



UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
FACULTE DES SCIENCES

Unité de Chimie organique et médicinale

Professeur L. Ghosez

Synthèses asymétriques au départ des 2-azadiènes

Dissertation présentée en vue de
l'obtention du grade de Docteur en Sciences
par **Chloé PROBST**

2004

Composition du Jury :

Dr W. Dumont

Facultés Notre-Dame de la Paix
Namur, Belgique

Prof. L. Ghosez (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Prof. J. Marchand-Brynaert (Présidente du jury)

Université catholique de Louvain

Prof. I.E. Markó

Université catholique de Louvain

Dr F. Palacios

Universidad del País Vasco
Vitoria, España

A mes parents

A Pascal

Au terme de ce travail, j'exprime toute ma gratitude au Professeur L. Ghosez pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et initiée à la recherche scientifique.

Je remercie également le laboratoire, l'UCL et le FRIA pour le soutien financier.

Mes remerciements s'adressent également à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à sa réalisation :

Monsieur R. Touillaux, Dr Sc., pour le don de son temps et de ses compétences lors de l'enregistrement des spectres RMN à 500 MHz, et Monsieur David Chapon, Dr Sc., pour l'enregistrement de spectres ^{15}N RMN ;

Monsieur Van Tran Trieu pour m'avoir dévoilé une partie des secrets de l'HPLC et pour son aide précieuse lors de la recherche des conditions idéales ;

Monsieur le Professeur E. de Hoffmann et son équipe de l'unité de spectrométrie de masse ;

Monsieur le Professeur B. Tinant qui a effectué les analyses cristallographiques ;

Monsieur le Professeur R. Flammang pour l'enregistrement des spectres de masse haute résolution ;

Madame Chantal Delaet pour l'accomplissement d'une foule de tâches administratives, mais aussi et surtout pour sa bonne humeur perpétuelle et ses encouragements ;

Anouk, Naouël et tous les membres de l'unité CHOM, en particulier les ORSYENS et le groupe du Professeur Olivier Riant, Mademoiselle Huguette Vanlierde et Madame Anny Dekoker ;

Les locataires du C266 dont Olivier Chuzel, Patrick Schanen et Gaëtan Mislin pour la sympathie et l'amitié qu'ils m'ont témoignées tout au long de ces années ;

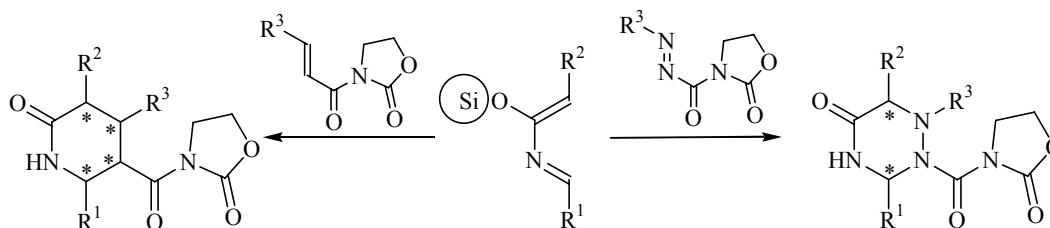
Tous ceux qui avec amitié et gentillesse ont contribué à la réalisation finale de ce travail et plus particulièrement, Julia, Yann, Laurence et Frédéric, Olivier, Nicolas, Jérôme, Agnès, Pascal et Maman.

Merci tout particulier à Chou (alias Raphaël Robiette) pour les corrections, ses encouragements, son amitié et sa patience sans limites.

Merci à Pascal pour m'avoir supportée, encouragée, aidée et aimée depuis toutes ces années.

Résumé

Le présent travail est consacré à l'étude des réactions d'hétéro-Diels-Alder des 2-azadiènes et des transformations des hétérocycles formés.



La première partie de ce travail est focalisée sur la synthèse asymétrique de pipéridines par réaction de Diels-Alder entre un 3-trialkylsilyloxy-2-azadiène et un diénophile carboné.

Dans un premier temps, nous nous sommes attelés à la préparation de pipéridones porteuses d'un hétéroatome en position 3. Nous avons remarqué que certains azadiènes ne peuvent pas être exploités puisqu'ils se dégradent lors de l'étape de distillation. Le procédé à trois composants mis au point précédemment au laboratoire pour la synthèse de pyridones nous a permis de préparer ces nouveaux composés. Ce procédé ne nécessite pas la purification préalable de l'azadiène. Les 2-pipéridones ont été obtenues avec des rendements variables, en fonction de la substitution en position 3 et 6 de l'hétérocycle.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la mise au point de conditions permettant l'utilisation de cette méthode à trois composants pour la synthèse asymétrique de ces pipéridones en présence du complexe de cuivre (II) associé à la bis[4-(*S*)-*tert*-butyloxazoline] (10 % molaire). L'utilisation de triflate de triméthylsilyle comme additif nous a permis d'obtenir certaines pipéridones avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques élevés.

Cette stratégie de synthèse catalytique asymétrique de dérivés pipéridines est très prometteuse. Outre le contrôle rigoureux que cette réaction exerce sur la configuration absolue de la molécule, elle permet une synthèse convergente de nombreux hétérocycles azotés.

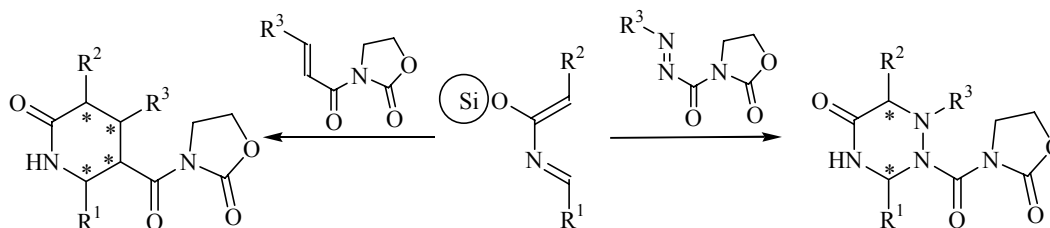
Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons focalisé nos efforts sur la préparation d'hétérocycles azotés à six chaînons par réaction d'hétéro-Diels-Alder de 2-azadiènes avec des composés azo. Les diénophiles azo non symétriques originaux que nous avons préparés, sont substitués d'une part par un groupement aryle, *tert*-butyle ou éthoxycarbonyle, et d'autre part, par une fonction acyloxazolidinone, offrant la possibilité de formation d'une complexation bidentate avec le complexe de cuivre chiral. Les 1,2,4-triazinones ont été obtenues avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques élevés. Ces réactions conduisant à des hétérocycles azotés chiraux constituent, à notre connaissance, le premier exemple de réaction de Diels-Alder catalytique asymétrique de composés azo.

Le comportement de certains de ces composés azo a été évalué dans des réactions d'amination électrophile asymétrique d'éther d'énols silylés. Des dérivés d'acides α -hydrazinés ont été obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Mots-clés : 2-azadiène – hétéro-Diels-Alder – catalyse asymétrique

Abstract

This dissertation is dedicated to the study of hetero-Diels-Alder reaction involving 2-azadienes and the transformation of the formed heterocycles.



The first part of this work deals with the asymmetric synthesis of piperidines by Diels-Alder reaction between 3-trialkylsilyloxy-2-azadiene and carbonated dienophile.

Firstly, we focused on the preparation of piperidones bearing an heteroatom at position 3. We observed that several azadienes can not be employed due to the fact that they fall apart during their purification by distillation. The three-components process developed in our laboratory for the synthesis of pyridones allowed us however to overcome this problem and prepare these new compounds; this process does not need any prior purification of the azadiene. The yields in 2-piperidones obtained are varying with the substitution at positions 3 and 6 of the heterocycle.

Secondly, we were interested in establishing conditions allowing the use of this three-components process for the asymmetric synthesis of these piperidones by using copper (II) triflate complex associated to the bis[4-(*S*)-*tert*-butoxazoline] (10 mol%). The use of trimethylsilyl triflate as additive allowed us to obtain several piperidones in very good yields and high enantiomeric excesses.

This asymmetric catalytic synthesis strategy is very promising. Besides the high control carried out by this reaction on the absolute configuration of the product, it allows a convergent synthesis of a number of optically pure aza heterocycles.

In the second part of this dissertation, we focused our efforts on the preparation of six-membered aza heterocycles by hetero-Diels-Alder reaction of 2-azadiene with azo dienophile. We prepared in this purpose original non symmetrical azo compounds, substituted on one extremity by an aryl, a *tert*-butyl or an ethoxycarbonyl group, and on other extremity by an acyloxazolidinone function. This provides the possibility to form a bidentate complex with the chiral copper complex. 1,2,4-Triazinones were obtained with excellent yields and high enantiomeric excesses. These reactions leading to optically active aza heterocycles constitute, as far as we know, the first example of asymmetric catalytic Diels-Alder reaction using azo dieneophiles.

Finally, the behaviour of several azo compounds has been evaluated in asymmetric electrophilic amination reactions of silyl enols ethers. α -Hydrazino acids derivatives are obtained with excellent yields and enantiomeric excesses.

Keywords : 2-azadiene – hetero-Diels-Alder – asymmetric catalysis