



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Melle CHEBIEB Assia

Sur le thème

Synthèse d'Hétérocycles Azotés par des Réactions d'Aza-Diels-Alder

Soutenu publiquement le 24 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme. EL KORSO Sanaa	Maître de Conférences	Université de Tlemcen	Président
Melle. BENMEDDAH Amel	Maître de Conférences	Université de Sidi Bel Abbes	Encadreur
Mr. MOSTEFA-KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Co-encadreur
Mr. CHOUKCHOU- BRAHAM Noureddine	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme. MERAD Noria	Maître de Conférences	Université de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Dédicaces

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver tous les deux et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes deux chères sœurs Ikram et Asma

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Vous étiez toujours à mes côtés.

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A ma chère amie Souad

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

Remerciements

Ce Travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université de Tlemcen.

*Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à Monsieur le Directeur du laboratoire le Professeur **CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine**, pour m'avoir acceptée dans le Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique et de bien vouloir accepter de lire et de juger ce travail.*

*J'exprime mes profonds remerciements à monsieur le Professeur **ZIANI-CHERIF Chewki**, pour m'avoir accueillie et aidée à intégrer le master du Chimie Organique, je le remercie pour ses conseils et sa gentillesse, et pour son dynamisme pour la recherche scientifique, qui était pour moi une source de motivation.*

*J'adresse également mes remerciements les plus sincères à mon encadreur, Mademoiselle **BENMEDDAH Amel**, Maître de conférences à l'université de Sidi Bel Abbes, Je la remercie pour ses conseils et ses commentaires qui ont enrichi mon travail expérimental et ma rédaction.*

*Je tiens à remercier très sincèrement mon Co-encadreur Monsieur **MOSTEFA-KARA Bachir**, Professeur à l'université de Tlemcen, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, je le remercie infiniment pour sa patience, pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa bienveillance, sa gentillesse et sa bonne humeur et surtout sa disponibilité.*

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

*Je voudrais également remercier madame **EL KORSO Sanaa** Maître de conférences à l'université de Tlemcen pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant la présidence de ce jury.*

*J'associe à ces remerciements madame **MERAD Noria**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'examiner mon travail.*

*Je suis particulièrement reconnaissante à Mademoiselle **MOKRI Fatima** pour les analyses IR et sa patience tout le long de la réalisation de ce mémoire.*

*Je désire témoigner également ma gratitude à madame **BOUKENNA Leila** du centre de recherche CRAPC pour les analyses RMN.*

J'exprime ma profonde reconnaissance à tous mes enseignants

J'adresse finalement mes remerciements les plus sincères à tous les membres de laboratoire LCSCO, J'ai eu beaucoup de plaisir en travaillant avec eux....

Sommaire

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I : Etude bibliographique

I.1. Introduction 2

I.2. Réaction de Povarov 3

I.2.1. Contexte historique de la réaction de Povarov 3

I.2.2. Mécanisme réactionnel et effets électroniques de la réaction de Povarov 4

I.2.2.a. *la réaction aza-Diels-Alder (NED-aza-DA) à demande d'électrons normale.* 4

I.2.2.b. *la réaction aza-Diels-Alder (IED-aza-DA) à demande d'électrons inverse.* 4

I.3. Les catalyseurs utilisés dans la réaction de POVAROV 6

I.3.1. Réaction de Povarov catalysée par des acides de Lewis 6

I.3.2. Réaction de Povarov catalysée par des acides de Bronsted 6

I.4. Exemples de réaction de Povarov 7

I.5. Réaction de Povarov Intramoléculaire 9

I.6. Réaction de Povarov Asymétrique 10

Chapitre II : Résultats et Discussions

II.1. Synthèse des aza-diènes (Imines) 12

II.2. Mise en pratique de la réaction de Povarov 12

II.3. Réaction de Povarov avec divers Aza-Diènes 14

II.4. Réaction de Povarov avec divers diénophiles 17

II.4.1. Réaction de Povarov avec le phénylacétylène 17

II.4.2. Réaction de Povarov avec une énamino-cétone 18

II.5. Réaction de Povarov avec divers catalyseurs 19

II.5.1. Réaction de Povarov avec I₂ 20

II.5.2. Réaction de Povarov avec la montmorillonite K10 commerciale 20

II.5.3. Réaction de Povarov avec [SiO₂-Al₂O₃] à 10% 20

II.5.4. Réaction de Povarov avec le liquide ionique triiodozincate 1,3-diméthylimidazolium 21

Chapitre III : Partie expérimentale

Matériel et méthodes	22
III.1. Synthèse des N-Arylimines	23
III.2. Réaction de Povarov avec divers diènes	24
III.3. Réaction de Povarov avec divers diénophiles	27
III.3.1. Réaction avec le phénylacétylène	27
III.3.2. Réaction de Povarov avec une énamino-cétone	29
II.3.2.a Synthèse de la 3-(diméthylamino)-1-phénylprop-2-èn-1-one	29
III.3.2.b Réaction de Povarov	30
III.4. Réaction de Povarov avec divers diénophiles.....	31
Conclusion générale et perspectives	33

Références bibliographiques

Annexes

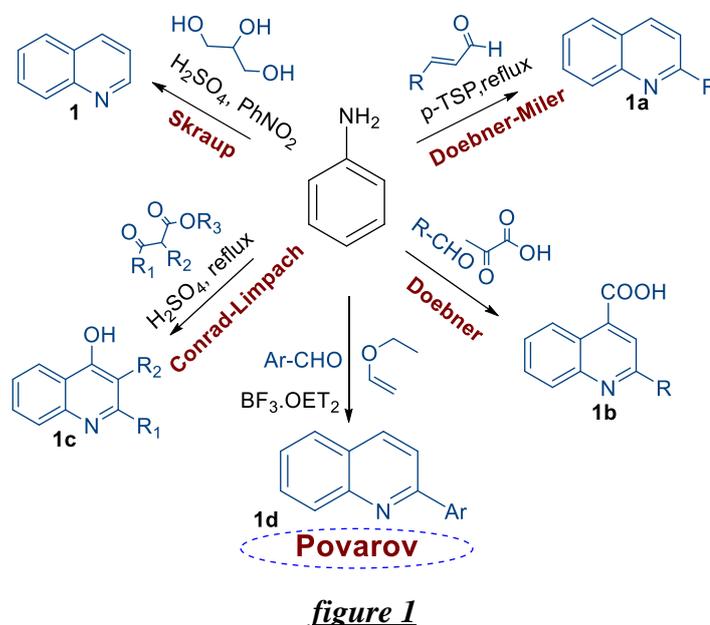
Abréviations

AcOEt	Acétate d'éthyle
A.L	Acide de Lewis
Aq	Aqueux
Ar, arom	Aromatique
Cat	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cm	Centimètre
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DA	Diels-Alder
DCM	Dichlorométhane
DMF.DMA	N,N-Diméthylformamide diméthyl acétal
Et	Ethyle
Eq	Equivalent
é	Electron
g	Gramme
IR	Infrarouge
LI	Liquide Ionique
Me	Méthyle
M.M	Masse molaire
ml	Millilitre
nm	Nanomètre
Ph	Phényle
Rd	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rf	Rapport frontal
t.amb	Température ambiante
Tf	Température de fusion
UV	Ultra-violet
°C	Degré Celsius
%	Pourcentage

Introduction Générale

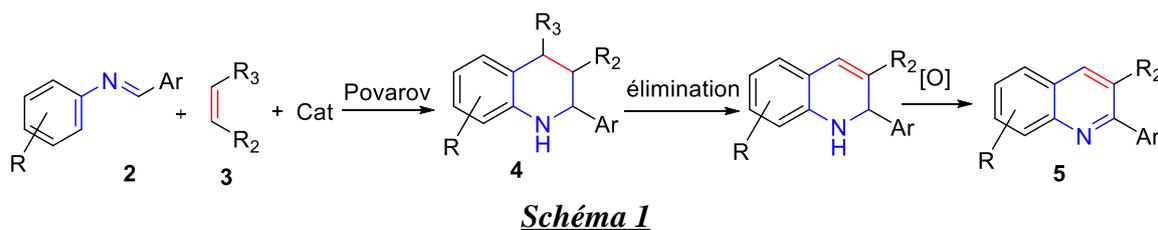
L'un des défis majeurs de la synthèse organique moderne est de développer des stratégies offrant un accès rapide et efficace aux molécules possédant des applications médicinales.

Au cours des dernières années, le noyau **Quinoléine 1** a attiré l'attention de nombreux chimistes et biologistes à cause de son large spectre d'activités biologiques et biochimiques. Sa facilité d'accès et sa polyvalence synthétique, ont permis de créer un grand nombre de molécules structurellement analogues **1a-1d**, (**Figure 1**)[1].



Ce travail porte sur l'étude de la réaction de Povarov, une cycloaddition de type aza-Diels-Alder à demande inverse d'électrons entre **un diénophile** riche en é et **un aza-diène**, qui n'est autre qu'une imine (préparée par condensation des dérivés de l'aldéhyde et de l'aniline), en présence d'un catalyseur acide. Une étude a pu être menée en modifiant aussi bien les **aza-diènes**, que les **diénophiles**, et les **catalyseurs utilisés**. Cette méthodologie nous a ainsi permis d'accéder à différentes molécules.

Nous nous sommes également intéressés au mécanisme de cette réaction de Povarov, qui dans notre cas s'est révélé se dérouler en trois étapes distinctes impliquant trois réactions différentes (**Schéma 1**).



Chapitre I :

Etude Bibliographique

I.1. Introduction

Depuis la publication mémorable de Diels et Alder, la réaction de cycloaddition de Diels-Alder (DA), est reconnue comme une puissante réaction pour la création de liaison C-C permettant ainsi la synthèse de systèmes cycliques à six chaînons avec un excellent contrôle régio, diastéréo, et énantiosélectif.

La réaction de DA présente deux variantes : réaction de carbo-DA (C.D.A.) et réaction d'hétéro-DA (H.D.A.), qui pourraient également être subdivisées en réaction d'oxa-DA (H.D.A.avec des composés carbonylés) et réaction d'aza-DA (H.D.A.avec des imines) (**Schéma 1**).

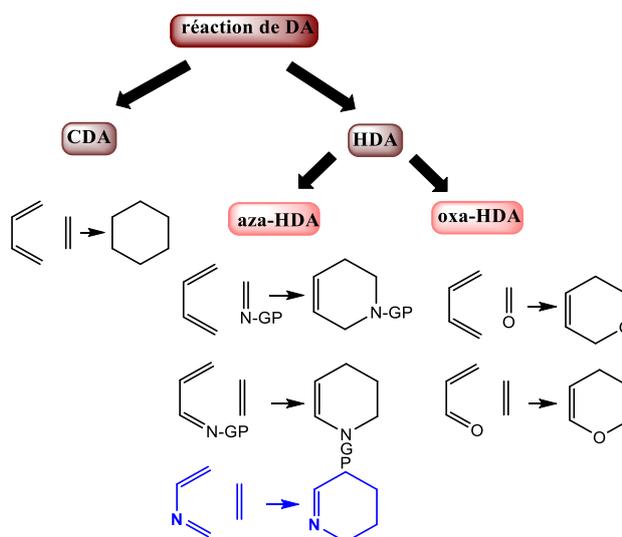
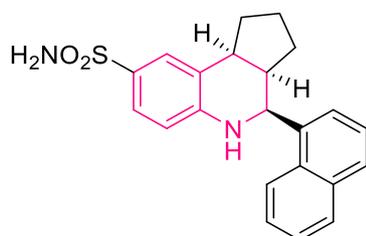


Schéma 1

La réaction d'aza-Diels-Alder, une sous-classe des réactions d'hétéro-Diels-Alder, est l'une des méthodes les plus puissantes et rapide pour la construction de molécules

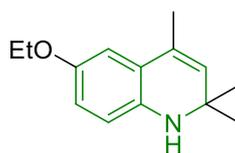
hétérocycliques contenant l'atome d'azote qui peut être introduit soit par le diénophile (en tant que dérivé d'imine) soit par le diène (en tant que 1 ou 2-azadiène) qui donne accès à une grande variété structurale[2].

Le noyau quinoléine et ses précurseurs tétrahydroquinoléine et dihydroquinoléine ont attiré notre attention car ceux sont des éléments clés dans la construction de nombreuses molécules bioactives, telles que [3-5]:



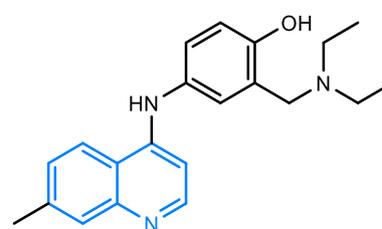
TQS

Antidouleur



Ethoxyquin

Antioxydant



L'amidiaquine

Antipaludéen et Anti-inflammatoire

I.2. Réaction de Povarov

La réaction de Povarov est une réaction d'aza-Diels-Alder à demande d'électrons inverse, c'est une cycloaddition [4+2] entre une N-arylimine **2** (en tant que aza-diène) et une oléfine riche en électrons **3** (en tant que diénophile), qui donne des tétrahydroquinoléines **4** et/ou des quinoléines substituées **5** comme produits. Cette réaction est habituellement catalysée par des acides de Lewis ou de Bronsted [6] (Schéma 2).

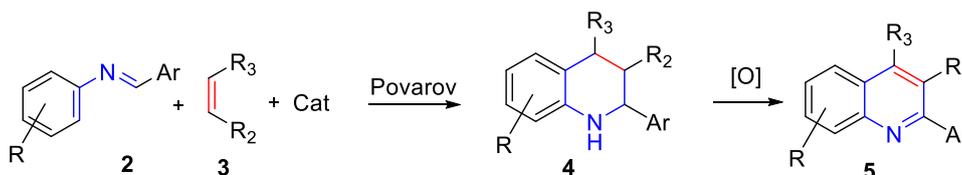


Schéma 2

II.2.1. Contexte historique de la réaction de Povarov

La réaction de Povarov a été développée dans les années 1960 (Schéma 3), cette réaction a été initialement rapportée par le scientifique russe L.S. Povarov en 1963 comme une réaction des N-aryl-aldimines (dérivé de la condensation d'aldéhyde aromatique et d'aniline) avec des oléfines riches en électrons, en particulier, l'éthylvinyléther **3a** en présence d'acide de Lewis tel que le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en tant que catalyseur pour obtenir la tétrahydroquinoléine 2,4-disubstituée **4a** qui est à son tour oxydée en quinoléine correspondante **5a**[6].

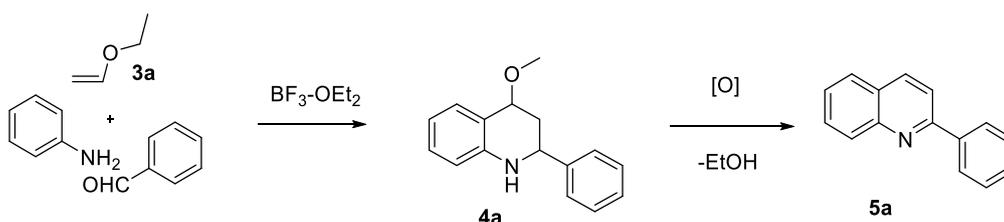


Schéma 3

Après plus de trois décennies du travail original de Povarov, la réaction a été revue et améliorée de diverses manières, parmi lesquelles, une réaction multi-composante en one pot (MCR), dans laquelle l'aldimine est générée in situ[6].

II.2.2. Mécanisme réactionnel et effets électroniques de la réaction de Povarov

Les effets électroniques sur le diène et sur le diénophile jouent un rôle important dans la réaction de DA. La régiosélectivité est contrôlée par l'interaction polaire la plus favorisée entre le centre le plus déficient en ϵ de l'électrophile et le centre le plus riche en ϵ du nucléophile.

Sur la base des propriétés électroniques du diène et du diénophile, la réaction d'aza-Diels-Alder peut être divisée en deux catégories:[7] (Schéma 4) et (Schéma5).

I.2.2.a la réaction aza-Diels Alder (NED-aza-DA) à demande d'électrons normale.

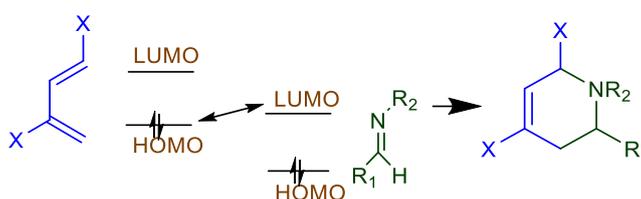


Schéma 4

La LUMO du diénophile déficient en électrons interagit avec la HOMO du diène riche en électrons.

I.2.2.b la réaction aza-Diels-Alder (IED-aza-DA) à demande d'électrons inverse.

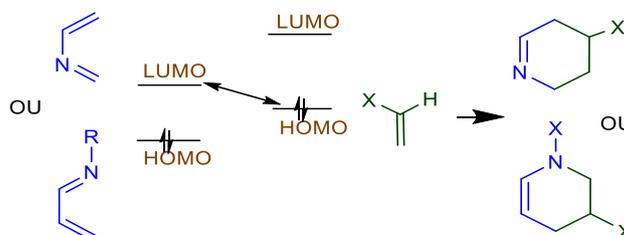


Schéma 5

La LUMO de l'Azadiène interagit avec la HOMO du diénophile riche en électrons.

Le mécanisme de la réaction de Povarov a été débattu pendant longtemps. Historiquement, la réaction est présentée comme une réaction d'aza-Diels-Alder à demande d'électrons inverse de type $[4\pi + 2\pi]$ concertée.

D'un autre côté, les calculs théoriques montrent que la réaction peut se faire :

- soit d'une manière concertée c'est-à-dire en passant par un état de transition **6**,
- soit par un mécanisme en deux étapes faisant intervenir des espèces ioniques **7**.

Le choix entre ces 2 mécanismes est fonction de la nature du solvant et du diénophile utilisé [6] (Schéma 6).

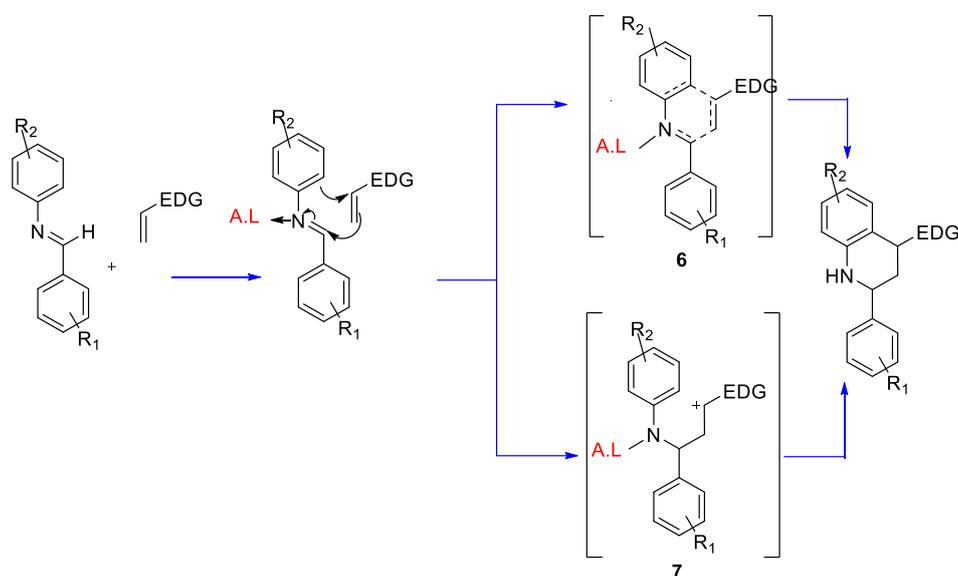


Schéma 6

L'hypothèse mécanistique du passage par un intermédiaire cationique a pu être vérifiée en piégeant le carbocation **7** formé par un nucléophile externe plus fort donnant ainsi un composé acyclique. Dans ce cas, l'étape finale de fermeture du cycle et donc la formation de la tétrahydroquinoléine cyclique n'a pas lieu. Il y a formation d'un composé acyclique[6].

Plus récemment, Masson et Zhu ont rapporté une étude mécanistique détaillée de la réaction de Povarov (Schéma 7), en fonction de la nature du diénophile [8]. Un mécanisme par étapes pourrait être initié par une réaction de type Mannich, l'intermédiaire N-acyliminium généré a pu être piégé par un alcool en tant que nucléophile externe, ils ont ainsi isolé l'adduit de Mannich **9** avec un rendement de 72%, au détriment du produit de Povarov **8**[6].

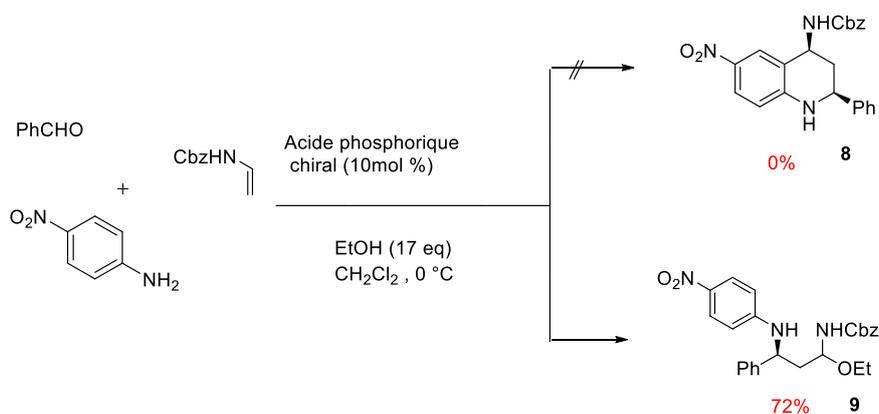


Schéma 7

Ces résultats ont fourni la preuve directe de l'existence d'un mécanisme par étapes pour la réaction de Povarov.

Cependant, il existe des preuves expérimentales, qui soutiennent l'hypothèse d'un mécanisme concerté.

En effet, une étude [9] a montré que, selon la polarité du solvant, la réaction du dihydrofurane et de certaines imines électrodéficientes, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, peut se faire soit par un mécanisme concerté ou par étapes :

- un **solvant aprotique** oriente la réaction vers un mécanisme concerté car il permet la formation d'un état de transition,
- alors qu'un **solvant protique** stabilise l'intermédiaire cationique et permet ainsi un mécanisme par étapes.

I.3. Les catalyseurs utilisés dans la réaction de POVAROV

La réaction de Povarov peut être activée par une variété de catalyseurs, aussi bien des acides de Lewis que des acides de Bronsted. D'autres catalyseurs non usuels ont donné aussi de bons résultats[6].

II.3.1. Réaction de Povarov catalysée par des acides de Lewis

Depuis le travail pionnier de POVAROV, qui a utilisé $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme catalyseur, plusieurs autres acides de Lewis (SnCl_2 , InCl_3 , ...) ont été utilisés dans la réaction de Povarov.

Ainsi, Kobayashi et ses collègues ont introduit des triflates de lanthanide (III) comme excellents catalyseurs pour la réaction Povarov, remplaçant potentiellement l'utilisation stœchiométrique des autres acides de Lewis.

Récemment, il a été montré que l'iode moléculaire peut également être utilisé comme un catalyseur disponible et peu coûteux pour la réaction de Povarov. Cela pourrait être considéré comme une avancée cruciale du point de vue de l'absence de métaux toxiques.

I.3.2. Réaction de Povarov catalysée par des acides de Bronsted

En plus des acide de Lewis, plusieurs acides de Bronsted sont également connus pour catalyser les réactions de Povarov, par exemple l'utilisation des alcools fluorés (trifluoroéthanol, hexafluoroisopropanol) sont décrits à la fois comme solvants et comme catalyseurs pour la réaction de Povarov.

Dans de nombreux cas, la réaction de Povarov est suivie d'une étape d'oxydation pour former les dérivés de quinoléine correspondants. Cette étape d'oxydation implique une élimination formelle de quatre atomes d'hydrogène de l'intermédiaire tétrahydroquinoléine généré dans la réaction de Povarov, en fonction des conditions de réaction.

Par exemple, la déshydrogénation peut être favorisée par le DDQ, par Pd / C, la distillation sous vide en condition acide, ou oxydation par l'air.

I.4. Exemples de réaction de Povarov

Exemple 1 :

Une synthèse de dérivé de quinoléine a été réalisée à partir de la *p*-méthylaniline, du 2,6-dichlorobenzaldéhyde et du vinyl phényl sulfide **3b** comme diénophile (**Schéma 8**). La tétrahydroquinoléine intermédiaire **4b** a été oxydée pour fournir la quinoléine **5b** [10].

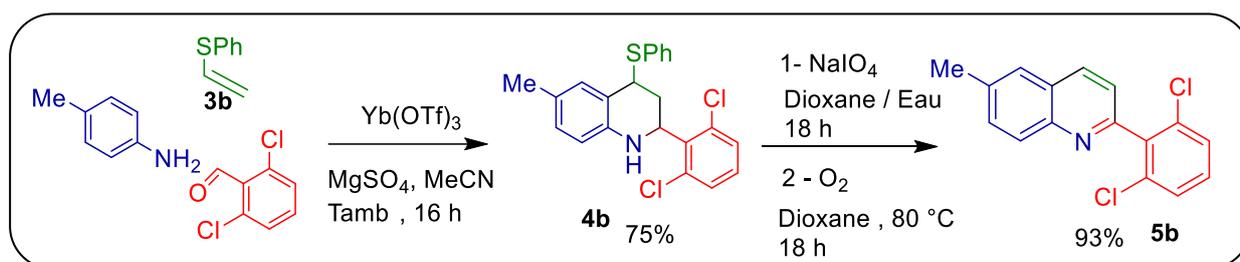


Schéma 8

Exemple 2 :

Une nouvelle approche catalytique pour la synthèse de dérivés de 2-arylquinoléine a été développée par des chercheurs japonais [11]. Dans ce cas, les alcools agissent comme précurseurs de diénophiles (alcènes riches en é).

Ainsi, la réaction de la *p*-chloroaniline et du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde dans l'éthanol en présence de FeCl₃.6H₂O (10 mol%) et de KI (20 mol%), donne le produit **6c** avec un rendement de 82% (**Schéma 9**).

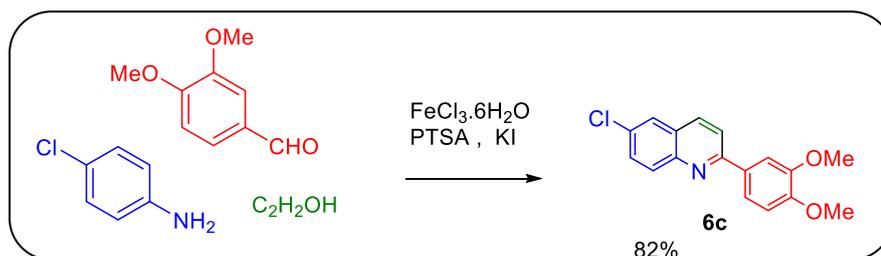


Schéma 9

Exemple 3 :

Des tétrahydroquinoléines substituées en position 4 **5d** ont été préparées par cycloaddition de l'imine (préparée par condensation de la 2-méthyl-4-nitroaniline et du formaldéhyde (solution de formol à 37%)) avec des styrènes substitués **3d** dans l'acétonitrile en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) [12] (Schéma 10).

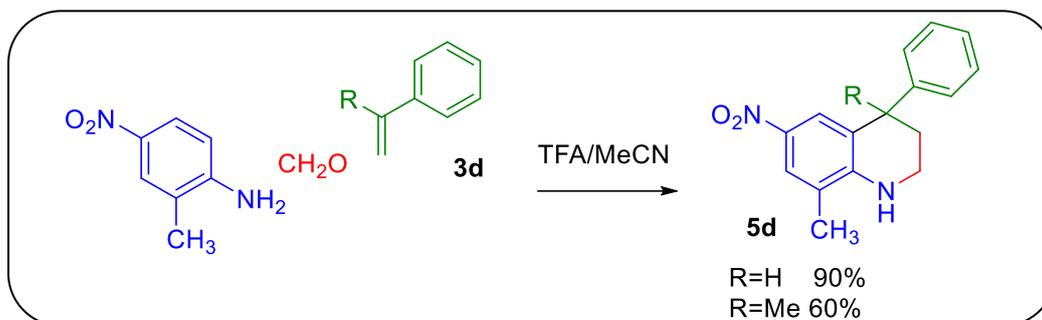


Schéma 10

Exemple 4 :

D'autres exemples impliquant des alcynes terminaux tels que l'éthoxyacétylène **3e** ont été assez peu décrits dans la préparation des quinoléines.

La quinoléine **6e** a été directement obtenue à partir d'une réaction « one pot » entre l'aniline, le benzaldéhyde et l'éthoxyacétylène **3e** [13] (Schéma 11).

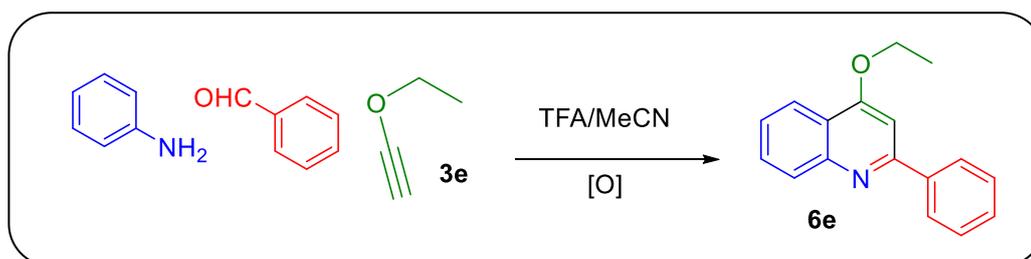


Schéma 11

Exemple 5 :

Dans un autre contexte et avec d'autres conditions (utilisation de l'Yb(OTf)₃), l'énamide **3f** a été utilisé comme diénophile dans une réaction de Povarov régiosélective. La tétrahydroquinoléine **5f** est obtenue avec une stéréochimie induite par l'énamide de départ [14] (Schéma 12).

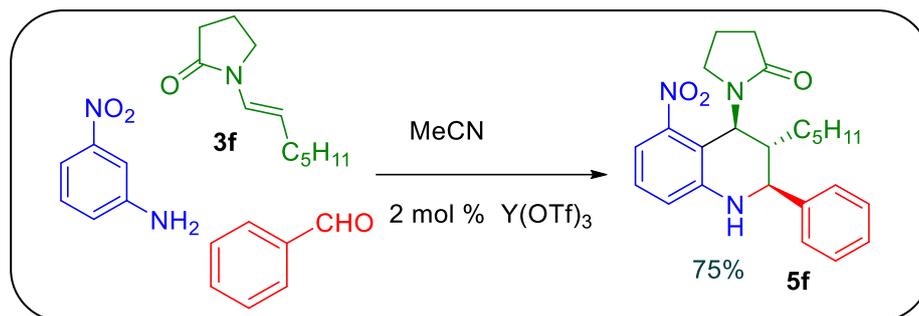


Schéma 12

Exemple 6 :

De nouvelles tétrahydroquinoléines **5g**, rapportées pour la première fois par une équipe de notre laboratoire [15], ont été réalisées par la réaction de cyclopentadiènonnes tétrasubstituées **3g** avec des sels d'iminium formés in situ par réaction d'amines aromatiques et de formaldéhyde en présence de TFA.

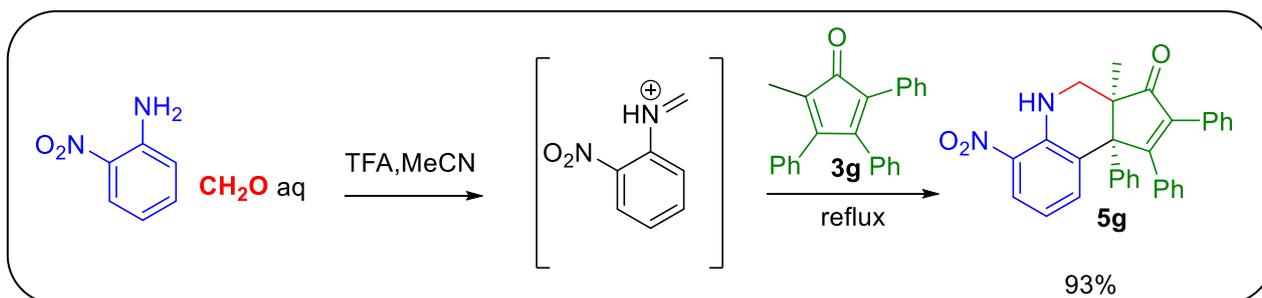


Schéma 13

I.5. Réaction de Povarov Intramoléculaire

La réaction de DA peut également avoir lieu de manière intramoléculaire lorsqu'une molécule contient à la fois les fractions diène et diénophile (**Schéma 14**). Suite à ces interactions, des adduits bicycliques fusionnés et des composés bicycliques pontés sont obtenus[2].

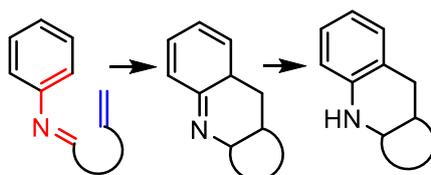


Schéma 14

Un groupe de chercheurs a récemment rapporté l'application de la réaction de Povarov intramoléculaire dans une synthèse de la camptothécine (**Schéma 15**), un alcaloïde connu pour sa puissante activité anti tumorale[16].

L'une des étapes consiste à faire réagir l'aldéhyde hétérocyclique **9** avec l'aniline, l'intermédiaire formé **10** donne le motif quinoléine **11** selon une Povarov intramoléculaire.

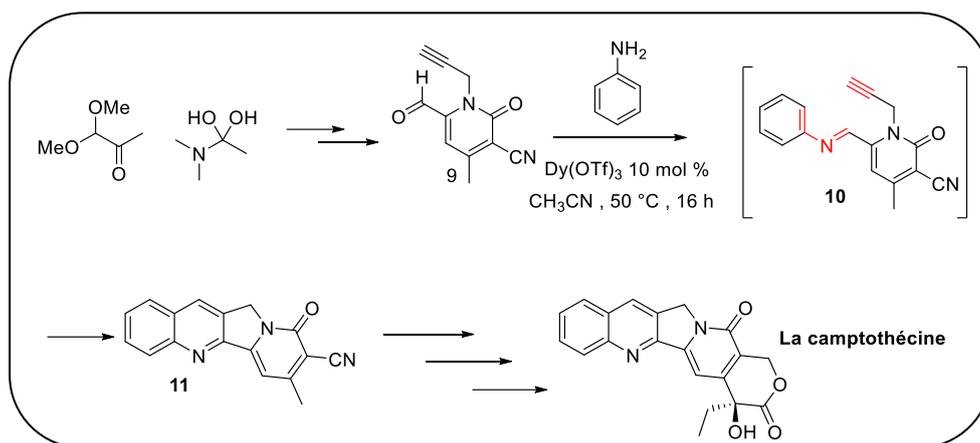


Schéma 15

-Réaction de Povarov intramoléculaire dans un L.I

La réaction de Povarov a été aussi réalisée dans les liquides ioniques qui jouent le double rôle de solvants et de catalyseurs. Par exemple, la réaction de l'aniline avec le dérivé du naphthol **12** dans le liquide ionique $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ à température ambiante, a fourni la tétrahydrochroménoquinoléine **13** avec un rendement de 93% [17] (**Schéma 16**).

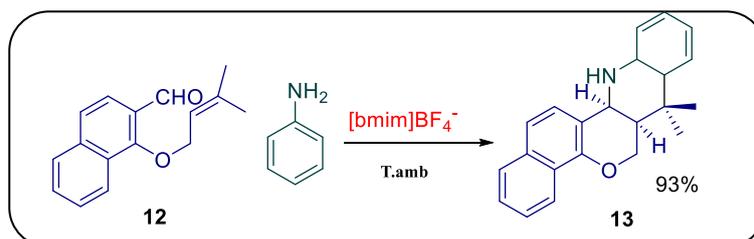


Schéma 16

I.6. Réaction de Povarov Asymétrique

Des efforts considérables ont été consacrés au développement d'aza-cycloadditions asymétriques pour synthétiser rapidement des aza-hétérocycles bioactifs avec un excès énantiomérique élevé.

Les premières avancées dans la réaction énantiosélective hétéro-Diels-Alder ont été gouvernées par l'utilisation de catalyseurs chiraux. Cependant, par rapport aux réactions catalytiques énantiosélectives d'oxa-Diels-Alder, le développement des réactions catalytiques énantiosélectives d'aza-Diels-Alder a été lent.

Ceci est principalement dû au fait que l'atome d'azote basique du diène et / ou diénophile ainsi que le cycle aminé généré dans la réaction coordonne fortement le catalyseur acide de Lewis, ce qui retarde ou même arrête complètement la régénération du catalyseur. Par conséquent, des quantités stœchiométriques du catalyseur acide de Lewis ont été nécessaires. Une des stratégies utilisée pour résoudre ce problème, consiste dans l'utilisation de molécules organiques chirales comme catalyseurs [7].

L'acide phosphorique chiral (**Figure 1**) s'est révélé l'un des meilleurs catalyseurs pour la synthèse des tétrahydroquinoléines chirales.



Figure 1

Une réaction de Povarov « one pot » entre des aldéhydes, des anilines, et des ène-carbamates **3h** en utilisant l'acide phosphorique chiral comme catalyseur a été développée par G. Dagousset et al (**Schéma 16**). Les cis-4-amino-2-aryl (alkyl) -1,2,3,4-tétrahydroquinoléines **5h** sont préparées avec une excellente diastéréosélectivité et énantiosélectivité [8].

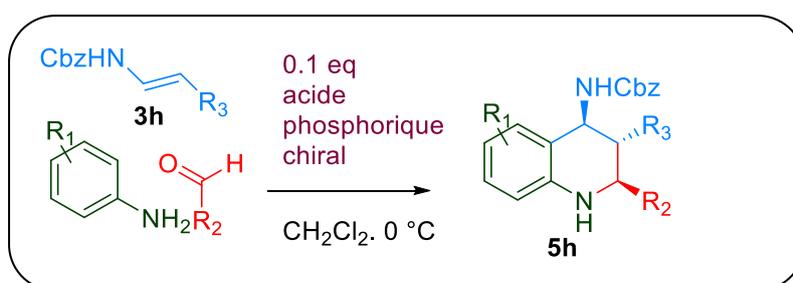


Schéma 16

Afin de pouvoir entamer la partie expérimentale, nous avons abordé dans cette partie quelques généralités sur la réaction de Povarov. Nous avons tenté également de montrer à travers quelques exemples de la littérature, qui ont retenus notre attention, la polyvalence structurale des dérivés de quinoléine et ses précurseurs que peuvent apporter le choix du diène et du diénophile, ainsi que les conditions opératoires utilisées.

Chapitre II :
Résultats et Discussion

Ce travail porte sur l'étude de la réaction de Povarov, une réaction de type aza-Diels-Alder à demande d'électrons inverse entre un diène de type **2-aza-diène** (généralement une imine dérivée de l'aniline) et un **diénophile** (une oléfine riche en électrons), catalysée par un **acide de Lewis**, aboutissant ainsi à la formation de tétrahydroquinoléines (et/ou de dihydroquinoléines) qui donnent après oxydation des quinoléines.

III.1. Synthèse des aza-diènes (Imines)

Commençons par la préparation des imines **1a-e**, les Aza-diènes ou encore appelées les bases de Schiff, portent le nom de Hugo Schiff, le premier chimiste à les synthétiser en 1864 [18]. Elles sont obtenues par la condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde conduisant à un produit qui renferme la fonction imine caractérisant la base de Schiff.

Nous avons préparé les imines sans solvant par broyage, à température ambiante, d'un aldéhyde aromatique avec un dérivé de l'aniline, à l'aide d'un mortier.

La recristallisation du produit ainsi préparé, dans l'éthanol, fournit les produits décrits **1a-e** sous forme de cristaux solides.

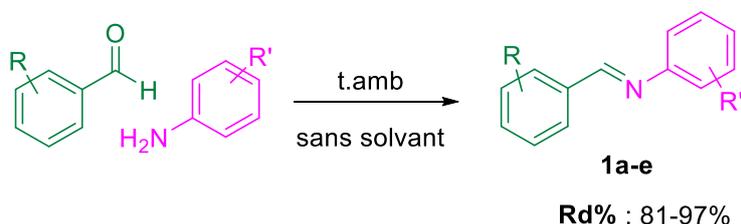


Schéma 1

III.2. Mise en pratique de la réaction de Povarov

Nous sommes parvenus à réaliser cette réaction en deux étapes, c'est-à-dire en formant d'abord l'imine ensuite en la faisant réagir avec un diénophile riche en é en présence d'un acide de Lewis.

Notre choix s'est porté sur les **N-Aryl-Aldimines**. Il est important d'indiquer que non seulement les bases de Schiff aromatiques mais aussi les N-alkyl-Aldimines peuvent être utilisées comme des aza-diènes dans ce type de réactions. Cependant, la réaction de Povarov avec les N-alkyl-Aldimines est difficile à développer, en raison de leur tendance à s'hydrolyser, et de leur tendance à s'isomériser (imine/énamine) dans des conditions acides [6, 7].

Comme diénophile nous avons choisi de travailler avec l'Acétate de vinyle **2** pour son originalité (aucun travail n'est décrit dans la biblio avec ce diénophile) mais aussi pour sa disponibilité au laboratoire.

Ce diénophile, riche en é, ressemble aux éthers d'énol utilisés par Povarov dans ses premières publications. Il comporte aussi un groupement Acétate (CH₃-COO-) que l'on peut considérer comme un groupement partant.

Comme acide de Lewis nous avons choisi le BF₃.OEt₂ (disponible au laboratoire) qui est le catalyseur le plus utilisé jusqu'à l'heure actuelle [2].

La réaction avec l'acétate de vinyle n'étant pas décrite dans la littérature nous avons tout d'abord cherché à optimiser les conditions opératoires ; en modifiant aussi bien la température, le pourcentage de catalyseur utilisé, que le temps de réaction.

Les essais ont été effectués sur l'imine non substituée :

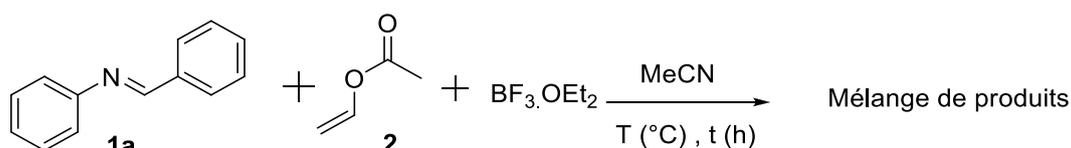


Schéma 2

Les résultats qualitatifs ont été regroupés brièvement dans le tableau suivant.

Tableau 1

essai	BF ₃ .OEt ₂ %	T (°C)	t (h)	Résultats qualitatifs (CCM)
1	10	t.amb	48	Pas de réaction
2	10	50	24	Traces de l'imine
3	10	60	24	Traces de l'imine
4	20	70-80	5-6	Disparition de l'imine

Nous avons essayé dès le début de trouver une méthode de purification ne faisant pas intervenir la chromatographie sur colonne.

Tous les essais effectués ont donné des mélanges difficiles à purifier par recristallisation ou par différence de solubilité.

Nous avons pensé, en premier à récupérer nos produits par cristallisation ou plus exactement par précipitation en utilisant un solvant ou mélange de solvants.

Effectivement, il se forme bien, en ajoutant de l'éther, un précipité, qui une fois filtré donne un solide jaune. Le filtrat est ensuite traité avec un mélange éthanol-eau 50-50 pour donner un autre précipité de couleur rouge. La pureté des solides recueillis (contrôlé par CCM), ainsi que leur rendement (rendement très faible) n'est guère satisfaisant.

De plus, cette méthode de cristallisation (précipitation) n'est pas reproductible d'un exemple à un autre. Ce qui nous a amené à purifier nos produits par Chromatographie sur colonne, seule alternative à notre disposition, même si elle est, elle aussi consommatrice de solvants.

III.3. Réaction de Povarov avec divers Aza-Diènes

Après avoir déterminé les conditions opératoires optimales ainsi que la méthode de purification nous avons commencé notre étude en faisant varier les Aza-diènes.

On a réussi à préparer une série de molécules utilisant trois imines différentes tout en gardant le même catalyseur et le même diénophile.

Dans la littérature, la réaction de Povarov est décrite pour donner, dans un premier temps, des tétrahydroquinoléines qui sont, ensuite, oxydées en quinoléines selon le schéma 3 [6].

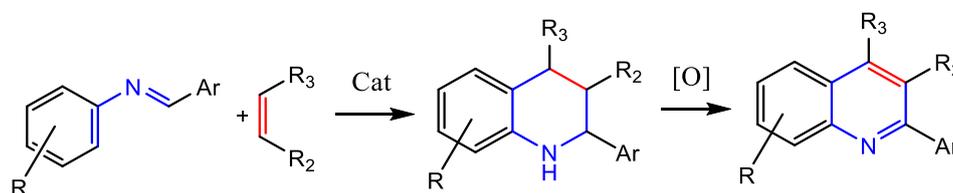
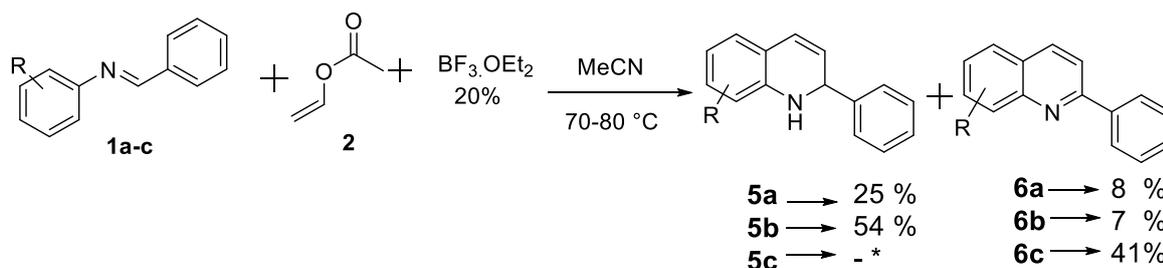


Schéma 3

Dans notre cas, en utilisant l'acétate de vinyle comme diénophile, nous obtenons la conversion totale des aldimines et la formation d'un mélange de plusieurs produits dont certains présentaient des tâches fluorescentes [19] 5a-c, 6a-c sur CCM sous UV à 365 nm. Les produits obtenus ont été séparés par chromatographie sur colonne.



*Fraction non isolée

Schéma 4

L'analyse par IR et RMN¹H, a permis d'identifier les différentes fractions recueillies. Nous constatons d'abord qu'il n'y a pas formation de **tétrahydroquinoléines**. Il y a majoritairement formation de **dihydroquinoléines** (produits d'élimination : absence du pic de CH₃ du groupement CH₃-COO- sur le spectre RMN¹H) (qui donnent aussi des tâches fluorescentes sous lumière UV) et il y a, aussi, formation de la **quinoléine** (produits d'oxydation).

L'interprétation que nous pouvons faire est que le diénophile utilisé (l'acétate de vinyle) possède un bon groupement partant (CH₃-COO-) qui favorise l'élimination, après cyclisation. Le faible pourcentage de **quinoléine** retrouvé tend à prouver que la réaction d'oxydation commence à se faire spontanément.

Cette étape d'oxydation dans notre cas implique une élimination formelle de deux atomes d'hydrogène de l'intermédiaire dihydroquinoléine généré dans la réaction de Povarov. Il est décrit que la déshydrogénation peut être favorisée par un oxydant, la distillation dans des conditions acides, ou l'oxydation par l'air [6].

Nous avons voulu chercher l'origine de l'oxydation dans notre cas puisque nous avons obtenu la quinoléine dans le mélange réactionnel sans avoir recours à un oxydant ni à une distillation.

Ainsi, il nous a paru utile de vérifier l'hypothèse que l'oxydation pouvait se faire spontanément avec l'oxygène de l'air.

Pour cela, une quantité de la dihydroquinoléine isolée au préalable a été chauffée à 80°C pendant 6h :

-Seule dans l'acétonitrile.

-En présence d'un milieu acide.

Contre toute attente, dans les deux cas, la quinoléine ne s'est pas formée.

Il apparait que ni le chauffage en milieu acide ni l'oxygène de l'air ne sont responsables de la formation de la quinoléine dans notre mélange réactionnel.

Pour expliquer l'oxydation partielle des **Dihydroquinoléines** en **Quinoléine**, nous nous sommes basés sur des articles de la littérature où il est décrit que les imines sont connues pour agir en tant qu'oxydant (accepteur d'hydrogène) en milieu acide, pour donner les amines **10** correspondantes [20].

Nous avons donc montré que la réaction, réalisée dans les conditions opératoires décrites, se déroule selon un processus cascade : une réaction **de cycloaddition**, suivie d'une **élimination**, puis d'une **aromatisation oxydative** grâce à un processus de transfert d'hydrogène (en présence d'imine).

Un schéma explicatif des réactions impliquées dans la synthèse des molécules obtenues est représenté ci-dessous (**Schéma 5**).

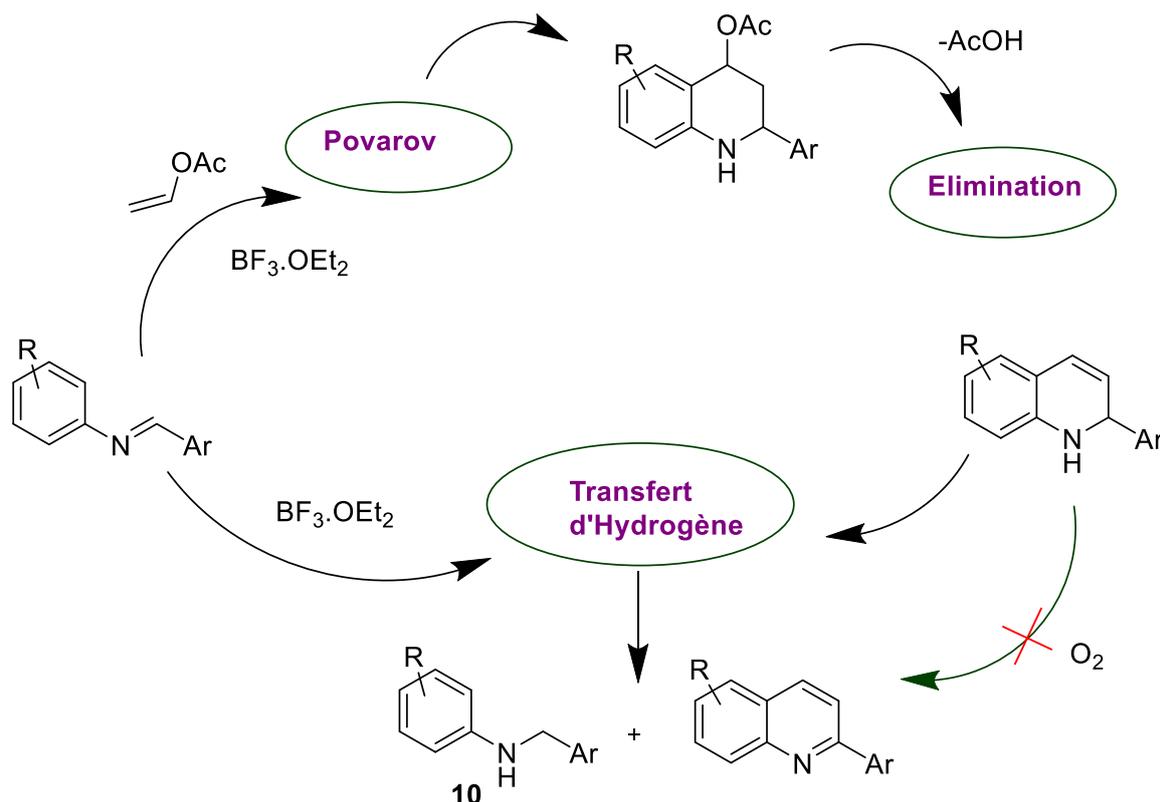


Schéma 5

Mécanisme réactionnel proposé:

D'un point de vue mécanistique, la réaction d'Aza-Diels-Alder a été l'objet d'un nombre considérable d'études tant expérimentales que théoriques [6].

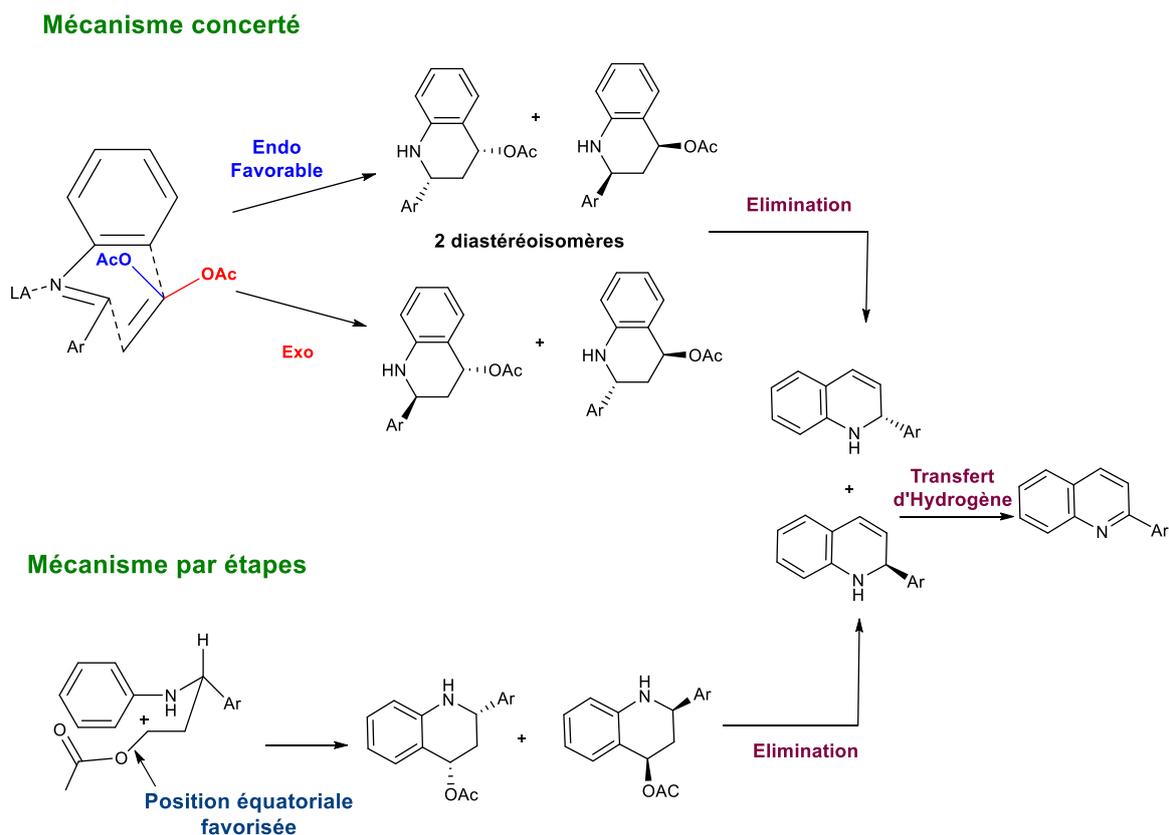


Schéma 6

Etant donné que les tétrahydroquinoléines s'éliminent, il nous est impossible de conclure entre ces deux mécanismes. Cependant un solvant aprotique (l'acétonitrile dans notre cas) est connu pour favoriser un mécanisme concerté comme mentionné dans la partie bibliographique.

III.4. Réaction de Povarov avec divers diénophiles

Dans un souci de multiplier les exemples nous avons utilisé d'autres diénophiles.

III.4.1. Réaction de Povarov avec le phénylacétylène

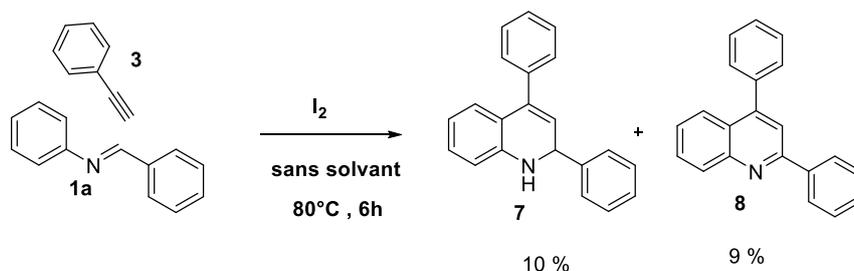


Schéma 7

Nous avons d'abord utilisé le phénylacétylène pour mettre à profit une réaction de Povarov avec les alcynes car il est à noter que les alcynes terminaux tels que le phénylacétylène et ses dérivés ont été peu utilisés dans la préparation des quinoléines.

Une synthèse de la 2,4-diphénylquinoléine, utilisant le DDQ, a été rapportée ; elle donne un rendement moyen de 30% [2].

Nous avons cherché à reproduire cette réaction avec d'autres catalyseurs :

La réaction avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'étant pas satisfaisante (elle donne un mélange de produits dont la purification était difficile), on a utilisé de l'iode moléculaire (I_2). Nous avons obtenu, dans ce cas, la quinoléine **8** et son précurseur la dihydroquinoléine **7** avec des rendements faibles pour chacun.

Mécanisme réactionnel proposé : [21]

Un mécanisme concerté suivi par une étape d'oxydation est proposé.

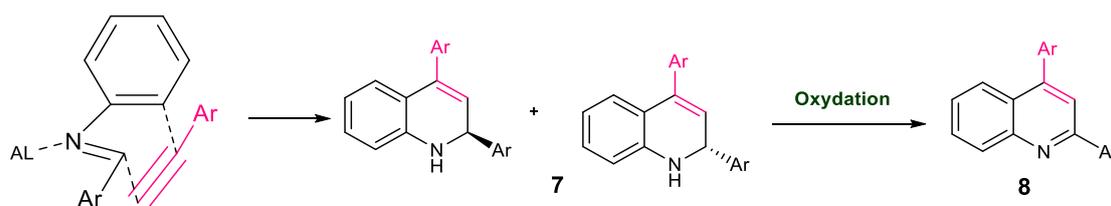


Schéma 8

III.4.2. Réaction de Povarov avec une énamino-cétone

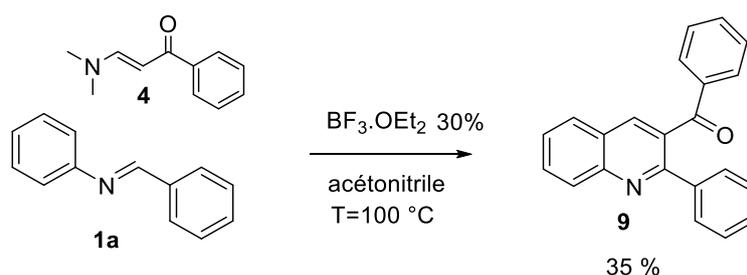


Schéma 9

La synthèse des quinoléines 2,3-disubstituées en utilisant des énamino-cétone a été rapportée selon un protocole à trois composants avec CuI/TfOH comme catalyseur et qui a fournit la quinoléine **9** avec 70 % de rendement [22].

On a reproduit cette réaction en deux étapes en utilisant le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ce qui nous a permis de préparer la quinoléine **9** avec 35% de rendement.

Mécanisme réactionnel proposé : [22]

Le mécanisme proposé est celui par étapes où la cyclisation est initiée par une addition de type Mannich suivie d'une élimination et fini par une oxydation.

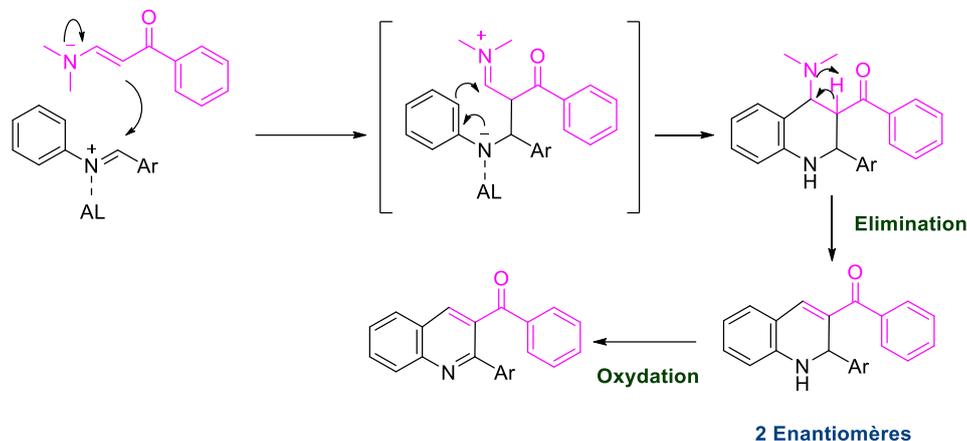


Schéma 10

II.5. Réaction de Povarov avec divers catalyseurs

Pour une étude plus complète, on a pensé également à changer le catalyseur utilisé afin d'optimiser les rendements. Pour ne pas influencer sur d'autres paramètres, nous avons réalisé ces réactions dans les mêmes conditions opératoires afin de pouvoir comparer les rendements. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 2**.

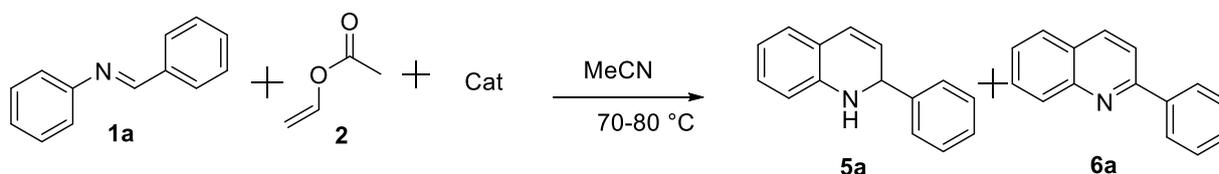


Schéma 11

Tableau 2

Réactions	Catalyseurs	Rd %	
		5a	6a
1	BF ₃ .OEt ₂	25	8
2	I ₂	14	40
3	Montmorillonite K10	30	6
4	SiO ₂ -Al ₂ O ₃ 10%	14	Trace

III.5.1. Réaction de Povarov avec I₂

Il est bien connu que les acides protiques peuvent aussi catalyser la réaction de type Povarov. Considérant le rôle de l'iode moléculaire I₂, dans la réaction, il est probable que des traces d'acide iodhydrique HI [23], sont générées au cours de la réaction, ce qui pourrait catalyser le processus. Le rendement élevé obtenu de la quinoléine est expliqué par le pouvoir oxydant de I₂ puisqu'il a été rapporté dans la littérature que la réaction de Povarov catalysée par I₂ donnait directement la quinoléine [24].

III.5.2. Réaction de Povarov avec la montmorillonite K10 commerciale

Récemment, l'utilisation de catalyseurs acides solides tels que les argiles a attiré l'attention dans différents domaines de synthèse organique en raison de leur compatibilité environnementale, coût et simplicité d'exploitation [25].

Cependant, il n'y a que peu de travaux, utilisant des catalyseurs hétérogènes, dans la réaction de Povarov connus jusqu'à ce jour [6].

Pour notre part, nous avons tenté une réaction de Povarov en utilisant : La montmorillonite K10.

Bien que la réaction se fasse en milieu hétérogène, nous remarquons une augmentation dans les rendements de **5a (Dihydroquinoléine)** et **6a (Quinoléine)** avec l'utilisation du K10.

III.5.3. Réaction de Povarov avec [SiO₂-Al₂O₃] à 10%

(Catalyseur préparé par Mme BENDDEDOUCHE Wahiba dans son travail)

Le [SiO₂-Al₂O₃] est connu pour ses propriétés d'acide de Lewis [26]. Nous avons tenté, pour la première fois, d'effectuer la réaction de Povarov en utilisant le [SiO₂-Al₂O₃] 10%. Les résultats obtenus sont très satisfaisants (moins de produits secondaires) même si les rendements demeurent assez faibles et qu'ils restent à optimiser.

III.5.4. Réaction de Povarov avec le liquide ionique triiodozincate 1,3-diméthylimidazolium

La réaction de Povarov est décrite dans la littérature, pouvant être catalysée par un Liquide Ionique, tel le [Bmim] BF₄. Elle donne, dans ces conditions de bon rendement [27].

En émettant l'hypothèse que le LI pouvait libérer *in situ* du BF₃ (acide de Lewis) ; nous avons, pour notre part utilisé un nouveau LI le **triiodozincate 1,3-diméthylimidazolium** [Mmim] ZnI₃ préparé par Melle BOUCHAKOUR Souad au cours de son stage de master.

Les résultats semblent prometteurs, puisque le temps de réaction est écourté à une heure (au lieu de 6h avec d'autres catalyseurs) avec un rendement comparable à la réaction utilisant I₂ comme catalyseur.

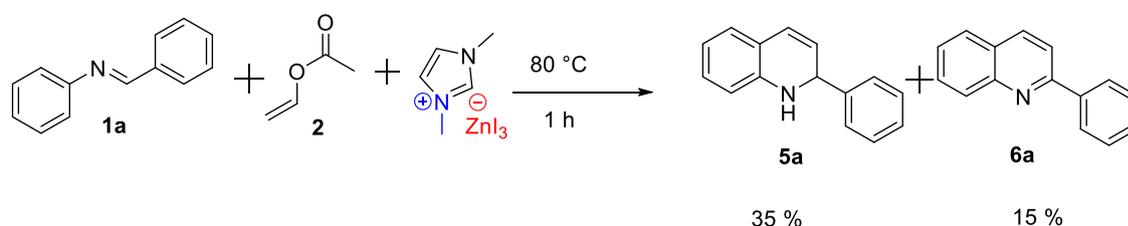


Schéma 12

Cette brève étude nous a amenés à conclure que la réaction de Povarov que nous avons testée, avec les N-Aryl-Aldimines et l'acétate de vinyle, implique en réalité trois étapes distinctes :

- une cycloaddition d'Aza-Diels-Alder [4+2],
- ensuite une élimination du groupement acétate (CH₃COO-),
- suivie d'une aromatisation oxydative.

Les rendements obtenus, n'ont pas été optimisés. Les synthèses décrites ont été réalisées qu'une seule fois, et à ce titre peu de commentaires peuvent être faits sur les rendements.

Cependant, il est à signaler que l'utilisation de Liquide Ionique comme catalyseur a donné des résultats assez prometteurs.

Chapitre III :
Partie Expérimentale

MATERIEL ET METHODES :

L'aniline et le benzaldéhyde utilisés sont distillés.

1) Température de fusion :

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-250°C et ne sont pas corrigés.

2) Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie analytique sur couche mince (**CCM**) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 μm) avec support en aluminium. Les révélateurs utilisés sont : UV (250nm et 360nm).

3) Chromatographie sur colonne

Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne sur Gel de Silice C18-Phase Inverse.

Les solvants d'élution sont des mélanges d'AcOEt / Ether de pétrole / Hexane.

4) Infrarouge :

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (**IR**) ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre type Cary FTIR série 640 équipé d'un accessoire ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées en cm^{-1} .

4) Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN du proton ^1H ont été enregistrés sur l'appareil Bruker AscendTM-400 du centre de recherche CRAPC.

Le CDCl_3 a été utilisé comme solvant.

Les déplacements chimiques sont donnés en **ppm** et les constantes de couplage sont données en **Hz**. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations : **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **m** (multiplet), **dd** (doublet de doublet), **dt** (doublet de triplet).

III.1. Synthèse des N-Arylimines

Mode opératoire

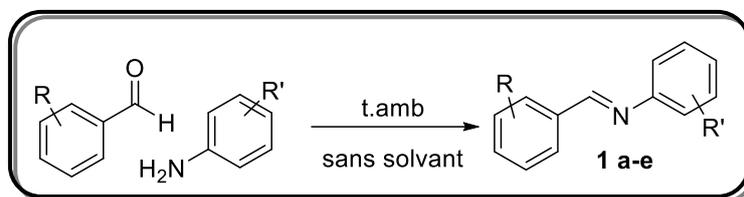
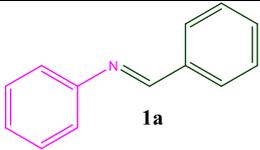
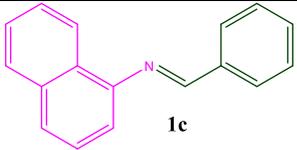
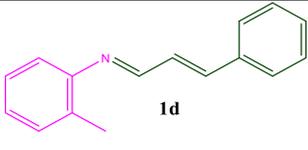
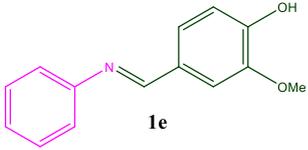


Schéma 1

La réaction d'imination se produit par simple broyage dans un mortier d'un mélange équimolaire d'une amine aromatique primaire avec un aldéhyde aromatique. Le temps réactionnel varie de quelques minutes à plusieurs heures. Les bases de Schiff obtenues sont recristallisées dans un minimum d'éthanol (environ 1g de solide dans 1ml d'éthanol).

Tableau 1

N-Arylaldimines	Formule brute	M.M (g.mol ⁻¹)	Aspect	R d %	Rf(Hexane / AcOEt : 50/50)	Tf °C	IR (cm ⁻¹)
 1a	C ₁₃ H ₁₁ N*	181,09		97	0,85	56	(C=C) _{arom} : 1450-1590 =C-H: 3050 C=N: 1625
 1b	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N	249,01		81	0,87	66	(C=C) _{arom} : 1446-1573 =C-H: 3054 C=N: 1623
 1c	C ₁₇ H ₁₃ N	231,10		82	0,84	80	(C=C) _{arom} : 1449-1592 =C-H: 3056 C=N: 1640
 1d	C ₁₆ H ₁₅ N	221,30		90	0,9	76	(C=C) _{arom} : 1482-1583 =C-H: 2921 C=N: 1620
 1e	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	227,09		92	0,62	162	(C=C) _{arom} : 1483-1589 =C-H: 3020 C=N: 1624

***1a** :RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,45 (s, 1H); 7,91 (dd, *J* = 6,5Hz, 3,0 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 7,21 (dd, *J* = 6,0 Hz, 2,4 Hz, 2H).

III.2. Réaction de Povarov avec divers diènes

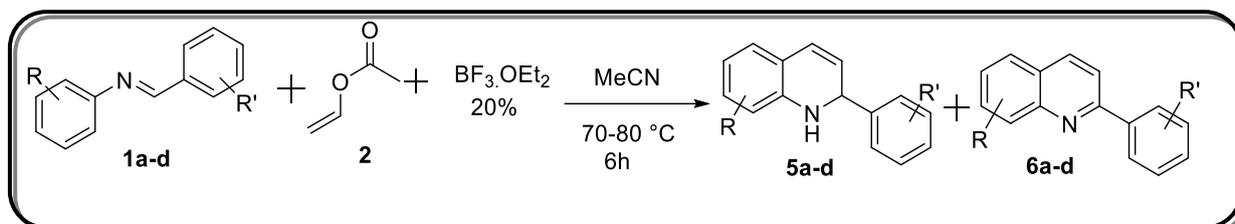


Schéma 2

Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 50 ml équipé d'un réfrigérant à boules et d'une agitation magnétique, sont introduits : l'imine (1eq), l'acétate de vinyle (1,2eq) et du BF₃.OEt₂ (20%) dans l'acétonitrile (5 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70-80°C pendant 6 heures.

La réaction terminée, les produits formés sont purifiés par une double chromatographie sur colonne (AcOEt-Hexane: 60-40) puis (DCM-Hexane : 60/40). Les fractions isolées ont été récupérées après évaporation du solvant, puis identifiées par IR et RMN.

Résultats

2-phényl-1,2-dihydroquinoléine (5a)

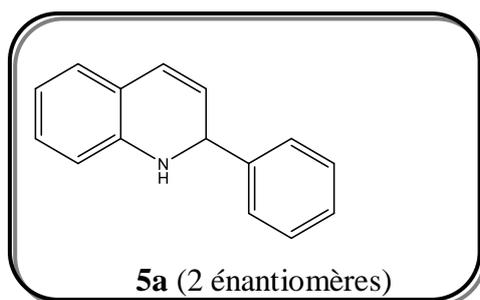


Figure 1

C₁₅H₁₃N

Masse molaire: 207,28 g/mole

Aspect: Solide jaune

Rendement: 25%

Rf: 0,82 (AcOEt/Hexane : 60/40)

Tf: 70 °C

IR (cm⁻¹): 3300 (N-H); 3000 (=C-H); 1661 (C=C); 1499-1596 (C=C)_{arom}.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): 8,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 8,07 (dd, *J* = 8,6 Hz, 3,4 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,6 Hz; 1,8 Hz, 1H); 7,51 (dd, *J* = 9,6 Hz, 5,6 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H);

7,32 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 7,19 – 7,14 (m, 2H); 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,62 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 4,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

2-phénylquinoléine (6a)

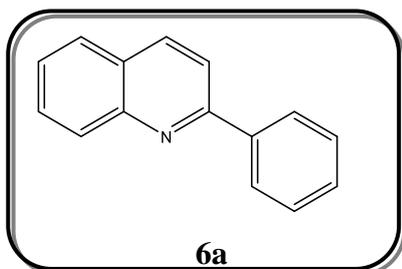


Figure 2

C₁₅H₁₁N

Masse molaire: 205,26 g/mole

Aspect: Solide jaune

Rendement: 8 %

Rf: 0,33 (AcOEt/Hexane :60/40)

Tf: 90°C

IR (cm⁻¹): 1610 (C=N); 3020 (=C-H); 1450-1520 (C=C)_{arom.}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 7,21 – 7,16 (m, 1H); 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

6,8-dichloro-2-phényl-1,2-dihydroquinoléine (5b)

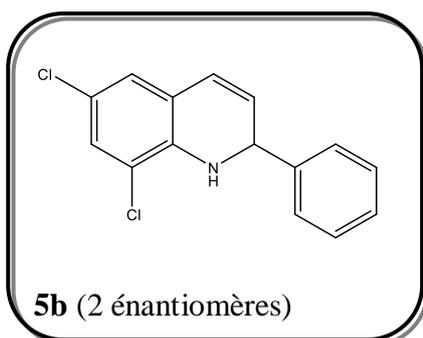


Figure 3

C₁₅H₁₁Cl₂N

Masse molaire: 276,16 g/mole

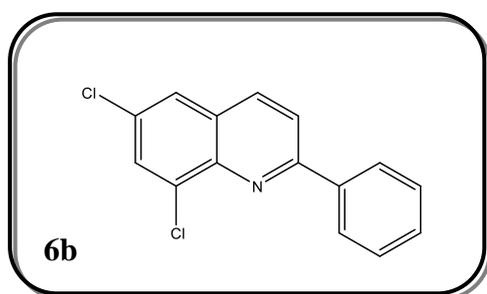
Aspect: solide visqueux

Rendement: 54 %

IR (cm⁻¹): 3418 (N-H); 3026 (=C-H); 1600 (C=C); 1450-1504 (C=C)_{arom.}; 695 (C-Cl).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 8,26 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H); 8,24 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,49 (dd, $J = 3,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,46 (dd, $J = 3,3$ Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,34 (dd, $J = 4,6$ Hz, 3,9 Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,29 (dd, $J = 6,1$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,03 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 6,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 4,70 (s, 1H); 4,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,16 (s, 1H).

6,8-dichloro-2-phénylquinoléine (6b)



$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$

Masse molaire: 274,14g/mole

Aspect: Solide marron

Rendement: 7%

Rf: 0,7 (AcOEt/Hexane : 60/40)

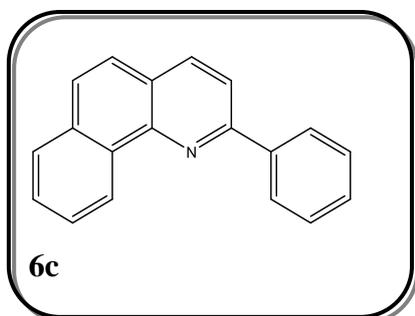
Tf: 134-136°C

Figure 4

IR (cm^{-1}): 1664 (C=N); 3000 (=C-H); 1473-1514 (C=C)_{arom}; 694 (C-Cl).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H).

2-phénylbenzo[h]quinoléine (6c)



$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}$

Masse molaire: 255,32 g/mole

Aspect: Solide blanchâtre

Rendement: 41%

Rf: 0,84 (DCM/Hexane :85/15)

Tf: 108°C

Figure 5

IR (cm^{-1}): 2970 et 2920 (=C-H); 1639 (C=N); 1500-1584 (C=C)_{arom}.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,46 (dd, $J = 7,3$ Hz, 1,6 Hz, 2H).

III.3. Réaction de Povarov avec divers diénophiles

III.3.1. Réaction avec le phénylacétylène

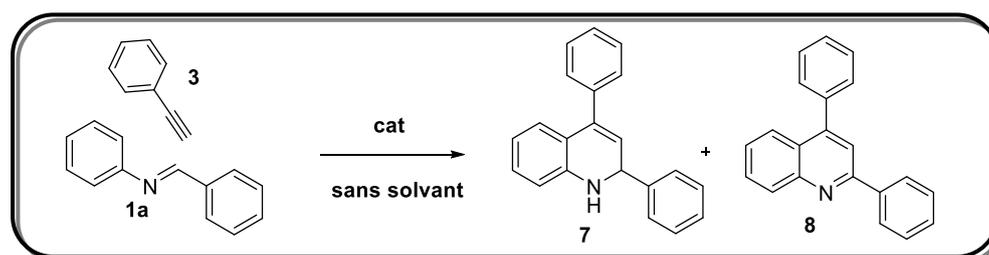


Schéma 3

La réaction avec le phénylacétylène a été réalisée avec deux catalyseurs :

Modes opératoires

Méthode A: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20%)

Dans un ballon monocol de 50 ml muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique sont introduits: l'imine (1eq), le phénylacétylène (1,1eq) et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20%). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6 heures. La réaction terminée, les produits obtenus sont séparés par une chromatographie sur colonne (Ether de pétrole/ AcOEt : 80/20).

Méthode B: I_2 (30%)

La même réaction a été réalisée dans les mêmes conditions décrites précédemment avec le I_2 (30%) comme catalyseur qui a été neutralisé à la fin de la réaction par une solution de thiosulfate de sodium. La phase organique est ensuite extraite, séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide.

Le résidu obtenu est d'abord filtré sur silice afin d'extraire le mélange de produits qui ont été ensuite séparés par chromatographie sur colonne (Ether de pétrole/ AcOEt : 90 /10).

Résultats (Méthode B)

2,4-diphényl-1,2-dihydroquinoléine (7)

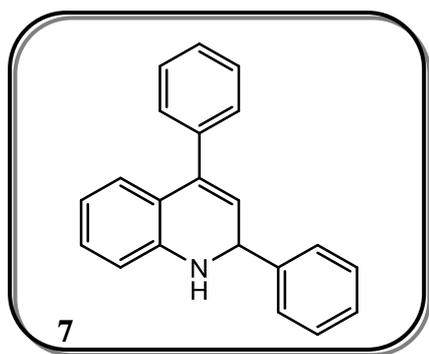


Figure 6

C₂₁H₁₇N

Masse molaire : 283,37 g/mole

Aspect : solide jaune

Rendement : 10%

Rf : 0,25 (Ether de pétrole/AcOEt : 90 /10)

Tf : 68 °C

IR (cm⁻¹): 3403(N-H); 3054 (=C-H); 1683 (C=C); 1445-1601(C=C)_{arom.}

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δ_H(ppm): 8,16 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,79 – 7,75 (m, 1H); 7,62 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 14,6 Hz, 7,2 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,46 (dd, *J* = 11,9 Hz, 5,1 Hz, 1H); 7,44 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H); 7,33 – 7,29 (m, 1H); 7,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,20 – 7,12 (m, 1H); 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 11,0 Hz, 7,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,54 (s, 1H); 4,28 (s, 1H).

2, 4-diphénylquinoléine (8)

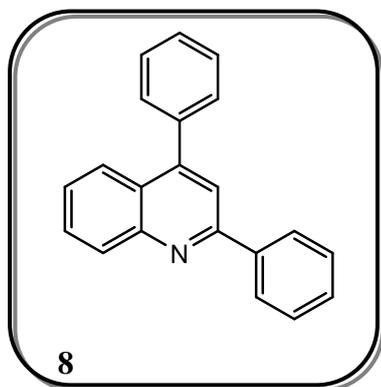


Figure 7

C₂₁H₁₅N

Masse molaire : 281,36 g/mole

Aspect : solide jaune

Rendement : 9%

Rf : 0,54 (Ether de pétrole/AcOEt : 90 /10)

Tf : 114 °C

IR (cm⁻¹): 1600(C=N); 2984 (=C-H); 1448-1580(C=C)_{arom.}

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)_δ(ppm): 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,56 – 7,53 (m, 4H); 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 3H); 7,46 (ddd, J = 11,6 Hz, 7,0 Hz, 4,9 Hz, 2H).

III.3.2. Réaction de Povarov avec une énamino-cétone

III.3.2.a Synthèse de la 3-(diméthylamino)-1-phénylprop-2-èn-1-one : **4**

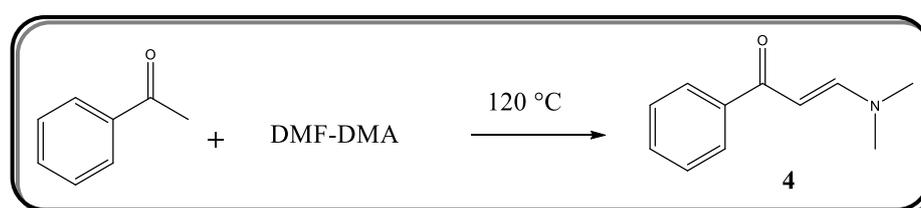


Schéma 4

Mode opératoire

Un mélange équimolaire de DMF-DMA et d'acétophénone est chauffé à 120°C pendant 12 heures. Une fois le mélange refroidi, il se solidifie donnant lieu à des cristaux jaunes qui sont filtrés et lavés avec de l'éther diéthylique.

Résultat

3-(diméthylamino)-1-phénylprop-2-èn-1-one (**4**)

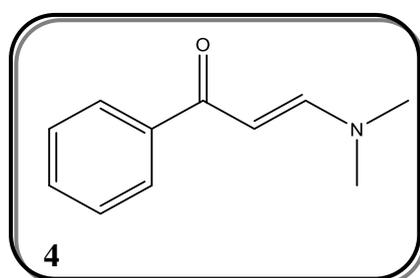


Figure 8

C₁₁H₁₃NO

Masse molaire : 175,23 g/mole

Aspect : solide jaune

Rendement : 75 %

Rf : 0,35 (AcOEt)

Tf : 90°C

IR (cm⁻¹): 1050 (C-N); 3000 (=C-H); 1600 (C=C); 1500-1541 (C=C)_{arom.}; 2980 (C-H)

III.3.2.b Réaction de Povarov

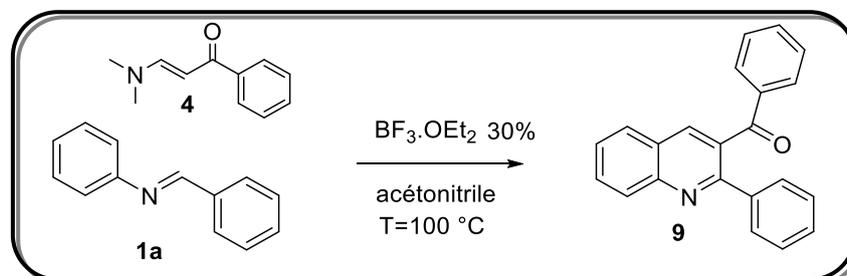


Schéma 5

Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 50 ml sont introduits: l'imine (1eq), l'énaminocétone (1eq) et le catalyseur $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30%) dans l'acétonitrile (5 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 24 heures, un solide précipite dans un mélange (Hexane/AcOEt : 60 /40).

Résultat

phényl(2-phénylquinolin-3-yl)méthanone (9)

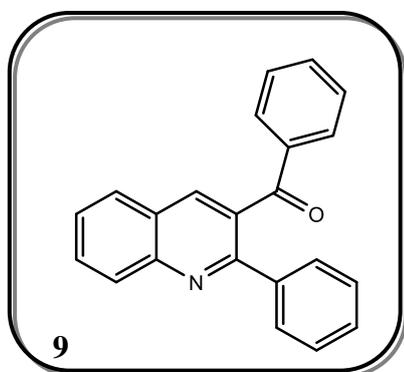


Figure 9

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}$

Masse molaire : 301,37 g/mole

Aspect : solide jaune

Rendement : 35%

Rf : 0.74 (Hexane/AcOEt 40:60)

Tf : $>250^\circ\text{C}$

IR (cm⁻¹):1590 (C=N); 1439-1580(C=C Ar); 1622(C=O); 3010 (C-H)_{arom}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm):7,58 – 7,52 (m, 2H); 7,46 (dd, $J = 14,7$ Hz, 7,3 Hz, 2H); 7,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H); 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,14 (dd, $J = 6,7$ Hz, 4,2 Hz, 4H); 5,70 (s, 1H).

III.4. Réaction de Povarov avec divers catalyseurs

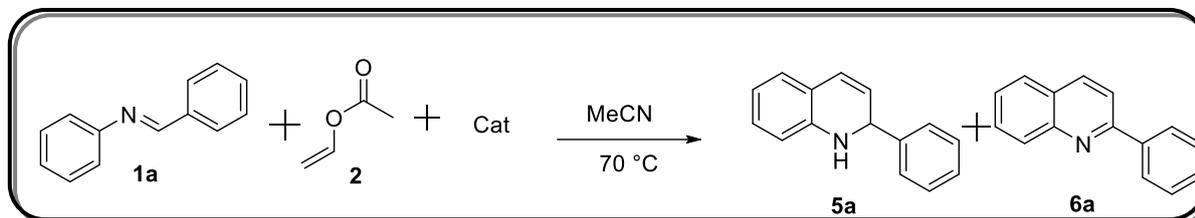


Schéma 6

Mode opératoire:

Méthode A: Réaction avec I₂

Dans un ballon monocol de 50 ml sont introduits: l'imine (1eq), l'acétate de vinyle (1eq) et le I₂ (20%) dans le THF (5 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 6 heures.

La réaction terminée, l'excès de I₂ est neutralisé par une solution de thiosulfate de sodium. La phase organique est ensuite isolée, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous vide.

Le mélange réactionnel étant une masse collante il a fallu passer d'abord par une filtration sur silice afin d'en extraire un produit qui est ensuite purifié par chromatographie sur colonne (Ether de pétrole/AcOEt : 90/10) pour donner 14% en produit **5a** et 40% en produit **6a**.

Méthode B: Réaction avec la montmorillonite k10

Dans un ballon monocol de 50 ml sont introduits: l'imine (1eq), l'acétate de vinyle (1eq) et la montmorillonite (1g) dans l'acétonitrile (5 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 24 heures. La réaction est terminée, la montmorillonite est filtrée et le mélange de produits est séparé par chromatographie sur colonne (AcOEt-Hexane 60-40) pour donner 30% en produit **5a** et 6% en produit **6a**.

Méthode C: Réaction avec SiO₂-Al₂O₃ (10%)

Dans un ballon monocol de 50 ml sont introduits: l'imine (1eq), l'acétate de vinyle (1eq) et du SiO₂-Al₂O₃ (10%) dans l'acétonitrile (5 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 24 heures. La réaction terminée, le catalyseur est filtré et le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt-Hexane 60-40) pour donner 14% en produit **5a** et des traces de produit **6a**.

Méthode D: Réaction avec le liquide ionique **triiodozincate1,3-diméthylimidazolium**

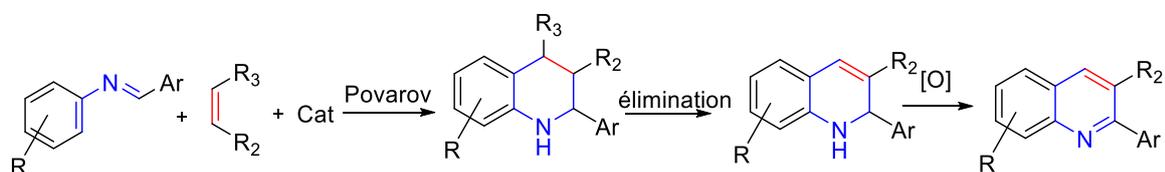
Dans un ballon monocol de 50 ml sont introduits: l'imine (1eq), l'acétate de vinyle (1eq) et le liquide ionique (20%). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 1 heure.

La réaction est terminée, le résidu obtenu est dissout dans le DCM puis le liquide ionique est extrait avec de l'eau distillée. La phase organique est ensuite concentrée sous vide et le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/Hexane : 60/40) pour donner 35% en produit **5a** et 15% en produit **6a**.

Conclusion Générale

Dans ce travail nous avons présenté un bref aperçu sur la réaction de Povarov, une réaction de cycloaddition [4 + 2] faisant intervenir des **Azadiènes** (les N-arylimines) et des **Diénophiles** riches en é en présence d'une catalyse acide.

Cette réaction représente l'une des méthodes les plus pratiques qui permet d'accéder directement aux hétérocycles : **TetraHydroQuinoléines**, **DiHydroQuinoléines** et **Quinoléines**. Selon la nature des réactifs et des conditions utilisées, on peut orienter la réaction vers la formation majoritaire de l'un de ces hétérocycles.



Pour notre part, nous avons préparé une série de DiHydroQuinoléines et Quinoléine substitués en position 2, puis en position 2 et 4 en faisant réagir :

- différentes N-Arylimines,
- avec divers diénophiles (l'acétate de vinyle, phényle acétylène, énaminoacétone),
- en présence d'une série de catalyseurs acides (BF₃.Et₂O, I₂, K10, [SiO₂.Al₂O₃], [Mmim] ZnI₃).

Dans toutes les réactions que nous avons effectuées, certaines ne sont pas spécialement originales, mais nous ont permis de mieux comprendre la réaction de Povarov, alors que d'autres réactions sont complètement inédites et auraient besoin d'être poursuivies.

Parmi nos perspectives, nous espérons optimiser les rendements et orienter la réaction, soit vers la formation majoritaire de **dihydroquinoléine** ou **quinoléine**.

Une réaction de Povarov énantiosélective, permettant d'accéder à des tétrahydroquinoléines chirales, pourrait être également envisagée.

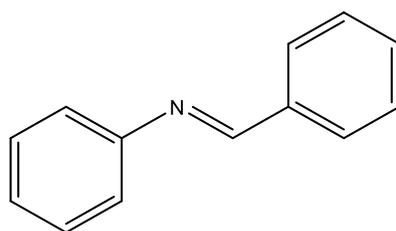
References Bibliographiques:

1. Bharate JB, Vishwakarma RA, Bharate SB: **Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis**. *RSC Advances* 2015, **5**(52):42020-42053.
2. Kouznetsov VV: **Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids**. *Tetrahedron* 2009, **65**(14):2721-2750.
3. Kulkarni AR, Thakur GA: **Microwave-assisted expeditious and efficient synthesis of cyclopentene ring-fused tetrahydroquinoline derivatives using three-component Povarov reaction**. *Tetrahedron Letters* 2013, **54**(48):6592-6595.
4. Dorey G, Lockhart B, Lestage P, Casara P: **New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2000, **10**(9):935-939.
5. Keri RS, Patil SA: **Quinoline: A promising antitubercular target**. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2014, **68**(8):1161-1175.
6. O R: **Development of Novel Methodologies for the Syntheses of Biologically Relevant Nitrogen- Heterocycles**. Regensburg (PhD); 2012.
7. Masson G, Lalli C, Benhoud M, Dagousset G: **Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles**. *Chemical Society Reviews* 2013, **42**(3):902-923.
8. Dagousset G, Zhu J, Masson G: **Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines**. *Journal of the American Chemical Society* 2011, **133**(37):14804-14813.
9. Lucchini V, Prato M, Scorrano G, Stivanello M, Valle G: **Acid-catalysed addition of N-aryl imines to dihydrofuran. Postulated dependence of the reaction mechanism on the relative face of approach of reactants**. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 1992(2):259-266.
10. Demaude T, Knerr L, Pasau P: **New Synthetic Pathway To Diverse 2-Substituted Quinolines Based on a Multicomponent Reaction: Solution-Phase and Solid-Phase Applications**. *Journal of Combinatorial Chemistry* 2004, **6**(5):768-775.
11. Li X, Xing Q, Li P, Zhao J, Li F: **Three-Component Povarov Reaction with Alcohols as Alkene Precursors: Efficient Access to 2-Arylquinolines**. *European Journal of Organic Chemistry* 2017, **2017**(3):618-625.
12. Mellor JM, Merriman GD: **Reaction of electron rich alkenes with anilines and formaldehyde: Syntheses of tetrahydroquinolines**. *Tetrahedron* 1995, **51**(21):6115-6132.
13. Baudelle R, Melnyk P, Déprez B, Tartar A: **Parallel synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines**. *Tetrahedron* 1998, **54**(16):4125-4140.
14. Graham PJSaI: **Unprecedented regio and stereocontrol in povarov reaction of benzyldene-(3-nitrophenyl)amine**. *ARKIVOC* 2003, **139-144**.
15. Benmeddah A, Bar N, Villemin D, Lohier J-F, Mostefa-Kara B, Legay R: **First Examples of Povarov Reaction of Cyclopentadienones**. *Helvetica Chimica Acta* 2018, **101**(5):e1800023.
16. Twin H, Batey RA: **Intramolecular Hetero Diels–Alder (Povarov) Approach to the Synthesis of the Alkaloids Luotonin A and Camptothecin**. *Organic Letters* 2004, **6**(26):4913-4916.

17. Yadav JS, Reddy BVS, Kondaji G, Sowjanya S, Nagaiah K: **Intramolecular imino-Diels–Alder reactions in [bmim]BF₄ ionic medium: Green protocol for the synthesis of tetrahydrochromanoquinolines.** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2006, **258**(1):361-366.
18. Maiza ME: **conception de nouveaux matériaux d'électrodes à base de motifs électropolymérisables** 2015, **147**.
19. Dhanapal R, Perumal PT, Damodiran M, Ramprasath C, Mathivanan N: **Synthesis of quinoline derivatives for fluorescent imaging certain bacteria.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2012, **22**(20):6494-6497.
20. Chen M, Sun N, Liu Y: **Environmentally Benign Synthesis of Indeno[1,2-b]quinolines via an Intramolecular Povarov Reaction.** *Organic Letters* 2013, **15**(21):5574-5577.
21. Cao K, Zhang FM, Tu YQ, Zhuo XT, Fan CA: **Iron(III)-catalyzed and air-mediated tandem reaction of aldehydes, alkynes and amines: an efficient approach to substituted quinolines.** *Chemistry* 2009, **15**(26):6332-6334.
22. Li Y, Cao X, Liu Y, Wan J-P: **Regioselective three-component synthesis of 2,3-disubstituted quinolines via the enamionone modified Povarov reaction.** *Organic & Biomolecular Chemistry* 2017, **15**(45):9585-9589.
23. Gao Q, Liu S, Wu X, Zhang J, Wu A: **Coproduct Promoted Povarov Reaction: Synthesis of Substituted Quinolines from Methyl Ketones, Arylamines, and α -Ketoesters.** *The Journal of Organic Chemistry* 2015, **80**(11):5984-5991.
24. Wu X, Geng X, Zhao P, Zhang J, Gong X, Wu Y-d, Wu A-x: **I₂-Promoted Povarov-Type Reaction Using 1,4-Dithane-2,5-diol as an Ethylene Surrogate: Formal [4 + 2] Synthesis of Quinolines.** *Organic Letters* 2017, **19**(7):1550-1553.
25. Yadav JS, Reddy BVS, Sadasiv K, Reddy PSR: **Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines.** *Tetrahedron Letters* 2002, **43**(21):3853-3856.
26. Kuzhunelil Raghavan Pillai Sabu KVCRaCGRN: **the acidic propriety and catalytic activity of Moo₃-SiO₂-AlO₃.** *ChemSoc* 1991, **64**:1926-1932.
27. Yadav JS, Reddy BVS, Reddy JSS, Rao RS: **Aza-Diels–Alder reactions in ionic liquids: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines.** *Tetrahedron* 2003, **59**(9):1599-1604.

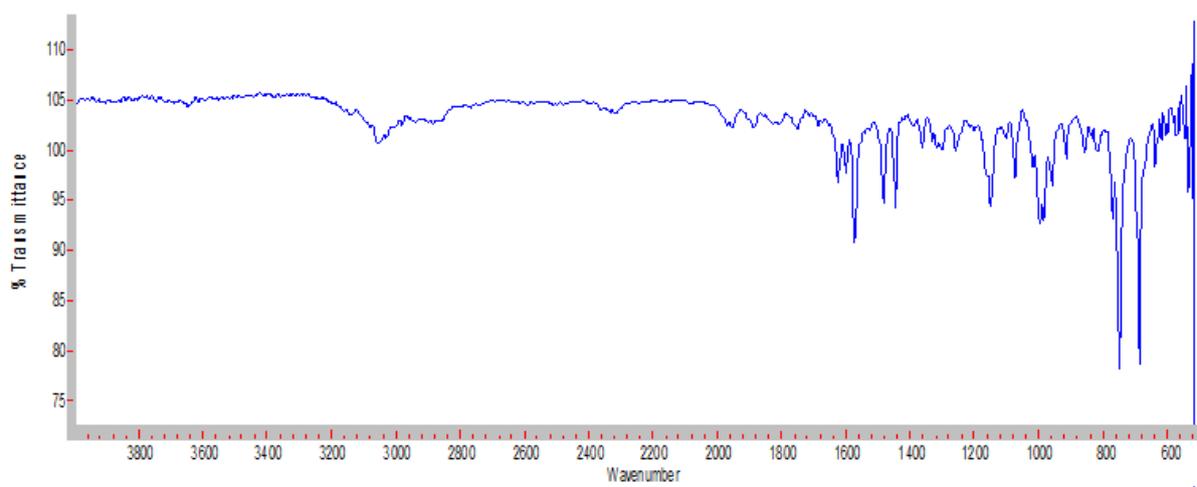
Annexes

1a

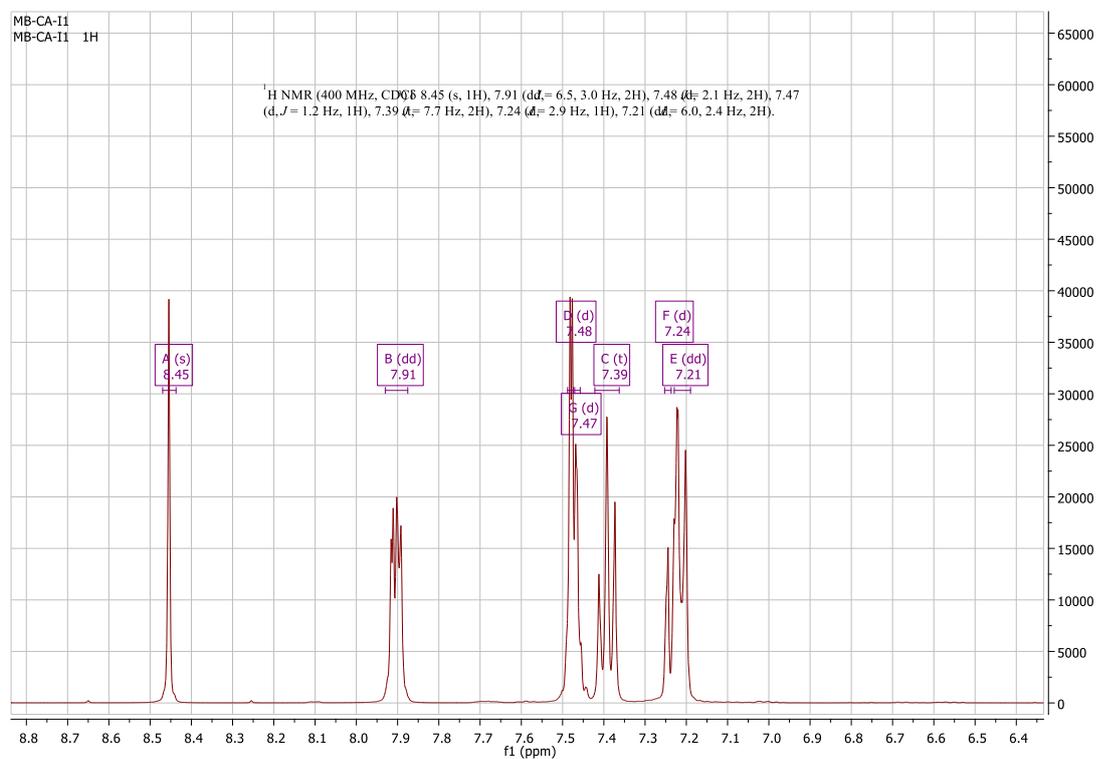


(*E*)-*N*,1-diphenylmethanimine

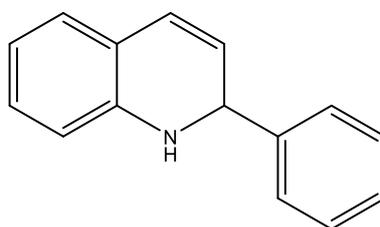
Spectre IR



Spectre RMN ¹H

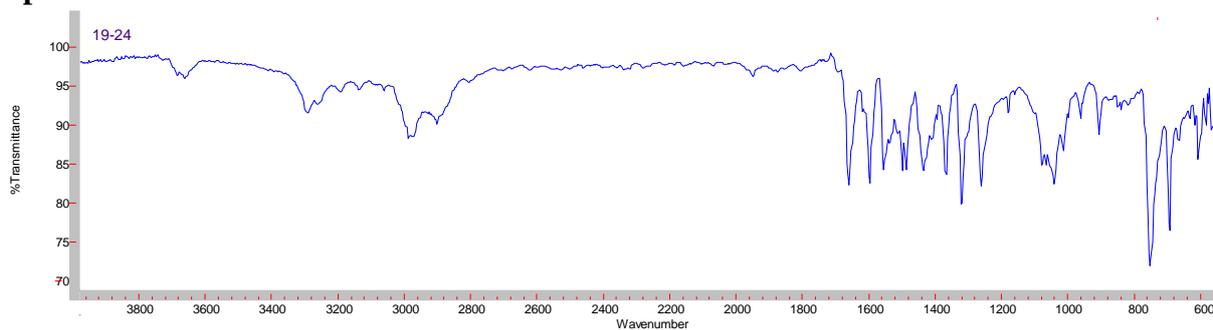


5a

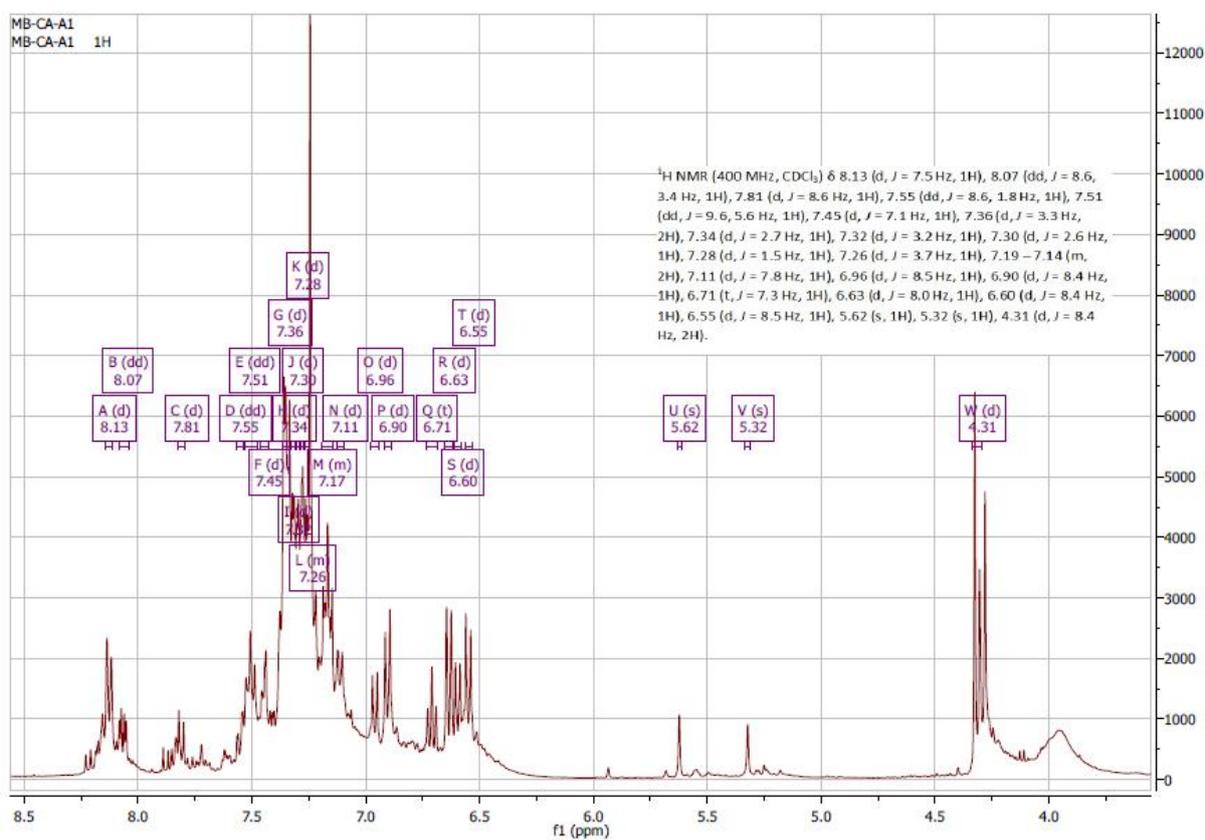


2-phenyl-1,2-dihydroquinoline

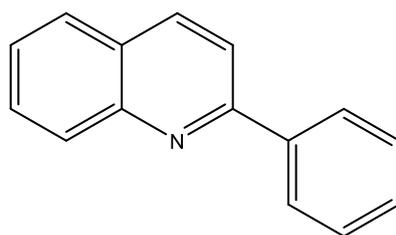
Spectre IR



Spectre RMN ¹H

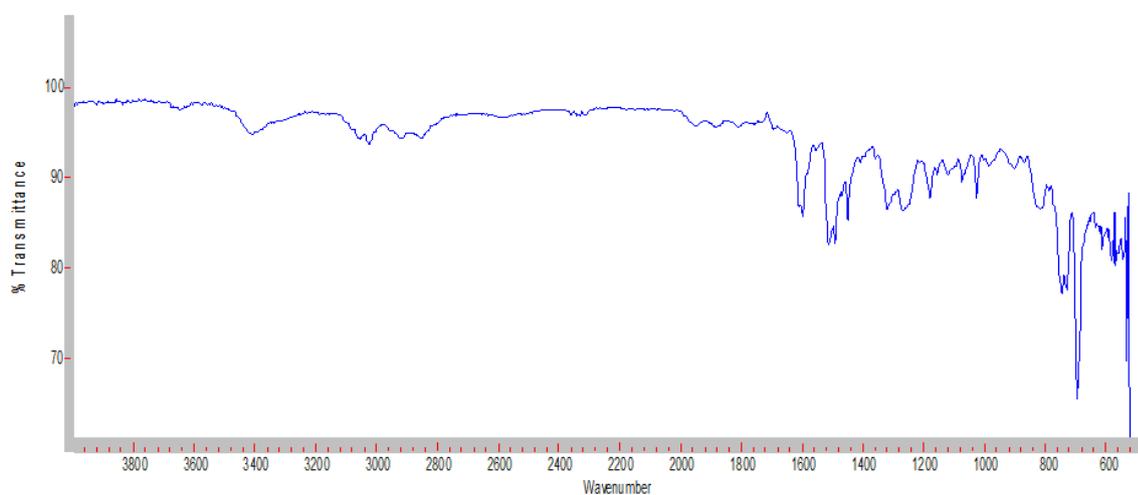


6a

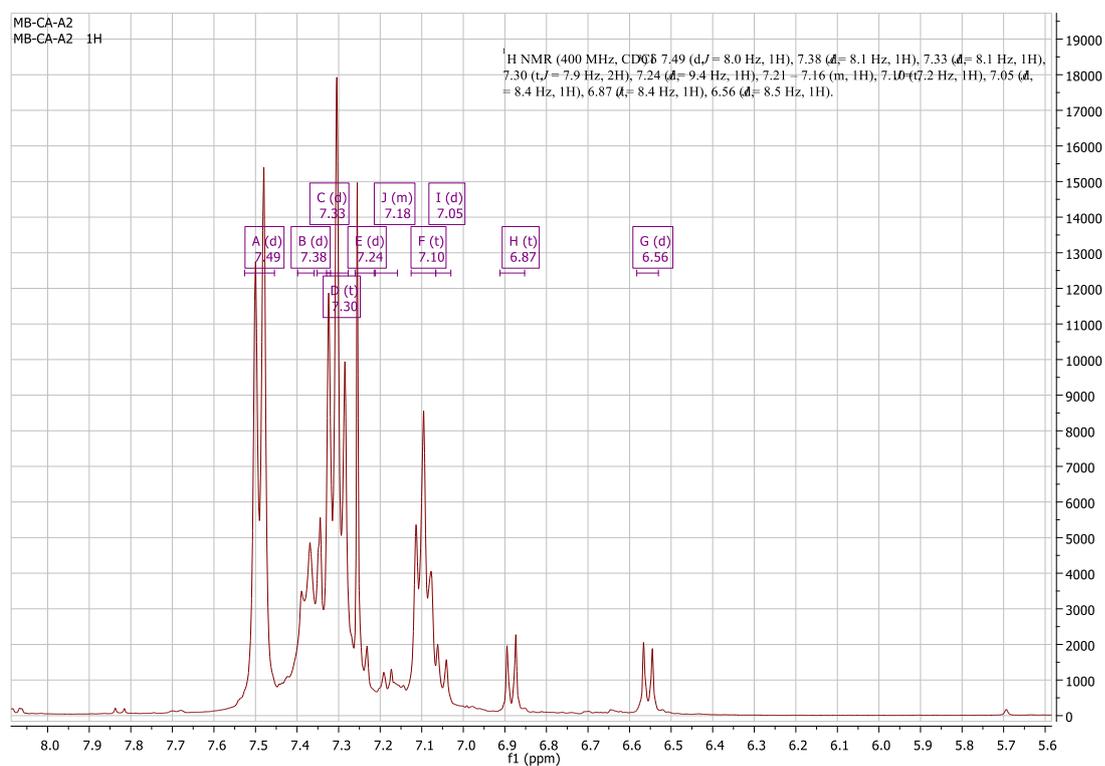


2-phenylquinoline

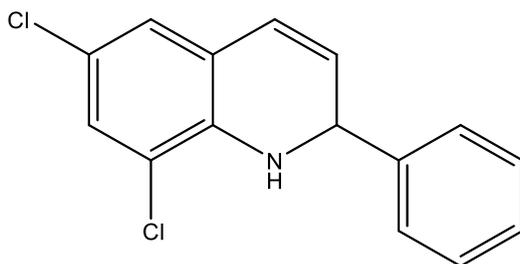
Spectre IR



Spectre RMN ¹H

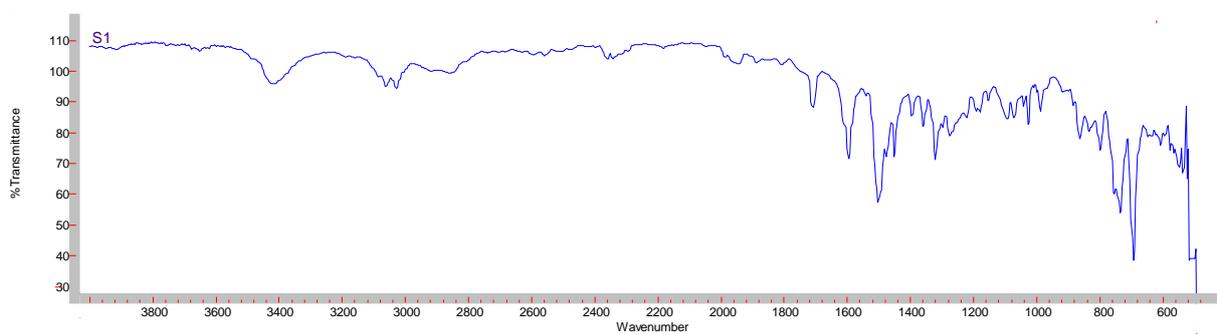


5b

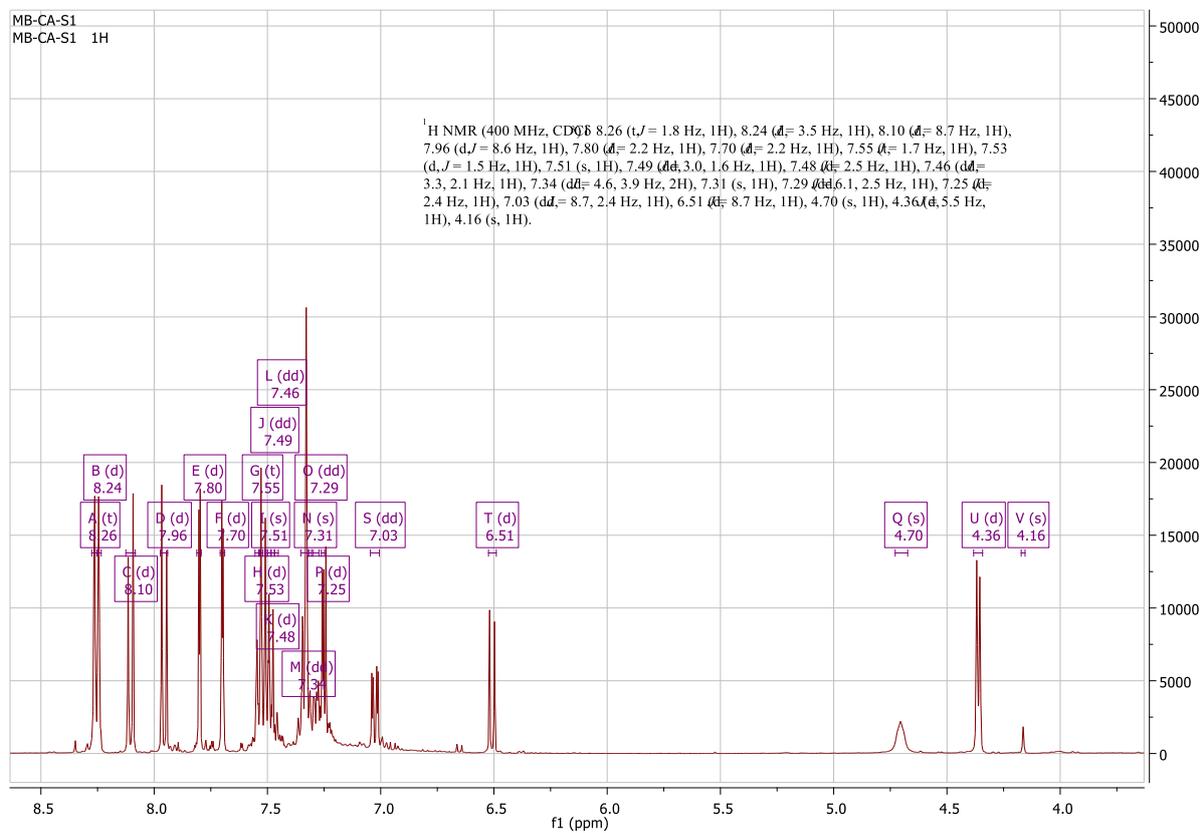


6,8-dichloro-2-phenyl-1,2-dihydroquinoline

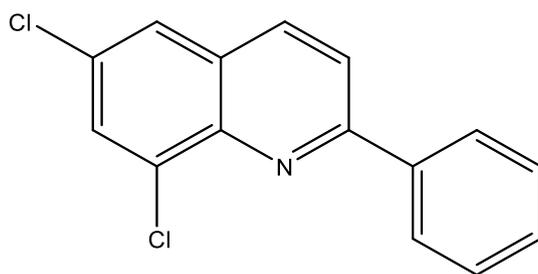
Spectre IR



Spectre RMN ¹H

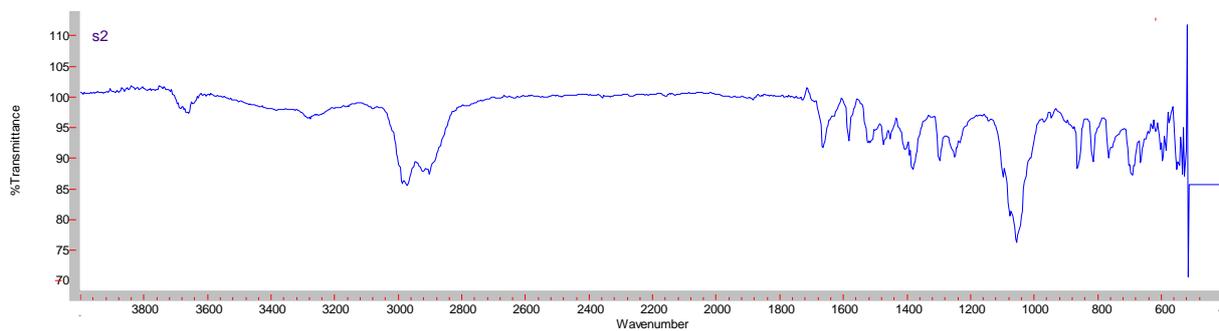


6b

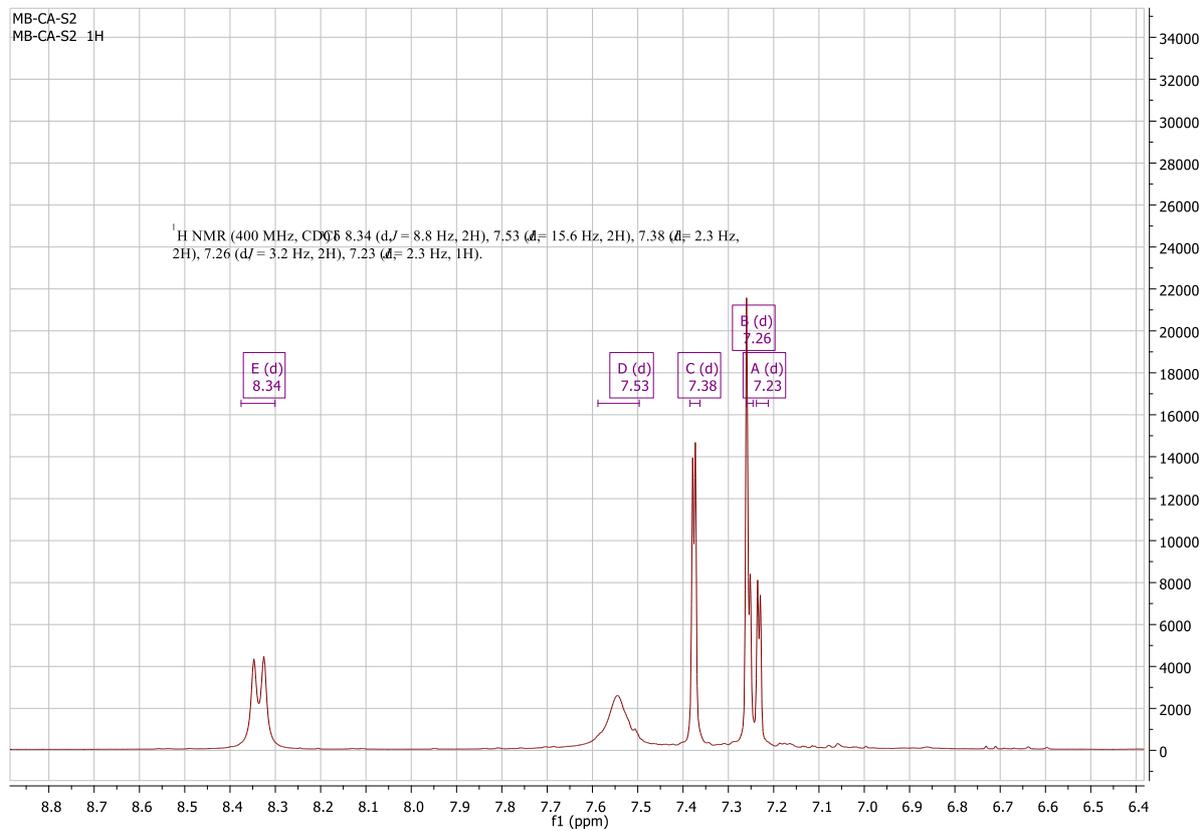


6,8-dichloro-2-phenylquinoline

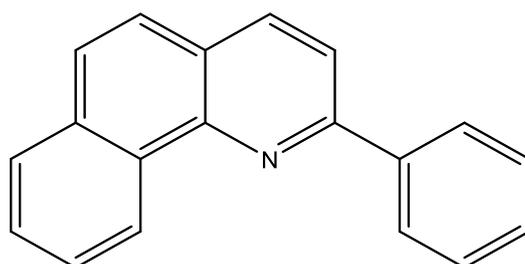
Spectre IR



Spectre RMN ¹H

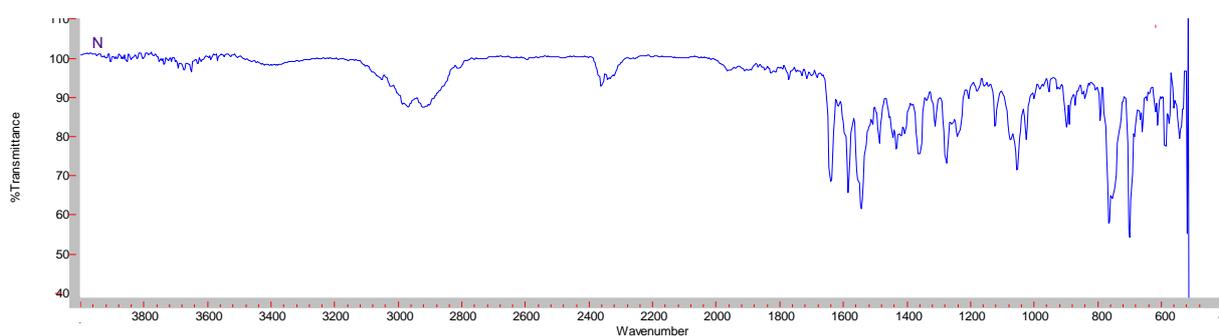


6c

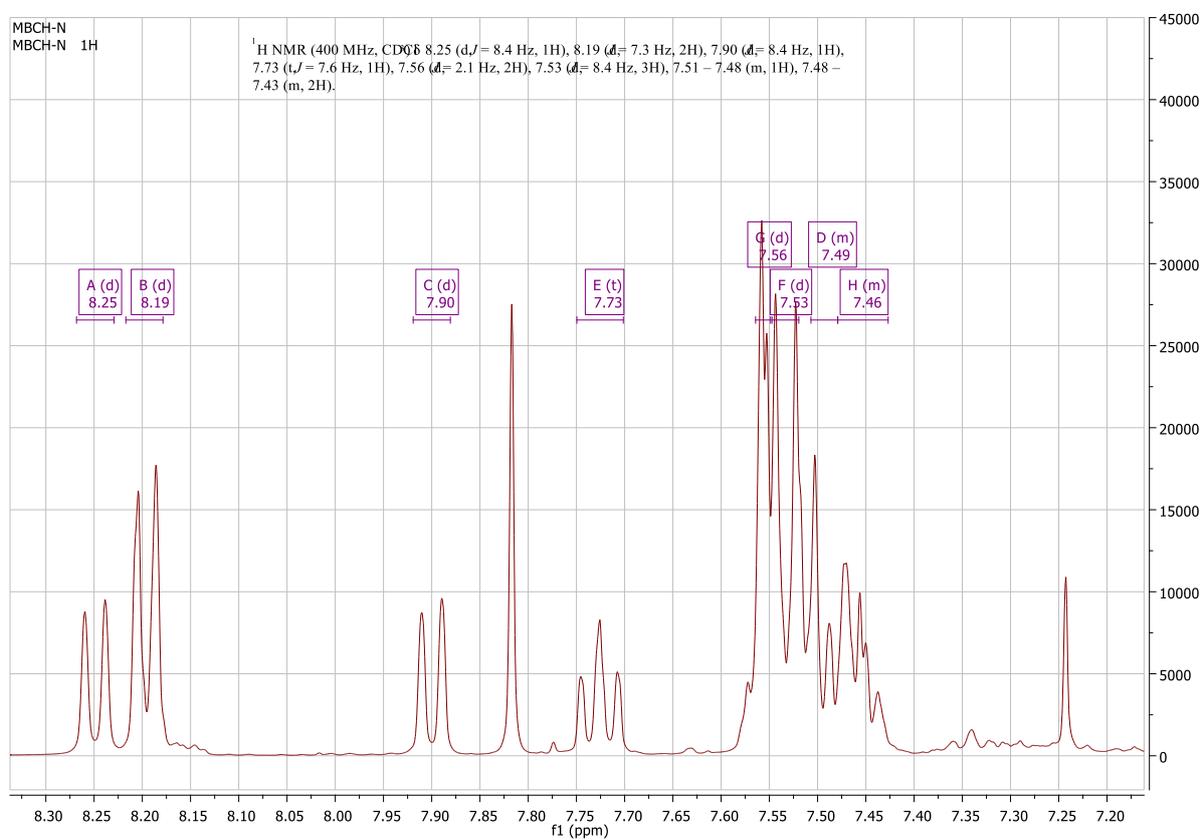


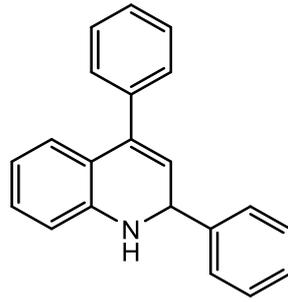
2-phenylbenzo[*h*]quinoline

Spectre IR



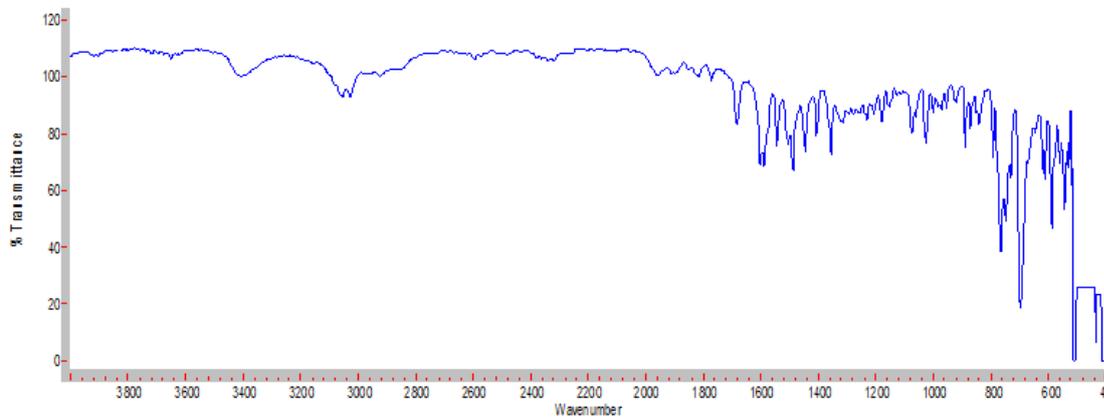
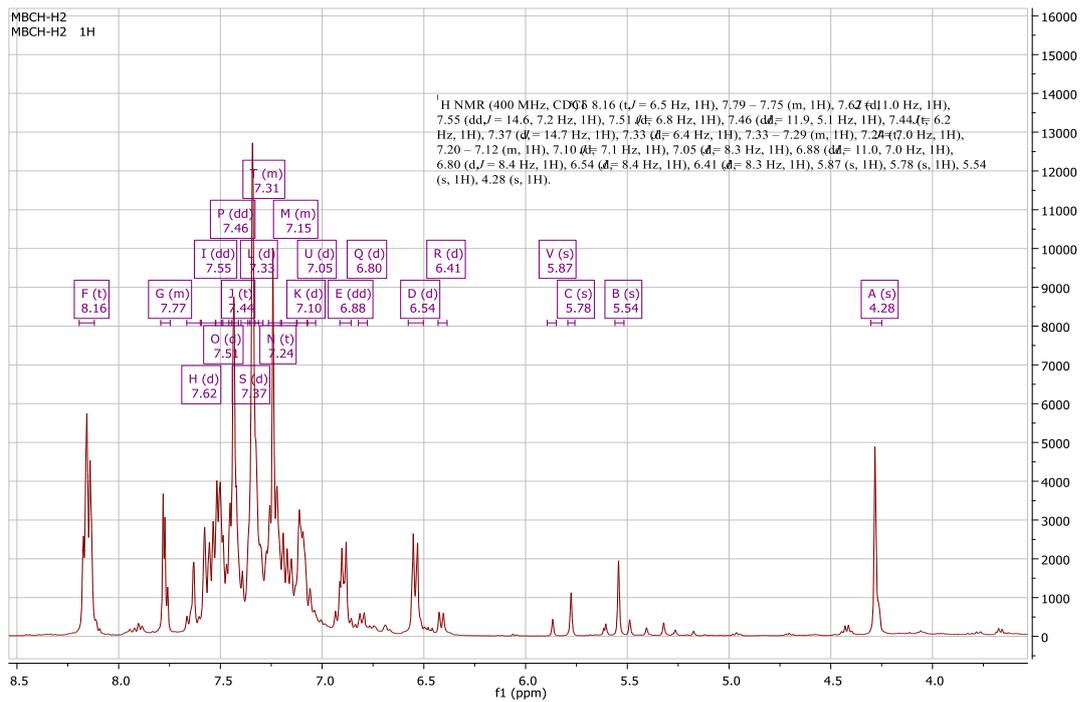
Spectre RMN ¹H

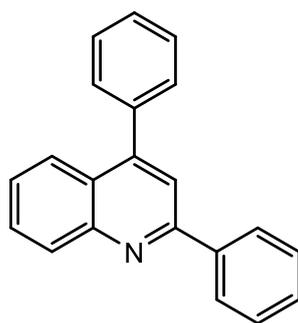




2,4-diphenyl-1,2-dihydroquinoline

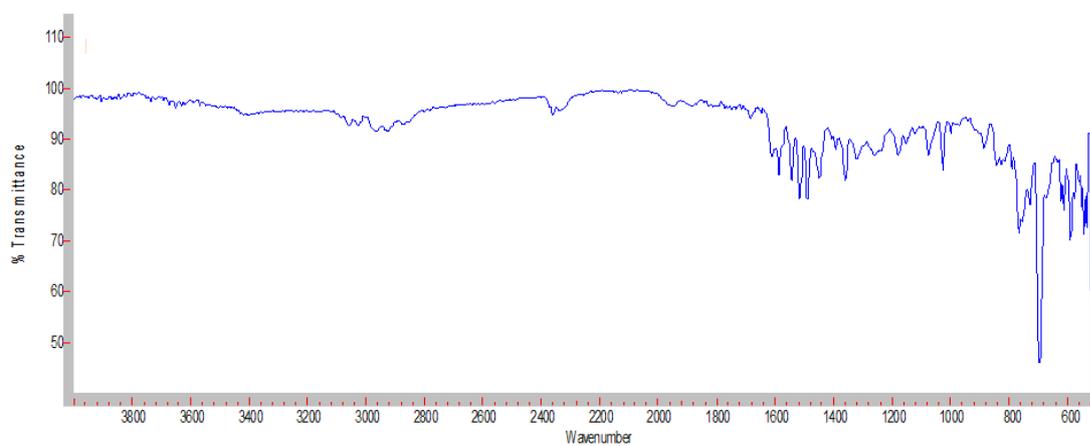
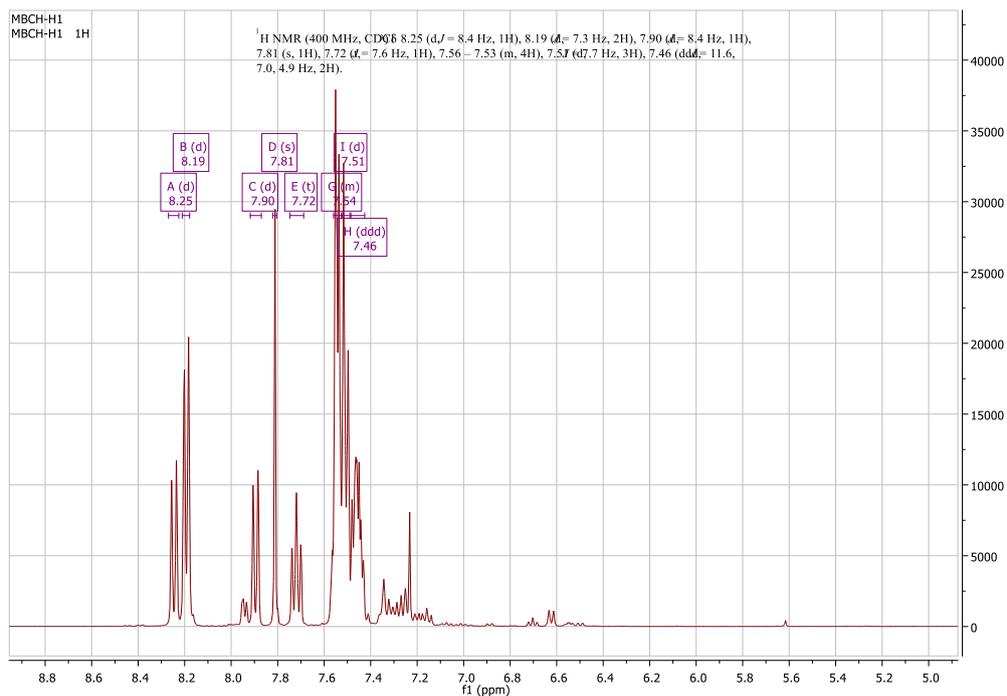
Spectre IR

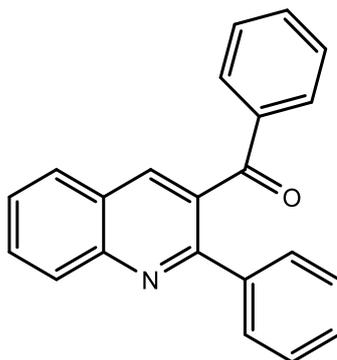
Spectre RMN ¹H



2,4-diphenylquinoline

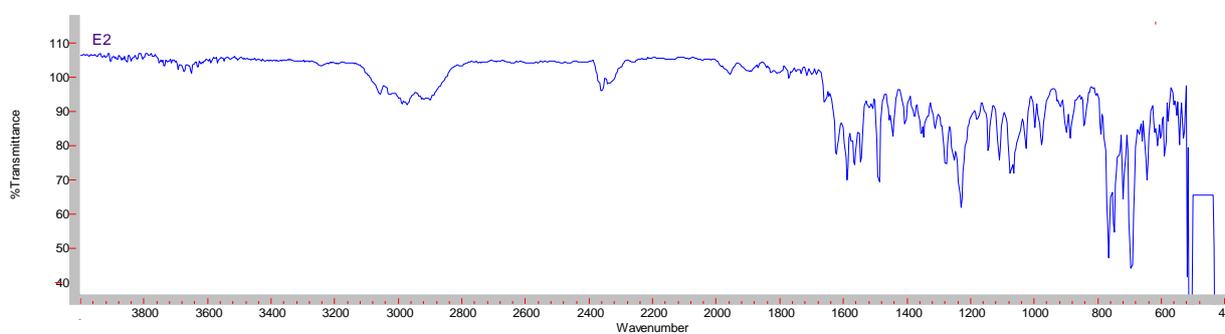
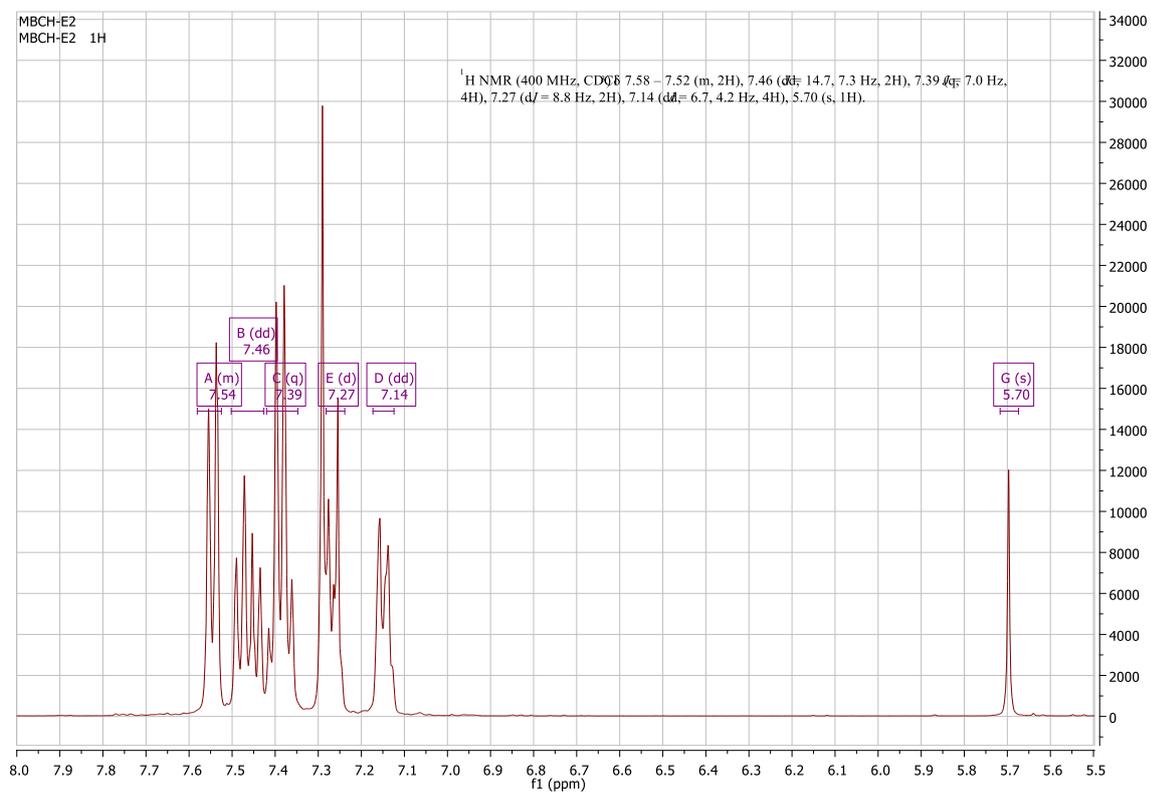
Spectre IR

Spectre RMN ¹H



phenyl(2-phenylquinolin-3-yl)methanone

Spectre IR

Spectre RMN ¹H

Résumé

La réaction de Povarov présente l'une des méthodes les plus puissantes qui permet l'accès direct, selon les réactifs et les conditions utilisés, à la quinoléine et ses deux précurseurs la dihydroquinoléine et la tétrahydroquinoléine.

Une série de dihydroquinoléines et quinoléines a été préparée en faisant réagir différentes N-Arylimines comme étant des aza-diènes avec divers diénophiles en présence d'une catalyse acide.

Mots clés : Povarov, Aza-Diels-Alder, N-Arylimines, quinoléine, dihydroquinoléine.

Abstract

The Povarov reaction is one of the most powerful methods that allow direct access, depending on the reagents and conditions used, to quinoline and its two precursor's dihydroquinoline and tetrahydroquinoline.

A serie of dihydroquinolines and quinolines was prepared by reacting different N-arylimines as aza-dienes with various dienophiles in the presence of acid catalysis.

Key words: Povarov, Aza-Diels-Alder, N-Arylimines, quinoline, dihydroquinoline.

ملخص

تفاعل بوفاروف هو واحد من أقوى الطرق التي تسمح بالوصول المباشر ، اعتمادًا على المتفاعلات والظروف المستخدمة إلى الكينولين ومشتقاتها ثنائي هيدروكينولين وتتراهدروكينولين.

لقد تم تحضير سلسلة من ثنائي هيدروكينولين و الكينولين عن طريق تفاعل مختلف ان-اريل امين ك ازا-ديان مع مختلف ديانوفيل في وجود التحفيز الحمضي.

كلمات مفتاحية بوفاروف، ازا-ديالز-الدر ، ان-اريل امين، الكينولين، ثنائي هيدروكينولين.