REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE DE DOCTORAT LMD

Spécialité : Chimie

Option : Chimie des Matériaux et de l'Environnement

Présenté par :

M^{elle} KHIAR Chahinaz

Thème

Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire

Soutenu le 30 juin 2018 devant le jury composé de :

Mr HOCINE	Smain	Professeur	UMMTO	**Président**
Mme MAZARI	Tassadit	MCA	UMMTO	**Rapporteur**
Mme BENADDA	Amel	Professeur	USTHB	**Examinateur**
Mme SALHI	Nassima	Professeur	U.BLIDA	**Examinateur**
Mme AMAOUZ	Nouara	MCA	UMMTO	**Examinateur**
Mme MAKHLOUFI	Malika	MCA	UMMTO	**Examinateur**

Remerciements

La première partie de ses travaux a été réalisée au laboratoire de chimie appliquée et du génie chimique (LCAGC) de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. La deuxième partie a été effectuée au sein de l'équipe ORG-YL de l'institut des sciences moléculaires (ISM) de l'université de Bordeaux.

En premier lieu, je tiens à remercier les membres de jury: Mr Hocine Smain professeur à l'université de Tizi-Ouzou, pour avoir accepté de présider ce jury, Mme Salhi Nassima professeur à l'université de Blida, Mme Bennada Amel professeur à l'université des sciences et technologie Houari Boumediene, Mme Makhloufi Malika maitre de conférence A à l'université de Tizi-Ouzou et Mme Amaouz Nouara Maitre de conférence A à l'université de Tizi-ouzou pour avoir pris de leur temps si précieux afin de lire et d'évaluer ce manuscrit.

Mes plus chaleureux remerciements vont à mon directeur de thèse Mme Mazari Tassadit pour son encadrement, son soutien, ses conseils, sa disponibilité et plus particulièrement son humanisme. Je remercie également Mme Dellah Saliha de m'avoir initié au monde de la recherche. Mes vifs remerciements vont également au Professeur Landais Yannick de m'avoir ouvert les portes de son laboratoire et de m'avoir fait découvrir le monde de la chimie radicalaire ainsi que Mr Robert Frederick attaché de rechercher à l'ISM pour tous ses conseils.

Je tenais également à remercier Manolo, docteur au sein du CIEMAT (Espagne) de m'avoir accueilli dans son laboratoire et permis d'effectuer toutes les caractérisations des catalyseurs.

Je tiens tout d'abord à remercier mes plus chères et fidèles amies Imane avec qui j'ai connues toutes mes joies et mes galères, Mira avec qui la vie devient que bonheur et bonne humeur et Ryma avec qui les discussions et débats peuvent durer nuits et jours sans jamais s'en lasser, merci les filles !

J'ai eu la chance de rencontrer de nombreuses personnes pendant ces années. Elles ont toutes ajouté une pierre sur mon chemin et je souhaite vraiment les en remercier.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Leila et Mourad pour leur aide tout au long de ces années de doctorat, leur amitié et d'avoir été là pour moi dans toutes les circonstances.

Je tiens à remercier tout particulièrement toute l'équipe ORGA-YL, des personnes, qui au fil du temps sont devenus des amis. A commencer par Lisa, merci pour ta compagnie, ton amitié et ton écoute, merci pour toutes les pauses déjeuné et café et les parties de mots fléchés mais également pour tous les samedis passés ensemble. A Jonathan, Jo ! Un énorme merci pour tout, ta disponibilité, ton aide mais surtout pour ta bonne humeur au labo. Un grand merci à Vincent avec qui j'ai partagé le labo durant 11 mois et pour toutes les idées que tu m'as donné sur mes réactions, et merci également de m'avoir appris à aimer « nostalgie », je n'oublierais jamais nos pauses déjeuner plus particulièrement celles du mois d'Aout « la solitude à 37° » ! Merci également à Anthony d'avoir été là à chaque fois que j'avais un souci sur les protocoles ou les purifications et pour tous les bons moments.

Un grand merci à deux grandes amies Deborah et Mai je ne vous remercierais jamais assez, merci pour les sorties et tous les bons moments passés ensemble.

Je dédie ce travail aux deux êtres les plus chers au monde ;

Maman,

Toutes les pages du monde ne suffiraient pas pour te témoigner ma gratitude, je ne te remercierais jamais assez. Ce travail est également le tien, le fruit de tes sacrifices. Un énorme merci pour ton soutien, ton écoute, tes encouragements et ton amour…

Papa,

Mon héros je te l'ai toujours dit ! Tu trouveras ici le témoignage de toute ma gratitude à ton égard, pour ton amour et ton soutien. Ce travail t'est dédié car c'est également le tien, je ne te remercierais jamais assez…

A mes frères ainsi que toute ma famille.

A la mémoire de ma chère grand-mère et de mon grand-père paix à leurs âmes.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIBN : 2,2'-Azobisisobutyronitrile

Ar : Aryle

B

BDDT : Brunauer-Deming-Deming-Teller

BET : Brunauer, Emmett et Teller

$(Bu_3Sn)_2$: Di-tributhyletain

Bu_3SnH : Hydrure tributhyletain

C

CCM : Chromatographie sur couche mince

D

DHPM : Dihydropyrimidinone

DMSO : Timéthylsulfoxide

DRX : Diffraction des rayons X

DTBHN : Ditertiobutylhyponitrite

E

Et : Ethyle

EtOH : Ethanol

EP : Ether de pétrole

EtOAc : Acétate d'éthyle

eq : Equivalent

ESI : electrospray ionization

H

HPA : Hérétopolyacide

HRMS : High resolution mass spectroscopie

M

MET : Microscopie électronique à transmission

MEB : Microscopie électronique à balayage

Me : Méthyle

MWCNTs : Nanoparticules de carbone multi-paroi

P

POM : Polyoxometallate

$PhB(OH)_2$: acide phényle boronique

piv : Pivalalate

R

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMC : Réaction multicomposants

Rf : Rapport frontal

T

TEMPO : 2,2,6,6-tetraméthyl-1- pipéridinyloxy

t-Bu : *Tert*-butyle

Ts : *Para*-toluène sulfonyle

THF : Tétrahydrofurane

LISTE DES FIGURES

Chapitre I :

Figure I. 1 : Avantages des réactions multicomposants..... 4
Figure I. 2 : Structure de l'anion de Keggin α-$XM_{12}O_{40}^{n-}$ avec les différents types d'atomes d'oxygène. 18
Figure I. 3 : Evolution de l'utilisation des HPAs dans la réaction de Biginelli au cours de dernières années. 21

Chapitre II:

Figure II. 1 : Isothermes d'adsorption-désorption des systèmes 10MAl-X..... 44
Figure II. 2 : Distribution de la taille des pores par BJH..... 45
Figure II. 3 : Diffractogrammes RX des solides (A) 10CoAl-ME et 10CoAl-IMP, (B) 10CoAl-SG..... 46
Figure II. 4 : Diffractogrammes RX des solides 10FeAl-SG et 10FeAl-ME 47
Figure II. 5 : Diffractogrammes RX des solides 10NiAl-ME (A) et 10NiAl-SG (B) 47
Figure II. 6 : Diffractogrammes RX des solides 10 RuAl-SG et 10RuAl-ME..... 48
Figure II. 7 : Clichés MEB des systemes 10MAl-X..... 49
Figure II. 8 : Clichés MEB du systéme 10CoAl-IMP 50
Figure II. 9 : Micrographies MET du 10CoAl-ME 50
Figure II. 10 : Micrographies MET du 10FeAl-ME..... 51
Figure II. 11 : Courbe des cycles de réutilisation des oxydes supportés 56
Figure II. 12 : Cycles de réutilisation des systèmes PMo_{12} et $PMo_{11}Fe$..... 59
Figure II. 13 : Spectres IR des solides $H_3PMo_{12}O_{40}$ (A) et $H_4SiW_{12}O_{40}$ (B)..... 61
Figure II. 14 : Diffractogrammes des acides 62
Figure II. 15 : Diffractogrammes des sels de césium……63

LISTE DES SCHEMAS

Chapitre I :

Schéma I. 1 : Principe d'une synthèse classique 4
Schéma I. 2 : Principe d'une synthèse multicomposants (3RC) 4
Schéma I. 3 : Réaction de synthèse du Benzoylazolid 5
Schéma I. 4 : Réaction de Strecker 5
Schéma I. 5 : Réaction de Hantzsch 6
Schéma I. 6 : Réaction de Radziszewski 6
Schéma I. 7 : Réaction de Biginelli 6
Schéma I. 8 : Réaction de Mannich 7
Schéma I. 9 : Réaction de Robinson 7
Schéma I. 10 : Réaction de Passerini 7
Schéma I. 11 : Synthèse de l'hydantoine 7
Schéma I. 12 : Réaction d'Ugi 8
Schéma I. 13 : Réaction de Pauson et Khand 8
Schéma I. 14 : Structures des aldéhydes employés dans la réaction de Biginelli 10
Schéma I. 15 : Structures des dérivés d'urée/thiourée employées dans la réaction de Biginelli 11
Schéma I. 16 : Structure de certains importants méthylènes actifs employés dans la réaction de Biginelli 13
Schéma I. 17 : Réaction de Biginelli en présence d'HCl 13
Schéma I. 18 : Réaction de Biginelli en présence de 4,5-Dimethyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2 benzenedisulfonimide 14
Schéma I. 19 : Réaction de Biginelli en présence de l'acide trifluoroacétique 14
Schéma I. 20 : Réaction de Biginelli en présence de $M(NTf)_n$ 15
Schéma I. 21 : Réaction de Biginelli en présence de $Ce(C_{12}H_{25}SO_3)_3$ 15
Schéma I. 22 : Réaction de Biginelli en présence de TiO_2/CNTs 16
Schéma I. 23 : Réaction de Biginelli en présence de CuO@TiO_2@CF 16
Schéma I. 24 : Réaction de Biginelli en présence de $CuCl_2/SiO_2$ 16
Schéma I. 25 : Réaction de Biginelli en présence de x%Mo/Al_2O_3 17
Schéma I. 26 : Réaction de Biginelli en présence de l'$H_3PW_{12}O_{40}$ 20
Schéma I. 27 : Réaction de Biginelli en présence de l'$H_5PW_{10}VO_{40}$ /Pip-SBA-15 20

Schéma I. 28 : Réaction de Biginelli en présence de PTA@MIL-101 20
Schéma I. 29 : Réaction de Biginelli en présence de Mo_{132} 21
Schéma I. 30 : Réaction de Biginelli en présence du t-BuOK 22
Schéma I. 31 : Réaction de Biginelli en présence de $BMImBF_4$ ou $BMImPF_6$ 22
Schéma I. 32 : Réaction de Biginelli en présence du liquide ionique [Btto][p-TSA] 22
Schéma I. 33 : Réaction de Biginelli par activation micro-onde 23
Schéma I. 34 : Réaction de Biginelli par activation à l'ultrason 24
Schéma I. 35 : Réaction de Biginelli sous ulltrason 24
Schéma I. 36 : Exemples d'agents à activité antimicrobienne 25
Schéma I. 37 : Agents bloquant l'échange de calcium à travers les canaux cellulaire 25
Schéma I. 38 : Agents actifs pour le blocage de canaux calciques 26
Schéma I. 39 : Antagonistes des récepteurs adrénergiques α1A 26
Schéma I. 40 : Agent de prévention de l'immunodéficience du virus HIV-1 27
Schéma I. 41 : Le monastrol 27
Schéma I. 42 : Agents à activité anticancéreuse 28
Schéma I. 43 : Agents à activité antimicrobienne 28
Schéma I. 44 : Exemples de DHPM à activité antiinflammatoire 28
Schéma I. 45 : Intermédiaires réactionnels 29
Schéma I. 46 : Mécanisme réactionnel de Sweet et Fissekis 30
Schéma I. 47 : Séquence réactionnelle proposé par Kappe 30
Schéma I. 48 : Cycle catalytique du $CuCl_2$ 31
Schéma I. 49 : Séquence réactionnelle proposé par Folkers et soutenue par Puripat et coll .. 31

Chapitre II:

Schéma II. 1 : Organigramme de la méthode sol/gel 39
Schéma II. 2 : Organigramme de la méthode microémulsion 40
Schéma II. 3 : Réaction de Biginelli en présence des oxydes xMAl-X 51
Schéma II. 4 : Réaction de Biginelli en présence des hétéropolyacides 63
Schéma II. 5 : Supposition d'un mécanisme de synthèse de la DHPM en présence du super acide $H_4SiW_{12}O_{40}$ 68

Chapitre III :

Schéma III. 1 : Réduction stéréosélective d'un dérivé de la pénicilline 74
Schéma III. 2 : Réaction multicomposant radicalaire en présence de $(Bu_3Sn)_2$ 75
Schéma III. 3 : Réaction de l'acide 4-bromophenylboronique avec du chloroforme 76
Schéma III. 4 : Réaction multicomposants radicalaire en présence de l'Et_3B 76
Schéma III. 5 : Réaction de carbo-azidation 78
Schéma III. 6 : Réaction de carbo-allylation 78
Schéma III. 7 : Réaction de carbo-oximation 79
Schéma III. 8 : Réaction de carbo-alcénylation 79
Schéma III. 9 : Réaction multicomposants de carbo-alcénylation 80
Schéma III. 10 : Mécanisme réactionnel 80

Chapitre IV :

Schéma IV. 1 : Carbo-cyanation d'oléfines en présence d'étain 83
Schéma IV. 2 : Carbo-cyanation d'une oléfine en présence d'une chaine alkyle fluorée 86
Schéma IV. 3 : Mécanisme proposé pour la carbo-alcénylation en présence du $(Bu_3Sn)_2$ 86
Schéma IV. 4 : Carbo-cyanation d'oléfines en présence du $PhB(OH)_2$ 87
Schéma IV. 5 : Variation d'iodure et d'oléfines dans la réaction de carbo-cyanation en présence du $PhB(OH)_2$ 88
Schéma IV. 6 : Variation de sulfones dans la réaction de carbo-cyanation 90
Schéma IV. 7 : Mécanisme proposé pour la carbo-cyanation avec le $PhB(OH)_2$ 91
Schéma IV. 8 : Capture du radical phényle par le TEMPO 92
Schéma IV. 9 : Réaction de carbo-cyanation en présence de l'iodopropargyle malonate 92
Schéma IV. 10 : Mécanisme de la réaction multicomposant en présence de l'iodopropargylmalonate comme accepteur 94

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II:

Tableau II. 1 : Masses des précurseurs utilisés dans la préparation des systèmes xCoAl-IMP 39

Tableau II. 2 : Masses des précurseurs métalliques utilisés dans la préparation des systèmes 10MAl-SG 39

Tableau II. 3 : Résultats de l'analyse chimique des systèmes 10MAl-X. 41

Tableau II. 4 : Paramètres de surface des oxydes 10MAl-X 43

Tableau II. 5 : Optimisation des paramètres réactionnels 52

Tableau II. 6: Rendements en DHPM obtenus via la réaction de Biginelli en présence des différents matériaux préparés (10MAl-X). 53

Tableau II. 7 : Etude comparative entre les résultats de la littérature et 10CoAl-SG 55

Tableau II. 8 : Recyclabilité des catalyseurs 10CoAl-SG, 10CoAl-ME et 10FeAl-SG dans la synthèse des DHPMs. 56

Tableau II. 9 : Rendements en DHPM en présence des systèmes $PMo_{11}M$ et de l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$ 57

Tableau II. 10 : Fréquences des bandes de vibration IR des systèmes hétéropolyanioniques étudiés. 60

Tableau II. 11: Rendements en DHPM en présence de l'acide $H_4SiW_{12}O_{40}$. 64

Tableau II. 12 : Rendements en DHPM en présence des différents systèmes hétéro-polyanioniques 66

Tableau II. 14 : Etude comparative entre les résultats de la littérature et SiW_{12} 67

Chapitre IV :

Tableau IV. 1 : Carbo-cyanation des oléfines utilisant p-TolSO_2CN 84

Tableau IV. 2 : Réaction de carbo-cyanation de diénes 85

Tableau IV. 3 : Rendement des réactions de carbo-cyanation en présence de $PhB(OH)_2$. Variation des iodures **70** et d'oléfines 7**2**. 88

Tableau IV. 4 : Rendement de réaction de carbo-alcénylation en présence de $PhB(OH)_2$, variation de la sulfone. 90

Tableau IV. 5 : Produits de carbo-cyanation en présence du dimethylpropargyliodomalonate 93

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE……1

Chapitre I :

Généralités et état de l'art sur la réaction multicomposants ionique de type Biginelli

I. LA CHIMIE VERTE ET SES DOUZE PRINCIPES 3

II. REACTION MULTICOMPOSANTS (RMCs) 4

III. REACTION DE BIGINELLI 8

III.1. Variété structurelle des composants de la réaction de Biginelli 9

III.1.1. Les aldéhydes 9

III.1.2. Les dérivés de l'urée 10

III.1.3. Les composés de méthylène actifs 12

III.2. Catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli 13

III.2.1. Acides de Bronsted 14

III.2.2. Acides de Lewis 14

III.2.3. Nanoparticules 15

III.2.4. Catalyseurs supportés 16

III.2.5. Polyoxometallates 17

III.2.6. Catalyseurs basiques 21

III.2.7. Liquides ioniques 22

III.3. Modes d'activation 23

III.3.1. Irradiation par Micro-ondes 23

III.3.2. Ultrasons 24

III.4. Applications et intérêts biologiques des DHPMs 24

III.5. Mécanismes proposés 29

IV. LA CATALYSE 32

IV.1. Méthodes de préparations de catalyseurs hétérogènes (supportés)..... 32
IV.1.1. Méthode de l'imprégnation 33
IV.1.2. Méthode d'échange ionique..... 33
IV.1.3. Méthode sol-gel 34
IV.1.4. Méthode de la microémulsion 34
IV.2. Influence du support en catalyse hétérogène..... 35

Chapitre II:

Vers de nouveaux catalyseurs pour la réaction multicomposants de Biginelli

METHODOLOGIES, RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. PREPARATION, CARACTERISATION ET REACTIVITE DES OXYDES 10MAl-X (M=Ni, Fe, Co, Ru ET X=SG, IMP, ME)..... 38
I.1. Préparation des oxydes 38
I.1.1. Préparation par méthode d'imprégnation 38
I.1.2. Préparation par méthode sol/gel 39
I.1.3. Préparation par méthode microemulsion..... 40
I.2. Caractérisation des systèmes xMAl-X 41
I.2.1. Analyse élémentaire 41
I.2.2. Mesure des paramètres de surface 42
I.2.3. Diffraction des rayons X (DRX) 45
I.2.4. Microscopie électronique à balayage (MEB) 48
I.2.5. Microscope électronique à transmission (MET) 50
I.3. Activité catalytique des systèmes oxydes xMAl-X dans la réaction de Biginelli 51
I.3.1. Mode opératoire..... 51
I.3.2. Optimisation des paramètres réactionnels 52
I.3.3. Résultats et discussion..... 53

I.3.4. Cycle de réutilisation 55
II. PREPARATION, CARACTERISATION ET REACTIVITE DES POMs 56
II.1. Les hétéropolysels $PMo_{11}M$ 57
II.1.1. Activité catalytique 57
II.1.2. Cycle de réutilisation des POMs 58
II.2. Les hétéropolyacides 60
II.2.1. Préparation 60
II.2.2. Caractérisation 60
II.2.3. Activité catalytique 63
II.2.4. Résultats et discussion 65
II.2.5. Proposition d'un mécanisme de synthèse de la DHPM en présence du super acide $H_4SiW_{12}O_{40}$ 68
III. Caractérisation de la DHPM 68
CONCLUSION DU PREMIER VOLET 70

Chapitre III :

Généralités et état de l'art sur les réactions multicomposants radicalaires

I. GENERALITES 73
I.1. Les radicaux 73
I.2. Types de précurseurs de radicaux 74
I.2.1. Précurseurs à base d'étain 74
I.2.2. Précurseurs boroniques 75
II. REACTIONS MULTICOMPOSANTS RADICALAIRES 77
II.1. Types de réactions multicomposants radicalaires 77
II.1.1. Réaction de carbo-azidation 77
II.1.2. Réaction de carbo-allylation 78
II.1.3. Réaction de carbo-oximation 79

II.1.4. Réaction de carbo-alcénylation 79

II.2. Applications 81

Chapitre IV :

Vers un processus radicalaire de carbo-cyanation sans étain

METHODOLOGIES, RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. REACTION MULTICOPOSANTS RADICALAIRE DE TYPE CARBO-CYANATION EN PRESENCE DE PRECURSEUR A BASE D'ETAIN 82

I.1. En présence d'un iodure d'alkyle simple 82

I.2. En présence d'un iodure d'alkyle fluoré 85

I.3. Proposition de mécanisme réactionnel 86

II. REACTION DE CARBO-CYANATION EN PRESENCE DU PRECURSEUR ACIDE PHENYL BORONIQUE $PhB(OH)_2$, PROCEDURE SANS ETAIN 87

II.1. Examen de la faisabilité de la réaction de carbo-cyanation en présence du nouveau précurseur ($PhB(OH)_2$) 87

II.2. Elaboration de nouvelles molécules via le processus de carbo-alcénylation en présence du $PhB(OH)_2$ 87

II.2.1. Variation des iodures et des oléfines 87

II.2.2. Variation de sulfones 90

II.2.3. Proposition de mécanisme de carbo-cyanation en présence de l'amorceur $PhB(OH)_2$ 91

II.2.4. Examen de l'efficacité du précurseur $PhB(OH)_2$ dans une autre réaction de carbo-cyanation particulière en présence de l'iodopropargylemalonate 92

CONCLUSION DU SECOND VOLET 95

PARTIE EXPERIMENTALE 96

CONCLUSION GENERALE……111

PERSPECTIVES……113

ANNEXES

“Success is never final. Failure is never fatal. It is the courage to continue that counts.”
W. Churchill

Introduction générale

Malgré l'intérêt potentiel de la chimie dans le développement des sociétés contemporaines, son emblème auprès des citoyens est celle d'une discipline hasardeuse, néfaste et dangereuse. En effet, la révolution chimique a permis certes, la découverte, l'élaboration et la synthèse de nouvelles molécules pour plusieurs applications. Cependant, cette évolution empressée laisse derrière elle de lourds impacts environnementaux dus au manque de contrôle et au mode de fonctionnement incompatible avec les principes du développement durable. De plus, les problèmes liés à la gestion des rejets et des déchets chimiques ainsi que l'accumulation des gaz à effet de serre n'ont fait qu'accentuer cette calamité. De ces faits, la recherche et le développement de nouvelles stratégies propres et sûres permettant de limiter ces contraintes environnementales est l'un des chalenges du chimiste moderne.

Dans ce contexte, et afin de répondre aux exigences de la chimie verte et des concepts du développement durable (recherche d'une économie d'étapes, de temps, d'atomes,…) est née la chimie combinatoire, dite chimie des réactions multicomposants (RMCs). Des réactions simples à mettre en œuvre, convergentes, propres et sélectives qui permettent d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire par la création de plusieurs liaisons chimiques en une seule étape. Ainsi, la variation des substrats de départ associée à quelques fonctionnalisations de la structure conduit à la constitution d'importantes bibliothèques de molécules diversement fonctionnalisées.

Notre contribution à travers ce projet de thèse consiste en la recherche et le développement de nouvelles méthodologies de synthèses plus respectueuses de l'environnement dans le cadre des RMCs de nature ionique et radicalaire.

Notre choix s'est focalisé sur le modèle ionique de Biginelli et le protocole radicalaire de carbo-alcénylation (carbo-cyanation). Par conséquent, nos travaux de thèse seront divisés en deux grands volets.

Le premier volet a comme cible principale la recherche et l'élaboration de nouveaux catalyseurs à base de métaux de transition, propres, efficaces et recyclables, de type oxydes ou polyoxometallates (POMs), pour la réaction de type Biginelli (schéma 1). Il fera ainsi l'objet des deux premiers chapitres I et II.

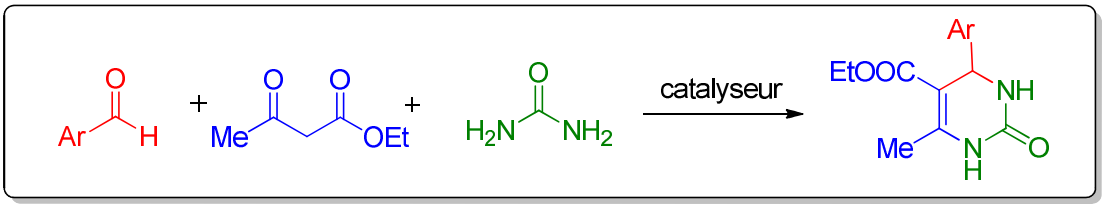


Schéma 1 : Modèle ionique de Biginelli

- Le premier chapitre fait l'objet d'une synthèse bibliographique sur les RMCs ioniques d'une façon générale et sur le protocole de Biginelli en particulier, tout en balayant les concepts de la chimie verte dont la catalyse.
- Dans le deuxième chapitre sont décrites les conditions opératoires relatives aux préparations et aux caractérisations des systèmes catalytiques ainsi que les résultats de leurs activités catalytiques dans la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one (DHPM) via la réaction de Biginelli.

Le second volet vise plutôt la mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse radicalaire douce, sans étain, dite *« tin free procedure »*, via la substitution du précurseur tributylétain $(Bu_3Sn)_2$ par l'acide phénylboronique $PhB(OH)_2$, dans le protocole de carbo-alcénylation (Schéma 2). Il fait l'objet des chapitre III et IV.

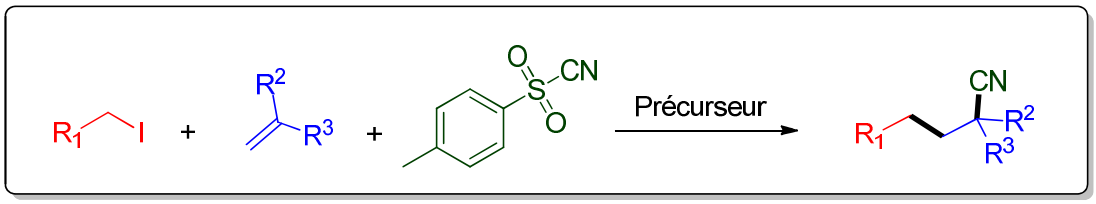


Schéma 2. Modèle radicalaire de carbo-cyanation

- Le troisième chapitre a pour ambition de s'introduire dans le domaine de la chimie radicalaire via quelques rappels bibliographiques.
- Le dernier chapitre est consacré à la méthodologie, aux moyens expérimentaux mis en œuvre et aux résultats obtenus lors de la réalisation de ce volet.

Le manuscrit est clôturé par une conclusion générale et quelques perspectives.

Volet I

Vers de nouveaux catalyseurs pour la réaction multicomposants ionique de type Biginelli

Chapitre I

Généralités et état de l'art sur la réaction multicomposants ionique de type Biginelli

Dans le présent chapitre, des généralités sur la chimie verte et sur les réactions multicomposants ioniques seront exposées. Un état de l'art sur la réaction de Biginelli sera établit en détail. De plus un aperçu sur la catalyse et les diverses méthodes de préparation de catalyseurs seront donnés.

A l'heure où la communauté scientifique s'alarme quant aux dégâts engendrés par l'évolution de l'industrie chimique sur l'environnement, un constat jugé alarmant, le concept de chimie verte appelé *« Green Chemistry »* est apparu comme une lueur d'espoir afin de faire face à ce fléau écologique.

C'est dans ce contexte que la chimie combinatoire a vu le jour et s'est révélée comme une véritable alternative aux procédés conventionnels, connaissant ainsi un succès grandissant auprès des chimistes organiciens. Outre les réactions multicomposants (RMCs), la catalyse, à son tour, s'est manifestée comme étant un outil fondamental pour répondre aux exigences de la chimie verte.

I. LA CHIMIE VERTE ET SES DOUZE PRINCIPES

La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances hasardeuses et nuisibles pour l'homme et pour l'environnement. Une chimie «pensée autrement», accompagnant des changements de concepts et de pratiques, permettra de contribuer à un développement économiquement efficace et durable d'où le fondement de nouvelles bases appelées « principes de la chimie verte». Une perspective prise par Paul Anastas et John Warner en 1991[1], les principes fondamentaux de la chimie verte peuvent être énoncés de la manière suivante sans leur assigner aucun ordre d'importance hiérarchique étant tous importants les uns que les autres: utilisation de catalyseurs aussi efficaces et sélectifs que possible; éviter l'engendrement des déchets; maximiser l'incorporation de tous les matériaux dans le produit final (économie d'atomes et d'étapes); utilisation de matières premières renouvelables; production efficace; produits peu ou non toxiques pour l'homme et l'environnement; diminuer les accidents et la dépense énergétique (température et pression ordinaires); analyse en temps réel; éviter les modifications des espèces; rendre les substances auxiliaires non nécessaires et éviter les solvants organique et enfin produire des composés se dégradant après fonctionnement en des dérivés innocents pour l'environnement.

[1] P.T.Anastas, T.C. Williamson, Green chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes, Oxford University Press **1999**.

II. REACTION MULTICOMPOSANTS (RMCs)

Les réactions chimiques classiques dites « séquentielles » sont des réactions qui impliquent plusieurs étapes successives (schéma I.1). L'isolement ainsi que la purification des composés intermédiaires s'avèrent être très couteux en solvant, en temps et en énergie. Afin de faire face à ce mode de synthèse (classique) jugé néfaste, les réactions multicomposants *« one pot »* se sont distinguées comme étant un outil de choix. D'une manière générale, il s'agit d'une synthèse monotope où tous les réactifs présents dans le milieu réactionnel réagissent pour former un seul produit final incorporant ainsi tous les atomes de départ (schéma I.2).Ainsi, les RMCs conduisent à la conception de structures moléculaires souvent inédites d'où leur importance potentielle dans le domaine de la synthèse organique moderne.

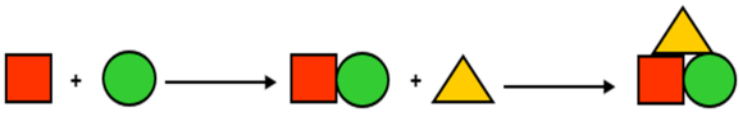


Schéma I. 1 : Principe d'une synthèse classique

Schéma I. 2 : Principe d'une synthèse multicomposants (3RC)

Quelles soient de type ionique ou radicalaire, les RMCs sont des réactions qui visent à obtenir des molécules simples ou complexes à partir d'au moins trois réactifs de départ. Une méthode qui présente plusieurs avantages (Figure I.1) du fait de son étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte ».

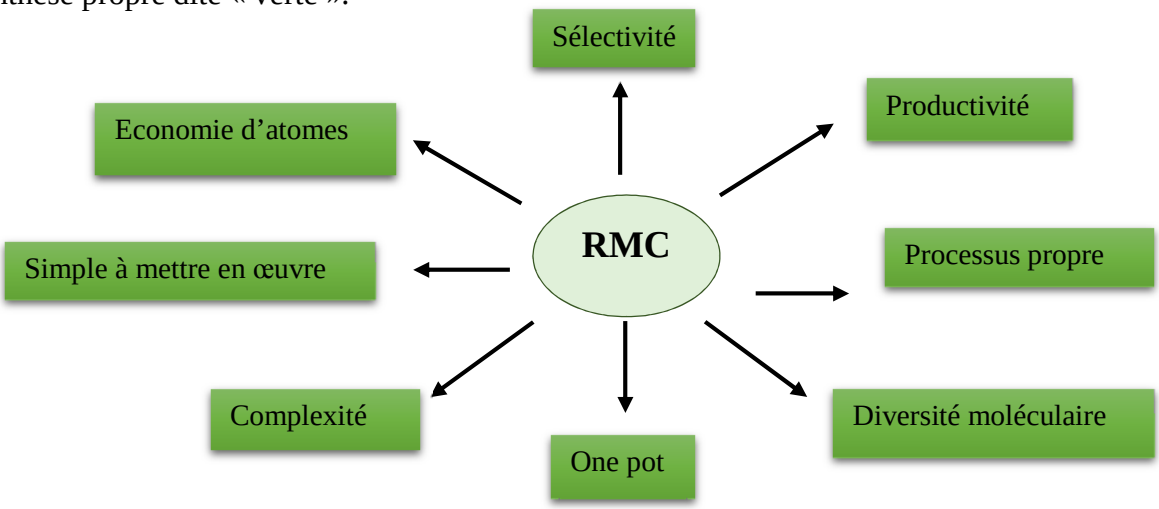


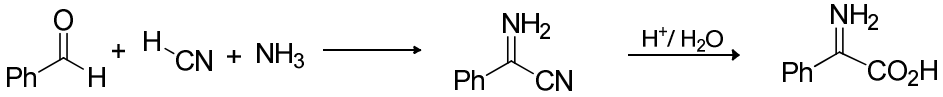
Figure I. 1 : Avantages des réactions multicomposants

Ainsi :

- la formation d'une seule molécule cible incorporant l'ensemble des atomes des réactifs de départ est en accord avec le principe d'économie d'atome et d'étapes.
- les RMCs sont considérées comme des procédés propres éco-compatibles grâce à la réduction de déchets et la minimisation des étapes de séparation et des traitements.
- La mise en jeu d'un minimum de trois groupements fonctionnels réagissant dans un ordre bien déterminé fait des RMCs des réactions régio-sélectives.
- La grande diversité et complexité moléculaire des molécules issues des RMCs permet de créer de larges bibliothèques moléculaires.

Les réactions multicomposants : 180 ans d'histoire

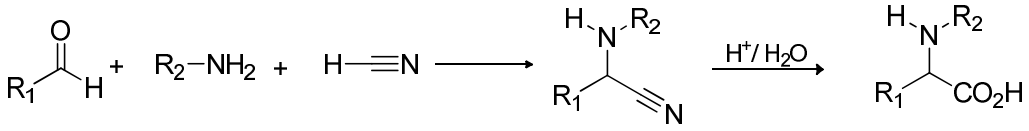
L'histoire des RMCs remonte aux travaux d'August Laurent et Charles Gerhardt[2], qui, en 1838, à partir de la réaction de l'huile d'amande amère et d'ammoniac, ont isolé un produit faiblement soluble appelé benzoylazolid **1** (schéma I.3).



(1)

Schéma I. 3 : Réaction de synthèse du Benzoylazolid

En 1850, la synthèse d'Adolph Strecker[3] de l'α-amino acide, rapporté douze ans plus tard, est une autre RMC impliquant une condensation de trois composants : de l'ammoniac, un aldéhyde et du cyanure d'hydrogène pour former un α-amino nitrile, qui, par hydrolyse fournit l'α-amino acide **2** (Schéma I.4). Il est à noter que cette réaction est utilisée à l'échelle industrielle.



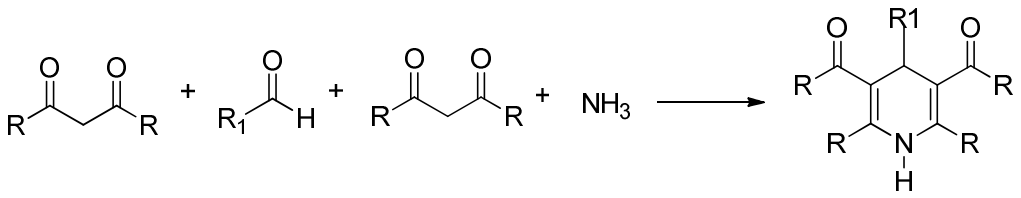
(2)

Schéma I. 4 : Réaction de Strecker

[2] (a) A. Laurent, C.F. Gerhardt, *Ann. Chim. Phys.* **1838,** *66,* 181; (b) A. Laurent, C.F. Gerhardt. *Ann. Chem.* **1838**, *28,* 265.

[3] A. Strecker, L. Justus. *Ann. Chem*. **1850,** *75***,** 27.

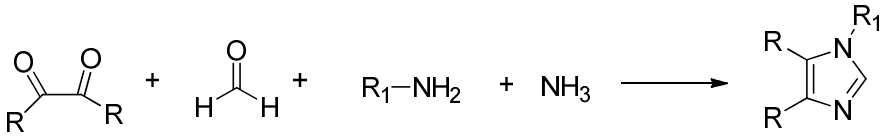
En 1882, Arthur Hantzsch[4] a réalisé la synthèse de la 1,4-dihydropyridine **3** par la réaction d'ammoniac, d'aldéhyde et d'un ester acétoacétique (Schéma I.5). En 1890, le même auteur rapporte une autre RMC permettant la formation de nouveaux pyrroles.[5]



(3)

Schéma I. 5 : Réaction de Hantzsch

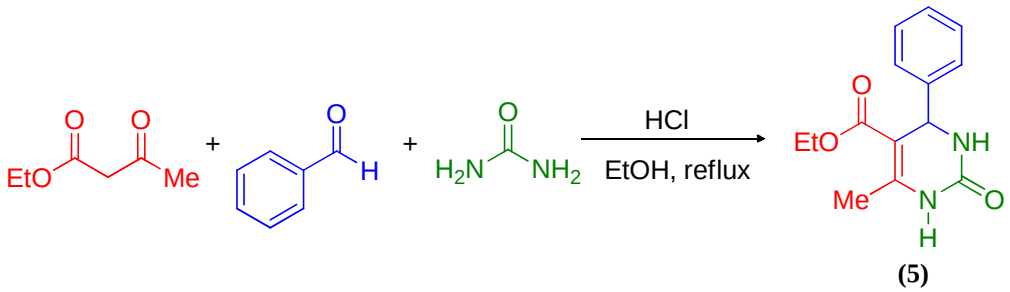
En 1882, Bronislaw Radziszewski[6] a mis au point une RMC à quatre composants permettant de synthétiser des imidazoles **4** (schéma I.6).



(4)

Schéma I. 6 : Réaction de Radziszewski

En 1893, Pietro Biginelli[7] a rapporté la synthèse de la dihydropyrimidine **5** (Schéma I.7) par une condensation à trois composants : benzaldéhyde, β-cétoester (acétoacétate d'éthyle) et l'urée catalysée par l'acide chlorique. La portée de la réaction de Biginelli a été considérablement étendue par la variation des trois réactifs, ce qui permet l'accès à un grand nombre de dérivés pyrimidiniques multifonctionnalisés dotés d'importantes propriétés biologiques.

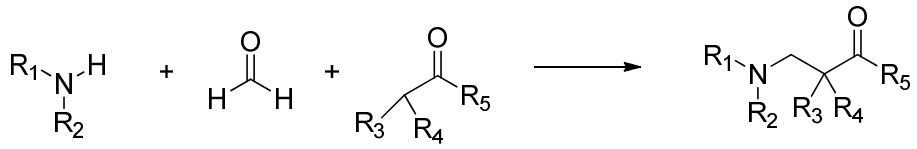


(5)

Schéma I. 7 : Réaction de Biginelli

4 A. Hantzsch, J. Liebigs *Ann. Chem*. **1882**, *215*, 1.
5 A. Hantzsch,Ber. Dtsch. *Chem. Ges*. **1890**, *23*, 1474.
6 B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1882**, *15*, 1499
7 P .Biginelli, *Gazz. Chem. Ital*. **1893**, *23*, 360.

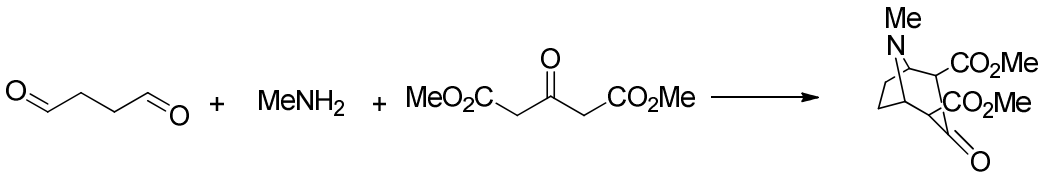
En 1912, une importante RMC (schéma I.8) utile pour la synthèse totale de nombreux produits naturels a été mise en place par Karl Mannich.[8]



(6)

Schéma I. 8 : Réaction de Mannich

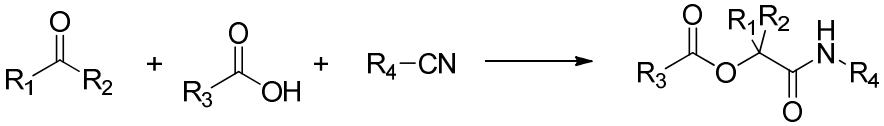
En 1917, R. Robinson[9] a mis au point la synthèse de la tropanone **7** (précurseur de l'alcaloïde tropane) impliquant deux réactions successives (cascade) de Mannich (schéma I.9).



(7)

Schéma I. 9 : Réaction de Robinson

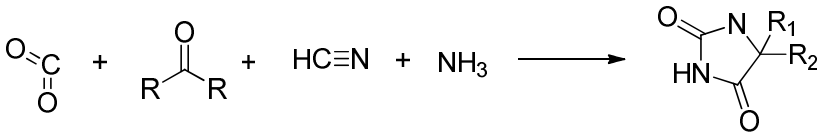
En 1921, Mario Passerini[10] a développé une importante classe de RMC basée sur la chimie des isocyanures (IRMC). En effet, ce dernier a réalisé la synthèse d'α-acyloxycarboxamides **8** par condensation d'un isonitrile sur un dérivé carbonylé activé (aldéhyde ou cétone) et un acide carboxylique (schéma I.10).



(8)

Schéma I. 10 : Réaction de Passerini

En 1934, Bucherer-Bergs[11] a permis la synthèse des hydantoïnes **9** via une RMC à quatre composants (Schéma I.11).

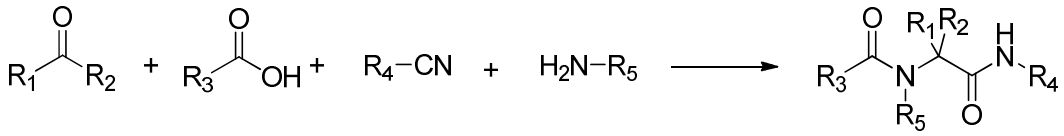


(9)

Schéma I. 11 : Synthèse de l'hydantoine

8 C. Mannich, W.Krösche. *Arch. Pharm. (Weinheim).***1912**, *250*, 647.
9 R. Robinson. LXIII. *J. Chem. Soc. Trans*. **1917**, *111*, 762
10 M. Passerini, L. Simone. *Gazzeta Chim. Ital*. **1921**, *51*, 126.
11 H.T. Bucherer, W. Steiner. *J. Prakt. Chem*. **1934,** *140*, 24.

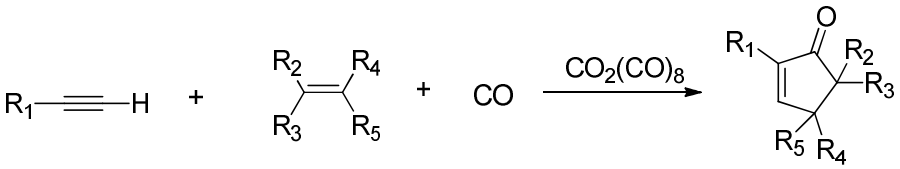
En 1959, c'est la réaction d'Ivar Ugi (U-4CR)[12] qui clôt plus ou moins le dernier grand type de RMC par l'utilisation à nouveau des isonitriles. La synthèse consiste en l'utilisation d'une imine issue de la condensation d'un dérivé carbonylé avec une amine pour former des α-acylaminocarboxamides en une étape (schéma I.12). Ces adduits poly-fonctionnalisés **10** formés font de la réaction d'Ugi un prototype de qualité pour la génération de nouveaux composés pour des fins biologiques[13] .



(10)

Schéma I. 12 : Réaction d'Ugi

Enfin, en 1973, P.L. Pauson et U.I. Khand[14] ont développé la synthèse de la α,β-cyclopenténone **11** par une réaction multicomposants mettant en jeu un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone (Schéma I.13).



(11)

Schéma I. 13 : Réaction de Pauson et Khand

III. REACTION DE BIGINELLI

Etat de l'art

Cette réaction datant de plus d'une centaine d'année fut rapportée pour la première fois par le chimiste italien *Pietro Biginelli* en 1891.

Pietro Biginelli (1860-1937)

[12] I. Ugi, R. Meyr, C. Steinbrückner. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
[13] I. Ugi, B.Werner, A. Dömling. *Molecules.***2003,** *8*, 53.
[14] P. L. Pauson and I. U. Khand. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. **1977**, *295*, 2.

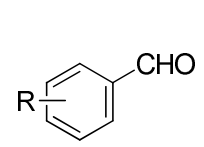
Elle consiste en la formation de la 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-one sous l'acronyme de DHPM à partir d'un aldéhyde (les aldéhydes aromatiques donnent de bien meilleurs rendements que leurs homologues aliphatiques), d'un β-ketoester (souvent de l'acétoacétate d'éthyle) et de l'urée ou de la thiourée (certaines urées mono N-substituées peuvent également être utilisées). Depuis sa découverte, cette réaction n'a cessé d'inciter un très grand intérêt et par conséquent utilisée de manière extensive ces vingt dernières années.

III.1. Variété structurelle des composants de la réaction de Biginelli

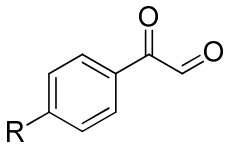
Comme mentionné précédemment les trois composants de la réaction de Biginelli peuvent être variés[15] ce qui permet d'avoir une grande diversité moléculaire.[16]

III.1.1. Les aldéhydes

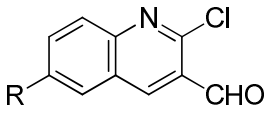
Le choix en termes d'aldéhydes est plus vaste et ce grâce à leur disponibilité commerciale, ils varient du simple aldéhyde aliphatique/ aromatique/ hétérocyclique aux plus complexes dérivés. Sur le schéma I.14 sont reportés quelques aldéhydes déjà utilisés dans cette réaction.



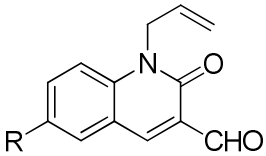
R= Ph, 3-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-MePh



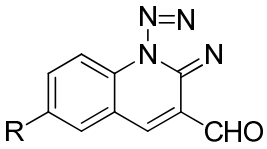
R=H, Br, Cl, F, OMe



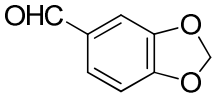
R=H, Cl, OMe

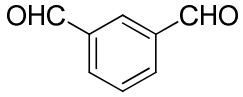


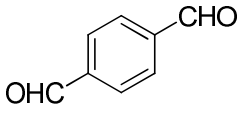
R=H, Cl, OMe



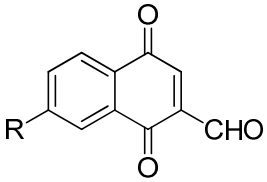
R= H, Cl, Me, OMe

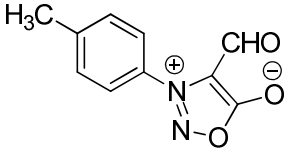






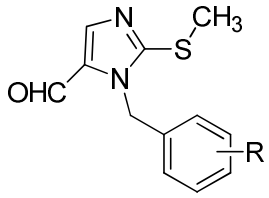
R=H, Me, Br



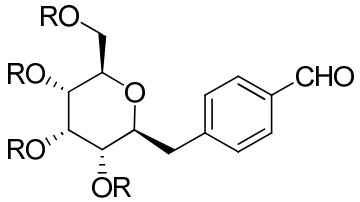


[15] H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.

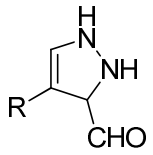
[16] A. de Fatima, T.C. Braga, L. da S. Neto, B.S. Terra, B.G.F. Oliveira, D.L. da Silva, L.V. Modolo. *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 363.



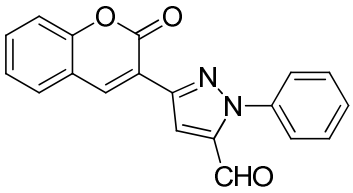
R=H, 2-Cl, 4-F

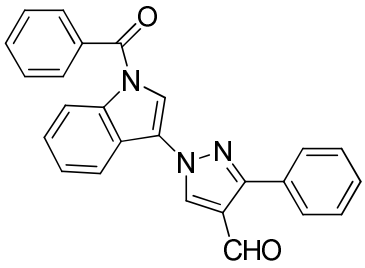


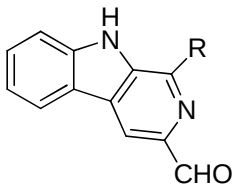
R=H, COH_3



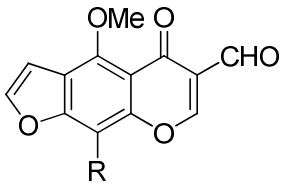
R=H, Br, Cl



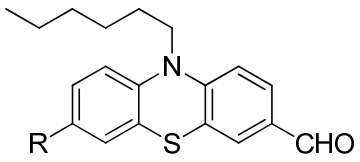




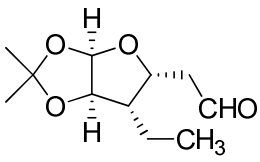
R=4-NO_2Ph, OMePh, Thiophenyl

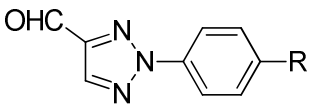


R=H, OMe

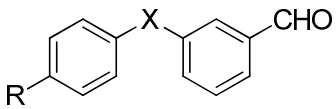


R=H, Br

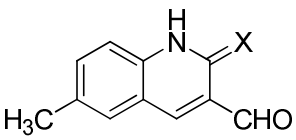




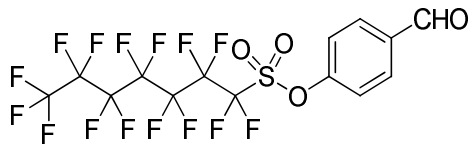
R= H, Br

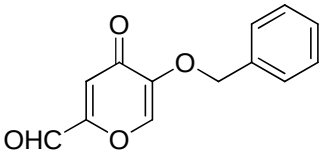


R= H, F, OMe X=O, S



X=O, S





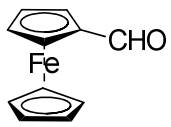
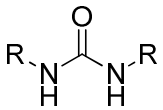


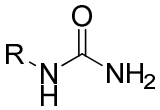
Schéma I. 14 : Structures des aldéhydes employés dans la réaction de Biginelli

III.1.2. Les dérivés de l'urée

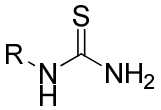
Les plus souvent utilisés dans la réaction de Biginelli sont l'urée et la thiourée. Néanmoins, une grande variété de dérivés à base d'urée (schéma I.15) ont déjà montré leur efficacité dans la synthèse des DHPMs via ce protocole.



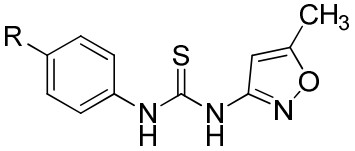
R= H, CH_3



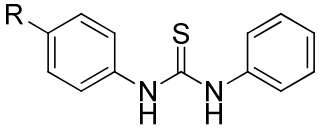
R= H, CH_3, C_2H_5, 3-CF_3Ph, 3-CHF_2Ph, 3-CF_3-pyridyl, t-Butyl



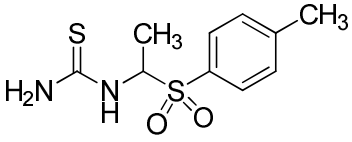
R= H, CH_3, C_2H_5, C_4H_9, C_3H_5, Ph, 4-NO_2Ph, 4-ClPh, 3-CF_3Ph, 3-Cl-2-FPh

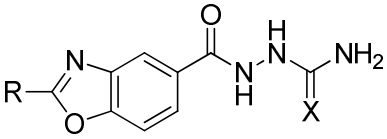


R= Br, Cl, OMe

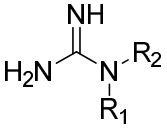


R= Me, Br



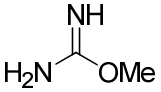


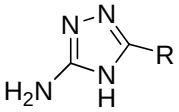
R= H, Me X= O, S



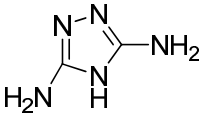
R_1=H, Me

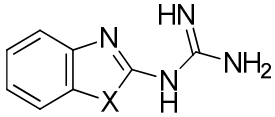
R_2= H, Me, Et, Ph

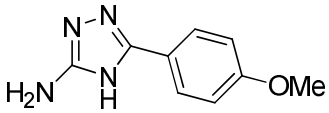


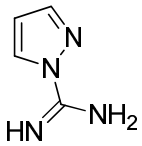


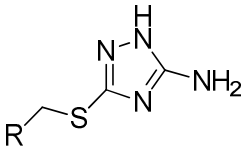
R= SCH_3, $CO_2CH_3CF_3$, 2(SCH_2) pyridyl



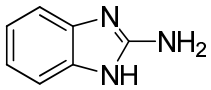


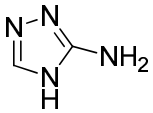


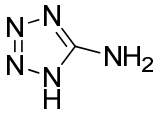


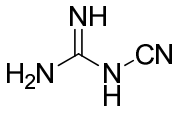


R= H, Me, 3-ClPh, 3-MePh









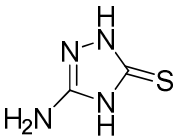
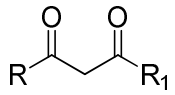


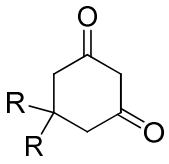
Schéma I. 15 : Structures des dérivés d'urée/thiourée employées dans la réaction de Biginelli

II.1.3. Les composés de méthylène actifs

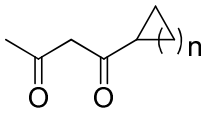
Les β-cétoesters sont les plus fréquemment employés dans la réaction de Biginelli. Toutefois, d'autres cétones peuvent être utilisées comme les β-dicétones (Schéma I.16).



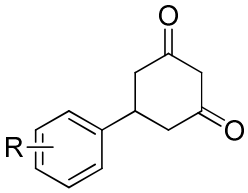
R= Ph, Me, CF_3, i-Propyl, $CH(CH_3)_2$, t-Butyl, $(CH_2)_2$Ph,trans-(CH=CH)Ph
R_1= Ph, Me, OMe, OEt, t-Butyl



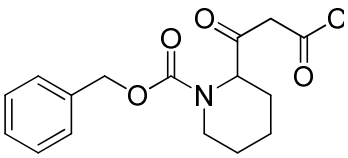
R= H, Me

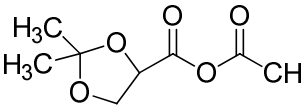


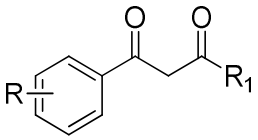
n= 1, 2, 4



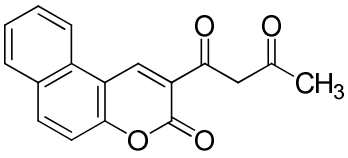
R= 3-OMe, 4-OMe, 4-CF_3

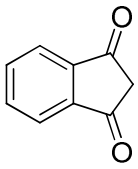


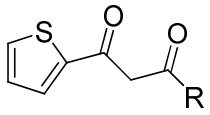




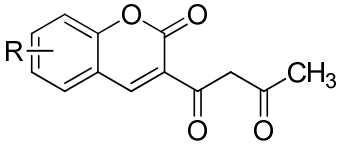
R= H, 3-I, 3-Cl, 3F, 4-Br, $4NO_2$,4-OMe, 2-OH, 5-Br
R_1= H, CF_3



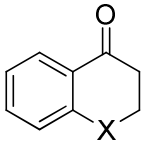




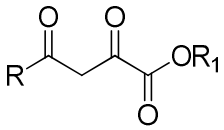
R= Me, CF_3, CO_2Me



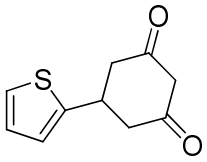
R= 6-OH, 7-OH

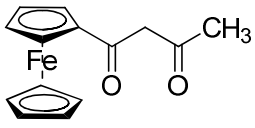


X= O, S, SO_2



R= Me, Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-FPh, 4-OMePh, trans(CH=CH)Ph
R_1= H, Me, Et





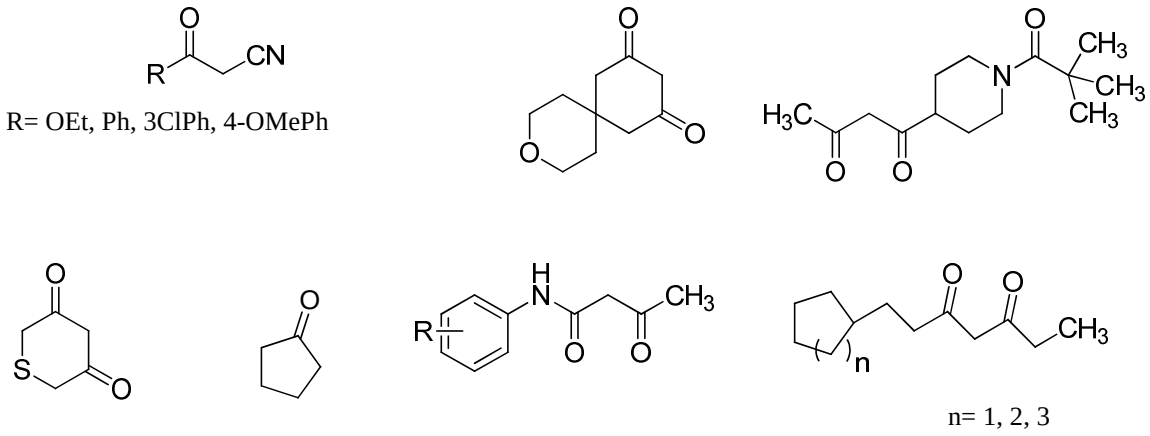


Schéma I. 16 : Structure de certains importants méthylènes actifs employés dans la réaction de Biginelli

III.2. Catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli

La réaction de Biginelli est restée dans l'ombre pendant plusieurs années du fait qu'elle souffrait de lenteur (≈18h), d'un rendement assez bas (30%), d'utilisation de solvant (EtOH) ainsi que l'emploi de catalyseurs toxiques (HCl). Des conditions jugées en inadéquation avec les concepts de la chimie verte.

En 1932, l'équipe de K. Folkers[17] a été la première à avoir repris les travaux de Biginelli, aboutissant à la synthèse de nouveaux dérivés du noyau dihydropyrimidinone en variant les dérivés du benzaldéhyde, améliorant ainsi le rendement avec l'augmentation de la quantité d'HCl atteignant ainsi 78% (Schéma I.17). Suite aux résultats prometteurs obtenus lors de cette étude, K. Folkers et coll.[18] ont procédé à la préparation de la DHPM en remplaçant l'acide chloridrique par l'acide sulfurique.

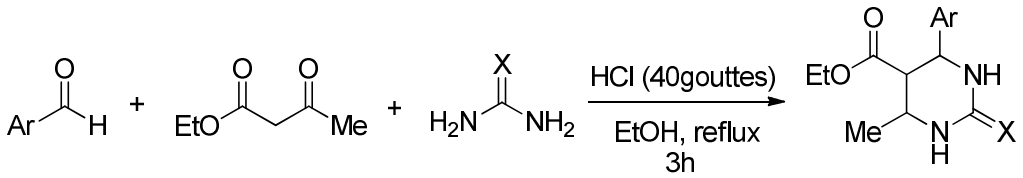


Schéma I. 17 : Réaction de Biginelli en présence d'HCl

Ce n'est que vers la fin des années quatre-vingt-dix que les chimistes commençaient à s'intéresser à nouveau de plus près à ce type de réactions en employant d'autres catalyseurs moins toxiques ainsi que d'autres modes d'activation plus économiques et plus écologiques. Il

[17] K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932,** *54*, 3751.
[18] K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933,** *55*, 2886.

est à noter que dans un premier temps, divers catalyseurs commerciaux ont été fortement utilisés. Par la suite, ceux préparés au laboratoire ont fait l'objet d'un intérêt bien particulier, de par leurs méthodes de préparation et caractérisations, leur mode d'action ainsi que leur réutilisation.

Dans ce qui suit seront cités quelques exemples de catalyseurs de diverses natures déjà employés dans la réaction de Biginelli et par la suite les différents modes d'activations adoptés.

III.2.1. Acides de Bronsted

Un rendement de 98% en dihydropyrimidinone a été obtenu par M. Barbero et coll[19] en employant le 4,5-dimethyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2-benzenedisulfonimide **12** en tant qu'acide de Bronsted (Schéma I.18).

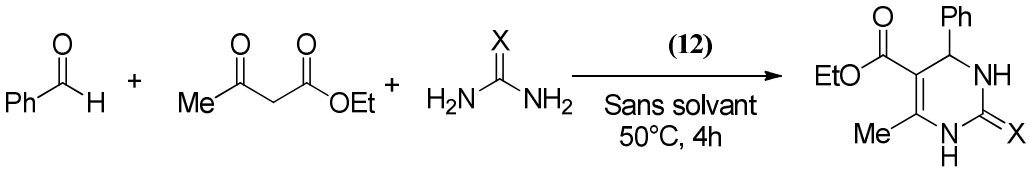


Schéma I. 18 : Réaction de Biginelli en présence de 4,5-Dimethyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2 benzenedisulfonimide

En 2011, M.R. Mohammadizadeh et coll[20] ont obtenu un rendement de 88% en DHPM en présence de l'acide trifluoroacétique (TFA) (Schéma I.19).

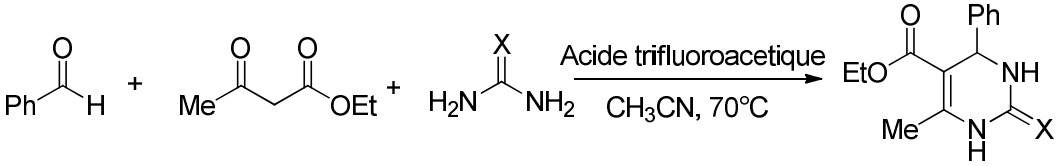


Schéma I. 19 : Réaction de Biginelli en présence de l'acide trifluoroacétique

III.2.2. Acides de Lewis

De nombreux acides de Lewis utilisés dans la réaction de Biginelli sont à base de métaux de transition à savoir des chlorures, des nitrates, des triflates et d'autres sels de ces métaux ont été employés avec succès.

19 M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera. *Green Chem.* **2017,** *19*, 1529.
20 M. R. Mohammadizadeh, N. Firoozi. *E-Journal of Chemistry*. **2011**, *8*, 266.

En 2006, I. Suzuki et coll.[21] ont mis au point la condensation du ρ-anisaldehyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée en présence du triflates et triflimides de différents métaux (Ni, Cu, Zn, Yb). Ainsi, un rendement de 88% en produit de Biginelli est atteint en utilisant l'eau comme solvant à température ambiante durant 24heures (Schéma I.20).

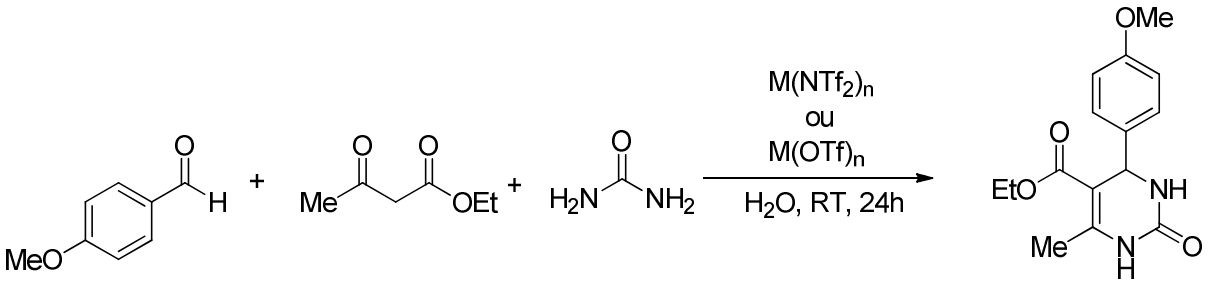


Schéma I. 20 : Réaction de Biginelli en présence de $M(NTf)_n$

En 2014, Y. Qiu et coll.[22] ont utilisé le $Ce(C_{12}H_{25}SO_3)_3$ dans l'éthanol. Un rendement de 98% est obtenu après 8heures de réaction (Schéma I.21).

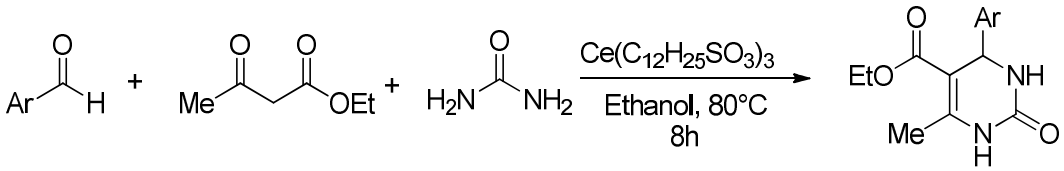


Schéma I. 21 : Réaction de Biginelli en présence de $Ce(C_{12}H_{25}SO_3)_3$

III.2.3. Nanoparticules

Les nanoparticules métalliques ont connu des applications catalytiques potentielles dans la synthèse de diverses molécules organiques en particulier dans la synthèse des DHPMs.

J. Safari et coll[23] ont étudié l'effet de différents oxydes-CNTs nanocomposites comme catalyseurs dans la synthèse du 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones par la cyclocondensation d'un aldéhyde aromatique substitué, de l'acétophénone et de l'urée dans des conditions sans solvant. Le TiO_2/CNTs s'est révélé être très performant avec un rendement de 98% en un temps de réaction très court (10-35min) (Schéma I.22).

21 I. Suzuki, Y. Suzumura, K. Takeda. *Tetrahedron Lett.* **2006,** *47*, 7861.
22 Q. Yunfeng, S. Hongnan, M. Zhuo, X. Wujiong. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014,** *392*, 76.
23 J. Safari, S. Gandomi-Ravandi, *J. Mol. Struct.* **2014**, *71*, 1074.

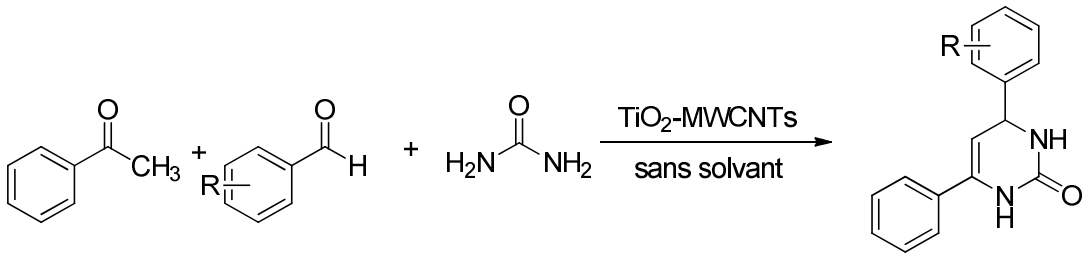


Schéma I. 22 : Réaction de Biginelli en présence de TiO_2/CNTs

En 2017, l'utilisation des nanoparticules de CuO supporté sur du TiO_2-ferrite de cobalt (CuO@mTiO_2@CF) catalyseurs nommés *coreshell* par K.G. Barun et coll[24] a conduit à un rendement de 96% en DHPM dans des conditions relativement douces à 80°C durant 1h en absence de solvant (Schéma I.23).

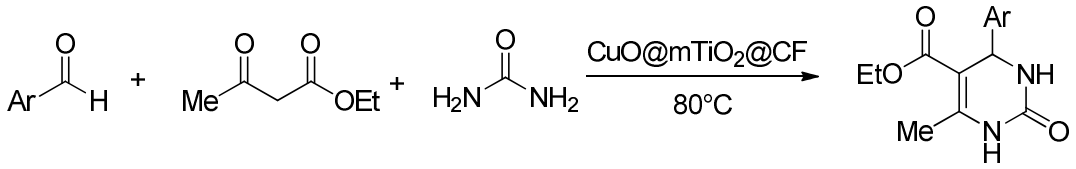


Schéma I. 23 : Réaction de Biginelli en présence de CuO@TiO_2@CF

III.2.4. Catalyseurs supportés

L'utilisation de supports permet non seulement l'obtention d'une bonne dispersion de la phase active sur le support mais aussi d'assurer la réutilisation du système catalytique (rallonger son cycle de vie) pour une chimie éco-compatible. Al_2O_3, SiO_2 et TiO_2 sont les supports catalytiques les plus employés.

Ainsi, l'utilisation du $CuCl_2/SiO_2$ par G.Kour et coll.[25] en présence de l'acide diphénique a mené à un rendement de 94% en DHPM (Schéma I.24).

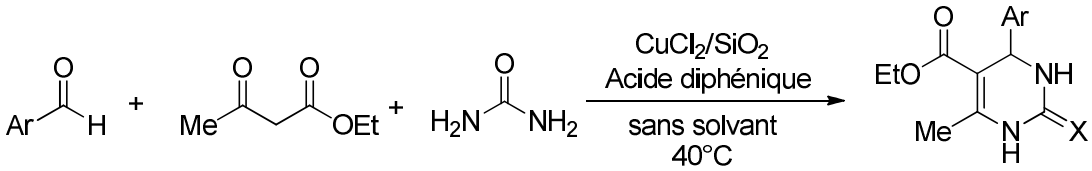


Schéma I. 24 : Réaction de Biginelli en présence de $CuCl_2/SiO_2$

[24] K.G. Barun, M. Debabrata, C. Madhurya, K.P. Manoj, R.V. Sampat, N.G. Narendra. *Catal Lett*. **2017,** *147*, 1061.

[25] G. Kour, M. Gupta, P. Satya, Rajnikant, Vivek K. Gupta. *J. Mol. Catal A: Chem.* **2014,** *392*, 260.

En 2014, K.Kouachi et coll.[26] ont étudié la réactivité du catalyseur à base de molybdène supporté sur la γ-alumine dans la même réaction. Un maximum de rendement de 81% est atteint avec une teneur 7% en molybdène (Schéma I.25).

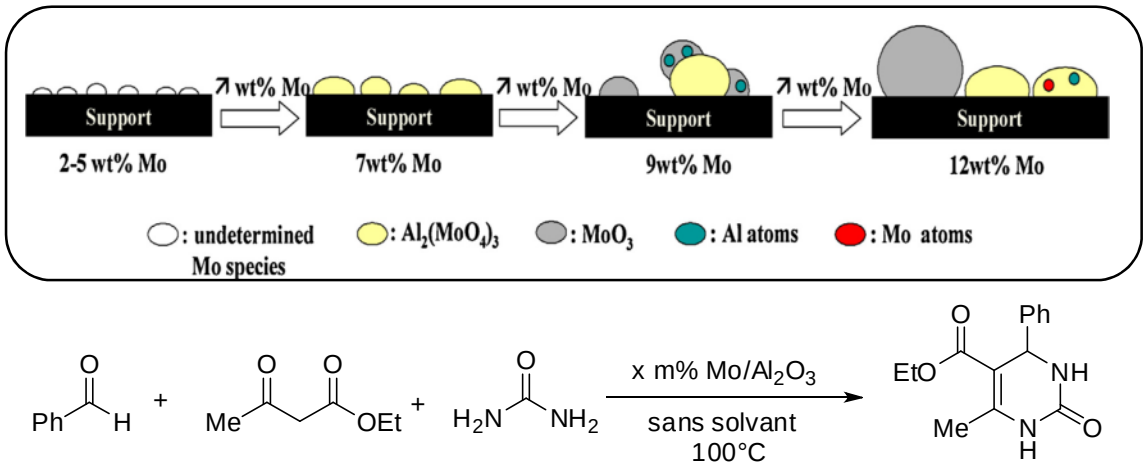


Schéma I. 25 : Réaction de Biginelli en présence de x%Mo/Al_2O_3

III.2.5. Polyoxometallates

Les polyoxométallates (POMs) constituent une famille de composés qui suscitent beaucoup d'attention de la part de la communauté scientifique, aussi bien pour leurs architectures diverses et variées qu'ils adoptent que pour les nombreuses propriétés physico-chimiques qui en découlent. Cette grande diversité leur a permis d'aboutir à une très large gamme d'applications, plus précisément en catalyse.

Les héteropolyanions (HPAs) de formule $[X_xM_yO_z]^{n-}$ correspondent à un arrangement tridimensionnel des anions MO_4^{n-} où M est en général Mo^{VI}, W^{VI} , autour de X (P^V, Si^{IV}, As^V) appelé hétéroatome. Le rapport M/X caractérise le type d'hétéropolyanion. Ainsi de nombreux composés ont été obtenus avec des rapports de 6, 9 et 12. La structure de l'HPA $[X_xM_yO_z]^{n-}$ est appelée structure primaire et celle du POM constitué de l'HPA, du contre-ion et des molécules d'eau, structure secondaire.[27] La structure primaire est généralement stable, alors que la structure secondaire peut évoluer avec les traitements thermiques.

Structure de l'anion de Keggin

La structure de type Keggin correspondant à la formule générale $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ avec un rapport M/X = 12 où M ≡ Mo (VI) ou W (VI) est de loin la plus étudiée. Elle est constituée de

[26] K. Kouachi, G. Lafaye, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad. *J. Mol. Catal A: Chem*. **2014**, *395*, 210.
[27] M. Misono. *In Proc. 10th Int. Congr. Catal. Budapest.***1992**.

12 octaèdres MO_6 arrangés autour d'un tétraèdre central XO_4. Les octaèdres MO_6 sont associés par la mise en commun d'arrêtes pour former des groupements trimétalliques M_3O_{13}. Ces derniers sont reliés entre eux par les sommets et contiennent des liaisons de pont M−O−M.[28]

Dans l'anion $XM_{12}O_{40}^{n-}$, on distingue 4 types d'atomes d'oxygène (Figure. I.2 et Tableau I.4).

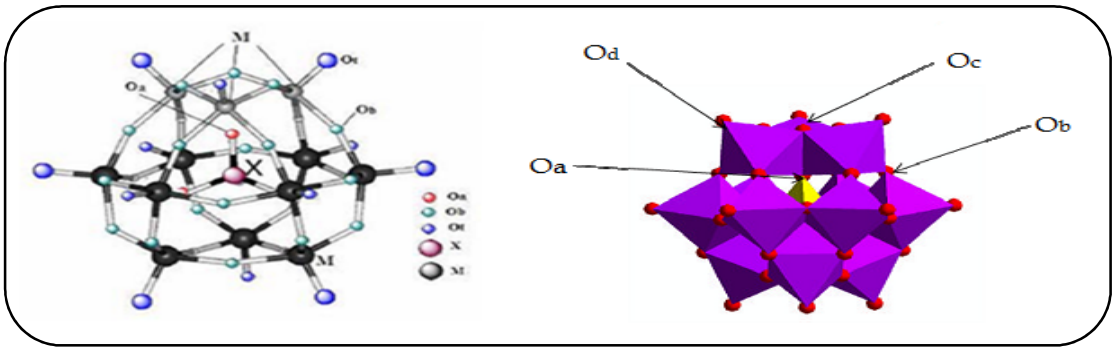


Figure I. 2 : Structure de l'anion de Keggin α-$XM_{12}O_{40}^{n-}$ avec les différents types d'atomes d'oxygène.

Tableau I.4 : Les différents types d'atomes d'oxygène de la structure de Keggin.

Atomes d'oxygène	Nombre d'atomes	Liaisons atomiques
O_a	04	Atomes d'oxygène communs au tétraèdre central XO_4 et aux trois octaèdres MO_6 d'un même groupement trimétallique M_3O_{13}(X-O_a)
O_b	12	Atomes d'oxygène communs aux octaèdres de 2 groupements M_3O_{13} différents (M-O_b-M).
O_c	12	Atomes d'oxygènes communs aux octaèdres d'un même groupement M_3O_{13} (M-O_c-M).
O_d ou O_t	12	Atomes d'oxygène (oxygènes terminaux) reliés à un seul atome métallique M (M=O_d).

Propriétes des POMs

Bien que les POMs possèdent de diverses propriétes, seules l'acidité et la stabilité en milieu reactionnel, importantes pour la synthése de la dihydropyrimidinone, seront décrites dans ce qui suit.

[28] (a) I.V. Kosevnikov, K. I., *Appl. Catal*. **1983**, *5*, 135. (b) K. Bruckman, J.M. Tatibouet, M. Che, E. Serwicka, J. Haber, *J. Soc. Dalton Trans*. **1990**, 947.

Ainsi, les HPAs de type Keggin ont une très forte acidité en milieu aqueux, supérieure à celle des acides minéraux usuels comme H_2SO_4, HCl et HNO_3[29] d'après la théorie électrostatique qui tient compte de la taille de l'anion et du nombre d'atomes d'oxygène disponibles pour la délocalisation de la charge négative. En effet, deux types de sites sont susceptibles de se protoner : les oxygènes terminaux M=O ou les oxygènes des ponts M–O–M. L'acidité des POMs dépend également de la composition de l'hétéropolyacide. Ainsi, les tungstates sont plus acides que les molybdates et pour un même métal, elle suit l'ordre décroissant suivant en fonction de la nature de l'hétéroatome : $P^V > Si^{IV} = Ge^{IV}$...[30] Quant à l'acidité des hétéropolysels, elle augmente avec l'électronégativité et la charge du contre-ion.[31] Celle-ci peut être expliquée par l'hydrolyse partielle du sel, l'acidité de Lewis du cation métallique (Al^{3+}, Bi^{3+}...) et la dissociation de son eau de coordination.

D'autre part, la stabilité des POMs dépend du pH du milieu réactionnel et essentiellement de la nature du solvant. En effet, les POMs formés avec de petits cations (Li^+ ; Na^+, Cu^{2+}…) sont très solubles dans les solvants polaires. Ils présentent une grande affinité pour les solvants oxygénés et en particulier pour l'éther, ce qui a permis d'extraire un grand nombre de composés. En revanche les gros cations (NH_4^+, Cs^+, Rb^+…) donnent des sels peu solubles, voire insoluble dans l'eau.[32] De plus, cette stabilité est à l'origine de la stabilisation du carbocation, produit intermédiaire formé lors des réactions.[33]

Application dans la réaction de Biginelli

La combinaison modulée de leurs propriétés, leur faible coût, la souplesse des synthèses ainsi que leurs moindre toxicité « *chimie verte* » comparée à celle des acides forts usuels sont à l'origine du grand essor connu par les POMs dans divers domaines d'application en particulier la catalyse. Ils présentent aussi l'avantage de pouvoir être utilisés en catalyse acide et en catalyse redox, aussi bien en phase homogène qu'en phase hétérogène.[34]

29 V. Kozhevnikov, *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 171.
30 T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal. Rel. Subj*. **1996**, *49*, 113.
31 (a) B. Dawson. *Acta. Cryst*. **1953**, *6*, 113. (b) I.V. Kosevnikov, K. I., *Appl. Catal*. **1983**, *5*, 135
32 L. Zair. Thèse de doctorat. Lille 1, **2003**.
33 Bernold Hasenknopf. Memoire d'habilitation à diriger des recherches de l'université Pierre et Marie Curie. **2005**.
34 D.E.A. Katsoulis. *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 359.

La premiére utilisation d'un HPA dans la reaction multicomposants ionique de Biginelli remonte au début des années 2000. Depuis, leurs applications a connu un grand succès dans le domaine des RMCs.

En effet, des rendements variant de 40 à 75% ont été obtenus par Heravi et coll.[35] en présence de l'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) dans l'acide acétique durant 6 heures (Schéma I.26).

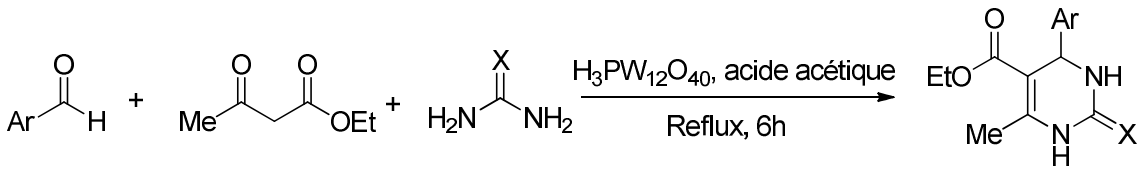


Schéma I. 26 : Réaction de Biginelli en présence de l'$H_3PW_{12}O_{40}$

Un rendement de 90% a été obtenu par R. Tayebee et coll.[36] en utilisant $H_5PW_{10}V_2O_{40}$/Pip-SBA-15 sans solvant à 100°C (Schéma I.27).

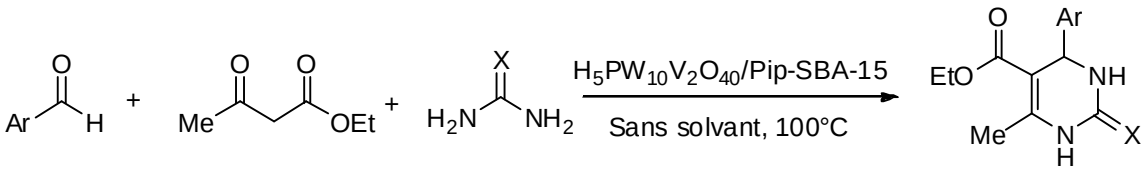


Schéma I. 27 : Réaction de Biginelli en présence de l'$H_5PW_{10}VO_{40}$ /Pip-SBA-15

Un nouveau type de matériaux MIL-101 à base de MOF (metal organic framwork) de terephthalate de chrome (III) dans lequel est encapsulé l'acide phosphotungstique de type Keggin a été également testé par M. Saikia et coll.[37] 90% en DHPM sont ainsi obtenus (Schéma I.28).

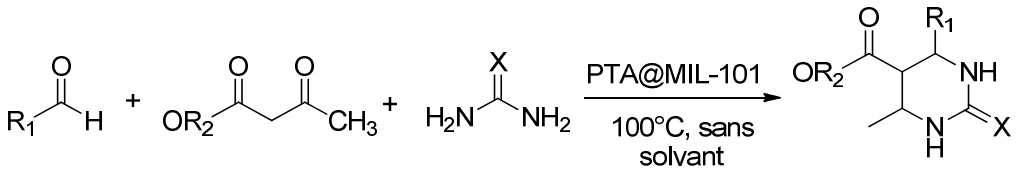


Schéma I. 28 : Réaction de Biginelli en présence de PTA@MIL-101

35 M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram. *J. Mol. Catal A: Chem.* **2005**, *242*, 173
36 R. Tayebee, M. M. Amini, M. Ghadamgahi, M. Armaghan. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 266.
37 M. Saikia, D. Bhuyan, L. Saikia, *Appl. Catal. A: Gen.* **2015**, *505*, 501.

Récemment, A. Nakhaei et coll.[38] ont abouti à un rendement de 93% en utilisant un nano isopolyoxomolybdate de type Keplerate noté {Mo_{132}} comme catalyseur dans la réaction de Biginelli (Schéma I.29).

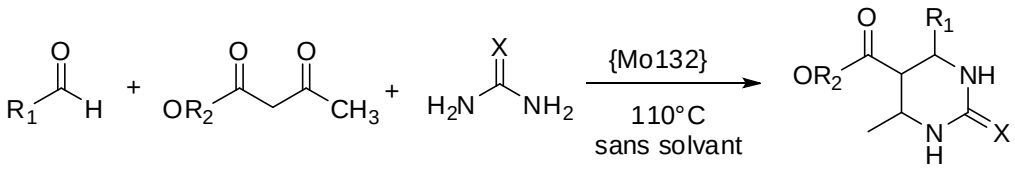


Schéma I. 29 : Réaction de Biginelli en présence de Mo_{132}

En résumé, le diagramme qui suit représente l'évolution de l'utilisation des HPAs dans la réaction de Biginelli au cours de ces dernières années (figure I.3).

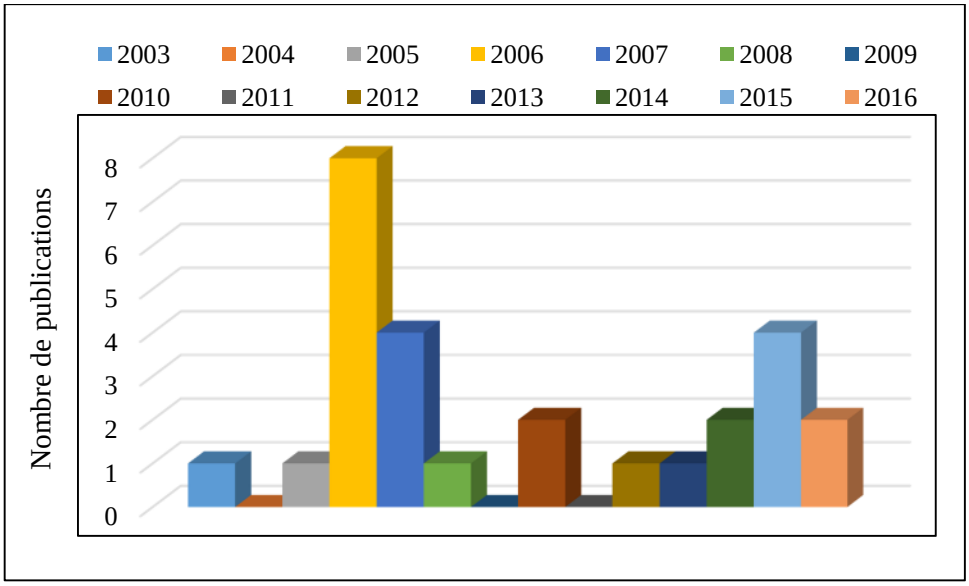


Figure I. 3 : Evolution de l'utilisation des HPAs dans la réaction de Biginelli au cours de dernières années.

III.2.6. Catalyseurs basiques

Bien que la catalyse acide soit la plus étudiée, un rendement de 81% a été obtenu en 2012 par A. Debache et coll.[39] en présence du *ter*-butoxide de potassium noté (t-BuOK) de nature basique comme catalyseur (Schéma I.30).

38 A. Nakhaei, A. Davoodnia, S. Yadegarian. *Russ. J. Gen. Chem.***2016,** *86*, 2870.
39 A. Debache, L. Chouguiat, R. Boulcina, B. Carboni. *The Open Organic Chemistry Journal*, **2012**, *6*, 12.

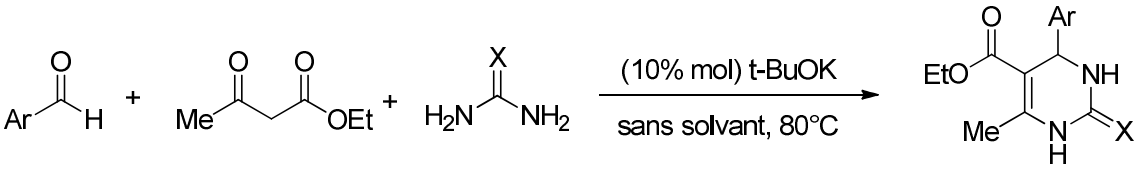


Schéma I. 30 : Réaction de Biginelli en présence du t-BuOK

III.2.7. Liquides ioniques

La tendance actuelle en synthèse organique moderne est l'utilisation des liquides ioniques en raison de leurs multiples propriétés avantageuses[40] (nature bénigne, faible volatilité, stabilité thermique, efficacité catalytique et réutilisation).

L'une des premières utilisations de liquide ioniques dans la réaction de Biginelli a été réalisée en 2001 par J. Peng et Y. Deng[41] employant le 1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ($BMImBF_4$) et hexafluorophosphorate ($BMImPF_6$). 99% de rendements ont été obtenus (Schéma I.31).

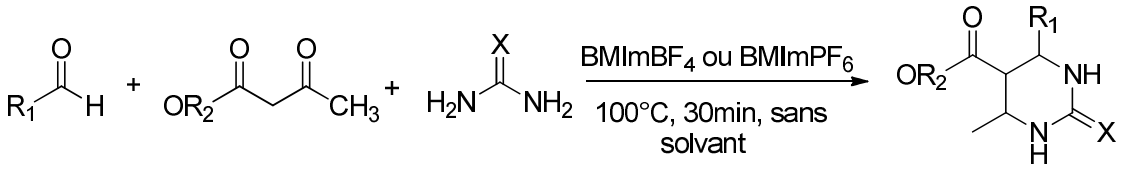


Schéma I. 31 : Réaction de Biginelli en présence de $BMImBF_4$ ou $BMImPF_6$

En 2015, Z. Yonghong et coll.[42] ont exploré l'utilisation du1-Butyl-1,3-thiazolidine-2-thione paratoluenesulfate ([Btto][*p*-TSA]) dans la préparation de la DHPM. Un rendement de 96% a été obtenu (Schéma I.32).

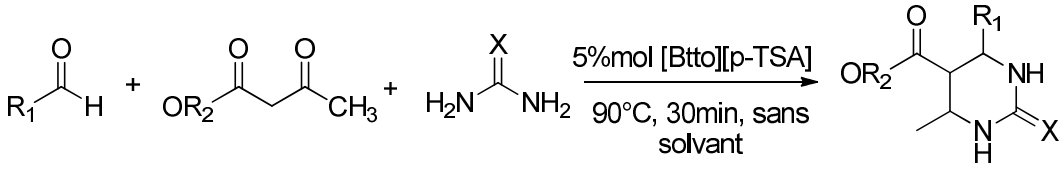


Schéma I. 32 : Réaction de Biginelli en présence du liquide ionique [Btto][p-TSA]

En plus de cette large gamme de catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli citée précédemment, d'autres familles comme les résines[43] et les polymères[44] sont aussi étudiés.

---

40 (a) T. Welton. *Chem. Rev*. **1999**, *99*, 2071. (b) V.I. Pârvulescu, C. Hardacre. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 2615.
41 J. Peng, Y. Deng. *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*, 5917.
42 Z. Yonghong, W. Bin, Z. Xiaomei, H. Jianbin, L. Chenjiang. *Molecules.* **2015**, *20.*
43 J.K. Joseph, S.L. Jain. *J mol catal A: Chem*. **2006**, *247*, 99.
44 V. Polshettiwar, R.S. Varma. *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48, 7343.

III.3. Modes d'activation

En plus du mode d'activation conventionnel (chauffage classique (CC)), l'activation par irradiations micro-onde (MO) et par ultrason ont fait aussi preuve d'efficacité dans le processus de Biginelli.

III.3.1. Irradiation par Micro-ondes

L'activation par irradiations MO est un chauffage diélectrique qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants. Il présente de nombreux avantages dont la rapidité, l'absence d'inertie (seul le produit est chauffé), la facilité de mise en œuvre ainsi que le transfert d'énergie au cœur de la matière. Seules les molécules polaires sont chauffées, et plus leur moment dipolaire est élevé, plus elles sont sensibles aux MO, alors que les substrats non polaires ne le sont pas (ils sont dits transparents aux MO).

C'est au milieu des années 1980[45] que fut la première utilisation de four micro-onde au laboratoire. Très rapide et sélectif, cette technique est vite adoptée dans plusieurs voies de synthèse organique.

En 2013, un rendement de 80% en éthyl-2-oxo/thio-4-aryl-6-(arylsulfonylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates a été obtenu en 10 min de temps à 150watten absence de solvant et de catalyseur (Schéma I.33).

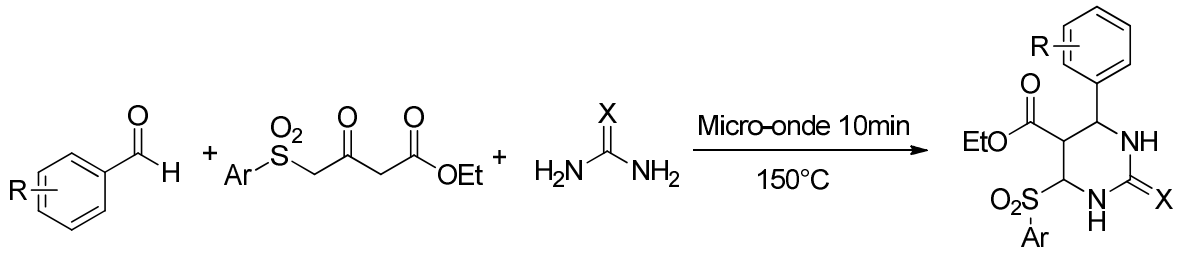


Schéma I. 33 : Réaction de Biginelli par activation micro-onde

En 2017, L. Satish et coll[46] ont réalisé une étude comparative entre les deux modes d'activation (MO et CC). Un excellent rendement de 96% a été obtenu en seulement quatre minutes et une puissance de 70watt en présence de l'oxyde de graphène fonctionnalisé par le phosphate.

---

45 (a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell. *Tetrahedron Lett.* **1986,** *26***,** 279. (b) R.J. Giguere, T.L. Bray, S.M. Duncan, G.Majetich. *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27***,** 4945.

46 L. Satish K. Achary, Aniket Kumar, Lipeeka Rout, Swaroop V.S. Kunapuli, Rajendra S. Dhaka, Priyabrat Dash. *Chem. Eng. J.* **2017**, *8*, 109.

III.3.2. Ultrasons

La technique de l'ultrason est reconnue comme étant une méthode efficace pour des processus de synthèse verte.[47] En effet, son utilisation permet de diminuer le temps de réaction et d'augmenter les rendements des produits par la création d'une énergie d'activation.[48]

R. Pagadala et coll.[49] ont étudié la synthèse des dihydropyrimidinones hautement fonctionnalisées sous bain d'ultrasons obtenant ainsi des rendements variant entre 88% et 98%. La réaction implique la condensation d'acétoacétanilide, de la thiourée et d'un aldéhyde aromatique, en milieu aqueux en présence de l'hydroxyde de sodium NaOH comme catalyseur (Schéma I.34).

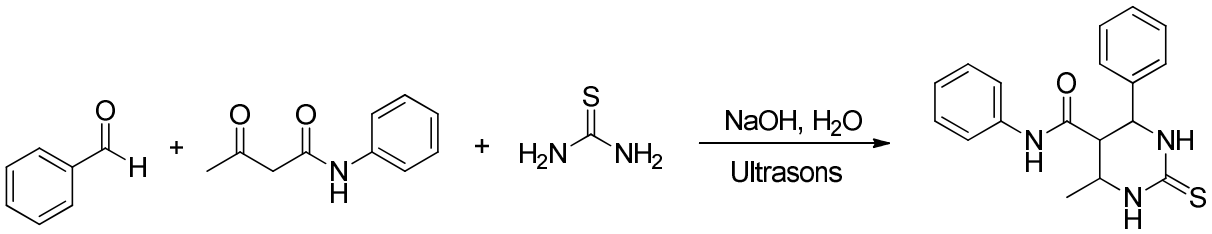


Schéma I. 34 : Réaction de Biginelli par activation à l'ultrason

En 2017, l'activation par ultrason a été utilisée dans la réaction de Biginelli par J. Safaei-Ghomi et coll[50] 97% en DHPM ont été obtenus avec une sonication de 50KHz à 50°C pendant 10minutes en présence de l'éthanol comme solvant et d'un catalyseur acide phosphotungstique immobilisé sur des nanoparticules de silice (Schéma I.35).

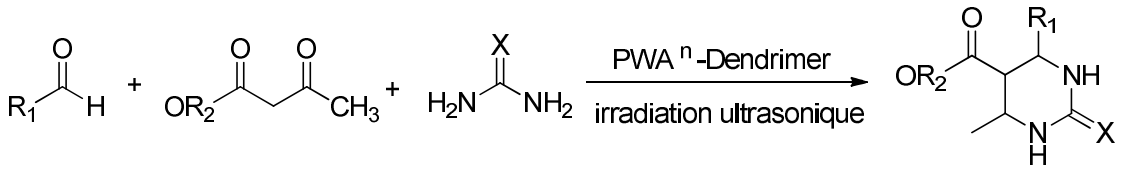


Schéma I. 35 : Réaction de Biginelli sous ulltrason

III.4. Applications et intérêts biologiques des DHPMs

Les composés hétérocycliques sont largement présents dans notre organisme à savoir les acides nucléiques, ADN et ARN, dont la composition est principalement de la purine et de

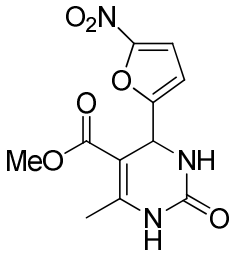
47 (a) M. N. S. Rad, *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *34*, 865. (b) D. S. Karousos, K. I. Desdenakis, P. M. Sakkas, G. Sourkouni, B. G. Pollet, C. Argirusis, *Ultrason. Sonochem*. **2017**, *35*, 591. (c) M. Mirza-Aghayan, M. M. Tavana, R. Boukherroub, *Ultrason. Sonochem.* **2016**, *29*, 371.

48 (a) J. Safaei-Ghomi, F. Eshteghal, H. Shahbazi-Alavi, *Ultrason. Sonochem*. **2016**, *33*, 99. (b) J. Safaei-Ghomi, S. Paymard-Samani, H. Shahbazi-Alavi, Z. *Naturforsch*. **2015**, *70*, 819

49 R. Pagadala, S. Maddila, S. B. Jonnalagadda, *Ultrason. Sonochem.*, **2014**, *21*, 472.

50 J. Safaei-Ghomi, M. Tavazo, G. Hossein Mahdavinia. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2017**, *7*, 15.

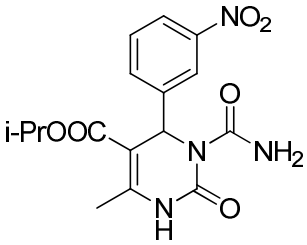
la pyrimidine (guanine « G », cytosine « C », adénine « A » et thymine « T »). Ils sont à l'origine de nombreuses molécules pharmacologiques d'où la large gamme d'application. Ainsi, les premières utilisations des dérivés simples de la DHPM remontent aux années 1930 suite à un brevet révélant son application en tant qu'agent de protection de la laine contre les mites.[51]
Cette première synthèse a permis par la suite de se pencher sur l'activité antivirale des produits de Biginelli[52] (Schéma I.36) telle que la synthèse inédite de la Nitracine **13** à activité antimicrobienne en 1965.[53]



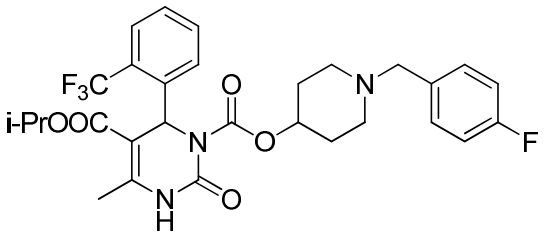
(13)

Schéma I. 36 : Exemples d'agents à activité antimicrobienne

En 1975, près d'un siècle après la première synthèse de la Nifedipine® (1882)[54], la compagnie pharmaceutique Bayer AG a introduit sur le marché la Nifedipine® comme traitement pour les maladies cardiovasculaires (hypertension, arythmie cardiaque et angine) [55] grâce à sa capacité de bloquer l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires (SQ32926 et le SQ32547) (Schéma I.37).



(14) SQ 32926

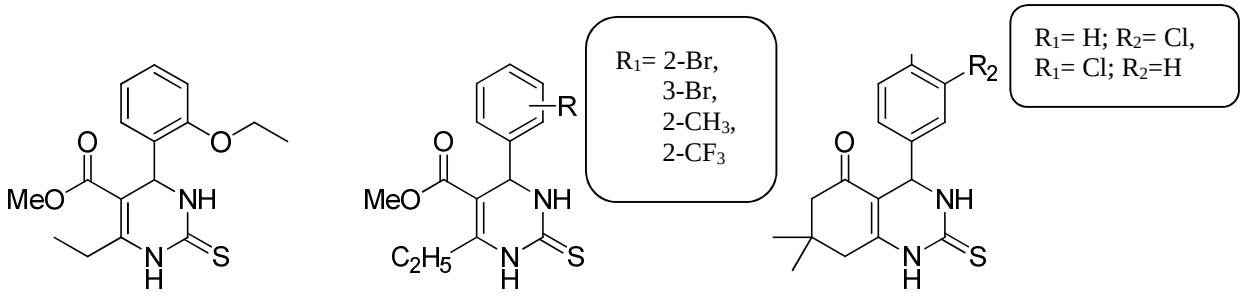


(15) SQ 32547

Schéma I. 37 : Agents bloquant l'échange de calcium à travers les canaux cellulaire

51 W. Hentrich, W. Schepss, (*I.G. Farbenind*.) D.R.P., **1930**, 547, 057 *[Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige (Friedländer, E. Ed*.) **1932**, *25*, 2590.
52 D. W. Mckinstry, E.H. Reading, *J. Franklin Inst.*, **1944,** *237***,** 422.
53 T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kag. Zass.* **1965,** *86*, 1195.
54 A. Hantzsch, A.J. Liebigs *Ann. Chem*. **1882,** *1*, 215.
55 R.A. Janis, P.J. Silver, D.J. Triggle. *Adv. Drug. Res*. **1987,** *16***,** 309.

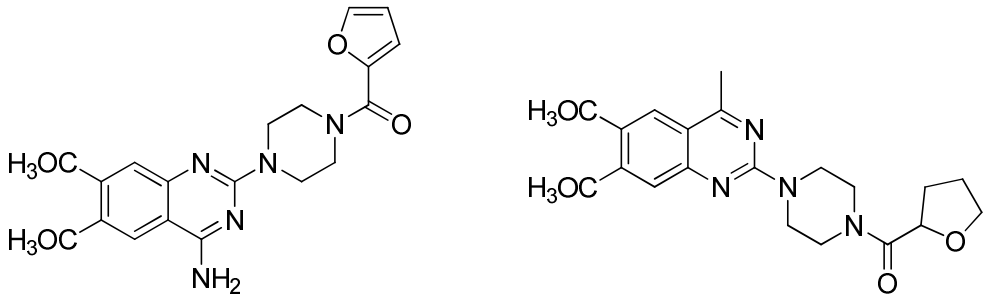
D'autres dérivés des DHPMs dotés également d'activité de blocage de canaux calciques[56] sont représentés ci-dessous (Schéma I.38).



(16) **(17)** **(18)**

Schéma I. 38 : Agents actifs pour le blocage de canaux calciques

La terazosine **19** et prazosine **20** (Schéma I.39) deux autres dérivés hétérocycliques, antagonistes des récepteurs adrénergiques α1A. Le premier est le plus souvent utilisé dans le traitement de l'hyperplasie de la prostate, le second prescrit dans l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des maladies de Raynaud qui se manifestent par une vasoconstriction au niveau des extrémités des membres.[57]



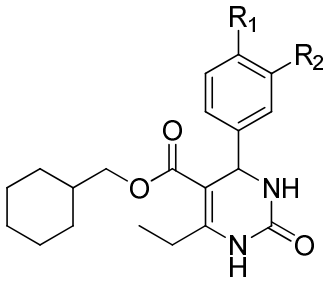
(19) Prazosine **(20)** Terazosine

Schéma I. 39 : Antagonistes des récepteurs adrénergiques α1A

[56] (a) K.S. Atwal, G.C. Rovnyak, J. Schwartz, S. Moreland, A. Hedberg, J.Z. Gougoutas, M. F. Malley, D.M. Floyd, *J. Med. Chem*., **1990**, *33*, 1510. (b) I.S. Zorkun, S. Sarac, S. Celebib, K. Erolb, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8582. (c) R.V. Chikhale, R.P. Bhole, P.B. Khedekar, K.P. Bhusari, *Eur. J. Med. Chem*., **2009**, *44*, 3645. (d) O. Alam, S.A. Khan, N. Siddiqui, W. Ahsan, S.P. Verma, S.J. Gilani, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5113. (e) C.A. Sehon, G.Z. Wang, A.Q. Viet, K. B. Goodman, S.E. Dowdell, P. A. Elkins, S. F. Semus, C. Evans, L.J. Jolivette, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, L.L. Wright, G.K. Smith, D.J. Behm, R. Bentley, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 6631.

[57] J.C. Barrow, P.G. Nantermet, H.G. Selnick, K. L. Glass, K.E. Rittle, K.F. Gilbert, T.G. Steele, C.F. Homnick, R.M. Freidinger, R.W. Ransom, P. Kling, D. Reiss, T.P. Broten, T.W. Schorn, R.S. Chang, S.S. O'Malley, T.V. Olah, J.D. Ellis, A. Barrish, K. Kassahun, P. Leppert, D. Nagarathnam, C. Forray, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2703.

L'équipe de Kim et coll[58] a démontré à deux reprises dans la même année le potentiel de certains adduits de Biginelli en tant qu'agents pour prévenir l'immunodéficience du virus HIV-1 (Schéma I.40).

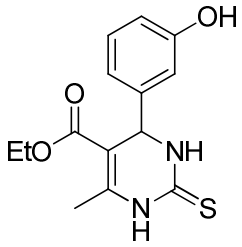


R_1= H; R_2=OH, R_1= OH; R_2=H
R_1=NHAc; R_2=H R_1= CN; R_2=H
R_1= F; R_2=H, R_1= Cl; R_2=OH

(21)

Schéma I. 40 : Agent de prévention de l'immunodéficience du virus HIV-1

Le monastrol® (Schéma I.41), un important anticancéreux[59] reportée en 1999. Un hétérocycle perméable aux cellules malignes en se fixant sur les branches bipolaires, il bloque la division cellulaire par l'inhibition d'une protéine motrice : la kinesin Eg5,[60] empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes.



(22)

Schéma I. 41 : Le monastrol

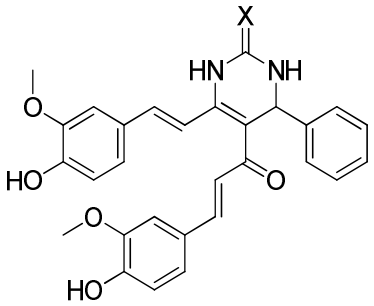
En 2015, l'étude de la cyclocondensation de Biginelli combinant le curcumin, des aldéhydes aromatiques substitués et l'urée/thiourée dans l'éthanol et l'acide sulfurique concentré a donné naissance à trois produits possédant une activité anticancéreuse modérée[61] (Schéma I.42).

58 (a) J. Kim, C. Parck, T. Ok, W. So, M. Jo, Y. Kim. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012,** *22***,** 2119. (b) J. Kim, T. Ok, C. Parck, W. So, M. Jo, Y. Kim. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012,** *22*, 2522.

59 (a) C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 1043. (b) S. DeBonis ; J.P. Simorre ; I.Crevel ; L. Lebeau ; D.A. Skoufias ; A. Blangy ; C. Ebel ; P. Gans ; R. Cross ; D.D. Henckney, *Biochemistry*. **2003,** *42*, 338.

60 A. Dondoni , A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett*. **2002,** *43***,** 5913.

61 R. Sharma, S.S. Jadav, S. Yasmin, S. Bhatia, H. Khalilullah, M.J. Ahsan. *Med. Chem. Res.* **2015,** *24*, 636.

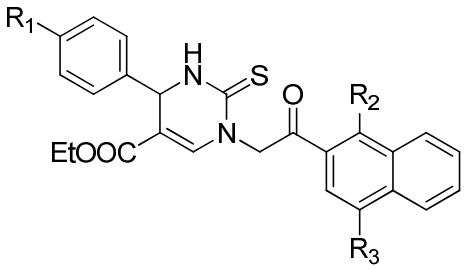


X= S, O

(23)

Schéma I. 42 : Agents à activité anticancéreuse

Dans la même année, la synthèse de l'agent antimicrobien 4-Bromo-2-Acetyl-1-Naphtholdihydropyrimidinone[62] **24** a été développé (Schéma I.43)**.**

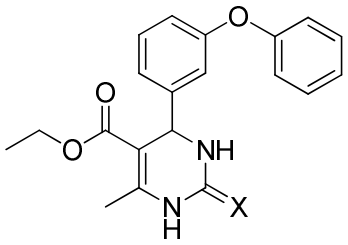


R_1= H, NO_2; R_2= H, OH;
R_3= H, Br, NO_2, NH_2

(24)

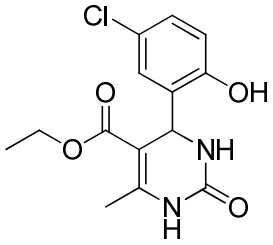
Schéma I. 43 : Agents à activité antimicrobienne

De plus, certains dérivés de DHPMs sont munis d'une activité antiinflammatoire[63] (Schéma I.44).



X= S, O

(25)



(26)

Schéma I. 44 : Exemples de DHPM à activité antiinflammatoire

62 M.C. Dasharath, S.P. Shrikant, D.G. Nandkishor, C. Priti. *Ijppr.Human*, **2015,** *4***,** 239.

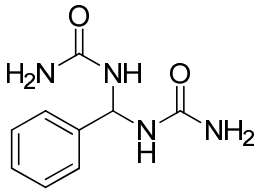
63 (a) O.W. Know, E. Moon, M.A. Chari, T.W. Kim, A.J. Kim, P. *Leep. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, 16, 5199.

En résumé, récemment A. Fatima et coll[64] ont examiné dans une revue récapitulative les majeures propriétés pharmacologiques significatives de bien plus de 100 adduits de Biginelli.

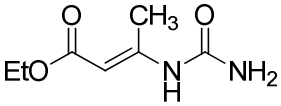
III.5. Mécanismes proposés

Au vu de l'importance qu'a suscité la réaction de Biginelli, il a été plus que primordial d'établir le mécanisme qui la régit. Ainsi, plusieurs chimistes ont tenté d'élucider le mystère qui entourait ce mécanisme. De ce fait, diverses propositions ont été établies au fil du temps. Globalement, une réaction bimoléculaire entre deux des trois réactifs, suivit de l'addition du troisième, permet en théorie d'obtenir le produit attendu dans tous les cas.

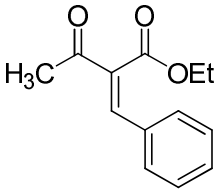
En 1933, K. Folkers et coll[65] ont proposé pour la première fois un mécanisme régissant la synthèse de la DHPM par voie réactionnelle. Trois intermédiaires **27**, **28** et **29** (Schéma I.45) issus respectivement des réactions bimoléculaires de l'urée et du benzaldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée, de l'acétoacétate d'éthyle et du benzaldéhyde. Cependant, le produit de Biginelli (DHPM) n'a été obtenu que par condensation de l'intermédiaire iminium **27** avec l'acétoacetate d'éthyle. En effet, l'intermédiaire **28** s'hydrolyse dans les conditions opératoires et le **29** ne peut réagir avec l'urée.



(27)



(28)



(29)

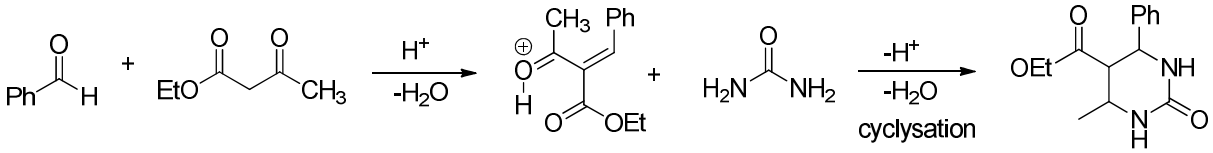
Schéma I. 45 : Intermédiaires réactionnels

Par la suite, en 1973, F.S. Sweet et J.D. Fissekis[66] ont supposé que la réaction ait lieu par l'intermédiaire d'un ion carbénium **30** produit par la voie de Knoevenagel. Ce dernier réagit avec l'urée, suivi d'une cyclocondensation intramoléculaire conduisant au produit Biginelli (Schéma I.46).

64 A. Fatima, B Terra, B. S.; Neto, L. S.; Braga, T. C. In Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles; Brahmachari, G., Ed.; Elsevier Inc: Netherlands, **2015**; pp317–337. Ch. 12.

65 K. Folkers, T.B. Johnson. *J. Am. Chem. Soc.* **1933,** *55***,** 3784.

66 F.S. Sweet, J.D. Fissekis. *J. Am. Chem. Soc.* **1973,** 95**,** 8741.



(30)

Schéma I. 46 : Mécanisme réactionnel de Sweet et Fissekis

En 1997, O. Kappe[67] emploi la spectroscopie RMN $^{1}H/^{13}C$ pour prouver que la première étape correspond à la formation d'un N-acyliminium **32** à partir de l'aldéhyde et de l'urée. Ce mécanisme commence par une simple addition nucléophile de l'urée sur le benzaldéhyde pour former le N-(1-hydroxybenzyl) urée **31**. Ensuite, une réaction entre l'ion iminium et l'acétoacétate d'éthyl conduit à un composé linéaire **33**, qui, après cyclisation et déshydratation conduit à la DHPM désirée **34** (Schéma I.47).

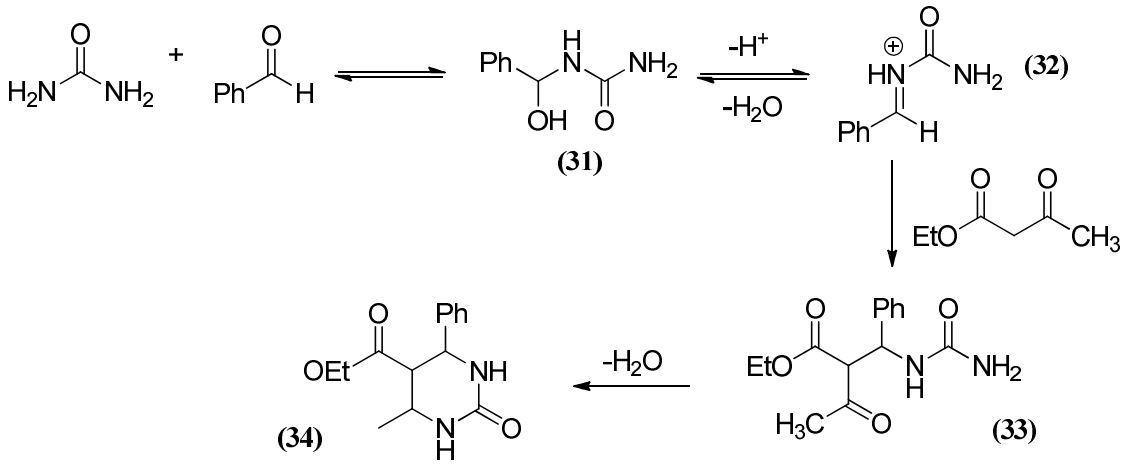


Schéma I. 47 : Séquence réactionnelle proposé par Kappe

En 2012, L.M. Ramos et coll[68] se basant sur des données de la RMN, de l'ESI-MS et de calculs théoriques ont proposé un cycle catalytique en faveur de la voie de l'iminium en présence d'un catalyseur acide de Lewis ($CuCl_2$ supporté sur l'imidazolium) (Schéma I.48)

67 C.O. Kappe. *J. Org. Chem.* **1997,** *62***,** 7201.

68 L.M. Ramos, A.Y.P.L. Tobio, M.R. Santos, H.C.B. Oliveira, A.F. Gomes, F.C. Gozzo, A.L. Oliveira, B.A.D. *Neto. J. Org. Chem.* **2012,** 77**,** 10184.

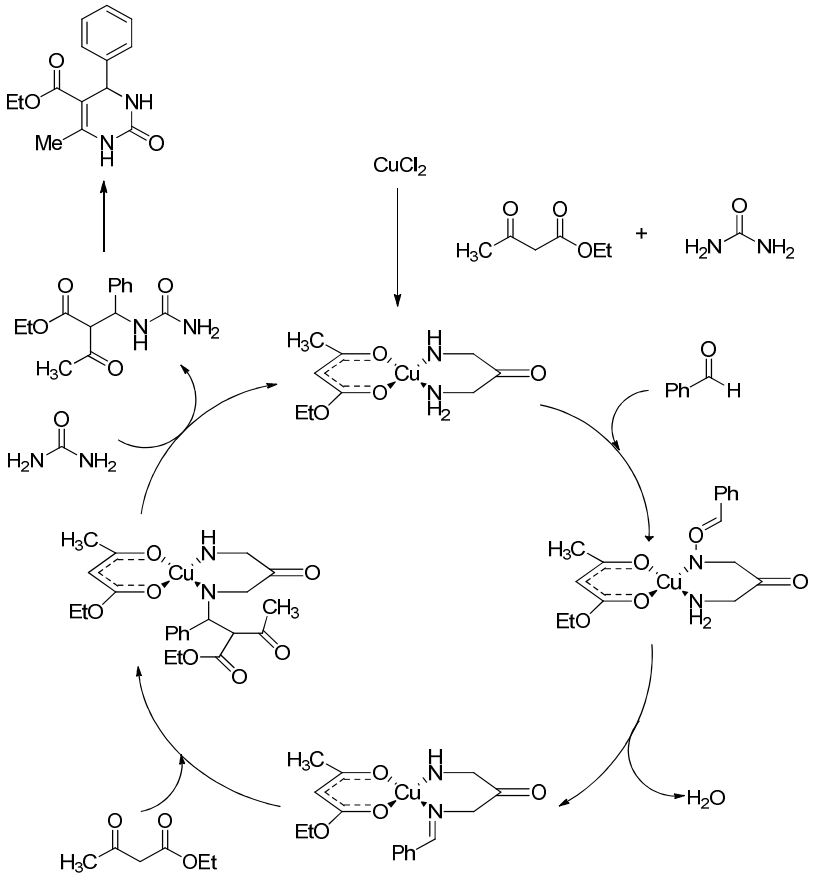


Schéma I. 48 : Cycle catalytique du $CuCl_2$

En 2015, M. Puripat et coll.[69] ont étudié de manière approfondie le mécanisme de la réaction de Biginelli par les calculs DFT. Parmi toutes les possibilités, trois voies principales se sont avérées appropriées pour aboutir à la DHPM. Il apparait que sur l'ensemble des trois voies, seule la voie de l'iminium **35** est favorable énergétiquement (Schéma I.49).

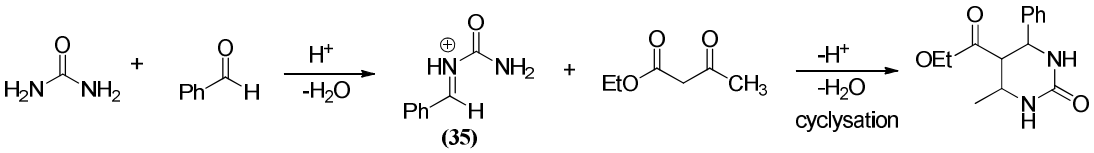


Schéma I. 49 : Séquence réactionnelle proposé par Folkers et soutenue par Puripat et coll

Une récente étude réalisée en 2016 par Saher et coll.[136] se basant sur des calculs théoriques DFT a démontré qu'en présence de l'acide H4SiW12O40 et de solvant polaire protique et aprotique, la première étape du mécanisme débutait par la réaction entre l'urée et

69 M. Puripat, R. Ramozzi, M. Hatanaka, W. Parasuk, V. Parasuk, K. Morokuma. *J. Org. Chem*. **2015,** 80**,** 6959.

l'acétoacétate d'éthyle/méthyle. Ensuite, l'intermédiaire généré réagit avec l'aldéhyde pour donner la DHPM désirée.

Comme la cible principale de ce premier volet de thèse est la conception de nouveaux catalyseurs pour la réaction multicomposants ionique de Biginelli, nous présenterons dans ce qui suit un aperçu général sur la catalyse, un des fondements de la chimie verte, et les méthodes les plus répandues de préparation des catalyseurs hétérogènes.

IV. LA CATALYSE

Considérée comme l'un des piliers fondateurs de la chimie verte, la catalyse a été depuis longtemps un outil de base en synthèse organique qu'elle soit homogène ou hétérogène. Au-delà des propriétés visant à améliorer le rendement des réactions, la sélectivité ou encore le temps de synthèse, la catalyse, est aussi connue pour ses grands avantages dans la prévention de la pollution (systèmes réutilisables, réductions d'énergie et de sous-produits indésirables).

De nos jours, la fabrication de plus de 80 % des produits chimiques dépend de réactions catalytiques.[70] Pour créer de nouveaux produits ou pour utiliser de nouvelles matières premières, les chimistes doivent donc mettre au point de nouveaux catalyseurs. D'autre part, la substitution des catalyseurs solubles, qui sont difficilement extraits du milieu réactionnel, par des catalyseurs insolubles solides qui peuvent être retirés par simple filtration s'impose dès que l'on souhaite passer à l'échelle industrielle. Cela permet de limiter les quantités de catalyseur utilisées et d'éviter des étapes de purification des produits, critères de la chimie verte.[71]

IV.1. Méthodes de préparations de catalyseurs hétérogènes (supportés)

Les propriétés structurales et texturales d'un catalyseur, sa stabilité ainsi que son activité catalytique dans une réaction donnée sont étroitement liés au choix de la méthode de sa préparation. Seront définis et illustrés tout au long de ce qui suit les principales méthodes d'élaboration de systèmes catalytiques supportés.

---

70 Direction Générale des entreprises In Ministère de l'économie des finances et de l'industrie, technologies clés 2010; Éditions de l'Industrie, **2010**; p. 125.

71 P. Anastas, N. Eghbali. *Chem. Soc. rev*. **2010**, *39*, 301.

Différents supports ont été employés dans la littérature tels que : Al_2O_3,[72] SiO_2,[73] MgO,[74] TiO_2,[75] ZrO_2,[76] SBA-15,[77] NTCs[78]…

IV.1.1. Méthode de l'imprégnation

Il s'agit de l'une des méthodes les plus courantes, de par sa facilité de mise en œuvre et son moindre coût. C'est une technique de préparation qui permet d'obtenir des catalyseurs ayant une résistance mécanique importante et une bonne dispersion de la phase active. Il en existe deux types : l'imprégnation à sec et l'imprégnation humide (en excès de solvant).[79]

- Lors d'une imprégnation à sec, le support est mis en contact avec une solution de sel métallique, le solvant est par la suite évaporé. Le dépôt de produit prend place principalement dans l'étape de séchage, qui suit l'étape d'imprégnation. Afin d'obtenir une dispersion maximale, une imprégnation suffisamment longue est nécessaire pour permettre un dépôt uniforme du métal jusqu'au plus profond des pores.
- Quant à l'imprégnation en excès, elle consiste à immerger le support dans un volume de solution, souvent, largement supérieur au volume poreux en maintenant le système sous agitation pour améliorer les échanges entre la solution et le support. Un équilibre est finalement atteint après diffusion des différentes espèces dans les pores du support.

IV.1.2. Méthode d'échange ionique

Il s'agit d'une méthode basée sur des interactions entre le précurseur métallique et le support. Par un jeu d'équilibre entre les espèces en solution, la dispersion et la distribution des espèces actives sont plus facilement maîtrisées.[80]

Comparée à la méthode d'imprégnation simple, cette technique permet une meilleure interaction entre le métal et le support, conduisant généralement à une meilleure dispersion du métal. Cependant, compte tenu des capacités d'échange limitées des supports, les catalyseurs préparés par échange ionique contiennent de plus faibles teneurs en métal.[81]

---

72 Y. Zhiwei, Z. Xiaohong, P. Feng, Y. Hao, W. Hongjuan, Y. Jian. *Inter. J. Hydro. Energy.* **2011**, *36*, 1955
73 B.F. Mirjalili, A. Bamoniri, M.A. Mirhoseini. *Scientia Iranica C.* **2013**, *20*, 587
74 L. Xu, H. Song, L. Chou. *Appl. Catal. B.* **2011**, *108*, 177.
75 R. Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. Aliyan, M. Moghadam. *App. Catal. A: Gen*. **2006,** *309*, 44
76 D. I. Enache, M. Roy-Auberger, R. Revel. *App. Catal. A: Gen.* **2004**, *268*, 51
77 P.Y. Hoo, A.Z. Abdullah. *Chem. Eng. J.* **2014**, *250*, 274
78 Z. Zarnegar, J. Safari. *Int. J. Biol. Macromol*. **2015**, *75*, 21.
79 Benoît Tapin. Thése de doctorat. Université de Poitier. **2012**.
80 G.C. Bye, M. Mac Evoy, M.AM Matati. *J. Chem. Tech. Biotechnol*. **1982**, *32*, 888
81 Benoît Tapin. Thése de doctorat. Université de Poitier. **2012**.

IV.1.3. Méthode sol-gel

La méthode sol-gel présente plusieurs avantages. Outre sa grande reproductibilité, elle permet de synthétiser des matériaux et d'en contrôler la composition. L'introduction des sels précurseurs s'effectuant en une seule étape et à température ambiante. Cette technique présente également une facilité de mise en œuvre indéniable. Le principe de celle-ci réside dans la préparation d'un gel à partir de la polymérisation des précurseurs moléculaires en solution à l'aide d'un agent chélatant. Les plus couramment utilisés des agents complexant sont les phosphates ou bien les acides carboxyliques à l'exemple de l'acide citrique.[82]

IV.1.4. Méthode de la microémulsion

Il s'agit d'une technique très performante dans la préparation de particules métalliques très fines d'une grandeur nanométrique (5nm < diamètre de la particule < 50nm).[83] Le principe de cette méthode est de transformer le sel métallique en précipité inorganique à l'aide d'un surfactant. La préparation par microemulsion peut se faire par deux méthodes différentes :

- Mélange de deux microemulsions, l'une contenant le précurseur métallique et l'autre l'agent précipitant (microemulsion inverse)
- L'ajout direct de l'agent précipitant à la microemulsion contenant le précurseur métallique (microemulsion directe).

IV.1.5. Méthode de co-précipitation

Par cette méthode, la solution du sel métallique est mise en contact avec le support, et est ensuite précipitée par ajout d'une base (KOH).[84]

Il est important de noter qu'une dernière étape est plus qu'indispensable pour toutes ces méthodes de préparation. En effet, il s'agit de la calcination qui comprend le séchage et l'oxydation du catalyseur. Ceci permet de libérer les pores du support et également d'éliminer les impuretés.

---

82 Cécile Lalanne. Thése de doctorat. Ecole doctorale des sciences chimiques, Bordeaux, **2005.**

83 I. Capek. *Advances in colloid and interface science*. **2004**, *110*, 49.

84 P.K. Gallaher, D.W. Johnson. *Termochin Acta*. **1972,** *4*, 283 (b) Y. Tanaka, T. Takaguchil, R. Kikuchi, K. Igushi. *Appl Catal A*. **2005**, *279*, 59.

IV.2. Influence du support en catalyse hétérogène

Il est à rappeler qu'un catalyseur métallique supporté se compose généralement d'un métal appartenant aux colonnes 8, 9, 10 et 11 de la classification périodique des éléments, déposé sur un support (alumine, silice, charbon,…). Ce type de métal a la particularité de posséder des orbitales d au-dessus et en dessous du niveau de Fermi (le niveau de plus haute énergie occupé par les électrons du système), des niveaux à la fois donneurs et accepteurs d'électrons. De ce fait, les électrons se déplacent librement dans ces orbitales, permettant de créer, soit des liaisons avec des molécules déficitaires en électrons, soit des trous, ce qui permet aux molécules riches en électrons de s'adsorber facilement. Le métal peut donc chimisorber et par conséquent activer des molécules très diverses.

Les propriétés physico-chimiques du support à savoir : la taille des pores[85], la phase cristalline[86], la morphologie[87] et la propriété acido-basique[88] ont une influence directe sur l'activité du catalyseur correspondant.

De nombreux supports inorganiques peuvent être utilisés tels que les zéolithes, les silices, les alumines, les polymères, les hydroxyapatites, la zircone, les carbones, etc. Des matériaux d'une surface élevée (100-1000 m^2/g) et de nature poreuse avec des diamètres de pores moyens allant des zéolites microporeuses à certaines silices macroporeuses.[89] La granulométrie de ces matériaux peut aller de grossière à très fine. Cependant, le choix du support s'avère être pas évident.[90]

L'alumine se distingue des autres supports (TiO_2 et SiO_2) par de plus fortes interactions métal-support.[91] Elle se présente sous une grande variété de formes cristallographiques (η, γ, θ, α).

---

85 (a) H. Xiong, Y. Zhang, S. Wang, J. Li, *Catal. Commun*. **2005,** *6*, 512. (b) Ø. Borg, N. Hammer, S. Eri, O.A. Lindvåg, R. Myrstad, E.A. Blekkan, M. Rønning, E. Rytter, A. Holmen. *Catal. Today.* **2009,** *142***,** 70.

86 (a) S. Rane, Ø. Borg, J. Yang, E. Rytter, A. Holmen. *Appl. Catal. A*. **2010**, *388*, 160. (b) S. Rane, Ø. Borg, E. Rytter, A. Holmen. *Appl. Catal.* A. **2012**, *437*, 10. (c) W. Chaitree, S. Jiemsirilers, O. Mekasuwandumrong, B. Jongsomjit, A. Shotipruk,J. Panpranot, *Catal. Today.* **2011,** *164*, 302.

87 (a) C. Lesaint, W.R. Glomm, Ø. Borg, S. Eri, E. Rytter, G. Øye, *Appl. Catal. A*. **2008**, *351*, 131. (b) C. Liu, J. Li, Y. Zhang, S. Chen, J. Zhu, K. Liew, *J. Mol. Catal. A*. **2012**, *363*, 335. (c) J. Sun, C. Xing, H. Xu, F. Meng, Y. Yoneyama, N. Tsubaki, *J. Mater. Chem. A*. **2013**, *1*, 5670.

88 (a) J. Zhang, J. Chen, J. Ren, Y. Sun, *Appl. Catal. A*. **2003,** *243*, 121. (b) J. Zhang, J. Chen, J. Ren, Y. Li, Y. Sun. *Fuel*. **2003,** *82*, 581.

89 P. Laszlo, Preparative Chemistry using Supported Reagents, Academic Press, London, **1987.**

90 P.T. Tanev, T.J. Pinnavaia, *Science.* **1995**, *267*, 865.

91 G. Jacobs, T.K. Das, Y.Q. Zhang, J.L. Li, G. Racoillet, B.H. Davis, *Appl. Catal. A*. **2002,** *233*, 263.

Après cet aperçu bibliographique, nous nous proposons dans le chapitre suivant d'apporter notre contribution qui s'inscrit dans une démarche visant à améliorer les conditions de synthèse des DHPMs via la réaction multicomposants ionique de Biginelli et ce par la conception de nouveaux catalyseurs compétitifs en terme de propreté, d'activité et de réutilisation suivant les normes dictés par la chimie verte.

Chapitre II

Vers de nouveaux catalyseurs pour la réaction multicomposants de Biginelli

Dans ce deuxième chapitre seront exposées les différentes méthodes de préparation des nouveaux catalyseurs développés lors de cette étude, leurs caractérisations ainsi que les résultats des tests de réactivité.

L'objectif de ce chapitre est le développement de nouveaux systèmes catalytiques acides, pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) via le processus multicomposants ionique de Biginelli dans des conditions respectueuses de l'environnement dite de « *chimie verte* ». Ainsi, afin d'élargir le panel de catalyseurs acides déjà actifs dans la synthèse des DHPMs et en se basant sur les données de la littérature, nous nous proposons de synthétiser deux types de matériaux à base de métaux de transition, des oxydes métalliques, acides de Lewis et des polyoxométallates (POMs), acides de Bronsted et de Lewis.

- Les oxydes synthétisés sont à base de cobalt, fer, nickel ou ruthénium supportés sur alumine (Al_2O_3), préparés par trois méthodes : Sol/Gel (SG), microémulsion (ME) et imprégnation (IMP) pour les solides à base de cobalt et par deux méthodes pour les autres éléments (SG et ME). Les composés sont de formule 10MAl-X (10= pourcentage du métal sur le support, M=le métal (Fe, Co, Ni, ou Ru) et X= la méthode de préparation (SG, ME, IMP).
- Les POMs étudiés sont de structure Keggin de deux natures, un acide et un sel. Les sels sont des phosphomolybdates à base de cobalt, nickel ou fer semblables aux oxydes de la première famille (10MAl-X), de formule $(NH_4)_6HPMo_{11}M^{II}O_{40}$ (M: Co, Ni) et $(NH_4)_6PMo_{11}Fe^{III}(H_2O)O_{39}$, notés $PMo_{11}M$. Quant aux hétéropolyacides étudiés, il s'agirait de l'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$), l'acide phosphovanadomolybdique ($H_4PMo_{11}VO_{40}$), l'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$), l'acide silicomolybdique ($H_4SiMo_{12}O_{40}$) et l'acide silicotungstique ($H_4SiW_{12}O_{40}$). En plus, deux sels de césium ($Cs_{2,5}H_{0,5}PW_{12}O_{40}$ et $Cs_{3,5}H_{0,5}SiW_{12}O_{40}$) ont été testés dans un but de récupération et de réutilisation.

Après l'élaboration des systèmes catalytiques (oxydes et POMs), des caractérisations physico-chimiques ont été réalisés afin de confirmer la fiabilité des différents chemins de synthése utilisés d'une part, et d'examiner les propriétés structurales et texturales des matériaux préparés d'autre part.

L'efficacité catalytique des systèmes élaborés a été évaluée dans la réaction de synthèse des DHPMs via le protocole de Biginelli. Après optimisation des différents paramètres réactionnels (temps, température, masse de catalyseur et rapport des réactifs), les effets de la teneur en métal, de sa nature, de la méthode de préparation de l'oxyde, de la nature du réactif

sur les rendements en DHPMs ont été examinés en présence des oxydes xMAl-X. Des tests de recyclabilité ont été également effectués afin d'optimiser la durée de vie des catalyseurs. Une étude similaire a été menée en présence des POMs.

La fin de la réaction est vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) et l'identification des DHPMs a été accomplie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN ^{1}H et ^{13}C) et spectroscopie Infra Rouge (FT-IR) en plus de la mesure du point de fusion (P_f).

METHODOLOGIES, RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. PREPARATION, CARACTERISATION ET REACTIVITE DES OXYDES 10MAl-X (M=Ni, Fe, Co, Ru ET X=SG, IMP, ME)

I.1. Préparation des oxydes

Les systèmes oxydes préparés sont à base de métaux de transition (Fe, Co, Ni et Ru) déposés sur l'alumine (Al_2O_3). Ils ont été élaborés suivant deux méthodes différentes sol-gel (SG) et microémulsion (ME). De plus, une troisième méthode par imprégnation (IMP) est employée pour le solide à base de cobalt. La quantité de chaque précurseur (métal) est calculée de façon à obtenir une teneur massique de 10% en métal sur Al_2O_3.[92] Les systèmes préparés de formule 10MAl-X (M=Ni, Fe, Co et Ru, X=SG, IMP et ME) sont calcinés à 500°C.

Il est à noter que l'élément métallique ruthénium montre des analogies caractéristiques avec le fer, le cobalt et le nickel malgré sa non appartenance à la triade (Fe, Co, Ni).

I.1.1. Préparation par méthode d'imprégnation

Le xCoAl-IMP (x=% de Co) est préparé par ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse de nitrate de cobalt (V_{eau}= 10ml) sur une masse de support γ-Al_2O_3 (Tableau II.1) suivi d'un séchage à température ambiante. Cette séquence (dépôt et séchage) est répétée plusieurs fois jusqu'à consommation totale de la solution du sel métallique. Le solide obtenu est séché à 110°C durant 48h.

[92] C. Khiar, T. Mazari. L. Bennini, M. Halouane, M.J. Benito Gonzalez, S. Menad, S. Tezkratt, C. Rabia. *Green processing and synthesis.* **2017,** 6**,** 533.

Tableau II. 1 : Masses des précurseurs utilisés dans la préparation des systèmes xCoAl-IMP

Catalyseurs	$Co(NO_3)_3\ 6H_2O^*$ (g)	γ-$Al_2O_3{}^*$ (g)
5CoAl-IMP	0,25	4,75
10CoAl-IMP	0,50	4,50
15CoAl-IMP	0,75	4,25

*Ces données correspondent aux quantités de précurseurs nécessaires pour la préparation de 5g de xCoAl-IMP.

I.1.2. Préparation par méthode sol/gel

Les systèmes 10MAl-SG sont élaborés par ajout de 0,2 mole du complexant, acide citrique ($C_6H_8O_7\ H_2O$), à une solution aqueuse du précurseur métallique (Tableau II.2) et des nitrates d'alumine (0,17 mole). Le mélange est mis sous agitation à 80°C jusqu'à formation du gel (12h). Ce dernier est séché à 110°C durant 48h.

Tableau II. 2 : Masses des précurseurs métalliques utilisés dans la préparation des systèmes 10MAl-SG

Catalyseurs	Précurseur de métal	Masse (g)
10CoAl-SG	$Co\ (NO_3)_2\ 6H_2O$	4,94
10FeAl-SG	$Fe\ (NO_3)_2\ 6H_2O$	7,23
10NiAl-SG	$Ni\ (NO_3)_2\ 6H_2O$	4,95
10RuAl-SG	$Ru\ Cl_3\ 6H_2O$	2,05

Les étapes de préparation des solides 10MAl-SG sont décrites dans le schéma ci-dessous :

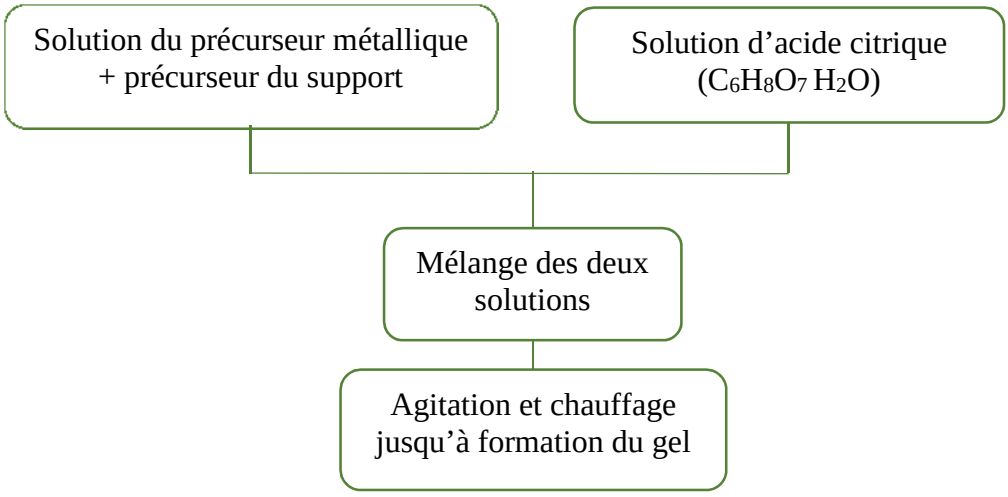


Schéma II. 1 : Organigramme de la méthode sol/gel

I.1.3. Préparation par méthode microemulsion

Les systèmes 10MAl-ME ont été préparés à partir d'un mélange de deux micromulsions ME (I) et ME (II) selon la méthode décrite par Nassos et coll.[93] et Ahmad et coll.[94] (Schéma II.2).

- ME (I) : Elle consiste en un mélange d'une phase aqueuse constituée du précurseur métallique et du précurseur de support $Al_2(NO_3)_3 9H_2O$ (66,13g), d'une phase organique cyclohexane (112,5ml), d'un surfactant bromure de cetyltrimethylammonium (CTAB) (21,65g) et d'un co-surfactant butanol (23,25ml). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une heure.

Il est à souligner que les quantités des précurseurs de sel métallique utilisés sont celles décrites dans le tableau II.1.

- ME (II) : Cette microémulsion diffère de la ME (I) par l'introduction de 80ml d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) (2,05M) comme un agent précipitant à la place de la phase aqueuse.

Ensuite, la ME (II) est ajoutée progressivement à la ME (I). La microemulsion engendrée est laissée sous agitation à température ambiante durant 24h. Le précipité formé est séparé par centrifugation et lavé plusieurs fois avec du méthanol puis séché à 110°C durant 24h.

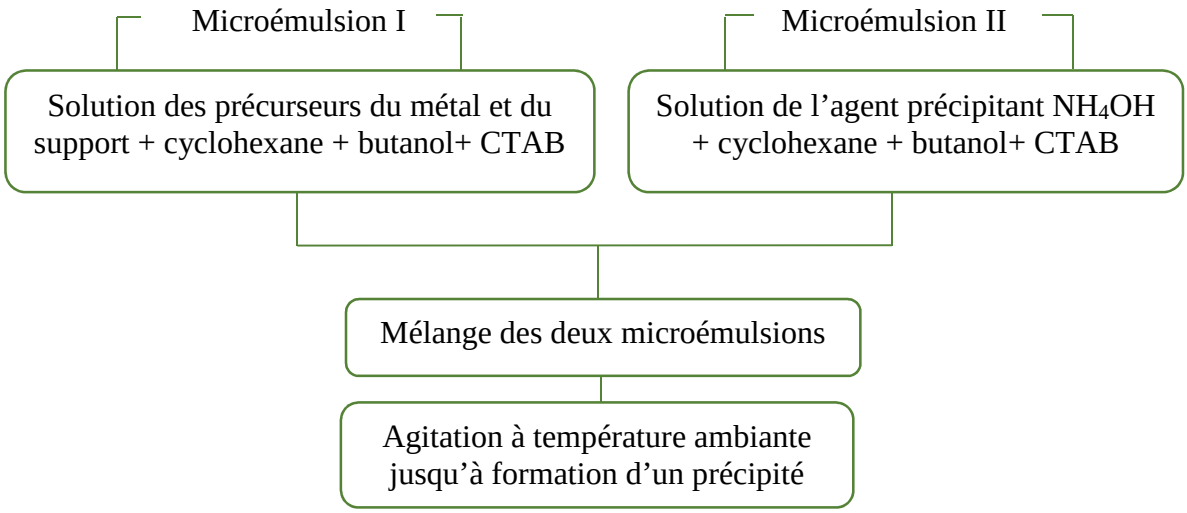


Schéma II. 2 : Organigramme de la méthode microémulsion

93 S. Nassos, E. Elm Svensson, M. Nilsson, M. Boutonnet, S. Jaras. *Appl. Catal. B: Envir.* **2006**, *64*, 96.
94 J. Ahmed, T. Ahmad, K.V. Ramanujachary, S.E. Lofland, A.K. Ganguli. *J. Coll. Interf. Science.* **2008**, *321*, 434.

Il est à noter que les solides obtenus sont broyés puis calcinés à 500°C durant 4h avec un pas de 4°C/min.

I.2. Caractérisation des systèmes xMAl-X

Les propriétés structurales et texturales des systèmes préparés ont été étudiées par plusieurs méthodes d'analyse physico-chimique. Ainsi, l'analyse élémentaire a permis de déterminer la composition chimique exacte des matériaux, la surface spécifique, la porosité ainsi que les autres paramètres de surface sont déterminées par la méthode BET. Les différentes phases cristallines ont été déterminé par DRX et la morphologie des matériaux par les microscopies MEB et MET.

I.2.1. Analyse élémentaire

La composition réelle des catalyseurs préparés est déterminée par l'analyse élémentaire basée sur la fluorescence X considérée comme une technique d'analyse qualitative et quantitative qui permet de déterminer la composition élémentaire d'un échantillon. Le spectromètre à fluorescence utilisé est de type XSRS 3400 SIEMENS.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II.3. Ces derniers sont en bon accord avec les estimations théoriques de départ confirmant ainsi la fiabilité des méthodes de synthèse utilisées. En effet, indépendamment du mode de préparation suivit, le rapport $M_{exp}/M_{théo}$ calculé reste proche de l'unité. Néanmoins, une légère différence est observée dans le cas des systèmes CoAl-ME (0,72) et FeAl-ME (1,18) qui serait probablement due à l'hygroscopicité des sels métalliques de départ.

Tableau II. 3 : Résultats de l'analyse chimique des systèmes 10MAl-X.

Catalyseurs	Composition (%)			Rapport molaire	
	M	Al	O	M	$M_{exp}/M_{théo}$
CoAl-SG	8,1	40	39	0,10 (0,11)	0,90
CoAl-ME	6,4	37	36	0,08 (0,11)	0,72
CoAl-IMP	9,4	43	42	0,11 (0,11)	1,00
FeAl-SG	8,2	35	35	0,11 (0,11)	1,00
FeAl-ME	9,8	36	36	0,13 (0,11)	1,18
NiAl-SG	8,8	38	36	0,11 (0,11)	1,00
NiAl-ME	9,0	37	35	0,12 (0,11)	1,09

( ) Valeur théorique

I.2.2. Mesure des paramètres de surface

La méthode de Brunauer-Emmet-Teller (BET) est utilisée pour déterminer la surface spécifique et les propriétés texturales des matériaux par des mesures d'adsorption et de désorption d'azote et la méthode de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) a servi pour la détermination de la taille des pores. Les isothermes d'adsorption et de désorption ont été obtenues à l'aide d'un appareil de type ASAP 2020 Micrometrics. Avant chaque mesure de physisorption, un dégazage est effectué à 250°C.

Les valeurs des différents paramètres, surface spécifique, volume des pores et micropores, surface des micropores et taille des pores sont données dans le tableau II.4. Ces derniers varient selon la nature du métal déposé sur le support et selon la méthode de préparation utilisée. Ainsi, les solides préparés par la méthode de la microémulsion possèdent des surfaces spécifiques très importantes (118-329 $m^2.g^{-1}$) comparé à ceux préparés par le procédé sol-gel (6-28 $m^2.g^{-1}$). La même variation est observée pour les autres paramètres de surface, le volume des pores 42.10^{-2}-75.10^{-2} $cm^3.g^{-1}$ contre $0,4.10^{-2}$- 2.10^{-2} $cm^3.g^{-1}$, le volume des micropores 6.10^{-3}- 9.10^{-3} $cm^3.g^{-1}$ contre $0,5.10^{-3}$- 4.10^{-3} $cm^3.g^{-1}$, la surface des micropores 21-30 $m^2.g^{-1}$ contre 01-0,4 $m^2.g^{-1}$ et le diamètre des pores 25-61 Å contre 26-43 Å. Ces résultats confirment ceux de la littérature stipulant que la méthode ME favorise l'obtention de plus grandes surfaces spécifiques d'une part.[95] D'autre part, certains travaux ont mis l'accent sur le rôle important que joue l'agent complexant employé dans la méthode sol/gel en provoquant un affinement de la courbe de distribution de la taille des pores ainsi qu'un glissement de cette distribution vers les plus basses tailles de pores.[96]

La variation de la surface spécifique en fonction de la nature de l'élément métallique déposé sur le support pour les matériaux préparés par la méthode ME suit cet ordre : 10CoAl-ME (329 $m^2.g^{-1}$) >10NiAl-ME (327 $m^2.g^{-1}$) >10RuAl-ME (242 $m^2.g^{-1}$) >10FeAl-ME (118 $m^2.g^{-1}$).En revanche, un ordre diffèrent est observé dans le cadre de la préparation par sol/gel :10FeAl-SG (28 $m^2.g^{-1}$) >10CoAl-SG≈10RuAl-SG (11 $m^2.g^{-1}$) >10NiAl-SG (6 $m^2.g^{-1}$). Il est à noter que les faibles paramètres de surface (surface spécifique, volume des pores et des micropores et surface des micropores) obtenus pour le solide 10CoAl-IMP ont été déjà raportés dans la littérature pour des systèmes analogues.[97]

---

95 S. Xu, R. Zhao, X. Wang. *Fuel Process. Technol*. **2004**, *86*, 123.

96 (a) K. Maeda, F. Mizukami, M. Watanabe, N. Arai, S. Niwa, M. Toba, K. Shimizu, *J. Mat. Sc. Let*. **1990**, *9*, 63 (b) Lionel Le Bihan. Thèse de doctorat de l'université des sciences et technologies de Lille. **1997**.

97 C. Liu, J. Hong, Y. Zhang, Y. Zhao, L. Wang, L. Wei, S. Chen, G. Wang, J. Li,. *Fuel*. **2016, *4*,** 6.

Par ailleurs, outre la méthode de synthèse utilisée, le diamètre des pores varie entre 25 et 72Å indiquant la nature mésoporeuse (diamètre des pores compris entre 20-500Å) de l'ensemble des oxydes préparés.

Tableau II. 4 : Paramètres de surface des oxydes 10MAl-X

Catalyseurs	Surface spécifique BET ($m^2.g^{-1}$)	Volume des pores ($cm^3.g^{-1}$)	Volumes des micropores ($cm^3.g^{-1}$)	Surface des micropores ($m^2.g^{-1}$)	Taille des Pores (Å)
10CoAl-SG	11	01 10^{-2}	0,5 10^{-3}	01	43
10CoAl-ME	329	47 10^{-2}	09 10^{-3}	27	58
10CoAl-IMP	51	09 10^{-2}	0,5 10^{-3}	02	72
10FeAl-SG	28	02 10^{-2}	03 10^{-3}	09	29
10FeAl-ME	118	75 10^{-2}	12 10^{-3}	30	25
10NiAl-SG	06	0,4$10^{-2}$	02 10^{-3}	04	26
10NiAl-ME	327	51 10^{-2}	06 10^{-3}	21	61
10RuAl-SG	11	02 10^{-2}	-	-	36
10RuAl-ME	242	42 10^{-2}	-	-	38

Selon la classification de Brunauer-Deming-Deming-Teller (BDDT), il apparait que les isothermes d'adsorption-désorption des solides étudiés sont de type IV, observées pour les systèmes mésoporeux. L'allure des hystérésis indique qu'elles sont de type A associé à la présence de pores de forme cylindrique (figure II.1).

Il est à souligner que la formation de plateaux vers $P/P_0 \approx 1$ est synonyme de la présence de mésopores de taille importante d'une part. D'autre part, leur absence indique l'existence de quelques macropores.[98]

Les isothermes des solides élaborés par microémulsion montrent un début de condensation à $P/P_0 \approx 0,4$ et celles de ceux préparés par sol/gel à $P/P_0 = 0,14\text{-}0,16$ confirmant la différence de la tailles des pores obtenues précédemment (Tableau II.4).

[98] L. Le Bihan, L. Duhamel, C. Mauchausse, E. Payen, J. Grimblot. *J. Sol-Gel Sci. Technol*. **1994**, *2*, 837.

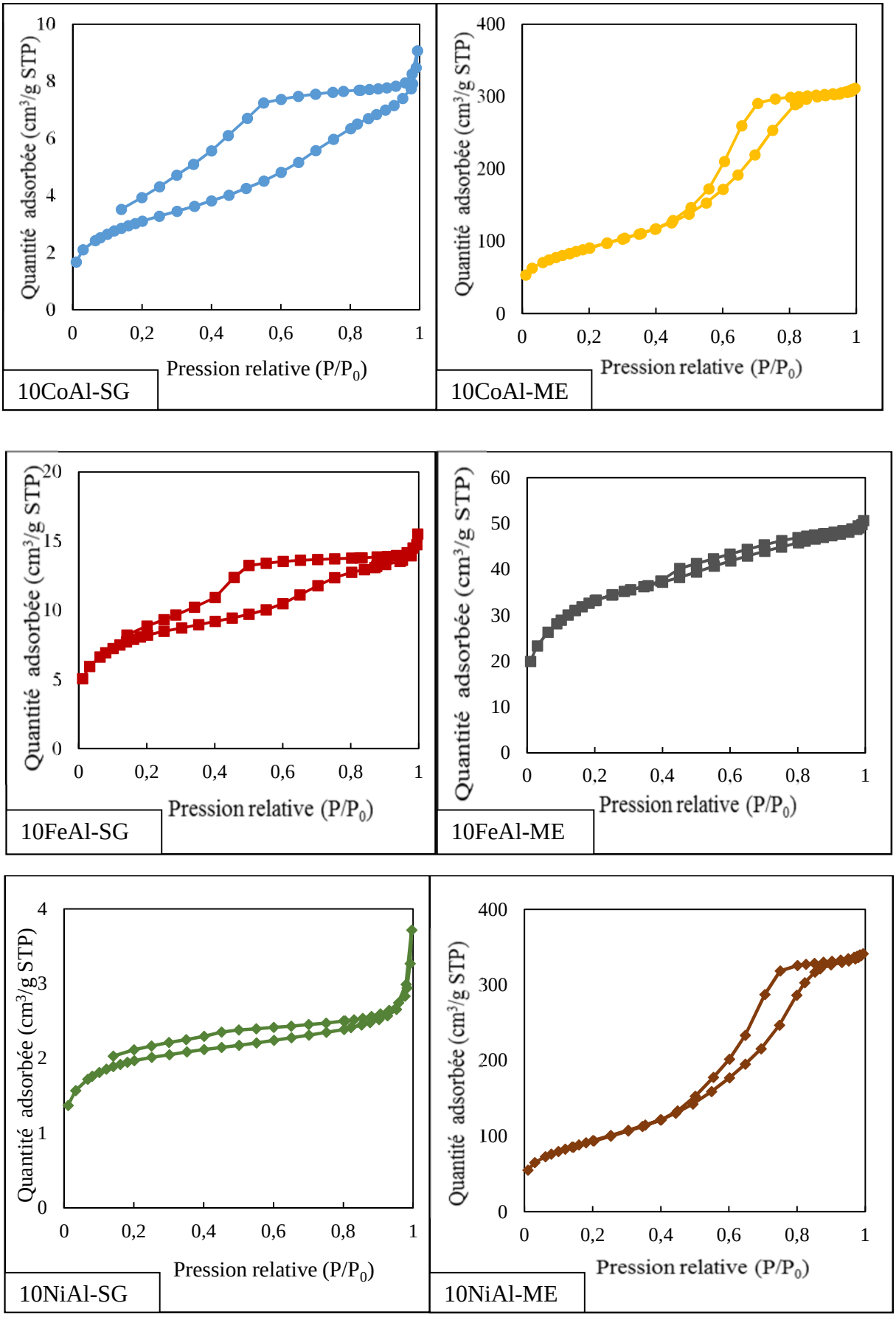


Figure II. 1 : *Isothermes d'adsorption-désorption des systèmes 10MAl-X*

Les courbes t-plot ont été également tracées pour les systèmes préparés. Les résultats obtenus confortent l'analyse qualitative des isothermes d'adsorption. Ci-dessous, un exemple de l'allure de la distribution BJH de la taille des pores du système 10CoAl-X (Figure II.2).

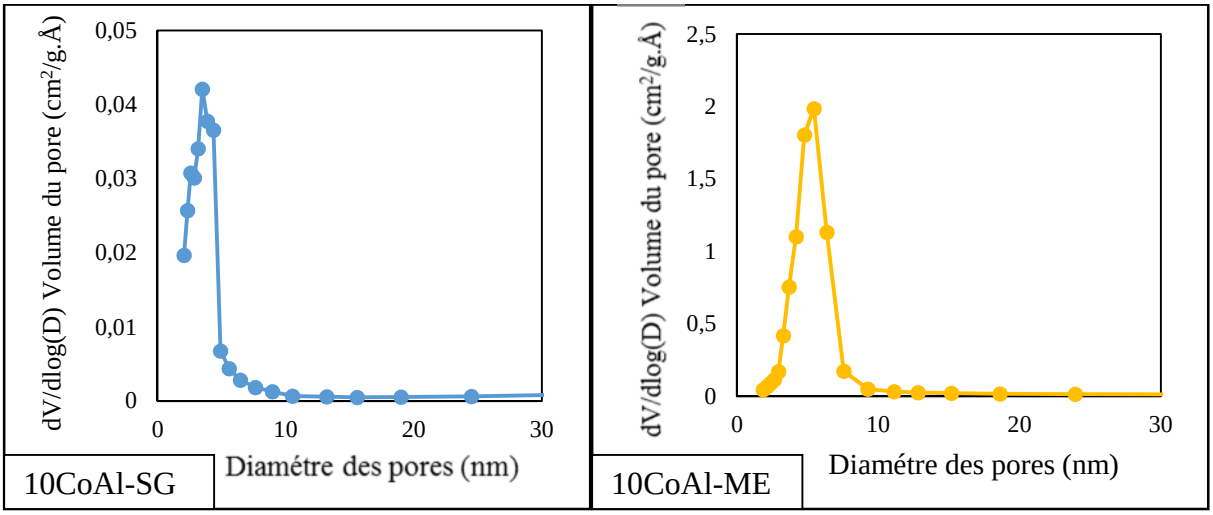


Figure II. 2 : Distribution de la taille des pores par BJH

En annexe sont reportés les courbes t-plot des systèmes 10MAl-X

I.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique d'analyse qui permet l'identification des différentes phases cristallines constituant un matériau donné. Le diffractomètre utilisé est de type SIEMENS D5000, utilisant une radiation de Cu-Kα (Kα=1,54Å) avec un scan de 2θ allant de 0 à 120°. Les différentes phases cristallines ont été identifiées à l'aide du logiciel Highscore Plus.

Les profils DRX des systèmes 10MAl-X préparés sont représentés dans les figures II. 3, II.4, II.5 et II. 6.

Les diffractogrammes des 10CoAl-ME et 10CoAl-IMP sont quasi similaires (Figure II. 3.A). Ils présentent les mêmes raies caractéristiques de l'oxyde d'alumine Al_2O_3 cristallisé dans un système rhomboédrique (2θ= 36, 56, 65 et 67°). En plus, une autre phase cristalline est observée à 2θ= 19, 31, 37, 45, 55, 59, 66 et 77° correspondant à l'oxyde de cobalt (Co_3O_4).[99] En revanche, le diffractogramme du 10CoAl-SG (Figure II.3.B) présente une faible cristallinité

[99] (a) I. Zacharaki, C.G. Kontoyannis, S. Boghosian, A. Lycourghiotis, C. Kordulis. *Catal. Today*. **2009,** *143*, 38. (b) W. Li, J. Li, J. Guo. *J. Eur. Ceram. Soc*. **2003,** *23*, 2289.

probablement liée à la température de calcination[100,101] relativement basse (500°C). Néanmoins, le diffractogramme révèle la présence de quelques raies correspondantes au support Al_2O_3 cristallisés à 2θ= 31, 37, 46, 59, 66, 74, 77, 82° et 2θ= 31, 37, 51, 56, 59, 66° respectivement. Il est à signaler qu'une cristallisation complète n'est pas atteinte à cette température.

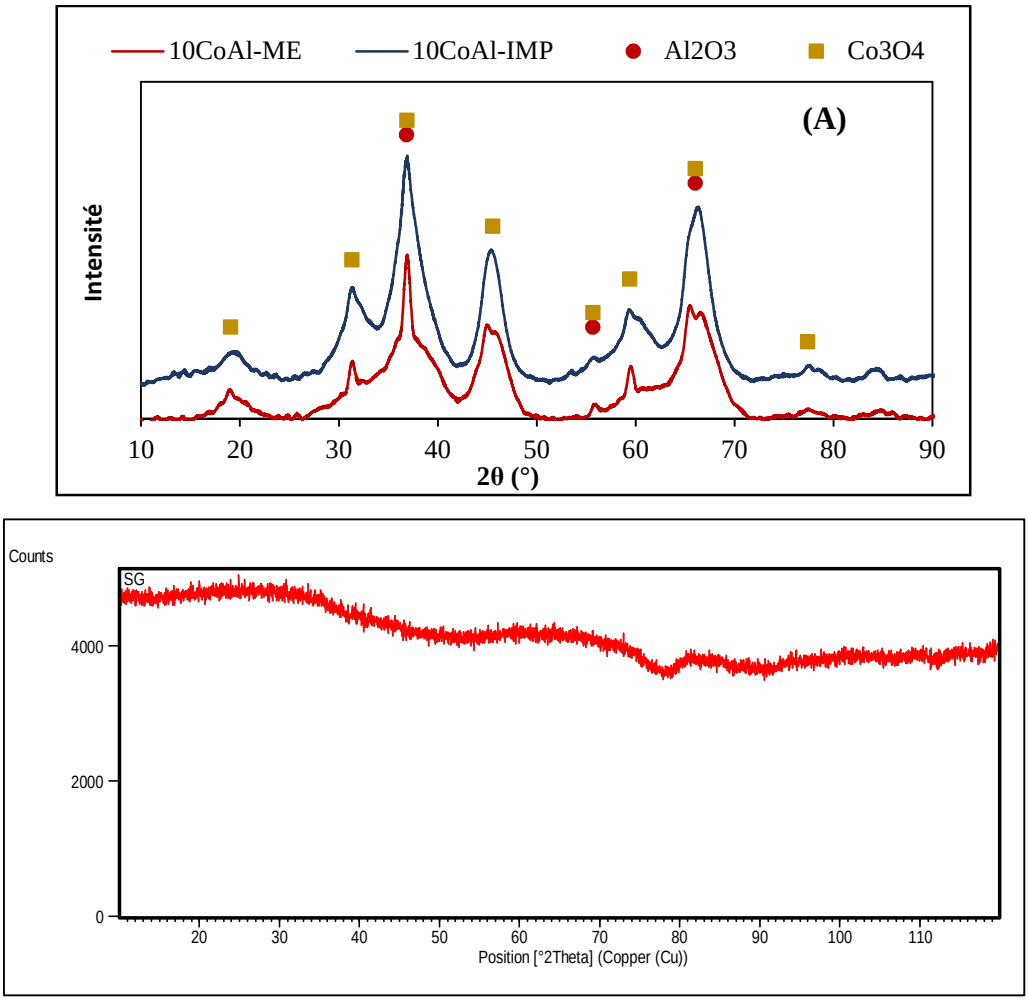


Figure II. 3 : Diffractogrammes RX des solides (A) 10CoAl-ME et 10CoAl-IMP, (B) 10CoAl-SG

Pour les systèmes oxydes à base de fer 10FeAl-X, leurs diffractogrammes (Figure II.4) montrent qu'ils sont de faible cristallinité. Ils indiquent la présence de la phase oxyde Al_2O_3 à 2θ= 37, 41, 59, 66, 77, 80, 86°.

100 X. Duan, M. Pan, F. Yu, D. Yuan. *J. All. Comp.* **2011,** *509*, 1079.
101 M. Jafari, S.A. Hassanzadeh-Tabrizi. *Powder Technol.* **2014,** *266*, 236.

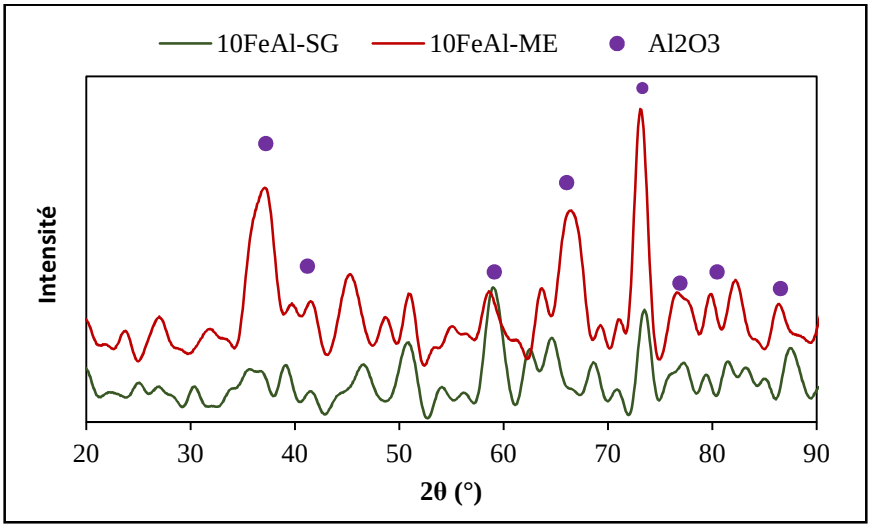


Figure II. 4 : Diffractogrammes RX des solides 10FeAl-SG et 10FeAl-ME

Les systèmes à base de nickel (Figure II.5 A et B) exhibent des raies caractéristiques de $NiAl_2O_4$ cristallisés dans un système cubique à 2θ= 19, 31, 37, 45, 60, 66, 76 et 84° (00-001-1299). Ceci est en accord avec les travaux de Damyanova et coll.[102] stipulant qu'une phase spinelle est souvent observée dans le cas du catalyseur nickel supporté sur l'alumine.

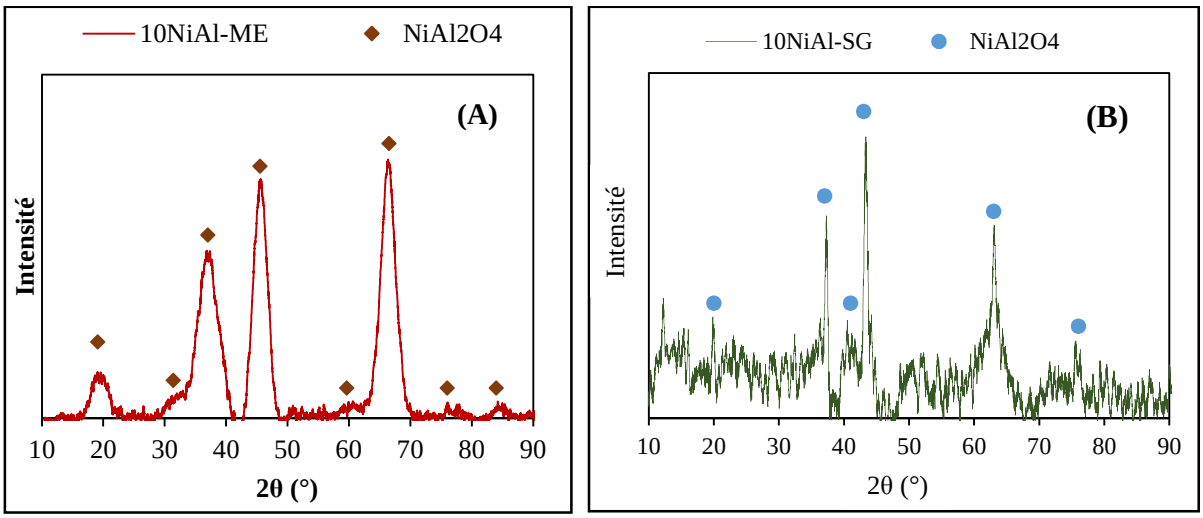


Figure II. 5 : Diffractogrammes RX des solides 10NiAl-ME (A) et 10NiAl-SG (B)

Enfin, les diffractogrammes des solides 10RuAl-SG et 10RuAl-ME (Figure II.6) présentent une seule phase cristalline correspondant à l'oxyde de ruthénium(RuO_2) cristallisée dans un système tétragonal à 2θ= 28, 35, 40, 46, 54, 58, 67, 74, 83° (00-040-1290).

102 S. Damyanova, B. Pawelec, K. Arishtirova, J. Fierro. *Int. J. Hydrogen Energy*. **2012,** *37*, 15966.

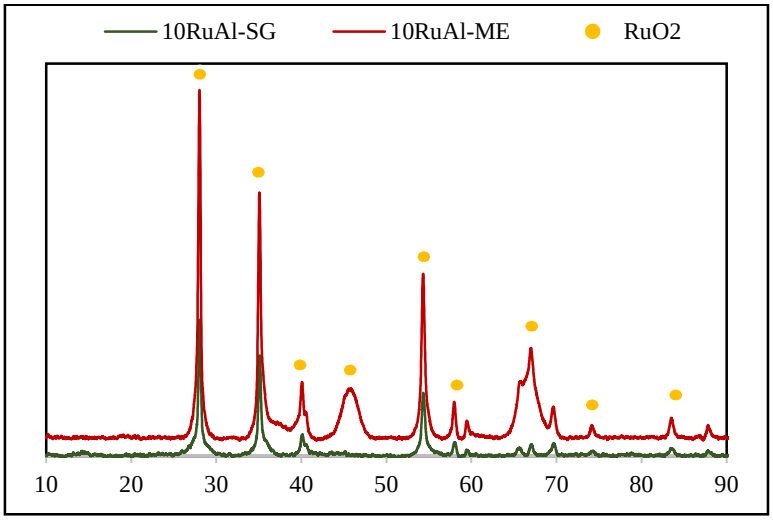
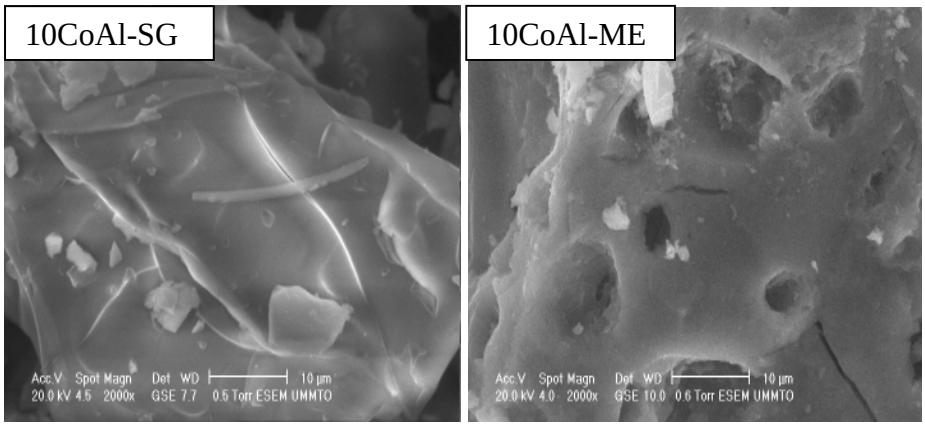


Figure II. 6 : Diffractogrammes RX des solides 10 RuAl-SG et 10RuAl-ME

I.2.4. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB) permet l'obtention d'informations relatives à la morphologie d'un matériau. Les clichés MEB ont été réalisés à l'aide d'un microscope de type Philips XL30 ESEM.

Les clichés MEB des systèmes 10MAl-X (Figure II.7) montrent une différence très apparente selon la nature du métal de transition et la méthode de préparation (ME, SG et IMP). Ainsi, avec la méthode SG, les matériaux préparés sont de texture lamellaire avec des surfaces lisses présentant des fissurations. Ceux préparés par microémulsion, présentent plutôt une texture poreuse. Des gros pores sont observés en présence des oxydes à base de Co et Fe, tandis que la porosité des solides à base de Ni et Ru est très fine. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par les méthodes BET et BJH en rapport avec les surfaces spécifiques et la porosité des solides préparés.



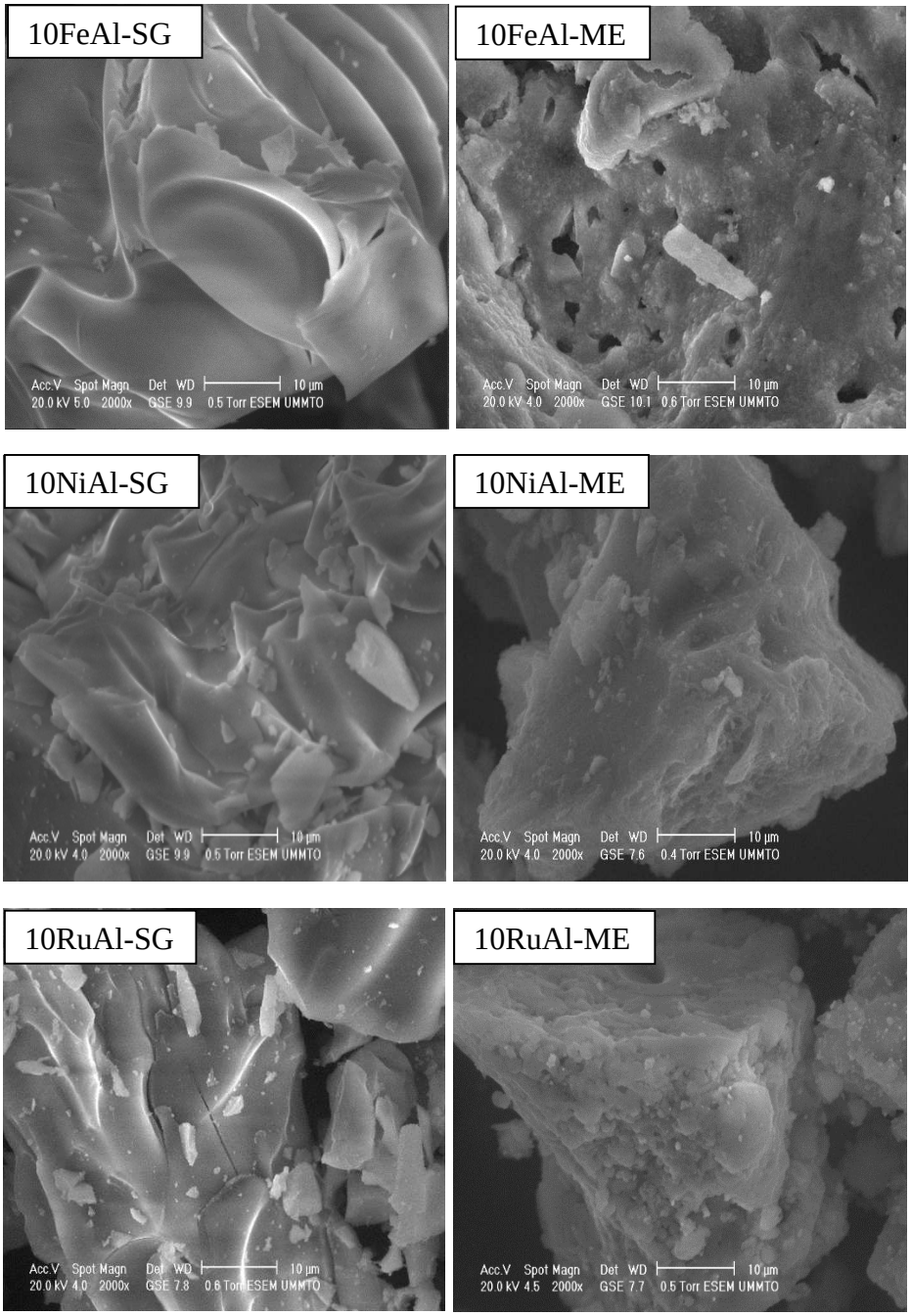


Figure II. 7 : Clichés MEB des systemes 10MAl-X

Les clichés MEB de l'oxyde de cobalt préparé par la méthode d'imprégnation 10CoAl-IMP (Figure II.8) montre une morphologie homogéne sous forme de superposition de couches donnant l'aspect d'agregats (petits choux-fleurs dispersés) confirmant une fois de plus que la texture d'un matériau donné est étroitement liée à son mode d'élaboration.

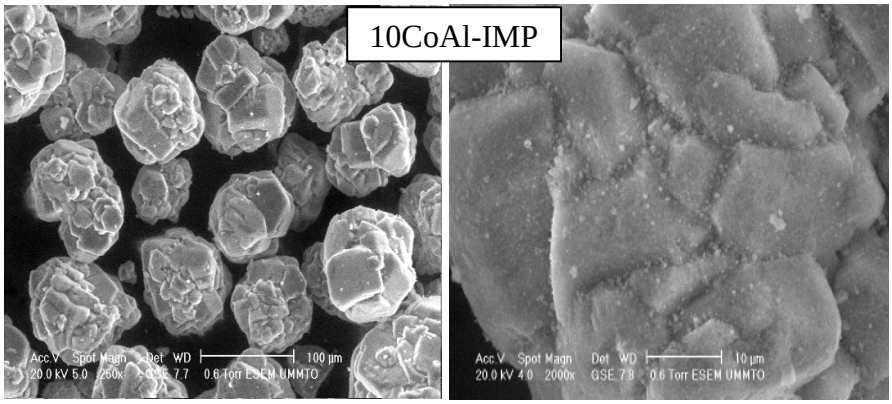


Figure II. 8 : Clichés MEB du systéme 10CoAl-IMP

I.2.5. Microscope électronique à transmission (MET)

La Microscopie électronique à transmission (MET) est une technique d'analyse texturale très pointue. Elle permet l'enregistrement de cartographies MET d'un solide à l'échelle nanométrique. Les images MET ont été obtenus à l'aide d'un microscope de type CM10.

Sur l'ensemble des analyses MET effectuées, seuls les clichés représentatifs ont été pris en considération. Outre, la nature du champ (clair ou sombre), les micrographies enregistrées pour le système 10CoAl-ME révèlent la présence de particules métalliques sphériques de distribution uniforme sur le support (Figure II.9).

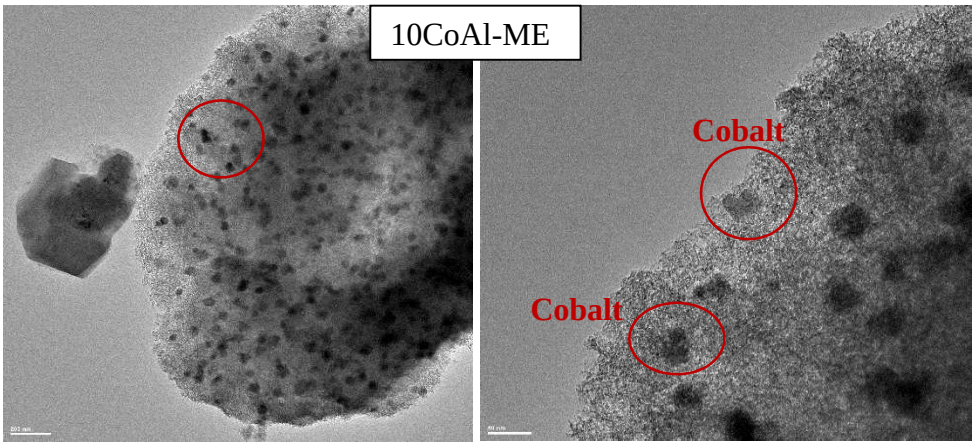


Figure II. 9 : Micrographies MET du 10CoAl-ME

D'après les clichés MET enregistrés sur le solide 10FeAl-ME (figure II.10), il serait impossible de déterminer la composition des phases et la structure de ces particules par EDS et FFT respectivement, en raison de de leurs petites tailles (<5 nm).[103]

[103] K. Kouachi, G. Lafayeb, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 210.

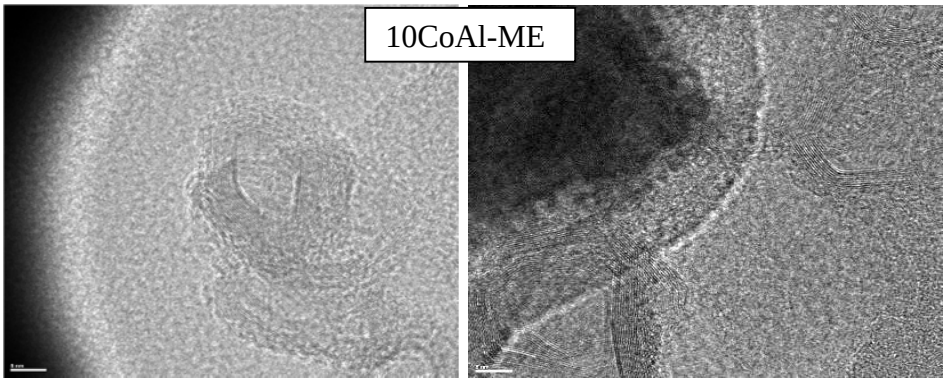


Figure II. 10 : Micrographies MET du 10FeAl-ME

I.3. Activité catalytique des systèmes oxydes xMAl-X dans la réaction de Biginelli

Les oxydes des métaux sont reportés pour être des candidats prometteurs pour les réactions de synthèse organique. En effet, en plus d'être non toxique et non hygroscopique, ils sont dotés d'une grande stabilité dans les milieux réactionnels et de remarquables propriétés acido-basique.[104,105]

L'activité catalytique des oxydes préparés, acides de Lewis, a été examinée dans la réaction de synthèse de la 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (DHPM) **39** à partir du benzaldéhyde **36**, d'acétoacetate d'éthyle **37** et de l'urée **38** via la réaction de Biginelli dans des conditions douces en absence solvant (schéma II.3). Il est à souligner que ce type de matériaux a déjà été utilisé dans de nombreuses réactions à savoir la réaction de Fischer Tropsch (FT)[106] ou encore dans les réactions de reformage de méthane.[107]

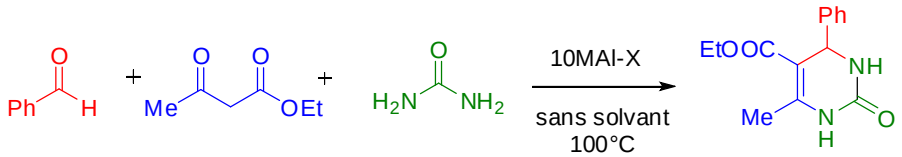


Schéma II. 3 : Réaction de Biginelli en présence des oxydes xMAl-X

I.3.1. Mode opératoire

Dans un ballon de 25ml relié à un réfrigérant à air ont été mélangés le benzaldéhyde (2mmol), l'acetoacetate d'éthyle (2mmol), l'urée (3mmol) et 0,2 g du catalyseur xMAl-X, le

104 F. Tamaddon, S. Moradi. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *370*, 117.
105 E. Comini, *Anal. Chim. Acta*. **2006**, *568*, 28.
106 S. Storsæter, B. Tøtdal, J.C. Walmsley, B. Steinar Tanem, A. Holmen. *J. Catal.* **2005**, *236*, 139.
107 D. San Jose-Alonso, M.J. Illan-Gomez, M.C. Roman-Martınez. *Inter. J. Hydro. Energy*. **2013**, *38*, 2230.

tout est mis sous agitation à 100°C durant 1h (schéma II.3). Le suivit de la réaction est effectué à l'aide de la chromatographie sur couche mince (CCM). Le solide obtenu est lavé avec de l'éthanol chaud puis filtré à chaud pour récupérer le catalyseur. Le produit de Biginelli (DHPM) **4** est purifié et recristallisé à froid.

I.3.2. Optimisation des paramètres réactionnels

Dans le but d'optimiser les paramètres de la réaction de synthèse des DHPM via le protocole de Biginelli, plusieurs tests ont été réalisés sous des conditions variables en présence des systèmes à base de cobalt xCoAl-X. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau II. 5.

Tableau II. 5 : *Optimisation des paramètres réactionnels*

Entrée	Catalyseur	masse (g)	Temps (h)	Rendements[a] (%)
1	5CoAl-IMP	0,2	1	50
2	10CoAl-IMP	0,2	1	56
3	15CoAl-IMP	0,2	1	57
4	**10CoAl-SG**	**0,2**	**1**	**71**, 48[b]
5	10CoAl-ME	0,2	1	62
6	10CoAl-SG	0,2	45min	63
7	10CoAl-SG	0,2	75min	67
8	10CoAl-SG	0,2	90min	66
9	10CoAl-SG	0,1	1	65
10	10CoAl-SG	0,05	1	63
11	$Co(NO_3)_2\ 6H_2O$	0,2	1	85
12	$Fe(NO_3)_3\ 9H_2O$	0,2	1	94
13	$Ni(NO_3)_2\ 6H_2O$	0,2	1	84
14	$RuCl_3\ 9H_2O$	0,2	1	72
15	$Al\ (NO_3)_3\ 9H_2O$	0,2	1	89
16	γAl_2O_3	0,2	1	40

[a] (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (2/2/3) ; T=100°C ; Temps= 1h ; sans solvant.
[b] (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (1/1/1,5) ; T=100°C ; Temps= 1h ; sans solvant.

Dans un premier temps, les tests catalytiques préliminaires ont été effectués en présence des différents précurseurs (métal et support). Les résultats (entrées 11-16) indiquent que la réaction de Biginelli prend place en phase homogène dans nos conditions opératoires avec de bons rendements (40-94%).

En absence de solvant et à une température de 100°C, les conditions opératoires optimales sont les suivantes :

- Une teneur en métal sur le support : x=10% ;
- Deux méthodes de préparation : X=Sol/gel et Microémulsion.
- Un rapport des réactifs : benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée = 2/2/3 ;
- Une masse de catalyseur : m_{cat}=0,2g ;
- Un temps de réaction : t=60min.

I.3.3. Résultats et discussion

En présence des catalyseurs préparés 10MAl-X, les rendements en DHPM obtenus sous les conditions opératoires optimisées précédemment sont regroupés dans le tableau II.6 ci-dessous.

Tableau II. 6: Rendements en DHPM obtenus via la réaction de Biginelli en présence des différents matériaux préparés (10MAl-X).

Entrée	Catalyseur	Rendements[a] (%)
1	10CoAl-ME	62
2	10CoAl-IMP	56
3	**10CoAl-SG**	**71**
4	10FeAl-SG	67
5	10FeAl-ME	64
6	10NiAl-SG	46
7	10NiAl-ME	39
8	10RuAl-SG	38
9	10RuAl-ME	35
10	-	8[b]

[a]Conditions : (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (2/2/3) ; T=100°C ; Temps= 1h ; sans solvant.
[b]Rendement après 24h.

Il ressort de ce tableau les principaux points suivants :

- Un rendement très faible en DHPM est obtenu en absence de catalyseur, il n'est que de 8%.
- L'ensemble des systèmes préparés sont actifs dans la synthèse de la DHPM via le protocole de Biginelli avec des rendements variant de 35-71%.
- Indépendamment de la nature du métal de transition (Co, Ni, Fe ou Ru), les systèmes préparés par la méthode sol-gel conduisent aux rendements en DHPM les plus élevés, ils varient entre 38 et 71% contre 35 et 64% pour la méthode microémulsion.
- Les solides à base de ruthénium sont les moins actifs dans cette réaction avec des rendements de 35 et 38% en présence du 10RuAl-ME et 10RuAl-SG respectivement. Alors que les matériaux à base de cobalt se sont avérés les plus performants dans cette réaction avec des rendements supérieurs à 55% et ce, quel que soit la méthode de préparation utilisée.
- Le système catalytique 10CoAl-SG s'est révélé le plus performant avec 71% de rendement en DHPM.
- Les solides à base de fer ont un comportement très proche de ceux à base de cobalt avec des rendements de 67 contre 71% en DHPM respectivement. Quant aux systèmes à base de nickel, leur comportement est plus proche de ceux à base de ruthénium avec des rendements de 38 contre 46% en produit de Biginelli respectivement.

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de corrélation, entre les paramètres texturaux de surface (BET, BJH) et de morphologie (MEB, MET, BET), et l'activité catalytique des systèmes oxydes étudiés dans cette réaction. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par K. Kouachi et coll.[108] dans l'étude des systèmes à base de molybdène supporté sur l'alumine (%wMo/Al_2O_3).

Les bonnes performances des catalyseurs préparés par méthode sol-gel peuvent être liées à une bonne dispersion des espèces actives sur la surface du support. En effet, il a été signalé que la nature des réactifs, les conditions opératoires (pH…) et la méthode de préparation utilisée peuvent influencer la distribution, la taille et la nature des espèces actives.[109] Ainsi, l'acide

[108] K. Kouachi, G. Lafayeb, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 210.
[109] K. Shimura, T. Miyazawa, T. Hanaoka, S. Hirata. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014,** *394,* 22.

citrique utilisé dans le cas de la méthode SG serait à l'origine de cette bonne activité catalytique.[110, 111]

Concernant la baisse d'activité observée en passant du système 10CoAl-SG (71%) au système 10CoAl-IMP (56%), elle serait due aux fortes interactions entres les particules de Co et le support Al_2O_3 qui réduisent le nombre de sites actifs de Co d'une part. D'autre part, il est très difficile d'obtenir une distribution homogène des particules de Co sur le support par la méthode d'imprégnation conventionnelle.[112]

Une étude comparative entre les résultats catalytiques obtenus lors de cette étude avec ceux de la littérature employant également des acides de Lewis dans le protocole ionique de Biginelli a été effectuée (Tableau II.7).

Tableau II. 7 : Etude comparative entre les résultats de la littérature et 10CoAl-SG

Catalyseur	Temps (min)	Température (°C)	solvant	Rendement (%)	Référence
$SnCl_2/SiO_2$	40	reflux	EtOH	94	[113]
Fe_3O_4/SBA-15	360	90	EtOH	85	[114]
TiO_2-CNTs	20	100	EtOH	97	[115]
ZnO/SBA-15	180	65	EtOH	96	[116]
10CoAl-SG	**60**	**100**	**-**	**71**	ce travail

Bien que le rendement en DHPM obtenu dans ce travail soit inférieur à ceux de la littérature (71% contre 85-97%), les conditions opératoires employées restent plus douces et plus proches de celles des synthèses vertes.

I.3.4. Cycle de réutilisation

Des cycles de réutilisation en présence des catalyseurs 10CoAl-SG, 10CoAl-ME et 10FeAl-SG ont été effectués dans les conditions opératoires optimales déterminées précédemment. Les échantillons utilisés ont été récupérés par filtration, lavés, séchés à 100°C durant 24heures puis réutilisés.

110 J.W. Bae, Y.J. Lee, J.Y. Park, K.W.Jun. *Energy Fuels*. **2008,** *22***,** 2885.
111 S.L. Soled, E. Iglesia, R.A. Fiato, J.E. Baumgartner, H. Vroman, S. Miseo. *Top. Catal.* **2003,** *26***,** 101.
112 C. Liu, J. Hong, Y. Zhang, Y. Zhao, L. Wang, L. Wei, S. Chen, G. Wang, J. Li. *Fuel*. **2016**, *4*, 6.
113 J. Safaei Ghomi, R. Teymuri, A. Ziarati. *Monatsh Chem*. **2013**, *144*, 1865.
114 J. Mondal, T. Senb, A. Bhaumik. *Dalton Trans.* **2012,** *41***,** 6173.
115 J. Safari, S. Gandomi-Ravandi. *J. Mol. Struc.* **2014**, *1065*, 24.
116 D. Bhuyan, M. Saikia, L. Saikia. *Micro. Meso. Mater*., **2017**, *6*, 52.

Les résultats obtenus (Tableau II.8/ Figure II.11) montrent que les systèmes oxydes préparés peuvent accomplir trois à quatre cycles d'activité consécutifs sans pour autant perdre leur efficacité. En effet, la baisse du rendement en DHPM n'est que de 22% pour 10CoAl-SG et de 10% pour 10CoAl-ME après quatre et trois cycles d'utilisation respectivement. Par ailleurs, la perte d'activité est de l'ordre de 17% pour le 10FeAl-SG, après 4 utilisations. Ces résultats sont assez prometteurs pour des applications à grande échelle.

Tableau II. 8 : Recyclabilité des catalyseurs 10CoAl-SG, 10CoAl-ME et 10FeAl-SG dans la synthèse des DHPMs.

Nombre de test	Rendements des DHPMs (%)		
	10CoAl-SG	10CoAl-ME	10FeAl-SG
1	71	62	67
2	65	59	60
3	60	52	57
4	49	-	50

Conditions : (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (2/2/3) ; T=100°C ; Temps= 1h ; sans solvant.

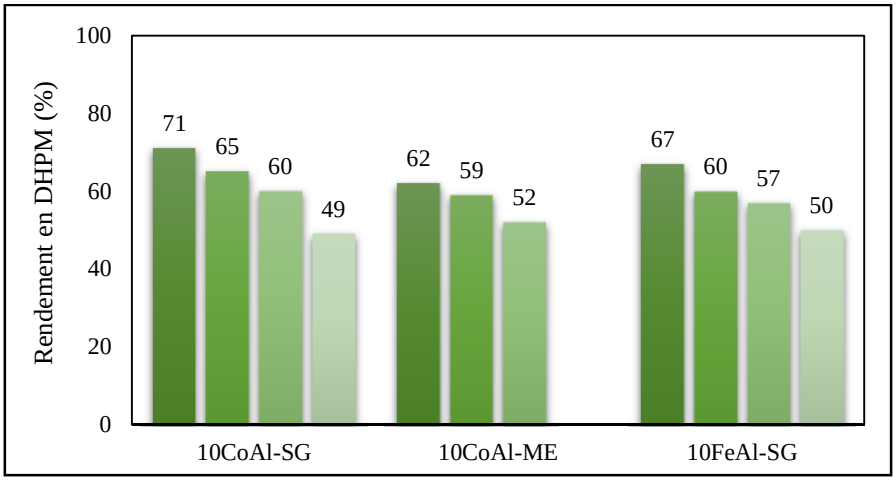


Figure II. 11 : Courbe des cycles de réutilisation des oxydes supportés

Après avoir étudié l'efficacité catalytique dans la réaction de Biginelli des nouveaux catalyseurs (oxydes métallique supportés de formule 10MAl-X (M=Fe, Co, Ni et Ru, X=IMP, ME, SG)) élaborés dans ce projet de thèse. Un second type de matériaux de nature polyoxometallique (POMs) est examiné dans ce qui suit.

II. PREPARATION, CARACTERISATION ET REACTIVITE DES POMs

Dans le but d'explorer de nouveaux matériaux inertes, non polluants, non toxiques, non corrosifs, particulièrement actifs et réutilisables dans la réaction de Biginelli, nous nous

sommes intéressés à l'étude d'une nouvelle famille de composés polyoxometalliques (POMs) de type Keggin. En effet, les POMs en plus d'être des matériaux propres, ils sont dotés d'une nature bifonctionnelle (acide et redox). Leurs propriétés acido-basique et redox peuvent être modulées facilement selon les besoins de la réaction.[117] Ils sont aussi connus pour être des précurseurs d'oxydes. Notre choix s'est focalisé sur des hétéropolysels insolubles de formule $(NH_4)_6HPMo_{11}M^{II}O_{40}$ (M: Co, Ni) et $(NH_4)_6PMo_{11}Fe^{III}(H_2O)O_{39}$, notés $PMo_{11}M$, comprenant les mêmes métaux de transition (Fe, Co et Ni) que les oxydes précédents (10MAl-X) d'une part. D'autre part, en plus de l'acidité de Lewis, les hétéropolyacides sont connus pour être des supers acides de Bronsted. Nous nous proposons ainsi, de tester les systèmes hétéropolyacides suivants : $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMo_{12}), $H_4PMo_{11}VO_{40}$ ($PMo_{11}V$), $H_3PW_{12}O_{40}$ (PW_{12}), $H_4SiMo_{12}O_{40}$ ($SiMo_{12}$) et $H_4SiW_{12}O_{40}$ (SiW_{12}).

II.1. Les hétéropolysels $PMo_{11}M$

Il est important de souligner que ces matériaux ont déjà montré leur efficacité dans la réaction d'oxydéshydrogénation (ODH) du propane en propène et en composés oxygénées.[118] Ils étaient plutôt sélectifs en propène, produit d'une catalyse acide d'où l'intérêt de les utiliser dans la réaction de Biginelli.

II.1.1. Activité catalytique

La synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone a été réalisée sous les mêmes conditions opératoires que les oxydes 10MAl-X. Les rendements en DHPM obtenus sont regroupés dans le tableau II.9.

Tableau II. 9 : Rendements en DHPM en présence des systèmes $PMo_{11}M$ et de l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$

Entrée	Catalyseurs	Rendements[a] (%)
1	$H_3PMo_{12}O_{40}$	93/ 53[b]
2	$PMo_{11}Fe$	55 (67)
3	**$PMo_{11}Co$**	**76 (71)**
4	$PMo_{11}Ni$	43 (46)

[a] Conditions : (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (2/2/3) ; T=100°C ; $masse_{catalyseur}$=0,2g Temps= 1h ; sans solvant.
[b] EtOH comme solvant.
( ) Rendement en présence de l'oxyde 10MAl-SG.

117 T. Mazari, S. Hocine, N. Salhi and C. Rabia, *J. Nat. Gas Chem*. **2010,** *19***,** 54.
118 T. Mazari, C. Roch. Marchal, S. Hocine, N. Salhi, C. Rabia. *J. Nat.Gas. Chem.* **2009,** 18.

D'après ces résultats, il apparait que les hétéropolysels sont aussi actifs que les oxydes correspondants du même élément de transition avec des rendements voisins (43-46, 76-71 et 55-67%) en présence des systèmes à base de cobalt, fer et nickel respectivement. Un classement similaire, fonction de la nature du métal est observé $PMo_{11}Co$> $PMo_{11}Fe$>$PMo_{11}Ni$. En plus des sels, l'heteropolyacide $H_3PMo_{12}O_{40}$ est également testé dans les mêmes conditions dans le but d'évaluer l'effet de la substitution anionique d'un atome de molybdène du polyanion $PMo_{12}O_{40}^{3-}$ par un des métaux (Co, Ni ou Fe) et la substitution cationique des protons de $H_3PMo_{12}O_{40}$ par des ions ammonium sur le rendement en DHPM. En outre voir l'effet de l'acidité de Bronsted (protons) sur le déroulement (rendement) de la réaction de Biginelli. En conséquence, un excellent rendement de 93% en DHPM est atteint en présence du système PMo_{12}. Une baisse de rendement considérable de l'ordre de 40% est observée sur le même système en présence du solvant éthanol de 93 à 53% (entrée 1b). Ceci peut être expliqué par la formation de liaisons hydrogène entre l'éthanol et les hydrogènes du POM, réduisant ainsi son acidité de Bronsted (son activité catalytique).

L'acidité de Lewis des divers métaux de transition constituants l'hétéropolysel $PMo_{11}M$ serait à l'origine de son efficacité catalytique dans la réaction de Biginelli. En plus de l'acidité de Lewis, $H_3PMo_{12}O_{40}$ possède une acidité supplémentaire de Bronsted (super acide) qui peut expliquer son excellente activité (93% en DHPM). En effet, d'après M.Nasr-Esfahani et coll.[119], pour des catalyseurs possédants les deux acidités, il existe une compétitivité entre elles. La voie prédominante est probablement la plus accessible est celle de Bronsted. Dans le cas de $H_3PMo_{12}O_{40}$ c'est plutôt son acidité de Bronsted qui catalyserait la réaction, alors que pour les $PMo_{11}M$ c'est leur acidité de Lewis.

II.1.2. Cycle de réutilisation des POMs

Des tests de réutilisation ont été effectués en présence de l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$ récupéré par la méthode d'extraction à l'éther (Figure II.12). On remarque une baisse significative du rendement dès la première réutilisation, passant ainsi de 93 à 60%. 30% de baisses supplémentaires sont observés après le 2éme cycle. La diminution de la concentration et de la quantité de l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$ après récupération de la DHPM par recristallisation lors des étapes de lavage et filtration serait à l'origine de la remarquable baisse d'activité de ce système lors du second et du troisième cycle de réutilisation. D'un autre côté, la méthode d'extraction

[119] M. Nasr-Esfahani, mortezamontazerozohori, M. Aghel-mirrezaee, H. Kashi. *J. Chil. Chem. Soc*. **2014,** 59

à l'éther utilisée pour la récupération du catalyseur n'est pas conforme aux principes de la chimie verte, elle est de loin la méthode adéquate pour une chimie du développement durable. De ce fait la réutilisation de ce genre de système se ferait plutôt soit par leur transformation en sel par substitution des protons par d'autres cations organique ou inorganique de sorte à avoir des catalyseurs insolubles ou par l'utilisation d'un support. Ces deux voies seront exploitées ultérieurement.

La réutilisation des solides $PMo_{11}M$ a été également recherchée dans ce travail. En effet, ces sels d'ammonium sont insolubles dans le milieu réactionnel d'où la simplicité de leur récupération par simple filtration. A titre indicatif, le système $PMo_{11}Fe$ est pris comme exemple. Les résultats obtenus sont très enthousiasmants, la baisse du rendement en DHPM ne dépasse pas les 15% après 4 cycles d'utilisation consécutifs (Figure II.12).

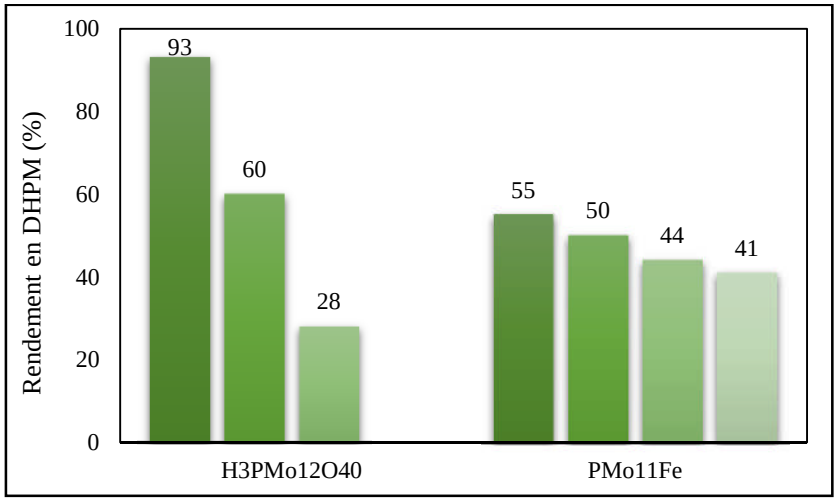


Figure II. 12 : Cycles de réutilisation des systèmes PMo_{12} et $PMo_{11}Fe$

Afin de confirmer l'hypothèse précédente à savoir l'efficacité importante de l'acidité de Bronsted des POMs dans la synthèse du produit de Biginelli, nous nous sommes proposé d'étudier une autre famille de POMs de nature acide, $H_4PMo_{11}VO_{40}$ ($PMo_{11}V$), $H_3PW_{12}O_{40}$ (PW_{12}), $H_4SiMo_{12}O_{40}$ ($SiMo_{12}$) et $H_4SiW_{12}O_{40}$ (SiW_{12}).

II.2. Les hétéropolyacides

II.2.1. Préparation

Les divers hétéropolyacides (molybdiques ou tungstiques) utilisés dans cette étude ont été préparés suivant les méthodes décrites dans la littérature[120] basées sur le principe d'acidification suivit d'extraction à l'éther.

La préparation des sels de césium correspondants aux acides $H_4SiW_{12}O_{40}$ et $H_3PW_{12}O_{40}$ se fait par ajout dans des rapports stœchiométriques de quantités de carbonates de césium aux acides (PW_{12} et SiW_{12}) puis évaporation à 50°C. Les sels ainsi récupérer sont de couleur blanche et de formules théoriques : $Cs_{2,5}H_{0,5}PW_{12}O_{40}$ ($CsPW_{12}$) et $Cs_{3,5}\ H_{0,5}SiW_{12}O_{40}$ ($CsSiW_{12}$) respectivement.

II.2.2. Caractérisation

II.2.2.1. Infra Rouge (IR)

La spectroscopie IR est une méthode de choix et de grand intérêt dans l'étude des POMs car elle permet la vérification de la structure ainsi que la pureté de la substance synthétisée (empreinte digitale). Les POMs possédant la structure de Keggin présentent des spectres IR semblables. Les bandes de vibrations caractéristiques sont situées dans le domaine de fréquences 1200-250 cm^{-1}. R.Thouvenot et coll.[121] les ont attribuées aux liaisons mettant en jeu les différents atomes d'oxygène (O_a, O_b, O_c, O_d).

Le tableau II.10 regroupe les fréquences des bandes de vibrations IR des catalyseurs étudiés.

Tableau II. 10 : Fréquences des bandes de vibration IR des systèmes hétéropolyanioniques étudiés.

Solides	υ(P-Oa) ou Si-Oa	υ(M=O_d)■	υ(M-O_bM)■	υ(M-O_c-M)■
$H_3PMo_{12}O_{40}$	1060	958	877	773
$H_4PMo_{11}VO_{40}$	1057 /1074*	960	887	793
$H_4SiMo_{12}O_{40}$	906	956/994*	857	777
$H_3PW_{12}O_{40}$	1080	977	911	811
$H_4SiW_{12}O_{40}$	1016	977	902	757
$Cs_{2,5}\ H_{0,5}PW_{12}O_{40}$	1080	985	887	795
$Cs_{3,5}\ H_{0,5}SiW_{12}O_{40}$	923	981	877	781

(*) Epaulement ; (■) M=Mo ou W

120 (a) T. Mazari, Thèse de Doctorat de l'Université des Sciences et de la Technologies Houari Boumediene. **2010**. (b) S. Mansouri, Thèse de Doctorat de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. **2014**.

121 C.R. Deltchef, M. Fournier, R Frank, R. Thouvenot, *Inorg. Chem*. **1983**, *22*, 207.

Les quatre bandes de vibration caractéristiques de la structure de Keggin d'un composé phosphomolybdique (PMo_{12}) sont : υas P-O_a =1060 cm^{-1}, Mo-O_d = 958 cm^{-1} ; υas Mo-O_b-Mo = 877 cm^{-1} et υas Mo-O_c -Mo =773 cm^{-1} (Figure II.13.A). En plus de ces fréquences un épaulement de la bande P-Oa est observé vers 1074 cm^{-1} dans le cas de la substitution d'un atome de molybdène par un atome de vanadium ($PMo_{11}V$), accompagné d'un léger déplacement de la fréquence de cette bande vers 1057 cm^{-1} confirmant ainsi l'insertion de ce dernier (V) dans l'anion de Keggin. Pour l'acide silicomolybdique ($SiMo_{12}$)[122,123] ces bandes sont situées respectivement à: 906 cm^{-1} (υ_{as} Si-O_a) ; 956 cm^{-1} (υ_{as} Mo-O_d) accompagné d'un épaulement à 994 cm^{-1} ; 857 cm^{-1} (υ_{as}Mo-O_b-Mo) et à 777 cm^{-1} (υ_{as}Mo-O_c -Mo). En présence des acides tungstiques (Figure II.13.B), ces bandes caractéristiques sont :υ_{as}Si-O_a =1016 cm^{-1} ; υ_{as} W-O_d = 977 cm^{-1} ; υ_{as}W-O $_b$-W =902 cm^{-1} et υ_{as} W-O_c-W =757 cm^{-1} et υ_{as}P-O_a =1080 cm^{-1} ; υ_{as} W-O_d = 977 cm^{-1} ; υ_{as}W-O $_b$-W =911 cm^{-1} et υ_{as}W-O_c-W =811 cm^{-1} en présence de SiW_{12} et PW_{12} respectivement.[124]

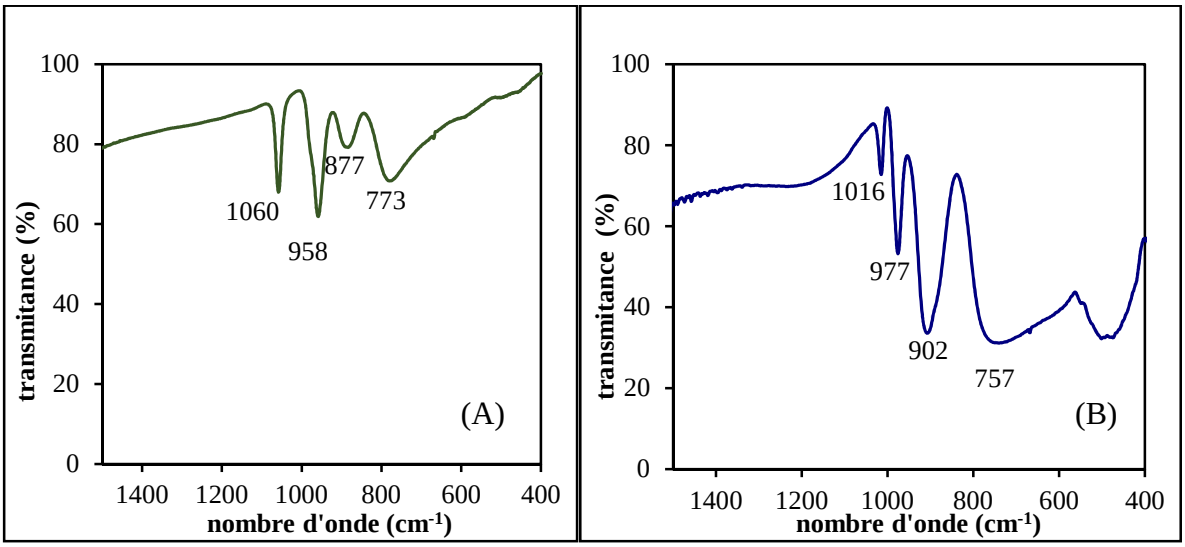


Figure II. 13 : Spectres IR des solides $H_3PMo_{12}O_{40}$ (A) et $H_4SiW_{12}O_{40}$ (B)

La substitution cationique de certains protons des acides SiW_{12} ou PW_{12} par des ions césium ($Cs_{2,5}$ $H_{0,5}$ $PW_{12}O_{40}$ et $Cs_{3,5}$ $H_{0,5}$ $SiW_{12}O_{40}$) ne révèle pas de variations significatives dans les fréquences des bandes de vibration IR, indiquant ainsi que l'insertion de césium en position cationique n'a pas d'influence sur la symétrie de l'anion de Keggin.

122 S. Mansouri, Thèse de Doctorat de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. **2014**.
123 S. Hocine, C. Rabia, M. M. Bettahar, M. Fournier, React. Kinect. *Catal. Lett.* **2003**, *79*, 357.
124 N. Mizuno, M. Tateishi, M. Iwamato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1994**, 1411.

II.2.2.2. Diffraction de rayons X

Les diffractogrammes RX des systèmes hétéropolyanioniques ont été réalisés sur un appareil de type SIEMENS D5000 à rayonnements Cu-Kα. Les différents réseaux de cristallisations ont été identifiés à l'aide du logiciel EVA.

Les DRX de la figure II.14 montrent que la substitution d'un molybdène par un atome de vanadium de l'acide phosphomolybdique $H_3PMo_{12}O_{40}$ pour former le $H_4PMo_{11}VO_{40}$ ne modifie pas la cristallinité de ce dernier. Il se cristallise ainsi dans un réseau de maille triclinique[125] isotype de celui de PMo_{12}. Cependant, les diffractogrammes des acides tungstiques $H_3PW_{12}O_{40}$ et $H_4SiW_{12}O_{40}$ affichent une mauvaise cristallinité.

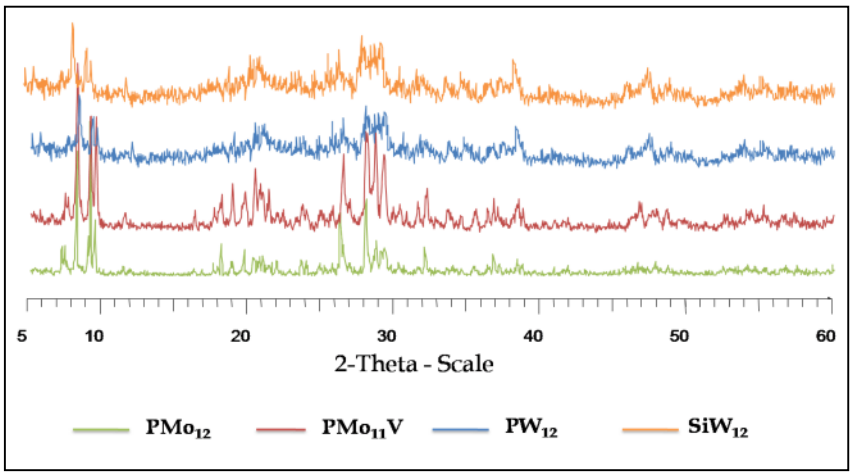


Figure II. 14 : Diffractogrammes des acides

Sur la figure II.15 sont reportés les DRX des sels de césium ($CsPW_{12}$ et $CsSiW_{12}$). Ces derniers cristallisent dans un système cubique caractéristique des polyoxometallates avec des gros cations.[126]

125 H. Copaux; *Ann. Chim.* **1909**, *17*, 217.
126 M. Fournier, C. Feumi-jantou, C. Rabia, G. Hervé, S. Launay. *J. Mater.Chem.* **1992**, *2*, 971.

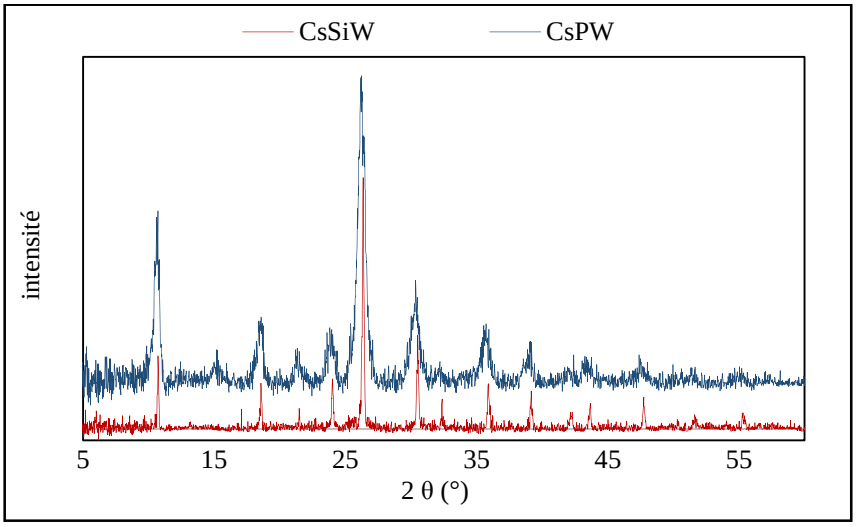


Figure II. 15 : Diffractogrammes des sels de césium.

II.2.3. Activité catalytique

II.2.3.1. Optimisation des paramètres réactionnels

Avant d'entamer l'étude de l'activité catalytique des hétéropolyacides dans la réaction de synthèse des dihydropyrimidinones via le processus multicomposant ionique de Biginelli, une optimisation des paramètres opératoires a été réalisée en présence de l'acide SiW_{12} (Tableau II.11). Et afin d'assurer une économie de réactifs, un nouveau rapport molaire a été employé: (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/urée) = (1/1/1,5). Le mode opératoire suivit est similaire à celui adopté précédemment (Schéma II.4).

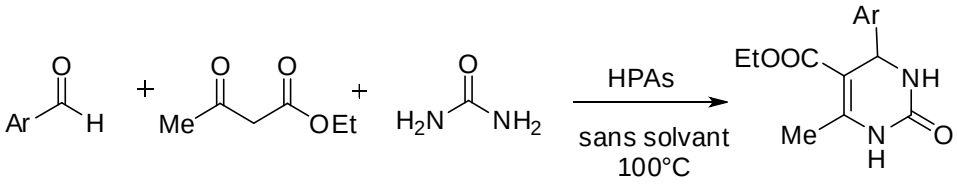


Schéma II. 4 : Réaction de Biginelli en présence des hétéropolyacides

Tableau II. 11: Rendements en DHPM en présence de l'acide $H_4SiW_{12}O_{40}$.

Entrée	masse (g)	Temps (min)	Temperature (°C)	Rendement[a](%)
1	0,03	60	100	76
2	0,06	60	100	83
3	**0,1**	**60**	**100**	**98/** 57[b]/45[c]/ 22[d]
4	0,2	60	100	91
5	0,25	60	100	87
6	0,3	60	100	76
7	0,1	30	100	80
8	0,1	45	100	87
9	0,1	90	100	80
10	0,1	120	100	68
11	0,1	60	80	72
12	0,1	60	110	91
13	0,1	60	130	83
14	0,1	60	150	68
15	0.1	60	100	63[e]

[a]Conditions de la réaction: (benzaldehyde/ethylacetoacetate/ urée)= (1/1/1,5) ; T=100°C sans solvant.
[b]EtOH, [c]CH_3CN et [d]CH_3Cl.
[e]Conditions de la réaction: (benzaldehyde/ethylacetoacetate/ thiourée)= (1/1/1,5) ; T=100°C sans solvant.

Il ressort de ce tableau les principaux points suivants :

- Le rendement en DHPM augmente graduellement avec la masse du catalyseur pour atteindre un maximum de 98% pour 0,1g (entrées 1-3). Au-delà de cette valeur (0,1g) ce dernier baisse et atteint 76% pour une masse de 0,3g (entrées 4-6). Ceci pourrait être dû à une probable consommation d'une quantité d'urée ($(NH_2)_2CO$) de nature basique, par une réaction acido-basique avec les protons de l'acide silicotungstique ($H_4SiW_{12}O_{40}$) présent en excès.
- La variation du rendement en DHPM en fonction du temps de réaction de 30 à 120min (entrées 7, 8, 3, 9, 10) montre également un maximum de 98% à 60min. Un temps de réaction plus long conduirait probablement à la décomposition de la DHPM d'où la baisse de rendement observée à 120 min (de 98 à 68%).

- Les entrées (11, 3, 12-14) résument la variation du rendement du produit de la réaction de Biginelli en fonction de la température (80-150°C). Ce dernier passe de 72 à 98% lorsque la température augmente de 80 à 100°C. Supérieur à cette température, on assiste à une baisse de l'ordre de 30% lorsque la température passe de 100 à 150°C. Ceci peut s'expliquer par une compétition entre la formation du produit de réaction de Biginelli et celui de Hantzsch.[127]

- L'effet du solvant a été également étudié (entrées 3b, 3c, 3d). On constate qu'indépendamment de sa nature (protique, aprotique, polaire ou non polaire) l'ajout du solvant à un effet négatif sur le rendement (98 contre (57,45 et 22%) en présence d'éthanol, d'acétonitrile et du chloroforme respectivement). Les différentes interactions réactifs-solvant empêcheraient probablement le bon déroulement de la réaction de Biginelli. Néanmoins, l'éthanol et l'acétonitrile étant de nature plus polaires conduisent à de meilleurs rendements en DHPM que le chloroforme. Ce comportement serait lié à la bonne solubilité des réactifs et à la bonne dispersion des catalyseurs dans les solvants polaires.[128]

En conséquence, les conditions opératoires optimales avec un rapport de réactifs : benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée = 1/1/1,5 sont les suivantes :

- Une masse de catalyseur : m_{cat}=0,1g ;
- Une température de réaction : T=100°C ;
- Un temps de réaction : t=60min ;
- Absence de solvant.

L'entrée 15 a été réalisée avec la thio-urée et un rendement de 63% en DHPM est obtenu.

II.2.4. Résultats et discussion

Dans le tableau II.12 sont rapportés, les résultats des tests catalytiques réalisés en présence des acides (entrées 1-5).

127 F. Tamaddon, S. Moradi. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *370*, 117.
128 J. Safari, S. Gandomi-Ravandi. *J. Mol. Struc.* **2014**, *1074*, 71.

Tableau II. 12 : Rendements en DHPM en présence des différents systèmes hétéro-polyanioniques

Entrée	Catalyseurs	Rendements[a] (%)
1	$H_3PMo_{12}O_{40}$	92
2	**$H_3PW_{12}O_{40}$**	**100**
3	$H_4PMo_{11}VO_{40}$	72
4	$H_4SiMo_{12}O_{40}$	87
5	$H_4SiW_{12}O_{40}$	98 /71[b]/ 64[c]
6	$Cs_{2,5}H_{0,5}PW_{12}O_{40}$	75
7	$Cs_{3,5}H_{0,5}SiW_{12}O_{40}$	68

[a] Conditions : (benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée) = (1/1/1,5) ; T=100°C ; masse$_{catalyseur}$=0,1g ; Temps= 1h ; sans solvant.
[b] $H_4SiW_{12}O_{40}/SiO_2$; [c] $H_4SiW_{12}O_{40}/Al_2O_3$

D'après ce tableau, on remarque qu'en présence des hétéropolyacides (entrées 1-5), d'excellents rendement en DHPM sont atteints (>70%) dans des conditions très intéressantes du point de vue économique (température, quantités des réactifs, masse du catalyseur, temps de réaction) et environnementale (sans solvant, catalyseur vert). La variation de leur activité catalytique dans la réaction de Biginelli suit exactement la même variation de leur force d'acidité telle qu'elle a été établit dans la littérature, PW (100%) >SiW(98%) >PMo(92%) >SiMo(87%) >PMo(72%).[129,130] En effet, dans le domaine des POMs, il est connu que leur force d'acidité est fonction de la nature du métal de transition M et de celle de l'hétéroatome. En conséquence, les phosphates sont plus acides que les silicates et les tungstates sont plus acides que les molybdates.

Ces résultats mettent l'accent sur la relation directe entre le rendement de la réaction de Biginelli et la force d'acidité du système catalytique.

Les entrées 6 et 7, ont été réalisées pour une fin de recyclage et de réutilisation vue que les sels de césium sont insolubles. Les rendements obtenus restent attrayants malgré qu'ils soient inferieurs (75 contre 100 et 68 contre 98%) à ceux obtenus en présence des hétéropolyacides respectifs (entrées 1-5). En effet, cette différence était prévisible vue que la substitution cationique des protons par les cations césium réduit l'acidité de Bronsted du système catalytique.

129 A.M. Alsalme, P.V. Wiper, Z.Y. Khimyak, E.F. Kozhevnikova, I.V. Kozhevnikov. *J. Catal.* **2010,** *276***,** 181.

130 (a) I.V. Kozhevnikov, *J. Mol. Catal. A.* **2009,** *305***,** 104. (b) T.Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal.* **1996,** *41***,** 113.

Toujours dans une démarche de recyclage, nous nous sommes proposés dans un second temps d'utiliser une autre voie pour avoir des systèmes insolubles en supportant l'acide SiW_{12} sur l'alumine (entrée 5c) et sur la silice (entrée 5b). Des rendements en DHPM de même ordre de grandeur que ceux obtenus sur les sels de césium sont obtenus 64 et 71% respectivement, entrée 5c et entrée 5b. On peut conclure ainsi que les deux voies sont commodes pour avoir des systèmes insolubles en vue d'éventuelles réutilisations.

Une étude comparative entre les résultats obtenus avec ceux cités dans la littérature sur des systèmes analogues de nature acide de Bronsted a été réalisée (Tableau II. 14).

Tableau II. 13 : Etude comparative entre les résultats de la littérature et SiW_{12}

Catalyseurs	Temps (h)	Température (°C)	Solvant	Rendement (%)	Référence
$H_4SiW_{12}O_{40}$ (commercial)	1	80	CH_3CN	93	[131]
$H_3PW_{12}O_{40}$ (commercial)	6	80	AcOH	75	[132]
Tungstate sulfaté	1	80	-	92	[133]
$H_5PW_{10}V_2O_{40}$/ SBA-15	0,3	100	-	90	[134]
$H_3PMo_{12}O_{40}$ (commercial)	5	Reflux	Acide acétique	80	[135]
$H_4SiMo_{12}O_{40}$	1.5	Reflux	EtOH/CH_3CN	52/64	[136]
HCl	18	Reflux	EtOH	78	[137]
H_2SO_4/SiO_2	6	Reflux	EtOH	91	[138]
$H_4SiW_{12}O_{40}$	**1**	**100**	**-**	**98**	Ce travail

Les données de ce tableau mettent l'accent sur l'efficacité des conditions opératoires utilisées dans le cadre de ce travail comparées à celles de la littérature confirmant ainsi que le mode sans solvant et 1heure de réaction à 100°C avec un rapport de réactifs benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/ urée = 1/1/1,5 (conditions du présent travail) restent les conditions les plus favorables pour de meilleurs rendements en DHPMs.

131 E. Rafiee, H. Jafari. *Bioorga. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2463.
132 M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 173.
133 Suresh D. Salim, Krishnacharya G. Akamanchi. *Catal. Comm.* **2011**, *12*, 1153.
134 R. Tayebee, M.M. Amini, M. Ghadamgahi, M. Armaghan. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 266
135 M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram. *Catal. Comm.* **2006**, *7*, 37.
136 L. Saher, M. Makhloufi-Chebli, L. Dermeche, B. Boutemeur-Khedis, C. Rabia, A. M. S. Silva, M. Hamdi. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1492.
137 T. Shujang, F. Fang, M. Chunbao, J. Hong, F. Youjian, S. Daqing, W. Xiangshan. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
138 P. Salehi, M. Dabiri, M. Zolfigol, M. Fard. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2889.

II.2.5. Proposition d'un mécanisme de synthèse de la DHPM en présence du super acide $H_4SiW_{12}O_{40}$

Le mécanisme de la réaction de Biginelli en présence du système catalytique de type $H_4SiW_{12}O_{40}$, un super acide de Bronsted, serait celui établit par Kappe[139] tel qu'il a été suggéré par plusieurs auteurs.[140] La première étape considérée comme l'étape déterminante du mécanisme commence par la formation de l'intermédiaire acylimine **40** généré par la réaction de l'aldéhyde et de l'urée suivit par une réaction entre l'ion iminium **41** et l'acétoacétate d'éthyle pour former un le produit **42** qui se cyclise pour donner le produit final (DHPM) **39** accompagné d'une perte d'une molécule d'eau (Schéma II.5).

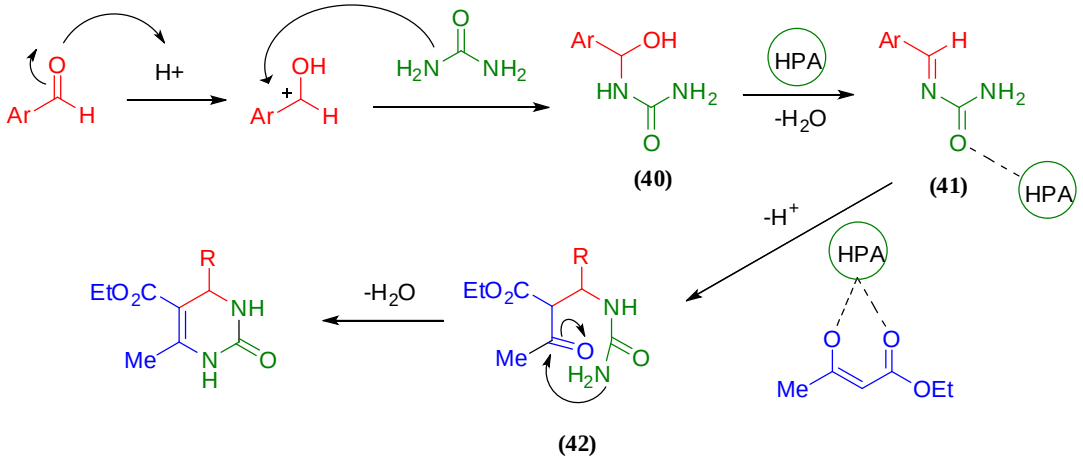
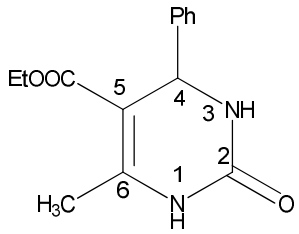


Schéma II. 5 : Supposition d'un mécanisme de synthèse de la DHPM en présence du super acide $H_4SiW_{12}O_{40}$

III. Caractérisation de la DHPM

L'analyse du produit de la réaction de Biginelli, 5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-6-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one (DHPM) est réalisée par la mesure de sa température de fusion, l'enregistrement de son spectre Infra rouge (FTIR) et par résonnance magnétique nucléaire(RMN) du proton et du carbone afin de vérifier sa pureté. Les résultats de ces analyses sont en accord avec les données de la littérature[141] confirmant ainsi la pureté des produits obtenus.

139 C. O. Kappe. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
140 N.S. Nandurkar, M.J. Bhanushali, M.D. Bhor, B.M. Bhanage. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *14*, 271.
141 N.A. Liberto, S. de Paiva Silva, A. de Fatima, S.A. Fernandes. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 8245.



Point de fusion : 201– 205°C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3245 (N-H), 3100 (N-H), 2960 (C-H), 1720 (C=O), 1630 (C=O), 1540 (C=C), 1490 (C=C).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO): δ (pmm) = 9,19 (s, 1H, N_1H), 7,73 (s, 1H, N_3H), 7,34 (s, 5H, C_6H_5), 5,15 (s, 1H, J = 2.87 Hz, CH), 4,01 (q, 2H, J = 6,5 Hz, OCH_2CH_3), 2,51 (s, 3H, CH_3), 1,11 (t, J = 6,5 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO): δ (ppm) = 165,7 (COOEt), 152,5 (C2), 148,8 (C6), [145,3, 128,8, 127,7, 126,7] C arom, 99,7 (C5), 59,6 (OCH_2CH_3), 54,4 (C4), 18,2 (CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3).

CONCLUSION DU PREMIER VOLET

L'objectif principal de ce volet était de faire un pas sûr et maitrisé vers une chimie moderne non désastreuse, moins onéreuse, plus propre, fondatrice et ce, en se basant sur les concepts de la chimie verte par le développement de nouveaux catalyseurs, peu couteux, inertes, efficaces et réutilisables dans la synthèse des dihydropyrimidinone**s** via le processus multicomposant ionique de Biginelli.

Les systèmes catalytiques préparés à cet effet sont de deux natures différentes, des oxydes métalliques supportés sur l'alumine 10MAl-X (M=Fe, Co, Ni ou Ru et X=IMP, SG ou ME) et des polyoxométallates de structure Keggin de deux natures acide et sel. Les acides étudiés sont les suivants : $H_3PMo_{12}O_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$ $H_3PW_{12}O_{40}$ $H_4SiMo_{12}O_{40}$ et $H_4SiW_{12}O_{40}$. Les sels sont à base de cobalt, nickel ou fer analogues aux oxydes 10MAl-X, de formule $(NH_4)_6HPMo_{11}M^{II}O_{40}$ (M: Co, Ni) et $(NH_4)_6PMo_{11}Fe^{III}(H_2O)O_{39}$, notés $PMo_{11}M$ .. En plus, deux sels de césium ($Cs_{2,5}H_{0.5}PW_{12}O_{40}$ et $Cs_{3,5}H_{0,5}SiW_{12}O_{40}$) préparés pour une fin de récupération et d réutilisation.

Les résultats des différentes caractérisations structurales et texturales obtenus montrent par :

- Analyse élémentaire que les formulations théoriques supposées des oxydes sont en bon accord avec les valeurs expérimentales déduites.

- Méthodes BET et BJH que l'ensemble des oxydes préparés sont de nature méso poreuse présentant des hystérésis de type IV indépendamment de leur méthode de préparation d'une part. D'autre part, les solides élaborés par microémulsion présentent de plus grands paramètres de surfaces.

- Spectroscopie Infra Rouge (IR) que l'ensemble des POMs préparés présentent les bandes caractéristiques de la structure de Keggin.

- Diffraction RX, la présence d'une phase spinelle de formule MAl_2O_4 (M=Co ou Ni) sur l'ensemble des oxydes excepté celui à base de ruthénium. Par ailleurs, le système à base de cobalt préparé par méthode sol/gel présente une faible cristallinité. Quant aux hétéropolyacides,

ces derniers cristallisent dans un système triclinique alors que les sels de césium correspondants présentent des structures cubiques.

- Microscopie électronique à balayage (MEB), une différence de texture selon la méthode de préparation. La microémulsion favorise l'obtention de textures poreuses tandis que des surfaces lisses sont observées en présence des systèmes préparés par la méthode sol/gel.

- MET, une homogénéité dans la distribution des particules métalliques.

L'évaluation des propriétés catalytiques des matériaux préparés montre qu'ils sont actifs dans la réaction de synthèse de la DHPM via le protocole de Biginelli. En effet, des rendements variant de 35 à 76% en DHPM sont obtenus en présences des oxydes 10MAl-X et des systèmes $PMo_{11}M$. Ces rendements atteignent des valeurs plus conséquentes allant de 72 à 98% en employant les hétéropolyacides. Ces nouveaux matériaux (oxydes et sels de POMs) en plus d'êtres non toxiques, non corrosifs et très peu polluants, ils se sont avérés stables. Ils ont pu fonctionner durant 4 cycles consécutifs d'utilisation sans trop de perte d'activité.

Au terme de ce volet, on peut conclure que notre approche est assez prometteuse pour s'inscrire dans le concept d'une chimie du développement durable.

Toujours dans la même optique d'une chimie moins néfaste, notre apport dans le volet suivant (volet II) consiste en le développement de nouveaux processus multicomposants radicalaire de type carbo-alcénylation d'une part. D'autre part, considéré comme étant toxique, dangereux et polluant, le tributylétain ($(Bu_3Sn)_2$) sera substitué par le précurseur radicalaire acide phénylboronique $PhB(OH)_2$ plus en adéquation avec les concepts de la chimie verte.

Volet II

Vers une synthèse sans étain pour les réactions multicomposants radicalaires de type carbo-alcénylation

Chapitre III

Généralités et état de l'art sur les réactions multicomposants radicalaires

Ce troisième chapitre est une introduction dans le monde de la chimie radicalaire en particulier les réactions multicomposants

Depuis une vingtaine d'années, la chimie radicalaire est venue compléter l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques déjà disponibles, occupant ainsi une place capitale en synthèse organique. En effet, elle permet de construire efficacement de nouvelles liaisons carbone-carbone créant de ce fait une large librairie de nouvelles molécules. De nombreuses réactions radicalaires sont à l'heure actuelle à l'origine d'importants procédés industriels.[142]

Par ailleurs, les dérivés stannylés sont fréquemment utilisés en chimie radicalaire malgré leur interdiction en 1987 par l'EPA (*E*nvironmental *P*rotection *A*gency). Ils sont en effet neurotoxiques, et ce à partir de concentrations très faibles (1 $ng.L^{-1}$), difficiles à purifier et à éliminer, ces dérivés stannylés génèrent en outre des déchets dangereux pour l'environnement.[143]

Par conséquent, la communauté scientifique s'est tournée vers de nouveaux protocoles appelés « *tin free procedure* », tentant ainsi de substituer les dérivés à base d'étain (stannylés) par d'autres précurseurs. Ainsi, de nos jours, l'hydrure de tributylétain (Bu_3SnH) est remplacé par le tris(triméthylsilyl) silane (TTMSS). Néanmoins, le TTMSS, en plus d'être plus onéreux [144], il réduit les radicaux primaires quatorze fois moins vite que l'hydrure de tributylétain. Le nouveau challenge est de remplacer les dérivés de l'étain par un autre précurseur de moindre cout et toxicité.

Avant d'entamer l'étude des RMCs radicalaires un bref historique sur la chimie radicalaire s'impose.

Historique

En 1900, le chimiste Russe Mosses Gomberg[145] a découvert pour la première fois l'existence d'un radical carboné stable triphénylméthyle ($Ph_3C^{\cdot}$).

142 Matthieu Corbet. Thèse de doctorat de l'école polytechnique de Paris. **2009**.

143 (a) M.J.F. Leroy, P. Quevauviller, O.F.X. Donard, M. Astruc. *Pure Appl. Chem*., **1998**, *70*, 2051. (b) Maguire, R. J. Water Qual. *Res. J. Can*. **2000**, *35*, 633. (c) L. Viglino, E. Pelletier, R. St.-Louis. *Environ. Toxicol. Chem*. **2004**, *23*, 2673. (d) M. Ferreira, L. Blanco, A. Garrido, J.M. Vieites, A.G. Cabado. *J. of Agric. Food Chem*. **2013**, *61*, 4195.

144 (a) A. Studer, S. Amrein *Synthesis*, **2002**, 7. (b) P. A. Baguley, J. C. Walton. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 3072. (c) C. P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig, *Chem. Rev*. **1991**, *91*, 1237.

145 M. Gomberg. *J. Am. Chem. Soc*. **1900**, *2*, 815.

L'importance de cette découverte a été immédiatement mesurée. Toutefois, ses applications n'ont été que très restreintes. Réputée incontrôlable et imprévisible, la chimie radicalaire n'a, au début, trouvé que très peu d'échos en chimie fine.

Mosses Gomberg (1866-1947)

En 1929, F. Paneth et W. Hofeditz [146] ont montré l'existence des radicaux alkyles de faible stabilité.

En 1933, M.S. Kharasch et coll.[147] ont rationalisé (proposé un mécanisme) la réaction de régiosélectivité de type anti-Markovnikov en proposant un mécanisme radicalaire pour l'addition de l'acide bromhydrique sur les alcènes.

En 1937, D.H. Hey et W.A. Waters[148] ont publié une revue dans laquelle ils ont détaillé de nombreuses réactions connues par des mécanismes radicalaires.

Ainsi, en une quarantaine d'années, la chimie radicalaire a connu un essor important, en raison de la compréhension des mécanismes qui l'a régisse mais également de la facilité à aboutir aux produits désirés. Suite à cela des réactions multicomposants incluant des processus radicalaires se sont développées.

I. GENERALITES

I.1. Les radicaux

Les radicaux sont des espèces chimiques très réactives du fait de la présence d'un électron libre qui peut réagir avec un autre radical ou s'additionner sur une insaturation présente dans le milieu. Leur durée de vie est très courte (temps de demi vie estimé inférieur à 10^{-3}s). En

146 F. Paneth, W. Hofeditz. *Chem. Ber*. **1929**, *62*, 1335.
147 M.S. Kharasch, F.R. Mayo. *J. Am. Chem. Soc*. **1933**, *55*, 2468.
148 D.H. Hey, W.A. Waters. *Chem. Rev*. **1937**, *21*, 169.

règle générale, plus le radical est stabilisé, plus sa durée de vie moyenne est longue et moins il est réactif.[149]

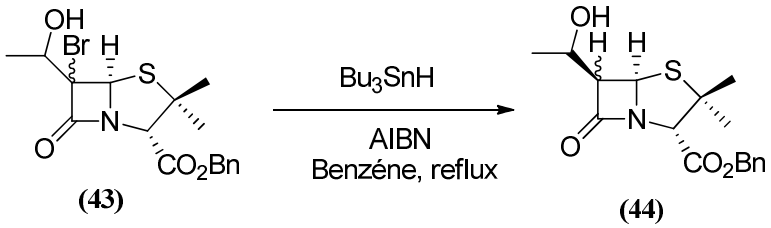
Il est à noter que pour des raisons synthétiques, les additions sur des alcènes (ou oléfines) sont particulièrement les plus étudiées à l'exemple de ce qui est réalisé dans le second volet de projet de thèse.

I.2. Types de précurseurs de radicaux

En général, les radicaux de nature stannylés (Sn), gemiylés (Ge), silylés (Si), sulfurylés (S), sélénylés (Se) ou les acides boroniques et leurs dérivés sont amorcés de manière thermique ou photochimique. Ces derniers sont générés de façon thermique à l'aide d'un amorceur tel que 1'azoisobutyronitrile (AIBN) ou le Di-*t*-butyl Hyponitrite (DTBHN).

I.2.1. Précurseurs à base d'étain

Malgré sa toxicité et les difficultés souvent rencontrés lors de l'étape de purification, l'hydrure de tributylétain est de loin le précurseur le plus utilisé en chimie radicalaire. Il présente l'avantage de réagir avec de nombreux groupements chimiques particulièrement les halogénés.[150] De plus, les hydrures stannylés sont connus pour être très sélectifs, ils permettent ainsi d'isoler des produits, souvent difficiles à préparer avec d'autres amorceurs à l'exemple de la réduction stéréosélective d'un dérivé bromé **43** de la pénicilline avec un rendement de 95% **44** (Schéma III.1).[151]



(43) **(44)**

Schéma III. 1 : Réduction stéréosélective d'un dérivé de la pénicilline

Tout comme les hydrures d'étain, le bis-tributylétain $(Bu_3Sn)_2$ a montré également son efficacité en tant qu'agent de transfert en chimie radicalaire (précurseur) à l'exemple de la

149 D. Astruc. Méthode et techniques de la chimie organique. Chapitre 5. **1999**. p190.
150 Nicolas Charrier.Thèse doctorat de l'école polytechnique France. **2008**.
151 J.A. Aimetti, E.S. Hamanaka, D.A. Johnson, M.S. Kellog. *Tetrahedron Lett*. **1979,** *20*, 4631.

réaction multicomposants de carbo-cyanation d'oléfine aboutissant ainsi à des rendements variant entre 51 et 88% **45** (Schéma III.2).[152]

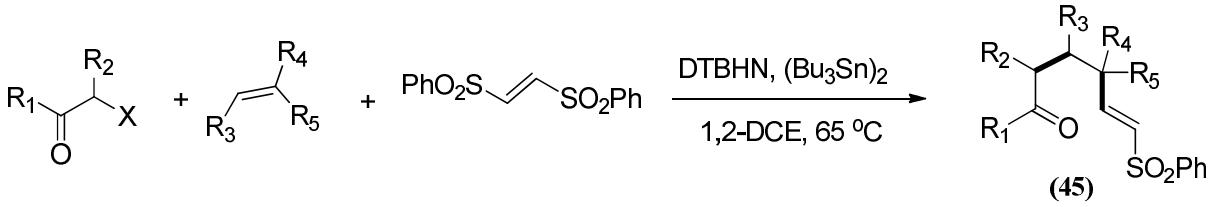


Schéma III. 2 : Réaction multicomposant radicalaire en présence de $(Bu_3Sn)_2$

De plus, le précurseur de type hydrure triméthyl étain (HMe_3Sn) a été également utilisé.[153]

I.2.2. Précurseurs boroniques

Contrairement aux précurseurs à base d'étain, les dérivés boroniques sont connus pour avoir une faible toxicité.[154] Leurs applications sont étendues dans de nombreux domaines tels que la synthèse organique, la catalyse, les matériaux, la médecine et la biologie.[155]

I.2.2.1. Acides boroniques

De nombreux travaux ont été réalisés sur l'utilisation de l'acide phénylboronique comme précurseur de radicaux.[156]

En 2011, N. Uchiyama et coll.[157] ont prouvé que l'association entre le di-tert-butyl hyponitrite (DTBHN) **46** et l'acide 4-bromophénylboronique ($BrPhB(OH)_2$) **47** dans du chloroforme **49** pouvait générer un radical aryle **51**. Ainsi, le radical 4-bromophényle **50** est formé à partir du radical t-BuO· issu de la décomposition thermique du di-tert-butyl hyponitrite (Schéma III.3).

152 R. Beniazza, V. Liautard, C. Poittevin, B. Ovadia, S. Mohammed, F. Robert et Y. Landais. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1.
153 A. Rahm, M. Degueil-Castaing, M. Pereyre. *J. Organometa. Chemi*.**1982**, *232*, 29.
154 P. Renaud. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, **2012**.
155 D. G. Hall (Ed.), Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, Wiley-VCH, Weinheim, **2011.**
156 Y. Guobing, Y. Minghua Yang, W. Xiangmei, *Org. Biomol. Chem*., **2013,** *11*, 7999.
157 N. Uchiyama, E. Shirakawa, R. Nishikawa, T. Hayashi. *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 11671.

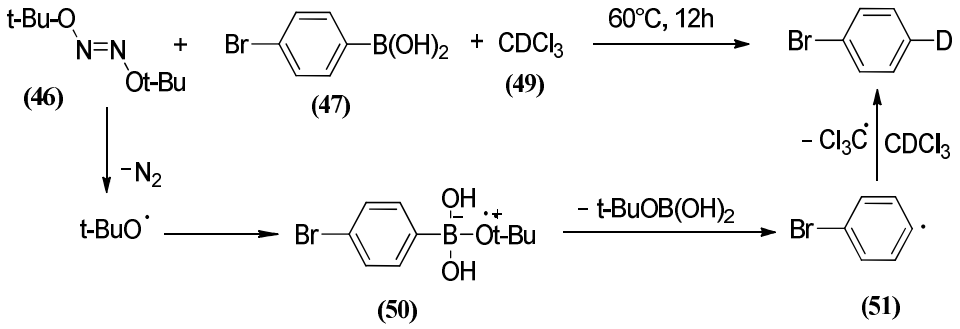


Schéma III. 3 : Réaction de l'acide 4-bromophenylboronique avec du chloroforme

I.2.2.2. Organoboranes

L'utilisation des organoboranes dans des réactions radicalaires a été passée en revue de nombreuses fois ses dernières années.[158] A l'exemple du triethylborane (Et_3B) considéré comme initiateur universel pour la synthèse organique, étant ainsi à l'origine d'un large éventail de réactions.[159]

En 2004, P. Panchaud et P. Renaud[160] ont développé une « *tin free carbo-azidation procedure* » considérée comme une réaction respectueuse de l'environnement montrant ainsi que la réaction du radical alcène peut être réalisée avec le tributhylborane dans l'eau (Schéma III. 4).

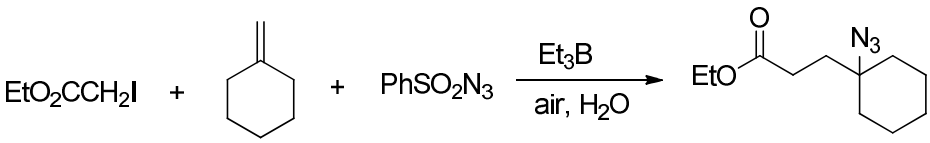


Schéma III. 4 : Réaction multicomposants radicalaire en présence de l'Et_3B

Ont suivi de nombreux travaux notamment ceux développés par A.G. Davis et B.P. Roberts[161] ou par O. Olliver et P. Renaud.[162]

158 (a) C. Ollivier, P. Renaud. *Chem. Rev*., **2001**, *101*, 3415. (b) V. Darmency, P. Renaud. *Top. Curr. Chem*, **2006**, *263*, 71.

159 (a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc*.,**1987**, *109*, 2547. (b) H. Yorimitsu, K. Oshima, Radical chain reactions: organoborane initiators, in Radicals in Organic Synthesis, eds. (c) P. Renaud, M. P. Sibi, *Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim*, **2001**, vol. 1, pp. 11–27.

160 (a) P. Panchaud, P. Renaud. *J. Org. Chem*. **2004,** *69*, 3205. (b) P. Panchaud, P. Renaud. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 925.

161 A.G. Davies, B.P. Roberts. *Acc. Chem. Res*. **1972**, *5*, 387.

162 C. Ollivier, P. Renaud. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **2000**, *39*, 925.

II. REACTIONS MULTICOMPOSANTS RADICALAIRES

Les réactions multicomposants radicalaires sont des réactions dites *one pot* (en un seul pot) qui mettent en jeu trois réactifs (ou plus) où les réactions sont gouvernées par les effets de polarités inhérents aux radicaux. L'enchaînement des étapes élémentaires radicalaires dépendra en conséquence de la polarité des réactifs. Ainsi, les radicaux nucléophiles s'additionneront en priorité sur des espèces pauvres en électrons tandis que les radicaux électrophiles réagiront préférentiellement avec des composés riches en électrons. De plus, de la nature du nouveau radical généré dépendra l'issue de la réaction. Par conséquent, si la nouvelle entité formée possède une polarité qui lui permettra de réagir avec une autre espèce présente dans le milieu, la séquence d'addition radicalaire se poursuivra, sinon le radical évoluera soit intramoléculairement, soit réagira avec une espèce présente dans le milieu qui permettra la terminaison du processus radicalaire.[163]

Il est important de noter que contrairement à la chimie organique ionique, toutes les combinaisons sont possibles entre radicaux électrophiles et nucléophiles et espèces riches ou pauvres en électron. Une espèce radicalaire électrophile peut en effet réagir avec une oléfine déficiente en électron si aucune autre option est disponible, la réaction entre ce radical électrophile et une oléfine est cependant cinétiquement plus favorable.[164]

II.1. Types de réactions multicomposants radicalaires

II.1.1. Réaction de carbo-azidation

Développé par l'équipe de P. Renaud,[165] le principe de cette réaction est de faire réagir un radical électrophile **53** sur une oléfine riche en électron **52**. Ainsi, il en résulte la formation d'un radical à caractère nucléophile **54**. Ce dernier réagit ensuite avec l'azoture sulfonylé électrophile **56** produisant l'azoture **55** avec des rendements allant de 40 à 80% (Schéma III.5).

163 Laurent Huet. Thèse de doctorat de l'école doctorale des sciences chimiques de Bordeaux. **2011**.

164 (a) I. Fleming. Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley, New York, Chapitre 5, p. 182-186. **1976**. (b) B. Giese. Radical Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, Pergamons Press, Oxford, Chapitre 2, p. 4-35. **1986**.

165 (a) C. Ollivier, P. Renaud. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717. (b) P. Renaud, C. Ollivier, P. Panchaud. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 3460. (c) P. Panchaud, L. Chabaud, Y. Landais, C. Ollivier, P. Renaud, S. Zigmantas. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3606. (d) P. Panchaud, C. Ollivier, P. Renaud, S. Zigmantas. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755.

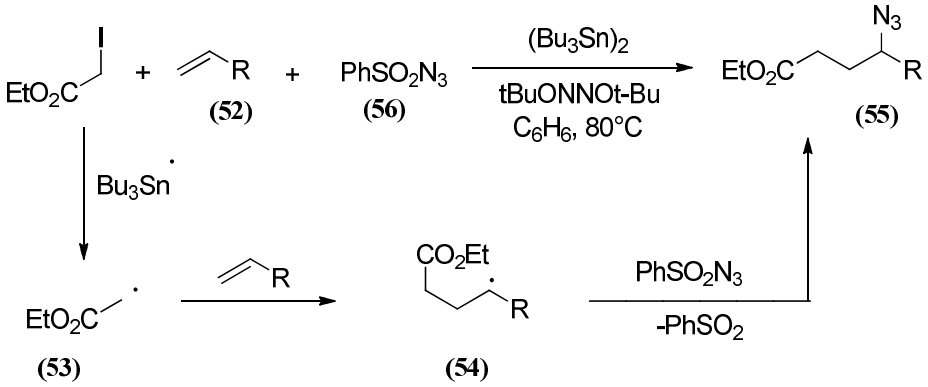


Schéma III. 5 : Réaction de carbo-azidation

II.1.2. Réaction de carbo-allylation

Ce type de réaction permet l'introduction de deux résidus carbonés sur une oléfine avec la formation de deux liaisons C-C. Ces réactions ont été rapportées pour la première fois par K. Mizuno et coll.[166] Dans cette transformation développée à l'aide des dérivés de l'étain, un radical nucléophile **57**, généré à partir de l'iodure correspondant, s'additionne efficacement sur une oléfine riche en électrons **58**. Le radical électrophile intermédiaire **59** est ensuite piégé par un allylstannate, avec régénération du radical stannylé pour la formation du produit final **60** avec des rendements allant de 29-90% (Schéma III.6).

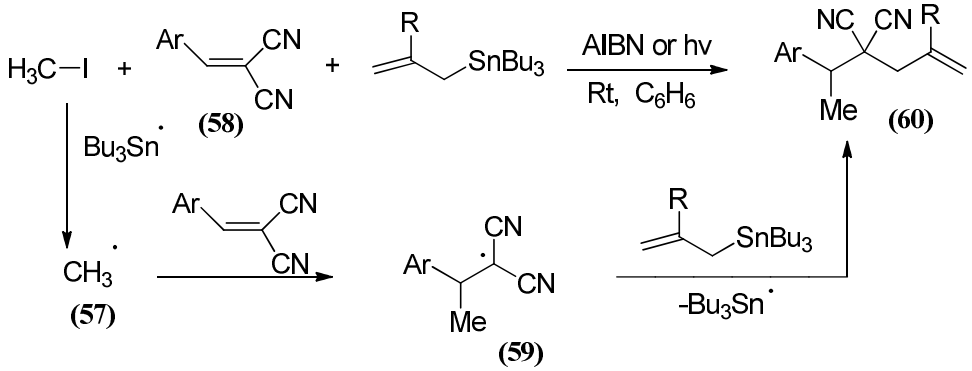


Schéma III. 6 : Réaction de carbo-allylation

S'inspirant des travaux de K. Mizuno,[167] de nombreuses réactions ont été développées par la suite.

166 K. Mizuno, M. Ikeda, S. Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988,** *110,* 1288.
167 A.P. Schaffner, K. Sarkunam, P. Renaud. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 2450.

II.1.3. Réaction de carbo-oximation

En 1996, S. Kim et coll.[168] ont été les initiateurs de ce type de réaction, utilisant les sulfonyloximes **61** dotées d'une forte réactivité envers les radicaux nucléophiles. Le radical alkyle, issu de la réaction entre l'halogénure et le radical stannylé s'additionne rapidement sur l'oxime sulfonylée. Le radical ainsi formé subit une β-élimination du radical sulfonyle afin de générer la nouvelle oxime. Puis par simple hydrolyse acide le carbonyle est formé (Schéma III.7).

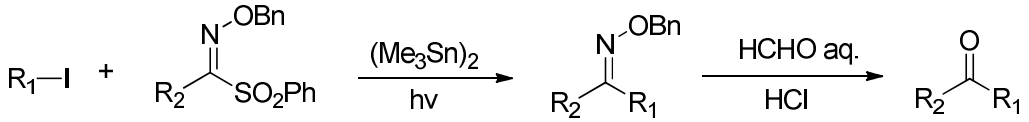


Schéma III. 7 : Réaction de carbo-oximation

II.1.4. Réaction de carbo-alcénylation

En 1984, G.A. Russel et coll.[169] ont été les premiers à développer ce type de réaction à partir de vinyles et d'éthynylsulfones.

Ce n'est qu'en 1996 que P.L. Fuchs et coll.[170] se sont intéressés à l'utilisation de triflones vinyliques ou acétyléniques (schéma III.8).

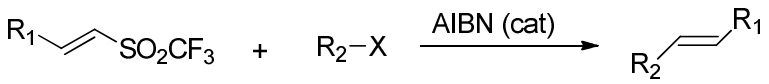


Schéma III. 8 : Réaction de carbo-alcénylation

En 2011, Y. Landais et coll.[171] ont introduit un processus multicomposants radicalaires dans des réactions de type carbo-alcénylation. Ainsi, le protocole met en jeu une oléfine **62**

---

168 (a) S. Kim, I.Y. Lee, J. Yoon, D.H. Oh. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138. (b) S. Kim, I. Lee. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1587.

169 (a) G.A. Russell, H. Tashtoush, P. Ngoviwatchai. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622. (b) G.A. Russell, P. Ngoviwatchai, H.I. Tashtoush. A. Pla-Dalmau, R.K. Khanna. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530. (c) G.A. Russell, P. Ngoviwatchai. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836. (d) G.A. Russell, P. Ngoviwatchai, H.I. Tashtoush. *Organometallics.* **1988**, *7*, 696.

170 (a) J. Gong, P.L. Fuchs. *J. Am. Soc*. **1996**, *118*, 4486. (b) J. Xiang, P.L. Fuchs. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 11986. (b) J. Xiang, P.L. Fuchs. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 5269. (c) J. Xiang, W. Jiang, J. Gong, P.L. Fuchs. J. Am. *Chem. Soc*. **1997**, *119*, 4123. (d) J. Xiang, W. Jiang, P.L. Fuchs. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 6635. (e) J. Xiang, P.L. Fuchs. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 8597.

171 V. Liautard, F. Robert, Y. Landais, Y. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 2658.

(accepteur), un iodure **63** et un sulfone **64** (Schéma III.9). Etablissant de ce fait un mécanisme gouvernant ce type de réaction.

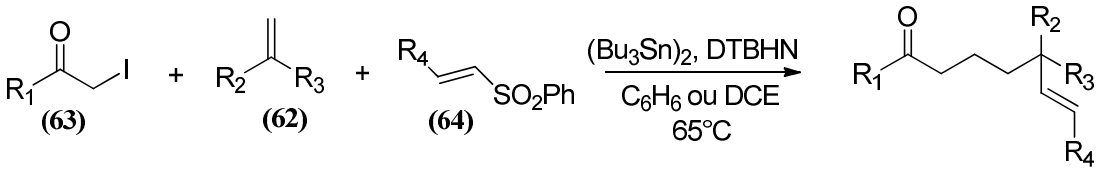


Schéma III. 9 : Réaction multicomposants de carbo-alcénylation

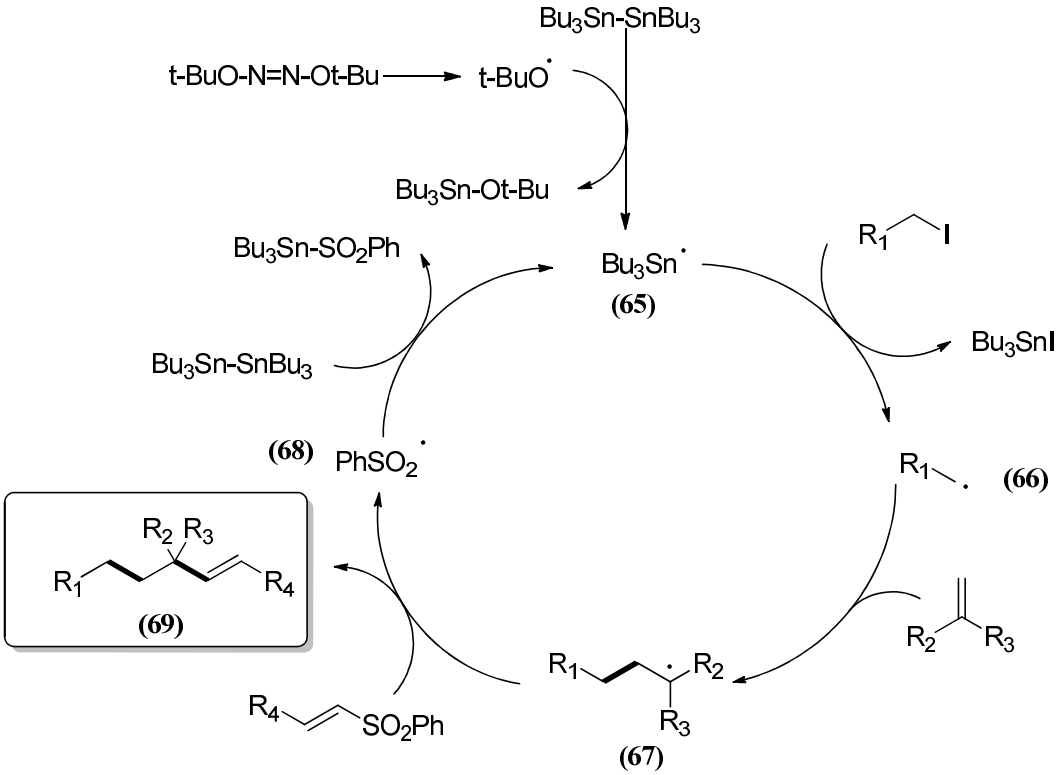


Schéma III. 10 : Mécanisme réactionnel

Ainsi, à l'issue de l'étape d'amorçage, le radical stannylé **65** permet de générer le premier radical électrophile **66**. Celui-ci s'additionne sur l'oléfine riche en électrons **62** pour former le radical nucléophile **67** qui réagit avec la vinylsulfone **64** pour donner le produit désiré **68**. Le radical phenylsulfonyl **69** permet la régénération du radical stannylé **65** lequel propage ainsi la chaine radicalaire (Schéma III.10).

Dans ce projet de thèse nous nous sommes intéressés à ce modèle de réactions multicomposants radicalaires de type carbo-alcénylation.

II.2. Applications

Les réactions multicomposants radicalaires occupent une place privilégiée dans la chimie organique. En effet, elles sont généralement réalisées dans des conditions douces et compatibles avec un grand nombre de groupement fonctionnels d'une part. D'autre part, l'étendue du champ d'application des réactions de carbo-alcénylation d'oléfines peuvent servir à des fins de synthèse totale, notamment d'alcaloïdes.[172] Elles apportent également une solution innovante et efficace aux problèmes de formation de liaisons carbone-carbone à savoir la conception de molécules complexes, parfois difficiles d'accès avec les méthodes « classiques ».

Comme le décrit ce chapitre, la chimie radicalaire repose en grande partie sur des processus faisant intervenir des dérivés de l'étain. Ces derniers, bien qu'étant extrêmement efficaces et polyvalents, ont une toxicité aigüe qui limite leur utilisation dans le domaine de la recherche fondamentale. La prospection de substituts aux dérivés de l'étain est donc un enjeu majeur pour l'essor futur de la chimie radicalaire. Dans la suite de ce manuscrit, notre intérêt s'est porté sur une méthode innovante permettant de substituer le di-tributhylétain par l'acide phénylboronique dans le processus multicomposants radicalaire de type carbo-cyanation.

[172] (a) P. Panchaud, C. Ollivier, P. Renaud, S. Zigmantas. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 2755. (b) L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2587. (c) P. Schär, P. Renaud. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 1569.

Chapitre IV

Vers un processus radicalaire de carbo-cyanation sans étain

Dans ce quatrième chapitre, nous nous proposons d'étudier une autre réaction multicomposants de nature radicalaire de type carbo-alcénylation. Notre approche environnementale est de nature *« tin free procedure »*, protocole sans étain.

- Elle consiste en la substitution du précurseur radicalaire, le bis-tributylétain ($(Bu_3Sn)_2$) (dérivé stannylé) par l'acide phénylboronique $PhB(OH)_2$. Le premier étant un puissant biocide, toxique, nocif et surtout très difficile à éliminer lors des étapes de séparation tandis que le second, plus intéressant, est un acide moins nocif, moins toxique, stable et facile à manipuler.
- De plus, et afin d'élargir le panel des produits de carbo-alcénylation déjà existants dans la littérature, une variation des réactifs de type iodures et oléfines a été réalisée dans des conditions d'addition radicalaire relativement douces.
- Aussi, l'éventuelle possibilité d'étendre ou d'élargir ce nouveau protocole à d'autres réactions de carbo-cyanation particulières en présence de l'iodopropargylmalonate comme accepteur a été étudiée afin de pouvoir valider ce protocole.
- Au final, cette initiative s'achèvera par la proposition d'un mécanisme ou d'une séquence réactionnelle de carbo- alcénylation en présence de l'acide phénylboronique.

METHODOLOGIES, RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. REACTION MULTICOPOSANTS RADICALAIRE DE TYPE CARBO-CYANATION EN PRESENCE DE PRECURSEUR A BASE D'ETAIN

Par définition (convention), une réaction de carbo-cyanation radicalaire classique met en jeu un iodure d'alkyle, une oléfine et un sulfone (comportant un groupement CN) en présence d'un agent de transfert souvent à base d'étain et d'un amorceur.

I.1. En présence d'un iodure d'alkyle simple

L'équipe du Professeur Y. Landais de l'Institut Des Sciences Moléculaires (ISM) de l'Université de Bordeaux développe depuis plusieurs années un axe de recherche sur les processus radicalaires et notamment les réactions multicomposants.[173] Plusieurs méthodologies de synthèses ont été accomplies.

[173] (a) E. Godineau, Y. Landais. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 12662. (b) E. Godineau, C. Schäfer, Y. Landais. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4871. (c) E. Godineau, K. Schenk, Y. Landais. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 6983.

Dans un premier temps, pour de comparaisons futures, des réactions de carbo-alcénylation radicalaire d'oléfines avec différents accepteurs en présence du bis tributyletain $(Bu_3Sn)_2$ comme agent de transfert et l'amorceur DTBHN (di-tertio-butylhyponitrite)[174] ont été effectuées *« tin procedures»* (schéma IV.1).

Les conditions optimales suivantes ont été arrêtées suite aux études préliminaires à savoir :

- Iodure = 1,5eq ;
- Oléfine = 2 ou 4eq ;
- *p*-TolSO_2CN = 2eq ;
- DTBHN = 0,2eq ;
- $(Bu_3Sn)_2$ = 1,5eq.

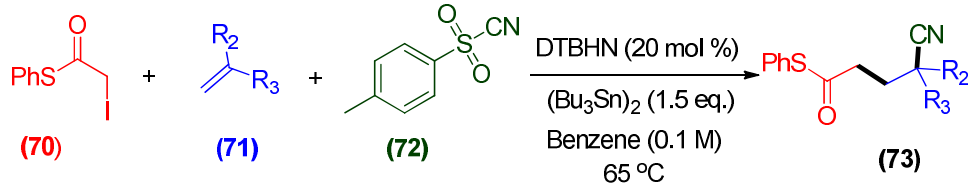


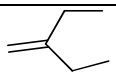
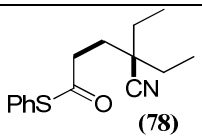
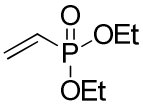
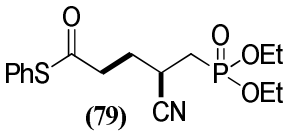
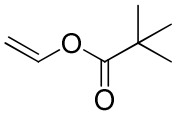
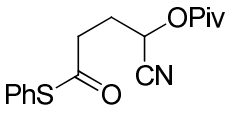
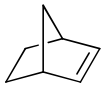
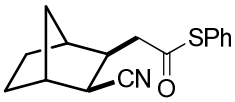
Schéma IV. 1 : Carbo-cyanation d'oléfines en présence d'étain

La portée et la limitation du processus ont été établies en faisant varier la nature de l'alcène et celle du précurseur radicalaire, donnant ainsi naissance à une variété de nouvelles molécules avec de rendements satisfaisants (30-95%, tableaux IV.1 et IV.2)

Les résultats obtenus (Tableau IV.1) montrent que les oléfines riches en électrons réagissent plus rapidement et mènent à de meilleurs rendements. Ainsi, en présence des alcènes : éthylbutène **74** (entrée 1), diéthyl vinylphosphonate **75** (entrée 2), vinylpivalate **76** (entrée 3) et bicyclo[2.2.1]hept-2-ène **77** (entrée 4), les rendements de la réaction atteignent les 95%, alors qu'en présence d'oléfines moins riches en électrons (Tableau IV.2) telles que : le cycloocta-1,5-diène **82** (entrée 1), le bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène 83 (entrée 2) et du diethyl 2,2-diallylmalonate **84** (entrée 3), les rendements ne dépassent pas les 35%.
De plus, ce type de réaction s'est révélé également compatibles avec les groupements fonctionnels à l'exemple des phosphates (entrée 2 (72%)) et des pivalates (entrée 3 (95%)).

[174] H. Hassan, V. Pirenne, M. Wissing, C. Khiar, A. Hussain, F. Robert, Y. Landais. *Chem. Eur.J.* **2017,** *23,* 4651.

Tableau IV. 1 : Carbo-cyanation des oléfines utilisant p-TolSO_2CN

Entrée	Oléfines	Produits	Rendements[a] (%)
1	 **(74)**	 **(78)**	94
2	 **(75)**	 **(79)**	72
3	 **(76)**	 **(80)**	95
4	 **(77)**	 **(81)**	63(35)/52(13)[b]

[a] Réaction en présence de l'iodure **(70)** et du *p*-Ts-CN **(72)**
[b]1eq en oléfine.
( ) Rendement en sous-produit de sulfonyl-cyanation

Il est à noter que l'utilisation de 4 équivalents en bicyclo[2.2.1]hept-2-ène, conduit à la formation de 35% de sous-produit de sulfonyl-cyanation (entrée 4). La diminution à 1 équivalent en oléfine (entrée 4[b]) conduit certes à une légère baisse de rendement en produit désiré (de 63 à 52%) mais surtout à la réduction de 22% de la quantité du sous-produit (de 35 à 13%). Ces résultats peuvent être expliqués par une probable compétitivité entre la réaction de carbo-cyanation et celle de sulfonyl-cyanation de l'oléfine.

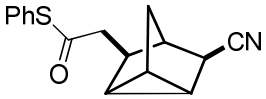
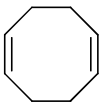
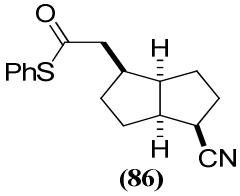
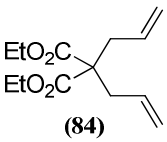
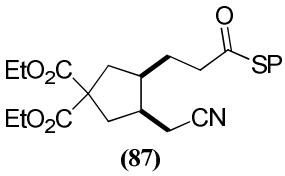
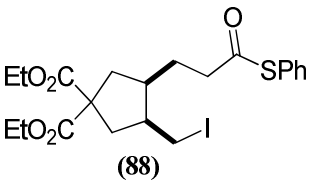
De plus, le produit de carbo-cyanation isolé en entrées 4a et 4b est sous forme d'un mélange racémique séparable de rapports (2 :1) et (1 :1) respectivement.

Sur le tableau IV.2 sont portés les résultats de la réaction de carbo-cyanation de quelques diénes. Il est important de rappeler que dans ce type de processus multicomposants, les diènes ont montré un comportement différent de celui des oléfines simples,[175] conduisant à la formation de produit d'addition (sous-produit P*) du radical sulfonyl[176] en quantités non

[175] R. Beniazza, V. Liautard, C. Poittevin, B. Ovadia, S. Mohammed, F. Robert, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2016**.
[176] J.M. Fang, M.Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2853.

négligeables. Afin de pallier à cette réaction indésirable, le processus radicalaire a été effectué en utilisant 1équivalent d'oléfine (diène).

Tableau IV. 2 : Réaction de carbo-cyanation de diénes

Entrée	Oléfines	Produits		Rendement[a] (%) (P/P*)
		P	P*	
1	**(82)**	 **(85)**	-	35 /-
2	 **(83)**	 **(86)**	-	31/ -
3	 **(84)**	 **(87)**	 **(88)**	30/42

[a] Réaction en présence de l'iodure **(70)** et du Ts-CN **(72)**

Les résultats obtenus montrent que la diminution du nombre d'équivalent (1eq) en cycloocta-1,5-diène, en bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène (entrées 1 et 2 du tableau IV.2 respectivement) empêche la formation du sous-produitP*. En revanche, dans le cas du diethyl 2,2-diallylmalonate, un diène fonctionalisé, un sous-produit (P*) **88** issu du transfert d'atome d'iode est observé avec 42% de rendement (entrée 3 du tableau IV.2).

I.2. En présence d'un iodure d'alkyle fluoré

Les chaines d'iodures d'alkyles fluorées **89** sont également de bons précurseurs de radicaux pour cette réaction (schéma IV. 2) conduisant à d'assez bons rendements (54%). En effet, les iodures fluorés ont la capacité de s'additionner efficacement sur des doubles liaisons[177] des oléfines.

[177] P. Dudzinski, A. V. Matsnev, J. S. Thrasher, G. Haufe, *Org. Lett.***2015**, *17*, 1078.

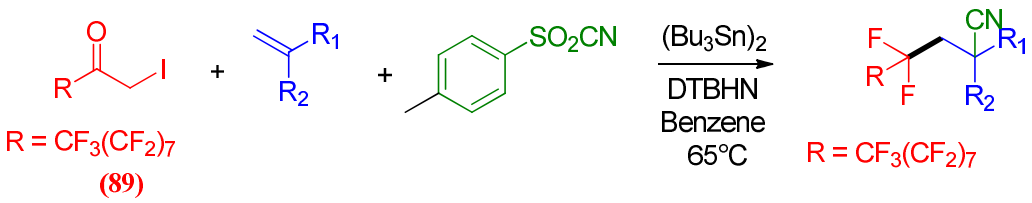


Schéma IV. 2 : Carbo-cyanation d'une oléfine en présence d'une chaine alkyle fluorée

I.3. Proposition de mécanisme réactionnel

Le mécanisme adopté lors de cette étude (réactions schématisées en IV.1 et IV.2) est similaire à celui déjà cité dans la partie théorique de ce volet (Schéma IV.3).

Ainsi, à l'issue de l'étape d'amorçage, le radical stannylé **90** permet de générer le premier radical électrophile **91**. Celui-ci s'additionne sur l'oléfine riche en électrons **71** pour former le radical nucléophile **92** qui réagit à son tour avec le *p*-TolSO$_2$CN et former au final le produit désiré **73**. La propagation de la chaine radicalaire est assurée par le radical stannylé régénéré par la réaction du stosyl **93** avec le diétain (Schéma IV. 3).

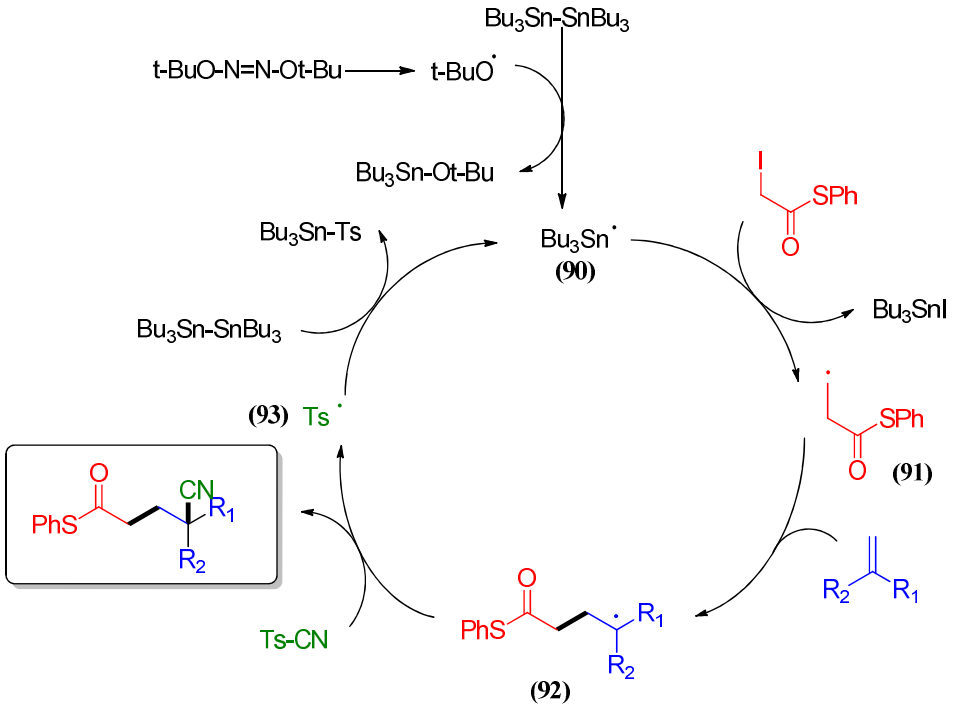


Schéma IV. 3 : Mécanisme proposé pour la carbo-alcénylation en présence du (Bu$_3$Sn)$_2$

II. REACTION DE CARBO-CYANATION EN PRESENCE DU PRECURSEUR ACIDE PHENYL BORONIQUE $PhB(OH)_2$, PROCEDURE SANS ETAIN

II.1. Examen de la faisabilité de la réaction de carbo-cyanation en présence du nouveau précurseur ($PhB(OH)_2$)

Dans un premier temps, la faisabilité de la réaction en présence de ce nouveau précurseur $PhB(OH)_2$ est considérée en utilisant le même protocole expérimental que celui basé sur l'étain ($(Bu_3Sn)_2$). Ainsi, la réaction de carbo-alcénylation à trois composants est réalisée à partir d'un accepteur de radicaux (électrophile) contenant de l'iode (1eq) **70**, d'une oléfine (nucléophile) (2eq) **71**, du *p*-$TolSO_2CN$ (3eq) **72** en tant qu'agent de cyanation en présence du $PhB(OH)_2$ comme amorceur et du di-t-butyle hyponitrite (DTBHN) comme co-amorceur (Schéma IV.4).

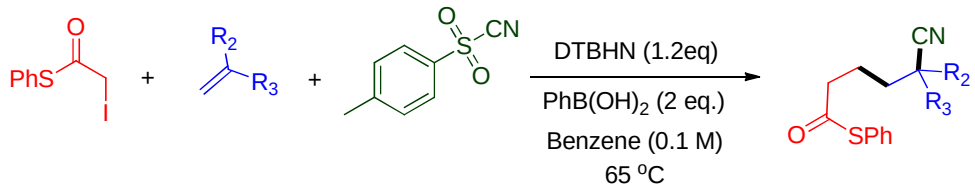


Schéma IV. 4 : Carbo-cyanation d'oléfines en présence du $PhB(OH)_2$

En fin de réaction, des rendements modérés (40-60%) ont été obtenus, certifiant la faisabilité de ce processus en présence d'un précurseur sans étain, $PhB(OH)_2$.

Après cette confirmation, l'optimisation des paramètres réactionnels a conduit aux conditions suivantes :

- Iodure = 1eq ;
- Oléfine = 2eq ;
- *p*-$TolSO_2CN$ = 3eq ;
- DTBHN = 1,2eq ;
- $PhB(OH)_2$ = 2eq.

II.2. Elaboration de nouvelles molécules via le processus de carbo-alcénylation en présence du $PhB(OH)_2$

II.2.1. Variation des iodures et des oléfines

Cette étape est consacrée à la synthèse de nouvelles molécules par application de cette *« tin free procedure »*. Pour ce faire, nous avons procédé à une variation du réactif iodure **94** et/ou de l'oléfine **71** (schéma IV.5).

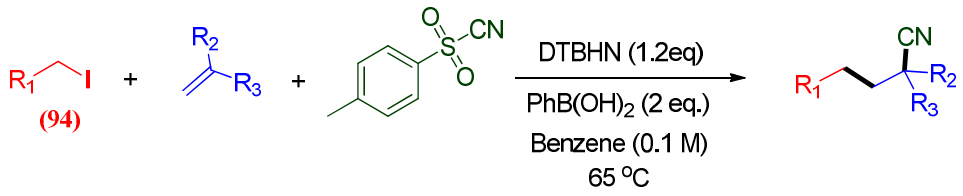
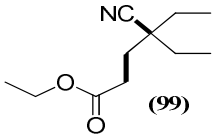
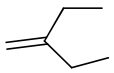
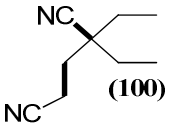
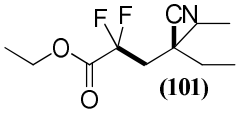
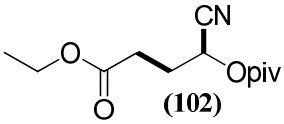
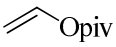
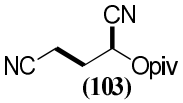
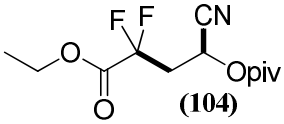
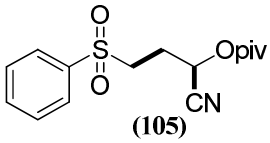


Schéma IV. 5 : Variation d'iodure et d'oléfines dans la réaction de carbo-cyanation en présence du $PhB(OH)_2$

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau IV. 4 ci-dessous**.**

Tableau IV. 3 : Rendement des réactions de carbo-cyanation en présence de $PhB(OH)_2$. Variation des iodures **70** et d'oléfines 7**2**.

Entrée	Oléfines	R_1 I	Produits	Rendement[a] (%)
1		R_1= CO_2Et **(95)**	 **(99)**	62
2		R_1= CN **(96)**	 **(100)**	55
3		R_1= CF_2CO_2Et **(97)**	 **(101)**	55
4		R_1=CO_2Et	 **(102)**	87
5		R_1=CN	 **(103)**	82
6		R_1=CF_2CO_2Et	 **(104)**	57
7		R_1=$PhSO_2$ **(98)**	 **(105)**	47

[a]Réaction en présence de l'agent de cyanation **72** : *p*-$TolSO_2CN$.

Il ressort des résultats de ce tableau, les principaux points suivants :

- L'ensemble des nouveaux réactifs étudiés, de nature accepteur iodure ou oléfine, se sont montrés actifs pour la réaction de carbo-cyanation sans étain (en présence du $PhB(OH)_2$). En effet, plusieurs iodures comportant des groupements ester **95**, difluoroester **97**, nitrile **96** ou encore sulfone **98** ont mené aux produits désirés avec des rendements très approuvables (47 à 82%).
- De nouvelles molécules ont été isolées avec des rendements satisfaisants, variant de 47 à 87%.
- Indépendamment de la nature de l'oléfine, les meilleurs rendements sont obtenus en présence des accepteurs iodures contenant le groupement ester (R_1= CO_2Et) avec des rendements de 62 **(99)** et 87% **(102)** respectivement en présence des oléfines 2-ethylbutylène **74** et vinylpivalate **76**.
- Une différence de réactivité entre l'iodoester **95** (entrées 1et 4) et l'iododifluoroester **97** (entrées 3 et 6) est observée. En effet, la présence du fluor dans l'iodure d'ester conduit à une baisse de rendement en produit de carbo-cyanation passant ainsi de 62 à 55 et de 87 à 57% en présence de l'éthylbutène et de vinylpivalate respectivement. Ces observations ont déjà été reportées précédemment lors des réactions de carbo-alcénylation.[178,179] En effet, en accord avec les observations faites lors de cette étude à savoir la baisse du rendement en présence de radicaux fluorés et d'oléfines riches en électrons, d'autres travaux ont démontré que le radical difluoroalkyle ($RCF_2^{\cdot}$) réagissait rapidement avec des oléfines électro-déficientes[180] d'une part. D'autre part, l'équipe du Professeur Y. Landais a eu des résultats similaires en utilisant des radicaux de type polyfluoroalkyles.[181]
- Pour un même accepteur iodure, l'oléfine riche en électron est la plus active.

Au final, ces résultats indiquent que l'association d'accepteurs de type iodures contenant un groupement ester (R_1= CO_2Et) ou acétonitrile (R_1= CN) avec des oléfines riches en électrons de type vinylpivalate est très favorable pour des réactions de carbo-cyanation en présence du $PhB(OH)_2$.

178 E. Godineau, C. Schäfer, Y. Landais. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4871; (b) B. Moreno, C. Quehen, M. Rose-Hélène, E. Leclerc, J. C. Quirion. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2477.

179 R. Beniazza, V. Liautard, C. Poittevin, B. Ovadia, S. Mohammed, F. Robert, Y. Landais. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2439.

180 X.-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, *Jr. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18961.

181 (a) R. Beniazza, V. Liautard, C. Poittevin, B. Ovadia, S. Mohammed, F. Robert, Y. Landais. *Chem. Eur. J.***2017**, *23*, 2439; (b) H. Hassan, V. Pirenne, M. Wissing, C. Khiar, A. Hussain, F. Robert, Y. Landais *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4651.

II.2.2. Variation de sulfones

Toujours dans l'optique d'une démarche d'élaboration de molécules inédites, une variation de la nature de sulfone a également été étudiée.

Comme précédemment, en présence des deux oléfines (ethylbuténe et vinylpivalate) et de l'iodure contenant le groupement ester comme accepteur électrophile, le cyanure 4-methylbenzenesulfonyl (*p*-TsCN) est remplacé par la trans-1,2-bis (phenylsulfonyl)ethène (schéma IV.6).

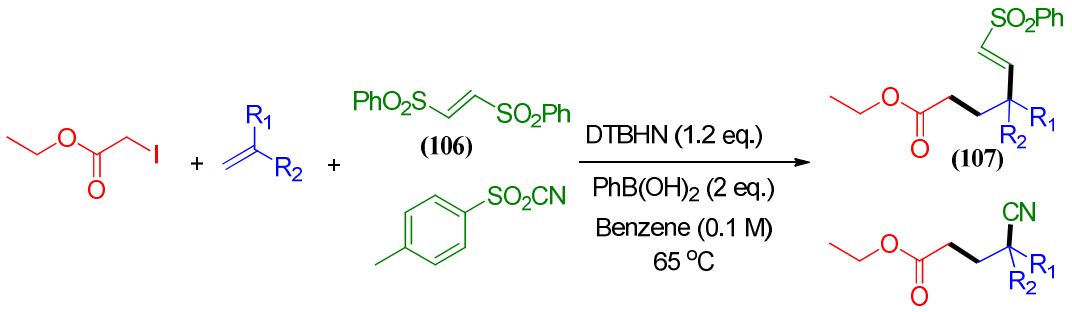


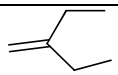
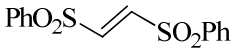
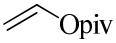
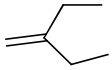
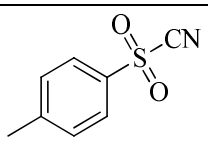
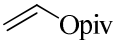
Schéma IV. 6 : Variation de sulfones dans la réaction de carbo-cyanation

Les résultats obtenus (tableau IV. 5) montrent que :

- Les rendements des molécules élaborées en présence de la trans-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethéne **106** sont inférieurs à ceux obtenus en présence du *p*-TsCN, ils sont de 8 et 36% (entrée 1-2) contre 62 et 87% (entrée 3-4) respectivement en présence des oléfines ethylbuténe et vinylpivalate.
- L'oléfine riche en électrons reste la plus adéquate pour ce type de réaction même en présence du nouveau sulfone (36 contre 8%).

Ces observations mettent l'accent sur l'importance de la présence du groupement CN dans les réactions de carbo-alcénylation, étant plus réactif il conduit à de meilleurs rendements.

Tableau IV. 4 : Rendement de réaction de carbo-alcénylation en présence de $PhB(OH)_2$, variation de la sulfone.

Entrée	Oléfines	Sulfones	Rendements[a] (%)
1			8
2			36
3			62
4			87

[a] Réaction en présence de l'iodure **70** : Éthyle 2-iodoacetate.

II.2.3. Proposition de mécanisme de carbo-cyanation en présence de l'amorceur $PhB(OH)_2$

En s'inspirant des travaux précédents et en se basant sur certaines données de la littérature relatives à l'utilisation des acides boroniques en tant que précurseur de radicaux, nous proposons dans ce qui suit un mécanisme pouvant régir cette réaction de carbo-cyanation en présence de l'acide phénylboronique $PhB(OH)_2$ (Schéma IV.7).

Ainsi, le processus réactionnel suivrait l'enchainement suivant :
Le radical phényle généré par l'action du radical alcoxy (t-BuO•) (issu de la décomposition thermique du DTBHN) sur l'acide phénylboronique arrache l'atome d'halogène (iode) pour former le radical électrophile **107**. Ce dernier s'additionne sur l'oléfine **71** pour créer le nouveau radical nucléophile **108**. Dans la dernière étape, le radical **108** réagit avec le *p*-TsCN pour donner le produit de carbo-cyanation final. En revanche, ce processus radicalaire ne peut pas être qualifié de mécanisme radicalaire en chaine. En effet, l'incapacité du radical Ts• à réagir directement avec l'acide phénylboronique dans la dernière étape de la chaine, pour régénérer le radical phényle, empêche la propagation de cette chaine. En conséquence, un ajout de quantités stœchiométriques du co-amorceur DTBHN s'impose afin de soutenir ce processus radicalaire comme suggérée par P. Renaud et coll.[182] dans des travaux antérieurs sur la régénération de radicaux aryles.

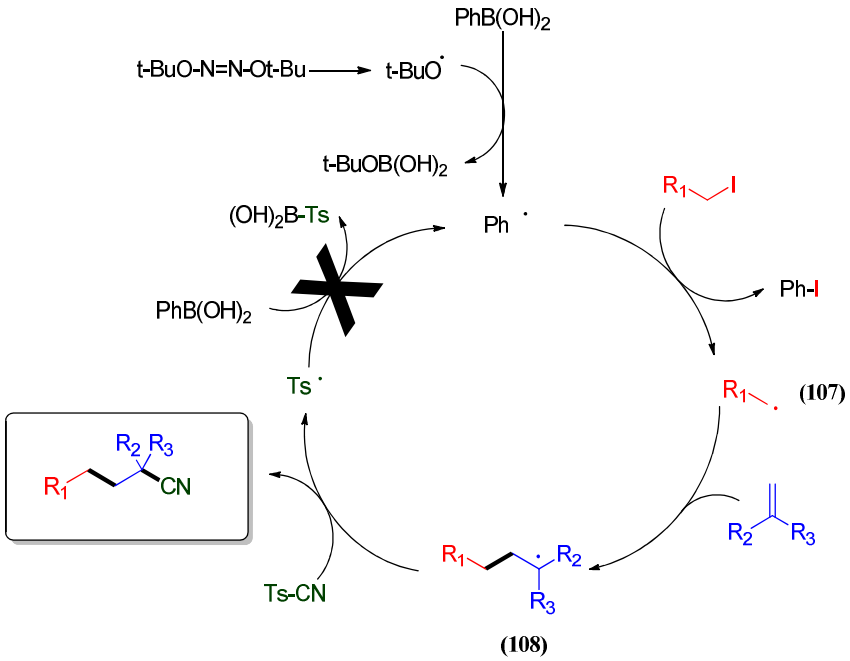


Schéma IV. 7 : Mécanisme proposé pour la carbo-cyanation avec le $PhB(OH)_2$

182 V. Darmency, P. Renaud. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 71.

Afin de confirmer la dernière hypothèse de régénération du radical phényle (Ph·) en présence du DTBHN, l'étape suivante est de prouver son existence.

En se basant sur des démarches déjà entreprises dans la littérature, il s'est avéré qu'il est possible d'affirmer l'existence d'un radical phényle en introduisant le 2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxy (TEMPO) (4eq) dans le milieu réactionnel afin de piéger les espèces radicalaires présentes (Schéma IV.8). La formation du 2,2,6,6-tetramethyl-1-phenoxypiperidine **109** affirme donc l'hypothèse précédente.[183]

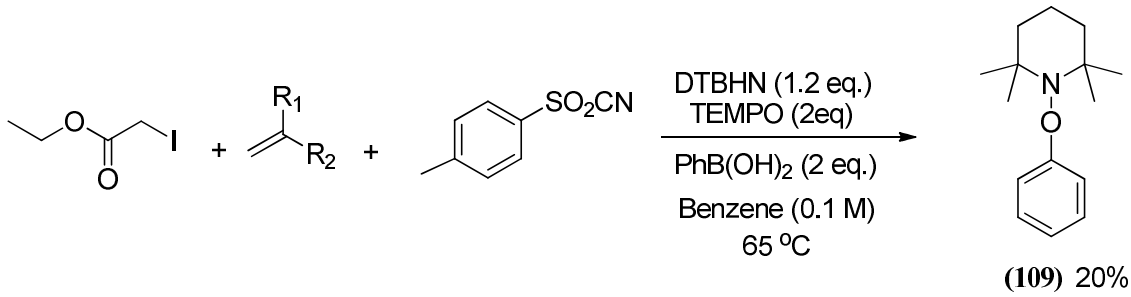


Schéma IV. 8 : Capture du radical phényle par le TEMPO

II.2.4. Examen de l'efficacité du précurseur $PhB(OH)_2$ dans une autre réaction de carbo-cyanation particulière en présence de l'iodopropargylemalonate

Après avoir montré l'efficacité du $PhB(OH)_2$ dans les réactions de carbo-cyanation classiques, permettant de créer de manière efficace des nouvelles liaisons C-C, nous nous proposons dans cette étape d'étudier la possibilité d'étendre ou de généraliser son utilisation en employant un nouvel iodure aboutissant à une cyclisation (schéma IV.9 et tableau IV.5).

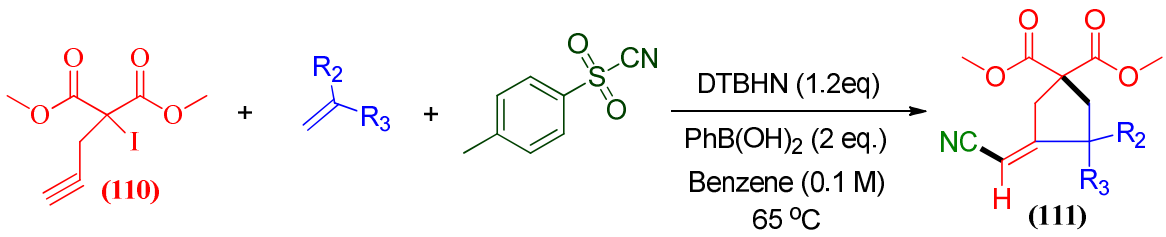
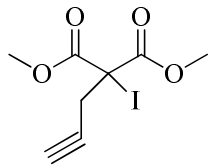
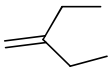
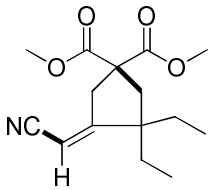
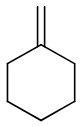
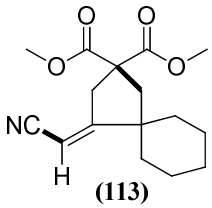


Schéma IV. 9 : Réaction de carbo-cyanation en présence de l'iodopropargyle malonate

183 H. Wong, Y. Yu, X. Hong, Xu. Bin. *Chem. Commun*. **2014,** *50,* 13485.

Tableau IV. 5 : Produits de carbo-cyanation en présence du dimethylpropargyliodomalonate

Iodure	Oléfines	Produits	Rendements[a] (%)
		 **(112)**	55
		 **(113)**	31

[a] Réaction en présence de l'agent de cyanation **72** :p-toluenesulfonylcyanide(p-TolSO_2CN).

Les résultats obtenus dans ce tableau confirment la faisabilité de ces réactions de carbo-cyanation à base de dimethylpropargyliodomalonate **110** en présence du précurseur $PhB(OH)_2$. En effet, les cyclisations ont eu lieu avec des rendements satisfaisants de 31 **(113)** et 55% **(112)** respectivement en présence du methylenecyclohexane et de l'éthylbuténe comme oléfines.

D'après ces résultats, on peut homologuer la généralisation de ce nouveau processus sans étain pour une large utilisation dans le domaine des méthodologies de carbo-cyanation.

Proposition de mécanisme

Se basant sur les travaux de l'équipe de D.P. Curan et coll.[184] prouvant que la réaction de l'iodopropargylmalonate avec une oléfine riche en électron en présence du $(Bu_3Sn)_2$ générait un produit de cyclisation. Par conséquent, l'addition du radical malonyl **114** généré précédemment sur l'oléfine donnait un intermédiaire qui favorise le transfert d'atome du malonate de départ et la cyclisation. Suite à ses résultats, on peut donc supposer que l'addition du radical malonyl **114** sur l'oléfine conduit au radical **115**. Ce dernier ayant une triple liaison favorise la cyclisation plutôt que l'addition du *p*-TsCN. A la fin le radical issu du *p*-TsCN s'additionne sur le radical **116** pour donner le produit désiré (Schéma IV.10).

184 D.P. Curan, M.H. Chen, E. Spletzer, C.M. Seong, C.T. Chang. *J. Am. Chem. Soc*. **1989,** *111*, 8872.

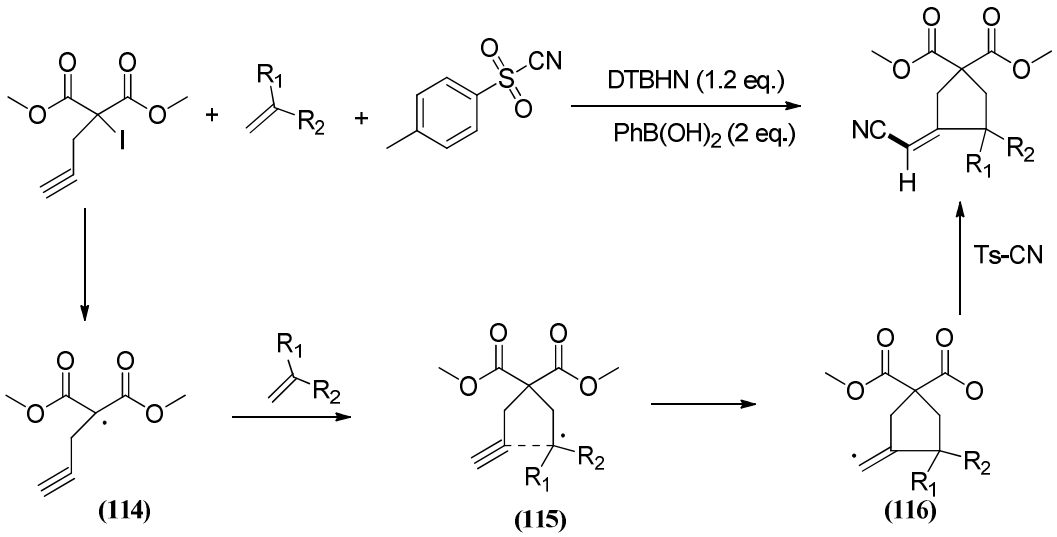


Schéma IV. 10 : Mécanisme de la réaction multicomposant en présence de l'iodopropargylmalonate comme accepteur

Il est à signaler que l'identification des diverses molécules élaborés tout au long de ce volet ainsi que les protocoles opératoires adoptés sont détaillés dans la partie expérimentale.

CONCLUSION DU SECOND VOLET

Au terme de ce volet, on peut affirmer que les objectifs fixés au départ ont été menés à bien. Ainsi :

- L'acide phénylboronique s'est avéré être un bon précurseur de radicaux phényles pour des processus multicomposants radicalaires de carbo-cyanation. Ceci lui confère la capacité d'effectuer le même type de transformations radicalaires que son homologue tributylétain $(Bu_3Sn)_2$, nous permettant ainsi de nous affranchir de l'utilisation de l'étain.

- Une grande bibliothèque de nouvelles molécules issues de ce nouveau protocole sans étain a été établie (95, 98, 107...).

- Une nouvelle réaction multicompsants radicalaire de type carbo-cyanation à partir d'un iodopropargylmalonate comme accepteur et de l'acide phénylboronique comme précurseur a été mise au point avec succès

- Un mécanisme radicalaire a été proposé indiquant la nécessité d'une quantité stœchiométrique d'un co-amorceur tel que le DTBHN.

Au final, on peut conclure que le challenge initial a été relevé, à savoir la mise au point d'un protocole conforme aux exigences d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.

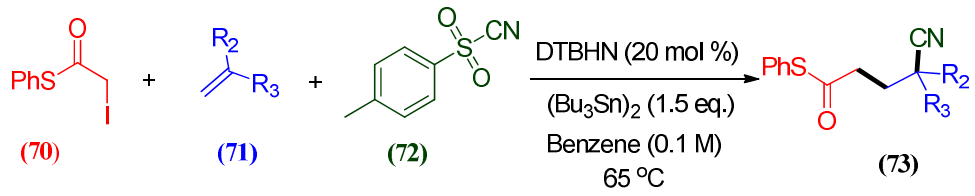
PARTIE EXPERIMENTALE

Dans cette présente partie, les différentes procédures opératoires (synthèse, séparation et purification) ainsi que l'identification des molécules élaborées sont détaillées.

L'analyse RMN du ^{1}H et ^{13}C a été réalisée à l'aide de différents spectromètres : Brüker DPX 200 (^{1}H: 200 MHz, ^{13}C: 50.25 MHz), Brüker Avance 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75.46 MHz), Brüker Avance 600 (^{1}H: 600 MHz, ^{13}C: 150.9 MHz) utilisant le $CDCl_3$ comme solvant et le TMS comme référence.

- Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un spectromètre de type Perkin-Elmer Spectrum 100 utilisant l'accessoire ATR diamond.
- L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée en utilisant du gel de silice 60 F254 plates (Merck) avec une révélation par ultraviolet et permanganate de potassium.
- L'analyse par spectroscopie de masse à haute resolution (HRMS) a été effectuée avec un appareil de type Waters Q-TOF 2 spectrometer avec le mode d'ionisation électrospray (ESI).

I. Réaction de Carbo-Cyanation en présence du $(Bu_3Sn)_2$ (Procédure A)

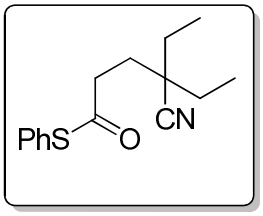


(70) (71) (72) (73)

L'oléfine **71** (4,0 ou 2,0 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide **72** (2,0 eq) et le di(tributyl)étain (1,5 eq) sont ajoutés à une solution d'iodure **70** (1,0 eq) dans du benzène distillé (1.0 M). Le mélange réactionnel est dégazé pendant 20min. La réaction est initiée en ajoutant du DTBHN (20 mol%) puis mise sous agitation durant 1h30 à 65°C. Sa progression est suivit par CCM. Un autre ajout de DTBHN (20 mol%) est effectué puis la réaction est remise sous agitation pour encore 1h30 à 65°C. Après 3h, le mélange est mis sous rotavapor afin de chasser le solvant. Une séparation sur colonne chromatographique au gel de silice est ensuite effectuée.

S-Phenyl 4-cyano-4-methoxypentanethioate

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir d'un α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), de l'oléfine **74** (120,8 mg, 1,43 mmol, 4eq), de *p*-toluenesulfonyl cyanide (130,2 mg, 0,71 mmol, 2eq), de di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et du DTBHN (12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). Le produit brut sous forme d'une huile jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 95/05) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile colorée (88 mg, 94%).



R_f = 0,31 (EP/EtOAc 95/05).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3061, 2970, 2938, 2881, 2230, 1707, 1594, 1478, 1459, 1441.

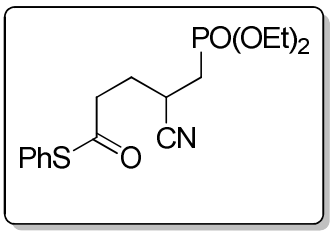
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,41 (s, 5H, Ar), 2,83-2.78 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,67-1,59 (q, 4H, *J* = 7,5 Hz), 1,02 (t, 6H, *J* = 7,5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,2, 136,5, 134,4, 129,6, 127,6, 122,9, 41,1, 38,8, 30,3, 28,3, 8,5.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{19}NONaS$: calculée. 284,1085 ; trouvée. 284,1085.

S-phenyl 4-cyano-5-(diethoxyphosphoryl)pentanethioate

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir d' α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), de l'oléfine **75** (120,8 mg, 1,43 mmol, 4eq), du p-toluenesulfonyl cyanide (130.2 mg, 0.71 mmol, 2eq), du di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et du DTBHN (12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). Le produit brut sous forme d'une huile jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EtOAc 100%) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile colorée (88 mg, 72%).



R_f = 0,48 (EtOAc 100%).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3060, 2983, 2929, 2242, 1704, 1584, 1478, 1441.

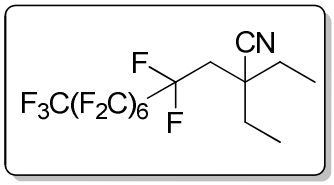
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,32 (s, 5H, Ar), 4,06-4,04 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,94-1,86 (m. 2H), 1,26 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 195,1, 134,4, 129,6, 127, 120,1, 119,9, 62,5, 62,4, 62,3, 40,1, 29,6, 28,6, 28,5, 25,68, 25,63, 16,4, 16,3.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{22}NO_4PNaS$: calculée. 378,0899 ; trouvée. 378,0903.

2,2-Diethyl-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundecanenitrile

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir de l'iodo perfluorooctyl **89** (80 mg, 0,146 mmol, 1eq), de l'oléfine **74** (49,33 mg, 0,586 mmol, 4eq), du *p*-toluenesulfonyl cyanide (31,86 mg, 0,175 mmol, 1,2eq), du di(tributyl)étain (127,5 mg, 0,21 mmol, 1,5eq) et du DTBHN (5,1 mg, 0,02 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 98/02) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile colorée (45 mg, 58%).



Rf = 0,32 (EP/EtOAc 98/02).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2924, 2857, 2237, 1720, 1582, 1479, 1460, 1441, 1374, 1290.

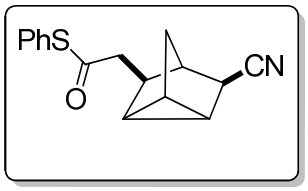
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2,36 (t, 2H, *J* = 19,2 Hz), 1,84 (q, 4H, *J* = 7,5 Hz), 1.08 (t, 6H, *J* = 7,5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 129,4, 129,1, 126,9, 124,9, 121,6, 38,5, 34,7, 34,4, 34,1, 29,2, 8,5.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{12}NF_{17}Na$: calculée. 552,0590 ; trouvée. 552,0609.

S-phenyl 2-((3*S*,5*R*)-5-cyanotricyclo[2.2.1.02,6]heptan-3-yl)ethanethioate

La synthèse est réalisée selon la procédure **A**, l' α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq.), de l'oléfine **82** (3,6 mg, 0,35 mmol, 1eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (130,2 mg, 0,71 mmol, 2eq), di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5 eq) et DTBHN (12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 95/05) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile colorée (33 mg, 35%).



Rf = 0,24 (EP/EtOAc 95/5).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3062, 2955, 2924, 2237, 1704, 1598, 1478, 1441.

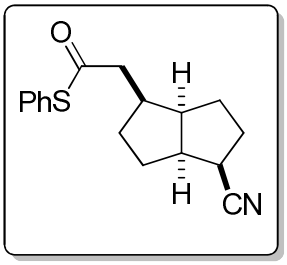
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 (s, 5H), 2.59 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,26 (br s, 1H), 2,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,87–1,63 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,05, 134,54, 129,71, 129,41, 128,20, 120,41, 43,25, 41,80, 37,71, 34,67, 28,05, 15,98, 15,64, 10,08.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{15}NSNa$: calculée. 292,0766 ; trouvée. 292,0759.

S-phenyl 2-((1S,3aS,4R,6aR)-4-cyanooctahydropentalen-1-yl)ethanethioate

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir d' α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), de l'oléfine **83** (38,8 mg, 0,35 mmol, 1eq), du *p*-toluenesulfonyl cyanide (130.2 mg, 0,71 mmol, 2eq), du di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et du DTBHN (12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène (3,5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 95/05) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile jaune colorée (30 mg, 31%).



Rf = 0,25 (EP/EtOAc 95/5).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3060, 2956, 2922, 2853, 2236, 1710, 1582, 1441.

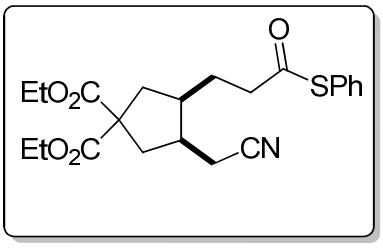
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40 (s, 5H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 6H), 1,67-1,59 (1H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,6, 134,4, 12,.4, 129,2, 127,6, 122,8, 49,1, 49,0, 48,4, 44,1, 35,3, 33,2, 31,9, 31,2, 31,0.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{19}NOSNa$: calculée. 308,1085, trouvée. 308,1083.

(3*R*,4*R*)-diethyl-3-(cyanomethyl)-4-(3-oxo-3-(phenylthio)propyl)cyclopentane-1,1-dicarboxy late

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), de l'oléfine **84** (38,8 mg, 0,35 mmol, 1eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (130,2 mg, 0,71 mmol, 2eq), di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et trois additions de DTBHN (3 x 12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). La réaction est chauffée à 65° C durant 6 h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 80/20) et le produit nitrile désirée est obtenu sous forme d'une huile colorée (43 mg, 30%).



Rf = 0,34 (EP/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2958, 2931, 2246, 1728, 1442, 1366, 1260.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40 (s, 5H), 4,22-4,12 (m, 4H), 2,73-2,21 (m, 10H), 2,04-1,96 (m, 2H) 1,83-1,73 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 2H),

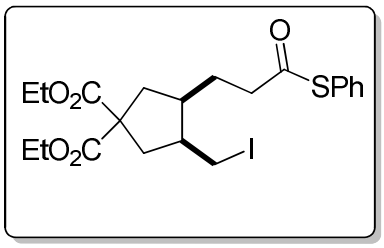
1,41-1,31 (m, 2H), 1,27-1,22 (m, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,7, 172,2, 171,9, 134,4, 129,5, 129,2, 127,3, 118,9, 61,9, 61,8, 58,3, 41,8, 41,2, 38,9, 38,6, 37,6, 24,9, 17,8, 14,0.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{21}H_{25}NO_5SNa$: calculée. 440,1502 ; trouvée 440,1504.

(3*S*,4*R*)-diethyl-3-(iodomethyl)-4-(3-oxo-3-(phenylthio)propyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate

Isolée comme sous-produit de la reaction précédente. Il est formé comme résultat à partir du l'addition de l'atome de tranfert de α-iodothioester sur l'oléfine. Il s'agit d'une huile jaune (76 mg, 42%).



Rf = 0,14 (EP/EtOAc 95/05).

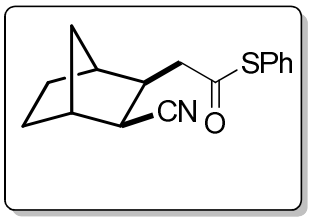
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3059, 2978, 2933, 1728, 1583, 1477, 1441, 1366, 1259.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,40 (s, 5H), 4,22-4,14 (m, 4H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,74-2,47 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 6H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,9, 172,3, 172,2, 134,5, 129,4, 129,2, 127,5, 61,7, 61,6, 58,5, 45,6, 41,9, 41,8, 39,6, 37,6, 24,3, 14,0, 6,6

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{21}H_{27}O_5INaS$: calculée. 541,0516 ; trouvé. 541,0509.

S-phenyl 2-((1S,2R,3S,4R)-3-cyanobicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)ethanethioate



La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), 2-norbornen **77** (135,2 mg, 1,48 mmol, 4eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (130,2 mg, 0,71 mmol, 2eq.), di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et trois additions de DTBHN (2 x 12.5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillée (3,5 mL). La réaction est chauffée à 65° C durant 6 h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (EP/EtOAc 95/05) et le produit nitrile désirée est obtenu sous forme d'une huile jaune avec deux diastéréoisoméres séparables (60 mg, 63%, d.r. 2:1).

Premier Diastéréorisomere:

Rf = 0,33 (EP/EtOAc 95/05).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2875, 2234, 1702, 1595, 1582, 1477, 1440, 1383, 1366.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 (s, 5H), 2,98-2,91 (dd, 1H, *J* = 7,8, 15,0 Hz), 2,63-2,55 (dd, 1H, *J* = 7,5, 15 Hz), 2,54 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,28-2,0 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,71-1.54 (m, 3H), 1,42-1,37(m,4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 196,3, 134,5, 129,5, 129,2, 127,3, 120,3, 46,6, 42,6, 40,8, 40,3, 34,6, 34,7, 29,2, 27,7.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{17}NONaS$: calculée. 294,0923 ; trouvée. 294,0925.

Deuxiéme Diastéréoisomere:

Rf = 0,33 (EP/EtOAc 95/05).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3060, 2958, 2924, 2878, 2236, 1703, 1578, 1477, 1440, 1365, 1303.

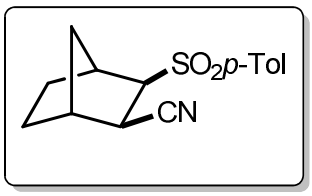
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 (s, 5H), 2,76-2.68 (dd, 1H, *J* = 6,9, 16,8 Hz), 2,85-2,77 (dd, 1H, *J* = 8,4, 16,5 Hz), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,39-1,23 (m, 5H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 195,2, 134,5, 129,6, 129,3, 127,0, 121,4, 48,4, 45,2, 41,3, 40,5, 35,5, 35,9, 29,1, 24,1.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{17}NONaS$: calculée. 292,0923, trouvée 294,0917.

(1R,2R,3R,4S)-3-tosylbicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile

Isolé comme sous-produit lors de la réaction précédente. Il est formé à partir de l'addition de l'extra equivalent de *p*-toluenesulfonyl cyanide sur l'oléfine. Il est isolé sous forme d'une huile jaune (70 mg, 35%).



R_f = 0,19 (EP/EtOAc 95/05).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2962, 2882, 2243, 1597, 1455, 1402, 1382, 1337, 1303, 1149.

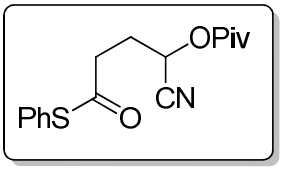
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,78-7,75 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,40-7,37 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,13, 3,07 (m, 2H), 2,84 (br s, 1H), 2,67 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,93 (br d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,41-1,29 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 145,6, 134,5, 130,3, 128,4, 70,2, 40,4, 38,8, 36,6, 33,9, 29,2, 23,9, 21,7.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{17}NO_2NaS$: calculée. 298,0872, trouvée. 298,0863

1-cyano-4-oxo-4-(phenylthio)butyl pivalate

La synthèse est réalisée selon la procédure **A** à partir de α-iodothioester (100 mg, 0,35 mmol, 1eq), de l'oléfine **76** (184,3 mg, 0,71 mmol, 4 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide **5** (130,2 mg, 0,71 mmol, 2eq), di(tributyl)étain (250,25 mg, 0,43 mmol, 1,5eq) et trois additions de DTBHN (2 x 12,5 mg, 0,07 mmol) dans du benzène distillé (3,5 mL). La réaction est chauffée à 65°C durant 6 h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (PE/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désirée est obtenu sous forme d'une huile jaune (101 mg, 95%).



Rf = 0,45 (EP/EtOAc 90/10).

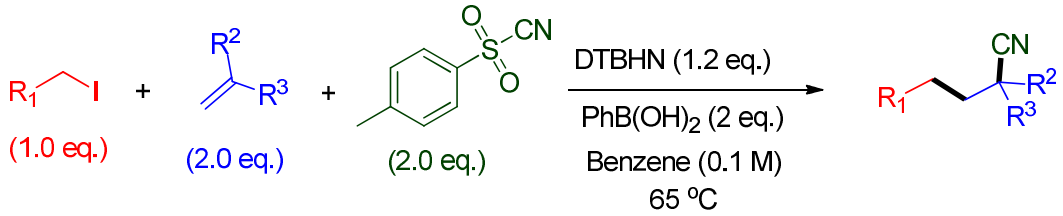
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2971, 2933, 2870, 2331, 2224, 1749, 1728, 1597, 1441.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,42 (s, 5H), 5,39 (t, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,88 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,35-2,27 (m, 2H), (1,24 (s, 9H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 195,4, 176,4, 134,5, 129,7, 129,3, 126,8, 116,7, 59,8, 38,8, 37,9, 27,6, 26,8.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{19}NO_3NaS$: calcd. 332,0927 ; found 332,0933.

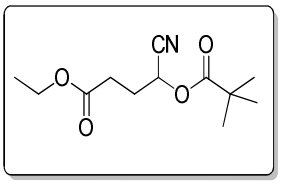
II. Réaction de carbo-cyanation en présence de $PhB(OH)_2$ (procédure B)



L'oléfine (2,0 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (2,0 eq), l'acide phényle boronique (2 eq) sont ajoutés à une solution de précurseur de radicaux (1,0 eq) dans du benzène (1,0 M), le mélange réactionnel est dégazé pendant 20min. la réaction est initié en ajoutant le DTBHN (1,2eq). La réaction est mise sous agitation durant 2h à 65°C. La progression de la réaction est suivit par CCM. Après 2h, le mélange est mis au rotavapeur afin d'évaporer le solvant. Une séparation sur colonne chromatographique est effectuée.

4-cyano-4-éthylhexanoate d'éthyle

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir de l'ethyl 2-iodoacetate (107 mg, 0,5 mmol, 1eq.), de l'oléfine **76** (128,17 mg, 1 mmol, 2 eq.), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2eq), l'acide phényle boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillé (5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 80/20) et le produit nitrile désirée est obtenu (105 mg, 87%).



R_f = 0,37 (EP/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2979, 2939, 2185, 1741, 1594, 1480, 1379, 1276, 1192, 1176, 1133.

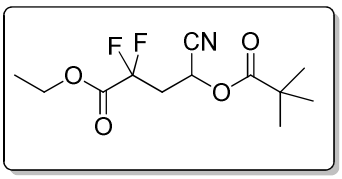
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 176,45, 171,36, 116,48, 77,47, 77,04, 76,62, 61,02, 60,03, 38,84, 29,09, 27,56, 26,86, 14,14.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{12}H_{19}NO_4Na$: calculée. 264,1206, trouvée. 264,1213.

4-cyano-2,2-difluoro-4- (pivaloyloxy) butanoate d'éthyle

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir de l'ethyl 2-iododifluoroacetate (0,073mL, 0,5 mmol, 1eq.), de l'oléfine **76** (0,14 mL, 1 mmol, 2 eq.), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq.), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2,0 eq.) et le DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillé (5 mL) durant 24h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu (78,1 mg, 56%).



R_f = 0,48 (EP/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2979, 2176, 1753, 1593, 1479, 1375, 1281, 1176, 1121, 585.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5,63 (dd, J = 7,6, 5,5 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 – 2,70 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

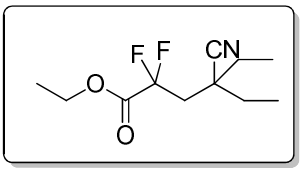
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 176,14, 136,51, 129,36, 129,12, 127,62, 115,13, 77,23, 77,02, 76, 80, 63,74, 55,29, 37,02, 36,94, 26,72, 13,87.

RMN ^{19}F (377 MHz, $CDCl_3$) δ= -104,63 (t, *J* = 15,2 Hz).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{12}H_{17}NO_4F_2Na$: calculée. 300,1017, trouvée. 300,1018.

4-cyano-4-ethyl-2,2-difluorohexanoate d'éthyle

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir l'ethyl 2-iododifluoroacetate **97** (0,073mL, 0,5 mmol, 1eq), de l'oléfine **74** (0,12 mL, 1 mmol, 2eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), de l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzene distillé (5 mL) durant 24h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu (64 mg, 55%).



R_f = 0,45 (EP/EtOAc 90/10).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3235, 2977, 2885, 2237, 1753, 1720, 1470, 1287, 1114, 1056, 808.

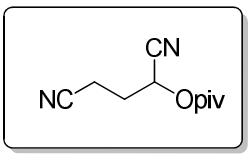
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (dd, *J* = 15,0, 12,0 Hz, 2H), 1,78 (q, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 174,72, 136,51, 130,21, 129,37, 127,61, 113,51, 111,87, 110,24, 77,24, 77,03, 76,81, 63,48, 46,34, 38,73, 38,57, 38,33, 35,08, 34,94, 34,80, 29,09, 28,72, 13,82, 8,51, 8,01.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}F_2NO_2Na$: calculée. 256,1119 ; trouvée. 256,1114

1,3-dicyanopropyl pivalate

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir de l'iodoacetonitrile **96** (0,040mL, 0,5 mmol, 1eq), de l'oléfine **76** (128,17 mg, 1 mmol, 2 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), de l'acide phényle boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillé (5 mL) durant 6h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu (79,6 mg, 55%).



R_f = 0,39 (Pentane/EtOAc 70/30).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2976, 2943, 2884, 2251, 2230, 1768, 1589, 1460, 1425 1388, 1340, 1138.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,33 (dd, J = 13,5, 7,4 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H).

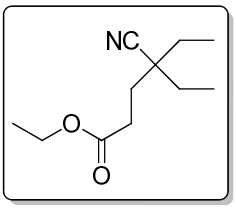
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 176,31, 131,49, 130,40, 117,31, 115,50, 59,33, 38,95,

28,36, 26,84, 22,04, 13,14.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{14}N_2O_2Na$: calculée. 217,0947, trouvée. 217,0938.

4-cyano-4-ethylhexanoate d'éthyle

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir l'ethyl 2-iodoacetate **95** (107 mg, 0,5 mmol, 1 eq), de l'oléfine **74** (0,12 mL, 1 mmol, 2 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillée (5 mL) durant 6h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu (61 mg, 62%).



R_f = 0,32 (Pentane/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2975, 2942, 2883, 2231, 2185, 1735, 1593, 1460, 1378, 1303.

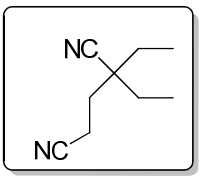
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,61 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 172,55, 130,94, 129,09, 123,11, 77,46, 77,04, 76,61, 60,77, 41,13, 30,14, 29,69, 28,33, 14,18, 8,56

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{19}NO_2Na$: calculée. 220,1308 ; trouvée. 220,1314.

2,2-diéthylpentanedinitrile

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir de l'iodoacetonitrile **96** (0,040 mL, 0,5 mmol, 1 eq.), de l'oléfine **74** (0,12 mL, 1 mmol, 2 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), l'acide phényle boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillé (5 mL) durant 5h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu (41,3 mg, 55%).



R_f = 0,37 (Pentane/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) =2975, 2943, 2884, 2250, 2232, 1768, 1589, 1460, 1425 1388, 1340, 1138.

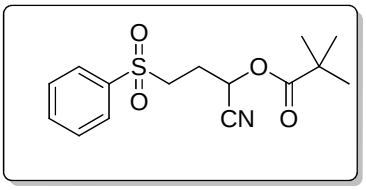
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2,49 (dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 1,65 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 148,13, 131,47, 130,93, 120,35, 118,61, 77,49, 77,07, 76,64, 41,42, 31,11, 28,10, 13,16, 8,50.

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_9H_{14}N_2H$: calculée. 151,12352 ; trouvée. 151,12390.

1-cyano-3-(phenylsulfonyl)propyl pivalate

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir de ((iodomethyl)sulfonyl)benzene **98** (141,04 mg, 0,5 mmol, 1 eq), de l'oléfine **76** (128,17 mg, 1 mmol, 2 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzéne distillé (5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 80/20) et le produit nitrile désiré est obtenu (73 mg, 47%).



R_f = 0,35 (Pentane/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2976, 2937, 2875, 2251, 1746, 1691, 1480, 1447, 1231, 1138, 1086, 689, 533

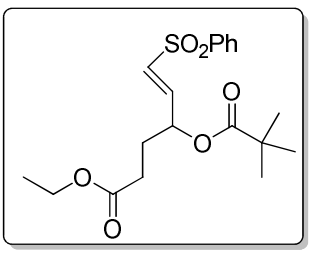
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 2H), 7,78 – 7,53 (m, 3H), 5,46 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,41–3,08 (m, 2H), 2,47–2,29 (m, 2H), 1,25–1,18 (m, 9H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 76 MHz): δ (ppm) = 176,12, 138,28, 134,37, 129,67, 128,06, 115,70, 77,45, 77,03, 76,60, 58,99, 51,27, 38,87, 26,84, 26,05.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{19}NO_4SNa$: calculée. 332,0927 ; trouvée. 332,0939.

(E)-4,4-diéthyl-6-(phenylsulfonyl)hex-5-enenitrile

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir ethyl 2-iodoacetate (107mg, 0,5 mmol, 1 eq.), de l'oléfine **76** (128,17 mg, 1 mmol, 2 eq), (E)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethane **106** (308,37 mg, 1 mmol 2 eq), de l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzene distillée (5 mL) durant 4h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 70/30) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'un solide blanc (68 mg, 36%).



R_f = 0,3 (Pentane/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2977, 2937, 2874, 1796, 1733, 1480, 1447, 1369, 1321, 1280, 1148, 1032, 688.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 15,7, 9,5 Hz, 3H), 6,90 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 15,1

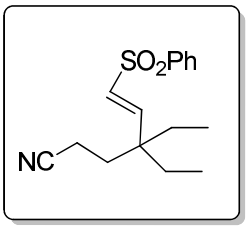
Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,39–2,24 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 177,04, 172,13, 143,12, 139,84, 133,65, 131,34, 129,47, 127,69, 77,45, 77,03, 76,60, 69,93, 60,79, 39,05, 29,42, 28,61, 27,07, 14,16.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{26}O_2S$: calculée. 405,1342 ; trouvée. 405,1336.

(E)-4,4-diethyl-6-(phenylsulfonyl)hex-5-enenitrile

La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir l'iodo acetonitrile (83.47mg, 0.5mmol, 1.0eq.), de l'oléfine **74** (84.16 mg, 1mmol, 2eq), trans-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene **106** (308.37mg, 1 mmol 2 eq), l'acide phényle boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq) et du DTBHN (104.54 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) dans du benzène distillé (5 mL) durant 5h.. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 70/30) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'un solide blanc (12 mg, 8%).



R_f = 0,3 (Pentane/EtOAc 80/20).

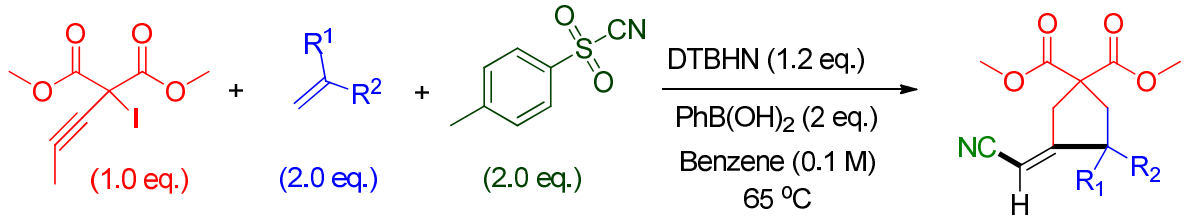
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3059, 2968, 2941, 2880, 2247, 1618, 1447, 1305, 1147, 1086, 835, 754, 689, 599.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96–7,81 (m, 2H), 7,66–7,53 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,14–2,10 (m, 2H), 1,82–1,77 (m, 2H), 1,44 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H), 0,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 151,95, 140,46, 133,56, 131,37, 129,45, 127,55, 119,31, 77,25, 77,03, 76,82, 42,79, 30,89, 27,36, 12,05, 7,69.

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{21}NO_2S$: calculée. 314,1178 ; trouvée. 314,1178.

Procédure C

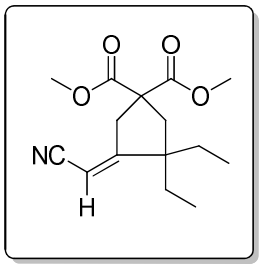


Une oléfine (2.0 eq.), *p*-toluenesulfonyl cyanide (2.0 eq.), l'acide phényle boronique (2 eq.) sont ajoutés à une solution de dimethyl 2-iodo-2-(prop-1-yn-1-yl)malonate **110** (1.0 eq.) dans le benzène (1.0 M), le mélange réactionnel est dégazé pendant 20min. La réaction est initiée en ajoutant le DTBHN (1.2eq). La réaction est mise sous agitation durant 1h30 à 65°C. La progression de la réaction est suivit par CCM. Après 2h, le mélange est mis au rotavapeur

afin d'évaporer le solvant. Une séparation sur colonne chromatographique au gel de silice est effectuée.

(E)-dimethyl 4-(1-cyanoethylidene)-3,3-diethylcyclopentane-1,1-dicarboxylate

La synthèse est réalisée selon la procédure **C** à partir dimethyl 2-iodo-2-(prop-1-yn-1-yl)malonate (148,02mg, 0,5 mmol, 1eq), de l'oléfine **74** (0,122 mL, 1mmol, 2,eq), p-toluenesulfonyl cyanide (181.21 mg, 1 mmol, 2eq), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1mmol, 2eq.) et le DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1.2 eq) dans du benzène distillé (5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 80/20) et le produit nitrile désiré est obtenu (46 mg, 32%).



R_f = 0,46 (Pentane/EtOAc 90/10).

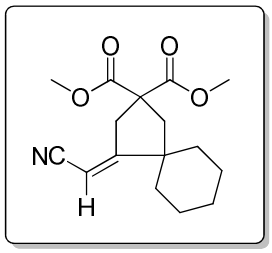
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2964, 2184, 1735, 1593, 1434, 1259, 1175, 676.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,37 (qd, *J* = 14,0, 7,3 Hz, 4H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 172,43, 157,76, 130,96, 129,12, 77,25, 77,04, 76,83, 70,72, 56,61, 52,96, 51,88, 45,69, 44,52, 29,85, 28,57, 8,54.

(E)-dimethyl 4-(cyanomethylene)spiro[4.5]decane-2,2-dicarboxylate

La synthèse est réalisée selon la procédure **C** à partir de dimethyl 2-iodo-2-(prop-1-yn-1-yl)malonate (148,02mg, 0,5 mmol, 1eq), methylenecyclohexane (0,12 mL, 1mmol, 2eq), p-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1mmol, 2eq), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1mmol, 2eq.) et le DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzene distillé (5 mL). Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 80/20) et le produit nitrile désiré est obtenu (55 mg, 37%).



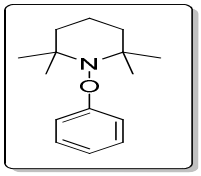
R_f = 0,49 (Pentane/EtOAc 80/20).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2965, 2181, 1736, 1434, 1259, 1175, 1080, 676.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5,95 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,10 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,59 (dd, J = 10,6, 8,6 Hz, 4H), 1,38 (ddd, J = 21,3, 10,7, 8,7 Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 172,41, 157,75, 130,31, 128,36, 77,44, 77,01, 76,59, 70,70, 56,61, 53,01, 51,88, 45,69, 44,52, 29,84, 8,54.

Capture du radical phényle par le TEMPO



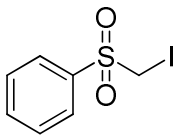
La synthèse est réalisée selon la procédure **B** à partir l'ethyl 2-iodoacetate (107 mg, 0,5 mmol, 1 eq), 2-Ethyl-1-buten (0,12 mL, 1 mmol, 2 eq), *p*-toluenesulfonyl cyanide (181,21 mg, 1 mmol, 2 eq), l'acide phenyl boronique (122 mg, 1 mmol, 2 eq), TEMPO (2eq) et DTBHN (104,54 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) dans du benzène distillé (5 mL) Durant 6h. Le produit brut d'aspect huileux jaune est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/EtOAc 90/10) et le produit nitrile désiré est obtenu sous forme d'une huile colorée (61 mg, 62%).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm)= 7,26 – 7,11 (m, 4H), 6,90 – 6.79 (m, 1H), 1,69 – 1,56 (m, 4H), 1,42 (ddd, *J* = 5,4, 4,0, 2,2 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ 163,59, 128,66, 119,86, 113,90, 77,46, 77,03, 76,61, 60,31, 39,79, 32,62, 20,46, 17,08.

III. Synthèse de produits de départ

((iodomethyl)sulfonyl)benzene[185]



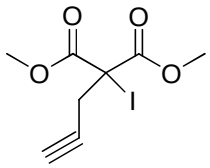
A une solution aqueuse de 10% NaOH (5 mL) est ajoutée de l'α-iodo b-cétosulfone (5 mmol) à température ambiante ; le mélange est mis sous agitation durant 30 min. la réaction est suivit par CCM, le produit est récupéré par extraction au diethyl éther, séché avec du sulfate de sodium anhydre puis évaporé afin de donner le produit brut correspondant l'α-iodo methylsulfone, qui est purifié par chromatographie (1:9 acétate d'éthyle et hexane).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,14–7,91 (m, 2H), 7,85–7,51 (m, 3H), 4,47 (s, 2H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 134,54, 129,36, 129,03, 77,44, 77,02, 76,59, 16,64.

185 N. Suryakiran, T.R. Srikanth, V. Suresh, M. Lakshman, Y. Venkateswarlu. *Tetrahedron Lett*, **2006**, *47*, 4319.

Propargyliodomalonate de dimethyl [186]



Propargylsodiomalonate est préparé à partir du propargyl malonate de diméthyle et de l'hydrure de sodium. A 0°C la solution de propargyl malonate de diméthyle dans 7.5ml de THF est ajoutée goutte à goutte à une solution de NaH dans 7.5ml. Le mélange est mis sous agitation durant 15 min à température ambiante. Pour la solution de propargylsodiomalonate est ajoutée le N-iodosuccinimide dans le THF (2ml) à l'abri de la lumiére à température ambiante. Le mélange est mis sous agitation durant 10min puis purifié sur gel de silice avec du diethylether.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 3,83 (s, 6H), 3,25 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 7,7, 2,7 Hz, 1H).

186 D.P. Curan, M.H. Chen, E. Spletzer, C.M. Seong, C.T. Chang. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 8872.

Conclusion générale

L'intérêt de cette étude est triple fondamental, environnemental, économique. En effet, nous nous sommes proposé d'apporter notre contribution dans le domaine de la chimie combinatoire, considérée au cours des deux dernières décennies comme un outil basique et une voie incontournable pour une synthèse chimique propre et efficace.
Deux prototypes de réactions multicomposants ont été pris en considération, le processus ionique de Biginelli et le protocole radicalaire de carbo-alcénylation.

Dans la première partie, et afin de compléter le panel de catalyseurs déjà actifs dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) via la réaction de Biginelli, nous avons élaboré de nouveaux systèmes catalytiques à base de métaux de transition, matériaux actifs, peu couteux et facilement recyclables, de deux familles, oxydes métalliques et pollyoxométallates (POMs).

Les oxydes élaborés sont de formule 10MAl-X (10= teneur du métal sur le support, M=le métal (Fe, Co, Ni ou Ru) et X= méthode de préparation (SG, ME, IMP)). Tandis que les phosphomolybdates de structure Keggin étudiés sont de deux natures acide et sel. Les sels sont de formule : $(NH_4)_6HPMo_{11}M^{II}O_{40}$ (M: Co, Ni) et $(NH_4)_6PMo_{11}Fe^{III}(H_2O)O_{39}$ notés $PMo_{11}M$. Les hétéropolyacides sont de différentes compositions : $H_3PMo_{12}O_{40}$, $H_3PW_{12}O_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$, $H_4SiW_{12}O_{40}$ et $H_4SiMo_{12}O_{40}$.

Au terme de cette première partie, une large gamme de catalyseurs souhaités est élaborée avec succès. Leurs propriétés structurales et texturales ont été examinées par diverses techniques d'analyse physico-chimique et leur activité catalytique a été évaluée dans la réaction de synthèse de la DHPM via le processus de Biginelli, dans des conditions douces, respectueuses de l'environnement.
Les résultats obtenus étaient à la hauteur des exigences fixées au départ. Ainsi, ces différents systèmes catalytiques, en plus d'êtres stables, non toxiques, non corrosifs et très peu polluants se sont avérés très actifs avec des rendements variant de 40 à 100% en DHPM. De plus, ils sont réutilisables, en effet, ils ont pu fonctionner durant 4 cycles consécutifs sans trop de perte d'activité.

Dans la seconde partie, et dans le but de s'affranchir de l'utilisation de l'étain dans les processus de carbo-alcénylation radicalaire, nous avons élaboré un nouveau concept de nature *« tin free procedure »*, procédure sans étain, en substituant le précurseur tributylétain $(Bu_3Sn)_2$

par l'acide phénylboronique $PhB(OH)_2$. Sachant que le $(Bu_3Sn)_2$ est un puissant biocide, toxique, nocif et surtout très difficile à éliminer lors des étapes de séparation, notre choix s'est porté sur $PhB(OH)_2$ plus intéressant, étant un acide moins nocif, moins toxique, stable et facile à manipuler. De plus, afin de concevoir de nouvelles molécules issues de la carbo-cyanation, nous avons procédé à la variation des réactifs en appliquant ce nouveau processus d'addition radicalaire dans des conditions relativement douces. Aussi, l'éventuelle possibilité d'étendre ce nouveau protocole à d'autres réactions de carbo-cyanation particulières a été examinée. Pour finir, nous avons tenté de proposer une séquence réactionnelle permettant de décrire (schématisé) ce nouveau concept à base d'acide phénylboronique.

Au final, on peut conclure que les objectifs fixés au départ dans ce projet de thèse, à savoir, l'amélioration du protocole multicomposants ionique de Biginelli par la conception de nouveaux catalyseurs plus respectueux des concepts de la chimie verte d'une part et d'autre part, la mise au point d'un nouveau protocole multicomposants radicalaire de type carbo-cyanation conforme aux exigences d'une chimie moins désastreuse, sont atteints. A ce stade, il convient de prétendre que l'avancée prometteuse réalisée dans ces travaux pourrait rejoindre le concept de la chimie du développement durable.

PERSPECTIVES

Afin de compléter le projet développé dans le cadre de cette thèse certaines perspectives sont envisageables à savoir :

Une étude de la variation des supports pour les systèmes xMAl-X tel que le SiO_2 le quel, en plus d'avoir une propriété acide remarquable, il est également peu couteux, disponible commercialement et surtout applicable dans de nombreuses voies de synthèse notamment des réactions de benzoylation ou la réaction de réarrangement de Beckmann. De plus, doté d'une grande réactivité (synthèse de coumarines, benzylation de benzène…) ainsi que d'une importante stabilité chimique, l'oxyde de zirconium (ZrO_2) sera probablement un support de qualité pour les systèmes xMAl-X.

L'utilisation de tungstène dans les systèmes xMAl-X (M=W) conduirait à de meilleurs rendements en DHPM vue que les POMs tungstiques ont été plus actifs que leurs homologues molybdiques d'une part. D'autre part, il est aussi souhaitable d'utiliser les POMs tungstiques comme précurseurs d'oxydes (après calcination) et de faire une étude comparative avec les oxydes de tungstène commerciaux.

Comme la méthode employée dans cette thèse pour récupérer et réutiliser les hétéropolyacides est inadéquate du point de vue écologique (méthode éthérates), leur encapsulation dans des cavités ou capsules de type MOF (Metal Organic Framwork) nommés MIL100 (Matériaux de l'Institut Lavoisier) serait également une voie prometteuse à entreprendre afin d'assurer un long cycle de vie aux POMs. En effet, ces dernières années, les MOFs ont connu un fort succès dans de diverses réactions telles que l'estérification du n-butanol, la condensation de Knoevenagle, les réactions de déshydrations du fructose et du glucose en 5-hydroxymethylfurfural…

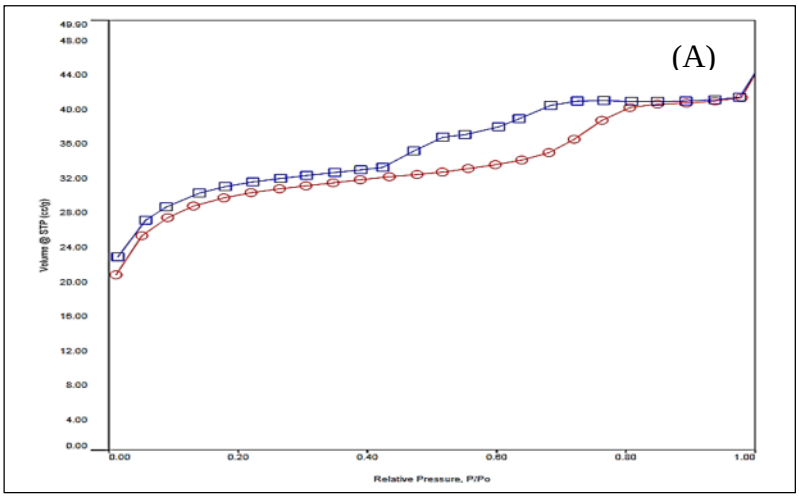
Concernant les réactions de carbo-alcénylation radicalaires en présence de l'acide phénylboronique, une étude plus approfondie du protocole sans étain permettra d'arrêter le mécanisme correspondant d'une part. D'autre part, il est possible d'étendre l'utilisation de ce dernier dans des réactions de carbo-oximation ou des réactions de carbo-allylation. De plus, la recherche de nouveaux précurseurs à base de bore est également envisageable.

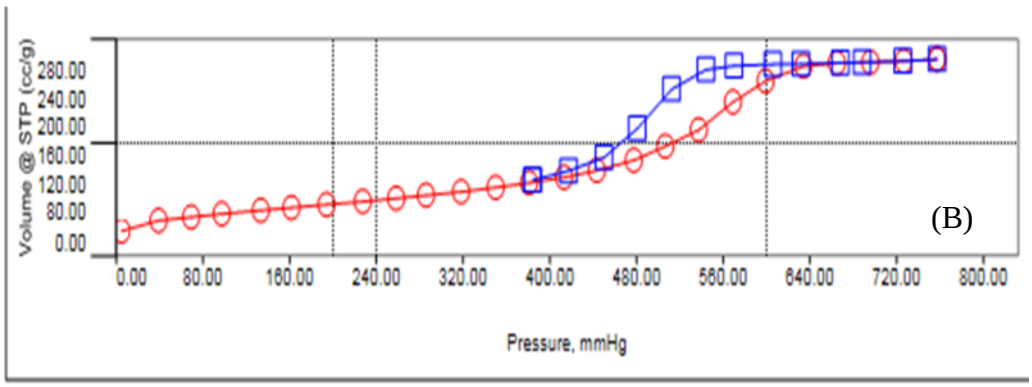
Annexes

ANNEXES

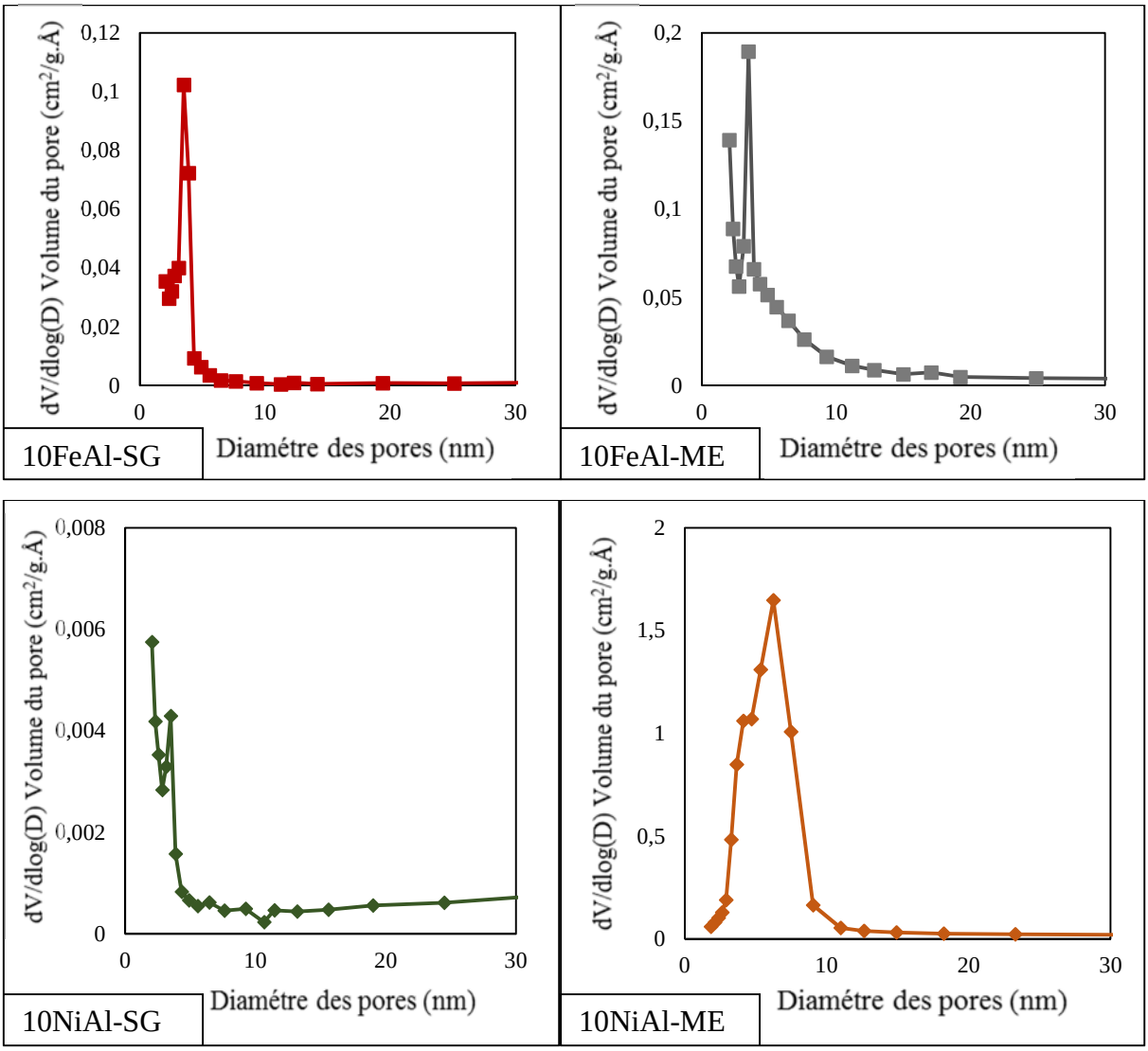
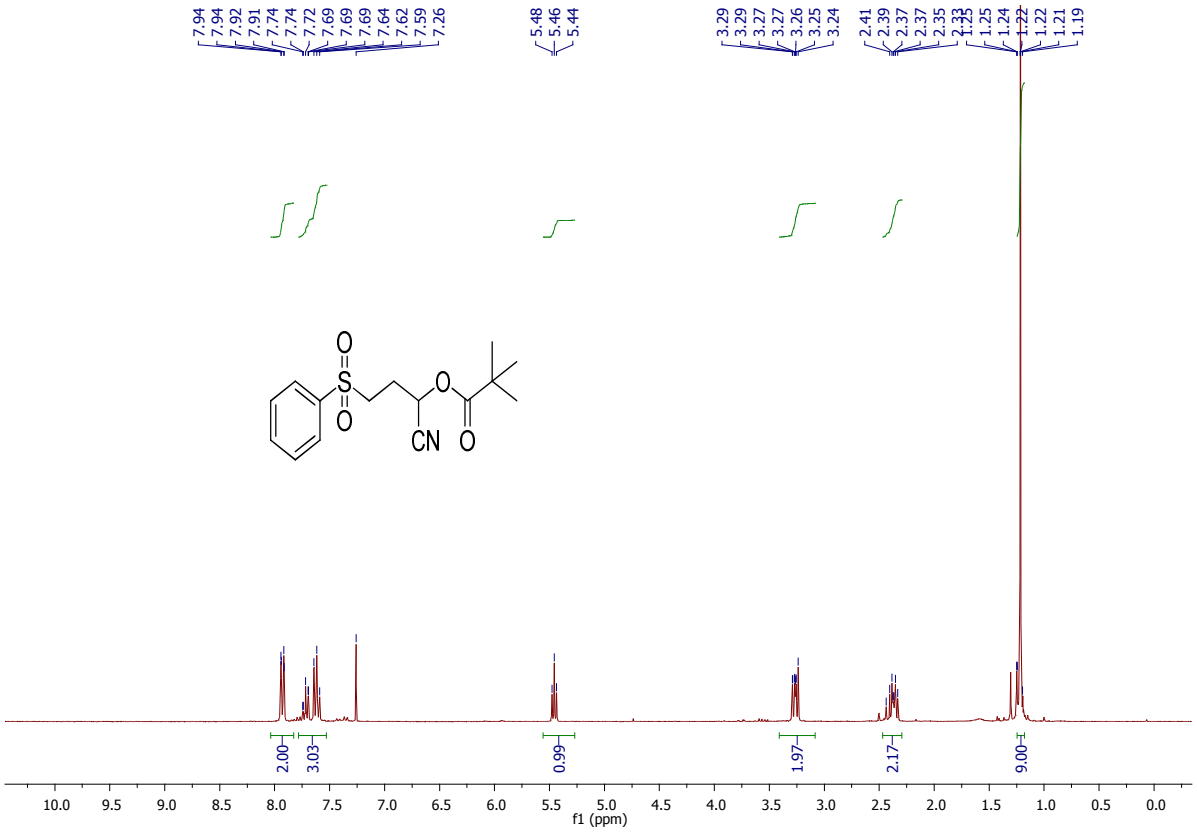
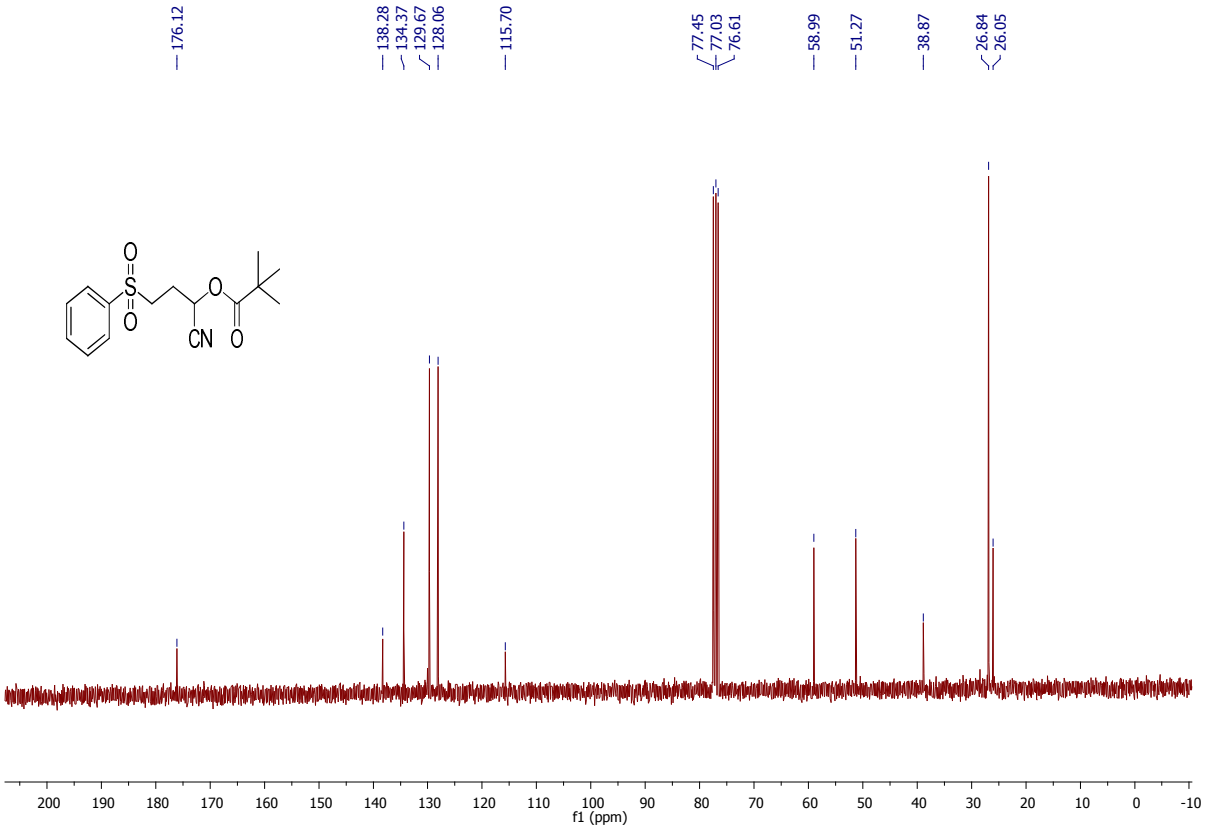
Dans cette partie seront exposés des informations supplémentaires concernant les travaux réalisés au cours de cette thèse.

ANNEXE I : Isothermes d'adsorption désorption des catalyseurs 10RuAl-SG (A) et 10RuAl-ME (B).





ANNEXE II : Courbes de la distribution des pores par la méthode BJH



ANNEXE III : Exemple d'une analyse par RMN ^{1}H et ^{13}C