

Chapitre 2 : Les 3-trialkylsilyloxy-2-azadiènes

1 Synthèse des 3-trialkylsilyloxy-2-azadiènes

La nécessité d'un substituant en position 3 de l'azadiène a été mise à profit en introduisant un groupement silyloxy. Ce substituant apporte de multiples avantages :

- il permet d'augmenter la population de la conformation *s-cis* de l'azadiène ;
- il accélère la réaction par l'augmentation du caractère nucléophile de l'azadiène et de la population de la conformation *s-cis* de l'azadiène ;
- il permet une synthèse convergente de l'azadiène ;
- il dote les cycloadduits d'une fonction carbonyle précurseur d'une substitution variée.

On peut considérer que ces 2-azadiènes sont formés de quatre fragments correspondants à deux synthons carbonyles, un fragment 'NH₃' et un agent de silylation (figure 8).

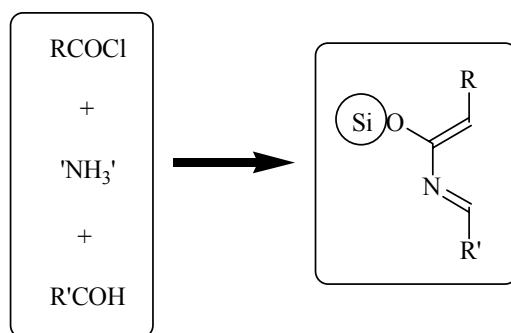


figure 8

1.1 Synthèse des (N-vinyl)imides

Ghosez *et al.*⁸⁸ ont décrit un procédé pour la préparation des 2-azadiènes **29** possédant un groupe trialkylsilyloxy en C³ et un groupe isopropoxy en C¹ (schéma 25).⁸⁸ Les *N*-trialkylsilylimides **30** sont obtenus par traitement du chlorhydrate d'iminoéther correspondant avec un équivalent de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine. L'iminoéther *N*-silylé est ensuite acylé par un chlorure d'acide en présence de triéthylamine et l'azadiène désiré est ainsi obtenu. Les 2-azadiènes **28** sont préparés par silylation des imides **31** correspondants dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment.⁸⁵ Enfin, les 2-azadiènes **32** cycliques ont été préparés directement par silylation du glutarimide sur les deux atomes d'oxygène par du triflate de trialkylsilyle en présence de triéthylamine (schéma 25).

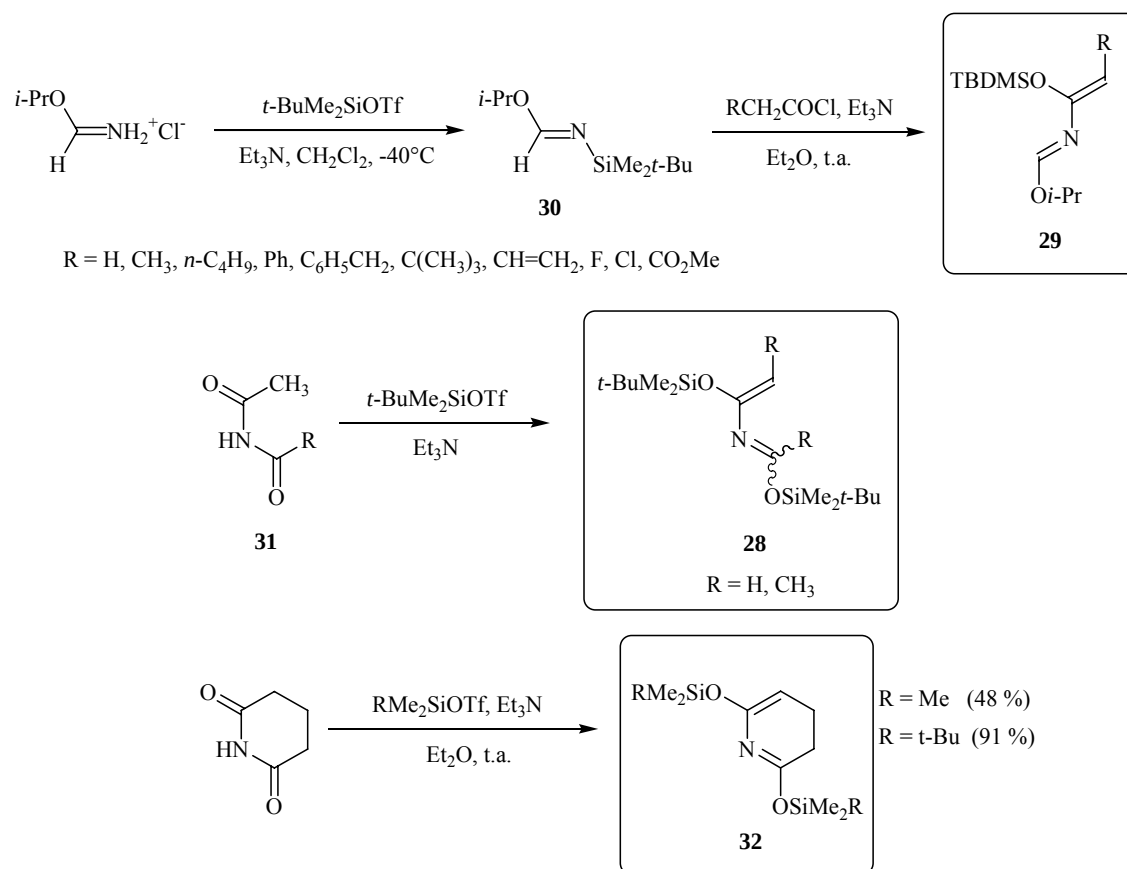
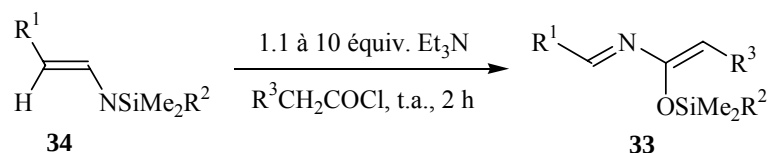


schéma 25

1.2 Synthèse des (1-silyloxyvinyl)imines

Les trialkylsilyloxy-2-azadiènes **33** portant un substituant alkyle ou aryle en C¹ ont été préparés au laboratoire au départ de l'aldéhyde correspondant.⁸⁸⁻⁹⁰ Le traitement de l'aldéhyde avec du LiHMDS permet d'obtenir l'imine silylée **34** qui est ensuite acylée au moyen de chlorure d'acide en présence de triéthylamine. Cette synthèse peut également se faire par une procédure « one-pot » au départ de l'aldéhyde (schéma 26). Bien que les rendements soient légèrement plus faibles, cette méthode est plus pratique.



One-pot:

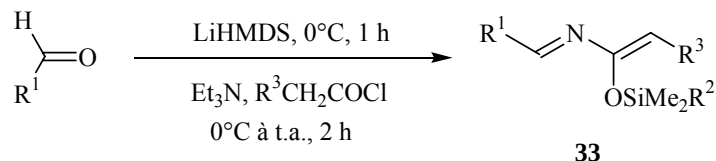
R¹ = Ph, *t*-Bu, 2-furyl, PhCH=CH, PhCH=CMe, CH(CH₃)₂, CH₂=CMeR² = Me, *t*-BuR³ = H, Me, CH=CH₂, Ph, *t*-Bu

schéma 26

2 Synthèse de composés aromatiques au départ des 2-azadiènes

Dès le début des années 80, notre groupe a étudié les réactions de cycloaddition de l'azadiène **28a** avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle et le propiolate de méthyle. Les pyridones correspondantes sont obtenues après aromatisation spontanée des adduits primaires. La régiosélectivité de la cycloaddition est démontrée par la formation d'un seul adduit aromatisé et est en accord avec la théorie FMO. Notre groupe a également démontré l'efficacité de ce diène pour la synthèse de composés polycycliques hétéroaromatiques lorsqu'ils sont mis en réaction avec la *para*-benzoquinone et la 1,4-naphthoquinone (schéma 27).⁸⁵

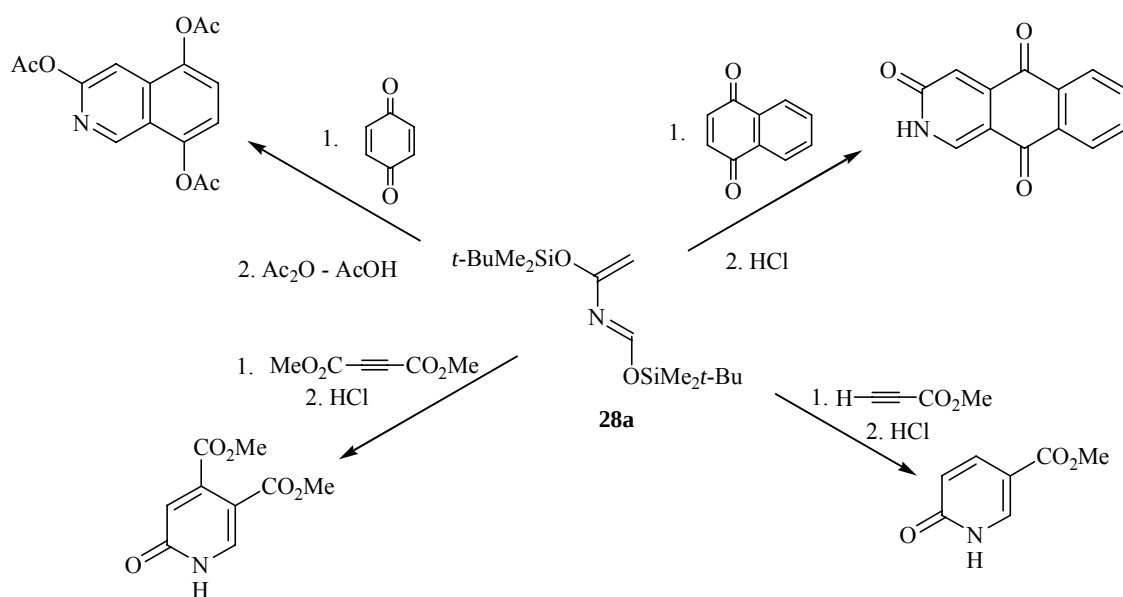


schéma 27

D'autres exemples ont été décrits par la suite par F. Sainte, Ph. Bayard et R. Beaudegnies lors de leur travail de doctorat (schéma 28).⁹¹ Les 1-alkoxy-2-azadiènes **35** réagissent avec les

diénophiles acétyléniques pour donner les pyridones correspondantes. Les rendements varient entre 24 et 64 %, les plus faibles étant ceux obtenus avec les azadiènes substitués par un atome de chlore ou de fluor en position 4. Ce résultat est probablement dû à l'utilisation d'un mélange d'azadiènes diastéréoisomères. Seuls les azadiènes portant l'atome d'halogène en *cis* par rapport au groupement trialkylsilyloxy permettent à ceux-ci d'adopter la conformation *s-cis* requise pour la réaction de cycloaddition. De plus, dans le cas où $R^1 = R^2 = H$ et $R^3 = CO_2Me$, un isomère **36** du produit principal est isolé en très faible quantité. Ce produit minoritaire résulterait d'une cycloaddition [2+2] du diénophile sur la liaison C=N de l'azadiène, suivi de deux électrocyclisations et d'une aromatisation (schéma 29).

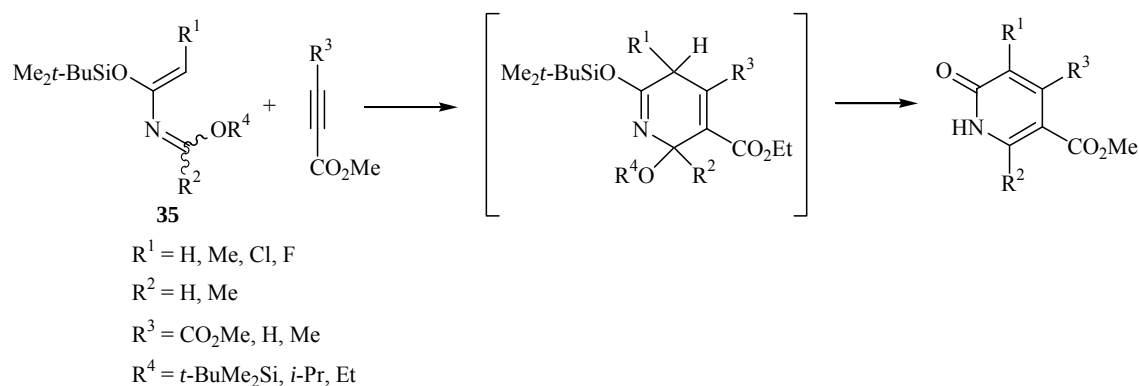


schéma 28

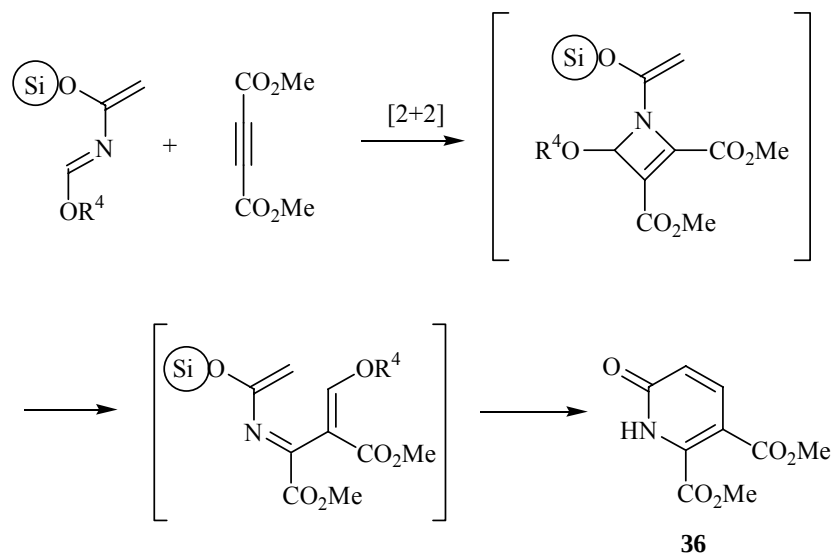


schéma 29

Notre groupe a également étendu cette méthodologie à la préparation d'une grande variété de pyrimidin-4-ones polyfonctionnalisées *via* la réaction de Diels-Alder d'azadiènes de type **35** avec des nitriles activés (schéma 30).^{91,92}

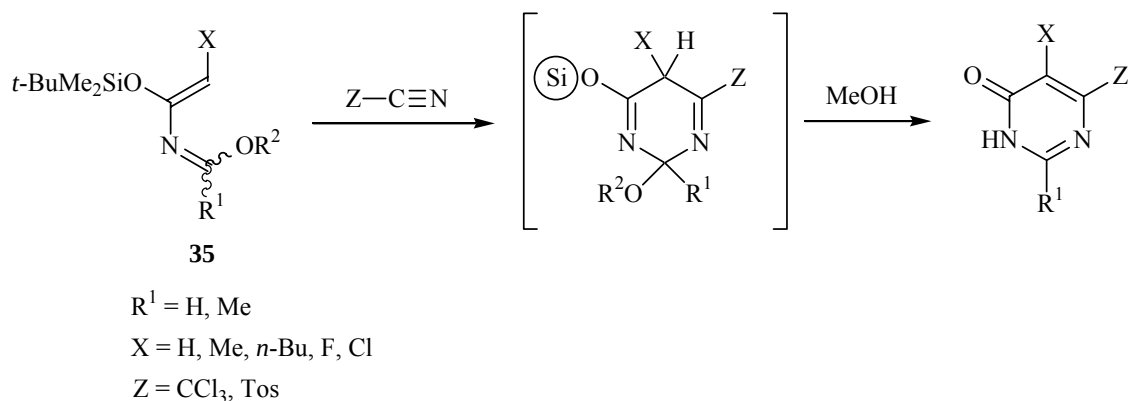


schéma 30

Lors de son travail de doctorat, P. Nshimyumukiza⁹³ a montré que les 2-azadiènes substitués en position 4 par un vinyle ou un ester méthylique ne réagissent pas avec les acétylènes et les nitriles activés (schéma 31). Au lieu d'obtenir les pyridones et pyrimidones attendues, des mélanges complexes de produits sont obtenus.

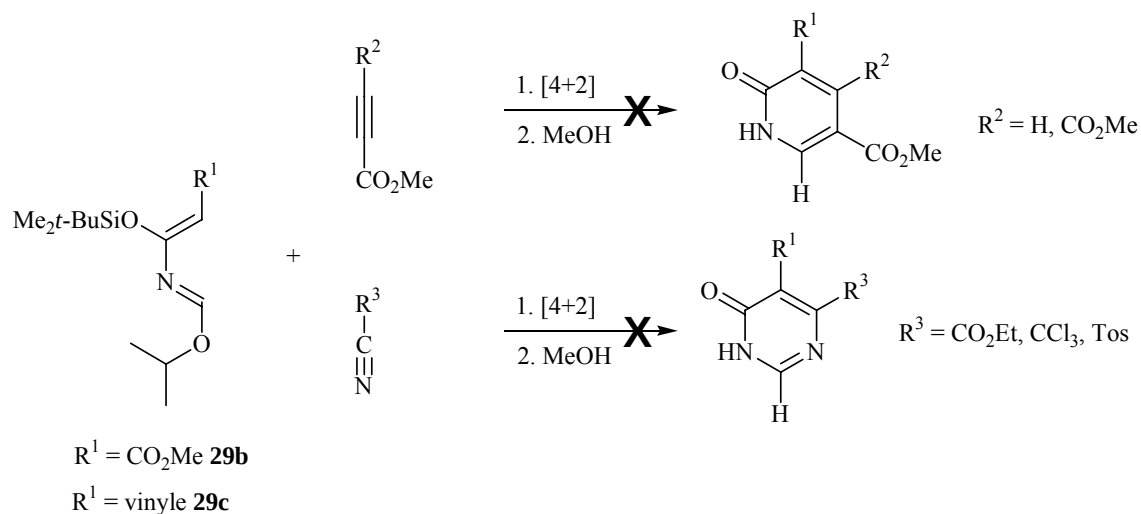


schéma 31

E. Jnoff a été amené, au cours de sa thèse, à examiner la possibilité de préparer ces hétérocycles par un procédé à trois composants. Il a donc réalisé la synthèse de l'azadiène et la réaction de cycloaddition suivie de l'aromatisation en une seule étape, à partir de l'iminoéther **30** (schéma 32). Pour la plupart des substitutions, il a observé une amélioration des rendements par rapport au processus par étapes.⁹¹

Cette nouvelle méthode est beaucoup plus pratique. En effet, la synthèse de l'azadiène *in situ*, suivie de l'addition du diénophile, permet de contourner l'étape de purification de l'azadiène ; les hétérocycles sont obtenus à partir de trois composés simples : l'imidate silylé, le chlorure d'acide et le diénophile.

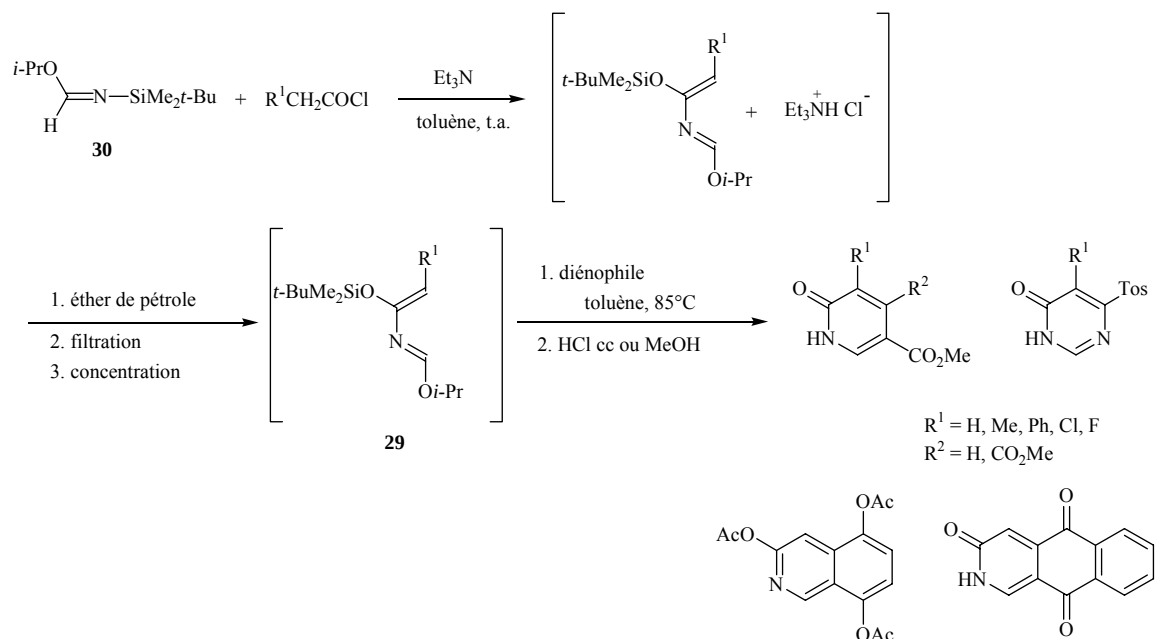


schéma 32

Les (*N*-vinyl)amidines sont une classe d'azadiènes qui ont également suscité beaucoup d'intérêt : les premiers exemples qui démontrent le comportement énoophile de cette classe d'azadiènes sont issus de notre laboratoire.^{46,94} Le groupe de Nomura a décrit le comportement énoophile du 2-azadiène **37**, obtenu par thermolyse de la triazoline **38**.⁹⁵ Opposé à divers diénophiles déficients en électrons, cet azadiène fournit les pyridines correspondantes, mais les rendements sont faibles (schéma 33).

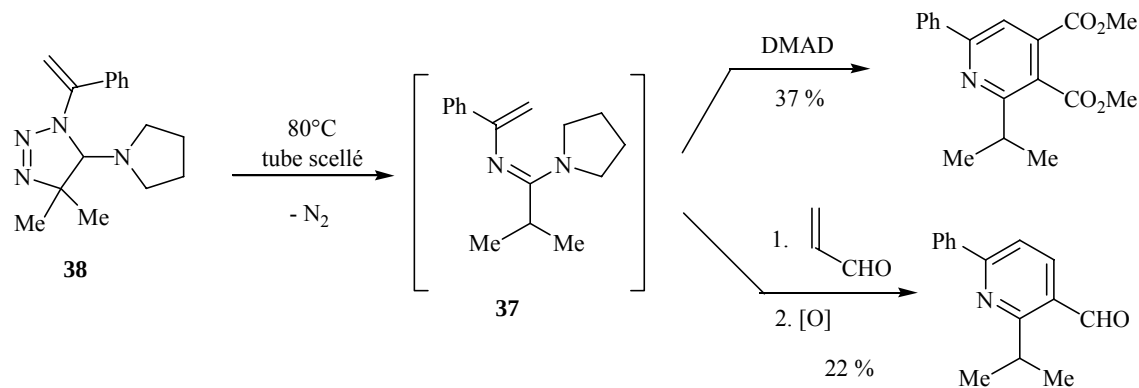


schéma 33

La réactivité des 2-azadiènes **39**, doublement activés par des groupements amines, a été évaluée par le groupe de Gompper.⁹⁶ Toutefois, lorsqu'ils sont opposés à l'acétylènedicarboxylate de diméthyle, ils ne fournissent que de faibles rendements en pyridines (schéma 34).

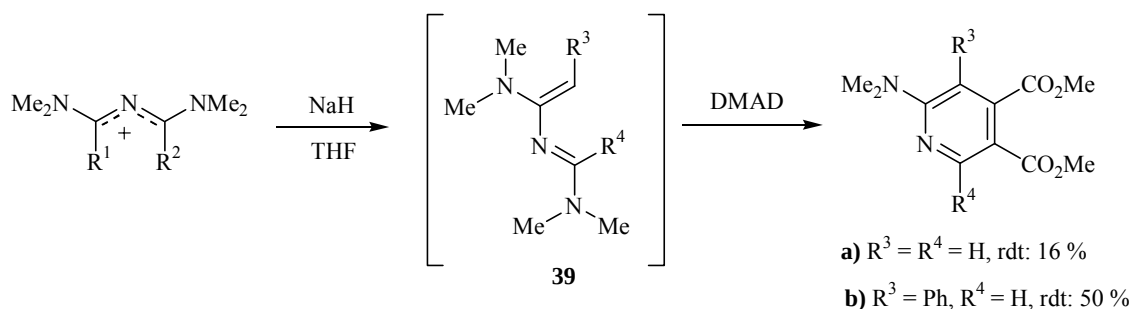


schéma 34

Morel *et al.*⁹⁷ ont préparé des 1-amino-3-(méthylthio)-2-azadiènes **40** au départ des 1-thia-3-azadiènes **41**. L'hétérodiène **40b** est obtenu sous la forme de deux stéréoisomères *Z/E* (83/17) (schéma 35). L'azadiène **40b** a été utilisé pour la synthèse de la pyridine **42**, qui a été isolée avec un rendement de 62 % (schéma 36).

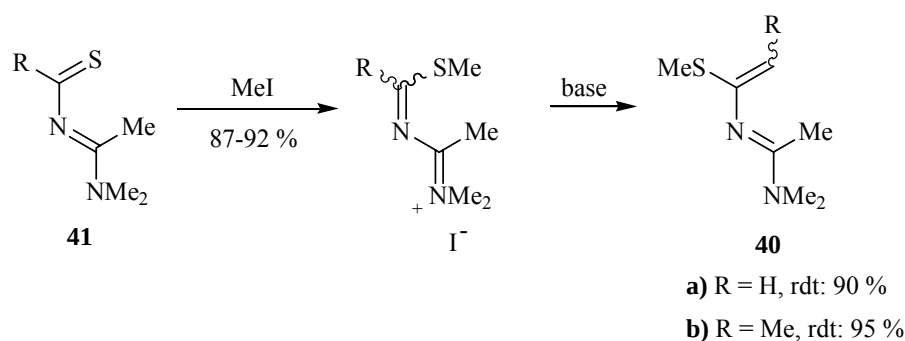


schéma 35

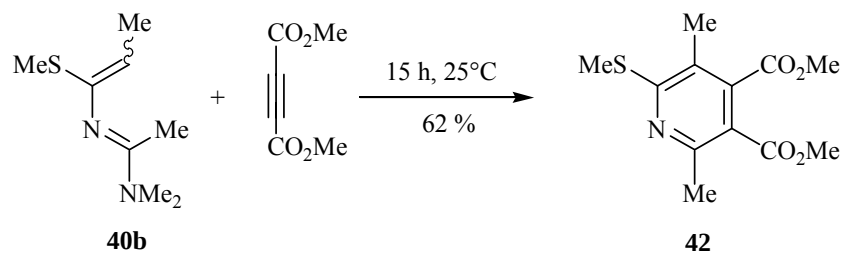


schéma 36

Suite à ces résultats, E. Jnoff a, durant son travail de doctorat⁹⁸, essayé d'élaborer une méthodologie plus générale permettant d'accéder à des systèmes (*N*-vinyl)amidiques (schéma 37). L'azadiène **43** est formé *in situ* au départ de l'iminoéther **44** correspondant, par réaction avec le chlorure de formamide. Les pyridines **45** sont obtenues avec des rendements variant entre 55 et 70 %. Dans le cas où R^1 est un atome éliminable de chlore ou de fluor, on obtient deux dérivés de pyridines **46** et **45**.

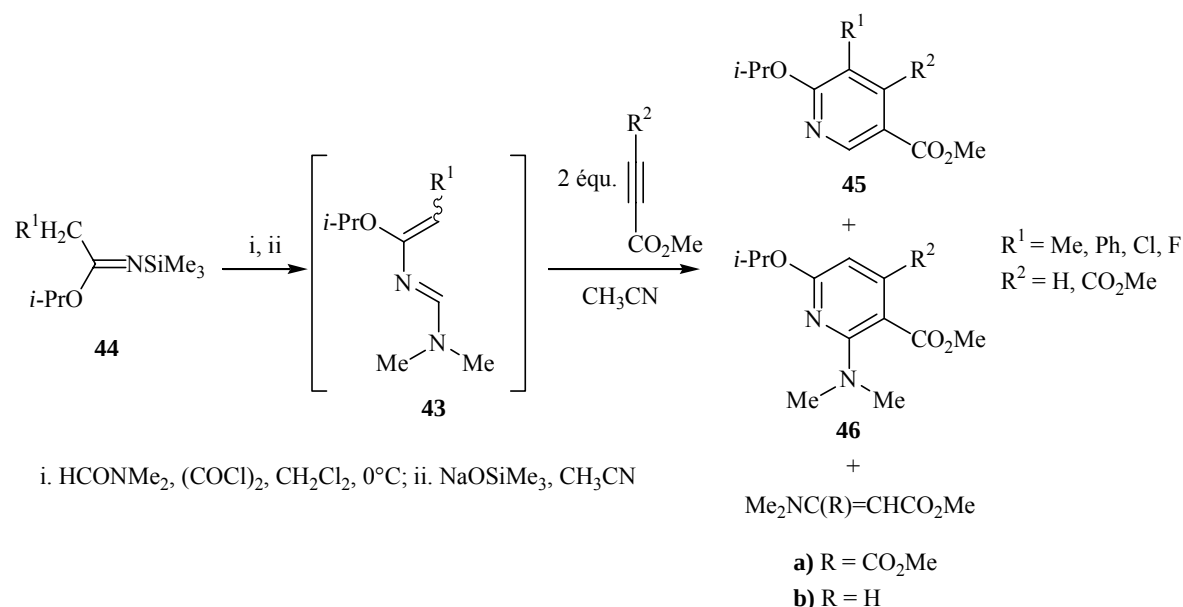


schéma 37

D'autres groupes ont également décrit des exemples intéressants. Fillion *et al.* ont observé que les 2-azadiènes **35** réagissent en réaction de Diels-Alder avec des 2- ou 3-bromo-5-naphthaquinones ($R^3 = OH, OMe, OAc$), pour donner les 2-azaanthraquin-3-ones correspondantes, avec des rendements modérés à excellents (schéma 38).⁹⁹

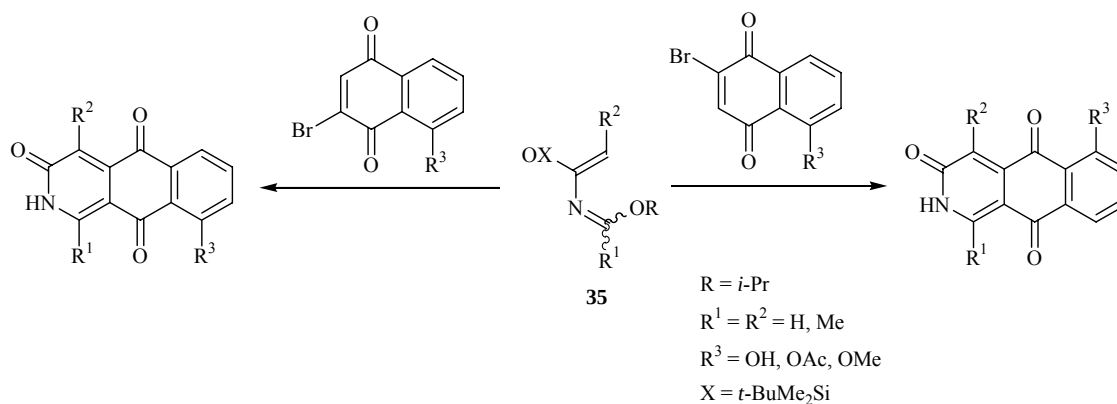


schéma 38

La préparation de l'amphimedine **47**, un composé polycyclique hétéroaromatique, publiée par Echavarren et Stille¹⁰⁰, constitue un bon exemple d'application du 2-azadiène **28a** nucléophile pour la synthèse de produits naturels (schéma 39).

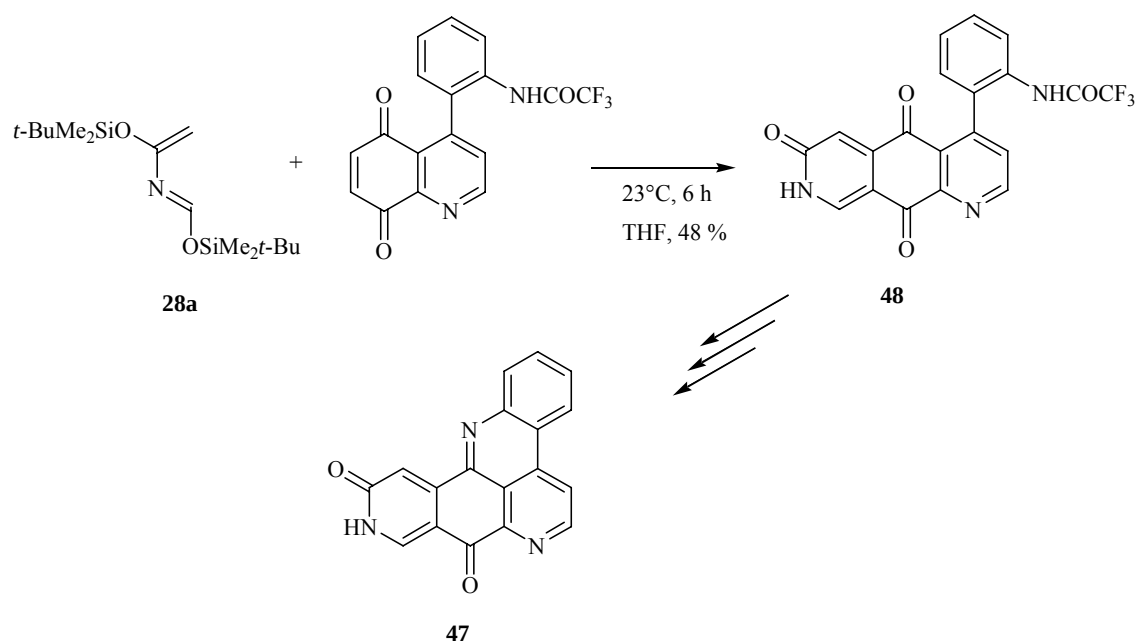


schéma 39

3 Synthèse de 2-pipéridones à partir des 2-azadiènes

3.1 Cycloadditions thermiques

L'utilité du diène **28a** pour la préparation d'hétérocycles non-aromatiques a été démontrée par notre groupe. Les premiers exemples sont présentés dans le schéma 40. La réaction de **28a** avec l'anhydride maléique fournit la pipéridone **49** après méthanolyse de l'adduit intermédiaire. L'addition de méthanol sur l'adduit primaire a pour conséquence la monodésilylation de ce dernier, et fournit la 2-pipéridone avec 82 % de rendement.⁸⁵

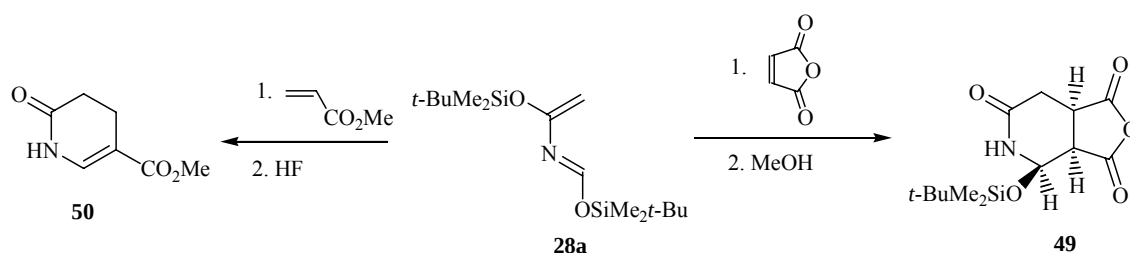


schéma 40

La réaction de ce 2-azadiène avec l'acrylate de méthyle est totalement régiosélective. La régiochimie de la cycloaddition est en accord avec celle prédite par la théorie des orbitales moléculaires frontières.¹⁰¹ Cette théorie est confirmée par les calculs théoriques effectués par Houk¹⁰² et Sustmann.^{103,104} Ces calculs sont en accord avec les résultats expérimentaux, qui révèlent la formation préférentielle de la liaison entre l'atome de carbone C^4 du 2-azadiène nucléophile et l'atome $\text{C}^{2'}$ du diénophile électrophile (schéma 41).

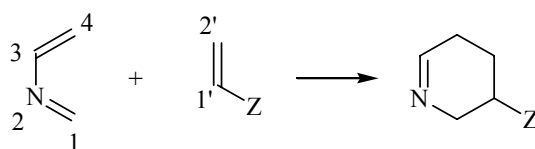
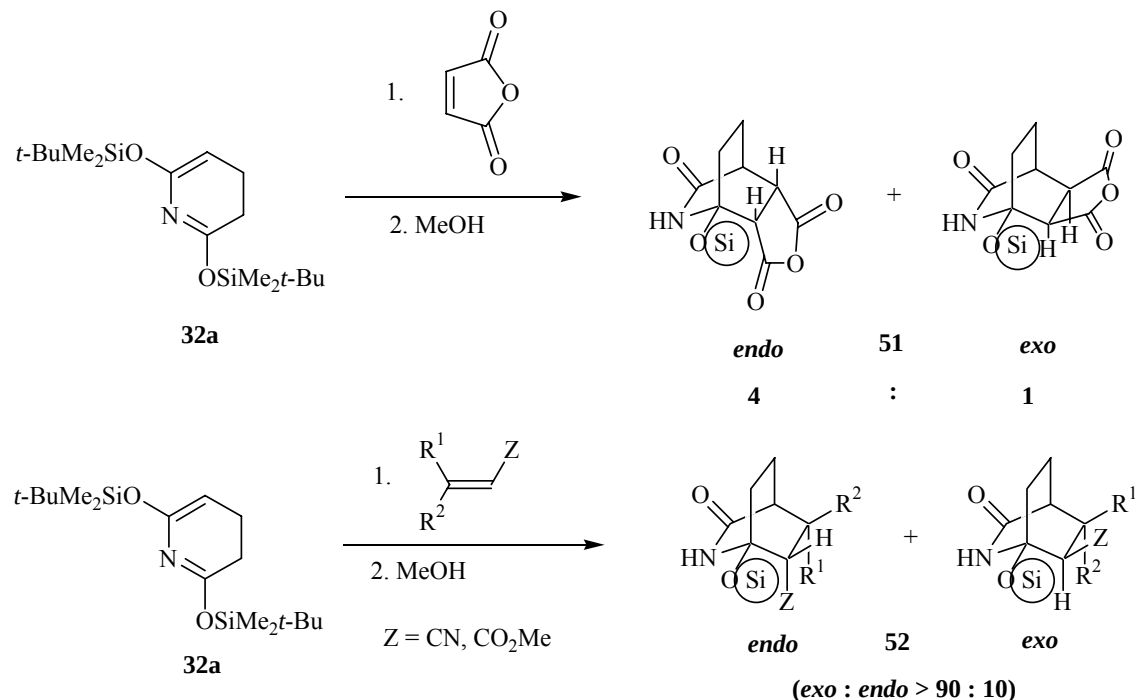
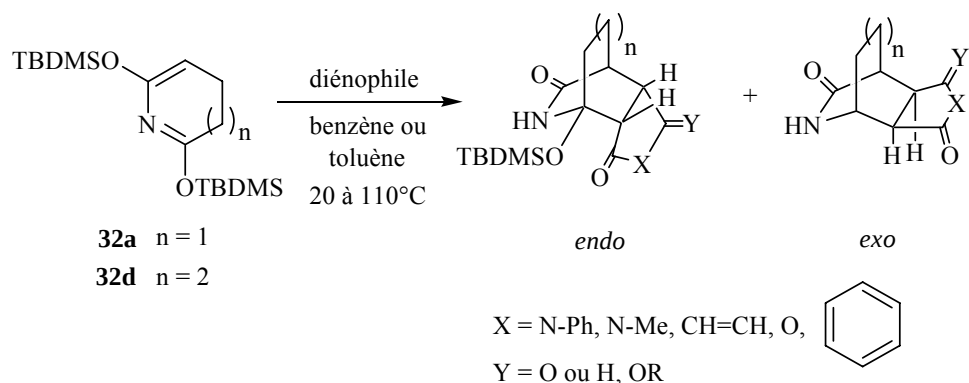


schéma 41

Notre groupe a également observé une diastéréosélectivité différente selon le type de diénophile mis en réaction avec l'azadiène cyclique **32a**.¹⁰⁵ Il réagit avec l'anhydride maléique pour donner en majorité l'adduit **51** *endo*. Par contre, la réaction de **32a** avec des diénophiles acycliques se fait avec une diastéréosélectivité *exo* très élevée (schéma 42). Il a été démontré que cette préférence *exo* est le résultat d'un contrôle cinétique.



K. Mbiya¹⁰⁶ a étudié la sélectivité des réactions des diènes **32a** et **32d** avec d'autres diénophiles cycliques diactivés tels que le *N*-phénylmaléimide, le *N*-méthylmaléimide, la *para*-benzoquinone et la 1,4-naphtoquinone, ainsi que des diénophiles cycliques monoactivés tels que les 5-alkoxy-5*H*-2-furanones (schéma 43). Que ce soit avec l'azadiène **32a** ou **32d**, seuls les adduits *endo* sont obtenus, excepté dans le cas du *N*-phénylmaléimide. Dans ce cas, un mélange diastéréoisomérique est obtenu dans un rapport *endo/exo* variant de 60/40 à 85/15. Les rendements varient de 31 à 94 %.



La stéréosélectivité *endo* observée lors de la réaction des 2-azadiènes avec les diénophiles cycliques est normale parce qu'elle respecte la règle d'Alder qui prédit que la réaction de Diels-Alder se fait par une approche du diène et du diénophile permettant une accumulation

maximale des insaturations dans l'état de transition. Cette stabilisation de l'état de transition *endo* résulterait des interactions stabilisantes entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile.^{4,107,108}

En 1989, H. Lamy-Schelkens a comparé les résultats stéréochimiques pour la cycloaddition des diènes **32a** et **53** avec le *N,N*-diméthylacrylamide (NDMA) (schéma 44).¹⁰⁹ Ces expériences ont montré que le NDMA se comporte de la même manière que les autres diénophiles acycliques étudiés précédemment, et que les aza- et carbadiènes se comportent de manière identique face à ces partenaires, pour donner majoritairement l'adduit *exo*. Cela signifie donc que la paire libre de l'atome d'azote n'est pas responsable de la déstabilisation de l'état de transition *endo* par des répulsions électrostatiques.

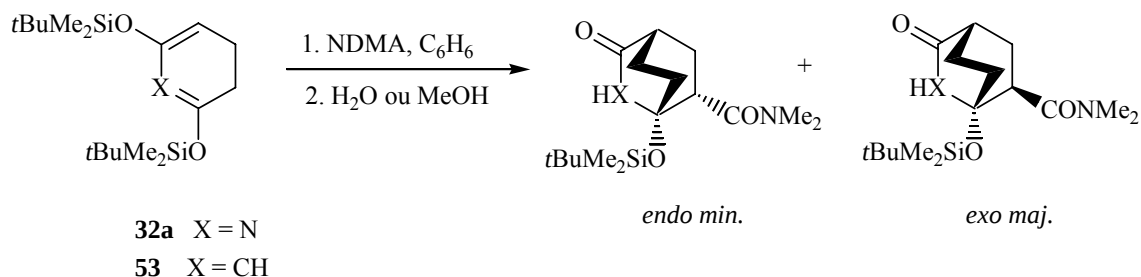


schéma 44

Ph. Bayard et L. Ghosez ont montré que les 2-aza-1,3-diènes porteurs d'un seul groupe électrodonneur sont toujours des énohiles réactifs, et fournissent eux aussi les 2-pipéridones *endo* correspondantes avec d'excellents rendements, lorsqu'ils sont opposés à un diénophile cyclique.¹¹⁰ Par contre, la réaction de cycloaddition de ce même azadiène **33d** avec des esters α,β -insaturés est hautement *exo*-sélective. Ces réactions sont complètement régiosélectives et *cis*-stéréospécifiques (conservation de la géométrie de l'oléfine dans le cycloadduit) (schéma 45).

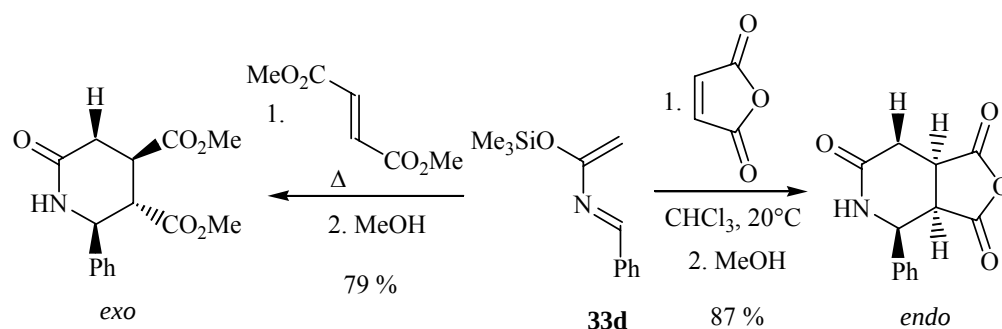


schéma 45

Au sein de notre laboratoire, différentes pipéridones ont été obtenues par réaction de diénophiles cycliques et acycliques avec des 2-azadiènes substitués par divers groupements en position C^1 (schéma 46).^{46,89,90,110} Par exemple, l'anhydride maléique et la cyclohexénone réagissent avec les azadiènes **33** et fournissent les adduits bicycliques *endo*. Les réactions avec les diénophiles cycliques sont réalisées, soit à 0°C, soit à température ambiante, et les temps de réaction ne dépassent pas trois heures. Les rendements obtenus après méthanolyse des adduits primaires sont bons à excellents. La 2-cyclohexénone et la 2-cyclopenténone se sont avérées être de mauvais partenaires électrophiles : leurs réactions avec l'azadiène substitué par un phényle en position 1 sont très lentes et donnent de faibles rendements en adduits.

Dans un second temps, des esters et nitriles α,β -insaturés ont également été confrontés avec ces 2-azadiènes. Dans ce cas, les adduits obtenus sont majoritairement ou exclusivement de sélectivité *exo*. La même diastéréosélectivité est observée avec les vinylsulfones, qui s'avèrent être de bons diénophiles ; mais la réactivité décroît rapidement lorsqu'on introduit un substituant en β .

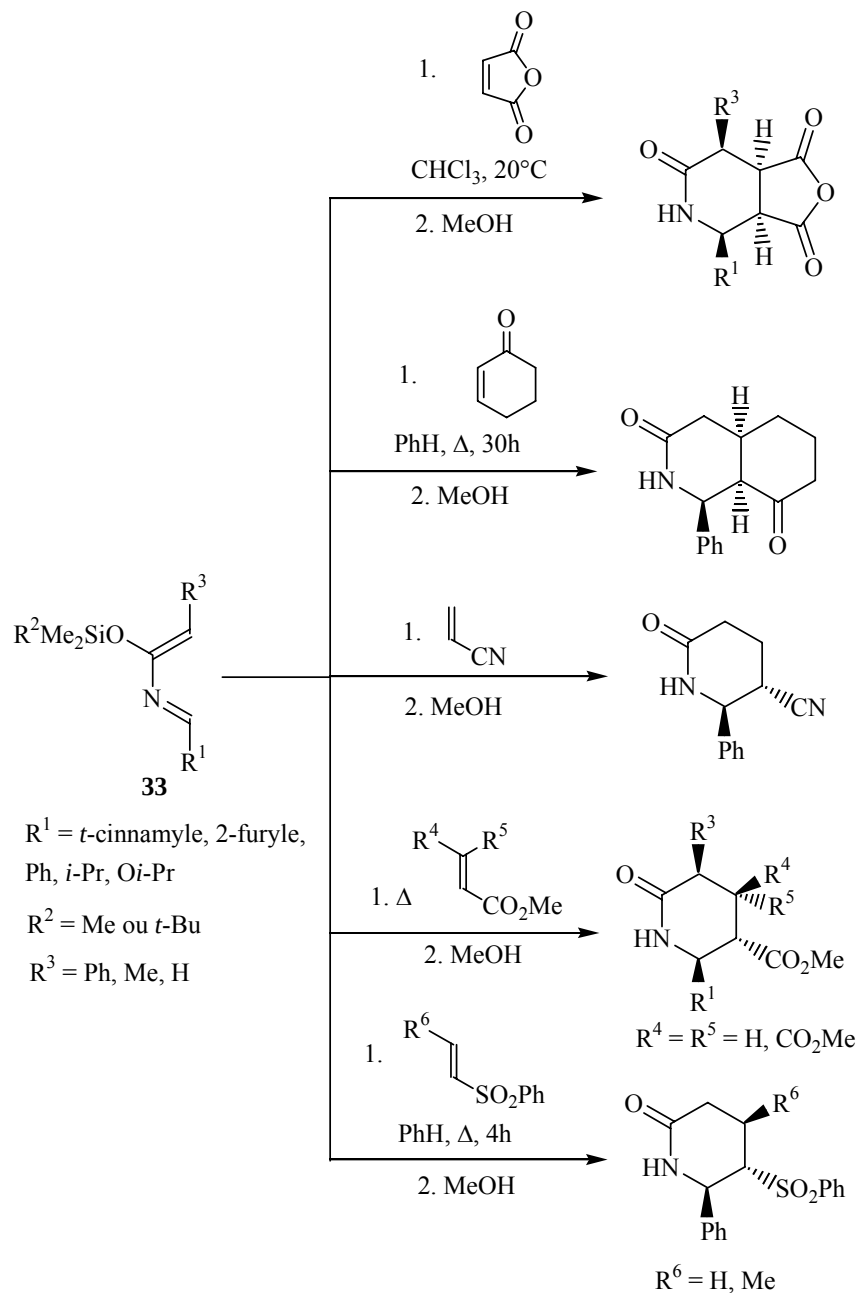


schéma 46

Des (*N*-vinyl)amidines ont également été mises en réaction avec des diénophiles oléfiniques tels que le fumarate et le maléate de diméthyle. Ces réactions ont conduit, après isomérisation et purification, aux adduits correspondants avec des rendements compris entre 30 et 60 % (schéma 47).⁹⁸ Les diastéréoisomères **54a** et **54b** sont obtenus dans un rapport 69/31.

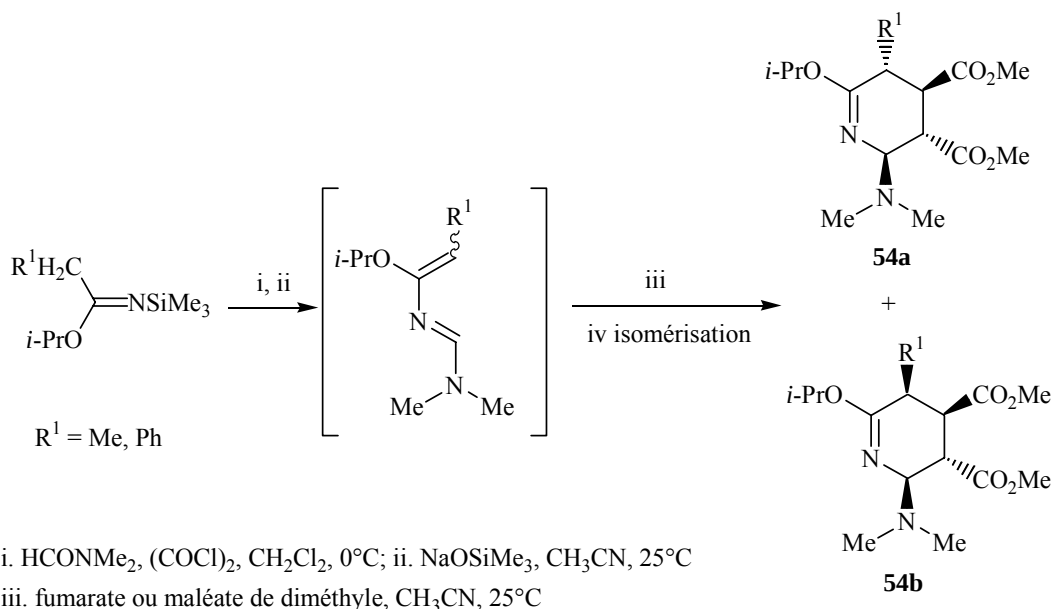


schéma 47

Ainsi qu'il l'avait déjà fait pour la synthèse des dérivés de pyridine, E. Jnoff a également, au cours de sa thèse, appliqué le procédé « one-pot » à la synthèse de 2-pipéridones (schéma 48).⁹⁸ Les adduits obtenus sont majoritairement ou exclusivement de sélectivité *exo*, et une fois de plus, une nette amélioration des rendements globaux est constatée.

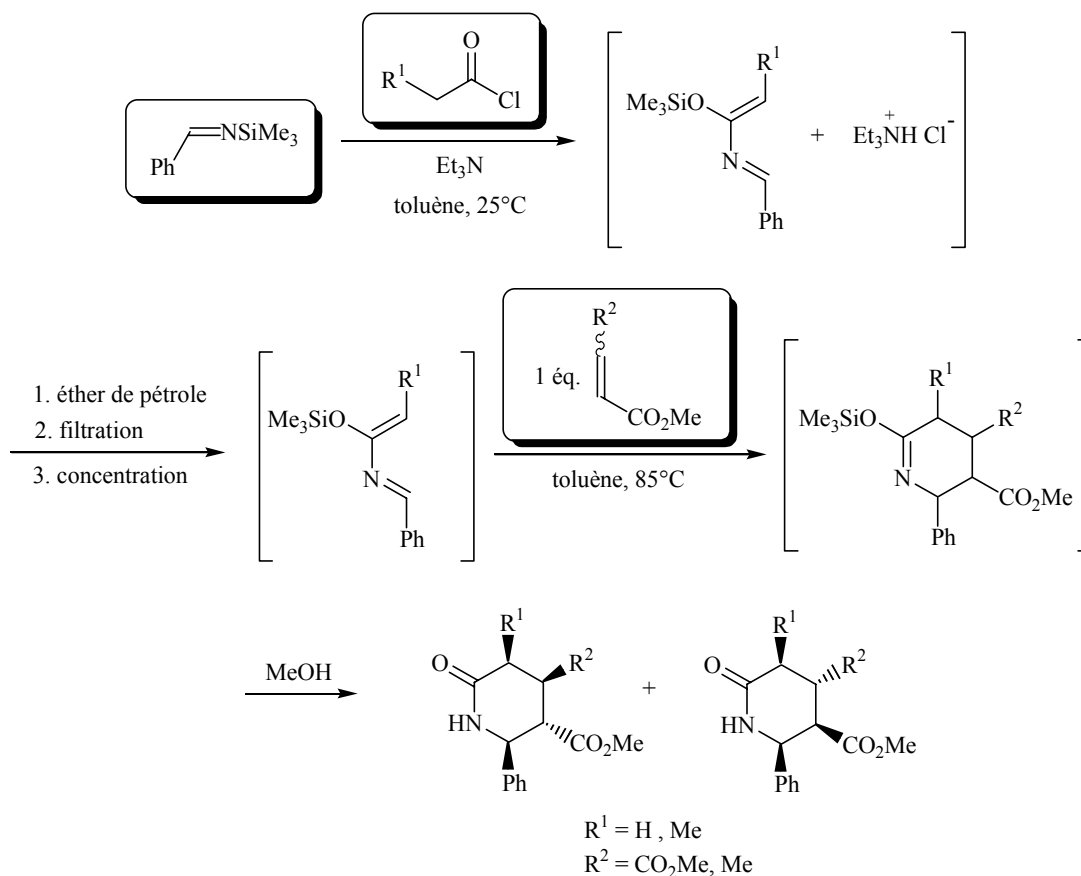


schéma 48

3.2 Cycloadditions en présence de catalyseur

Les réactions des amides α,β -éthyléniques avec les 2-azadiènes sont relativement lentes. Pour résoudre ce problème, H. Lamy-Schelkens a effectué l'activation des amides en utilisant les triflates de trialkylsilyle.^{106,109,111} L'utilisation d'un acide de Lewis convertit de manière réversible l'amide en un sel d'acyliminium diénophile plus réactif. Une quantité substoechiométrique de triflate de trialkylsilyle suffit pour obtenir de très bons rendements en cycloadduits à température ambiante. Les résultats stéréochimiques sont différents de ceux observés en l'absence d'acide de Lewis et varient également avec la nature de celui-ci (schéma 49). Ph. Bayard a observé les mêmes effets lors de la réaction de l'azadiène **33b** acyclique avec le *N,N*-diméthylacrylamide.⁹⁰

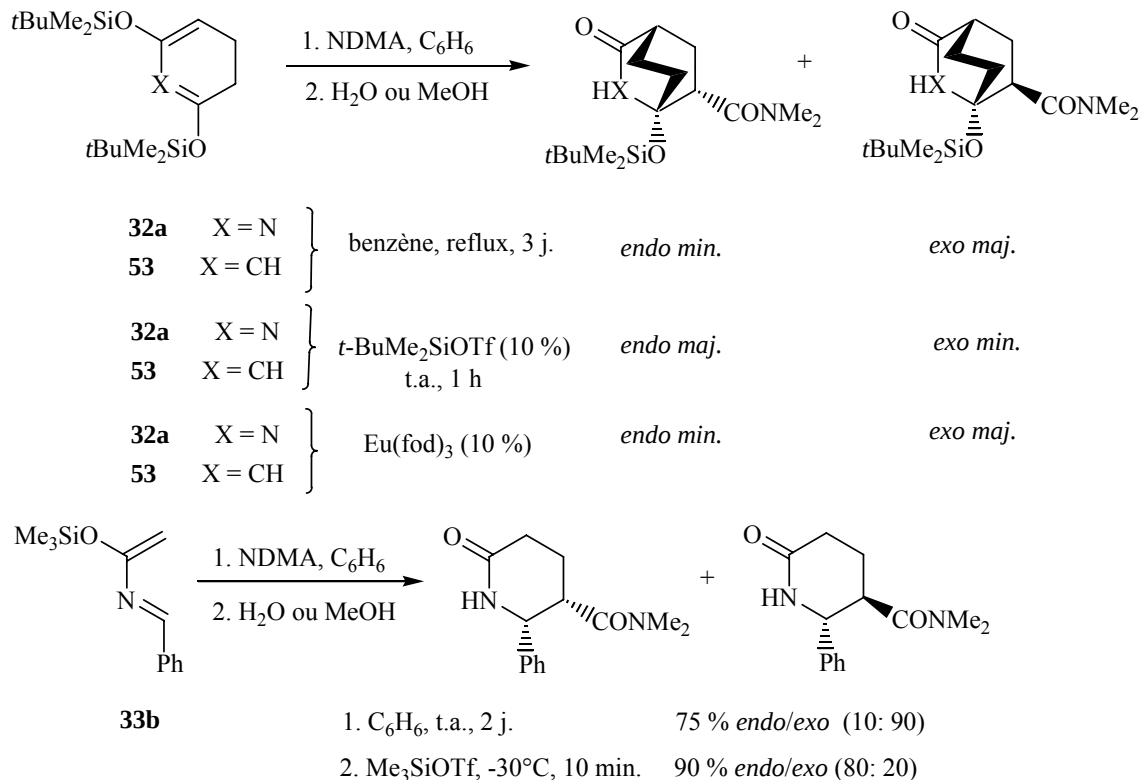


schéma 49

K. Mbiya a réalisé des réactions de cycloaddition des azadiènes cycliques **32a** et **32d** avec des amides α,β -insaturés, en présence de 10 ou 20 % molaire de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Les adduits correspondants sont obtenus avec des rendements et des sélectivités *endo/exo* variables selon la taille du groupe amine et la substitution en β (schéma 50).

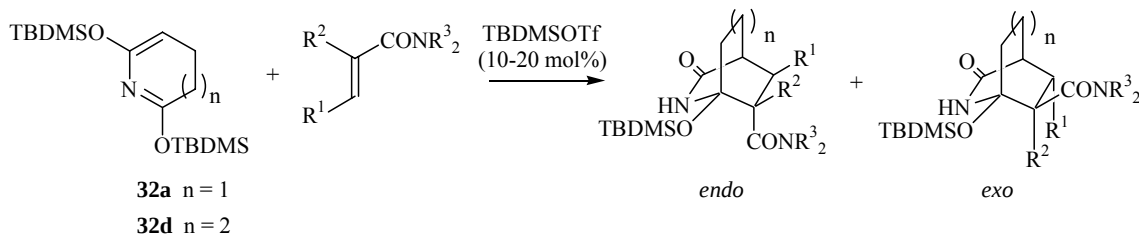


schéma 50

Lors de son travail de doctorat, B. Mathieu a évalué les sulfonylimides silylés en catalyse dans le cadre de la réaction de Diels-Alder. Il a entre autre comparé le pouvoir catalytique des triflates de silyle utilisés antérieurement pour complexer les amides, à celui du TMSNTf₂ dans les cycloadditions du *N,N*-diméthylacrylamide avec un azadiène. La plus grande acidité du TMSNTf₂ par rapport au TMSOTf a ainsi été largement illustrée. Le *N,N*-diméthylacrylamide réagit rapidement à température ambiante avec l'azadiène **55c** en présence de tBDMSOTf (10 % molaire) pour donner la 2-pipéridone correspondante avec 57 % de rendement. L'utilisation du TMSNTf₂, dans les mêmes conditions, permet d'obtenir l'adduit avec 95 % de rendement (tableau 1, entrée 1). De la même manière, le TMSNTf₂ est capable d'activer des groupements carbonyles beaucoup moins basiques que les amides tels que l'acrylate de méthyle, ce qui n'est pas le cas du TMSOTf (entrée 4). Ces cycloadditions catalysées du *N,N*-diméthylacrylamide et de l'acrylate de méthyle donnent majoritairement le produit d'addition *endo*, quel que soit l'agent de silylation utilisé. Le complexe formé étant dans les deux cas un sel de silyloxy-iminium, ce résultat est en accord avec la plus grande stabilité de l'état de transition *endo* lorsque le diénophile est fortement polarisé.¹⁰⁹

Cependant, avec le benzaldéhyde, aucun adduit n'est observé. Les 2-azadiènes se dégradent rapidement dans les conditions réactionnelles (entrée 5).

Tableau 1 : Réactions de cycloaddition catalysées au TMSOTf et TMSNTf₂

entrée	diène	diénophile	conditions	Rdt (%) [<i>endo/exo</i>]	cycloadduit
1			TA, 30 min.	TBDMSOTf : 57 [78/22] TMSNTf₂ : 95 [85/15] 10 mol%	
2			15 h	TMSNTf₂ : 57 20 mol%	
3			15 h	TMSNTf₂ : 0 20 mol%	-
4			0°C, 90 min.	- <5 [33/67] TMSOTf <5 [33/67] TMSNTf₂ 74 [67/33] 10 mol%	
5			toluène -78°C → 0°C 2 h	TMSNTf ₂ : 0* 10 mol%	-

* dégradation du diène

B. Mathieu a également réalisé la cycloaddition des amides crotoniques *cis* et *trans* avec le 2-azadiène substitué par un phényle en C¹ en présence de TMSNTf₂ (tableau 1, entrées 2 et 3). La substitution de la double liaison provoque une forte diminution de la réactivité, ainsi qu'une inversion de la diastéréosélectivité. L'utilisation du crotonamide nécessite une quantité de catalyseur plus importante et un temps de réaction plus long. Le cycloadduit est obtenu avec un rendement moyen de 57 %. Aucune réaction n'est observée en présence du *cis*-crotonamide.

4 Réactions de cycloaddition avec d'autres diénophiles

V. Gouverneur et L. Ghosez ont exploré les réactions d'hétéro-Diels-Alder de l'azadiène **29a** avec des composés nitroso.¹¹² Le nitrosobenzène réagit à température ambiante avec l'azadiène **29a** pour fournir, après méthanolyse, le 1-oxa-2,5-diaza-4-oxo-cyclohexane **56** avec 75 % de rendement (schéma 51).

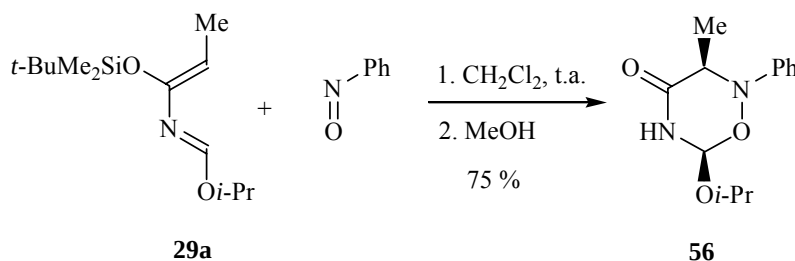
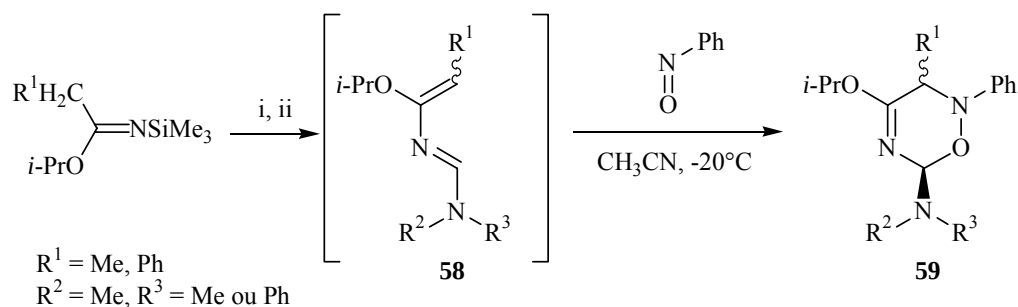


schéma 51

Dans le cadre de l'étude des 1-amino-3-alkoxy-2-azadiènes, E. Inoff⁹⁸ a réalisé quelques exemples de cycloadditions de ces diènes avec le nitrosobenzène (schéma 52). Les réactions de cycloaddition effectuées à -20°C entre les 2-azadiènes **58** et le nitrosobenzène conduisent aux hétérocycloadduits **59** correspondants sous la forme de deux épimères en C³, obtenus selon des rapports de 90/10 (R¹ = Me) et 80/20 (R¹ = Ph). Les rendements varient entre 55 et 65 %.



i. HCONR²R³, (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C; ii. NaOSiMe₃, CH₃CN, 25°C

schéma 52

Au sein de notre laboratoire, D. Ntirampebura a étudié des réactions de cycloaddition des 2-azadiènes avec les aldéhydes (schéma 53).¹¹³⁻¹¹⁵ Les oxazinones sont obtenues avec une bonne sélectivité *endo*. Après séparation des diastéréoisomères, ces derniers sont hydrolysés pour donner les β-hydroxyamides correspondants. Ces réactions donnent de bons résultats, que ce soit avec les aldéhydes aromatiques ou aliphatiques.

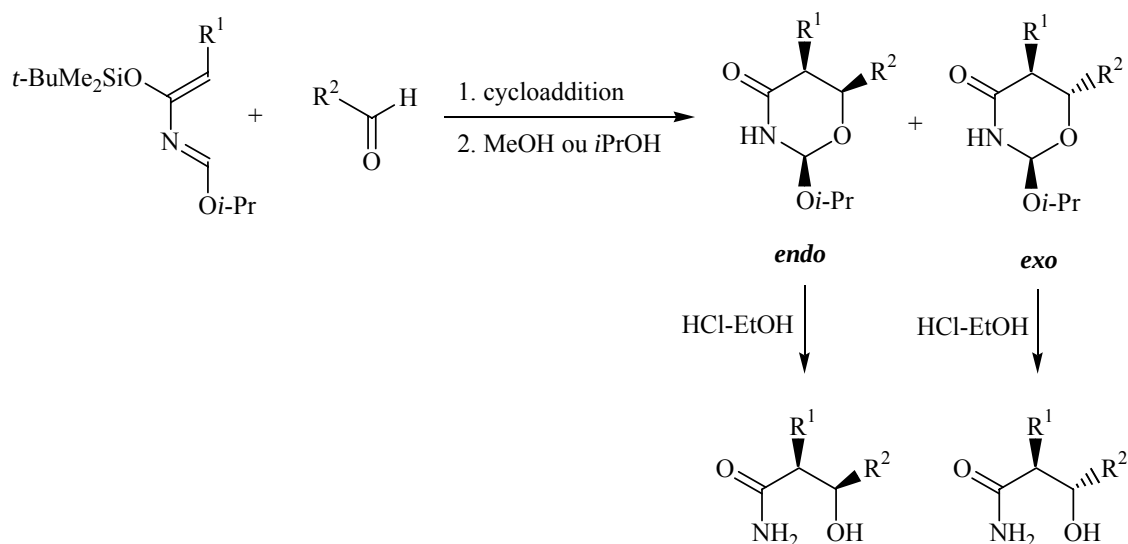


schéma 53

Barluenga a publié en 1991 une réaction tandem de cycloaddition-réarrangement avec des 2-azadiènes et un thioisocyanate, donnant ainsi accès à des 1*H*-1,4-diazépine-7(6*H*)-thiones.¹¹⁶ Au départ du 2-azadiène **60** chloré, il a développé une nouvelle approche synthétique vers les hétérocycles à 7 chaînons **61** (schéma 54).

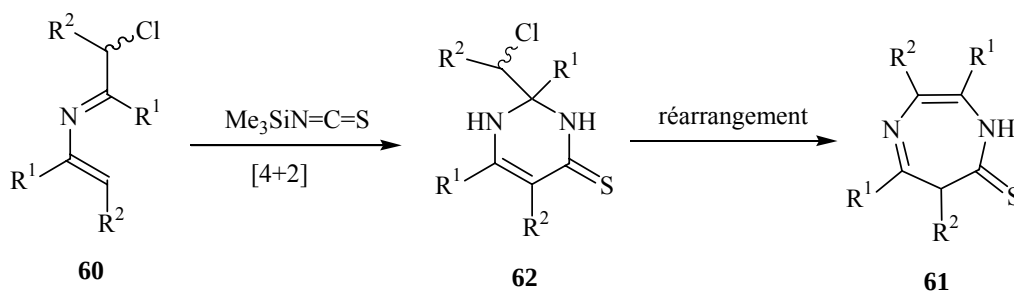


schéma 54

Barluenga a également étudié la réactivité des complexes de carbène de Fischer vis-à-vis des 2-azadiènes de type **33**.¹¹⁷ Selon le type de complexe de carbène utilisé, on peut favoriser spécifiquement la formation de cycles à 5, 6 ou 7 chaînons. Par exemple, quand le carbène **63** est utilisé, une double cyclisation se produit : le traitement du complexe de tungstène avec les 2-azadiènes **33a à c** dans le THF à 60°C résulte en la formation de 2-azafluorénones avec de bons rendements. La transformation implique très probablement les intermédiaires **I** et **II** (schéma 55).

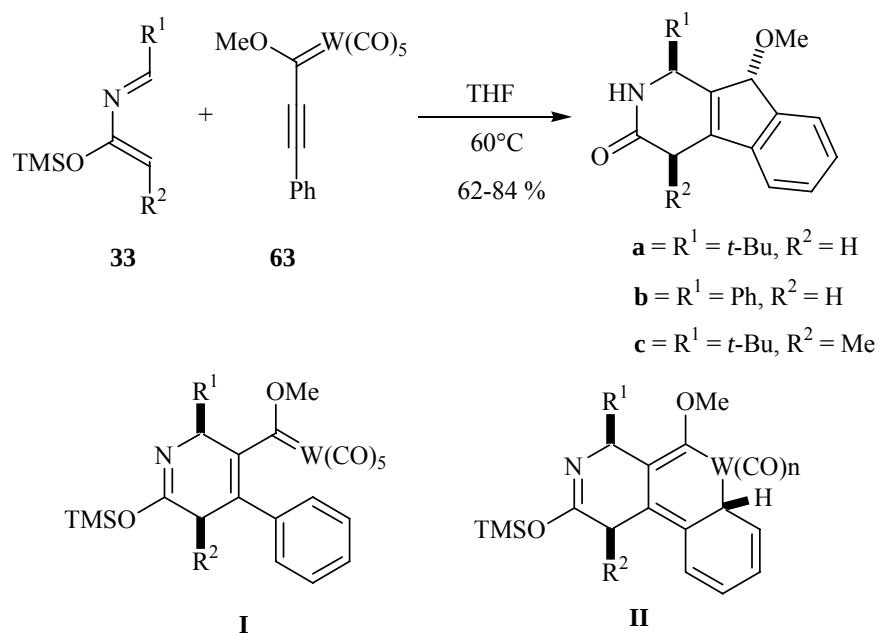
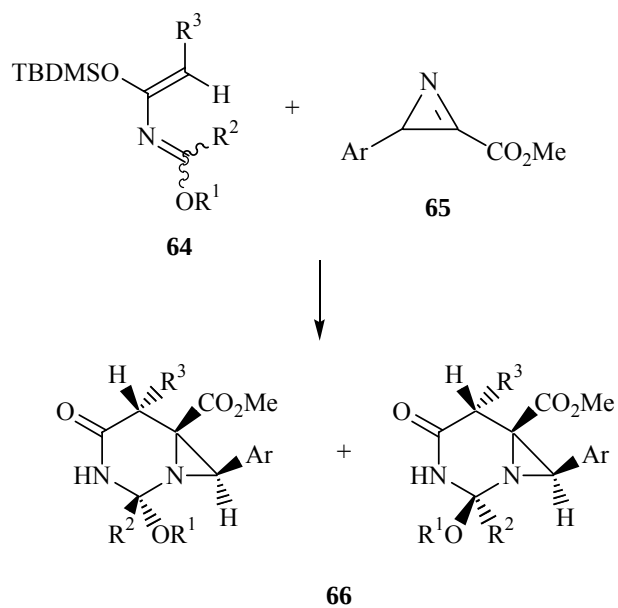


schéma 55

Récemment, le groupe de Alves a décrit la cycloaddition d'une 2H-azirine avec des 2-azadiènes riches en électrons.¹¹⁸ Les 2-azadiènes de type **64** réagissent à température ambiante avec l'azirine **65** pour donner les structures bicycliques **66** dans des rapports variables (schéma 56).



$\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ 1:1, 53 %

$\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$ 4.5:1, 58 %

schéma 56

Le C_{60} , qui possède une LUMO de basse énergie, réagit avec le 1,3-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2-azadiène nucléophile **28b** pour donner, à température ambiante, le produit de cycloaddition [4+2]. Ce dernier est hydrolysé pour donner le dérivé δ -valérolactamique du C_{60} . Cette molécule constitue un précurseur intéressant pour la synthèse d'acides aminés dérivés du C_{60} (schéma 57).¹¹⁹

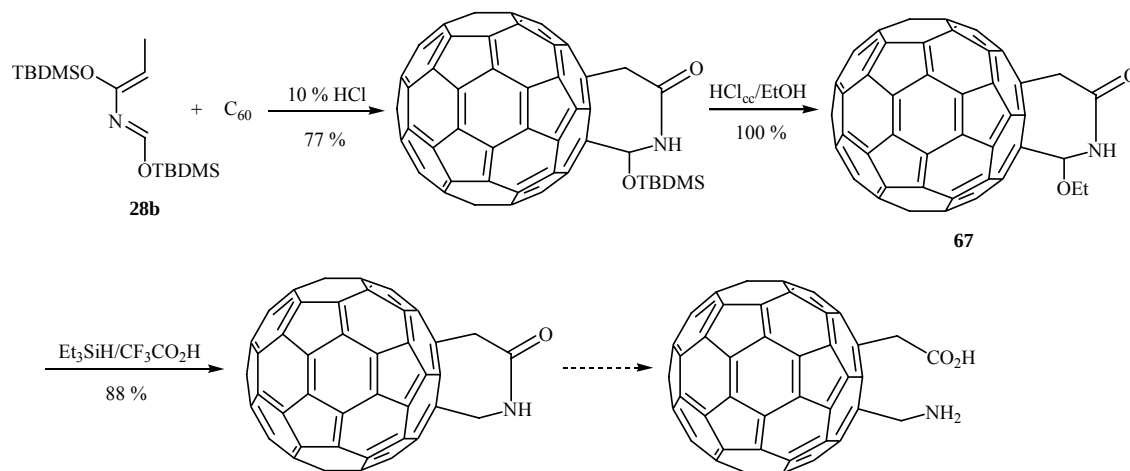


schéma 57

5 Autres 2-azadiènes substitués en position 3

Parmi les 2-azadiènes nucléophiles atypiques, on peut mentionner les 1-thia-3-azadiènes. Tout comme nos 2-azadiènes, ils répondent au critère structural leur donnant la possibilité de réagir en réaction de cycloaddition, à savoir, la présence d'un substituant en position 3 du système azadiénique. Barluenga *et al.* ont, par exemple, mis en réaction des 2-amino-1-thia-3-azadiènes avec différents types de diénophiles appauvris en électrons, tels que des alcènes, des alcynes ou des composés azo.¹²⁰ Ils obtiennent ainsi des 1,3-thiazines et des 1,2,3,5-thiatriazines (schéma 58).

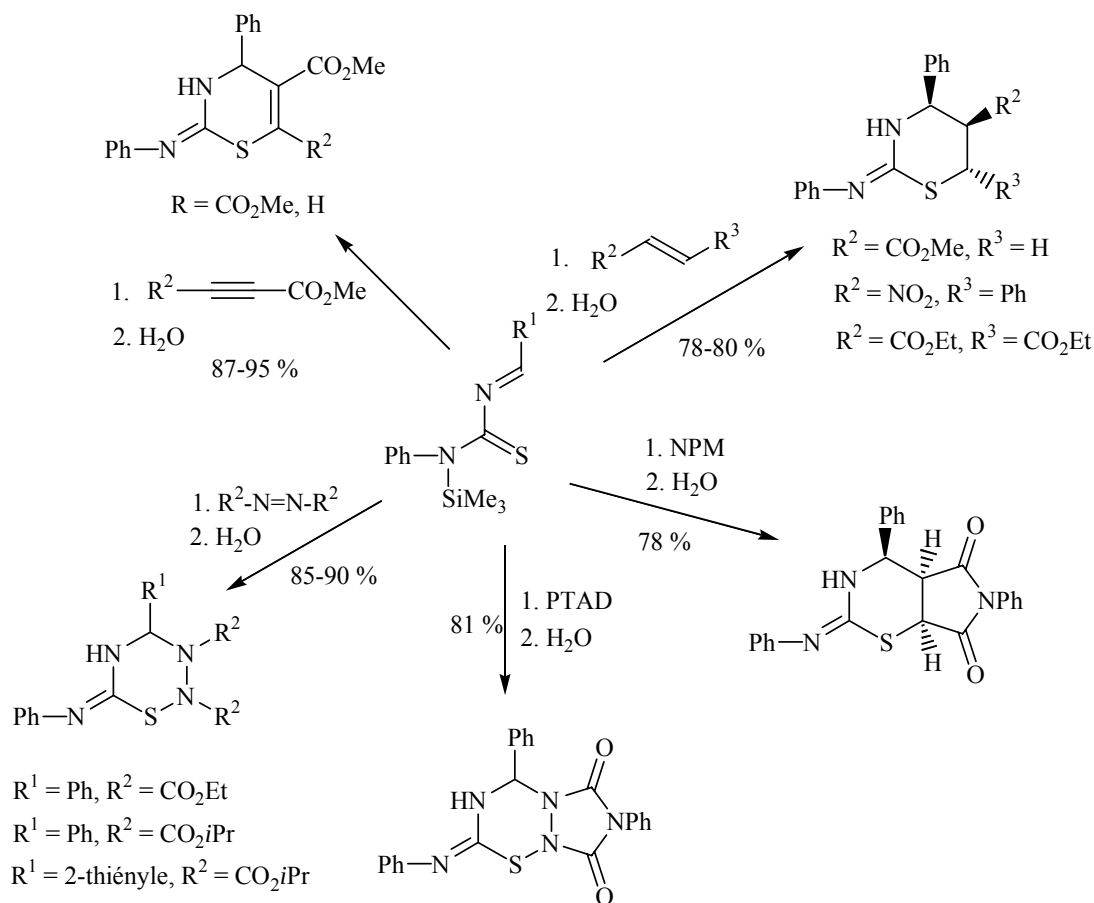


schéma 58

Kascheres *et al.*¹²¹ ont préparé divers 2-azadiènes contenant un groupe partant potentiel en position 1. L'addition d'un nucléophile tel que l'imidazole ou le méthanol, sur la 1-azirine-3-méthyl acrylate **68** fournit, après purification, le 2-azadiène **69** avec 45 % de rendement, dans un rapport d'isomères *Z/E* de 10 : 1 (schéma 59).

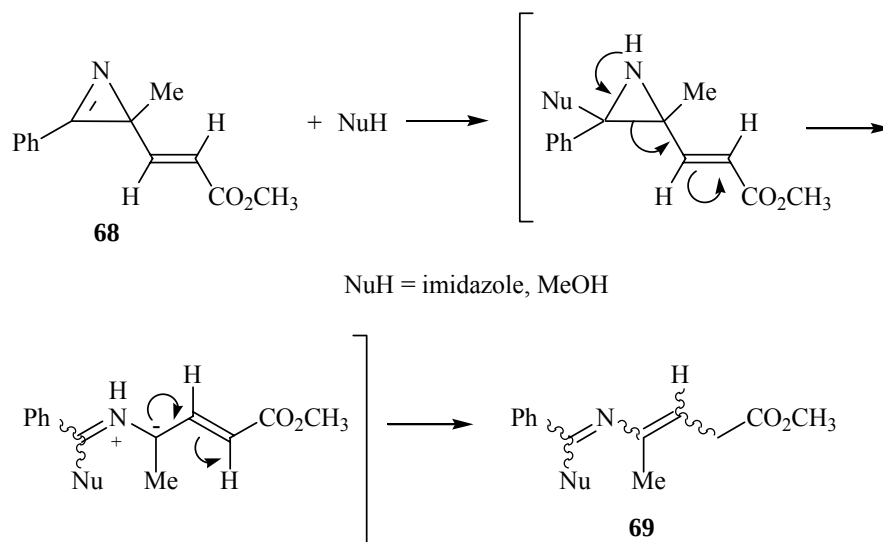


schéma 59

Ce 2-azadiène **69** porteur de l'imidazole réagit en réaction d'hétéro-Diels-Alder avec le diéthylazodicarboxylate (DEAD) et le tétracyanoéthylène (TCNE) pour donner respectivement les adduits **70** (30 %) et **71** (40 %). Dans le cas où le groupe partant (Nu) de l'azadiène **69** est un groupe méthoxy, ce dernier réagit également avec les deux diénophiles. Toutefois, dans le cas de la réaction avec le TCNE, l'élimination du groupe méthoxy n'est pas observée (schéma 60).

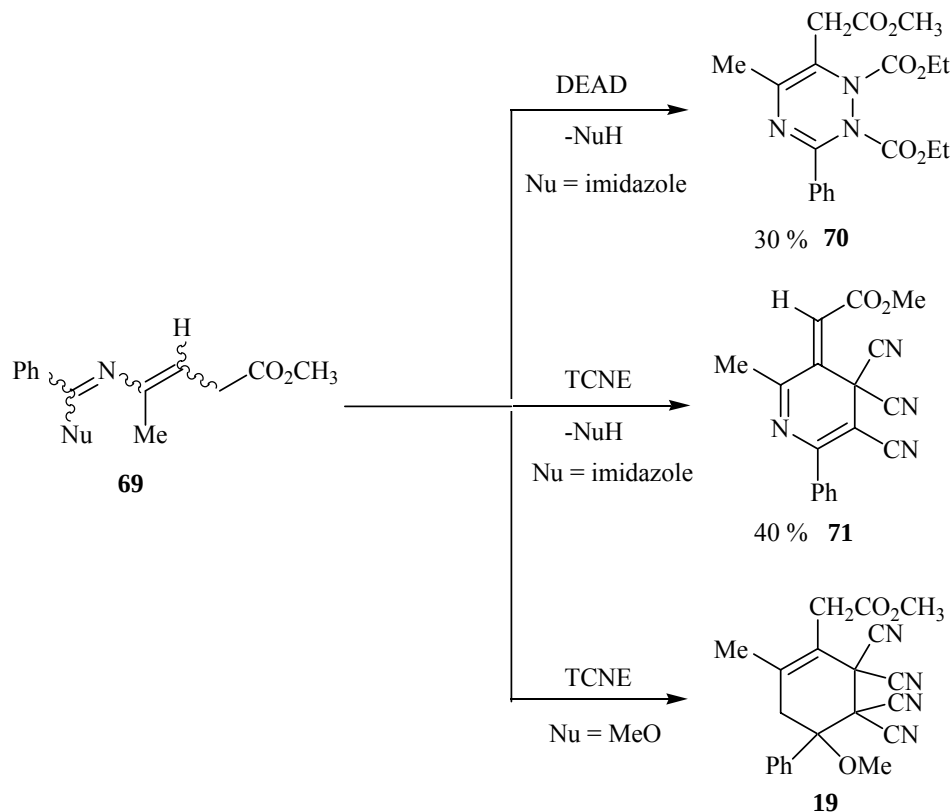


schéma 60

6 Autres réactions électrocycliques avec des 2-azadiènes

Ce point illustre deux exemples d'autres réactions électrocycliques réalisées au départ de 2-azadiènes. Bouillon *et al.*¹²² ont décrit la photocyclisation du 2-azadiène **72**, menant à la formation de l'hétérocycle **73**. Celle-ci peut s'expliquer par un réarrangement électrocyclique [3,3] initial, suivi de deux migrations sigmatropiques [1,3] consécutives avec rétention de configuration (schéma 61).

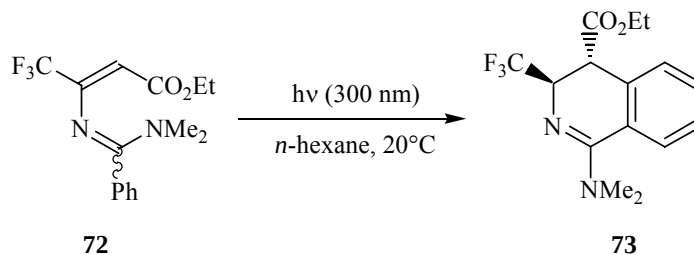


schéma 61

Nous mentionnerons également Campos et son groupe¹²³, qui ont décrit la photocyclisation des 2-azadiènes **74**. La réaction permet la préparation de dérivés de l'isoquinoline, un

squelette important, présent dans un grand nombre de substances ayant soit une activité biologique, soit des applications industrielles intéressantes (schéma 62).²⁹

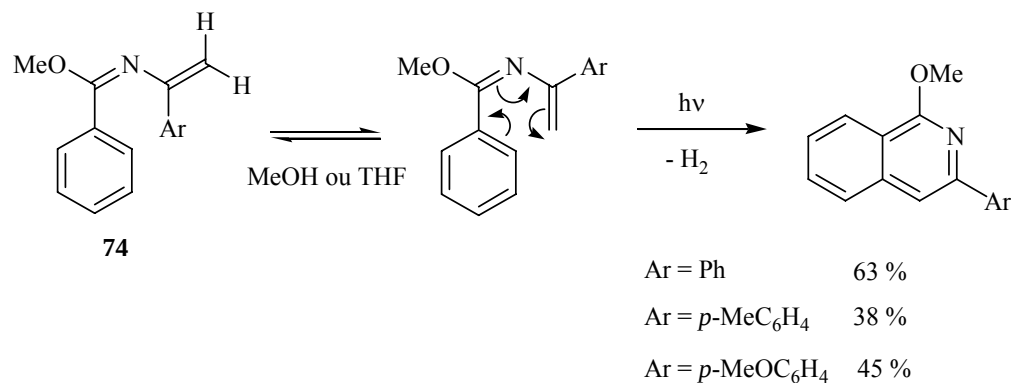


schéma 62

7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu apprécier l'utilité et l'efficacité des 2-azadiènes en tant que diènes pour la réaction de Diels-Alder et la synthèse d'hétérocycles azotés. Suite aux exemples décrits dans ce chapitre, nous pouvons affirmer que le potentiel qu'offrent les 2-azadiènes pour la synthèse de composés hétérocycliques résulte entre autre des caractéristiques stéréochimiques tout à fait hors du commun conférées par la réaction de Diels-Alder. La stéréochimie relative des divers centres d'asymétrie est contrôlé par la *cis*-stéréospécificité de la réaction, qui gère deux à deux les relations stéréochimiques (*cis/trans*) des substituants du diène et du diénophile, mais aussi par la diastéréosélectivité faciale (*endo/exo*) qui procure le contrôle *cis/trans* des substituants du diène par rapport à ceux du diénophile (schéma 63).

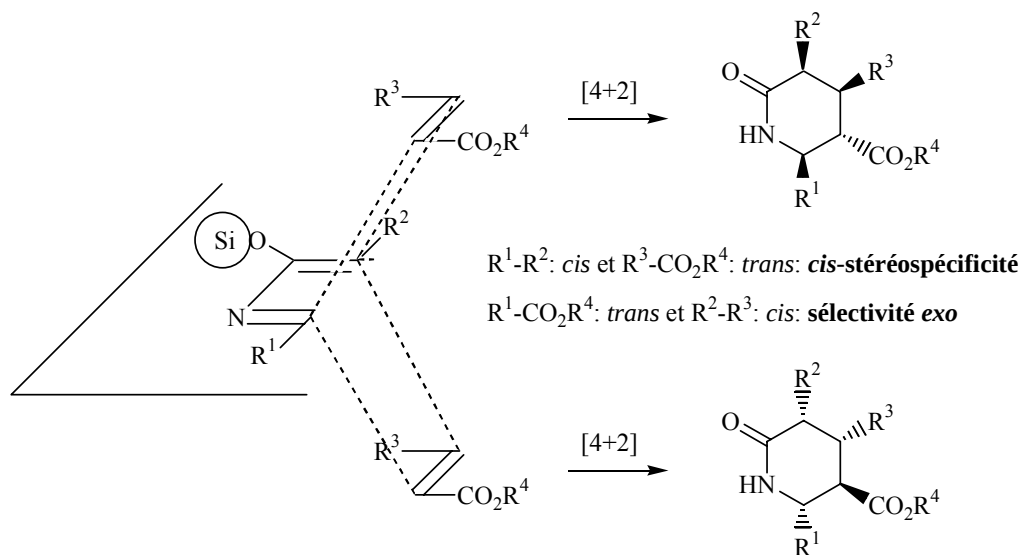


schéma 63

Cependant, nous n'avons pas encore abordé la discrimination faciale, qui constitue le contrôle ultime et fixe de manière absolue la configuration des centres asymétriques. Dans le chapitre suivant, nous verrons que cette différenciation faciale est gérée par un inducteur de chiralité, qui peut être fixé de manière covalente au diène ou au diénophile, ou lié à un acide de Lewis jouant le rôle d'un catalyseur.