



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN

Faculté des Sciences

Département de Chimie



MÉMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme

De MASTER EN CHIMIE

Option : **Chimie Organique**

Présenté par

MOKRI Meriem

Sujet

***SYNTHESE D'ANALOGUES DU DIENE DE DANISHEFSKY ET DU
DIENE DE RAWAL***

Soutenu le 23/06/2016, devant le Jury composé de :

Président	CHERIF Leila	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
Encadreur	MOSTEFA-KARA Bachir	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
Examineurs	LAZZOUNI H.Abderrahmane	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
	KIBOU Zahira	<i>MCB au centre universitaire de Ain-Temouchent.</i>

A la mémoire de mon père

A ma mère et ma sœur

A mes frères

A toute ma famille et mes amis.

Remerciements

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

*J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur le Directeur du laboratoire le Professeur **CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine**, et aussi l'ancien Directeur Monsieur **BACHIR Redouane** pour m'avoir accepté dans le Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique ; et le Professeur **ZIANI-CHERIF Chewki**, pour m'avoir accueilli dans le master du Chimie Organique.*

*Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le professeur **MOSTÉFA-KARA Bachir**, qui m'a encadrée au long de ce travail, Je le remercie également pour sa disponibilité et tous les conseils qu'il m'a prodigués pendant cette période.*

*Mes sincères remerciements vont également à Madame **BENZERJEB Salima** Maître assistante 'A' à l'Université de Tlemcen et Mademoiselle **BENMEDDAH Amel** Maître de conférences 'B' à l'Université de Sidi-Belabbès pour leurs aides et conseils.*

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tous leurs efforts pour assurer ma formation.

*Je tiens à remercier également Mademoiselle **MOKRI Fatima Zahra**, Mademoiselle **NACER Amina** et Monsieur **NEGADI Sofiene** pour leurs analyses et leurs aides.*

*Je remercie chaleureusement tout le personnel du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, et plus particulièrement **S.BEKRI, A.SELKA, FEROUANI.G.***

*Enfin, à mes camarades de laboratoire, pour leur disponibilité, leurs conseils fructueux et leurs sens de l'humour et en particulier **I.KHETTAR** pour son aide.*

Sommaire

<i>Abréviations</i>	1
<i>Introduction générale</i>	3
<i>Chapitre 1: Etude bibliographique</i>	4
I. La réaction de Diels-Alder.	5
1) Régiosélectivité.	6
2) Réactivité et effets des substituants.	7
3) Réaction d'Aza Diels-Alder.	7
4) Différents types de diènes.	8
II. Le diène de DANISHEFSKY.	8
III. Le diène de RAWAL.	9
IV. Applications.	12
Conclusion.	13
<i>Chapitre 2 : Résultats et discussion</i>	14
I. Synthèse de diène de DANISHEFSKY.	15
1) Préparation des éthers d'énols.	15
2) Formation des diènes.	16
II. Synthèse de diène de RAWAL et ses analogues.	17
1) Synthèse des énamino cétones.	17
a) A partir de DMF.DMA.	17
b) Par réaction d'amine sur les éthers d'énols.	19
c) Par réaction « domino » de l'orthoformiate, de cétones et d'amines.	19
2) Synthèse des diènes aminés.	20
III. Synthèse des diènes à partir des benzalacétones	20
IV. Réactivité des diènes préparés.	21
Conclusion	23
<i>Chapitre 3 : Partie expérimentale</i>	24
<i>Conclusion générale.</i>	35
<i>Références</i>	38

ABREVIATIONS

Abréviations :

AcOEt	Acétate d'éthyle
Ar	Aromatique
CCM	Chromatographie sur couche mince
cm	Centimètre
DMF	Diméthylformamide
DMF.DMA	N,N-Diméthylformamide diméthyl acétal
Et	Ethyle
Eq	Equivalent
é	Electon
g	Gramme
IR	Infra-rouge
Me	Méthyle
M.M	Masse molaire
min	Minute
ml	Millilitre
M.O	Micro-Onde
nm	Nanomètre
Ph	Phényle
pH	Potentiel hydrogène
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rf	Rapport frontal
t.a	Température ambiante
TBS	Tert-butyldiméthylsilyle
Tf	Température de fusion
TMS	Tétraméthylsilane.
um	Micro-mètre
UV	Ultra-Violet
°C	Degré celsius
%	Pourcentage

INTRODUCTION
GENERALE

La **cycloaddition** est une réaction chimique de cyclisation, au cours de laquelle deux molécules (ou parties d'une même molécule) insaturées ou plus, se combinent, pour former un cycloadduit.

Les réactions de cycloaddition constituent l'un des moyens les plus intéressants en chimie organique pour la formation de cycles (réactions de Diels-Alder [4+2], cycloaddition 1,3-dipolaire...) ou d'hétérocycles (aza Diels-Alder).

Les cycloadditions permettent la synthèse de nombreux produits naturels et de composés hétérocycliques pouvant être biologiquement actifs.

Présentation du sujet :

L'une des plus grandes familles des réactions de cycloaddition est celle de type [4+2], aussi appelé réaction de Diels-Alder.

Les réactions de cycloaddition sont sujettes aux effets électroniques et effets d'encombrements, tant sur le diène que sur le diénophile.

Nous nous sommes focalisés sur la préparation de diènes enrichies en électrons à cause de leurs réactivités assez aisées (conditions expérimentales accessibles) (figure1).

Deux diènes connus dans la littérature répondent à ces impératifs : **Diènes de DANISHEFSKY** et **Diènes de RAWAL**.

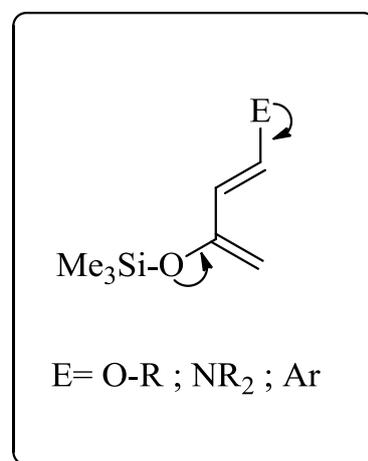


Figure1

CHAPITRE I :
Etude bibliographique

I- Réaction de Diels-Alder :

Depuis sa découverte en 1928¹ par Otto Diels et Kurt Alder, la réaction de DIELS-ALDER joue un rôle important en synthèse organique². Elle permet la formation de cycle à 6 chaînons (cycloadduit), en une étape, avec une ou deux doubles liaisons selon le type de diénophile utilisé (schéma 1).

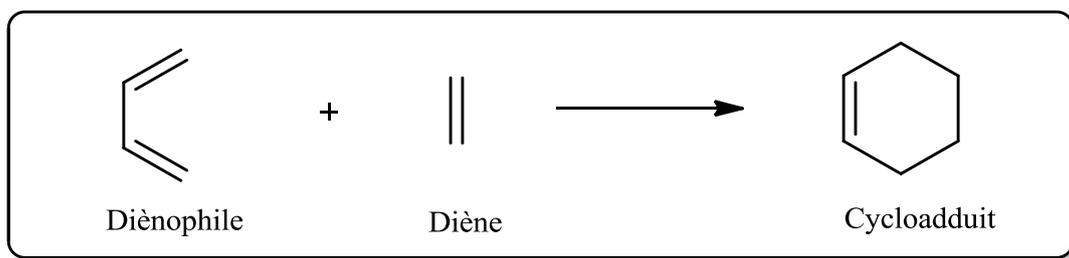


Schéma 1

La réaction se fait selon un mécanisme concerté impliquant la formation de deux liaisons σ (carbone-carbone) au cours d'une seule et même étape (schéma 2).

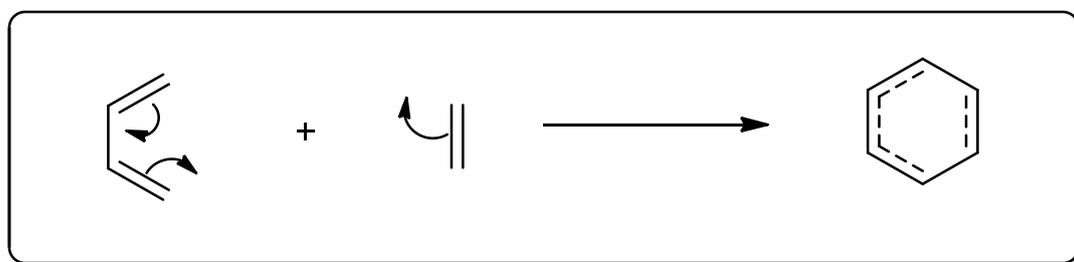


Schéma 2

1°/ Régiosélectivité :

La régiosélectivité est une préoccupation majeure dans la réaction de Diels-Alder. Si on considère une réaction de Diels-Alder générique, il y a possibilité de formation de 4 isomères (régioisomères et stéréoisomères) (schéma3)³:

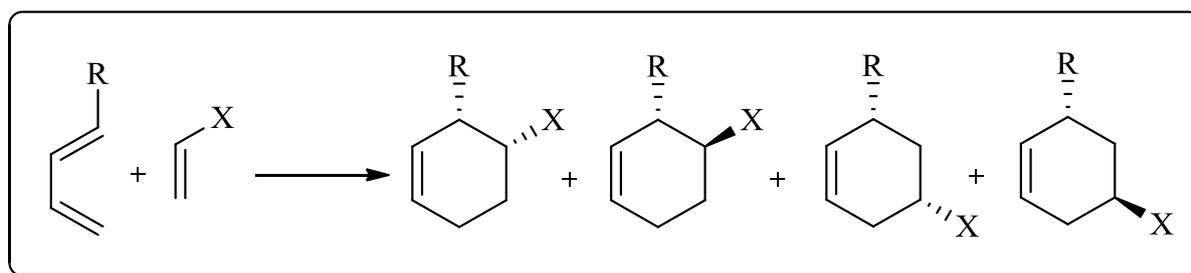


Schéma 3

2/ Réactivité et effets de substituants :

La réaction dépend principalement de l'interaction entre la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) du diène, et la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO) du diénoophile. Ainsi, plus l'écart est petit et plus la réaction est facile.

On distingue deux types (schéma 4)⁴ de la réaction de Diels-Alder :

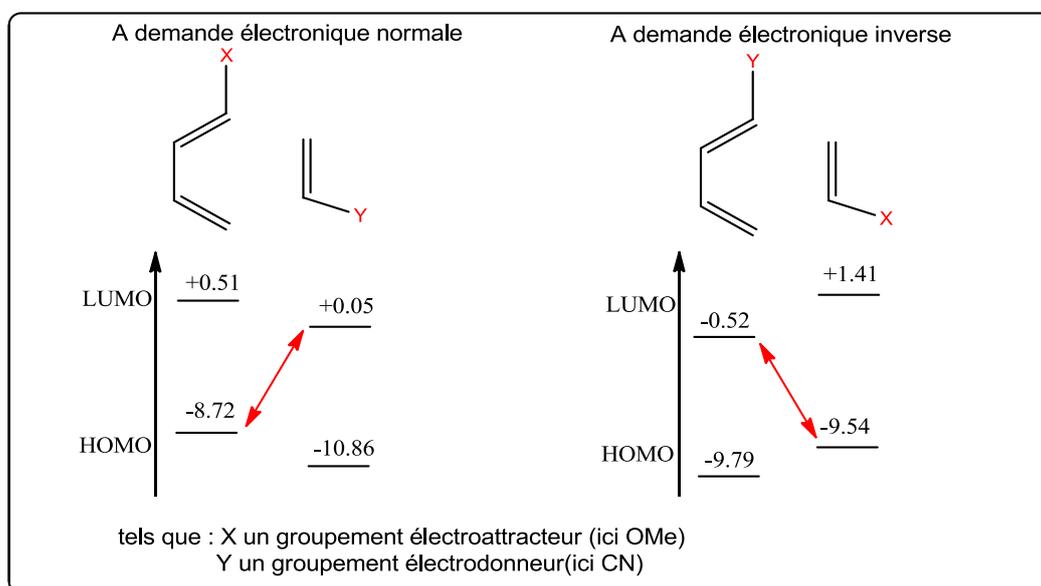


Schéma 4 : diagramme de recouvrement des orbitales frontières dans la réaction de Diels-Alder à demande électronique normale et inverse.

3°/ Réaction d'Aza-Diels-Alder :

La réaction d'**aza-Diels-Alder** constitue une méthode assez aisée pour accéder aux hétérocycles azotés à six chaînons (schéma 5) que l'on retrouve dans de nombreuses substances naturels (alkaloides) ou des composés pouvant aussi avoir des effets thérapeutiques intéressants⁵.

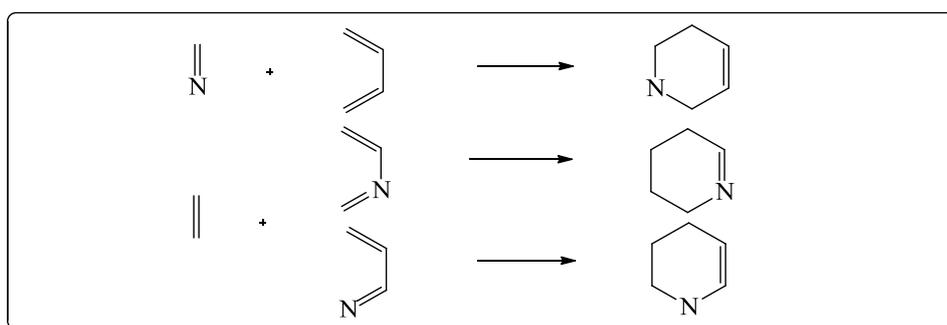


Schéma 5

4°/ Différents types de diènes :

Les diènes, dans la réaction de Diels-Alder peuvent être de différentes natures³ : Ils peuvent être soit à chaîne ouverte ou à l'intérieur de cycle... (Tableau1).

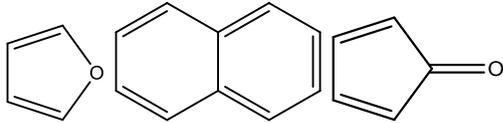
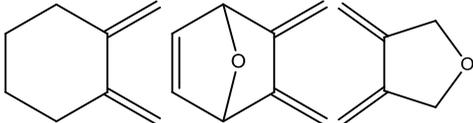
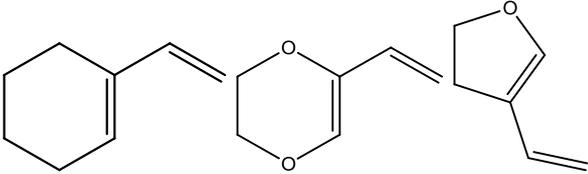
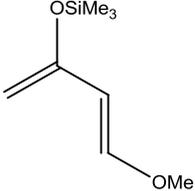
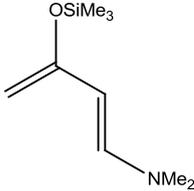
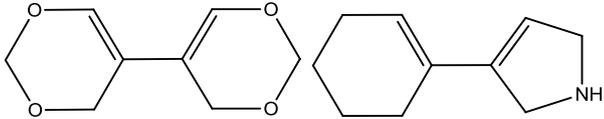
Le type de diène	Des exemples
A l'intérieur de cycle	
A l'extérieur de cycle	
A l'intérieur et extérieur de cycle	
A chaîne ouverte	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>Diène de DANISHEFSKY</i></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><i>Diène de RAWAL</i></p> </div> </div>
A cycle croisé	

Tableau 1

II- Diène de DANISHEFSKY :

En 1974, le professeur Samuel DANISHEFSKY a développé un diène riche en électrons : le trans-1-méthoxy-3-triméthylsiloxy-1,3-butadiène connu sous le nom de diène de DANISHEFSKY⁶⁻⁷.

Ce diène, riche en électrons, représente l'un des diènes les plus réactifs vis-à-vis des réactions de Diels-Alder à demande électronique normale. Ce diène quelque peu fonctionnalisé (éther

d'énol et éther) permet de préparer des cycles à 6 chaînons, eux même fonctionnalisés (cétone + éther). Le groupe éther présent sur ce diène favorise les additions régiosélectives.

➤ Synthèse de diène de DANISHEFSKY :

Il a été préparé par différentes méthodes l'une d'entre-elles consiste à faire réagir le chlorure de triméthylsilylène avec le 4-méthoxy-3-buten-2-one en présence de $ZnCl_2$ dans le benzène à $45^\circ C$ pendant 12 heures (schéma 6)⁸.

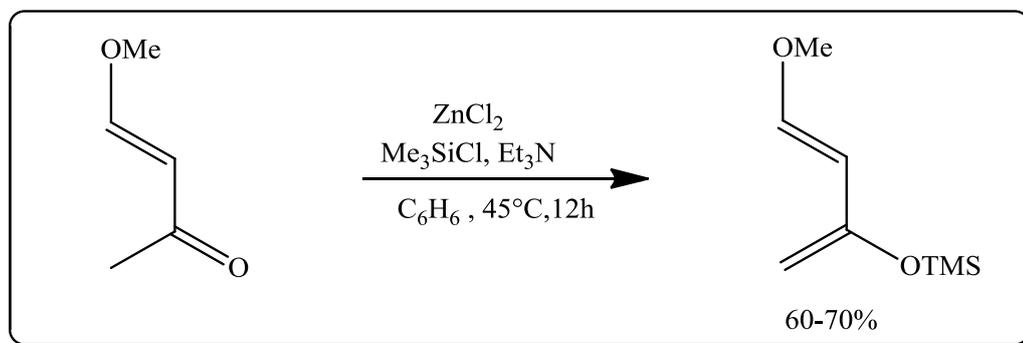


Schéma 6

✓ Mécanisme :

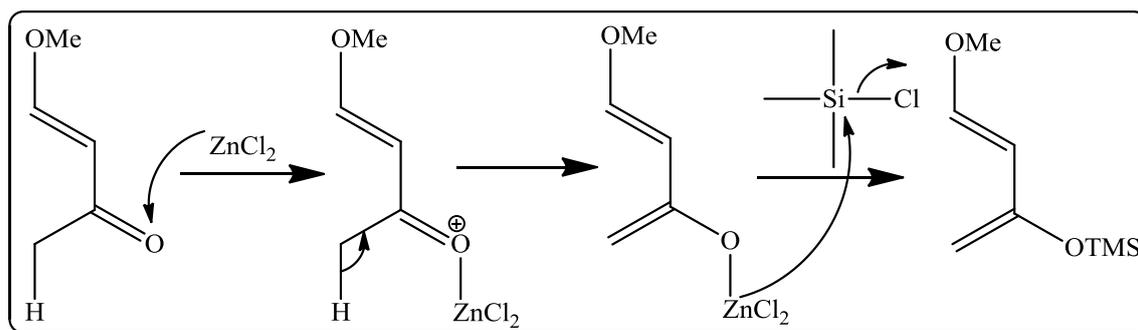


Schéma 7

III- Diène de RAWAL :

En 1997⁹, le professeur Vieresh H.RAWAL a développé un diène plus riche en électrons que le diène de DANISHEFSKY : le N,N-diméthyl-3-((triméthylsilyl)oxy)buta-1,3-dien-1-amine, qui est connu sous le nom de diène de RAWAL (figure 1).

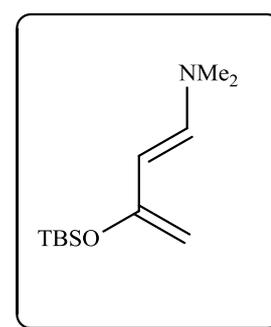


Figure 1

Ce diène présente de multiples avantages par rapport aux diènes de DANISHEFSKY :

- ✓ Présence d'azote sur des cycles à 6 chaînons (possibilité d'utilisation dans la synthèse d'alcaloïdes). Par exemple la *Tabersonine* (figure 2).

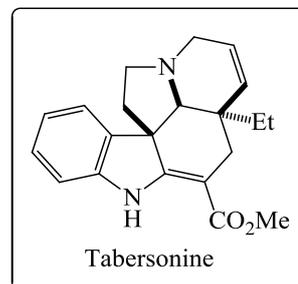


Figure 2

- ✓ Une nucléophilie plus accrue (le groupement amine ayant un effet donneur plus important que le groupe alkyloxy) et donc une réactivité plus élevée que le diène de DANISHEFSKY.
- ✓ Potentialité plus importante d'introduire une chiralité (schéma 8)¹⁰.

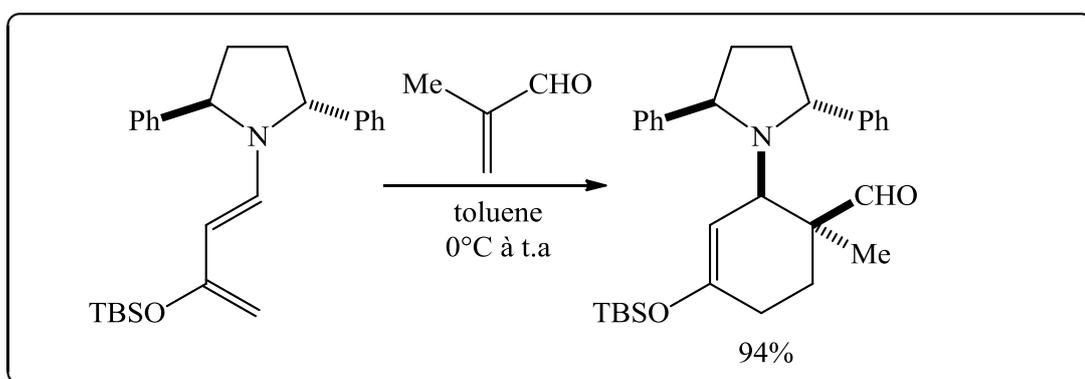


Schéma 8

➤ Synthèse de diène de RAWAL :

Les Diènes de Rawal sont préparés par réaction d'éthérisation de l'énol d'énaminones en présence du chlorure de tributylsilylle (TBSCl) et d'une base forte le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) (schéma 9)¹¹.

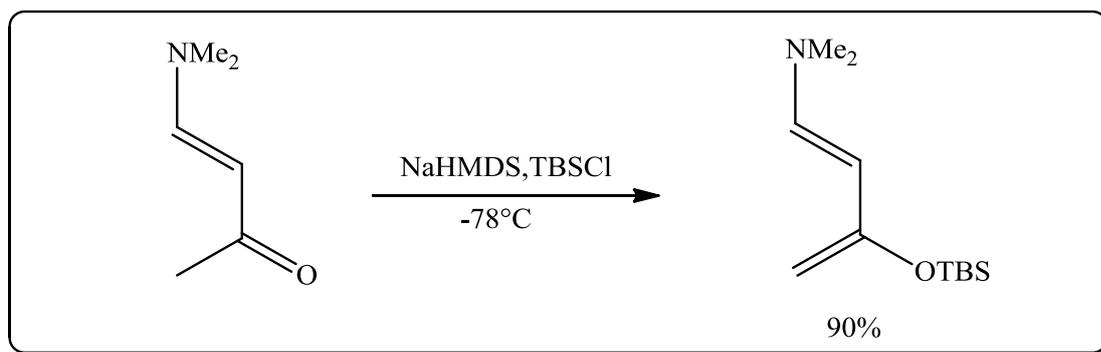


Schéma 9

L'accès aux énaminones (ou vinylogues d'amides tertiaires) est largement documenté, on peut citer comme méthode de synthèse : la réaction de cétones méthyliés avec le DiméthylFormamide Diméthyl Acétal (DMF-DMA) sans solvant (schéma 10)¹².

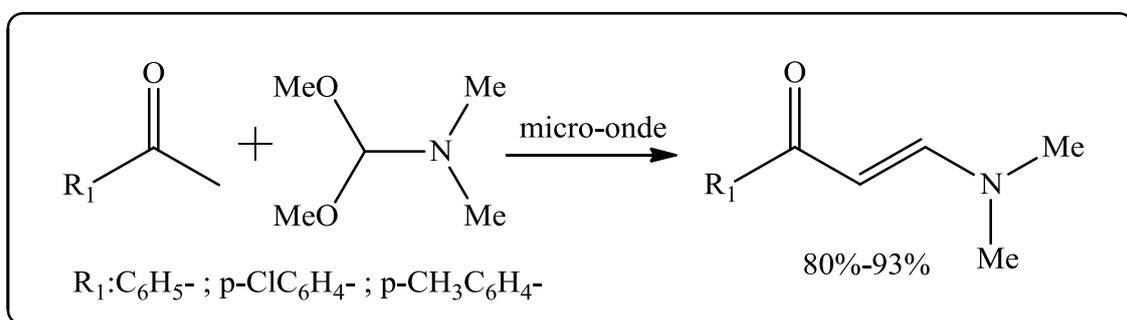


Schéma 10

Différents diènes (schéma 11) ont pu être préparés par cette méthode¹¹:

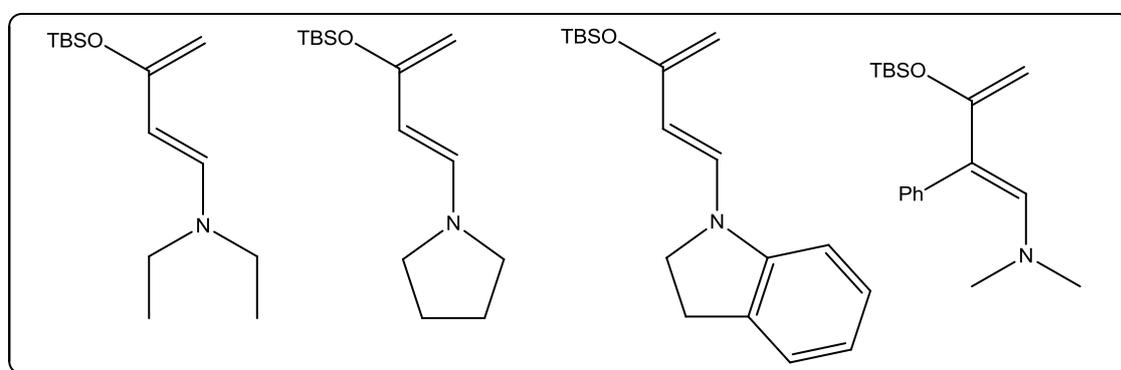


Schéma 11

Les réactions se produisent généralement dans des conditions assez douces avec des rendements élevés et avec une régiosélectivité complète.

IV- Applications :

1°/ Utilisation de diène de DANISHEFSKY dans les réactions de

Cycloaddition :

a) Dans la synthèse totale de la vernolepine :

En 1977, DANISHEFSKY a synthétisé la vernolepine (antiagrégant plaquettaire) (schéma12)¹³ en utilisant un diène fonctionnalisé et enrichie en électrons. C'est la première application du diène dans la synthèse de produits naturels.

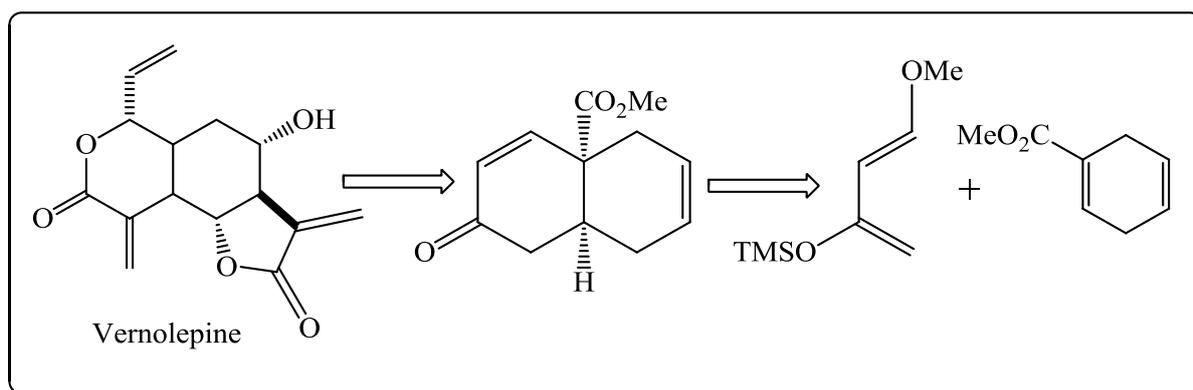


Schéma 12

b) Dans la synthèse de la dihydropyridin-4-one :

En 2002, Kuiling Ding a synthétisé la dihydropyridinone par une réaction d'aza-Diels-Alder entre le diène de DANISHEFSKY et une imine (schéma13)¹⁴.

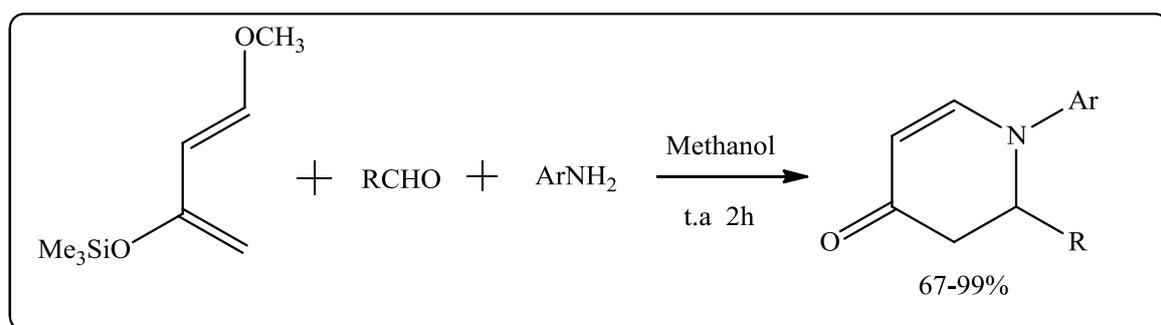


Schéma 13

2°/ Utilisation de diène de RAWAL dans les réactions de cycloaddition :

a) Dans la synthèse totale de tabersonine :

En 2002, V.H. RAWAL et al ont synthétisé la tabersonine, utilisée comme intermédiaire pour la formation de la vendoline, en utilisant le diène de RAWAL (schéma14)¹⁵.

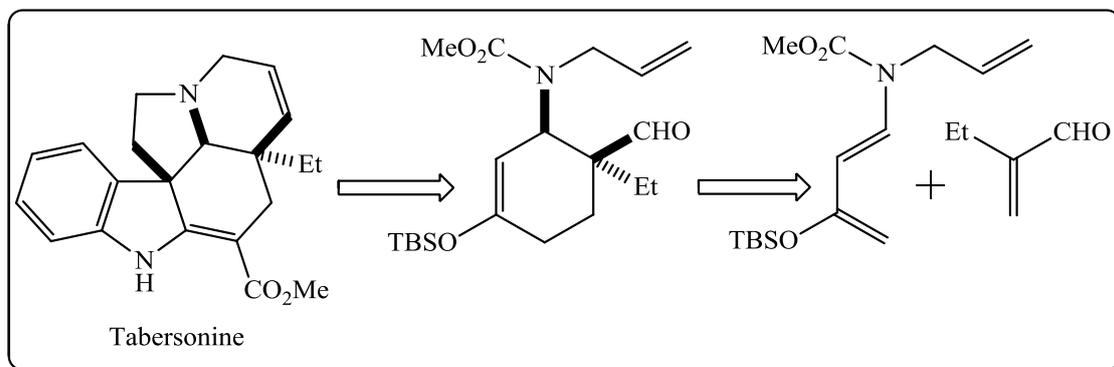


Schéma 14

b) Dans les réactions d'hétéro Diels-Alder asymétrique:

Cette synthèse a été réalisée par RAWAL en 2002 (schéma 15)¹⁶. Elle utilise un catalyseur Bi-Aryl particulier.

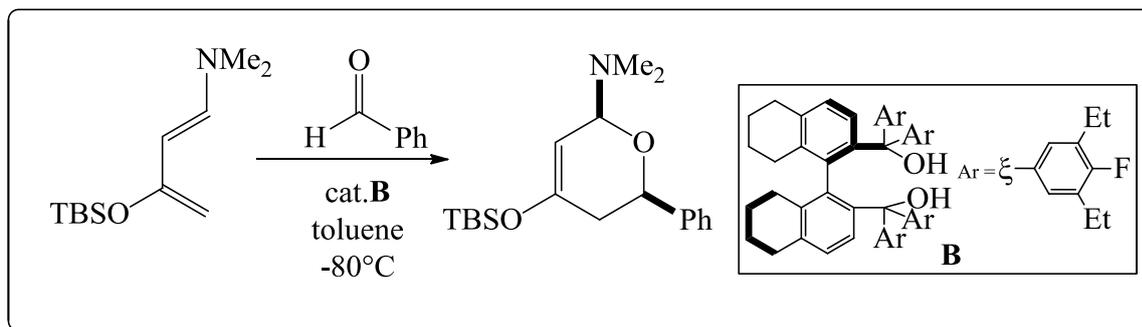


Schéma 15

Conclusion :

A travers de ce chapitre, nous avons abordé quelques généralités sur la réaction de Diels-Alder, puis nous avons donné très succinctement quelques exemple de diènes riches en électrons qui ont retenus notre attention : diènes de DANISHEFSKY et diènes de RAWAL. Nous avons tenté de montrer à travers quelques exemples de la littérature les applications que peuvent apporter ces diènes.

CHAPITRE II :

Résultats et discussion

Le but de notre travail consiste à préparer différents types de diènes enrichis en α : diènes de DANISHEFSKY et diènes de RAWAL en utilisant différentes méthodologies et en multipliant les exemples sur diverses cétones.

Les Diènes ainsi synthétisés ont été engagés dans des réactions de cycloadditions [4+2].

I- Synthèse de diène de DANISHEFSKY :

Des diènes de DANISHEFSKY ont pu être synthétisés en 2 étapes selon le schéma ci-dessous (schéma 1); en accord avec les travaux antérieurs qui ont inspiré notre travail.

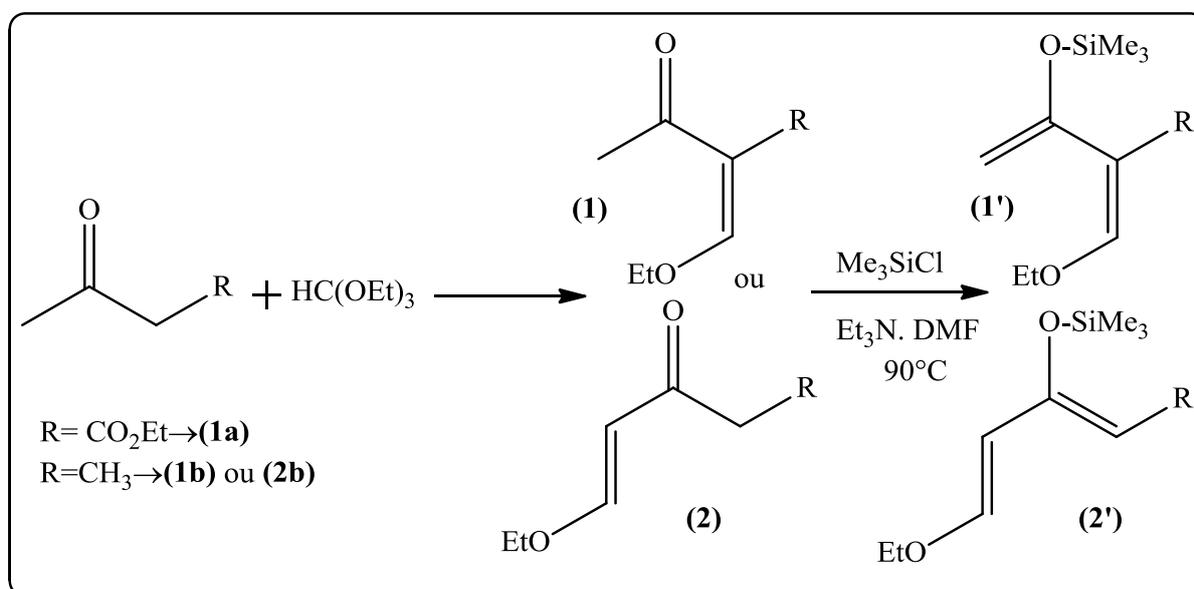


Schéma 1

1) Préparation des éthers d'énols :

Dans un premier temps, nous avons utilisé comme cétone de départ l'acétoacétate d'éthyle à cause de ses H acides (présence d'un groupement méthylène actif). La réaction avec l'orthoformiate d'éthyle nous a permis d'obtenir régiosélectivement et avec un bon rendement l'éther d'énol correspondant (1a) (schéma 2).

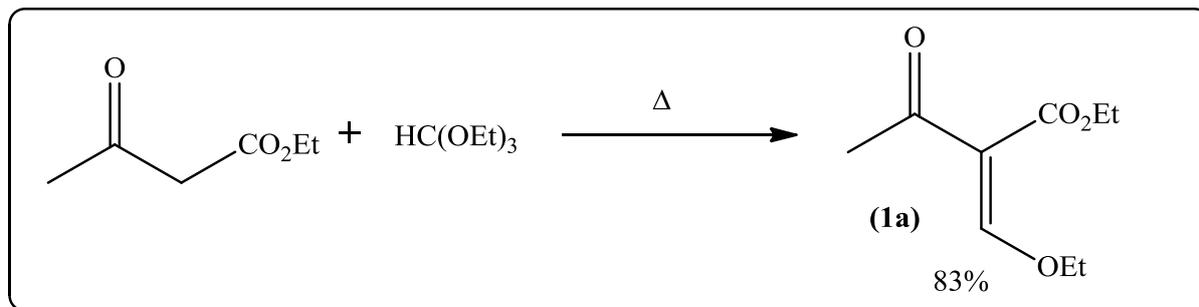


Schéma 2

On a, alors élargi la réaction à une autre cétone : la butan-2-one. Dans ce cas, la régiosélectivité n'est plus observée, on a la possibilité de formation de 2 types d'éther d'énol **(1b)** ou **(2b)** (schéma 3). N'ayant pas de méthodes spectroscopiques adéquates (RMN ^1H et/ou ^{13}C), nous ne pouvons pas conclure quant à la formation de l'un ou l'autre des 2 régioisomères (schéma 3).

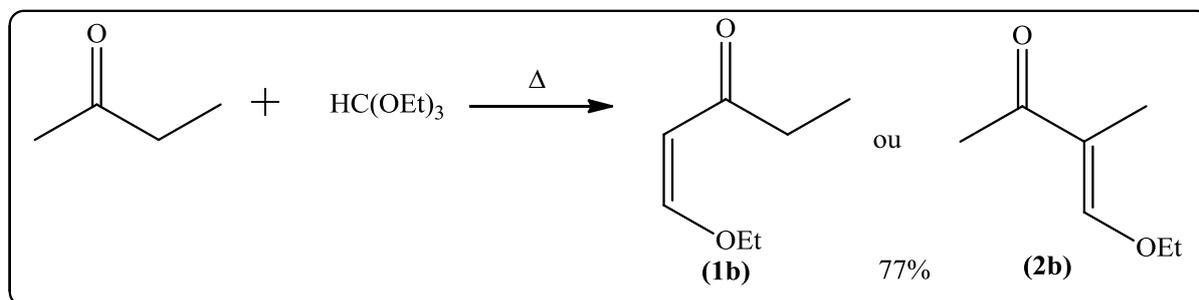


Schéma 3

2) Formation des diènes :

La deuxième partie de la synthèse des diènes consiste en une étherification de la forme énol des fonctions cétones encore présente sur les composés **(1b)** ou **(2b)** (schéma 4).

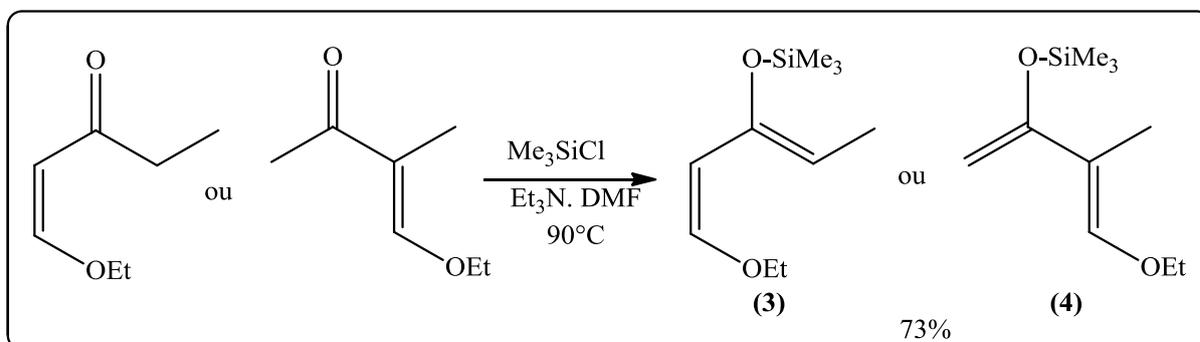


Schéma 4

La réaction est effectuée selon les conditions expérimentales décrites dans la littérature¹⁷. Dans notre cas le diène a été obtenu avec de bon rendement et caractérisé par IR où l'on notera particulièrement la disparition de la bande C=O à 1726cm⁻¹.

II- Synthèse de diène de RAWAL et analogues :

Toujours dans un souci de préparer des diènes enrichis en è, et d'après la méthodologie utilisée par DANISHEFSKY, une autre catégorie de diènes fut proposé par RAWAL en 1997⁹.

Plusieurs approches peuvent être proposées pour préparer des diènes de RAWAL, Pour notre part, nous nous sommes basés sur l'expérience acquise par notre équipe pour utiliser dans un premier temps le N,N-diméthylformamide diméthylacétal (DMF.DMA) afin de préparer des « énamino cétones ».

1) Synthèse des énamino cétones :

a. A partir de DMF.DMA :

Depuis la découverte du N,N-diméthylformamide diméthylacétal (DMF.DMA), synthétisé pour la première fois par Meerwein et coll.¹⁸ un très grand nombre de transformation est paru dans la littérature qui utilise les formamides acétals dans plusieurs types de réactions : alkylation¹⁹, formylation²⁰, formation d'énamino cétones¹²...

Dans notre travail, nous avons profité de l'acidité des protons en α de fonction carbonyle pour les faire réagir avec le DMF.DMA (schéma5).

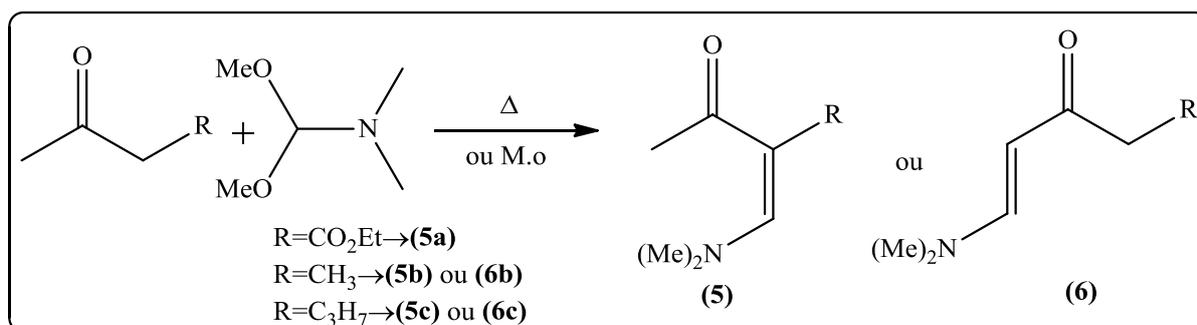


Schéma 5

Mis à part le cas de l'acétoacétate d'éthyle où une régiosélectivité est observée, les autres cétones que nous avons utilisées peuvent former par réaction avec le DMF.DMA 2 types d'énaminocétones. Les moyens spectroscopiques dont nous disposons (absence de RMN) ne nous permettent pas de trancher entre les régioisomères (5) et (6).

La réaction a été réalisée aussi bien sous chauffage classique (pour tous les exemples), que sous chauffage sous micro-ondes pour l'Hexanone (cétone la moins volatile).

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rendement
CO ₂ Et	(5a)	69%
CH ₃	(5b) ou (6b)	60%
C ₃ H ₇	(5c) ou (6c)	55% 64% (m.o)

Tableau 1

Mécanisme : Nous suggérons le mécanisme²¹ suivant :

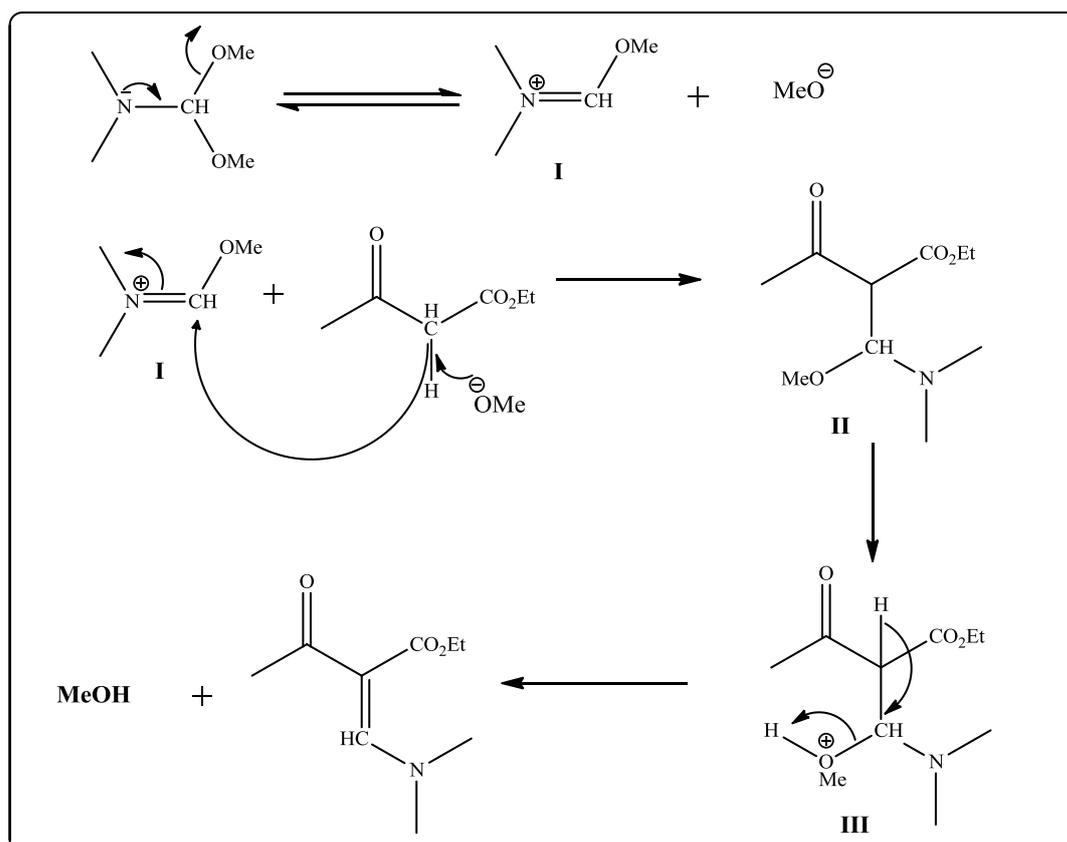


Schéma6

b. Par réaction d'amine sur les éthers d'énols :

Devant la pénurie (très sélective) du DMF.DMA, nous avons été obligé de modifier quelque peu notre stratégie de synthèse des énamino cétones.

Nous avons profité des éthers d'énols préparé au préalable (Chapitre I) pour les faire réagir avec des amines selon un mécanisme d'addition-élimination pour aboutir à d'autres types d'énamino cétones.

Nous n'arrivons pas déterminer avec les méthodes d'analyses à notre disposition, si nous avons un ou 2 diastéréoisomères (Z) et/ou (E) (schéma 7).

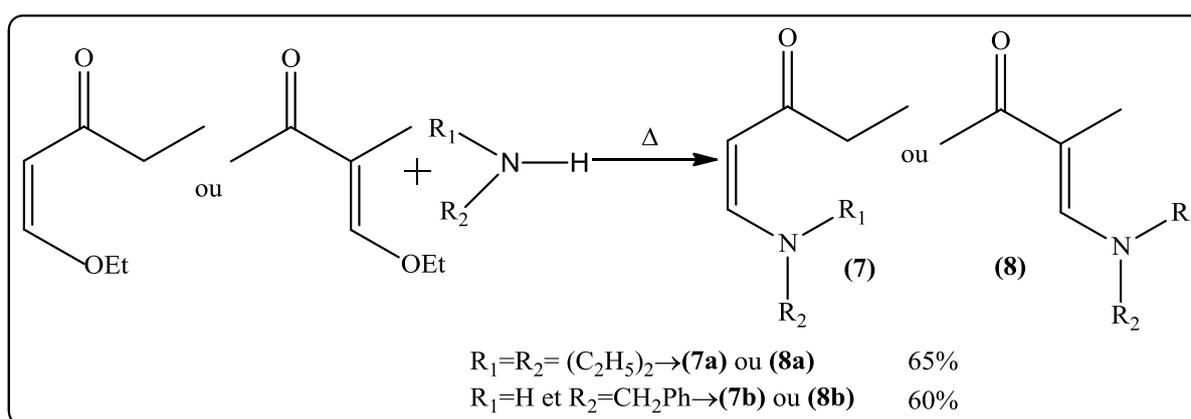


Schéma 7

c. Par réaction « domino » de l'orthoformiate, de cétones et d'amines :

Les énamino cétones ont pu être aussi préparées par une réaction « domino »²¹ entre l'orthoformiate d'éthyle, l'acétoacétate d'éthyle et diverses amines (schéma 8).

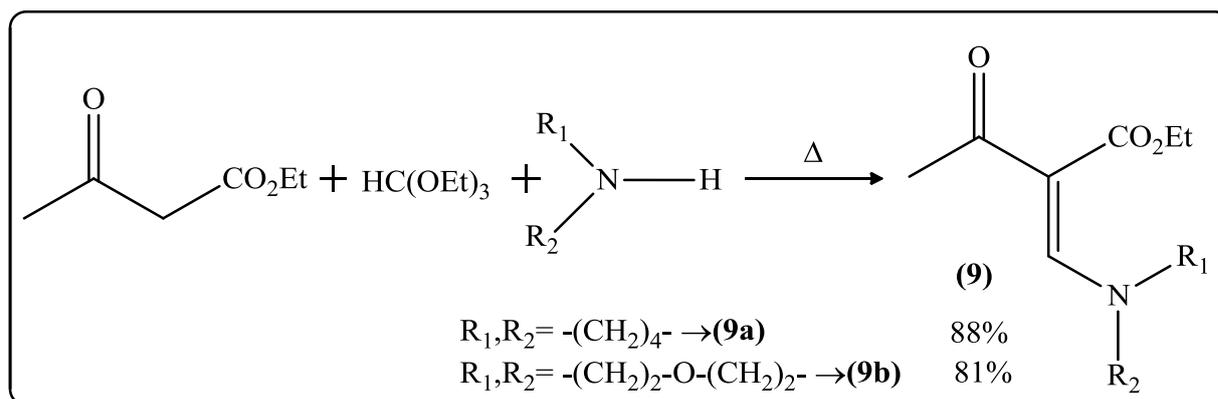


Schéma 8

2) Synthèse des diènes aminés :

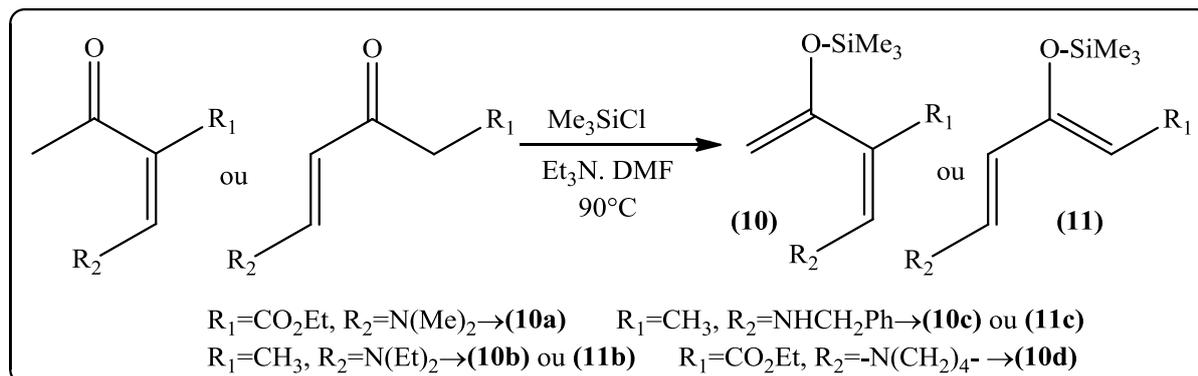


Schéma 9

Le blocage de la fonction énol se fait dans les mêmes conditions que précédemment (de la même manière qu'avec les diènes de DANISHEFSKY) (schéma 9).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

R ₁	R ₂	Produit	Rendement
CO ₂ (C ₂ H ₅)	N(CH ₃) ₂	(10a)	69%
CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	(10b) ou (11b)	73%
CH ₃	NH(CH ₂ Ph)	(10c) ou (11c)	67%
CO ₂ (C ₂ H ₅)	-N(CH ₂) ₄ -	(10d)	70%

Tableau 2

III- Synthèse des diènes à partir des benzalacétones:

1) Formation des benzalacétones :

La première étape de cette synthèse consiste en une réaction de condensation de l'aldéhyde avec l'acétone en présence de soude à température ambiante (schéma 10)²². Pour arrêter la synthèse au stade de benzalacétone, un excès d'acétone est utilisé, ce qui permet de minimiser la formation de dibenzalacétone.

Les aldéhydes choisis pour ce type de synthèse possèdent tous, des groupements électrodonneurs, ce qui permettra, au cours de la deuxième étape de préparer des diènes enrichis en è.

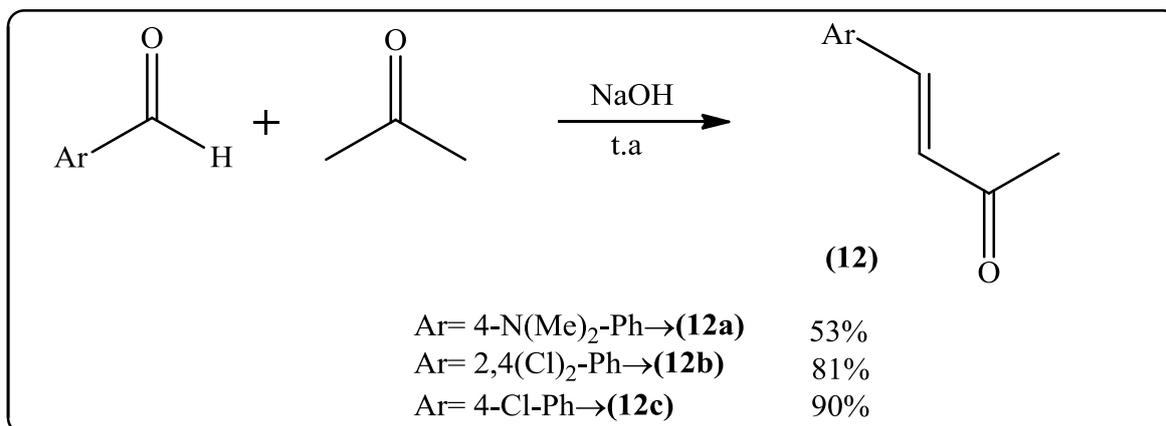


Schéma 10

2) Formation des diènes :

Dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons pu bloquer les cétones sous formes d'éther d'énol silylé, ce qui nous permet d'obtenir d'autres diènes possédant des groupements électrodonneurs (schéma 11).

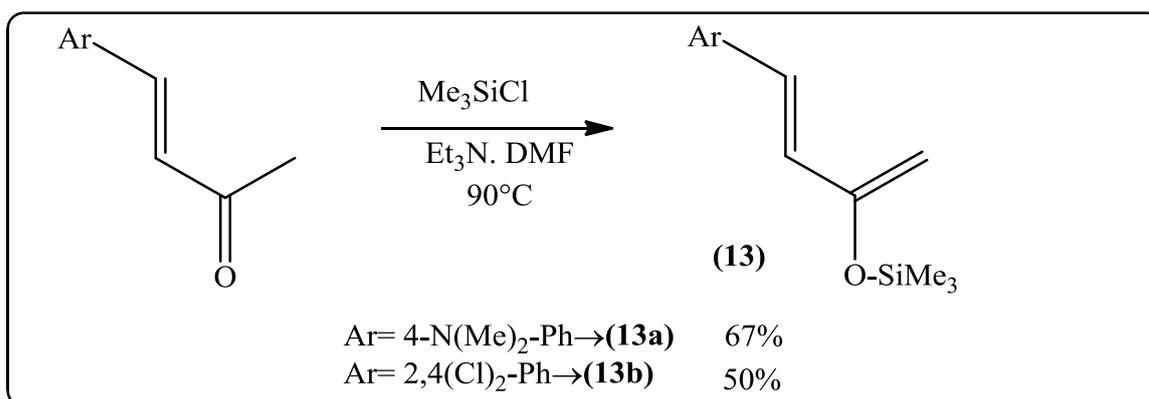


Schéma 11

IV- Réactivité des diènes préparés:

Les différents diènes préparés ont pu être testés dans des réactions de Diels-Alder avec des diénoophiles possédant des groupements électroattracteurs (et surtout disponible au laboratoire).

• **1^{ère} application :**

On a tenté de synthétiser un cycloadduit à partir d'éthyl 2-(pyrrolidin-1-ylmethylene)-3-((triméthylsilyl)oxy)but-3-énoate et du cinnamaldehyde. La réaction, effectuée à une température autour de 100-120°C n'a pas eu lieu (schéma 12). D'autres essais sont à refaire en augmentant d'avantage la température ou en optant pour de meilleurs diénophiles.

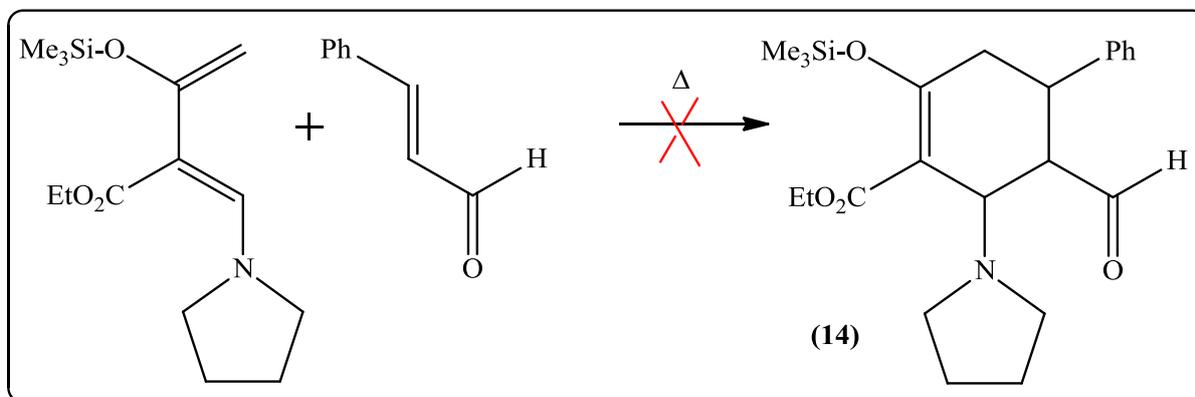


Schéma 12

• **2^{ème} application :**

Estimant que le cinnamaldehyde n'est pas le diénophile idéale pour nos réactions tests, nous avons utilisé la parabenzoquinone, qui dans les mêmes conditions que dans la 1^{ère} application (température de 100-120°C) donne un produit de cycloaddition (15) avec un rendement acceptable (schéma 13).

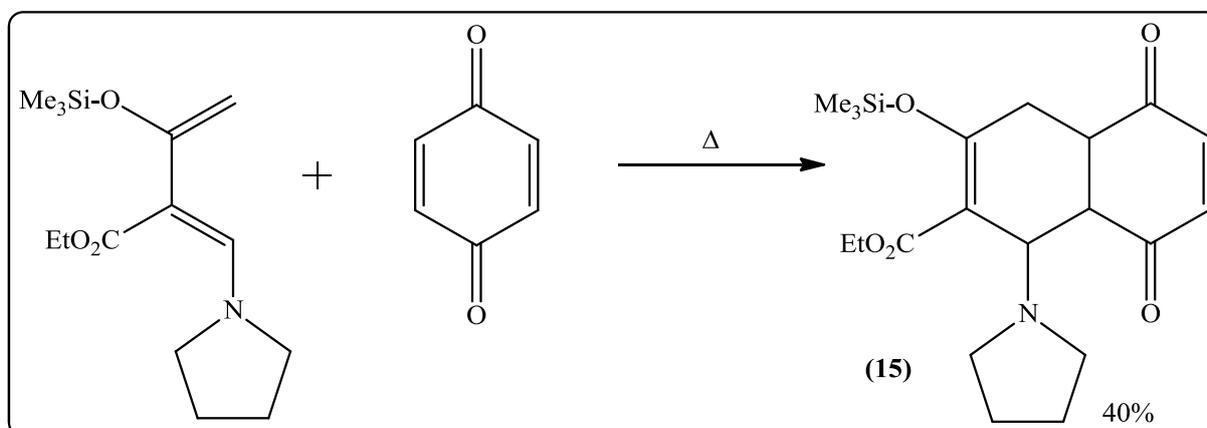


Schéma 13

• **3ème application :**

Dans un souci de multiplier les exemples et de tester les différents diènes que nous avons préparé, nous avons fait réagir le ((4-(2,4-dichlorophenyl)buta-1,3-dien-2-yl)oxy)triméthylsilane (**13b**) avec la para-benzoquinone dans les mêmes conditions que précédemment. Nous obtenons un produit impur (**16**) qui reste à purifier. Les composés polycycliques que l'on pourrait obtenir par cette méthode sont d'intéressants intermédiaires de synthèse (schéma 14).

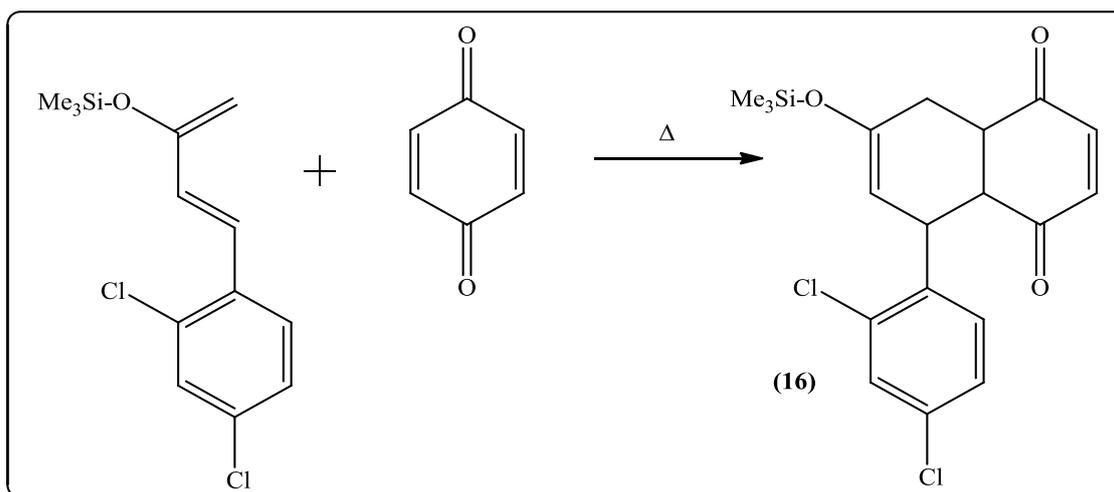


Schéma 14

Conclusion :

Dans ce chapitre ; nous nous sommes attachés à décrire les différentes méthodes utilisées pour l'obtention des diènes analogues de diène de DANISHEFSKY et de diène de RAWAL.

Une autre stratégie de synthèse des diènes riches en électrons a été envisagée à partir des benzalacétones issue de la condensation d'acétone sur des aldehydes aromatiques. Cette voie semble prometteuse à condition de multiplier les exemples.

Les différents diènes préparés ont été engagé dans des réactions de Cycloaddition de Diels-Alder. Les résultats (assez encourageants) doivent être poursuivis et les exemples sont à multiplier.

CHAPITRE III :
Partie expérimentale

MATERIEL ET METHODES :

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), iode.

3) 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) Micro-onde :

Certaines réactions ont été réalisées dans un micro-onde domestique (LG MS-1927C).

I. Synthèse de diène de DANISHEFSKY :

1) Préparation des éthers d'énols :

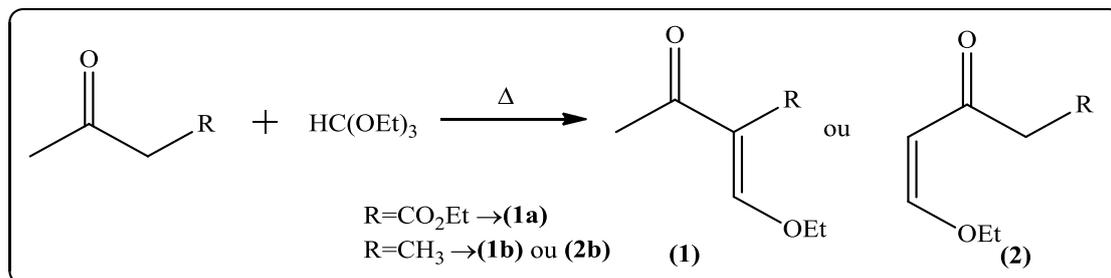


Schéma 1

Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer rodé de 25ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, sont introduits : la cétone (1,2eq) et le triéthylorthoformiate (1eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 12heures. La solution obtenue est évaporé sous vide ce qui permet d'avoir directement le produit sous forme d'un liquide.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(1a)	C ₉ H ₁₄ O ₄	186,09	Liquide orange	83	0,6 (AcOEt/hexane : 1/1)	C=O(ester): 1720 C=O(cétone): 1680 C=C : 3000 C-O: 1062
(1b) ou (2b)	C ₇ H ₁₂ O ₂	128,08	Liquide orange	77	0,7 (Et ₂ O/hexane : 1/1)	C=O : 1726 C=C : 3100 C-O : 1095

Tableau 1

2) Formation des diènes :

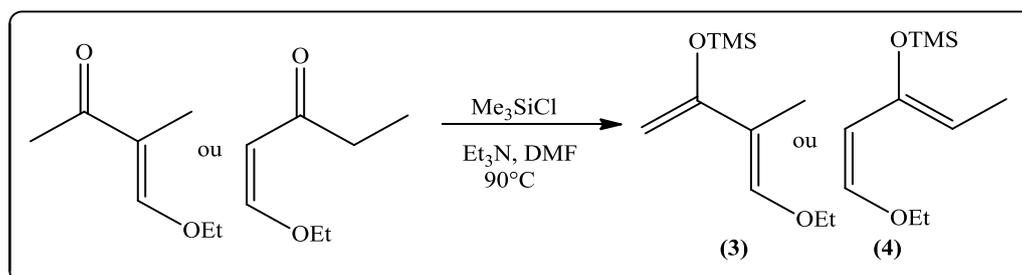


Schéma 2

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol rodé de 50ml, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, sont introduits : la cétone (1,12g ; 0,0087moles) dans 0,6ml de DMF et le chlorure de trimethylsilyle (1,08g ; 0.01moles) dans 0.6ml de DMF. La solution est chauffée à 90°C dans un bain de sable sous courant d'azote. La triéthylamine (1,01g ; 0,01moles) diluée dans 5ml de DMF est ajoutée par fraction au mélange pendant 30min. Le mélange réactionnel est maintenu à 90°C pendant 14heures. On observe la formation d'un précipité que l'on filtre. Le filtrat obtenu est extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est lavée (5fois) avec de l'eau puis avec une solution saturée en NaCl (le chlorure de sodium), séchée sur MgSO₄ (le sulfate de magnésium), filtrée puis évaporée sous une pression réduite. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M. (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(3) ou (4)	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ Si	200,12	Liquide marron	73	0,5 (Et ₂ O/hexane : 1/1)	C=C : 3005 C-O : 1100 O-Si : 1020

Tableau 2

II. Synthèse de diène de RAWAL et de ses analogues :

1) Synthèse des énamino cétones :

a) A partir du DMF.DMA :

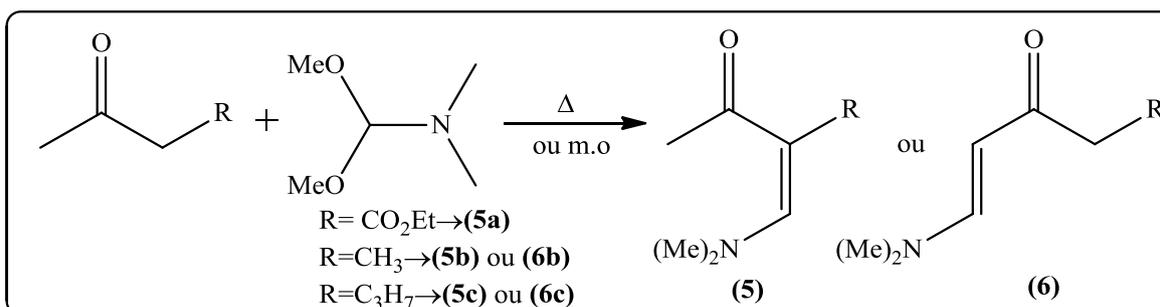


Schéma 3

Mode opératoire :

Méthode A : chauffage classique.

Dans un erlenmeyer rodé de 25ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant ; sont introduits : la cétone (1,2eq) et le DMF.DMA (1eq). Le mélange réactionnel est agité pendant 24heures à température ambiante (pour R=CO₂Et) ou chauffé au reflux (pour R=CH₃, C₃H₇).

Méthode B : chauffage sous micro-ondes

Dans un tube à essai sont introduits : la 2-hexanone (1,2eq) et le DMF.DMA (1eq). Le mélange réactionnel est chauffé au micro-onde (puissance 360 watt) pendant 10 minutes par palier de 20 à 25 secondes. Après avoir évaporé l'excès de cétone, le résidu obtenu est récupéré.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(5a)	C ₉ H ₁₅ NO ₃	185,11	Liquide orange	69	0,3 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O(ester) : 1710 C=O(cetone) : 1636 C=C : 3000
(5b) ou (6b)	C ₇ H ₁₃ NO	127,10	Liquide orange	60	0,45 (AcOEt)	C=O : 1705 C=C : 3010
(5c) ou (6c)	C ₉ H ₁₇ NO	155,13	Liquide orange	55 64(B)	0,4 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O : 1717 C=C : 3008

Tableau 3

b) Par réaction d'amine sur les éthers d'énols :

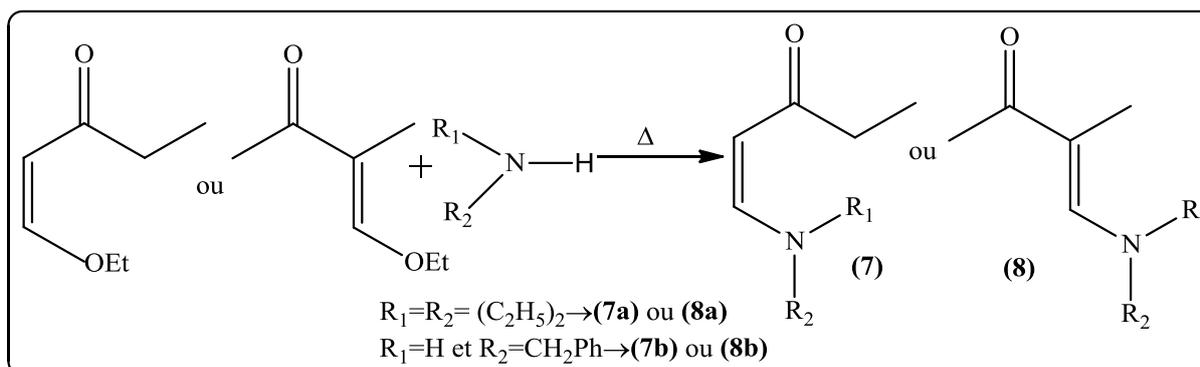


Schéma 4

Mode opératoire :

Dans un ballon rodé de 10ml, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : l'éther d'énol (1eq) et l'amine (1,5eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 8heures (pour R₁=R₂=C₂H₅) ou pendant 18heures (3 x 6h) (pour R₁=H ; R₂=CH₂Ph). La solution est ensuite évaporée sous une pression réduite pour éliminer l'excès d'amine. Le résidu obtenu est utilisé tel quel (sans purification) pour la suite des réactions.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(7a)ou(8a)	C ₉ H ₁₇ NO	155,13	Liquide marron	65	0,4 (Et ₂ O)	C=O : 1726 C=C : 3011 C-N : 1200
(7b) ou (8b)	C ₁₂ H ₁₅ NO	189,12	Liquide marron	60	0,5 (Et ₂ O/hexane : 1/1)	C=O : 1654 C=C : 3007 C-N : 1250

Tableau 4

c) Par réaction « domino » de l'orthoformiate, de cétones et d'amines :

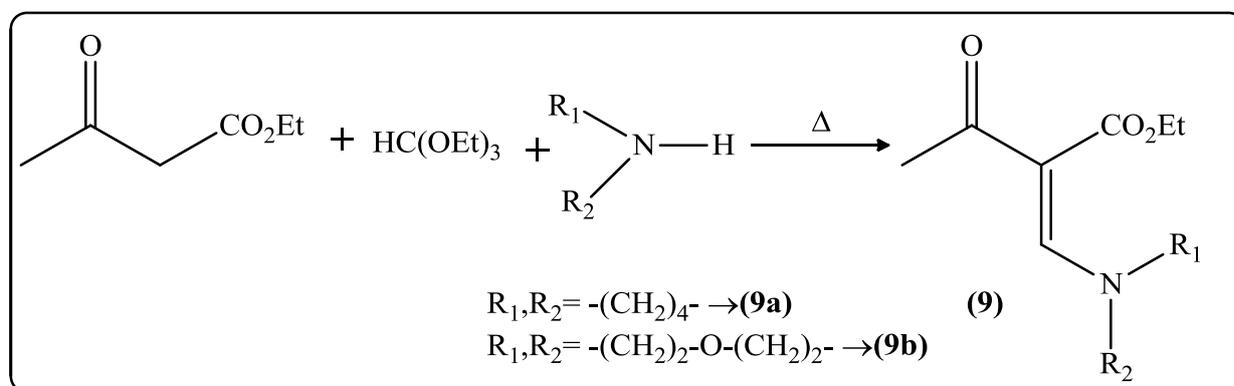


Schéma 5

Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer rodé de 50ml muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant, sont introduits : l'acéto-acétate d'éthyle (1eq), le triethylorthoformiate (1,1eq) et l'amine (1,4eq). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 14heures. L'acétate d'éthyle (30 ml) est ajouté au mélange. La phase organique est ensuite lavée avec l'eau puis avec de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est mise à sécher sur MgSO₄, filtrée, puis le solvant est évaporé sous une pression réduite. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(9a)	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	211,12	Liquide marron	88%	0,6 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O (ester) : 1705 C=O (cétone) : 1635 C=C : 3011 C-N : 1138
(9b)	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄	227,12	Liquide marron	81%	0,4 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O(ester) : 1740 C=O(cétone): 1689 C=C : 3001 C-N : 1240

Tableau 5

2) Synthèse des diènes aminés :

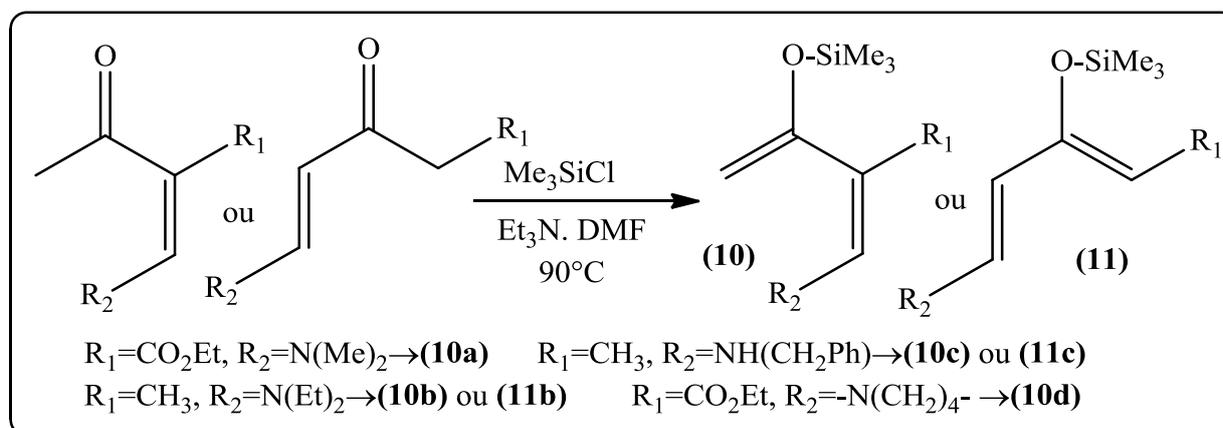


Schéma 6

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol rodé de 50ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, sont introduits : la cétone (1eq) dans 1,25ml de DMF et le chlorure de trimethylsilyle (1,12eq ; 0,02moles) dans 1,25ml de DMF. Le montage est mis sous courant d'azote et chauffé à 90°C dans un bain de sable. La solution de triéthylamine (1,12eq ; 0,02moles) dans 10ml de DMF est ajoutée par portion pendant 30 minutes.

Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures à 90°C. On observe la formation d'un précipité que l'on filtre. Le filtrat obtenu est extrait avec l'éther. La phase organique est lavée plusieurs fois avec l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Rf (éluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(10a)	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃ Si	257,14	Liquide marron	69	0,66 (Et ₂ O/hexane: 3,5/1,5)	C=O(ester): 1705 C=C: 2987 O-Si: 1096
(10b) ou (11b)	C ₁₂ H ₂₅ NOSi	227,17	Liquide marron	73	0,4 (Et ₂ O/hexane : 4/1)	C=O : 1615 C=C : 3002 O-Si : 1098
(10c) ou (11c)	C ₁₅ H ₂₃ NOSi	261,15	Liquide marron	67	0,45 (Et ₂ O/hexane : 1/1)	C=O : 1645 C=C : 3005 O-Si : 1055
(10d)	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃ Si	283,16	Liquide marron	70	0,66 (Et ₂ O/hexane: 4/1)	C=O: 1701 C=C: 3008 O-Si: 1096

Tableau 6

III. Synthèse des diènes à partir des benzalacétones :

1) Formation des benzalacétones :

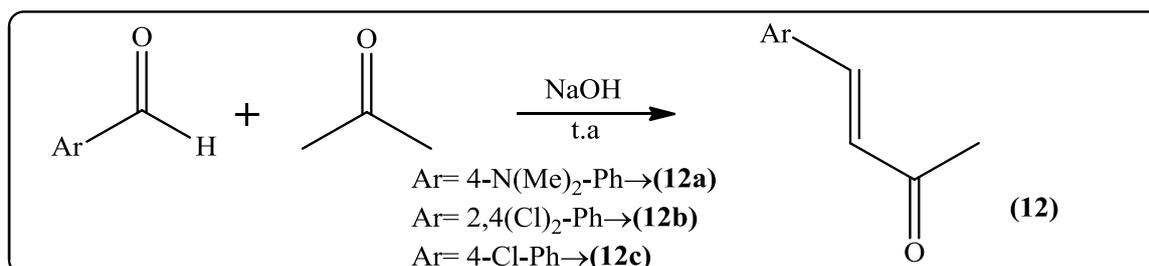


Schéma 7

Mode opératoire :

Dans un erlenmeyer rodé de 25ml muni d'un barreau aimanté, sont introduits : l'aldéhyde (1eq), l'acétone (7,5eq) et l'hydroxyde de sodium (0,2eq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Ensuite, une solution diluée d'acide chlorhydrique (HCl) est ajoutée au mélange jusqu'à pH neutre. Le mélange est extrait avec l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec l'eau puis avec une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Tableau de résultats :

Produit	Formule brute	M.M. (g/mol)	Aspect	Rdt (%)	Tf (°C)	Rf (eluant)	Infra-rouge (cm ⁻¹)
(12a)	C ₁₂ H ₁₅ NO	189,12	Solide rouge	53	70	0,7 (AcOEt/hexane: 4/1)	C=O : 1708 C=C : 3003 C=C(ar) : 1602
(12b)	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ O	214,00	Solide jaune	81	86	0,66 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O : 1679 C=C : 3002 C=C(ar) : 1581
(12c)	C ₁₀ H ₉ ClO	180,03	Liquide marron	90	///	0,6 (AcOEt/hexane : 4/1)	C=O : 1606 C=C : 3005 C=C(ar) : 1500

Tableau 7

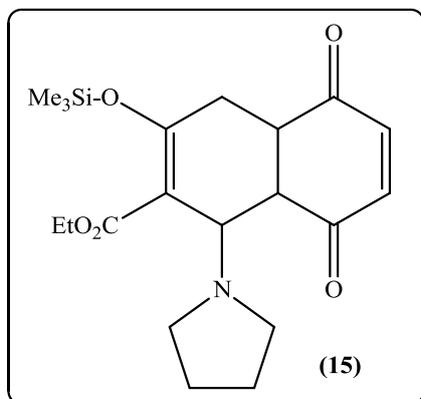
IV. Réactivité des diènes préparés:

1^{ère} application :

Dans un erlenmeyer rodé de 10 ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : l'éthyl 2-(pyrrolidin-1-ylmethylene)-3-((trimethylsilyl)oxybut-3-enoate (0,3g ; 0,001mole) et le cinnamaldehyde (0,13g ; 0,001mole). Le mélange réactionnel est chauffé de 100-120°C pendant 8 heures. On récupère le produit départ : **essai négatif**.

2^{ème} application :

Dans un erlenmeyer rodé de 10ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : l'éthyl 2-(pyrrolidin-1-ylmethylene)-3-((trimethylsilyl)oxybut-3-enoate (0,3g ; 0,001mole) et le para-benzoquinone (0,11g ; 0,001mole). Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à 120°C pendant 16 heures (discontinue).



C₂₀H₂₉NO₅Si

Masse molaire : 391,2 g/mole

Aspect : solide noir

Rendement : 40%

R_f : 0,8 (Et₂O/hexane : 4/1)

T_f : >200°C.

IR (cm⁻¹) : C=O_{cétone}: 1688 ; C=O_{ester}: 1700; C=C: 1100.

3^{ème} application :

Dans un erlenmeyer rodé de 10ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : le ((4-(2,4-dichlorophenyl)buta-1,3-dien-2-yl)oxy)trimethylsilane (1g ; 0,0034moles) et le parabenzoquinone (0,36g ; 0,0034moles). Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à 130°C pendant 20 heures (discontinue). On a obtenu un produit solide noir **(16)** impur qui reste à purifier.

***CONCLUSION
GENERALE***

Au cours de ce travail, nous avons tenté la synthèse de différents diènes enrichis en è, tels que les diènes de DANISHEFSKY ou les diènes de RAWAL (figure1) et de leurs analogues, en utilisant différentes méthodes.

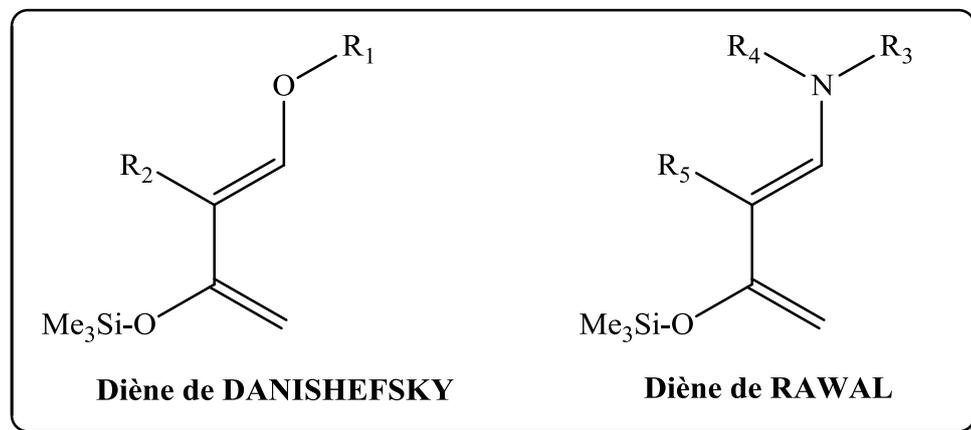


Figure 1

Dans une première étape, nous avons préparé ces diènes à partir des éthers d'énols ou des énamino cétones. Ces derniers sont synthétisés en utilisant le DMF.DMA, l'éther d'énol ou une réaction domino.

La deuxième étape, consiste en réaction d'étherification de la forme énolique des éthers d'énols et des énamino cétones. La réaction de blocage classique se fait en utilisant le chlorure de triméthylsilyle en milieu basique.

D'autres diènes enrichis en électrons ont pu être préparés à partir du blocage de la forme énolique des benzalacétones. Les résultats obtenus par cette méthode sont encourageants.

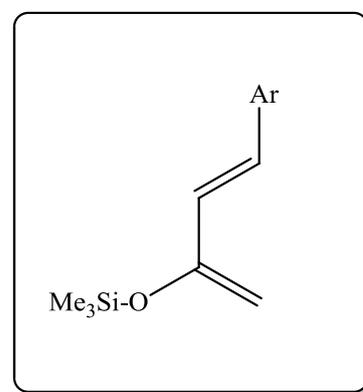


Figure 2

Enfin, nous avons essayé la réactivité de quelques diènes préparés dans une réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder.

Perspectives :

Parmis nos perspectives, nous espérons améliorer les rendements et les méthodes d'obtention des diènes enrichie en électrons.

D'autre part, nous sommes fixés de poursuivre d'autres exemples de réactions de Diels-Alder et aussi d'aza-Diels-Alder.

Une étude théorique, utilisant les modèles théoriques les plus récents, reste à mener sur les diènes préparés.

Références bibliographiques :

1. Evans, D. A.; Johnson, J. S., *Diels-Alder Reactions. Comprehensive asymmetric catalysis* **1999**, 3, 1177.
2. Diels, O.; Alder, K., *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe*. Wiley-Blackwell: 1928.
3. Fringuelli, F.; Taticchi, A., *The Diels-Alder reaction: selected practical methods*. John Wiley & Sons: 2002.
4. a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. Journal of the American Chemical Society* **1965**, 87 (2), 395-397.
b) Spino, C.; Rezaei, H.; Dory, Y. L., *Characteristics of the two frontier orbital interactions in the Diels-Alder cycloaddition. The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (3), 757-764.
5. BENMEDDAH, A. *UTILISATION DE CYCLOPENTADIENONES DANS DES REACTIONS DE CYCLOADDITION*. 2014. (BENMEDDAH Amel thèse de doctorat soutenu le 02 juin 2014-Université de Tlemcen).
6. Danishefsky, S.; Kitahara, T., *Useful diene for the Diels-Alder reaction. Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96 (25), 7807-7808.
7. Holman, R., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms* (Kürti, László; Czakó, Barbara). *Journal of Chemical Education* **2005**, 82 (12), 1780.
8. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P., *PREPARATION AND DIELS-ALDER REACTION OF A HIGHLY NUCLEOPHILIC DIENE-TRANS-1-METHOXY-3-TRIMETHYLSILOXY-1, 3-BUTADIENE. ORGANIC SYNTHESSES* **1983**, 61, 147-151.
9. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H., *Preparation and Diels-Alder Reactivity of 1-Amino-3-siloxy-1, 3-butadienes. The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (16), 5252-5253.
10. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H., *Asymmetric Diels-Alder Reactions of Chiral 1-Amino-3-siloxy-1, 3-butadiene: Application to the Enantioselective Synthesis of (-)- α -Elemene. Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119 (30), 7165-7166.
11. Kozmin, S. A.; He, S.; Rawal, V. H., *Preparation of (E)-1-Dimethylamino-3-tert-Butyldimethylsiloxy-1, 3-Butadiene. ORGANIC SYNTHESSES* **2002**, 152-152.
12. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-kara, B.; Benabdellah, M.; Villemin, D., *New methodology for the synthesis of 2-pyridones using basic Al₂O₃ as catalyst. organic reactions* **16**, 17.
13. Danishefsky, S.; Schuda, P.; Kitahara, T.; Etheredge, S., *The total synthesis of dl-vernolepin and dl-vernomenin. Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99 (18), 6066-6075.
14. Yuan, Y.; Li, X.; Ding, K., *Acid-free aza Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with imines. Organic Letters* **2002**, 4 (19), 3309-3311.
15. Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H., *An Efficient Approach to Aspidosperma Alkaloids via [4+ 2] Cycloadditions of Aminosiloxydienes: Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Tabersonine. Gram-Scale Catalytic Asymmetric Syntheses of (+)-Tabersonine and (+)-16-Methoxytabersonine. Asymmetric Syntheses of (+)-Aspidospermidine and (-)-Quebrachamine. Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124 (17), 4628-4641.

16. Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H., Axially chiral biaryl diols catalyze highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions through hydrogen bonding. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (5), 1336-1337.
17. Jung, M. E.; McCombs, C. A., 2-Trimethylsilyloxy-1, 3-Butadiene as a Reactive Diene: Diethyl trans-4-Trimethylsilyloxy-4-Cyclohexene-1, 2-Dicarboxylate. *ORGANIC SYNTHESSES*, 163-163.
18. Froschauer, C.; Weber, H. K.; Kahlenberg, V.; Laus, G.; Schottenberger, H., Iminium Salts by Meerwein Alkylation of Ehrlich's Aldehyde. *Crystals* **2013**, 3 (1), 248-256.
19. Mulzer, J.; Brüintrup, G., The decarboxylative dehydration of 3-hydroxycarboxylic acids with dimethyl-formamide-dimethylacetal-evidence for a zwitterionic intermediate. *Tetrahedron Letters* **1979**, 20 (21), 1909-1912.
20. Abdulla, R.; Brinkmeyer, R., The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron* **1979**, 35 (14), 1675-1735.
21. Mohammed, S. E. M., *Synthesis of Heterocyclic Compounds via Enaminone*. **2010**.
22. Drake, N.; Allen, P., Benzalacetone. *ORGANIC SYNTHESSES* **1923**, 17-17.

ملخص

إن اختيار ديانات و ديونوفيلات في تفاعلات إضافة حلقة [4+2] لديالز الدر له أهمية كبيرة.

لتحسين الفعالية, يجب ان تكون الديانات تحتوي على مجموعات مانحة .

من بين ديانات المعروفة و الغنية بالالكترونات نذكر: ديان دانيشفسكي و ديان راوول.

تمثل عملنا في إعداد نظائر ديان دانيشفسكي و ديان راوول بطرق مختلفة.

كما هناك ديانات غنية بالالكترونات تحضر عن طريق بانز السيتون ثم عن طريق تحويل الشكل الانولي إلى شكل ايثر سليل.

لقد تم اختبار ديانات المحضرة في تفاعلات إضافة حلقة لتأكيد فعاليتهم.

كلمات مفتاحية: إضافة حلقة , ديالز الدر, ديان دانيشفسكي , ديان راوول , فعالية .

Résumé

Le choix des diènes et des diénophiles dans les réactions de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder a une grande importance. Pour une meilleure réactivité, les diènes doivent posséder des groupements donneurs.

Parmi les diènes qui sont connus et riches en électrons, on citera : le diène de DANISHEFSKY et le diène de RAWAL.

Notre travail a consisté à préparer des analogues du diène de DANISHEFSKY et du diène de RAWAL par différentes méthodes.

D'autres diènes enrichis en électrons ont pu être synthétisé à partir de benzalacétones puis par blocage de la forme énolique sous forme d'éther silylé.

Les diènes préparés ont été testé dans des réactions de cycloaddition pour confirmer leurs réactivités.

Mots clés : cycloaddition, Diels-Alder, diène de DANISHEFSKY, diène de RAWAL, réactivité.

Abstract

It is of great importance to select dienes and dienophiles in cycloaddition reactions [4+2] of Diels-Alder. For a better reactivity, dienes must have donor groups.

Among dienes which are well-known and electron rich, we cite: DANISHEFSKY's diene and RAWAL's diene.

Our work consists in preparing DANISHEFSKY's diene and RAWAL's diene analogs by different methods.

Other electron-rich dienes have been synthesized from benzalacetones then with the blockage of the enolic form in a form of silyl ether

The prepared dienes have been tested in cycloaddition reactions in order to confirm their reactivity.

Keywords: cycloaddition, Diels-Alder, DANISHEFSKY's diene, RAWAL's diene, reactivity.