

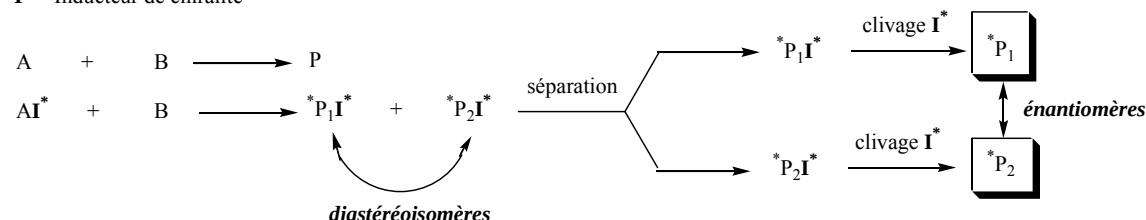
Chapitre 3 : Cycloadditions [4+2] asymétriques des 2-azadiènes

1 Introduction

La différenciation faciale lors d'une réaction asymétrique peut se faire *via* l'utilisation d'un auxiliaire chiral, fixé sur le diène ou le diénophile, ou *via* un catalyseur chiral.

Les auxiliaires chiraux sont utilisés en quantité stœchiométrique. L'obtention de diastéréoisomères, facilement séparables, constitue un des points forts de cette stratégie. Une fois ces derniers séparés, l'auxiliaire chiral est clivé et peut idéalement être récupéré (schéma 64).

I^* = Inducteur de chiralité



ou: idem avec BI^* qui donne $^*P_1I^*$ et $^*P_2I^*$

schéma 64

L'utilisation d'un inducteur de chiralité fixé sur un acide de Lewis jouant le rôle d'un catalyseur comporte l'avantage de ne devoir être utilisé qu'en quantité substoechiométrique. Le développement récent de catalyseurs fixés sur des supports solides permet un recyclage plus aisé et leur réutilisation dans plusieurs cycles catalytiques successifs. Des énantiomères sont ainsi obtenus dans des rapports variant (a) avec l'efficacité de la discrimination faciale exercée par le complexe chiral formé par le catalyseur chiral, et (b) le partenaire diénophile.

L'utilisation d'hétérodiènes enrichis en électrons, tels que les 2-azadiènes, implique un choix judicieux de l'acide de Lewis. Il doit (a) permettre l'activation du diénophile par chélation avec le groupe fonctionnel approprié et (b) prévenir une complexation irréversible avec les atomes d'azote ou d'oxygène du système azadiénique (schéma 65).

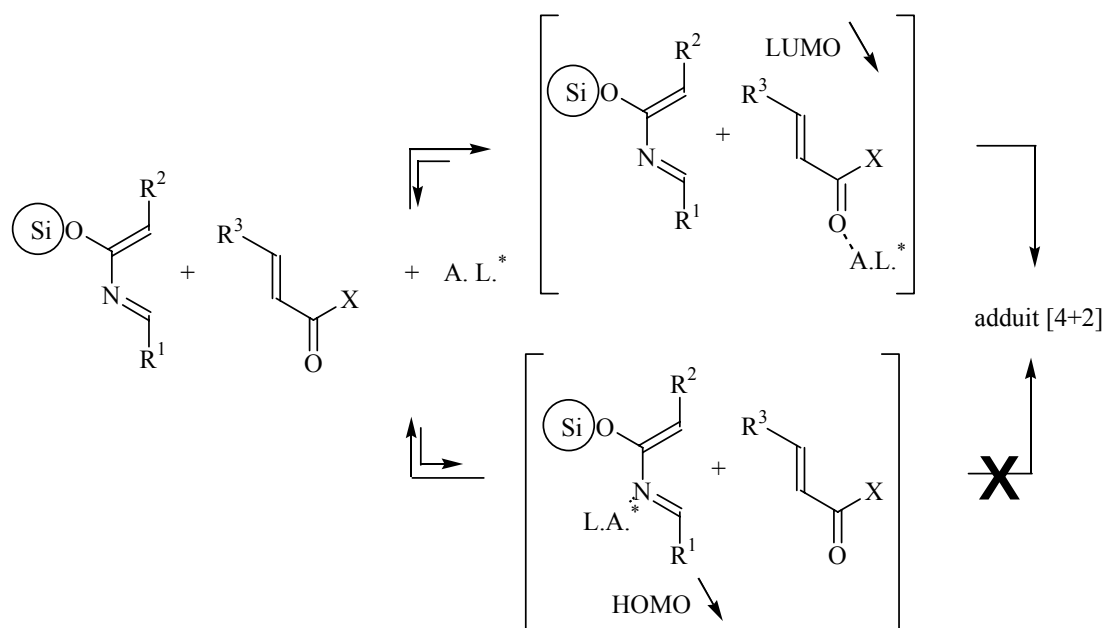


schéma 65

2 Cycloadditions [4+2] asymétriques des 2-azadiènes

2.1 Utilisation d'un auxiliaire chiral

2.1.1 L'auxiliaire chiral est sur le diénophile

Les premiers exemples de cycloadditions [4+2] asymétriques mettant en œuvre un 2-azadiène et un diénophile chiral ont été réalisés au laboratoire.

H. Lamy^{111,124} et K. Mbiya¹⁰⁶ ont montré que les 2-azadiènes cycliques prochiraux **32a** réagissent avec les acrylamides dérivés de pyrrolidines de symétrie C_2 optiquement actifs avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (schéma 66). Les réactions, menées en présence de triflate de trialkylsilyle ou de complexe d'Europium ($\text{Eu}(\text{fod})_3$), conduisent préférentiellement aux adduits *exo*. Ces travaux ont mis en évidence le rôle crucial des auxiliaires chiraux de symétrie C_2 sur la stéréochimie des cycloadditions. La limitation du nombre de conformères diastérotopiquement différents est responsable de l'exaltation de la diastéréosélectivité.

Lorsque l'inducteur de chiralité est un dérivé du bornyl-sultame ou d'oxazolidinone, les cycloadditions sont également *exo*-sélectives. Les meilleures inductions ont été obtenues avec les dérivés d'oxazolidinones. K. Mbiya¹⁰⁶ a également étudié la sélectivité faciale des réactions des azadiènes avec les amides β -substitués par un groupement ester ou CH_2OMe . Les rendements obtenus varient en fonction des conditions. Comme précédemment, les réactions sont *exo*-sélectives, et une excellente sélectivité faciale est observée.

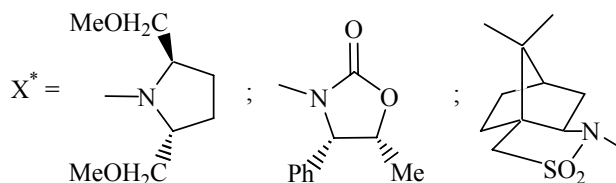
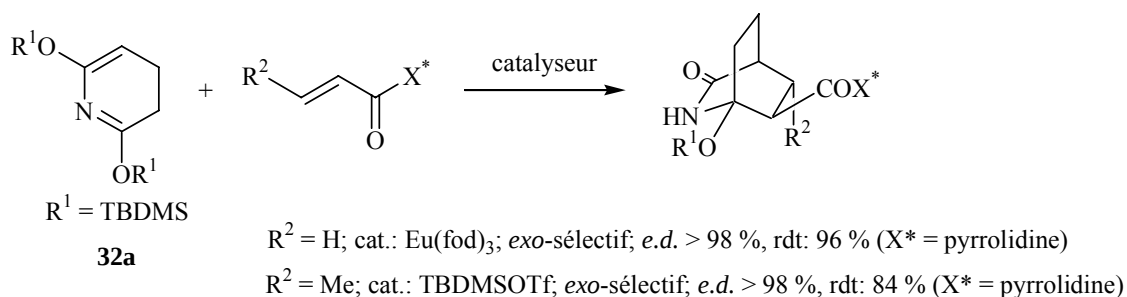


schéma 66

L. Lorenzi⁴⁷ a étendu le champ d'application de ces cycloadditions aux silyloxy-2-azadiènes prochiraux acycliques. Contrairement aux 2-azadiènes cycliques, les systèmes ouverts présentent des sélectivités *endo/exo* dépendantes de la nature de l'acide de Lewis. Une nouvelle fois, le recours à des auxiliaires chiraux de symétrie C_2 conduit à des diastéréosélectivités faciales totales (schéma 67).

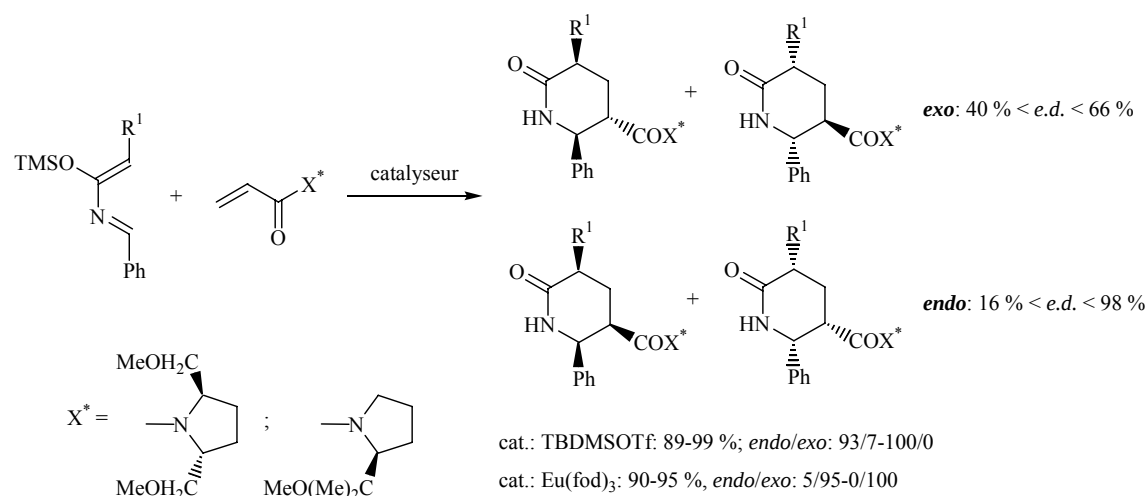


schéma 67

Les silyloxy-2-azadiènes prochiraux ont également été opposés à d'autres types de diénophiles électrophiles optiquement actifs. Notre groupe associé à celui de Langlois a décrit des réactions de cycloaddition asymétriques d'oxazolines α,β -insaturées optiquement actives **75** avec les 2-azadiènes **33** (schéma 68).¹²⁵ Ces réactions, activées par le triflate de triméthylsilylène, fournissent les adduits [4+2] avec des rendements modestes. Une bonne sélectivité *endo* est observée dans les cycloadditions au départ des 2-azadiènes acycliques, tandis que la réaction du diène cyclique **32a** donne sélectivement le produit d'addition *exo*. L'excès diastéréoisomérique de la réaction est fortement influencé par la structure de l'azadiène ; il varie de 10 à 95 % (schéma 68).

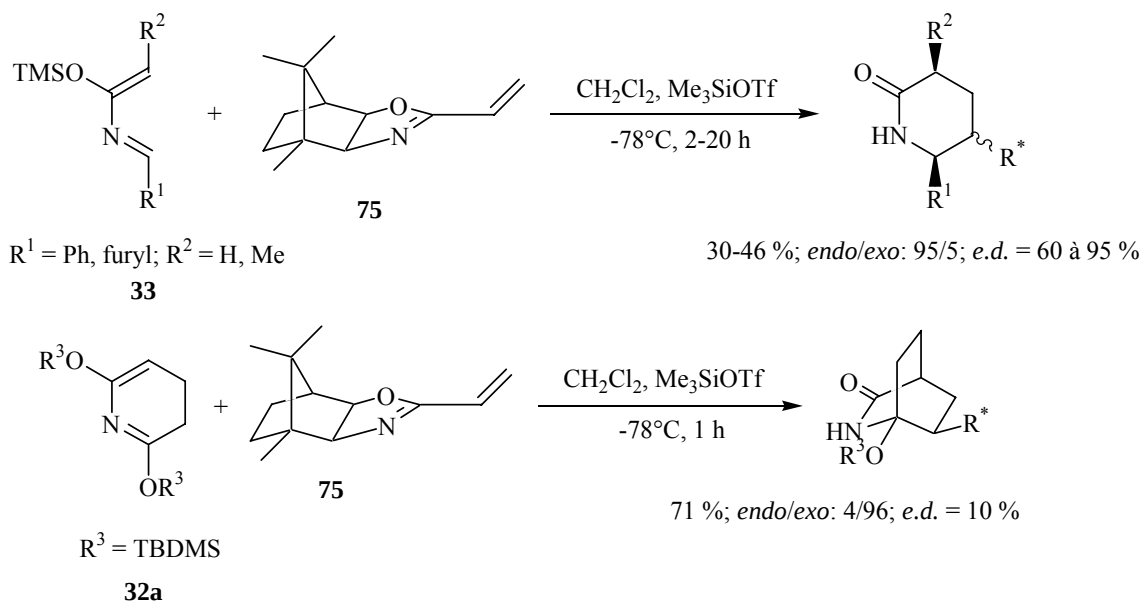


schéma 68

V. Gouverneur a utilisé une nouvelle approche pour l'amination asymétrique d'acides carboxyliques à l'aide d'un composé acylnitroso chiral **76** de symétrie C_2 .¹²⁶ Celui-ci est produit *in situ* par oxydation de l'acide hydroxamique correspondant. Les réactions de cycloaddition sont régiospécifiques, et se déroulent avec d'excellentes sélectivités faciales (> 90 %) quand elles sont réalisées à des températures inférieures à -25°C . L'adduit **77** obtenu par cycloaddition [4+2] est ensuite transformé en l'acide α -aminé énantiomériquement pur **78** correspondant au moyen d'une séquence de deux réactions : un clivage réductif de la liaison N-O, suivi du clivage hydrolytique de l'auxiliaire chiral (schéma 69).

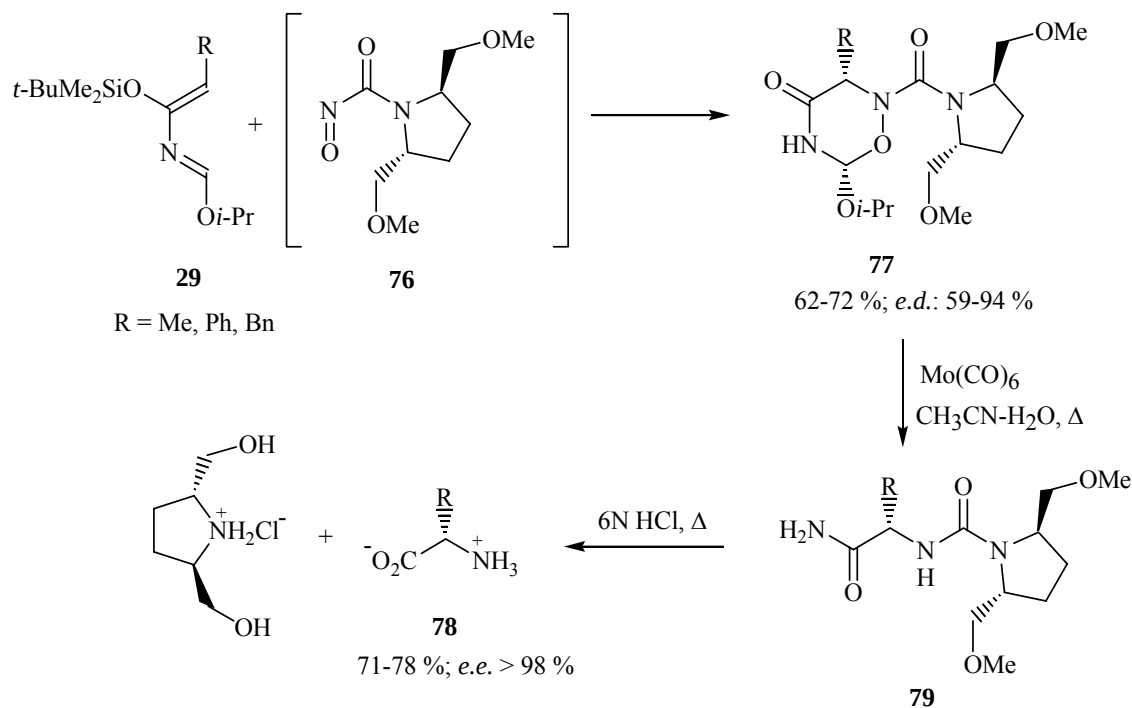


schéma 69

Evans *et al.*¹²⁷ utilisent une réaction d'hétéro-Diels-Alder asymétrique faisant intervenir le bis-silyloxy azadiène **32c** décrit au laboratoire, et l'acyl oxazolidinone insaturée **80** comme étape clé lors de la synthèse de l'(-)-épibatidine, un alcaloïde isolé de la peau de la grenouille d'Equateur, *Epibatidores tricolore*. Cette molécule présente une activité biologique comme analgésique environ 200 fois plus élevée que la morphine. Cette réaction de Diels-Alder totalement *exo*-sélective et catalysée par Me_2AlCl , manifeste une bonne sélectivité faciale due au chélate rigide formé par l'acyl oxazolidinone activée (schéma 70).

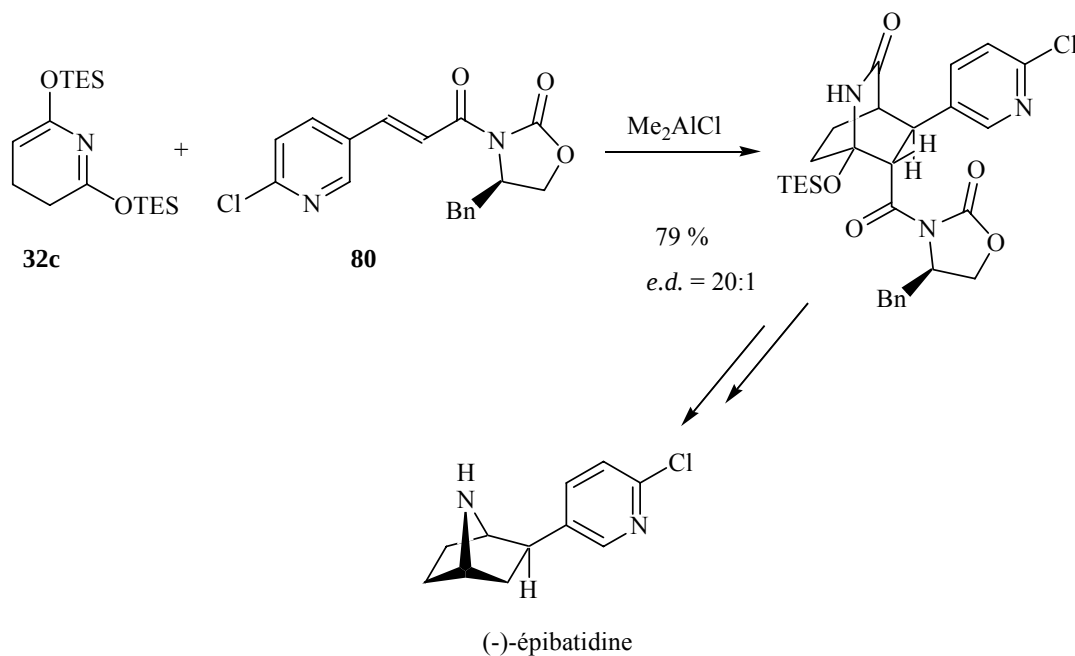


schéma 70

2.1.2 L'auxiliaire chiral est sur le diène

Lorenzi et Ghosez ont envisagé la synthèse d'un 2-azadiène porteur d'un dérivé glucosidé comme auxiliaire chiral. Le formimide **81** dérivé du tétraacétylpyranose a été préparé par *O*-alkylation de l'amide **82**. Cet iminoéther **81** est isolé avec un rendement modeste de 34 %. Malheureusement, toutes les tentatives mises en œuvre pour acyler cet iminoéther silylé se sont soldées par des échecs (schéma 71).¹²⁸

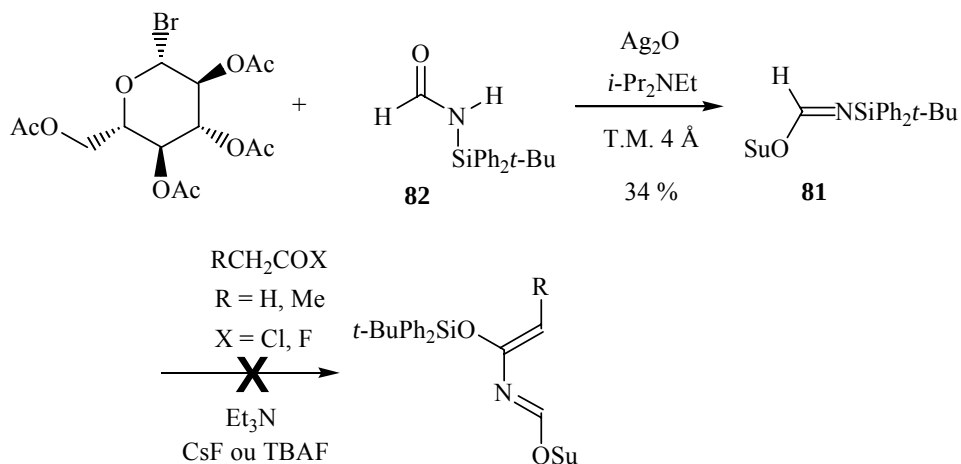
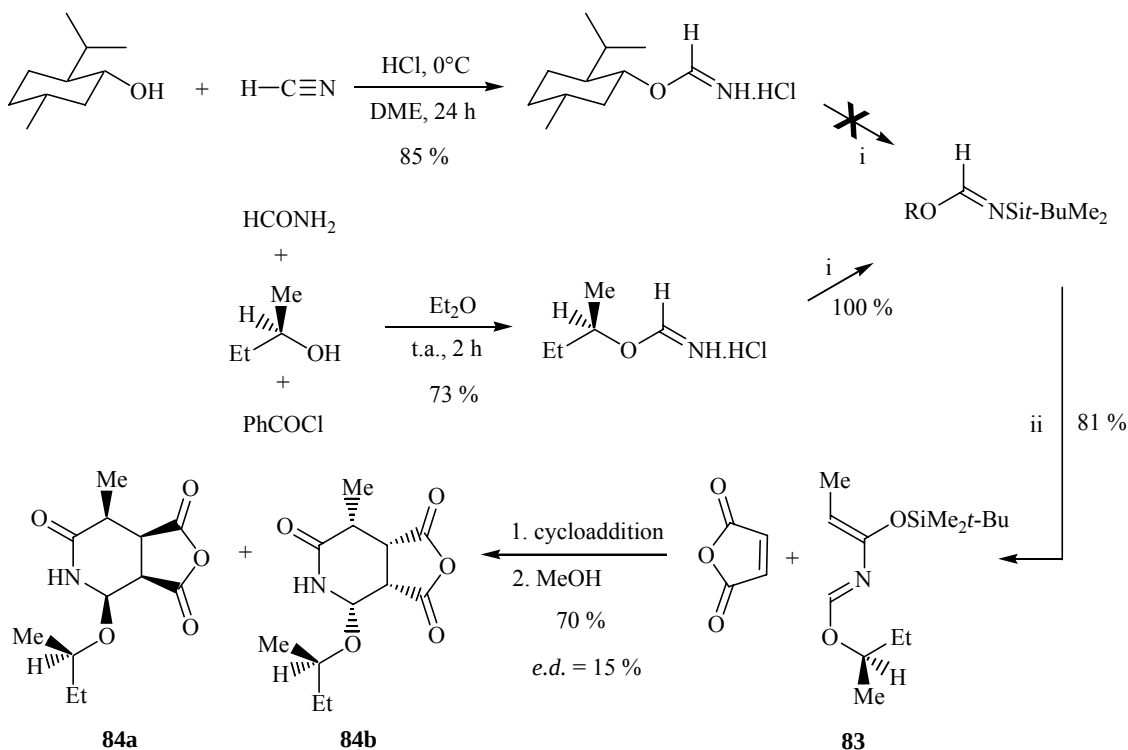


schéma 71

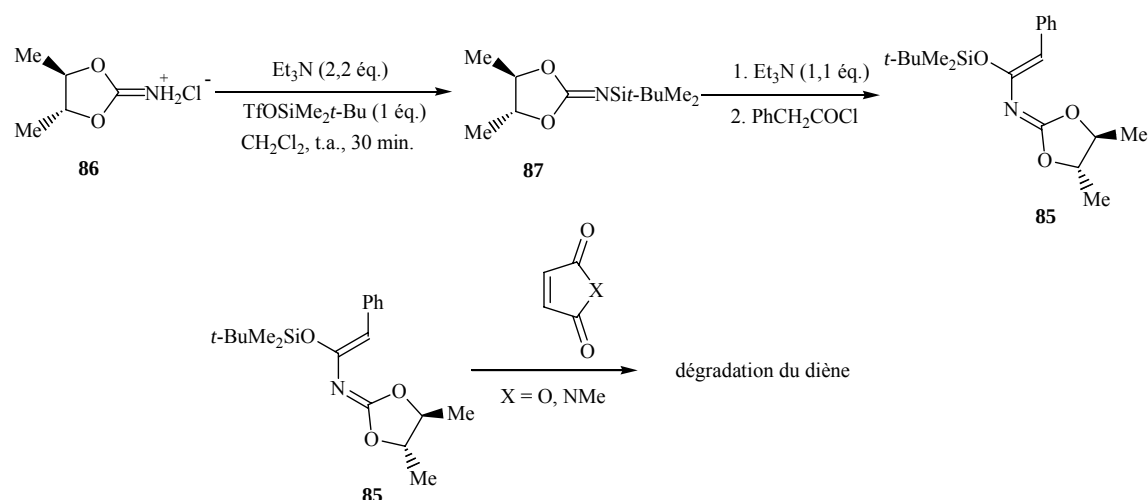
Au cours de son mémoire de licence, E. Jnoff a, par ailleurs, mis en évidence l'influence de la nature de l'alcool de départ pour préparer l'azadiène dérivé du ($\pm$)-menthol.¹²⁹ Seul le recours au ($\pm$)-2-butanol a permis d'obtenir le 2-azadiène chiral **83** (schéma 72). Opposé à l'anhydride maléique, cet azadiène fournit spécifiquement les diastéréoisomères *endo* **84a** et **84b** dans un rapport 57,5/42,5. Cette modeste diastéréosélectivité faciale est néanmoins encourageante dans la mesure où elle a été obtenue avec un inducteur de chiralité peu sélectif.



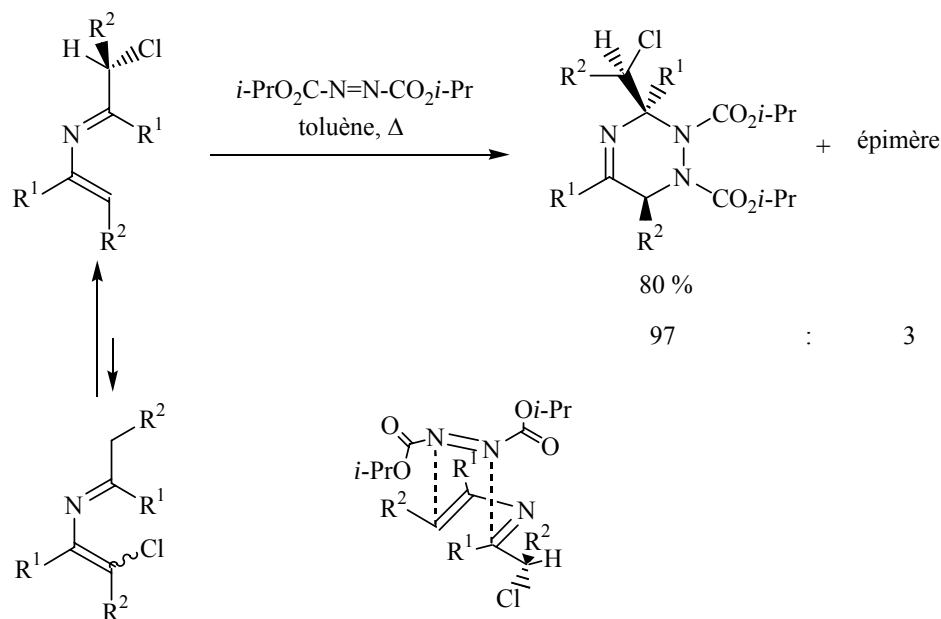
i: Et_3N , $\text{TfOSi}^t\text{-BuMe}_2$, CH_2Cl_2 , -40°C , ii: EtCOCl , Et_3N , Et_2O , t.a.

schéma 72

Lors de son travail de doctorat, R. Beaudegnies¹³⁰ a réussi à synthétiser l'azadiène **85**, comportant un motif dioxolane chiral de symétrie C_2 , au départ du chlorhydrate **86** (schéma 73). Le traitement de ce dernier par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'un excès de triéthylamine dans le dichlorométhane sec à 0°C fournit le *N-tert*-butyldiméthylsilyliminocarbonate **87** avec un rendement de 79 %. La réaction de **87** avec le chlorure de phénylacétyle dans l'éther, à température ambiante et en présence d'un léger excès de triéthylamine, fournit le 2-azadiène **85** avec un rendement de 95 %. Cependant, lorsque l'azadiène **85** est opposé à deux diénophiles très réactifs, tels que l'anhydride maléique et la *N*-méthylmaléimide, aucune cycloaddition n'a lieu.



Bien que les deux exemples suivants n'utilisent pas d'auxiliaires chiraux en tant que tels (l'inducteur de chiralité n'est pas enlevé en fin de réaction), nous avons tout de même voulu les mentionner. Barluenga *et al.*¹³¹ ont décrit des exemples de diastéréosélectivité faciale obtenues en réaction de Diels-Alder avec des 2-azadiènes chiraux. Les 2-azadiènes halogénés en position allylique sur un carbone chiral ont été testés sur le diisopropylazodicarboxylate dans le toluène à 80°C. La réaction se déroule avec une excellente diastéréosélectivité faciale, puisque le cycloadduit est obtenu avec 80 % de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 97 :3. Cette excellente diastéréosélectivité faciale s'explique par l'approche du diénophile azo, qui se fait préférentiellement par la face opposée à l'atome de chlore du diène, afin d'éviter les répulsions électroniques (schéma 74). Les différents facteurs influençant la sélectivité π -faciale observée lors cette réaction ont fait l'objet d'une étude théorique.¹³²



Panunzio *et al.*¹³³ ont étudié les réactions de cycloaddition [4+2] des 2-aza-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiènes avec des diénophiles carbonylés. Les perhydroxazin-4-ones obtenues se sont avérées être des intermédiaires utiles pour la synthèse des acides β -hydroxy- α -aminés. L'azadiène **8**, porteur de deux centres chiraux, réagit avec des aldéhydes

aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques pour donner les cycloadduits **6** avec des rendements moyens à bons et un rapport diastéroisomérique *cis/trans* variable (schéma 75).

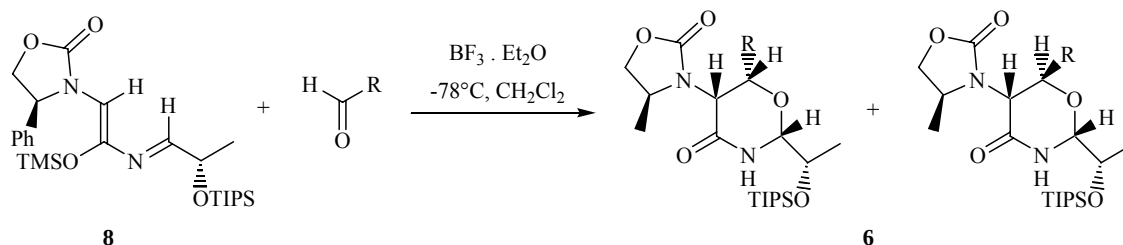


schéma 75

2.2 Utilisation d'un catalyseur chiral

Lors de sa thèse de doctorat, E. Jnoff⁹⁸ s'est consacré au développement d'une version catalytique asymétrique de la réaction d'aza-Diels-Alder pour la synthèse des 2-pipéridones. Le choix de l'acide de Lewis devait répondre aux deux critères cités dans l'introduction de ce chapitre : (a) permettre l'activation du diénophile par chélation avec le groupe fonctionnel approprié, et (b) prévenir une complexation irréversible avec les atomes d'azote ou d'oxygène de l'azadiène. Le choix du catalyseur s'est finalement porté sur les complexes métalliques développés par Kobayashi^{134,135} et par Evans^{24,136,137} (figure 9). En effet, ces complexes ont manifesté une certaine tolérance vis-à-vis des fonctions présentes sur les différents partenaires.

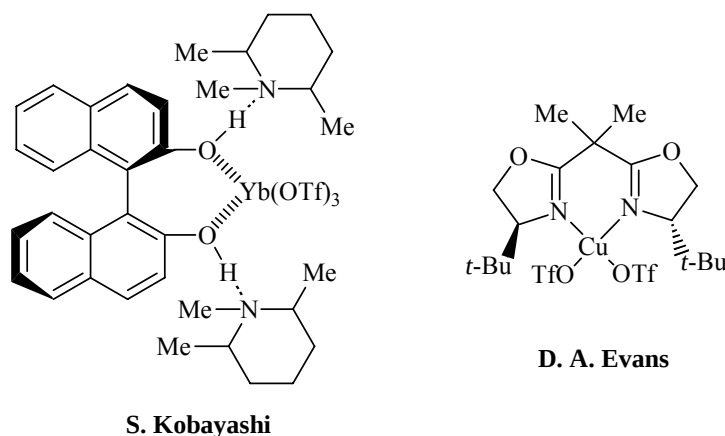


figure 9

Premièrement, E. Jnoff a testé le complexe chiral de Kobayashi (20 % molaire) en présence de l'azadiène **33b** et de la *N*-crotonoyl-1,3-oxazolidinone **88**. Il n'a observé aucune réaction après six jours d'agitation à température ambiante, et le diène s'est dégradé. Il explique cette absence de réactivité par la complexation irréversible du catalyseur sur l'azadiène. Le diénophile ne serait, par conséquent, pas activé. Le remplacement du groupement carbonyle de l'oxazolidinone par un groupement thiocarbonyle comme dans le cas de **89** permet d'obtenir le cycloadduit **90** *exo* avec seulement 44 % de rendement et 15 % d'excès énantiomérique (schéma 76).

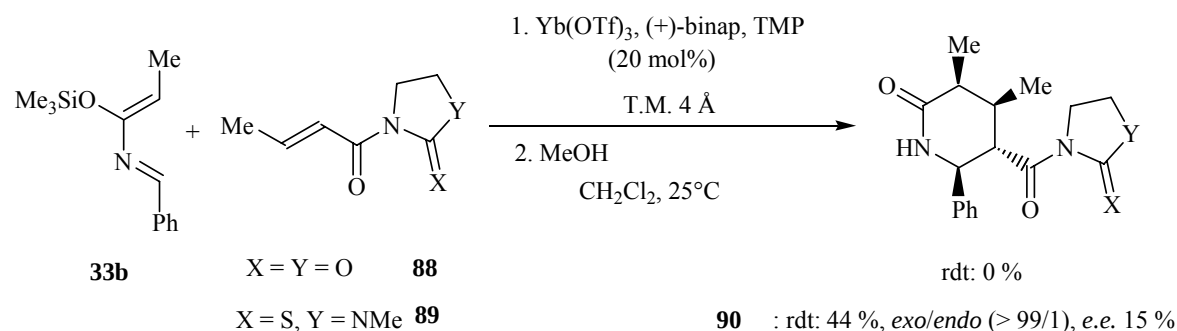


schéma 76

Par contre, l'utilisation du complexe de cuivre(II) d'Evans a été nettement plus efficace. La réaction de la *N*-crotonoyl-1,3-oxazolidinone et de l'acryloyl-1,3-oxazolidinone avec différents 2-azadiènes (2 ou 3 équivalents par rapport au diénophile) en présence du catalyseur chiral (8 % molaire), suivie de la méthanolyse des cycloadduits primaires, permet d'obtenir les 2-pipéridones *exo* correspondantes avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (schéma 77, tableau 2).

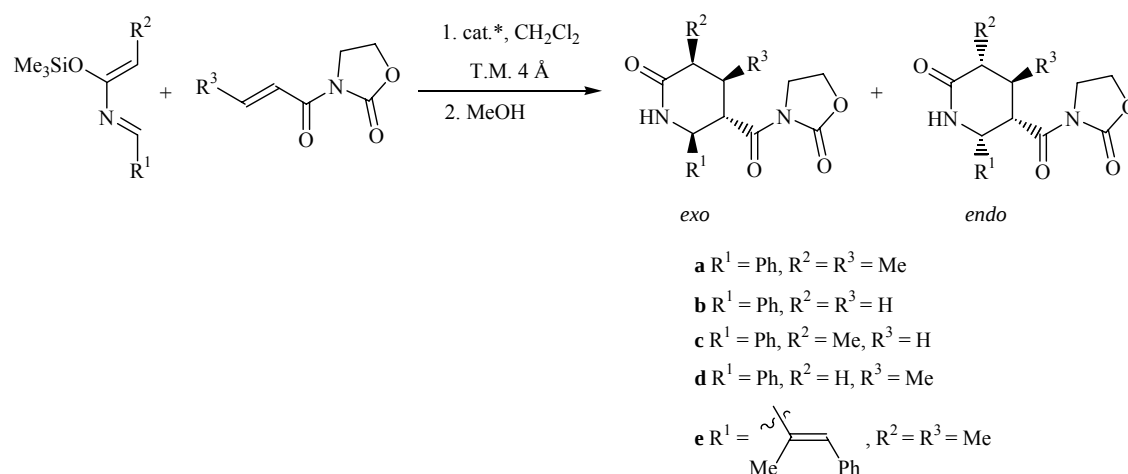


schéma 77

Tableau 2 : Réactions de cycloaddition asymétriques catalytiques des 2-azadiènes

Entrée	R^1	R^2	R^3	Cat.* (mol %)	T / temps	<i>exo</i> : <i>endo</i>	Yield (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	Ph	Me	Me	8	-78°C, 26 h	-	0	-
2	Ph	Me	Me	8	-45°C, 17 h	> 99:1	80	95,1
3	Ph	Me	Me	8	t.a., 1h15	> 99:1	96	94
4	Ph	Me	Me	5	t.a., 1h45	> 99:1	85	93,4
5	Ph	H	H	8	-45°C, 15 h	6.1:1	83 ^a	98,3 ^b
6	Ph	Me	H	8	-45°C, 15 h	> 99:1	96	98,3
7	Ph	H	Me	8	t.a., 20 h	> 99:1	80	93

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Cat.* (mol %)	T / temps	exo :endo	Yield (%)	e.e. (%)
8		Me	Me	8	t.a., 2 h	> 99:1	98	90
9		Me	Me	8	-45°C, 26 h	> 99:1	62	95,4

^a mélange *endo/exo*^b e.e. de *exo*

Aucune réaction n'a été observée à -78°C (entrée 1), mais entre -45°C et la température ambiante, les pipéridones sont isolées avec de bons rendements. Dans cette gamme de température, la sélectivité *exo* est très élevée (> 99/1), excepté pour la réaction avec l'azadiène non substitué en position 4 (entrée 5). L'*exo*-sélectivité exacerbée de cette réaction catalysée, comparée à celle des réactions thermiques correspondantes, résulte probablement de la grande taille du complexe de cuivre lié à la fonction imide du diénophile.

Enfin, D. Ntirampabura¹¹⁵ a montré que les 2-azadiènes réagissent avec le glyoxylate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de complexe chiral bisoxazoline-cuivre (II) pour fournir les 1,3-oxazinones correspondantes avec d'excellents excès énantiomériques (schéma 78). Il a également observé que les réactions catalytiques sont *exo*-sélectives, contrairement à la plupart des réactions thermiques. Seuls les azadiènes substitués par un *p*-nitrophényle en position 1 ont donné d'excellents excès énantiomériques. Il en a donc conclu que, dans le cas des réactions avec le glyoxylate d'éthyle, les substituants de l'azadiène jouent un rôle important pour obtenir une bonne énantiosélectivité.

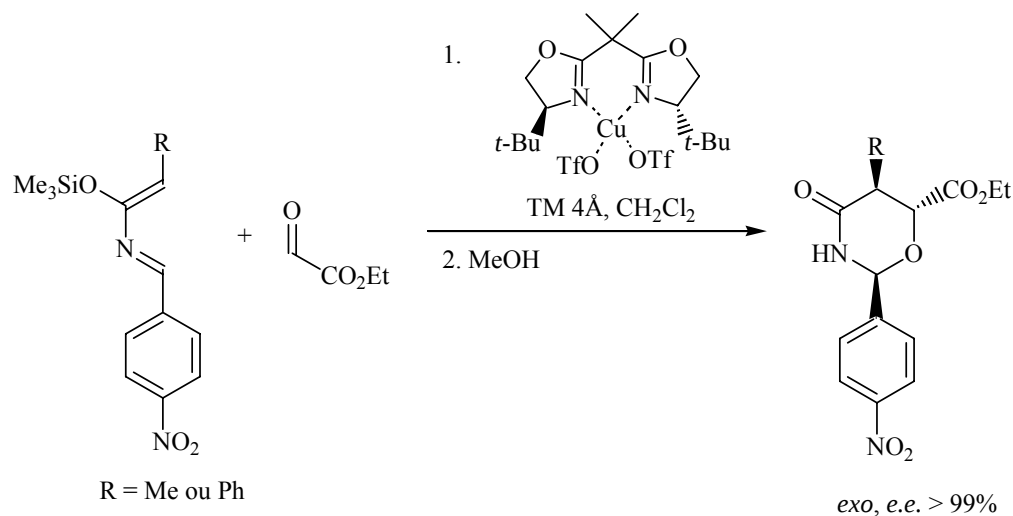


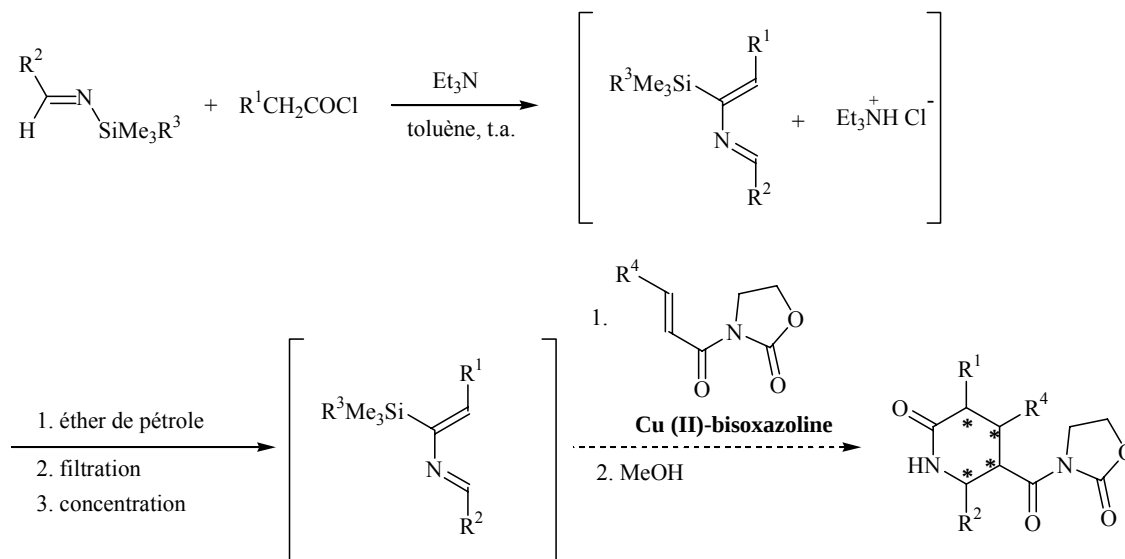
schéma 78

Suite à ces résultats intéressants obtenus au laboratoire, nous avons décidé de continuer l'étude de ces 2-azadiènes en réaction de Diels-Alder, et de leur utilisation en catalyse asymétrique.

3 Objectif et plan du travail

3.1 Poursuite du travail sur les pipéridones

La première partie de notre travail consistera en l'utilisation des 2-azadiènes pour la synthèse de pipéridones. En effet, après les résultats très encourageants obtenus par E. Jnoff pour la synthèse de pipéridones racémiques par une procédure à trois composants au départ de l'imine silylée, précurseur de l'azadiène, nous nous appliquerons à exemplifier cette méthode pour la synthèse de pipéridones hautement fonctionnalisées. Ensuite, nous nous attèlerons à la mise au point d'une réaction de cycloaddition asymétrique des 2-azadiènes également par une procédure à trois composants (schéma 79).



3.2 Les composés azo comme diénophiles

Après les résultats obtenus par V. Gouverneur pour la synthèse asymétrique de dérivés d'acides α -aminés par réaction de Diels-Alder entre un 2-azadiène et un diénophile acylnitroso chiral, et suite au travail d'E. Jnoff ayant montré l'excellente tolérance du catalyseur cuivre(II)-bisoxazoline vis-à-vis de ces mêmes azadiènes, nous avons décidé d'étudier la réactivité de ces derniers vis-à-vis des diénophiles azo. Dans un premier temps, nous nous attèlerons au développement d'une synthèse efficace de diénophiles azo substitués par un groupement acyl oxazolidinone. Leur réactivité en réaction de Diels-Alder avec les 2-azadiènes sera ensuite étudiée. L'utilisation d'un acide de Lewis chiral devrait ensuite nous permettre d'obtenir les 1,2,4-triazinones correspondantes sous une forme énantiomériquement pure (schéma 80).

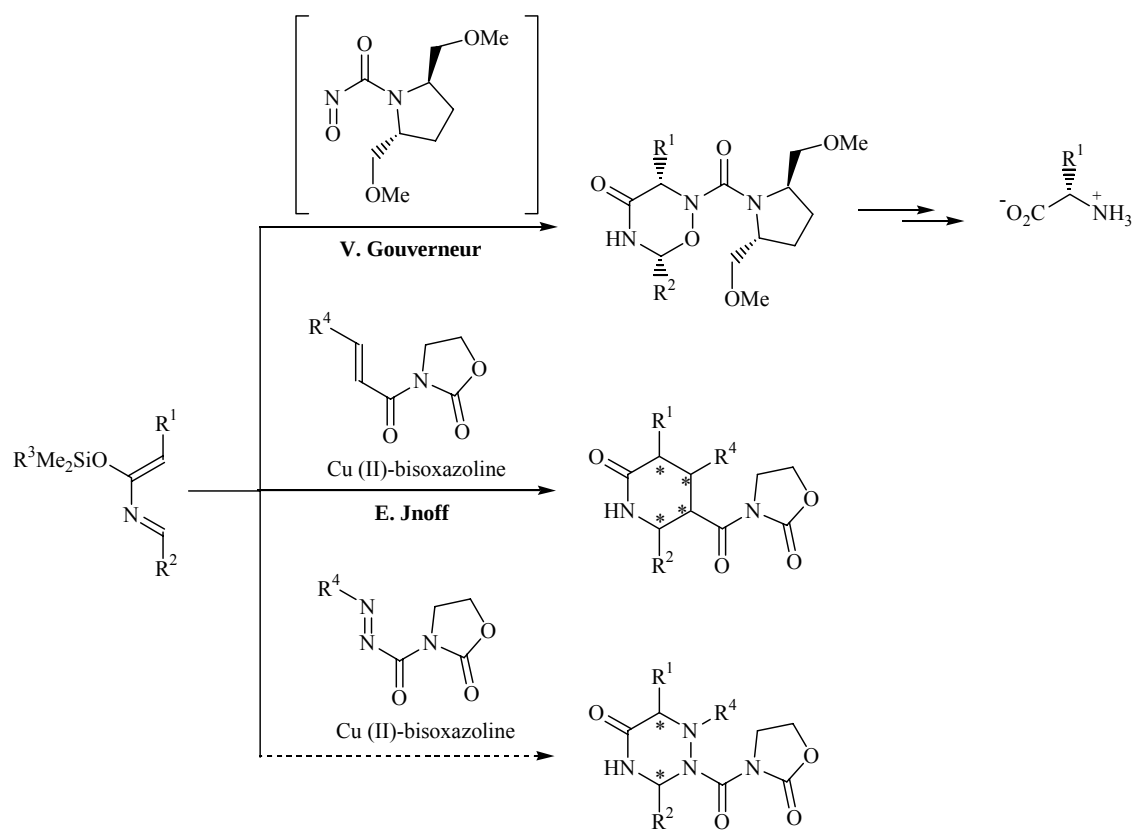


schéma 80