être permis la réaction.

## 4 Essai de substitution nucléophile sur le composé **190**

### 4.1 Résultats

Nous avons tenté d'introduire différents types de substituants sur l'atome d'azote N<sup>2</sup> de **190** (schéma 173). Tout d'abord, nous avons utilisé le chlorure de tosyl et de mésyle comme agent électrophile, en présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine. Malheureusement, les résultats ne furent pas concluants (schéma 173, tableau 22).

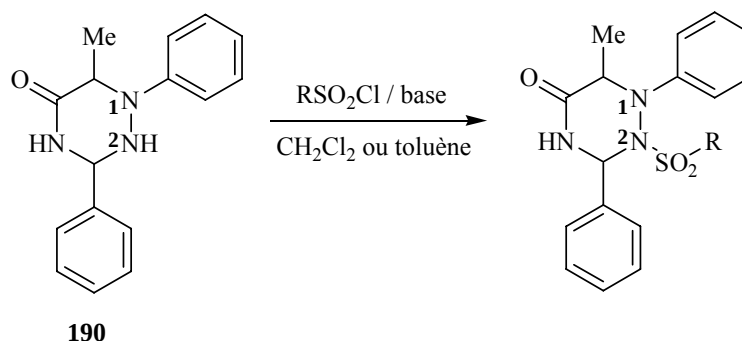


schéma 173

Tableau 22 : Substitutions nucléophiles sur N<sup>2</sup>

| entrée | R                                         | base              | conditions                  | résultats                        |
|--------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 1      | <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | pyridine          | t.a., 3 h<br>50°C, une nuit | produit de départ<br>dégradation |
| 2      | <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Et <sub>3</sub> N | t.a., 3 h<br>50°C, une nuit | produit de départ<br>dégradation |
| 3      | Me                                        | pyridine          | t.a., 3 h<br>50°C, une nuit | produit de départ<br>dégradation |
| 4      | Me                                        | Et <sub>3</sub> N | t.a., une nuit              | produit de départ                |

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, à température ambiante, le chlorure de tosyl ne réagit pas du tout avec l'adduit, que ce soit en présence de pyridine ou de triéthylamine. Si on augmente la température, après 3 heures de chauffage, le produit de départ est toujours bien présent et au bout d'une nuit, le milieu réactionnel est complètement dégradé. Si le produit désiré se forme, il semble qu'il se dégrade directement à cette température. De plus, la présence de la base dans le milieu réactionnel chaud peut provoquer des dégradations de l'adduit **190**.

Nous avons dès lors utilisé un agent électrophile encore plus réactif, à savoir le phénylisothiocyanate. Celui-ci a été mis en réaction avec l'adduit **190** dans le

dichlorométhane à température ambiante pendant plusieurs heures. Même après une nuit à 50°C, il n'y a aucune réaction. Le produit de départ est intact.

## 5 Conclusion du chapitre

---

Les 1,2,4-triazinones se sont avérées difficiles à manipuler. Elles sont cependant relativement stables en milieu acide, puisqu'il a été nécessaire de chauffer pendant plusieurs heures pour que l'hydrolyse se réalise.

Les tentatives d'hydrolyse suivie d'une cyclisation en présence d'un agent de couplage comme la dicyclohexylcarbodiimide (DCC), ainsi que de clivage du groupement *para*-méthoxyphényle par le CAN, ne se sont pas montrées concluantes. L'hydrolyse réductrice de la liaison N-N au moyen du  $\text{Mo(CO)}_6$  ou à l'aide du Zn dans l'acide acétique a également échoué.