

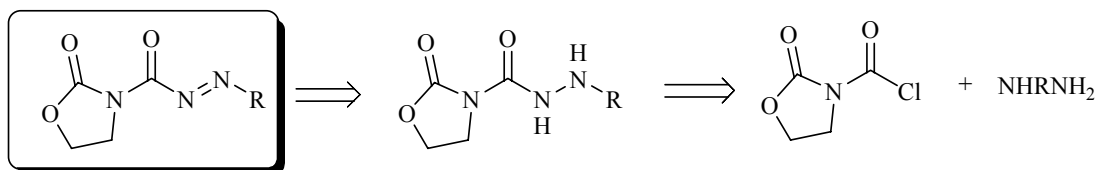
Chapitre 13 : Bilan et Perspectives de la deuxième partie

1 Bilan de notre travail

1.1 Réactions d'aza-Diels-Alder entre des 2-azadiènes et des diénophiles azo

Synthèse des composés azo

La première partie de notre travail a consisté en la synthèse de diénophiles azo non symétriques, tous substitués par un groupement acyloxazolidinone permettant une complexation bidentate du catalyseur Cu(II)/(*S,S*)-*tert*-butylbisoxazoline d'Evans. Ils ont été préparés par oxydation de l'hydrazide correspondant. Ce dernier est formé par addition de l'hydrazine sur le chlorure d'acyloxazolidinone. Dans un premier temps, un protocole dans lequel le chlorure d'acide est formé *in situ* a été mis au point. Par la suite, nous avons adopté la méthode de synthèse et d'isolation du chlorure de carbamoyle, qui a été décrite par D. A. Evans (schéma 193). Les différents diénophiles azo ont été isolés avec des rendements globaux variant entre 47 et 76 %.



R = Ph, *p*-MeOC₆H₄, CO₂Et, *t*-Bu, Me

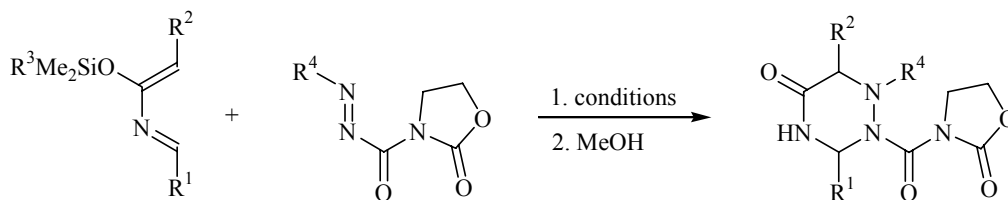
Rdt global sur 2 étapes: 59 à 76 %

Rdt global sur 4 étapes (R = Me): 47 %

schéma 193

Réactions de cycloadditions [4+2]

Ensuite, nous avons montré que ces diénophiles azo monoactivés réagissent très bien avec les 2-azadiènes nucléophiles en réaction de Diels-Alder thermique à demande électronique normale pour conduire, après mise au point des conditions, aux 1,2,4-triazinones avec des rendements supérieurs à 90 % (schéma 194). Dans le cas du composé azo substitué par le groupement éthoxycarboxyle, du cycloadduit dépourvu de la fonction acyloxazolidinone est également obtenu.



R¹ = Ph, *p*-NO₂C₆H₄, *t*-Bu, Oi-Pr

R³ = *t*-Bu ou Me

R⁴ = Ph, *t*-Bu, *p*-MeOC₆H₄, CO₂Et

rdt > 90 %

schéma 194

L'utilisation du complexe chiral Cu(II)/(*S,S*)-*tert*-butylbisoxazoline (10 mol %) nous a permis ensuite de réaliser les réactions de cycloaddition de manière catalytique et asymétrique, pour fournir les hétérocycles énantiomériquement purs (schéma 195). En effet, l'acide de Lewis développé par Evans est très bien toléré par les fonctions présentes sur les deux protagonistes, et se complexe préférentiellement de manière bidentate sur le composé azo. Les triazinones sont obtenues avec des rendements variant entre 44 et 95 % et une sélectivité faciale optimale, sauf dans le cas du cycloadduit substitué par CO₂Et en position 1 pour lequel aucune sélectivité est observée.

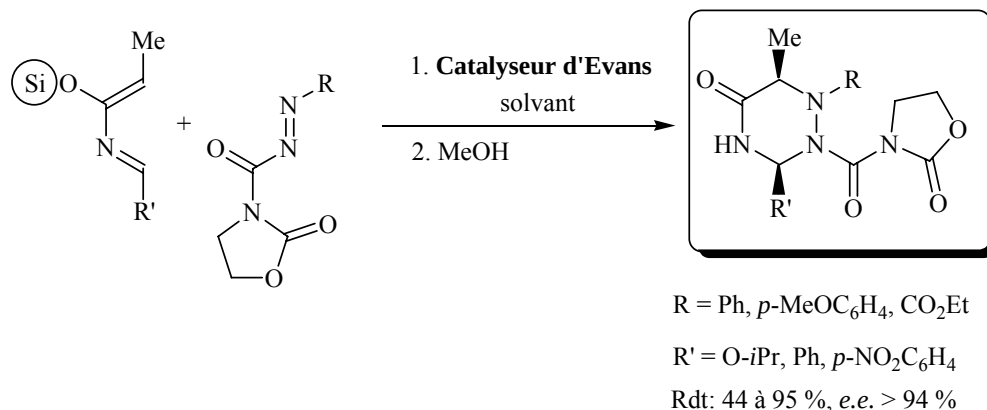


schéma 195

La méthode de synthèse de dérivés d'acides α -hydrazinés développée au sein de notre laboratoire par réaction d'hétéro-Diels-Alder avec des 2-azadiènes, ne prétend pas être aussi directe et efficace que d'autres méthodes décrites dans la littérature mais elle constitue, néanmoins, une voie d'accès complémentaire énantiosélective vers ce genre de molécules.

Ces réactions, conduisant à des dérivés *N*-arylés chiraux tout à fait originaux, constituent le premier exemple de réaction de Diels-Alder catalytique asymétrique de composés azo. En effet, jusqu'à présent, les seules cycloadditions asymétriques de diénophiles azo faisaient usage d'un auxiliaire chiral sur le diène ou le diénophile.

Modifications des cycloadduits

Deux modifications principales de nos cycloadduits ont été effectuées. Une hydrolyse acide des cycloadduits permet d'isoler les hydrazides correspondants avec des rendements variant de 39 à 76 %. Le clivage de la fonction acyloxazolidinone est réalisé *via* une hydrolyse au peroxyde de lithium avec des rendements de 64 % (schéma 196).

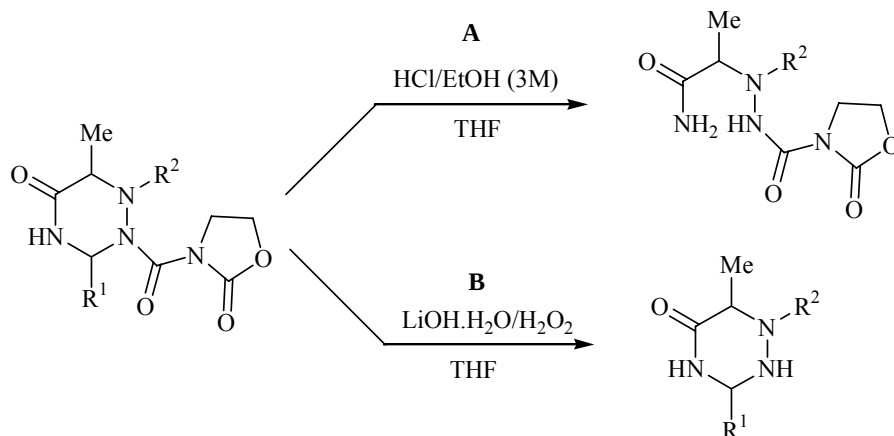


schéma 196

1.2 Evaluation de nos composés azo en réaction d'amination électrophile d'éthers d'énols silylés

La réactivité de nos composés azo a également été évaluée au moyen de l'amination électrophile d'éthers d'énols silylés. Nous avons vu qu'un acide de Lewis tel que le SnCl_4 est nécessaire pour obtenir les adduits correspondants avec 55 à 72 % de rendement (schéma 197).

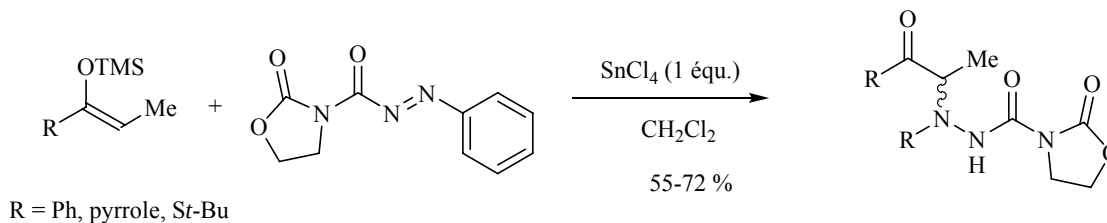


schéma 197

La réaction développée par le groupe d'Evans¹⁵³ a pu être appliquée à nos azo électrophiles avec succès (schéma 198). Certes, ils présentent une réactivité amoindrie due à la présence d'un seul groupe activant, mais ils réagissent néanmoins très bien. Des hydrazides *N*-arylés ont ainsi pu être obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

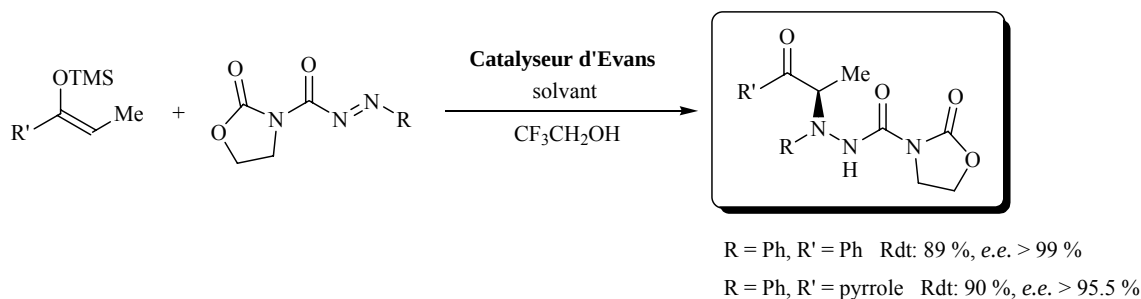


schéma 198

2 Perspectives

2.1 Utilisation des diénophiles azo en réaction de Diels-Alder avec d'autres diènes

Le champ d'application de nos diénophiles azo non symétriques pourrait être étendu à la synthèse d'autres types d'hétérocycles azotés à six chaînons susceptibles de présenter un intérêt pour la chimie médicinale. Divers exemples sont présentés dans le schéma 199. L'utilisation de diènes carbonés en réaction de Diels-Alder avec les diénophiles azo peut conduire, après clivage du lien N-N, à des acides α -aminés et aminoalcools énantiomériquement purs richement substitués. Des hétérocycles azotés fortement substitués peuvent être obtenus à partir de tétrazines utilisées comme diènes.

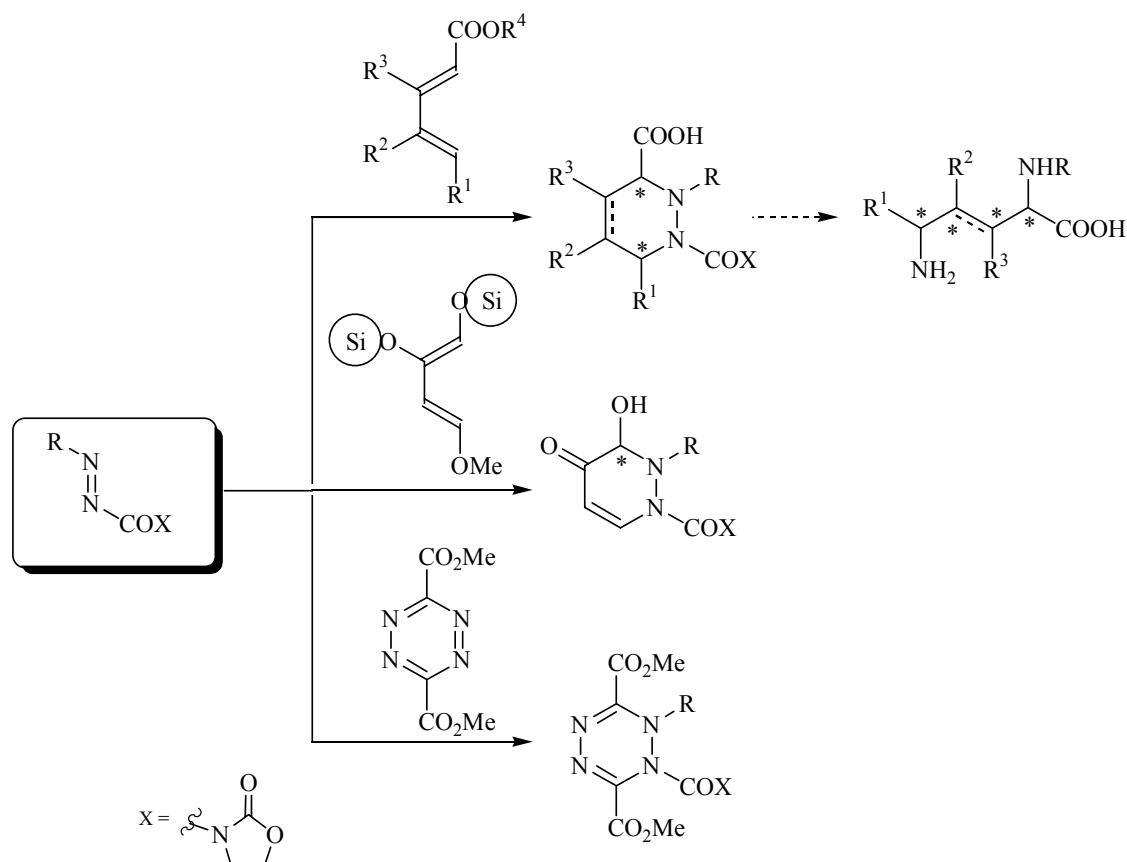


schéma 199

2.2 Synthèse d'hétérocycles azotés chiraux par la procédure à trois composants (imine silylée + chlorure d'acide + diénophile)

La procédure à trois composants développée pour la synthèse des 2-pipéridones pourrait être appliquée à celle de triazinones de haute pureté énantiomérique. Cela permettrait, par exemple, de tester d'autres azadiènes et donc de jouer sur la substitution en position 3 et 6 de la 1,2,4-triazinone (figure 42). Les doubles liaisons permettraient, dans ce cas aussi, une fonctionnalisation ultérieure en ces positions.

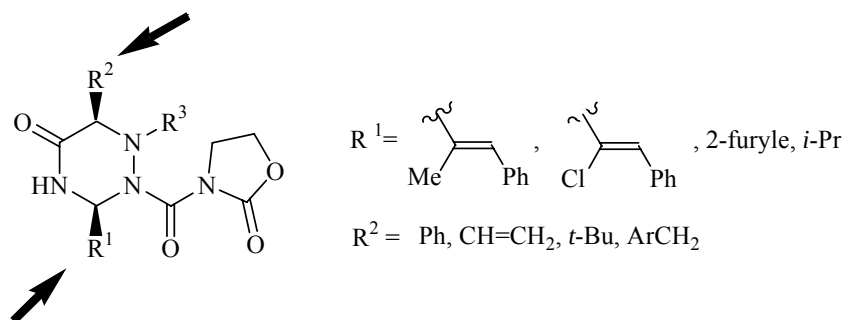


figure 42