



## Etude théorique de la cyclocondensation [4+2] de *N,N*-diméthyl-*N*-(3-oxo-cyclohexe-1-enyl)-formamidine avec les 9H-carbazole 1,4-dione substitués et activés par le brome

T. BEGUEMSI\*, Drissa SISSOUMA, Lucie BEDE, R. B. N'GUESSAN et  
Y. T. N'GUESSAN

*Laboratoire de chimie organique structurale : UFR-SSMT, Université de Cocody,  
22 BP 582 Abidjan 22 (Côte- d'Ivoire)*

(Reçu le 16 Novembre 2006, accepté le 28 Mars 2007)

\* Correspondance, courriel :

### Résumé

L'étude théorique de la synthèse de la calothrixine et de ses analogues a été réalisée. Cette synthèse procède par une réaction hétéro-Diels-Alder de type [4+2] entre un azadiène et des diénophiles substitués. Cette réaction est régiosélective et les diénophiles électro-donneurs favorisent la formation de l'isomère majoritaire. Les résultats théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux.

**Mots-clés :** *Réaction hétéro-Diels-Alder, azadiène, réaction régiosélective, diénophile, calothrixine, produit majoritaire.*

### Abstract

**Theoretical study of [4+2] cyclocondensation of *N,N*-dimethyl-*N*-(3-oxo-cyclohexe-1-enyl)-formamidine with substituted and bromo-activated 9H-carbazole 1,4-dione**

A theoretical study of hetero-Diels-Alder reaction between *N,N*-diméthyl-*N*-(3-oxo-cyclohexe-1-enyl)-formamidine (aza-diene) and substituted 9H-carbazole-1,4-dione. This reaction is regioselective and is an effective method for synthesizing calothrixin B and its analogues. The rich-electron substituted dienophiles permit to acces to the major adducts. The theoretical results are consistent with experience.

**Keywords :** *Hetero-Diels-Alder reaction, aza-diene, regioselective reaction, dienophile, calothrixin, major adduct.*

## 1. Introduction

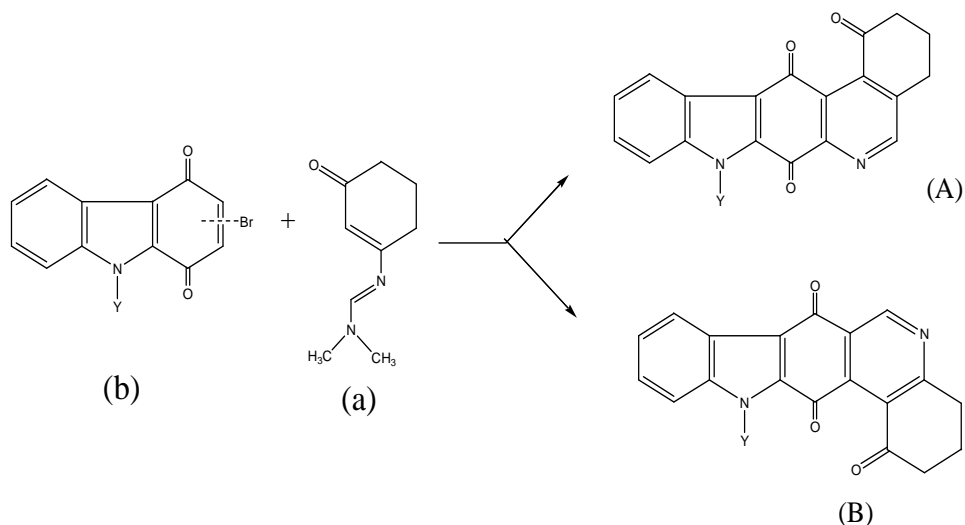
La réaction de cyclocondensation [4+2] représente une des voies d'accès aux carbocycles; son domaine d'application s'étend à la chimie hétérocyclique [1,2].

En effet les récents travaux de *Sissouma et al.* [3] ont montré que les calothrixines et ses analogues sont obtenus à partir de la réaction de cyclocondensation de type [4+2] entre un aza-diène et un diénophile. Cette hétéro-cyclocondensation oppose l'hétérodiène (a) (*N,N*-diméthyl-*N*-(3-oxo-cyclohexe-1-enyl)-formamidine) à des diénophiles substitués et activés par le brome (b) (**Schéma 1**).

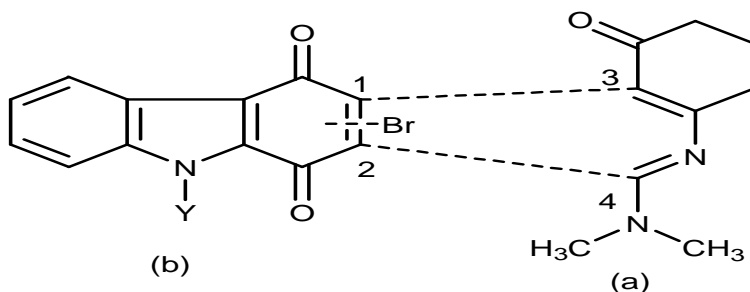
La cycloaddition de type [4+2] conduisant à la calothrixine est fortement régiosélective. En effet, selon la position du brome (**Schéma 2**), il est expérimentalement observé un grand écart au niveau des temps de réaction d'une part et d'autre part, il apparaît que le rendement et la nature de l'isomère majoritaire sont complètement différents [3].

Ainsi, lorsque le brome se trouve en position 1 (**schéma 2**), c'est l'isomère B qui est isolé avec un rendement de 80 % et un temps de réaction de 48 heures.

Par contre lorsque le brome se trouve en position 2 (**schéma 2**), l'isomère A est alors isolé avec un rendement de 85 % et un temps de réaction beaucoup plus faible (10 heures). Les difficultés expérimentales évoquées au niveau de l'obtention de l'isomère majoritaire, nous amène à envisager sur le plan théorique, le calcul des barrières énergétiques des différentes réactions de cyclocondensation d'une part et d'autre part, à étudier l'influence des substituants sur ces réactions.



**Schéma 1** : Cyclocondensation diène-diéophile (a) diène ; (b) diéophile ; isomère (A) produit majoritaire



$$(1-3) = r_1; (2-4) = r_2$$

$$(1-4) = r'_1; (2-3) = r'_2$$

**Schéma 2:** *cyclocondensation diène-diénophile ;  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $r'_1$  et  $r'_2$  sont les coordonnées de Réaction*

A notre connaissance aucune étude théorique n'a été réalisée sur la régiosélectivité de cette réaction d'une part et d'autre part, sur l'influence des substituants portés par les diénophiles lors de la formation de l'isomère majoritaire.

L'étude théorique que nous entreprenons va porter sur la régiosélectivité et sur la détermination des diénophiles substitués permettant d'accéder facilement aux calothrixines obtenues expérimentalement.

## 2. Méthodes de calcul

Les géométries des différents réactifs et de l'état de transition ont été optimisées en AM1 et PM3 [4,5] avec le programme MOPAC [6]. Les états de transition (*Schéma 2*) ont été confirmés par l'existence d'une fréquence de vibration imaginaire.

## 3. Résultats et discussion

La discussion porte d'abord sur l'état de transition et la régiosélectivité, ensuite la relative réactivité des diénophiles sur l'hétérodiène est analysée en relation avec les résultats expérimentaux. Les énergies des différents points stationnaires ( $E_r$  : énergie des réactifs,  $E_{ts}$  : énergie de l'état de transition,  $E_p$  : énergie du produit ou du cycloadduit) et les énergies d'activation ( $E_a$ ) sont portées dans *le Tableau 1*.

Il est porté dans *le Tableau 2*, les longueurs de liaison actives en formation à l'état de transition (coordonnées de réaction,  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $r'_1$  et  $r'_2$ ). Enfin, *les Figures 1 (a) et (b)* représentent le profil énergétique de la cycloaddition diène - diénophile.

**Tableau 1** : Energies des différents points stationnaires (*Er*, *Ets* et *Ep*) et les barrières d'activation (*Ea*) ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )

Substituants Y	Er	Ets	Ep	Ea	Isomères	Méthodes de calcul
$\varphi\text{-CH}_2\text{-}$	210,522	365,539	152,385	155,017	A	AM1
	211,535	379,351	169,707	167,820	B	AM1
	22,426	181,226	-57,672	158,783	A	PM3
	19,527	186,088	-47,857	166,565	B	PM3
$\varphi\text{-CO-}$	126,717	289,190	75,772	162,465	A	AM1
	127,641	296,097	87,140	168,448	B	AM1
	-91,379	91,780	-165,163	183,134	A	PM3
	-93,575	77,002	-159,917	170,582	B	PM3
$\text{CH}_3$	95,450	251,559	39,200	131,001	A	AM1
	95,709	263,328	-156,473	172,757	B	AM1
	-94,291	75,509	90,056	169,787	A	PM3
	-90,575	78,550	-127,139	169,117	B	PM3
$\text{C}_2\text{H}_5$	71,856	226,940	69,839	155,101	A	AM1
	72,287	237,609	-165,791	165,310	B	AM1
	-113,357	50,614	90,056	163,971	A	PM3
	-114,039	45,288	-160,415	159,327	B	PM3
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CO-}$	-195,351	-56,932	-223,940	138,407	A	AM1
	-193,899	-49,848	-216,162	138,951	B	AM1
	-399,940	-261,019	-271,203	145,520	A	PM3
	-385,413	-254,998	-460,650	144,934	B	PM3

Les résultats du **Tableau 1**, montrent que la formation de l'isomère (A) est favorisée (calcul AM1), car cette formation nécessite une barrière d'activation moindre, comparée à celle conduisant à l'isomère (B).

Par contre avec les calculs PM3 et quelle que soit la nature du substituant porté par le diénophile, c'est encore l'isomère (A) qui est favorisé, mais cependant l'isomère (B) semble être le produit majoritaire lorsque le diénophile est porteur d'un substituant électro-déficient ( $Y = \varphi\text{-CO-}$ ). Dans l'ensemble, les calculs AM1 ont tendance à minimiser les barrières d'activation tandis que les calculs PM3 les surestiment au

contraire (**Figures 1a et 1b**) et (**Tableau 1**). Les calculs AM1 et PM3 donnent des résultats en parfait accord avec les résultats expérimentaux.

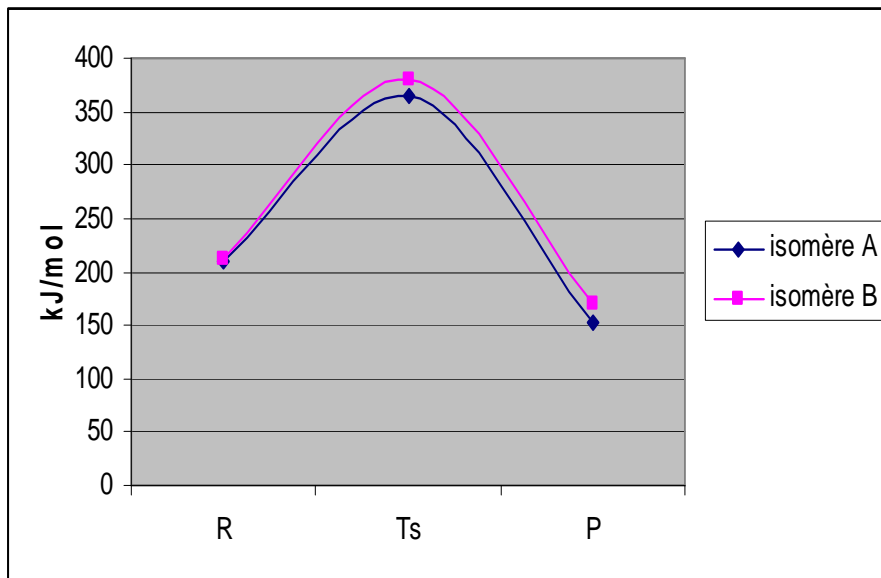
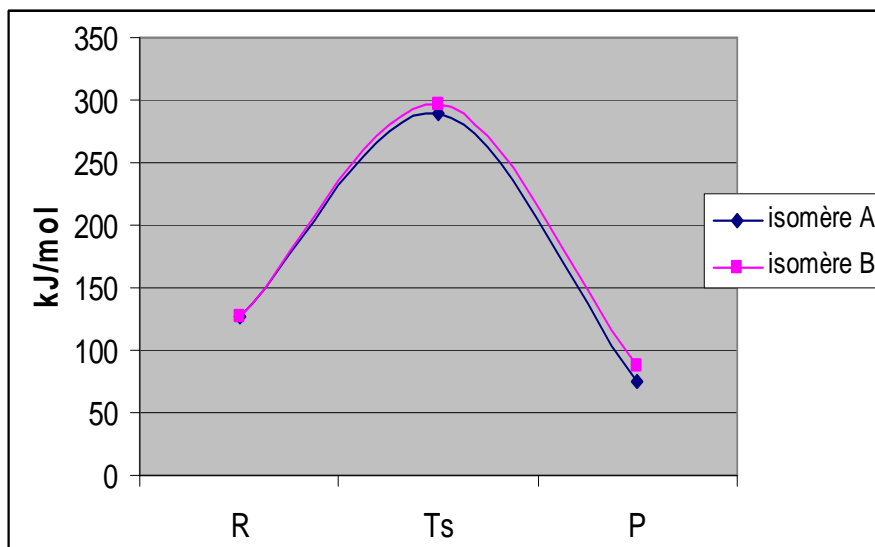
L'analyse des résultats du **Tableau 1**, montre que les diénophiles porteurs de substituants électrodonneurs, tel que CH<sub>3</sub>, rendent la réaction de cycloaddition plus facile par une baisse conséquente de la barrière d'activation.

**Tableau 2** : Liaisons actives en formation à l'état de transition en Å ( $r_1$  et  $r_2$  pour l'isomère A et  $r'_1$  et  $r'_2$  pour l'isomère B)

Diénophiles	$r_1$	$r_2$	$r'_1$	$r'_2$	Méthode de calcul
Y = $\varphi$ -CH <sub>2</sub> -	1,975	2,476	1,999	2,419	AM1
	1,949	2,766	1,922	2,760	PM3
Y = $\varphi$ -CO-	1,977	2,483	1,998	2,421	AM1
	1,967	2,741	1,940	2,651	PM3
Y = CH <sub>3</sub>	1,969	2,486	1,994	2,385	AM1
	1,947	2,773	1,918	2,766	PM3

Les résultats du **Tableau 2** montrent que les longueurs de liaison en cours de formation à l'état de transition sont différentes ( $r_1 - r_2 = 0,50 \text{ \AA}$  et  $r'_1 - r'_2 = 0,42 \text{ \AA}$ ) (**Schéma 2**), traduisant ainsi une cycloaddition asynchrone. A l'état de transition, la longueur de liaison en train de se former,  $r_2$ , semble plus longue lors de la formation de l'isomère majoritaire (**Tableau 2**), caractéristique d'un état de transition précoce.

Les résultats obtenus dans ce travail sont similaires à ceux des aza-1,3 butadiènes et phospho-1,3 butadiènes; en effet les travaux de *Huu-Dau et al.* [7-9] ont prouvé que l'action des aza et phospho-1,3 butadiènes sur les diénophiles est concertée et asynchrone. La non localisation d'un intermédiaire stable sur le profil énergétique des **Figures 1a et 1b**, montre que la formation des précurseurs de la calothrixine obéit à une réaction concertée en accord avec les résultats expérimentaux [3].

(a) : Y= φ-CH<sub>2</sub>-

(b) : Y= φ-CO-

**Figures 1 (a) et (b) :** Profil énergétique de la cycloaddition diène-diénoophile (calcul AM1) (R=réactif ; Ts=état de transition ; P=produit)

## 4. Conclusion

Les résultats de calcul obtenus dans ce travail, montrent que la réaction de formation des précurseurs de la calothrixine et ses analogues est concertée et asynchrone. Cette réaction est régiosélective et favorisée par les diénophiles porteurs de substituants riches en électrons. L'isomère majoritaire obtenu par les calculs est en accord avec les résultats expérimentaux.

Les méthodes de calculs DFT sont en cours de réalisation afin de préciser la nature et l'influence des substituants (Y) sur le mécanisme de la synthèse des calothrixines car les méthodes semi-empiriques semblent limitées pour une détermination quantitative des barrières d'activation.

## Références

- [1] - J. Sauer and R. Saustmann, Anew, *Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19 p. 779.
- [2] - K. Burger, E. Huber, W. Schontag and R. Ottlinger, *J. Chem. Soc. Communication*; (1983) p.945
- [3] - Drissa Sissouma, Sylvain C. Collet, André Y. Guingant, *Synlett* (2004) 2612-2614.
- [4] - M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, F. Healy, J. P. Stewart, *Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902-3909.
- [5] - M. B. Coolidge, J. F. Marlin, J. J. P. J. Stewart *J. Comput. Chem*; 123, (1991) 948.
- [6] - J. J. P. Stewart, J. Frank, Mopac version 4.0 (1985) QCPE 455, QCPE Bulletin 559-59.
- [7] - Tran Huu-Dau, M. E. Flament, J. P. Lefour, J. M. Riche, C. Grierson D.S. *Tetrahedron Letter* 33 (1992) 2343-2346.
- [8] - Kobayashi and co-workers *tetrahedron lett.* 45 (2005) 1803.
- [9] - T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe *J. Am. Soc.* 128 (2006) 13070-13071.