

Etude du réarrangement propynyloxypyridines par catalyse électrophile et synthèse d'hétérocycles inédits

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Søren Kramer. Les résultats obtenus par ce dernier seront marqués d'une étoile.

2.1 Introduction

Les esters propargyliques ont la propriété intéressante de se réarranger en présence d'un catalyseur métallique électrophile. Cette propriété, largement exploitée depuis le début des années 2000¹⁰⁷, peut être étendue à d'autres groupements situés en position propargylique comme des phosphates ou des carbonates par exemple. Ces transformations permettent de développer des réactions complexes à partir de motifs facilement accessibles.

Ce chapitre présente une étude de la réactivité des groupements hydroxypyridines propargyliques en catalyse électrophile. Différents réarrangements de ces motifs seront mis en évidence. Il sera montré que les conditions de réactions peuvent favoriser, voire rendre sélectif, l'un ou l'autre des chemins réactionnels possibles. Diverses structures hétérocycliques pourront être synthétisées grâce à ces méthodologies.

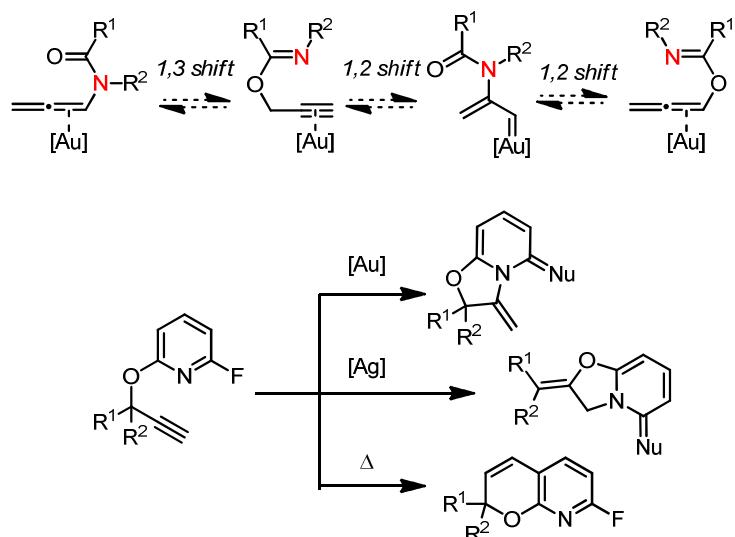


Figure 2-1 : Réarrangements d'hydroxypyridines propargyliques et synthèse d'hétérocycles

¹⁰⁷ Pour des revues récentes sur ces réarrangements: a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2750; b) Wang, S. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *Synlett.* **2010**, 692, c) Shiroodi, R. K.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4991.

2.2 Présentation des réarrangements d'esters propargyliques en catalyse électrophile

Dans cette partie, nous présenterons le principe des réarrangements d'esters propargyliques catalysés par des métaux électrophiles. Cette présentation vise à introduire nos travaux sur la réactivité des 2-propynyloxypyridines en s'appuyant sur les études de mécanismes de réarrangements d'esters propargyliques. Ces propos seront illustrés d'exemples récents d'applications de ces réarrangements.

2.2.1 *Principe du réarrangement des esters propargyliques catalysé par des métaux de transition*

2.2.1.1 Réarrangements d'esters propargyliques

Lorsqu'un ester propargylique est activé par un complexe métallique électrophile, le complexe métallique **2.1** qui en résulte peut se réarranger en suivant deux chemins réactionnels distincts : les voies a ou b (Figure 2-2). Dans le cas de la voie a, le complexe métallique subit une cyclisation de type 5-*exo-dig* du motif carbonyle de l'ester sur l'alcyne. La rupture hétérolytique de la liaison C-O de l'ester original dans l'intermédiaire **2.2** permet la formation de l'intermédiaire **2.3** de type carbène d'or. Formellement, cette réaction découle de la migration 1,2 du groupement acyloxy du substrat de départ. L'autre chemin réactionnel envisageable, la voie b, repose sur la cyclisation de type 6-*endo-dig* du motif carbonyle de l'ester sur la triple liaison activée. L'intermédiaire cyclique de type oxocarbénium **2.4** peut s'ouvrir pour former un allène **2.5**. Cette transformation correspond à un réarrangement sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique en carboxyallène **2.5**.

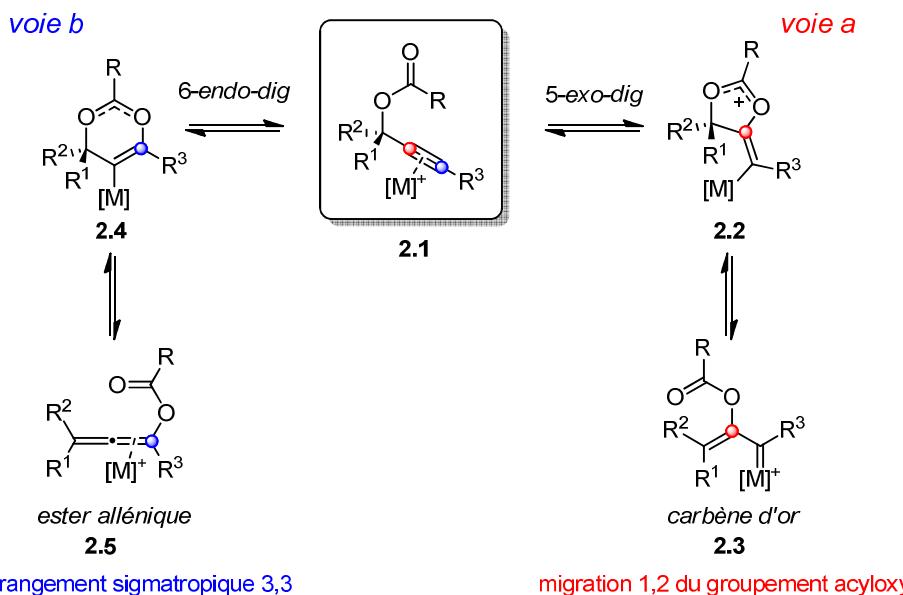
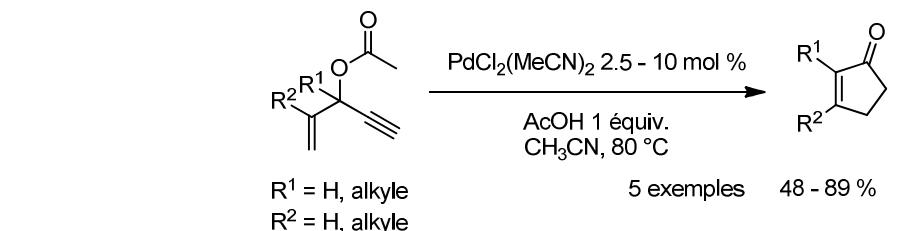


Figure 2-2 : Réarrangements possibles des esters propargyliques catalysés par un métal électrophile

D'un point de vue historique, l'une des premières réactions de migration d'un motif acyloxy d'ester propargylique catalysée par le zinc avait été décrite par Ohloff en 1976.¹⁰⁸ Le produit de la réaction est obtenu avec un très mauvais rendement. Presque dix ans plus tard, Rautenstrauch étudie une réaction similaire dans une réaction pallado-catalysée (Figure 2-3).¹⁰⁹ La plus grande électrophilie des complexes de palladium(II) permet d'améliorer les résultats originaux obtenus par Ohloff et de préparer des cyclopenténones à partir d'éthynyl propényl acétates. Afin de rationaliser la formation des produits observés, deux chemins réactionnels qui reposent tous deux sur la migration 1,2 du groupement acyloxy de l'ester propargyliques ont été proposés.

¹⁰⁸ Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328–1332

¹⁰⁹ Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950



chemins réactionnels proposés :

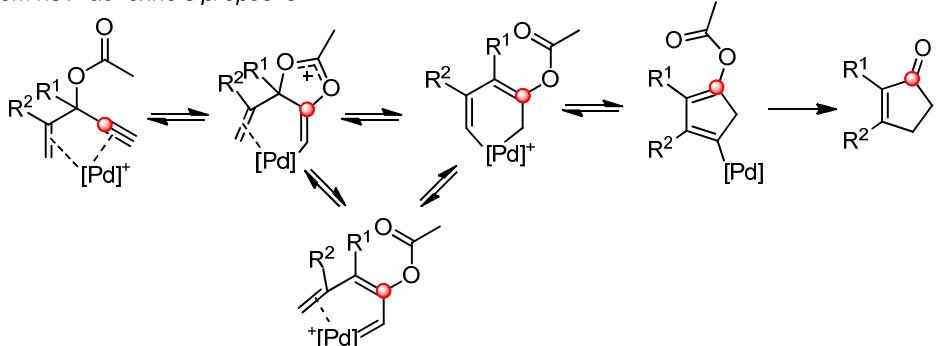


Figure 2-3 : Réarrangement de Rautenstrauch original : migration 1,2 d'ester propargylique catalysée par le palladium(II)

La migration sigmatropique [3,3] d'un ester propargylique catalysée par des métaux électrophiles a été reportée pour la première fois en présence de sels de cuivre par Hennion en 1950.¹¹⁰ L'utilisation de sels d'argent a ensuite permis de rendre cette méthode de synthèse d'esters alléniques plus efficace.¹¹¹ Dès 1968, cette réaction a été appliquée par Benn à la synthèse de stéroïdes (Figure 2-4).¹¹² Les allènes intermédiaires permettent de synthétiser des aldéhydes α - β -insaturés. Toutefois, ces méthodes qui reposent sur l'utilisation de sels de cuivre ou d'argent restent limitées en efficacité. En effet, l'ester propargylique et l'ester allénique correspondant sont présents en équilibre dans le milieu réactionnel. En conséquence, des mélanges, souvent inséparables, de ces deux espèces sont obtenus. Ces réactions ont donc été peu exploitées en chimie de synthèse jusqu'à ce que se développe la catalyse homogène à l'or.

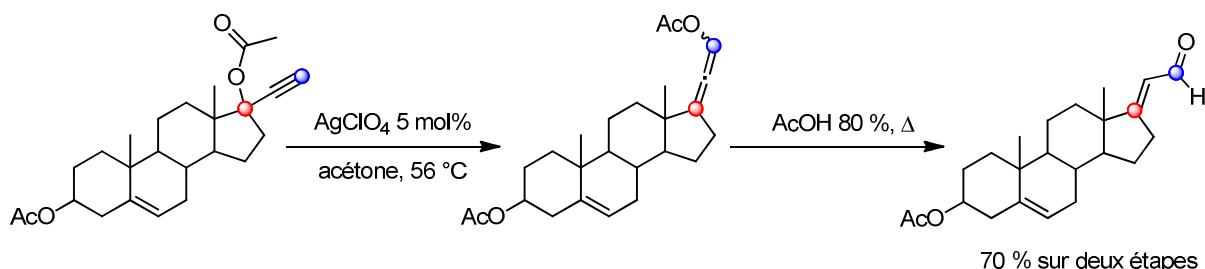


Figure 2-4 : Réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques catalysé à l'argent

¹¹⁰ Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 74, 3542.

¹¹¹ Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1015; b) Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 41, 1945; c) Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 7, 1579.

d) Schlossarczyk, H.; Sieber, W.; Hesse, M.; Hansen, H.-J.; Schmidt, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 875 .

¹¹² Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3113.

2.2.1.2 Catalyse à l'or – Premiers exemples de réarrangements

La première migration 1,2 d'ester propargylique catalysée par l'or a été décrite par l'équipe de Fürstner lors de leur étude de la cyclopropanation d'énynes hydroxylées catalysée par le platine(II) inspirée des travaux de Rautenstrauch.¹¹³ En accord avec le mécanisme postulé par Rautenstrauch, les auteurs proposent un mécanisme pour cette réaction qui repose sur la migration 1,2 du groupement ester catalysé par le platine(II). L'alcyne activé subit une cyclisation en mode 5-exo-dig. L'ouverture du cycle ainsi formé fournit un intermédiaire carbénique qui est ensuite piégé de manière intramoléculaire par l'alcène nucléophile pour former un cyclopropyle.

A la fin de leur travail, ils se sont demandé si d'autres métaux de transition hautement électrophiles ne pouvaient pas engendrer le même type de rearrangement dans des conditions plus douces. Ils ont montré que des complexes d'or(I) isolobaux au platine(II) générés *in situ*, catalysaient la même réaction à température ambiante de manière plus efficace que les complexes de platine(II). Les auteurs ont suggéré que l'étape-clé de cette transformation serait la formation d'un carbène d'or intermédiaire analogue à celui décrit dans le cas de la catalyse par un sel de platine.

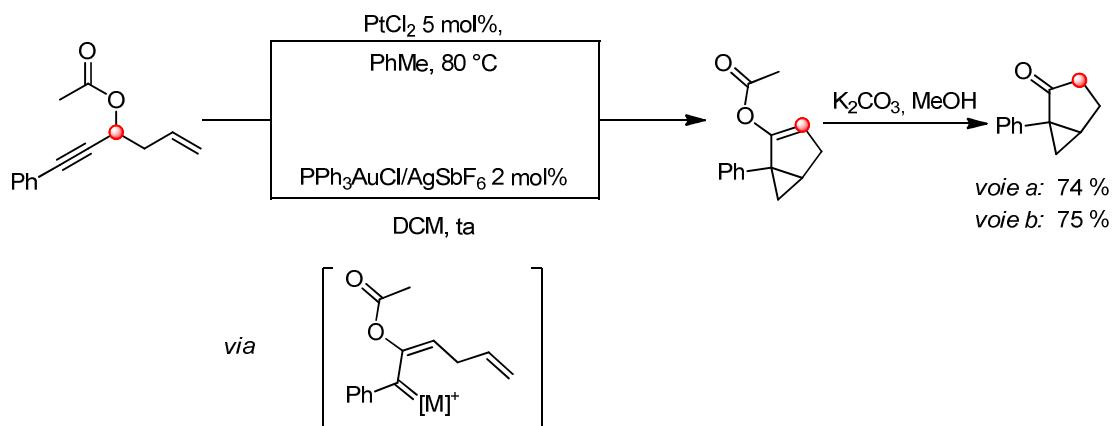


Figure 2-5 : Cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par un complexe de platine ou d'or

Un an avant cette étude de Fürstner, Uemura et son équipe ont mis en évidence le premier exemple de réarrangement sigmatropique 3,3 d'ester propargylique catalysé par l'or en étudiant une version intermoléculaire de la même réaction.¹¹⁴ Lorsqu'ils traitent le substrat **2.6** par un complexe de ruthénium(II) en présence d'une oléfine externe, des dérivés de cyclopropanes **2.7** sont formés. Ils proviennent de la migration 1,2 du groupement ester. Cependant, en présence d'or(III), un mélange du produit désiré et de l'allène **2.8** est obtenu. Cet allène est le résultat du réarrangement sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique.

¹¹³ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654.

¹¹⁴ Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8505; Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2019.

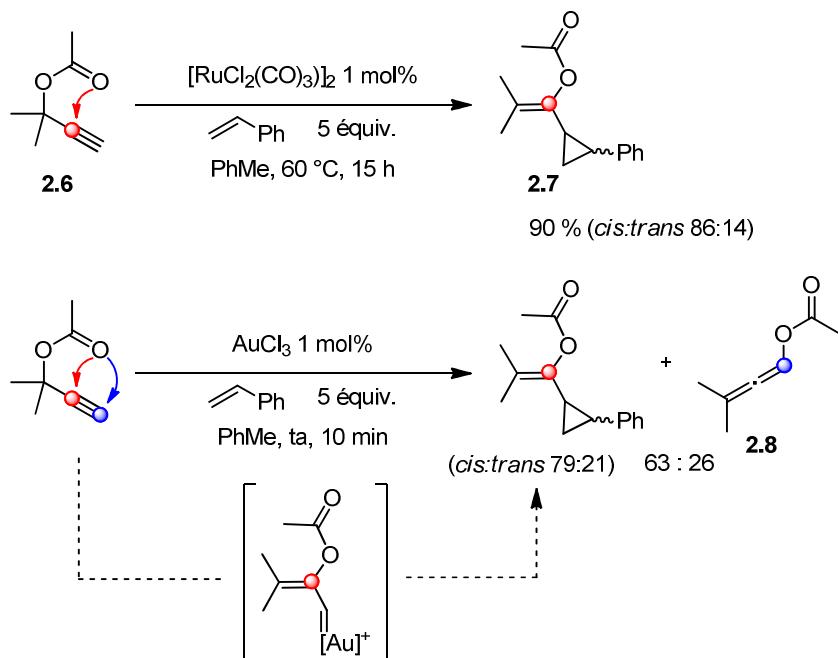
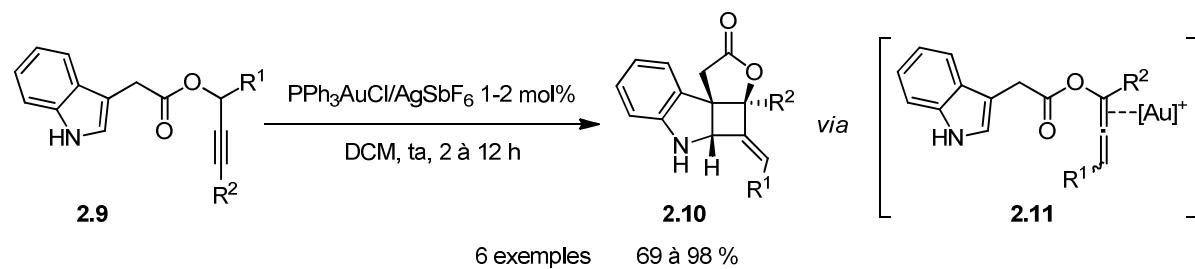


Figure 2-6 : Mise en évidence d'un réarrangement sigmatropique 3,3 d'ester propargylique catalysé par l'or

Deux ans plus tard, Zhang *et coll.* ont exploité cette observation de manière plus générale au sein d'une réaction tandem.¹¹⁵ Dans le but d'étudier l'activation d'acyloxyallènes **2.9** par des catalyseurs d'or, ils synthétisent ces derniers grâce à un réarrangement sigmatropique 3,3 amorcé par son catalyseur d'étude et les engage ensuite dans une réaction de cycloaddition [2+2] avec un noyau aromatique afin de former les produits tétracycliques **2.10** (Figure 2-7). L'intérêt de cette réaction repose d'ailleurs dans l'exploitation ultérieure de l'allène **2.11** formé. Outre le fait que la réaction de cycloaddition [2+2] permet de déplacer l'équilibre entre les deux produits du réarrangement 3,3, elle montre tout le potentiel de la catalyse à l'or. En effet, le complexe d'or peut activer l'allène afin que ce dernier subisse une addition nucléophile. La formation de l'allène **2.11** par catalyse à l'or ouvre donc les acyloxyallènes formés à l'ensemble des réactions de catalyse à l'or qui ont été développées sur les allènes.¹¹⁶



¹¹⁵ Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

¹¹⁶ Pour des exemples choisis de réactions catalysées à l'or sur des allènes : a) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912; b) Cheong, P. H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M. R.; Houk, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517.

Pour une revue sur les additions d'hétéroatomes sur les allènes, voir: Krause, N.; Belting, V.; Deutsch, C.; Erdsak, J.; Fan, H.-T.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Morita, N.; Volz, F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063.

Figure 2-7 : Application du réarrangement 3,3 d'esters propargyliques à la synthèse de cyclobutanes fusionnés à des noyaux indoles

Dans cette étude préliminaire, nous avons présenté trois études fondamentales qui suggèrent que les esters propargyliques peuvent subir deux types de réarrangements lorsqu'ils sont mis en présence de complexes d'or. Ces premiers exemples de migration 1,2 du groupement acyloxy¹¹³ ou de réarrangement sigmatropique 3,3^{114,115} ont initié des études plus systématiques de ces processus.

2.2.2 Présentation des études mécanistiques de ces réarrangements

Avant de pouvoir développer et explorer les deux processus présentés dans la partie précédente, il est nécessaire de bien comprendre le mécanisme de ces réarrangements. L'ester propargylique est le substrat commun aux deux transformations. Nous présenterons donc également les effets stéréoélectroniques qui permettent de favoriser l'un ou l'autre des chemins réactionnels.

2.2.2.1 Etude théorique des énergies des différents intermédiaires mis en jeu dans les réarrangements

Afin de décrire et possiblement de prévoir le chemin réactionnel suivi par la réaction, Cavallo *et coll.* ont mené des études théoriques de ces réarrangements. Cette étude vise à décrire la stabilité et la réactivité relatives des différents intermédiaires des réarrangements d'esters propargyliques.¹¹⁷

L'ensemble des calculs ont été effectués sur le substrat modèle **2.12** dont l'alcyne est terminal et porte deux méthyles en position propargylique. Deux complexes cationiques d'or ont été envisagés. Dans le premier, l'atome d'or porte un carbène *N*-hétérocyclique, IMe alors que le second est substitué par un ligand de type phosphine, PMe₃. Comme les résultats obtenus avec ces deux catalyseurs sont qualitativement identiques, nous ne présenterons que les résultats obtenus avec PMe₃Au⁺.

Les deux réarrangements sont potentiellement initiés par la même étape d'activation de la triple liaison du substrat **2.12** par le complexe d'or. Les intermédiaires clé des réarrangements sont le carbène d'or **2.15** et l'allène **2.17**. Afin de les former, le substrat passe nécessairement par des formes cyclisées **2.14**, **2.16** et **2.18** dont les énergies ont également été calculées (Figure 2-8). Presque toutes les transformations élémentaires entre les différents intermédiaires présentent des barrières énergétiques inférieures à 12 kcal.mol⁻¹. Seule l'ouverture de l'intermédiaire **2.16** pour former de nouveau le substrat de départ

¹¹⁷ Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. ; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 718.

2.13 a une énergie d'activation plus importante : $16.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour l'ouverture du cycle à 6 chaînons.

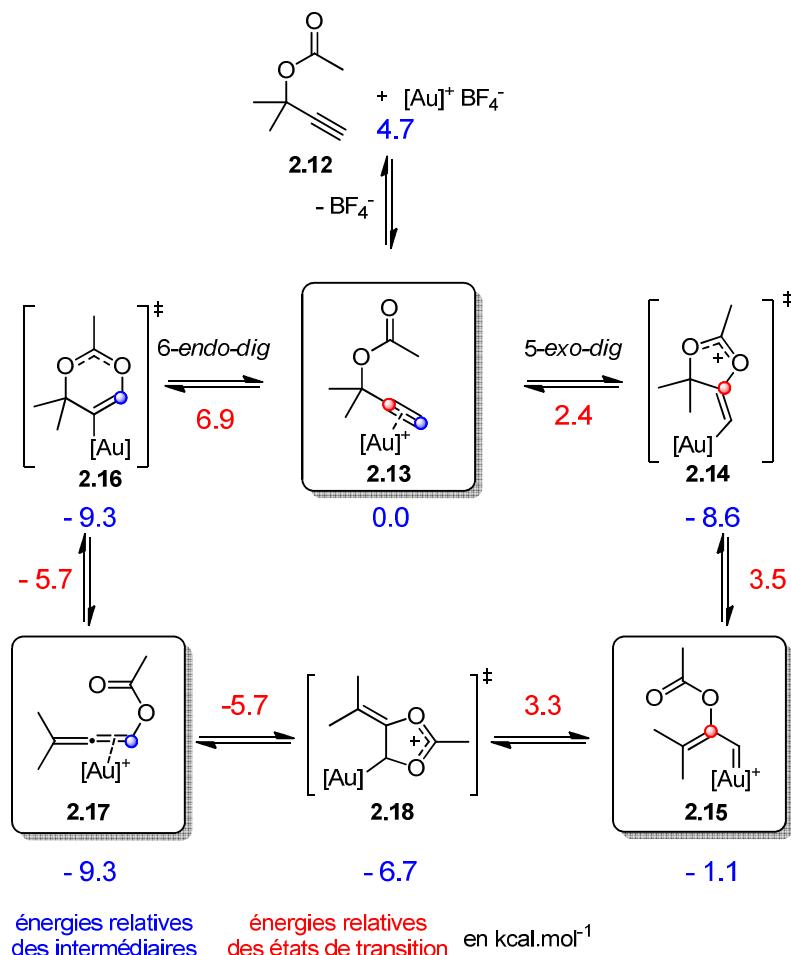


Figure 2-8 : Représentation des énergies des différents intermédiaires du réarrangement des esters propargyliques

La formation de l'intermédiaire carbénique **2.15** nécessite le passage par l'intermédiaire cyclique **2.14** fortement favorisé. Le processus contraire présente le même profil énergétique. La migration 1,2 d'un groupement acyloxy est donc réversible dans ce cas.

Cette étude donne donc des informations sur les chemins réactionnels envisageables pour la formation de l'allène **2.17**. Ce dernier peut être obtenu facilement par l'ouverture de l'intermédiaire cyclique **2.16** dont la formation à partir de **2.13** est favorisée par $9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. D'après ces calculs, la transformation contraire est possible bien que plus difficile. La réaction de formation de l'allène est donc réversible. Théoriquement, l'allène **2.17** peut également être obtenu par deux migrations 1,2 successives d'un groupement acyloxy. Ce chemin réactionnel demande des énergies d'activation comparables à celles du réarrangement 3,3.

Il est donc possible d'interconvertir tous les intermédiaires selon des chemins réactionnels peu exigeants en matière d'énergies d'activation. Cette étude montre également que l'ensemble des transformations sont facilement réversibles dans les conditions utilisées. L'ensemble de ces équilibres forme le « golden carousel ».¹¹⁷ Favoriser l'un ou l'autre des intermédiaires nécessite donc de mettre au point des conditions particulières de réactions en adaptant notamment la nature du substrat et celle du catalyseur. Les conditions de piégeage de ces intermédiaires peuvent également permettre de privilégier la formation d'un intermédiaire en le consommant au fur et à mesure de la réaction. Cette manière de biaiser le « golden carousel » a notamment été exploitée dans le but d'étudier particulièrement l'une ou l'autre des étapes des réarrangements.

2.2.2.2 Travaux portant sur la migration 1,2 du groupement acyloxy

La présence d'une oléfine au sein du substrat de départ favorise le piégeage du carbène d'or **2.15** comme, par exemple, dans le mécanisme proposé et généralement accepté de la réaction de cyclopropanation de Rautenstrauch présentée par Fürstner¹¹³ (Figure 2-5, page 80).

Des études expérimentales de la migration 1,2 du groupement acyloxy d'un ester propargylique ont été menées notamment par ce groupe¹¹⁸ et le groupe de Toste¹¹⁹. Le but de ces études était de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction de cyclopropanation (Figure 2-9). L'un des intérêts majeurs de ces travaux consistait à déterminer si la migration 1,2 du groupement acyloxy était la première transformation de cette séquence réactionnelle.

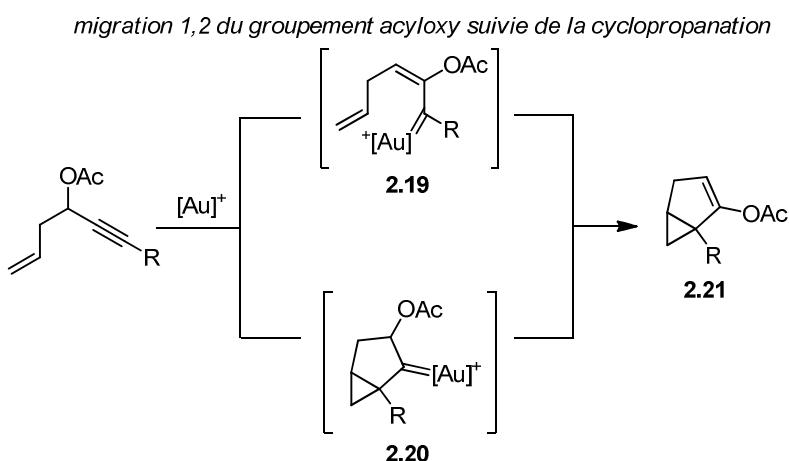


Figure 2-9 : Mécanismes possibles pour la cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par l'or

L'équipe de Fürstner montre qu'une information stéréogénique en position propargylique était conservée au cours de la cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par PtCl₂. De la

¹¹⁸ Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006.

¹¹⁹ Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18002.

même manière, une information stéréogénique portée par la configuration de l'alcène nucléophile était transmise au produit de cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par l'or(III). Ce résultat indique que la réaction procède tout d'abord *via* une réaction de cycloisomérisation de l'ényne du substrat de départ qui forme l'intermédiaire **2.20**. La migration du groupement ester de cet intermédiaire aboutit à la formation du produit **2.21** avec rétention de configuration.

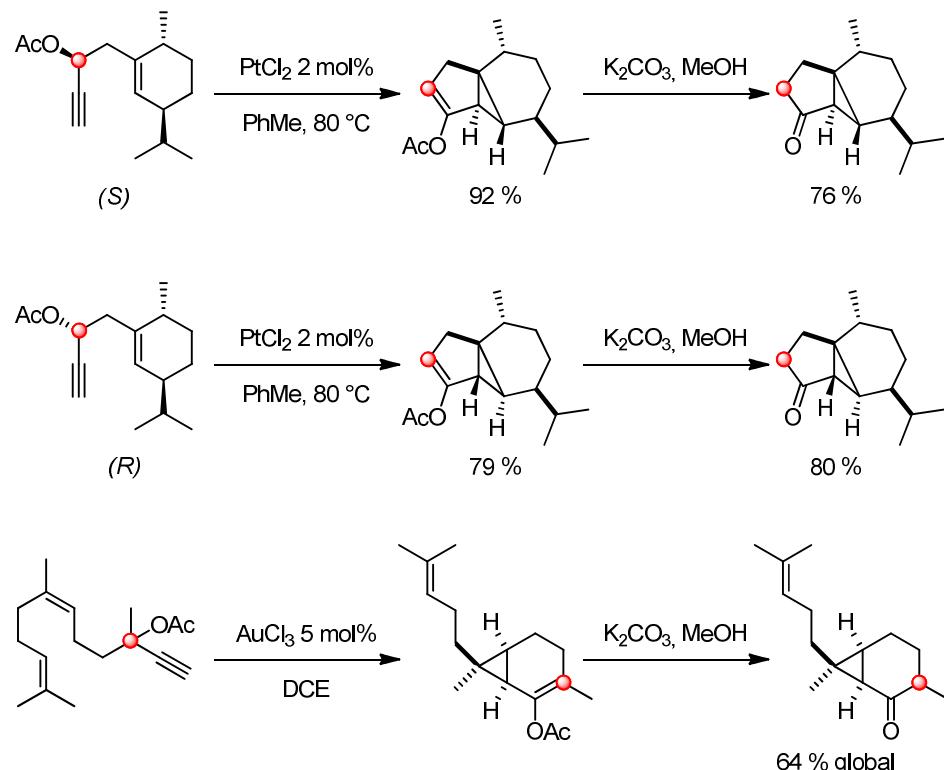


Figure 2-10 : Rétention de l'information stéréogénique au cours de la cyclopropanation de Rautenstrauch

Au contraire, dans une version intermoléculaire de cette réaction, l'équipe de Toste montre que l'information stéréogénique n'est pas conservée.¹¹⁹ Le mélange des deux énantiomères obtenus à partir d'un substrat énantiо-enrichi en position propargylique appuie un mécanisme dans lequel la migration 1,2 du groupement acyloxy serait la première étape (Figure 2-11). Selon ce mécanisme, l'information stéréogénique devrait être perdue lors de cette étape de formation de l'intermédiaire carbénique d'or **2.20**. C'est bien ce que Toste observe. Cette preuve expérimentale suggère fortement que la migration 1,2 du groupement acyloxy d'un ester propargylique catalysée par un complexe d'or serait la première étape de la réaction.

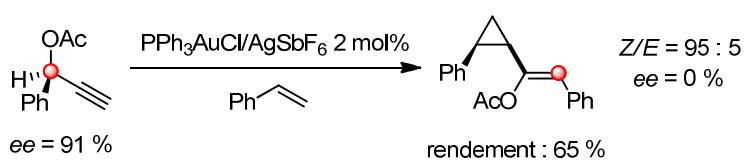


Figure 2-11 : Perte de l'information stéréogénique en position propargylique

D'un point de vue théorique, Soriano et Marco-Contelles¹²⁰ se sont intéressés au mécanisme de cette réaction catalysée par PtCl_2 . Ils ont montré que les deux mécanismes réactionnels que nous avons présentés sont envisageables car l'énergie d'activation de chaque transformation élémentaire est assez faible (au maximum de 21 kcal.mol^{-1}). Le chemin réactionnel dans lequel la migration 1,2 du groupement acyloxy est l'étape qui suit la complexation du métal à l'alcyne est toutefois moins favorable car la barrière énergétique à franchir dans l'étape limitante est un peu plus haute que dans l'autre mécanisme. A l'instar des études empiriques, les calculs ne permettent pas de trancher quant au mécanisme de la cyclopropanation de Rautenstrauch.

Toutes ces études montrent que, lorsqu'une oléfine est présente dans les milieux réactionnels, le produit résulte de la réaction de ce nucléophile avec un intermédiaire carbénique issu de la migration 1,2 du groupement acyloxy.

2.2.2.3 Etudes théoriques et expérimentales de la formation des allènes

Toste *et coll.*¹²¹ se sont également intéressés à deux aspects du mécanisme du réarrangement 3,3 des esters propargyliques. Ils ont tout d'abord étudié la potentielle réversibilité du réarrangement sigmatropique 3,3. Comme leurs études portent également sur le mode d'activation des allènes par des complexes d'or, ils ont utilisé la faculté de l'or à isomériser des allènes pour prouver de manière empirique que le réarrangement sigmatropique 3,3 était réversible.¹²² Lorsque l'allène issu du réarrangement 3,3 est activé par un complexe d'or, il peut être isomérisé puis reconvertis en substrat de départ *via* un nouveau réarrangement 3,3 (Figure 2-12). La racémisation rapide du substrat **2.22** énantioenrichi en position propargylique n'a pas lieu lorsque le substrat est sous la forme alcyne.

Ils ont ensuite étudié le mode d'activation de l'allène par le complexe d'or. Ils ont cherché à déterminer si l'intermédiaire **2.23** activé était sous forme cationique et quel système π de l'allène était activé grâce à la présence de motifs cyclopropyles dans le substrat.

Les cations situés en position α d'un cyclopropyle ont la faculté de se réarranger facilement.¹²³ Dans le cas de notre substrat, le substrat de départ porte un motif cyclopropyle disubstitué en *cis*. Au cours de la réaction, ce motif est isomérisé en cyclopropyle *trans* thermodynamiquement plus stable (Figure 2-12). La présence d'un carbocation en position α du motif cyclopropyle peut initier une séquence d'ouverture-fermeture du cyclopropyle conduisant à l'isomérisation observée. Ce carbocation peut

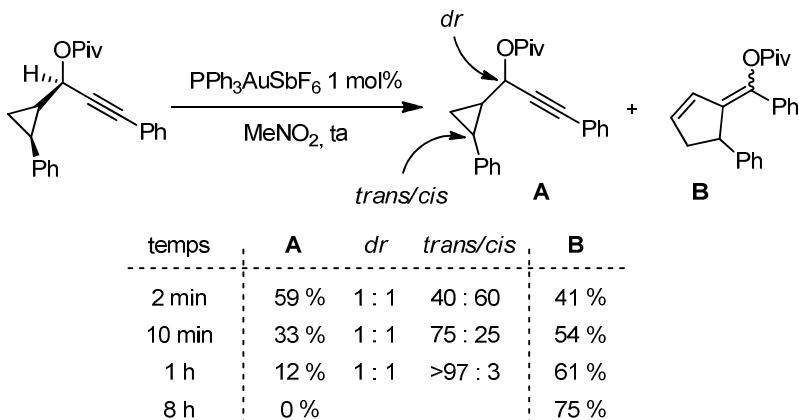
¹²⁰ Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, 24, 3182.

¹²¹ Mauleon, P. ; Krinsky, J. L. ; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4513.

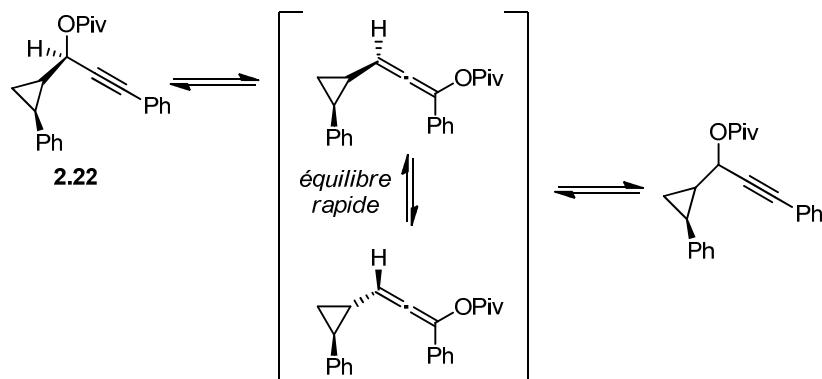
¹²² a) étude expérimentale: Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978 ; b) étude théorique: Gandon, V.; Lemière, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7534.

¹²³ Pour une revue sur le réarrangement des carbocations en position α d'un motif cyclopropyle, voir : Olah, G. A.; Prakash Reddy, V.; Surya Prakash, G. K. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 69.

provenir de la formation d'un nouvel intermédiaire **2.23** à la suite de l'activation de l'allène par le complexe d'or.



racémisation en position propargylique:



isomérisation cis/trans du motif cycloproplye

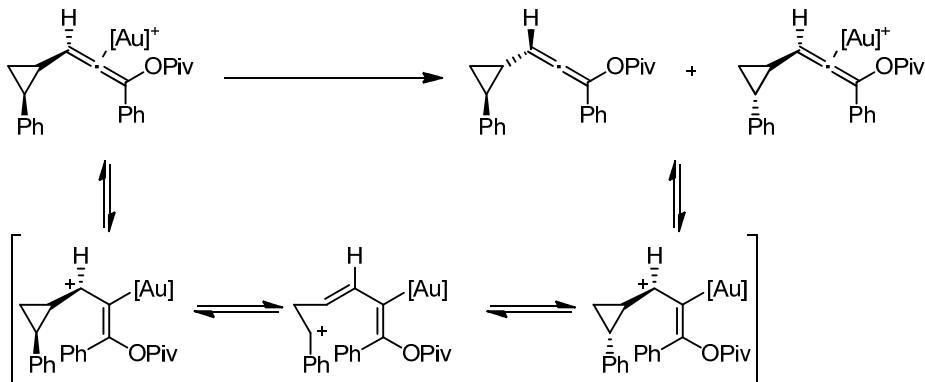


Figure 2-12 : Réversibilité du réarrangement 3,3 et intermédiaire carbocationique

Bien que la double migration 1,2 du groupement acyloxy soit fortement suggérée par les méthodes computationnelles, les preuves expérimentales de ce chemin réactionnel font encore défaut. Pour pallier cela, un substrat dont l'un des atomes d'oxygène a été marqué à l'oxygène-¹⁸O a été mis en présence de PPh₃AuNTf₂ (Figure 2-13). Dans ces conditions de réaction, l'allène intermédiaire peut théoriquement être formé selon deux chemins réactionnels différents : une double migration 1,2 ou un réarrangement sigmatropique 3,3. Or, à partir du substrat marqué **2.24**, seul le produit **2.25** est formé. Cette observation

prouve qu'un réarrangement sigmatropique 3,3 est possible. Par contre, le passage par une double migration 1,2 du groupement acyloxy n'est pas observé. Ces expériences ne permettent donc pas de confirmer le passage par ce dernier chemin réactionnel.

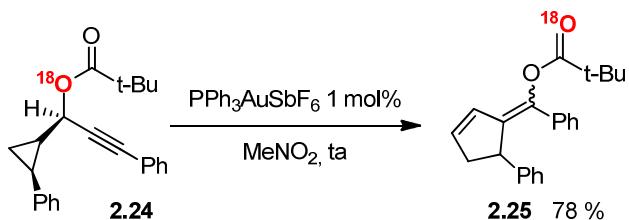


Figure 2-13 : Preuve mécanistique du réarrangement sigmatropique 3,3

Au cours des mêmes travaux, Toste et son équipe ont réalisé une étude théorique du réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat **2.26** par calculs DFT afin de valider ses observations expérimentales (Figure 2-14). Pour cela, il a légèrement simplifié le substrat en remplaçant le groupement phényle qui substitue l'alcyne par un groupement méthyle et un groupement acétate au lieu du pivalate. Les énergies relatives calculées pour les différents intermédiaires et celles associées aux états de transition confirment la réversibilité du réarrangement. Aucune énergie d'activation ne dépasse 12 kcal.mol⁻¹.

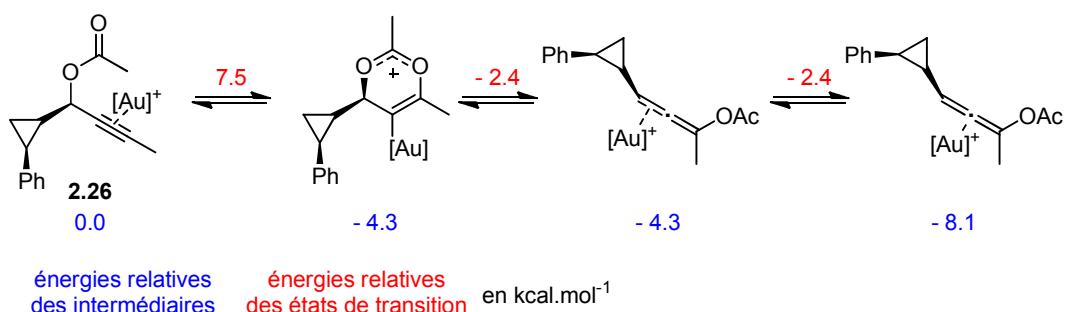


Figure 2-14 : Etude théorique du réarrangement 3,3 du substrat 2.26

Shi a également calculé les énergies des états de transition des différents intermédiaires et des états de transitions associés à chaque transformation dans le cas particulier d'un substrat monosubstitué en position propargylique dont l'alcyne est substitué par un groupement isopropényle **2.27** (Figure 2-15). Le réarrangement sera suivi par une réaction de Nazarov.¹²⁴ Les résultats de cette étude sont bien différents de ceux obtenus par Cavallo *et coll.* Cela prouve l'importance de la nature de l'ester propargylique, notamment de la substitution de l'alcyne et du carbone en position propargylique.

D'après les calculs DFT menés, le réarrangement 3,3 est un processus en deux étapes dont chacune a une énergie d'activation inférieure à 10 kcal.mol⁻¹.

Selon les calculs présentés dans cette étude, l'allène **2.29** n'est pas formé car son énergie est plus haute de 32 kcal.mol⁻¹ que celle de l'intermédiaire **2.28**. Le réarrangement est finalisé

¹²⁴ Shi, F.-Q.; Li, X.; Xia, Y.; Zhang, L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15503.

par la rupture de la liaison C-O et donc la formation de l'intermédiaire **2.28** qui est ensuite engagé directement dans une réaction de Nazarov.

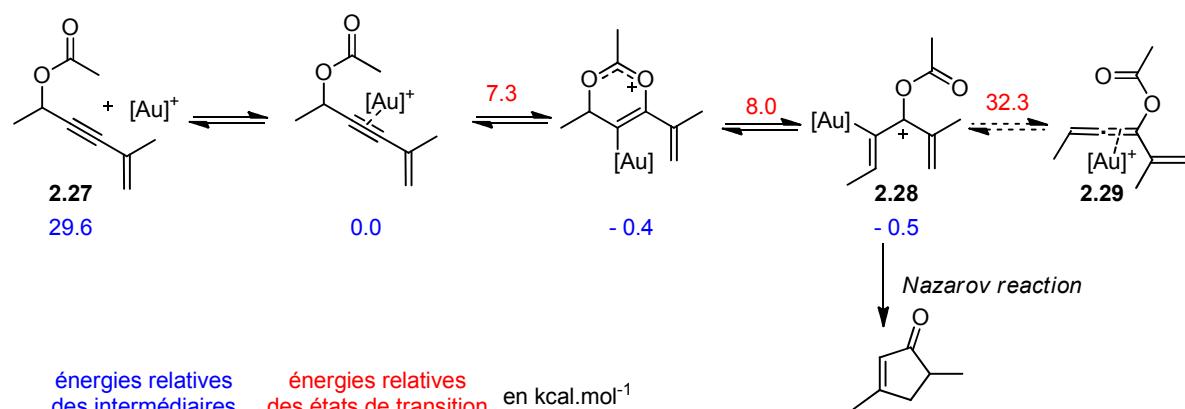


Figure 2-15 : Energies relatives du réarrangement

Ces calculs confirment la réversibilité du réarrangement sigmatropique 3,3 qui a été observée par Toste.¹²¹ Les deux études théoriques proposent des profils énergétiques similaires pour les réarrangements sigmatropiques 3,3 d'esters propargyliques. Dans chaque cas, les auteurs ont montré l'existence d'un équilibre entre les formes allène et alcyne par migration 1,3 du groupement ester. La double substitution de l'alcyne rend le passage d'une espèce à l'autre peu énergétique et donc l'équilibre favorable. La différence d'énergie entre l'ester propargylique et l'allène correspondant n'est pas très grande. Cela explique les mélanges de ces deux espèces qui peuvent être obtenus avec certains substrats.¹²⁵ Aucun de ces travaux ne considère une double migration 1,2 du motif acyloxy car dans le cas où l'alcyne n'est pas terminal, le réarrangement 3,3 est favorisé.

2.2.3 Bilan des équilibres envisageables

Les esters propargyliques peuvent subir deux types de réarrangements différents : une migration 1,2 du groupement acyloxy ou un réarrangement sigmatropique 3,3. Le groupement ester migre ainsi d'un atome de carbone à l'autre et forme des intermédiaires réactionnels aux propriétés différentes. Ces espèces chimiques peuvent évoluer spontanément ou par réaction avec d'autres fonctionnalités présentes dans le milieu réactionnel. Comme les réarrangements sont théoriquement réversibles, elles peuvent, par exemple, subir la transformation inverse. Elles peuvent également être l'objet d'un nouveau réarrangement.

L'ensemble des intermédiaires qui peuvent être formées au cours de ce « golden carousel » sont résumées dans la Figure 2-16. Ces espèces réactives sont ensuite piégées par des nucléophiles particuliers en fonction des produits désirés.

¹²⁵ Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 74, 3542.

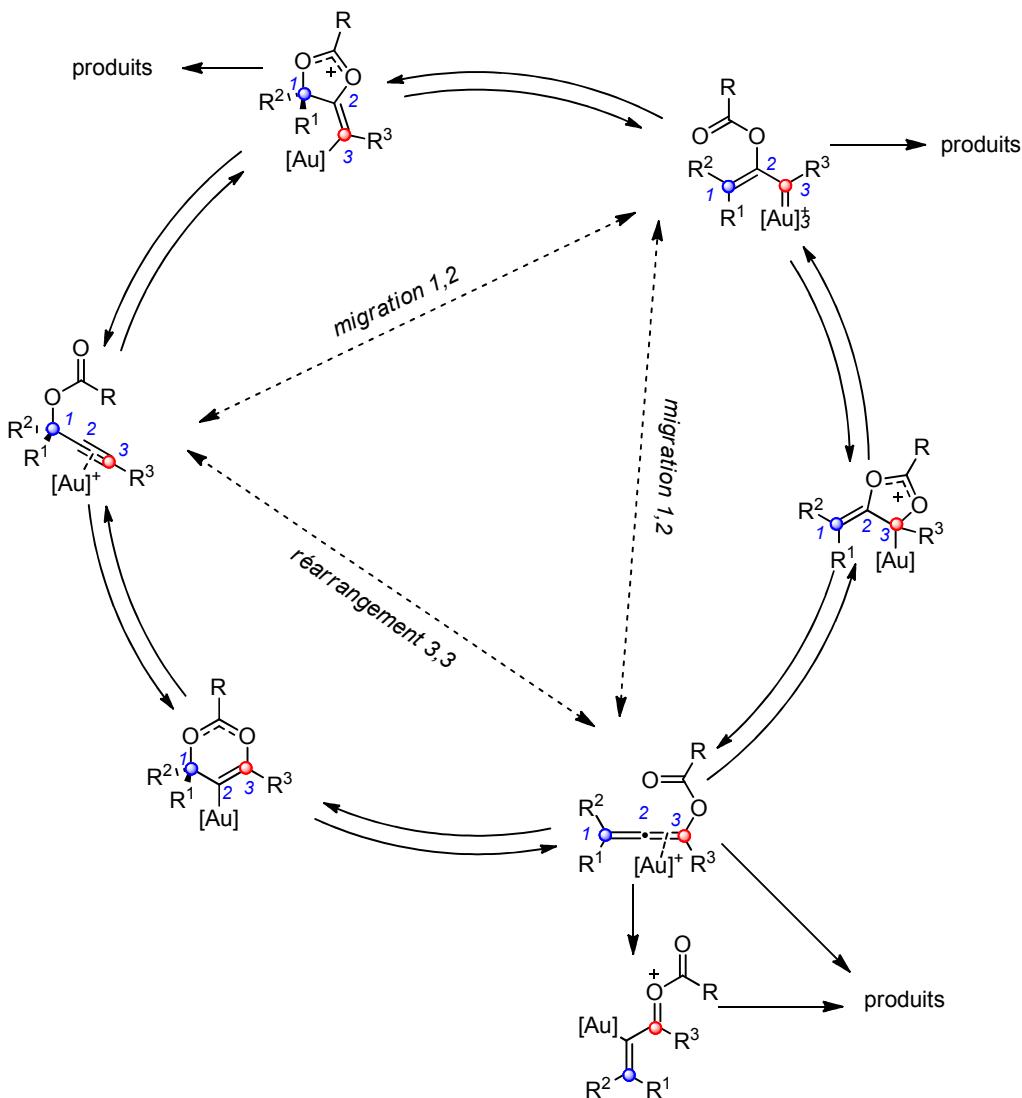


Figure 2-16 : Le « golden carousel », équilibre entre les différents intermédiaires de réarrangement des esters propargyliques catalysés par des complexes d’or

A priori, tous les intermédiaires peuvent être obtenus à partir de chaque ester propargylique. Dans la pratique, le type de réarrangement que subit un ester propargylique particulier dépend notamment de la nature du substrat, du nucléophile et du système catalytique.

Nous ne nous attarderons pas sur l'influence du système catalytique dans cette présentation. Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 1, la nature du ligand porté par l'atome d'or permet de favoriser la formation de l'un ou l'autre des intermédiaires mais il n'est pas possible de généraliser ce critère à tous les réarrangements. De même, les conditions réactionnelles nécessitent une optimisation particulière à chaque réaction.

Il est tout d'abord nécessaire d'adapter la nature du substrat à la réaction que l'on veut réaliser. Pour privilégier une migration 1,2 du groupement acyloxy de l'ester propargylique, il est nécessaire de biaiser la polarisation de l'alcyne. Le carbone le plus électrophile doit être

le carbone 2 pour favoriser la cyclisation 5-*exo-dig*. C'est le cas dans les alcynes terminaux ou ceux dont le carbone 3 est substitué par un groupement électro-attracteur. La substitution en position propargylique est également un facteur déterminant du réarrangement. Lorsque le substrat porte deux substituants à cette position ou un groupement aromatique à cette position, la migration 1,2 du groupement acyloxy est également favorisée. Une telle substitution stabilise une charge positive développée sur le carbone C-1 et donc l'ouverture de l'intermédiaire cyclique. Au contraire, les substrats qui ne remplissent pas ces critères seront plus enclins à subir un réarrangement 3,3. C'est notamment le cas des alcynes internes.

Nous allons illustrer ces différences de réactivité à l'aide de quelques exemples récents.

2.2.4 1,2 acyloxy migration catalysée par des complexes d'or

Pour mettre en évidence les réactions de migration 1,2 d'un groupement acyloxy, il est nécessaire de piéger le carbène intermédiaire. L'évolution des intermédiaires qui sont alors formés détermine les produits obtenus à la fin de la réaction. Différents types de nucléophiles peuvent être employés à cette fin.

C'est notamment le cas des oléfines dans les réactions de cyclopropanations et de réarrangements de Rautenstrauch que nous avons déjà présentées. De nombreux exemples de la réaction de cyclopropanation ont été décrits. L'alcène nucléophile est intramoléculaire dans la plupart des cas.¹²⁶ Comme nous l'avons mentionné, une version intermoléculaire a été développée par Toste.¹²⁷ Si le piégeage doit conduire à la formation d'un bicyclo[2,0,1]pentane, un réarrangement de Rautenstrauch a lieu pour former la cyclopenténone correspondante.¹²⁸ Des études théoriques de cette réaction ont également été menées.¹²⁹

¹²⁶ Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Commun.* **2004**, 2546; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654; c) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006; d) Marion, N. ; de Frémont, P. ; Lemière, G.; Stevens, E. D.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2048

¹²⁷ Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18002; b) Gorin, D. J.; Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14480

¹²⁸ Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5802.

¹²⁹ Nieto Faza, O.; Silva Lopez, C.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2434.

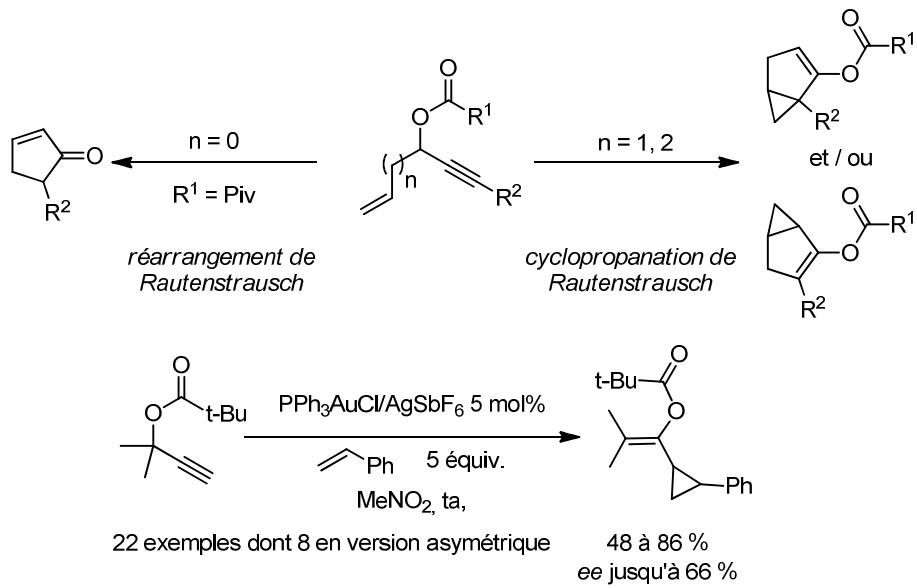


Figure 2-17 : Piégeages du carbène intermédiaire par des oléfines

Des hétéroatomes peuvent également s'additionner sur le carbène d'or intermédiaire. C'est notamment le cas d'un allylsulfure.¹³⁰ Son addition sur le carbène forme un ylure qui peut se réarranger, notamment selon un réarrangement 2,3 analogue à celui du processus de Doyle-Kirmse puis subir un réarrangement de Cope afin de fournir le produit final (Figure 2-18).

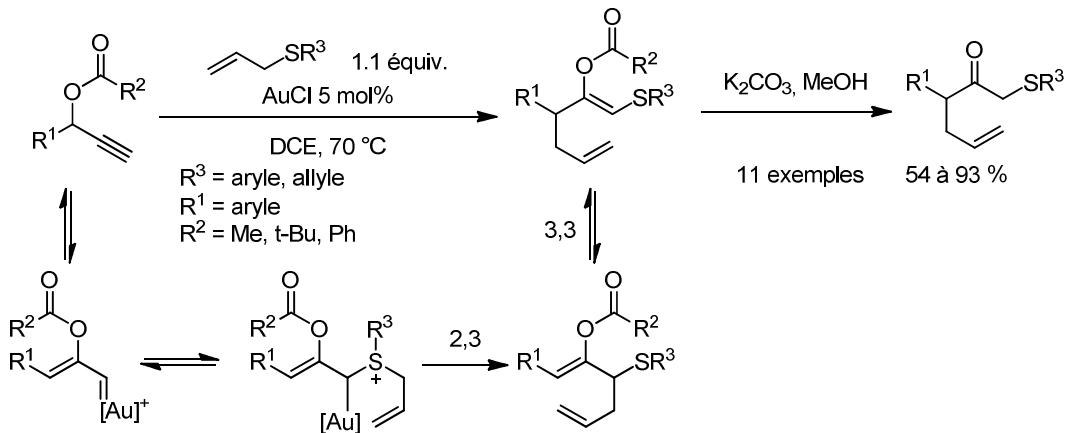


Figure 2-18 : Piégeage du carbène intermédiaires par un allyl sulfure

La réaction d'une imine sur un carbène métallique a été exploitée par Toste.¹³¹ La cycloaddition [4+3] du produit d'oxydation du carbène par l'imine fournit des azépines (Figure 2-19).

¹³⁰ Davies, P. W.; Albrecht, S. J.-C. *Chem. Commun.* **2008**, 238.

¹³¹ Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.

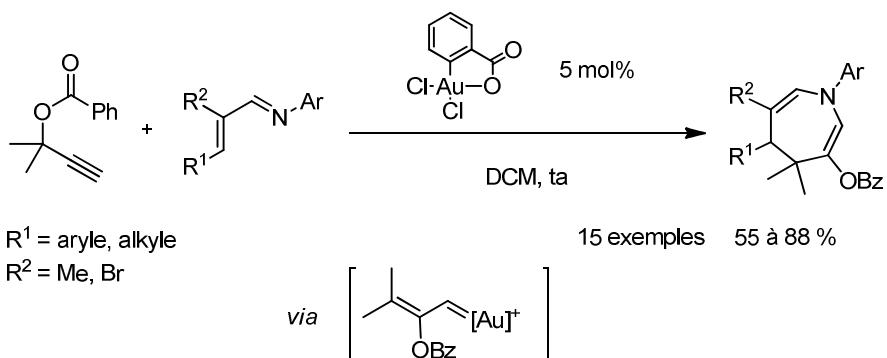


Figure 2-19 : Formation d'azépines par piégeage du carbène d'or par une imine

L'élimination d'un proton permet également de piéger le carbène intermédiaire (Figure 2-20). Cette méthode a été utilisée par Zhang pour piéger le carbène issu du réarrangement de chloro- et bromoalcynes.¹³² Dans le cas des esters propargyliques terminaux ne portant qu'un seul substituant en position propargylique, aucun type de réarrangement n'est favorisé. La polarisation de l'alcyne via l'introduction d'un halogène en position acétylénique augmente suffisamment l'électrophilie de l'autre carbone de l'alcyne pour autoriser la migration 1,2 du groupement acyloxy. L'intermédiaire carbocationique formé peut ensuite fournir des diènes conjugués par élimination d'un proton et protodémétallation.

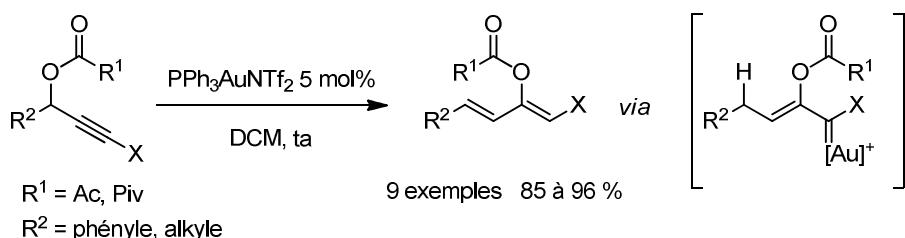


Figure 2-20 : Piégeage du carbène d'or par élimination d'un proton

Un autre type de nucléophile met en évidence le passage par un intermédiaire carbénique : le sulfoxyde de diphenyle.¹³³ Le transfert d'un atome d'oxygène du diphenyle sulfoxyde à un carbène métallique permet d'oxyder ce dernier en carbonyle (Figure 2-21). L'alcyne terminal qui porte un groupement phényle en position propargylique tend à former un carbène d'or par migration 1,2 du motif ester. En présence de sulfoxyde de diphenyle, ce dernier est transformé en aldéhyde avec un bon rendement.

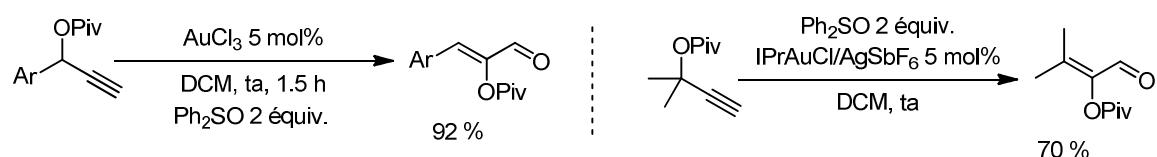


Figure 2-21 : Piégeage du carbène par le sulfoxyde de diphenyle

¹³² Wang, Y.; Lu, B.; Zhang, L. *Chem. Commun.* 2010, **46**, 9179.

¹³³ Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838; b) Garayalde, D.; Kruger, K.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911.

Ces exemples montrent qu'il est vraiment nécessaire d'adapter la nature du substrat en vue de le soumettre à la migration 1,2 du groupement ester en conditions de catalyse à l'or.

Les exemples de piégeage de l'intermédiaire par le sulfoxyde de diphenyle ou une oléfine permettent d'appuyer l'hypothèse de formation d'un carbène d'or au cours du réarrangement d'esters propargyliques par migration 1,2 du groupement acyloxy. En effet, ces nucléophiles présentent la même réactivité en présence d'autres carbènes métalliques.¹³⁴

2.2.5 Réarrangements 3,3 d'acétates propargyliques catalysés par des complexes d'or

De très nombreux exemples du réarrangement sigmatropique 3,3 des esters propargyliques ont été rapportés dans la littérature.¹³⁵ L'allène obtenu par ce réarrangement n'est cependant pas le produit final de ces transformations. Cet allène est souvent engagé dans une réaction avec un nucléophile interne. C'est notamment le cas de noyaux indoles présents dans le substrat de départ, comme nous l'avons déjà présenté (Figure 2-7, page 82).¹³⁶ Notre groupe a montré qu'un groupement vinyle¹³⁷ peut également piéger cet allène afin de former des bicyclohexènes [3.1.0] **2.31** qui peuvent ensuite se réarranger en conditions basiques en cycloalcénones **2.32** (Figure 2-22). La migration 1,2 du groupement acyle de **2.33** permet la formation de dicétones **2.34**.¹³⁸

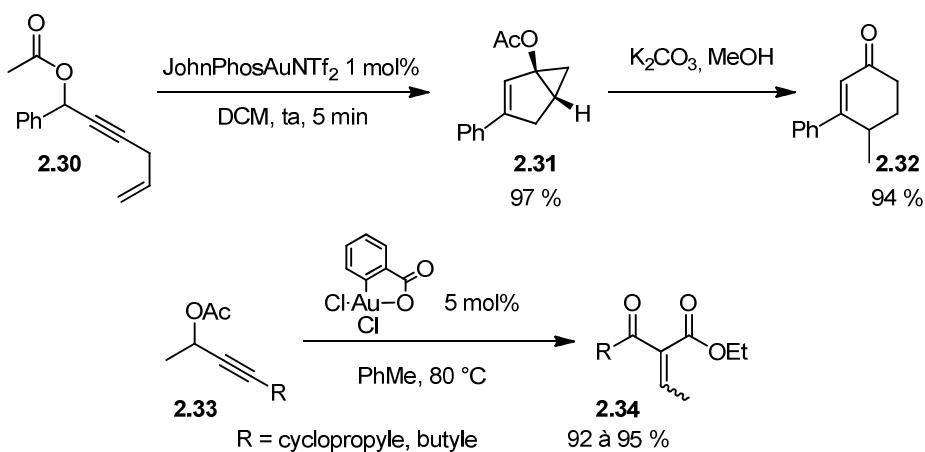


Figure 2-22 : Réarrangements 3,3 et fonctionnalisation des allènes

¹³⁴ Pour le comportement du sulfoxyde de diphenyle en présence de carbènes métalliques : a) Dost, F.; Gosselck, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5091 ; b) Takebayashi, M.; Kashiwada, T.; Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Chem. Lett.* **1973**, 809 ; c) Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Taylor, R. J.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6009.

¹³⁵ Pour une revue récente sur ces réarrangements: Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett.* **2010**, 5, 692.

¹³⁶ Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804.

¹³⁷ Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12614.

¹³⁸ Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8414.

Ces quelques exemples montrent que la grande majorité des réarrangements sigmatropiques 3,3 sont effectués sur des alcynes non terminaux. Ils seront développés plus particulièrement dans le chapitre 4 dans lequel nous nous intéresserons à ce type de réarrangements.

2.2.6 Importance de l'agent de piégeage de l'intermédiaire

Afin de favoriser la migration 1,2 de groupement acyloxy d'un acétate propargylique, il est donc préférable que la triple liaison du substrat soit très polarisée sous la forme d'un alcyne terminal ou substitué par un groupement fortement électro-attracteur.

Le mode de réactivité d'un acétate propargylique ne dépend pas uniquement de la nature du substrat de départ. Comme tous les intermédiaires du « golden carousel » sont en équilibre les uns avec les autres, le mode d'activation dépendra fortement de la formation irréversible d'un produit par réaction privilégiée d'un intermédiaire avec une autre fonctionnalité.

Une réaction observée par Zhang illustre bien cela.¹³⁹ Alors que l'alcyne n'est pas particulièrement polarisé, seuls des produits dans lesquels l'acétate a subi une migration 1,2 sont observés. En effet, l'allène issu d'un réarrangement sigmatropique 3,3 de **2.35** ne peut pas évoluer dans les conditions réactionnelles. L'élimination d'un proton sur le carbène **2.36** constitue donc un piège qui déplace l'équilibre vers la formation des produits **2.37** ou **2.38**.

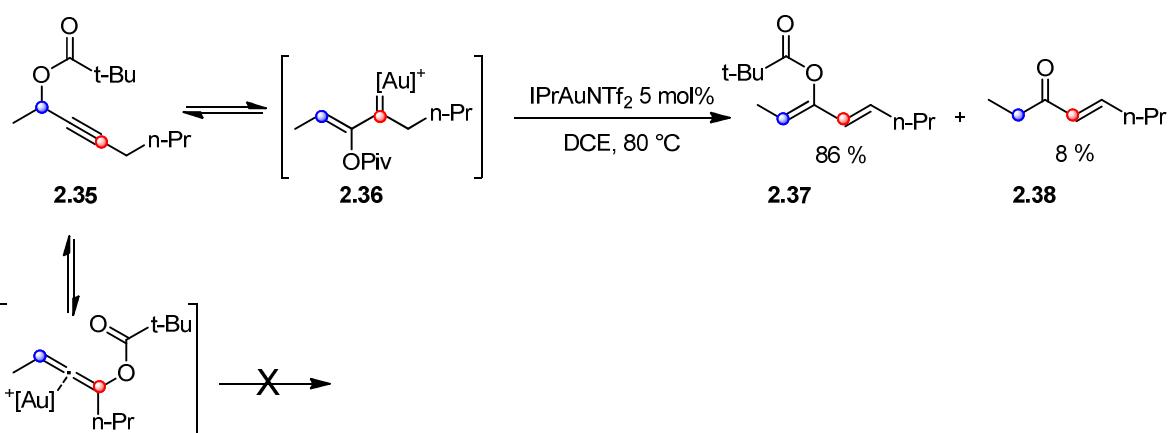


Figure 2-23 : Alcyne interne non polarisé soumis à une migration 1,2 du groupement acyloxy

Pour les mêmes raisons, les bisacétates propargyliques subissent une double migration 1,2 des groupements acyloxy et non des réarrangements 3,3 qui mèneraient à des intermédiaires qui ne peuvent pas évoluer.¹⁴⁰

¹³⁹ Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740.

¹⁴⁰ a) Huang, X.; de Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5904 ; b) de Haro, T.; Gomez-Bengoa, E.; Cribiell, R.; Huang, X.; Nevado, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6811.

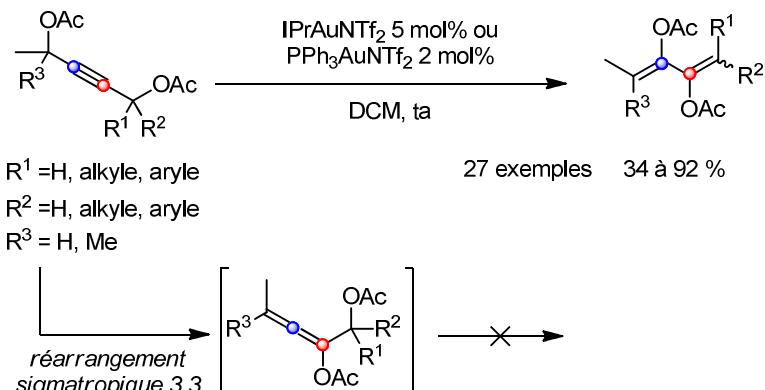


Figure 2-24 : Double migration de bisacétates propargyliques

Les di-esters propargyliques 1,3 qui présentent deux motifs esters propargyliques similaires subissent également la double migration 1,2 du motif acyloxy.¹⁴¹ Une nouvelle fois, les allènes issus des réarrangements 3,3 ne peuvent pas être piégés car il n'y a pas de nucléophile dans le milieu. L'équilibre est donc déplacé vers la formation des diénynes issus de la double migration 1,2.

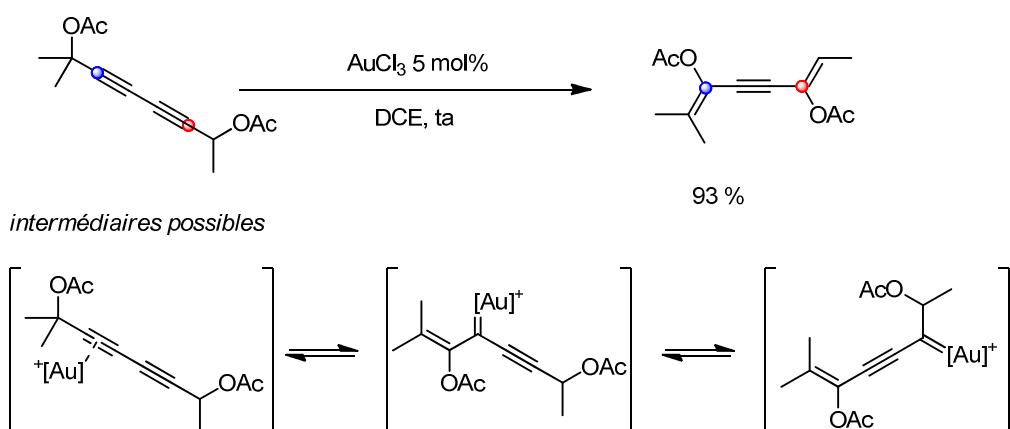


Figure 2-25 : Double migration 1,2 sur des diynes

Des réarrangements similaires d'autres groupements propargyliques ont également été étudiés. Le remplacement du motif ester par des groupements amide, carbonates, carbamates ou phosphates n'ont pas permis d'obtenir des résultats aussi probants qu'avec les esters propargyliques.

Cela est notamment dû à l'équilibre qui existe entre les différents intermédiaires du « golden carrousel ». Une conversion complète et sélective des substrats envers l'un ou l'autre des chemins réactionnels de ces réarrangements n'a pour l'instant été obtenue que dans des cas très particuliers.

Gevorgyan et coll. ont notamment montré qu'il était possible de transformer un phosphate propargylique, qui porte un groupement aromatique en position propargylique, en

¹⁴¹ Cho, E. J.; Kim, M.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3074

¹⁴³ Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1465

naphthalène (Figure 2-26).¹⁴³ Très récemment, le même groupe a présenté une méthode de synthèse de diènes qui repose sur un réarrangement 3,3 de phosphates propargyliques suivie de la migration d'un halogène.¹⁴⁴

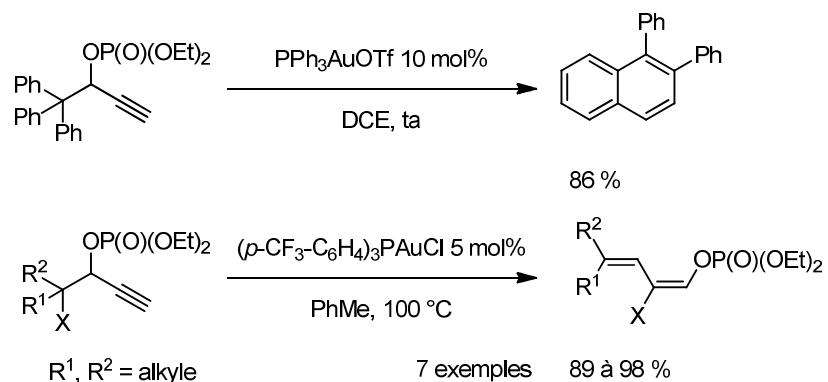


Figure 2-26 : Réarrangements sigmatropiques 3,3 de phosphates catalysés par l'or

2.3 Présentation des études de systèmes asymétriques

2.3.1 Présentation des études de réarrangements d'imides

Les équilibres entre les différentes espèces produites par les réarrangements d'esters propargyliques catalysés par l'or sont assurés par le fait que les deux atomes d'oxygène du groupement ester sont équivalents. Si l'on remplace les esters par des groupements imidates, par exemple, le système n'est plus symétrique. Formellement, l'atome d'oxygène du carbonyle est changé en atome d'azote. La réactivité de tels substrats en présence d'un catalyseur d'or diffère donc de celle des esters propargyliques. L'addition nucléophile sur l'alcyne activée peut toujours suivre deux modes différents : 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*. Les intermédiaires formés peuvent par la suite évoluer de manière différente. Ils peuvent, par exemple, subir directement une protodémétallation.

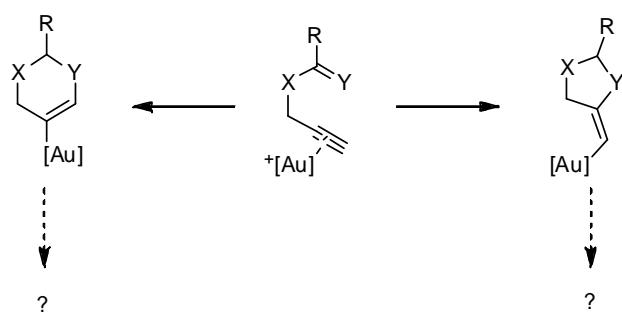


Figure 2-27 : Dissymétrisation du système

¹⁴⁴ Shiroodi, R. K.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 6928

C'est ce qu'ont montré les groupes de Hashmi et Shin en réalisant l'hydroamination des alcynes de trichloroacétimidates propargyliques et homopropargyliques en présence d'un catalyseur d'or(I).^{145,146} Cette réaction est analogue au réarrangement d'Overman développé en conditions thermiques ou de catalyse au palladium(II) quelques décennies plus tôt.¹⁴⁷ La triple liaison du substrat **2.39** activée par l'or(I), subit l'attaque nucléophile de l'atome d'azote du groupement imide. Cette cyclisation suit toujours un mode 5-*exo-dig* ou 6-*exo-dig*. La protodémétallation de l'intermédiaire obtenu permet la formation du produit cyclisé **2.40** (Figure 2-28). Lors de la cyclisation du substrat **2.39** Hashmi *et coll.* ont observé que le produit **2.40** était isomérisé en **2.41** dans les conditions de réaction. Ils ont montré que le ratio entre les deux produits variait en fonction du temps de réaction et de la quantité de catalyseur, acide de Lewis. L'équipe de Shin a, quant à elle, exploré l'étendue de cette réaction. La cyclisation de ces substrats ne nécessite toutefois pas toujours la présence de catalyseur métallique. Toutefois, cette réaction nécessite des conditions de réaction difficiles.

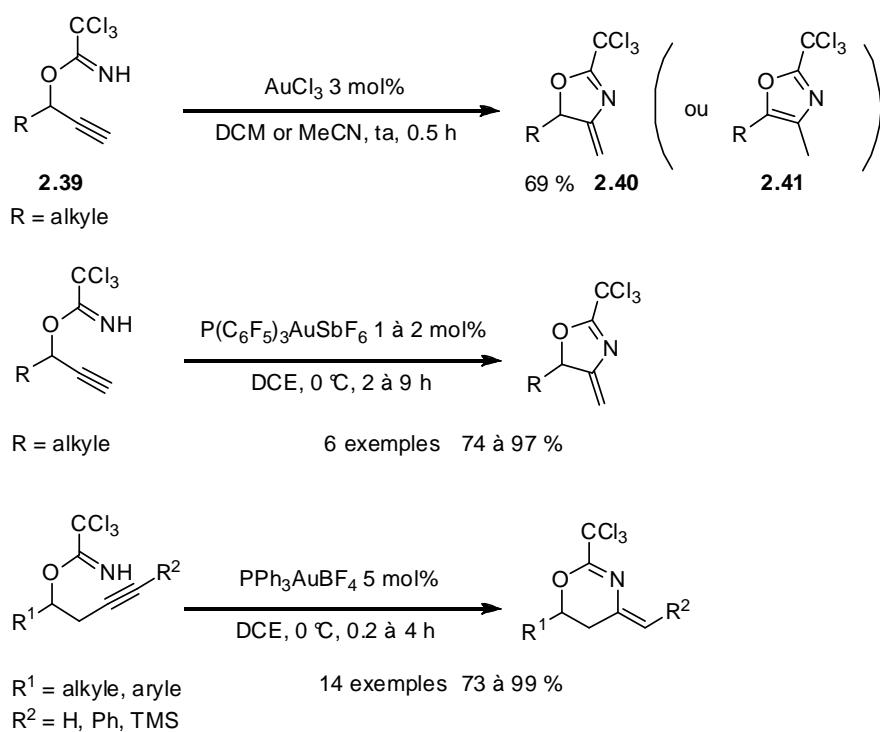


Figure 2-28 : Cyclisation de trichloroacétimidates propargyliques et homopropargyliques catalysée à l'or

Les cyclisations de type 6-*exo-dig* d'atomes d'azote sur un alcyne activé par l'or(I) ont été également étudiées par Zhang *et coll.* dans le cas de benzoxazoles homopropargyliques

¹⁴⁵ Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.

¹⁴⁶ Kang, J.-E.; Kim, H.-B.; Lee, J.-W.; Shin, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3537.

¹⁴⁷ Overman, L. E.; Tsuboi, S.; Angle, S. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2323.

2.42.¹⁴⁹ Une fois le substrat cyclisé, l'alcène présent dans la molécule permet l'ouverture du cycle formé. Le groupement benzoxazole a donc formellement subi une migration 1,3. La dimérisation de cet intermédiaire permet la formation de 1,5-octadiènes **2.43** (Figure 2-29).

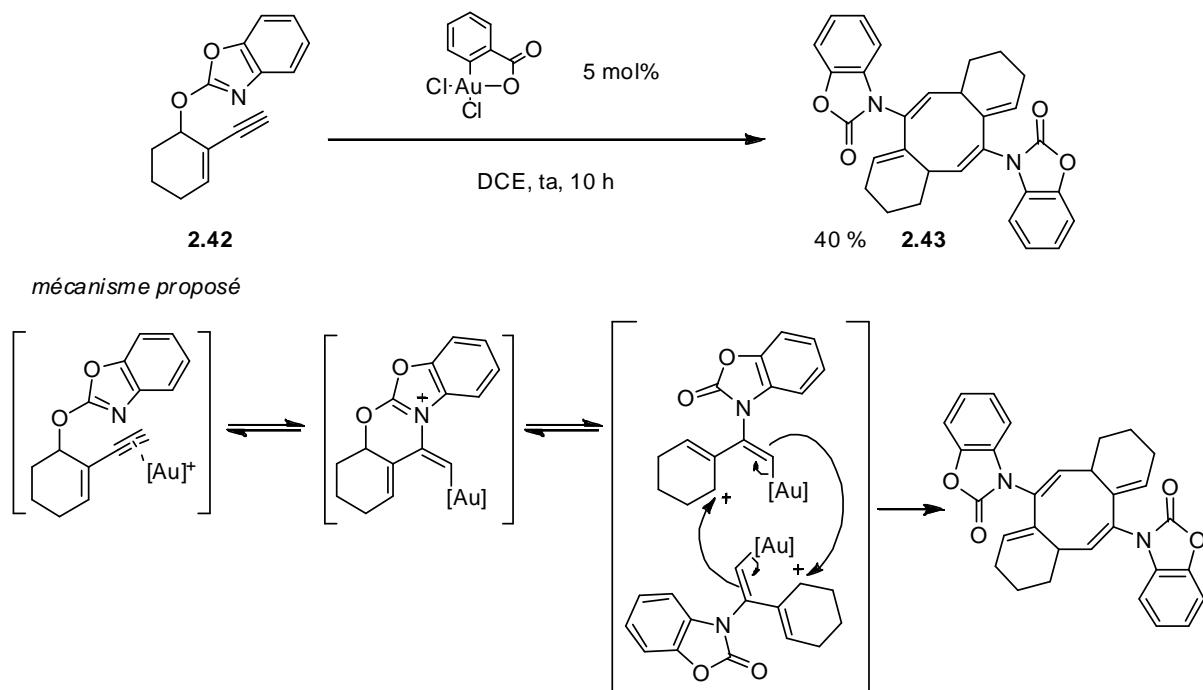


Figure 2-29 : Dimérisation de benzoxazoles homopropargyliques

L'étude des trichloroacétimides et des benzoxazoles propargyliques et homopropargyliques en présence de catalyseurs d'or montre que ces substrats ont une réactivité différente des esters propargyliques. Cela est notamment dû au fait que les groupements nucléophiles ne comportent pas deux atomes d'oxygène équivalents mais un atome d'azote et un atome d'oxygène. Tous les substrats ont cyclisé en *exo* sur l'alcyne activé par l'or. Seul l'exemple présenté par Zhang montre qu'il est possible de réaliser formellement une migration du groupement en cassant la liaison C-O du substrat. De plus, l'étude des imides propargyliques est limitée aux trichloroimides, relativement stables et faciles à synthétiser.

Les éthers propargyliques d'hydroxypyridines présentent les mêmes caractéristiques que les groupements imides et benzoxazoles : une liaison C-O et un atome d'azote nucléophile. Ils forment donc des substrats intéressants pour l'étude des réarrangements catalysés par l'or. Différents groupes ont étudié la réactivité de ces molécules.

¹⁴⁹ Huang, X. ; Zhang, L. J. *Organomet. Chem.* **2009**, 694, 520.

2.3.2 Présentation des shifts d'oxypyridines

Quand l'atome d'oxygène de l'hydroxypyridine porte un groupement allyle ou propargyle, plusieurs réarrangements sigmatropiques sont envisageables.

2.3.2.1 Etude de la migration 3,3 d'allyloxypyridines.

Le réarrangement sigmatropique 3,3 de 2-allyloxypyridines en *N*-allylpyridones a été mis en évidence par Moffett en 1963.¹⁵⁰ Malheureusement, son étude montre également que ce réarrangement entre en compétition avec le réarrangement de Claisen qui forme la 3-allylpyridone (Figure 2-30). La température élevée nécessaire à la réaction explique cette compétition.

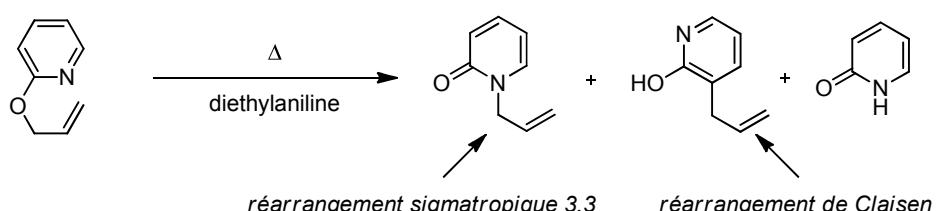


Figure 2-30 : Réarrangements des 2-allyloxypyridines

Afin d'obtenir sélectivement la *N*-allylpyridone, de nombreux groupes ont cherché à catalyser ce réarrangement sigmatropique afin de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3. Cette migration du groupement allyl de l'atome d'oxygène vers l'atome d'azote aromatique peut être catalysée par des acides de Lewis comme $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, des sels de platine (II)¹⁵¹ ou des catalyseurs de palladium(II) (Figure 2-31).^{152,153} Dans le cas de l'utilisation du palladium(II), la régiosélectivité du produit obtenu dépend directement du type de réarrangement mis en jeu. Yoshida *et coll.* ont montré que la réaction procède bien *via* un réarrangement 3,3 du motif oxypyridine.

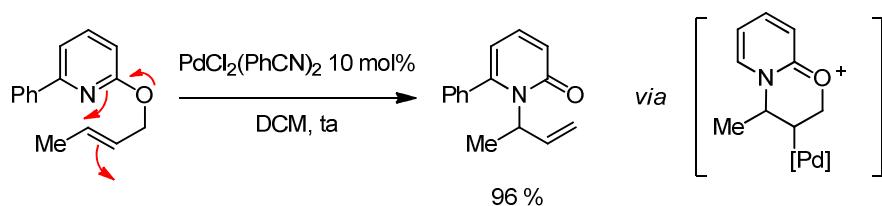


Figure 2-31 : Réarrangement 3,3 d'allyloxypyridine catalysé par le palladium(II)

¹⁵⁰ Moffett, R. B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2885.

¹⁵¹ Stewart, H. F.; Seibert, R. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4560; Balavoine, G.; Guibe, F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3949.

¹⁵² Reddy, A. C. S.; Narsaiah, B.; Venkataratnam, B. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2829.

¹⁵³ Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, I.-I. *Org. Lett.* 2003, 5, 2161.

Si le catalyseur de palladium(II) utilisé est chiral, la chiralité est transmise de manière satisfaisante aux produits qui sont donc obtenus avec un bon excès énantiomérique (Figure 2-32).¹⁵⁴

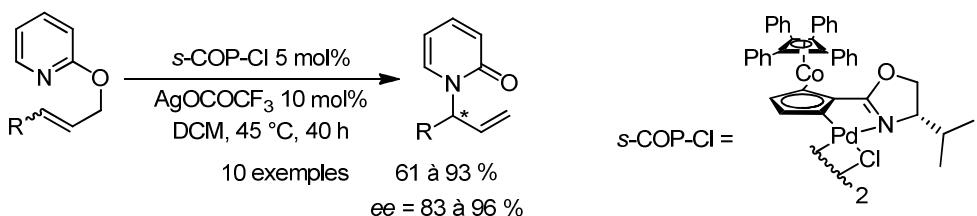


Figure 2-32 : réarrangement sigmatropique énantiomélectif

Ces études ont montré que le réarrangement sigmatropique 3,3 des 2-allyloxypyridines pouvait être effectué de manière efficace. A partir d'hydroxypyridines, il permet de former des pyridones *N* substituées qui sont plus stables thermodynamiquement.

2.3.2.2 Réarrangements de propynyloxypyridines

Il paraît donc raisonnable d'envisager que les 2-propynyloxypyridines pourraient subir le même type de réarrangement. Anderson *et coll.* se sont intéressés à la réactivité de ces substrats. Quand on chauffe une 2-propynyloxypyridine **2.44** sans solvant mais en présence de 0,5 à 2 équivalents d'iodure de lithium, on obtient la *N*-propargylpyridone **2.45** (Figure 2-33).¹⁵⁶ Il ne s'agit pas, dans ce cas, d'un réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat dont le produit serait une *N*-allénylpyridone. Selon Anderson, la réaction procède selon deux substitutions nucléophiles successives : celle de l'iodure sur le substrat est suivie de l'addition de l'atome d'azote de la pyridine sur le dérivé iodé formé.

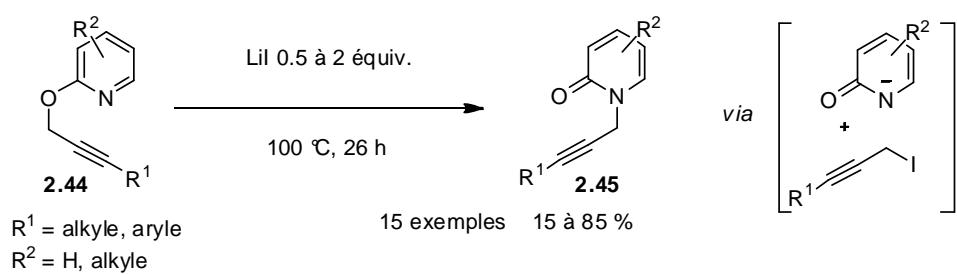


Figure 2-33 : réarrangement de 2-propynyloxypyridines

Si on change les conditions de réactions, il est possible de réaliser le réarrangement sigmatropique 3,3 désiré. Lorsque l'on chauffe une 2-propynyloxypyridine en présence d'un

¹⁵⁴ Rodrigues, A. ; Lee, E. E. ; Batey, R. A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 260.

¹⁵⁶ Tasker, S. Z.; Bosscher, M. A.; Shandro, C. A.; Lanni, E. L.; Ryu, K. A.; Snapper, G. S.; Utter, J. M.; Ellsworth, B. A.; Anderson, C. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8220.

catalyseur d'or(III) et de résine échangeuse d'ions, on forme le produit **2.46**.¹⁵⁸ Ce produit résulte d'une cascade de deux réactions. Le réarrangement sigmatropique 3,3 de la propynyloxypyridine est suivi de l'addition d'une molécule d'eau sur l'allène intermédiaire **2.47**. Une nouvelle fois, la régiosélectivité du produit obtenu prouve le passage par une sigmatropie 3,3.

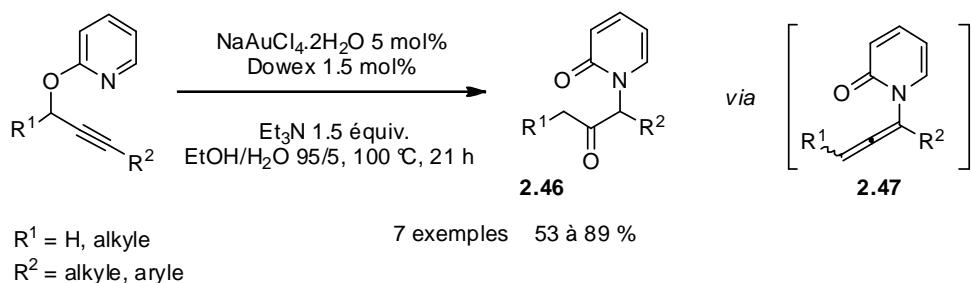


Figure 2-34 : Réarrangement sigmatropique 3,3 de propynyloxypyridines

Quand des substituants supplémentaires sont présents sur le noyau de pyridine ou que ce dernier est remplacé par un noyau de quinoléine, la réactivité ne change pas et les rendements en dérivé de pyridonylcétones obtenus sont aussi bons.

L'atome d'azote, nucléophile, attaque l'alcyne activé par le complexe d'or et permet la cyclisation de type *6-endo-dig*. La rupture de la liaison C-O permet la formation de l'allène intermédiaire **2.47**.

Ce mécanisme n'est pas le seul envisageable. L'atome d'azote peut s'additionner dans un mécanisme de cyclisation de type *5-exo-dig*. L'équipe d'Anderson met en évidence ce type de réactivité lorsque l'on fait réagir une 2-propynyloxypyridine en présence d'iodure de lithium (Figure 2-35).¹⁵⁹ L'alcyne réagit pour former un intermédiaire iodonium électrophile qui peut subir une addition de l'atome d'azote aromatique selon un mécanisme de cyclisation *5-exo-dig*. L'hydrolyse de ce produit lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice permet d'obtenir les alkénylpyridones de type **2.48**.

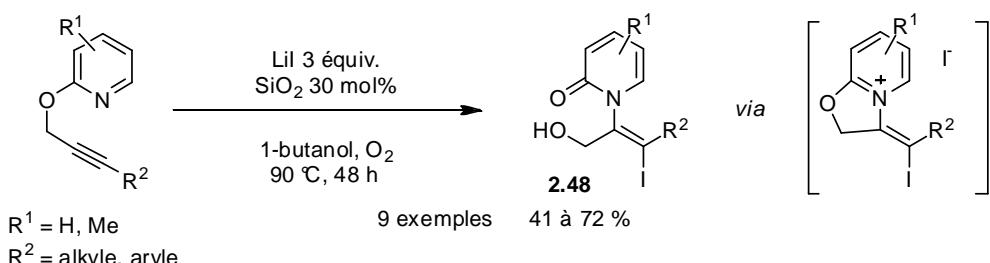


Figure 2-35 : Cyclisation de type 5-exo-dig des propynyloxypyridines

¹⁵⁸ Romero, N. A.; Klepser, B. M.; Anderson, C. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 874.

¹⁵⁹ Tasker, S. Z.; Brandsen, B. M.; Ryu, K. A.; Snapper, G. S.; Staples, R. J.; DeKock, R. L.; Anderson, C. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6224.

Lendel *et coll.* ont utilisé le même principe de réaction pour réaliser la cyclisation de propynyoxyquinolines.¹⁶⁰ En milieu basique, la triple liaison s'additionne sur le dibrome. La cyclisation de type 5-*exo-dig* permet d'obtenir le sel de quinolinium désiré.

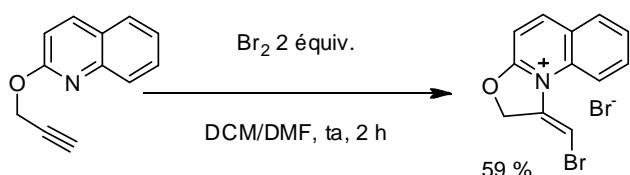


Figure 2-36 : halocyclisation de propynyoxyquinoléine

Les études menées par les équipes d'Anderson et de Lendel montrent que les 2-propynyoxyypyridines peuvent présenter différentes réactivités en fonction des conditions dans lesquelles elles sont placées. Cependant, la plupart de ces réactions nécessitent un chauffage prolongé à haute température et l'utilisation d'additifs tels que la silice ou les résines échangeuses d'ions et les réactions sont limitées aux substrats qui portent au plus un substituant en position propargylique.

2.3.3 Présentation des réarrangements de Claisen des propynyoxyypyridines

Nous avons vu dans la partie précédente que le groupement qui substitue l'atome d'oxygène porté par le noyau aromatique pouvait réagir avec l'atome d'azote de la pyridine car ce dernier est situé en position *ortho*. Un groupement allyle ou propargyle porté par cet atome d'oxygène peut également réagir selon un réarrangement de type Claisen avec le noyau aromatique. Ce réarrangement a également été mis en évidence sur des noyaux pyridines pour la première fois par Moffett en 1963 en même temps que le réarrangement sigmatropique présenté auparavant.¹⁶¹ A cette époque, il ne décrit que le réarrangement de la 2-allyloxyypyridine en 3-allyl-2-pyridone en conditions termiques (Figure 2-37). Ces conditions dégradent majoritairement le substrat mais fournissent 25 % de produit du réarrangement de Claisen, la 3-allyl-2-pyridone.

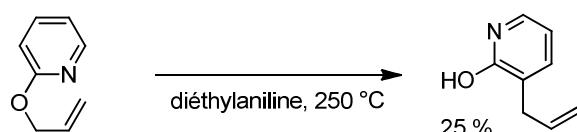


Figure 2-37 : Réarrangement de Claisen d'allyloxyypyridine

¹⁶⁰ Onysko, M. Y.; Lendel, V. G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2007**, 43, 1020.

¹⁶¹ Moffett, R. B. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2885.

Par la suite, plusieurs groupes se sont intéressés au réarrangement de Claisen de propynyloxypyridines afin de synthétiser en peu d'étapes des dérivés de pyranopyridines. En reprenant les conditions de Moffett, Muller *et coll.* a montré que ce réarrangement permettait la synthèse de propynyloxyquinoléines.¹⁶² Le réarrangement de Claisen de ces substrats forme l'allène qui cyclise de manière intramoléculaire pour former une pyranopyridine (Figure 2-38, entrée 1). Bruhn *et coll.* ont, quant à eux, réalisé le réarrangement de Claisen dans le diméthyl formamide à 200 °C (entrée 2) .¹⁶³ Stemp *et coll.* ont cherché à définir des conditions plus douces pour ce réarrangement.¹⁶⁴ Ils ont également étudié l'influence de la position de l'atome d'azote sur la réaction.

Ils montrent que la 4-propynyloxypyridine subit un réarrangement de Claisen lorsqu'elle est chauffée au reflux du 1,2-dichlorobenzene pendant 1h (entrée 3). Dans le cas de la 3-propynyloxypyridine, le réarrangement a lieu très majoritairement en position *ortho* de l'atome d'azote du cycle aromatique. Une fonctionnalisation préalable de cette position permet la cyclisation en position *para* de l'atome d'azote (entrée 4).

Cette étude ne porte pas sur le réarrangement des 2-propynyloxypyridines car l'équipe n'a pas réussi à synthétiser les produits.

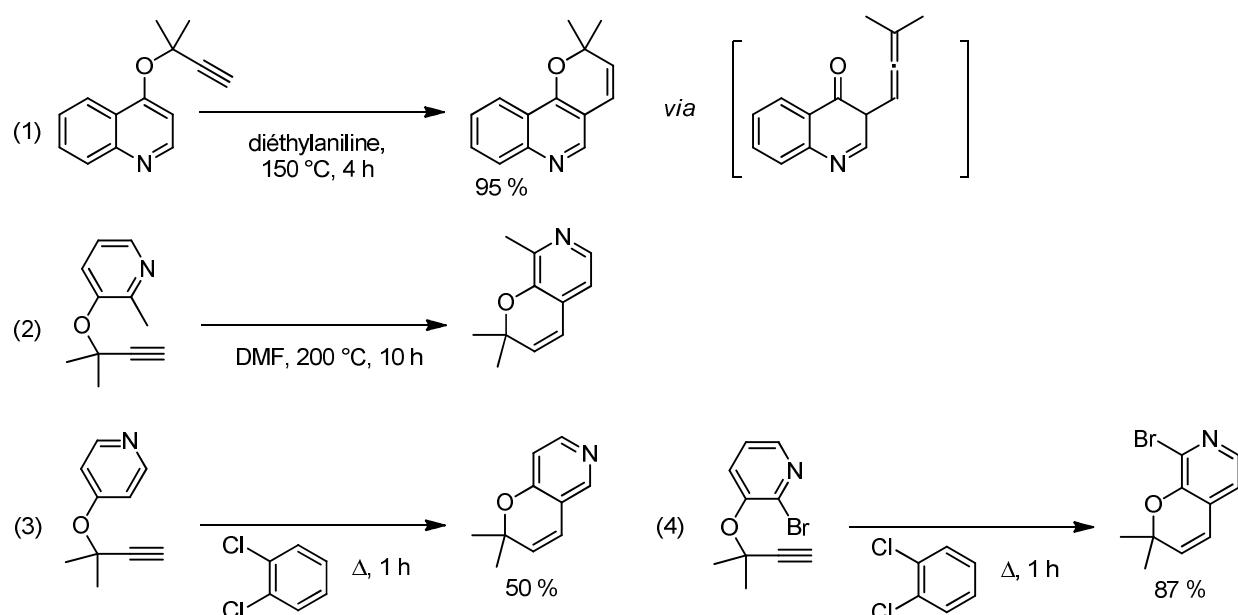


Figure 2-38 : Réarrangements de Claisen de propynyloxypyridines

Wang et son équipe ont appliqué ce réarrangement à la synthèse de petites molécules analogues à un inhibiteur du facteur qui induit l'hypoxie.¹⁶⁵ Leur étude élargit le spectre des substrats tolérés par cette réaction, notamment en ce qui concerne la substitution du noyau

¹⁶² Reisch, J. ; Salehi-Artimani, R. A.; Bathe, A.; Müller, M. *Monatshefte für Chemie*, **1987**, 119, 781.

¹⁶³ Bruhn, J. *Helvetica, Chim. Acta*. **1978**, 61, 2542.

¹⁶⁴ Evans, J. M. ; Stemp, G. *Synth. Comm.*, **1988**, 18, 1111.

¹⁶⁵ Mooring, S. R. ; Jin, H. ; Devi, N. S. ; Jabbar, A. A. ; Kaluz, S. ; Liu, Y. ; Van Meir, E. G. ; Wang, B. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 8471.

aromatique de la pyridine. Pour cela, ils irradiient leurs substrats aux micro-ondes, changent le solvant et ajoutent parfois du chlorure de cuivre (Figure 2-39). Le réarrangement de Claisen de ce substrat dans les conditions de Stemp permet de former la pyranopyridine correspondante. L'équipe ne rapporte pas de rendement pour cette réaction. Cette étude rapporte ainsi le seul exemple connu de réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines connu avant le début de notre étude.

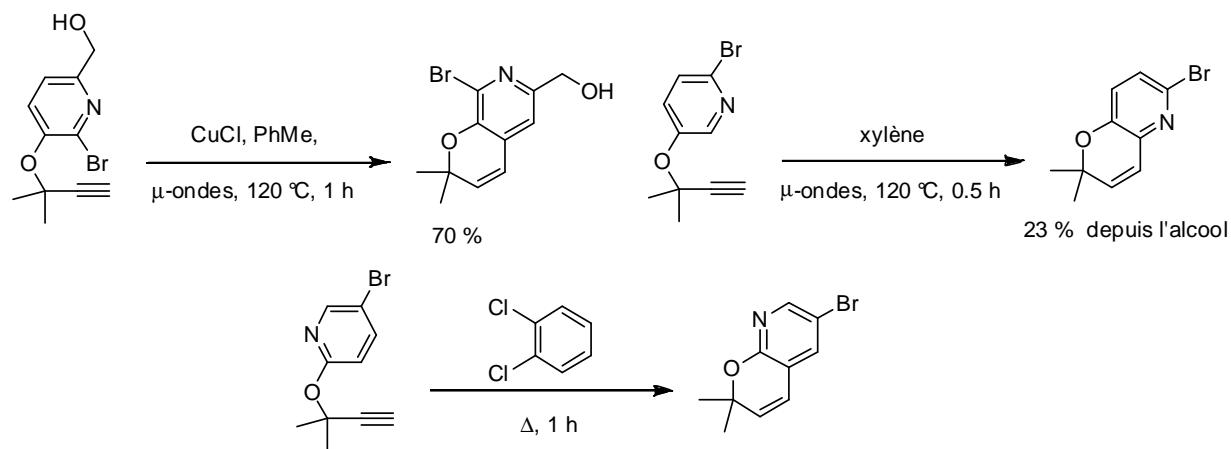


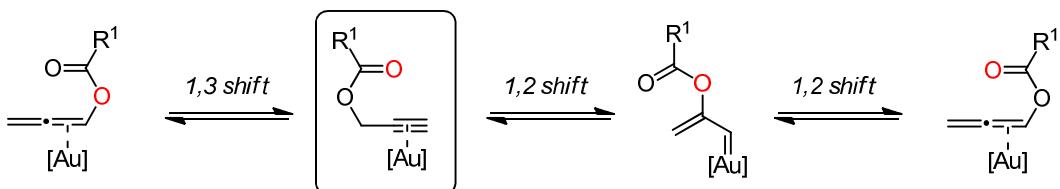
Figure 2-39 : Autres réarrangements de Claisen de propynyloxypyridines

2.4 Objectifs de notre étude

2.4.1 Tout commence par une analogie...

Nous avons choisi d'utiliser les connaissances de ces réarrangements d'esters propargyliques catalysés par les métaux électrophiles afin de les étendre à des analogues azotés. La dissymétrisation des substrats par l'introduction d'un atome d'azote peut alors induire de la complexité au système. Comme les deux hétéroatomes ne sont plus équivalents, les intermédiaires réactionnels qui peuvent être formés sont plus nombreux. En effet, un unique allène intermédiaire pouvait être obtenu dans le cas des réarrangements d'esters propargyliques. Cette particularité permet l'existence du « golden carrousel » car elle boucle le mécanisme des réarrangements. Au contraire, si l'on considère que les imidates propargyliques peuvent être soumis aux mêmes réarrangements, deux allènes **2.49** et **2.50** peuvent être formés (Figure 2-40).

le "golden carrousel" des acétates propargyliques: littérature



dissymétrisation des substrats: notre étude

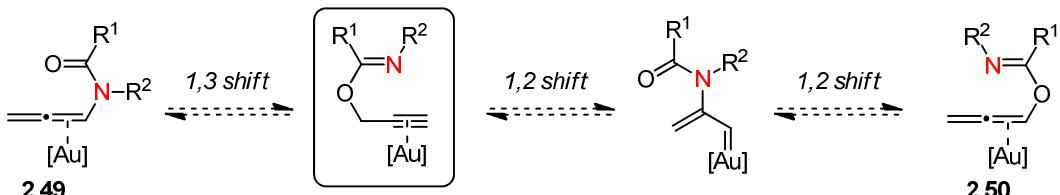


Figure 2-40 : Intermédiaires réactionnels des réarrangements

Dans ce contexte, il est important de noter que si l'amide allénique **2.49** et l'imidate allénique **2.50**, peuvent potentiellement être tous deux synthétisés, ils ne sont pas interchangeables.

A part dans le cas des trichloroimides, la synthèse des imidates propargyliques est délicate et les substrats ne sont pas très stables.¹⁶⁶ Nous avons donc centré notre étude sur les 2-propynyloxyypyridines dans le but de savoir s'ils présentaient une réactivité comparable aux esters propargyliques correspondants.

2.4.2 Préparation des substrats

Les 2-propynyloxy-6-fluoropyridines **2.51** présentent les critères que nous recherchons pour notre étude et sont très accessibles et stables. Ils peuvent être obtenus facilement par substitution nucléophile aromatique sur la 2,6-fluoropyridine (Figure 2-41).¹⁶⁷

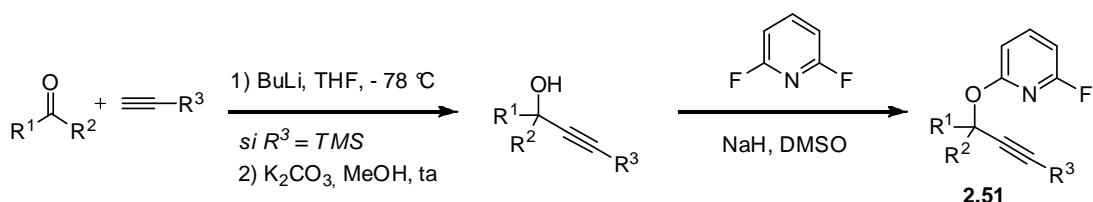


Figure 2-41 : Synthèse des 2-propynyloxy-6-fluoropyridines

¹⁶⁶ Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.

¹⁶⁷ Surprisingly, ethanol appears to be the only alcohol previously made to react with 2,6-difluoropyridine: a) Reiffenrath, V.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1386. b) Schlosser, M.; Rausis, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1240.

Les alcools propargyliques nucléophiles sont obtenus par addition de l'alcynure de lithium sur la cétone correspondante et déprotection d'un éventuel groupement triméthylsilane pour obtenir des alcynes terminaux. Ces groupements ont notamment été utilisés en chimie radicalaire.¹⁶⁸

2.5 Etude du réarrangement 1,2 des 2-propynyloxypyridines

2.5.1 Est-il possible d'obtenir l'intermédiaire carbénique ?

2.5.1.1 Piégeage de l'intermédiaire carbénique

Suite aux études de Lendel¹⁶⁰, nous savions que l'addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine pouvait cycliser en mode *5-exo-dig* sur une triple liaison activée par un électrophile. De plus, Anderson a montré qu'il était possible de former une pyridone par réarrangement 1,2 formel d'une 2-propynyloxypyridine en présence d'iodure de lithium.¹⁵⁷ Ces observations initiales laissent penser qu'une migration 1,2 du groupement hydroxypyridine est envisageable. Nous avons donc étudié la possibilité d'une telle migration catalysée par un complexe électrophile d'or. Ce réarrangement, analogue à celui présenté dans le cas des esters propargyliques, devrait aboutir à la formation d'un carbène d'or vinylique **2.52** (Figure 2-42), intermédiaire dont l'évolution dépend des espèces présentes dans le milieu.

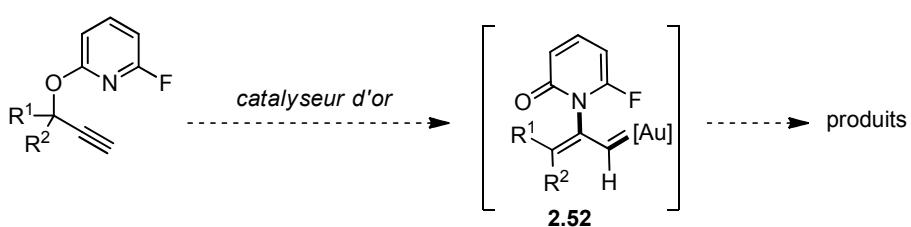


Figure 2-42 : Migration 1,2 du groupement hydroxypyridine envisageable

Afin de prouver qu'un tel réarrangement était possible, nous avons donc essayé de piéger cet intermédiaire à l'aide de *N*-oxyde de pyridine.

Le *N*-oxyde de pyridine a prouvé sa capacité oxydante dans des conditions de catalyse électrophile (voir chapitre 3). Nous avons donc essayé de mettre en évidence la formation du carbène **2.54** en oxydant cet intermédiaire à l'aide de *N*-oxyde de pyridine présent en excès dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, le substrat **2.53** est converti proprement en aldéhyde **2.55**. Cet aldéhyde correspond au produit attendu lors du piégeage

¹⁶⁸ Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898; b) Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5676; c) Debien, L.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3808.

du carbène d'or **2.54** par un oxydant. Il a pu être isolé avec un rendement de 47 % (**Figure 2-43**). Ce résultat suggère que notre hypothèse originale était correcte et que le carbène **2.54** est bien formé dans ces conditions de réaction. Ainsi, ce résultat montre que la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine peut être catalysée par un complexe d'or(III). Afin de vérifier que la réaction de formation de l'aldéhyde **2.55** passait bien par un carbène d'or, nous avons fait réagir le substrat en présence d'autres agents de piégeage de carbènes.

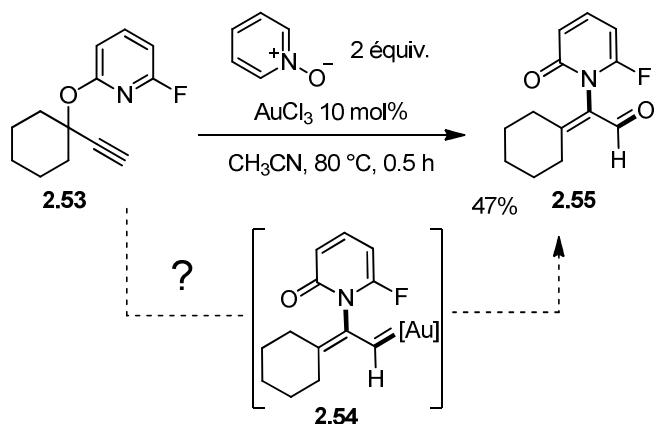
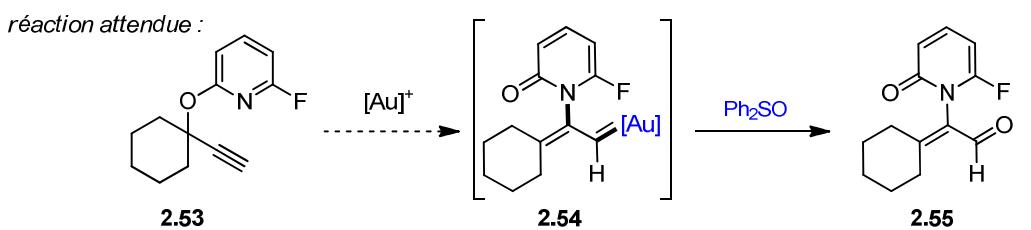


Figure 2-43 : Réaction avec le N-oxyde de pyridine et premiers indices de la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine

Comme nous l'avons présenté auparavant, Toste *et coll.* ont montré que, en présence de sulfoxyde de diphenyle, un intermédiaire de type carbène d'or réagit rapidement pour former le carbonyle correspondant.¹⁶⁹ Nous avons donc fait réagir le substrat modèle **2.53** en présence d'un catalyseur d'or(I) dans le chloroforme avec deux équivalents de sulfoxyde de diphenyle (**Figure 2-44**). Ces conditions réactionnelles ne nous ont pas permis d'obtenir l'aldéhyde **2.55**. Dans ces conditions, le substrat se convertit lentement en allène **2.56** et aucune trace de l'aldéhyde **2.55** n'est observée. Si l'on change le catalyseur de la réaction pour AuCl_3 , dans l'acetonitrile au reflux, tout le substrat se dégrade en deux heures de réaction. La formation du carbène **2.54** intermédiaire d'une migration 1,2 du noyau hydroxypyridine ne peut donc pas être mise en évidence dans ces conditions.

¹⁶⁹ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260.



résultats obtenus :

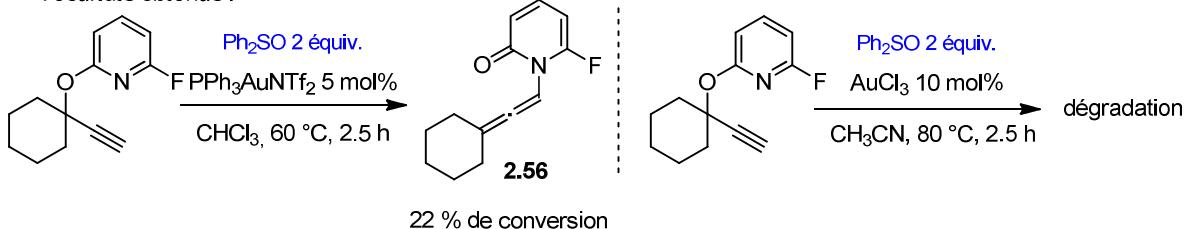


Figure 2-44 : Piégeage d'un carbène d'or éventuel par le sulfoxyde de diphenyle

Une autre méthode efficace pour montrer la présence d'un carbène consiste à piéger cette espèce par une oléfine présente dans le milieu réactionnel afin de former le dérivé de cyclopropane correspondant (Figure 2-45).

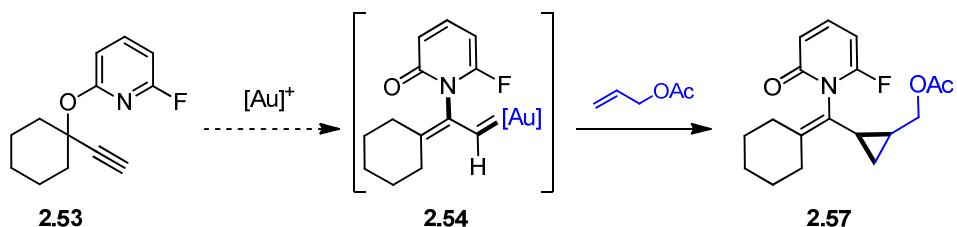


Figure 2-45 : Piégeage d'un carbène d'or par une oléfine

Quand on fait réagir le substrat **2.53** avec 5 mol% de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ au reflux du chloroforme en présence d'un excès d'acétate d'allyle, le substrat se convertit une nouvelle fois lentement en allène **2.56**. Au bout de 18 heures de réaction, tout le substrat est transformé en allène. La formation du cyclopropane **2.57**, qui résulterait du piégeage du carbène **2.54** par l'acétate d'allyle n'est pas observé (Figure 2-46).

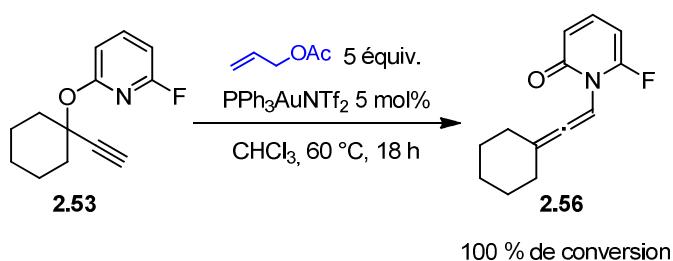


Figure 2-46 : Présentation des essais de piégeage du carbène intermédiaire

Cet allène ne provient pas de la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine que nous souhaitions effectuer mais d'une migration 1,3 de ce même groupement (Figure 2-47). Dans les différentes conditions de réaction, cette réaction est lente et sélective.

Ce résultat montre qu'un réarrangement sigmatropique 3,3 de 2-propynyloxypyridines analogue à celui que l'on retrouve chez les esters propargyliques est réalisable. L'allène formé est en équilibre avec le substrat de départ dans le milieu réactionnel. En l'absence de nucléophile adapté à un piégeage de l'une ou l'autre de ces espèces, la formation de l'allène **2.56** est favorisée. Ce dernier doit donc être plus stable thermodynamiquement que la propynyloxypyridine correspondante.

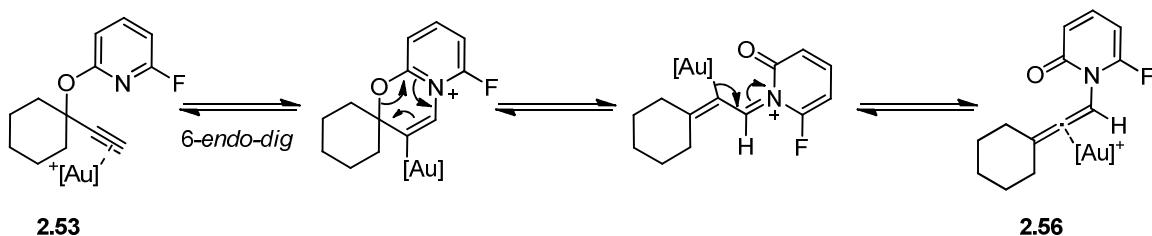


Figure 2-47 : Mécanisme probable de formation de l'allène **2.56**

A partir de ces observations, il n'est pas possible de conclure quant à la formation d'un éventuel carbène d'or par réarrangement 1,2 du groupement hydroxypyridine du substrat de départ. Aucun essai de piégeage d'un tel intermédiaire n'a été fructueux. Nous n'avons donc obtenu aucune preuve de la formation de cet intermédiaire. Il semble que la formation de l'aldéhyde **2.55** en présence de *N*-oxyde de pyridine suive un mécanisme réactionnel différent (Figure 2-48).

2.5.1.2 Formation de l'aldéhyde – mécanisme possible

Afin d'expliquer la formation de l'aldéhyde **2.55** dans ces conditions de réaction, il semble probable que l'alcyne activé par l'or(III) subisse une addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine (Figure 2-48). Cette cyclisation de type 5-exo-dig permet de former un intermédiaire de type vinyl or **2.58**. Le *N*-oxyde de pyridine, nucléophile qui peut s'additionner sur l'intermédiaire **2.58**. Cette addition serait suivie d'une fragmentation de la liaison C-O du noyau pyridine, ce qui permettrait de former l'aldéhyde **2.55**, une molécule de pyridine et de régénérer le catalyseur.

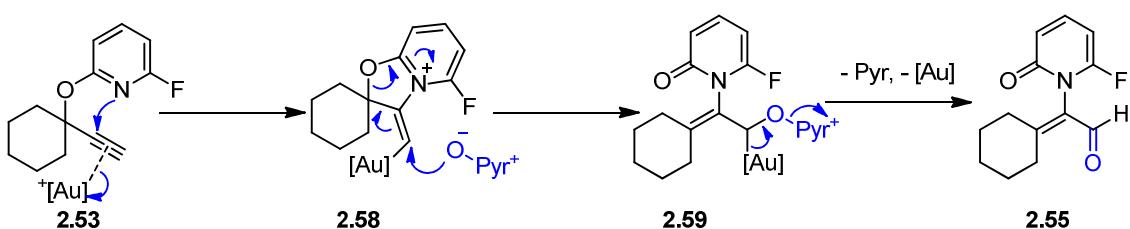
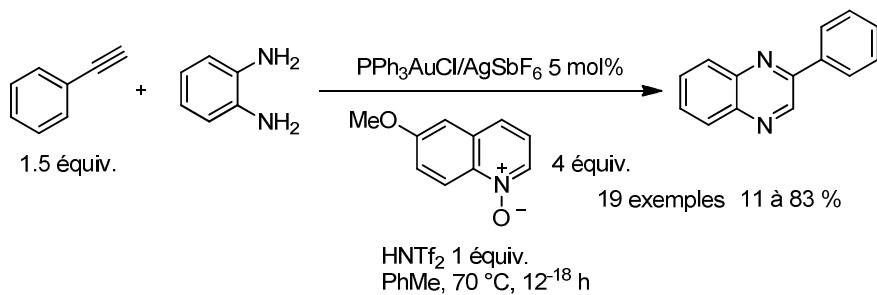


Figure 2-48 : mécanisme de formation des aldéhydes

Ce mécanisme réactionnel proposé est en accord avec les résultats expérimentaux observés. En d'autres mots, il justifie la formation de l'aldéhyde en présence du *N*-oxyde de pyridine sans contredire les résultats obtenus en présence de sulfoxyde de diphenyle. En effet, le *N*-

oxyde de pyridine peut réagir comme nucléophile sur l'intermédiaire vinyl or. La rupture de la liaison C-O du substrat de départ n'intervient donc qu'après l'addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine sur l'intermédiaire cyclisé pour la formation de l'intermédiaire **2.59**. Le passage par un carbène d'or n'est donc pas requis pour la synthèse de l'aldéhyde **2.55**. Lorsque le nucléophile utilisé est le sulfoxyde de diphenyle ou une oléfine, l'intermédiaire **2.58** est certainement également formé de manière réversible. Toutefois, les agents de piégeage sont de moins bons nucléophiles que le *N*-oxyde de pyridine. Ils ne s'additionnent pas sur l'intermédiaire **2.58** et l'allène **2.56** est formé préférentiellement de manière irréversible.

Un mécanisme similaire a été récemment proposé par Hashmi pour une réaction d'oxydation de phénylacéténies par des *N*-oxydes de pyridine en présence de catalyseurs d'or(I).¹⁷⁰ Une double oxydation de la triple liaison permet de former des dicétones sur lesquelles se condense le 1,2-diaminobenzène. En présence de sulfoxyde de diphenyle ou d'oléfine en excès dans le milieu réactionnel, ils n'observent pas les produits classiques de piégeage d'un carbène intermédiaire : l'aldéhyde. Ces observations appuient un mécanisme alternatif au passage par un α -oxocarbène d'or, analogue à celui que nous avons proposé pour notre transformation.



mécanisme proposé :

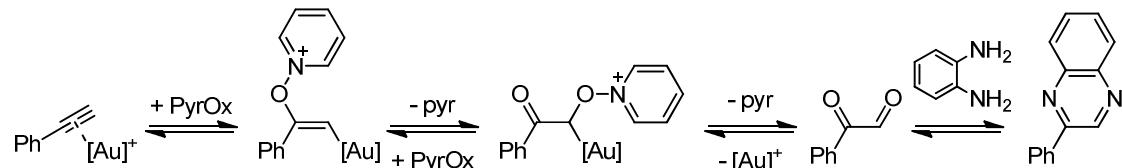


Figure 2-49 : Synthèse de quinoxalines par oxydation du phénylacétène sans passage par un carbène d'or

2.5.2 Jusqu'où peut aller cette réaction ?

Afin de connaître l'étendue de la réaction, différents propynyloxypyridines ont été soumises aux mêmes conditions de catalyse (Figure 2-50). Quand le substrat porte deux groupements alkyles en position propargylique, la réaction est rapide et de bons rendements sont obtenus (entrées 1, 3 et 4). Lorsque ces deux groupements sont différents, La réaction n'est pas stéréosélective (entrée 1). Dans le cas du substrat **2.60**, un mélange 1 : 1,4 des isomères Z et

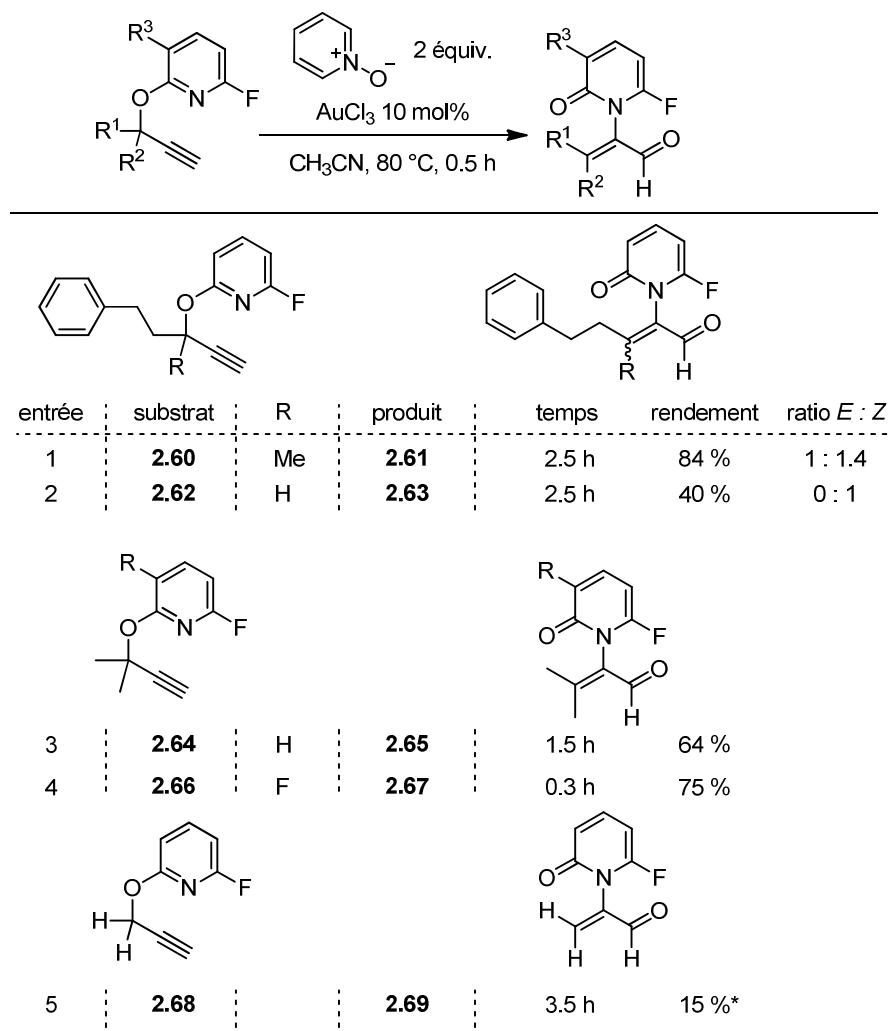
¹⁷⁰ Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6573.

E est obtenu. La réaction est également efficace si le substrat ne porte qu'un unique groupement en position propargylique (entrée 2).

Lorsque l'on réalise la réaction dans un tube RMN en utilisant de l'acétonitrile deutéré comme solvant, on peut suivre la réaction par RMN du proton. La conversion du substrat en aldéhyde est très propre, c'est le seul produit formé. De plus, peu de dégradation est observée dans le milieu réactionnel. Malgré le fait que la réaction soit propre, les aldéhydes sont isolés avec un rendement modeste.

En général, les aldéhydes préparés dans le cadre de cette étude sont peu stables en présence d'air et de lumière.

Lorsque le substrat ne porte aucun groupement en position propargylique, il est beaucoup moins réactif (entrée 5). Après 3,5 heures de réaction et 15 % de conversion du substrat, la réaction semble stoppée. Substrat et produit se dégradent ensuite lentement dans le milieu réactionnel. Enfin, un noyau 3-6-difluoropyridine sur le substrat **2.66** permet également la synthèse de l'aldéhyde **2.67** correspondant.



* taux de conversion

Figure 2-50 : Synthèse d'aldéhydes catalysée par l'or(III)

Il est intéressant de noter que lorsque l'alcyne n'est pas terminal, nous n'observons pas la formation de la cétone désirée. La réaction fournit l'allène issu d'un réarrangement sigmatropique 3,3 (Figure 2-51). Cette observation est cohérente avec la réactivité connue des esters propargyliques non terminaux. En effet, ces espèces sont des candidats privilégiés pour les réarrangements sigmatropiques 3,3. Il est également possible que l'encombrement stérique d'un intermédiaire cyclique empêche l'addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine. Une partie des espèces présentes dans le milieu se dégrade pendant la réaction. Cela est certainement dû au chauffage prolongé au reflux de l'acétonitrile. De plus, le substrat **2.70** ne se convertit pas entièrement en allène. Au bout de 48 heures de réaction, seuls 60 % du substrat **2.70** sont transformés en allène **2.71**. Il est possible que l'équilibre thermodynamique entre l'alcyne et l'allène soit atteint.

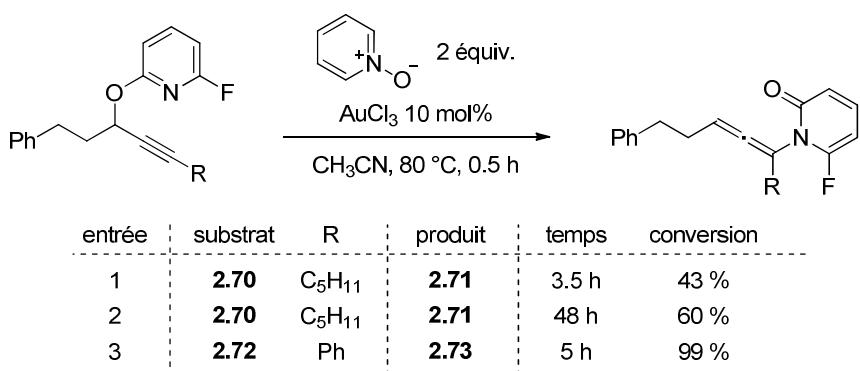


Figure 2-51 : Application des conditions aux alcynes non terminaux

2.5.3 Fonctionnalisation des aldéhydes

Afin de résoudre le problème de stabilité des aldéhydes, nous avons essayé les condenser avec l'aniline. Quand on chauffe ces aldéhydes au reflux de l'acétonitrile en présence d'un excès d'aniline, les dérivés de benzodiazolones **2.74** et **2.75** sont formés lentement. Ces produits résultent de la condensation de l'aniline sur les aldéhydes **2.65** et **2.67** et la substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor par les énamines résultantes (Figure 2-52).

Pour réaliser cette réaction, il est nécessaire d'isoler les aldéhydes **2.65** et **2.67**, produits des réactions de catalyse, avant de les mettre en réaction en présence d'aniline. Il n'est pas possible de combiner la réaction de catalyse à l'or(III) et la condensation de l'aniline dans le même milieu réactionnel. Lorsque l'on ajoute deux équivalents d'aniline aux conditions de catalyse, le produit de condensation n'est pas observé. De même, si l'on ajoute l'aniline dans le milieu réactionnel à la fin de la catalyse, l'aldéhyde **2.65** se dégrade avant que le produit **2.74** ne soit formé.

Une fois l'aldéhyde isolé, sa réaction avec l'aniline dans l'acétonitrile nécessite des conditions réactionnelles assez drastiques qui expliquent les faibles rendements obtenus pour cette étape de condensation de l'aniline.

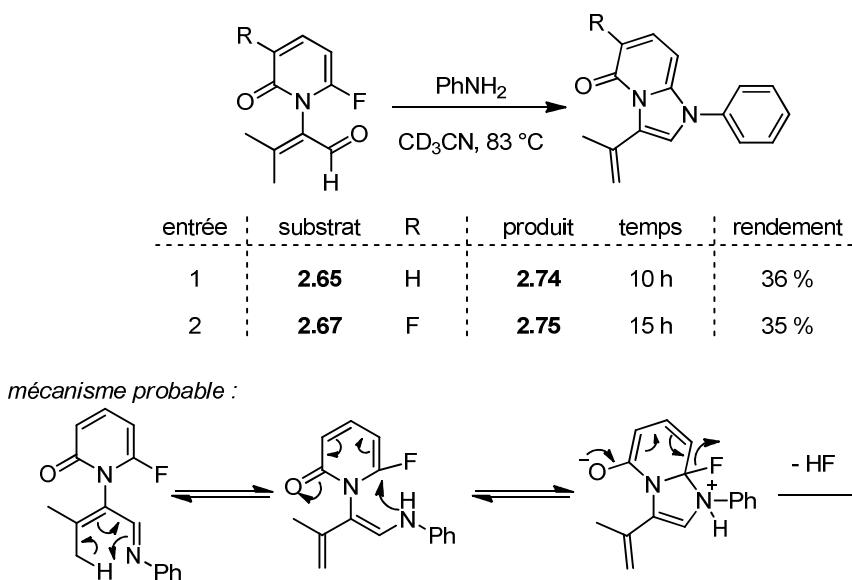


Figure 2-52 : Condensation de l'aniline sur l'aldéhyde

Nous avons donc montré que les 2-propynyloxypyridines sont oxydées par le *N*-oxyde de pyridine en présence d'un catalyseur d'or(III). Au cours de cette réaction, le substrat subit formellement un réarrangement 1,2 du noyau hydroxypyridine. Toutefois, la réaction procède selon un mécanisme différent de celui que nous aurions proposé au début de notre étude. La réaction ne forme pas d'intermédiaire carbénique.

Ces aldéhydes peuvent ensuite cycliser avec une aniline pour former des benzodiazolones.

2.6 Etude de la réaction des 2-propynyloxypyridines avec l'aniline

2.6.1 Observations préliminaires

Nous avons ensuite essayé de piéger l'intermédiaire formé par la cyclisation 5-*exo-dig* de l'atome d'azote du noyau pyridine sur l'alcyne activé par l'or **2.58** par un autre nucléophile que l'oxyde de pyridine. Nous avons tout d'abord choisi d'utiliser une aniline.

Lorsque nous avons fait réagir le substrat modèle **2.53** avec 2 équivalents d'aniline dans le chloroforme en présence de 5 mol% de catalyseur d'or(I) XPhosAu(MeCN)SbF₆, nous avons observé la conversion rapide du substrat en un unique produit **2.76** (Figure 2-53). Ce produit ne correspond pas au produit attendu qui devait être formé par addition de l'aniline sur le carbone 1 de **2.58** (entrée 1). De façon intéressante, l'aniline s'additionne au pied de l'iminium du noyau pyridine, sur le carbone 2 (entrée 2).

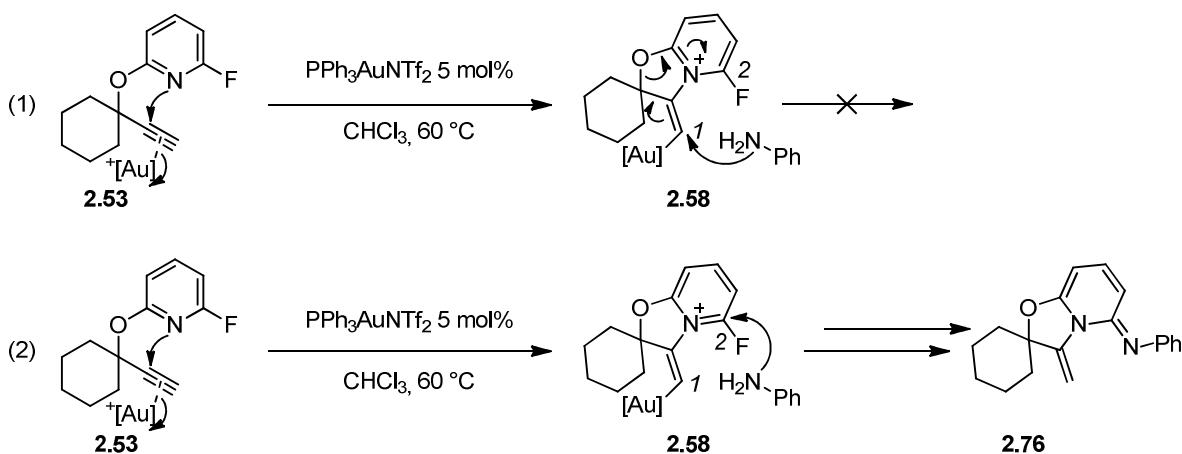


Figure 2-53 : Produit de réaction de l'aniline sur la 2-propynyloxypyridine

La présence de l'atome de fluor dans le substrat modèle que nous avons choisi permet l'addition de l'aniline sur cette position. D'une part, il augmente l'électrophilie de l'atome de carbone qui le porte. D'autre part, il forme un bon groupe partant. Son élimination permet la formation de la pyridimine **2.76** avec un très bon rendement de 75 %.

D'un point de vue mécanistique sur un substrat plus général, l'alcyne est tout d'abord activé par le catalyseur d'or pour former le complexe **2.77**. L'atome d'azote du noyau aromatique cyclise en mode *5-exo-dig* sur la triple liaison pour former l'iminium intermédiaire **2.78**. L'attaque de l'aniline nucléophile sur la position la plus électrophile de l'intermédiaire **2.78**, au pied de l'atome de fluor fournit l'intermédiaire **2.79**. La donation d'une partie de la densité électronique portée par le doublet non liant de l'atome d'azote permet l'élimination de cet atome de fluor et la formation d'un noyau pyridinium **2.80**. L'isomérisation de cet intermédiaire en pyridimine **2.81** et la protodémétallation aboutissent au produit observé, la pyridinimine **2.82**.

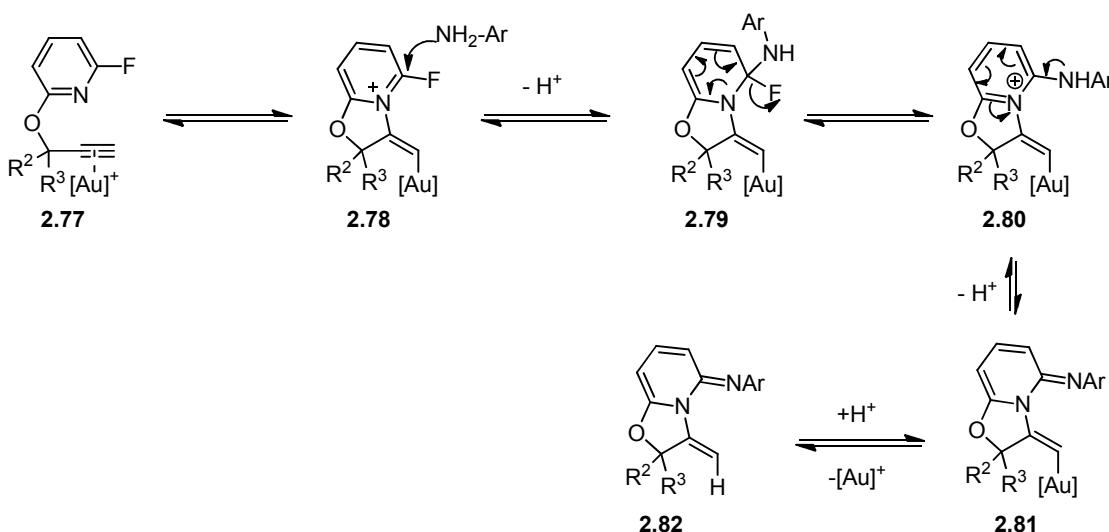


Figure 2-54 : Mécanisme de formation des pyridimines par catalyse à l'or

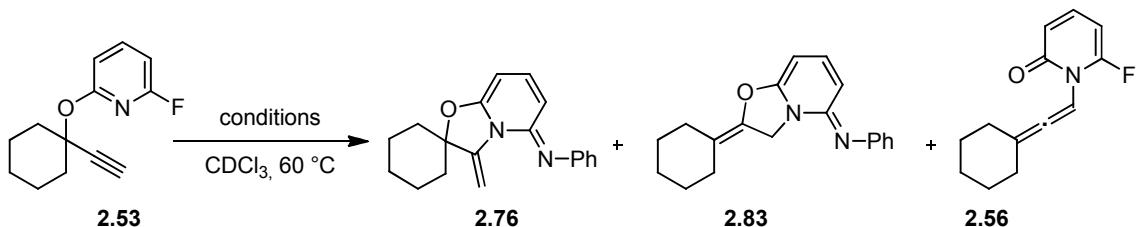
Malgré le très bon rendement obtenu lors de la première réaction que nous avons menée, nous avons essayé différentes conditions réactionnelles afin notamment d'évaluer l'influence du solvant, de la température et de la nature du catalyseur sur le rendement et la sélectivité de la réaction.

2.6.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons fait varier les différents paramètres de la réaction afin de trouver les meilleures conditions possibles pour la formation sélective des pyridimines **2.82** avec un bon rendement.

- Influence de la quantité de nucléophile :

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'influence de la quantité d'aniline sur la réaction. Au départ, nous avions utilisé 2,1 équivalents d'aniline nucléophile. Si le mécanisme que nous avons proposé pour la réaction est correct, un seul équivalent est nécessaire à la réaction. Le deuxième équivalent d'aniline devrait jouer le rôle de base afin de neutraliser l'équivalent de fluorure d'hydrogène qui est formé au cours de la réaction. Nous avons donc cherché à remplacer le deuxième équivalent d'aniline par une base inorganique (Figure 2-55). Lorsque l'on utilise 1,1 équivalent d'aniline et la même quantité de carbonate de sodium, la réaction est aussi efficace et significativement accélérée (entrée 2). Cette observation n'est toutefois valable que dans le cas où l'on utilise XPhosAu(MeCN)SbF₆ comme catalyseur. En effet, lorsque l'on change le contre-ion du catalyseur pour l'anion triflimide NTf₂, par exemple, la présence d'une base inorganique ne permet plus d'accélérer la réaction (entrée 4).



entrée	catalyseur	aniline (équiv.)	base (équiv.)	temps	conversion	produits	rendement		
						2.76	2.83	2.56	
1	XPhosAu(MeCN) SbF_6 5 mol%	2.1	-	20 h	95 %	1	0	0	75 %
2	XPhosAu(MeCN) SbF_6 5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	2 h	100 %	1	0	0	-
3	XPhosAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	4 h	100 %	1	0	0	-
4	XPhosAuNTf ₂ 5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	5 h	55 %	1	0.07	0	-
5	XPhosAuNTf ₂ 5 mol%	1.1	NaHCO_3 (1.1)	4 h	74 %	1	0.3	0	-
6	JohnPhosAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	24 h	100 %	1	0	0	-
7	tBuXPhosAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	24 h	75 %	1	0.1	0.1	-
8	IAdAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	21 h	69 %	1	0	0.05	-
9	IPrAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	21 h	57 %	1	0	0.05	-
10	(iPrO) ₂ bisPhosAuNTf ₂ 5 mol%	2.1	-	8 h	100 %	1	0	0	-
11	AuCl 10 mol%	2.1	-	16 h	31 %	1	0	0	-
12	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ 5 mol%	2.1	-	6.5 h	100 %	1	0	0	97 %
13	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ 5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	5.5 h	100 %	1	0	0	75 %
14	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ 5 mol%	-	-	20 h	0 %	1	0	0	-

Figure 2-55 : Optimisation des conditions de formation de la pyridimine **2.76**

Le substrat, en présence de 5 mol% de XPhosAuNTf₂ et de 2.1 équivalents d'aniline est entièrement converti en pyridimine désirée **2.76** en 4 heures (entrée 3). La réaction est donc notablement accélérée avec ce catalyseur. Si l'on change le deuxième équivalent d'aniline par du carbonate de sodium, la réaction n'est pas accélérée. Au contraire, en 5 heures de réaction, le substrat n'est converti en produit désiré qu'à 55 % (entrée 4). A ce moment de la réaction, les produits commencent à se dégrader. Si la base utilisée est l'hydrogénocarbonate de sodium, la réaction est également plus lente puisqu'elle n'atteint que 74 % de conversion en 4 heures (entrée 5). Elle est également moins sélective. Un autre produit est formé lors de cette réaction dans un rapport 3.4 : 1 en faveur de la pyridimine **2.76** que nous désirons. L'autre produit est aussi une pyridimine : le produit **2.83**. La partie 2.7 de ce chapitre sera concentrée sur la réaction de formation de ce produit secondaire.

- Nature du ligand porté par l'atome d'or

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'influence stérique et électronique des ligands portés par l'atome d'or(I). Si le catalyseur est un carbène d'or(I), la réaction est beaucoup plus lente (entrées 8 et 9). En 21 heures, seuls 57 % de conversion sont atteints avec

IPrAuNTf₂ et 69 % avec IAdAuNTf₂. Dans chacune de ces réactions, 5 % d'un deuxième produit secondaire, l'allène **2.56**, sont obtenus. Le manque de réactivité des catalyseurs carbéniques appuie également le mécanisme réactionnel que nous avons proposé. Si la réaction passait par un intermédiaire de type carbène d'or(I), la formation de cet intermédiaire serait favorisée par l'utilisation d'un catalyseur carbénique. Il apparaît donc encore plus improbable qu'un tel intermédiaire soit impliqué dans le mécanisme de la réaction de formation de la pyridimine **2.76**.

Si l'on utilise des catalyseurs beaucoup plus électrophiles, les phosphites d'or, la réaction est plus lente (entrée 10). Dans le cas du catalyseur (iPrO)₂bisPhosAuSbF₆, la réaction n'est plus sélective et la pyridimine secondaire **2.83** est formée à 25 %.

Les ligands de type phosphine paraissent donc être les plus adaptés à notre étude. Si l'on remplace le ligand XPhos par tBuXPhos, la réaction est plus lente et moins sélective (entrée 7). Elle forme les deux produits secondaires à hauteur de 10 % chacun. Quand on utilise le catalyseur JohnPhosAuNTf₂, la réaction est de nouveau sélective mais beaucoup plus lente (entrée 6). Il faut 24 heures pour atteindre la conversion complète du substrat. Si l'on utilise un catalyseur moins encombrant, PPh₃AuNTf₂, la réaction est efficace. En 6.5 heures, la 2-propynyloxypyridine est transformée en pyridimine **2.76** avec une très bonne sélectivité. Le produit est isolé avec un excellent rendement de 97 % (entrée 12).

Avec ce catalyseur, si l'on utilise uniquement 1,1 équivalents d'aniline associé à 1,1 équivalent de carbonate de sodium, la réaction est aussi rapide mais le rendement de produit isolé n'est que de 75 % (entrée 13). La présence des ligands est indispensable à l'activité du catalyseur. 10 mol% de AuCl ne permet qu'une conversion faible et lente du substrat en produit désiré **2.76** (entrée 11).

- Influence du solvant :

Si l'on change le solvant de la réaction pour le 1,2 dichloroéthane, on peut chauffer le milieu réactionnel à 80 °C (Figure 2-56). Cependant, la réaction est beaucoup plus lente et moins propre que dans le chloroforme. En 3 heures, seuls 14 % du substrat est converti en un mélange 1 : 0.3 de la pyridimine **2.76** et de l'allène **2.56**.

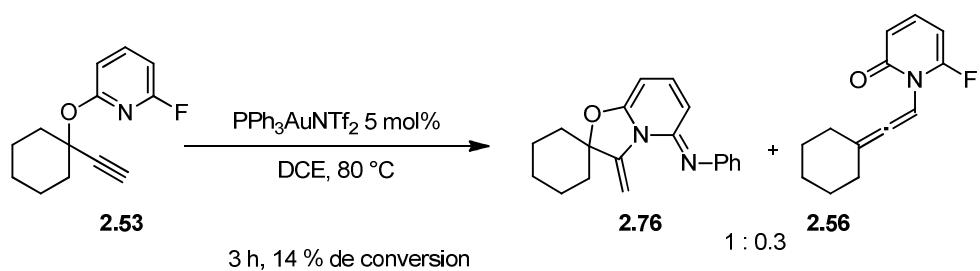
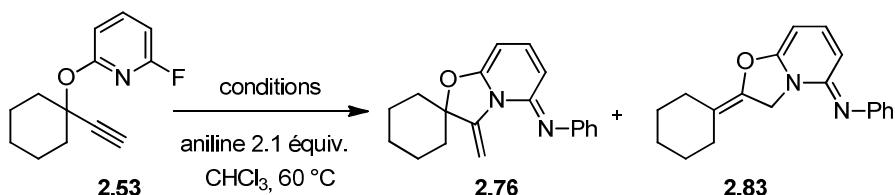


Figure 2-56 : Influence du solvant sur la réaction

- Utilisation d'autres métaux de transition :

Nous avons également vérifié que l'or était le métal le plus adapté à la catalyse de cette réaction (Figure 2-57). Tout d'abord, si l'on enlève le catalyseur d'or du milieu réactionnel, la réaction n'a pas lieu (entrée 1).

Il est possible de catalyser la réaction avec des complexes d'autres métaux que l'or(I). Le sel d'argent AgNTf_2 permet une conversion très rapide du substrat. Par contre, la sélectivité de la réaction n'est pas bonne. Seulement 75 % du produit désiré **2.76** sont obtenus en mélange avec la pyridimine **2.83** (entrée 2).



entrée	catalyseur	temps	conversion	2.76	2.83	rendement	
1	-	20 h	0 %	-	-	-	
2	AgNTf_2 10 mol%	0.5 h	100 %	1	0.3	-	
3	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{NTf}_2$ 5 mol%	2 h	100 %	1	0	68 %	
4	FeCl_3	-	20 h	0 %	-	-	
5	FeOTf	-	4 h	100 %	1	0	62 %

Figure 2-57 : Catalyse par d'autres métaux électrophiles

Si l'on utilise un catalyseur de cuivre(I), le $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{NTf}_2$, la pyridimine **2.76** désirée est formée avec une bonne sélectivité par rapport à l'autre pyridimine (entrée 3). Toutefois, une grande partie du produit subit une substitution nucléophile pour former l'aniline propargylique **2.84**. C'est également le cas lorsque la réaction est catalysée par FeOTf (entrée 5). FeCl_3 ne permet pas la formation de la pyridimine **2.76** (entrée 5). Il est même possible de favoriser la substitution nucléophile lorsque l'on change le contre-ion du catalyseur de cuivre pour l'anion BF_4^- et que l'on ajoute 2 équivalents de carbonate de sodium dans le milieu réactionnel. On obtient alors uniquement l'aniline propargylique avec un excellent rendement de 94 % (Figure 2-58).

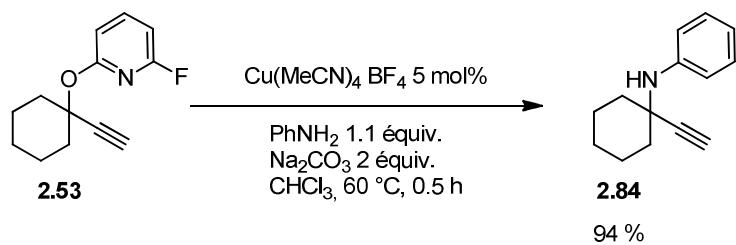


Figure 2-58 : Formation sélective de l'aniline propargylique

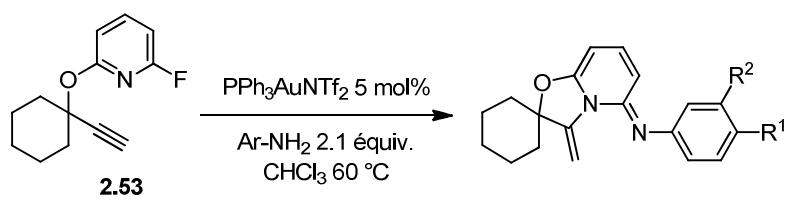
Les meilleures conditions pour la transformation des 2-propynyloxy-6-fluoropyridines utilisent donc $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et 2,1 équivalents d'aniline. Ce sont ces conditions que nous avons gardées pour synthétiser différentes pyridimines analogues à **2.76**.

2.6.3 Synthèse de pyridimines : étendue de la réaction et limitations

2.6.3.1 Utilisation de différents nucléophiles azotés

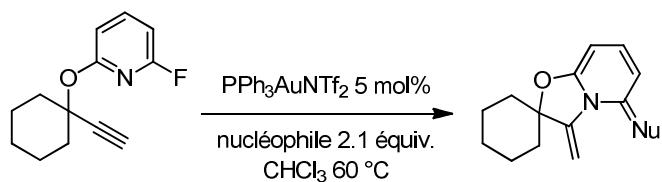
A partir du substrat modèle **2.53**, nous avons pu synthétiser de nombreuses pyridimines **2.85** à **2.95** en changeant le nucléophile de la réaction (Figure 2-59). De nombreux substituants électro-attracteurs en position *para* sur l'aniline sont tolérés (entrées 1 à 6). Lorsque le nucléophile est appauvri, le temps de réaction augmente. Dans le cas de la *p*-nitroaniline (entrée 6), seuls 60 % de conversion peuvent être atteints en 72 h. Au-delà, les espèces présentes dans le milieu réactionnel se dégradent. Les anilines substituées en position *méta* sont également de bons nucléophiles pour la réaction (entrées 7 à 9). Si l'aniline porte un substituant en position *ortho*, ce dernier ne gène pas l'attaque de l'aniline sur l'iminium intermédiaire (entrées 10 et 11).

Au contraire des anilines, les amines non aromatiques ne sont pas de bons nucléophiles pour cette réaction (Figure 2-60). En présence de benzylamine, le substrat ne réagit pas du tout et peut être entièrement recouvré (entrée 1). C'est également le cas si le nucléophile que l'on utilise est l'hydroxyde d'ammonium (entrée 2). Seule la cyclopropyle amine permet une conversion partielle du substrat en pyridimine attendue. En 48 heures, 36 % du produit est converti très proprement en pyridimine (entrée 3). A partir de ce moment, la réaction n'avance plus. Il n'est cependant pas possible d'isoler le produit obtenu qui s'hydrolyse pendant la purification.



entrée	R ¹	R ²	produit	temps	rendement
1	H	H	2.76	20 h	97 %
2	F	H	2.85	14 h	79 %
3	Br	H	2.86	17 h	84 %
4	I	H	2.87	2 h	95 %
5	CN	H	2.88	23 h	55 %
6	NO ₂	H	2.89	72 h	45 % (60 % conv)
7	H	I	2.90	5 h	84 %
8	H	CF ₃	2.91	7.5 h	75 %
9	H	OMe	2.92	36 h	74 %
10			2.93	7.5 h	80 %
11	2.94		2.95	12 h	81 %
			2.94 =		

Figure 2-59 : Utilisation de différentes anilines



entrée	nucléophile	produit	temps	conversion
1	Ph-CH ₂ NH ₂	-	20 h	0 %
2	NH ₄ OH	-	20 h	0 %
3		2.96	48 h	36 %

Figure 2-60 : Utilisation de nucléophiles non aromatiques

2.6.3.2 Substitution en position propargylique du substrat

Après avoir étudié l'influence du partenaire nucléophile de la réaction, nous nous sommes intéressés à la substitution de la 2-propynyoxy-6-fluoropyridine, substrat de départ de la catalyse (Figure 2-61).

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux alcynes terminaux qui possèdent deux groupements alkyles en position propargylique. Ces substituants peuvent porter de nombreuses fonctionnalités comme un noyau aromatique (entrées 1 à 3), un alcène (entrées 4 à 6), un groupement dioxolane (entrées 8 à 10) ou un groupement carbamate (entrée 7). Une nouvelle fois, les temps de réaction observés sont assez importants. Cependant, les rendements en pyridimines **2.82** sont en général supérieurs à 75 %. Dans le cas où les substrats portent des groupements plus sensibles comme un groupement carbamate (entrée 7) ou dioxolane (entrées 8 à 10), les substrats se dégradent un peu dans les conditions de réaction. Avec ces substrats, les rendements de la réaction chutent un peu et sont compris entre 39 et 73 %.

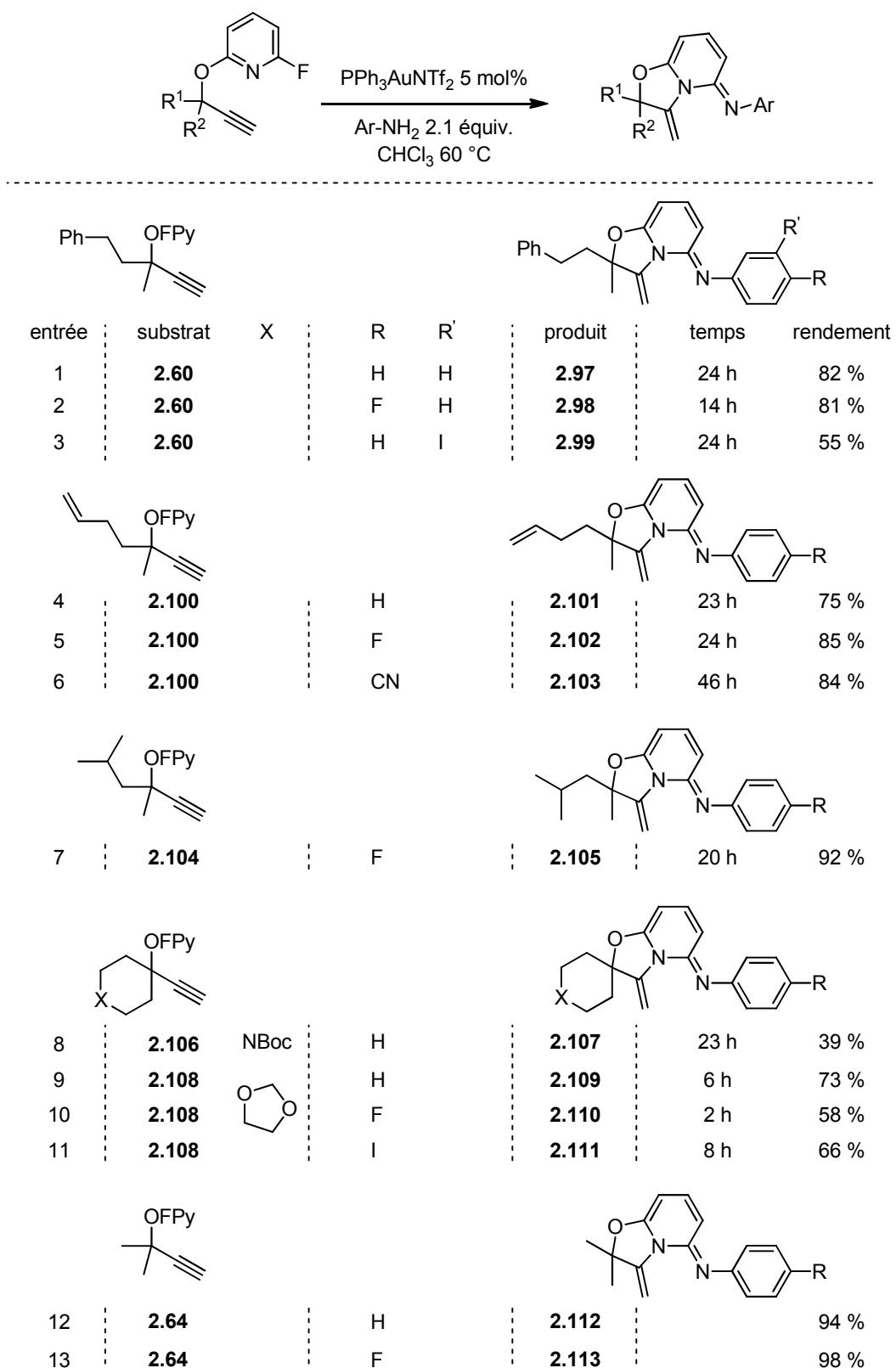


Figure 2-61 : Disubstitution en position propargylique

Si le substrat est substitué par un groupement phényle et un groupement méthyle, des produits de dégradation du substrat de départ et/ou du produit sont formés durant la réaction. Outre la dégradation du substrat, deux produits principaux sont formés dans un

rapport 1 : 1. Ces deux produits sont la pyridimine **2.115** attendue et le produit d'élimination de l'alcoolate **2.116**. En effet, la présence du groupement phényle au pied de l'alcoolate favorise son élimination. Le rendement estimé par RMN en produit **2.115** est de 30 %. Ce produit n'a pas pu être séparé du substrat de départ qui n'avait pas réagi.

Lorsque le substrat n'est que monosubstitué en position propargylique, la cyclisation de type 5-exo-dig n'est pas favorisée (Figure 2-62). En 20 heures de réaction, seuls 36 % de conversion de **2.62** en **2.117** sont atteints.

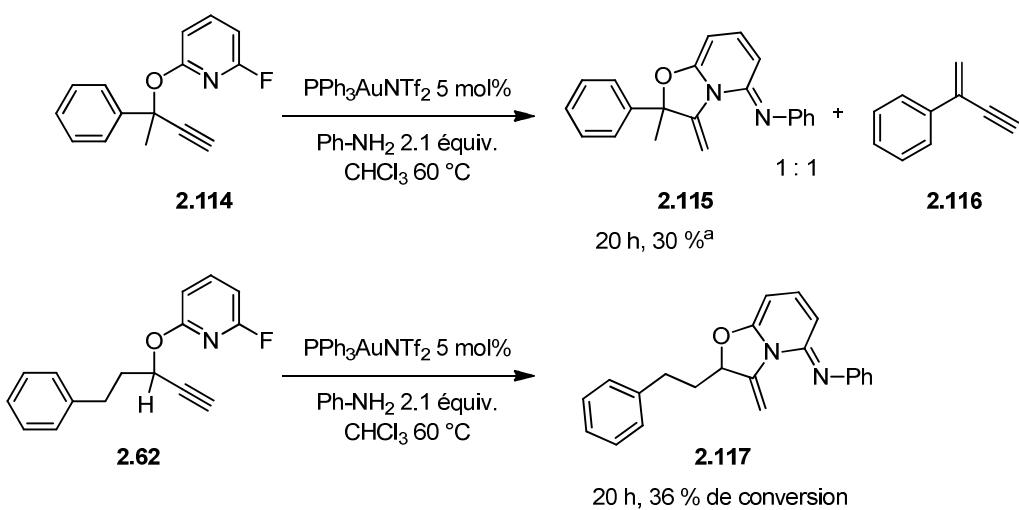


Figure 2-62 : Etude de la substitution en position propargylique

2.6.3.3 Variations sur le noyau aromatique

Finalement, nous avons étudié l'influence de la substitution sur le noyau pyridine sur le rendement de la réaction et la sélectivité (Figure 2-63). Remplacer l'atome de fluor porté par la pyridine par un atome de chlore rend la substitution aromatique plus difficile (entrée 1). En effet, la 2-propynyl-6-chloropyridine **2.118** ne réagit pas du tout dans les conditions de réaction, et le substrat peut être entièrement récupéré. Lorsque l'on ajoute un atome de fluor sur le noyau pyridine, l'atome d'azote de ce dernier devient moins nucléophile (entrée 3). La cyclisation est donc une nouvelle fois défavorisée. En 20 heures de réaction, le substrat **2.66** se convertit à 35 % en un mélange 1 : 2 de la pyrazine **2.120** et de l'allène correspondant **2.121**. Si on remplace le noyau pyridine par un noyau pyrazine, le substrat **2.119** ne cyclise pas (entrée 2). Malheureusement, nos efforts pour préparer le même dérivé de pyrazine fluorée ont échoué. Nous ne pouvons pas déterminer si le manque de réactivité de **2.119** est dû à la nature du noyau aromatique ou à la présence d'un atome de chlore à la place de l'atome de fluor.

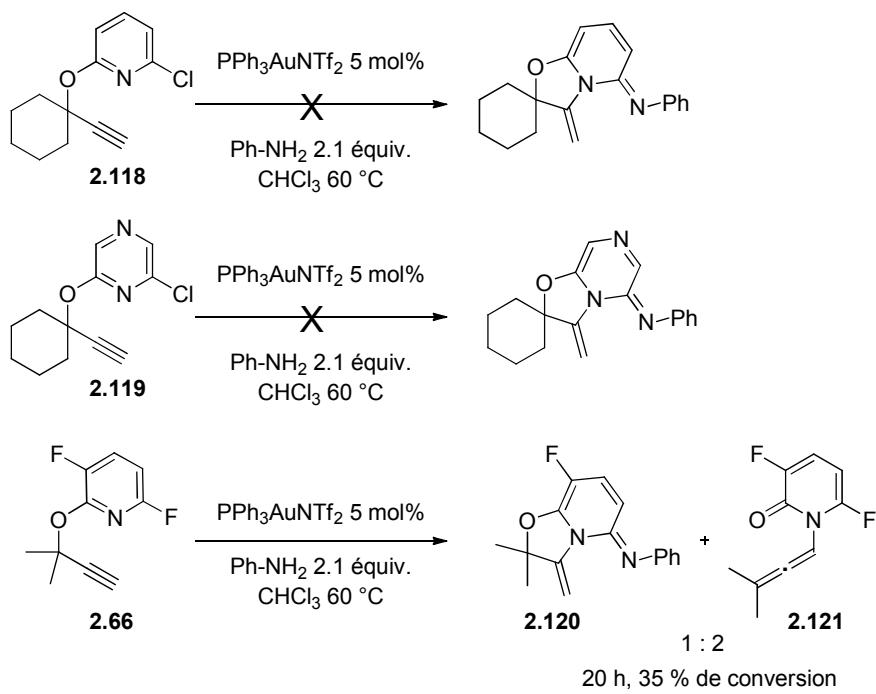


Figure 2-63 : Etude de l'influence des substituants sur le noyau aromatique

2.6.3.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

Dans le cas où l'alcyne n'est pas terminal, la formation de l'allène est largement favorisée. C'est, d'ailleurs, le seul produit de la réaction (Figure 2-64). La conversion des substrats **2.122** et **2.124** en allène **2.123** ou **2.125** est propre et rapide, que le substituant de l'alcyne soit un groupement alkyle (entrée 1) ou un noyau aromatique (entrée 2). Nous pensons que la cyclisation de type 5-exo-dig n'est pas favorisée sur ces substrats car l'intermédiaire de type vinylor **2.54** formé serait trop encombré. Le réarrangement sigmatropique 1,3 devient donc plus rapide que la cyclisation. L'allène formé est suffisamment stable pour ne pas réagir avec le nucléophile dans les conditions de réaction.

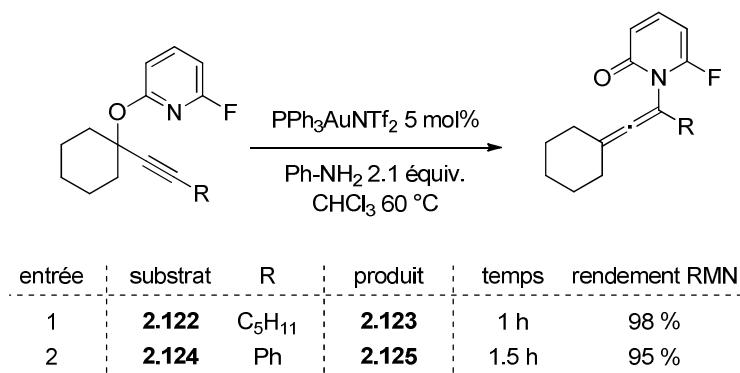


Figure 2-64 : Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

2.6.4 Résumé

Lorsque l'on active une 2-propynyloxypyridine par un catalyseur d'or(I), l'atome d'azote du noyau pyridine cyclise en mode *5-exo-dig*. A partir de nos observations et de l'étude des travaux d'Hannessian, il est très peu probable que la liaison C-O de l'intermédiaire soit rompue pour former un intermédiaire de type carbène d'or. Au contraire, l'attaque nucléophile de l'aniline au pied de l'iminium formé par la cyclisation permet la formation du produit observé. Nous avons montré que la réaction nécessite la présence de deux groupements alkyles en position propargylique afin de favoriser la cyclisation. Il faut également que la triple liaison soit terminale.

2.7 Etude du réarrangement sigmatropique 3,3

2.7.1 Observations préliminaires

Au cours de l'optimisation des conditions de formation des pyridimines analogues à **2.76**, nous avons observé la formation de deux produits secondaires (Figure 2-55, page 118). L'allène **2.56** est issu du réarrangement sigmatropique 3,3 de la 2-propynyloxypyridine catalysé par l'or. Quant à la pyridimine **2.83**, elle semble provenir de la cyclisation en mode *5-endo-dig* de l'atome d'oxygène sur l'allène formé précédemment. La présence de ces deux produits, même minoritaires, montre donc que le substrat peut subir un réarrangement sigmatropique 3,3 similaire à celui mis en évidence dans le cas des esters propargyliques.¹⁷¹

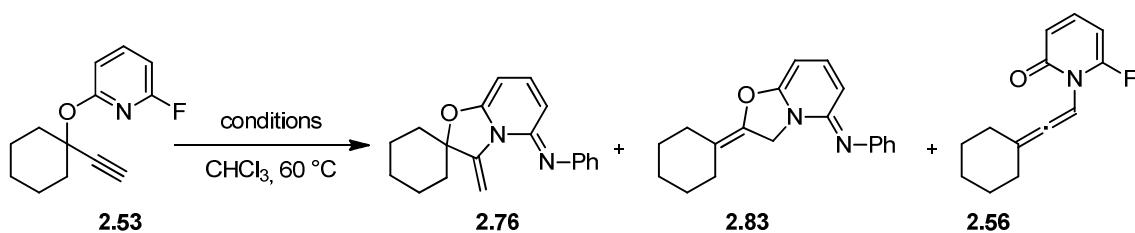


Figure 2-65 : Produits observés lors de l'étude initiale

Dans le cas des esters propargyliques, les différentes études ont montré qu'il était possible d'obtenir sélectivement les produits issus d'une migration 1,2 du groupement ester ou ceux qui proviennent d'un réarrangement sigmatropique 3,3 en faisant varier les conditions réactionnelles.¹⁷¹ En choisissant des conditions particulières de réaction dans l'étude que nous avons déjà présentée, nous avons réussi à obtenir sélectivement la pyridimine **2.76**. Ainsi, nous avons totalement éliminé la formation des produits issus d'un réarrangement

¹⁷¹ Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, 5, 692

sigmatropique 3,3 du substrat. Nous nous sommes donc ensuite demandé s'il était, au contraire, possible de favoriser ce réarrangement.

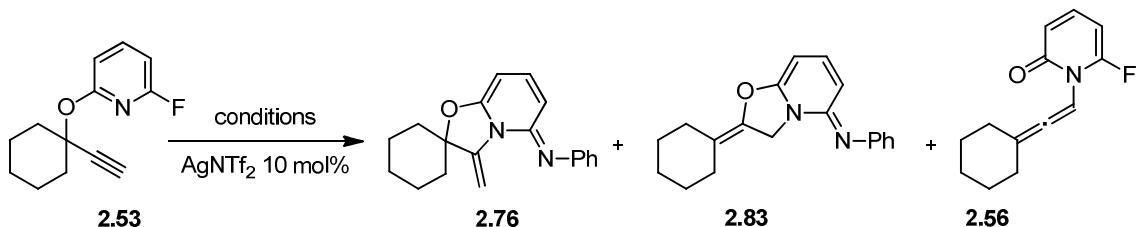
2.7.2 Optimisation des conditions du réarrangement sigmatropique 3,3

D'après les différentes conditions réactionnelles que nous avions testé auparavant, les complexes d'or(I) ne semblent pas être les catalyseurs qui favorisent le plus la migration 3,3 du noyau hydroxypyridine. En effet, un maximum de 20 % de pyridimine **2.83** est observé lorsque l'on utilise 5 mol% de *t*BuXPhosAuNTf₂ et 2,1 équivalents d'aniline. Dans ce cas, la réaction est très lente. Quand on change la nature du métal, la proportion des différents produits change. Fürstner a montré que les sels d'argent ont tendance à favoriser le réarrangement 3,3 sur la migration 1,2 du motif acyloxy des esters propargyliques.¹⁷² En connaissance de ces résultats, nous avons testé de tels catalyseurs pour privilégier la formation de l'allène **2.56**.

Nous avons observé que l'activation de l'alcyne par un sel d'argent, AgNTf₂, en présence de 2,1 équivalents d'aniline permettait de former 30 % de pyridimine **2.83** issue d'un réarrangement sigmatropique 3,3 (Figure 2-66, entrée 1).

Nous nous sommes donc dirigés dans cette direction et avons testé différentes conditions réactionnelles qui utilisent ce sel d'argent comme catalyseur.

¹⁷² Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006



entrée	solvant	température	aniline (équiv.)	base (équiv.)	temps	conversion	produits
							2.76 2.83 2.56
1	CHCl ₃	60 °C	2.1	-	0.5 h	89 %	1 0.3 0
2	CHCl ₃	60 °C	1.1	Na ₂ CO ₃ (1.1)	2.5 h	93 %	1 0.2 0.8
3	CHCl ₃	60 °C	4.0	-	0.5 h	91 %	1 0.15 0.3
4	CHCl ₃	60 °C	1.1	Na ₂ CO ₃ (4.0)	72 h	93 %	1 9 0
5	CHCl ₃	60 °C	1.1	Et ₃ N (1.1)	72 h	51 %	0 1 0.15
6	CH ₃ CN	80 °C	1.1	Na ₂ CO ₃ (1.1)	72 h	61 %	0 1 0
7	CHCl ₃	100 °C micro-ondes	2.1	-	1 h	100 %	1 2.5 0
8	CHCl ₃	100 °C micro-ondes	1.1	Na ₂ CO ₃ (4.0)	1 h	100 %	1 8.8 0

Figure 2-66 : Optimisation des conditions de formation des produits de réarrangement sigmatropique 3,3

Si on augmente la quantité d'aniline, la réaction est aussi rapide et la sélectivité augmente un peu. Toutefois, en cumulé, seulement 45 % de produits désirés sont obtenus (entrée 3). L'ajout d'une autre base organique dans le milieu permet de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3. En présence de triéthylamine, la réaction est même entièrement selective. Par contre, elle est fortement ralentie et ne progresse plus après 72 heures de réaction alors que seulement 51 % du substrat a été consommé (Figure 2-66, entrée 5). Si l'on remplace l'équivalent d'aniline utilisé pour neutraliser l'acide fluorhydrique formé par la réaction par 1,1 équivalent de carbonate de sodium, la compétition entre la cyclisation de type 5-*exo-dig* et le réarrangement sigmatropique 3,3 est plus forte puisque les produits issus des deux chemins réactionnels sont obtenus dans un rapport 1 : 1. Toutefois, la réaction est un peu plus lente que sans base inorganique (entrée 2). Quand on augmente la quantité de base inorganique que l'on place dans le milieu réactionnel, on peut rendre la réaction bien plus selective. Avec quatre équivalents de carbonate de sodium, le substrat est converti à 90 % en pyridimine **2.83** (entrée 4). Le grand excès de base inorganique ralentit fortement la réaction. Après 72 heures, seulement 93 % du substrat a réagi. L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant permet d'obtenir une complète sélectivité envers **2.83**. Toutefois, la réaction est encore ralentie et n'atteint que 61 % de conversion en 72 heures. De plus, l'aniline propargylique **2.84** issue de la substitution nucléophile de l'alcoolate est formée à hauteur de 5 % par rapport à la pyridimine **2.83** désirée (entrée 6).

Afin de conserver la sélectivité apportée par l'utilisation du carbonate de sodium comme base tout en augmentant la vitesse de réaction, nous avons cherché à augmenter la

température de la réaction tout en gardant le solvant le plus adapté à notre étude, le chloroforme. L'utilisation des micro-ondes permet cela. Outre l'irradiation du milieu réactionnel par les micro-ondes, cet outil permet de chauffer le milieu réactionnel au-delà de la température d'ébullition du solvant. C'est donc cette propriété que nous avons utilisée. Nous avons donc pu chauffer le milieu réactionnel à 100 °C sans changer de solvant. En utilisant 2,1 équivalents d'aniline dans ces conditions, la réaction est un peu plus sélective et toujours aussi rapide qu'à 60 °C (entrée 7).

Les meilleures conditions de sélectivité étaient obtenues en utilisant quatre équivalents de carbonate de sodium et 1,1 équivalent d'aniline (entrée 4). Toutefois, la réaction était très lente. Lorsque l'on chauffe le milieu réactionnel à 100 °C au micro-ondes, la pyridimine **2.83** est obtenue avec la même sélectivité. La réaction est notablement accélérée puisque tout le substrat est consommé en une heure de réaction (entrée 8).

Ce sont ces conditions qui nous ont permis d'obtenir la pyridimine **2.83** avec la meilleure sélectivité en minimisant le temps de réaction. Malgré le fait que la sélectivité ne soit pas totale, les deux pyridimines **2.76** et **2.83** sont faciles à séparer par chromatographie sur colonne de silice.

2.7.3 Mécanisme proposé pour cette transformation

La clé de cette réaction réside dans le réarrangement sigmatropique 3,3 de la 2-propynyloxypyridine **2.77** pour constituer l'allène **2.127**. La formation de cet intermédiaire allénique est catalysée par le sel d'argent. Cet acide de Lewis carbophile active l'alcyne et le rend plus électrophile. Cela permet l'addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine en mode *6-endo-dig*. La rupture de la liaison C-O permet d'obtenir l'allène **2.127**. L'atome d'oxygène de cet intermédiaire peut ensuite s'additionner sur l'atome central de l'allène selon un mécanisme de type *5-endo-dig*. Cette cyclisation forme un intermédiaire **2.128** de type pyridinium. La substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor de l'intermédiaire **2.128** par l'aniline fournit un autre intermédiaire de type pyridinium **2.131** qui se réaromatise par perte d'un proton. Le dérivé de pyridimine final **2.133** est obtenu par protodémétallation du dernier intermédiaire **2.132**.

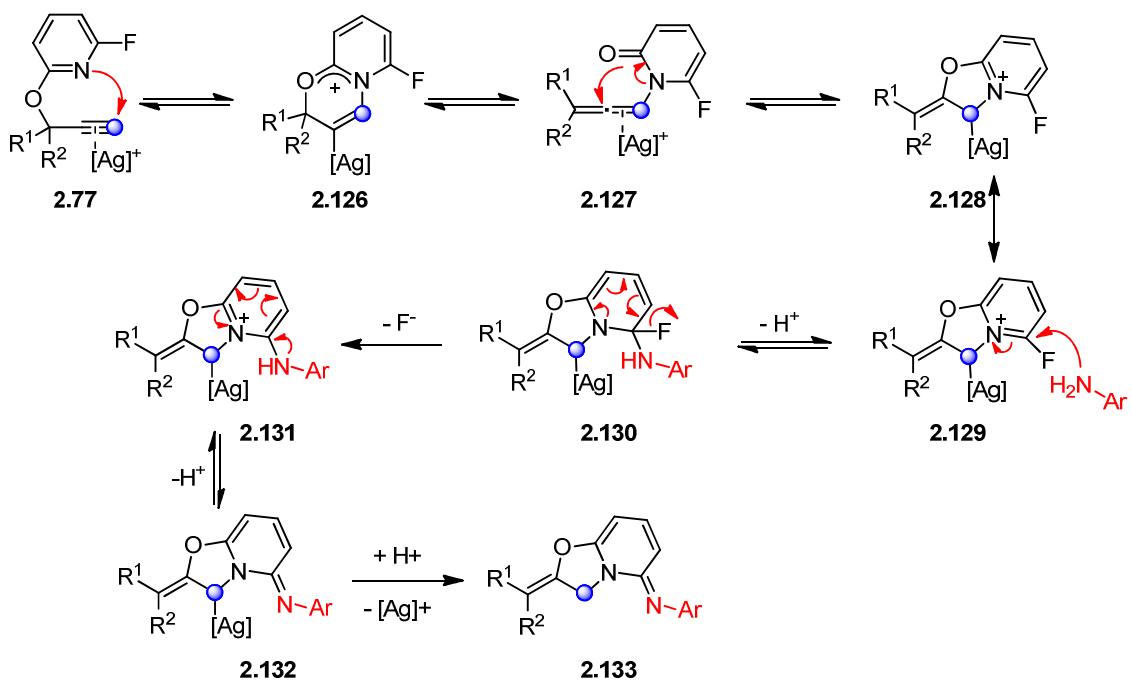


Figure 2-67 : Mécanisme probable de formation des pyridimines par catalyse à l'argent

Des additions nucléophiles catalysées par des métaux électrophiles sur les carbones centraux d'allènes ont été décrites dans différentes études. De manière intermoléculaire, Sakaguchi et Ohfune¹⁷³ ont montré que l'eau pouvait s'additionner sur cette position. Dans le cas de réactions intramoléculaires, la cyclisation en mode *6-endo-dig* de groupements esters¹⁷⁴ et de groupements amides¹⁷⁵ sur des allènes a été décrite. Le seul exemple de cyclisation de type *5-endo-dig* sur le carbone central d'un allène catalysé par l'or a été présenté par Krause *et coll.*¹⁷⁶ Il s'agit de la cyclisation de l'atome d'azote d'un éther allénique d'hydroxylamine qui aboutit à la formation de dérivés de dihydroisoxazoles **2.134** (Figure 2-68). D'autres études de cyclisations de ce type en présence d'un catalyseur de mercure¹⁷⁷ ou uniquement d'une base¹⁷⁸ existent également.

¹⁷³ Sakaguchi, K.; Okada, T.; Shinada, T.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 25

¹⁷⁴ Buzas, A. K. ; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 985

¹⁷⁵ Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Litters, S.; Rominger, F. ; Pernpointner, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5661

¹⁷⁶ Winter, C. ; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6339 –6342

¹⁷⁷ a) Andreev, V. G.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1991**, 40, 2447; b) *ibid. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1991**, 40, 2805.

¹⁷⁸ Miyakoshi, N.; Ohgaki, Y.; Masui, K.; Mukai, C. *Heterocycles* **2007**, 74, 185; Kudrawcew, W; Frei, B; Wolf, H. R.; Jeger, O. *Heterocycles* **1982**, 17, 139

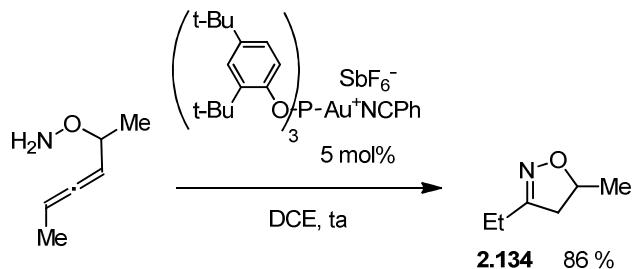


Figure 2-68 : Exemple de cyclisation en mode 5-*endo-dig* sur le carbone central d'un allène catalysée par l'or

2.7.4 Synthèse de pyridimines de type 2.83

2.7.4.1 Variation du nucléophile

Nous avons cherché à savoir si ces conditions étaient transposables à la fois à d'autres nucléophiles et à d'autres substrats.¹⁷⁹

Tout d'abord, nous avons apprécié l'influence de la substitution de l'aniline sur le rendement de la réaction et la sélectivité. Nous avons ainsi pu synthétiser différentes pyridimines analogues à 2.83 (Figure 2-69) Les rendements obtenus pour toutes les pyridimines sont néanmoins inférieurs à celui obtenu en utilisant l'aniline simple comme nucléophile.

De nombreux groupements électro-attracteurs sont tolérés en positions *para* et *méta* de l'aniline (entrées 2 à 10). En présence de groupements cyano ou nitro (entrées 5 et 6), les rendements obtenus sont moyens. Lorsque l'on place des atomes d'halogènes sur le noyau aromatique du nucléophile, les pyridimines sont formées avec des rendements plus faibles (entrées 3 et 8).

Des groupements électro-donneurs peuvent également substituer l'aniline et la rendre plus nucléophile. La *m*-anisidine permet la synthèse de la pyridimine correspondante avec un bon rendement de 64 % (entrée 9). Dans le cas de la *p*-anisidine, les résultats obtenus sont plus surprenants (entrée 10). En effet, malgré le fait que cette aniline soit plus nucléophile que les autres que nous avons utilisées précédemment, seuls 45 % de conversion sont atteints en deux heures de réaction. Si on laisse les réactifs dans les conditions de catalyse pendant plus longtemps, la conversion n'augmente que jusque 60 % en trois heures.

¹⁷⁹ La durée de chaque réaction pour laquelle nous avons utilisé une irradiation aux micro-ondes est invariable. Nous avons toujours laissé le milieu réactionnel à 100 °C pendant deux heures. En effet, il n'est pas possible de suivre l'évolution de la réaction lorsque l'on utilise le micro-ondes. Lors de l'optimisation des conditions de réaction, nous avons remarqué que la conversion du substrat modèle en pyridimine durait environ deux heures. C'est pour cela que nous avons choisi de laisser les réactions pendant deux heures au micro-ondes. Sauf mention contraire, la conversion du substrat était complète après cette durée de réaction. De plus, très peu de dégradation était observée par RMN du brut de la réaction.

Il est possible d'utiliser une aniline qui possède un groupement méthyle en position *ortho* du noyau aromatique sans diminuer le rendement de la réaction (entrée 11). De la même manière, on peut utiliser la 2-naphtylamine comme nucléophile (entrée 12).

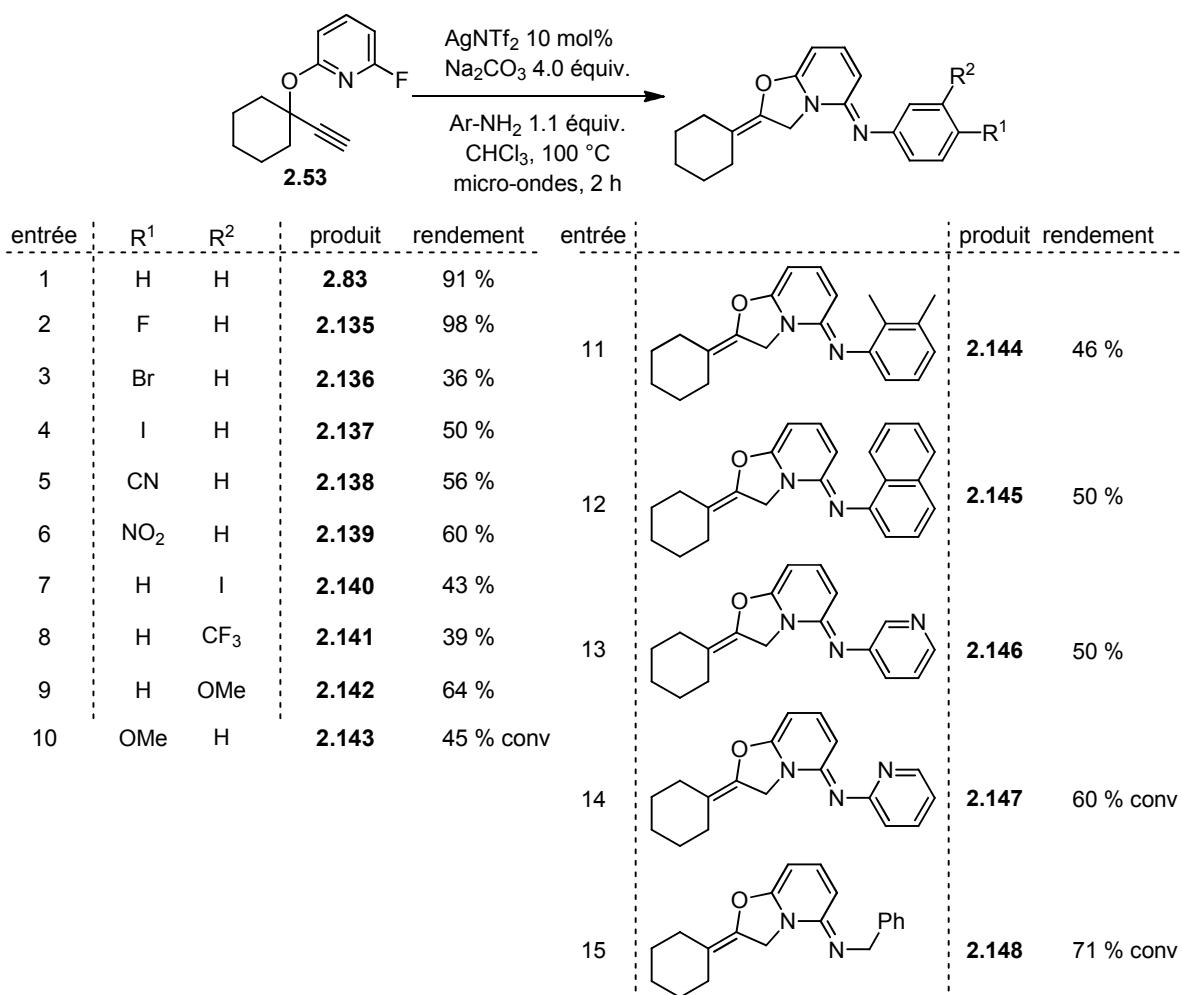


Figure 2-69 : Etude des anilines tolérées par la réaction

Une amine aromatique de nature différente peut également être utilisée comme nucléophile. Les mêmes conditions de réactions permettent de former la pyridimine **2.146** à partir du substrat **2.53** et de la 3-aminopyridine avec un rendement moyen de 50 % (entrée 13). Si l'on utilise la 2-aminopyridine comme nucléophile, la réactivité est un peu différente. En effet, les conditions de réaction ne permettent pas la conversion complète du substrat en pyridimine correspondante **2.147**. Seuls 60 % de conversion sont atteints (entrée 14). Le produit **2.147** désiré est toutefois le seul produit formé. Malheureusement, il ne peut pas être séparé de la pyridine en excès par des méthodes standard de purification.

Lorsque le nucléophile utilisé n'est pas aromatique, la réaction n'est plus aussi efficace (entrée 15). Dans le temps de réaction, seuls 71 % du substrat **2.53** sont convertis en pyridimine **2.148**. Il n'est cependant pas possible d'isoler ce produit qui s'hydrolyse pendant la purification en pyridone correspondante.

2.7.4.2 Etude de la substitution en position propargylique

Nous nous sommes ensuite intéressés à la substitution en position propargylique du substrat (Figure 2-70). Lorsque la molécule de départ est doublement substituée à cette position, les groupements peuvent porter diverses fonctionnalités comme un alcène (entrées 5 à 7), un dioxolane (entrées 11 à 13), d'un groupement amide (entrée 10) ou un noyau aromatique (entrées 1 à 4). A partir de ces substrats différents, il est possible de synthétiser de multiples pyridimines en faisant varier une nouvelle fois les anilines utilisées. Nous avons donc pu obtenir les produits **2.149** à **2.163**.

Lorsque le substrat porte deux groupements distincts en position propargylique, très peu de stéréosélectivité est observée (entrées 1 à 9). En effet, les isomères *Z* et *E* sont obtenus dans des rapports allant de 1 : 1 à 1 : 1,6. D'un point de vue mécanistique, l'étape qui détermine la stéréosélectivité de la double liaison est la migration sigmatropique 3,3 (Figure 2-67). Une fois cet allène formé, la cyclisation devrait être stéréospécifique. Nous n'avons malheureusement pas réussi à séparer les deux isomères et n'avons pu obtenir que les mélanges de ces isomères.

Il est également possible de changer la nature électronique du nucléophile utilisé (entrée 16). Le substrat **2.64** peut réagir en présence de 3-aminopyridine pour former très efficacement le produit **2.164**.

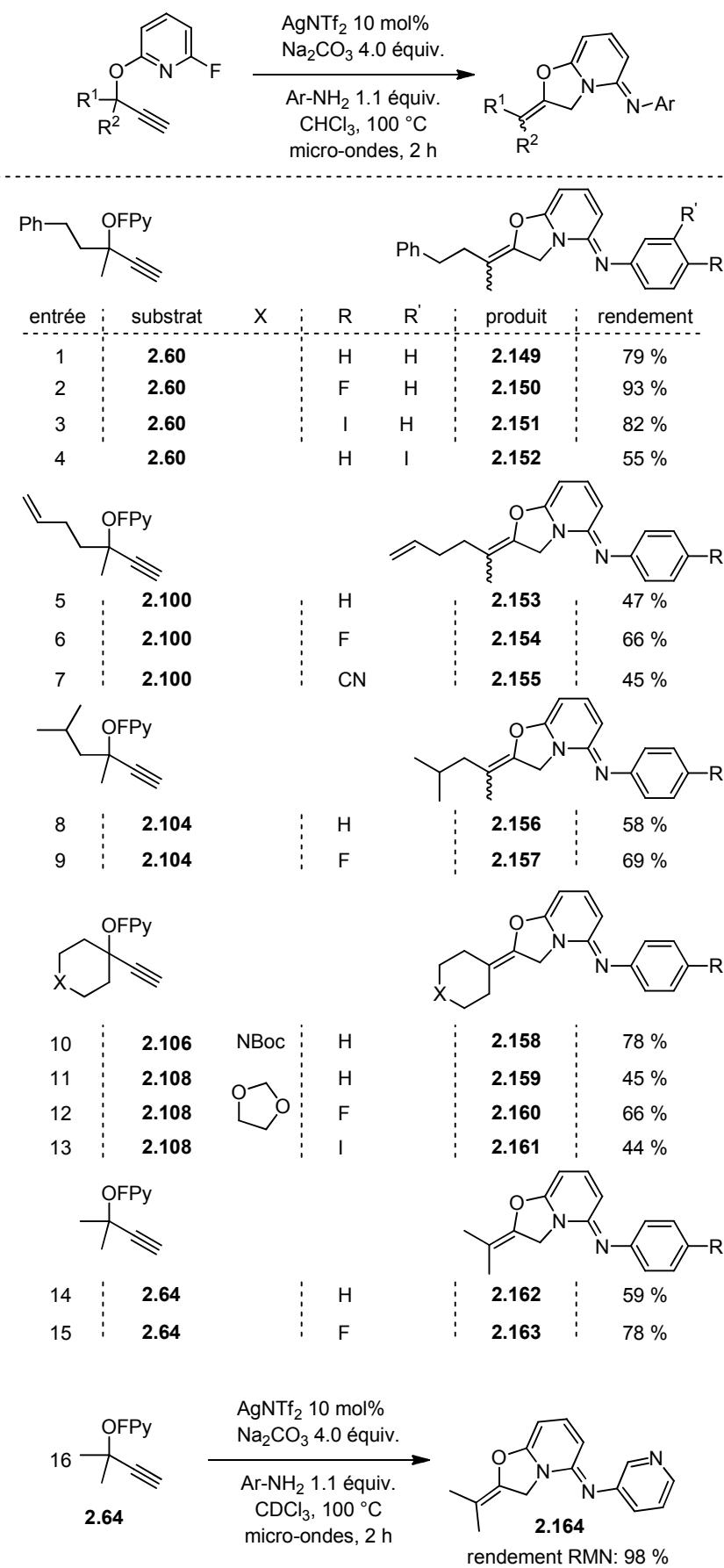


Figure 2-70 : Synthèse de pyridimines par catalyse à l'argent

2.7.4.3 Changement de propriétés électroniques du noyau aromatique

Lorsque l'on change la nature du noyau pyridine, la réactivité du substrat n'est plus la même (**Figure 2-71**).

Lorsque l'on appauvrit le noyau aromatique en ajoutant un atome de fluor en position 3, la formation de l'allène est toujours aussi rapide (entrée 1). Toutefois, l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène de la pyridone formée sur l'allène devient plus difficile. En effet, lorsque l'on fait réagir le substrat **2.165** dans les conditions de catalyse, il est entièrement consommé en deux heures. Cependant, il n'est pas entièrement converti en pyridimine correspondante. Un mélange 1 : 2 de ce produit et de l'allène **2.121** est obtenu. Cela montre que dans ce cas, l'étape cinétiquement limitante est la cyclisation sur l'allène et non la formation de ce dernier.

Si l'on change l'atome de fluor pour un atome de chlore, la formation de l'allène suivant le réarrangement sigmatropique 3,3 n'est pas affectée (entrée 2). Par contre, l'addition nucléophile sur l'iminium devient plus difficile. La réaction du substrat **2.118** dans les conditions de catalyse ne fournit que l'allène correspondant.

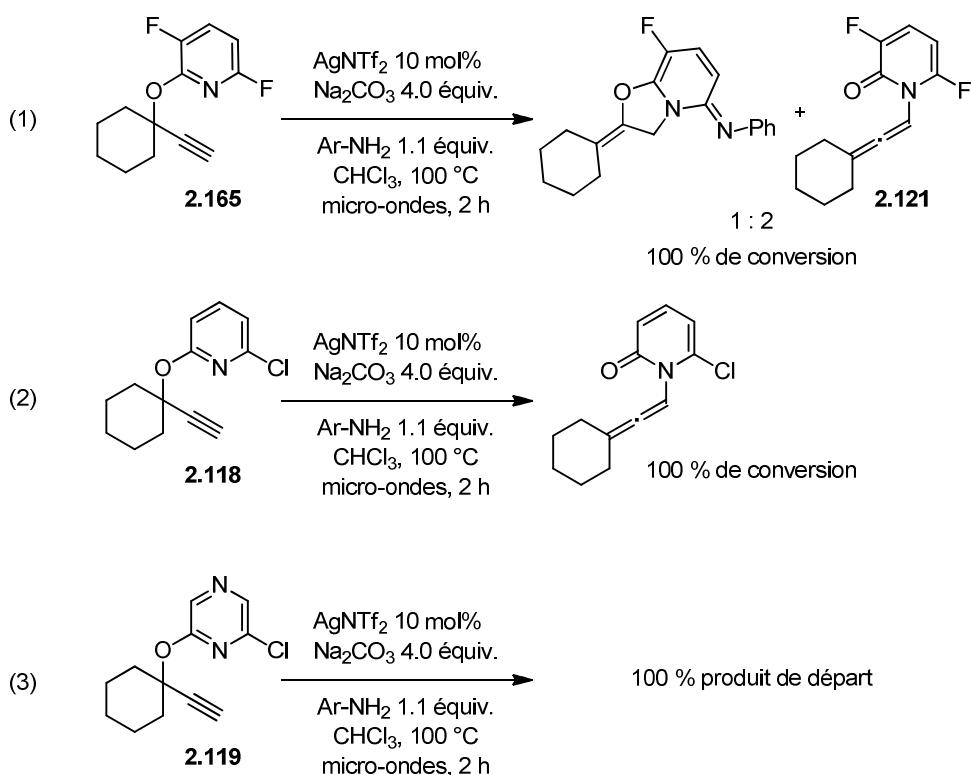


Figure 2-71 : Variations autour du noyau pyridine

Si l'on substitue l'alcool propargylique par un groupement 6-chloropyrazine, on n'observe plus aucune réactivité du substrat (entrée 3). En deux heures de réaction, le substrat de départ **2.119** ne réagit pas et peut être entièrement recouvré.

2.7.4.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

Lorsque l'on fait réagir des substrats dont l'alcyne n'est pas terminal, seul l'allène intermédiaire est obtenu, comme dans le cas de la catalyse à l'or (Figure 2-64). Dans ces conditions, la sélectivité en faveur du réarrangement sigmatropique 3,3 était déjà totale en présence d'un catalyseur d'or(I). L'utilisation d'un catalyseur d'argent et des micro-ondes n'a pas permis de favoriser la cyclisation de l'allène qui permet de former la pyridimine désiré et ce, quelle que soit l'aniline utilisée.

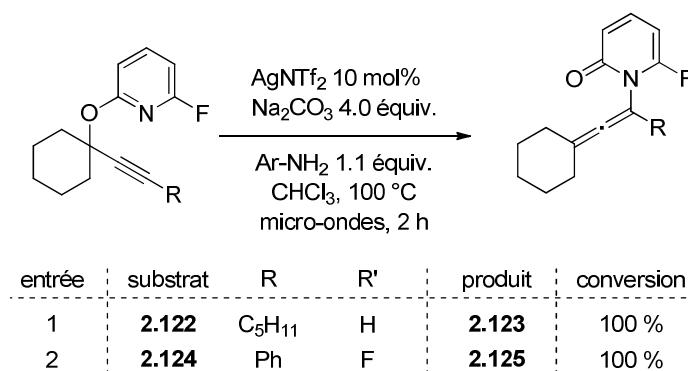


Figure 2-72 : Formation d'allène sur des alcynes non terminaux

2.8 L'eau comme nucléophile

Après avoir exploré l'utilisation des *N*-oxydes de pyridine et des anilines comme nucléophiles, nous nous sommes ensuite intéressés à un troisième type de nucléophile : l'eau. Nous avons cherché à savoir si cette différence de nucléophile aura une influence sur la réaction. Pendant notre étude, Marco-Contelles a montré que l'atome de fluor d'un noyau fluoropyridine pouvait subir une substitution nucléophile aromatique de l'eau pour former un noyau pyridone en conditions acides (Figure 2-73).¹⁸⁰

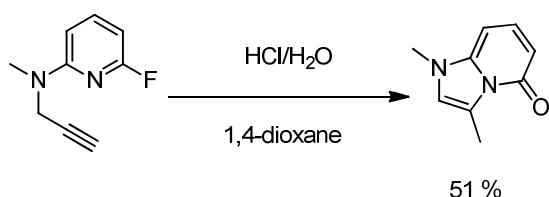


Figure 2-73 : Substitution de l'atome de fluor par l'eau

Dans les réactions que nous avons présentées dans les paragraphes précédents, nous avons montré que l'or et l'argent permettaient le même type d'additions nucléophiles des anilines

¹⁸⁰ Sucunza, D.; Samadi, A.; Chioua, M.; Silva, D. B.; Yunta, C.; Infantes, L.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5043.

sur le carbone du noyau pyridine qui porte l'atome de fluor. Nous avons donc également cherché à savoir si l'eau réagirait de manière analogue dans nos conditions de réaction.

2.8.1 Or et eau

2.8.1.1 Présentation des observations préliminaires

Nous avons tout d'abord mis le substrat modèle **2.53** en présence de 5 mol% de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ dans le chloroforme. Nous avons ajouté au milieu réactionnel 0.05 mL d'eau et chauffé le milieu au reflux du chloroform. Contrairement aux résultats obtenus auparavant dans ces conditions avec l'aniline comme nucléophile, la réaction ne présente pas une sélectivité totale en faveur de la pyridone **2.166**. Au contraire, un mélange 1 : 1,62 en faveur de la pyridone **2.167** est obtenu. Cette pyridone nécessite le passage par l'allène intermédiaire **2.56** et donc un réarrangement sigmatropique du substrat.

L'eau est très peu soluble dans le chloroform. Le contact entre l'eau et le substrat activé par le catalyseur d'or est plus difficile que quand on utilise un nucléophile soluble dans le milieu. Le piégeage des intermédiaires de réaction est donc ralenti. En effet, la réaction prend 18 heures dans ces conditions. Une fois que l'alcyne du substrat est activé par l'or, il possède donc plus de temps pour subir un réarrangement sigmatropique qui formera l'allène **2.56**.

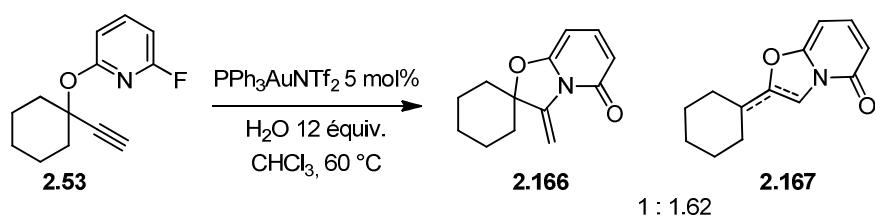


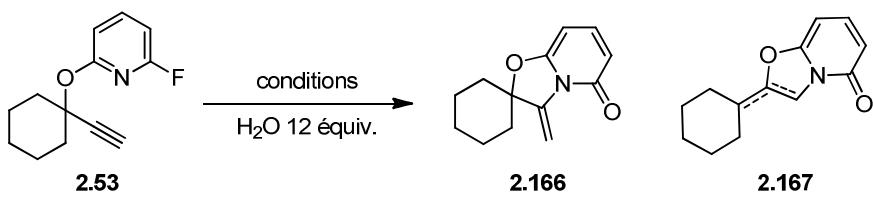
Figure 2-74 : Première utilisation de l'eau comme nucléophile

Nous avons cherché un moyen de résoudre ce problème afin d'obtenir sélectivement la pyridone **2.166**. Pour cela, nous avons tout d'abord testé différentes conditions de réaction de catalyse à l'or (Figure 2-75).

2.8.1.2 Optimisation des conditions de réaction

En premier lieu, nous avons cherché à augmenter la solubilité du nucléophile dans le milieu réactionnel. Pour cela, nous avons décidé d'utiliser un co-solvant dans la réaction. L'acétonitrile présente l'avantage d'être miscible avec l'eau et de solubiliser le substrat et le catalyseur (entrée 2). Ainsi, il peut favoriser l'addition nucléophile de l'eau sur l'alcyne activé par l'or. Si on ajoute donc 0.05 mL d'acétonitrile au milieu réactionnel, la réaction est un peu plus rapide. La pyridone **2.166** est obtenue en plus grande quantité. La présence du co-

solvant semble favoriser la formation de la pyridone **2.166**. Nous avons donc décidé d'utiliser l'acétonitrile comme solvant unique de la réaction (entrée 3). En présence de 5 mol% de $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et de 50 μL d'eau, la réaction est de nouveau beaucoup plus rapide. La sélectivité est également modifiée. La pyridone **2.166** est alors légèrement majoritaire. Cette expérience confirme donc que la mauvaise solubilité de l'eau dans le chloroforme ralentissait bien la réaction. Toutefois, la sélectivité obtenue dans ces conditions n'est pas encore satisfaisante. Nous avons donc changé le catalyseur d'or pour IPrAuNTf_2 , un catalyseur carbénique moins électrophile qui ne devrait pas favoriser le réarrangement sigmatropique du substrat (entrée 5). Pourtant, l'utilisation de ce catalyseur ne favorise pas la formation de la pyridone **2.166** mais celle de la pyridone **2.167** avec un rapport 1 : 9 entre les deux pyridones. D'autres produits que nous n'avons pas été en mesure d'identifier sont également observés dans le milieu réactionnel. Changer le ligand phosphine du catalyseur pour la phosphine de Buchwald JohnPhos ne permet pas non plus d'augmenter la proportion de pyridone **2.166** formée (entrée 4).



entrée	catalyseur	solvant	température	CH_3CN	temps	2.166	2.167
1	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	CHCl_3	60 °C	-	18h	1	1.62
2	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	CHCl_3	60 °C	0.05 mL	10h	1	3
3	$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$	CH_3CN	80 °C	-	3.75h	1.25	1
4	JonPhosAuNTf_2	CH_3CN	80 °C	-	4.5h	1	5
5	IPrAuNTf_2	CH_3CN	80 °C	-	4.5h	1	9
6	AuCl_3	CH_3CN	40 °C	-	18h	1	0
7	AuCl_3	CH_3CN	80 °C	-	0.25 h	1	0

Figure 2-75 : Optimisation des conditions de réaction de formation des pyridones catalysée par l'or

Au vu de ces résultats, il semblait difficile d'obtenir sélectivement la pyridone **2.166** en utilisant un catalyseur d'or(I). Nous avons donc changé la nature du catalyseur d'or. En présence d'un sel d'or(III) et de 0.05 mL d'eau, dans l'acétonitrile à 40 °C, le substrat réagit avec l'eau pour former sélectivement la pyridone **2.166** avec un rendement RMN de 92 % (entrée 6). La réaction est assez lente puisque la conversion complète du substrat n'est obtenue qu'après dix heures. Si l'on chauffe ce milieu réactionnel au reflux de l'acétonitrile, la réaction devient très rapide (entrée 7). En quinze minutes, l'ensemble du substrat réagit. La pyridone **2.166** peut être isolée avec un bon rendement de 80 %.

2.8.1.3 Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'or

Nous avons ensuite soumis différents substrats à ces conditions réactionnelles afin de synthétiser différentes pyridones selon le même mode de réaction. Lorsque nous avons engagé dans la réaction le substrat **2.60** qui possède deux groupements alkyles en position propargylique, la pyridone **2.169** a pu être synthétisée avec un très bon rendement évalué par RMN de 89 %. Cependant, la réaction était notablement plus lente que dans le cas du substrat modèle **2.53**. Si le substrat porte un groupement dioxolane, la réaction atteint la conversion complète en 27 heures. Les conditions acides de catalyse provoquent une déprotection partielle de l'acétal. Un mélange 1 : 4,5 en faveur du produit déprotégé (cétone) est obtenu avec un rendement évalué par RMN de 95 %. Ce produit n'a pu être isolé car il se dégrade rapidement.

Si le substrat ne comporte qu'un seul groupement en position propargylique, la transformation du produit de départ **2.62** est encore plus longue. De plus, la réaction ne forme pas uniquement la pyridone **2.170** désirée. Un mélange 1 : 2 de ce produit et de l'allène correspondant est obtenu.

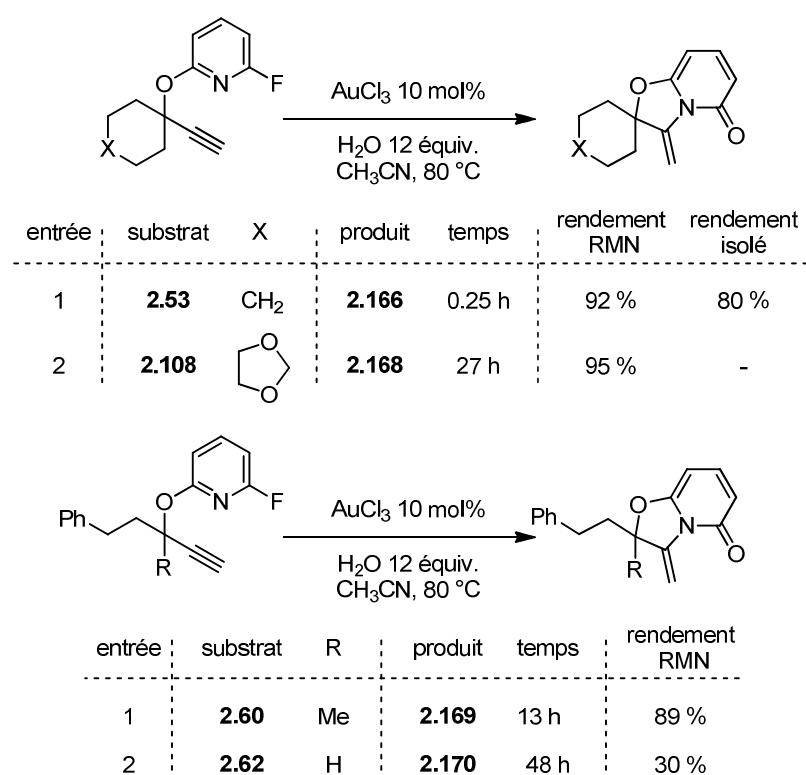


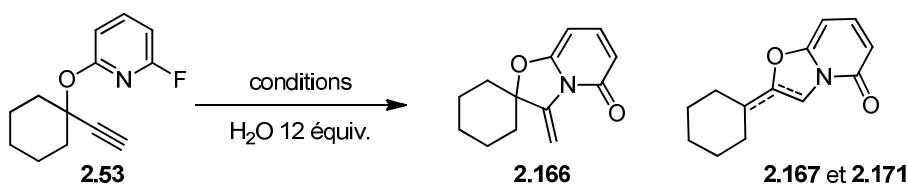
Figure 2-76 : Synthèse de pyridones par catalyse à l'or

Ces observations montrent que l'eau n'est pas un nucléophile suffisamment réactif dans les conditions de réaction pour permettre la formation sélective des oxazolopyridones. En effet, le réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat entre en compétition avec la formation des produits de type **2.166**.

2.8.2 Argent et eau

Lors de l'optimisation des conditions de synthèse des pyridones par catalyse à l'or que nous avons présentée dans le paragraphe précédent, de nombreuses réactions formaient majoritairement la pyridone **2.167**. Comme nous l'avons mentionné alors, la formation de ce produit nécessite le passage par l'allène **2.56** issu du réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat. Nous avons cherché à favoriser la formation de ce produit en choisissant des conditions de réaction adaptées.

Comme lorsque le nucléophile est une aniline, nous avons changé la nature du catalyseur métallique. La réaction du substrat activé par le sel d'argent AgNTf_2 dans l'acétonitrile conduit en une heure à la formation presque exclusive de la pyridone **2.167**. Seuls 4 % de pyridone **2.166** sont observés. Si on effectue cette réaction dans le micro-ondes en utilisant le chloroforme comme solvant et l'acétonitrile comme co-solvant à hauteur de 0.05 mL, la sélectivité est totale. Deux pyridones sont alors obtenues : la pyridone **2.167** désirée et le produit **2.171** qui résulte de l'isomérisation de la double liaison exocyclique à l'intérieur du cycle. Ces conditions nous ont donc paru appropriées à une synthèse efficace des pyridones issues d'un réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat modèle.



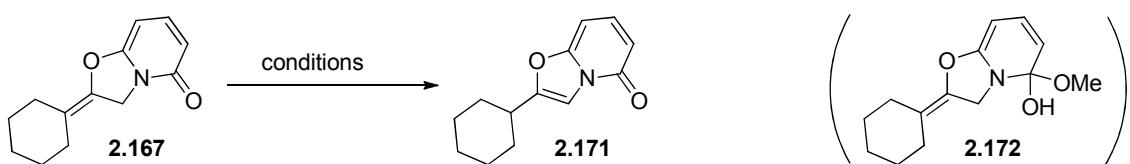
entrée	catalyseur	solvant	température	CH_3CN	temps	A	B
1	AgNTf_2	CH_3CN	80 °C	-	1h	1	16
2	AgNTf_2	CHCl_3	100 °C μ-ondes	0.05 mL	2h	0	1

Figure 2-77 : Optimisation des conditions de formation des pyridones

1.1.1.1 Isomérisation des pyridones

Les pyridones **2.167** et **2.171** ne sont pas séparables par des méthodes usuelles de purification. Nous avons donc cherché à n'obtenir qu'une des deux pyridones possibles. Pour cela, nous avons voulu isomériser entièrement la double liaison à l'intérieur du cycle car la pyridone **2.171** devait être le produit le plus stable thermodynamiquement.

Pour ce faire, nous avons testé différentes conditions basiques (Figure 2-78).



entrée	base	solvant	température	observations	entrée	base	solvant	température	observations
1	DBU	THF	ta	pas d'évolution	7	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	ta	pas d'évolution
2	DBU	THF	66 °C	pas d'évolution	8	tBuOK	THF	ta	pas d'évolution
3	DBU	DMF	80 °C	pas d'évolution	9	tBuOK	THF	66 °C	dégradation
4	K ₂ CO ₃	MeOH	ta	pas d'évolution	10	silice	THF	ta	pas d'évolution
5	K ₂ CO ₃	MeOH	65 °C	formation de 2.172	11	silice	CHCl ₃	ta	pas d'évolution
6	K ₂ CO ₃	DMF	80 °C	dégradation					

Figure 2-78 : Essais d'isomérisation de la double liaison en milieu basique

Que l'on utilise une base organique comme le DBU (entrées 1 à 3) ou une base inorganique comme le carbonate de potassium (entrées 4, 6 et 7) ou le *tert*-butoxyde de potassium, le ratio entre les pyridones **2.167** et **2.171** ne varie pas à température ambiante. Si l'on chauffe progressivement le milieu réactionnel, on n'observe aucune évolution jusqu'à ce que le milieu réactionnel n'atteigne la température d'ébullition du solvant. Un chauffage prolongé au reflux provoque la dégradation des espèces en solution et non l'isomérisation de la double liaison (entrées 6 et 9). Lorsque le milieu réactionnel est chauffé au reflux du chloroforme en présence de carbonate de potassium, la pyridone **2.167** ne se transforme pas en pyridone **2.171**. Elle subit une réaction d'hémiacétalisation avec le solvant pour former le produit **2.172** (entrée 5).

Nous avons également observé que le mélange des pyridones que nous obtenions après purification sur colonne de silice était enrichi en pyridone **2.171** par rapport au brut de la réaction. Pourtant, si l'on agite la pyridone dans le chloroforme ou le THF en présence de silice, aucune isomérisation du substrat n'a lieu (entrées 10 et 11).

D'après ces résultats, il semble que les deux pyridones **2.167** et **2.171** puissent être en équilibre thermodynamique. En effet, dans la pyridone **2.167**, l'alcène est tétrasubstitué et exocyclique alors que dans la pyridone **2.171**, il n'est que trisubstitué mais à l'intérieur du cycle. Il est probable que la stabilité de ces deux produits soit comparable. Cela permet de rationaliser le fait que le ratio entre ces espèces n'évolue pas quelles que soient les conditions utilisées. Il est possible que la réaction de catalyse fournit un mélange thermodynamique des deux pyridones dont le ratio varie uniquement en fonction de la nature du substrat.

Nous nous sommes donc résolus à isoler le mélange de pyridones que nous obtenions lors de la réaction de catalyse. Dans le cas du substrat **2.53**, nous avons isolé un mélange 20 : 1 en faveur de la pyridone **1.167** avec un très bon rendement de 89 % (Figure 2-79).

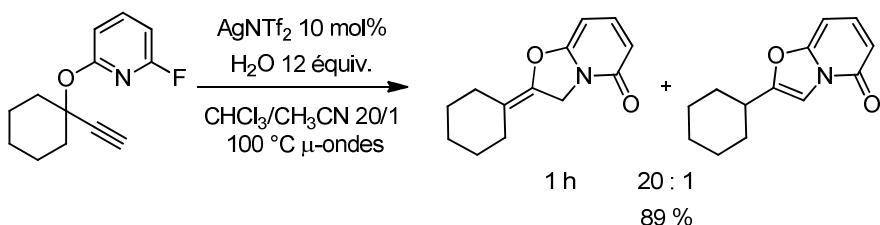


Figure 2-79 : Synthèse de cyclohexylidène pyridone par catalyse à l'argent

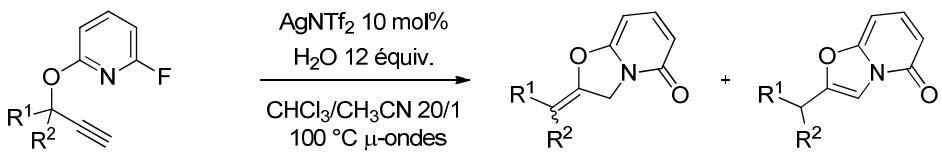
2.8.2.1 *Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'argent*

Nous avons appliqué ces conditions réactionnelles à différentes 2-propynyloxypyridines afin d'étudier le type de substrats tolérés par la réaction (Figure 2-80). Lorsque le substrat porte deux groupements en position propargylique, la réaction est rapide (entrées 3 à 5). La conversion complète du substrat est atteinte en une heure de réaction à l'exception du substrat **2.100** qui nécessite deux heures de réaction. Les différents isomères des pyridones sont obtenus avec de bons rendements compris entre 83 et 98 %. Lorsque les deux groupements alkyles sont différents, la réaction n'est pas stéréosélective et forme un mélange 1 : 1 des isomères *Z* et *E* de la pyridone avec la double liaison en *exo*. Ces deux pyridones sont partiellement isomérisés dans le milieu réactionnel. La proportion de ces produits isomérisés à la fin de la réaction de catalyse varie entre 5 et 13 %.

Contrairement aux résultats obtenus en utilisant les anilines comme nucléophiles, un substrat qui ne porte qu'un seul groupement en position propargylique soumis aux conditions de réaction subit la même transformation (entrée 2). Un mélange des pyridones **2.175** et **2.176** est obtenu en quatre heures à partir du substrat **2.62**. Une nouvelle fois, le produit de la catalyse est isomérisé dans le milieu réactionnel. Un mélange 1 : 2 en faveur de la pyridone **2.176** est obtenu. La présence d'un unique groupement en position propargylique sur le substrat favorise l'isomérisation de la double liaison de la pyridone **2.175**.

Le substrat **2.68** qui ne porte aucun groupement en position propargylique réagit également dans les conditions de réaction (entrée 1). En six heures de réaction, temps maximal autorisé par notre micro-ondes, 50 % du substrat est converti en pyridone **2.174** dans laquelle la double liaison est endocyclique. Ce produit peut être isolé avec un rendement de 45 %.

Le substrat **2.66** dont le noyau pyridine est appauvri par la présence d'un atome de fluor supplémentaire fournit un mélange 13 : 1 des deux pyridones **2.183** et **2.184** avec un excellent rendement de 99 % (Figure 2-80).



entrée	substrat	R ¹	R ²	temps	produits	ratio A : B	ratio Z : E	rendement
1	2.68	H	H	6 h	2.173 : 2.174	0 : 1	-	45 %*
2	2.62	Ph	H	4 h	2.175 : 2.176	1 : 2	0 : 1	78 %
3	2.60	Ph	Me	1 h	2.177 : 2.178	6.7 : 1	1 : 1	87 %
4	2.64	Me	Me	1 h	2.179 : 2.180	10 : 1	-	98 %
5	2.100		Me	2 h	2.181 : 2.182	10 : 1	1 : 1	83 %

* seulement 50 % de conversion en 6 h de réaction

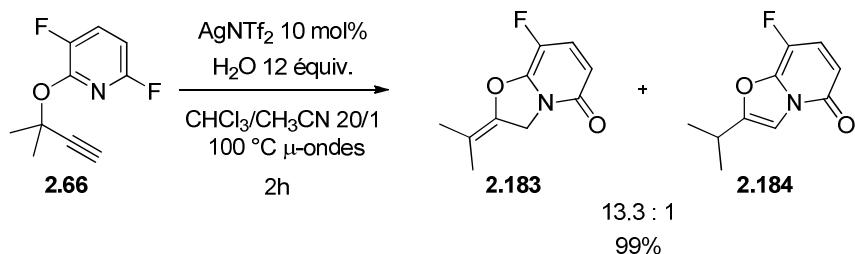


Figure 2-80 : Synthèse de pyridones par catalyse à l'argent

2.8.3 Bilan de l'utilisation de l'eau comme nucléophile

Nous avons donc montré que l'eau pouvait être utilisée comme nucléophile pour notre réaction de la même manière que les anilines. Une adaptation des conditions est nécessaire à cause de sa moins bonne nucléophilie et de sa faible solubilité dans le chloroforme. Il est tout de même possible de favoriser la cyclisation directe de type 5-*exo-dig* et de former les pyridones de type **2.166** avec une excellente sélectivité grâce à un catalyseur d'or(III). Le réarrangement sigmatropique 3,3 des substrats en allène suivie de la réaction de cet intermédiaire avec l'eau est quant à lui privilégié en conditions de catalyse à l'argent(I). Les pyridones analogues à **2.167** sont alors obtenues avec de très bons rendements.

2.9 Les intermédiaires réactionnels sont-ils en équilibre ?

2.9.1 Compétition entre les différents chemins réactionnels

L'ensemble des travaux présentés jusqu'ici dans ce chapitre nous a donc permis de mettre en évidence les différentes réactivités que peuvent présenter les dérivés de 2-propynyloxypyridine en fonction des conditions réactionnelles :

- Une cyclisation de type *5-exo-dig* puis le piégeage de cet intermédiaire par une aniline
- Un réarrangement sigmatropique 3,3 pour former un allène qui peut être piégé par un nucléophile, notamment une aniline ou de l'eau
- Une migration 1,2 formelle par addition oxydante de *N*-oxyde de pyridine pour former un aldéhyde α - β -insaturé.

Ces réactivités différentes nécessitent le passage par des intermédiaires distincts, comme dans le cas des esters propargyliques. Les études menées sur ces derniers ont permis de montrer que les différents intermédiaires sont en équilibre les uns avec les autres comme nous l'avons mentionné auparavant (paragraphe 2.2.3, page 89). Nous avons cherché à savoir si l'équilibre entre les différents intermédiaires existait toujours.

Pour cela, nous avons isolé l'allène **2.56** et l'avons soumis aux différentes conditions de réactions que nous avions optimisées en vue d'obtenir sélectivement les produits **2.166** ou **2.167**.

Logiquement, la catalyse à l'argent permet d'obtenir un mélange de la pyridimine **2.167** et de son isomère **2.171** (Figure 2-81, entrée 1). Quand le substrat est placé dans les conditions réactionnelles qui étaient susceptibles de favoriser la formation de la pyridone **2.166** (entrée 2), il ne fournit également qu'un mélange des pyridones **2.167** et **2.171**. Aucune trace de la pyridone **2.166** n'est observée. Si on chauffe de manière prolongée l'allène **2.56** sans catalyseur à 60 °C, celui-ci ne réagit pas du tout. L'utilisation de l'aniline comme nucléophile, dans les conditions de catalyse à l'or, aboutit au même résultat : l'unique formation de la pyridimine **2.83** correspondante.

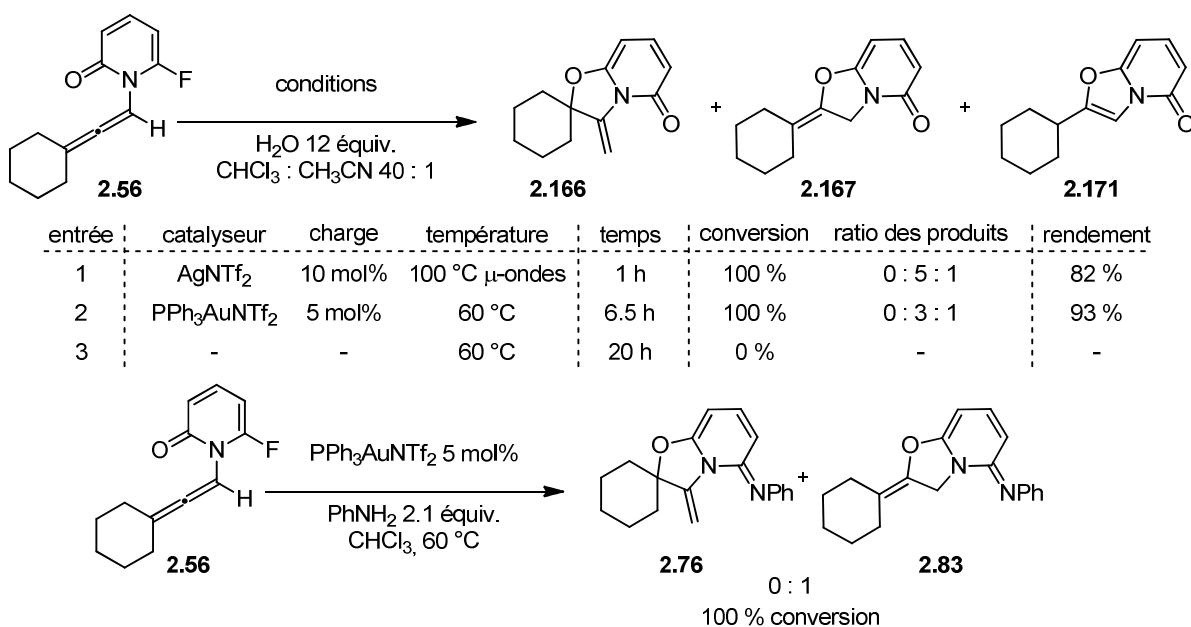


Figure 2-81 : Réactivité de l'allène dans différentes conditions de réaction

Nous savions que les complexes d'or catalysent à la fois la formation du produit **2.76** et celle du produit **2.83** lorsque le substrat de départ de la catalyse est la 2-propynyloxypyridine **2.53** (paragraphe 2.6.2). Cela indique que ces catalyseurs permettent le réarrangement sigmatropique 3,3 du groupement hydroxypyridine. Lorsque l'on part de l'allène, au contraire, aucune trace de la pyridone **2.166** n'est observée. Le réarrangement contraire de la *N*-allénylpyridone en propynyloxypyridine n'est donc pas catalysé dans ce cas. Ce résultat montre que l'équilibre entre ces deux espèces est largement déplacé vers la formation de l'allène **2.56**.

Dans le cas des esters propargyliques, Cavallo *et coll.* ont montré que le réarrangement sigmatropique 3,3 du carboxyallène en acétate propargylique était l'étape du « golden carousel » qui était la plus défavorisée.¹⁸¹ En effet, elle présente la barrière énergétique la plus importante (de l'ordre de 15-16 kcal.mol⁻¹) de l'ensemble du cycle. Cela est dû à la différence importante d'énergie entre l'allène et l'alcyne correspondant.

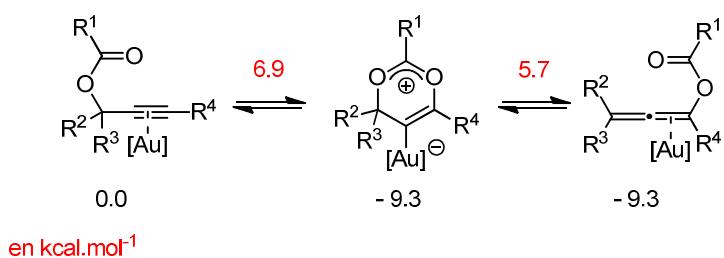


Figure 2-82 : Energies des réarrangements sigmatropiques 3,3

¹⁸¹ Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. ; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 718;

Dans les conditions de cette réaction, la réaction irréversible de substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor après la cyclisation réversible de l'atome d'oxygène sur le carbone central de l'allène est privilégiée à cause de la présence du nucléophile en grand excès. Cette transformation déplace encore plus l'équilibre allène-alcyne en faveur de l'allène et donc empêche la formation de pyridone **2.166**.

Afin de s'affranchir de cette éventualité, nous avons placé l'allène **2.56** dans les conditions de formation des aldéhydes α - β -insaturés. Le nucléophile mou ne peut pas réaliser la substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor. Au contraire, il devrait favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'allène puis la formation de l'aldéhyde α - β -insaturé correspondant. Toutefois, ce produit n'est pas observé (Figure 2-83). Au contraire, une lente conversion de l'allène en pyridone **2.167** a lieu. Cette espèce provient de l'addition de traces d'eau présentes dans le milieu avec l'allène **2.56**. Cela montre bien que le réarrangement sigmatropique 3,3 de la *N*-allénylpyridone en propynylloxypyridine est très difficile.

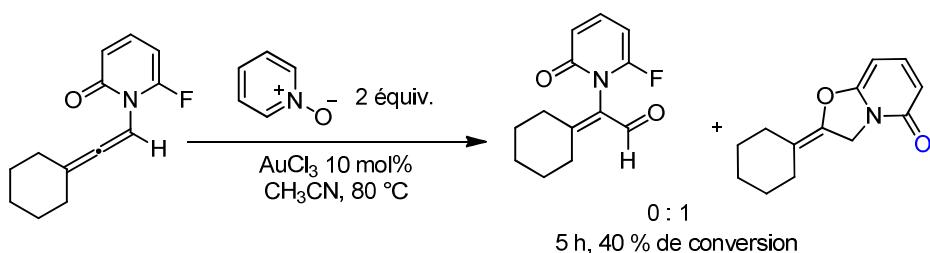


Figure 2-83 : Réactivité de l'allène en présence de *N*-oxyde de pyridine

Cela confirme que l'équilibre allène-alcyne est largement déplacé vers la formation de l'allène qui est ensuite piégé par un nucléophile présent dans le milieu, même en petite quantité. Dans un milieu réactionnel privé de nucléophile, l'activation des systèmes π par des complexes métalliques électrophiles aboutira à la formation de l'allène **2.56** qui semble être l'espèce la plus stable.

Nous n'avons pas mené de calculs visant à optimiser les structures des intermédiaires. Les stabilités relatives de l'allène et de l'alcyne sont difficiles à envisager. On peut cependant noter que le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'allène transforme un motif pyridone en hydroxypyridine. Dans le cas de la 2-pyridone, de nombreuses études ont montré que, dans un solvant polaire, la forme pyridone était largement favorisée sur la forme hydroxypyridine.¹⁸² Ainsi, on peut imaginer que ce soit également le cas pour notre substrat. Cet aspect peut favoriser la stabilité de l'allène sur l'alcyne correspondant.

¹⁸² Cox R. H.; Bothner-By A. A. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 2465 ; Aksnes, K.; Kryvi, H.; Samuelson, O.; Sjöstrand, E.; Svensson, S. *Acta. Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2255 ; Aue D. H., Betowski L. D., Davidson W. R., Bower M. T., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1361.

2.9.2 Equilibre entre les différents intermédiaires réactionnels

Finalement, la réactivité des 2-propynyloxypyridines dans des conditions de catalyse électrophile est donc bien différente de celle des esters propargyliques. Pour ces derniers, il est possible de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3 ou la migration 1,2 du groupement acyloxy et d'obtenir des produits de piégeage de tous les intermédiaires du « golden carousel ». Ce n'est pas le cas pour les 2-propynyloxypyridines.

Tout d'abord, seuls deux intermédiaires de réaction ont donc pu être mis en évidence à partir des 2-propynyloxypyridines. Il s'agit de l'intermédiaire de cyclisation 5-exo-dig du noyau pyridine sur l'alcyne et de l'allène issu du réarrangement sigmatropique. Nous avions également montré que la formation d'un intermédiaire de type carbène d'or par migration 1,2 du groupement hydroxypyridine catalysé par un métal électrophile était très difficile : nous ne l'avons jamais observée (paragraphe 2.5.1.1).

De plus, la formation de l'intermédiaire allénique semble quasiment irréversible. Une fois que celui-ci est formé, il peut juste évoluer par piégeage par un nucléophile. Nous avons tout de même réussi à empêcher le réarrangement sigmatropique 3,3 en piégeant l'intermédiaire de cyclisation 5-exo-dig par un nucléophile dur en excès dans le milieu dans des conditions de catalyse à l'or. Nous ne pouvons pas affirmer qu'il est impossible de former un intermédiaire de type carbène d'or mais cette transformation est très peu plausible au vu des résultats que nous avons obtenu. Encore une fois, la formation de l'allène semble trop favorisée pour permettre d'atteindre cet intermédiaire carbénique.

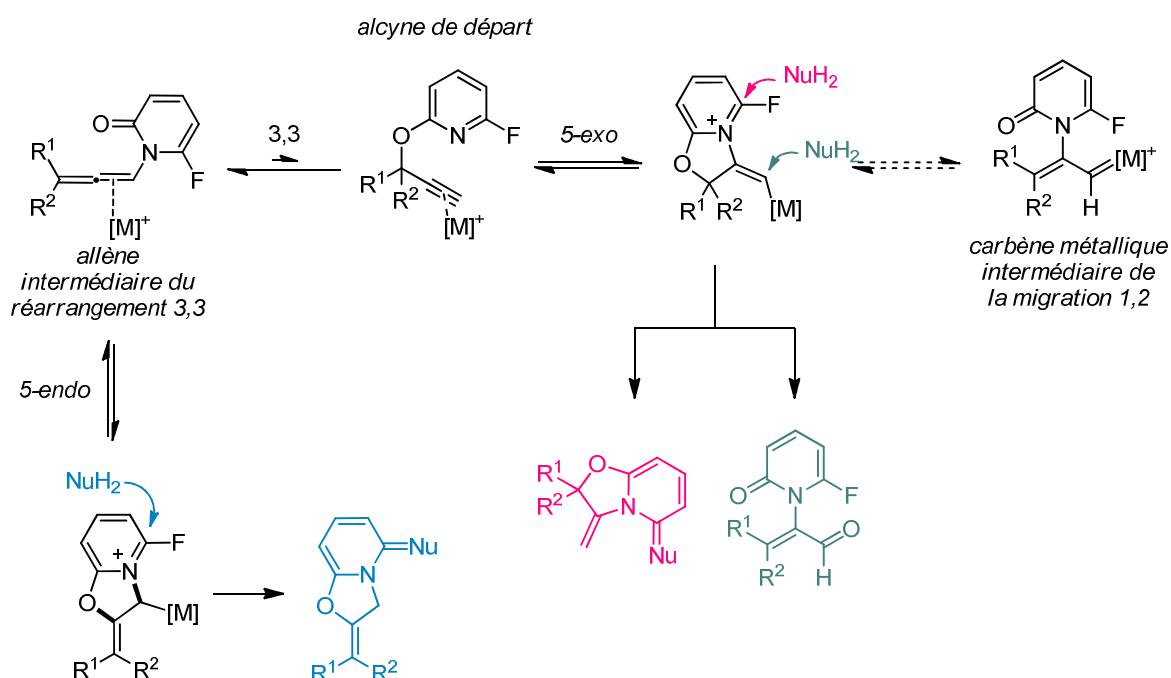


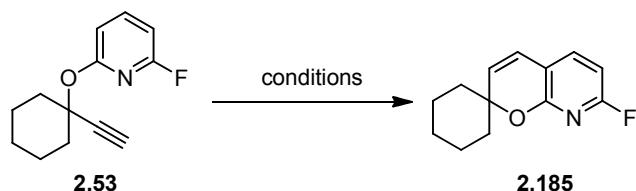
Figure 2-84 : Bilan de l'équilibre entre les différents intermédiaires réactionnels

2.10 Réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines

Toutes les transformations que nous avons présentées dans les paragraphes précédents utilisaient l'atome d'azote du noyau pyridine comme nucléophile pour promouvoir la cyclisation en mode *5-exo-dig* ou le réarrangement sigmatropique 3,3. Nous nous sommes demandé si une migration du groupement propargyle sur l'atome de carbone situé en position ortho de l'atome d'oxygène selon un réarrangement de Claisen était possible.

Comme nous l'avons présenté auparavant (paragraphe 2.3.3), de tels réarrangements de Claisen ont été décrit sur des substrats similaires : les 3-propynyloxypyridines et les 4-hydroxypyridines. Ces réactions ont notamment lieu en conditions thermiques.

Nous avons donc essayé de réaliser ce réarrangement en chauffant le substrat dans différents solvants (Figure 2-85). Lorsqu'il est chauffé au reflux du toluène pendant plusieurs heures, le substrat modèle **2.53** ne subit aucune modification. Si on change le solvant pour le chlorobenzène afin d'augmenter la température de réaction, le réarrangement n'a pas lieu non plus. Par contre, lorsque l'on chauffe le substrat dans le toluène à 200 °C dans le micro-ondes pendant deux heures, on observe la conversion complète du substrat en produit **2.185**.



entrée	solvant	température	temps	observations
1	PhMe	110 °C	2 h	100 % 2.53
2	PhCl	130 °C	2 h	100 % 2.53
3	PhMe	200 °C µ-ondes	2 h	100 % conversion en 2.185

Figure 2-85 : Conditions nécessaires au réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines

Cette transformation fait intervenir une première sigmatropie 3,3 afin de former l'allène intermédiaire **2.186** qui s'isomérisé en produit **2.187** par tautométrie céto-énolique. Une nouvelle sigmatropie 3,3 permet de former le dérivé de pyranopyridine **2.185** (Figure 2-86).

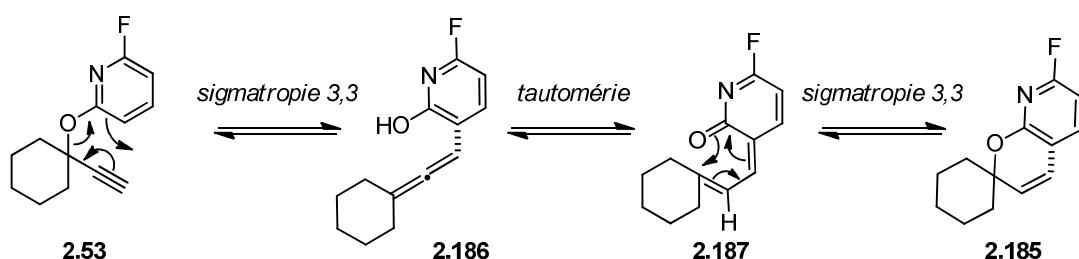


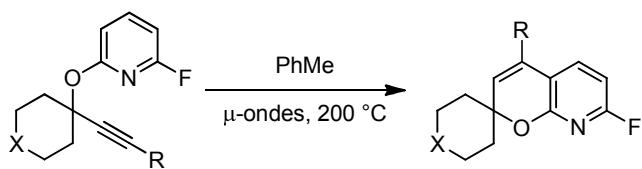
Figure 2-86 : Mécanisme probable du réarrangement des 2-propynyloxypyridines

Nous avons ensuite cherché à voir si ce réarrangement pouvait être appliqué aux autres 2-propynyloxypyridines que nous avions synthétisées (Figure 2-87). Nous les avons donc soumises aux mêmes conditions de réaction. Comme l'utilisation du micro-ondes empêche le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, le temps de chauffage de la réaction a été uniformisé à deux heures, excepté pour le substrat **2.64**. En ce qui concerne le substrat modèle **2.53**, nous avons vu que l'ensemble du substrat était consommé en deux heures de chauffage à 200 °C au micro-ondes en utilisant le toluène comme solvant. Dans ces conditions, une partie des espèces présentes dans le milieu réactionnel se dégradent. Par conséquence, le produit **2.185** ne peut être isolé qu'avec un rendement moyen de 70 % (entrée 1). Un substrat qui ne diffère du précédent que par la présence d'un groupement dioxolane réagit plus lentement. En deux heures de réaction, seuls 78 % du substrat est converti en produit **2.189**. Après traitement, ce produit est isolé avec un rendement de 65 % (entrée 3). Si l'alcyne du substrat n'est pas terminal, le réarrangement est également plus lent. 66 % de conversion du substrat **2.124** sont atteints en deux heures de réaction. Le rendement de produit **2.188** isolé est alors de 60 % (entrée 2).

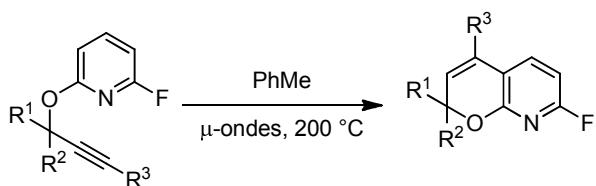
Le substrat **2.64** dont la position propargylique porte deux groupements méthyles réagit rapidement. La pyranopyridine **2.190** est obtenue avec un bon rendement de 79 % (entrée 4). La présence de deux groupements différents à cette position ne change pas la réactivité. Le produit **2.191** est ainsi obtenu avec un rendement de 65 % (entrée 5).

Si la position propargylique du substrat est monosubstituée, la réaction n'est plus possible et ce, que l'alcyne soit terminal ou substitué par un groupement alkyle. Dans le cas des substrats **2.62** et **2.70**, aucune conversion n'est observée (entrées 6 et 7).

La réalisation de ces quelques réarrangements de Claisen a permis d'étendre les méthodologies décrites par Moffett¹⁶¹, Müller¹⁶² et Wang¹⁶⁵ aux 2-propynyloxypyridines. Les conditions drastiques de chauffage limitent certainement le nombre de fonctionnalités tolérées par la réaction.



entrée	substrat	X	R	temps	produit	conversion	rendement
1	2.53	CH ₂	H	2 h	2.185	100 %	70 %
2	2.124	CH ₂	Ph	2 h	2.188	66 %	60 %
3	2.108		H	2 h	2.189	78 %	65 %



entrée	substrat	R ¹	R ²	R ³	temps	produit	conversion	rendement
4	2.64	Me	Me	H	1 h	2.190	100 %	79 %
5	2.60		Me	H	2 h	2.191	100 %	65 %
6	2.62		H	H	2 h	-	0 %	-
7	2.70		H	C ₅ H ₁₁	2 h	-	0 %	-

Figure 2-87 : Exemples de réaction de Claisen de 2-propynyloxypyridines

2.11 Présentation de la cyclisation des *N*-propargylamino pyridines

Pendant nos travaux, une étude de la réactivité des *N*-propargylamino pyridines a été publiée par l'équipe de Marco-Contelles.¹⁸³ Il montre que, lorsque ces substrats sont activés par une complexe électrophile d'argent, ils ont tendance à cycliser préférentiellement selon un mode *5-exo-dig*. La perte d'un proton et l'élimination du catalyseur d'argent conduisent ensuite à la formation d'imidazopyridines. Ils présentent ainsi de nombreux exemples d'une telle cyclisation à partir d'amines libres ou protégées par un groupement *tert*-butyloxycarbamate (Figure 2-88).

Les calculs qu'ils ont menés sur les énergies libres des intermédiaires de cyclisation montrent que l'état de transition associé à la cyclisation en mode *5-exo-dig* sur un alcyne terminal est moins haut en énergie de presque 5 kcal.mol⁻¹ que celui de la cyclisation en mode *6-endo-dig*. Lorsque l'alcyne n'est plus terminal, la cyclisation en mode *6-endo-dig* est, cette fois,

¹⁸³ Chioua, M.; Soriano, E.; Infantes, L.; Jimeno, M. L.; Marco-Contelles, J.; Samadi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 35.

favorisée. Dans les deux exemples qu'ils présentent d'une telle situation, contrairement à ce que nous observons dans notre étude, la réaction ne forme pas l'allène correspondant mais s'arrête à l'intermédiaire cyclique qui est isolé sous forme de sel.

L'intermédiaire de cyclisation en mode *6-endo-dig* est plus stable que celui qui comporte un cycle à 5 chainons de 2,5 kcal·mol⁻¹. Comme tous les intermédiaires de cyclisation sont en équilibre, il est probable que sa durée de vie soit plus longue. Cependant, l'allène n'est pas formé car la liaison C-N du substrat de départ n'est pas rompue.

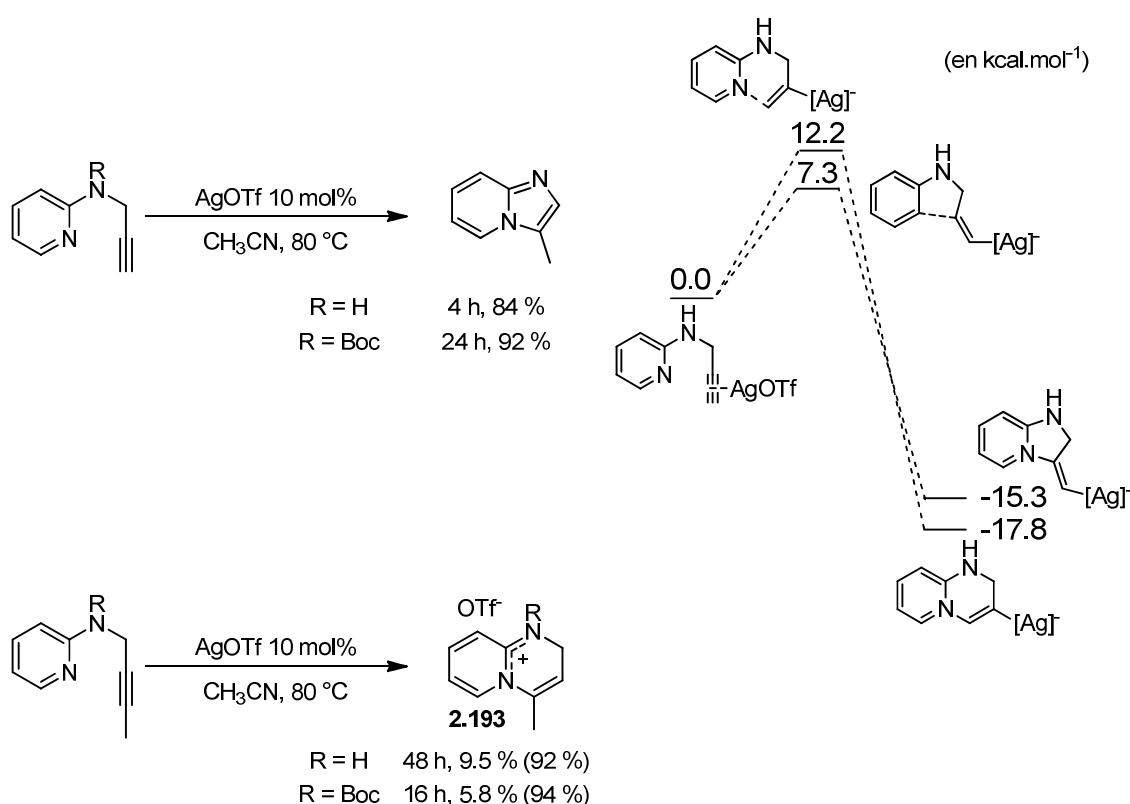


Figure 2-88 : Cyclisation de *N*-propargylaminopyridines

La possibilité d'abstraction du proton ou du groupement protecteur porté par l'atome d'azote permet de piéger les intermédiaires de cyclisation et empêche la formation de l'allène correspondant. Cela explique qu'en conditions de catalyse à l'argent, seul les sels d'imidazolium pyridines **2.193** soient obtenues.

Si l'on fait une nouvelle fois le parallèle avec la réactivité des esters propargyliques, on remarque qu'aucun intermédiaire de migration du groupement aminopyridine n'est observé dans les conditions de réaction. Une étude du comportement de ces espèces en présence de catalyseurs d'or pourrait mettre en évidence une possible migration 1,2 ou un réarrangement sigmatropique 3,3 éventuel.

Il est possible que dans les réactions que nous avons développées, le réarrangement sigmatropique 3,3 ne soit pas concerté mais passe par une étape de cyclisation 6-*endo-dig*

analogue à celle présentée ici. Cela ne changerait pas l'issue de nos réactions car les propynyloxypyridines ne contiennent pas de proton que l'on peut abstraire facilement.

Des études de substrats similaires avaient été menées auparavant en utilisant d'autres métaux.¹⁸⁴

¹⁸⁴ Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2743; Liu, P.; Fang, L.-S.; Lei, X.; Lin, G.-G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4605; Alfonsi, M. ; Arcadi, A. ; Chiarini, M. ; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5145.

2.12 Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons donc montré que les noyaux hydroxypyridines situés en position propargylique pouvaient se réarranger selon différents chemins réactionnels.

L'atome d'azote du noyau pyridine peut cycliser en mode 5-*exo-dig* sur l'alcyne. Le piégeage de cet intermédiaire par une aniline forme des oxazolopyridines. Une migration formelle 1,2 peut être obtenue en présence d'or(III) et de *N*-oxyde de pyridine. L'allène issu du réarrangement sigmatropique 3,3 est formé sélectivement par catalyse à l'argent. Cet intermédiaire peut ensuite être piégé par un nucléophile. Le noyau hydroxypyridine cyclise alors sur le carbone central de l'allène pour former d'autres oxazolopyridines.

En conditions thermiques, les substrats subissent un réarrangement de Claisen spontané pour former des pyranopyridines.

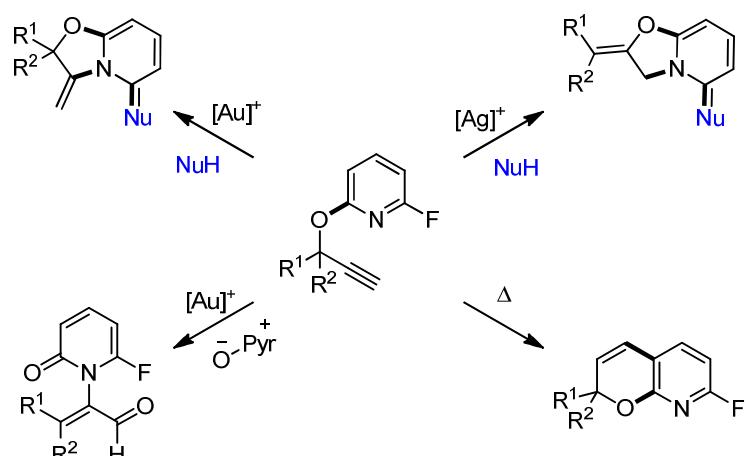


Figure 2-89 : Produits obtenus à partir des 2-fluoropropynylloxypyridines

La réactivité particulière de ces substrats en présence d'aniline est due à la présence de l'atome de fluor en *ortho* de l'azote du noyau pyridine. Ce dernier peut subir une substitution nucléophile aromatique. L'étude de substrats similaires mais qui ne comportent pas cet atome de fluor serait intéressante. Le nucléophile n'aurait d'autre choix que de s'additionner sur l'un des carbones électrophile de l'intermédiaire de cyclisation 5-*exo-dig* ou de l'allène. D'autres structures hétérocycliques pourraient ainsi être atteintes.

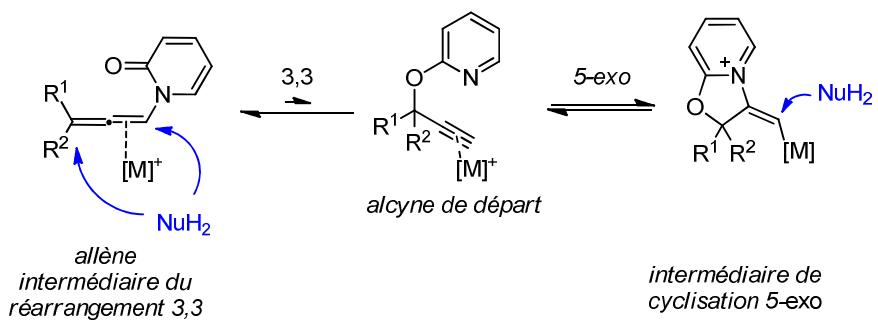


Figure 2-90 : Réactivités envisageables d'hydroxypyridines propargyliques sans atome de fluor

Cette méthodologie ouvre donc l'accès à de nombreuses molécules hétérocycliques peu décrites dans la littérature. Quelques produits qui présentent une structure proches de celle des produits que nous avons formés ont montré une activité biologique notoire (**Figure 2-91**). Les structures accessibles grâce à notre méthodologie méritent une étude d'activité que nous n'avons pas réalisée afin de déterminer leur intérêt biologique.

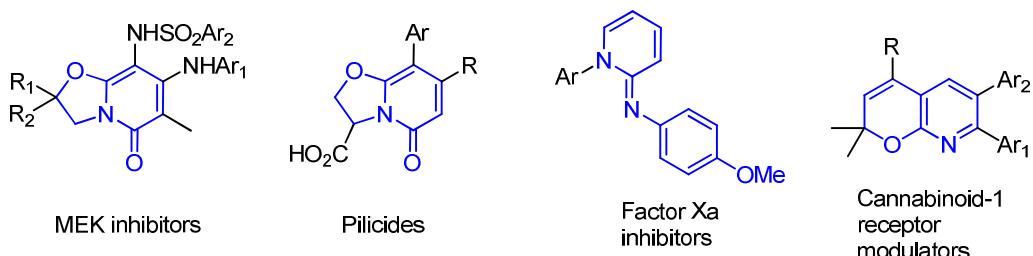


Figure 2-91 : Espèces biologiquement actives