

# Chapitre 5 : Synthèse de 2-pipéridones par réactions de cycloaddition [4+2] thermiques

Dans ce chapitre nous décrirons nos recherches sur le développement d'une voie de synthèse pratique et convergente des 2-pipéridones impliquant la préparation des 2-azadiènes et leur utilisation *in situ* en réaction de Diels-Alder avec une oléfine activée.

## 1 Etude préliminaire

Dans un premier temps, nous avons préparé les produits résultant des cycloadditions thermiques entre les nouveaux 2-azadiènes et la 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one **88**. Comme précédemment<sup>98</sup>, nous avons utilisé 2 équivalents de diène. Lorsque la réaction est terminée, l'adduit primaire est traité par un excès de méthanol pour libérer la fonction lactame et fournir ainsi les 2-pipéridones correspondantes (tableau 6, schéma 90).

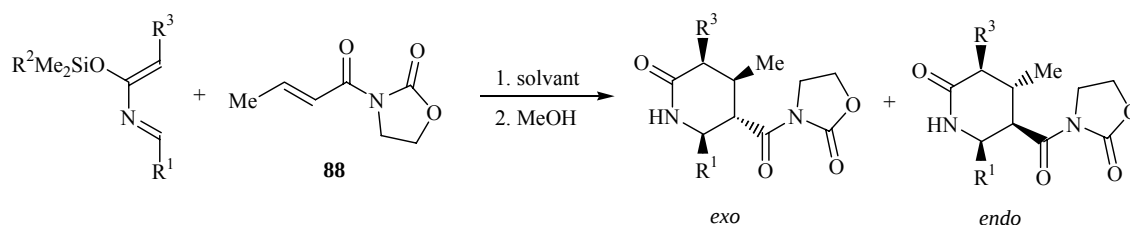


schéma 90

Tableau 6 : Réactions de cycloaddition thermiques avec les 2-azadiènes

| Entrée | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Conditions <sup>a</sup>                          | Rdt (%) <sup>b</sup> ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup> | Produit                                   |
|--------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1      | Ph             | Me             | Me             | toluène, 80°C, 5 h 30                            | 78 (90) <sup>d</sup> (90/10)                          | <b>104</b> <i>exo</i>                     |
| 2      | Ph             | Me             | Cl             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 1 nuit   | 0                                                     | -                                         |
| 3      | Ph             | Me             | Cl             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 3 h    | 13 (>99/1)                                            | <b>105</b> <i>exo</i>                     |
| 4      | Ph             | Me             | Cl             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 1 nuit | 99 (>99/1)                                            | <b>105</b> <i>exo</i>                     |
| 5      | Ph             | Me             | F              | toluène, 85°C, 6 h                               | 39 (>99/1)                                            | <b>106</b> <i>exo</i>                     |
| 6      | Ph             | Me             | OAc            | toluène, 85°C, 1 nuit                            | 41 (>99/1)                                            | <b>107</b> <i>exo</i><br>+ pdt de cyclis. |
| 7      | Ph             | Me             | NFt            | CH <sub>3</sub> CN, reflux                       | 0                                                     | -                                         |
| 8      | O- <i>i</i> Pr | <i>t</i> -Bu   | Me             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 1 nuit | 80 (>99/1)                                            | <b>108</b> <i>exo</i>                     |

<sup>a</sup> la réaction est arrêtée lorsque le mélange n'évolue plus.

<sup>b</sup> rendement après purification

<sup>c</sup> sélectivité *exo/endo* déterminée par <sup>1</sup>H RMN

<sup>d</sup> rendement de la littérature : réf. 98

Un rendement quantitatif a été obtenu avec l'azadiène **33e**, substitué en position 4 par un atome de chlore (entrée 4). Par contre les 2-azadiènes **33f** et **33h**, substitués par un atome de fluor et un groupe *O*-acétyle, donnent des résultats très médiocres (entrées 5 et 6). Ceci s'explique, entre autres, par le chauffage à 85°C dans le toluène, qui a pour effet de dégrader une partie du diène. De plus, dans le cas de l'azadiène **33h**, l'échantillon est contaminé par le produit de cyclisation **103** (entrée 6).

On n'observe aucune réaction au départ de l'azadiène **33g**, substitué par un groupement *N*-phthalimido en position 4 (entrée 7). L'encombrement stérique peut être à l'origine de cette absence de réactivité.

Par ailleurs, le cycloadduit *exo* **108** est obtenu avec un rendement de 80 % (entrée 8). Cet excellent résultat résulte d'une part de la plus grande réactivité de ce diène mais également de sa purification aisée. L'azadiène engagé est donc de bonne pureté.

On voit que les réactions de cycloaddition de ces azadiènes donnent exclusivement les adduits *exo*. Cette observation est en accord avec celle de nos prédécesseurs au laboratoire, qui avaient obtenu majoritairement les adduits *exo* avec d'autres azadiènes.<sup>90,93,98,110</sup>

## 2 Réactions à trois composants

Un problème rencontré dans l'utilisation des 2-azadiènes est leur purification car leur distillation conduit souvent à de la décomposition. Il serait donc avantageux de court-circuiter cette étape. C'est pourquoi Jnoff et *al.* avaient déjà entrepris l'étude d'un procédé « one pot » conduisant aux pyridones et pyrimidones.<sup>91,98</sup> Nous décrivons ici nos travaux relatifs à une synthèse « one pot » de pipéridones.

### 2.1 Synthèse de la pipéridone **104** et extension à la synthèse d'autres pipéridones

Nous avons d'abord reproduit la réaction réalisée par E. Jnoff lors de sa thèse. Elle mettait en œuvre la *N*-(trimethylsilyl)benzaldimine **94**, le chlorure de propionyle et le (*E*)-but-2-énoate de méthyle (entrée 1, tableau 7). Après 18h30 à 85°C dans le toluène, nous avons isolé le cycloadduit **109** *exo* avec 58 % de rendement. Ensuite, nous avons voulu appliquer cette procédure à la synthèse de la pipéridone **104** (schéma 91). Cette procédure a été étendue à la synthèse d'autres pipéridones. Le tableau 7 reprend ces résultats.

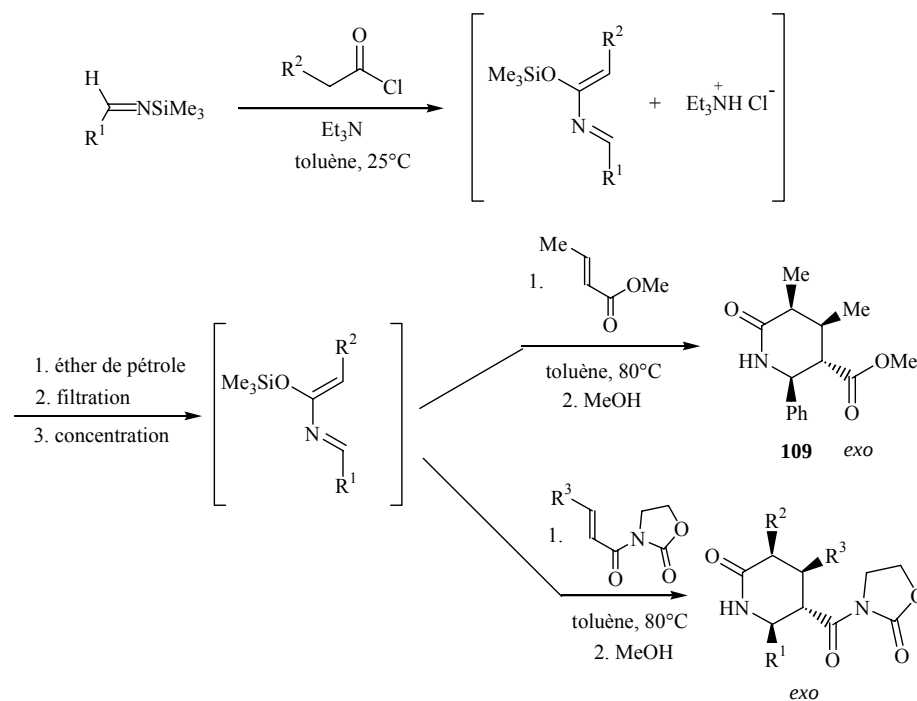


schéma 91

Tableau 7 : Synthèse de pipéridones par la procédure à trois composants

| Entrée | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$ | $\text{R}^3$ | Conditions de préparation de l'azadiène                                                                                                             | Conditions de cycloaddition             | Rdt (%) <sup>a</sup>               |
|--------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| 1      | Ph           | Me           | Me           | 2 éq. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$ , 2 éq. imine <b>94</b> ,<br>3 éq. $\text{Et}_3\text{N}$<br>1 éq. de ( <i>E</i> )-but-2-énoate de méthyle | toluène<br>$80^\circ\text{C}$ , 18 h 30 | 58 (60) <sup>b</sup><br><b>109</b> |
| 2      | Ph           | Me           | Me           | 2 éq. d'azadiène <b>33b</b><br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                                                                            | toluène<br>$80^\circ\text{C}$ , 5 h 30  | 45 <sup>c</sup><br><b>104</b>      |

Tableau 7 (suite) : Synthèse de pipéridones par la procédure à trois composants

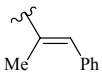
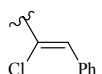
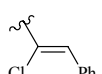
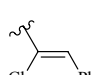
| Entrée | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | Conditions de préparation de l'azadiène                                                                                                                             | Conditions de cycloaddition | Rdt (%) <sup>a</sup>               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 3      | Ph                                                                                  | Me             | Me                 | 1,5 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 1,5 éq. imine <b>94</b> ,<br>1,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                  | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 25<br><b>104</b>                   |
| 4      | Ph                                                                                  | Me             | Me                 | 2 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 2 éq. imine <b>94</b> ,<br>3 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                         | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 44<br><b>104</b>                   |
| 5      | Ph                                                                                  | Me             | Me                 | 2 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 2 éq. imine <b>94</b> ,<br>3 éq. Et <sub>3</sub> N<br><b>2 filtrations</b><br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 60,5<br><b>104</b>                 |
| 6      |    | Me             | Me                 | 3 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>110</b> ,<br>10 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                       | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 77 (55) <sup>d</sup><br><b>111</b> |
| 7      |   | Me             | Me                 | 3 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>112</b> ,<br>10 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                       | toluène<br>85°C, 1 nuit     | 32<br><b>113</b>                   |
| 8      |  | Me             | Me                 | 3 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>112</b> ,<br>10 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one                       | toluène<br>85°C, 5 h        | 53<br><b>113</b>                   |
| 9      |  | Me             | CO <sub>2</sub> Me | 3 éq. CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>112</b> ,<br>10 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de fumaroyl-oxazolidin-2-one                              | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 79<br><b>114</b>                   |

Tableau 7 (suite) : Synthèse de pipéridones par la procédure à trois composants

| Entrée | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Conditions de préparation de l'azadiène                                                                                              | Conditions de cycloaddition | Rdt (%) <sup>a</sup> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 10     | Ph                                                                                  | Cl             | Me             | 1,5 éq. ClCH <sub>2</sub> COCl, 1,5 éq. imine <b>94</b> ,<br>1,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 24<br><b>105</b>     |
| 11     | Ph                                                                                  | Cl             | Me             | 3 éq. ClCH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>94</b> ,<br>3,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one     | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 21<br><b>105</b>     |
| 12     |    | Cl             | Me             | 3 éq. ClCH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>110</b> ,<br>3,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one    | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 75<br><b>115</b>     |
| 13     |    | Cl             | Me             | 3 éq. ClCH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>116</b> ,<br>3,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one    | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 0                    |
| 14     |   | Cl             | Me             | 3 éq. ClCH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>112</b> ,<br>3,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one    | toluène<br>85°C, 5 h 30     | 0                    |
| 15     |  | F              | Me             | 3 éq. FCH <sub>2</sub> COCl, 3 éq. imine <b>110</b> ,<br>3,65 éq. Et <sub>3</sub> N<br>1 éq. de 3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one     | toluène<br>85°C, 1 nuit     | traces               |

<sup>a</sup> rendement après purification<sup>b</sup> rendement de la littérature : réf. 98<sup>c</sup> rendement global des deux étapes distinctes (50 X 90) (réaction réalisée par E. Jnoff)<sup>d</sup> rendement global des deux étapes distinctes (62 X 89) (réaction réalisée par E. Jnoff)

Les azadiènes sont préparés dans le toluène, par la méthode décrite au laboratoire.<sup>88</sup> Le work-up utilisé lors de la synthèse de l'azadiène *in situ*, consiste à faire précipiter le chlorhydrate de triéthylammonium par addition d'éther de pétrole sec. Le précipité est alors lavé trois fois à l'aide d'une petite quantité d'éther de pétrole sec. Les solvants et excès de triéthylamine sont ensuite évaporés sous pression réduite, et l'azadiène est redissous dans du toluène. Le diénophile est alors ajouté, et le mélange est chauffé à 85°C pendant le temps requis.

Dans la deuxième entrée de ce tableau, nous avons repris le résultat de la synthèse en trois étapes distinctes, à savoir, la synthèse et la purification de l'azadiène, suivi de la cycloaddition au départ de deux équivalents de ce diène avec le diénophile. Le rendement global de ces deux étapes est de 45 % (50 % pour la synthèse de l'azadiène x 90 % pour la réaction de cycloaddition).

Les entrées 3, 4 et 5 reprennent les résultats obtenus avec la procédure à trois composants pour la synthèse de la pipéridone **104**. L'utilisation de deux équivalents d'imine permettent d'obtenir ce cycloadduit avec un rendement de 44 %. Cette réaction a été optimisée à 60 % lorsque deux filtrations successives ont été réalisées lors du work-up de l'azadiène (entrée 5). Le rendement du cycloadduit **104** *exo* obtenu par la procédure à trois composants est donc supérieur au rendement global des deux étapes séparées.

Ce procédé a été étendu à la synthèse de pipéridones plus fonctionnalisées. Comme nous pouvons le constater dans le tableau 7 (entrée 6), l'excellent rendement de 77 % a été obtenu pour le cycloadduit **111** substitué par le groupement  $\alpha$ -méthylcinnamyle au départ de 3 équivalents d'imine et 10 équivalents de triéthylamine. Ce résultat est très satisfaisant, puisqu'un rendement global de 55 % avait été obtenu pour la synthèse en trois étapes distinctes réalisée par E. Jnoff lors de son doctorat. Dans le cas où le substituant R<sup>1</sup> est un groupement  $\alpha$ -chlorocinnamyle, le cycloadduit **113** est obtenu avec rendement de 32 % lorsque le milieu réactionnel est chauffé pendant une nuit. D'autre part, après cinq heures de réaction, un rendement de 53 % est obtenu (entrées 7 et 8). Ces résultats supposent donc une dégradation du cycloadduit à température élevée.

Nous avons également utilisé le 3-[(*E*)-3-(méthoxycarbonyl)propénoyl]-1,3-oxazolidin-2-one **91** comme diénophile plus réactif en réaction de cycloaddition. L'azadiène **99** issu de l'imine **112** et formé *in situ*, est opposé à ce diénophile dans les mêmes conditions que précédemment, et le cycloadduit correspondant est obtenu avec un rendement de 79 % (entrée 9).

Le passage de 1,5 à 3 équivalents d'imine et l'utilisation d'un très léger excès de base, n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement pour le cycloadduit substitué par un atome de chlore (entrées 10 et 11). Le fait que l'azadiène **33e** brut soit très sale, constitue une des raisons de cet échec. L'utilisation de conditions plus douces nous permettrait sans doute d'obtenir ce cycloadduit avec de meilleurs rendements. Cependant, dans ces conditions de chauffage, le cycloadduit **115** également substitué par un atome de chlore, et par un groupement  $\alpha$ -méthylcinnamyle, est obtenu avec un rendement de 75 % (entrée 12). Il ne fait donc pas de doute que la stabilité de tous ces azadiènes n'est pas la même et que les conditions optimales de synthèse varient en fonction de l'azadiène que l'on veut former et faire réagir (quantité de triéthylamine, chauffage (ex. : entrées 6, 11 et 12)).

Les imines silylées **116** et **112** ne donnent pas d'azadiène en présence de chlorure de chloroacétyle. Un mélange complexe est obtenu (entrées 13 et 14). Il en est de même dans le cas de l'imine **110** et du chlorure de fluoroacétyle (entrée 15).

## 2.2 Utilisation d'une base sur support solide

### 2.2.1 Choix de la base

Une amélioration de ce procédé à trois composants serait d'éviter le traitement (précipitation de  $\text{Et}_2\text{NH}^+\text{Cl}^-$  et évaporation des solvants) avant d'ajouter le diénophile. L'utilisation d'une base aminée fixée sur un support solide nous permettrait d'enlever, en une seule filtration, l'excès de base ainsi que le sel d'ammonium formé correspondant (schéma 92).<sup>140</sup>

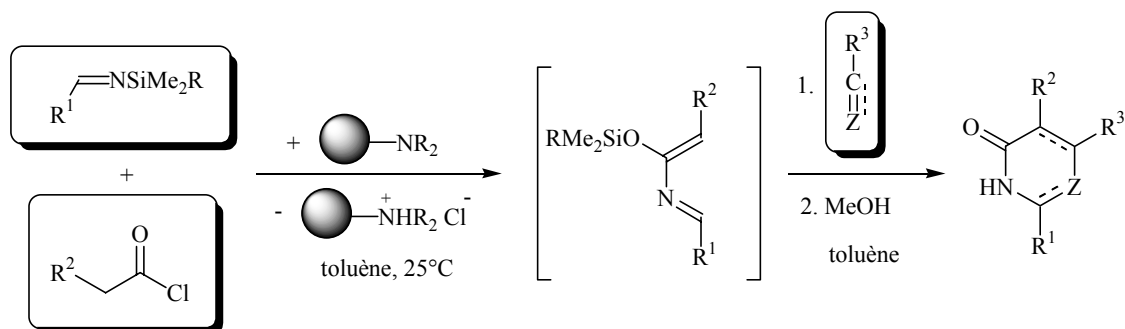


schéma 92

Nous avons choisi de tester deux résines basiques habituellement utilisées pour piéger les protons : les résines diéthylamine **117** et guanidinométhyle **118** (figure 17).

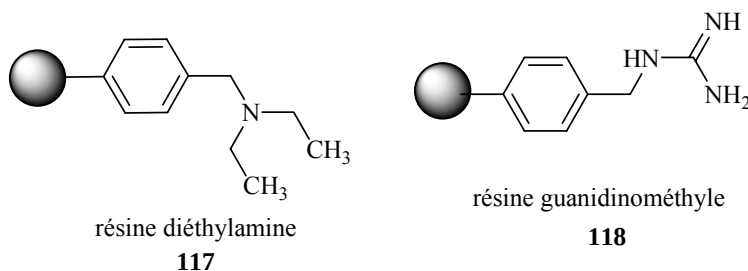


figure 17

La diéthylamine est liée au squelette polystyrène par la position benzylique.<sup>141,142</sup> La résine guanidinométhyle est également fixée à un squelette de polystyrène. Le taux de chargement de ces résines en amines est d'environ 1-1,5 mmole/g.

### 2.2.2 Résultats

La résine diéthylaminométhyle **117** a donc été utilisée en remplacement de la triéthylamine dans la synthèse de l'azadiène **33b** au départ de l'imine silylée correspondante (schéma 93).

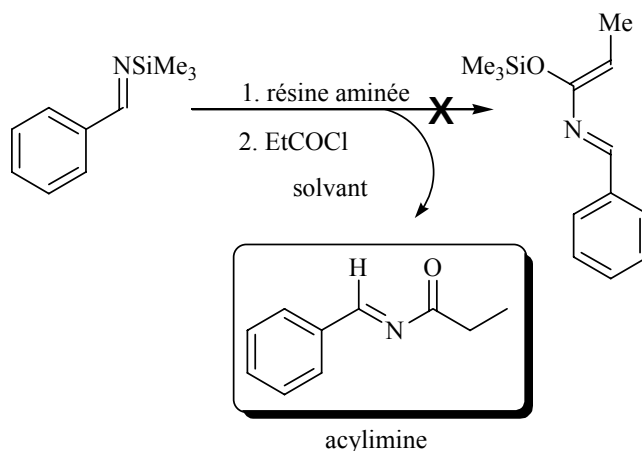


schéma 93

Le protocole «type» est le suivant :

Dans un flacon de 10 mL en verre brun, préalablement séché à l'étuve et placé sous atmosphère d'argon, on introduit l'imine silylée, de l'éther ou du toluène sec, ainsi que la quantité de base supportée correspondant à un équivalent de base. Le chlorure d'acide est ajouté goutte-à-goutte en solution dans de l'éther ou du toluène sec. Le flacon contenant le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite filtré rapidement sur un frité et la résine est rincée avec de l'éther ou du toluène sec. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu séché à la pompe à palettes.

Que la réaction ait été réalisée dans l'éther ou le toluène, le spectre  $^1\text{H}$  RMN du brut de réaction nous révèle uniquement la présence d'acylimine dégradée (schéma 93) (présence d'un singulet ( $\text{H}_{\text{imine}}$ ) et d'un quadruplet (H au pied du carbonyle) à 8,47 et 2,61 ppm respectivement). En effet, lorsque la base utilisée n'est pas assez efficace, la formation de l'acylimine entre en compétition avec celle de l'azadiène (schéma 94). Malgré que ce composé soit d'un grand intérêt synthétique, puisqu'il peut être utilisé en réaction de Diels-Alder tant comme hétérodienophile que comme hétérodiène, il est très instable à température ambiante. La formation de l'acylimine se fait conjointement à celle de  $\text{Et}_3\text{N}^+\text{SiMe}_3\text{Cl}^-$ .

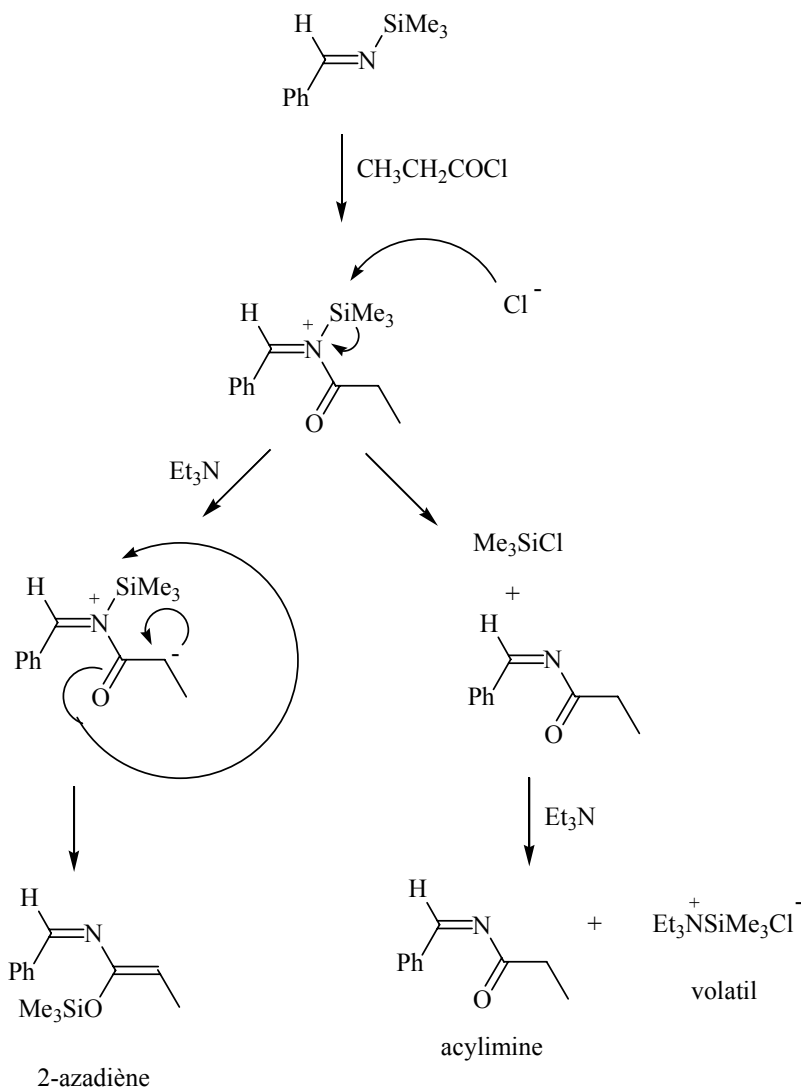


schéma 94

Nous avons également essayé la résine guanidinométhyle **118**. Utilisée dans les mêmes conditions que précédemment, que ce soit dans l'éther ou le toluène secs, nous avons obtenu le même résultat décevant.

Tout comme d'autres bases testées précédemment<sup>93</sup> (imidazole, pyridine/DMAP (10 %), DBU, *t*-BuOK, *t*-BuOLi, LiHMDS et LDA), les bases fixées sur support solide ne semblent donc pas du tout efficaces pour la synthèse des 2-azadiènes.

### 3 Comparaison des deux méthodes

Au terme de ces travaux, nous pouvons faire plusieurs observations :

- les azadiènes qui n'ont pu être purifiés (cfr. chapitre précédent) ont cependant pu être exploités dans le procédé one-pot à trois composants lors duquel ils sont préparés *in situ*. Cette stratégie permet donc d'obtenir des pipéridones possédant une fonctionnalisation originale, et qui n'auraient jamais pu être obtenues par la première méthode.
- les rendements sont pratiquement toujours en faveur de la stratégie à trois composants.

Les résultats obtenus par le procédé à trois composants ne permettent aucun doute quant à la puissance de cette méthode. Cependant, certaines réactions devraient être recommencées dans des conditions plus douces. Il serait également nécessaire d'exemplifier cette procédure pour la synthèse d'autres pipéridones qui ont déjà été synthétisées par la première méthode (par exemple, **106** et **107**).

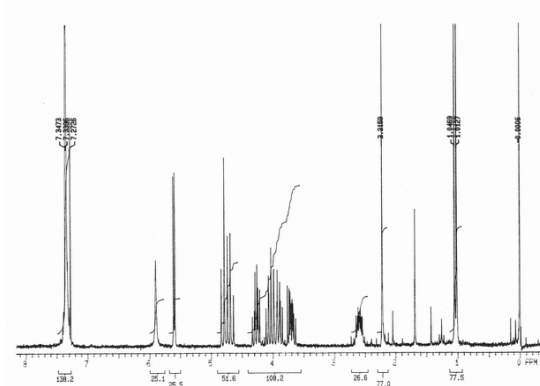
## 4 Caractérisation des nouveaux cycloadduits

### 4.1 Données spectroscopiques

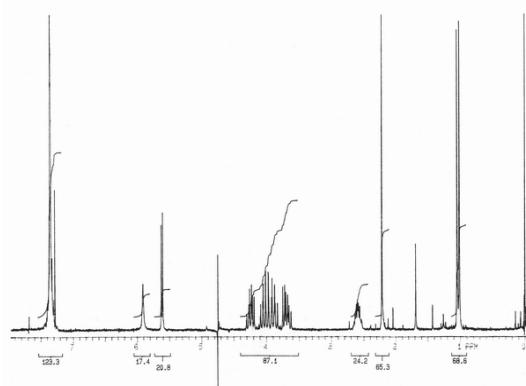
Les différents cycloadduits obtenus ont tous été caractérisés par les méthodes spectroscopiques courantes.

En  $^1\text{H}$  RMN, les valeurs des déplacements chimiques des différents atomes d'hydrogène, ainsi que leurs constantes de couplage confirment bien les structures des différents cycloadduits. L'attribution complète des signaux, ainsi que la détermination des valeurs de plusieurs couplages ont pu être réalisées à l'aide d'irradiations sélectives. La figure 18 illustre les différentes irradiations réalisées sur le spectre de départ de l'adduit **107**. Par exemple, l'irradiation à 4,75 ppm induit une simplification du multiplet à 2,6 ppm. Une irradiation au niveau de ce multiplet conduit à la transformation des doublets à 5,6 et 1,05 ppm en singulets, de même, le massif présent à 4,75 ppm se simplifie largement. Enfin, l'irradiation du doublet à 1,05 ppm induit la simplification du multiplet à 2,6 ppm, puisqu'il supprime le couplage entre un atome d'hydrogène du cycle et les hydrogènes d'un méthyle.

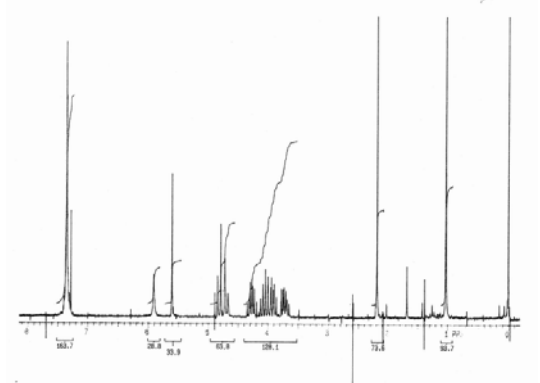
Non irradié :



Irradiation à 4,75 ppm :



Irradiation à 2,6 ppm :



Irradiation à 1,05 ppm :

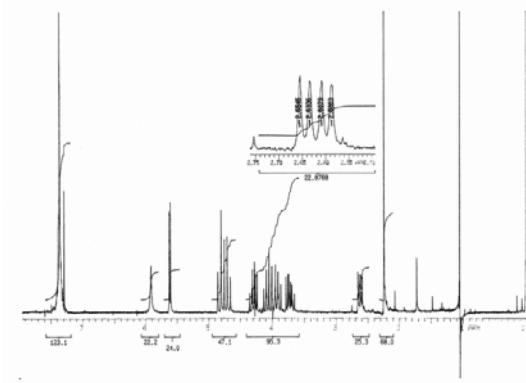


figure 18

Dans le cas de l'adduit **106**, on observe un couplage géminé entre H<sup>1</sup> et l'atome de fluor d'une valeur de 47,0 Hz, mais aussi <sup>3</sup>J<sub>H<sup>2</sup>-F</sub> égal à 31,5 Hz et <sup>4</sup>J<sub>Me-F</sub> égal à 1,3 Hz.

Dans tous les cas, la présence d'un singulet élargi entre 5,72 et 6,12 ppm, caractéristique du NH, constitue une preuve de plus de la formation du lactame.

La spectroscopie <sup>1</sup>H RMN nous a également permis de connaître la configuration relative des substituants sur les pipéridones *via* la détermination des constantes de couplage des hydrogènes vicinaux de la molécule. Par exemple, dans le cas de la pipéridone **105** (figure 16, tableau 8), H<sup>2</sup> apparaît sous la forme d'un multiplet à 2,75 ppm. Outre son couplage avec les hydrogènes vicinaux du méthyle, il est aussi couplé à H<sup>1</sup> (doublet à 4,39 ppm) avec une valeur de constante de couplage de 3,9 Hz. Un couplage <sup>3</sup>J<sub>H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup></sub> existe également (doublet de doublet (faux triplet) à 4,97 ppm), avec une valeur de constante de couplage de 11,0 Hz. L'atome d'hydrogène H<sup>3</sup> est également couplé avec H<sup>4</sup>, et la constante de couplage vaut 11,0 Hz.

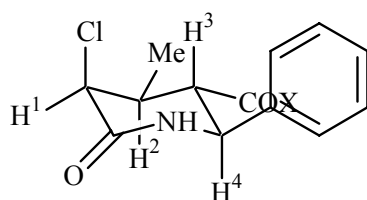


figure 16

Tableau 8 :

| constante de couplage (Hz)                                   | angle dièdre entre les H vicinaux |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <sup>3</sup> J <sub>H<sup>1</sup>-H<sup>2</sup></sub> = 3,9  | ~ 45°                             |
| <sup>3</sup> J <sub>H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup></sub> = 11,0 | ~ 180°                            |
| <sup>3</sup> J <sub>H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup></sub> = 11,0 | ~ 180°                            |

En nous appuyant sur la relation de Karplus, les différentes valeurs de couplages calculées nous permettent d'établir la relation entre les différents substituants de la molécule, car elles reflètent la valeur de l'angle dièdre. Les deux substituants méthyles sont donc en relation *cis* l'un par rapport à l'autre (axial-équatorial), le méthyle et l'acylimide en relation *trans*-diéquatoriale l'un par rapport à l'autre, et il en est de même pour la position relative de l'acylimide par rapport au groupement phényle. Il s'agit donc d'un produit d'addition *exo*.

Dans le cas de **106**, **107**, **113**, **114** et **115**, la même configuration relative est observée entre les substituants de la molécule.

Les valeurs de déplacement chimique des atomes d'hydrogène H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup> et H<sup>4</sup>, ainsi que leurs constantes de couplage sont reprises dans le tableau 9. On peut notamment remarquer le déblindage important des atomes d'hydrogène H<sup>1</sup>, provoqué par les atomes de chlore, fluor et le groupe O-acétyle géminaux. Les autres atomes d'hydrogène n'en sont pas affectés.

Tableau 9 : Déplacements chimiques des H<sup>1-3</sup>, et leurs constantes de couplage

| Adduit                | δH <sup>1</sup> | δH <sup>2</sup> | δH <sup>3</sup> | δH <sup>4</sup> | <sup>3</sup> J <sub>H<sup>1</sup>-H<sup>2</sup></sub> | <sup>3</sup> J <sub>H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup></sub> | <sup>3</sup> J <sub>H<sup>3</sup>-H<sup>4</sup></sub> |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>104</b> <i>exo</i> | 2,65            | 2,59-2,48       | 4,58            | 4,76            | 5,0                                                   | 10,3                                                  | 10,4                                                  |
| <b>105</b> <i>exo</i> | 4,39            | 2,75            | 4,97            | 4,76            | 3,9                                                   | 11,0                                                  | 11,0                                                  |
| <b>106</b> <i>exo</i> | 4,85            | 2,55            | 4,73            | 4,77            | 3,5                                                   | 10,4                                                  | -                                                     |

| Adduit                | $\delta H^1$ | $\delta H^2$ | $\delta H^3$ | $\delta H^4$ | $^3J_{H^1-H^2}$ | $^3J_{H^2-H^3}$ | $^3J_{H^3-H^4}$ |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>107</b> <i>exo</i> | 5,60         | 2,61         | 4,70         | 4,80         | 4,1             | 10,2            | 10,2            |
| <b>113</b> <i>exo</i> | 2,50         | 2,40         | 4,76         | 4,67         | 4,6             | 9,8             | 9,8             |
| <b>114</b> <i>exo</i> | 3,06         | 3,50         | 5,17         | 4,50         | 5,4             | 11,5            | 10,2            |
| <b>115</b> <i>exo</i> | 4,30         | 2,70         | 4,93         | 4,40         | 3,1             | 11,0            | 11,0            |

La présence des groupes  $\alpha$ -méthylcinnamyle (**115**) et  $\alpha$ -chlorocinnamyle (**113** et **114**) est, quant à elle, confirmée par les singulets à 6,65, 6,67 (dans le cas des groupes chlorocinnamyle) et 6,34 ppm, caractéristiques des atomes d'hydrogène vinyliques. Ce déblindage est causé par leur présence à l'extérieur du cône d'anisotropie de la double liaison.

Les fonctions carbonyles des cycloadduits sont nettement visibles en spectroscopie  $^{13}C$  RMN, par la présence des signaux à 175-172 ppm (C=O lactame), 173-166 ppm (C=O imide) et 153-152 ppm (C=O oxazolidinone). Dans le cas de **114**, la fonction carbonyle supplémentaire de l'ester apparaît à 171,5 ppm. Dans celui de **107**, le signal du carbonyle du groupe *O*-acétyle apparaît à 167,3 ppm. Les signaux correspondant aux atomes de carbone de la double liaison du groupement cinnamyle, sont observables également : le carbone porteur du phényle sort dans le massif des carbones du phényle. Par contre, l'atome de carbone substitué par un méthyle ou un atome de chlore se détache de ce massif et sort aux environs de 131-135 ppm.

En spectroscopie infra-rouge, nous avons pu observer les bandes d'absorption les plus caractéristiques de nos cycloadduits. Outre la présence des bandes d'absorption C=O et N-H, des bandes d'absorption correspondant aux liens C-X révèlent la présence du chlore, du fluor, et du groupement *O*-acétyle dans nos molécules (tableau 10). Ces valeurs concordent avec celles de la littérature.

Tableau 10 :

| Produit    | C-X<br>(cm <sup>-1</sup> )               |
|------------|------------------------------------------|
| <b>105</b> | <b>C-Cl</b> 758 (830-560) <sup>a</sup>   |
| <b>106</b> | <b>C-F</b> 1319 (1365-1120) <sup>a</sup> |
| <b>107</b> | <b>C-OAc</b> 1228 (~ 1240) <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> valeurs de la littérature : 144

## 4.2 Sélectivité de la réaction

### 4.2.1 Régiochimie

La régiochimie des cycloadduits obtenus est en accord avec la théorie FMO (cfr. chapitre 2, § 3.1).

### 4.2.2 Sélectivité *endo/exo*

La configuration relative *exo* des cycloadduits est en accord avec les observations de nos prédécesseurs sur d'autres réactions de cycloaddition entre les 2-azadiènes et les diénophiles

acycliques.<sup>90,93,98,110</sup> De plus, comme cela a été plusieurs fois préalablement prouvé expérimentalement, il ne s'agit pas d'un équilibre thermodynamique entre les adduits *endo* et *exo*, mais bien d'un contrôle cinétique.<sup>98,109,110</sup>

Bien qu'elle soit contraire à la règle d'Alder qui prédit une plus grande stabilisation de l'état de transition *endo* due à la présence d'interactions orbitales secondaires, cette sélectivité *exo* est en accord avec les résultats des calculs théoriques réalisés par Houk *et al.*<sup>102</sup> lors de leur étude de la réaction du 2-azabutadiène avec l'acrylonitrile. Dans ce cas, l'état de transition *exo* est plus stable de 1,8 kcal/mol, alors que cette différence n'est que de l'ordre de 0,1 kcal/mol dans le cas de la cycloaddition du butadiène avec le même diénophile.

La sélectivité *endo/exo* des réactions de Diels-Alder est influencée, principalement, par deux types de facteurs : i) des interactions électroniques (interactions orbitales secondaires et interactions dipôle-dipôle), ii) des interactions stériques.

Les interactions orbitales secondaires stabilisantes ne sont possibles que dans le cas d'un état de transition *endo*, favorisant donc ce dernier; ces interactions sont du type donneur (système  $\pi$  du diène)-accepteur ( $\pi^*$  de la liaison C=O du groupe électroattracteur du diénophile).<sup>145</sup> Dans le cas des 2-azadiènes, cependant, le système diénique contient un atome d'azote qui appauvrit le système  $\pi$  du diène et le rend moins « donneur » pour ce genre d'interactions. Les interactions orbitales secondaires sont donc beaucoup plus faibles dans le cas des 2-azadiènes que dans le cas des diènes carbonés correspondants. De plus, les quelques résultats de calculs théoriques que l'on peut trouver dans la littérature sur des 2-azadiènes substitués par un groupement silyloxy en position C<sup>3</sup> révèlent, comme on peut s'y attendre, une forte asynchronicité (distance C<sup>4</sup>-C<sup>1'</sup> < distance C<sup>1</sup>-C<sup>2'</sup>) de l'état de transition de ces réactions (figure 19)<sup>103,104</sup>; ceci conduisant à une distance élevée entre le diène et le groupement C=O du diénophile (de l'ordre de 3,5 Å), et par conséquent, diminuant encore plus la possibilité d'interactions stabilisantes entre ces deux systèmes (pour comparaison la distance entre ces deux systèmes dans le cas de la cycloaddition de l'anhydride maléique et du cyclopentadiène a été évaluée à 2,9 Å par Cossio<sup>145</sup>).

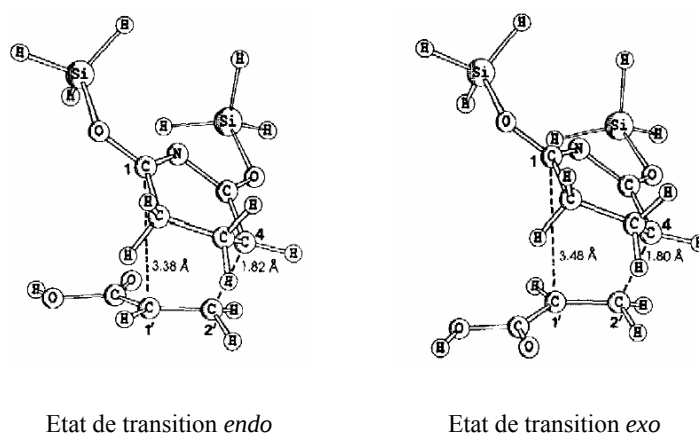


figure 19

Dans le cas des 2-azadiènes, une interaction dipôle-dipôle défavorable peut également intervenir dans le cas de l'état de transition *endo*. Si l'on considère une conformation *s-cis* du diénophile (K.N. Houk<sup>146</sup> a déjà montré que pour des raisons stériques et électroniques, ce dernier conformère est plus stable et plus réactif que son analogue *s-trans*), une structure *endo* amènerait en effet les dipôles de la fonction carbonyle du diénophile et de la fonction imine

du diène à se positionner de manière parallèle, ce qui produirait une interaction défavorable; l'approche *exo*, elle, ne présenterait pas cette interaction (schéma 95).

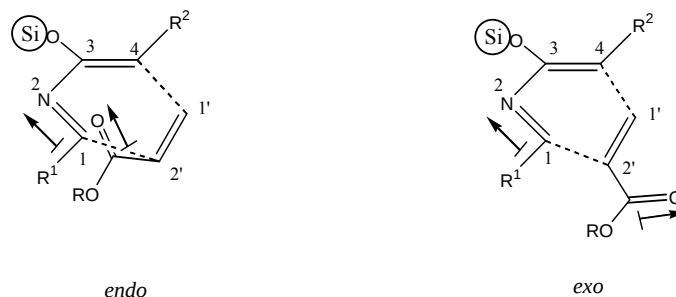


schéma 95

Les interactions stériques jouent également en faveur de l'état de transition *exo*. Si on adopte des états de transition tels que ceux représentés dans la figure 19, on peut aisément concevoir que la répulsion stérique entre R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> ( $\therefore$  H) déstabilise l'état de transition *endo*. Dans l'état de transition *exo*, les interactions orbitales sont absentes, ce qui permet aux liaisons C<sup>4</sup>-R<sup>2</sup> et C<sup>1'</sup>-R<sup>3</sup> d'être plus décalées (angle dièdre plus grand). L'état de transition *exo* possède donc une plus grande stabilité (schéma 96).

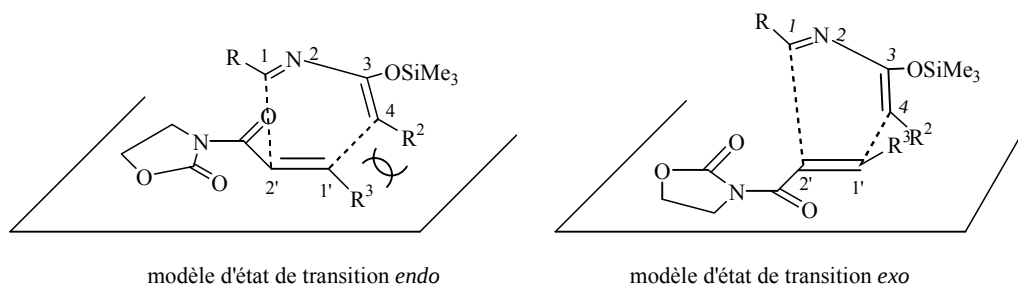


schéma 96

La sélectivité *endo/exo* est donc influencée par plusieurs facteurs. De manière générale, dans le cas des diènes carbonés, les interactions orbitales secondaires sont suffisamment importantes (stabilisantes) pour rendre l'état de transition *endo* le plus stable, malgré les interactions stériques. Dans le cas des 2-azadiènes par contre, les interactions orbitales secondaires étant moins importantes, et l'état de transition *endo* faisant apparaître une interaction dipôle-dipôle déstabilisante, l'isomère *exo* est le composé formé majoritairement.

### 4.3 Analyse des cycloadduits racémiques par HPLC

Chaque couple d'énantiomères *exo* a été séparé analytiquement par HPLC sur une colonne chirale AD (Daicel Chiralpak). Ces données nous permettront de déterminer les excès énantiomériques obtenus en catalyse asymétrique au chapitre suivant. Ces chromatogrammes sont visibles dans le chapitre 6.

## 5 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la possibilité de synthétiser de nouvelles pipéridones fonctionnalisées soit par le procédé en trois étapes distinctes (synthèse et distillation de l'azadiène, suivi de la réaction de cycloaddition), soit par un procédé *one-pot* à trois composants où l'azadiène est formé *in situ*. Il nous est vite apparu que la deuxième méthode est beaucoup plus intéressante que la première, puisqu'elle nous permet d'éviter

l'étape de distillation du diène, et donc d'éviter la dégradation de celui-ci. Une chute du rendement global est souvent associée à cette étape de distillation.

Nous avons abouti à trois types de résultats :

- a) de nouvelles pipéridones ont pu être synthétisées par ce procédé ;
- b) les rendements de la réaction *one-pot* sont supérieurs aux rendements globaux de leur synthèse en deux étapes distinctes ;
- c) notre tentative d'optimisation de la procédure à trois composants par l'utilisation de bases aminées supportées pour la synthèse du 2-azadiène *in situ*, n'a malheureusement pas abouti ;

Le chapitre suivant sera entièrement consacré aux réactions de cycloadditions catalytiques asymétriques appliquées à la synthèse de 2-pipéridones de haute pureté énantiomérique.