

Remerciements

Nous remercions tout d'abord dieu le tout puissant qui nous a donné la force, le courage, la santé et la patience de mener à terme ce travail.

Nous tenons à adresser nos vifs remerciements à notre promotrice M^{me} MAZARI pour ses orientations et conseils tout le long de notre travail.

Nous remercions aussi à Mme OUABADI MCB à UMMTO pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury.

Nous adressons aussi nos remerciements à Mme DERMECHE MCA à UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous tenons aussi à remercier Mme MEZIANE MCA à UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions aussi M^{elle} KHIAR Chahinez pour son aide.

Nos remerciements s'adressent également à l'ensemble des techniciennes du laboratoire de chimie organique, pour leurs générosités et la grande patience dont elles ont su faire preuve malgré leurs charges.

Et enfin on remercie nos familles pour leur soutien moral, leur aide et leur encouragement.



Je dédie ce travail à :

- ☞ Ma très chère mère Fatiha qui a consacré tout son temps pour notre bien.*
- ☞ Mon très cher père Hamid à qui je dois tout et je ne rendrais assez jamais.*
- ☞ Mon très cher unique frère : Lounes*
- ☞ Mes sœurs : Souhila, Lila, Samira et Nora.*
- ☞ Ma binôme M^{elle} DAF Sabrina*
- ☞ Mes chers amis (es).*
- ☞ Les membres de l'association culturelle Ibturen*
- ☞ Mon encadreur M^{eme} MAZARI*
- ☞ M^{elle} KIAR Chahinez*
- ☞ M^{elle} MOUHEB Lynda*
- ☞ L'équipe de formation chimie de l'environnement*
- ☞ Toute la promotion 2015/2016*





Je dédie ce travail à :

- ⌘ *Mes grands-parents*
- ⌘ *Ma très chère mère Ouiza qui a consacré tout son temps pour notre bien.*
- ⌘ *Mon très cher père ahemed à qui je dois tout et je ne rendrais assez jamais.*
- ⌘ *Mes très chers frères : Samir et Anis*
- ⌘ *Mes sœurs : Kahina et Ouafia*
- ⌘ *Ma chère binôme M^{elle} SALI Sabrina*
- ⌘ *Mes chers amis (es).*
- ⌘ *Mon encadreur M^{eme} MAZARI*
- ⌘ *M^{elle} KIAR Chahinez*
- ⌘ *Mouheb lynda*
- ⌘ *L'équipe de formation chimie de l'environnement*
- ⌘ *Toute la promotion 2015/2016*



Abréviations

AcOH :	Acide acétique.
ATG :	Analyse thermogravimétrique.
BMIImBF ₄ :	1-n-butyl-3-methylimidazolim tetrafluoroborate .
Cat :	Catalyseur.
CCM :	Chromatographie sur couche mince.
Coef :	coefficient.
DHPM :	3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.
DMF :	N,N-dimethylformamide .
DRX :	Diffractions des Rayons X.
Et :	Ethyl.
EtOH :	Ethanol.
EPA :	Environmental Protection Agency.
g :	gramme.
h :	heure.
HCl :	Acide chlorhydrique.
HPA :	Hétéropolyacide.
IR :	Infra-rouge.
IRTF :	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.
KMnO ₄ :	Permanganate de potassium.
M :	Molarité.
Me :	Méthyl.
MeCN :	Acétonitrile.
MEB :	Microscopie Electronique à Balayage.
mmol :	milli mole.
ml :	millilitre.
min :	minute.
MCRs :	Multi Component Reactions .
NaOH :	Hydroxyde de sodium.
nm :	nanomètre.
OTf :	Triflates (trifluorométhylsulfonate).
Ph :	Phényl.
POM :	Polyoxométallate.
Rdt :	Rendement.
R _f :	Rapport frontal.
RMN:	Résonance Magnétique Nucléaire.
T _f :	Température de fusion.
TLC :	Thin Layer Chromatography.
Tox :	Toxicité.
T _{react} :	Température de réaction.
UV :	Ultra-violet.
UV-vis :	UV-visible.
V _{as} :	Vibration.
°C :	Degré Célcius.

Abréviations

ε : Coefficient d'extinction molaire.
 λ_{abs} longueur d'onde.

Liste des figures

Figure I.1 :	Atouts d'une synthèse idéale	5
Figure I.2 :	Principe de réactions multicomposants	5
Figure I.3 :	La réaction de Biginelli.....	7
Figure I.4 :	Nifedine, un antagoniste calcique.....	8
Figure I.5 :	Le (S)Bay 41-4109, un antiviral.....	8
Figure I.6 :	Un agent antitumoral.....	9
Figure I.7 :	Un agent anti inflammatoire	9
Figure I.8 :	Un agent anti inflammatoire.....	9
Figure I.9 :	Le (R) SQ 32.926.....	9
Figure I.10 :	Le (R) SQ 32.547.....	9
Figure I.11 :	Le Monastrol, un anticancéreux	10
Figure I.12 :	Mécanisme proposé de la réaction de Biginelli.....	11
Figure I.13 :	Mécanisme proposé par Ivica cepanec	12
Figure I.14 :	La barrière énergétique lors du déroulement d'une réaction.....	12
Figure I.15 :	Formation des POMs.....	14
Figure I.16 :	Structure de l'anion de keggin.....	15
Figure II.1 :	Réaction à multicomposants de Biginelli.....	18
Figure II.2 :	Dispositif de la réaction de Biginelli.....	19
Figure II.3 :	Filtration sous vide	19
Figure II.4 :	Organigramme de synthèse des sels $H_{3-2x}(M)_xPMO_{12}O_{40}$	20
Figure II.5 :	Organigramme de synthèse des sels $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMO_{12}O_{40}$	20
Figure II.6 :	Etapas de préparation des catalyseurs supportés par la méthode sol-gel.....	21
Figure II.7 :	Heptagramme d'une synthèse idéale.	25
Figure III.1 :	Dispositif de récupération du catalyseur par évaporation.....	33
Figure III.2 :	Représentation graphique du rendement en fonction du nombre de cycles d'utilisation du POM.....	33
Figure III.3 :	5-ethoxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.....	34
Figure III.4 :	Spectres UV-Visible des DHPMs obtenues en présence de $10Fe/Al_2O_3(a)$ et de $Mn_{0,25}H_{2,5}PMO_{12}O_{40} (b)$	35

Liste des figures

Figure III.5 :	Spectre IR de la DHPM obtenue en présence de 10Fe /Al ₂ O ₃ (a) et en présence de Mn _{0,25} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀ (b).....	36
Figure III.6 :	Heptagrammes des synthèses catalysées par 10Fe/Al ₂ O ₃ (a) et Mn _{0,25} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀ (b).....	37
Figure III.7 :	Heptagramme d'une réaction idéale.....	38
Figure III.8 :	Heptagrammes de la réaction de Biginelli en présence de Mn _{0,25} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀ après 2 ^{ème} et 3 ^{ème} utilisation.....	38

SOMMAIRE

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction	3
I. Définition	3
II. Les douze principes de la chimie verte	3
III. Les réactions multicomposantes.....	4
III.1. Définition des MCRs.....	5
III.2. Historique des MCRs	5
IV. la réaction de Biginelli	7
IV.1. La synthèse originale	7
IV.2. Intérêts biologiques des produits de Biginelli.....	8
IV.3. Mécanisme de la réaction.....	10
V. La catalyse.....	12
V.1. Définition.....	12
V.1.1. Catalyse homogène.....	13
V.1.2. Catalyse hétérogène.....	13
VI.1. Catalyseurs de la réaction de Biginelli.....	13
VI.2. Les polyoxometallates.....	14
VI.2.1. Généralités	14
VI.2.2. Définition et structure	14
VI.2.3. Propriétés acides	15
VI.2.4. Application des POMs en catalyse acide	15
VI.2.5. Application des POMs dans la réaction	16

CHAPITRE II : TECHNIQUES EXPERIMENTALES

I. Introduction.....	17
II. Mode opératoire de BIGINELLI	18
III. Préparation des catalyseurs	18
III.1. Préparation des POMs	18
III.1.1. $H_{3-2x} M_x PMO_{12}O_{40}$	19
III.1.2. $(NH_4)_{3-2x} Cu_x PMO_{12}O_{40}$	19
III.2. Préparation des oxydes.....	19

SOMMAIRE

IV. Les techniques expérimentales.....	20
IV.1. Chromatographie sur couche mince CCM	20
IV.2. La spectroscopie IR	21
IV.3. Spectrophotométrie UV-Vis	21
IV.4. Le point de fusion	22
V. Caractéristiques des produits utilisés	22
VI. Heptagramme de réaction	22

CHAPITRE III : RESULTATS ET DESCUSSION

Introduction.....	26
I. Réaction de Biginelli en présence d'oxydes	26
II. Réaction de Biginelli en présence de POMs.....	28
II.1 En présence des sels solubles $H_{3-2x}Cu_x PMO_{12}O_{40}$ et $H_{3-2x}Mn_x PMO_{12}O_{40}$	28
II.2. En présence des sels insolubles $(NH_4)_{3-2x}Cu_x PMO_{12}O_{40}$	29
III. Optimisation des conditions opératoire de la synthèse de Biginelli en présence des meilleurs systèmes catalytiques.....	30
IV. Réutilisation du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMO_{12}O_{40}$	32
V. Résultats spectroscopiques	34
V .1. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	34
V .2. Spectroscopie UV-Visible	35
V.3. Spectroscopie Infra Rouge	35
VI. Heptagramme de la réaction.....	37
Conclusion	39
Conclusion générale	40

INTRODUCTION GENERALE

La chimie fait partie intégrante de notre quotidien grâce au développement prodigieux qu'elle a connu au cours du siècle précédent avec la découverte, l'élaboration et la synthèse de nouvelles molécules à divers intérêts. Son impact sur la société et la croissance économique est visible, multiple, actif et positif. Cependant, cette évolution laisse derrière elles des emprunts sur l'environnement causées par le manque de contrôle et un mode de fonctionnement reconnu incompatible avec les principes du développement durable. En conséquence, l'industrie chimique véhicule souvent une image négative auprès de la société puisqu'elle est à l'origine de catastrophes écologiques lourdes. Aussi, les problèmes liés à la gestion des rejets et des déchets chimiques et à l'accumulation des gaz à effet de serre n'ont fait qu'accentuer cette crise de confiance. Il est donc temps de faire preuve d'inventivité vers un nouveau paradigme qui limitera ces contraintes environnementales permettant l'émergence d'une nouvelle chimie du développement durable en l'occurrence la chimie éco-compatible.

L'événement fondateur de la chimie verte est la publication, par Paul T. Anastas et John C. Warner [1] en 1998, de l'ouvrage « Green chemistry : theory and practice ». Celui-ci rassemble les douze principes de bonne pratique de la chimie qui fournit un cadre à la prévention de la pollution tout en restant compétitive, devenant de ce fait un acteur majeur en matière de développement durable. Cette chimie bénigne pour l'environnement a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques plus écologiques que la recherche de solutions alternatives ou encore l'amélioration d'approches déjà existantes, permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Tout ceci visant alors de produire plus tout en polluant moins.

Dans ce contexte, l'objectif de cette présente étude est de développer de nouvelles approches de synthèse verte des dihydropyrimidinones via la réaction de Biginelli, sans solvant, en utilisant deux familles différentes de catalyseurs. Les premières sont des oxydes commerciaux ou synthétisés à base de divers métaux de transition (Mn, Cu, Ni, Fe, Co, Mo,...) à l'état massique ou supporté sur l'alumine. Les secondes sont des matériaux hétéropolyanioniques (HPA) de type Keggin sous forme de sels solubles de formule $H_{3-2x}M_xPMO_{12}O_{40}$ ($x=0-1,5$ et $M=Cu$ ou Mn) ou de sels insolubles (ammonium/cuivre) de formule $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMO_{12}O_{40}$. Afin de tenter l'approche idéale la plus respectueuse de l'environnement, des héptagrammes de réaction ont été réalisés.

INTRODUCTION GENERALE

Ce manuscrit comporte trois chapitres :

- ✚ Le premier est consacré d'une part à l'étude bibliographique englobant la présentation de la chimie verte, ses douze principes et les réactions à multi-composants, d'autre part, à la description de la réaction de Biginelli, l'intérêt de ses produits et son mécanisme. Une brève synthèse des données de la littérature portant sur l'utilisation des HPA et des oxydes dans la réaction de Biginelli clôt ce chapitre.

- ✚ Le second chapitre décrit le mode opératoire de la réaction de Biginelli sous chauffage classique et la méthode de préparation des catalyseurs cités précédemment. Les différentes techniques expérimentales utilisées pour la caractérisation des produits et des catalyseurs sont également présentées. Un aperçu sur les calculs nécessaires à la construction de l'heptagramme de réaction est proposé à la fin de ce chapitre.

- ✚ Le dernier chapitre présente les résultats de la réaction sous différentes conditions, les caractérisations des produits ainsi que la construction des heptagrammes des réactions.

A l'issue de cette étude une conclusion générale est donnée.

INTRODUCTION

La dégradation de la qualité de l'air, de l'eau et du sol par les rejets de l'industrie chimique, l'épuisement des ressources énergétiques fossiles, l'apparition de nouvelles pathologies, le nombre des accidents industriels non maîtrisés...tout ça à pousser les chercheurs environnementales à réagir et faire face devant ces dégâts.

L'évolution de connaissances de la réglementation et des mentalités a permet une prise de conscience et une réflexion sur une « réforme de la chimie ».

En 1990, l'EPA (Environmental Protection Agency), adopte une réglementation dans le cadre « Pollution Prévention Act » qui vise à prévenir ou réduire la pollution à sa source aux États-Unis.

En 1991, elle lance son premier programme de recherche en chimie durable dite verte qui vise d'une part, à concevoir une nouvelle façon de mettre en œuvre les réactions chimiques d'une manière compatible avec l'environnement[2]. D'autre part, à fournir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques depuis la conception des réactions (recherche) jusqu'au produit fini (industrie).

I.DEFINITION

« La chimie verte ou « Green Chemistry » appelée aussi chimie renouvelable, prévoit la mise en œuvre de principes pour réduire et éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par de nouveaux procédés chimiques et des voies de synthèses « propres », c'est-à-dire respectueuses de l'environnement ... »[2] .

II.LES DOUZE PRINCIPES DE LA CHIMIE VERTE

Paul Anastas, directeur du Green Chemistry Institute Washington DC, a été l'un des premiers à proposer, à la fin des années quatre-vingt-dix, les principes de base pour développer une chimie qui utilise et produit moins de substances dangereuses, donc plus respectueuse de l'environnement [3]. Les douze principes fondateurs de la chimie verte sont décrits ci-dessous [4] :

1. La prévention de la pollution à la source en évitant la production de résidus.
2. L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification.

3. La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement.
4. La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques.
5. La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse.
6. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone.
7. L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles.
8. La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires.
9. L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en terme de manipulation et de toxicité.
10. La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement.
11. La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et si possible à quantifier, la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification).
12. Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux.

III.LES REACTIONS MULTICOMPOSANTES

À une époque où la synthèse chimique est de plus en plus exigeante en termes de coût, de respect de l'environnement, de simplicité de mise en œuvre mais aussi de complexité et de diversité structurale, on voit immédiatement l'intérêt de réactions à multicomposants (MCRs). Avant de définir cette grande famille de réactions et de citer les plus célèbres il semble indispensable de commencer par description d'une synthèse idéale.

En chimie, la synthèse idéale doit tenir compte de diverses préoccupations : économiques (une rapidité du processus, des rendements élevés ...), sociales (une sûreté

des procédures ...) et environnementales (des synthèses sans solvant, une absence de déchets,...)[5] comme schématisé dans la figure I.1.

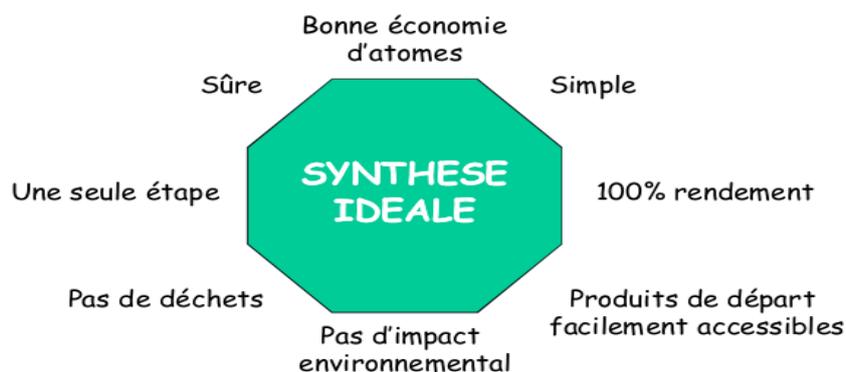


Figure I.1 : Atouts d'une synthèse idéale.

III.1 .Définition des MCRs

Les réactions à multicomposants (MCRs) [6] sont des réactions qui impliquent au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux. Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés (Figure II. 2). Une grande variété de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés. Les différents partenaires réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible.



Figure I.2 : Principe de réactions multicomposant

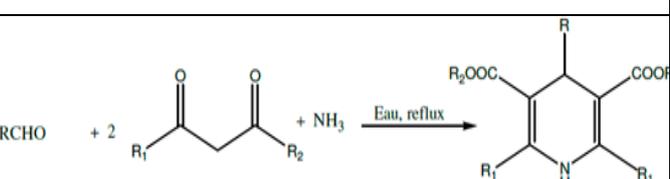
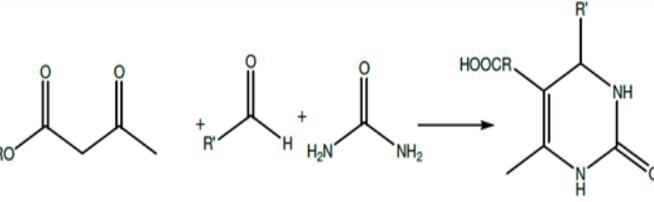
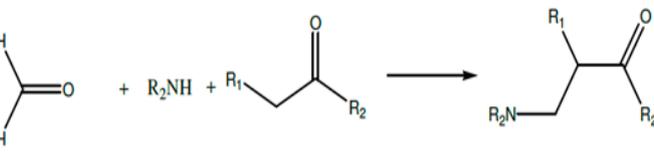
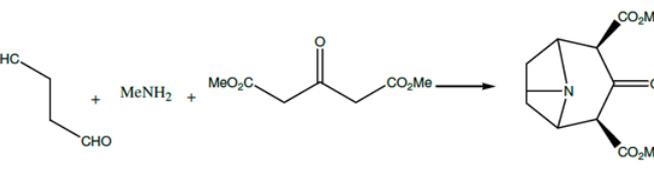
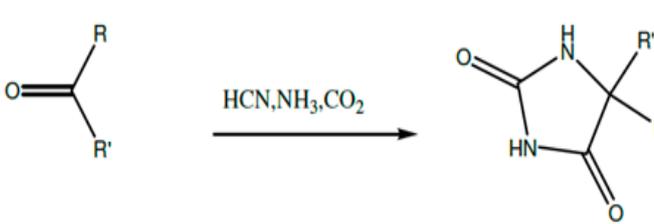
III.2. Historique des MCRs

Les MCRs jouent un rôle innovateur visant à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés et d'importantes collections de molécules présentant un maximum de diversité structurale tout en respectant l'environnement et en répondant aux

Chapitre 1 : Etude bibliographique

enjeux de la chimie verte, en particulier économie de temps, d'énergie, d'atomes, limitation des déchets et des risques, convergence et simplicité. Le tableau I.1 énumère quelques exemples de réactions à multicomposants les plus célèbres.

Tableau I.1: Historique des réactions multicomposantes les plus connus

Type de réaction	Date de découverte	Réaction
Strecker [7]	1850	
Hantzsch [8]	1882	
Biginelli [9]	1893	
Mannich [10]	1912	
Robinson [11]	1917	
Bucherer-Bergs [12]	1934	

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude de la réaction de Biginelli qui permet la synthèse d'hétérocycles dihydropyrimidiniques potentiellement actifs sur le plan thérapeutique et biologique.

VI. LA REACTION DE BIGINELLI

IV.1. La synthèse originale

En 1893, le chimiste italien **Pietro Biginelli** [13] a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape : le benzaldéhyde (1), l'acétoacétate d'éthyle (2) et l'urée (3), dans l'éthanol comme solvant avec l'acide chlorhydrique comme catalyseur.

Dans une première étude P. Biginelli a présenté le produit original comme étant une structure acyclique du benzuramido-crotonate d'éthyle, alors qu'il s'attendait à une structure semblable à celle obtenue par A. Hantzsch [14]. Une étude plus approfondie lui a permis de déterminer les conditions exactes ; il a utilisé 20 gouttes d'HCl afin d'aboutir à la structure des DHPMs (Figure I.3).

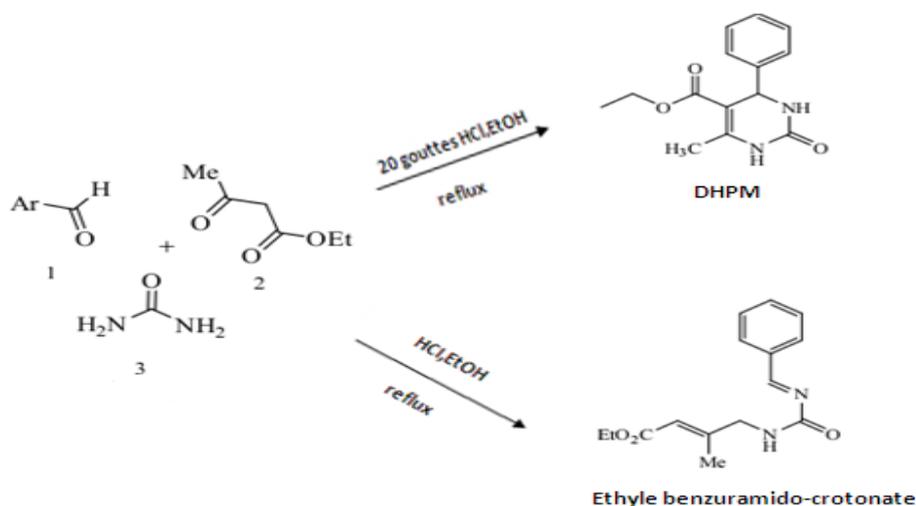


Figure I.3 : La réaction de Biginelli

Malheureusement ce protocole dit " One pot "ou " One step ", (dénommé aujourd'hui condensation de Biginelli) avait des inconvénients tels que des rendements faibles à modérés de la molécule cible souhaitée, en particulier quand l'aldéhyde aromatique ou

lorsque la thiourée sont employés [15]. La réaction souffrait également de lenteur (18h) et l'utilisation de solvant et du HCl concentré sont loin des concepts de la chimie verte [16,17]. Celle-ci restera ainsi inexploitée durant les années qui suivirent. Ce n'est que dans les années 80 que l'intérêt des dihydropyrimidinones va s'accroître de nouveau. Depuis, la synthèse efficace et rapide de ces produits tout en respectant l'environnement constitue un défi majeur en synthèse organique.

IV. 2. Intérêts biologiques des produits de Biginelli

Les dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones représentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt considérable dans la chimie organique et médicinale. Ceci est dû, d'une part, à leur profil pharmacologique [18] et structural [19] d'une part. En effet, ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux calcique de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle que la fameuse Nifedipine (Figure I.4), d'autre part, au potentiel thérapeutique et aux activités biologiques intéressantes de ces composés, vue leurs activités antivirale, anti-bactérienne, anti-tumorale, anti-inflammatoire [17] ainsi que des activités cardiovasculaires [20] et analgésique [21] qui ont fait l'objet de plusieurs études.

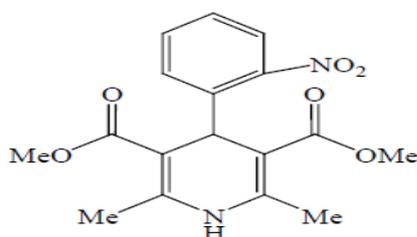


Figure .4: Nifedipine, un antagoniste calcique.

Une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi de l'énantiomère (*S*) d'un composé de synthèse dénommé sous le code **Bay 41-4109** (Figure I.5)[22].

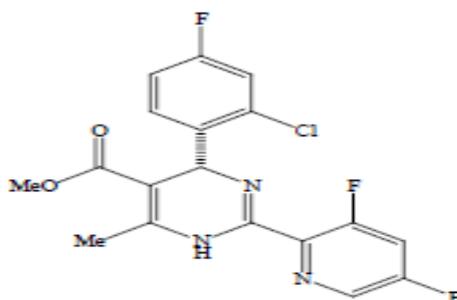


Figure .5 : Le (*S*) Bay 41-4109, un antiviral

Des études initiales ont montré que le dérivé représenté dans la figure. I.6 a un potentiel thérapeutique comme un agent puissant contre les cellules malignes du cancer du sein [23].

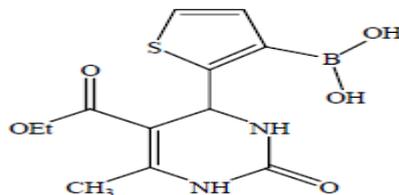


Figure I.6 : Un agent antitumoral.

On a rapporté également que les DHPMs, tel le 2-benzylidène-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-3-oxo-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle(Figure.I.7) et le 6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-2,3,4,6-tetrahydropyrimido[2,1-b]-[1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle(Figure. I.8) ont prouvé une activité anti-inflammatoire [24, 25].

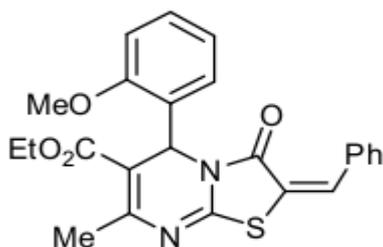


Figure I.7

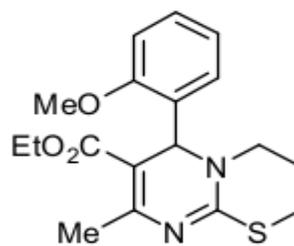


Figure I.8

Les énantiomères (*R*) des composés SQ 32.926 et SQ 32.547 (Figures I.9 et I.10) ont montré une activité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires [26].

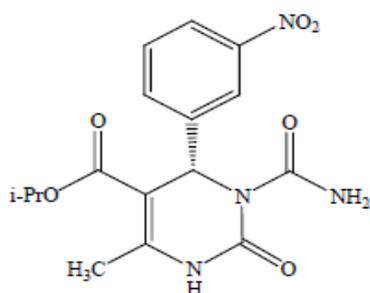


Figure I.9: Le (*R*) SQ 32,926

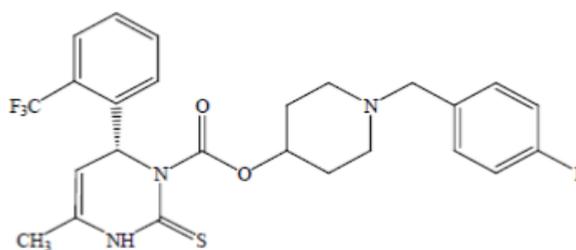


Figure I.10:Le (*R*) SQ 32,547

Le 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4(3-hydroxyphényl)-3,4dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione nommé le Monastrol [27] (Figure I.11) est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Il a été identifié comme un composé affectant précisément la division cellulaire (mitose) par un nouveau mécanisme qui n'implique pas le ciblage de la tubuline.

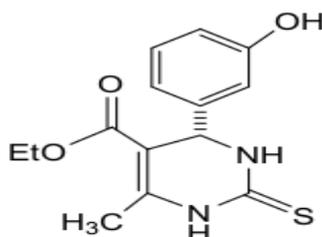


Figure I.11. Le Monastrol, un anticancéreux

Ceci n'est qu'un bref aperçu sur le large éventail d'activités thérapeutiques des produits de Biginelli liées spécialement au noyau DHPM. En effet, depuis la découverte de ces vertus biologiques et pharmacologiques des dihydropyrimidines et de leurs analogues soufrés [28] cette réaction a reçu une importance considérable et particulière dans les programmes de recherche [29] ainsi, plusieurs méthodes de synthèses ont été développées.

IV.3. Mécanisme de la réaction

Au cours de la dernière décennie, le mécanisme de la réaction de Biginelli est au centre de la recherche.

En 1933, Folkers et coll suggéraient que le bisureide **9** (Figure I.12), le premier produit de la condensation biomoléculaire entre le benzaldéhyde **2** et l'urée **3**, est le premier intermédiaire dans cette réaction [30].

En 1973 Sweet et Fissekis ont proposé un chemin différent et suggérèrent que l'ion carbénium **7**, produit par une réaction d'aldolisation en milieu acide du benzaldéhyde **2** avec l'acétoacétate d'éthyle **1** est formé dans la première étape [31].

En 1997 Kappe et ses collaborateurs ont ré-investigué mécanisme en utilisant les spectroscopies RMN de ^1H et de RMN de ^{13}C et les expériences de piégeage. Il est bien établi que l'étape clé de cette séquence implique la formation de l'ion intermédiaire N-acyliminium de type **6** à partir de l'aldéhyde **2** et l'urée **3** précurseurs [32] (Figure I.12). L'interception de l'ion iminium **6** par l'acétoacétate d'éthyle **1**, présumablement à travers son tautomère énol, produit une chaîne ouverte uréide **8**, qui se cyclise par la suite en hexahydropyrimidine **11**. L'élimination de l'eau de **11** conduit finalement au produit DHPM **4**.

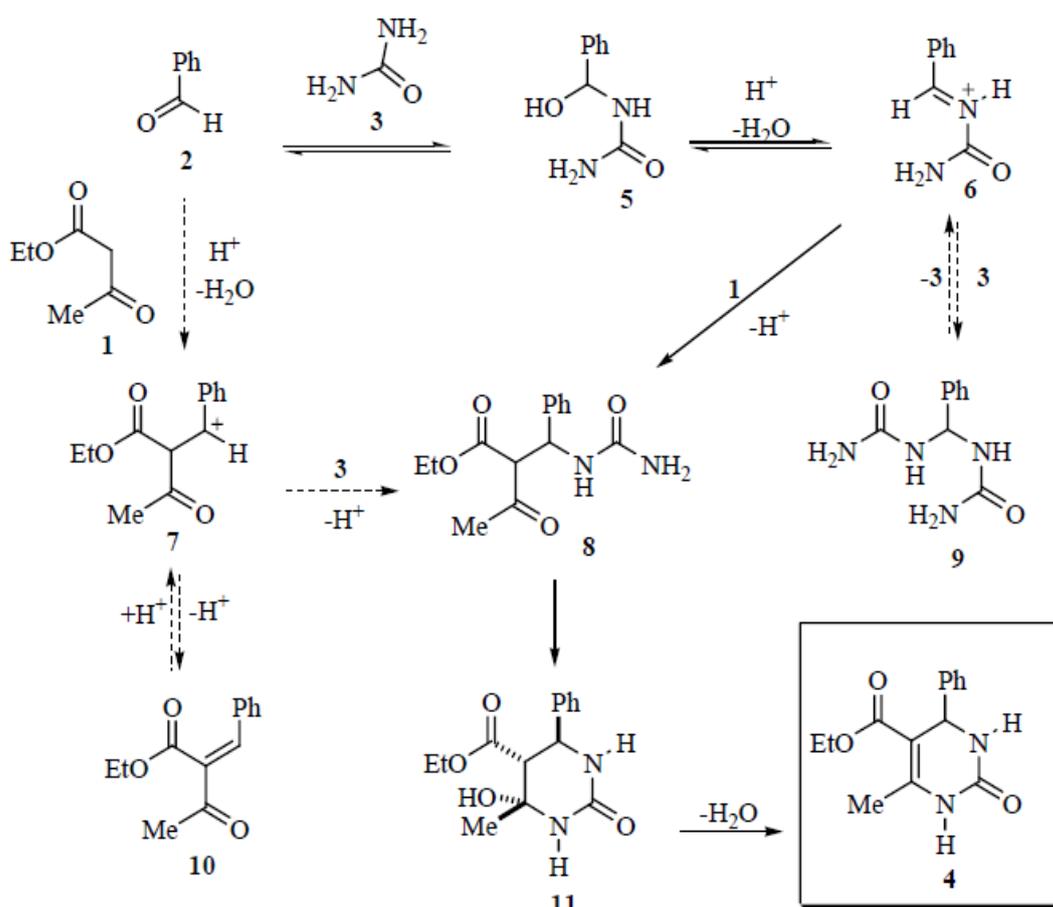


Figure I.12: Mécanisme proposé de la réaction de Biginelli.

En 2007, Ivica et coll. en étudiant un nouveau catalyseur (SbCl_3) ont démontré que la réaction de Biginelli évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante [33] (Figure I.13). Ce même mécanisme qui a été abandonné quelques années plus tôt à cause de l'hydrolyse

facile de ce produit sous les conditions typiques de la réaction de Biginelli (EtOH, HCl) [32,33].

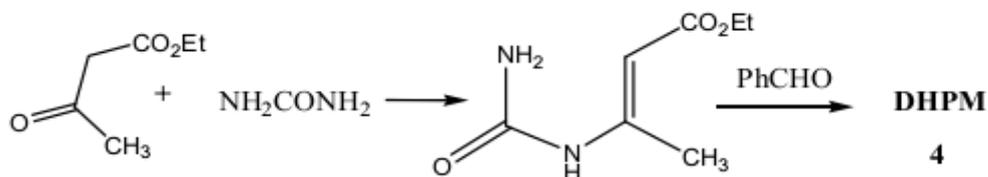


Figure I.13 : Mécanisme proposé par Ivica et coll[34]

Il est à signaler que jusqu'à ce jour le mécanisme de la réaction de Biginelli reste un sujet controversé d'où l'immense intérêt qui est porté à cette synthèse.

Avant de développer quelques catalyseurs utilisés dans cette réaction, il serait intéressant de commencer d'abord par donner quelques rappels fondamentaux sur la catalyse.

V. LA CATALYSE

V.1. Définition

La catalyse, un des piliers fondamentaux de la chimie verte joue un rôle central dans la chimie moderne. En effet, elle permet en général de :

- Réduire la consommation d'énergie (Figure I.14), ce qui présente un intérêt économique et environnemental.
- Diminuer les efforts de séparation puisqu'elle augmente la sélectivité des réactions.
- Diminuer la quantité des réactifs utilisés .

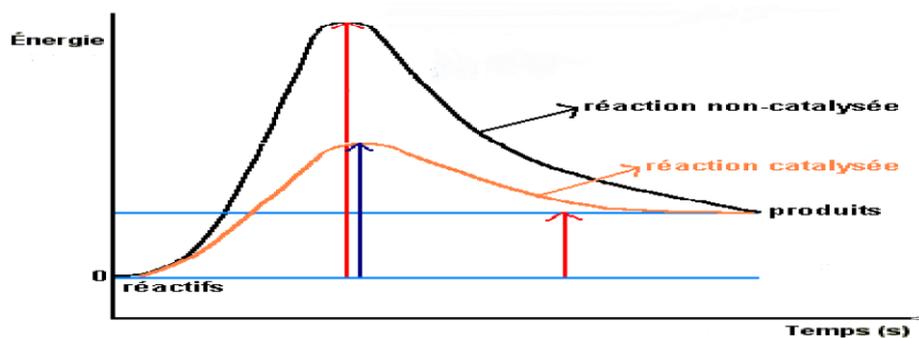


Figure I.14 .La barrière énergétique lors du déroulement d'une réaction.

Deux types de catalyse existent hétérogène et homogène

VI.1. Catalyse homogène

Dans laquelle le catalyseur se trouve dans la même phase que les réactifs et les produits de la réaction catalysée. Il est consommé lors de la première étape de la réaction, puis restitué. Il n'apparaît donc pas dans la réaction globale [34] à l'exemple des hétéropolyacides (HPAs) à base de cuivre ou de manganèse utilisés dans ce travail.

VI.2. Catalyse hétérogène

Dans laquelle le catalyseur se trouve dans une autre phase que les réactifs et les produits de la réaction catalysée [35]. Il est ainsi, facilement séparé du milieu réactionnel par simple filtration permettant sa réutilisation avec/ou sans activation préalable, ce qui rend le processus très attrayant sur le plan économique [36-37]. Dans notre étude les catalyseurs qui figurent parmi ce type se sont les oxydes métalliques et les hétéropolyanions à base d'ammonium.

IV. Catalyseurs de la réaction de Biginelli

Plusieurs familles de catalyseurs de différentes natures ont été testés dans cette réaction en particulier ceux ayant une des propriétés acides prononcées à savoir : des acides minéraux : HCl [38], H₂SO₄ [39], des liquides ioniques (BMImBF₄) [40], des acides organiques : NH₂SO₃H [41], HBF₄ [42], le trichloroacétique acid [43], des argiles modifiées (KSF mont) [44], des halogénures : TMSCl/DMF [45], FeCl₃(SiOEt)₄ [46]

Cependant, en plus d'être des catalyseurs coûteux, leur utilisation conduit : à des rendements faibles en DHPMs, un temps de réaction prolongé, la formation de produits secondaires nécessitant ainsi des étapes de séparations supplémentaires s'éloignant de plus en plus des principes de la chimie verte [47]. Ainsi, le développement d'approches respectueuses de l'environnement est encore souhaitable afin de contourner tous ces inconvénients.

Dans ce contexte, plusieurs catalyseurs solides de nature acide de Lewis et/ou Bronsted ont été rapportés dans la littérature, tels que MgCl₂.6H₂O [48], Zn(OTf)₂ [49],

TaBr₅ [50], H₃BO₃ [51], CuCl₂/SiO₂ [52], Fe₃O₄/PAA-SO₃H [53], Cu (NH₂SO₃)₂ [54], CoCl₂ 6H₂O [55], NiCl₂ [56,57] ainsi que divers oxydes à base de métaux de transition à l'état massique ou supportés tels que ZnO [58] Mo/γAl₂O₃ récemment étudié par K.Kouachi et al dans les mêmes conditions que les nôtres [59], l'oxyde de cérium supporté sur le polymère vinylpyridine [51] et enfin des systèmes catalytiques à base des polyoxométallates de type Keggin tel que H₅PW₁₀V₂O₄₀/Pip-SBA-15 [53, 60] et d'autres qui seront développés dont ce qui suit.

IV.2. Les polyoxométallates

IV.2.1. Généralités

Les polyoxométallates (notés POMs), ou polyoxoanions, sont assimilés à des clusters d'oxydes métalliques. Ces espèces possèdent une versatilité structurale sans comparaison leur conférant de nombreuses propriétés intrinsèques acido-basiques, redox ou de coordination. Depuis les années 1970, la chimie des POMs est un secteur en pleine expansion dans des domaines très variés tels que le traitement des déchets nucléaires, la chimie analytique, le magnétisme moléculaire, la médecine (où leur activité antirétrovirale et antitumorale est intéressante), ou la catalyse. Et c'est essentiellement sur cette dernière que nous allons nous concentrer. Mais avant toute chose, une description générale des polyoxométallates et de leurs capacités s'imposent.

IV.2.2. Définition et structure

Un POM est constitué d'hétéropolyanions noté HPAs de formule $X_xM_yO_z^{n-}$, où M est un métal de transition (Mo^{VI}, W^{VI} et V^V) et X un hétéroatome (P^V, Si^{IV}, As^V), de contre-ions A (A=H₃O⁺, alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition, groupements organiques) et de molécules d'eau d'hydratation (nH₂O) (Figure. I.15).

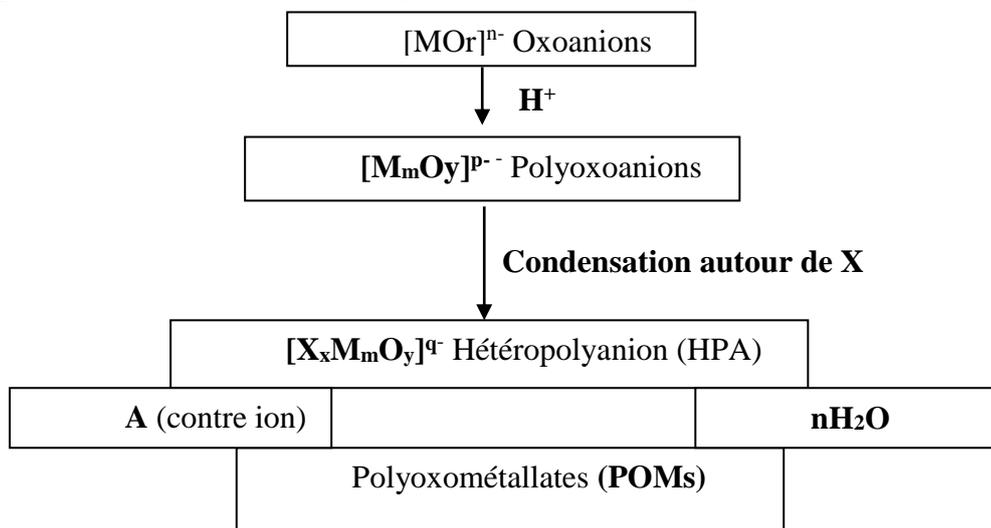


Figure I.15 : Formation des POMs

La structure de l'hétéropolyanion $X_xM_mO_y^{n-}$ est appelée structure primaire elle dépend du rapport M/X, les plus étudiés sont les anions de type Keggin avec M/X=12 de formule $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$, dont la structure est représentée dans le (Figure I.16)

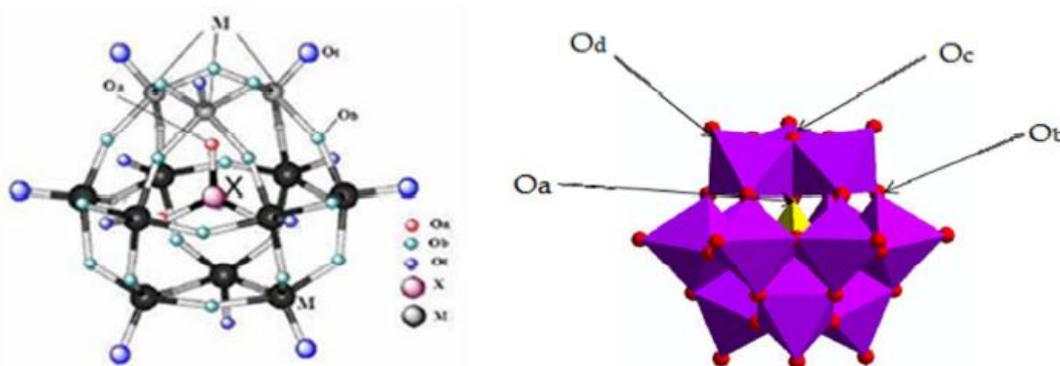


Figure I.15. Structure de l'anion de Keggin

Les POMs de structure Keggin possèdent une nature bifonctionnelle acido-basique et rédox, dans notre cas nous nous intéresserons uniquement aux propriétés acides.

IV.2.3. propriétés acides

Les hétéropolyacides (HPAs) sont des supers acides de Brønsted. Leur force d'acidité est plus élevée que celle des acides minéraux (HCl, HClO₄, HNO₃...). Ceci est attribué à la forte dispersion des charges négatives à la surface de l'hétéropolyanion. Contrairement aux acides conventionnels (polyacides), tous les protons sont équivalents et très mobiles. Ils possèdent aussi une acidité de Lewis liée aux métaux de transition et à l'hétéroatome. Ainsi, l'acidité de Lewis des tungstates est plus forte que celle des molybdates et la substitution d'un ou de plusieurs atomes de ces éléments (Mo et W) par le vanadium diminue la force d'acidité du POM. Les phosphates sont plus acides que leur homologue silicate. $PW_{12} > PMo_{12} > SiW_{12} > GeW_{12} = P_2W_{18}$. [61]

IV.2.4. Application des POMs en catalyse acide

La combinaison modulée de leurs propriétés, leur faible coût, leur facilité de synthèse et leur moindre toxicité et leur compatibilité environnementale [62] comparée aux acides forts usuels est à l'origine de l'essor qu'ils connaissent dans le domaine de la catalyse acide en milieu homogène et en milieu hétérogène. Ils sont fréquemment utilisés dans divers processus de la synthèse organique [63] dans les réactions : de déshydratation [64], d'alkylation [65], d'estérification [66], ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique [67]. Ils sont très réactifs par rapport aux acides homogènes car ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par filtration et peuvent être réutilisés sans perte d'efficacité [68].

IV.2.5. Application des POMs dans la réaction de Biginelli

Les POMs ont également montré une grande efficacité dans la production propre des DHPMs via la réaction de Biginelli. Dans le tableau I. 2 sont portés quelques exemples de catalyseurs hétéropolyanioniques déjà testés dans cette réaction.

Tableau I.2 : Quelques HPAs utilisés dans la réaction de Biginelli.

Catalyseur	Conditions	Rdt	Références
Ag ₃ PW ₁₂ O ₄₀	10mol% ;H ₂ O ouEtOH ;80°C;4 ou 3h	92ou9%	[69]
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	2mol% ;AcOH ; reflux ;4-7h	50-80	[70]
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ supporté H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ supporté	2mol% ;MeCN ;reflux 2-7h	63 -98	[71]
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	8mol% ;MeCN;80°C;1h	95	[72]
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	10mol %;MeCN;80°C;1h	89	
H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀	8mol %;MeCN;80°C;1h	95	
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /SiO ₂	20mol;ss;80°C;1h	96	[73]
H ₄ PMo ₁₁ VO ₄₀	0,01%;EtOH;6h	85-95	[74]
H ₁₄ [NaP ₅ W ₂₉ MoO ₁₁₀]	0,04;AcOH;reflux;1h	83-98	[75]

En se basant sur ces données de la littérature, en particulier l'efficacité des POMs et des oxydes des métaux de transition dans la synthèse des DHPMs via la réaction de Biginelli. Nous nous sommes proposés de réaliser cette réaction dans des conditions douces et surtout écologiques, sans solvant en utilisant des oxydes à base des métaux du bloc d (Mn, Ni, Mo, Fe, Co et Cu) soit à l'état massique ou supportés sur l'alumine dans un premier temps. Dans un second temps, et sachant que les POMs sont des précurseurs

Chapitre 1 :Etude bibliographique

d'oxydes, en effet leurs décompositions à hautes températures conduit à la formation des oxydes des métaux constitutifs correspondants, nous avons optés pour l'étude de trois séries de POMs (solubles et insolubles) à base de cuivre ou de manganèse dans la même réaction afin de comparer l'activité catalytique de ces derniers avec leurs oxydes correspondants et de déduire le meilleur système catalytique le plus actif vis-à-vis de la production des DHPMs et surtout le mieux adapté au principe de la chimie du développement durable.

Liste des tableaux

Tableau I.1 :	Historique des réactions multicomposantes les plus connus.....	6
Tableau I.2 :	Quelques HPAs utilisés dans la réaction de Biginelli.....	16
Tableau II.1 :	Caractéristiques des produits utilisés	23
Tableau II.2 :	Les lois utilisées pour calculer les différents paramètres de l'heptagramme d'une réaction.....	24
Tableau III.1 :	Points de fusion et rendements en DHPM obtenus en présence des oxydes.....	27
Tableau III.2:	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus en présence $H_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$ avec (x de 0,25 jusqu'à 1,5)	28
Tableau III.3 :	Rendements et points de fusion des DHPM obtenus en présence de $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$	29
Tableau III.4 :	Variation des paramètres de la réaction de Biginelli en présence du $10Fe/Al_2O_3$	30
Tableau III.5 :	Variation des paramètres de la réaction de Biginelli en présence du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$	31
Tableau III.6 :	Conditions optimales.....	32
Tableau III.7 :	Résultats de la CCM de quelques composés formés.....	34
Tableau III.8 :	Résultats des analyses UV-Visible de quelques composés formés.....	35
Tableau III.9 :	Données IR des produits de la réaction de Biginelli.....	36
Tableau III.10 :	Paramètres des réactions catalysées par $10 Fe/Al_2O_3$ et $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$	37
Tableau III.11 :	Paramètres obtenus lors de la 2 ^{ème} et 3 ^{ème} utilisation du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ dans la réaction de Biginelli.....	38

I .INTRODUCTION

Le travail effectué lors de cette étude se divise en trois parties :

La première partie en elle-même est divisée en deux volets. Le premier consiste en la préparation d'une 3,4-dihydropyrimidi-2(1H)-ones(4) suivant la réaction de cyclocondensation à trois composants de Biginelli, entre l'acétoacétate d'éthyle (1), le benzaldéhyde (2) et l'urée(3) (Figure .II.1), sans solvant sous chauffage classique, en présence d'une quantité catalytique de différents catalyseurs. En plus de sa nature du catalyseur quelques autres paramètres ont été variés (quantité du catalyseur, température et temps de réaction) afin d'améliorer les rendements. Et le second est réservé aux modes opératoires suivis lors de la synthèse des catalyseurs hétéropolyanionique et oxydes supportés étudiés dans ce travail.

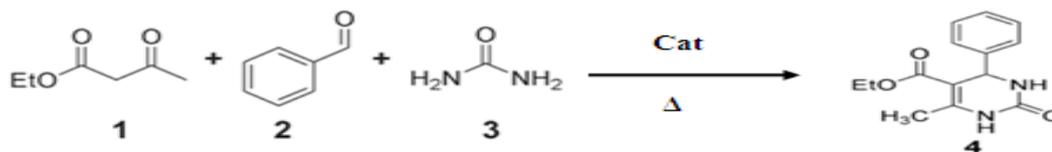


Figure .II.1 : Réaction à multi-composants de Biginelli

Dans la deuxième partie, nous avons procédé à l'analyse des produits de la réaction et leur caractérisation afin de vérifier la pureté des DHPMs synthétisées par : chromatographie sur couche mince (CCM), spectroscopies Infra Rouge (IR) et UV-Visible (UV-vis) et par la mesure de leur point de fusion.

Les différents catalyseurs, quant à eux, ont été caractérisés dans le but de vérifier leurs structures et morphologies par : Diffractions des Rayons X (DRX), Infra Rouge (IR), analyse thermogravimétrique (ATG) et Microscopie Electronique à Balayage (MEB).

La dernière partie est consacrée à la feuille de route utilisée pour effectuer une représentation graphique des meilleures réactions réalisées à l'aide d'un heptagramme de réaction. Ce dernier est basé sur des calculs inspirés par quelques-uns des douze principes de la chimie verte. Une méthode décrite par Xavier Bataille [76] afin de sélectionner la meilleure synthèse qui respecte le mieux l'environnement avec le catalyseur correspondant.

II .MODE OPERATOIRE DE LA REACTION DE BIGINELLI

Dans un ballon de 25ml, muni d'un barreau magnétique, sont introduits (2mmol, 0,25 ml) d'acétoacétate d'éthyle (**1**), (2mmol, 0,20ml) de benzaldéhyde (**2**), (3mmol, 0,18g) d'urée (**3**) et 0,2g du catalyseur. Le mélange est maintenu à 100°C, au reflux et sous agitation magnétique pendant 1h (Figure. II.2).

Le solide formé est lavé à l'éthanol chaud (95%). Une filtration a été faite afin de séparer le catalyseur du produit (Figure.II.3). Par la suite le filtrat est refroidi dans un bain de glace. La DHPM est récupéré puis recristallisé, après une seconde filtration. Le produit pur est séché à l'étuve à 70°C pendant plusieurs heures pour qu'au final il soit pesé.



Figure II.2 : Dispositif de la réaction de Biginelli



Figure II.3 : Filtration sous vide.

III.PREPARATION DES CATALYSEURS

III.1 .Préparation des POMs

Trois familles de POMs ont été étudiées dans ce travail. Deux sous forme de sels acides, solubles, à base de cuivre ou de manganèse, de formule $H_{3-2x}M_xPMo_{12}O_{40}$ (M=Cu ou Mn) avec ($x=0,25-1,5$) et une troisième famille de sels mixtes ammonium-cuivre qui résulte de la substitution des protons des sels $H_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$ par des ions ammonium pour obtenir ainsi les sels insolubles $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$.

Chapitre II : Partie expérimentale

Il est à noter que ces trois familles de POMs ont été préalablement préparées. Les méthodes adaptées sont schématisées par les organigrammes suivants et résumées par les équations correspondantes.

III.1.1. $H_{3-2x}M_xPMo_{12}O_{40}$ [77]

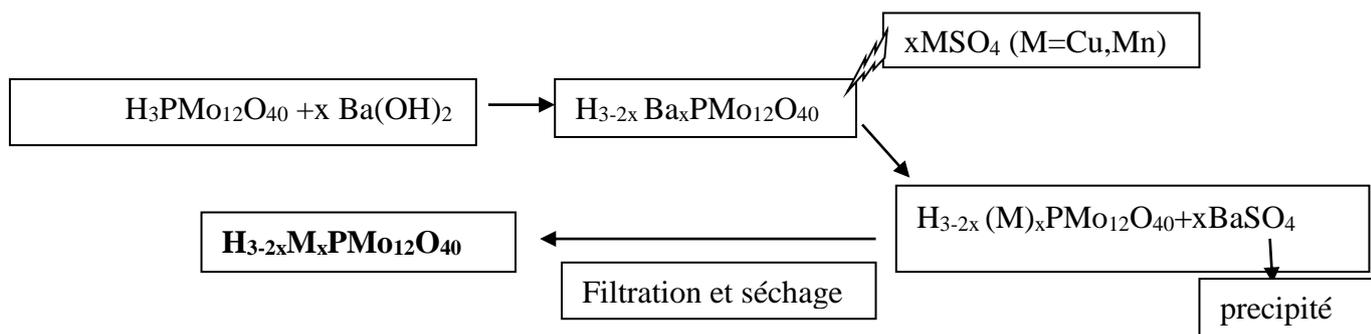


Figure II.4 : Organigramme de synthèse des sels $H_{3-2x}(M)_xPMo_{12}O_{40}$

III.1.2. $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$ [78]

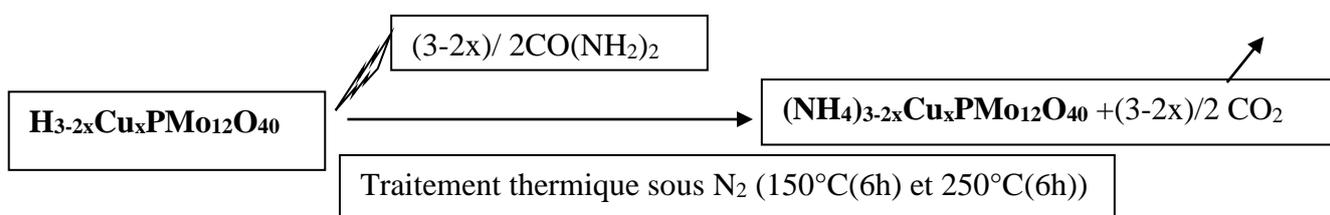
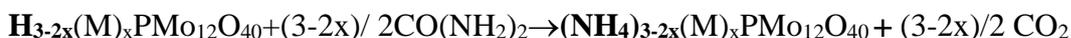


Figure II.5 : Organigramme de synthèse des sels $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$

III.2. Préparation des oxydes

Les oxydes supportés : $10Fe/Al_2O_3$, $10Co/Al_2O_3$ et $10Ni/Al_2O_3$ ont été préparés en une seule étape par la méthode sol/gel [79]. Les étapes de préparation sont résumées dans le schéma ci-dessous.

Il à noter que les autres oxydes étudiés dans ce mémoire sont de nature commerciale.

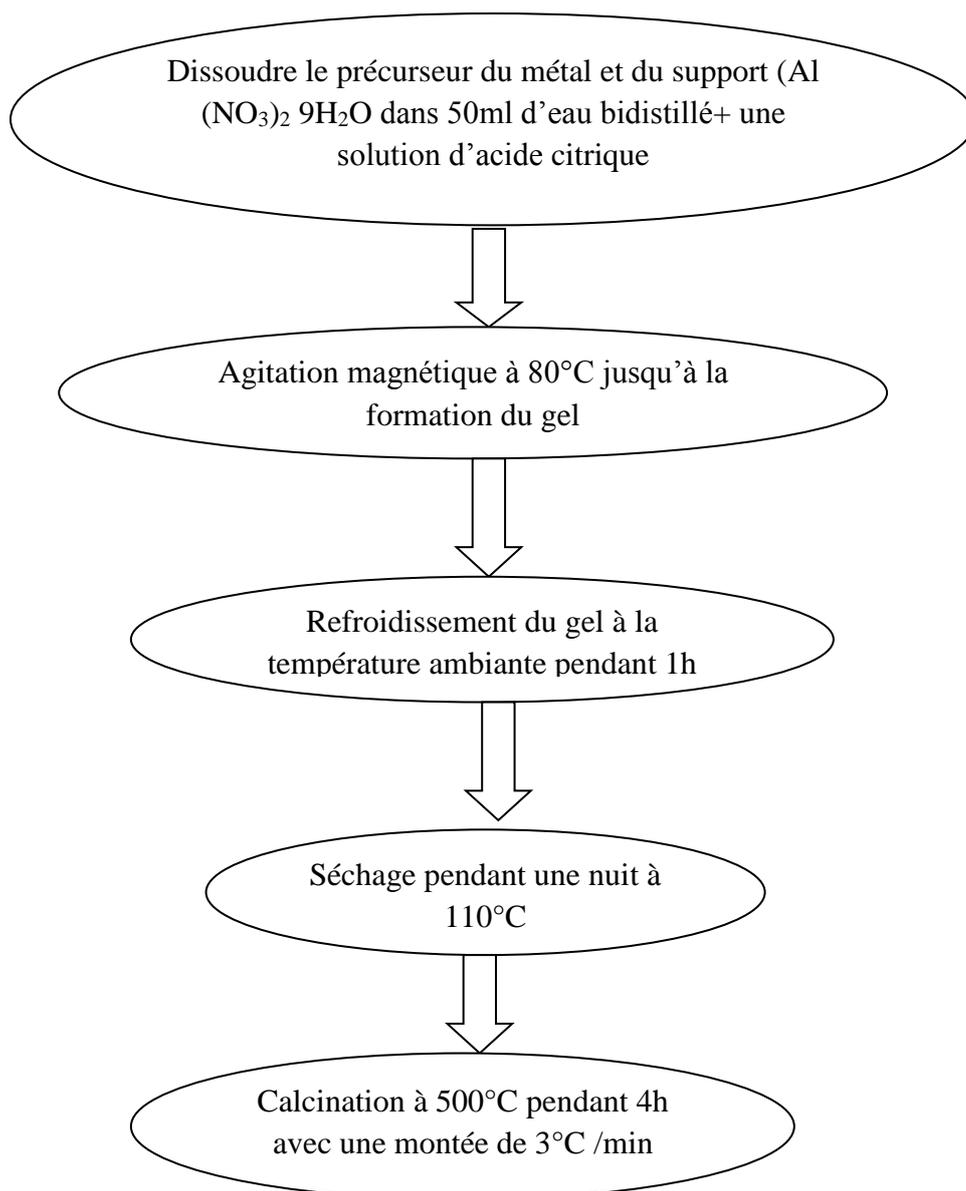


Figure II.6 :Etapes de préparation des catalyseurs supportés par la méthode de sol-gel

IV. LES TECHNIQUES EXPERIMENTALES

IV.1.Chromatographie sur couche mince CCM

La chromatographie sur couche mince (CCM) ou chromatographie planaire (en anglais TLC pour Thin layer chromatography) est méthode chromatographique la plus utilisée pour sa simplicité de montage et son bas prix. Elle est basée sur les différentes affinités d'un ou plusieurs composés à l'égard de deux phases (stationnaire et mobile) [80].

La CCM consiste à placer sur une plaque (papier, silice ou autre) une tache du produit à analyser et de la laisser éluer en la trempant dans un solvant ou un mélange de

solvant adéquat (appelé éluant) ; l'éluant se diffuse le long du support. La tache migre sur la feuille plus ou moins vite selon la nature des interactions subies par le support et par l'éluant.

La distance de migration des produits dépend de leur affinité avec la phase stationnaire et la phase mobile. Le rapport frontal d'un composé est le rapport de la distance, ligne de dépôt-composé sur la distance ligne de dépôt-front de solvant. Il est compris entre 0 et 1 et est caractéristique du composé, du matériau de la plaque et du système d'éluant [80].

$$Rf = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le solvant}}$$

La CCM apporte des renseignements sur la pureté (des réactifs et des produits) et la consommation des produits de départ (cinétique de réaction), cependant, elle reste insuffisante pour être utilisée seule comme technique d'identification.

IV.2. La spectroscopie infrarouge IR

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie IRTF est une technique spectrale utilisée afin d'identifier les groupes fonctionnels et de suivre les quelques processus réactionnels [81]. Dans le monde des POMs, l'IR est une technique indispensable qui permet de vérifier la pureté des matériaux préparés. En effet, pour les POMs de structure Keggin, ils présentent 4 bandes de vibrations caractéristiques de l'anion $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ dans le domaine spectral ($300\text{-}1200\text{cm}^{-1}$) attribués respectivement aux différentes vibrations métal-oxygène ou phosphore-oxygène comme suit : $\nu_{\text{as}}(\text{P-Oa})$ à $1060\text{-}1066\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_d)$ à $951\text{-}970\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_b\text{-Mo})$ à $869\text{-}890\text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{as}}(\text{Mo-O}_c\text{-Mo})$ à $760\text{-}790\text{cm}^{-1}$.

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier de type Nicolet **6700 FTIR – CsI**, comprenant un module ATR avec un cristal de diamant et un cristal de Germanium.

IV.3. Spectrophotométrie UV-visible

La spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée [81]. Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10nm.

Chapitre II : Partie expérimentale

Les analyses UV-vis ont été réalisés sur un appareil Evolution 220 de la marque Thermo Scientifique, les produits ont été dissous dans du chloroforme à 10^{-4} M.

IV.4. Le point de fusion

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée à laquelle un élément ou un composé chimique passe de l'état solide à l'état liquide [82]. Les points de fusion à pression atmosphérique ont été mesurés à l'aide d'un appareil à capillaire de type Stuart SMP11.

V. CARACTERISTIQUES DES REACTIFS UTILISES

Les propriétés des produits utilisés pour la réalisation de la réaction de Biginelli sont regroupées dans le tableau II 1.

Tableau II .1: Caractéristiques des produits utilisés.

Produits	Fournisseurs	Masse molaire (g /mol)	Pureté%	Température d'ébullition (°C)
Ethanol(EtOH)	GPR Rectapur/VWR Prolabo	40,07	99 ,9	78
Urée(NH ₂ CONH ₂)	Panreac	60,06	98	132-135
Acétoacétat d'éthyle (C ₆ H ₁₀ O ₃)	Fluka	130,14	98	180,8
Benzaldéhyde(C ₇ H ₆ O)	Riedel-de Han	106,12	99	64
Chloroforme(CHCl ₃)	Scharlan	119,38	99,6	61,2
Méthanol(CH ₄ O)	Biochem/ Chemopharma	32 ,04	99	64,7

VI.HEPTAGRAMME DE REACTION

L'environnement est désormais au centre des préoccupations des mondes économiques et industriels. Il y a un peu plus de 15 ans, plusieurs chercheurs se sont attachés à proposer des paramètres permettant de qualifier une réaction du label de « chimie verte » [83]. En effet, Xavier Battaille et coll se sont proposés de décrire une feuille de calcul paramétrée de façon à effectuer des graphiques (un heptagramme de réaction et un tétragramme incluant les traitements post-réactionnels) illustrant le respect des principes de la chimie verte. Ainsi, chaque réaction en synthèse organique peut avoir une représentation graphique qui résumera l'ensemble de ses paramètres réactionnels et post-réactionnels (rendement, économie d'atome, économie de carbone, efficacité massique réactionnelle) en incluant des paramètres environnementales (paramètres de récupération

Chapitre II : Partie expérimentale

de matière, facteur environnemental) et sécuritaires (toxicité et danger). C'est comme une pièce d'identité de la réaction.

Tous les paramètres utilisés dans les graphiques ont des valeurs comprises entre 0 et 1, et la valeur idéale de chacun des paramètres correspondants à un processus répondant aux principes de la « chimie verte » est de 1.

Soit la réaction suivante :



- **a, b, p** et **q** sont les coefficients stœchiométriques correspondants.
- **A** est le réactif limitant, **B** le co-réactif, **P** le produit principal et **Q** un sous-produit.

Le calcul des différents paramètres servant à établir l'heptagramme de la réaction est résumé dans le tableau II.2.

Tableau II.2. Les lois utilisées pour calculer les différents paramètres de l'heptagramme d'une réaction

Paramètre	Abréviation	Equation
Économie de carbone	E_c	$E_c = \frac{p \cdot n_c(P)}{a \cdot n_c(A) + b \cdot n_c(B)}$
Économie d'atomes	E_{At}	$E_{At} = \frac{p \cdot M(P)}{a \cdot M(A) + b \cdot M(B)}$
Rendement	ρ	$\rho = \frac{a \cdot n(P)}{p \cdot n(A)}$
Le facteur environnemental, ou économie de matière	E_m	$E_m = \frac{m(A) + m(B) - m(P)}{m(P)}$
Efficacité Massique de Réaction	EMR	$EMR = \frac{m(P)}{m(A) + m(B)}$
Paramètre de Récupération de Matière	PRM	$PRM = \frac{\Sigma m \text{ recyclé}}{m \text{ tot} - \Sigma m \text{ réactifs}}$
Coefficient de danger	Coef. Danger	Donnée de la littérature
Coefficient de toxicité	Coef. Tox	Donnée de la littérature

*M : masse molaire, n:nombre de mole, m :masse utilisée.

Il est à noter que les coefficients de danger et toxicité restent fixes et sont données dans la littérature pour chaque type de réaction.

Remarque

Par convention et par analogie aux autres paramètres, la valeur idéale du Coef.Danger et du Coef. Tox est de 1 indiquant que la réaction est sans danger ni toxicité. En revanche la valeur 0 de ses coefficients implique une réaction dangereuse de toxicité élevée.

Il existe un autre paramètre dont l'importance ne peut être négligé mais qui ne peut être aligné avec les précédents, car sa valeur idéale est la plus faible possible tendant vers zéro : c'est le facteur environnemental ou économie de matière (Em) introduit par Roger Sheldon[84].

$$E_m = \frac{\Sigma m \text{ dechets}}{m \text{ produits}} = \frac{m \text{ totale} - m(P)}{m(P)}$$

Un exemple d'heptagramme d'une synthèse idéale est donné dans la figure II.7 suivante.

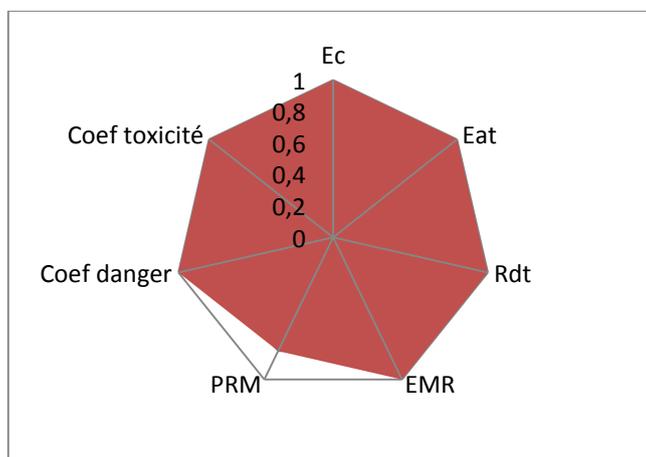


Figure II.7 : Heptagramme d'une synthèse idéale.

INTRODUCTION

La recherche de nouveaux systèmes catalytiques acides, plus performants, permettant d'effectuer la synthèse de la DHPM tout en respectant l'environnement est l'objectif de cette étude. Ainsi, nous nous sommes intéressés dans un premier temps, aux oxydes à base de divers métaux de transition (à l'état massique et supporté) pour leur force d'acidité de Lewis. Dans un second temps, une nouvelle famille de catalyseurs, nommés polyoxometallates (POMs), faciles à préparer, très peu coûteux, propres, non toxiques et surtout possédant une double acidité celle de Bronsted et celle de Lewis ont été également testés dans la synthèse de Biginelli. Le choix des POMs étudiés a été fait à base des premiers résultats catalytiques obtenus en présence des oxydes. En effet, les oxydes à base de Cu, Mo, P et Mn séparément ont conduit à des rendements modérés en DHPM (39-53%) d'où le choix des POMs à base de ces divers métaux à savoir la série $\text{Cu}_x\text{H}_{3-2x}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et la série $\text{Mn}_x\text{H}_{3-2x}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, dans le but d'améliorer leurs performances catalytiques vis-à-vis de la production de la DHPM (acidité des protons + celle des métaux (Cu, Mn et Mo)).

Ce chapitre réservé à la réalisation catalytique de la réaction de Biginelli en présence de catalyseurs de natures différentes en cherchant à la qualifier comme réaction de label « chimie verte » est divisé en trois volets. :

- Dont le premier est destiné aux résultats catalytiques obtenus en présence des oxydes (commerciaux ou synthétisés),
- Le second aux résultats obtenus en présence des POMs,
- Et le troisième est une comparaison effectuée à l'aide des heptagrammes de réaction pour choisir la meilleure synthèse qui se rapproche le plus des principes de la chimie verte.

Il est à noter que toutes les synthèses réalisées dans ce chapitre sont effectuées sans solvant, sous chauffage classique avec un rapport de 2/2/3 en réactifs.

I. REACTION DE BIGINELLI EN PRESENCE D'OXYDES

Qu'ils soient commerciaux[85] ou préparés[86], à l'état massique ou supportés, les oxydes de certains métaux ont été testés dans la littérature avec succès dans la réaction de Biginelli, car en plus de leur pouvoir oxydant, ils ont d'importantes propriétés acido-basique. Dans cette étude, notre choix s'est porté sur des oxydes à base de métaux de

Chapitre III: Résultats et discussion

transition de la quatrième période du tableau périodique à degré d'oxydation variables (Mn(VI),Co(III),Cu(II),Fe(III),Ni(II)). Le choix des systèmes supportés est d'ordre catalytique, dans le but d'augmenter la surface spécifique des oxydes, permettant ainsi une bonne adsorption des réactifs et bonne désorption du produit de la réaction.

Les résultats catalytiques obtenus en présence des oxydes commerciaux et des oxydes supportés préalablement préparés au laboratoire sont regroupés dans le tableau III.1 suivant :

Tableau III.1 : Points de fusion et rendements en DHPM obtenus en présences des oxydes.

Nature	Catalyseur	Rdt(%)	T _f (°C)
Commerciale	MnO ₃	51	202
	CuO	39	190
	MoO ₃	53	202
Synthétisée	10Fe/Al ₂ O ₃	52	204
	10Co/Al ₂ O ₃	51	203
	10Ni/Al ₂ O ₃	40	204

Conditions : $T_{réacti} = 100^{\circ}\text{C}$, Temps de réaction = 1h, $m_{catalyseur} = 0,2\text{g}$

Il ressort de ce tableau les principaux points suivants :

- tous les oxydes étudiés sont actifs dans la réaction de Biginelli dans nos conditions opératoires avec des rendements modérés en DHPM variant de 39 à 53%.
- les rendements en DHPM obtenus sur les divers systèmes oxydes sont très proches, en particulier pour les catalyseurs à base de Mn, Mo, Fe et Co (Rdt ≈ 50%). Ceci est probablement dû au fait qu'ils possèdent des propriétés chimiques très semblables (ils appartiennent à la même période et au même bloc du tableau périodique) avec un bon caractère acide et un puissant pouvoir de déshydratation, nécessaires pour accéder aux produits purs de Biginelli.
- Une baisse de rendement de l'ordre de 10% est observée en présence des systèmes à base du nickel (40%) et à base du cuivre (39%). Cette différence peut être liée d'une part aux basses charges électroniques de leurs cations métalliques correspondants Ni²⁺ Cu²⁺. D'autre part, dans le cas des systèmes supportés 10Ni/Al₂O₃, le rendement dépend également de la dispersion de l'espèce métallique sur le support, ainsi il se peut qu'il y est une mauvaise dispersion du nickel sur l'alumine.
- Toutes les températures de fusion mesurées sont similaires à celle décrites dans la littérature (202-204) [87]. En revanche, celle du produit obtenu avec l'oxyde de cuivre est

légèrement éloignée de la valeur théorique (190 contre 202°C), ce qui indique la présence d'impuretés dans ce produit.

II. REACTION DE BIGINELLI EN PRESENCE DES POMs

Dans le but d'améliorer les performances catalytiques des oxydes étudiés ci-dessus, un ajout d'une acidité supplémentaire est proposé par la combinaison de quelques-uns de ces métaux de transition (Cu, Mn, Mo) dans de nouvelles structures de nature hétéropolyanionique ou polyoxometalique. Ainsi deux séries de POMs solubles, $H_{3-2x}Cu_x PMo_{12}O_{40}$ et $H_{3-2x}Mn_x PMo_{12}O_{40}$ avec des teneurs variables en protons ($x=0-1,5$ nombre de protons varie de 3-0) conduisant en conséquence à des variations dans l'acidité de Bronsted des systèmes catalytiques sont étudiés. Une troisième série de POMs insoluble $(NH_4)_{3-2x}Cu_x PMo_{12}O_{40}$ est également testée dans le but de pouvoir récupérer facilement le catalyseur pour une nouvelle utilisation, se rapprochant ainsi des dogmes de la chimie durable.

II.1 En présence des sels solubles $H_{3-2x}Cu_x PMo_{12}O_{40}$ et $H_{3-2x}Mn_x PMo_{12}O_{40}$

Dans le tableau III.2 sont portés les rendements en DHPM et les points de fusions correspondants obtenus sur les deux familles de POMs, $H_{3-2x}Cu_x PMo_{12}O_{40}$ et $H_{3-2x}Mn_x PMo_{12}O_{40}$.

Tableau III.2 : Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus en présence $H_{3-2x}Cu_x PMo_{12}O_{40}$ avec (x de 0,25 jusqu'à 1,5)

POMs à base de Cu	Rdt(%)	T _f (°C)	POMs à base de Mn	Rdt(%)	T _f (°C)
$Cu_{0,00}H_{3,00}PMo_{12}O_{40}$	94	204	$Mn_{0,00}H_{3,00}PMo_{12}O_{40}$	94	204
$Cu_{0,25}H_{2,50}PMo_{12}O_{40}$	89	202	$Mn_{0,25}H_{2,50}PMo_{12}O_{40}$	97	204
$Cu_{0,50}H_{2,00}PMo_{12}O_{40}$	81	205	$Mn_{0,50}H_{2,00}PMo_{12}O_{40}$	95	203
$Cu_{0,75}H_{1,50}PMo_{12}O_{40}$	76	205	$Mn_{0,75}H_{1,50}PMo_{12}O_{40}$	92	202
$Cu_{1,00}H_{1,00}PMo_{12}O_{40}$	68	204	$Mn_{1,00}H_{1,00}PMo_{12}O_{40}$	90	203
$Cu_{1,25}H_{0,50}PMo_{12}O_{40}$	61	206	$Mn_{1,25}H_{0,50}PMo_{12}O_{40}$	89	204
$Cu_{1,50}H_{0,00}PMo_{12}O_{40}$	53	203	$Mn_{1,50}H_{0,00}PMo_{12}O_{40}$	81	205

Conditions : $T_{réact} = 100^\circ C$, Temps de réaction = 1h, $m_{catalyseur} = 0,2g$

Compte tenu des résultats décrits dans le tableau ci-dessus, il ressort que :

- Effectivement l'introduction d'acidité supplémentaire en présence des POMs, conduit à une amélioration considérable en Rdt de la DHPM. Les rendements passent ainsi de 39-53% dans le cas des oxydes à 53-97% pour les POMs. Ceci est lié à l'acidité de Bronsted apportée par les protons des HPA d'une part et à l'association de plusieurs acidités de Lewis de leurs éléments constitutifs (P, Mo, Cu dans $H_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$ et P, Mo, Mn dans $H_{3-2x}Mn_xPMo_{12}O_{40}$) comparés aux oxydes qui n'ont qu'une (MnO_3 , CuO , MoO_3) ou deux acidités ($10Fe/Al_2O_3$, $10Co/Al_2O_3$, $10Ni/Al_2O_3$) selon leur nature.
- En présence des POMs à base de cuivre, la substitution partielle des protons de l'acide phosphomolybdique $H_{3,00}PMo_{12}O_{40}$ par les ions Cu^{2+} a un effet négatif sur la production de la DHPM. Une baisse de rendements est observée avec l'augmentation de la quantité de cuivre introduite dans le POM, passant ainsi de 94 à 53% quand x (le degré de substitution) varie de 0 à 1,5. Ce qui montre l'importance capitale de la présence des protons libres pour cette série.
- Contrairement aux POMs à base de Cu, les POMs à base de Mn sont beaucoup plus actifs dans cette réaction avec des rendements >80% quelque soit le nombre de protons. La formulation qui conduit au meilleur Rdt en DHPM correspond au système $Mn_{0,25}H_{2,50}PMo_{12}O_{40}$ (97%).
- L'association Mn-HPA est très bénéfique pour une excellente production en DHPM comparé aux systèmes Cu-HPA, confirmant ainsi que l'acidité de Lewis des ions Cu^{2+} dans le POM est inférieure à celle des ions Mn^{2+} .

II.2. En présence des sels insolubles $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$

Les résultats obtenus en présence des solides $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$ dans la réaction de Biginelli sont portés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 : Rendements et points de fusion des DHPM obtenus en présence de $(NH_4)_{3-2x}Cu_xPMo_{12}O_{40}$.

Catalyseur	Rdt(%)	T _f (°C)
$H_{3,00}PMo_{12}O_{40}$	94	204
$(NH_4)_{3,00}Cu_{0,00}PMo_{12}O_{40}$	60	206
$(NH_4)_{2,50}Cu_{0,25}PMo_{12}O_{40}$	59	204
$(NH_4)_{2,00}Cu_{0,50}PMo_{12}O_{40}$	52	205
$(NH_4)_{1,50}Cu_{0,75}PMo_{12}O_{40}$	50	204
$(NH_4)_{1,00}Cu_{1,00}PMo_{12}O_{40}$	44	203
$(NH_4)_{0,50}Cu_{1,25}PMo_{12}O_{40}$	42	205

Conditions : $T_{réact} = 100^\circ C$, Temps de réaction = 1h, $m_{catalyseur} = 0,2g$

Chapitre III: Résultats et discussion

Les résultats de ce tableau mettent l'accent sur les points suivants :

- La baisse du rendement observée suite à la substitution des protons par des ions ammonium (94-42%) met en évidence la nécessité d'avoir des protons libres pour une telle réaction vu que les protons dans les ions ammoniums sont moins labiles (NH_4^+). En effet, le but de cette substitution par des ions ammonium est d'ordre économique permettant une récupération facile du catalyseur par simple filtration et écologique pour une éventuelle utilisation dans un autre cycle réactionnel.
- La variation des Rdt en DHPM en fonction de x confirme l'effet défavorable des ions Cu^{2+} sur la formation de cette dernière liée à leur faible force d'acidité.

III. OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES DE LA SYNTHÈSE DE BIGINELLI EN PRÉSENCE DES MEILLEURS SYSTÈMES CATALYTIQUES

Au terme de l'étude précédente, les meilleurs systèmes catalytiques sélectionnés pour la suite sont : le $10\text{Fe}/\text{Al}_2\text{O}_3$ de la série des oxydes avec 52% en Rdt et le $\text{Mn}_{0,25}\text{H}_{2,5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ de la série des POMs avec 97% en DHPM.

Dans le but d'optimiser les paramètres réactionnels de la synthèse de la DHPM en présence des deux catalyseurs sélectionnés, la variation des grandeurs suivantes: température de réaction, quantité du catalyseur et du temps de réaction a été réalisée sous chauffage classique, en absence de solvant et sans broyage préalable des de réactifs.

Les résultats obtenus en présence du $10\text{Fe}/\text{Al}_2\text{O}_3$ et du $\text{Mn}_{0,25}\text{H}_{2,5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ sont résumés respectivement dans les tableaux III.4 et III.5 .

Tableau III.4 : Variation des paramètres de la réaction de Biginelli en présence du $10\text{Fe}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

Paramètres	$10\text{Fe}/\text{Al}_2\text{O}_3$	Rdt %	$T_f(^{\circ}\text{C})$
Quantité (g)*	0,10	28	203
	0,15	36	202
	0,20	52	204
Température ($^{\circ}\text{C}$)**	80	16	189
	100	52	204
	120	23	210
Temps (min)***	30	10	180
	60	52	202
	90	31	202

* $T_{\text{réact}} = 100^{\circ}\text{C}$, Temps de réaction=1h. ** Temps de réaction=1h, $m_{\text{catalyseur}} = 0,2\text{g}$ *** $T_{\text{réact}} = 100^{\circ}\text{C}$, $m_{\text{catalyseur}} = 0,2\text{g}$.

Chapitre III: Résultats et discussion

Tableau III.5 : Variation des paramètres de la réaction de Biginelli en présence du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$.

Paramètres	$Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$	Rendement %	T_f
Quantité (g)*	0,05	67	203
	0,10	79	203
	0,15	84	202
	0,20	97	204
Température (°C)**	70	88	203
	80	90	203
	90	95	202
	100	97	204
	120	94	206
Temps (min)***	15	44	187
	30	80	203
	45	90	202
	60	97	204
	90	91	206

* $T_{réact}= 100^{\circ}C$, Temps de réaction=1h.** Temps de réaction=1h, $m_{catalyseur} = 0,2g$ *** $T_{réact}= 100^{\circ}C$, $m_{catalyseur} = 0,2g$.

L'examen de la variation de ces divers paramètres montre un comportement similaire pour les deux type de catalyseurs.

Effet de la masse du catalyseur: une augmentation de la masse de 0,05 à 0,2g conduit à une nette élévation du rendement en DHPM, il passe de 28 à 52% et de 67 à 97% en présence des système oxyde et du POM respectivement. Cette augmentation du rendement est liée à l'accroissement des nombres des sites actifs en fonction de la masse du catalyseur.

Il est à noter qu'au-delà de 0,2g de catalyseur, l'agitation du mélange réactionnel est ralentie ou arrêtée.

Effet de la température de réaction : avec une élévation de la température du mélange réactionnel de 70 à 100° C, la quantité de la DHPM formée devient de plus en plus importante avec des rendements qui passent de 16 à 52% et de 88 à 97% en présence du $10Fe/Al_2O_3$ et du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ respectivement. A 80°C, en présence de l'oxyde de fer le produit obtenu fond à 189°C indiquant l'existence d'impureté ou de produits secondaires à cette température. Au-delà de 100°C, on assiste à une chute brutale du Rdt qui dépasse la moitié (de 52 à 23%) dans le cas du $10Fe/Al_2O_3$. Par contre avec le POM $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ comme catalyseur la baisse du Rdt est très légère, de l'ordre de 3% (de 97 à 94%). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature[88]. qui ont confirmé

Chapitre III: Résultats et discussion

l'existence d'une compétitivité entre la réaction de Biginelli et la réaction de Hantzsch Au-delà de 100° C.

Effet du temps de réaction : il s'est avéré que la formation de la DHPM devient plus importante avec la prolongation du temps de la réaction de 15 à 60min, effet de l'avancement positif de la réaction qui se traduit par la transformation progressive des réactifs en produit. Au-delà, des baisses considérables en Rdt sont observées. Ceci est peut-être dû soit à la désactivation (usure) de quelques sites actifs avec le temps par cumul du produit conduisant ainsi à une désorption difficile des DHPM ou à la désactivation du produit de la réaction avec le temps sous les conditions de la réaction.

En terme de ce volet, les conditions optimales ainsi obtenues sont les suivantes :

Tableau III.6 : Conditions optimales.

Masse (g)	Temps (min)	T (°C)	Autres conditions
0,2	60	100	sans solvant sans broyage sous chauffage classique à reflux.

Ces conditions sont très prometteuses pour que cette synthèse efficace (97%), douce (100°C, sans solvant), écologique (sans solvant) et économique (100°C, 0,2 g du catalyseur) puisse intégrer le monde de la chimie verte.

IV. REUTILISATION DU $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$

Un recyclage du catalyseur pour d'éventuelles réutilisations fait partie aussi des objectifs économique tracés lors de cette étude. A part les POMs solubles, tous les autres systèmes étudiés peuvent être récupérés du milieu réactionnel par une simple filtration. Après lavage et séchage, ils peuvent être engagés dans de nouveaux cycles catalytiques. Par contre, il serait plus judicieux pour clôturer cette étude d'examiner la réutilisabilité du meilleur catalyseur $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$. La récupération de ce dernier a été faite par évaporation à 100°C (chasser l'eau et l'éthanol) du filtrat de la recristallisation de la DHPM (Figure III.1). La même opération est répétée une autre fois pour un troisième cycle de vie. Il est à noter que de tels catalyseurs peuvent être récupérés par une extraction à l'éther de la phase organique lourde correspondante au POM.



Figure III.1 : Dispositif de récupération du catalyseur par évaporation.

L'histogramme suivant (Figure III.2) montre les rendements en DHPM obtenus après trois cycles d'utilisations du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$

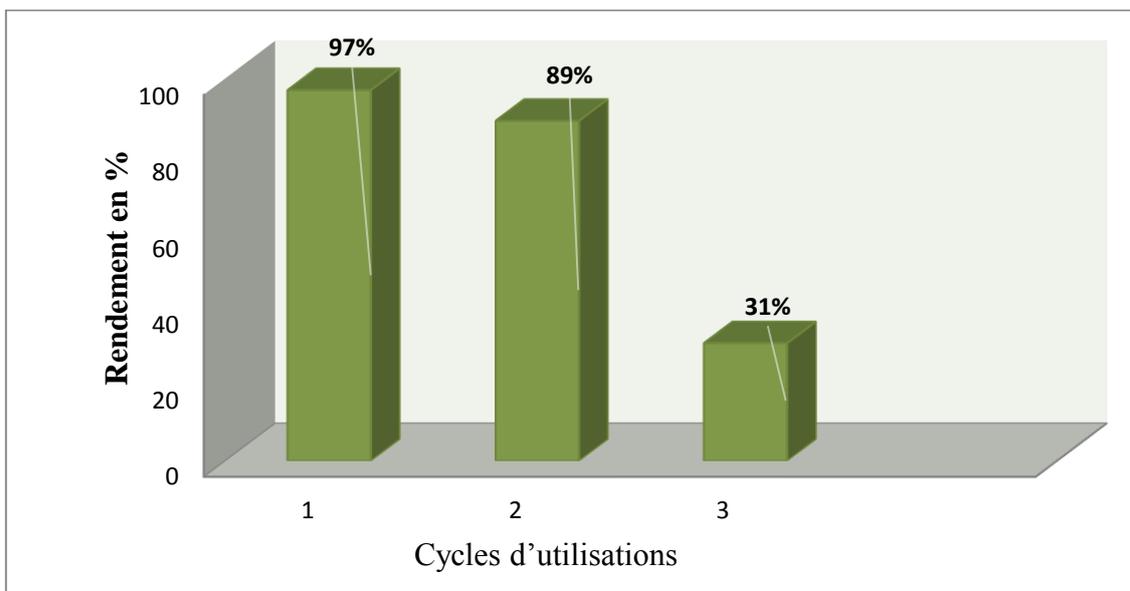


Figure III.2 : Représentation graphique du rendement en fonction du nombre de cycles d'utilisation du POM.

Au vue de ces résultats, un deuxième cycle de vie est efficacement envisageable pour ce type de matériaux. Quant à la troisième utilisation, elle reste moins performante avec une perte de rendement de l'ordre de 66%. Ceci est probablement dû à la dilution de ce catalyseur suite aux différentes opérations de lavages, réduisant ainsi son efficacité d'une part. D'autre part, à la présence de l'urée non réagie à la surface du catalyseur qui masquerait les sites actifs de ce dernier.

Ainsi, deux cycles d'activation performants du catalyseur restent un bon compromis.

V. RESULTATS SPECTROSCOPIQUES

La structure (Figure III. 3) et la pureté de la DHPM formée lors de ces divers tests catalytiques a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR,UVvisible) et par chromatographie sur couche mince CCM. Les résultats obtenus sont en accord avec les données bibliographiques

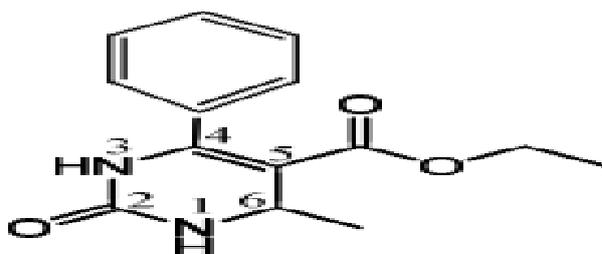


Figure III.3:5-ethoxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

V.1 . Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les analyses CCM ont été effectuées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice avec un mélange chloroforme-méthanol comme éluant. Les DHPMs ont été dissoutes dans du chloroforme, le mélange $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$ est utilisé comme révélateur. La présence d'une seule tache dont le rapport frontal est différent de celui des réactifs de départ utilisés comme témoins confirme la pureté de nos produits. L'intégralité des DHPMs synthétisés au cours de la réalisation de ce mémoire a été analysée par CCM. Les rapports frontaux obtenus varient entre 0,51 et 0,59 (Tableau III.7) en accord avec ceux de la littérature (0,55-0,59).

Tableau III.7 : Résultats de la CCM de quelques composés formés.

Nature de catalyseur	Entrée	Rf
10Fe/Al ₂ O ₃	1	0,57
10Co/Al ₂ O ₃	2	0,59
10Ni/Al ₂ O ₃	3	0,55
Cu _{0,25} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀	4	0,53
Cu _{1,0} H _{1,0} PMo ₁₂ O ₄₀	5	0,53
Cu _{1,25} H _{0,75} PMo ₁₂ O ₄₀	6	0,53
Mn _{0,25} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀	7	0,51
Mn _{0,75} H _{1,5} PMo ₁₂ O ₄₀	8	0,53

V.2. Spectroscopie UV-Visible

Les spectres d'absorptions ont été réalisés après dissolution des produits (DHPMs) dans de chloroforme à 10^{-4} M. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 200 à 380 nm. Des spectres similaires sont obtenus pour l'ensemble des produits analysés (Figures III.4 (a et b)) possédant une seule bande d'absorption caractéristique de la fonction C=O des DHPM qui absorbe à $\lambda_{th}=279$ nm. Les résultats sont regroupés dans le tableau III.8.

Tableau III.8 : Résultats des analyses UV-Visible de quelques composés formés

Entrée	Longueur d'onde $\lambda_{abs}(nm)$ C=O	Absorbance	$\epsilon (M^{-1}cm^{-1})$ (coefficient d'extinction molaire)
1	281	0,91	9100
5	282	0,92	9300
7	280	0,84	9000
8	281	0,93	9200

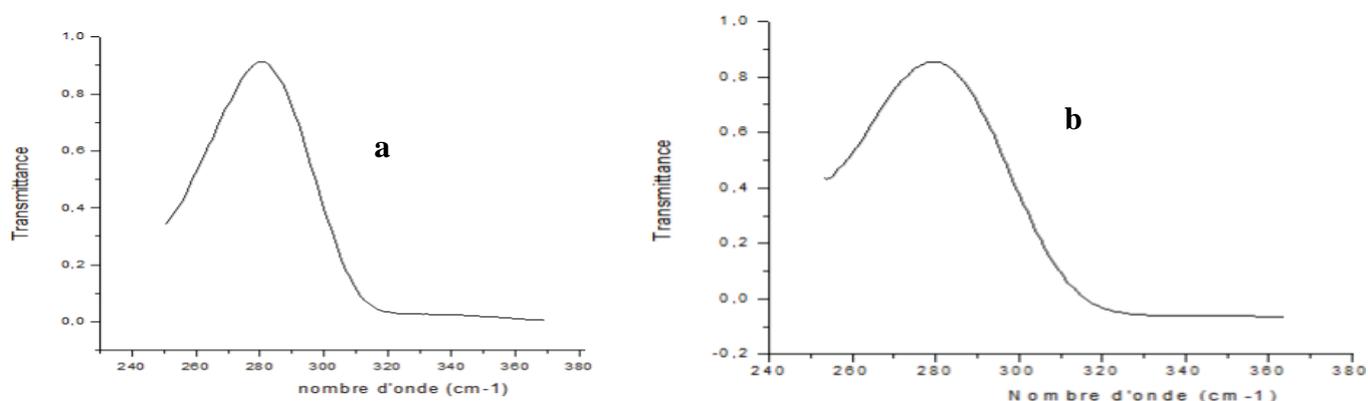


Figure III.4 : Spectres UV-Visible des DHPMs obtenues en présence de $10Fe/Al_2O_3$ (a) et de $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ (b).

V.3. Spectroscopie Infra Rouge

Les spectres IR des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de certaines bandes de vibrations caractéristiques : 2 bandes successives aux alentours de 3116 et 3240 cm^{-1} correspondantes à l'élongation des deux liaisons (N-H) : la bande à 1701 cm^{-1} est attribuée à la liaison (C=O) de la fonction ester ou cétone et celle à 1640 cm^{-1} à la liaison (C=O) également mais de la fonction amide du noyau DHPM; à 1210 cm^{-1} , est observée la vibration de la liaison (C-N), une autre bande caractéristique du noyau DHPM.

Chapitre III: Résultats et discussion

D'autres bandes caractérisant les doubles liaisons C=C du cycle aromatique et du noyau DHPM apparaissent vers les 1510cm^{-1} .

Les résultats des analyses IR de quartes de nos DHPMs formées dans cette étude, sont donnés dans le tableau III.9 et sur les figures. **III.5 (a) et (b)**.

Tableau III.9 : Données IR des produits de la réaction de Biginelli

Entrée	Attribution des bandes
1	3240-3120 cm^{-1} (N-H) ; 1750 cm^{-1} (C=O); 1670 cm^{-1} (C=O);1250 cm^{-1} (C-N); 1612 cm^{-1} (C=C)
5	3240-3100 cm^{-1} (N-H);1740-1725 cm^{-1} (C=O);1664 cm^{-1} (C=O);1250 cm^{-1} (C-N)
7	3242-3118 cm^{-1} (N-H); 1730 cm^{-1} (C=O); 1660 cm^{-1} (C=O); 1250 cm^{-1} (C-N); 1500 cm^{-1} (C=C)
8	3245-3102 cm^{-1} (N-H); 1740 cm^{-1} (C=O); 1610 cm^{-1} (C=O); 1242 cm^{-1} (C-N); 1500 cm^{-1} (C=C)

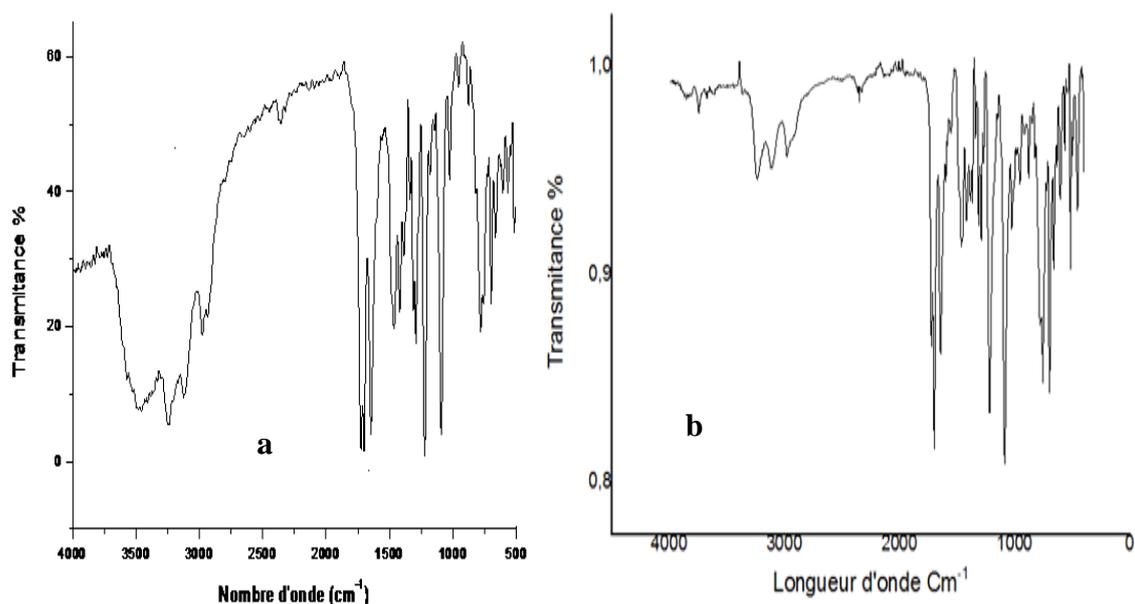


Figure III.5 : Spectre IR de la DHPM obtenue en présence de $10\text{Fe}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (a) et en présence de $\text{Mn}_{0,25}\text{H}_{2,5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (b).

Les résultats des analyses CCM, IR et Uv-Visible, confirment la nature des dihydropyrimidinique des produits synthétisés et leurs puretés (albescente de bandes

supplémentaires en IR et UV et de taches secondaires en CCM). Cette voie de synthèse est ainsi conforme.

VI. HEPTAGRAMME DE LA REACTION

Dans le but d’effectuer une comparaison entre les deux réactions effectuées en présence des systèmes catalytiques les plus performants vis-à-vis de la production de la DHPM dans nos cognitions opératoires, 10Fe/Al₂O₃(52%) de la famille des oxydes et Mn_{0,25}H_{2,5}PMo₁₂O₄₀(97%) de la famille des POMs; une approche graphique a été réalisée à base des heptagrammes de la réaction (voir chapitre II) permettant de mieux visualiser la réaction qui se rapproche le plus du domaine de la chimie durable. Les paramètres des deux réactions sont regroupés dans le tableau III.10 et leur heptagrammes sur les figures III. 6 (a et b).

Tableau III.10 : Paramètres des réactions catalysées par 10 Fe/Al₂O₃ et Mn_{0,25}H_{2,5}PMo₁₂O₄₀

Catalyseur	Ec	Eat	Rdt(%)	EMR	PRM	Coef. Tox	Coef. danger
10Fe /Al ₂ O ₃	1	0,88	0,52	0,46	0,95	0,9	1
Mn _{0,5} H _{2,5} PMo ₁₂ O ₄₀	1	0,88	0,97	0,85	0,95	0,9	1

Conditions : $T_{réact} = 100^{\circ}C$, Temps de réaction = 1h, $m_{catalyseur} = 0,2g$

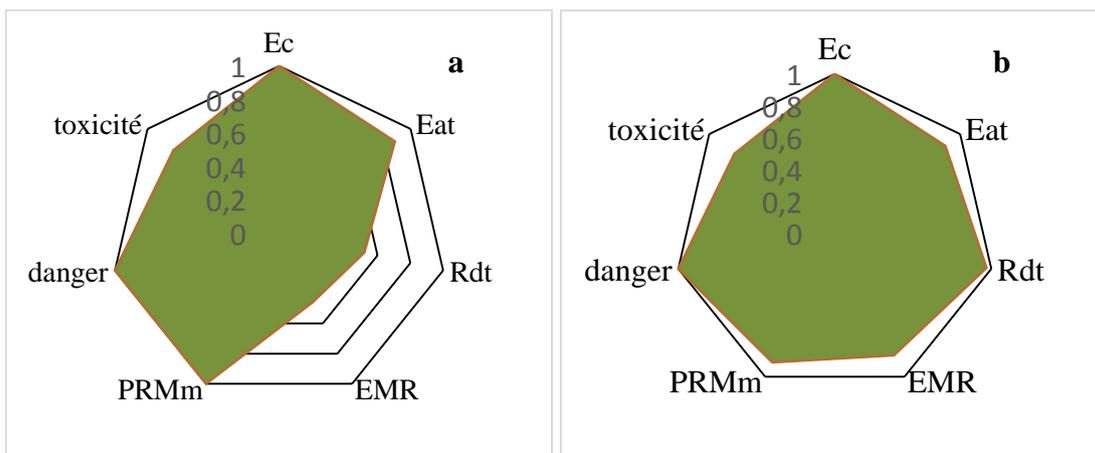


Figure III.6 : Heptagrammes des synthèses catalysées par 10Fe/Al₂O₃ (a) et Mn_{0,25}H_{2,5}PMo₁₂O₄₀(b).

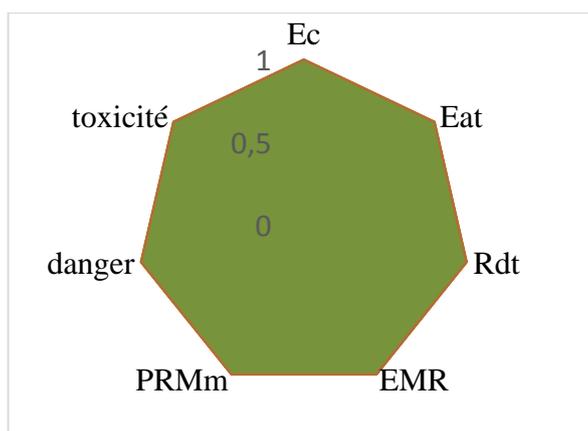


Figure III.7 :Heptagramme d'une réaction idéale

La comparaison des heptagrammes des deux réactions avec celui de la synthèse idéale montre que la réaction catalysée par le POM, $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ est la plus respectueuse des concepts de la chimie verte.

Le deuxième et le troisième cycle de réutilisation du POM ont été également représentés graphiquement par les heptagrammes des figures III.8(a) et (b) et les paramètres de leurs réactions correspondantes sont donnés dans le tableau III.11.

Tableau III.11 : Paramètres obtenus lors de la 2^{ème} et 3^{ème} utilisation du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ dans la réaction de Biginelli.

Utilisation	Ec	Eat	Rdt(%)	EMR	PRM	Coef. Tox	Coef. danger
2	1	0,88	0,88	0,77	0,85	0,9	1
3	1	0,88	0,31	0,26	0,70	0,9	1

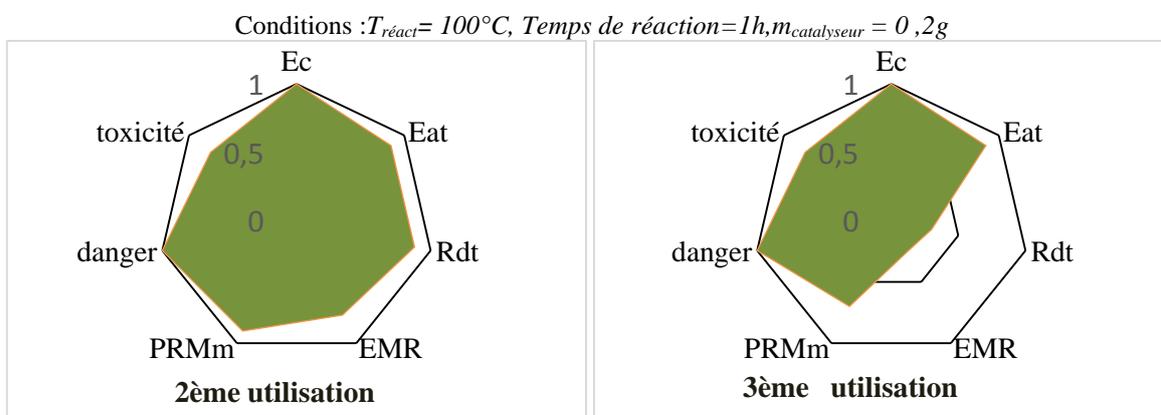


Figure III.8 :Heptagrammes de la réaction de Biginelli en présence de $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ après 2^{ème} et 3^{ème} utilisation.

Chapitre III: Résultats et discussion

Cette représentation graphique montre que même après un second cycle de vie du catalyseur, la synthèse de la DHPM en présence du $\text{Mn}_{0,25}\text{H}_{2,5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ reste très proche d'une synthèse idéale très respectueuse de l'environnement.

CONCLUSION

Avec $\text{Mn}_{0,25}\text{H}_{2,5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ comme catalyseur non toxique, non corrosif, non polluant dont la récupération ne nécessite ni solvant ni autre auxiliaire et conduisant à des rendements excellents même après deux cycles d'utilisation, on peut conclure que cette pratique est favorable pour une intégration dans le domaine de la chimie du développement durable.

Conclusion générale

Au terme de cette étude voulue non exhaustive, l'efficacité de deux familles de catalyseurs oxydes et POMs a été examinée dans la synthèse de la DHPM via la réaction de Biginelli dans des conditions douces sans solvant, à 100°C, durant 1h de réaction, 0,2g de catalyseur, sous chauffage classique et sans broyage préalable du réactif avec le catalyseur.

- les rendements en DHPM se sont avérés satisfaisants (en présence des oxydes (53%)) à excellents (en présence des POMs à base de Mn (97%))
- Une réutilisation du POM s'avère être très efficace après un second cycle de réutilisation.
- L'identification du produit de la réaction, sa pureté ainsi que la fiabilité du processus suivi ont été examinées par (CCM, UV, IR et T_f).
- Les heptagrammes des réactions ont mis en évidence la possibilité d'intégrer le processus de la synthèse de Biginelli en présence du $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ comme label de chimie verte.

Cette initiative semble être une bonne voie prometteuse pour une production propre et efficace des DHPMs.

Économie de carbone, E_C

L'Économie de Carbone (CE, Carbon Efficiency) se calcule comme le rapport pondéré du nombre d'atomes de carbone du produit sur celui des réactifs .

Économie d'atomes, E_{At}

On appelle économie d'atomes (AE, Atom Economy) la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs

Rendement, ρ

Le rendement est le rapport pondéré de la quantité de matière du produit sur la quantité de matière du réactif limitant

Le facteur environnemental, ou économie de matière, E_m

Le facteur environnemental (E Factor) introduit par Roger Sheldon est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit

efficacité Massique de Réaction, EMR

L'Efficacité Massique de Réaction (RME, Reaction Mass Efficiency) est le rapport de la masse de produit obtenu sur la masse de réactifs introduits

Paramètre de Récupération de Matière, PRM

Le paramètre de récupération de matière (MRP, Material Recovery Parameter) permet de tenir compte du recyclage des solvants et/ou des catalyseurs utilisés au cours de la réaction et des traitements post-réactionnels.

Coefficient de danger

Une valeur de « 0 » est attribuée à une réaction ou des produits dangereux ont été utilisés, et une valeur de « 1 » pour celle qui utilise des produits non dangereux.

Coefficient de toxicité :

Mentionné lorsque les réactifs, les solvants ou les catalyseurs présentent une certaine toxicité. Cette valeur varie entre 0 (produit toxique) et 1 (produits non toxique).

ملخص

تحتل التفاعلات الكيميائية المتعددة المتفاعلات الصدارة في تحضير العديد من المركبات العضوية ذات أهمية بالغة في مجال الطب. عن طريق تفاعل أكثر من متفاعلين في مجال كيميائي واحد "يعتبر تفاعل بيجينيلي من أهم التفاعلات متعددة المتفاعلات التي كانت لها العديد من المنشورات لهذا كان الهدف الرئيسي لهذه العمل هو تطوير طرق جديدة للحصول على "يرتكز على الديهيدروبيريميديون وذلك باستعمال محفزات جديدة تظم هذه المذكرة جزئين رئيسيين الجزء الأول تبعا لتفاعل بيجينيلي العام و الذي يتمثل في تكاثف حلقي ثلاثي المكونات هي ألدهيد (2ميلي اصطناع الديهيدروبيريميديون (مول)استو أسيتان الاثيل (2ميلي مول) و ليوريا(3ميلي مول) في غياب المذيب اثر تسخين عادي مع استعمال هذه محفزات جديدة مؤكسدة مصطفة,مؤكسدة تجارية من النوع كيقن في حين تم تكريس الجزء الثاني في تحسين مردود تفاعل باستعمال محفزات جديدة متميزة بدون استعمال المذيب بواسطة تسخين عادي.تمت دراسة عدة إعدادات (كمية المحفز,درجة حرارة ومدة التفاعل) .

بينت النتائج ان أفضل مردود متحصل عليه (97%) باستعمال $Mn_{0.25}H_{2.5}PMO_{12}O_{40}$ كمحفز بكمية 0.2 غ. عند 100م لمدة ساعة.التشخيص البنوي الديهيدروبيريميديون "DHPM" ثم باستعمال مطيافية مختلفة (uv, UR)

الكلمات المفتاحية : التفاعلات متعددة المتفاعلات "MCRs", بيجينيلي الديهيدروبيريميديون "DHPM",مؤكسدة كيقن ,keggin

Agzul

yettwabdan atas n tikal (MCRs) d tid i yesqerben ktar tabadut (organique) acku d nutenti ifuršen tagnit akken ad nesfukel "les molécules complexes" s tmuyl n tmejajt s tseadmirt n mgal n isedmar,u dayan nezmer ad nini : "yiwen n usedmar deg yiwet n tegzemt" tasedmirt n umusnaw "Biginelli" d yiwet taxatart MCRs imi d tin ixemmen iswi n luluf n ismuskunen ihi asiweḍ-nney ageldun deg uxxedim-agi-nney d tamuyli tamaynut i umnad yer "3,4-dihydropyridinone" s usexdem n catalyseurs timaynutin adlis-agi yessegza-d sin n imnaden.Asenfar amezwaru d win i yesbedden tabadut n "3,4-dihydropyridinone" (DHPMs) syin tasedmirt tamatut n Biginelli i yessegzalen Yer "cyclocondensation s kraḍet n wuddisen i yerran deg wanar-is 2 mmol n "aldéhyde" 2 mmol n "actoacétate néthyle d 3 mmol n "urée" deg yiwen umdiq yexlan s "solyant" daw lhamu tamsist.Asenfar wis sin deg-s i nessemgared tiyesriwin id-yefyen nig n waṭas n catalyseurs imaynuten s taqa lhamu d lweqt n tseadmirt agmuḍ n lxedma-nney sbegnen-aḡ-d d akken rendement afray d 97% s usexdem n $Mn_{0.25}H_{2.5}PMO_{12}O_{40}$ s taqa n 0,2 G deg lhamu n 100°C deg yiwet n saea n tseadmirt.

Awalen n tsarut : tasedmirt multicomposants (MCRs), Biginelli ,3,4-dihydropyrimidinones (DHPM),oxydes , POMs Şenf keggin.

Annexe

Chapitre I

Etude bibliographique

Chapitre II

Techniques expérimentales

Chapitre III

Résultats et discussion

Résumé

Les réactions multicomposants (RMCs) se sont avérées une approche idéale en synthèse organique car elles permettent de synthétiser des molécules complexes d'intérêt médicale par une cyclocondensation de plusieurs réactifs dans un seul réacteur « one pot » en une seule étape « one step ». La réaction de Biginelli est l'une des plus importantes RMCs qui a fait l'objet de plusieurs publications. L'objectif principal de ce travail était la mise au point de nouvelles voies d'accès aux dihydropyrimidinones par l'utilisation de nouveaux catalyseurs. Ce manuscrit comprend deux parties principales. Le premier chapitre repose sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) suivant la réaction générale de Biginelli, qui se résume en une condensation à trois composants qui met en jeu (2mmol) d'aldéhyde, (2mmol) d'acétoacétate d'éthyle et (3mmol) d'urée, dans un milieu sans solvant sous chauffage conventionnel en présence d'une variété de nouveaux catalyseurs (des oxydes supportés préparés, des oxydes commerciaux à l'état massique et des polyoxometallates de type Keggin. Le deuxième chapitre est consacré à l'amélioration des rendements de la réaction de Biginelli par l'élaboration de nouvelles voies avec des catalyseurs inédits, dans un milieu sans solvant et sous chauffage conventionnel. Différents paramètres ont été étudiés à savoir la quantité du catalyseur, la température et le temps de réaction. Les résultats montrent qu'un excellent rendement a été obtenu (97%) en utilisant le $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ comme catalyseur avec une quantité de 0,2g à 100°C pendant 1h de réaction. La caractérisation structurale des dihydropyrimidinones synthétisées a été effectuée par les différentes méthodes spectroscopiques (UV- IR).

Mots clés : Réaction multicomposants (RMCs), Biginelli, dihydropyrimidinones (DHPM), oxydes, polyoxometallates de type Keggin. (POMs).

Abstract

Multicomponent reactions (MCRs) are of increasing importance in organic and medicinal chemistry because they involve three or more compounds reacting in a single flask "one pot" to afford new complex molecules on "one step". The Biginelli reaction is one of the most important MCRs. Thus, the aim of this work was the development of new methods leading to dihydropyrimidinones DHPMs by the use of new catalysts. This manuscript encloses two principal parts. The first chapter is based on the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs), according to the general Biginelli procedure, which results of a three components condensation between an aldehyde (2mmol), ethyl acetoacetate (2mmol) and urea (3mmol) in a solvent free conditions, conventional heating and in the presence of various new catalysts (supported oxides, commercial oxides and Keggin's polyoxometallate). The second chapter is devoted to the variation of operating conditions where various parameters were carried out such as (the quantity of catalyst, the temperature and the time of reaction in order to increase the yield of DHPM. The results showed that an excellent yield is obtained (97%) by using the $Mn_{0,25}H_{2,5}PMo_{12}O_{40}$ as catalyst with a quantity of 0,2g at 100°C for 1 h of reaction. The prepared compounds were characterized by (UV, IR).

Keywords: multicomponents reactions MCRs, Biginelli, dihydropyrimidinones (DHMP), oxides, Keggin's polyoxometallate.

Références

- [1] Anastas, P. ;Warner ,J. ;Green chemistry : theory and practice, Oxford University Press, Oxford (1998)pp 135.
- [2] M.Malacria, J.P.Goddard, C,Ollivier , Chimie et développement durable, Doc. K 1200 , Techniques de l'ingénieur.5,2009.
- [3] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem* (2003) 1133.
- [4] Source : <http://www.cnrs.fr/chimie/recherche/programmes/docs/chimieverte.pdf>, consulté le 3 décembre (2007).
- [5] G.Balme,Réactions à multicomposants et organométalliques,Techniques de l'ingénieur (2010) .
- [6] Zhu, J.; Bienaymé, H.; *Wiley-VCH : Weinheim* (2005).
- [7] a) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem.(1850),75, 27.
b) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem. (1854), 91, 349.
- [8] a) Hantzsch, A. Justus Liebigs Ann. Chem. (1882), 215, 1.
b) Hantzsch, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges., (1890), 23, 1474.
- [9] a) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges., (1891), 24, 2962.
b) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges., (1893), 26, 447.
- [10] Mannich, C.; Krosche, Arch. Pharm., (1912), 250, 647.
- [11] Robinso. J. Chem. Soc., (1917), 111, 876.
- [12] Bucherer, H.T.; Steiner, W. J. Prakt. Chem, (1934), 140, 24.
- [13] (a) P. Biginelli, Gazz. Chim. Ital., (1891), 21, 497, (b) P. Biginelli, Chem. Beer., (1891), 24, 1317. (c) P. Biginelli, Gazz. Chim. Ital., (1893), 23, 360.
- [14] A. Hantzsch, Ber., (1881), 14, 1637
- [15] Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. synthesis. (1999), 10, 1799.
- [16] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, (1893), 23, 360.
- [17] Kappe, C. O. *Tetrahedron lett.*, (1993), 49, 6937.

Références

- [18] Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* (2000), 35, 1043.
- [19] Fabian, W. M. F.; Semones, M. A.; Kappe, C. O. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* (1998), 432, 219.
- [20] (a) Kurono, M.; Hayashi, M.; Miura, K.; Isogawa, Y.; Sawai, K.; Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Japan, Kokai Tokkyo Koho JP 62,267,272,(1987);
(b) *Chem. Abstr.*, (1988) 109, 37832t.
- [21] Hurst, E.W.; Hull, R.I. *J. Med. Pharm. Chem.* (1961), 3, 215.
- [22]. Deres, K.; Schroeder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Gro, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.H.; Haebich, D.; Ruebsamen-Waigmann, H. *Science*, (2003), 299, 893.
- [23] (a) Blacquiere, J. M.; Sicora, O.; Vogels, C. M.; Čuperlović-Culf, M.; Decken, A.; Ouellette, R. J.; Westcott S. A. *Can. J. Chem.* (2005), 83, 2052;
(b) Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16, 3291.
- [24] F. Cohen, S.K. Collins, L.E. Overman, *Org. Lett.* (2003), 5, 4485.
- [25] D.S. Coffey, L.E. Overman, F. Stappenbeck, *J. Am. Chem. Soc.* (2000), 122, 4904.
- [26]. (a) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* (1991), 34, 806.
- [27] Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T.J. *Science* (1999), 286, 971.
- [28] S. W. Fewell, C. M. Smith, M. A. Lyon, T. P. Dumitrescu, P. Wipf, B. W. Day, J. L. Brodsky, *J. Biol. Chem.* (2004), 279, 51131
- [29] C. M. Wright, R. J. Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16, 3291.
- [30]. Folkers, K.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1933), 55, 3781.
- [31]. Sweet, F.S.; Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* (1973), 95, 8741.
- [32]. Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* (1997), 62, 7201.
- [33]. Ivica Capanec, M. Litvić, M. Filipan-Litvić, I. Grčunogold, *Tetrahedron* (2007), 63, 1822.
- [34]] https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Catalyse_homog%C3%A8ne, consulté le 25 juin (2016).

Références

- [35] https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Catalyse_h%C3%A9t%C3%A9rog%C3%A8ne, consulté le 25 juin (2016).
- [36] I.V. Kozhevrnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.* 37 (1995), 311-152.
- [37] Jhillu S. Yakav, Basi V. Subba Reddy, Pamu Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.*, (2004), 552-557
- [38] K. Folkers, H. J. Harwood, B. T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932)3751.
- [39] Z. Hassani, M.R. Islami, M. Kalantari, *Bioorg.Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 4479-4482.
- [40] J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 5917-5919.
- [41] T.S. Jin, S.L. Zhang, J.J. Guo, T.S. Li, *J. Chem. Res.* 1 (2002) 37-39.
- [42] W.Y. Chen, S.D. Quin, J.R. Jin, *Catalysis commun.* 8 (2007) 123-126.
- [43] Y.Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg.Med. Chem. Lett.* 17 (2006)3508-3510.
- [44] H. Lin, J. Ding, X. Chen, Z. Zhang, *Molecules.* 5 (2000) 1240-1243.
- [45] S.V.Ryabukhin, A.S.Plaskon, E.N. Ostapchuk, D.M. Volochnyuk, A.A. Tolmachev, *Synthesis.* 3 (2007) 417-427.
- [46] I. Capanec, M. Litvić, A. Bartolinčić, M. Lovrić, *Tetrahedron.* 61 (2005) 4275-4280.
- [47] F. Zamani, E. Izadi, *Catal. Comm.* 42 (2013) 104–108.
- [48] G.L. Zhang, X.H. Cai, *Synthetic Communications.* 35 (2005) 829–833.
- [49] H. Xu, Y.G. Wang, *J. Chem.* 21 (2003) 327-331.
- [50] N. Ahmed, J.E. van Lier. *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 5407-5409.
- [51] S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, Y. Feng, Y. Shi, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 6153-6165.
- [52] G. Kour, M. Gupta, Satya Paul, Rajnikant, Vivek K. Gupta, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 392 (2014) 260–269.

Références

- [53] R. Tayebee, M. M. Amini, M. Ghadamgahi, M. Armaghan, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 366 (2013) 266–274.
- [54] C.J. Liu, J.D. Wang, *Molecules.* 14 (2009) 763–770.
- [55] X. Duan, M. Pan, F. Yu, D. Yuan, *J. All. Comp.* 509 (2011) 1079–1083.
- [56] J. Lu, H. Ma, *Syn. Lett.* 1 (2000) 63-64.
- [57] J. Lu, Y. Bai, *Synthesis.* 12 (2002) 466–470.
- [58] F. Tamaddon, S. Moradi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 370 (2013) 117–122.
- [59] K. Kouachi, G. Lafaye, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 395 (2014) 210–216.
- [60] E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 2463–2466.
- [61] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal. Rel. Subj.*, (1996), 49, 113.
- [62] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Applied Catal. A*, 2001, 222, 63.
- [63] I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, (1995), 37, 311.
- [64] M. Mison, N. Noriji, *Appl. Catal.*, (1990), 1, 64.
- [65] Y. Izumi, R. Hasebe, K. Urabe, *J. catal.*, (1983), 84, 402.
- [66] H. Soeda, T. Okuara, M. Misono, *J. Mol. Cat.*, (1992), 74, 247.
- [67] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misuno, *Adv. Catal.*, (1996), 41, 221.
- [68] a) N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.*, (1998), 98, 199. (b) I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev.Sci. Eng.*, (1995), 37, 311.
- [69] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, P. Sridhar, J.S. S. Reddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S.
- [70] M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram, *Catal. Comm.*(2006), 7, 373.
- [71] R.Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. A. M. Moghadam, *Appl. Catal. A: Gen.* (2006), 309, 44.
- [72] E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2006), 16, 2463.
- [73] E. Rafiee, F. Shahbazi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2006), 250, 57.
- [74] S.P. Maradur, G.S. Gokavi, *Catal. Comm.*(2007), 8, 279.
- [75] M.M. Heravi, R. Motamedi, F.F. Bamoharram, N. Seify, *Catal. Comm.* 2007, 8, 1467.
- [76] X. Bataille, *Une initiation à la chimie verte*, ENCPB, (2007).

Références

- [77] G.A. Tsigdinos, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* 13,(1974),267.
- [78] C. Juliane. Rapport de stage de DEA ; Université de VERSAILLES-SAINT QUENTIN. (2001), p11.
- [79] Halouane Mourad, Mémoire de Magister, Université Mouloud Maameri Tizi-Ouzou,(2011).
- [80] Radia Taffer. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, (2009).
- [81] Mouna Amimour. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, (2009).
- [82] Djamila Teffahi. Thèse Doctorat. Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou
- [83] D.J.C. Constable, A.D. Curzons, V.L. Cunnigham, *Green Chem.* 2002, 4, 521-527.
- [84] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, (2007), 9, 1273-1283.
- [85] A. Kuraitheerthakumaran, S.Pazhamalai , M. Gopalakrishnan , *Ar . J. Chem.*(2011).
- [86] S.L. Jain , V . V. D. N. Prasad, B. Sain, *Cat. Chem.*(2008),9,499.
- [87] E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling, *J, Org. Chem.*(1998), 63, 3454.
- [88] F.Tamaddon, S.Moradi, *J.Mol.Catal.A:Chem.* (2013), 370,117.