

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE

Présenté pour obtenir le Grade de

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie de l'Environnement

Par

M^{elle} MOUHEB Lynda

M^{elle} DRIF Amina

Thème

Etude de la stabilité et de la régénérabilité des hétéropolyanions de type Keggin utilisés dans la réaction de Biginelli

Soutenu le 22/06/2014 devant le jury composé de :

Melle DERMECHE Leila

Maître de conférences A UMMTO

Présidente

Mme DELLAH Saliha

Maître de conférences A UMMTO

Encadreur

Mme MAKHLOUFI Malika

Maître de conférences A UMMTO

Examinatrice

Mme MAZARI Tassadit

Maître de conférences A UMMTO

Examinatrice

Remerciements

Le temps passe plus vite que l'on imagine, et nous voilà presque à la fin de notre parcours de master. Le temps que nous avons passé au sein du Laboratoire de Chimie Appliqué et Génie Chimique de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou fut pour nous une expérience d'une valeur immense tant du point de vu scientifique qu'humain.

Nous tenons à remercier Mr TAZKRATT Said Maître de Conférences classe A à l'UMMTO et directeur du LCAGC pour nous avoir accueillie au sein de ce laboratoire qu'il dirige.

Nos remerciements les plus profonds vont à notre promotrice, Madame DELLAH Saliha, Maitre de conférences à l'UMMTO, pour nous avoir confié ce travail, pour son soutien et son aide tout au long du projet.

Elle a fait preuve de patience, de disponibilité, d'écoute et de confiance, pour cela nous lui exprimons notre respect le plus profond.

Bien évidemment, l'étape finale de ces années de travail ne pourra être complétée que suite à l'avis des membres de jury. On tient à remercier, M^{elle} DERMECHE Leila Maître de conférences A à l'UMMTO, pour avoir accepté de présider ce jury et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

On tient à exprimer notre reconnaissance à Mme MAKHLOUFI Malika, Maître de conférences B à l'UMMTO, pour avoir accepté de faire parti de ce jury et d'examiner ce travail.

On tient à exprimer notre reconnaissance à Mme MAZARI Tassadit, Maître de conférences A à l'UMMTO, pour avoir accepté de faire parti de ce jury et d'examiner ce travail.

Nos remerciements vont également

A Monsieur ADKHIS, Maître de conférences A à l'UMMTO de nous avoir permis d'effectuer les analyses en spectroscopie UV-visible au sein de son laboratoire.

A Monsieur HOCINE Smain Professeur à l'UMMTO, pour les réactifs qu'il a mis à notre disposition.

On tient à remercier sincèrement, M^{elle} KHIAR Chahinez, M^{elle} TOUATI Zahra, M^{elle} MERZOUUD Lynda et Mme BINNINI Leila, pour leur aide et leur soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nos derniers remerciements et non les moindres vont à nos parents et à nos frères et sœurs pour leurs encouragements depuis le commencement, pour leur soutien et leurs implications. Enfin, on doit souligner le fait que ce mémoire n'aurait pas vu le jour sans leur soutien moral et leur encouragement pendant toutes ces années d'études. On ne pourra jamais les remercier assez mais : « merci d'être là pour nous tous les jours et on espère vous rendre éternellement fiers de nous ».

Je dédie ce travail à

A mes chers parents qui ont dévoué leur vie et à leur immense patience pour garantir un environnement familial très agréable et pour tous les sacrifices qui ont été faits pour m'accompagner tout au long de mon parcours. Je leur dédie ce travail du fond de mon cœur.

A mon cher « Kaci », sans qui je ne serai pas là aujourd'hui, en effet, il n'a jamais cessé de m'encourager, de m'épauler, m'écouter.....pour tout cela Merci ! J'espère que tu trouveras dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

A ma très chère sœur, Laetitia, qui a toujours été présente à mes côtés.

A mes très chers amis, Lynda, Chahinez, Naima.....et à toute ma famille.

A toutes personnes m'ayant aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire.

Lynda

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de ma sœur « THANINA », que son âme repose en paix et que le bon DIEU l'accueille dans son vaste paradis. C'est en sa mémoire que je puise le courage dont j'ai besoin pour avancer dans cette vie.

A mes parents si chers et précieux, qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mon petit frère Slimane et ma sœur Sarah, veuillez trouvez dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

A mes très chers amis(es), chacun en son nom et à toute ma famille.

Et enfin merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin, et dont la liste serait ici beaucoup trop longue, mais qui ont contribué à faire passer ces années finalement tellement vite, et dans les meilleures conditions qui soient.

Amína

Liste des figures

Figure 1 :	Principe des réactions multi-composants.....	6
Figure 2 :	Formation de benzoylazotide par réaction à quatre composants.....	7
Figure 3 :	Formation de dihydropyrimidine par la réaction de Hantzsch.....	8
Figure 4 :	Réaction originale de Biginelli	8
Figure 5 :	Molécule de nitractin	9
Figure 6 :	Pyrimidine-5-carboxamides	10
Figure 7 :	Dérivés 1,4-dihydropyrimidiniques	10
Figure 8 :	La Nifedipine	10
Figure 9 :	Le Monastrol	11
Figure 10 :	Mécanisme réactionnel proposé par Folkers et Johnson en 1933...	11
Figure 11 :	Mécanisme réactionnel proposé par Sweet et Fiskis en 1973.....	12
Figure 12 :	Mécanisme réactionnel conduisant à l'obtention de la DHPM.....	12
Figure 13 :	Mécanisme réactionnel revu par Ivica et coll. en 2007.....	13
Figure 14 :	Synthèse de la dihydropyrimidinone catalysée par $H_3PMo_{12}O_{40}$	15
Figure 15 :	Structure de Keggin $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$	16
Figure 16 :	Structure de Keggin de l'acide phosphomolybdique $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 30H_2O$	21
Figure 17 :	Structure de Keggin d' $A_yPMo_{11}MO_{40}$ (avec M : Co^{II} , Ni^{II} , Fe^{II})...	22
Figure 18 :	Réaction de Biginelli.....	24
Figure 19 :	Dispositif de la réaction de Biginelli avec chauffage conventionnel.....	25
Figure 20 :	Filtration sous vide.....	25
Figure 21 :	Dispositif de la réaction de Biginelli sous micro ondes.....	26
Figure 22 :	Réaction de Hantzsch.....	33
Figure 23 :	Variation des rendements en fonction des catalyseurs suivant les deux modes de chauffage.....	35
Figure 24 :	Variation des rendements en fonction des catalyseurs dans la synthèse avec et sans solvant.....	36
Figure 25 :	Spectre IR de la DHPM sans solvant à 100°C avec $H_3PMo_{12}O_{40}$	39
Figure 26 :	Spectre IR de la DHPM sans solvant à 100°C avec le $PMo_{11}Fe$	39

Figure 27 :	Spectre IR de la DHPM sous irradiations MO à 300W, 8min avec le $H_3PMo_{12}O_{40}$	40
Figure 28 :	Spectre UV-vis de la DHPM à $10^{-4}M$ dans le $CHCl_3$ obtenu sans solvant à $100^\circ C$ avec $H_3PMo_{12}O_{40}$	42
Figure 29 :	Spectre UV-vis de la DHPM à $10^{-4}M$ dans le $CHCl_3$ obtenu sans solvant à $100^\circ C$ avec $PMo_{11}Fe$	42
Figure 30 :	Spectre UV-vis de la DHPM à $10^{-4}M$ dans le $CHCl_3$ obtenu sous irradiations MO à 300W, 8min avec $H_3PMo_{12}O_{40}$	43
Figure 31 :	Dispositif d'extraction de l'hétéropolyacide.....	44
Figure 32 :	Spectre IR de l'acide 12-molybdophosphorique ($H_3PMo_{12}O_{40}$).....	44
Figure 33 :	0,2g $H_3PMo_{12}O_{40}$ frais (Sans recyclage).....	45
Figure 34 :	0,19g $H_3PMo_{12}O_{40}$ recyclé.....	45
Figure 35 :	0,2g $PMo_{11}Fe$ frais (sans recyclage).....	46
Figure 36 :	0,17 $PMo_{11}Fe$ recyclé.....	46
Figure 37 :	Spectre IR du phosphomolybdate de fer ($PMo_{11}Fe$).....	46
Figure 38 :	Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel sous catalyse de l'acide 12-molybdophosphorique.....	50
Figure 39 :	Heptagramme de la réaction de Biginelli avec solvant et sous chauffage conventionnel.....	51
Figure 40 :	Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel (Recyclage).....	52
Figure 41 :	Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel (Recyclage).....	53

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Caractéristiques des produits utilisés	20
Tableau 2 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100°C pendant 1h avec 5ml d'éthanol.....	28
Tableau 3 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100 °C pendant 1h avec broyage.....	29
Tableau 4 :	Points de fusion et rendements de la DHPM obtenus avec 0,2g de $H_3PMo_{12}O_{40}$ à 100 °C pendant 1h avec et sans broyage.....	30
Tableau 5 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100°C pendant 30min.....	31
Tableau 6 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0.2g de $H_3PMo_{12}O_{40}$ à différentes puissances et temps.....	32
Tableau 7 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de $PMo_{11}Fe$ à différents temps.....	34
Tableau 8 :	Points de fusion et rendements des DHPM obtenus avec 0,2g de $PMo_{11}Ni$ à différents temps.....	34
Tableau 9 :	Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de $PMo_{11}Co$ à différents temps.....	34
Tableau 10 :	Résultats de la CCM des DHPMs formées.....	37
Tableau 11 :	Données spectroscopiques en IR des produits de la réaction de Biginelli.....	38
Tableau 12 :	Données spectroscopiques en UV-vis des produits de la réaction de Biginelli.....	41
Tableau 13 :	Rendements et points de fusion de l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$ avant et après recyclage.....	45
Tableau 14 :	Rendements et points de fusion de $PMo_{11}Fe$ avant et après recyclage.....	47

Tableau 15 :	Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel catalysée par l'acide 12-molybdophosphorique.....	50
Tableau 16 :	Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli avec solvant et sous chauffage conventionnel.....	51
Tableau 17 :	Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel lors du recyclage.....	52
Tableau 18 :	Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel lors du recyclage.....	53

Liste de quelques abréviations utilisées

A	Absorbance.
CCM	chromatographie sur couche mince.
C₆H₁₀O₃	Acétoacétate d'éthyle.
C₇H₆O	Benzaldéhyde.
C₄H₈O	Ethyl méthyl cétone.
CHCl₃	Chloroforme.
CO₂	Dioxyde de carbone.
DHPM	3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.
EtOH	Ethanol.
FTIR	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.
GHz	Giga hertz.
h	Heure.
HCl	Acide chlorhydrique.
HPA	Hétéropolyanion.
I	Intensité transmise.
I₀	Intensité incidente.
IR	Infra rouge.
KBr	Bromure de potassium.
K₂CO₃	Carbonate de potassium.

KMnO₄	Permanganate de potassium.
Log	Logarithme.
MHz	Méga hertz.
min	Minute.
NaOH	Hydroxyde de sodium.
NH₂CONH₂	Urée.
Nm	Nanomètre.
Pf	Point de fusion.
RC	Composant réactionnel.
Rdt	Rendement.
Rf	Rapport frontal.
RMC	Réaction à multi-composants.
T	Transmittance.
TCCA	Trichloroisocyanurique.
UV	Ultra violet.
Z	Numéro atomique.
λ	Longueur d'onde.
ε	Coefficient d'extinction molaire.

SOMMAIRE

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

Chapitre I : Etude bibliographique

Introduction.....	3
I. Les douze principes de la chimie verte	3
II. La synthèse sans solvant.....	5
II.1. Le mortier	5
II.2. Le broyeur	5
II.3. La photochimie	6
II.4. Les micro-ondes	6
III. Les réactions multi-composants.....	6
IV. Réaction de Biginelli.....	8
IV.1. Intérêts biologiques des produits de Biginelli.....	8
IV.2. Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli	11
IV.3. Conditions opératoires de la réaction de Biginelli	13
IV.3.1. Chauffage par la méthode conventionnelle.....	14
IV.3.2. Synthèse sous Micro-ondes.....	14
V. Les hétéropolyanions	15
VI. Recyclage du catalyseur.....	17
Conclusion.....	17

Chapitre II: Techniques expérimentale

Introduction	20
I. Les techniques d'analyses utilisées	20
I.1. Chromatographie sur couche mince CCM.....	20
I.2. La spectroscopie infrarouge IR	21
I.3. Spectrophotométrie UV-visible	21
I.4. Le point de fusion	22

II. Caractérisation des produits utilisés	22
III. Méthode de préparation des catalyseurs	23
III.1. Synthèse l'acide $H_3PMo_{12}O_{40}.nH_2O$	23
III.2. Synthèse des sels d'ammonium $(NH_4)_5H_2PMo_{11}MO_{40}$ notés $PMo_{11}M$ (M : Co, Ni, Fe).....	24
V. Mode opératoire de la réaction de Biginelli.....	25
V.1. Synthèse sous chauffage conventionnel	25
V.2. Synthèse sous micro-ondes.....	26

Chapitre III: Résultats et discussion

Introduction.....	27
I. Chauffage conventionnel.....	27
I.1 Synthèse avec solvant	27
I.2 Synthèse sans solvant.....	28
I.2.1 Résultats de la réaction de Biginelli catalysée par les quatre catalyseurs pendant 1h-100°C « avec broyage »	29
I.2.2 Résultats de la réaction de Biginelli catalysée par les quatre catalyseurs pendant 30min-100°C	30
II. Chauffage micro-ondes	31
III. Comparaison entre le chauffage classique et le chauffage sous micro ondes et la synthèse avec et sans solvant.....	35
VI. Résultats spectroscopiques	36
VI.1. Etude en chromatographie sur couche mince	37
VI.2. Etude en spectroscopie Infra Rouge	37
VI.3. Etude en spectroscopie UV-visible.....	40
V. Recyclage et réutilisation des catalyseurs	43
V.1 Recyclage et réutilisation de l'acide 12-molybdophosphorique.....	43
V.2. Recyclage et réutilisation du sel $PMo_{11}Fe$	46
VI. Heptagramme de la réaction.....	47
Conclusion.....	54

Conclusion générale.....55

Introduction

Générale

Depuis la fin du 19^{ème} siècle, le monde a connu une prodigieuse accélération technologique. Seulement, aujourd'hui cette course à l'innovation doit être soumise à un modèle de développement économique. Ce dernier préconise l'urgente nécessité de mettre en œuvre des solutions permettant de faire face simultanément aux enjeux économiques, sociaux et environnementaux qui sont posés, et ce dans le cadre d'une politique d'un développement durable.

L'apparition du concept de « chimie verte » et de ses douze recommandations, en 1990 [1] a initié de nombreux axes de recherches dans le domaine de l'industrie chimique vers la synthèse de molécules vertes et le développement de techniques de haute performance permettant d'éviter l'utilisation de produits dangereux pour l'environnement.

Cette évolution de l'industrie chimique vers une industrie respectueuse de l'environnement est un grand défi, en effet, les chimistes ont une préoccupation récente visant à mettre au point des réactions plus propres vis-à-vis de l'environnement. Ainsi, l'utilisation de sources d'énergies plus économes sur une courte durée, la production de faible quantité de déchets et de sous-produits, l'utilisation de composés non toxiques et de faibles quantités de solvant, tous ces objectifs visent à définir des synthèses idéales obéissant aux concepts de chimie verte et de développement durable.

Les réactions multi-composants (RMCs) occupent une place de choix dans cette réflexion, car elles permettent, en une seule étape, de former avec de bons rendements des composés poly-fonctionnalisés à partir de trois réactifs ou plus. Des structures hétérocycliques complexes sont alors rapidement accessibles.

La réaction de Biginelli est l'une des plus importantes RMCs. Les variations dans les trois composants peuvent donner naissance à une librairie de plus de 700 000 produits dénommés dihydropyrimidinones (DHPMs), dont plusieurs sont dotés de propriétés biologiques et pharmacologiques.

Le travail de mémoire qui est présenté ici, a pour but l'étude de la synthèse de Biginelli en employant comme catalyseurs des systèmes hétéropolyanioniques, tout en variant quelques paramètres opératoires. Le mémoire sera organisé en trois chapitres :

Le premier chapitre comporte deux parties :

La première partie sera consacrée à la présentation de la chimie verte et de ses douze principes ainsi que la description des réactions multi-composants.

La deuxième partie de ce chapitre, concernera la description du mécanisme de la réaction de Biginelli ainsi que l'intérêt biologique de ses produits. Un intérêt particulier est aussi porté aux hétéropolyanions testés au cours de cette réaction sous deux modes d'activation différents.

Dans le chapitre II, les différentes techniques expérimentales utilisées seront présentées d'une manière succincte tout en précisant leurs champs d'applications ; les méthodes de préparation des catalyseurs seront aussi décrites. Enfin nous procéderons aussi à la description du mode opératoire de la réaction de Biginelli.

Le chapitre III de ce mémoire sera consacré aux résultats de la réaction de Biginelli et leurs discussions ainsi que les caractérisations des produits obtenus.

La conclusion et les perspectives que nous laisse envisager cette synthèse seront données à la fin de ce mémoire.

[1] J-P Goddard, C. Olliver, M. Malacria. Chimie et développement durable – Vers une chimie organique éco-compatible. *Techniques de l'Ingénieur*. 2009, K 1 200, 1-7.

Chapitre I

Etude bibliographique

Introduction

L'intense phase d'expansion de l'industrie chimique au cours du XX^{ème} siècle a participé, entre autres, à l'apparition de problèmes environnementaux à travers ses différents rejets dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou les déchets induits. Devant ce constat, le concept de chimie durable s'est imposé dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution et des risques liés aux activités chimiques. Toutefois, la synthèse de principes actifs et de matériaux de plus en plus respectueux de l'environnement doit beaucoup aux avancées de la chimie en faisant appel à des matières premières et énergies renouvelables, à l'optimisation des rendements de synthèse et à l'efficacité énergétique des procédés [1].

En 1971, le club de Rome lance un vrai pavé dans la marre en publiant « Halte à la croissance ? » suivi de la conférence des Nations Unies sur l'environnement humain à Stockholm en 1972 qui sera à l'origine du premier vrai concept de développement durable baptisé à l'époque « écodéveloppement » [1].

Toutefois, sa définition n'est véritablement formulée qu'en 1987 par le rapport de la Commission des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement, qui proposa de définir le concept de *sustainable development* comme « *un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la possibilité, pour les générations à venir, de pouvoir répondre à leurs propres besoins* » [1].

I. Les douze principes de la chimie verte

Accidents d'usines chimiques, épuisement des ressources énergétiques, nombreuses pollutions nuisibles pour l'homme et l'environnement ... Autant de maux qui ont obligé l'industrie chimique à réagir.

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 et soit, de fait, plus respectueuse de l'environnement [2].

Ces principes tracent la feuille de route pour les chimistes en vue d'instaurer une logique chimie verte dans leurs actions [2]. Les 12 propositions fondatrices sont les suivantes :

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.

II. La synthèse sans solvant

Qu'elle soit « propre » ou « verte », la chimie d'aujourd'hui vise à limiter la production de polluants et de déchets, économiser la quantité de matière première et d'énergie, tout en réduisant les risques pour la santé ; la synthèse organique sans solvant répond à ces critères [3].

Un solvant est un liquide souvent inerte qui dissout les réactifs, leur permet d'entrer en contact, d'interagir et d'agir.

De nombreux solvants organiques sont nocifs et dangereux, car souvent, ils sont volatils et inflammables. Des solvants alternatifs ont été proposés, comme l'eau, les liquides ioniques ou le CO₂ supercritique. Toutefois, le meilleur solvant d'un point de vue écologique reste l'absence de solvant, d'autant qu'une fois le dogme habituel dépassé, il a été observé que l'absence de solvant peut être bénéfique pour le déroulement d'une réaction. De plus, dans certains cas, l'un des réactifs qui est liquide peut servir de solvant à la réaction [4].

Cette technique de synthèse en absence de solvant fait appel à un appareillage classique surtout dans le cas où l'un des réactifs est liquide. Par contre, les réactions solide-solide font appel à des appareillages plus spécifiques de type mortier ou broyeur.

II.1. Le mortier

Les mortiers ont été utilisés pendant des siècles pour broyer et homogénéiser les matières solides. En synthèse sans solvant, ce dernier a permis d'effectuer un grand nombre de réactions, puisque les frottements entre le pilon et le bol fournissent l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction et le produit final peut être récupéré directement sans utilisation de solvant [5].

II.2. Le broyeur

En 1923, l'utilisation de mortier a été considérablement simplifiée avec l'introduction du premier broyeur à mortier mécanique par F. Kurt Retsch. Ce dernier a l'avantage d'être un système ouvert, ou le matériau peut être alimenté en continu.

Cependant, les conditions de synthèses telles que la pression, la température, le degré de réduction de la taille peuvent être contrôlées [6].

II.3. La photochimie

La photochimie offre de nouvelles voies de synthèse pour produire des composés de forte valeur qui sont difficilement accessibles par les voies réactionnelles thermiques [7]. De plus, la lumière comme source d'activation évite l'emploi de réactifs additionnels ce qui diminue le bilan carbone des synthèses et diminue la formation de sous-produits. De ce fait, les réactions photochimiques répondent au contexte de la chimie durable.

II.4. Les micro-ondes

Le chauffage traditionnel présente l'inconvénient d'être lent et inhomogène ; seule la surface au contact de la source de chaleur (bain d'huile ou autre) est chauffée au départ.

Grâce à l'utilisation d'un réacteur micro-onde, la solution est chauffée de façon homogène, au même moment dans tout le volume, les cinétiques de certaines réactions chimiques sont améliorées et les temps de réactions sont beaucoup plus courts et dans certains cas des rendements plus importants. Cela répond irréfutablement aux critères de chimie verte [8].

III. Les réactions multi-composants

Les réactions multi-composants (RMCs) représentent un axe de recherche important en chimie organique. Ces réactions assemblent en une seule étape plus de trois produits de départ dans une structure finale (figure 1). L'intérêt pour ces réactions est principalement lié à une grande diversité structurale atteinte en très peu d'étapes.

En réponse aux problématiques environnementales, les RMCs constituent un des outils qui permettent d'optimiser les synthèses en accord avec les concepts d'économie d'étapes et d'atomes, elles respectent donc le deuxième principe de la chimie verte [9].

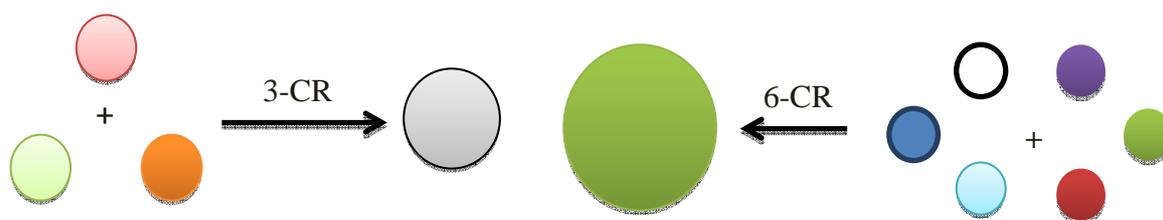


Figure 1 : Principe des réactions multi-composants

L'apparition des RMCs remonte au milieu du 19^{ème} siècle. Le premier exemple a été rapporté, pour la première fois par Laurent et Gerhardt en 1838 [9]. Dans cette première réaction multi-composant, le benzoylazotide a été formé par réaction à quatre composants : condensation du benzaldéhyde avec l'ammoniaque et le cyanure d'hydrogène pour former un intermédiaire α -aminocyanide, qui subit une condensation consécutive avec une autre molécule de benzaldéhyde formant ainsi une base de Schiff [10].

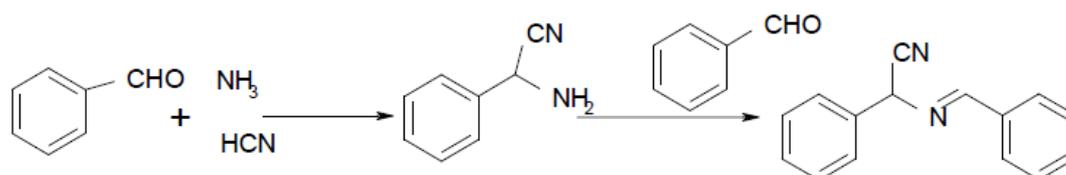


Figure 2 : Formation de benzoylazotide par réaction à quatre composants.

Mais ce n'est qu'en 1850 que la chimie de réactions multi-composants a officiellement débuté avec la publication de Strecker d'une nouvelle méthodologie pour la synthèse des α -aminoacides [10]. Il s'agit d'une réaction entre un aldéhyde, de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique conduisant ainsi à la formation d' α -aminonitriles.

En 1882, Hantzsch a décrit la formation de 1,4-dihydropyrimidine. C'est une synthèse multi-composant hétérocyclique qui s'effectue par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules de β -cétoester et de l'ammoniac (figure 3) [11].

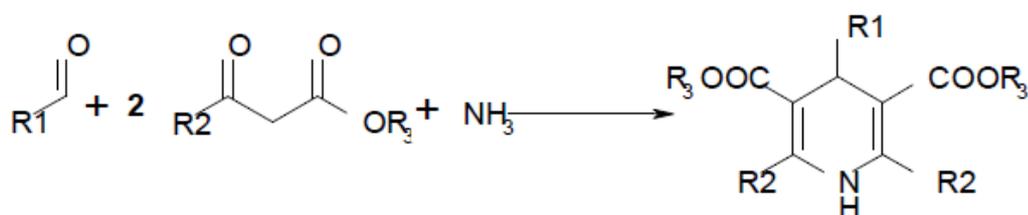


Figure 3 : Formation de la dihydropyrimidine par la réaction de Hantzsch.

Peu après la découverte de la réaction de Handtzsch, Biginelli a présenté en 1893, sa réaction à trois composants pour obtenir la dihydropyrimidinone, un type d'hétérocycle largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique [11].

IV. Réaction de Biginelli

En 1893, le chimiste Italien "Pietro Biginelli" a rapporté pour la première fois la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (4) notée DHPM suivant une réaction de cyclocondensation à composants multiples (figure 4), et ce en faisant réagir à la fois un aldéhyde aromatique (1), l'acétoacétate d'éthyle (2) et l'urée (3). La réaction a été effectuée à reflux dans l'éthanol et sous catalyse de HCl concentré pendant un temps approprié [12].

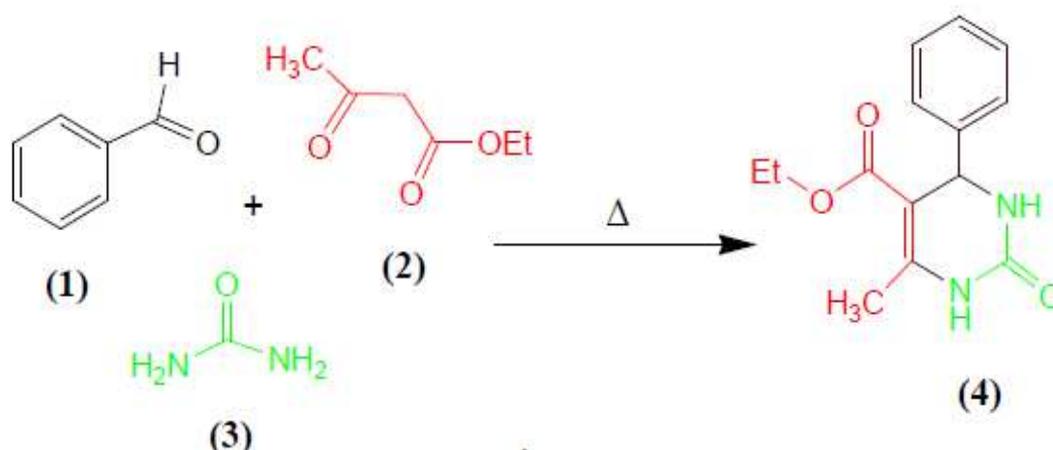


Figure 4 : Réaction de Biginelli.

Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important, attirant de plus en plus les chercheurs à plus d'investigations, aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque très fournie en produits importants ayant des applications très intéressantes dans divers domaines de notre vie.

IV.1. Intérêts biologiques des produits de Biginelli

Les composés de Biginelli montrent depuis longtemps une diverse gamme d'activités biologiques. Dès 1930, plusieurs dérivés ont été utilisés pour protéger la laine contre les mites

[13]. Plus tard, un intérêt particulier a été concentré sur l'activité antivirale de composés de Biginelli menant, par la suite au développement du nitractin (figure 5) qui possède une excellente activité antivirale [13]. Le même composé exhibe également une activité antibactérienne modeste.

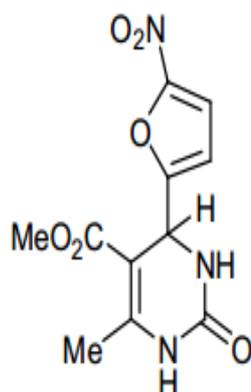


Figure 5 : Molécule de nitractin

La 3,4-dihydropyrimidinone et certains de ses analogues tels les pyrimidine-5-carboxamides (figure 6) ont été utilisés comme agents anti-tumoraux, anti-inflammatoires et analgésiques [13].

Ils ont montré également une activité inhibitrice d'agrégation des plaquettes de sang : Certains dérivés 1,4-dihydropyrimidiniques (figure 7) sont des facteurs antagonistes utiles dans l'activation des plaquettes du sang, tandis que d'autres inhibaient la prise élevée de l'adénosine par les thrombocytes [13]



Figure 6: Pyrimidine-5-carboxamides

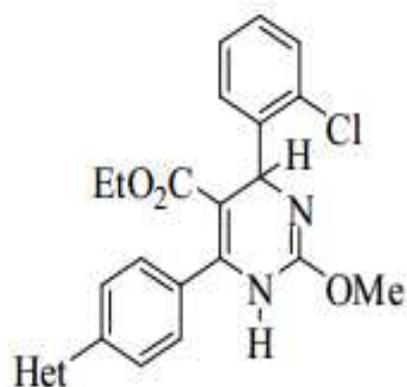


Figure 7 : Dérivés 1,4-dihydropyrimidiniques

L'intérêt principal lié aux composés de Biginelli, est cependant dû aux fortes activités antiypertensive que présentent quelques-uns de ces dérivés. Puisque les dihydropyrimidines sont structurellement très proches aux dihydropyridines (comme par exemple la Nifedipine) (figure 8), elles sont largement utilisées dans la médecine cardiovasculaire, et ont servi d'outil important à l'étude de la structure et les fonctions des canaux de calcium [14].

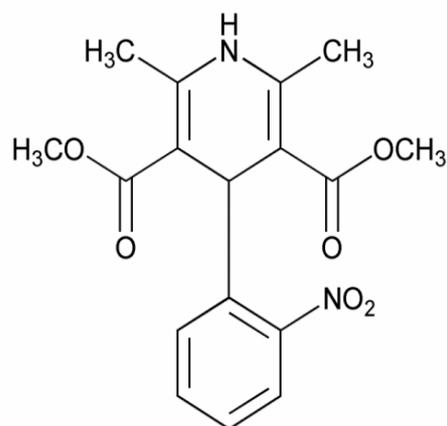


Figure 8 : La Nifedipine

La 5-(Ethoxycarbonyl) -6-méthyl -4(3-hydroxyphényl) -3,4dihydropyrimidin-2(1H)-thione nommé le Monastrol [15] (figure 9) est une nouvelle molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

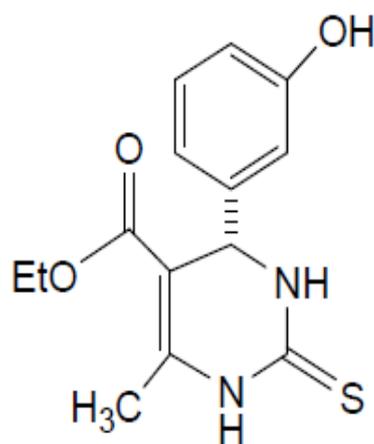


Figure 9 : Le Monastrol

IV.2. Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli

Depuis les travaux de Biginelli, divers mécanismes expliquant la formation des adduits tertiaires de type DHPM ont été proposés. En effet, une réaction biomoléculaire entre deux des trois réactifs, suivie de l'addition du troisième, permet en théorie d'obtenir le produit attendu dans tous les cas.

En 1933, Folkers et Johnson ont été les premiers à débiter les travaux sur le mécanisme de la réaction de Biginelli; ils suggèrent que le benzyldène bisuréide (**A**) (provenant de la condensation de l'aldéhyde (**1**) et de l'urée (**3**)), est le seul intermédiaire qui pourrait évoluer vers le produit de Biginelli (**4**), les deux autres intermédiaires (**B**) et (**C**), ne peuvent pas donner le produit [16].

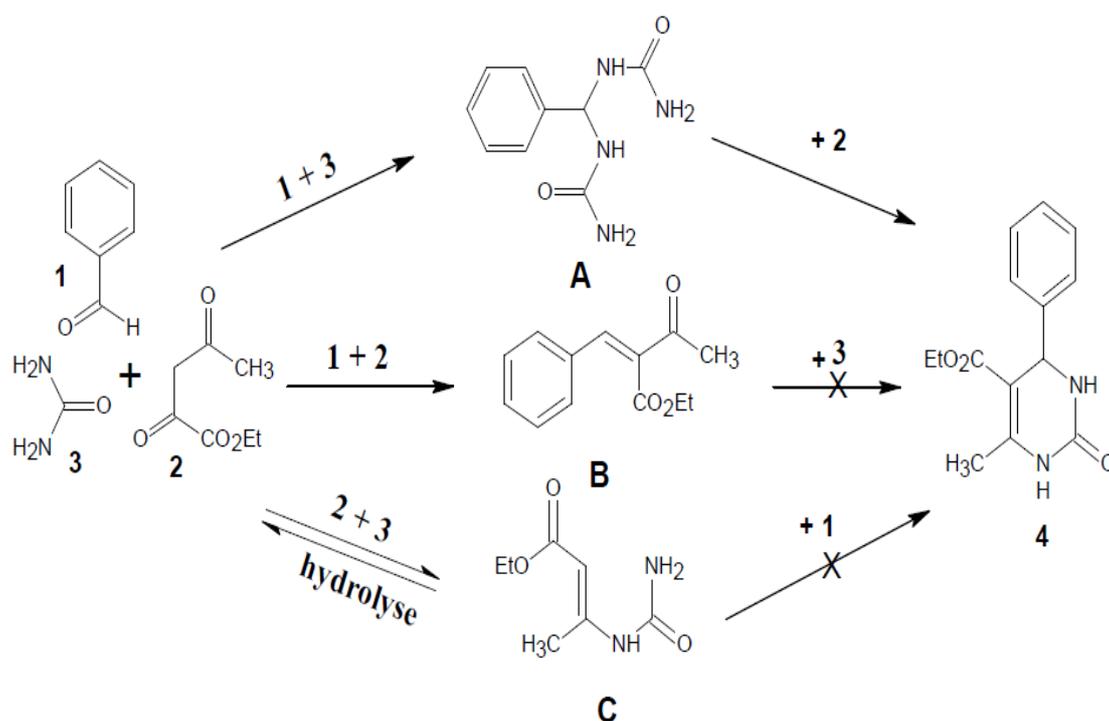


Figure 10 : Mécanisme réactionnel proposé par Folkers et Johnson en 1933.

Quarante ans plus tard, Sweet et Fisskis ont proposé que l'ion carbanium, produit par une réaction d'aldolisation du benzaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle en milieu acide pour donner un ion carbanium (**D**), qui réagit avec l'urée pour former l'uréide (**E**), intermédiaire immédiat des DHPMs [17].

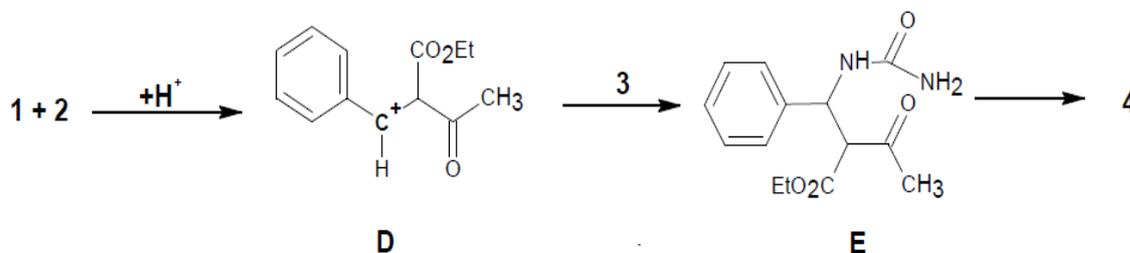


Figure 11 : Mécanisme réactionnel proposé par Sweet et Fisskis en 1973.

Kappe [19] en 1997, en utilisant la spectroscopie RMN du proton et du carbone, a présenté une nouvelle étude où il a montré que dans le milieu acide le carbanium donne les carbonyles α,β -insaturés (**B**), qui en présence de l'urée ne donne pas les produits de Biginelli désirés. Il a donc écarté le mécanisme passant par le carbanium proposé par Sweet et Fissekis. Il opte alors pour le mécanisme proposé par Folker dont l'étude montre que l'intermédiaire (N-acyliminium) (**F**) réagit plus rapidement avec l'acétoacétate d'éthyle (**2**) pour donner l'intermédiaire immédiat (**E**) des DHPMs qu'avec l'urée pour donner le benzylidène bisuréide (**A**) comme rapporté par Folker et Johnson. Donc l'étape déterminante selon Kappe est la formation de N-acyliminium (**F**). Ainsi est né le nouveau mécanisme de Kappe, Folker et Johnson adopté par plusieurs dans des études postérieures de la réaction de Biginelli (figure 12).

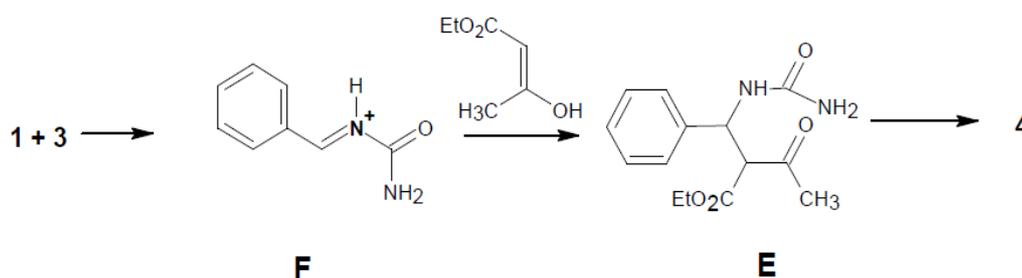


Figure 12 : Mécanisme réactionnel conduisant à l'obtention de la DHPM.

En 2007, Ivica et *coll.* [19] en étudiant un nouveau catalyseur (SbCl_3) ont démontré que la réaction de Biginelli réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate du type (C) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante, s'opposant ainsi aux résultats proposés par Folkers et Johnson et réexaminés par Kappe (figure 13).

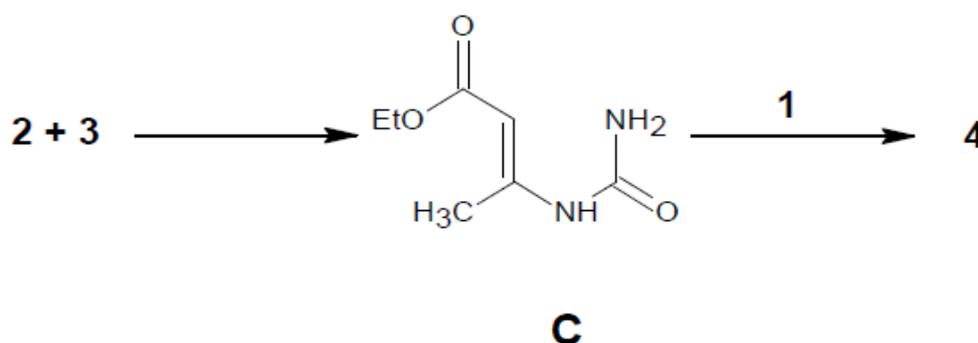


Figure 13 : Mécanisme réactionnel revu par Ivica et *coll.* en 2007

IV.3. Conditions opératoires de la réaction de Biginelli

Aujourd'hui, il existe une grande variété de conditions réactionnelles convenables pour effectuer la réaction de condensation de Biginelli. Pour la condensation de l'acétoacétate d'éthyle avec le benzaldéhyde et l'urée, au moins 100 conditions expérimentales différentes sont maintenant connues.

Traditionnellement, la condensation de Biginelli est réalisée dans un solvant comme l'éthanol ou le méthanol, mais plus récemment les solvants aprotiques comme par exemple le tétrahydrofurane, le dioxane ou l'acétonitrile ont été utilisés avec succès. Dans certains cas, il est nécessaire d'utiliser l'acide acétique comme solvant de cette réaction [20].

Les réactions de Biginelli dans l'eau et les liquides ioniques sont également connues. Une méthode récente d'exécuter la condensation sans aucun solvant et/ ou en présence d'un catalyseur convenable [21].

Parmi la variété des conditions opératoires de la réaction de Biginelli, nous citerons dans ce qui suit, le mode de chauffage à savoir le chauffage classique et le chauffage sous micro-ondes.

IV.3.1. Chauffage par la méthode conventionnelle

La condensation de Biginelli est généralement lente à température ambiante, c'est pour cela que l'activation par le chauffage est nécessaire. Dans le chauffage conventionnel, l'énergie est transférée à partir de la surface vers le volume du mélange (les espèces en réaction) ce qui permet à la réaction de se faire thermodynamiquement ou en augmentant la cinétique de la réaction tout en homogénéisant le mélange réactionnel par moyen mécanique (agitation) [22].

Il a été montré que le chauffage au reflux de l'éthanol, de trois composés de la réaction de Biginelli pendant 8 à 12 heures, en présence de l'acide de trichloroisocyanurique (TCCA) conduit également à la formation de dihydropyrimidinones avec de très bons rendements. Alors que l'exécution de cette réaction dans l'éthanol sous l'influence de micro-ondes permet bien sûr d'accélérer la réaction (3min) mais conduit à une diminution de 2 à 12% du rendement [23].

IV.3.2. Synthèse sous Micro-ondes

Le procédé d'activation par irradiation sous micro-ondes se présente comme une méthodologie de plus en plus utilisée dans les laboratoires de chimie organique [24] et cela en fournissant un chauffage rapide, efficace et moins dépensier en énergie.

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui se propagent dans le vide à la vitesse de la lumière. Elles sont caractérisées par une fréquence comprise entre 300MHz et 300GHz. Les longueurs d'ondes associées s'étalent de 1 millimètre à 100 centimètres se situant ainsi entre les radiofréquences et les infra rouges dans le spectre électromagnétique.

Le transfert de chaleur sous micro-ondes est complètement inverse par rapport au chauffage conventionnel : Sous chauffage micro-ondes, le volume traité devient lui-même source d'énergie et la chaleur se dégage de l'intérieur vers l'extérieur du récipient (la paroi externe du réacteur est plus froide que le milieu du réacteur). C'est un mode de chauffage instantané en volume et non en surface [25].

La technique des micro-ondes a été utilisée depuis les années 1970 en chimie inorganique, Giguere et Gedye ont été les premiers qui l'ont utilisé pour l'accélération des réactions organiques en 1986 [26].

Durant ces dix dernières années, l'activation micro-ondes a fait l'objet de nombreuses revues. Notamment elle est marquée par la rapidité de chauffage, l'amélioration accrue des rendements et l'impact positif sur l'environnement.

En 2010, « *Journal of Applied Chemical Researches* » publie une procédure de synthèse de la dihydropyrimidinone catalysée par un hétéropolyacide de type Keggin ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) en utilisant du benzaldéhyde (1mmol), de l'acétoacétate d'éthyle (1mmol) de l'urée (1,5mmol) et seulement 0,03g de catalyseur ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) chauffé sous irradiation micro-ondes et sans solvant durant 5min à 600watts (figure 14). Un rendement de 80% fut obtenu [27].

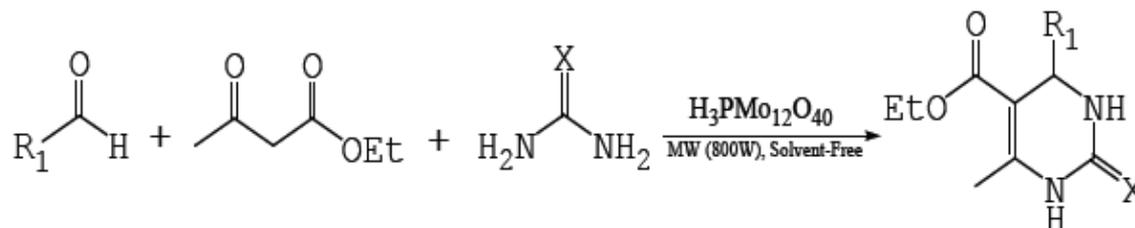


Figure 14: Synthèse de la dihydropyrimidinone catalysée par $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$

La synthèse par micro-ondes est ainsi devenue la méthode préférée des chimistes organiciens tout simplement parce que cela fonctionne mieux, en effet le temps de réaction est considérablement réduit et les rendements sont conséquents.

V. Les hétéropolyanions

La chimie des polyanions se situe à la jonction entre la chimie de coordination et la chimie du solide. Les composés hétéropolyanioniques (HPAs) sont des solides pouvant être préparés dans une large gamme de composition et de structure. Les membres les plus étudiés de cette famille sont les HPAs à structure de Keggin voir (figure 15), grâce à leur plus grande stabilité et à leur facilité de préparation. De plus, la capacité de ces composés à jouer à la fois le rôle de catalyseur acide et de catalyseur redox a incité les chercheurs à focaliser leurs efforts sur ce sujet, et il en a résulté un nombre de publications et de brevets en constante croissance depuis 20ans [28].

L'étude des hétéropolyanions débute au 19^{ème} siècle. Le premier composé a pu être synthétisé par Berzelius en 1826. C'est le 12-phosphomolybdate d'ammonium, un précipité jaune de formule $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ obtenu par l'addition de molybdate d'ammonium à de l'acide phosphorique. Mais ce n'est qu'à partir de 1929 qu'apparaissent les premiers concepts

structuraux avec Pauling qui propose la première structure théorique en 3D d'un hétéropolyacide [29]. En effet, en se fondant sur des considérations géométriques, Pauling montre qu'en raison du faible rayon ionique, l'atome central ne peut qu'adopter une coordinence tétraédrique alors que les atomes métalliques de transition peuvent présenter une coordinence octaédrique.

C'est en 1934 que Keggin établit la première structure de l'acide 12-phosphotungstique $H_3PW_{12}O_{40}$, $6H_2O$ à l'aide de la diffraction des rayons X sur poudre, confirmant ainsi l'hypothèse de Pauling émise cinq ans auparavant.

Les hétéropolyanions sont utilisés fréquemment dans divers processus de la synthèse organique, ils sont employés comme catalyseurs dans quelques réactions en phase liquide y compris la déshydratation, l'alkylation et l'estérification ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. Ils sont également très réactifs par rapport aux acides homogènes car ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par filtration et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité [30].

Pour la réaction de Biginelli, la première utilisation d'un hétéropolyacide sous forme d'un sel d'argent ($Ag_3PW_{12}O_{40}$) a été rapportée par Yadav et coll. [31] qui chauffent leurs mélanges réactionnels à $80^\circ C$ dans l'eau ou l'éthanol.

De leur côté, Rafier et Jafari [32] ont travaillé avec $H_3PW_{12}O_{40}$ ou $H_3PMo_{12}O_{40}$ ou encore $H_4SiW_{12}O_{40}$ comme catalyseurs en chauffant au reflux de l'acétonitrile pendant 1h et ils ont abouti à des résultats satisfaisants.

Un autre hétéropolyacide a donné d'excellents rendements. Il s'agit de l'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ($H_4PMo_{11}VO_{40}$) [32].



Figure 15 : Structure de Keggin $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$

IV. Stabilité des HPAs

IV.1. Stabilité thermodynamique des HPAs en solution

La nature des HPAs présents en solution aqueuse dépend du pH et de la concentration des différents constituants.

Les HPAs et leurs sels formés avec de petits cations (Li^+ , Na^+ , Cu^{2+}) sont très solubles dans les solvants polaires. Les HPAs présentent, entre autre, une grande affinité pour les solvants oxygénés et en particulier pour l'éther, ce qui a permis d'extraire un grand nombre de composés. En revanche, les gros cations (NH_4^+ , Cs^+ , Rb^+) donnent des sels peu solubles, voire insolubles dans l'eau [33].

La stabilité des polyoxométallates de structure de Keggin en solution dépend de la nature du solvant, de l'acidité du milieu et de la concentration. Ils sont, en effet, stables en solution à pH acide. Mais en solution aqueuse diluée et à pH élevé, ils ont tendance à se décomposer. Leur stabilité est renforcée en milieu organique, lorsque le contre ion est un cation alkylammonium.

La stabilité de ces composés dépend également de la nature de l'atome central et de la nature des atomes métalliques constitutifs. Il est à noter que la forme la plus stable des HPAs non réduits, en solution aqueuse, est la forme α . L'isomérisation de la forme β en forme α est souvent très rapide en particulier pour les composés molybdiques. En revanche, en milieu hydro-organique (eau et solvant organique), il est souvent possible de stabiliser la forme isomère β [33].

IV.2. Stabilité thermique des HPAs

La température de décomposition des HPAs est une des caractéristiques les plus importantes en réactivité. En effet, un catalyseur actif et sélectif ne peut être développé dans un procédé catalytique industriel que si ses performances sont stables dans le temps. C'est la difficulté à laquelle sont confrontés industriels et chercheurs universitaires [34].

Cependant, la raison communément évoquée pour expliquer la désactivation des catalyseurs est l'instabilité structurale des solides dans les conditions de la réaction (en particulier, la température de 340°C est proche de la température de décomposition des HPAs).

IV.3. Stabilité structurale des HPAs

La décomposition structurale est un problème majeur de la catalyse par HPA. Dans certain cas, elle a empêché la commercialisation de procédés basés sur ces catalyseurs en raison de leur courte durée de vie. C'est le cas par exemple de l'oxydeshydrogénation de l'acide isobutyrique en acide méthacrylique : les excellentes performances initiales du catalyseur se détériorent en effet progressivement au cours du temps [35].

Sous atmosphère oxydante, la température de décomposition est fonction de l'hétéroatome, de l'atome métallique du polyanion et de la nature du contre-cation. Avec les acides, la décomposition survient pour des températures inférieures à 350°C. Dans les conditions de la réaction. La stabilité structurale peut être compromise soit par la température élevée nécessaire pour activer une molécule stable comme les alcanes, soit par l'atmosphère de la réaction, qui est généralement réductrice, spécialement pour des rapports hydrocarbure/oxygène élevé. Toutefois, la décomposition structurale du catalyseur peut être minimisée en utilisant des sels d'HPA puisque certains sels sont plus stables que les acides [35].

VI. Recyclage du catalyseur

Depuis quelques années, le recyclage des catalyseurs est de plus en plus étudié. Un des premiers exemples fut celui publié par Xi et *coll.* en 2001 [36]. La clé du système repose sur la solubilité du catalyseur.

En 2006, Heravi et *coll.* [37] ont rapporté une méthode simple pour la synthèse de la dihydropyrimidinone en utilisant l'acide 12 molybdophosphorique en chauffant à reflux, cette condensation à trois composants a pour but d'avoir la DHPM avec de bons rendements et arriver à recycler le catalyseur, en effet, au cour de leurs travaux ils sont parvenu à récupérer le catalyseur et ainsi le réutiliser. Ils ont constaté que l'activité de ce dernier était presque identique à celle du catalyseur fraîchement utilisé.

Conclusion

Après avoir défini les douze principes de la chimie verte, les réactions multi-composants et la synthèse sans solvants, nous avons pu introduire la réaction de Biginelli tout en se basant sur son mécanisme réactionnel et le mode opératoire de cette synthèse.

Nous avons également cerné l'intérêt des DHPMs et nous avons achevé ce premier chapitre par la définition des HPAs, leur utilisation ainsi que leur méthode de recyclage.

Références

- [1] Rapport de la Conférence des Nations Unies sur l'Environnement, Stockholm, 5-16 juin 1972. Édition Nations Unies, New York, **1972**.
- [2] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- [3] T. Kitamura, T. Harada. *Green Chem.* **2001**, 3, 252.
- [4] T. Welton. *Green Chem.* **2006**, 8, 13.
- [5] M.M. Heravi, D. Ajami, B. Mohajerani, M. Tajbakhsh, M. Ghassemzadeh, K. Tabar-Hydar. *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 881.
- [6] N. Hoffmann. *Chemical Reviews*, **2008**, 108, 3.
- [7] P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225-9283.
- [8] K. Banerjee, A.K. Mitra. *J. Int. Chem. Soc.* **2003**, 80, 51.
- [9] R. Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. Aliyan, M. Moghadam. *Applied Catalysis*, **2006**, 309, 44-51.
- [10] Radia Taffer. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, **2009**.
- [11] Mouna Amimour. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, **2009**.
- [12] O. Kappe. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879-888.
- [13] Ghouguiat Louiza, Mémoire Magister, Université Mentouri Constantine, **2010**.
- [14] T.N. Akhaja, J.P. Raval. *J. Eur. Med. Chem.* **2011**, 11, 5573-5579.
- [15] M.C. Desai, M.T. Chhabaria, A. Dodiya, A.M. Bhavsar, B.B. Baldaniya. *Med. Chem. Res.* **2011**, 8, 1331-1339.
- [16] G.C. Tron, A. Minassi, G. Appendino. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 11, 5541-5550.
- [17] Ratmamala P. Sonawane. *Int. Lett. Chem.* **2014**, 2, 64-68.
- [18] F. Shirini, M. Abedini, R. Pourhasan-Kisoumi. *Chine. Chem. Lett.* **2014**, 25, 111-114.
- [19] E. Kolvani, N. Koukabi, O. Armandpour. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1383-1386.
- [20] S. Acharjee, KG. Bothara, SV. Bhandari, TK. Maity. *Med. Chem. Res.* **2011**, 6, 705-713.
- [21] B.C. Ranu, A. Hajra, S.S. Dey. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 817.

- [22] S.J. Tu, J.F. Zhou, P.J. Cai, H. Wang, J.C Feng. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 147.
- [23] S.P Maradur, G.S. Gokavi. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 279.
- [24] C.O. Kappe. *Angew. Chem. Int.* **2004**, 43, 6250- 6284.
- [25] R.S. Varna. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 35, 1565- 1571.
- [26] P.M. Price, J.H. Clarck, D.J. Macquarie. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 101-110.
- [27] H. Salehi, S. Kakaei, S.J. Ahmadi, M.A. Firooz Zareh, S.M. Sadat Kiai, H.R. Pakoyan, H. Tajik Ahmadi. *J. Appl. Chem. Res.* **2010**, 4, 5-10.
- [28] Leila Zair. Thèse Doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille, **2003**.
- [29] Ouarda Benlounes. Thèse Doctorat, Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou, **2010**.
- [30] A. Eid, O. Benlounes, H.S. Hilal, C. Rabia, S. Hocine. *Advan. Chem. Engin. Science*, **2013**, 3, 82-92.
- [31] M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2005**, 242, 173.
- [32] E. Rafiee, H. Jafari. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2463.
- [33] Ouarda Benlounes. Thèse Doctorat, Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou, **2010**.
- [34] A. Eid, O. Benlounes, H.S. Hilal, C. Rabia, S. Hocine. *Advan. Chem. Engin. Science*, **2013**, 3, 82-92.
- [35] Leila Zair. Thèse Doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille, **2003**.
- [36] Z. Xi, N. Zhou, Y. Sun, K. Li. *Science*, **2001**, 292, 1139-1141.
- [37] M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram. *Cataly. Commu.* **2006**,7, 373–376.

Chapitre II

Techniques expérimentales

Introduction

Selon la littérature, le composé issu de la réaction de Biginelli : la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, a une large application dans le domaine thérapeutique et pharmacologique vu son activité puissante. C'est pour ces effets que ces molécules ont attiré une attention de plus en plus grandissante durant ces dernières années.

Notre travail est constitué de deux parties, une synthèse conventionnelle et une synthèse sous irradiation micro-ondes de la réaction de Biginelli.

Dans ce chapitre, nous allons décrire les techniques de caractérisations du produit de la réaction, les deux modes opératoires suivis pour la synthèse de la dihydropyrimidinone, ainsi que les méthodes de préparation des catalyseurs testés au cours de nos réactions.

I. Les techniques d'analyses utilisées

I.1. Chromatographie sur couche mince CCM

La chromatographie sur couche mince ou chromatographie planaire (en anglais TLC pour *Thin layer chromatography*) est la plus simple des méthodes chromatographiques par son bas prix et sa simplicité en montage. Elle est basée sur les différentes affinités d'un ou plusieurs composés à l'égard de deux phases (stationnaire et mobile) [1].

La CCM consiste à placer sur une plaque (papier, silice ou autre) une tache et de la laisser éluer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvant (appelé éluant) ; l'éluant diffuse le long du support. La tache migre sur la feuille plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit de la part du support et de 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 [1].

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par le composé}}{\text{Distance parcourue par le solvant}}$$

La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit mais elle apporte des renseignements sur la pureté et la consommation des produits de départ.

I.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 le processus réactionnel d'un échantillon solide liquide ou gazeux. C'est une technique qui permet de collecter simultanément les données spectrales sur un large spectre [2].

Tous les résultats obtenus en IR ont été réalisés en utilisant des pastilles en KBr dans un spectrophotomètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8400, du laboratoire de recherche LCAGC de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

I.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 [2].

Domaine spectral :

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10nm.

- **Visible:** 800nm (rouge)-400nm (indigo).
- **Proche-UV :** 400nm-200nm.
- **UV-lointain :** 200nm-10nm.

Les spectres dans l'UV-visible donnent la transmittance ou l'absorbance de l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde du rayonnement ou parfois du nombre d'onde, son inverse. La transmittance, notée T, est donnée par :

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Où I_0 : est l'intensité incidente

I : l'intensité transmise.

L'absorbance est définie par : $A = -\log T$

Cette dernière grandeur est très utile en analyse quantitative par application de la loi de Beer-Lambert. Plus un composé est absorbant, plus la transmittance est faible et plus l'absorbance est élevée [2].

Tous les résultats obtenus en UV-vis ont été réalisés sur un appareil Evolution 220 de la marque Thermo Scientifique, les produits ont été dissout dans du chloroforme à 10^{-4} M.

I.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 [3].

Les points de fusion à pression atmosphérique ont été mesurés à l'aide d'un appareil à capillaire de type Stuart SMP11.

II. Caractérisation des produits utilisés

Les propriétés des produits utilisés pour la réaction sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 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
Acétoacétate 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

III. Méthode de préparation des catalyseurs

La synthèse des catalyseurs utilisés dans notre étude a été réalisée par Mazari et *coll.* [4]

III.1. Synthèse de l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\cdot n\text{H}_2\text{O}$

La synthèse de l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, $n\text{H}_2\text{O}$ passe par celle de son sel disodique $\text{Na}_2\text{HPMo}_{12}\text{O}_{40}$. Elle nécessite les 2 étapes suivantes:

- **Première étape :** A une solution contenant 145,15 g (0,6 mole) de molybdate de sodium (Na_2MoO_4) dissous dans 210 ml d'eau, sont ajoutés 4,1 ml d'acide phosphorique concentré à 75% et 142 ml d'acide perchlorique. Après refroidissement (réaction exothermique), un précipité se forme. Filtré puis séché à l'air, le précipité $\text{Na}_2\text{HPMo}_{12}\text{O}_{40}$ pèse environ 95 g.
- **Deuxième étape :** 95 g de sel disodique, $\text{Na}_2\text{HPMo}_{12}\text{O}_{40}$, sont dissous dans 164 ml d'eau acidifiée avec 41,5 ml d'acide chlorhydrique à 37%. La solution est mise dans une ampoule à décanter avec 130 ml d'éther diisopropylique. Trois phases se forment, celle qui est dense contient l'éthérate de l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$. Après récupération de cette phase, la solution est mise sous vide et sous agitation à température ambiante pour éliminer l'éther (rotavapeur). Après dissolution du solide dans un minimum d'eau, des cristaux de l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ apparaissent avec le temps. Environ 81 g de cristaux d'acide jaunes translucides sont récupérés.

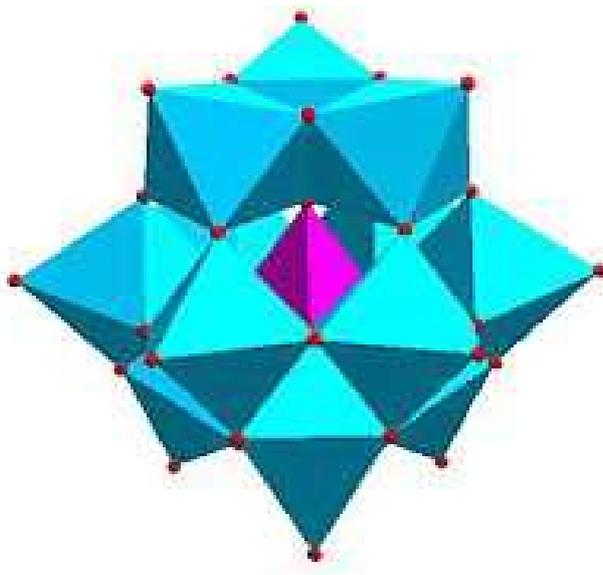


Figure 16 : Structure de Keggin de l'acide phosphomolybdique $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\cdot 30\text{H}_2\text{O}$

III.2.Synthèse des sels d'ammonium $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{MO}_{40}$ notés PMo_{11}M (M : Co, Ni, Fe)

Les sels d'ammoniums $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{MO}_{40}$ ont été préparés en accord avec les données de la littérature. La synthèse est réalisée à 0°C afin d'éviter la formation du 6-molybdométalate (composé de type Anderson) [4].

48,75 g de paramolybdate d'ammonium sont dissout dans 250ml d'eau distillée sous agitation à 50°C . Un mélange constitué de 25,2ml de H_3PO_4 (1M), 50ml H_2SO_4 (0,5M), 25ml du MSO_4 (1M) ou $\text{M}(\text{NO}_3)$ et de 25ml de H_2O est ajouté lentement à la solution aqueuse de paramolybdate d'ammonium, préparé précédemment et qui est maintenue à 0°C . A cette solution colorée, on ajoute du nitrate d'ammonium NH_4NO_3 jusqu'à précipitation des sels $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{MO}_{40}$.

Le précipité à base de Ni est jaune verdâtre, celui du fer jaune et celui du cobalt brun. Le précipité séché à l'air libre se conserve à $4-5^\circ\text{C}$ à l'abri de l'humidité.

La présence des différents métaux de transition dans les solides est vérifiée par les tests de complexation suivants :

- Pour Ni^{2+} : quelques gouttes de diméthylglyoxime sont ajoutées au solide $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{NiO}_{40}$, une couleur rouge apparait confirmant ainsi la présence du nickel dans le composé.
- Pour Co^{2+} : quelques gouttes de thiocyanate de potassium sur le sel $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{CoO}_{40}$, colore le solide en bleu, confirmant ainsi la présence du cobalt.
- Pour Fe^{2+} : avec l'hexacyanoferrate de potassium, le sel $(\text{NH}_4)_5\text{H}_2\text{PMo}_{11}\text{Fe}^{\text{III}}\text{O}_{40}(\text{H}_2\text{O})_{39}$ donne une couleur bleu, confirmant la présence du fer.

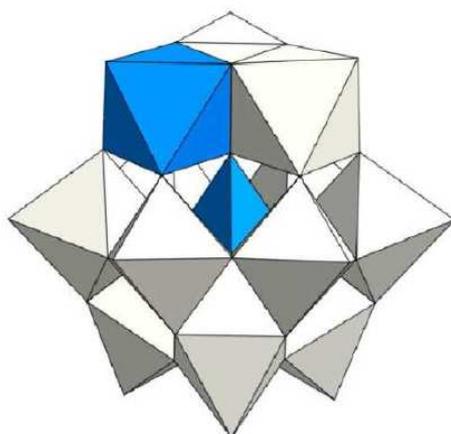


Figure 17 : Structure de Keggin d' $\text{A}_y\text{PMo}_{11}\text{MO}_{40}$

(avec M : $\text{Co}^{\text{II}}, \text{Ni}^{\text{II}}, \text{Fe}^{\text{II}}, \dots$)

IV. Mode opératoire de la réaction de Biginelli

La réaction de Biginelli est une cyclocondensation en un seul pot entre le benzaldéhyde (1), l'acétoacétate d'éthyle (2) et l'urée (3) en présence ou en absence d'un solvant sous irradiation micro-ondes ou par un chauffage conventionnel (figure 18).

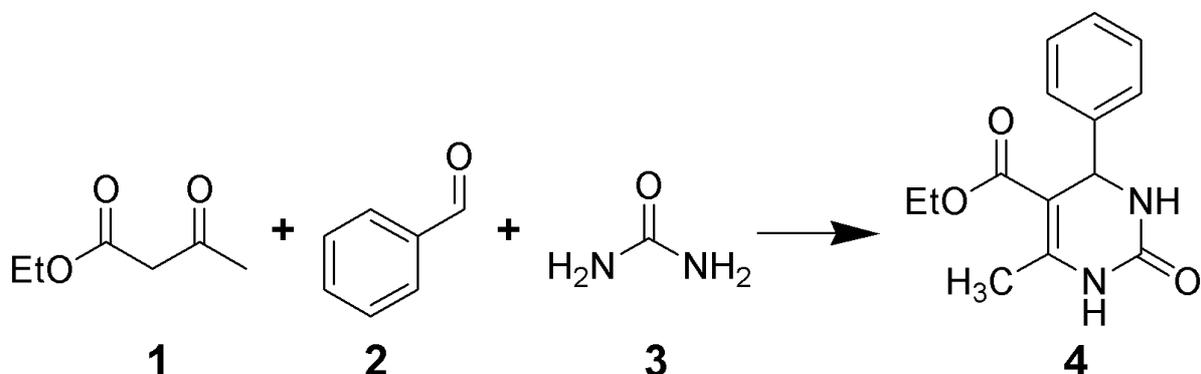


Figure 18: Réaction de Biginelli.

IV.1. Synthèse sous chauffage conventionnel

Dans un ballon de 50ml muni d'un barreau magnétique, on introduit un mélange constitué de benzaldéhyde (2mmol) d'acétoacétate d'éthyle (2mmol) et d'urée (3mmol) auquel on ajoute 0.2g de catalyseur.

a- Synthèse avec solvant

On a ajouté 5 ml de l'éthanol et on a chauffé notre mélange dans un bain d'huile de silicone sur une plaque chauffante et on l'a maintenu au reflux de l'éthanol sous agitation pendant 1 heure (figure 19).

b- Synthèse sans solvant

Dans cette étape (en l'absence de solvant) notre mélange est chauffé à 100°C (dans un bain d'huile de silicone sur une plaque chauffante) et maintenu au reflux sous agitation pendant 1 heure (figure 19).

c- Techniques de broyage

On a procédé lors de certaines synthèses au broyage de notre catalyseur et l'urée.



Figure 19 : Dispositif de la réaction de Biginelli avec chauffage conventionnel.



Figure 20: Filtration sous vide.

Un solide est ainsi formé, qui sera dissout avec de l'éthanol chaud et ensuite filtré pour séparer le catalyseur du produit. Ce dernier est refroidit dans de la glace pour permettre une précipitation rapide du produit.

IV.2. Synthèse sous micro-ondes

Dans un erlenmeyer de 50ml, on introduit un mélange constitué de benzaldéhyde (2mmol) d'acétoacétate d'éthyle (2mmol) et d'urée (3mmol) auquel on ajoute 0.2g de catalyseur.

Le mélange est chauffé sous micro-ondes sous différentes puissances (180, 300 et 450watts) et temps réactionnels (3min, 5 min, 8min). Un solide est ainsi formé, qui sera dissout avec de l'éthanol chaud et ensuite filtré pour séparer le catalyseur du produit. Ce dernier est refroidit dans de la glace pour permettre une précipitation rapide du produit.



Figure 21 : Dispositif de la réaction de Biginelli sous micro-ondes.

Références

- [1] Radia Taffer. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, **2009**.
- [2] Mouna Amimour. Thèse Doctorat. Université Mentouri Constantine, **2009**.
- [3] Djamila Teffahi. Thèse Doctorat. Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou,
- [4] Tassadit Mazari. Thèse Doctorat. Université Houari Boumediene Alger, 2010.

Chapitre III

Résultats et discussion

Introduction

Dans ce chapitre, nous exposerons notre propre contribution à la réaction de Biginelli par l'utilisation de quatre catalyseurs de type Keggin: un hétéropolyacide l'acide 12-molybdophosphorique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) et trois hétéropolysels qui sont le phosphomolybdate de fer ($PMo_{11}Fe$), phosphomolybdate de nickel ($PMo_{11}Ni$) et le phosphomolybdate de cobalt ($PMo_{11}Co$).

Dans notre étude, nous allons varier les paramètres suivants :

- Travailler avec et sans solvant.
- Le mode d'activation (chauffage conventionnel ou sous irradiation micro-ondes).
- Le temps de réaction (1h, 30min, 8min, 5min ,3min).
- Recyclage du catalyseur et sa réutilisation.

I. Chauffage conventionnel

I.1 Synthèse avec solvant

Le choix du solvant est important, en effet, il a la propriété de dissoudre et de solubiliser les réactifs sans les modifier et sans être lui-même modifié.

L'acétonitrile a été utilisé dans la réaction de Biginelli, et le rendement obtenu fut élevé comparé à ceux obtenu avec le tétrahydrofurane, l'eau, le chloroforme, l'acétone et le méthanol [1].

L'acétonitrile est plus polaire (moment dipolaire 3,92 D) que l'eau (1,85 D) et l'éthanol (1,69 D) d'où un point d'ébullition plus élevé et par conséquent la réaction est généralement mieux activée. La polarité du solvant est importante pour maintenir la stabilité des entités chargées intermédiaires (carbocation, ion N-acyliminium) décrits précédemment dans le mécanisme de Biginelli (chapitre 1, Page 11-12).

Dans notre cas, nous avons opté pour l'éthanol, vu sa faible toxicité comparé aux autres solvants, et son faible coût.

La réaction de Biginelli a été réalisée avec seulement 5ml d'éthanol pendant 1h à 100°C, et les résultats sont consignés dans le tableau 2 :

Tableau 2: Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100°C pendant 1h avec 5ml d'éthanol.

Catalyseurs	Rendements	Points de fusion
$\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$	53%	204°C
PMo_{11}Fe	11%	200°C
PMo_{11}Co	22,3%	206°C
PMo_{11}Ni	<10%	204°C

A la lumière de ces résultats, nous constatons que le meilleur rendement est obtenu avec l'acide 12-molybdophosphorique (53%). Ce résultat était prévisible, vue la forte acidité de Bronsted de l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ [2]. La réaction de Biginelli est très activée en présence de catalyseurs acide.

Par ailleurs, une baisse remarquable des rendements est constatée pour les sels phosphomolybdate de fer, le phosphomolybdate de nickel et le phosphomolybdate de cobalt (PMo_{11}Fe , PMo_{11}Ni et PMo_{11}Co). L'acidité de Bronsted des sels, est plus faible comparé à celle des acides correspondants. Cependant l'acidité de Lewis due aux métaux, peut varier en fonction de l'élément de transition inséré. L'acidité augmente en fonction de la charge positive du cation d'où les meilleurs rendements obtenus en présence du PMo_{11}Fe et PMo_{11}Co comparé au résultat obtenu pour PMo_{11}Ni . Le cation de Cobalt et de fer portent la charge +3 alors que celui du nickel porte la charge +2. Par ailleurs, le rendement obtenu pour PMo_{11}Co excède celui de PMo_{11}Fe , vu que l'acidité augmente en sens inverse du rayon métallique. Pour une même ligne du tableau périodique, le rayon atomique diminue en fonction de Z.

I.2 Synthèse sans solvant

Le cinquième principe de la chimie verte stipule que l'utilisation de certains solvants est nocive pour l'homme et l'environnement, et que la mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est

améliorée, les traitements simplifiés et les coûts réduits. Un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs.

Pour cela, nous avons réalisé un certain nombre de synthèses en l'absence de solvant.

Nos synthèses ont été réalisées en présence de quatre catalyseurs de type Keggin (un hétéropolyacide et trois hétéropolysels).

I.2.1 Résultats de la réaction de Biginelli catalysée par les quatre catalyseurs pendant 1h-100°C « avec broyage »

Afin de compenser l'absence du solvant, nous avons réalisé des synthèses en broyant le catalyseur avec l'urée.

En effet, en synthèse sans solvant, le broyage a permis d'effectuer un grand nombre de réactions, ceci est dû au fait que les frottements entre le pilon et le bol du mortier fournissent l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction et le produit final peut être récupéré directement sans utilisation de solvant [3].

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100 °C pendant 1h avec broyage sans solvant.

Catalyseurs	Rendements	Points de fusion
$H_3PMo_{12}O_{40}$	40%	198 °C
$PMo_{11}Fe$	55%	204 °C
$PMo_{11}Co$	76%	204 °C
$PMo_{11}Ni$	43%	204 °C

Comme nous avons pu le constater, les rendements obtenus varient entre 40% et 76%. Le produit de Biginelli a été obtenu avec un bon rendement avec le $PMo_{11}Co$.

En effet, en comparant l'acidité des sels d'HPAs, le PMo_{11}Co présente une plus grande acidité, puis vient le PMo_{11}Fe et le PMo_{11}Ni .

En revanche, en ce qui concerne l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, le résultat obtenu n'est pas en accord avec les données de la littérature [1]. Ce dernier, s'avère être un catalyseur de choix en synthèse organique avec d'excellents rendements, or, dans notre synthèse nous avons obtenu que 40% de rendement. Par ailleurs, lors du broyage de l'urée avec le catalyseur, nous avons constaté un changement dans l'aspect des deux poudres et formation d'une pâte légèrement liquide. Cela, pourrait être dû à la réaction de neutralité acido-basique entre l'urée (la base) et les protons fortement acides du $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ qui contient des molécules d'eau, d'où la formation de la pâte liquide.

Pour cela, nous avons refait la synthèse de la DHPM avec le $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ sans broyer ce dernier avec l'urée et nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau 4 : Points de fusion et rendements de la DHPM obtenus avec 0,2g de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ à 100 °C pendant 1h avec et sans broyage.

Conditions	Rendements	Points de fusion
Avec broyage	40%	198 °C
Sans broyage	93%	202 °C

Au vue de ces résultats, on constate que les hétéropolyacides réagissent mieux sans broyage avec l'urée (rendement de 93%), ceci est peut-être dû au fait que le mélange urée acide 12-molybdophosphorique produit une réaction acido-basique où le catalyseur neutralise la majorité des sites aminés de l'urée, d'où la baisse du rendement avec le broyage.

I.2.2 Résultats de la réaction de Biginelli catalysée par les quatre catalyseurs pendant 30min-100°C

Dans le but d'effectuer une seconde étude comparative, nous avons refait la réaction initialement réalisée pendant 1h, à 30min. Ceci afin de voir si le produit de Biginelli peut se former en un temps réduit avec les quatre catalyseurs.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau qui suit :

Tableau 5 : Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100°C pendant 30min.

Catalyseurs	Rendements	Points de fusion
$H_3PMo_{12}O_{40}$	14%	200 °C
$PMo_{11}Fe$	38%	200 °C
$PMo_{11}Ni$	32%	204 °C

Compte tenu de ces résultats, nous constatons une nette diminution des rendements comparés à ceux obtenus durant une heure de réaction. En effet, la baisse la plus importante concerne l'acide 12-molybdophosphorique qui est passé de 93% en une heure de réaction à 14% en 30min.

Notre constat est que le produit de Biginelli ne s'est pas formé en 30min de réaction. En effet, les réactifs et surtout l'urée n'avaient pas totalement réagi, ce qui explique la baisse considérable des rendements comparés à ceux obtenus durant un temps réactionnel d'une heure.

Il ressort de ces résultats, qu'une heure de chauffage à 100°C présentent les conditions adéquates pour la synthèse de la dihydropyrimidinone avec les quatre catalyseurs

II. Chauffage micro-ondes

Les préoccupations croissantes sur l'épuisement des matières premières pétrolières et l'augmentation de la consommation d'énergie ont poussé au développement de procédés plus économes en énergie et à la recherche de ressources renouvelables.

Pour cela, la conception de réactions et de systèmes chimiques qui ne nécessitent pas l'utilisation de grande quantité d'énergie, est nécessaire. La réduction de la barrière énergétique lors d'une réaction s'effectue en choisissant des réactifs appropriés, ou

l'utilisation de catalyseurs de sorte que la transformation puisse s'effectuer à température ambiante, ou bien l'activation thermique par d'autres méthodes différentes du chauffage classique (micro-ondes, ultrasons) est un exemple de ce que peuvent faire les chimistes pour réduire les besoins énergétiques [5].

Dans cette partie, nous avons réalisé la synthèse de Biginelli sous irradiation micro-ondes en l'absence de solvant, avec des temps de réactions et des puissances variées. Tout d'abord, nous avons fait varier le temps tout en maintenant la puissance à 180W.

Ensuite, nous avons augmenté la puissance, et fixé le temps réactionnel à 8min.

Le tableau ci-dessous illustre les rendements des dihydropyrimidinones obtenus sous catalyse acide ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) à différentes puissances et différents temps.

Tableau 6: Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0.2g de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ à différentes puissances et temps.

Conditions	Rendements	Points de fusion
180w/3min	<10%	200°C
180w/5min	<10%	200°C
180w/8min	<10%	201°C
300w/8min	40%	200°C
450w/8min	22%	201°C

Au vu de ces résultats, nous constatons que le produit de Biginelli ne s'est pratiquement pas formé sous une puissance de 180W. En effet, la puissance est bien trop faible pour activer la réaction et former la DHPM désirée.

Par contre, une nette amélioration du rendement est observée à 300W. Cependant, à 450W le rendement est revu à la baisse.

Les propriétés acide et redox de l'hétéropolyacide, $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, peuvent se manifester d'une manière plus forte lors des réactions sous micro-ondes vue que ces dernier ne chauffent pas par conduction thermique et convection, c'est-à-dire depuis les surfaces du récipient en

contact avec la source de chaleur vers le centre, grâce à l'agitation. Ils chauffent par rayonnement, ce qui permet dans ce cas un chauffage extrêmement rapide, et uniforme, de tout le mélange réactionnel. Cela est dû à l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique.

Par ailleurs, ils présentent un effet spécifique moins conventionnels ; l'idée la plus représentative de ces effets, c'est que les micro-ondes ne stimulent pas de la même manière toutes les molécules, et pourraient chauffer « sélectivement » certains réactifs ou catalyseurs, ce qui pourrait induire une augmentation de la vitesse de réaction, ou même des réactions différentes.

Dans notre cas, une des réactions secondaire a été reporté par F. Tamaddon et *coll.* [6] qui ont prouvé qu'une compétitivité existe entre la réaction de Biginelli et la réaction de Hantzsch; le produit issu de la réaction de Hantzsch est apparu, aux environs de 120°C ; son rendement a atteint presque 50%.

Nous avons déduit que probablement à forte puissance correspondant à une température élevée, nous obtenons en plus de la dihydropyrimidynone, la dihydropyrimidine issue de la réaction de Hantzsch.

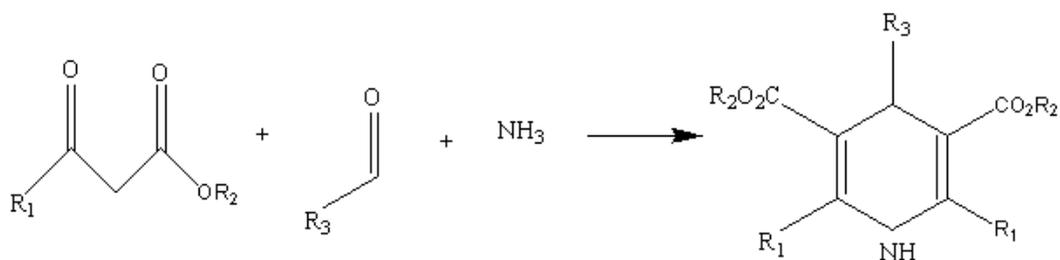


Figure22 : Réaction de Hantzsch

Il a été montré également, que la décomposition structurale est un problème majeur de la catalyse par hétéropolyanions. Dans les conditions de réaction, la stabilité structurale peut être compromise soit par la température élevée (dans notre cas, nous travaillons sous des températures optimales pour ces catalyseurs), soit par l'atmosphère de la réaction, qui est généralement réductrice ce qui favorise la destruction du catalyseur.

Tableau 7 : Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de PMo_{11}Fe à différents temps.

Conditions	Rendements	Points de fusions
180w/3min	<10%	204°C
180w/5min	<10%	206°C
180w /8min	<10%	204°C

Tableau 8 : Points de fusion et rendements des DHPM obtenus avec 0,2g de PMo_{11}Ni à différents temps.

Conditions	Rendements	Points de fusion
180w/3min	<10%	204°C
180w/5min	<10%	206°C
180w/8min	<10%	206°C

Tableau 9:Points de fusion et rendements des DHPMs obtenus avec 0,2g de PMo_{11}Co à différents temps.

Conditions	Rendements	Points de fusion
180w/3min	<10%	204°C
180w/5min	<10%	198°C
180w /8min	<10%	206°C

Les tableaux 7, 8 et 9 illustrent les rendements des dihydropyrimidinones obtenus avec les hétéropolysels sous différents temps et différentes puissances.

Compte tenu de ces résultats, nous constatons que le produit de Biginelli ne s'est pratiquement pas formé sous une puissance de 180W. En effet, la puissance est bien trop faible pour activer la réaction et former la DHPM désirée.

III. Comparaison entre le chauffage classique et le chauffage sous micro-ondes et la synthèse avec et sans solvant

L'histogramme suivant nous permet de mettre en évidence les différents rendements obtenus avec les deux modes d'activation.

Les rendements des DHPMs sous chauffage classique, ont été obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100 °C pendant 1h.

Concernant les rendements des DHPMs sous micro-ondes, ils ont été obtenus avec 0,2 g de catalyseur à 180 watts pendant 5min.

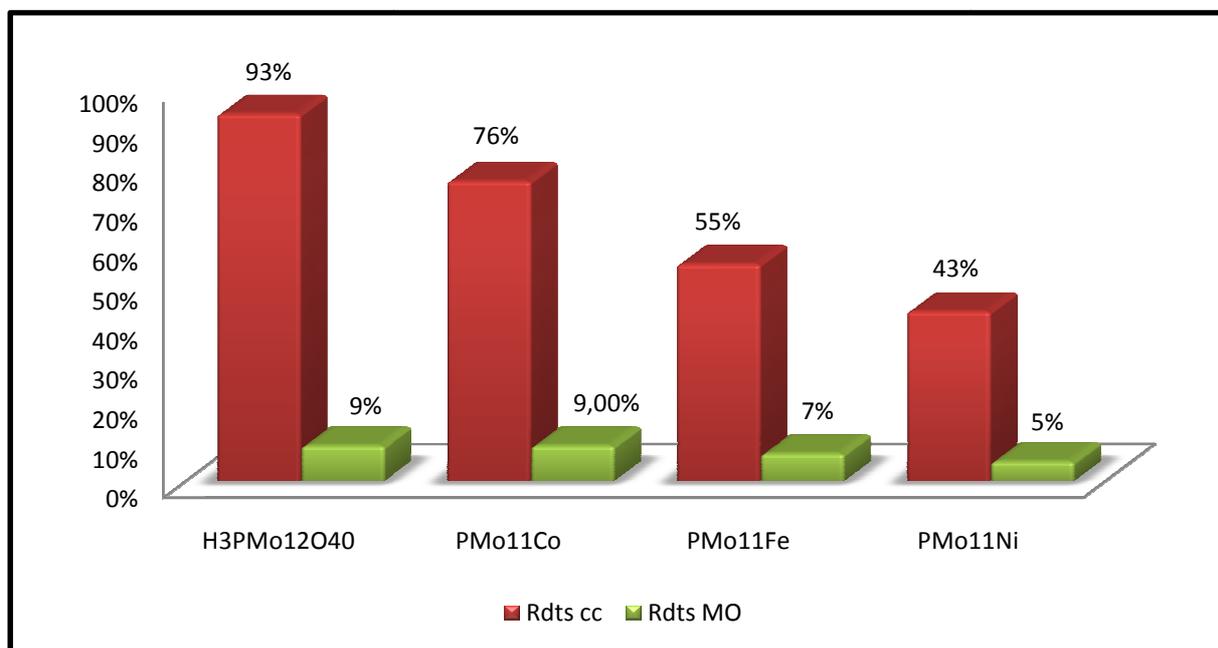


Figure 23: Variation des rendements en fonction des catalyseurs suivant les deux modes de chauffage.

Nous remarquons que les rendements obtenus sous chauffage conventionnel sont nettement meilleurs que ceux obtenus sous irradiation micro-ondes.

Pour l'histogramme suivant, il nous permet de mettre en évidence les rendements obtenus dans la synthèse avec solvant et sans solvant.

Pour la synthèse sans solvant, le choix s'est porté sur les rendements des DHPMs sous chauffage classique, obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100 °C pendant 1h.

En ce qui concerne la synthèse avec solvant, nous avons pris en considération les rendements obtenus avec 0,2g de catalyseur à 100°C pendant 1h avec 5ml d'éthanol.

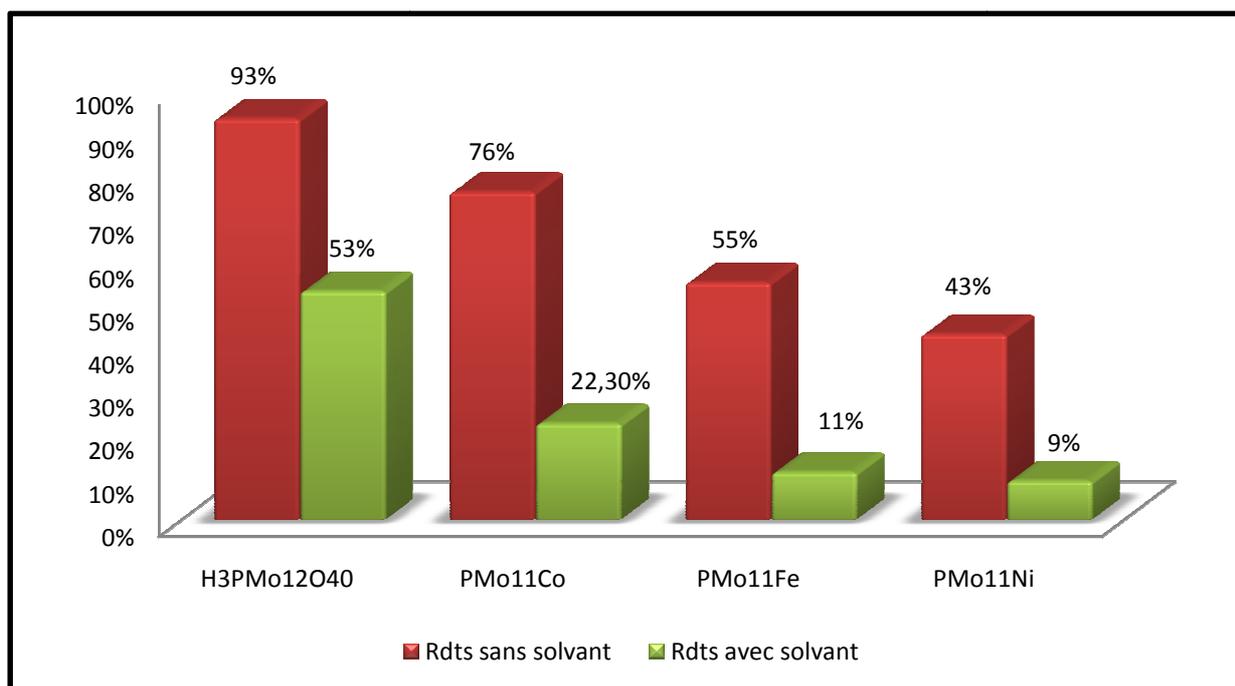


Figure 24 : Variation des rendements en fonction des catalyseurs dans la synthèse avec et sans solvant.

L'histogramme illustré ci-dessus nous permet de distinguer que les rendements obtenus en synthèse sans solvant sont bien meilleurs que ceux obtenus en synthèse avec solvant.

VI. Résultats spectroscopiques

Les structures des DHPMs préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles, et sont en accord avec les données bibliographiques.

VI.1. Etude en chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince a été effectuée avec des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice, les produits de Biginelli ont été dissouts dans du chloroforme et l'éluant est composé d'un mélange de méthanol et de chloroforme.

La révélation des plaques a été faite par un révélateur constitué de 5g de K_2CO_3 , 0,75g de $KMnO_4$, 75ml d'eau et 0,63ml de NaOH 10%. La pureté de nos produits a été confirmée par la présence d'une seule tache.

Les différents rapports frontaux sont rassemblés dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Résultats de la CCM des DHPMs formées.

Catalyseur	Conditions	Rapport frontal
$H_3PMo_{12}O_{40}$	1h, 100°C, sans solvant	0,62
	1h, 100°C, avec solvant	0,57
$PMo_{11}Fe$	1h, 100°C, sans solvant	0,63
	1h, 100°C, avec solvant	0,56
$PMo_{11}Ni$	1h, 100°C, sans solvant	0,65
	1h, 100°C, avec solvant	0,58

VI.2. Etude en spectroscopie Infra Rouge

Les spectres IR des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons (N-H) qui apparaissent vers 3116 cm^{-1} et 3240 cm^{-1} . L'apparition d'une bande vers 1701 cm^{-1} montre la présence de la liaison (C=O) de la fonction ester ou cétone suivie par la bande (C=O) de la fonction amide du noyau DHPM enregistrée vers 1640 cm^{-1} alors que l'apparition d'une bande vers 1210 cm^{-1} montre la présence du groupement (C-N), une autre bande caractéristique du noyau DHPM.

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

Nous prendrons en compte les spectres IR de 11 échantillons de produits.

Tableau 11 : Données spectroscopiques en IR des produits de la réaction de Biginelli.

Catalyseur utilisé	Conditions	Interprétations des spectres IR
H₃PMo₁₂O₄₀	1h, 100°C, sans solvant	3260-3100cm ⁻¹ (N-H) ; 1701 cm ⁻¹ (C=O) ; 1600cm ⁻¹ (C=O) ; 1240-1200cm ⁻¹ (C-N) ; 1612cm ⁻¹ (C=C)
	1h, 100°C, avec solvant	3250-3100cm ⁻¹ (N-H) ; 1740-1710cm ⁻¹ (C=O) ; 1690cm ⁻¹ (C=O) ; 1230-1100 cm ⁻¹ (C-N) ; 1630 cm ⁻¹ (C=C)
	Sous irradiations MO 300W, 8min	3210-3100cm ⁻¹ (N-H) ; 1750-1742cm ⁻¹ (C=O) ; 1690cm ⁻¹ (C=O) ; 1240-1210 cm ⁻¹ (C-N) ; 1510 cm ⁻¹ (C=C)
PMo₁₁Fe	1h-100°C, sans solvant	3245-3115 cm ⁻¹ (N-H) ; 1746-1740cm ⁻¹ (C=O) ; 1650cm ⁻¹ (C=O) ; 1241 cm ⁻¹ (C-N) ; 1512 cm ⁻¹ (C=C)
	1h-100°C, avec solvant	3250-3115 cm ⁻¹ (N-H) ; 1750-1740cm ⁻¹ (C=O) ; 1640cm ⁻¹ (C=O) ; 1210cm ⁻¹ (C-N) ; 1500 cm ⁻¹ (C=C)
	Sous irradiations MO 180W, 8min	3250-3110cm ⁻¹ (N-H) ; 1749-1740cm ⁻¹ (C=O) ; 1650cm ⁻¹ (C=O) ; 1240cm ⁻¹ (C-N) ; 1510 cm ⁻¹ (C=C)
PMo₁₁Ni	1h, 100°C, sans solvant	3200-3100cm ⁻¹ (N-H) ; 1745-1740cm ⁻¹ (C=O) ; 1654 cm ⁻¹ (C=O) ; 1255 cm ⁻¹ (C-N) ; 1510 cm ⁻¹ (C=C)
	1h, 100°C, avec solvant	3240-3100cm ⁻¹ (N-H) ; 1740-1725cm ⁻¹ (C=O) ; 1664cm ⁻¹ (C=O) ; 1250cm ⁻¹ (C-N)
	Sous irradiations MO 180W, 5min	3242-3115 cm ⁻¹ (N-H) ; 1743-1740 cm ⁻¹ (C=O) ; 1650cm ⁻¹ (C=O) ; 1232 cm ⁻¹ (C-N) ; 1500 cm ⁻¹ (C=C)
PMo₁₁Co	1h, 100°C, sans solvant	3242-3118 cm ⁻¹ (N-H) ; 1730 cm ⁻¹ (C=O) ; 1660cm ⁻¹ (C=O) ; 1250 cm ⁻¹ (C-N) ; 1500 cm ⁻¹ (C=C)
	1h, 100°C, avec solvant	3250-3104cm ⁻¹ (N-H) ; 1747cm ⁻¹ (C=O) ; 1630cm ⁻¹ (C=O) ; 1250cm ⁻¹ (C-N) ; 1501cm ⁻¹ (C=C)
	Sous irradiations MO 180W, 5min	3245-3102 cm ⁻¹ (N-H) ; 1740 cm ⁻¹ (C=O) ; 1610cm ⁻¹ (C=O) ; 1242 cm ⁻¹ (C-N) ; 1500cm ⁻¹ (C=C)

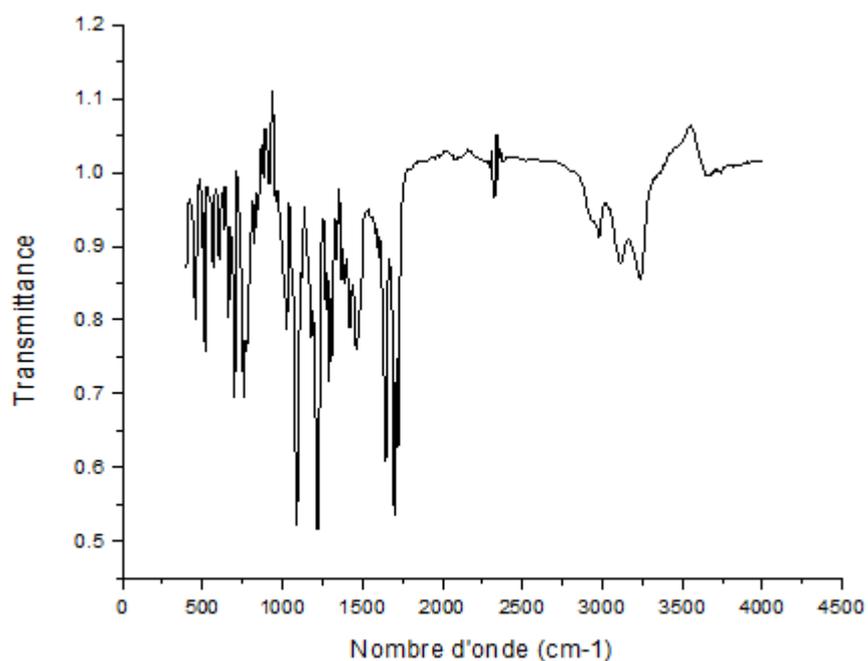


Figure 25 : Spectre IR de la DHPM sans solvant à 100°C avec H₃PMo₁₂O₄₀.

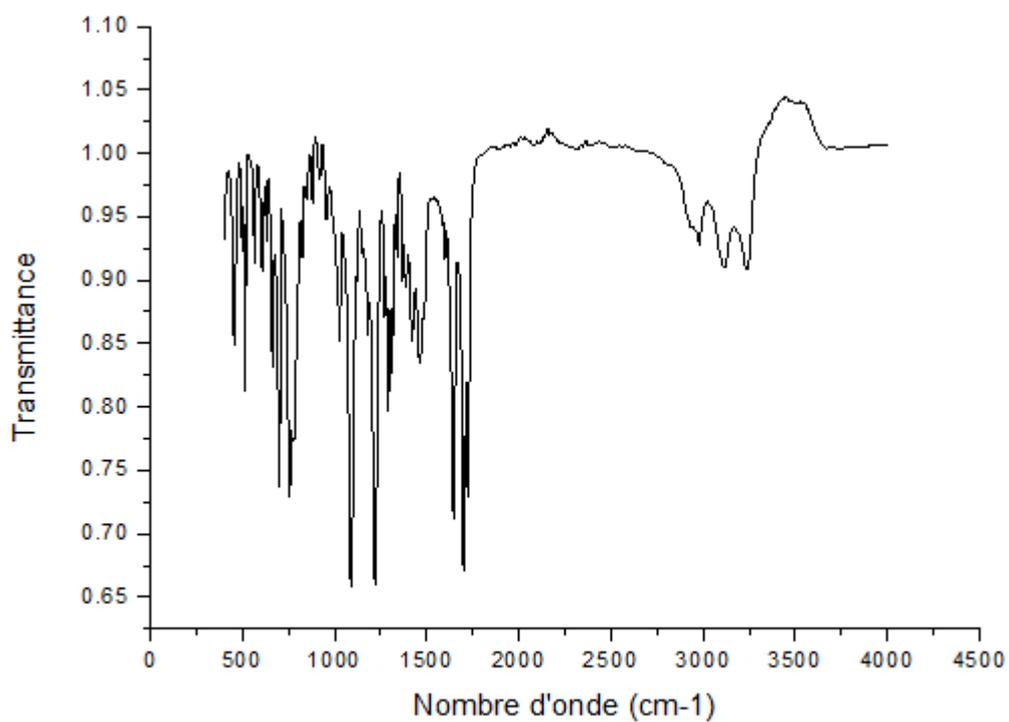


Figure 26: Spectre IR de la DHPM sans solvant à 100°C avec le PMo₁₁Fe.

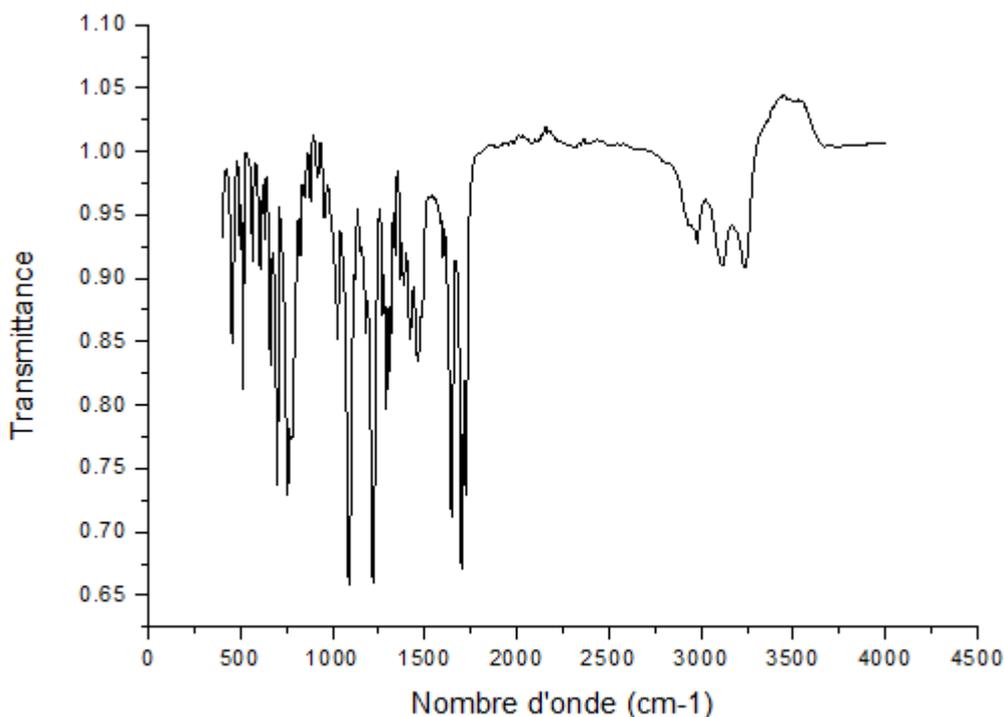


Figure 27: Spectre IR de la DHPM sous irradiations MO à 300W, 8min avec le $\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$.

Les données correspondent bien à ceux de la littérature.

VI.3. Etude en spectroscopie UV-visible

Les spectres d'absorption ont été réalisés après dissolution de notre produit dans du chloroforme à 10^{-4} M.

En faisant un balayage sur un intervalle allant de 200 à 900 nm, nous avons obtenu les graphes, possédant une seule bande d'absorption (λ_{abs}) selon le type de fonction qui absorbe en UV-vis (tableau 12).

Tableau 12 : Données spectroscopiques en UV-vis des produits de la réaction de Biginelli

Catalyseur utilisé	Conditions	Longueur d'onde λ_{abs} nm C=O	Absorbance	$\epsilon \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Coefficient d'extinction molaire)
H₃PMo₁₂O₄₀	1h, 100°C, sans solvant	281	0,90	9000
	1h, 100°C, avec solvant	282	0,92	9200
	Sous irradiations MO 300W, 8min	280	0,84	9000
PMo₁₁Fe	1h-100°C, sans solvant	282	0,93	9300
	1h-100°C, avec solvant	281	0,90	9000
	Sous irradiations MO 180W, 8min	281	0,84	8400
PMo₁₁Ni	1h, 100°C, sans solvant	281	0,90	9000
	1h, 100°C, avec solvant	282	0,93	9300
	Sous irradiations MO 180W, 5min	281	0,90	10500
PMo₁₁Co	1h, 100°C, sans solvant	280	0,98	9800
	1h, 100°C, avec solvant	282	0,93	9300
	Sous irradiations MO 180W, 5min	281	0,84	8400

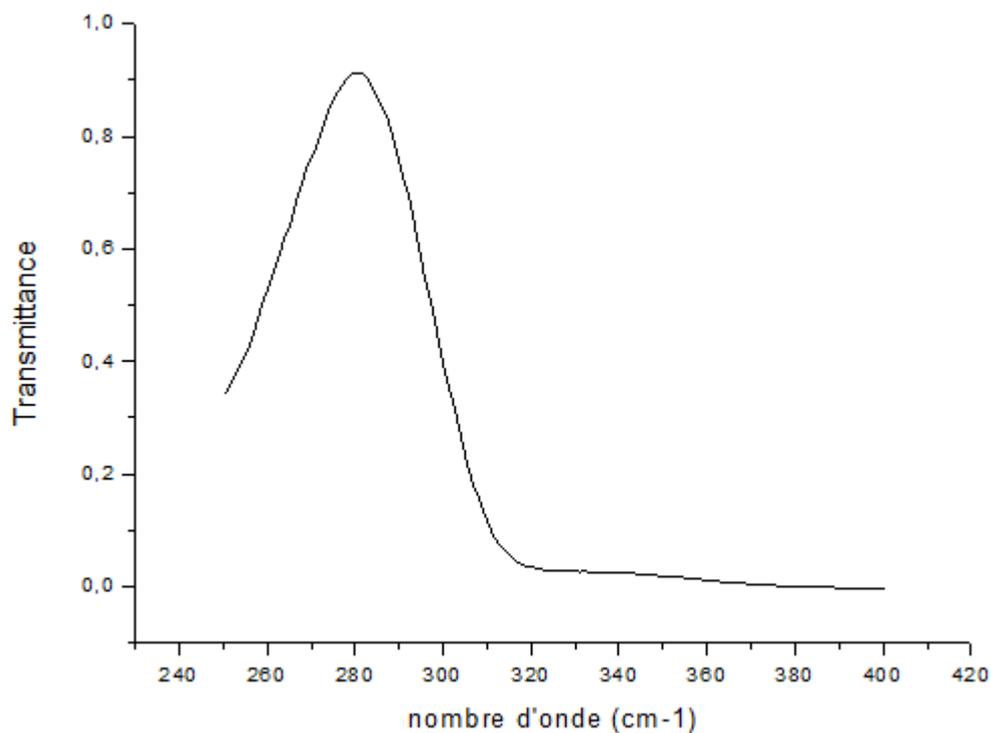


Figure 28: Spectre UV-vis de la DHPM à 10^{-4} M dans le CHCl_3 obtenu sans solvant à 100°C avec $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$.

$$\lambda_{\text{abs}} = 280\text{nm} \text{ et } \lambda_{\text{littérature}} = 279\text{-}281\text{nm}$$

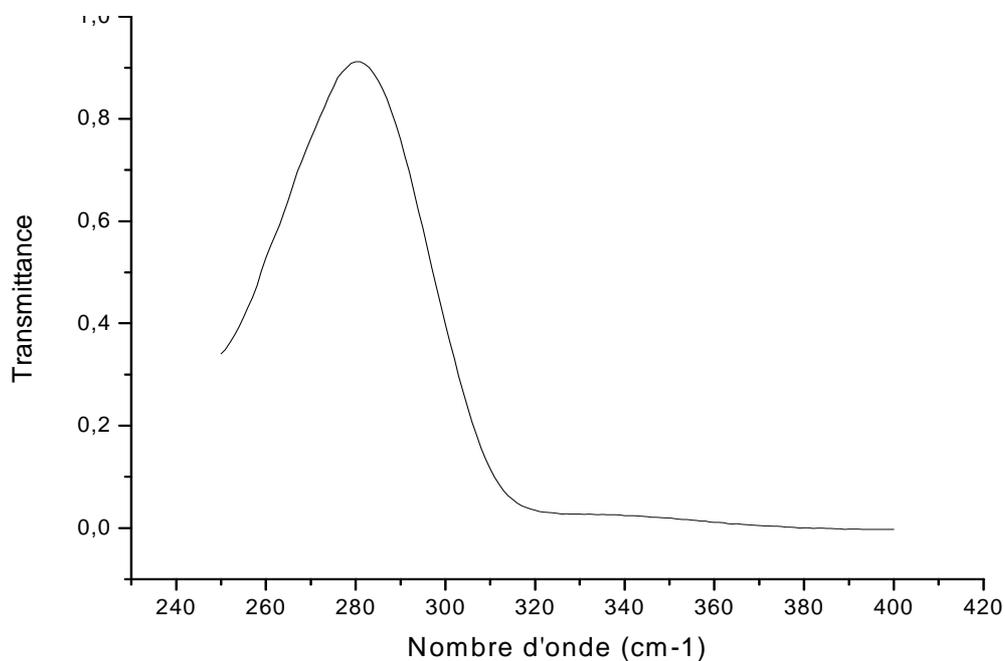


Figure 29 : Spectre UV-vis de la DHPM à 10^{-4} M dans le CHCl_3 obtenu sans solvant à 100°C avec PMo_{11}Fe .

$$\lambda_{\text{abs}} = 280\text{nm} \text{ et } \lambda_{\text{littérature}} = 279\text{-}281\text{nm}$$

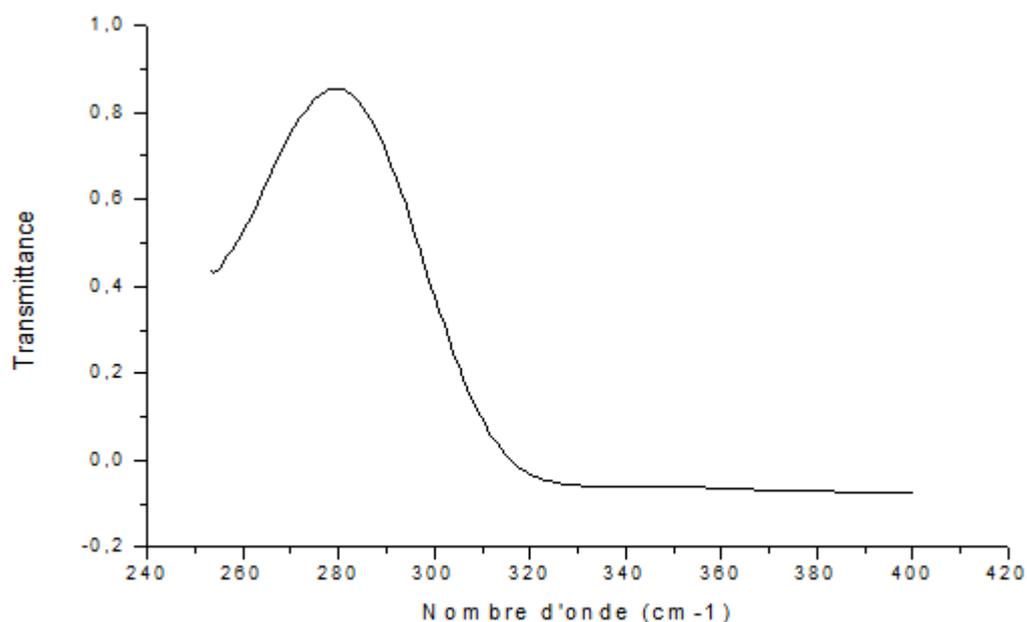


Figure 30: Spectre UV-vis de la DHPM à 10^{-4} M dans le CHCl_3 obtenu sous irradiations MO à 300W, 8min avec $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$.

$$\lambda_{\text{abs}} = 280\text{nm} \text{ et } \lambda_{\text{littérature}} = 279\text{-}281\text{nm}$$

V. Recyclage et réutilisation des catalyseurs

V.1 Recyclage et réutilisation de l'acide 12-molybdophosphorique

Nous avons fait réagir 2mmol de benzaldéhyde, 2mmol d'acétoacétate d'éthyle ; 3mmol d'urée et 0,2g d'acide 12-molybdophosphorique pendant 1h à 100°C .

Après dissolution de notre produit dans de l'éthanol et refroidi dans un bain de glace, nous avons filtré la solution pour extraire le produit. Ensuite, nous avons placé le filtrat obtenu dans une ampoule à décanter avec environ 50ml d'éther diisopropylique.

Nous constatons la présence de trois phases ; la plus dense est celle qui contient l'étherate de l' $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$. Nous avons laissé l'éther s'évaporer pendant quelques heures.

Une fois récupérée, notre solution est mise sous agitation afin d'éliminer le reste d'éther ; après 5jours, nous remarquons la formation de petits cristaux de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ dont la masse est de 0,19g.



Figure 31: Dispositif d'extraction de l'hétéropolyacide.

Afin de voir si les cristaux récupérés correspondent bien à notre catalyseur, nous avons effectué une analyse IR (figure 32) qui nous a confirmé que les cristaux obtenus sont bien de l'acide-12 molybdophosphorique.

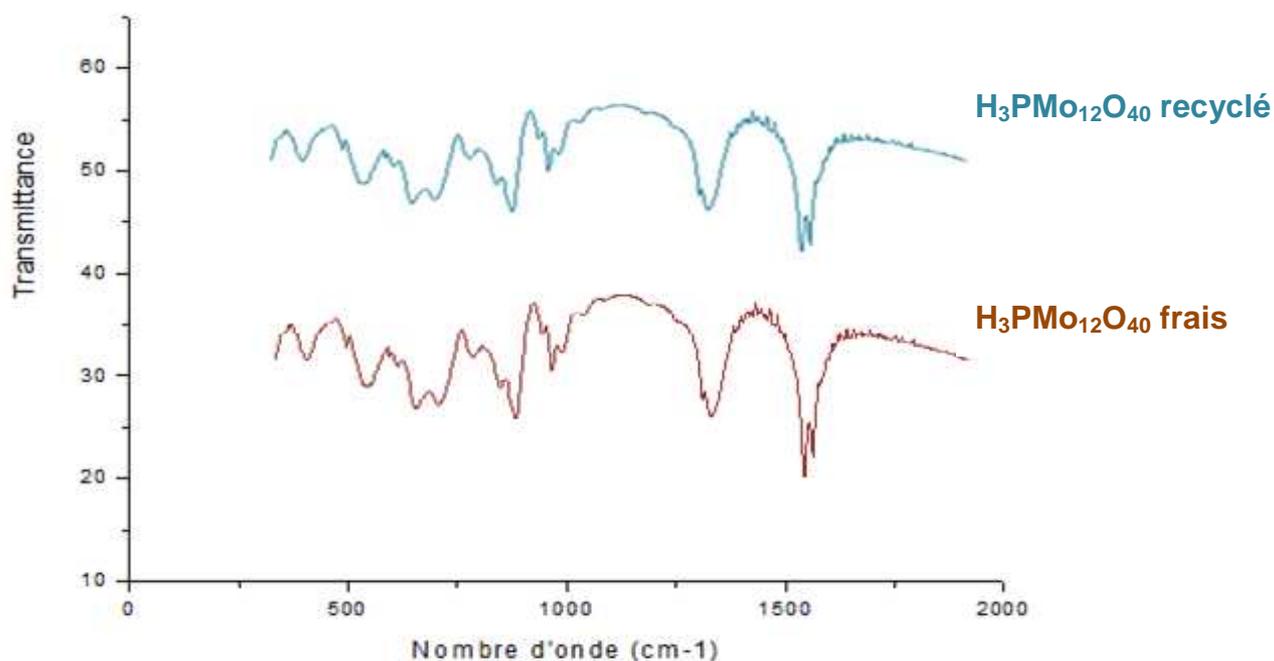


Figure 32 : Spectre IR de l'acide 12-molybdophosphorique ($H_3PMo_{12}O_{40}$).

Cette masse a été ensuite réutilisée dans la réaction de Biginelli sous les mêmes conditions opératoires (1h-100°C), et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 13 ci-dessous.



Figure 33: 0,2 g d' $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ frais
(Sans recyclage)



Figure 34 : 0,19g d' $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ recyclé.

Tableau 13 : Rendements et points de fusion de la DHPM obtenus avec l'acide $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ avant et après recyclage.

Conditions	Catalyseur	Rendements	Points de fusion
1h a 100°C sans broyage et sans solvant	$\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ avant recyclage	93%	200°C
	$\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ après recyclage	57%	202°C

A la lumière de ces résultats, nous remarquons que le rendement obtenu après réutilisation de l'acide 12-molybdophosphorique a considérablement baissé lors de sa deuxième utilisation. En effet, il est passé de 93% à 57%.

Cette baisse peut s'expliquer par le simple fait que $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ a perdu une partie de son efficacité (réactivité) après la première utilisation.

V.2. Recyclage et réutilisation du sel PMo_{11}Fe

Nous avons fait réagir 2mmol de benzaldéhyde, 2mmol d'acétoacétate d'éthyle ; 3mmol d'urée et 0,2g de PMo_{11}Fe pendant 1h à 100°C.

Après dissolution du produit dans de l'éthanol et filtration, le catalyseur a été récupéré et séché dans l'étuve à 100°C. La masse récupérée est de 0,17g.

Ensuite, nous avons effectué une analyse IR pour voir si nous sommes bien en présence du phosphomolybdate de fer (PMo_{11}Fe), et la réponse est sans équivoque bien évidemment (figure 37).



Figure 35 : 0,2g de PMo_{11}Fe frais (sans recyclage)



Figure 36 : 0,17g de PMo_{11}Fe recyclé

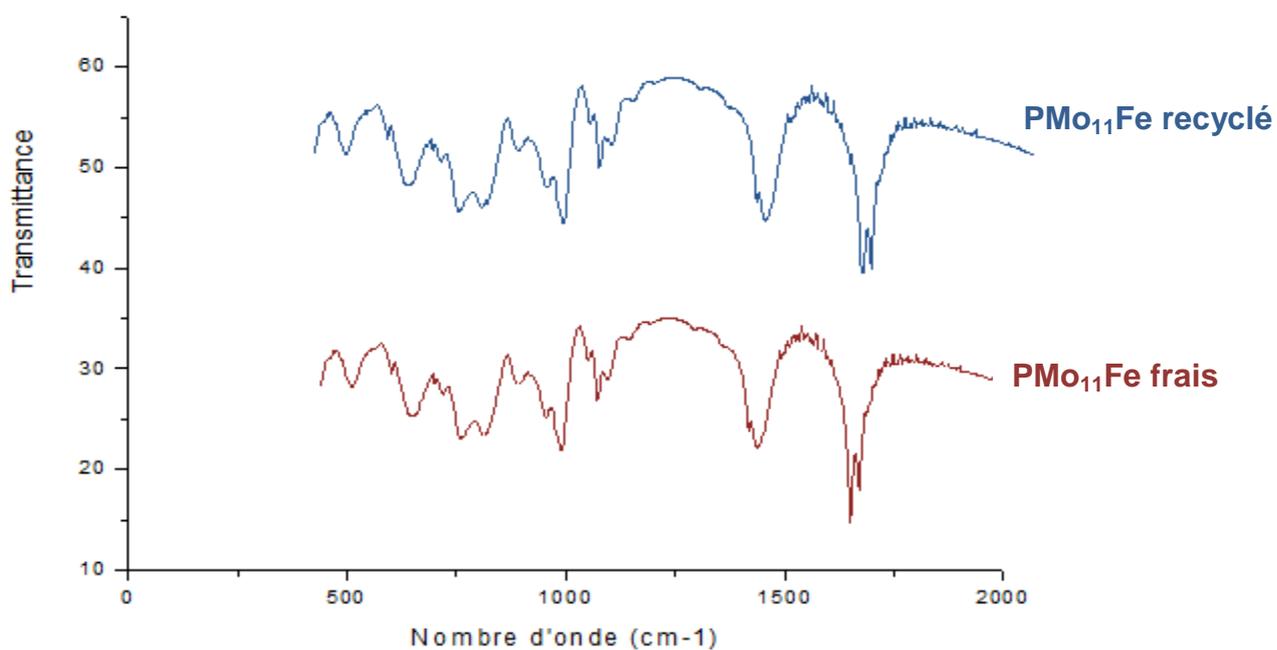


Figure 37 : Spectre IR du phosphomolybdate de fer (PMo_{11}Fe).

Enfin, nous avons réutilisé cette masse de catalyseur dans une nouvelle réaction sous les mêmes conditions citées précédemment.

Tableau 14 : Rendements et points de fusion de la DHPM obtenus avec le PMo_{11}Fe avant et après recyclage.

Conditions	Catalyseur	Rendements	Points de fusion
1h a 100°C avec broyage et sans solvant	PMo_{11}Fe avant recyclage	55%	204°C
	PMo_{11}Fe après recyclage	41%	202°C

Le rendement obtenu après la réutilisation du sel d'ammonium PMo_{11}Fe a légèrement baissé (41%) par rapport à sa première utilisation (55%). Cette diminution, peut être attribuée à la perte d'une quantité du catalyseur lors du recyclage. Nous n'avons pu recueillir que 0,17g.

Comparaison des deux méthodes de recyclage :

La méthode de récupération de l'acide 12-molybdophosphorique nécessite une quantité importante d'éther.

L'éther est un composé organique volatil toxique pour l'homme et l'environnement, il est aussi facilement et extrêmement inflammable. Ses vapeurs peuvent former avec l'air des mélanges explosifs, ce qui nous a poussés à ne plus avoir recours à cette méthode de récupération et de se pencher sur celle de récupérer les hétéropolysels. En effet, ils sont récupérables par simple filtration, et donc ne nécessite l'utilisation d'aucun solvant ou autre auxiliaire, ce qui est parfaitement en accord avec les principes de la chimie verte.

VI. Heptagramme de la réaction

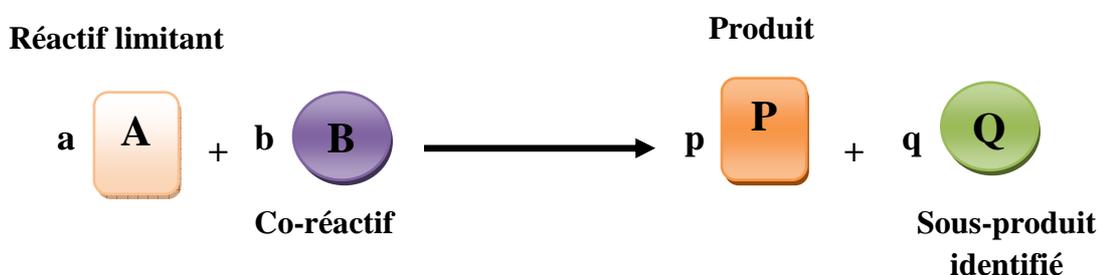
L'environnement est désormais au centre des préoccupations des mondes économiques et industriels. Il y a un peu plus de 15 ans, plusieurs chercheurs se sont attachés à proposer des paramètres permettant de qualifier une réaction du label de « chimie verte » [7].

Nous proposons ici de rappeler et/ou de définir les principaux paramètres rencontrés dans le domaine de la « Green Metric » et de les appliquer à plusieurs exemples [8]. Certains de ces paramètres seront modifiés de façon à en simplifier leur utilisation dans un contexte pédagogique.

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.

Les informations sont alors consignées dans un fichier Excel.

Soit la réaction suivante :



a, b, p et q sont les coefficients stœchiométriques correspondants.

Description des paramètres :

- **Économie de carbone, E_C** : L'Économie de Carbone (CE, Carbon Efficiency) se calcule comme le rapport pondéré du nombre d'atome de carbone du produit sur celui des réactifs

$$E_C = \frac{p.nc(P)}{a.nc(A) + b.nc(B)}$$

- **Économie d'atomes, E_{At}** : On appelle économie d'atomes la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs :

$$E_{At} = \frac{p.M(P)}{a.M(A) + b.M(B)}$$

- **Rendement, ρ** : Le rendement est le rapport pondéré de la quantité de matière du produit sur la quantité de matière du réactif limitant, ici, A :

$$\rho = \frac{a \cdot n(P)}{p \cdot n(A)}$$

- **Le facteur environnemental, ou économie de matière, E_m** : Le facteur environnemental (*E Factor*) introduit par Roger Sheldon [4] est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit.

$$E_m = \frac{m(A) + m(B) - m(P)}{m(P)}$$

- **Efficacité massique de réaction, EMR** : L'Efficacité Massique de Réaction (RME, Reaction Mass Efficiency) est le rapport de la masse du produit obtenu sur la masse de réactifs introduits :

$$EMR = \frac{m(P)}{m(A) + m(B)}$$

- **Paramètre de Récupération de Matière, PRM** : il permet de tenir compte du recyclage des solvants et/ou des catalyseurs utilisés au cours de la réaction et des traitements post-réactionnels

$$PRM = \frac{\sum m_{\text{recyclé}}}{m_{\text{tot}} - \sum m_{\text{réactifs}}}$$

- **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).

Dans le but d'effectuer une comparaison entre les réactions que nous avons réalisées, nous avons opté pour l'heptagramme de la réaction. En effet, cette approche graphique

présentée ci-dessous permet de visualiser facilement si une synthèse se fait oui, ou non, dans le respect de l'environnement.

Nous nous sommes limitées à la réalisation de quatre heptagrammes de la réaction de Biginelli et ce sous différentes conditions.

Tableau 15 : Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel catalysée par l'acide 12-molybdophosphorique.

Paramètres	Résultats
Ec	1
EAt	0,88
Rdt	0,93
EMR	0,41
PMR	0
Coefficient de danger	1
Coefficient de toxicité	0,9

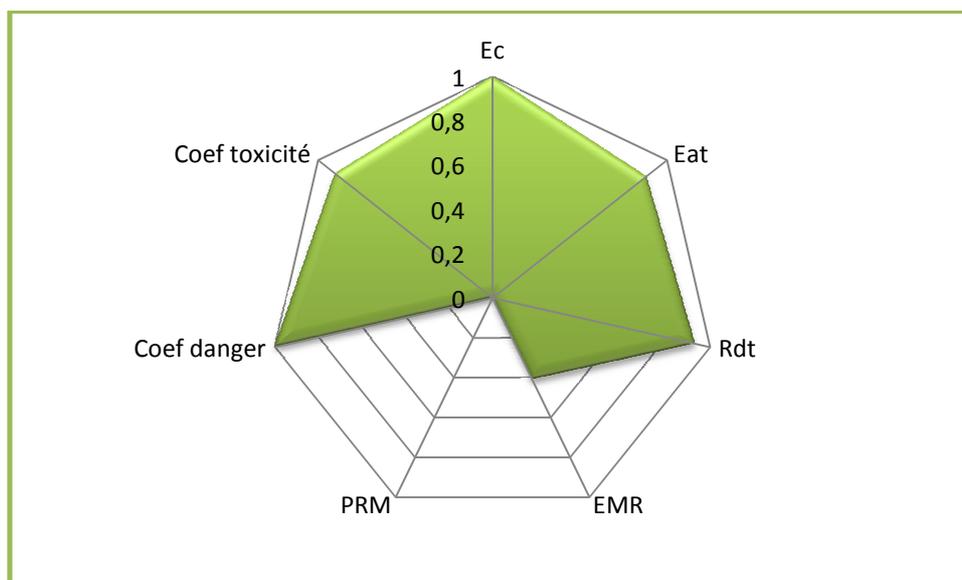


Figure 38 : Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel sous catalyse de l'acide 12-molybdophosphorique

L'heptagramme illustré par la figure ci-dessus montre que la réaction est en accord avec les principes de la « chimie verte », en effet l'économie de carbone est complète, ce qui met en évidence l'absence de disparition de composés carbonés dans les sous-produits ; l'économie d'atome quant à elle se rapproche de 1 (0,88) ce qui met en lumière le peu de perte d'atome lors de la réaction. Le rendement est excellent (93%). Aucun solvant n'a été utilisé, et le catalyseur employé n'est ni toxique ni dangereux.

Tableau 16 : Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli avec solvant et sous chauffage conventionnel avec l' $\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$

Paramètres	Résultats
Ec	1
EAt	0,88
Rdt	0,53
EMR	0,03
PMR	0
Coefficient de danger	0,8
Coefficient de toxicité	0,8

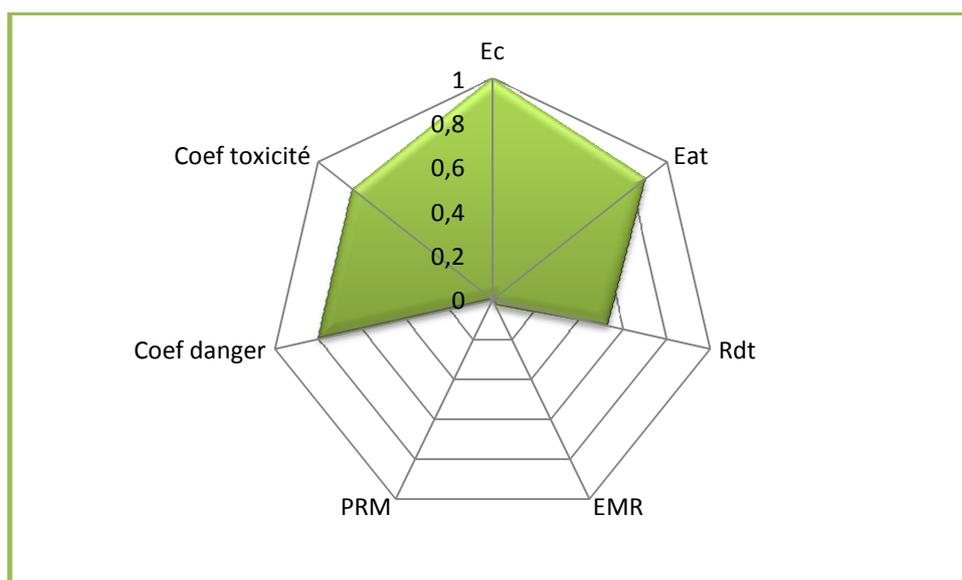


Figure 39: Heptagramme de la réaction de Biginelli avec solvant et sous chauffage conventionnel avec l' $\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$

Dans l'heptagramme illustré par la figure 39, l'économie de carbone est aussi complète, l'économie d'atome se rapproche aussi de « 1 » (valeur idéale), et le rendement est moyennement bon (55%).

Le solvant (EtOH) et le catalyseur utilisé ne sont ni toxique ni dangereux.

Tableau 17 : Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel avant recyclage du PMo_{11}Fe

Paramètres	Résultats
Ec	1
EAt	0,88
Rdt	0,55
EMR	0,32
PMR	0
Coefficient de danger	1
Coefficient de toxicité	0,8

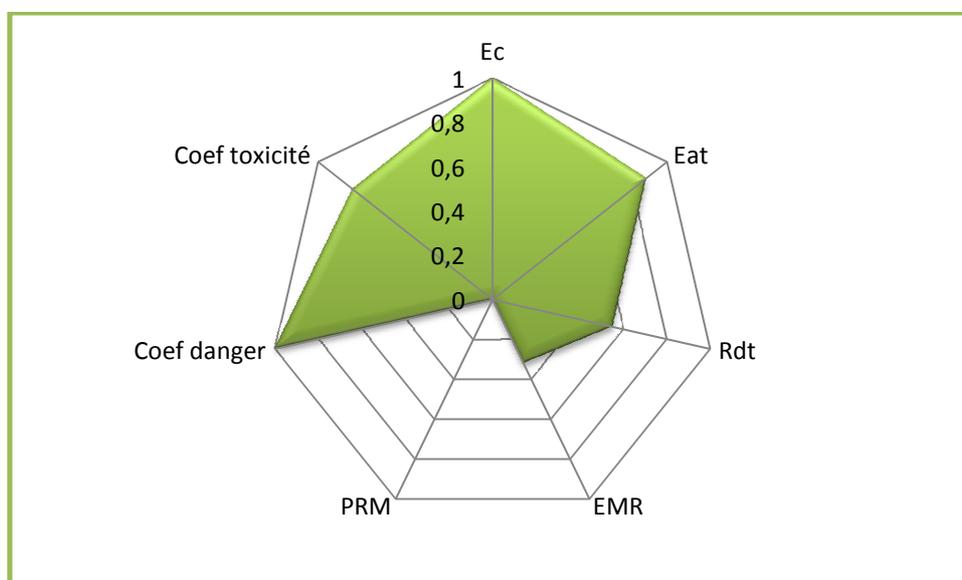


Figure 40: Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel avant recyclage du PMo_{11}Fe

Tableau 18 : Paramètres obtenus lors de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel lors du recyclage du PMo_{11}Fe

Paramètres	Résultats
Ec	1
EAt	0,88
Rdt	0,41
EMR	0,26
PMR	0,85
Coefficient de danger	1
Coefficient de toxicité	0,8

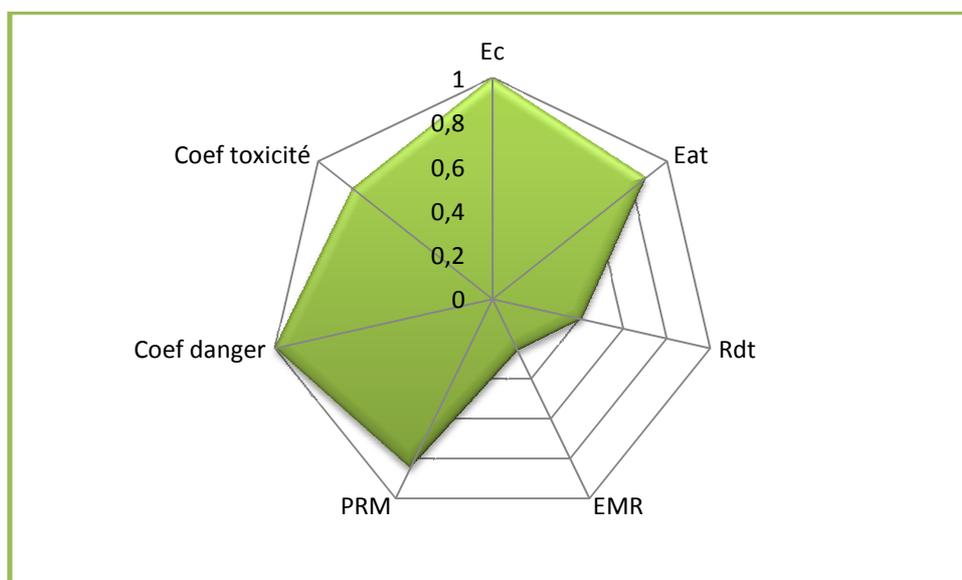


Figure 41: Heptagramme de la réaction de Biginelli sans solvant et sous chauffage conventionnel lors du recyclage du PMo_{11}Fe

Pour les réactions illustrés par les figures 40 et 41, les mêmes paramètres que pour les deux premières réactions sont vérifiés (Ec et EAt). L'efficacité massique de la réaction est passée de 0,32 dans le cas de la réaction « sans recyclage » à 0,26 pour celle « avec recyclage », ce qui prouve que la réaction n'a presque pas perdue de son efficacité.

Le catalyseur n'est ni toxique ni dangereux, et sa récupération n'a nécessité ni solvant ni autre auxiliaire.

Parmi ces quatre réactions, celle qui se rapproche le plus des principes de la chimie verte est celle qui a été réalisée sans solvant, sous chauffage conventionnel et avec le PMo_{11}Fe recyclé.

Conclusion

A travers cette étude que nous l'avons voulue non exhaustive, nous avons montré l'efficacité des hétéropolyanions de type Keggin, qui sont des solides non toxiques, non polluants et non corrosifs. En effet les rendements obtenus grâce à ces HPAs sont remarquablement bons, surtout en synthèse sans solvant ou nous avons pu avoir un rendement de 93%.

Les produits obtenus ont bien été identifiés grâce aux méthodes spectroscopiques habituelles (CCM, IR, UV et Pf).

De plus, tout au long de notre pratique, nous avons veillé au respect des principes de la chimie verte.

Références

- [1] R. Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. Aliyan, M. Moghadam. *Applied Catalysis A: General*. **2006**, 309, 44-51.
- [2] T. Mazari, C. Marchal Roch, A. Saadi, C. Rabia, *Stud. Surf.Sci and Catal.* **2008**. 174, 993.
- [3] J. Martinez, M. Malacria, C. Oliver, E. Colacino, *Techniques de l'Ingénieur*.**2009**, K 1 220, 1-12.
- [5] M. A. Laughton, *Elsevier Applied Science*, **1990**.
- [6] F. Tamaddon, S. Moradi, *Journal of Molecular Catalysis A: Chem.* **2013**, 370, 117– 122
- [7] D.J.C. Constable, A.D. Curzons, V.L. Cunningham, *Green Chem.* **2002**, 4, 521-527.
- [8] J. Andraos, *J. Chem. Ed.* **2007**, 84, 1004-1010.

Conclusion

Générale

La **chimie verte** a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses et toxiques. Une chimie « pensée autrement », accompagnant des changements de concepts et de pratiques, permettra de contribuer à un développement économiquement efficace et durable.

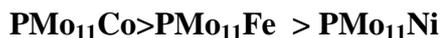
La réaction multi-composant de Biginelli est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet d'offrir une classe de produits possédant des activités biologiques très intéressantes tout en minimisant les étapes de synthèse et en augmentant l'économie de carbone un des principes de chimie verte. Dans notre travail, la réaction de Biginelli a été réalisée en présence de quatre catalyseurs de type Keggin: un hétéropolyacide l'acide 12-molybdophosphorique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) et trois hétéropolysels qui sont le phosphomolybdate de fer ($PMo_{11}Fe$), phosphomolybdate de nickel ($PMo_{11}Ni$) et le phosphomolybdate de cobalt($PMo_{11}Co$).

A partir de notre étude nous avons conclu que :

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec l'acide 12-molybdophosphorique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) comme catalyseur.

Quelques soit le catalyseur utilisé, travailler sans solvant nous a permis d'obtenir de meilleurs rendements comparé à l'utilisation de l'éthanol.

Par ailleurs, de faibles rendements ont été constatés pour les sels phosphomolybdate de fer, le phosphomolybdate de nickel et le phosphomolybdate de cobalt (PMo_{11}Fe , PMo_{11}Ni et PMo_{11}Co). L'acidité de Bronsted des sels, est plus faible comparé à celle des acides correspondants. Cependant l'acidité de Lewis due aux métaux, peut varier en fonction de l'élément de transition inséré. L'acidité augmente avec la charge positive du cation et en sens inverse du rayon métallique. D'où l'ordre d'activité suivant :



L'étude réalisée sur les quatre catalyseurs a révélé que le chauffage sous micro-ondes permet d'obtenir de faibles rendements tout en favorisant l'apparition de réactions secondaires. Les micro-ondes ne stimulent pas de la même manière toutes les molécules, et pourraient chauffer « sélectivement » certains réactifs ou catalyseurs, ce qui pourrait induire une augmentation de la vitesse de réaction, ou même des réactions différentes.

Par ailleurs, la régénération des catalyseurs nous a permis de conclure que la méthode de récupération de l'acide 12-molybdophosphorique nécessite une quantité importante d'éther. L'éther est un composé organique volatil toxique pour l'homme et l'environnement, il est aussi facilement et extrêmement inflammable. Ses vapeurs peuvent former avec l'air des mélanges explosifs, ce qui nous a poussé à ne plus avoir recours à cette méthode de récupération et de se pencher sur celle de récupérer les hétéropolysels. En effet, ils sont récupérables par simple filtration, et donc ne nécessite l'utilisation d'aucun solvant ou autre auxiliaire, ce qui est parfaitement en accord avec les principes de **la chimie verte**.

Résumé

Avec les moyens de prospection qui s'affinent de plus en plus, on s'aperçoit que la nature livre ses secrets à travers des molécules de plus en plus complexes, à potentiel thérapeutique élevé mais malheureusement à des concentrations trop faibles. Pour pouvoir utiliser ces molécules, il est impératif pour le chimiste de les synthétiser.

Les réactions à composants multiples (RMCs) constituent un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente. L'importance de cette famille se traduit par l'efficacité et la simplicité avec laquelle des molécules très complexes comme les alcaloïdes, les antibiotiques, les vitamines,... etc. sont préparées. Ces raisons nous ont guidé dans le choix de la réaction de Biginelli pour élaborer notre étude.

Notre contribution réside dans l'amélioration des rendements de la réaction grâce à l'utilisation de nouveaux catalyseur : hétéroplyanions de type Keggin, solides non toxiques, non polluants et non corrosifs présentant des performances catalytiques remarquables.

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (CCM, IR, UV-vis) et Pf.

Mots clés : Réactions à composants multiples (RMCs), réaction de Biginelli, catalyseurs type Keggin.
