

Chapitre 6 : Synthèse de 2-pipéridones de haute pureté énantiomérique par réactions de cycloaddition [4+2] asymétriques catalytiques

Dans ce chapitre, nous documenterons d'abord la méthode catalytique asymétrique mise au point par E. Jnoff *et al.*, au départ d'azadiènes purifiés préalablement par distillation. La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée au développement d'une méthode expérimentale « one-pot » catalytique asymétrique au départ des trois composants qui forment l'adduit.

1 Synthèse de l'acide de Lewis et du ligand chiral

1.1 Choix du catalyseur

Evans *et al.*^{24,147,148} ont découvert que les complexes Cu(II)- bis(oxazoline) de symétrie C_2 , sont des promoteurs efficaces de réactions énantiosélectives de Diels-Alder, aldol, ène, Michaël et d'amination électrophile. Ces réactions ont pour dénominateur commun que les substrats candidats à l'activation sont capables de former un complexe bidentate avec le cuivre(II) lié au ligand chiral (schéma 97). La formation d'un complexe rigide est apparemment nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité faciale. Il a été montré qu'avec ces complexes, une bonne énantiosélectivité ne peut être obtenue que si le complexe tétracoordiné adopte une géométrie plan-carré distordu.^{147,149} Cette condition n'est remplie qu'en présence d'un substrat bidentate. Le choix de nos diénophiles décrits dans le chapitre 4 n'a pas été un fait du hasard : ces diénophiles bidentats contribuent à rigidifier l'état de transition et donc à diminuer le nombre de rotamères possibles.

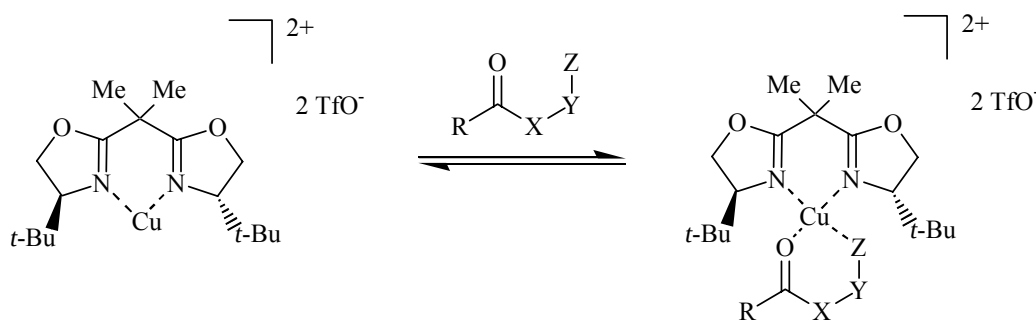


schéma 97

Au cours de son travail de doctorat, E. Jnoff a montré que l'acide de Lewis d'Evans, dérivé du triflate de cuivre(II) et de la (*S,S*)-*tert*-butylbisoxazoline de symétrie C_2 est très bien toléré par les 2-azadiènes nucléophiles, et complexe de manière sélective la fonction bidentate acylimide du diénophile.^{98,150}

1.2 Synthèse du sel de cuivre(II)

Le triflate de cuivre(II) **119** a été synthétisé selon le procédé décrit dans la littérature.¹⁵¹ L'acide triflique réagit avec le carbonate de cuivre hydraté pour donner le triflate de cuivre sous la forme d'un solide de couleur bleu intense (schéma 98).

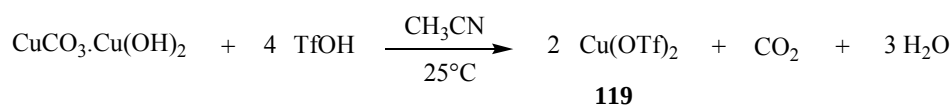


schéma 98

Après recristallisation dans un mélange acétonitrile/éther, le triflate de cuivre est séché sous pression réduite, à 145°C pendant plusieurs heures. **119** est alors obtenu sous la forme d'une poudre grisâtre.

1.3 Synthèse de la bis(oxazoline) **120**

L'expérience nous a montré qu'il était préférable d'utiliser un ligand préparé au laboratoire plutôt que les ligands disponibles commercialement : les résultats ont toujours été meilleurs et totalement reproductibles.

La synthèse de la (*S,S*)-*tert*-butylbis(oxazoline) **120** est également décrite dans la littérature.¹⁵² La condensation du dichlorure de diméthylmalonyle **121** avec le (*S*)-*tert*-leucinol **122**, fournit le diamide **123** avec un rendement de 91 %. Ce dernier est cyclisé *via* la formation de l'intermédiaire *O*-tosylé pour donner la bis(oxazoline) **120**. Cette dernière est purifiée par chromatographie suivie d'une recristallisation (schéma 99).

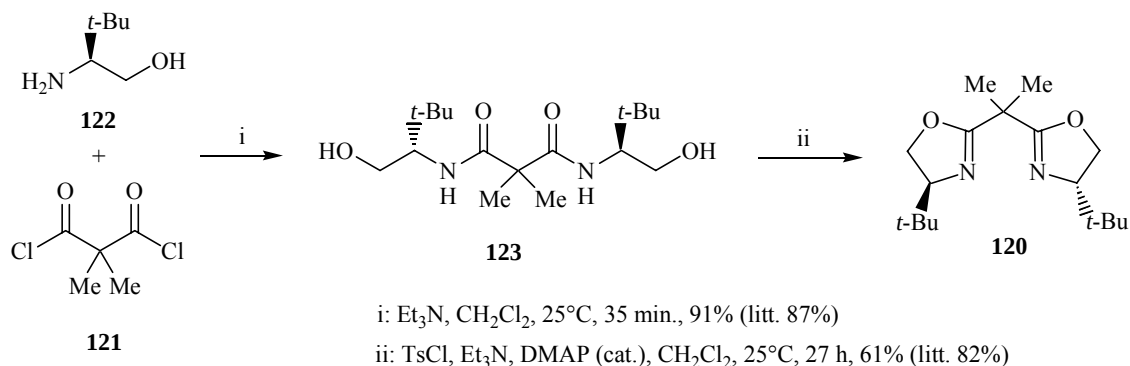


schéma 99

2 Cycloadditions [4+2] au départ d'azadiènes purifiés

Les 2-azadiènes ont été opposés à la *N*-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one **88** en présence d'une quantité catalytique de (*S,S*)-[*t*-BuBoxCu(OTf)₂] **124** (10 % molaire) dans le dichlorométhane, à température ambiante et en présence de tamis moléculaire. Les adduits primaires obtenus sont méthanolysés pour donner les 2-pipéridones correspondantes (schéma 100, tableau 11).

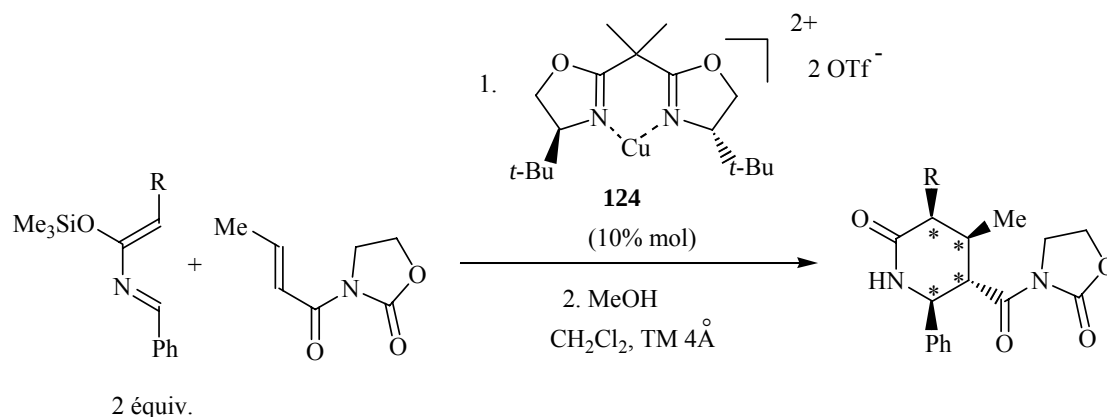


schéma 100

Tableau 11 : Réactions de cycloaddition catalysées des 2-azadiènes

Entrée	R	T / temps	Rdt (%)	e.e. (%)
1	Me	t.a. / 1 h 15	104 <i>exo</i> , 92 (96) ^a	94 (94) ^a
2	Cl	t.a. / 2 h 30	105 <i>exo</i> , 95	97
3	NFt	t.a. / 3 h 30	-	-
4	F	t.a. / 3 jours	106 <i>exo</i> , 58	92
5	OAc	t.a. / 1 nuit	107 <i>exo</i> , 38	99

^a résultat de E. Jnoff

L'azadiène **33e**, substitué par un atome de chlore en position 4 réagit très bien avec le diénophile en présence du catalyseur (entrée 2). L'adduit **105** *exo* est obtenu avec des excellents rendements et excès énantiomérique. Par contre, aucune réaction n'est observée avec l'azadiène **33g**, porteur du groupement *N*-phthalimido (entrée 3). Cette absence de réactivité peut être le résultat de l'encombrement stérique causé par le groupement *N*-phthalimido.

Les 2-azadiènes substitués par un atome de fluor (entrée 4) et un groupe *O*-acétyle (entrée 5) en position 4 donnent également les cycloadduits *exo* avec d'excellentes sélectivités faciales mais des rendements très médiocres. Ceci résulte sans doute du fait que ces azadiènes n'étaient pas très purs malgré la distillation (voir chapitre 4).

A la fin de ce chapitre, nous montrerons comment nous avons pu déterminer les puretés énantiomériques ainsi que les configurations relatives et absolues des pipéridones.

3 Méthode « one-pot » à trois composants

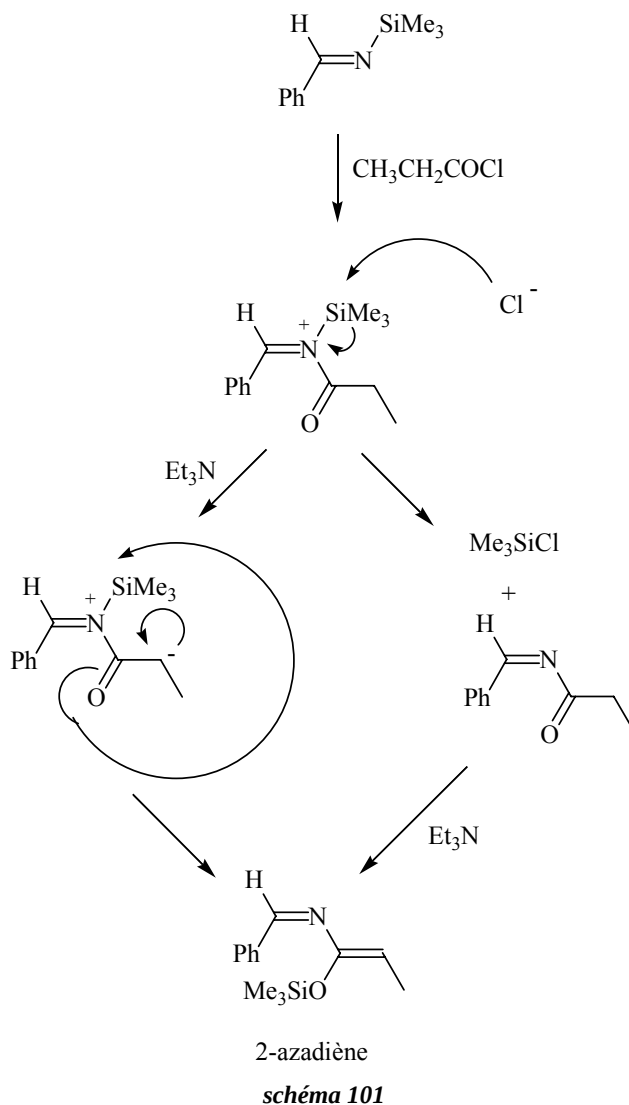
La première partie de notre étude a été consacrée à l'analyse détaillée de l'étape de formation des 2-azadiènes. Le modèle que nous avons choisi est le diène **33b**. Notre but était d'identifier les principaux paramètres intervenant dans sa synthèse afin d'obtenir un diène brut avec la meilleure pureté possible. Ceci était d'autant plus important qu'Evans *et al.*¹⁴⁷ ont observé que la présence de toute base aminée inhibait le catalyseur (*S,S*)-[*t*-BuBox Cu(OTf)₂] **124**.

3.1 Optimisation de la synthèse des azadiènes

Nous nous sommes d'abord attelés à l'élimination des traces d'acylimine, observables en quantités variables dans les échantillons bruts d'azadiène (cfr. également chapitre 5, point 2.2.2.). Ce produit secondaire a été isolé dès les premiers travaux sur les azadiènes. La *N*-acylimine a été caractérisée par ses propriétés spectroscopiques⁹³ :

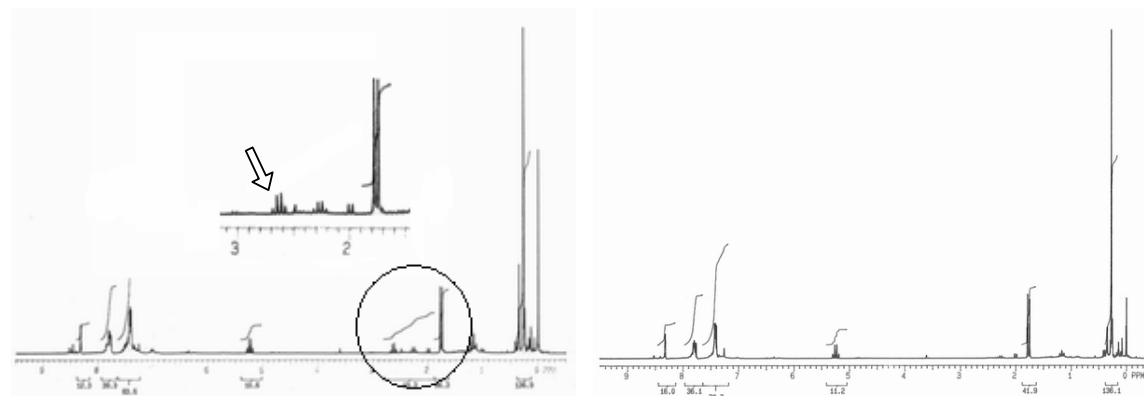
- En ^1H RMN, les protons imine, ainsi qu'au pied de la fonction carbonyle sortent respectivement à 8,47 et 2,61 ppm.
- En ^{13}C RMN, on observe en particulier deux signaux très déblindés à 191,9 et 162,4 ppm attribuables respectivement au carbone de la fonction imine et du carbonyle.
- Ces deux fonctions sont également mises en évidence par spectroscopie IR, par la présence de deux bandes intenses respectivement vers 1640 et 1710 cm^{-1} .

La synthèse de l'azadiène **33b** se fait dans l'éther à température ambiante, au départ de l'imine silylée **94**, qui est traitée par du chlorure de propionyle en présence de triéthylamine. Il existe deux voies possibles pour la transformation de l'imine silylée en azadiène (schéma 101).



Parmi les paramètres influençant la formation de l'azadiène, nous avons observé que la quantité de triéthylamine engagée joue un rôle essentiel.

Nous avons donc réalisé des essais en présence de différentes quantités de triéthylamine. Nous avons remarqué que, dans le cas de l'azadiène **33b**, au minimum 3 équivalents de triéthylamine sont nécessaires pour éviter la formation d'acylimine (figure 21). En général, 6 à 10 équivalents de triéthylamine seront utilisés.



1,25 équ. de Et₃N : présence d'acylimine (2,61 ppm)

3 équ. et plus de Et₃N : plus d'acylimine

figure 21

La synthèse de l'azadiène a été réalisée dans l'éther ou dans le toluène secs. Il a été observé que la réaction est généralement plus rapide dans l'éther. Les milieux réactionnels sont également plus propres dans l'éther.

Au vu de ces observations, nous avons choisi le mode opératoire suivant pour la synthèse *in situ* de l'azadiène **33b**: à l'imine silylée fraîchement distillée en solution dans de l'éther sec, on additionne 10 équivalents de triéthylamine. Le chlorure de propionyle est additionné goutte à goutte sur le mélange, et le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à température ambiante. La dilution est éventuellement rectifiée au cours du temps afin d'assurer une agitation optimale du milieu hétérogène. On ajoute ensuite de l'éther de pétrole sec et on filtre rapidement le chlorhydrate de triéthylammonium. Au filtrat, est additionné à nouveau de l'éther de pétrole sec, et le mélange est placé une nuit à -20°C afin de faire précipiter le reste de chlorhydrate. Après filtration, les solvants sont évaporés. Le respect de ce protocole permet d'obtenir l'azadiène avec une pureté satisfaisante (voir tableau 12 au point 3.2.2.1.).

3.2 Etude de l'étape de cycloaddition sur l'azadiène **33b**

3.2.1 Premiers résultats

Le catalyseur Cu(OTf)₂ et le ligand (*S,S*)-*t*-BuBox sont pesés et transférés dans un schlenk à l'abri de l'humidité et de l'air, dans une boîte à gants placée sous atmosphère d'argon. Après addition de dichlorométhane sec, le mélange de coloration verte est agité à température ambiante pendant 1 heure et demie à 2 heures. Après refroidissement à -78°C , on ajoute en une portion un équivalent de diénophile **88** en solution dans du dichlorométhane, puis deux équivalents d'azadiène brut. On laisse le mélange remonter à température ambiante, et le milieu réactionnel est agité à cette température pendant le temps requis avant d'être soumis à la méthanolyse (schéma 102).

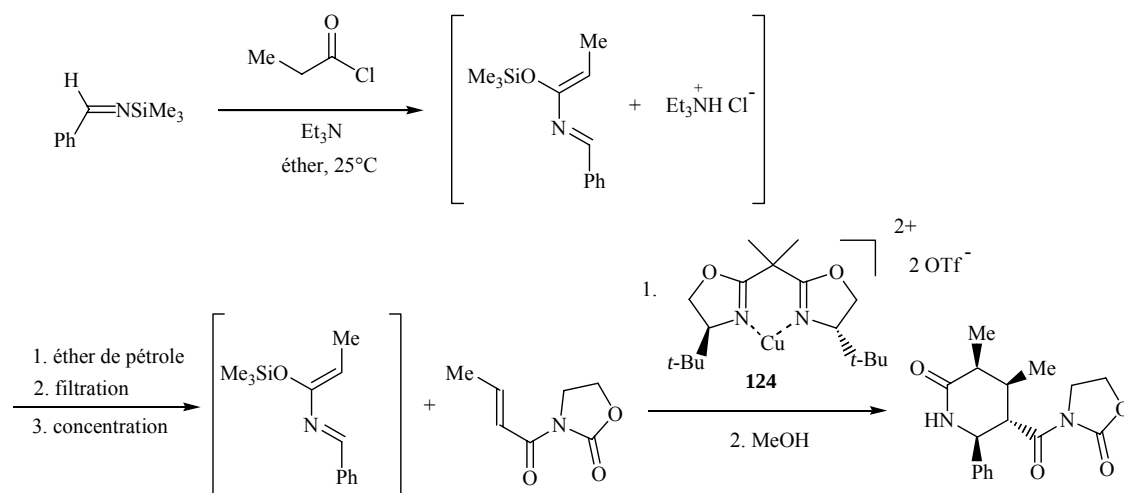


schéma 102

Un très grand nombre de tests de cycloaddition ont été réalisés au départ de l'azadiène brut. Le but n'étant pas de les énumérer, nous avons repris dans le tableau 12, les essais les plus significatifs de cette étude.

Tableau 12 : Réactions de cycloaddition catalysées au départ de **33b** brut

Entrée	Nbre éq. Imine et EtCOCl	Nbre éq. diénophile	Cu(OTf) ₂ (% mol.)	Ligand* (% mol.)	Conditions	Rdt ^a (%)	e.e. (%)
1	azadiène distillé (2 éq.)	1	8	8	t.a. / 1 h 15	96 ^b	94
2	2	1	10	12	t.a. / 3 h	10-32	> 95
3	4	1	10	12	t.a. / 2 h	10	-
4	1	2	10	12	t.a. / 2 h	8	-
5	2	1	100	101	t.a. / 2 h	88	> 97
6	2	1	25	27	t.a. / 3 h 30	66	> 96
7	2	1	50	10	t.a. / 3 h 30	93	92
8	2	1	50	10	t.a. / 15 h	83	~ 70
9	2	1	40	10	t.a. / 3 h 30	96	> 94
10	2	1	40	10 (commercial)	t.a. / 3 h 30	< 20	-
11	2	1	20	10	t.a. / 3 h 30	46	90
12	1,5	1	20	10	t.a. / 3 h 30	26	90

^a Rendement isolé après purification, ^b réf. 98 et 150

La réaction de cycloaddition réalisée avec l'azadiène distillé en présence de 8 % molaire de catalyseur chiral fournit le cycloadduit avec 96 % de rendement et 94 % d'excès énantiomérique après 1 h 15 de réaction à température ambiante, dans le dichlorométhane sec (entrée 1, tableau 13).^{98,150} Par contre, la réaction de cycloaddition au départ de l'azadiène brut et en présence de 10 % molaire de catalyseur, ne nous fournit que 10 à 30 % de rendement en cycloadduit, mais l'excès énantiomérique est excellent (entrée 2). Il est donc probable qu'une grande partie du catalyseur soit inhibé par les impuretés présentes dans l'échantillon d'azadiène. Les rendements sont encore plus faibles si on double la quantité d'azadiène brut ou si on utilise deux équivalents de diénophile par rapport à l'azadiène (entrées 3 et 4).

Par contre, l'utilisation d'un équivalent de catalyseur chiral, nous permet d'obtenir la pipéridone avec 88 % de rendement et plus de 97 % d'excès énantiomérique (entrée 5). En présence de 25 % molaire de catalyseur chiral, on observe un rendement plus faible (66 %) mais l'excès énantiomérique est toujours excellent (entrée 6). L'utilisation d'un large excès de triflate de cuivre(II) accompagné de 10 mol % de ligand chiral permet d'obtenir la pipéridone avec de bons rendements et sans diminution de l'excès énantiomérique (entrées 7 et 9). A partir de 20 % molaire de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, le rendement chute à nouveau, mais la sélectivité faciale est toujours excellente (entrée 11). Une diminution de la quantité d'azadiène brut provoque également une chute du rendement (entrée 12). Si on agite toute une nuit à température ambiante en présence d'un large excès de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, une chute de la sélectivité faciale est observée (entrée 8).

La même réaction, effectuée avec du ligand bisoxazoline chirale préparé au laboratoire ou d'origine commerciale ne donne pas le même résultat final : alors que dans le premier cas le cycloadduit est obtenu avec 96 % de rendement, dans le cas du ligand chiral d'origine commerciale, la réaction effectuée sur un échantillon d'azadiène brut de la même origine que le premier, fournit le cycloadduit avec un rendement inférieur à 20 % (entrées 9 et 10).

Ces observations nous amènent aux conclusions suivantes :

1) l'utilisation de l'azadiène brut en présence de 10 % molaire de catalyseur chiral ne permet pas d'obtenir un turnover satisfaisant au niveau du cycle catalytique. Il est probable que des impuretés basiques accompagnant la formation du diène se complexent irréversiblement au catalyseur, il y a donc un effet d'empoisonnement (schéma 103).

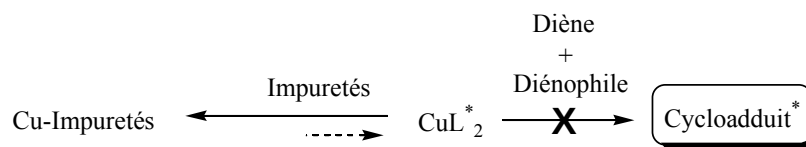


schéma 103

2) l'utilisation d'un large excès de cuivre libre (triflate de cuivre(II)) n'altère pas l'excès énantiomérique du cycloadduit. Cette observation peut résulter de deux effets :

- la quantité d'impuretés basiques qui se complexe au cuivre fait que la quantité de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ restante est égale ou inférieure à celle du ligand chiral ; il n'y a donc pas de cuivre « libre » dans le milieu, susceptible de catalyser également la réaction. Cependant, la quantité d'impuretés présentes dans le milieu est variable et il est peu probable que cette quantité aie été systématiquement égale ou supérieure à celle de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ajouté en excès.

- si la quantité de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ engagée en excès est supérieure à celle des impuretés basiques susceptibles de s'y complexer cela signifierait qu'il reste du cuivre « libre » dans le milieu. Or, dans ce cas, on pourrait s'attendre à une chute des excès énantiomériques due à la catalyse de la réaction par le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en excès par rapport au ligand sauf si, comme l'a déjà observé Evans¹⁵³ dans d'autres cas avec ce catalyseur, il y a une accélération de ligand, c'est-à-dire que le cuivre non complexé au ligand chiral catalyse la réaction largement moins (voire par du tout) par rapport au complexe Cu / Bisoxazoline. Cette dernière hypothèse, qui expliquerait donc la conservation des excellents excès énantiomériques malgré l'excès de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ par rapport au ligand chiral, pourrait facilement être vérifiée en effectuant la même réaction avec des réactifs « propres », 10 % molaire de ligand et un excès de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

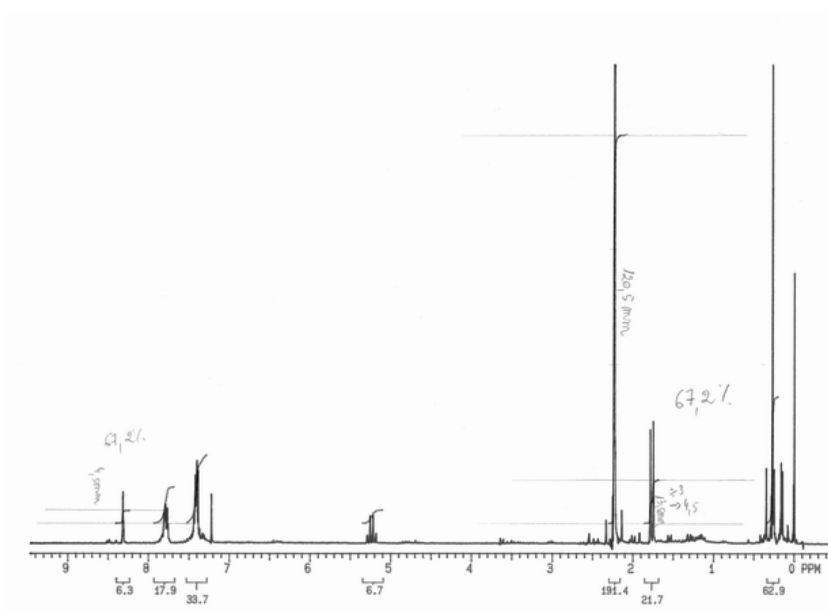
3.2.2 Réactions de cycloaddition catalysées (10 % molaire) en présence d'un additif

La seconde étape de cette étude a été de trouver un additif moins cher et moins toxique que le triflate de cuivre pour la complexation des impuretés et empêcher l'inhibition du catalyseur.

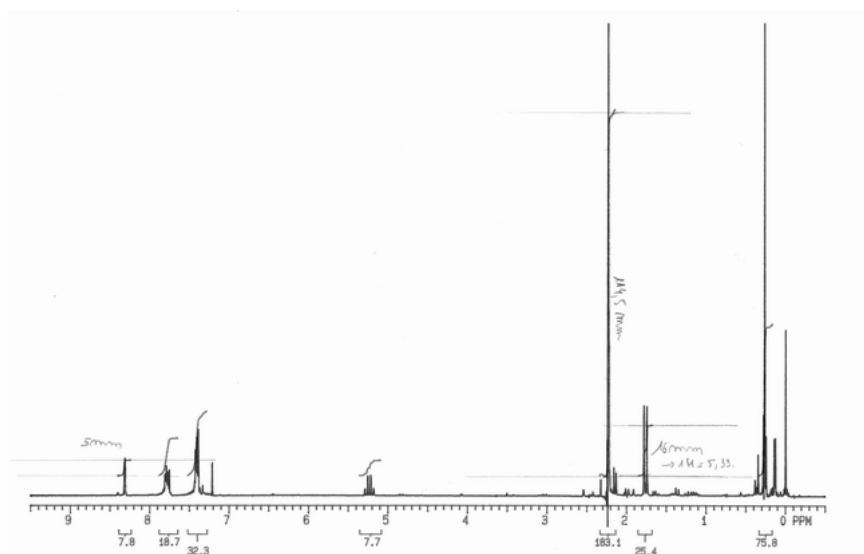
3.2.2.1 Mesure approximative de la pureté de l'azadiène

Afin de pouvoir approximativement établir un lien entre la quantité d'additif à ajouter et la pureté de l'azadiène brut, nous avons mesuré cette pureté à partir du spectre ^1H RMN brut, au moyen d'un standard interne, l'hexaméthylbenzène (HMB). Pour cela, une petite quantité connue d'azadiène brut est prélevée et dissoute dans le CDCl_3 . Une quantité équimolaire d'hexaméthylbenzène est ajoutée, et le milieu est bien agité. On s'assure de la dissolution complète des réactifs, et un échantillon en est prélevé et analysé en ^1H RMN. Nous nous basons sur le signal singulet correspondant à l'hydrogène de la fonction imine à 8,3 ppm pour l'azadiène, et au signal singulet intense des hydrogènes méthyliques présents sur le benzène (18 H) à 2,23 ppm. Dans un tel cas, un rapport $\text{H}_{\text{imine}}/\text{H}_{\text{HMB}}$ de 1/18 correspond donc à une pureté de l'azadiène de 100 %. Par exemple, une pureté de 67 % a ainsi été mesurée dans le cas de l'azadiène **33b** brut (figure 22).

Afin de nous assurer de la fiabilité de cette méthode, nous avons également mesuré la pureté de l'azadiène distillé, ainsi que celle du crotonate de méthyle commercial (pureté de 98 %). L'azadiène distillé possède une pureté de 84 % (figure 22), et la pureté mesurée pour le crotonate de méthyle commercial correspond bien à la pureté indiquée sur la bouteille.



Spectre de l'azadiène brut



Spectre de l'azadiène distillé

figure 22

3.2.2.2 Choix de l'additif et résultats

Notre choix s'est d'abord porté sur le chlorure de triméthylsilyle. On a d'abord ajouté 40 % molaire de TMSCl à la solution de catalyseur chiral (10 % molaire) refroidie à -78°C , puis le diénophile et l'azadiène brut en solution. Le rendement est inférieur à 15 % (tableau 13, entrée 2). On a alors décidé d'utiliser un agent de silylation plus puissant comme le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf). Il ne faut néanmoins pas que le TMSOTf active ou complexe irréversiblement le diénophile ou l'azadiène.

L'utilisation du TMSOTf comme additif nous a permis d'obtenir la pipéridone **104** avec de bons rendements. En présence de 20 % ou 40% molaire en TMSOTf, on observe une

augmentation des rendements en cycloadduit (tableau 13, entrées 3 et 4). Les excès énantiomériques restent excellents.

Tableau 13 : Utilisation d'un additif pour la cycloaddition catalysée de l'azadiène brut

Entrée	N. éq. Imine et EtCOCl	Nbre éq. diénophile	Cu(OTf) ₂ (% mol.)	Ligand* (% mol.)	Conditions	Rdt (%)	e.e. (%)
1	2	1	10	12	t.a. / 3 h	10-32	> 95
2	2	1	10	12	t.a. / 3 h 30 TMSCl (40 % mol.)	15	-
3	2	1	10	12	t.a. / 3 h 30 TMSOTf (20 % mol.)	76	> 96
4	2	1	10	12	t.a. / 3 h 30 TMSOTf (40 % mol.)	81	> 96

Le TMSOTf nous paraît donc un bon substitut au triflate de cuivre. De plus, il est toléré par les azadiènes et n'est pas toxique car il s'hydrolyse irréversiblement en silanol.

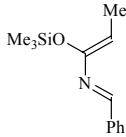
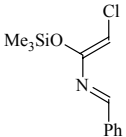
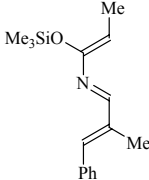
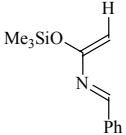
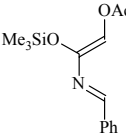
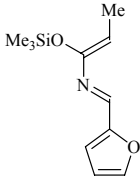
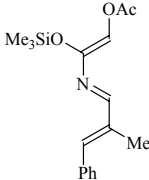
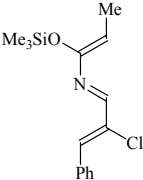
3.3 Généralisation de la réaction à trois composants

Etant donné les résultats satisfaisants obtenus avec le triflate de triméthylsilyle, nous avons voulu appliquer cette méthode à la synthèse d'autres 2-pipéridones.

3.3.1 Résultats

A l'aide de la spectroscopie ¹H RMN et d'un étalon interne (HMB ou DMSO₂), nous avons pu mesurer des puretés approximatives des 2-azadiènes bruts formés par le procédé décrit dans le paragraphe 3.2.2.1. (tableau 14). La plupart de ces azadiènes présentent des puretés de l'ordre de 60 %. Cependant, certains azadiènes peuvent atteindre des puretés supérieures comme, par exemple, l'azadiène **96** qui peut atteindre une pureté de 90 %. Malheureusement, malgré un protocole suivi rigoureusement, ces puretés peuvent varier d'un échantillon à l'autre. Les azadiènes **33e** et **101** ne présentent pas des puretés satisfaisantes. Les spectres ¹H RMN issus de ces diènes bruts sont, en effet, souvent complexes.

Tableau 14 : Puretés des azadiènes bruts

2-azadiène		Pureté (%)	2-azadiène		Pureté (%)
33b		60 à 80	33e		40-54
96		62 à 90	33d		72
33h		78	101		45
125		65 à 85	99		59 à 62

Le schéma 104, ainsi que le tableau 15, illustrent les réactions de cycloaddition réalisées avec ces azadiènes bruts et des diénophiles carbonés (3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one et 3-((E)-3-(méthoxycarbonyl)propénoyl)-1,3-oxazolidin-2-one).

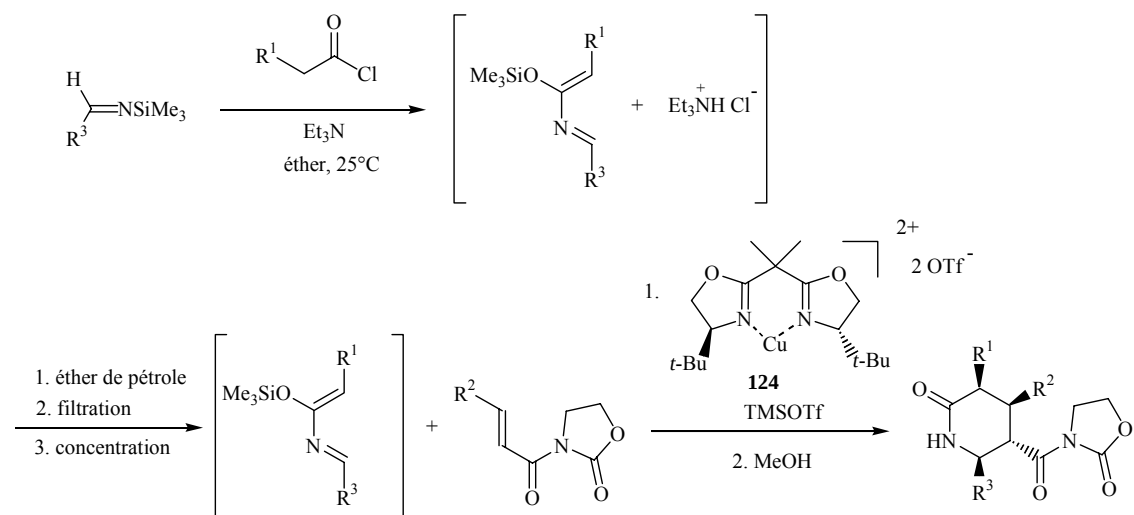


schéma 104

Tableau 15 : Réactions de cycloaddition sur les azadiènes bruts

Entrée	2-aza	R ¹	R ²	R ³	Cat [*] (% mol.)	TMSOTf (% mol.)	Conditions	Produit Rdt ^a (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	2 (distillé)	Me	Me		8	-	t.a. / 2 h	111 98 ^b	90
2	2	Me	Me		10	-	t.a. / 18 h	111 26	51

Tableau 15 (suite) : Réactions de cycloaddition sur les azadiènes bruts

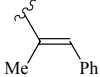
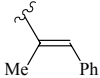
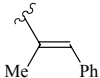
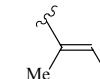
Entrée	2-aza	R ¹	R ²	R ³	Cat [*] (% mol.)	TMSOTf (% mol.)	Conditions	Produit Rdt ^a (%)	<i>e.e.</i> (%)
3	2	Me	Me		10	40	t.a. / 3 h 30	111 62	> 92
4	2	Me	Me		10	80	t.a. / 3 h 30	111 70	> 92
5	2	Me	Me		10 (CuSbF ₆)	22	t.a. / 20 h	0	-
6	2 (distillé)	OAc	Me	Ph	10	-	t.a. / 18 h	107 38	99
7	2	OAc	Me	Ph	10	-	t.a. / 3 h 30	107 23	99
8	2	OAc	Me	Ph	10	60	t.a. / 5 h 40	107 89	> 99
9	2	OAc	Me		10	70	t.a. / 5 h 30	0	-
10	2 (distillé)	Cl	Me	Ph	10	-	t.a. / 2 h 30	105 20	97

Tableau 15 (suite) : Réactions de cycloaddition sur les azadiènes bruts

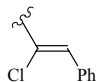
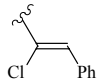
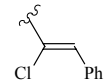
Entrée	2-aza	R ¹	R ²	R ³	Cat [*] (% mol.)	TMSOTf (% mol.)	Conditions	Produit Rdt ^a (%)	<i>e.e.</i> (%)
11	2	Cl	Me	Ph	10	-	t.a. / 19h30	105 30	> 95
12	2	Cl	Me	Ph	10	100	t.a. / 15 h	0	-
13	2 (distillé)	H	Me	Ph	8	-	t.a. / 20 h	126 58 ^b	93
14	2	H	Me	Ph	10	60	t.a. / 20 h	0	-
15	2	H	Me	Ph	10 (CuSbF ₆)	60	t.a. / 20 h	0	-
16	2	Me	Me		10	110	t.a. / 4h 30	traces	-
17	2	Me	Me		10	90	t.a. / 18 h	113 65	n.d.
18	2	Me	Me		10 (CuSbF ₆)	80	t.a. / 15 h	0	-

Tableau 15 (suite) : Réactions de cycloaddition sur les azadiènes bruts

Entrée	2-aza	R ¹	R ²	R ³	Cat [*] (% mol.)	TMSOTf (% mol.)	Conditions	Produit Rdt ^a (%)	<i>e.e.</i> (%)
19	2	Me	CO ₂ Me		10	80	t.a. / 18 h	114 20	93
20	2 (distillé)	Me	Me	O <i>i</i> -Pr	10	-	t.a. / 6 h	108 67	93
21	2	Me	Me	O<i>i</i>-Pr	10	-	t.a. / 5 h	108 76 (+ 6)^c	> 91

^a rendement après purification^b réf. 98 et 150^c correspond à 6 % de produit où l'O*i*-Pr est substitué par MeO suite à la méthanolyse

En absence de TMSOTf, malgré la propreté relative de l'azadiène brut correspondant, la pipéridone **111** n'a été isolée qu'avec un rendement très faible (entrée 2). Cependant, en présence de TMSOTf (80 % molaire) à température ambiante pendant 3 h 30, elle a pu être obtenue avec un rendement de 70 % et un excès énantiomérique de plus de 92 % (entrée 4). Alors qu'elle n'est isolée qu'avec 38 % de rendement au départ de l'azadiène distillé, la pipéridone **107** est obtenue avec 89 % de rendement et une sélectivité faciale optimale, en présence de TMSOTf (60 % molaire) (entrée 8). De même, un rendement isolé de 65 % a été obtenu pour le cycloadduit **113** en présence de l'additif (90 % molaire) (entrée 17). L'excès n'a pas été mesuré. Il est également intéressant de noter que l'azadiène **29a** brut est tellement propre qu'il n'est pas nécessaire de le purifier et d'utiliser du TMSOTf pour effectuer la réaction de cycloaddition et d'obtenir le cycloadduit **108** avec un très bon rendement à côté d'une faible quantité de produit de substitution du groupe isopropoxy par un méthoxy (entrées 20 et 21).

3.3.2 Champ d'application de la méthode « one-pot »

Notre méthode est donc globalement un succès ! Quelques limitations sont à signaler : l'azadiène **114** n'a pu être obtenu qu'avec 20 % de rendement en présence de 80 moles % de TMSOTf (tableau 15, entrée 19). L'azadiène brut substitué par un groupe O-acétyle en position 4 et un α -méthylcinnamyle en position 1, n'a pas donné la pipéridone correspondante (tableau 15, entrée 9). Il en va de même pour l'azadiène porteur d'un atome de chlore et d'un phényle (entrée 12), de l'azadiène non substitué en position 4 et porteur d'un phényle en position 1 (entrée 14), et de l'azadiène substitué par un méthyle en position 4 et un groupement furyle en position 1 (entrée 16).

Nous avons alors décidé d'utiliser l'hexafluoroantimonate comme contre-ion pour le cuivre(II). Il est connu que ce contre-ion confère à l'acide de Lewis une activité catalytique plus grande.¹⁴⁷ Malheureusement, on n'a pas observé d'amélioration (entrée 15). En outre, contrairement aux très bons résultats obtenus avec le mélange (S,S)-[*t*-BuBox Cu(OTf)₂] / TMSOTf pour les pipéridones **111** et **113** (entrées 4 et 17), aucune réaction n'est observée avec le mélange (S,S)-[*t*-BuBox Cu(SbF₆)₂] / TMSOTf dans ces deux cas (entrées 5 et 18).

Les résultats obtenus par ce procédé one-pot ont été comparés à ceux obtenus en trois étapes distinctes (synthèse et distillation de l'azadiène, suivi de l'étape de cycloaddition) (tableau 16). Aucun changement n'est observé pour la pipéridone **111**, mais on note une amélioration dans le cas de la pipéridone **104**. Cette amélioration est encore plus flagrante dans le cas de la pipéridone **107**, pour laquelle le rendement passe de moins de 20 % à près de 90 %. La pipéridone **126** donne de meilleurs résultats avec la première méthode, et nous n'avons pas pu améliorer le rendement de la pipéridone **105**. Cependant, nous pensons qu'une étude plus approfondie nous permettrait d'obtenir également de bons rendements pour le procédé à trois composants.

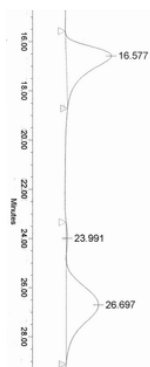
Tableau 16 : Comparaison des rendements des deux méthodes

Entrée	Pipéridone	Rdt global (%) (3 étapes distinctes)	Rdt (%) [2+2+2]
1	104	64	81
2	111	70	70
3	107	< 20	89
4	113	-	65
5	108	67	76
6	114	-	20
7	105	20	30
8	126	58	0
9	Imine 110 + chlorure d'acétoxyacétyle (entrée 9, tableau 15)	-	0
10	Azadiène 101 (entrée 16, tableau 15)	-	0

4 Détermination des excès énantiomériques et de la configuration absolue des pipéridones

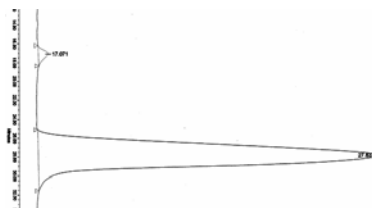
4.1 Détermination des excès énantiomériques

Connaissant les temps de rétention de chaque énantiomère des différents cycloadduits dans (cfr. chapitre 5, § 4.3.), nous avons pu mesurer les puretés énantiomériques au moyen de l'HPLC chirale (colonne chirale AD Chiralpack) (figure 23).



cycloadduit **105** racémique

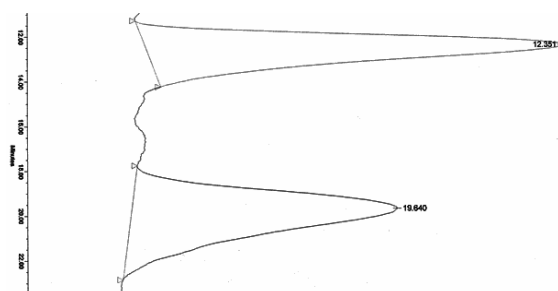
éluant : hexane/isopropanol : 85/15,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 220$ nm, T = 22°C.



cycloadduit **105**

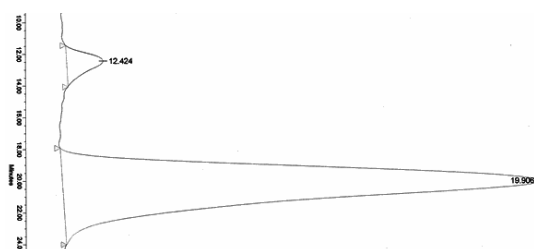
Temps	% Aire
17,071	1,22
27,837	98,78

éluant : hexane/isopropanol : 85/15,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 220$ nm, T = 22°C.



cycloadduit **106** racémique

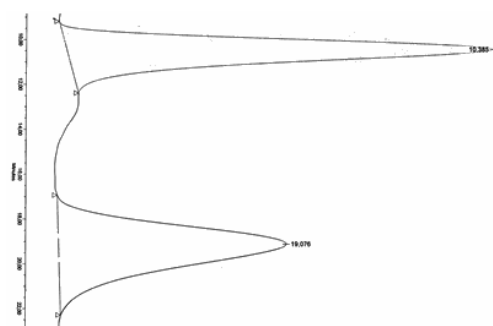
éluant : hexane/isopropanol : 80/20,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 220$ nm, T = 22°C.



cycloadduit **106**

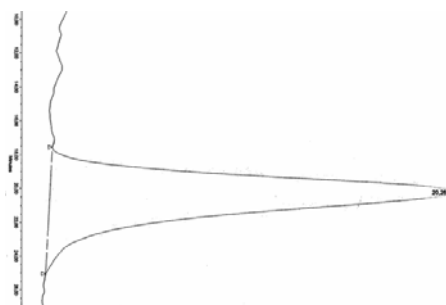
Temps	% Aire
12,424	4,21
19,906	96,79

éluant : hexane/isopropanol : 80/20,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 220$ nm, T = 22°C.



cycloadduit **107** racémique :

éluant : hexane/isopropanol : 80/20,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 211$ nm, T = 25°C.

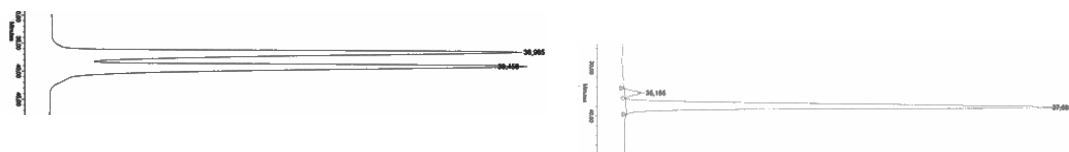


cycloadduit **107** :

Temps	% Aire
19,076	> 99

éluant : hexane/isopropanol : 80/20,
flux : 2 mL/min., $\lambda = 211$ nm, T = 25°C.

figure 23



cycloadduit **114** racémique :

éluant : hexane/isopropanol : 40/60,
flux : 0,2 mL/min., $\lambda = 254$ nm, $T = 25^\circ\text{C}$.

cycloadduit **114** :

Temps	% Aire
35,165	3,30
37,683	96,70

éluant : hexane/isopropanol : 40/60,
flux : 0,2 mL/min., $\lambda = 254$ nm, $T = 25^\circ\text{C}$.

figure 23 (suite)

4.2 Détermination de la configuration absolue

La configuration absolue des pipéridones synthétisées par E. Jnoff a été établie par diffraction des rayons X du thioester dérivé de la pipéridone **104** (schéma 105). La structure de cet adduit montre que l'hétérocycle adopte une conformation demi-chaïse. Les configurations absolues (3*S*,4*S*,5*R*,6*S*) ont été attribuées.⁹⁸ Par similitude, nous pouvons donc penser que les nouvelles pipéridones énantiomériquement pures, synthétisées dans le cadre de ce travail, en présence du même catalyseur chiral, possèdent la même configuration absolue.

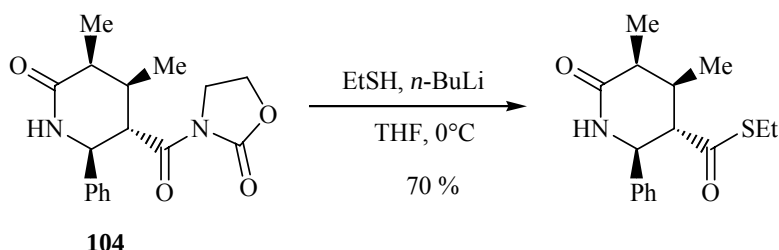


schéma 105

5 Approche mécanistique et sélectivité de la réaction

5.1 Mécanisme

Le cycle catalytique réalisé lors de la réaction de cycloaddition est illustré dans le schéma 106. Cependant, dans le cas de la cycloaddition de certains azadiènes, ce cycle catalytique est inhibé par la présence d'impuretés toujours présentes dans l'échantillon de l'azadiène, et qui viennent se complexer au cuivre.

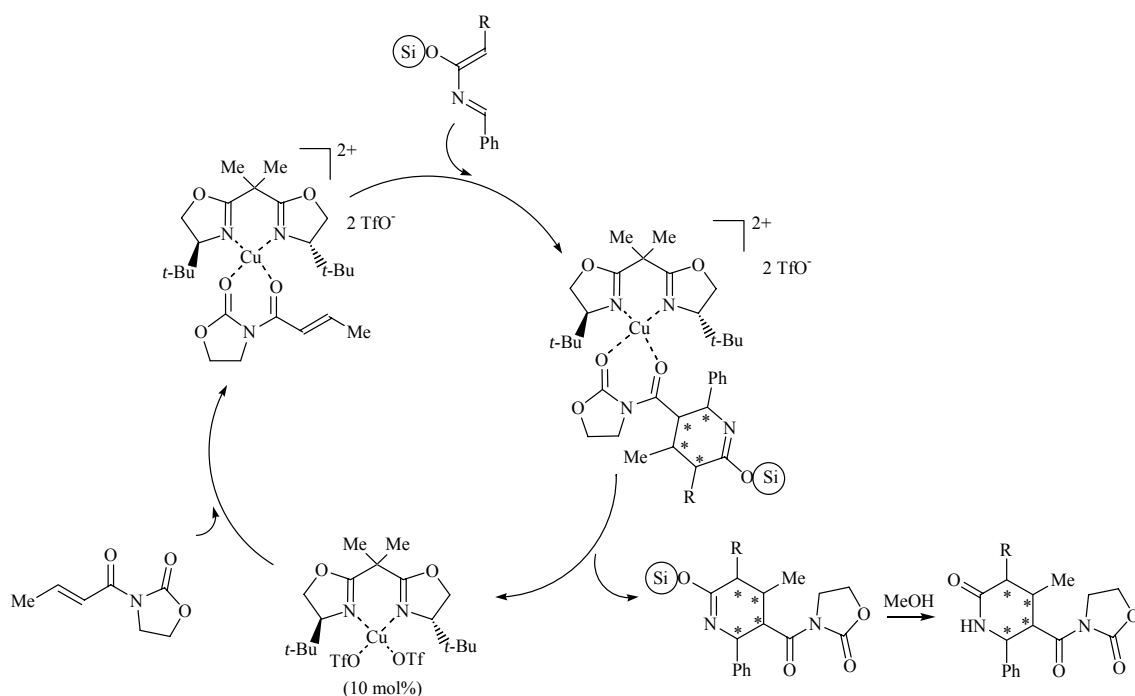


schéma 106

5.2 Sélectivité *endo/exo*

Comme les réactions thermiques correspondantes, les réactions catalysées sont *exo*-sélectives. Il a été montré qu'en solution, la double coordination des acyloxazolidinones par des acides de Lewis a lieu.¹⁵⁴ Les interactions non liantes dans le complexe suggèrent que la conformation *s-cis* au niveau du diénophile est favorisée (schéma 107).¹⁵⁵

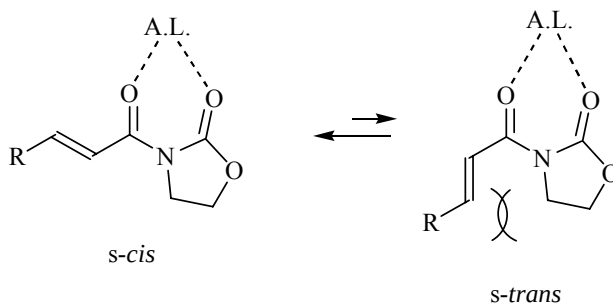


schéma 107

La sélectivité *exo* observée peut s'expliquer par les arguments exposés dans le chapitre 5 (§ 4.2.2.). La plus grande sélectivité *exo* peut s'expliquer par de plus grandes interactions stériques entre le diène et le diénophile complexé. Etant donné que ces interactions agissent dans le même sens (c'est-à-dire favorisent une approche *exo*), la sélectivité *exo/endo* du cycloadduit **104** qui était de 90/10 dans la réaction thermique, est totale dans la réaction catalysée.

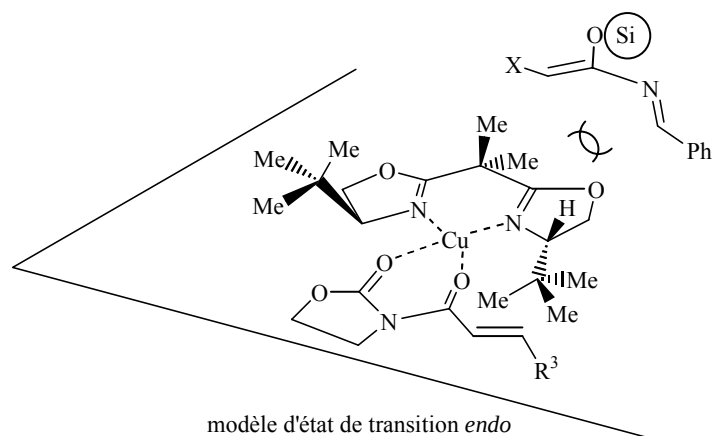
modèle d'état de transition *endo*

schéma 108

5.3 Sélectivité faciale

La connaissance de la configuration absolue des cycloadduits confirme le modèle d'état de transition proposé par Evans pour d'autres réactions de cycloaddition impliquant le cyclopentadiène et les *N*-acyloxazolidinones.²⁴ Le complexe chiral possède une géométrie plan-carré. L'approche *exo* du côté de la face C_{α} -*si* est entravée par la présence du groupement *tert*-butyle. L'approche *exo* se fait donc très majoritairement par la face C_{α} -*ré* du diénophile (schéma 109).

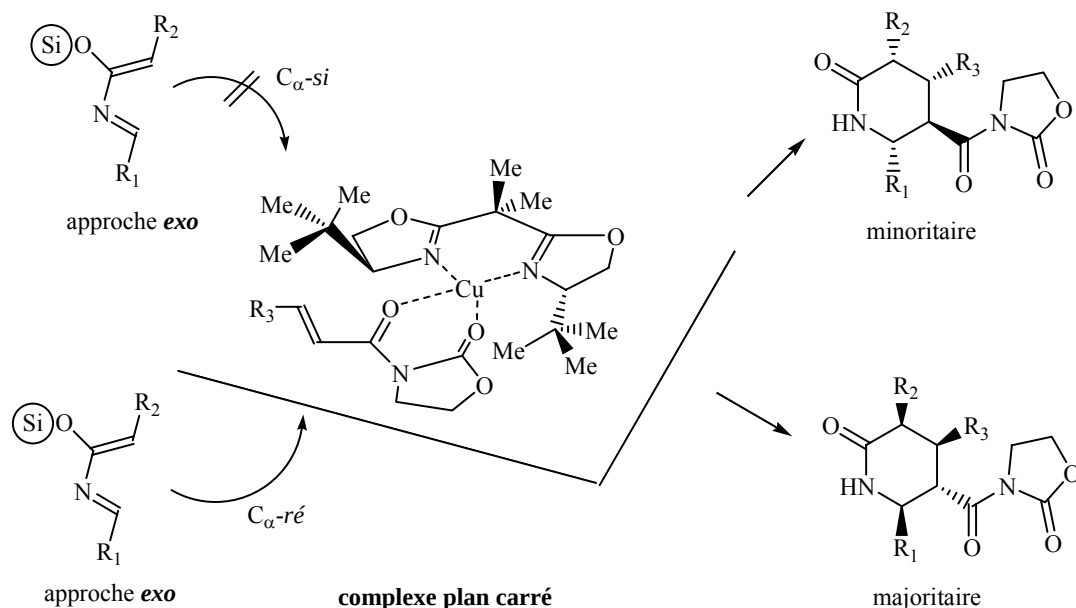


schéma 109

6 Ozonolyse du cycloadduit 113

Les molécules possédant un squelette rigide incluant une entité acide α -aminé constituent des cibles synthétiques très intéressantes, puisqu'elles peuvent servir de modules conformationnellement restreints dans l'élaboration de nouvelles structures peptidomimétiques manifestant une activité biologique.^{156,157} Dans ce contexte, les dérivés de l'acide pipécolique, un acide α -aminé non-protéogénique, sont des structures qui se retrouvent dans un grand nombre de composés naturels et synthétiques possédant une activité

biologique.¹⁵⁸⁻¹⁶⁵ Pour cette raison, la synthèse asymétrique de dérivés substitués de l'acide pipécolique, est d'un grand intérêt pour la chimie médicinale.¹⁶⁶

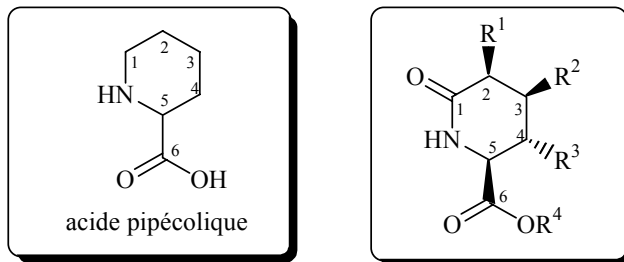


figure 24

La pipéridone **113** de haute pureté énantiomérique et substituée par un groupe α -chlorocinnamyle constitue également une source intéressante de dérivés de l'acide pipécolique. En effet, après ozonolyse, la double liaison du substituant chlorocinnamyle peut être transformée en l'ester méthylique correspondant (figure 24).

6.1 Résultats

L'ozonolyse a d'abord été pratiquée sur le cycloadduit **113** racémique dans le dichlorométhane à -78°C pendant 30 minutes. L'addition d'un large excès de méthanol nous permet d'obtenir l'ester méthylique correspondant **127** avec un rendement quantitatif (schéma 110).

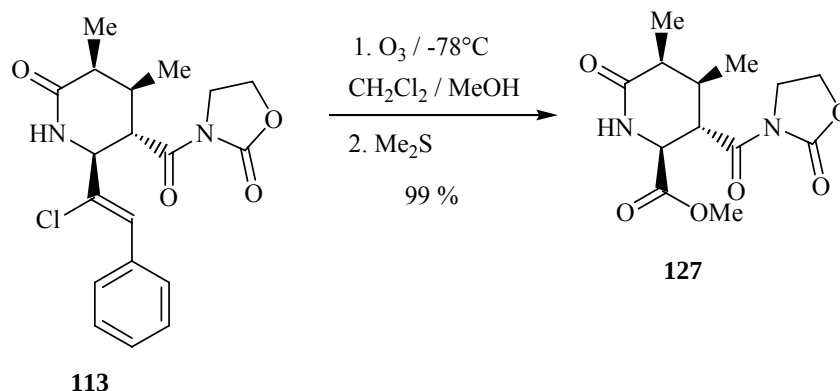
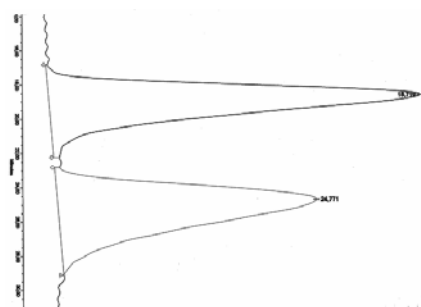


schéma 110

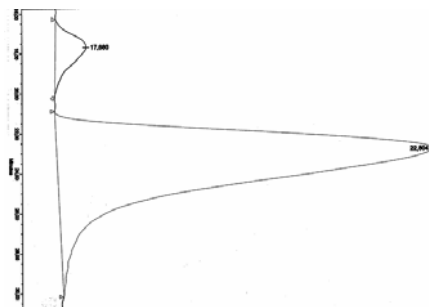
De même, le traitement du cycloadduit (+)-**113** permet d'obtenir l'ester méthylique (+)-**127** de manière quantitative.

6.2 Mesure de l'excès énantiomérique par HPLC

Nous avons mesuré un *e.e.* de 91 % pour la pipéridone (+)-**127**. Les chromatogrammes correspondants au mélange racémique et à la molécule issue de la modification du cycloadduit chiral sont repris dans la figure 25.

cycloadduit **127** racémique :

éluant : hexane/éthanol (82/18),
flux : 2 mL/min., λ = 204 nm, T = 25°C.

cycloadduit **127** :

Temps	% Aire
17,680	4,72
22,804	95,28

éluant : hexane/éthanol (82/18),
flux : 2 mL/min., λ = 204 nm, T = 25°C.

figure 25

L'ozonolyse pratiquée sur le cycloadduit chiral n'altère donc pas (ou très peu) la pureté énantiomérique de la molécule modifiée. Ce résultat ouvre la voie à d'autres fonctionnalisations futures.

7 Conclusion du chapitre

Nous avons comparé deux procédés de synthèse catalytique asymétrique de 2-pipéridones fonctionnalisées. Dans un premier temps, nous avons préparé des 2-pipéridones par une stratégie comprenant trois étapes distinctes. Les rendements ne sont pas toujours très bons, et l'étape de distillation de ces azadiènes a été mise en cause. De plus, d'autres azadiènes n'ont pu être distillés car ils se dégradent directement à la chaleur. C'est pourquoi un deuxième protocole évitant la purification du diène a été mis en place. Il utilise le TMSOTf pour piéger les impuretés résultant de la synthèse du diène, permettant ainsi la synthèse de nouvelles pipéridones avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités faciales.

Par cette stratégie, nous avons pu synthétiser un dérivé fonctionnalisé et de haute pureté énantiomérique de l'acide pipécolique.