Chapitre 10 : Réactions de cycloaddition [4+2] des diénophiles azo avec les 2-azadiènes

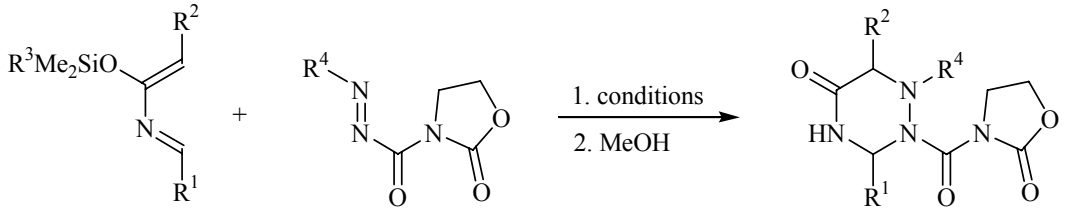
1 Introduction

Ce chapitre est consacré à l'étude de la réaction d'hétéro-Diels-Alder entre les 2-azadiènes et les composés azo. Ces cycloadditions devraient conduire à des structures originales, de type 1,2,4-triazinones. L'utilisation des réactions catalytiques asymétriques correspondantes nous permettrait d'obtenir ces hétérocycles azotés énantiomériquement purs. Ces adduits pourraient constituer un source intéressante d'acides α-aminés et α-hydrazinés.

2 Réactions de cycloaddition thermiques en série racémique

2.1 Résultats

La préparation des 2-azadiènes utilisés a été décrite en détail dans le chapitre 4. Les résultats des réactions d'hétéro-Diels-Alder en version racémique ont été rassemblés dans le schéma 152 et le tableau 19.



29a, R^1 = O*i*-Pr, R^2 = Me
33a, R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me
33b, R^1 = Ph, R^2 = Me
33c, R^1 = *p*-$NO_2C_6H_4$, R^2 = Me

168a, R^4 = Ph
168c, R^4 = *t*-Bu
168d, R^4 = CO_2Et
168f, R^4 = *p*-$MeOC_6H_4$

schéma 152

Tableau 19 : Réactions de cycloaddition thermiques en version racémique

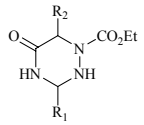
entrée	R^1	R^2	R^3	R^4	éq. 2-aza	conditions	Produit, rdt[a] (%)
1	O*i*-Pr	Me	*t*-Bu	Ph	1,2	CH_3CN, t.a., 3 j	**179**, 56
2	O*i*-Pr	Me	*t*-Bu	Ph	2	CH_2Cl_2, t.a., 2 h	**179**, 97
3	O*i*-Pr	Me	*t*-Bu	*p*-$MeOC_6H_4$	2	CH_2Cl_2, t.a., 20 h	**180**, 94
4	Ph	Me	Me	Ph	1,5	CH_2Cl_2, t.a., 15 h	**181**, 96
5	Ph	Me	Me	Ph	3	CH_2Cl_2, t.a., 15 h	**181**, quant.
6	Ph	Me	Me	Ph	3	CH_2Cl_2, reflux, 2 h	**181**, quant.

Tableau 19 (suite) : Réactions de cycloaddition thermiques en version racémique

entrée	R^1	R^2	R^3	R^4	éq. 2-aza	conditions	rdt[a] (%)
7	Ph	Me	Me	*p*-$MeOC_6H_4$	1,5	toluène, 80°C, 4 h	**182**, 40
8	Ph	Me	Me	*p*-$MeOC_6H_4$	2,7	toluène, 80°C, 4 h	**182**, 88
9	Ph	Me	Me	*p*-$MeOC_6H_4$	3	CH_2Cl_2, reflux, 3 h 20	**182**, 78
10	Ph	Me	Me	*p*-$MeOC_6H_4$	3	CH_2Cl_2, reflux, 17 h	**182**, quant.
11	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	Ph	1,5	CH_2Cl_2, t.a., 20 h	**183**, 39
12	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	Ph	2,5	CH_2Cl_2, reflux, 3 h	**183**, 93
13	Ph	Me	Me	CO_2Et	3	CH_2Cl_2, reflux, 1 h	**184**, 45 **185**[b], 38
14	Ph	Me	Me	Ph (diénophile carboné)	2	toluène, 80°C, 10 h	56

a : rendement après recristallisation ou chromatographie éclair

b :



185

On peut immédiatement constater que la réaction des 2-azadiènes avec les diénophiles azo est plus rapide qu'avec leurs équivalents carbonés, ceci pouvant être expliqué par la plus grande électrophilie des composés azo par rapport à leurs homologues carbonés. On peut, par exemple comparer la réactivité du diénophile azo **168a** à celle de son analogue carboné (entrées 4 et 14).

Les adduits résultant de la cycloaddition [4+2] ne sont pas isolés mais méthanolisés directement en lactame correspondant.

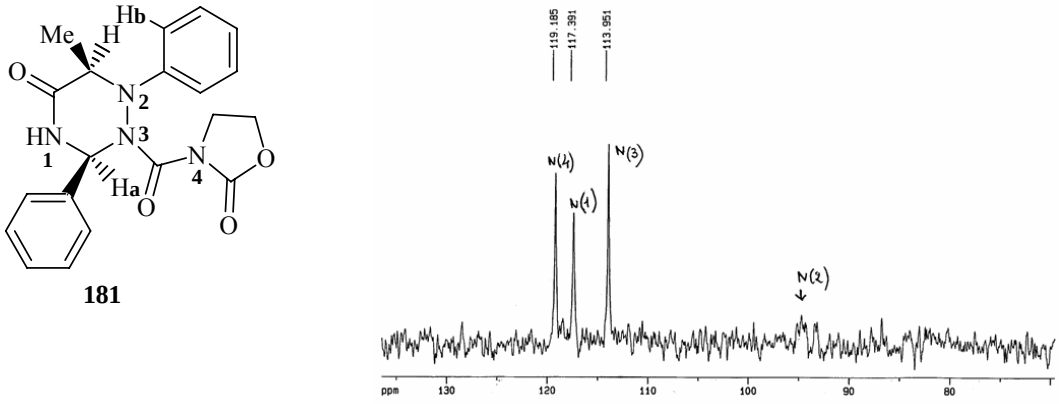
L'azadiène le plus réactif est le composé **29a** : son caractère nucléophile est augmenté par la présence d'un substituant isopropoxyle en position C^1. L'utilisation de deux équivalents d'azadiène a permis d'obtenir les cycloadduits **179** et **180** avec d'excellents rendements à température ambiante (entrées 2 et 3). L'azadiène **33b** porteur d'un phényle en position C^1 manifeste une réactivité nettement moins élevée. Les cycloadditions nécessitent donc des températures plus élevées ou des temps de réactions plus longs (entrées 4 à 6). Par contre, une diminution de la quantité d'azadiène engagée provoque une chute du rendement (entrée 7). Le diène **33c**, désactivé par la présence d'un substituant *para*-nitrophényle électrocapteur, nécessite également une température plus élevée. En effet, à température ambiante, le rendement atteint après 20 heures n'est que de 39 % (entrées 11 et 12).

Le composé azo dicarbonylé **168d** manifeste une réactivité exacerbée résultant de la présence des groupements électrocapteurs de part et d'autre de la double liaison N=N. Il semble que le cycloadduit obtenu au départ de ce diénophile soit moins stable : nous avons eu quelques problèmes pour le purifier (entrée 13). L'échantillon le plus propre que nous ayons pu obtenir contenait également le composé **185**, résultant du clivage du groupement acyloxazolidinone.

2.2 Analyses structurales

En spectroscopie IR, la bande d'absorption du lactame apparaît aux environs de 1670 cm^{-1}. Les deux bandes des fonctions carbonyles des imides sont observables entre 1700 et 1800 cm^{-1} (~1780 cm^{-1} pour le C=O de l'oxazolidinone, et ~1705 cm^{-1} pour le C=O de l'imide). Une bande NH apparaît vers 3300 cm^{-1}.

Les spectres ^1H RMN ^{13}C et RMN nous confirment les structures de nos cycloadduits. Notre curiosité nous a poussé à réaliser une expérience HMBC (RMN 2D corrélation longue distance $^{15}N/^1H$) sur le cycloadduit **181** (figure 36). Nous avons pu déterminer les corrélations proton/azote et, conjointement à l'aide d'une expérience ^{15}N RMN 1D, les déplacements chimiques des atomes d'azote de la molécule. Les trois atomes d'azote faisant partie d'une fonction amide se caractérisent par des signaux très nets à 114 (N^3), 117 (N^1) et 119 ppm (N^4). Un quatrième signal beaucoup moins net et plus déblindé, à 95 ppm est attribué à l'atome d'azote N^2 (figure 36). Dans le spectre en deux dimensions, nous pouvons observer le couplage ^1J de N^1 avec l'hydrogène qu'il porte, et le couplage ^3J de N^2 avec H_a. Les couplages ^3J de N^2 avec H_b et un hydrogène du méthyle sont également observables mais plus faiblement.



181

figure 36

2.3 Régiosélectivité des réactions de cycloaddition

Les calculs théoriques de Houk[102] concernant la détermination de l'énergie des orbitales moléculaires frontières ont montré que le 2-aza-1,3-butadiène est légèrement plus électrophile que le 1,3-butadiène (LUMO plus basse). Cependant, la substitution du 2-azadiène par des groupements électrodonneurs (comme il en est le plus souvent question parmi les 2-azadiènes étudiés) augmente considérablement le niveau de la HOMO, ce qui explique que ces azadiènes réagissent avec des diénophiles électrophiles. La régiosélectivité des réactions est donc principalement contrôlée par les substituants. La présence de groupements électrodonneurs en position C^1 et C^3 de l'azadiène, provoque une augmentation significative du coefficient orbitalaire de la HOMO en C^4, relativement à celui en C^1 (schéma 153) ; pour une raison de clareté, seuls les coefficients des carbones terminaux sont représentés.

Du côté du diénophile, le coefficient orbitalaire de la LUMO devant être plus gros sur l'azote substitué par R^4 (du au pouvoir attracteur de COX), la théorie des orbitales frontières (FMO) prédit l'obtention préférentielle du cycloadduit présentant le substituant COX en β (ortho) par rapport à R^1.

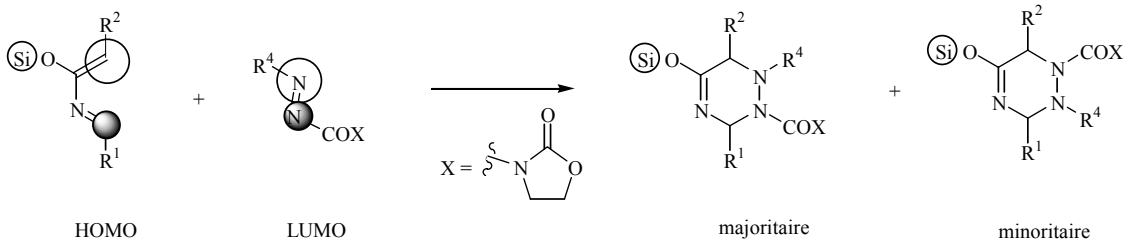
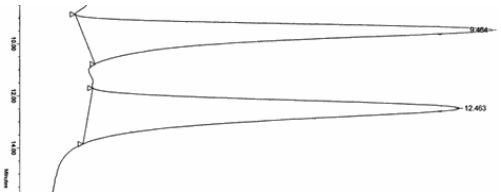


schéma 153

La régiochimie observée lors de nos cycloadditions (voir point 2.2.) est donc conforme à celle prédite par la théorie FMO.[9] On peut noter que cette régiochimie est également identique à celle rencontrée pour les cycloadditions avec les diénophiles carbonés de type acylimides.[98]

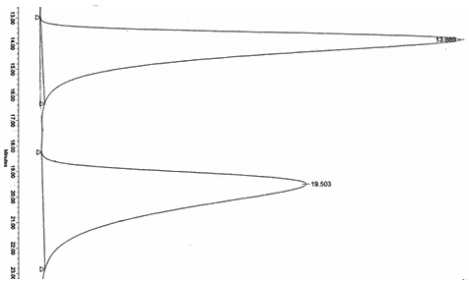
2.4 Analyse des mélanges racémiques par HPLC

Afin de pouvoir déterminer ultérieurement les excès énantiomériques des réactions asymétriques, il fallait mettre au point les conditions de séparation des différents énantiomères sur colonne chirale. Ceci a été réalisé sur chaque mélange racémique préparé par les cycloadditions que nous venons de décrire. Tous ces chromatogrammes sont assez semblables ; quelques exemples sont montrés dans la figure 37.



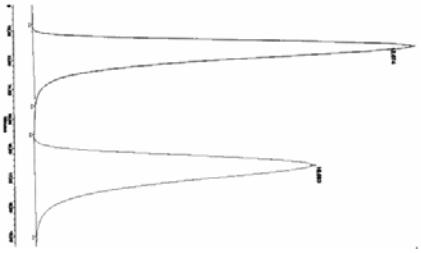
cycloadduit **183** racémique

éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **181** racémique

éluant : hexane/éthanol : 87/13,
flux : 2 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **182** racémique

éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.

figure 37

3 Réactions de cycloaddition [4+2] catalytiques asymétriques

3.1 Choix du catalyseur

Etant donné la grande tolérance manifestée par nos 2-azadiènes vis-à-vis du catalyseur d'Evans [Cu-(*S*,*S*)-*t*-Bu-box](OTf)$_2$ **124** de symétrie C_2[98,150], il nous a semblé logique de le tester également dans le cadre de cette étude. Comme dans le cas des diénophiles carbonés, au chapitre 6, une complexation bidentate peut être facilement imaginée entre le catalyseur chiral et le diénophile, de manière à obtenir le complexe chiral représenté dans la figure 38. Il ne fallait cependant pas oublier le fait que la complexation sur les deux groupes carbonyles aurait pu être contrariée par la présence des deux atomes d'azote.

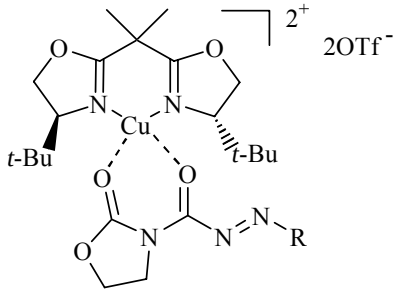


figure 38

3.2 Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons donc synthétisé le triflate de cuivre(II) comme décrit précédemment.[151] Le complexe de cuivre **124** est ensuite préparé en mélangeant le ligand (*S*,*S*)-*tert*-butylbisoxazoline **120** (12 mol%) avec le triflate de cuivre(II) (10 mol%) dans du dichlorométhane sec (préalablement traité à l'acide sulfurique) à température ambiante.[152] La réaction se déroule en présence de tamis moléculaire 4Å en poudre (à moins que la pesée n'ait été réalisée sous atmosphère inerte, dans une boîte à gants). Après deux heures, la solution est refroidie à –78°C. Il a été montré que, dans le cas de la cycloaddition entre le cyclopentadiène et une acyloxazolidinone α,β-insaturée, le temps laissé au métal et au ligand pour se complexer, est critique. Si tout le triflate de cuivre n'a pas le temps de se complexer au ligand chiral, il catalyse également la réaction, mais sans faire de discrimination faciale.[16]

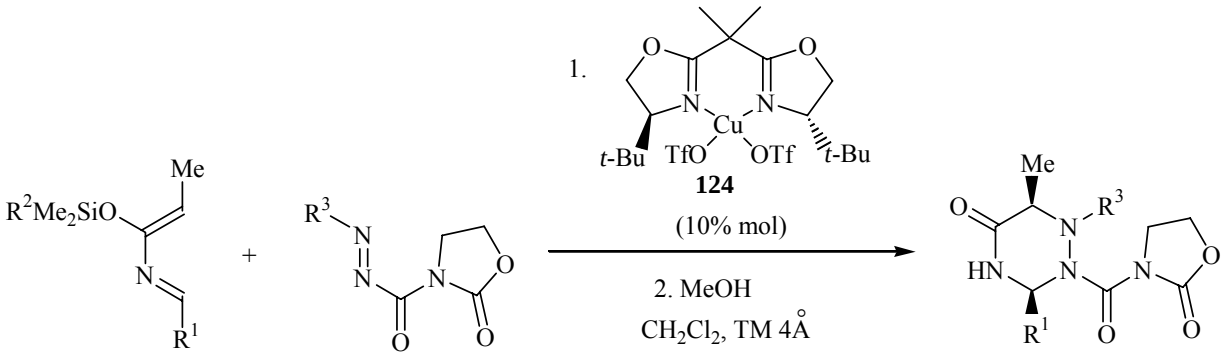
On abaisse la température du mélange à -78°C et on ajoute le diénophile suivi de l'azadiène. Le milieu réactionnel est alors réchauffé à la température de réaction. En fin de réaction, le milieu réactionnel est traité au méthanol pour transformer l'intermédiaire en lactame final (schéma 153b).

Les rendements mentionnés sont les rendements en produits purs.

3.3 Résultats

De nombreux essais et mises au point des conditions de réactions et de traitement des réactions ont été nécessaires afin de déboucher sur un protocole de réaction simple et efficace. Les meilleurs rendements ont été obtenus au départ de rapports diène / diénophile compris entre 2 et 3. En fin de réaction, l'intermédiaire formé est méthanolysé et le milieu réactionnel est ensuite passé sur un frité contenant de la celite. Les cycloadduits sont alors purifiés par chromatographie éclair, et éventuellement recristallisés.

Les résultats les plus intéressants de ces réactions de cycloaddition réalisées en présence du catalyseur chiral sont repris dans le schéma 153b et le tableau 20.



29a, R^1 = O*i*-Pr
33a, R^1 = *t*-Bu
33b, R^1 = Ph
33c, R^1 = *p*-$NO_2C_6H_4$

168a, R^3 = Ph
168d, R^3 = CO_2Et
168f, R^3 = *p*-$MeOC_6H_4$

schéma 153b

Tableau 20 : Réactions de cycloaddition catalysées par le complexe chiral de cuivre **124**

entrée	R^3	R^1	R^2	cat* **124** (mol%)	T/temps	Rdt[a] (%)	*e.e.* (%)
1	Ph	*t*-Bu	Me	10	t.a.	/	/
2	Ph	O*i*-Pr	*t*-Bu	10	-78°C/30 min.	**179**, 79	97
3	Ph	Ph	Me	10	-78°C/3 h	**181**, 92	94
4	Ph	Ph	Me	10	t.a./1 h 30	**181**, 95	99

Tableau 20 (suite) : Réactions de cycloaddition catalysées par le complexe chiral de cuivre **124**

entrée	R^3	R^1	R^2	cat* **124** (mol%)	T/temps	Rdt[a] (%)	*e.e.* (%)
5	Ph	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	10	t.a./2 h 30	**183**, 78	99
6	Ph	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	5	t.a./21 h	**183**, 34	97
7	*p*-$MeOC_6H_4$	Ph	Me	10	-78 à –20°C (1 h), t.a. (1 h)	**182**, 54	>99
8	*p*-$MeOC_6H_4$	Ph	Me	10	t.a./5 h	**182**, 44	99
9	*p*-$MeOC_6H_4$	Ph	Me	10	THF t.a./18 h	**182**, 88	n.d.
10	CO_2Et	Ph	Me	10	-78°C/1 h 30	**184**, 48	0

[a] rendement après purification

3.3.1 Discussion de la réactivité

Le composé azo **168a** substitué par un phényle ne réagit pas avec l'azadiène **55b**, porteur d'un groupement *tert*-butyle, même en présence du catalyseur. L'azadiène se dégrade petit à petit dans le milieu. Nous avons, dès lors, choisi de tester le diène **55a** qui, possédant un groupement isopropoxyle en position C^1, voit sa nucléophile exaltée. A –78°C et en présence du catalyseur chiral **124** (10 mol %), le cycloadduit **179** est dès lors obtenu avec un rendement de 79 % (entrée 2). La réaction du composé azo **168a** avec l'azadiène **55c**, porteur d'un phényle en position C^1, en présence de la même quantité de catalyseur, fournit le cycloadduit **181** avec d'excellents rendements, que ce soit à température ambiante ou même à très basse température (entrées 3 et 4).

La réaction du composé azo **168a** avec l'azadiène **55d**, substitué par un groupement *para*-nitrophényle conduit, à température ambiante, au cycloadduit **183** avec un rendement de 78 % (entrée 5). Par contre, la diminution de la quantité de catalyseur utilisé (5 mol %) provoque une chute drastique du rendement (entrée 6).

Nous avons ensuite utilisé le diénophile **168f**, substitué par un groupement *para*-méthoxyphényle. La diminution du caractère électrophile de ce diénophile azo, comparé à celui de **168a**, se manifeste par l'absence de réaction à –78°C. Réchauffée progressivement jusqu'à la température ambiante et laissée ainsi une heure, la réaction nous permet d'obtenir le cycloadduit **182** avec un rendement de 54 % (entrée 7).

Dans tous les cas, les excès énantiomériques des cycloadduits ainsi obtenus sont excellents.

La réaction du composé azo dicarbonylé **168d** avec le diène **55c** et en présence de catalyseur (10 mol %) a été effectuée à –78°C, à cause du caractère électrophile exalté du diénophile. Le produit de départ disparaît après une heure et demie. Le mélange réactionnel est constitué du cycloadduit **184** (obtenu avec 48 % de rendement) et de produits de dégradation. Dans ce cas, aucune sélectivité faciale n'est observée (entrée 10).

Cycle catalytique

Le schéma 154 illustre le cycle catalytique suivi par la réaction. Il est, en effet, le même que celui réalisé lors des réactions catalysées entre les 2-azadiènes et les diénophiles acylimides carbonés (cfr. travaux de E. Jnoff et chapitre 6 de ce travail).

Le diénophile se complexe au catalyseur chiral, exaltant sa réactivité. L'azadiène s'approche du complexe diénophile/catalyseur, et réagit en réaction d'hétéro-Diels-Alder. Un complexe cycloadduit/catalyseur est ainsi obtenu. Le cycloadduit se décomplexe ensuite du catalyseur ; ce dernier est donc régénéré et repart pour un nouveau cycle. Après méthanolyse, l'adduit intermédiaire obtenu est transformé en lactame final.

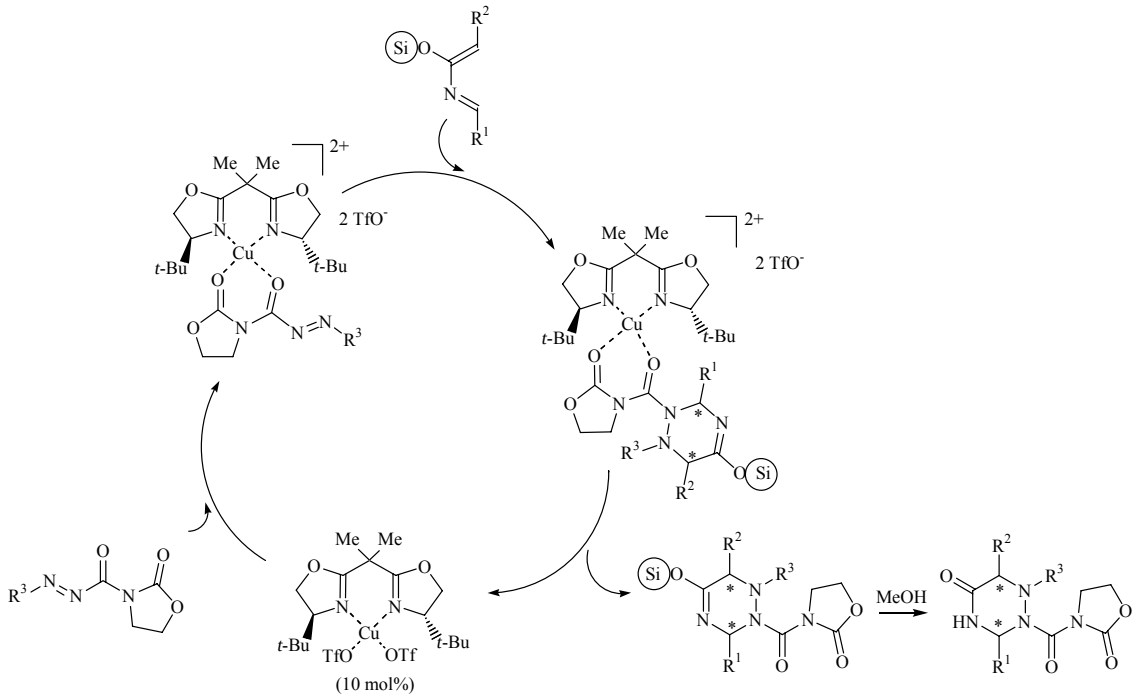


schéma 154

Discussion

Les excellents excès observés nous permettent d'affirmer que :

1) comme l'avait déjà montré E. Jnoff pour les diénophiles de type acylimides carbonés, la présence d'un atome d'azote en C^2 du diène ne perturbe pas du tout la complexation du diénophile azo avec le complexe chiral (*S*,*S*)-[*tert*-BuBox $Cu(OTf)_2$]. L'azadiène se complexe peut-être à l'acide de Lewis, mais s'il le fait, il le fait de manière réversible et rapide.
2) une fois le cycloadduit formé, ce dernier possède moins d'affinité avec le catalyseur que le diénophile de départ. Cela nous permet d'obtenir un turn-over relativement élevé.

Pour justifier le premier point, on peut supposer que l'acide de Lewis va se complexer avec le substrat le plus basique. De plus, la chélation bidentate est préférée. Une indication de cette complexation bidentate, est l'obtention d'excellents excès : en effet, ceux-ci ne peuvent être aussi élevés avec le complexe cuivre(II)/ligand bisoxazoline, que si la complexation est bidentate et la géométrie du complexe plan-carré.

Dans le deuxième point, le complexe formé par le cycloadduit, le métal et le ligand, est moins stable que celui formé avec le diénophile. Le cycloadduit va se détacher du catalyseur par décompression stérique.

3.3.2 Sélectivité *endo*/*exo* et configurations absolues

Comme la possibilité de créer des centres chiraux au niveau du diénophile est inexistante, seuls deux centres chiraux sont créés en C^3 et en C^6 de la 1,2,4-triazinone. La configuration relative de la molécule se résume donc à la position relative des substituants R^1 et R^2 en C^3 et en C^6 respectivement. De même, la configuration absolue de la molécule se limite à connaître la disposition réelle de ces deux mêmes substituants dans l'espace.

Donc, à première vue des adduits obtenus, nous ne pouvons *a priori* pas dire si ce sont des adduits résultant d'une approche *exo* ou *endo*. Cette incertitude pourrait cependant être levée, par connaissance de la configuration absolue de ces cycloadduits. En effet, comme le montre le schéma ci-dessous, les approches *endo* et *exo* sont toutes les deux possibles. Ces deux approches par la face du dessous du complexe, donneraient des énantiomères différents (schéma 155).

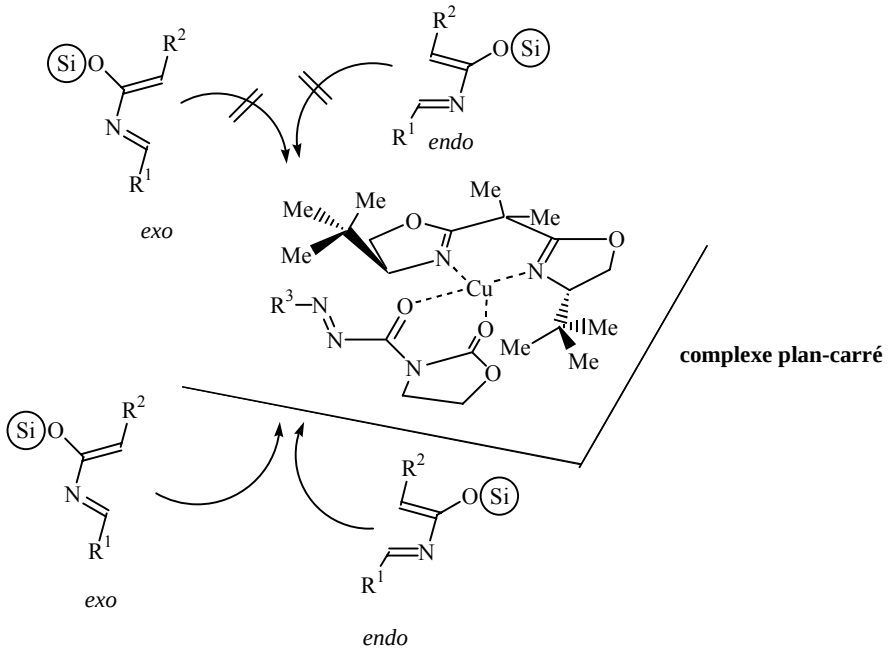


schéma 155

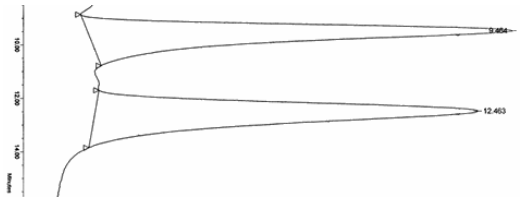
Dans le cas de notre composé azo **169d**, substitué par deux groupements électrocapteurs, les excès énantiomériques sont nuls. Ce résultat peut provenir de deux faits :

1) ce composé azo est beaucoup plus électrophile et donc plus réactif vis-à-vis du 2-azadiène. Il en résulte que la différence entre les deux approches (*endo* ou *exo*) est à peine détectée.
2) l'azadiène ne « voit » quasiment pas de différence entre les deux groupements électrocapteurs (CO_2Et et COX) du diénophile, tous les deux susceptibles de créer des interactions orbitalaires secondaires.

La configuration absolue de nos adduits n'a cependant pas pu être déterminée. On peut facilement supposer, avec une certaine assurance, que le diène approche par la face du dessous du complexe, et par similitude avec les cycloadditions des diénophiles carbonés, que l'approche *exo* est favorisée. La configuration absolue au niveau du centre C^3 serait donc *S* et au niveau de C^6, *R*.

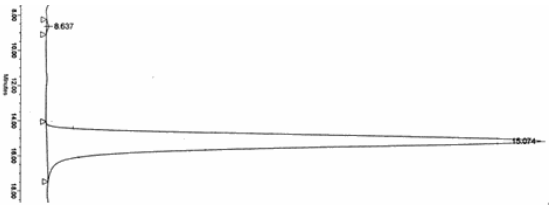
3.3.3 Détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC dans les conditions mises au point avec les adduits racémiques (figure 38b).



cycloadduit **183** racémique

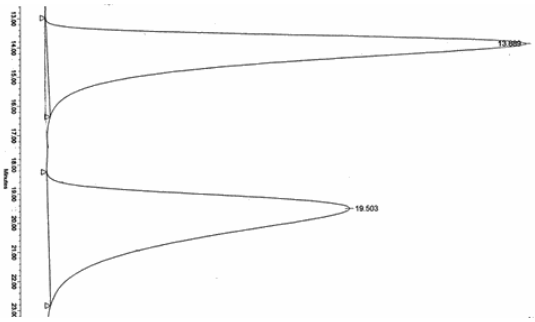
éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **183** :

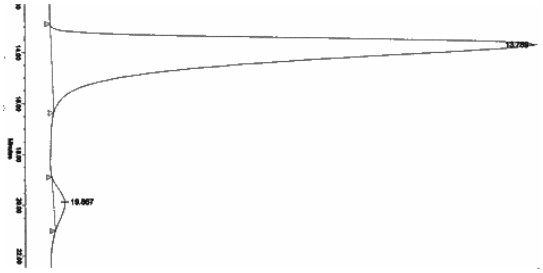
Temps	% Aire
8,637	0,19
15,074	99,81

éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **181** racémique

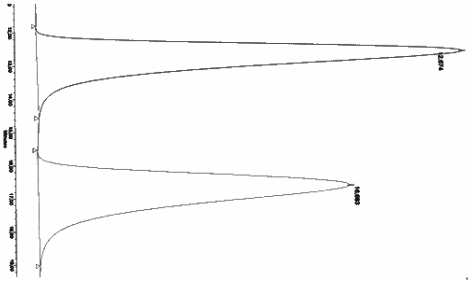
éluant : hexane/éthanol : 87/13,
flux : 2 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **181** :

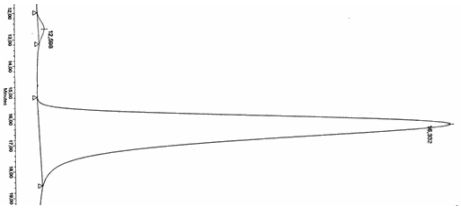
Temps	% Aire
13,789	97,36
19,867	2,64

éluant : hexane/éthanol : 87/13,
flux : 2 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **182** racémique

éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.



cycloadduit **182** :

Temps	% Aire
12,598	0,90
16,332	99,10

éluant : hexane/isopropanol : 70/30,
flux : 1 mL/min., λ = 254 nm, T = 25°C.

figure 38b

4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu montrer que, comme les travaux d'E. Jnoff nous permettaient de l'espérer, les 2-azadiènes nucléophiles réagissent avec les composés azo non-symétriques en réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique normale, ouvrant ainsi la voie à la synthèse de triazinones. Une version catalytique asymétrique a également été mise au point, fournissant ainsi des molécules de haute pureté énantiomérique avec des rendements bons à excellents. Dans le chapitre suivant, nous exposerons nos travaux réalisés dans le but de modifier ces cycloadduits. Enfin, dans le chapitre 12, il sera question de l'utilisation de ces diénophiles azo en réactions d'aminations électrophiles sur des éthers d'énols silylés.