

Chapitre 9 : Synthèse des composés azo : résultats

Compte tenu de la richesse de la chimie des 2-azadiènes nucléophiles, et à la vue des excellents résultats obtenus en réaction de Diels-Alder avec des diénophiles carbonés au sein de notre laboratoire, il nous a paru intéressant de les confronter à un autre type de diénophiles : les composés azo. Ce chapitre consistera en la description des résultats entourant la synthèse de ces diénophiles.

1 Sélection des structures et stratégie

Nous avons sélectionné des composés azo de structure générale **168** (schéma 140). Le choix d'une fonction acylimide comme groupe activant à l'une des extrémités du diénophile se justifie, comme dans le cas des diénophiles carbonés, par la possibilité qu'elle offre de former des complexes bidentats avec différents métaux (Cu(II), Fe(III), Ti(IV), ...) complexés à des ligands chiraux (figure 35).

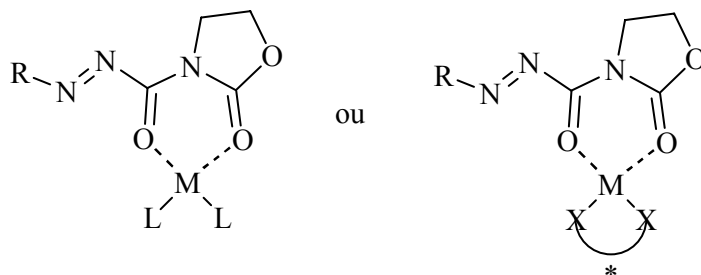


figure 35

Nous avons imaginé que ce type de diénophile lié à un complexe métallique chiral judicieusement choisi, pourrait réagir en réaction de Diels-Alder de manière énantiosélective par analogie directe avec les réactions de Diels-Alder de diénophiles carbonés décrites précédemment dans la littérature.²⁴

Les composés **168** sont originaux. Ils peuvent être préparés à partir des hydrazides correspondants **169**. Ces derniers peuvent eux-mêmes être obtenus par addition de l'hydrazine correspondante sur un chlorure d'acyloxazolidinone (schéma 140).

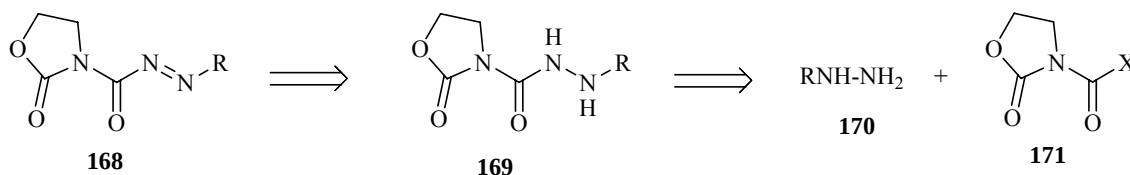


schéma 140

2 Synthèse des hydrazides

2.1 Introduction

Les composés de structures **169** peuvent, en principe, être préparés par acylation des hydrazines monosubstituées correspondantes.

Les hydrazines possèdent une nucléophilie exaltée due aux paires électroniques libres adjacentes des deux atomes d'azote (effet $\alpha^{222,223}$). Elles réagissent par conséquent rapidement avec les agents acylants. Toutefois, un problème de chémosélectivité se pose. Ainsi,

l'acylation de la méthylhydrazine conduit préférentiellement au dérivé 1,1-disubstitué dans le cas où l'agent acylant est très réactif (chlorure d'acide, anhydride, ...) (schéma 141). Si ce dernier est un ester, on observera majoritairement la formation du produit 1,2-disubstitué. Par contre, quand une hydrazine non-symétrique porte un substituant alkyle plus volumineux ou un substituant aryle, l'acylation se fait majoritairement sur l'azote non substitué, quel que soit l'agent d'acylation.²²⁴

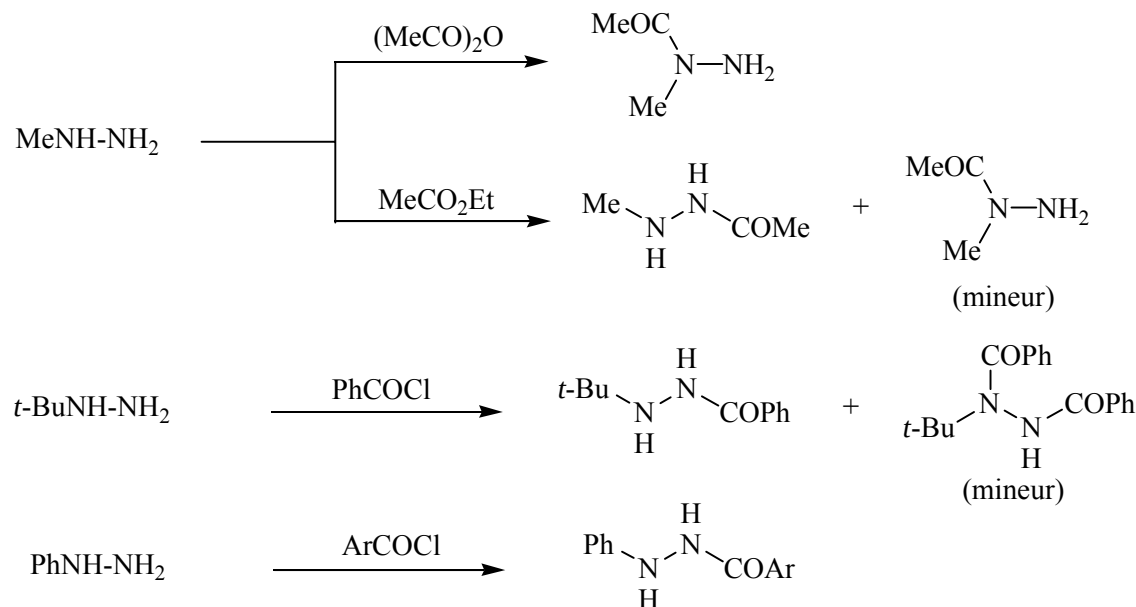


schéma 141

2.2 Résultats

2.2.1 Première méthode

Nous avons utilisé en premier lieu l'agent d'acylation **171a**, utilisé antérieurement au laboratoire par E. Plennevaux.²²⁵ Le composé **172** a été obtenu par addition de l'oxazolidinone chirale **173** sur le chlorocarbonate de *para*-nitrophényle (schéma 142). Le composé **171a** est cristallin et moins dangereux à manipuler que le phosgène ; il permet en outre de n'obtenir que le produit de monoaddition.

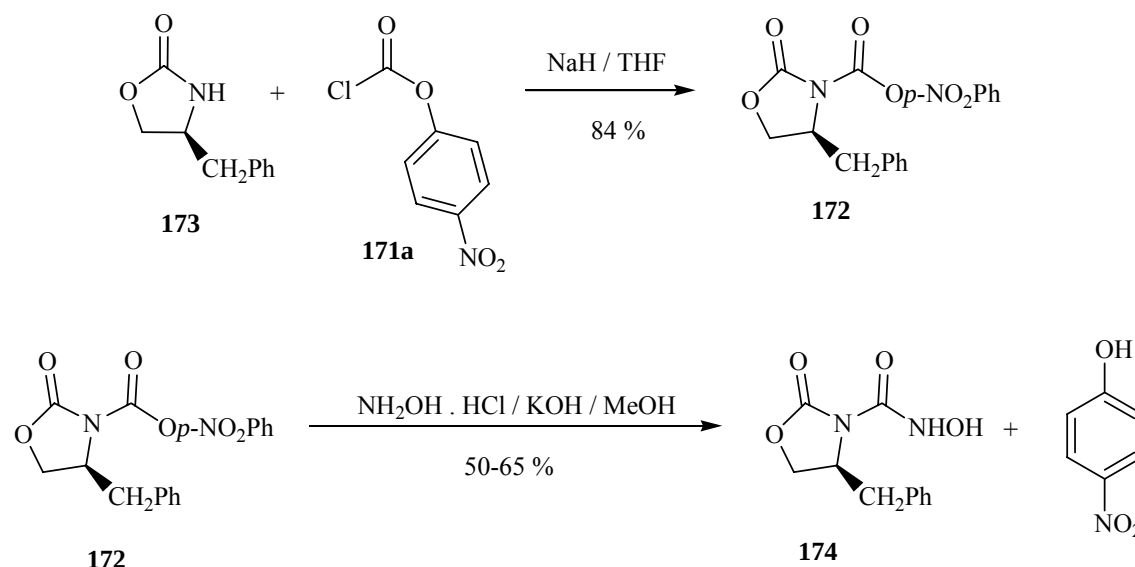


schéma 142

De manière analogue, nous avons fait usage de l'agent acylant **171a**. La 2-oxazolidinone réagit donc avec le chlorocarbonate de *para*-nitrophényle en présence de NaH, pour donner le *para*-nitrophénolate de carbamoylé **175** avec un rendement de 89 % (schéma 143). Par contre, nous avons rencontré d'énormes difficultés dans l'étape d'acylation des hydrazines par le composé **175**. Dans tous les cas, on obtient des mélanges. Avec la phénylhydrazine, on a pu isoler 20 % du produit **169a** désiré. Nous n'avons jamais observé de produits résultant de l'attaque de l'atome d'azote substitué.

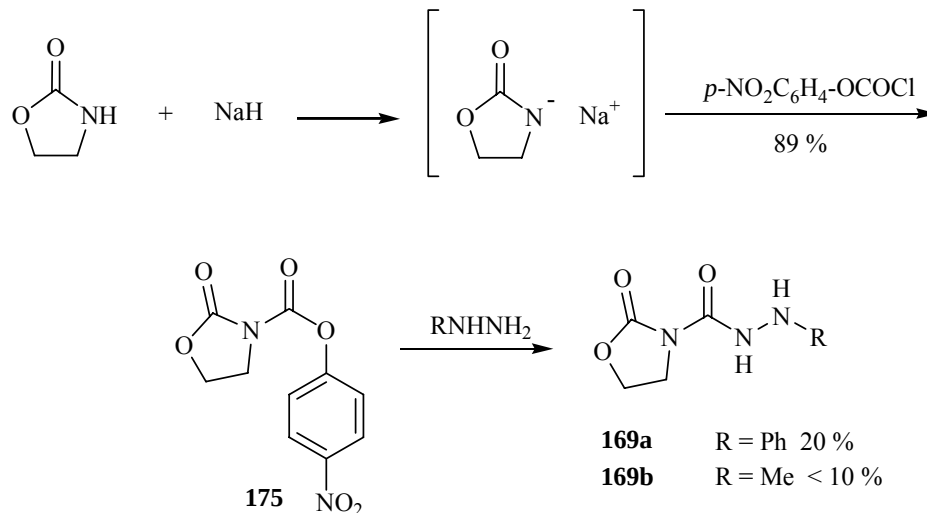


schéma 143

La *N*-méthylhydrazine donne un mélange contenant les hydrazides **169b** et le régioisomère résultant d'une acylation de l'azote substitué par le groupement méthyle. Nous n'avons pas pu séparer ces produits. Ces résultats n'étant pas satisfaisants, nous avons décidé de changer d'agent d'acylation.

2.2.2 Deuxième méthode

Au laboratoire, C. Mineur²²⁶ a préparé l'acide hydroxamique **176** au départ du sultame **177**, de triphosgène et d'hydroxylamine (schéma 144).

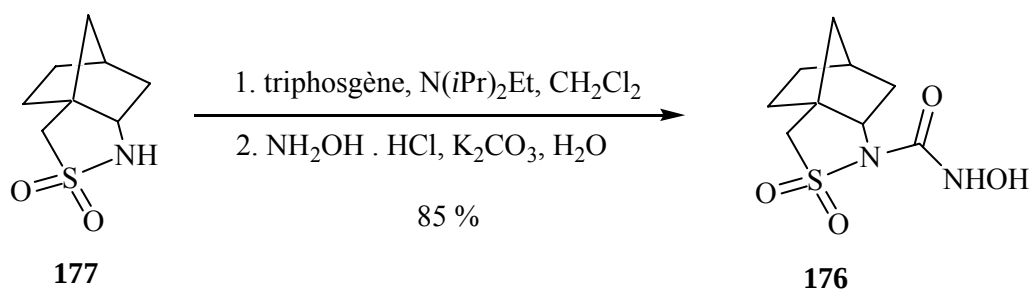


schéma 144

Nous avons donc appliqué une démarche similaire à la préparation de nos différents hydrazides (schéma 145).

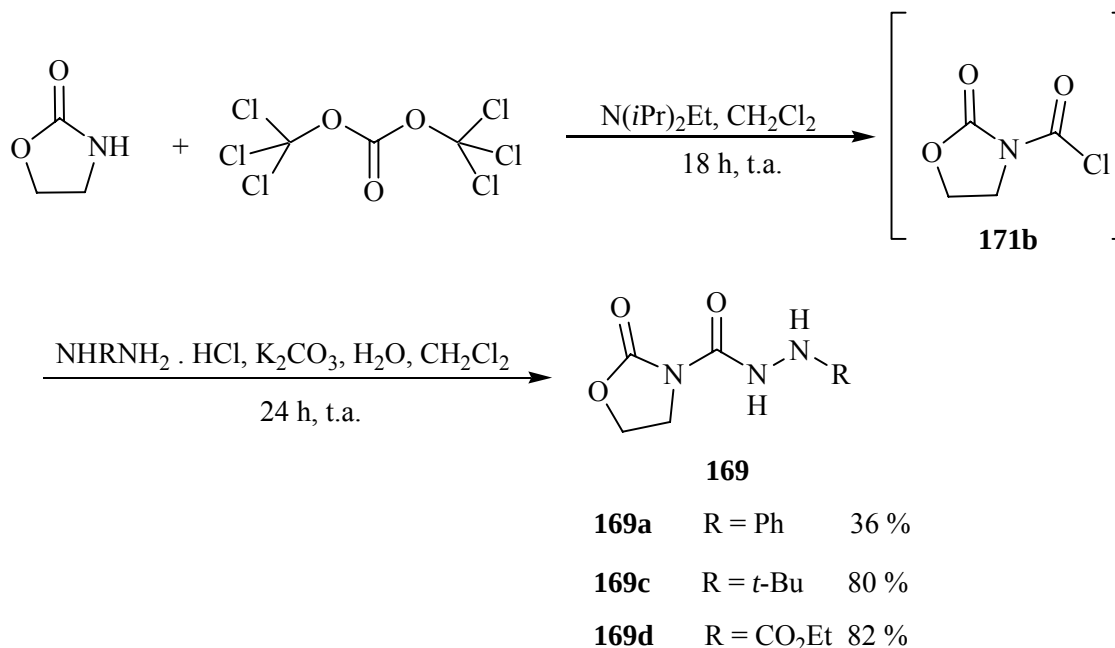


schéma 145

Les hydrazides **169** sont obtenus au départ de la 2-oxazolidinone par une suite de deux réactions : la première consiste en la *N*-acylation de la 2-oxazolidinone par le triphosgène pour former le chlorure de carbamoyle **171b** *in situ*. Ce dernier réagit ensuite avec le chlorhydrate des hydrazines correspondantes auxquelles on ajoute une solution aqueuse concentrée de K₂CO₃ sous forte agitation. On observe immédiatement un dégagement de CO₂. Le rendement au départ de la *tert*-butylhydrazine est très satisfaisant. Par contre, au départ du chlorhydrate de la phénylhydrazine, le meilleur rendement n'est que de 36 %.

Nous avons également préparé le composé **169d** portant un groupement éthoxycarbone, avec un rendement de 82 %. Dans tous les cas, on n'obtient que les hydrazides 1,2-disubstitués (les deux atomes d'hydrogène liés aux atomes d'azote pour les substituants *tert*-butyle, phényle et éthoxycarbone donnent des signaux ¹H RMN entre 6,0 et 6,5 ppm et entre 9,0 et 9,35 ppm). La sélectivité de la réaction s'explique : (a) par la désactivation d'une des

deux fonctions amines par les groupes électrocapteurs et délocalisant CO₂Et et Ph, (b) par l'effet stérique causé par le substituant *tert*-butyle.

2.2.3 Troisième méthode

Durant nos travaux, Evans *et al.*¹⁵³ ont publié une nouvelle synthèse de composés α -dicarbonylazo, substitués par un groupement acyloxazolidinone. Dans le cadre de cette synthèse, le chlorure de carbamoyl **171b** est préparé au départ de la *N*-triméthysilyloxazolidinone en présence de triflate de triméthysilyle en quantité catalytique et d'une solution de phosgène dans le toluène à 0°C. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, ils obtiennent le produit **171b** (schéma 146).

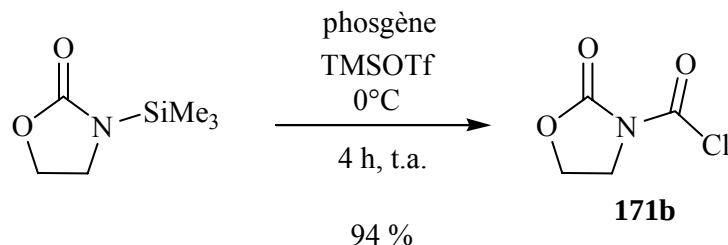


schéma 146

Nous avons donc reproduit cette réaction avec d'excellents rendements. Le composé **171b** a été mis en réaction avec différentes hydrazines monosubstituées. L'hydrazide **169a** a été obtenu avec un rendement de 85 % après recristallisation (schéma 147). De même, l' α -dicarbonylhydrazide **169d** est obtenu avec un rendement de 57 % après recristallisation. L'hydrazide **169g** porteur d'un *para*-méthoxyphényle, a été synthétisé avec un rendement de 71 %.

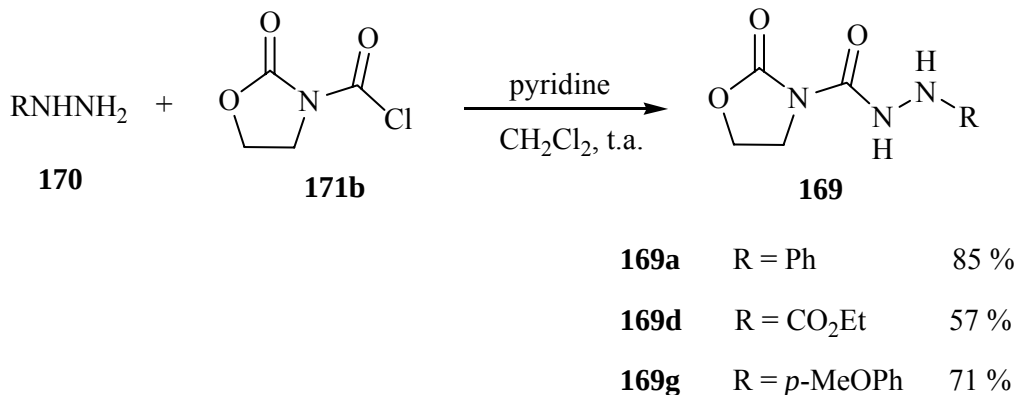


schéma 147

Nous avons également préparé un diénophile substitué par un groupement alkyle. Tout d'abord, l'azote substitué de la méthylhydrazine a été protégé par un groupement Boc (*tert*-butoxycarbonyl) (schéma 148).²²⁷ L'hydrazine **178** a été mise en réaction avec le chlorure de carbamoyl **171b** en présence de pyridine pour donner l'hydrazide **169e** correspondant. Le clivage du groupement Boc se fait en présence d'acide trifluoroacétique pour donner le composé **169b**.

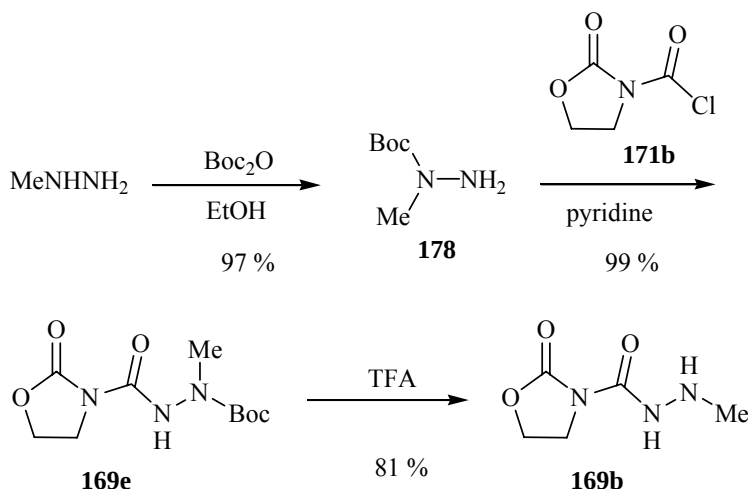


schéma 148

L'hydrazide **169a** présente des bandes très caractéristiques en spectrométrie infrarouge : outre les bandes à 3313 et 3294 cm^{-1} caractéristiques des deux groupes N-H, nous observons également la présence des bandes de stretching caractéristiques des deux fonctions carbonyles de l'acyloxazolidinone à 1766 et 1702 cm^{-1} . De même, pour l'hydrazide **169d**, les bandes N-H apparaissent à 3321 et 3263 cm^{-1} , et les trois bandes de stretching C=O apparaissent à 1772, 1753 et 1702 cm^{-1} .

A présent, l'ultime étape pour l'obtention de nos diénophiles azo consiste en l'oxydation des hydrazides précédemment synthétisés.

3 Synthèse des composés azo

L'oxydation des hydrazides **169** constitue la dernière étape dans la synthèse des composés azo **168**. La littérature nous apprend que l'oxydation des hydrazides peut s'opérer au moyen de toute une gamme de réactifs (halogènes, HNO_3 , hypochlorite de *tert*-butyle, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, *N*-bromosuccinimide, ...).^{181,228-230} Bock *et al.*²³¹ ont utilisé la NBS (*N*-bromosuccinimide) comme agent d'oxydation pour la préparation de plusieurs composés acylazo non-symétriques. Lynch *et al.*²³¹ ont montré que l'utilisation de tétraacétate de plomb à basse température permet également d'obtenir des composés azo non-symétriques.

Le premier agent d'oxydation que nous avons utilisé est la *N*-bromosuccinimide dans le dichlorméthane à 0°C. Le composé azo **168c** est obtenu avec un excellent rendement. Par contre, les oxydations de **169a** et de **169d** par la *N*-bromosuccinimide ne donnent aucun résultat. Les rendements sont nuls ou très mauvais. Le tétraacétate de plomb donne de meilleurs résultats : on obtient les composés azo **168a** et **168d** et **168f** avec d'excellents rendements (schéma 149, tableau 17).

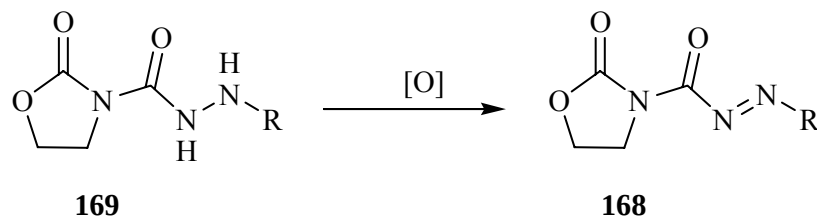


schéma 149

Tableau 17 : Oxydation des hydrazides

R	Oxydant	Rdt (%)
<i>t</i> -Bu (168c)	NBS / pyridine	94
Ph (168a)	NBS / pyridine Pb(OAc) ₄	0 quant.
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (168f)	Pb(OAc) ₄	83
CO ₂ Et (168d)	NBS / pyridine Pb(OAc) ₄	10 86

Le cas du méthylhydrazide **169b** est plus complexe : l'oxydation de l'hydrazide **169b** par le tétraacétate de plomb et la *N*-bromosuccinimide, donne des mélanges réactionnels dont les spectres ¹H RMN sont plus compliqués que ce que nous attendions : outre la présence d'un signal des protons méthyliques à 4 ppm, et des protons de l'oxazolidinone, nous observons aussi deux doublets à 6,61 et 7,65 ppm, ainsi qu'un singulet élargi à 10,90 ppm, caractéristiques de l'hydrazone. Nous avons attribué ces signaux à un mélange du composé azo **168b** et de son tautomère **168g** (schéma 150).

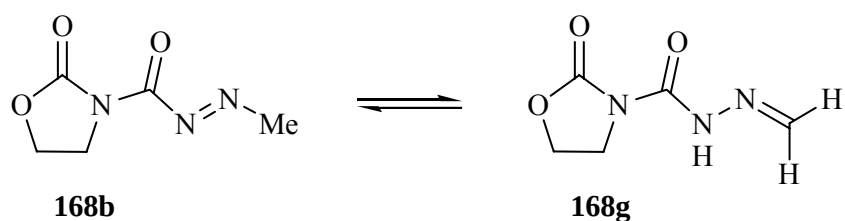
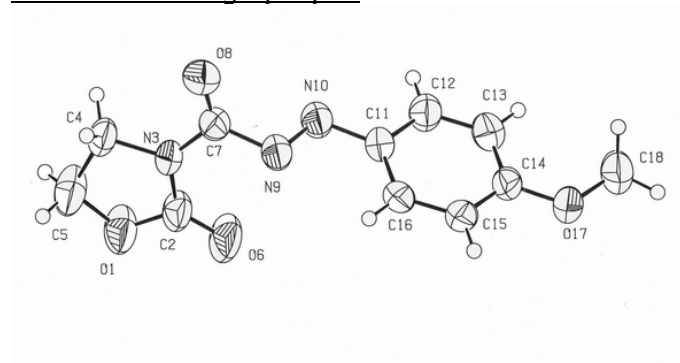


schéma 150

4 Structure et caractéristiques spectroscopiques de nos composés azo α -carbonylés

4.1 Structure RX du composé azo **168f**

L'analyse par diffraction des rayons X d'un cristal du composé azo **168f**, nous a permis de confirmer la structure et la configuration *trans* de la double liaison N=N.

Données cristallographiques

Longueur de la liaison N=N: 1.246 Å

Angles de liaisons :

N(10)-N(9)-C(7) : 113.24°

N(9)-N(10)-C(11) : 114.70°

Angles de torsion :

C(2)-N(3)-C(7)-O(8) : -179.8°

O(8)-C(7)-N(9)-N(10) : 76.3°

C(7)-N(9)-N(10)-C(11) : -175.82°

Système monoclinique

Groupe spatial P 21 / c

Paramètres de la maille :

a= 11.612 Å

 $\alpha = 90^\circ$

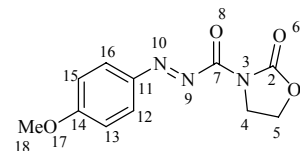
b= 8.518 Å

 $\beta = 108.07^\circ$

c= 12.314 Å

 $\gamma = 90^\circ$ V= 1157.9 Å³

Z= 4



Par similitude, nous pouvons facilement admettre que les autres composés azo synthétisés ont également une structure *trans*.

4.2 Données spectroscopiques

L'oxydation des hydrazides en leurs dérivés acylazo est confirmée entre autre en ¹H RMN, par la disparition des signaux caractéristiques des atomes d'hydrogène des fonctions amines. On observe aussi un léger déplacement des autres signaux.

Les données infra-rouge montrent que la fréquence de stretching de la fonction carbonyle des composés α -carbonylazo est significativement plus élevée que les valeurs « normales » de 1750-1735 et 1725-1705 cm⁻¹ des esters et cétones saturés. Cela est dû à l'influence du groupe azo. Donc, l'effet de ce groupe sur la fréquence du C=O est similaire à celui d'un atome d'halogène en position α (tableau 18).¹⁸¹

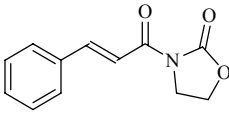
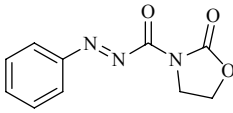
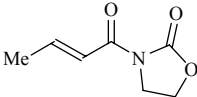
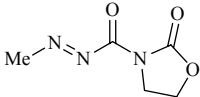
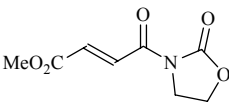
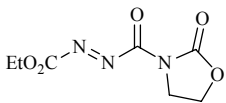
Tableau 18 : Position de la bande stretching C=O des composés α -carbonylazo

composé α -carbonyl azo	ν stretching C=O (cm ⁻¹) (dans CCl ₄)
C ₂ H ₅ OOC-N=N-COOC ₂ H ₅	1786
C ₆ H ₅ -CO-N=N-CO-C ₆ H ₅	1740
CH ₃ -CO-N=N-CO-CH ₃	1770
C ₆ H ₅ -N=N-COOC ₂ H ₅	1765
C ₆ H ₅ -N=N-CO-C ₆ H ₅	1719
C ₆ H ₅ -N=N-CO-N(CH ₃) ₂	1690

ν = fréquence de stretching

Dans le cas de l'azodibenzoyl (1740 cm^{-1}) et du phénylazodibenzoyl (1719 cm^{-1}), l'augmentation de la fréquence du C=O par la présence du groupe azo, est en partie annulée par l'effet mésomère du noyau phényle. Le *N,N*-diméthyl phénylazocarboxamide possède une fréquence C=O particulièrement basse (1690 cm^{-1}) due à l'effet mésomère de l'azote de l'amide adjacent au groupe carbonyle. Nous avons aussi voulu comparer les valeurs des fréquences de stretching des fonctions carbonyles de nos diénophiles azo par rapport à leurs analogues carbonés (tableau 18b). Nous avons observé que les valeurs des fréquences des C=O de l'imide et de l'oxazolidinone des composés azo sont systématiquement plus élevées que celles de leurs analogues carbonés.

Tableau 18b : Comparaison des fréquences de stretching de la liaison C=O des fonctions carbonyles des diénophiles azo par rapport à leurs analogues carbonés¹⁴⁹

	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$		$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
	1675 (imide) 1765 (oxaz.) (KBr)	 168a	1702 (imide) 1801 (oxaz.) (KBr)
	1680 (imide) 1775 (oxaz.) (phase pure)	 168b	1702 (imide) 1761 (oxaz.) (KBr)
	1685 (ester) 1720 (imide) 1775 (oxaz.) (KBr)	 168d	~1730 (ester) 1731 (imide) 1800 (oxaz.) (phase pure)

ν = fréquence de stretching

En ce qui concerne nos réactions, l'une des preuves majeures de l'oxydation de nos hydrazides en leurs dérivés azo correspondants, consiste en la disparition complète des deux bandes de stretching NH. Dans le cas de notre composé azo **168f**, la bande de stretching correspondant au C=O de l'oxazolidinone se retrouve à 1787 cm^{-1} , celle du C=O adjacent au groupe N=N est observable à 1709 cm^{-1} . De plus, nous retrouvons les bandes caractéristiques du stretching C=C dans les aromatiques à 1601 et 1504 cm^{-1} , ainsi que le stretching C-O d'un éther à 1260 cm^{-1} .

Les bandes caractéristiques du groupe N=N sont en général très faibles et ne sont pas toujours observables. Le Fèvre *et al.*²³² estiment que la bande relativement large à environ 1780 cm^{-1} dans les spectres infra rouge des diesters azodicarboxyliques est due à la superposition des bandes de stretching des carbonyles et du groupe azo. Chaco et Rabjohn²³³, estiment, par contre, que la bande à 1610 cm^{-1} pour le diéthyl azodicarboxylate et à 1635 cm^{-1} pour l'éthyl *t*-butyl azodicarboxylate, est due à la vibration stretching de N=N. Simon et Wagner²³⁴, ainsi que Dubov et Ginsburg^{235,236} ont identifié la bande à 1555 cm^{-1} (diéthyl azodicarboxylate), 1553 cm^{-1} (diisopropylazodicarboxylate) en spectrométrie Raman comme étant la vibration stretching de la double liaison N=N.

Dans notre cas, la présence d'une bande d'intensité relativement faible vers 1470-1480 cm^{-1} , pourrait être attribuée à la bande d'absorption de la double liaison $\text{N}=\text{N}$, mais ne constitue pas une preuve en elle-même de l'existence d'un lien $\text{N}=\text{N}$.

5 Conclusion

Au terme de ce chapitre, nous disposons de quatre composés azo non-symétriques substitués d'un côté par un groupement acyloxazolidinone, et de l'autre, soit par un alkyle, soit par un aryle, soit encore par un ester. La synthèse en trois étapes, où le chlorure d'acyloxazolidinone est isolé, nous permet d'obtenir ces diénophiles de manière efficace.