

Table des matières

Chapitre 1 : La réaction d'hétéro-Diels-Alder des 2-azadiènes.....	1
1 La réaction d'hétéro-Diels-Alder : généralités	1
2 Les azadiènes	5
2.1 Classification	5
2.2 Les 1-azadiènes	5
2.3 Les 2-azadiènes: introduction	6
2.3.1 Généralités.....	6
2.3.2 Les 2-azadiènes en réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse	8
2.3.3 Les 2-azadiènes en réaction de Diels-Alder à demande électronique normale	12
Chapitre 2 : Les 3-trialkylsilyloxy-2-azadiènes.....	17
1 Synthèse des 3-trialkylsilyloxy-2-azadiènes	17
1.1 Synthèse des (N-vinyl)imidates	17
1.2 Synthèse des (1-silyloxyvinyl)imines.....	18
2 Synthèse de composés aromatiques au départ des 2-azadiènes	19
3 Synthèse de 2-pipéridones à partir des 2-azadiènes.....	25
3.1 Cycloadditions thermiques	25
3.2 Cycloadditions en présence de catalyseur	30
4 Réactions de cycloaddition avec d'autres diénophiles.....	32
5 Autres 2-azadiènes substitués en position 3.....	35
6 Autres réactions électrocycliques avec des 2-azadiènes	37
7 Conclusion	38
Chapitre 3 : Cycloadditions [4+2] asymétriques des 2-azadiènes.....	39
1 Introduction.....	39
2 Cycloadditions [4+2] asymétriques des 2-azadiènes	40
2.1 Utilisation d'un auxiliaire chiral.....	40
2.1.1 L'auxiliaire chiral est sur le diénophile.....	40
2.1.2 L'auxiliaire chiral est sur le diène.....	43
2.2 Utilisation d'un catalyseur chiral.....	46
3 Objectif et plan du travail	49
3.1 Poursuite du travail sur les pipéridones	49
3.2 Les composés azo comme diénophiles.....	49
Chapitre 4 : Synthèse des réactifs de départ	51
1 Synthèse des diénophiles carbonés	51
2 Synthèse des 2-azadiènes.....	52
2.1 Synthèse des imidates et imines silylés	52
2.2 Synthèse des diènes.....	53
2.2.1 Résultats et discussion	53
2.2.2 Caractérisation des nouveaux 2-azadiènes.....	58
2.3 Stéréochimie des 2-azadiènes.....	60
Chapitre 5 : Synthèse de 2-pipéridones par réactions de cycloaddition [4+2] thermiques	63
1 Etude préliminaire.....	63
2 Réactions à trois composants	64
2.1 Synthèse de la pipéridone 104 et extension à la synthèse d'autres pipéridones	64

2.2	Utilisation d'une base sur support solide.....	69
2.2.1	Choix de la base.....	69
2.2.2	Résultats.....	69
3	Comparaison des deux méthodes.....	71
4	Caractérisation des nouveaux cycloadduits	72
4.1	Données spectroscopiques.....	72
4.2	Sélectivité de la réaction.....	74
4.2.1	Régiochimie	74
4.2.2	Sélectivité <i>endo/exo</i>	74
4.3	Analyse des cycloadduits racémiques par HPLC	76
5	Conclusion du chapitre	76
Chapitre 6 : Synthèse de 2-pipéridones de haute pureté énantiomérique par réactions de cycloaddition [4+2] asymétriques catalytiques.....		79
1	Synthèse de l'acide de Lewis et du ligand chiral.....	79
1.1	Choix du catalyseur.....	79
1.2	Synthèse du sel de cuivre(II)	79
1.3	Synthèse de la bis(oxazoline) 120	80
2	Cycloadditions [4+2] au départ d'azadiènes purifiés	80
3	Méthode « one-pot » à trois composants	81
3.1	Optimisation de la synthèse des azadiènes	82
3.2	Etude de l'étape de cycloaddition sur l'azadiène 33b	83
3.2.1	Premiers résultats	83
3.2.2	Réactions de cycloaddition catalysées (10 % molaire) en présence d'un additif.....	86
3.3	Généralisation de la réaction à trois composants.....	88
3.3.1	Résultats.....	88
3.3.2	Champ d'application de la méthode « one-pot ».....	94
4	Détermination des excès énantiomériques et de la configuration absolue des pipéridones.....	95
4.1	Détermination des excès énantiomériques.....	95
4.2	Détermination de la configuration absolue.....	97
5	Approche mécanistique et sélectivité de la réaction	97
5.1	Mécanisme	97
5.2	Sélectivité <i>endo/exo</i>	98
5.3	Sélectivité faciale	99
6	Ozonolyse du cycloadduit 113	99
6.1	Résultats	100
6.2	Mesure de l'excès énantiomérique par HPLC	100
7	Conclusion du chapitre	101
Chapitre 7 : Bilan et Perspectives de la première partie		103
1	Bilan de notre travail.....	103
1.1	Synthèse de pipéridines racémiques	103
1.2	Synthèse asymétrique de dérivés de pipéridines.....	105
1.2.1	Synthèse de 2-pipéridones fonctionnalisées énantiomériquement pures	105
1.2.2	Etude d'une synthèse catalytique asymétrique via la stratégie à trois composants.....	106
2	Perspectives.....	107
2.1	Préparation de dérivés chiraux de l'acide pipécolique et application à la synthèse de peptidomimétiques.....	107
2.2	Synthèse de 2-pipéridones chirales fusionnées par réaction d'hétéro-Diels-Alder intramoléculaire catalytique asymétrique	109

Chapitre 8 : Les composés azo diénophiles	111
1 Introduction.....	111
2 Structure et réactivité des composés azo	111
3 Les diénophiles azo ¹⁷²	113
3.1 Les composés azo cycliques.....	113
3.2 Les composés azo di- et monocarbonylés acycliques.....	115
3.3 Les autres diénophiles azo non symétriques.....	116
4 Réactions de cycloaddition [4+2] asymétriques des diénophiles azo.....	118
4.1 Via l'utilisation d'un auxiliaire chiral sur le diène	118
4.2 Via l'utilisation d'un auxiliaire chiral sur le diénophile	121
5 Réactions de cycloaddition entre un diénophile azo et un 2-azadiène.....	122
Chapitre 9 : Synthèse des composés azo : résultats	125
1 Sélection des structures et stratégie	125
2 Synthèse des hydrazides	125
2.1 Introduction	125
2.2 Résultats	126
2.2.1 Première méthode.....	126
2.2.2 Deuxième méthode.....	128
2.2.3 Troisième méthode.....	129
3 Synthèse des composés azo	130
4 Structure et caractéristiques spectroscopiques de nos composés azo α -carbonylés.....	131
4.1 Structure RX du composé azo 168f.....	131
4.2 Données spectroscopiques.....	132
5 Conclusion	134
Chapitre 10 : Réactions de cycloaddition [4+2] des diénophiles azo avec les 2-azadiènes	135
1 Introduction.....	135
2 Réactions de cycloaddition thermiques en série racémique	135
2.1 Résultats	135
2.2 Analyses structurales.....	138
2.3 Régiosélectivité des réactions de cycloaddition	139
2.4 Analyse des mélanges racémiques par HPLC	139
3 Réactions de cycloaddition [4+2] catalytiques asymétriques	140
3.1 Choix du catalyseur.....	140
3.2 Mise au point des conditions réactionnelles	141
3.3 Résultats	141
3.3.1 Discussion de la réactivité.....	144
3.3.2 Sélectivité endo/exo et configurations absolues.....	145
3.3.3 Détermination des excès énantiomériques.....	146
4 Conclusion	148
Chapitre 11 : Transformation des cycloadduits	149
1 Hydrolyse des cycloadduits	149
1.1 Acquis de la littérature	149
1.2 Résultats	149
1.3 Hydrolyse et cyclisation	150
1.4 Mécanisme d'hydrolyse de la fonction aminale	151
1.5 Mécanisme d'hydrolyse de l'acyloxazolidinone	152
1.6 Analyses structurales.....	153
2 Clivage au CAN.....	153
2.1 Introduction	153

2.2	Exemples de clivages au CAN dans la littérature.....	154
2.3	Résultats	154
3	Clivage du lien N-N	156
3.1	Hydrolyse réductrice par Mo(CO) ₆	156
3.2	Hydrolyse par la méthode Zn/AcOH.....	157
3.3	Hydrogénolyse catalysée au Ni de Raney	157
4	Essai de substitution nucléophile sur le composé 190	158
4.1	Résultats	158
5	Conclusion du chapitre	159
Chapitre 12 : Aminations électrophiles asymétriques.....		161
1	Synthèse asymétrique de dérivés d'acides α-aminés et -hydrazinés par amination électrophile : littérature	161
1.1	Formation de liens C-N via l'amination électrophile	161
1.1.1	<i>L'auxiliaire chiral est fixé sur le nucléophile</i>	161
1.1.2	<i>L'auxiliaire chiral est fixé sur l'électrophile</i>	163
1.1.3	<i>Utilisation d'un catalyseur chiral</i>	164
1.2	Le lien C-N est préexistant	166
1.3	Aminations électrophiles catalytiques asymétriques : les résultats d'Evans	167
1.3.1	<i>Résultats</i>	167
1.3.2	<i>Mécanisme</i>	167
2	Réactions d'amination électrophiles avec nos composés azo selon la méthode d'Evans.....	168
2.1	Synthèse des énolesilanes.....	168
2.1.1	<i>Synthèse de l'énolesilane de la propiophénone 196 (Z : E ≥ 99 : 1)</i>	168
2.1.2	<i>Synthèse du (Z)-1-pyrrolyl-1-triméthylsilyloxyprop-1-ène 199 (Z : E ≥ 98 : 2)</i>	169
2.1.3	<i>Synthèse du (E)-1-(tert-butylthio)-1-triméthylsilyloxyprop-1-ène 201 (E : Z ≥ 98 : 2)</i> .	169
2.2	Amination électrophile en série racémique	170
2.2.1	<i>Résultats et discussion</i>	170
2.2.2	<i>Analyses structurales</i>	172
2.2.3	<i>Analyse par HPLC des adduits racémiques</i>	172
2.3	Aminations électrophiles catalytiques asymétriques	172
2.3.1	<i>Résultats et discussion</i>	172
2.3.2	<i>Détermination des excès énantiomériques par HPLC</i>	173
3	Conclusion	174
Chapitre 13 : Bilan et Perspectives de la deuxième partie		175
1	Bilan de notre travail.....	175
1.1	Réactions d'aza-Diels-Alder entre des 2-azadiènes et des diénophiles azo.....	175
1.2	Evaluation de nos composés azo en réaction d'amination électrophile d'éthers d'énols silylés.....	177
2	Perspectives.....	177
2.1	Utilisation des diénophiles azo en réaction de Diels-Alder avec d'autres diènes.....	177
2.2	Synthèse d'hétérocycles azotés chiraux par la procédure à trois composants (imine silylée + chlorure d'acide + diénophile).....	178
Experimental Part		179
1	Generalities	179
2	Synthesis of the 2-azadienes	183
3	Synthesis of the dienophiles.....	200
4	Synthesis of 2-piperidones <i>via</i> thermal [4+2] cycloadditions.....	201
5	Synthesis of 2-piperidones <i>via</i> a thermal three-components process	208
6	Synthesis of 2-piperidones <i>via</i> catalytic asymmetric [4+2] cycloadditions.....	219
7	Synthesis of 2-piperidones <i>via</i> an asymmetric catalytic 3-components process	224

8	Ozonolysis of compound 113	233
9	Synthesis of the azo dienophiles	235
10	Thermal [4+2] cycloadditions with azo dienophiles.....	247
11	Catalytic asymmetric [4+2] cycloadditions with azo dienophiles	256
12	Modification of the cycloadducts.....	264
13	Electrophilic amination reactions of silyl enols ethers	270
Bibliographie		287

Abréviations et Symboles

Å	angström
Ac	acétyle
AL	acide de Lewis
aq.	Aqueux
Ar	aryle
Bn	benzyle
cat	catalyseur
conc	concentré
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage à reflux
DMAD	acétylène dicarboxylate de diméthyle
DMAP	diméthylaminopyridine
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
Et	éthyle
éq.	Equivalent
équ.	équation
g	gramme
h	heures
HOMO	orbitale occupée la plus haute en énergie
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HRMS	masse haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
I.R.	infra-rouge
j	jours
J	constante de couplage
λ	longueur d'onde
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	hexaméthylidisilazanate de lithium
Litt.	Littérature
LUMO	orbitale vacante la plus basse en énergie
M	molaire
maj.	majoritaire

Me	méthyle
MHz	mégahertz
min.	minutes ou minoritaire
ml	millilitre
mmole	millimole
n.d.	non déterminé
Nu	agent nucléophile
Ph	phényle
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
T	température
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
T ° éb	température d'ébullition
TfO	trifluorométhanesulfonate (triflate)
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
TMSOTf	triflate de triméthylsilyle
Tos	<i>para</i> -toluènesulfonyl (tosyle)
t _r	temps de rétention