

# La réaction de Diels-Alder

Pierre Vogel<sup>1</sup> professeur, Alain Guy<sup>2</sup> professeur, Yves Langlois<sup>3</sup> professeur, André Lubineau<sup>4</sup> professeur, Daniel Grierson<sup>5</sup> directeur de recherche, Robert Bloch<sup>6</sup> directeur de recherche, Janine Cossy<sup>7</sup> professeur

Le 25 mars 1994 a eu lieu à l'ESPCI, 10 rue Vauquelin à Paris, un mini-symposium sur la réaction de Diels-Alder où 6 conférenciers ont exposé leurs travaux. Ce mini-symposium s'adressait aussi bien aux étudiants du 3e cycle qu'à des chercheurs.

Pourquoi avoir choisi la réaction de Diels-Alder comme thème ?

Il existe de nombreux produits naturels ou non, ayant des propriétés biologiques intéressantes et possédant des cycles à 6 chaînons hautement fonctionnalisés. De plus ces systèmes sont eux-mêmes le point de départ d'une grande diversité structurelle.

La réaction de Diels-Alder est un bon moyen pour synthétiser ces cycles à 6 chaînons hautement fonctionnalisés. Cette réaction peut se faire de façon intra- ou intermoléculaire. Elle permet en principe de contrôler la configuration relative d'au

moins 4 centres asymétriques (A. Guy), d'obtenir des composés chiraux avec de bons excès énantiomériques (Y. Langlois). Elle permet de synthétiser aussi bien des carbocycles que des hétérocycles (D. Grierson, A. Lubineau) que des composés à chaînes ouvertes comme des polypropionates (R. Bloch). De plus, elle peut être réalisée dans des solvants non polluants tel que l'eau (A. Lubineau). Les effets de substituants, de milieu et de catalyseurs sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces cycloadditions peuvent être rationalisés par le modèle des états de transition des diradicaloïdes (P. Vogel).

## Le modèle des diradicaloïdes pour les états de transition des additions selon Diels-Alder

L'addition selon Diels-Alder [1] (cycloaddition [ $\pi 4s + \pi 2s$ ]) qui condense un diène conjugué sur une oléfine ou un acétylène (diénophile) pour fournir des dérivés du cyclohexène et, respectivement, du cyclohexa-1,4-diène (cycloadduits) est un des outils les plus puissants de la synthèse organique moderne [2]. Étant très souvent plus facile qu'une cycloaddition [ $\pi 2s + \pi 2s$ ] de deux oléfines conduisant à un cyclobutane et à cause de sa haute stéréosélectivité (suprafacialité, règle *endo* de Alder, régiosélectivité), on admet que l'addition selon Diels-Alder suit un mécanisme concerté (une seule étape, pas d'intermédiaire) avec un état de transition stabilisé par échange électronique entre diène et diénophile (aromaticité de l'état de transition, règle de Evans [3]) et dans lequel la formation des deux liaisons  $\sigma$  se fait de façon synchrone. Les effets de substituants des diènes et diénophiles (cycloadduits) sur la vitesse de la cycloaddition, sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité (règle d'Alder, sélectivité faciale) se laissent rationaliser avec bonheur par la théorie des perturbations des orbitales moléculaires (PMO) [4] pour les cycloadduits simples (peu substitués). Cette théorie admet que l'état de transition est précoce et que les propriétés sont associées à celles des cycloadduits (énergie et formes des orbitales frontières) plutôt qu'à celles des adduits bien que la plupart des additions selon Diels-Alder soient exothermiques ( $\Delta H_r = 24,5$  kcal/mol pour cyclopentadiène + éthylène  $\leftrightarrow$  norbornène). Il faut donc admettre que les substituants affectent les orbitales frontières des cycloadduits plus que celles-ci ne sont perturbées par la compression des diènes et diénophiles ou que les deux types de perturbation restent parallèles, ce qui reste à démontrer.

- 1 Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne, 2 rue de la Barre, CH - 1005 Lausanne. Tél. : +41 21.692.39.71. Fax : +41 21.692.39.75.
- 2 Laboratoire de Chimie Organique, CNAM, 292 rue Saint Martin, 75141 Paris. Tél. et fax : (1) 40.27.20.13.
- 3 Laboratoire de Synthèse des Substances Naturelles, Associé au CNRS, Université de Paris Sud, 91405 Orsay. Tél. : (1) 69.41.76.30. Fax : (1) 69.41.29.60.
- 4 Laboratoire de Chimie Organique, Associé au CNRS, Université de Paris Sud, 91405 Orsay. Tél. : (1) 69.41.72.33. Fax : (1) 60.19.27.70.
- 5 Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette. Tél. : (1) 69.41.72.33. Fax : (1) 60.19.27.70.
- 6 Laboratoire de Chimie Moléculaire, Associé au CNRS, Université de Paris Sud, 91405 Orsay. Tél. : (1) 69.41.76.30. Fax : (1) 69.41.29.60.
- 7 Laboratoire de Chimie Organique, Associé au CNRS, ESPCI, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris. Tél. : (1) 40.79.44.29. Fax : (1) 40.79.44.25.

Les volumes d'activation des additions selon Diels-Alder sont généralement négatifs [5], proches des volumes de réaction ( $\Delta V^\ddagger \sim \Delta V_r < 0$ ), ce qui suggèrent des états de transition plutôt tardifs.

Il est bien connu que les rendements de la plupart des additions selon Diels-Alder augmentent en présence de pièges à radicaux. Par exemple, l'addition du 2,3-diméthylbutadiène sur l'acrylonitrile fournit à côté de l'adduit [4 + 2] attendu un polymère dont la proportion augmente en présence d'initiateurs de radicaux comme l'azoisobutyronitrile (AIBN), ou peut être réduite en présence d'hydroquinone ou de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine N-oxyde (TEMPO) [6]. Par calculs quantiques, Li et Houk [7] estiment que la cyclodimérisation [ $\pi 4s + \pi 2s$ ] du butadiène peut se faire aussi bien selon un processus concerté synchrone ou via un intermédiaire du type diradical octa-1,7-diène-3,6-diyle. En 1959, Woodward et Katz [8] et plus tard Firestone [9] visualisent les états de transition des additions selon Diels-Alder comme des diradicaux résultant de la formation d'une seule liaison  $\sigma$  entre diène et diénophile. Comme beaucoup de cycloadditions [4 + 2] ont des enthalpies d'activation ( $\Delta H^\ddagger$ ) plus basses que la différence d'enthalpie de formation estimée entre les diradicaux vrais **2** et les réactants **1** (schéma 1), il faut admettre qu'il existe une interaction stabilisante entre les deux entités radicalaires de **2** lorsque sa conformation se rapproche de celle des cycloadduits **4** ( $\Delta V^\ddagger < 0$ ). Cette interaction s'exprime par l'inclusion de configurations à transfert de charge, l'état, ou plutôt la structure de transition devenant un diradicaloïde du type **3**  $\leftrightarrow$  **3'**  $\leftrightarrow$  **3''** comme proposé par Epiotis [10] et Dewar [11]. La justification pour ce modèle de structure de transition est donnée par la théorie de Bell-Evans-Polanyi [12] qui considère deux configurations à transfert de charge (schéma 1), celle de plus basse énergie ayant probablement le plus fort effet sur le degré de concertation de la cycloaddition (assistance entre formation de 2 liaisons  $\sigma$  dans l'adduit et rupture de 2 liaisons  $\pi$  dans les cycloadduits).

En comprimant l'un sur l'autre les cycloaddents, l'énergie augmente pour leur configuration fondamentale à cause des

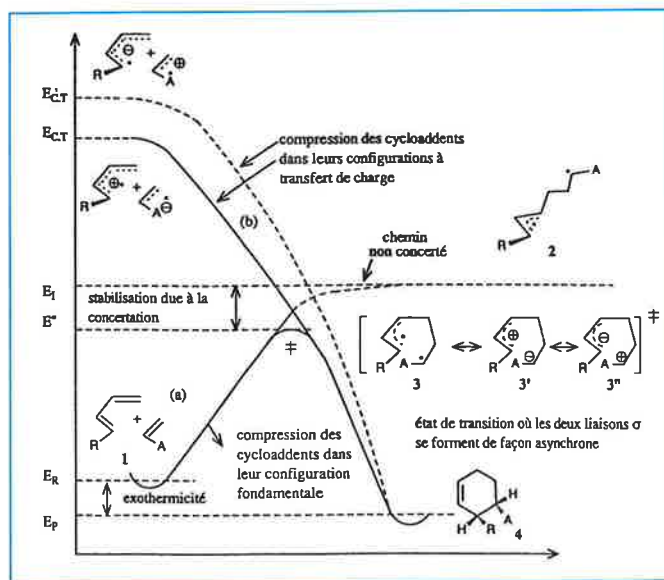


Schéma 1 - «Modèle diradicaloïde» des états de transition des additions selon Diels-Alder. L'énergie des configurations à transfert de charge est donnée par  $E_1$  (diène) - AE (diénophile) pour  $E_{Cr}$  et par  $E_1$  (diénophile) - AE (diène) pour  $E_{Cr'}$ .

répulsions interélectroniques et internucléaires. En même temps, les deux configurations à transfert de charge se stabilisent grâce à l'interaction électrostatique. Ces hypersurfaces d'énergie potentielle se coupent éventuellement à une valeur d'énergie plus basse que celle qui conduit au diradical vrai **2**. Dans ce cas, la réaction est concertée sans nécessairement impliquer que la formation des deux liaisons  $\sigma$  se fasse de façon synchrone. D'après cette théorie, une addition selon Diels-Alder est d'autant plus rapide ( $\Delta H^\ddagger$  petite) que les substituants sur le diène sont électrodonneurs et ceux du diénophile électroattracteurs (additions à demande électronique normale) ou lorsque les substituants sur le diène sont électroattracteurs et ceux du diénophile électrodonneurs (additions à demande électronique inverse). De plus, on prévoit que les cycloadditions d'un même type de cycloaddents (effets stériques et électroniques identiques) sont d'autant plus faciles que les réactions sont exothermiques [13] (relation de Bell-Evans-Polanyi  $\Delta H^\ddagger = \alpha \Delta H + \beta$ ), en accord avec le principe de Dimroth [14].

L'ensemble des cycloadditions [4 + 2] d'une régio- et stéréosélectivité donnée peut être représenté par un diagramme du type More O'Ferrall-Jencks (schéma 2) dans lequel on reconnaît une classe de réactions concertées où les 2 liaisons  $\sigma$  sont formées de façon synchrone, par exemple pour des diènes et diénophiles symétriques ou substitués de façon quasi symétrique (ce qui est démontré, par exemple, par mesures d'effets isotopiques cinétiques dans le cas de l'addition du fumarodinitrile sur l'isoprène [15]). Selon la nature des substituants des cycloaddents et du milieu, on prévoit que les adduits du type [2 + 2] [16] ou du type de Michael [17] (zwitterions intermédiaires) peuvent se former concurremment avec les cycloadduits [4 + 2] comme illustré avec la réaction du 1,1-dicyclopropylbutadiène avec l'éthylènetétracarbonitrile qui fournit un mélange de cycloadduits [4 + 2] et [2 + 2] à 20 °C dans  $CH_2Cl_2$ . En présence de *p*-toluènethiol, on peut piéger le zwitterion intermédiaire dû à l'addition selon Michael [18].

Le modèle des diradicaloïdes permet de prévoir la régiosélectivité de n'importe quelle cycloaddition s'effectuant sous contrôle cinétique. Il suffit pour cela de connaître les effets de substituants sur la stabilité relative des radicaux, des cations et des anions. La plupart des déviations peuvent être attribuées à des effets stériques. Le même modèle permet d'expliquer la différence de réactivité des *s-cis* et *s-trans* énonés comme diéno-

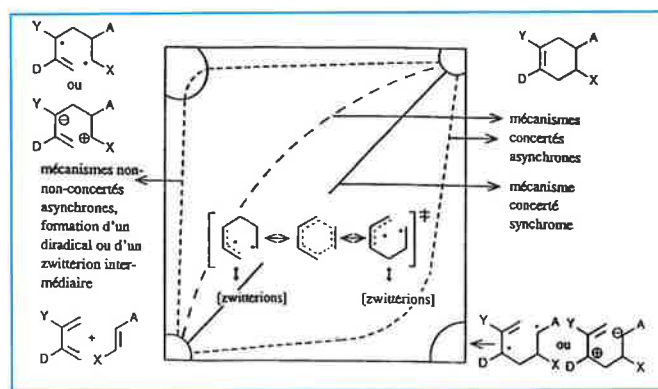


Schéma 2 - Diagramme du type More O'Ferrall-Jencks pour les cycloadditions [ $\pi 4s + \pi 2s$ ] (hypersurface d'énergie avec deux coordonnées de réaction, i.e. longueurs des 2 liaisons  $\sigma$  qui se forment dans la cycloaddition, l'énergie étant la troisième dimension, perpendiculaire au plan de la feuille).

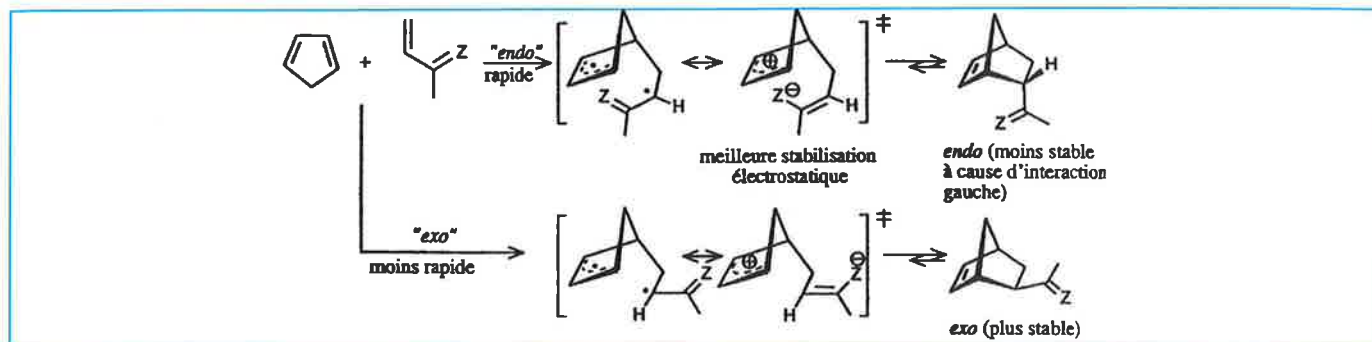


Schéma 3 - Règle *endo* d'Alder pour les additions selon Diels-Alder irréversibles. En coordonnant le diénophile avec un acide de Lewis ou de Bronsted, on stabilise la forme zwitterionique de l'état de transition, ce qui accélère la cycloaddition.

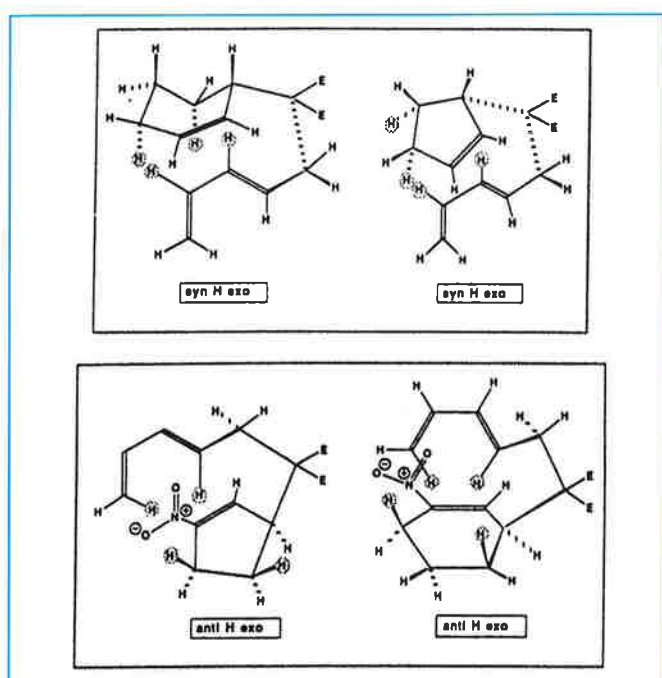


Schéma 4.

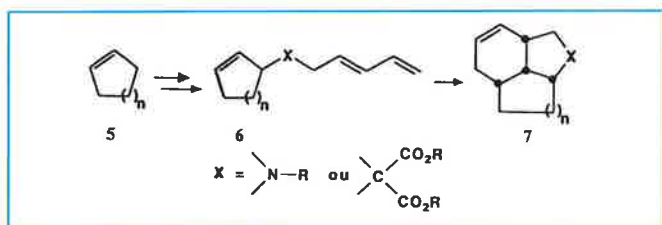


Schéma 5.

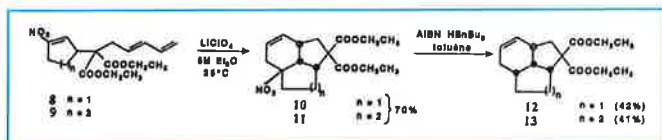


Schéma 6.

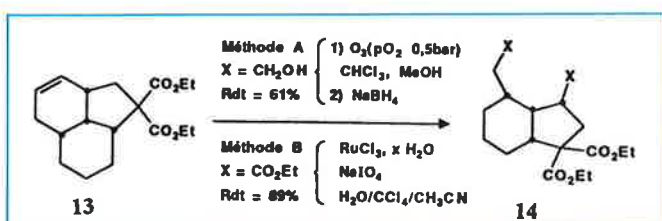


Schéma 7.

phile et la règle *endo* d'Alder [19] (schéma 3). De plus, il explique les effets accélérants dus à des additifs comme les acides de Lewis et de Bronsted, et certains effets de solvant.

Le modèle des diradicaloïdes peut être appliqué à n'importe quelle paire de cycloaddents sans faire appel à un calcul quantique et à des approximations liées à un modèle d'état de transition qui est dépassé aujourd'hui, surtout lorsqu'il s'agit de diènes et diénophiles compliqués (haute-ment substitués, contenant des hétéroéléments). La même théorie peut être étendue à toutes les réactions péricycliques [10].

#### Réactions de cyclisation de Diels-Alder intramoléculaires : Applications à la synthèse stéréocontrôlée de composés polycycliques

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) constitue un outil efficace pour la construction d'édifices moléculaires complexes, qui est particulièrement bien adapté à la notion d'économie d'atome récemment développée par Trost.

Les facteurs qui gouvernent la stéréosélectivité de la réaction de cyclisation sont encore mal maîtrisés. Ce sont, selon la nature des modèles étudiés, des facteurs électroniques ou des facteurs stériques. Des phénomènes de torsion résultant du rapprochement des parties réactives au cours de la cyclisation peuvent également intervenir sur la stéréosélectivité de cette réaction IMDA.

La présence d'un cycle sur la chaîne triénique introduit des contraintes stériques et de torsion qui interdisent le passage par certains états de transition. L'étude quantitative des phénomènes prépondérants, responsables de la stéréosélectivité observée par modélisation moléculaire, conduit à des prévisions qui sont en bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus (schéma 4).

L'étude de la cyclisation de triènes comportant un cycle à 5 ou 6 chaînons relié au diène par une chaîne éthyle ou aminométhyle conduit majoritairement après chauffage à 160 °C au composé tricyclique résultant d'un état de transition *syn* où tous les protons de jonction de cycle sont *cis* (schéma 5).

Par contre la cyclisation des nitrocarbtriènes en présence de LiClO<sub>4</sub>, dans l'éther à température ambiante, conduit stéréosélectivement, après réduction du groupement nitro par Bu<sub>3</sub>SnH à un autre diastéromère provenant d'un état de transition *anti* (schéma 6).

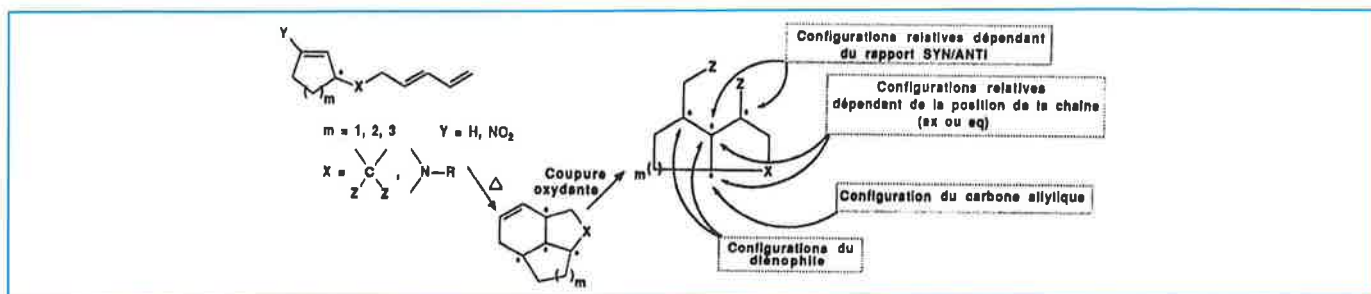


Schéma 8.

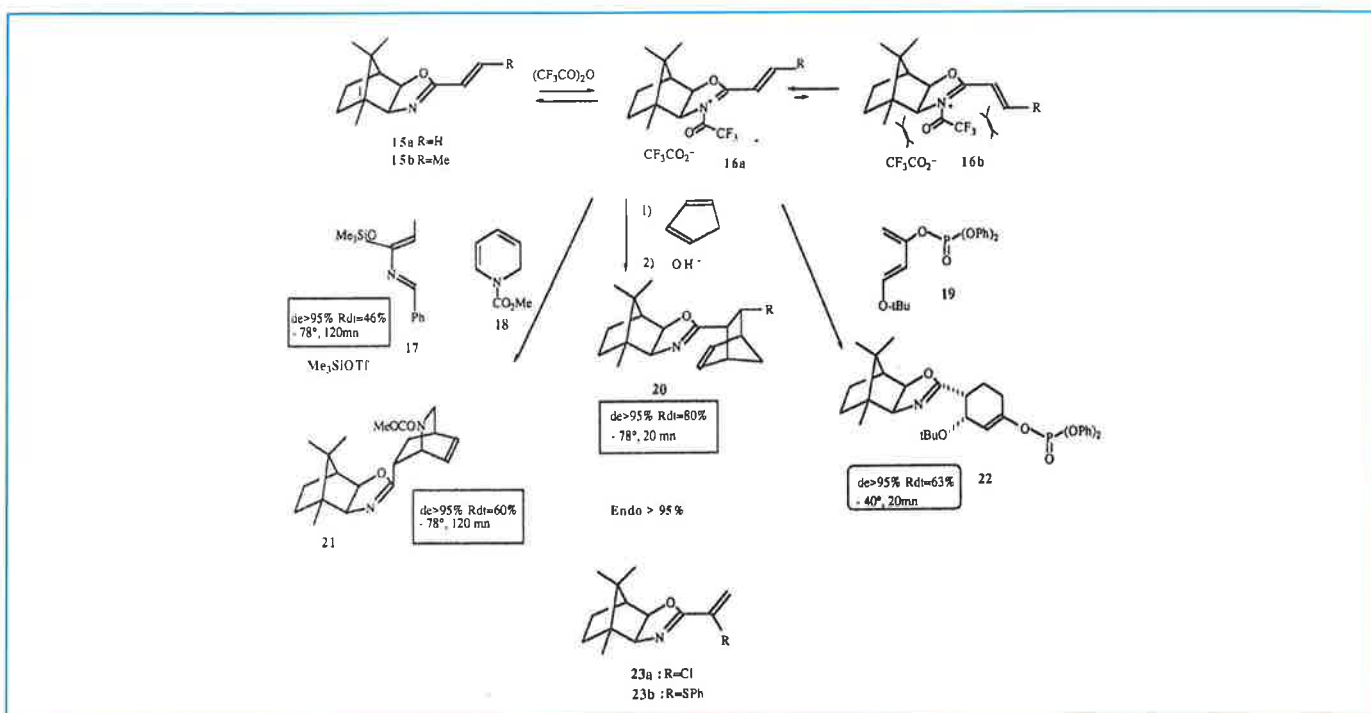


Schéma 9.

La coupure oxydante de la double liaison par ozonolyse ou par  $\text{RuO}_4$  permet l'obtention de composés bicycliques comportant 4 carbones asymétriques de configurations bien déterminées (schéma 7).

Il est donc possible d'aboutir à partir d'un triène possédant un carbone asymétrique, à la création simultanée de trois carbones asymétriques supplémentaires dont la configuration peut être contrôlée (schéma 8).

Du point de vue méthodologie de synthèse, cette réaction tandem IMDA-coupure oxydante permet la préparation de composés bicycliques fonctionnalisés qui peuvent, selon la structure du triène cyclisé, ne plus renfermer de cycle à 6 chaînons.

### Réaction de Diels-Alder asymétrique cationique

La réaction de Diels-Alder asymétrique utilisant un inducteur de chiralité en quantité stoechiométrique ou catalytique est devenue au cours des dix dernières années une méthode particulièrement efficace pour la construction énantiosélective de molécules complexes [20, 21]. Afin d'étendre encore les champs d'application de cette réaction, en particulier aux cas de certains diènes fonctionnalisés, un nouveau type de

réaction de Diels-Alder asymétrique cationique a été développé récemment [22].

Le principe de cette réaction repose sur l'utilisation comme diénophiles d'oxazolines **15** dérivées du camphre portant une chaîne latérale insaturée. Une acylation réversible au moyen de l'anhydride trifluoroacétique forme un trifluoroacétyloxazolium intermédiaire, espèce très électrophile, qui réagit à basse température avec de nombreux diènes fonctionnalisés fournissant après neutralisation des adduits avec, en général, une excellente diastéréo-sélectivité.

L'anhydride trifluoroacétique utilisé dans cette réaction joue un double rôle. Il conduit à la formation de l'espèce réactive **16** tout en contrôlant dans cette espèce l'équilibre conformationnel entre la forme transoïde **16a** et la forme cisoides **16b**. L'approche *endo* du diène par la face la moins encombrée du conformère **16a** fournit d'une façon quasi exclusive des adduits de type **20**.

Cette nouvelle catégorie de réaction de Diels-Alder asymétrique est compatible avec une grande variété de diènes fonctionnalisés dont certains n'avaient pu être utilisés dans ce type de réaction. Le cas des dihydropyridines **18** et des diènes phosphates d'énols **19** (schéma 9) mérite d'être particulièrement souligné. Dans le cas des 2-azadiènes **17**, l'anhydride trifluoroacétique a été remplacé par le triflate de triméthylsilyle [23].

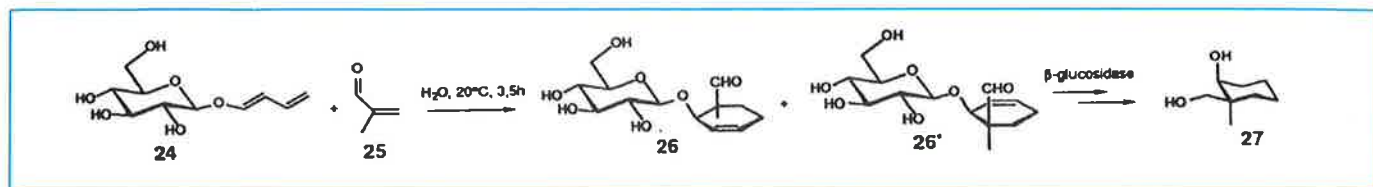


Schéma 10.

Il faut souligner que la présence du groupement méthyle en position C(1) joue également un rôle dans le contrôle de l'équilibre conformationnel entre les conformères **16a** et **16b**. En effet les cycloadditions effectuées avec l'oxazoline, ne possédant pas de groupement méthyle en position 1, sont nettement moins stéréosélectives.

Le cas des oxazolines «captodatives» **23** (R' = Sph ou Cl ; R = H) a été également étudié [24]. Par suite d'un contrôle moins efficace de l'équilibre conformationnel, les diastéréosélectivités sont médiocres. De plus un mélange d'adduits *endo* et *exo* est obtenu. Enfin, afin de vérifier le rôle de l'anhydride trifluoroacétique dans le contrôle de ce même équilibre, une réaction de cycloaddition [2 + 3] entre l'oxazoline **15a** et des oxydes de nitrile a été étudiée. En absence d'anhydride, la diastéréosélectivité de ces cycloadditions est nulle.

Les alcényloxazolines dérivées du camphre se sont montrées, après activation par l'anhydride trifluoroacétique, d'excellents diénophiles très réactifs et polyvalents. Les diastéréosélectivités observées dans ces cycloadditions sont généralement élevées. Cette réaction est actuellement utilisée dans plusieurs synthèses totales de substances naturelles.

### Synthèse asymétrique et synthèse d'hétérocycles oxygénés Influence du solvant sur la réaction de Diels-Alder

Pendant longtemps, il a été dit et écrit que la réaction de Diels-Alder était peu sensible au solvant. Cependant, depuis 1980, certains travaux montrent que non seulement l'effet du solvant était d'importance, mais que de plus parmi les solvants dont dispose le chimiste, l'eau modifiait le déroulement de cette réaction de façon spectaculaire. Certaines caractéristiques de l'eau sont uniques : elle possède une grande énergie de cohésion (20 000 atm), une très grande tension superficielle et une très grande capacité calorifique. Ces caractéristiques exceptionnelles témoignent d'un haut degré de structuration, et sont source d'effets appelés *effets hydrophobes*, qui peuvent modifier la vitesse et le déroulement stéréochimique d'une réaction entre substrats hydrophobes. Est-il possible d'appriivoiser cette formidable énergie et d'en tirer parti à des fins de synthèse organique ? La réponse à cette question est oui, et des revues ont été écrites sur ce sujet [25, 26].

L'effet hydrophobe a été invoqué depuis longtemps pour expliquer l'accélération de la réaction entre le cyclopentadiène et la méthylvinylcétone, puisque la vitesse de cette réaction peut être modulée par la présence d'additifs, et ce de façon cohérente avec le pouvoir que ces additifs exercent sur la structure de l'eau [27]. La seule polarité de l'eau ne permet pas d'expliquer tous ces effets [28]. La mesure des paramètres d'activation de cette réaction dans différents solvants a cependant permis de montrer l'origine entropique de l'accélération, confirmant les observations de Breslow [27]. Cependant, pour

que l'effet hydrophobe agisse, il faut que les substrats soient au moins un peu solubles dans l'eau.

Pour solubiliser un diène (le plus souvent peu soluble dans l'eau), plusieurs solutions ont été imaginées, comme l'introduction d'ions ammonium ou carboxylates [29] sur le diène ou la synthèse de composés glyco-organiques tel que **24**. Dans ces composés, la partie réactive (ici, le diène) est placée en position anomérique d'un sucre qui sert à la fois d'inducteur de solubilité dans l'eau et d'inducteur de chiralité. Après réaction, l'inducteur peut être éliminé par une simple hydrolyse enzymatique ou acide. Une forte accélération a été observée pour la cycloaddition de **24** quand l'eau est utilisée comme solvant [30]. La variété de fonctionnalisation possible des sucres permettent d'orienter le déroulement de la réaction de Diels-Alder vers la formation majoritaire d'un stéréomère [31, 32]. Grâce à cette méthodologie, des dérivés cyclohexaniques énantiomériquement purs ont été préparés. Un effet, sur la sélectivité de face a même été observé dans le cas d'un diène dérivé du glycéraldéhyde pour lequel une face (la plus hydrophobe) est favorisée dans l'eau. Dans le cas du diène glyco-organique **24** soluble dans l'eau (plus de 100 grammes par litre), comme dans le cas du cyclopentadiène, l'accélération de la réaction est essentiellement dû à un facteur entropique (schéma 10).

Une autre facette des composés glyco-organiques s'est révélée lors de l'étude de la cinétique et de la détermination des paramètres thermodynamiques de la réaction du diène **24** avec la méthylvinylcétone en présence d'additifs. La réaction devient alors une sonde chimique du solvant et permet de «visualiser» les effets qu'exercent certains solutés sur la structure de l'eau, notamment grâce à l'ancrage de la partie sucre du diène dans le réseau tridimensionnel de liaisons hydrogènes présent dans l'eau.

Grâce à cet outil, une accélération de la réaction de Diels-Alder due à la présence de glucose ou de saccharose [33] a été mise en évidence. En effet, la réaction est encore plus rapide dans une solution concentrée de ces sucres que dans l'eau pure, et même que dans une solution saturée de β-cyclodextrine. L'accélération est directement liée à la quantité de glucose ajoutée. L'action du glucose sur la structure de l'eau est, en termes de modification des paramètres d'activation de la réaction sonde, similaire à celle du chlorure de lithium, sel structurant et connu pour renforcer les effets hydrophobes. Les deux additifs entraînent des effets additionnels sur les termes entropiques et enthalpiques. Ce résultat, également démontré dans le cas de diènes non glyco-organiques, donne une nouvelle vision du rôle des sucres dans les phénomènes de stabilisation des protéines.

Dans le cas où le groupe carbonyle est utilisé comme hétéro-diénoophile, il faut combattre l'hydratation de cette fonction qui est d'autant plus grande que le carbonyle est activé par un groupe

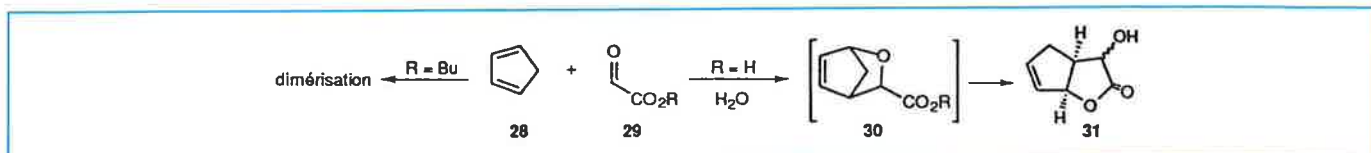


Schéma 11.

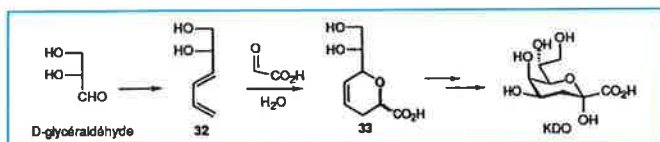


Schéma 12.

attracteur d'électrons. Néanmoins, la réaction se produit et, par exemple, l'acide glyoxylique réagit avec le cyclopentadiène [34] alors que, avec le glyoxylate de butyle, seule la dimérisation du cyclopentadiène est obtenue (schéma 11).

De nombreux cycloadduits dihydropyraniques ont été ainsi préparés à partir d'hétérodiénophiles carbonylés, notamment avec le pyruvaldéhyde ou le glyoxal qui sont commercialisés en solution aqueuse. La synthèse totale du KDO (l'acide 3-désoxyoctulos-2-onique), un constituant majeur de la membrane externe de toutes les bactéries Gram négatives [35] est une bonne illustration de cette méthode (schéma 12).

### Nouvelles méthodologies en chimie hétérocyclique azotée : réaction d'hétéro Diels-Alder de 2-cyano-1-azadiènes

La présence d'un hétérocycle azoté dans la structure d'un grand nombre de produits naturels et de molécules de synthèse intéressant les domaines pharmaceutique, agrochimique et des colorants souligne l'intérêt de développer de nouvelles méthodes d'accès à ces systèmes. A l'heure actuelle, l'émergence de la réaction d'hétéro Diels-Alder d'aza-1-diènes, en tant que méthode générale pour la préparation d'hétérocycles azotés, se heurte à un certain nombre de difficultés qui sont essentiellement le manque de réactivité du diène et l'instabilité des produits Δ<sup>2</sup>-pipéridéines formés. Il faut donc trouver des moyens à la fois d'activer le système azadiène et de stabiliser les cycloadduits obtenus. Cet objectif peut être atteint par substitution de l'azote de l'azadiène **34** par un groupement électroattracteur (R = COR', SO<sub>2</sub>Ph) selon les travaux de Fowler et Boger [36, 37] ou inversement par un groupe R = NMe<sub>2</sub>, électrodonneur de type N-diméthylamino comme démontré par Ghosez et collaborateurs [38] (schéma 13).

L'influence d'un substituant cyano en C(2) sur la réactivité de Diels-Alder des N-phényl-1-azadiènes a été étudiée. En effet, le composé **36**, préparé en deux étapes à partir de l'amide **35** réagit avec une efficacité égale vis-à-vis des diénophiles riches, neutres ou pauvres en électrons [39] (schéma 14).

Les calculs d'orbitales moléculaires frontières indiquent

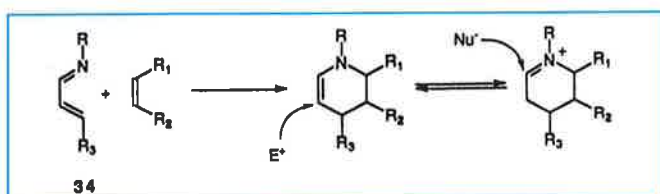


Schéma 13.

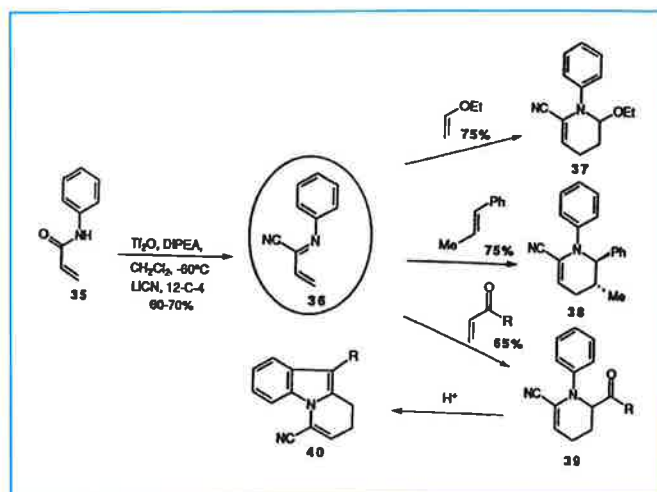


Schéma 14.

que la présence combinée des substituants cyano et phényl dans **36** modifie les niveaux Lumo/Homo de cette molécule au point que sa réaction avec l'éthyl vinyl éther soit contrôlée par la Lumo et que sa réaction avec la méthyl vinyl cétone soit contrôlée par la Homo (schéma 15).

Les applications synthétiques employant ces 1-azadiènes comportent le développement de nouvelles approches pour la préparation d'alcaloïdes indoliques (cf. **39** → **40**) et de benzodiazépines tricycliques telles que **44**. Ces dernières sont les prototypes d'une nouvelle série d'agents anti-VIH. Outre l'étape clé de Diels-Alder dans la synthèse du composé **43**, plusieurs transformations rares ont également été observées. Celles-ci comprennent la réaction ène de **45** conduisant à l'énamine **46** et la fragmentation de **47** pour donner la 1,3-oxazine **48**.

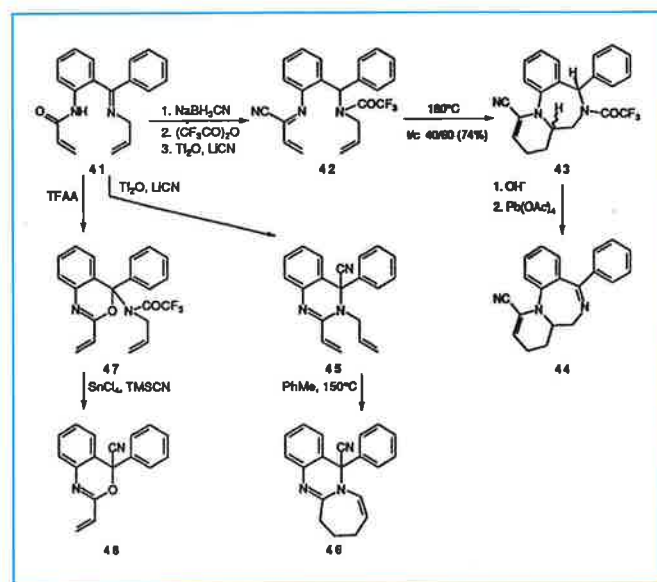


Schéma 15.

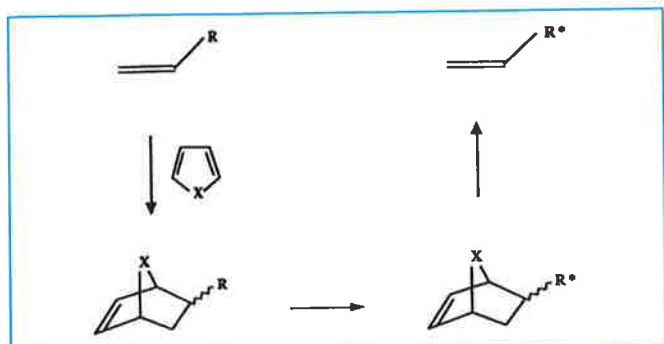


Schéma 16

Le développement futur des réactions de Diels-Alder des 1-azadiènes est «to find ways to control, or to reveal with the correct sense of timing the reactivity of both the diene and dienophile partners». La découverte de voies pour catalyser et contrôler la sélectivité *endo/exo* et la diastéréofacialité est également cruciale au développement de versions énantiosélectives de la réaction de Diels-Alder des 1-azadiènes.

### Formation de chaînes linéaires. Quelques applications en synthèse de la réaction de rétro Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder, suivie d'une réaction de rétro Diels-Alder, permet de synthétiser des oléfines à chaînes ouvertes avec un bon contrôle de la stéréosélectivité.

La réaction de rétro Diels-Alder est presque aussi ancienne que la réaction de Diels-Alder elle-même. Cependant, comme elle s'effectue en général à haute température, elle n'a pu se développer que récemment avec l'apparition des techniques de thermolyse en phase gazeuse telle que la thermolyse éclair. Utilisée dans les premiers temps pour la synthèse de composés très réactifs, stables seulement à basse température ou en phase gazeuse, cette réaction peut être considérée à présent comme un élément classique de l'arsenal dont dispose le chimiste pour mener à bien une synthèse. Seule l'utilisation de la réaction de rétro Diels-Alder pour la transformation stéréo- ou énantiosélective d'oléfines fonctionnelles, selon le schéma général suivant, sera décrite dans le schéma 16.

La diastéréosélectivité des transformations effectuées sur les adduits peut être contrôlée de trois manières distinctes :

- En tirant avantage de la structure rigide des adduits polycycliques, ce qui entraîne une approche des réactifs sur la face convexe la moins encombrée.
- En utilisant le pouvoir chélatant de l'oxygène du pont, présent dans les adduits du furane.
- En se servant de l'encombrement stérique du groupement protecteur de l'oléfine.

La première stratégie, qui est la plus développée, a donné lieu à plusieurs variantes intéressantes [40], mais les deux autres possibilités ne sont pas à négliger.

#### a) Contrôle par chélation

Cette stratégie est illustrée par la stéréosélectivité de l'addition d'organométalliques sur des adduits carbonylés énantio- mériquement purs préparés par voie enzymatique. Le phénomène de chélation permet de stabiliser une des conformations du groupe carbonyle qui est ensuite attaquée par sa face la moins encombrée pour conduire par une réaction hautement

diastéréosélective à des diols primaires [41]. Il s'est avéré possible de contrôler parfaitement deux additions successives d'organomagnésien pour obtenir des diols secondaires [42]. Après réaction de rétro Diels-Alder, les diols obtenus ont été utilisés pour la synthèse énantiosélective de  $\gamma$ -lactones, de métabolites d'acides gras, de phéromones sexuelles d'insectes, d'alcaloïdes pyrrolidiniques... (schéma 17).

#### b) Contrôle par l'encombrement stérique

L'encombrement stérique d'adduits norbornéniques a permis de réaliser des réactions d'aldolisation *syn* sélectives entre des aldéhydes variés et des norbornényl éthyl cétones diversément substituées. Après réaction de rétro Diels-Alder, des aldols *syn* possédant deux fonctions supplémentaires (double liaison et groupe carbonyle) utiles pour une élongation ultérieure de la chaîne, ont été isolés. L'utilisation d'aldéhydes énantio- mériquement enrichis a permis d'obtenir très efficacement les fragments polyhydroxylés  $C_1-C_7$  des érythronolides A et B, stéréoisomériquement et énantio- mériquement purs [43] (schéma 18).

Il faut noter que, bien que conduisant à la disparition de centres asymétriques, la réaction de rétro Diels-Alder a cependant une utilité certaine pour la synthèse stéréosélective de chaînes linéaires polyfonctionnelles.

Depuis 1928, la réaction de Diels-Alder s'est révélée être un outil synthétique important. De nombreuses potentialités synthétiques restent encore à explorer.

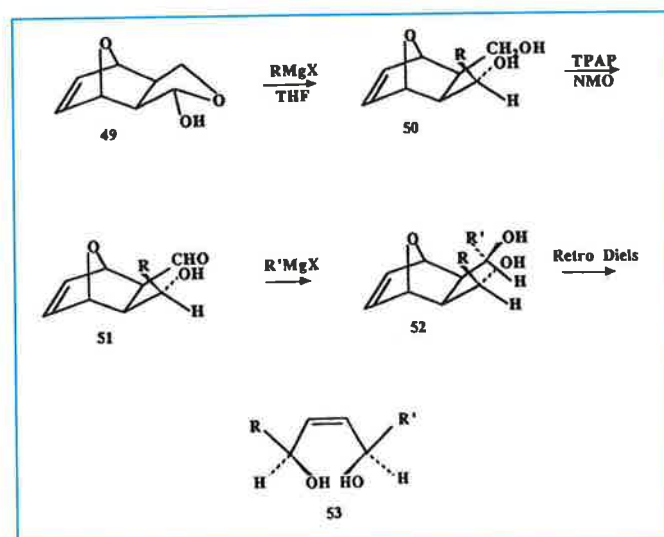


Schéma 17.

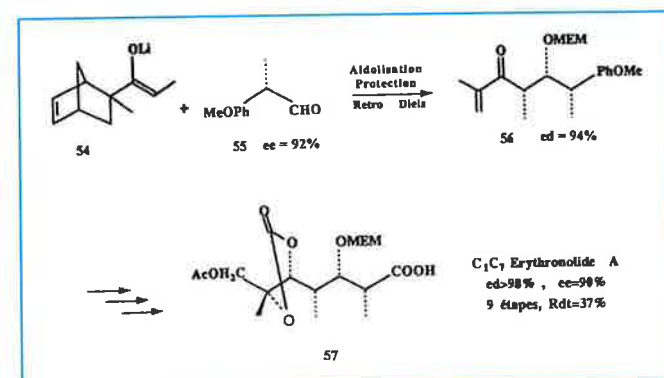


Schéma 18.

## Références

- [1] Diels O., Alder K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98.
- [2a] Oppolzer W. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Paquette L.A., Fleming I., Eds Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 5., p. 315,
- [2b] Carruthers W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1990** ; Fringuelli, F., Taticchi A., *Dienes in the Diels-Alder Reaction*, J. Wiley & Sons, New York, **1990**.
- [2c] Boger D. L., Weinreb S. N. *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, **1987**.
- [3] Evans M. G., *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, p.824.
- [4a] Fukui K., *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57; b : Salem L., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543, 553;
- [4b] Devaquet A., Salem L. *Ibid.* **1969**, 91, 3793; c) Sustmann R., Binsch G., *Mol. Phys.* **1971**, 20, 9; Houk K. N., *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361; d) Sustmann R., *Pure & Appl. Chem.* **1974**, 40, p. 569.
- [5a] Kläner F.-G., Ruster V., Zimmy B., Hochstrate D., *High-Pressure Res.*, **1991**, 7, p. 133; b) Klärner F.-G., *Chem. Z.* **1989**, 23, p.53.
- [6] Li Y., Païda A. B., Hall H. K., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 7049.
- [7] Li Y., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, p. 7478.
- [8] Woodward R. B., Katz T. J., *Tetrahedron*, **1959**, 5, p. 70.
- [9] a) Firestone R. A., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, p. 2285; b) Firestone R. A., *Tetrahedron*, **1977**, 33, p. 3009.
- [10] Epiotis N. D., in *Theory of Organic Reactions*, Springer-Verlag, Berlin, **1978**, Chap. 6.
- [11a] Dewar M.J.S., Pierini AB., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, p. 203; b) Dewar M.J.S., *Ibid.*, **1984**, 106, p. 209; c) Dewar M.J.S., Olivella S., Stewart J.J.P. *Ibid.*, **1986**, 108, p. 5771.
- [12a] Bell R.P., *Proc. R. Soc. London*, Ser A **1936**, 154, p. 414. b) Evans M.G., Polanyi M., *Trans. Faraday Soc.*, **1939**, 32, p. 1340 ; **1938**, 34, p. 11.
- [13a] Vogel P., in *Adv. in Theoretically Interesting Molecules*, Ed. Thummel, R. P., Press, Inc., b) Greenwich CT., **1989**, Vol. 1, p. 201-355 ; Hagenbuch J.- P., Vogel P., Pinkerton A.A. c) Schwarzenbach D., *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, p.1818.
- [14] Dimroth O., *Angew. Chem.*, **1933**, 46, p. 571.
- [15] Gajewski J.J., Peterson K.B., Kagel J. R., Huang Y.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p.9078.
- [16] Barlett P.D., Wallbillich G.E.H., Wingrove A.S., Swenton J.S., Montgomery L.K., Kramer B.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, p. 2049.
- [17a] Bargagna A., Schenone P., Bodavalli F., Logobradi M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 17, 1201. b) Clever H.A., Wang G., Mollberg W.C., Padias A.B., Hakkn Jr. H K., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, p. 6837.
- [18] Kataoka F., Shimizu N., Nishida S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, p.711, voir aussi : Gompper F., Heinemann U., *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, p. 216.
- [19a] Martin J.G., Hill R.K., *Chem. Rev.*, **1961**, 61, p. 537; b) Sauer J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, p. 510.
- [20] Pour des revues récentes concernant la réaction de Diels-Alder asymétrique, voir: (a) Falis A.G., Lu Y.F., *Adv. Cycloaddit.*, **1993**, 3, 1. (b) Deloux L., Srebniki M., *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 763. (c) Kagan H.B., Rian O. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, p.1007.
- [21] Pour des références récentes :
- Catalyseurs asymétriques: (a) Ishihara K., Gao Q., Yamamoto H., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 6917. (b) Seerden J.P., Scheeren H.W., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, p. 2669. (c) Corey E.J., Loh T-P., Roper T.D., Azimioara M.D., Noe. M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 8290.
  - Diénophiles asymétriques : (a) Maruoka K, Shiohara K., Oishi M., Saito S., Yamamoto H., *Synlett*, **1993**, p. 421. (b) Tanaka K., Uno H., Osuga H. Suzuki H., *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, p. 629.
- [22] Kouklovsky C., Pouilhès A., Langlois Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, p. 6672.
- [23] Pouilhès A., Langlois Y., Nshimyumukiza P., Mbiya K., Ghosez L., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, p. 304.
- [24] Langlois Y., Pouilhès A., *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, p. 1223.
- [25] Li J.C. *Chem. Rev.*, **1993**, 9, p. 2023.
- [26] Lubineau A. ; Augé J. ; Queneau Y. *Synthesis*, **1994**, sous presse.
- [27] Rideout D.C., Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, p. 7816.
- [28] Ahamd-Zahed Samii A., de Savignac A., Rico I., Lattes A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, p. 3683
- [29a] Grieco P.A., Garner P., He Z., M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, p.1987. b) Grieco P. A., Galatsis P., Spohn R.F. *Tetrahedron*, **1986**, 42, p. 2847.
- [30] Lubineau A.; Queneau Y. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, p. 2653.
- [31] Lubineau A., Queneau Y., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, p. 1001.
- [32] Lubineau A., Queneau Y. *Tetrahedron*, **1989**, 45, p. 6697.
- [33] Lubineau A., Bienaymé H., Queneau Y., Scherrmann M.C., *New J. Chem.* **1994**, 18, p. 279.
- [34] Lubineau A., Augé J., Lubin N., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, p. 7529.
- [35] Lubineau A., Augé J., Lubin N., *Tetrahedron*, **1993**, 49, p. 4639.
- [36] Cheng Y.S., Fowler F.W., Lupo A.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, p. 2090.
- [37] Boger, D.L.; Kaspar, A. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 1517.
- [38] Serkx-Poncin B., Hesbain-Frisque A.M., Ghosez L., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, p. 3261.
- [39a] Sisti N.J., Fowler F.W., Grierson D.S., *Synlett*, **1991**, 816. b) Trione C., Toledo L.M., Kudark S., Fowler F.W., Grierson D. S., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 2075.
- [40] Voir par exemple : a) Klunder A.J.H., Huizinga W.B., Sessink P.J.M., Zwanenburg B., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, p. 357 ; b) Helmchen G., Imrig K., Schindler H., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, p. 183 ; c) Bloch R., Seck M., *Tetrahedron*, **1989**, 45, p. 3731.
- [41] Bloch R., Gilbert L., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4603.
- [42] Bloch R., Brillet C., *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, 3, p. 333.
- [43] Ahmar M., Romain M., Bloch R., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 2953.