

Chapitre 1 : La réaction d'hétéro-Diels-Alder des 2-azadiènes

1 La réaction d'hétéro-Diels-Alder : généralités¹

Depuis sa découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder², la réaction de cycloaddition [4+2] d'un diène conjugué avec une oléfine est devenue une des pierres d'angle de la chimie organique. Formellement, la réaction de Diels-Alder est l'addition d'un diène-1,3 et d'un diénophile pour donner un cycle à six chaînons, avec une ou deux doubles liaisons suivant le type de diénophile utilisé (schéma 1).³ Il est admis que la réaction se fait par un mécanisme concerté impliquant la formation des deux liaisons simples carbone-carbone au cours d'une seule et même étape. Par un choix approprié des substituants du diène et du diénophile, on peut accélérer la réaction et contrôler la substitution du cycle.

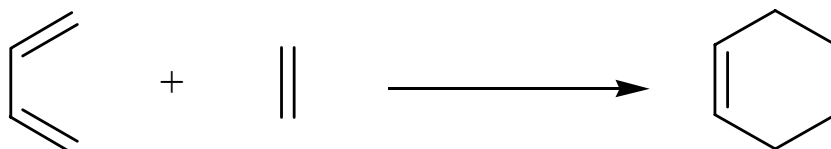


schéma 1

La réaction de Diels-Alder est caractérisée par de hautes **régiosélectivité**, **cis-stéréospécificité** et **stéréosélectivité endo/exo**, ce qui en fait une réaction tout à fait hors du commun. La théorie des orbitales moléculaires frontières permet de prédire avec une grande fiabilité la régiochimie des réactions de cycloaddition entre diènes et diénophiles.⁴⁻¹¹

Les travaux réalisés en **version intramoléculaire** et la mise au point de méthodes efficaces de préparation de partenaires énophiles hautement fonctionnalisés ont considérablement élargi le champ d'application de cette réaction. La variante intramoléculaire¹² permet d'accéder à des systèmes polycycliques de stéréochimie complexe et est fréquemment utilisée pour la synthèse de produits naturels. Ainsi, la synthèse totale d'une molécule comme l'acide ($\pm$)-gibberelique, décrite par Corey^{13,14}, utilise deux étapes clés faisant intervenir une cycloaddition [4+2] (schéma 2).

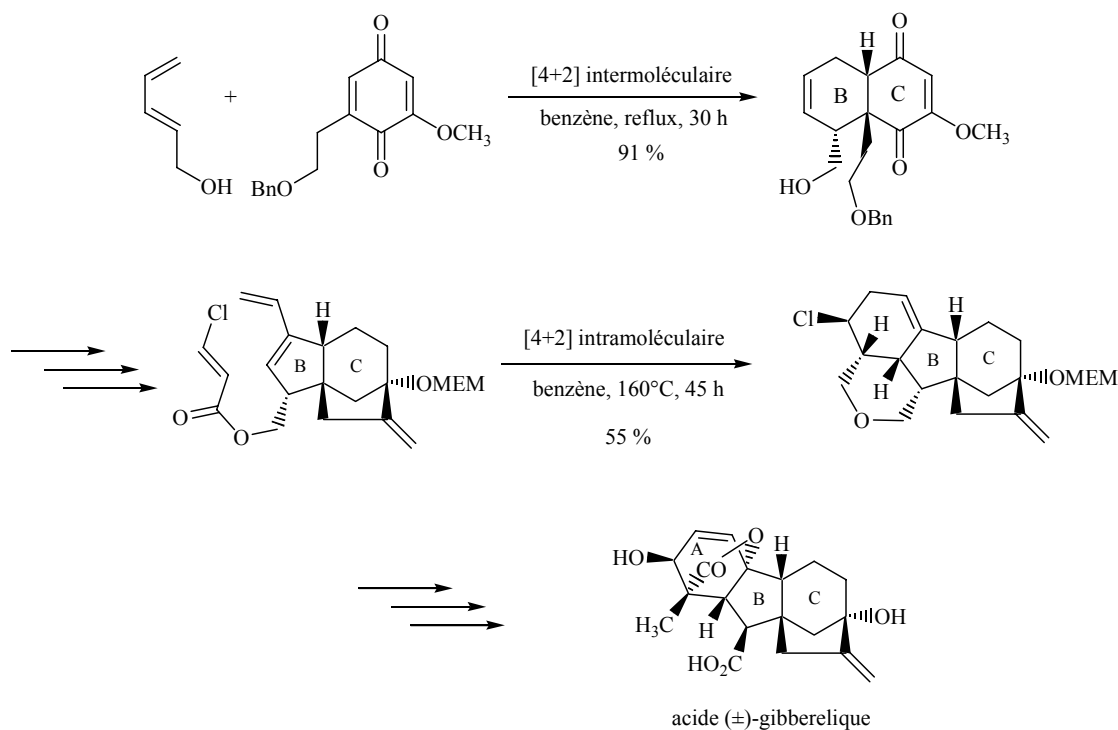


schéma 2

La réaction de Diels-Alder permet également d'accéder à des composés énantiomériquement purs comme, par exemple, la (+)-19-nordéoxycortistérone¹⁵, un stéroïde doué d'intéressantes propriétés biologiques (schéma 3). Cette molécule est obtenue par réaction de cycloaddition intramoléculaire au départ d'un composé énantiomériquement pur.

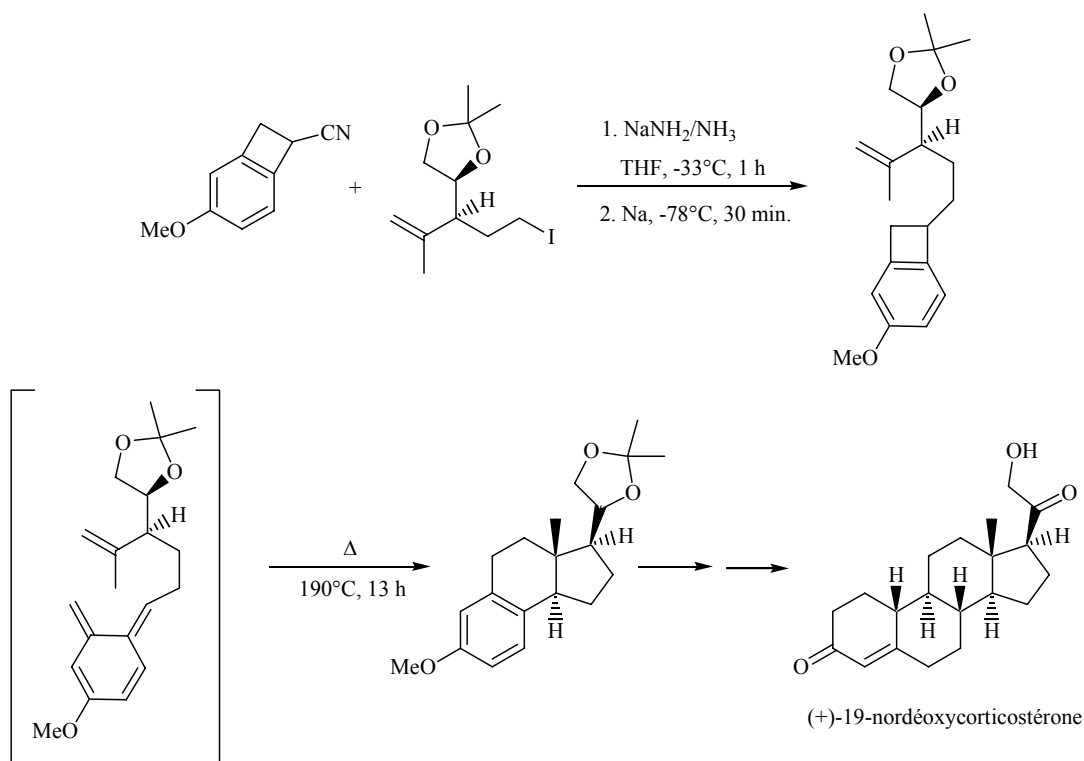


schéma 3

Lors de la réaction de cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile, deux liaisons σ carbone-carbone sont formées. Dès lors, la réaction de **Diels-Alder asymétrique** permet la création de quatre centres chiraux contigus en une seule étape. Le contrôle de la configuration absolue peut être réalisé soit au moyen d'un auxiliaire chiral sur le diène, le diénophile ou les deux, soit à l'aide d'un catalyseur chiral¹⁶ et de substrats prochiraux^{17, 12, 16-21}. Ces deux possibilités sont illustrées dans le schéma 4 : issus d'alcools secondaires chiraux, les 1-alkoxybutadiènes synthétisés par Breitmaier *et al.*^{22,23} induisent d'excellentes diastéréosélectivités faciales pour la réaction de cycloaddition avec l'anhydride maléique. Le composé bicyclique correspondant est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 99 %. Les auteurs interprètent cet excellent résultat en termes d'interactions (π - π stacking) entre le groupement aromatique de l'auxiliaire chiral et le système 1,3-butadiénique (équ. 1). David A. Evans²⁴ a, quant à lui, décrit la réaction de Diels-Alder énantiosélective du cyclopentadiène avec l'acryloyl-2-oxazolidinone, catalysée par le complexe catalytique Cuivre(II)/(*S,S*)-*tert*-Butyl-Bis(oxazoline) chiral (équ. 2). Le cycloadduit est obtenu avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités. Depuis, de nombreuses améliorations ont été apportées, comme par exemple, l'utilisation de catalyseurs chiraux supportés et donc facilement recyclables.²⁵⁻²⁷

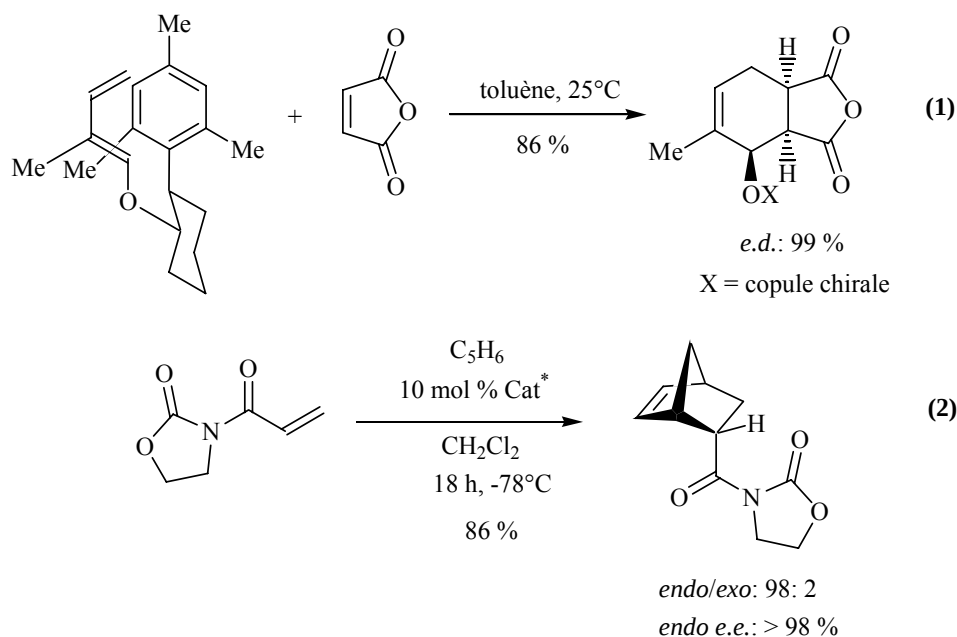


schéma 4

La réaction d'**hétéro-Diels-Alder**^{1,28,29} est une réaction de cycloaddition où au moins un hétéroatome est présent dans le motif réactif de l'un des partenaires. Elle constitue une méthode de choix pour la synthèse régio- et stéréosélective d'hétérocycles à six chaînons.²⁹ L'incorporation des hétéroatomes peut se faire soit au niveau du diène, soit au niveau du diénophile, soit au niveau des deux partenaires simultanément. La synthèse de l'ivermectine³⁰ illustre l'utilisation d'un aldéhyde comme hétérodiénophile (schéma 5).

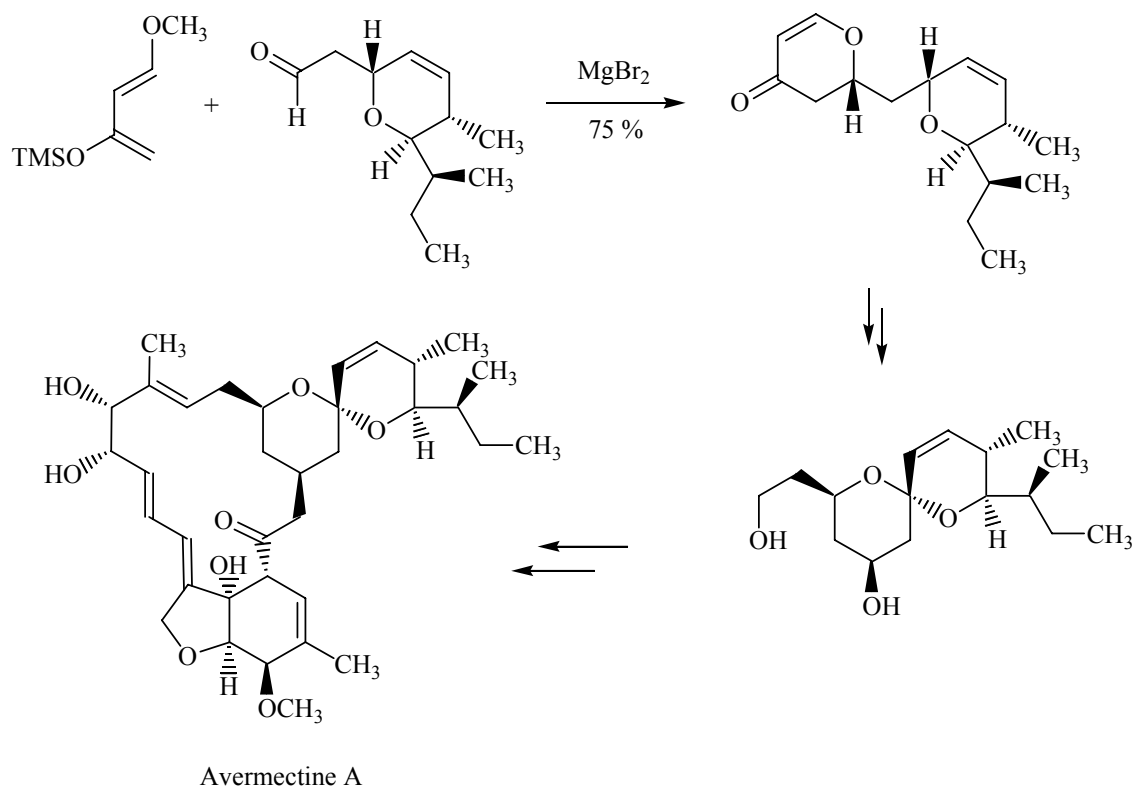


schéma 5

Les hétérodiènes ont été abondamment utilisés pour la préparation de systèmes hétérocycliques. Par exemple, les 1-oxa-1,3-butadiènes ont été fréquemment utilisés pour la synthèse d'alcaloïdes et de composés naturels. Dans cette version intramoléculaire de la réaction d'hétéro-Diels-Alder, l'assistance entropique compense le manque de réactivité des partenaires (schéma 6).³¹

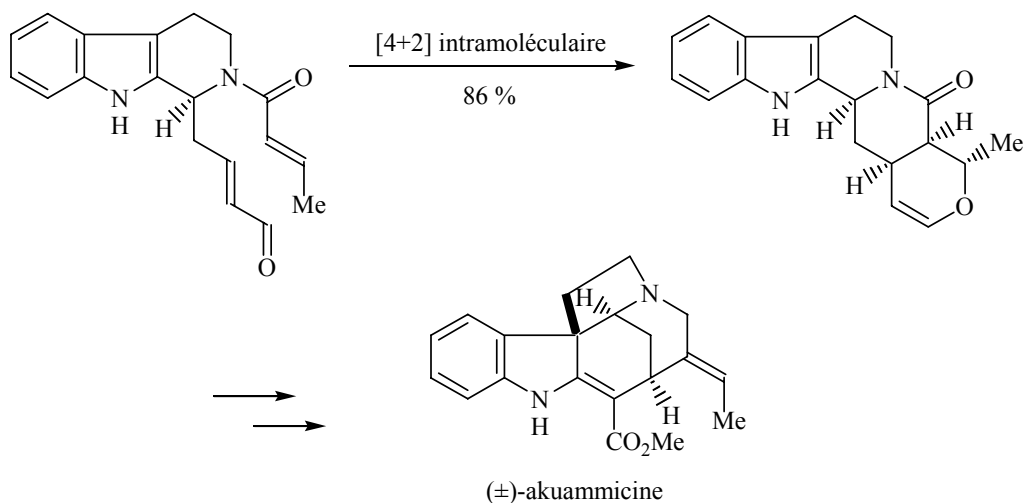


schéma 6

2 Les azadiènes

2.1 Classification

Dans ce chapitre ainsi que dans le suivant, nous nous focaliserons sur des diènes comportant un atome d'azote.³²⁻³⁴ Depuis de nombreuses années, la synthèse et l'évaluation systématique de ces réactifs occupent une place privilégiée dans les programmes de recherche développés au laboratoire. On peut distinguer deux classes d'azadiènes suivant la position de l'atome d'azote dans le système conjugué (figure 1).

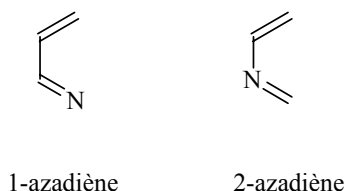


figure 1

2.2 Les 1-azadiènes

La figure 2 représente les 1-azadiènes les plus documentés. Boger *et al.*^{35,36} ont illustré le comportement énoophile des (*N*-sulfonyl)imines α,β -insaturées face à des oléfines nucléophiles. Thermiquement ou sous haute pression, ces azadiènes fournissent des dérivés de tétrahydropyridines avec une forte sélectivité *endo* et de bons rendements. Les cycloadduits fonctionnalisés qui en résultent, constituent des intermédiaires intéressants pour la synthèse de produits naturels.³⁷

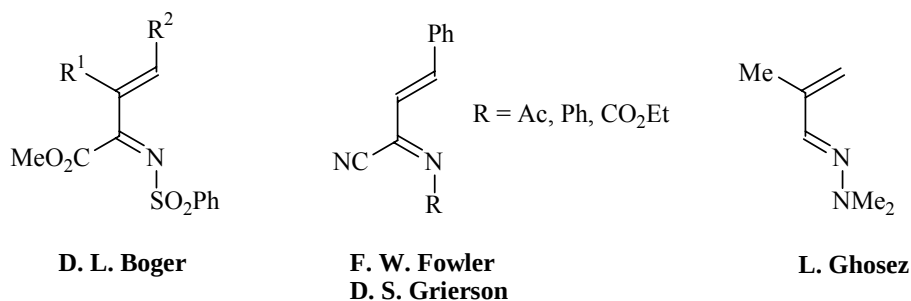


figure 2

Fowler et Grierson³⁸⁻⁴² ont mis en évidence le comportement remarquable des 2-cyano-1-azadiènes. La présence du groupement cyano accentue leur réactivité vis-à-vis de diénophiles nucléophiles. Dans certains cas, ils réagissent même avec des partenaires électrophiles (schéma 7).⁴³

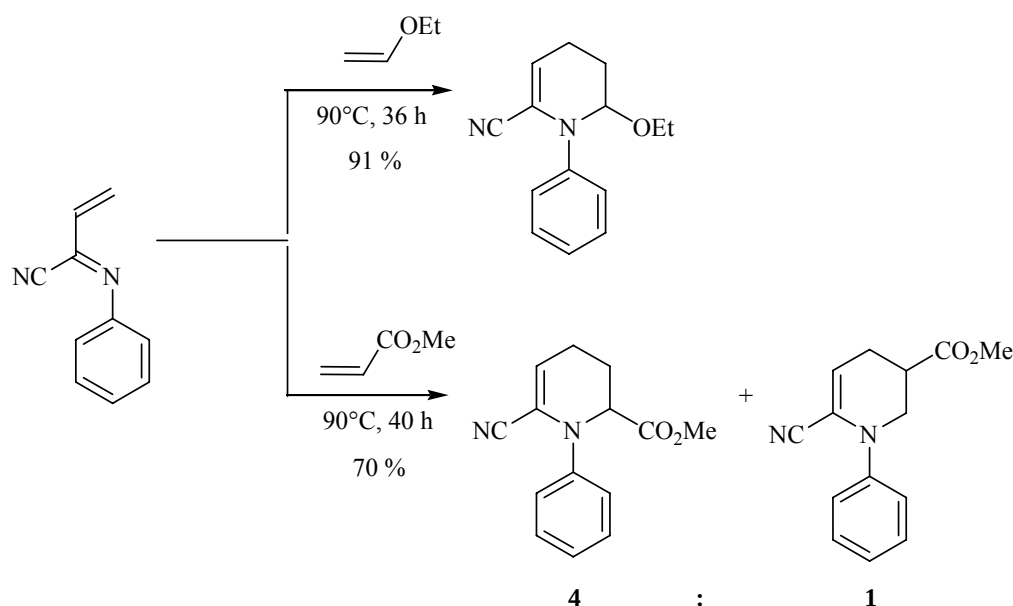


schéma 7

Notre laboratoire a également apporté une contribution importante dans ce domaine, en décrivant des 1-azadiènes porteurs d'un groupement amine sur l'azote hybridé sp^2 des vinylimines (figure 2). La présence de ce groupement renverse la polarité naturelle du système π et confère donc un caractère nucléophile au système conjugué des hydrazones α,β -éthyléniques. Ces azadiènes réagissent ainsi avec une large gamme de diénophiles électrophiles (schéma 8).⁴⁴⁻⁴⁷

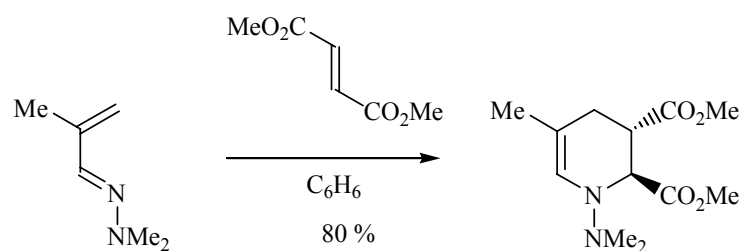


schéma 8

2.3 Les 2-azadiènes^{18,48} : introduction

2.3.1 Généralités

Bien que de nombreuses structures aient déjà été décrites dans la littérature ancienne⁴⁹⁻⁵², elles n'avaient jamais été exploitées pour leurs capacités en tant que diènes pour la réaction de Diels-Alder (figure 3).

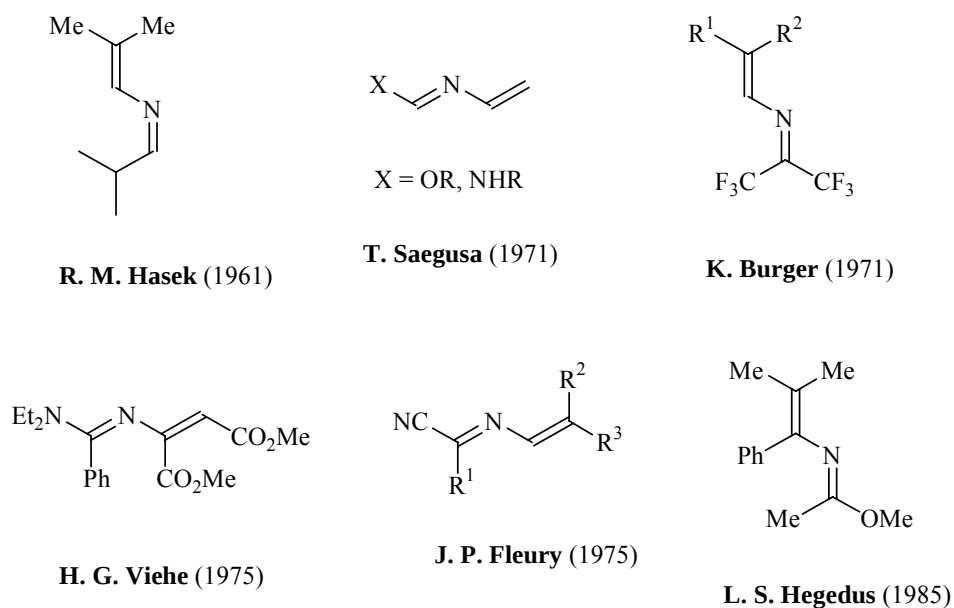


figure 3

Par contre, la figure 4 représente des 2-azadiènes qui se sont avérés être d'excellents réactifs pour la réaction d'hétéro-Diels-Alder, lorsqu'ils ont été opposés à divers diénophiles pauvres ou riches en électrons.

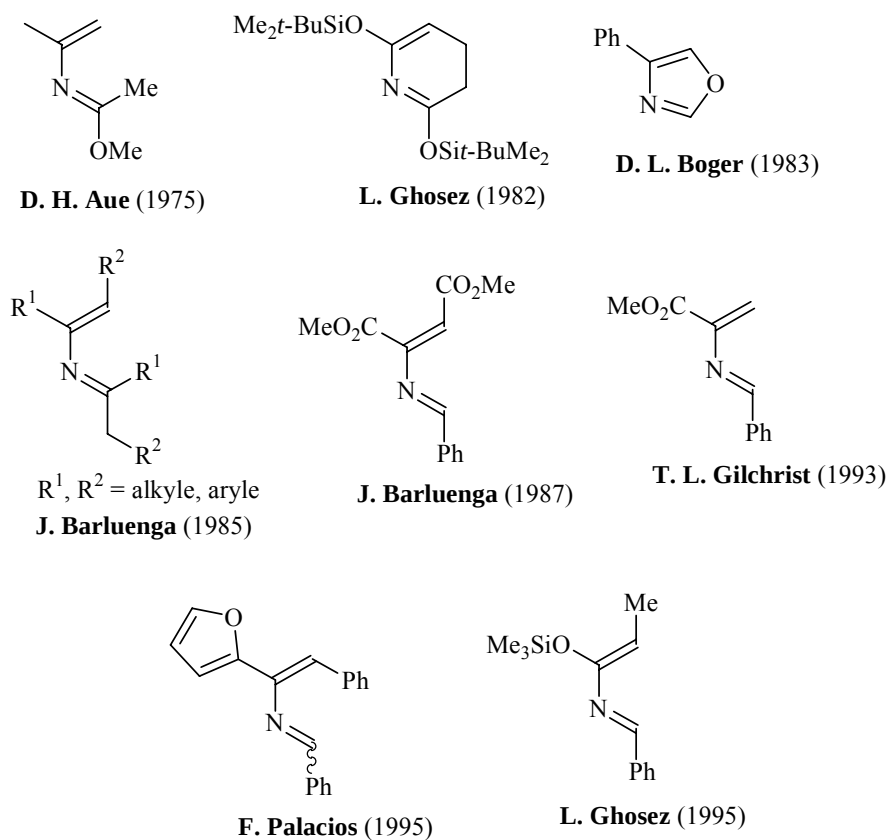


figure 5

Un système diénique conjugué contenant un atome d'azote en position 2 est un système π électrophile apte à donner des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Toutefois, cette réactivité naturelle peut être renversée par l'introduction de substituants électrodonneurs. La grande majorité des 2-azadiènes utilisés en synthèse appartiennent à cette classe.

2.3.2 Les 2-azadiènes en réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse

Les groupes de Povarov⁵³⁻⁵⁵ et de Orahovats⁵⁶ ont montré, au travers de l'étude des réactions de cycloaddition de dérivés d'anilines, que les 2-azadiènes activés par un acide de Lewis réagissent avec les diénophiles nucléophiles (schéma 9).

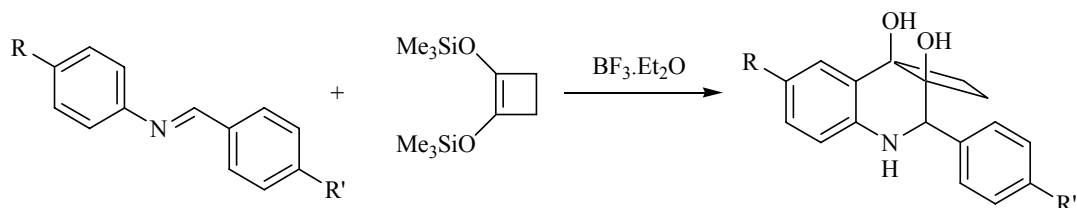


schéma 9

Le groupe de Mariano a montré que l'azadiène **1**, complexé par l'étherate du fluorure de bore, réagit en réaction de Diels-Alder à température ambiante avec une série de diénophiles tels que des éthers d'énols, des énamines, des esters acétyléniques, ou même des oléfines simples (schéma 10).⁵⁷ Il est à noter que le trifluoroétherate de bore est utilisé en quantité équivalente par rapport à l'azadiène.

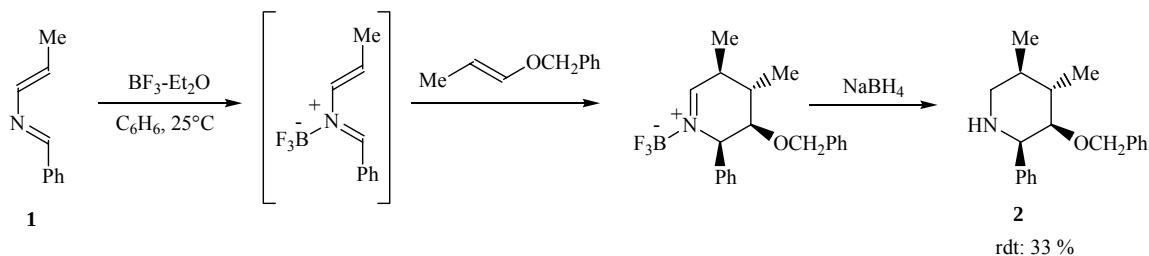


schéma 10

L'azadiène **3**, substitué par trois groupements électrocapteurs réagit avec le 1-triméthylsilyloxy-1-phényléthylène en présence de perchlorate de lithium dans l'éther pour donner la tétrahydropyridine **4**. Le traitement de **4** avec le fluorure de tétrabutylammonium fournit la pyridine **5** correspondante (schéma 11).⁵⁸

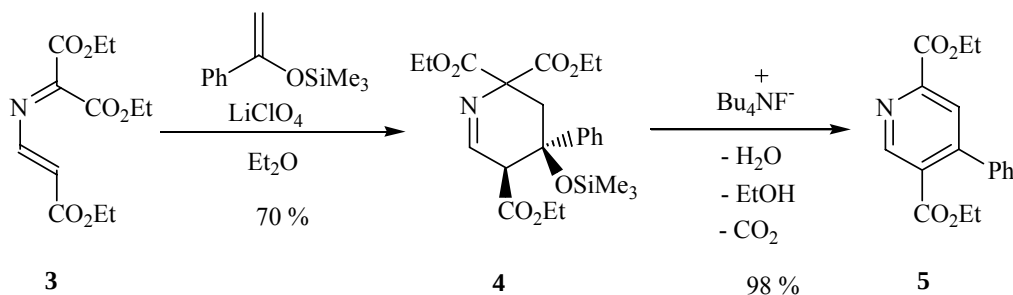


schéma 11

Palacios *et al.* ont exploité les réactions d'hétéro-Diels-Alder de 2-azadiènes polysubstitués avec le *trans*-cyclooctène et le *cis/trans*-cyclooctadiène. Aucune réaction n'est cependant observée avec des oléfines ayant une tension cyclique moins forte (schéma 12).^{59,60}

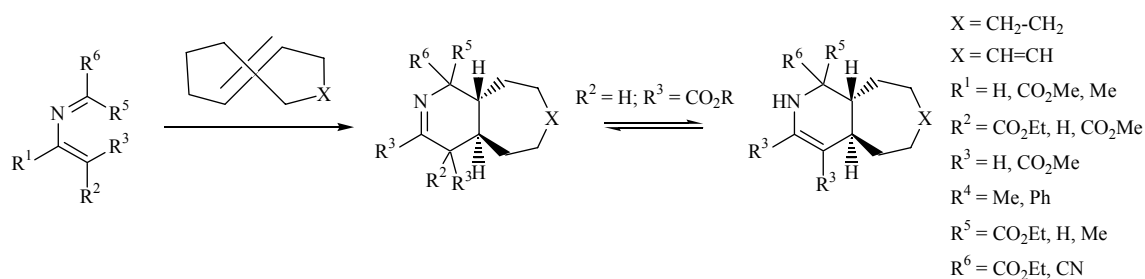


schéma12

Les réactions de cycloaddition de 2-azadiènes déficients en électrons avec des énamines, donnent accès à la construction d'hétérocycles à six chaînons fonctionnalisés comme des pyridines, des dihydropyridines et des pyridines bicycliques. Palacios a observé la formation de la pyridine substituée **6** par réaction de cycloaddition [4+2] du 2-azadiène **7** avec la morpholinocyclopenténone (schéma 13).⁶¹

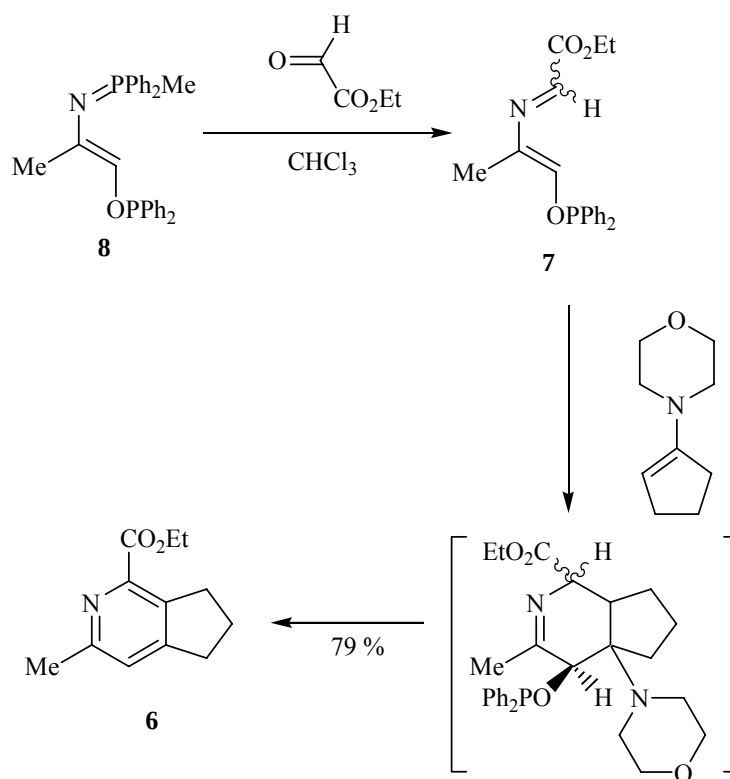


schéma 13

De la même manière, il a décrit la préparation de dérivés pyridiniques *via* la dimérisation de 2-azadiènes électroniquement neutres, ainsi que leur réaction avec des énamines et des β -énamino esters.⁶² La réaction du 2-azadiène **9** avec le β -énamino ester **10** fournit de manière régiosélective la pyridine tétrasubstituée **11** correspondante avec 53 % de rendement (schéma 14). En fait, la formation de ce produit peut être expliquée par la réaction de cycloaddition [4+2] entre **9** et **10**, suivi d'une aromatisation de la 1,2-dihydropyridine intermédiaire par oxydation. De la même manière, les auteurs obtiennent des tétrahydroisoquinolines **12** par réaction de l'azadiène avec la *N*-(cyclohex-1-ényl)-pyrrolidine.

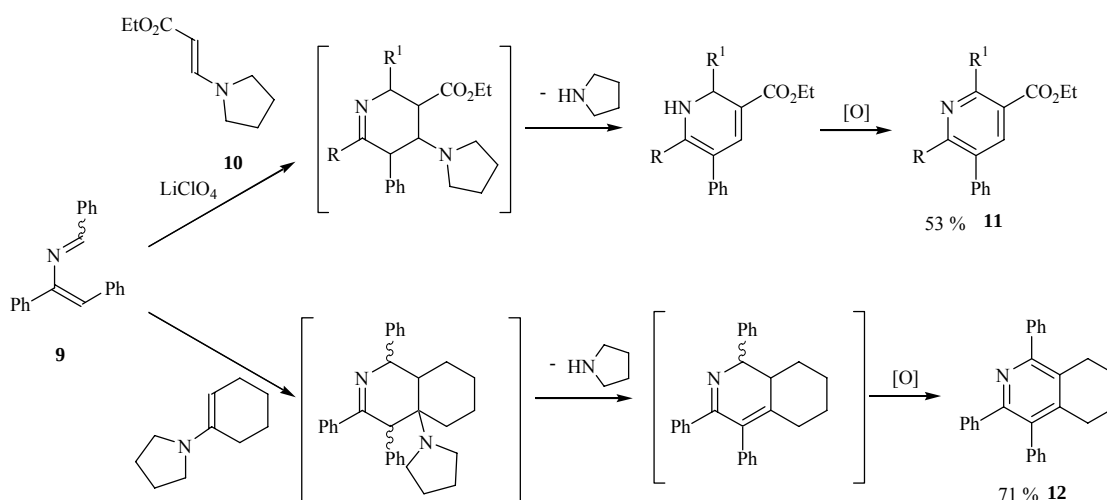


schéma 14

Il est également important de citer les travaux de Gilchrist *et al.*, qui ont décrit des réactions de cycloaddition hautement régiosélectives d'énamines avec des 2-azadiènes (schéma 15).⁶³⁻⁶⁶

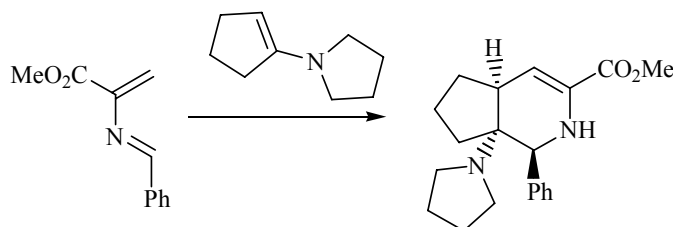


schéma 15

Moody *et al.*⁶⁷ ont proposé une nouvelle voie pour la synthèse du noyau 2,3-dithiazolypyridinique des antibiotiques thiopeptidiques, une classe de peptides cycliques contenant du soufre. Après une étude sur des modèles, la réaction a été étendue à l'alkoxy azadiène **13** substitué par un groupe thiazole avec le diénophile **14** pour donner la 2,3-dithiazolypyridine avec 64 % de rendement (schéma 16).

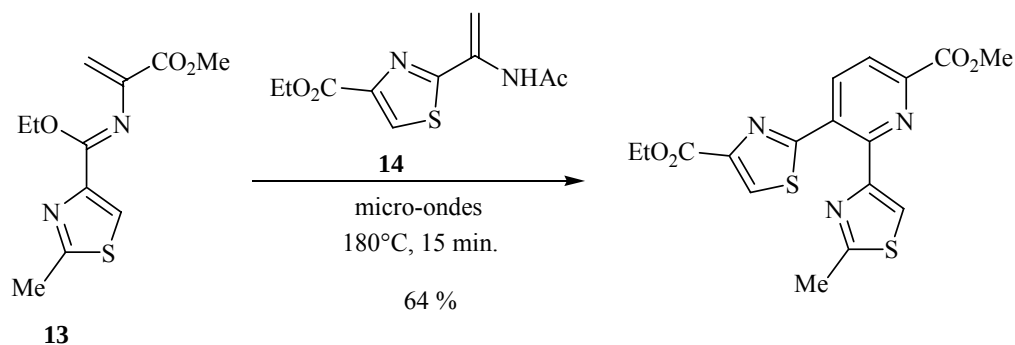


schéma 16

Nicolaou et ses collaborateurs ont également fait usage de ce type d'azadiène pour la synthèse du fragment déhydropipéridine du macrocycle thioestrepton. Il s'agit d'une réaction d'hétéro-Diels-Alder entre le système azadiénique d'une molécule et l'oléfine d'une deuxième molécule identique (schéma 17).⁶⁸

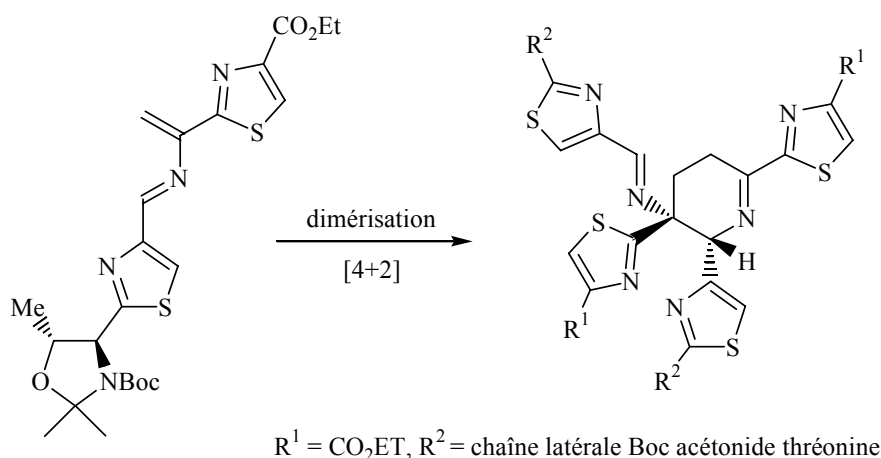


schéma 17

Des 2-azadiènes neutres, ne portant pas de substituants électrophiles, réagissent en réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire avec des oléfines non activées. Heathcock *et al.*⁶⁹ ont utilisé cette méthode pour la synthèse d'alcaloïdes *Daphniphyllum*, une classe de produits naturels polycycliques (schéma 18). Cette réaction se déroule à température ambiante. Par contre, si le groupe méthyle du diénophile est remplacé par un hydrogène, un chauffage à 80°C est nécessaire pour obtenir le cycloadduit.

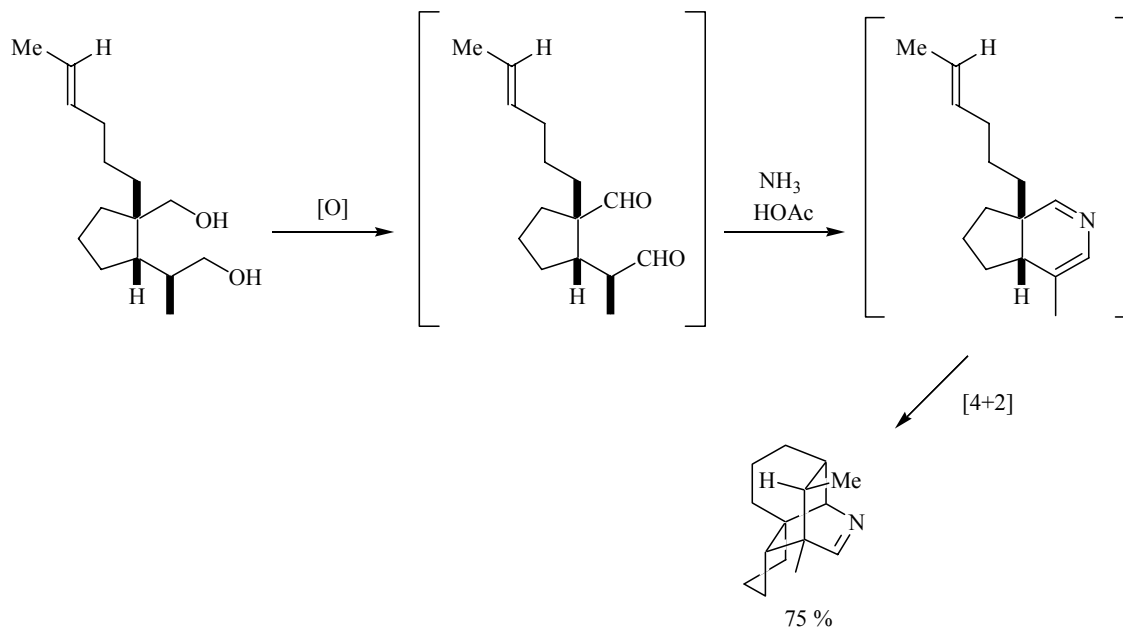


schéma 18

Palacios *et al.*⁷⁰ ont décrit une nouvelle stratégie pour la préparation de composés polyhétérocycliques **15**, qui repose sur la réaction d'aza-Diels-Alder intramoléculaire de 2-azadiènes **16a** et **b**. Ces 2-azadiènes ont été synthétisés par une réaction d'aza-Wittig entre le phosphazène *N*-vinylique **17** et un 2-alkoxybenzaldéhyde **18** adéquat (schéma 19).

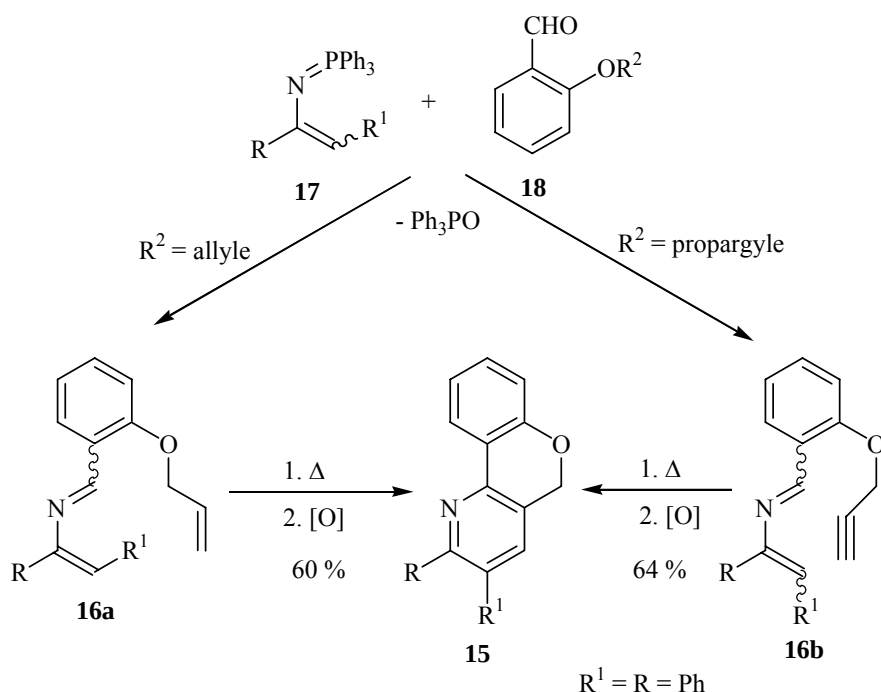


schéma 19

2.3.3 Les 2-azadiènes en réaction de Diels-Alder à demande électronique normale

2.3.3.1 Les 2-azadiènes hétéroaromatiques

Certains dérivés hétéroaromatiques, comme les oxazoles et les pyridines, incorporent un motif 2-azadiénique. Ceux-ci ont été exploités pour la réaction de Diels-Alder (schéma 20).⁷¹

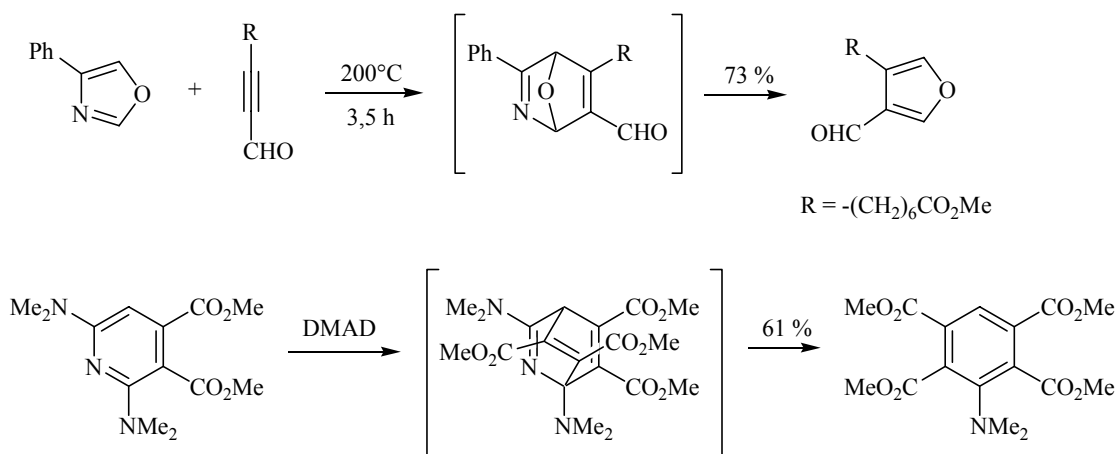


schéma 20

2.3.3.2 Les 2-azadiènes non-activés

Les 2-azadiènes repris sous cette appellation, sont des diènes ne portant pas de groupements électrodonneurs.

Le groupe de Barluenga a joué un rôle très important dans le développement et les applications de cette classe de 2-azadiènes.⁷² Par exemple, les 2-azadiènes **19**, obtenus par dimérisation d'imines, réagissent avec différents diénophiles électrophiles pour donner différents types d'hétérocycles (schéma 21).⁷³⁻⁷⁸ Entre autre, la réaction de cycloaddition [4+2] entre les azadiènes et des aldéhydes fournit des 1,3-oxazines, précurseurs des 1,3-

aminoalcools.⁷⁹ Ces observations sont en contraste avec d'anciennes affirmations rapportant que les 2-azadiènes doivent être activés avec des substituants électrodonneurs pour réagir avec des diénophiles pauvres en électrons.^{57,71,80,81}

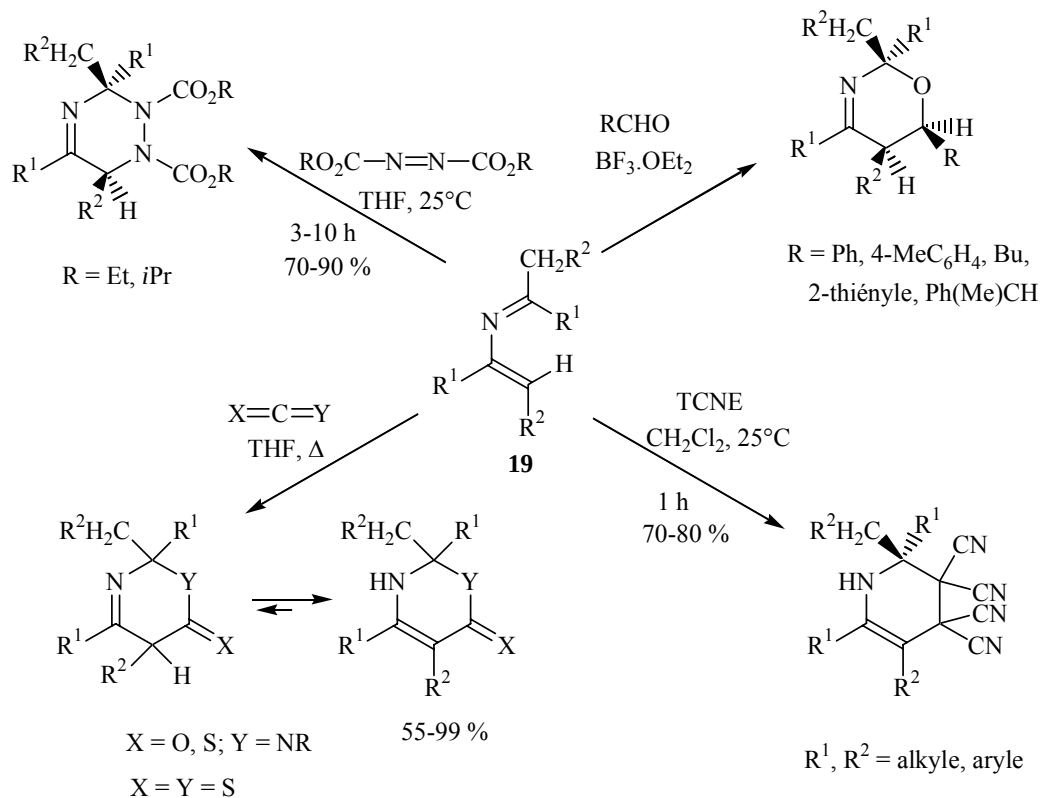


schéma 21

2.3.3.3 Les 2-azadiènes substitués par des groupements électrodonneurs

Le groupe de Aue a découvert que la 2-méthoxy-1-azétine **20** se réarrange en l'iminoéther insaturé **21** correspondant après 8 heures de pyrolyse à 200°C . L'addition d'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD) sur ce 2-azadiène porteur d'un groupe électrodonneur, fournit la pyridine **22** après élimination de méthanol (schéma 22).⁸²

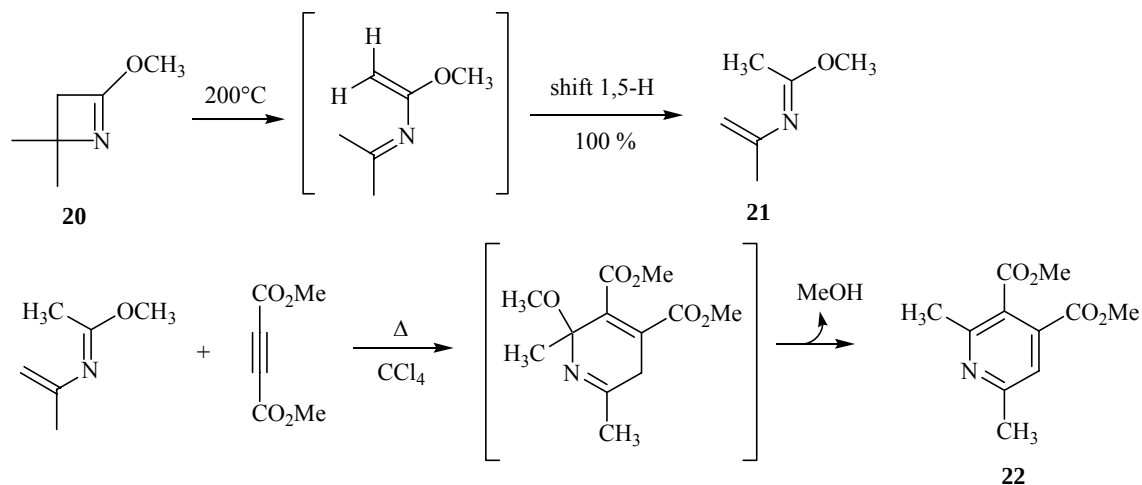


schéma 22

Dans notre laboratoire, A. Demoulin et L. Ghosez ont montré que le 2-azadiène **23** ne réagit pas avec le propiolate de méthyle en réaction de Diels-Alder, mais fournit un mélange de produits non identifiés (éq. 1, schéma 23).⁸³⁻⁸⁶ De même, Worley *et al.*⁸¹ n'ont observé aucun cycloadduit pour la réaction de l'azadiène **24** avec l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (éq. 2, schéma 23).

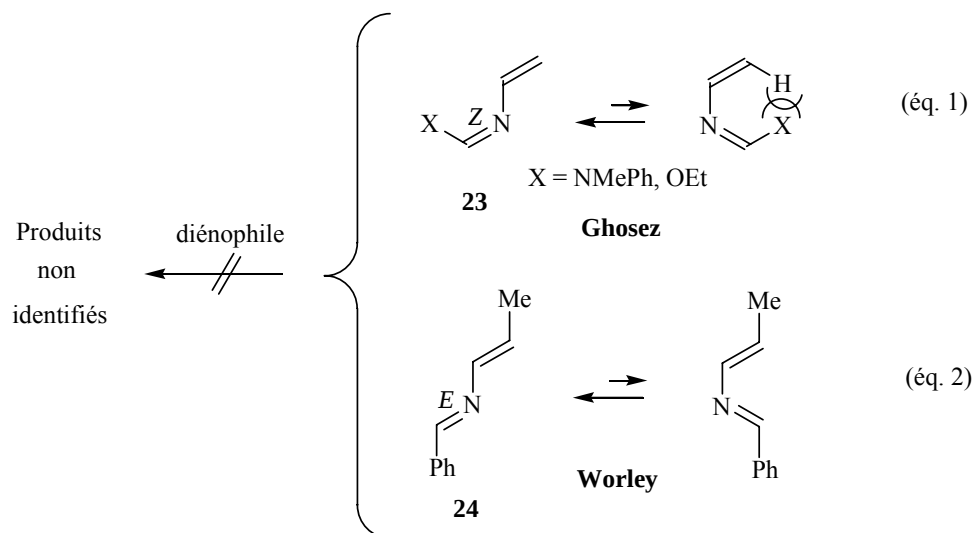


schéma 23

Suite à ces observations, le 2-azadiène **25**, substitué par un groupement amino en position 1 et existant principalement sous sa forme *s-cis*, a été mis en réaction avec le propiolate d'éthyle dans l'acétonitrile à 60°C, pour donner, après aromatisation spontanée, la pyridine **26** avec 50 % de rendement. Par contre, aucune réaction n'est observée lorsque le propiolate d'éthyle est opposé, dans différentes conditions, au diène **27**, dont la population de conformères *s-cis* est quasi inexistante (schéma 24).

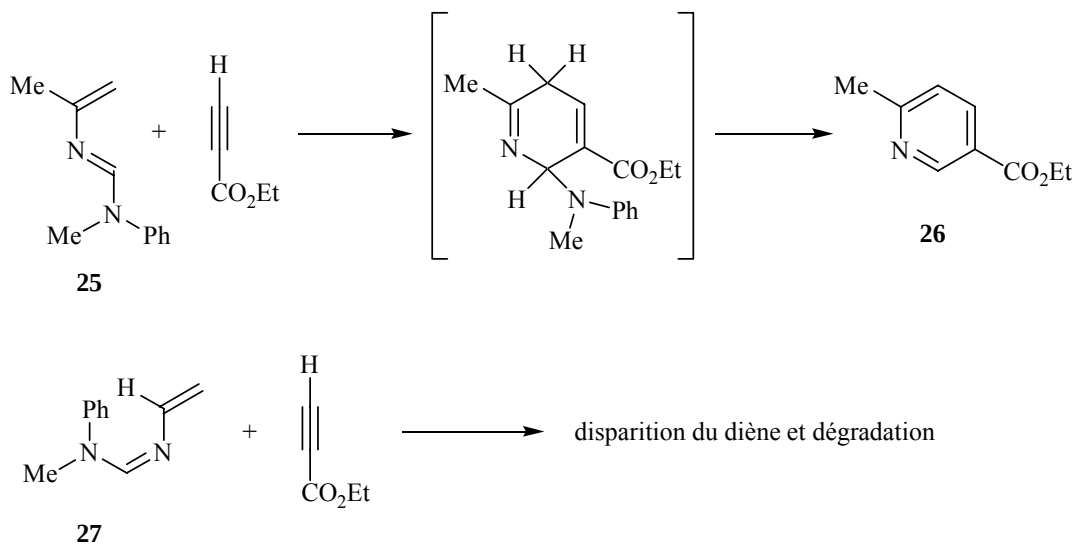
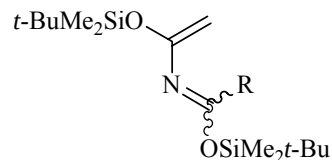


schéma 24

Des impératifs structuraux sont donc requis pour que les 2-azadiènes nucléophiles soient de bons énoles. Il est nécessaire de placer un substituant en position 3 du diène pour favoriser

la conformation *cis* de ce dernier.⁸⁵ De plus, la présence d'un groupement trialkylsilyloxy en position 3 augmente la réactivité du système π ⁸⁷ et permet l'introduction d'une fonction lactame masquée. La présence d'un autre groupement électrodonneur en position 1 de **28**, confère au diène une réactivité encore plus élevée vis-à-vis des diénophiles électrophiles (figure 6).



R = H, CH₃

28

figure 6

Dans le chapitre suivant, nous donnerons une description détaillée des 3-trialkylsilyloxy-2-azadiènes répondant à ces critères structuraux (figure 7). Au terme de ce deuxième chapitre, nous décrirons l'objet de notre travail.

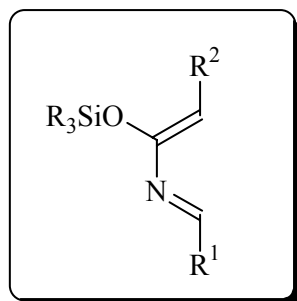


figure 7