

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



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## **MEMOIRE DE MASTER**

SPECIALITE : CHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT

### ***THEME***

**Apport de la catalyse dans le développement de la réaction  
multicomposants de Biginelli**

*Présenté par : OULD HAMMOUDA Sarah*

*Soutenu, le*

*11 / 11 / 2020*

*devant le Jury composé de :*

Nom et Prénom	Grade	Affiliation	Qualité
Mr BENMENSOUR Mohamed Ali	MCA	UMMTO	Président
Mme KHALDI Nassima	MAA	UMMTO	Examinatrice
Mme MAZARI Tassadit	Professeur	UMMTO	Co-promotrice
Mlle KHIAR Chahinez	MCB	UMMTO	Promotrice

## ***Remerciements***

Le temps passe plus vite que l'on y imagine, ce merveilleux voyage fut vite achevé et me voilà enfin sur la dernière ligne droite, j'entreprends le fruit de tous ce parcours qui, en remémorant je trouve remplis de défit, de sacrifices et de détermination. Ces cinq ans d'étude certes n'étaient pas faciles et d'ailleurs RIEN N'EST FACILE DANS LA VIE ! Mais étaient parsemés de traces impérissables qui seront gravés à jamais dans ma mémoire.

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

Je remercie mes parents énormément pour leurs encouragements, leur aide, leur soutien inconditionnel, mais aussi pour la volonté qu'ils ont incrusté en nous, et la phrase qu'ils nous rappelaient souvent et nous faisaient toutes suite rebondir « NE BAISSER JAMAIS LES BRAS » je ne pourrai jamais vous remercier assez.

Mes remerciements vont à Mr BENMENSOUR Maitre de Conférence Classe A à l'UMMTO pour l'honneur qu'il nous fait de présider ce jury.

J'adresse aussi mes remerciements à Mme KHALDI Maitre Assistante Classe A à l'UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements les plus profonds vont à ma promotrice Melle KHIAR Maitre de conférence classe B à l'UMMTO pour son encadrement, sa disponibilité, son écoute, son encouragement et ces précieux conseils, je l'a remercie pour tous l'aide qu'elle m'a apporté, et plus particulièrement pour la motivation qu'elle me procurait tout au long de ce travail un grand MERCI.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à ma co-promotrice Mme MAZARI Professeur à l'UMMTO pour son écoute, son encouragement et tout le savoir qu'elle m'a transmis pour la réalisation de ce mémoire mais aussi durant tous mon parcours de MASTER jamais je n'oublierai ces cours très riche en information, conseil et savoir-faire où 3h de temps passaient sans jamais s'en lasser, et merci de nous avoir appris la plus noble des qualités qui est l'humanisme, on apprend toujours avec vous. Je vous exprime mes respects les plus profonds.

Merci à tous ceux qui ont ajouté une pierre à mon chemin.

## *Dédicaces*

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents, la prunelle de mes yeux, ces deux personnes exceptionnelles, qui ont consacré toute leur vie pour notre bien, qui par tous leurs sacrifices, leur encouragement, leur amour, leur tendresse et leur soutien inconditionnel m'ont permis d'arriver là où je suis.

Je le dédie à mon cher frère adoré que j'aime tant, je lui serai toujours reconnaissante, tu trouveras ici toute la gratitude que j'ai à ton égard.

Bien sûr, je le dédie à ma très chère sœur adorée, ma princesse Cici merci d'être toujours à mes côtés à me soutenir et sache que moi aussi je serai toujours à tes coté.

A ma promotrice Melle KHIAR

A ma co-promotrice Mme MAZARI

A mes amies les plus proches

A toute l'équipe de formation de chimie de l'environnement

**Sarah. O**

## Liste des abréviations

**APSS** : acide polystyrène sulfonique.

**APTMS** : 3-aminopropyl triméthoxysilane.

**CNUED** : Conférence des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement.

**CNUDD** : Conférence des Nations Unies sur le Développement Durable.

**DAP**: di-Ammonium Phosphate.

**DHPM**: 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -one.

**DMF** : N,N-diméthylformamide .

**DFT** : La théorie de la fonctionnelle de la densité.

**DRX** : Diffraction des Rayons X

**Et** : Ethyle.

**EtOH** : Ethanol.

**EPA** : Environmental Protection Agency.

**g** : Gramme.

**H** : Heure.

**HCl** : Acide chlorhydrique.

**HPA** : Hétéropolyacide.

**kHz**: KiloHertz

**MAP**: Mono-Ammonium Phosphate.

**MCRs** : Multi Component Réactions.

**Me** : Méthyl.

**MeCN** : Acétonitrile.

**mmol** : Millimole.

**MOF**: Metal Organic Frameworks.

**ml**: Millilitre.

**MIL-101**: Matériaux de l'Institut Lavoisier n°101.

**Min** : Minute.

**MWCNTs** : Nanoparticules de carbone multiparoï.

**nm** : Nanomètre.

**PAM** : Polyacrylamide.

**PPA** : Acide phenylphosphonique.

**POM** : Polyoxométallate.

**Tf** : Température de fusion.

**TMSCl** : Chlorure de triméthylsilyle.

**Tox** : Toxicité.

**TSP** : Triple Super Phosphate.

**°C** : Degré Celsius.

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE I :

- Figure I.1** : Heptagramme et tétragramme d'une synthèse idéale ..... 8
- Figure I.2** : Avantages des réactions multicomposants ..... 9

### CHAPITRE II :

- Figure II.1**: Intérêts biologiques des DHPMs. .... 16
- Figure II.2** : Différence d'énergie d'activation entre une réaction catalytique et une réaction non catalytique. .... 16

### CHAPITRE III :

- Figure III.1** : Structures typiques des POMs ..... 27
- Figure III.2** : Structure de l'anion de Keggin  $\alpha$ - $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$  avec les différents types d'atomes d'oxygène. .... 28
- Figure III.3** : Evolution de l'utilisation des HPAs dans la réaction de Biginelli au cours des dernières années. .... 31
- Figure III.4** : Structure d'un MOF ..... 32
- Figure III.5** : Répartition du nombre de publications pour le mot clé « Metal-Organic-Framworks » sur la période 2000-2012 (Scifinder ® Juillet 2013) ..... 33
- Figure III.6** : Structure du MIL-101 (Cr) ..... 34
- Figure III.7** : Exemple de la structure d'un polymère..... 37

## LISTE DES SCHEMAS

### CHAPITRE I :

Schéma I.1 : Modèle de réaction .....	6
Schéma I.2 : Principe d'une synthèse multicomposants (RMC) .....	9

### CHAPITRE II :

Schéma II.1 : Réaction de Biginelli. ....	12
Schéma II.2 : Synthèse originale de Biginelli .....	13
Schéma II.3 : Mécanisme proposé par K. Folker et T.B. Johnson .....	14
Schéma II.4 : Mécanisme proposé par F.S. Sweet et J.D. Fissekis .....	14
Schéma II.5 : Mécanisme proposé par Kappe .....	15
Schéma II.6 : Mécanisme proposé M. Puripat et coll. ....	15
Schéma II.7 : Réaction de Biginelli en présence de l'acide phenylphosphonique.....	18
Schéma II.8 : Réaction de Biginelli en présence de 4,5-dimethyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2-benzenedisulfonimide.....	18
Schéma II.9 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$ .....	19
Schéma II.10 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{Fe}(\text{OTs})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	19
Schéma II.11 : Réaction de Biginelli en présence de nano- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$ .....	19
Schéma II.12 : Réaction de Biginelli en présence de montmorillonite-oxyde de graphène ...	20
Schéma II.13 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-MWCNT}$ .....	20
Schéma II.14 : Réaction de Biginelli en présence du mélange $(\text{NbCl}_5)\text{-}(\text{BMImCl})$ .....	20
Schéma II.15 : Réaction de Biginelli en présence de $[\text{BMIM}][\text{HSO}_4]$ .....	21
Schéma II.16 : Réaction de Biginelli en présence de Dowex-50W .....	21
Schéma II.17 : Réaction de Biginelli en présence A-15-X .....	21
Schéma II.18 : Réaction de Biginelli en présence d'engrais .....	22
Schéma II.19 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-Co}^{\text{II}}$ NPs .....	22
Schéma II.20 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-APTMS-Fe}(\text{OH})_2$ .....	23
Schéma II.21 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{SiO}_2\text{-BaCl}_2$ .....	23
Schéma II.22 : Réaction de Biginelli en présence de $\text{ZnO/ALSBA-15}$ .....	24

## CHAPITRE III :

<b>Schéma III.1</b> : Formation des POMs.....	26
<b>Schéma III.2</b> : Réaction de Biginelli en présence de $H_3PW_{12}O_{40}$ .....	30
<b>Schéma III.3</b> : Réaction de Biginelli en présence de $Mo_{132}$ .....	30
<b>Schéma III.4</b> : Réaction de Biginelli en présence de $H_3PW_{12}O_{40}$ /bentonite.....	31
<b>Schéma III.5</b> : Réaction de Biginelli en présence de PTA@MIL-101 .....	35
<b>Schéma III.6</b> : Réaction de Biginelli en présence de $H_3PW_{12}O_{40}$ - $SiO_2$ .....	38
<b>Schéma III.7</b> : Réaction de Biginelli en présence de l'acide polystyrène sulfonique .....	39
<b>Schéma III.8</b> : Réaction de Biginelli en présence de $H_3PMo_{12}O_{40}$ .TMS-Cl.....	39
<b>Schéma III.9</b> : Réaction de Biginelli en présence de $[TBA]_2[W_6O_{19}]$ .....	39
<b>Schéma III.10</b> : Réaction de Biginelli en présence de PANI-Fe.....	40

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE I :

**Tableau I.1** : Lois utilisées pour calculer les différents paramètres de l'heptagramme d'une réaction ..... 7

**Tableau I.2** : Synthèse de réactions multicomposants les plus connues ..... 10

### CHAPITRE III :

**Tableau III.1** : Différents types d'atomes d'oxygène de la structure Keggin..... 28

**Tableau III.2** : Exemples de MOFs appliqués dans la réaction de Biginelli ..... 35

## SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
<b>Chapitre I : CONCEPTS DE LA CHIMIE VERTE</b>	
QUELS SONT LES INDICATEURS DE LA CHIMIE VERTE ? .....	3
I. LES DOUZE PRINCIPES DE LA CHIMIE VERTE .....	3
II. SYNTHÈSE SANS SOLVANT.....	4
II.1 Mortier .....	4
II.2 Broyeur .....	4
II.3 Photochimie .....	4
II.4 Micro-ondes .....	5
II.5 Sonochimie .....	5
III. HEPTAGRAMME ET TETRAGRAMME DE REACTION : DESCRIPTION DES PARAMETRES .....	5
III.1 Economie de carbone ( $E_c$ ) .....	6
III.2 Economie d'atome ( $E_{at}$ ).....	6
III.3 Rendement (P) .....	6
III.4 Facteur environnemental ou économie de matière ( $E_m$ ).....	7
III.5 Efficacité Massique de Réaction (EMR) .....	7
III.6 Paramètre de récupération de matière (PRM) .....	7
IV. LES REACTIONS MULTICOMPOSANTS .....	8
IV.1 Avantages des réactions multicomposants .....	9
IV.2 Historique des réactions multicomposants .....	10
<b>Chapitre II : CATALYSE ET LA REACTION DE BIGINELLI</b>	
I. REACTION DE BIGINELLI .....	12
I.1 La synthèse originale de Biginelli .....	12
I.2 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli .....	13
I.3 Intérêts biologiques des produits de Biginelli .....	15

II.	LA CATALYSE ET LA REACTION DE BIGINELLI .....	16
II.1	La catalyse .....	16
II.2	Catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli .....	17
II.2.1	Acides de Bronsted.....	18
II.2.2	Acides de Lewis .....	18
II.2.3	Nanoparticules.....	19
II.2.4	Liquides ioniques .....	20
II.2.5	Utilisation des levures et des résines .....	21
II.2.6	Utilisation d’engrais .....	22
II.2.7	Utilisation de complexes .....	22
II.2.8	Catalyseurs supportés .....	23

### **Chapitre III : DES POMs, DES MOFs ET DES POLYMERES**

#### **POUR LA REACTION DE BIGINELLI**

I.	Polyoxometallates (POMs) .....	25
I.1	Bref historique sur les polyoxométallates .....	25
I.2	Définition et formation des polyoxométallates .....	25
I.3	Structure de l’anion de Keggin .....	27
I.4	Principales propriétés des POMs .....	29
I.5	Application des HPAs dans la réaction de Biginelli.....	30
II.	Metal-Organic-Frameworks (MOFs) .....	32
II.1	Structure.....	33
II.2	Propriétés et catalyse .....	34
II.3	Application des MOFs dans la réaction de Biginelli .....	34
III.	Composés polymériques .....	36
III.1	Structure.....	36
III.2	Propriétés et catalyse .....	37
III.3	Application des polymères dans la réaction de Biginelli .....	38
	CONCLUSION.....	41
	PERSPECTIVES.....	43

---

# *Introduction générale*

---

La chimie a longtemps souffert d'une mauvaise réputation. En effet, dans l'esprit des gens, la chimie représente plutôt la pollution de l'air, des océans, des rivières ou encore les catastrophes industrielles.

Depuis, la chimie améliore peu à peu son image positive au regard de l'homme et de l'environnement, et des efforts sont constatés de la part des chimistes, des industriels, des gouvernements et des législateurs depuis quelques années.

En juin 1992, à Rio de Janeiro, se tenait la Conférence des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement (CNUED), connue sous le nom du « 2ème Sommet pour la Terre ». Le Sommet de Rio s'est conclu par la signature de la Déclaration de Rio donnant, ainsi, le coup d'envoi à un programme ambitieux de lutte mondiale contre les changements climatiques, l'érosion de la biodiversité, la désertification et l'élimination des produits toxiques dangereux. Ce sommet est considéré comme l'acte fondateur du concept de développement durable.

En juin 2012, soit vingt ans après, s'est tenue à Rio De Janeiro la Conférence des Nations Unies sur le Développement Durable (CNUDD), aussi nommée « Rio+20 ». Pour la première fois, une session « chimie verte » y a été organisée par les agences du Pacte Mondial et l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel (ONUDI). Le bilan réalisé à l'issue de ce sommet de Rio conclut que la chimie verte stimule l'innovation et conduit à une économie financière tout en permettant la production de composés plus sûrs pour l'homme et l'environnement. Ainsi, la chimie verte représente non seulement un avantage concurrentiel mais également un ingrédient important pour promouvoir la croissance économique et assurer la protection de l'environnement.

Dans ce contexte, l'industrie chimique doit en effet développer des méthodes de production de composés chimiques compétitives et plus éco-compatibles. Ainsi, les réactions multicomposants font l'objet d'une attention toute particulière, afin de limiter l'utilisation de solvants toxiques et réduire la production de déchets.

La synthèse multicomposant de Biginelli représente aujourd'hui le modèle d'une synthèse idéale cochant, ainsi, toutes les cases quant au respect des principes d'une chimie propre et efficace. Par ailleurs, elle nécessite la présence de catalyseurs efficaces et non toxiques qui permettront de réduire son impact environnemental et de se conformer aux réglementations drastiques qui se mettent en place actuellement dans le monde.

Ce manuscrit apporte une large étude bibliographique sur l'utilisation des différents matériaux et le développement de méthodologies simples, efficaces et propres apportées pour l'essor de la réaction de Biginelli. Par conséquent, ce mémoire sera divisé en trois chapitres.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente une bibliographie non exhaustive sur la chimie verte et les indicateurs d'évaluation associés, les principes de la chimie verte, la synthèse sans solvant ainsi que les réactions multicomposants.

Le second chapitre aborde la description de la réaction multicomposants de Biginelli ainsi que les différents matériaux qui y sont employés.

Le troisième et dernier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique sur l'utilisation des polyoxometallates (POMs), des Metal Organic Frameworks (MOFs) et des composés polymériques dans la synthèse multicomposants de Biginelli.

Ce manuscrit sera clôturé par une conclusion générale et des perspectives pour de futures applications.

---

***Chapitre I :***  
***Concepts de la chimie verte***

---

*Le concept de chimie verte est apparu afin d'éveiller les consciences tant perdues dans l'ignorance et la négligence humaine dans sa course vers une innovation irrationnelle. Un appel d'urgence est lancé, une liste d'instructions à suivre est établit, dans l'espoir de sauver un environnement abattu... Dans le présent chapitre des généralités sur la chimie verte ainsi que les réactions multicomposants seront exposées.*

### QUELS SONT LES INDICATEURS DE LA CHIMIE VERTE ?

La chimie verte est née grâce à une prise de conscience de tous les effets néfastes qu'a connue la chimie traditionnelle qui, auparavant, veillait à l'obtention d'un rendement optimal plutôt que de s'intéresser sur les aspects énergétiques des réactions chimiques utilisés, ou encore à la quantité de déchets générés qui envahissent l'environnement. Lancé au début des années 1990, ce concept est introduit en 1998 par les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner, appartenant à l'EPA (United States Environmental Protection Agency)<sup>1</sup>.

Cette discipline est venue pour changer dans les esprits l'idée de la chimie qui été souvent liée aux polluants, danger et diverses maladies, et d'insérer à la place une nouvelle forme de chimie qui a pour but de concevoir des produits et des procédés permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substance dangereuses.

### I. LES DOUZE PRINCIPES DE LA CHIMIE VERTE

Paul Anastas, directeur du Green Chemistry Institute Washington DC a été l'un des premiers concepteurs de cette nouvelle discipline. Il a ainsi proposé, à la fin des années quatre-vingt-dix, les principes de base pour développer une chimie qui utilise et produit moins de substances dangereuses, donc plus respectueuse de l'environnement.<sup>2</sup> Les douze principes fondateurs de la chimie verte<sup>3</sup> sont décrits ci-dessous :

1. Prévention de la pollution à la source ;
2. Maximiser l'économie d'atome ;
3. Travailler dans des conditions plus sûres ;
4. Conception de produits chimiques moins toxiques ;
5. Recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse ;
6. Limitation des dépenses énergétiques ;

---

<sup>1</sup> P.T. Anastas, T.C. Williamson. Green chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes. Oxford University Press. **1999**.

<sup>2</sup> J. Zhu. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133.

<sup>3</sup> P.T. Anastas, J.C. Warner. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press. Oxford, **1998**.

7. Utilisation de ressources renouvelables ;
8. Réduire l'utilisation de molécules intermédiaires ;
9. Passage de préférence par des procédés catalytiques ;
10. Conception des produits chimiques qui se dégradent après utilisation ;
11. Mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel afin d'éviter toute pollution ;
12. Développement d'une chimie essentiellement plus sûre et limiter les risques d'accidents.

## **II. SYNTHÈSE SANS SOLVANT**

Afin de réduire les impacts néfastes du solvant sur l'environnement, plusieurs possibilités de travailler avec des solvants alternatifs ont été mises en œuvre, comme l'eau, les liquides ioniques ou le CO<sub>2</sub> supercritique. De plus, de nouvelles techniques de synthèse faisant appel à des appareillages plus spécifiques, permettant de travailler sans solvant sont apparues. Néanmoins, le meilleur solvant d'un point de vue écologique reste l'absence de solvant<sup>4</sup>.

### **II.1 Mortier**

Les mortiers font partie des méthodes les plus simples et les plus anciennes utilisés pendant des siècles pour broyer et homogénéiser les matières solides. Ils permettent une synthèse sans solvant puisque les frottements entre le pilon et le bol fournissent l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction, ainsi, le produit final peut être récupéré directement sans utilisation de solvant<sup>5</sup>.

### **II.2 Broyeur**

L'arrivée du premier broyeur à mortier mécanique en 1923 a considérablement simplifié l'utilisation du mortier traditionnel. Il présente l'avantage d'être un système ouvert, où le matériau peut être alimenté en continu, également, la pression, la température peuvent être contrôlée<sup>6</sup>.

### **II.3 Photochimie**

La photochimie représente un outil de la chimie verte, elle s'est considérablement développée ces dernières années afin d'offrir une nouvelle voie de synthèse plus simplifiée, en récurrence d'une activation thermique qui procure son énergie par un chauffage externe. La présente technique se fait à température ambiante sous irradiation électromagnétique. En outre,

---

<sup>4</sup> T. Welton. *Green Chem.* **2006**, 8, 13.

<sup>5</sup> M.M. Heravi, D. Ajami, B. Mohajerani, M. Tajbakhsh, M. Ghassemzadeh, K. Tabar-Hydar. *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 881.

<sup>6</sup> N. Hoffmann. *Chemical Reviews.* **2008**, 3, 108.

l'activation photochimique évite l'emploi de réactifs additionnels ce qui diminue le bilan carbone des synthèses et diminue la formation de sous-produits<sup>7</sup>.

### II.4 Micro-ondes

Le four à micro-ondes découvert par Percy Spencer en 1946 est le fruit d'un hasard en laboratoire.<sup>8</sup> Conçu au départ exclusivement pour des utilisations culinaires, mais adopté finalement par les laboratoires de chimie où il est devenu une nécessité. En effet, il permet un chauffage homogène de la solution mise en jeu et au même moment dans tout le volume. Les temps de réactions sont beaucoup plus courts et dans certains cas des rendements sont meilleurs, à l'inverse du chauffage classique (conventionnel) connu pour être lent et inhomogène. De ce fait, les fours à micro-ondes répondent formellement aux exigences de la chimie verte<sup>9</sup>.

### II.5 Sonochimie

La sonochimie est un domaine dans lequel un rayonnement ultrasonore puissant est appliqué aux molécules pour initier des réactions chimiques.<sup>10</sup> Il existe plusieurs types de réacteurs ultrasonores basés sur une irradiation directe intense et homogène du milieu réactionnel, avec des fréquences qui varient entre 20 et 60 kHz.

Plusieurs types de réactions, en milieu homogène ou hétérogène sous ultrasons, présentant des temps de réactions réduits, des rendements et des sélectivités parfois améliorés ont été distingués : les synthèses d'hétérocycles, les réactions d'oxydation, les réactions de condensation...<sup>11</sup>

## III. HEPTAGRAMME ET TETRAGRAMME DE REACTION : DESCRIPTION DES PARAMETRES

Le concept de chimie verte et de synthèse éco-compatible étant défini, les chimistes ont mis au point des outils dans le but de mesurer et quantifier l'impact de leur chimie sur l'homme et l'environnement. Ainsi, des notions ont vu le jour afin de déterminer le caractère « vert » d'une réaction chimique.

Dans ce contexte, il y a un peu plus de 15 ans, plusieurs chercheurs se sont donc attachés à proposer des paramètres permettant de qualifier une réaction du label de « chimie verte ».

---

<sup>7</sup> A. Grgičevića, L. Fodorb, D. Barićc, M. Pojea, Ž. Marinićd, O. Horváth, I. Škorić. *Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry*. **2020**, 112, 690.

<sup>8</sup> P.L. Spencer. *Method of treating foodstuffs*. Brevet 620, 919. 24 Janvier **1950**.

<sup>9</sup> K. Banerjee, A.K. Mitra. *J. Int. Chem. Soc.* **2003**, 80, 51.

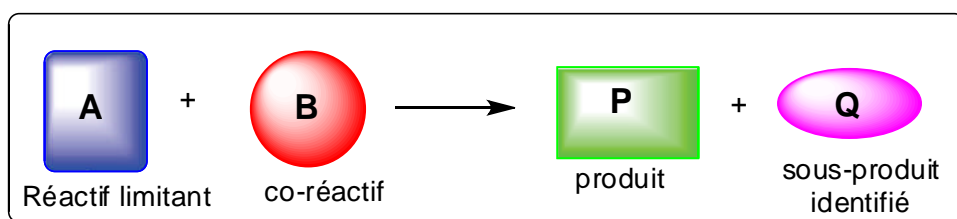
<sup>10</sup> A. Gedanken. *Elsevier Science*. Oxford, **2001**.

<sup>11</sup> J.P. Bazureau, M. Draye. *Transworld Research Network*. Kerala, **2011**.

L'articulation de ces paramètres a été initiée par Xavier Bataille<sup>12</sup>.

L'équation de la réaction (schéma I.1) est au centre de tous les calculs qui suivent. Nous distinguerons néanmoins deux types de paramètres :

- ceux issus de paramètres théoriques (masses molaires, nombre d'atomes) ;
- ceux issus de valeurs expérimentales (masses, volumes, etc.).



**Schéma I.1** : Modèle de réaction

Soit la réaction du schéma I.1 :  $a \mathbf{A} + b \mathbf{B} = p \mathbf{P} + q \mathbf{Q}$

**A** : le réactif limitant

**B** : le Co-réactif,

**P** : le produit principal et

**Q** : un sous-produit.

a, b, p et q : les nombres stœchiométriques correspondants.

### III.1 Economie de carbone ( $E_c$ )

L'économie de carbone se calcule comme le rapport pondéré du nombre d'atomes de carbone du produit sur celui des réactifs. Une valeur d' $E_c$  de 1 met en évidence l'absence de disparition de composés carbonés dans les sous-produits.

### III.2 Economie d'atome ( $E_{at}$ )

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. Une valeur proche de 1 d' $E_{at}$  met en évidence le peu de perte d'atomes en sous-produits lors de la réaction. Dans une réaction sans sous-produit prévu,  $E_{at} = 1$ .

### III.3 Rendement (P)

Le rendement est le rapport pondéré de la quantité de matière du produit sur la quantité de matière du réactif limitant (A). Bien évidemment, un rendement de 1 ou 100%, montre que la réaction a été totale par rapport à la quantité de réactif limitant.

<sup>12</sup> Xavier Bataille, une initiation à la chimie verte, ENCPB, 1997.

### III.4 Facteur environnemental ou économie de matière ( $E_m$ )

Le facteur environnemental est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit. Un facteur environnemental  $E_m$  met en évidence l'importance de la masse de déchets générés lors d'une synthèse, sa valeur idéale est la plus faible possible, en tendent vers zéro.

### III.5 Efficacité Massique de Réaction (EMR)

L'Efficacité Massique de Réaction est le rapport de la masse de produit obtenu sur la masse de réactifs introduits. Ce paramètre met en évidence la masse de produit sur la masse totale de réactifs introduits. Il donne une idée de l'efficacité de la réaction.

### III.6 Paramètre de récupération de matière (PRM)

Le paramètre de récupération de matière permet de tenir compte du recyclage des solvants et/ou des catalyseurs utilisés au cours de la réaction et des traitements post-réactionnels.

Le calcul des différents paramètres servant à établir l'heptagramme de la réaction est résumé dans le tableau I.1.

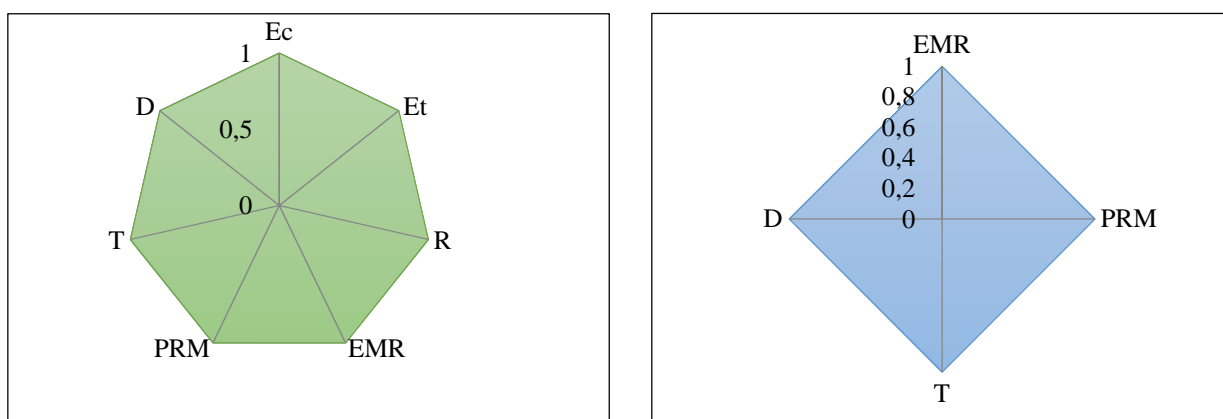
**Tableau I.1** : Lois utilisées pour calculer les différents paramètres de l'heptagramme d'une réaction

Paramètres	Abréviation	Equations
Économie de carbone	$E_c$	$E_c = \frac{pnc(P)}{anc(A) + bnc(B)}$
Économie d'atomes	$E_{at}$	$E_{at} = \frac{pM(P)}{aM(A) + bM(B)}$
Rendement	P ou R	$P = \frac{an(P)}{pn(A)}$
Le facteur environnemental ou Économie de matière	$E_m$	$E_m = \frac{m(A) + m(B) - m(P)}{m(P)}$
Efficacité Massique de réaction	EMR	$EMR = \frac{m(P)}{m(A) + m(B)}$
Paramètres de récupération de matière	PRM	$PRM = \frac{\sum m_{recyclés}}{m_{tot} - \sum m_{reactifs}}$
Coefficient de danger	D	Données de la littérature
Coefficient de toxicité	T	Données de la littérature

Où  $M$  : La masse molaire,  $n$  : nombre de mole et  $m$  : la masse utilisée.

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

L'approche graphique présentée ici (figure I.1) permet de visualiser facilement si une synthèse se fait oui, ou non, dans le respect de l'environnement, en d'autres termes, si elle se rapproche d'une synthèse idéale ou pas.



**Figure I.1** : Heptagramme et tétragramme d'une synthèse idéale

*Au final, pour qu'une synthèse soit qualifiée du label « Chimie verte », il faut utiliser une réaction à haut rendement, sans perte d'atomes, se faisant rapidement, avec des produits non toxiques, non dangereux, avec des catalyseurs et des solvants que l'on peut recycler.*

*Cette réaction existe-t-elle ?*

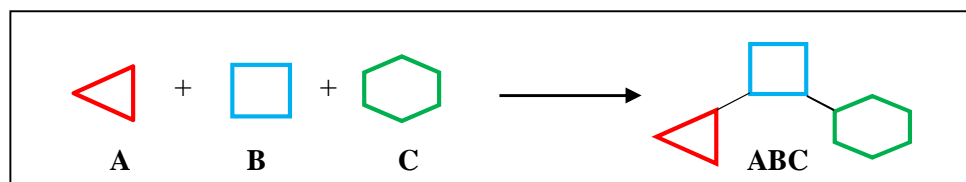
#### IV. LES REACTIONS MULTICOMPOSANTS

Traditionnellement, au cours du dernier siècle, les molécules ont été élaborées par une succession d'étapes, qui chacune d'elles, fait endosser le produit final de fragment supplémentaire et rend la structure plus complexe. En conséquence, un accès au produit recherché est plus difficile, nécessitant, ainsi, une chaîne de transformations chimiques plus longues.

Les réactions multicomposants (RMCs), quant à elles, sont des processus permettant de combiner au moins trois composés de départ en une seule opération synthétique et en un seul pot pour conduire à une molécule finale qui contient la majorité des atomes initiaux<sup>13</sup> (schéma I.2). Elles sont donc très efficaces et permettent d'accéder rapidement en un minimum d'étapes

<sup>13</sup> R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123.

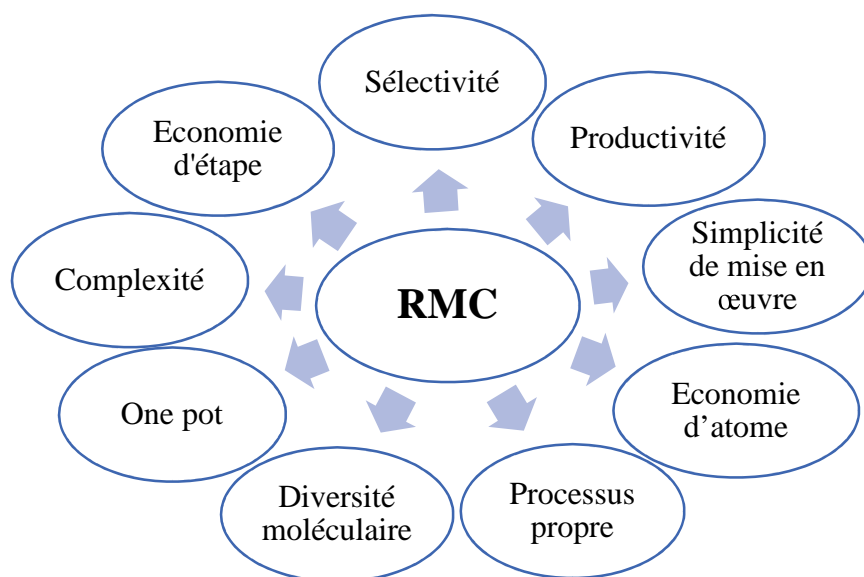
réactionnelles à des structures simples ou complexes, à partir de produits de départ majoritairement commerciaux ou facilement accessibles mettant en jeu des réactions et des procédés sans risques pour l'environnement.<sup>14</sup>



**Schéma I.2** : Principe d'une synthèse multicomposants (RMC)

### IV.1 Avantages des réactions multicomposants

Les RMCs présentent plusieurs avantages (figure I.2) du fait de leur étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte ». Ces réactions permettent d'obtenir très rapidement des molécules d'une grande complexité, et, par ailleurs, la variation d'un des produits de départ augmente considérablement la diversité des structures accessibles. En tant que telles, elles intéressent tout particulièrement l'industrie pharmaceutique pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit, ce qui explique le fort développement qu'elles ont connu ces dernières années.



**Figure I.2** : Avantages des réactions multicomposants

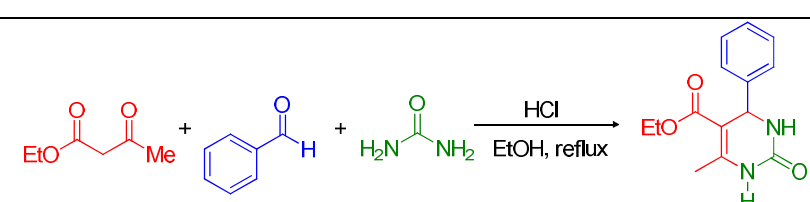
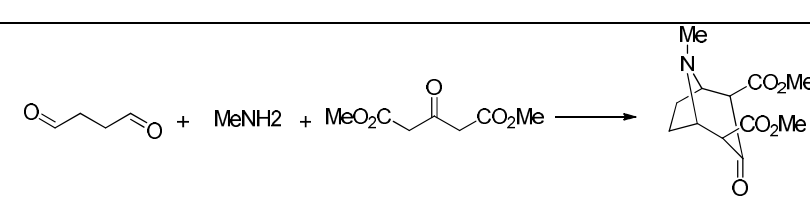
### IV.2 Historique des réactions multicomposants

Les RMCs ont connu une avancée importante au fil du temps, elles sont donc assez nombreuses et diversifiées, sur le tableau suivant est classée par ordre chronologique

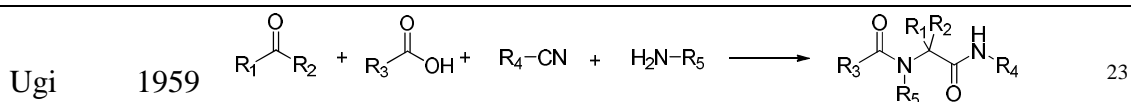
<sup>14</sup> A. Mondiere. Thèse de Doctorat de l'Université Claude Bernard, Lyon 1, 2010.

l'évolution de réactions multicomposants depuis leur découverte. Celle qui retiendra notre attention ici est la réaction découverte par Pietro Biginelli à la fin du XIXe siècle (tableau I.2).

**Tableau I.2 :** Synthèses de réactions multicomposants les plus connues

Nom	Date	Réaction	Référence
A. Laurent et C. Gerhardt	1830	$\text{Ph}-\text{CHO} + \text{H}-\text{CN} + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{Ph}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CN} \xrightarrow{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}} \text{Ph}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	15
Strecker	1850	$\text{R}_1-\text{CHO} + \text{R}_2-\text{NH}_2 + \text{H}-\text{C}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{R}_1-\text{CH}(\text{NHR}_2)-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}} \text{R}_1-\text{CH}(\text{NHR}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	16
Hantzsch	1881	$2 \text{R}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R} + \text{R}_1-\text{CHO} + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	17
Radziszewski	1882	$\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R} + \text{H}-\text{CHO} + \text{R}_1-\text{NH}_2 + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{R}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2-\text{R}_1$	18
Biginelli	1891		19
Mannich	1912	$\text{R}_1-\text{NHR}_2 + \text{H}-\text{CHO} + \text{R}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5 \longrightarrow \text{R}_1-\text{N}(\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$	20
Robinson	1917		21
Passerini	1921	$\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2 + \text{R}_3-\text{COOH} + \text{R}_4-\text{CN} \longrightarrow \text{R}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}_4$	22

<sup>15</sup> (a) A. Laurent, C.F. Gerhardt. *Ann. Chim. Phys.* **1838**, 66, 181. (b) A. Laurent, C.F. Gerhardt. *Ann. Chem.* **1838**, 28, 265.  
<sup>16</sup> A. Strecker, L. Justus. *Ann. Chem.* **1850**, 27, 75.  
<sup>17</sup> A. Hantzsch, J. Liebig. *Ann. Chem.* **1882**, 1, 215.  
<sup>18</sup> B. Radziszewski. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499.  
<sup>19</sup> P. Biginelli. *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360.  
<sup>20</sup> C. Mannich, W. Krösche. *Arch. Pharm. Weinheim.* **1912**, 250, 647.  
<sup>21</sup> R. Robinson. *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762  
<sup>22</sup> M. Passerini, L. Simone. *Gazzeta Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.



Comme en témoigne la littérature et suite à ces travaux précurseurs l'intérêt suscité par les réactions multicomposant n'a cessé de croître au cours du XX<sup>ème</sup> siècle. En effet, à la fin de celui-ci, la demande en molécules nouvelles pour la découverte de candidats médicamenteux étant très importante, cette chimie a connu un renouveau et de nombreuses RMCs sont apparues. Cet essor a entraîné le développement de versions asymétriques, radicalaires...

*A l'issue de ce chapitre et après avoir décrits quelques généralités sur la chimie verte, ces différents indicateurs ainsi que les avantages des réactions multicomposants quant à leurs proche compatibilité d'une synthèse verte idéale. Notre attention s'est portée sur la synthèse multicomposants de Biginelli, ainsi, nous verrons dans les deux chapitres qui suivent l'apport de la catalyse dans cette dite réaction.*

---

<sup>23</sup> I. Ugi, R. Meyr, C. Steinbrückner. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

---

***Chapitre II :***  
***Catalyse et réaction de Biginelli***

---

Dans le présent chapitre une description détaillée est dédiée à la réaction de Biginelli ainsi que la grande variété de catalyseurs, de nature et de morphologie différentes, qui lui sont appliqués.

### I. REACTION DE BIGINELLI

En 1891, la réaction dite de « Biginelli » a vu le jour. Nommée par le chimiste italien *Pietro BIGINELLI*<sup>24</sup>, elle consiste en la formation de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4) sous l'acronyme de DHPM à partir d'une cyclocondensation de trois réactifs en une seule étape<sup>25</sup>: d'un aldéhyde aromatique (tel que le benzaldéhyde) (1), de l'acétoacétate d'éthyle (2), et de l'urée<sup>26,27,28</sup> (3) ou de la thiourée (schéma II.1). Depuis sa découverte elle a été considérablement améliorée, tant au niveau des réactifs de départ que des conditions opératoires.

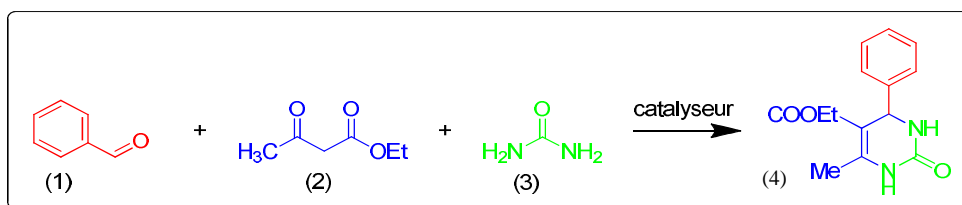


Schéma II.1 : Réaction de Biginelli.

#### I.1 La synthèse originale de Biginelli

Dans un premier temps P. Biginelli a présenté le produit original comme étant une structure acyclique du benzuramido-crotonate d'éthyle, mais réellement il s'attendait à une structure semblable à celle obtenu avec A. Hantzsch.<sup>29</sup> Ainsi, une étude plus approfondie lui a permis de déterminer les conditions exactes en utilisant 20 gouttes d'HCl afin d'aboutir à la structure des DHPMs (schéma II.2).

<sup>24</sup> P. Biginelli, *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360.

<sup>25</sup> W. Ghalem. Thèse de Doctorat de l'Université Mentouri-Constantine, **2010**.

<sup>26</sup> P. Biginelli. *Ber.* **1891**, 24, 1317.

<sup>27</sup> P. Biginelli. *Ber.* **1893**, 26, 447.

<sup>28</sup> H.E. Zaugg, W.B. Martin. *Org. React.* **1965**, 14, 88.

<sup>29</sup> A. Hantzsch. *Ber.* **1881**, 14, 1637.

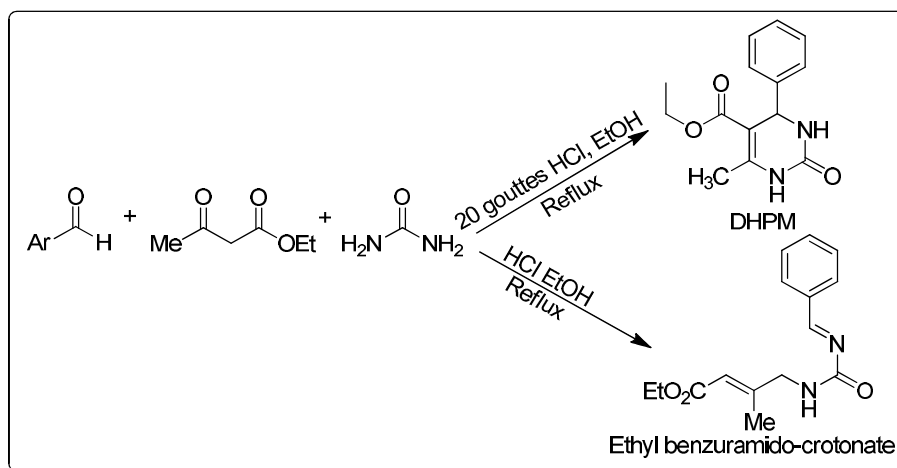


Schéma II.2 : Synthèse originale de Biginelli

Il est à noter que le protocole one pot de Biginelli souffrait auparavant de lenteur (environ 18 heures) et de faible rendement, en particulier en présence d'un aldéhyde aromatique ou de la thiourée<sup>30</sup>. Néanmoins, son inconvénient majeur est celui dû à l'utilisation de solvant et de HCl concentré comme catalyseur qui s'éloignent des concepts de la chimie verte<sup>31, 32</sup>. Ces contrariétés restent pendant des années sans aucune exploitation. Ce n'est que dans les années 80 que l'intérêt des dihydropyrimidinones va s'accroître de nouveau. Depuis, la synthèse des DHPMs a pris une nouvelle voie plus propre, rapide et efficace.

## I.2 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli

Au cours de la dernière décennie, le mécanisme de la réaction de Biginelli était un sujet controversé de quelques débats. De cet état de fait, plusieurs propositions ont été rapportées par les chimistes afin de résoudre ce mécanisme déconcertant.

Le premier mécanisme a été formulé par K. Folker et T.B. Johnson<sup>33</sup> en 1933, proposant donc trois intermédiaires possibles **5**, **6** et **7** (schéma II.3), des réactions bimoléculaires entre les trois réactifs (l'urée /benzaldéhyde/l'acétoacétate d'éthyle).

Expérimentalement, il a été déduit que seule la réaction passant par l'intermédiaire (**5**) pourrait évoluer au produit désiré DHPM. En effet, l'intermédiaire (**6**) s'hydrolyse facilement en produits de départ et (**7**) ne réagit pas avec l'urée, conséquence de sa grande stabilité dans les conditions opératoires.

<sup>30</sup> C.O. Kappe, D. Kumar, R.S. Varma. *Synthesis*. **1999**, 10, 1799.

<sup>31</sup> P. Biginelli. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

<sup>32</sup> C.O. Kappe. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 6937.

<sup>33</sup> K. Folkers, T.B. Johnson. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3784.

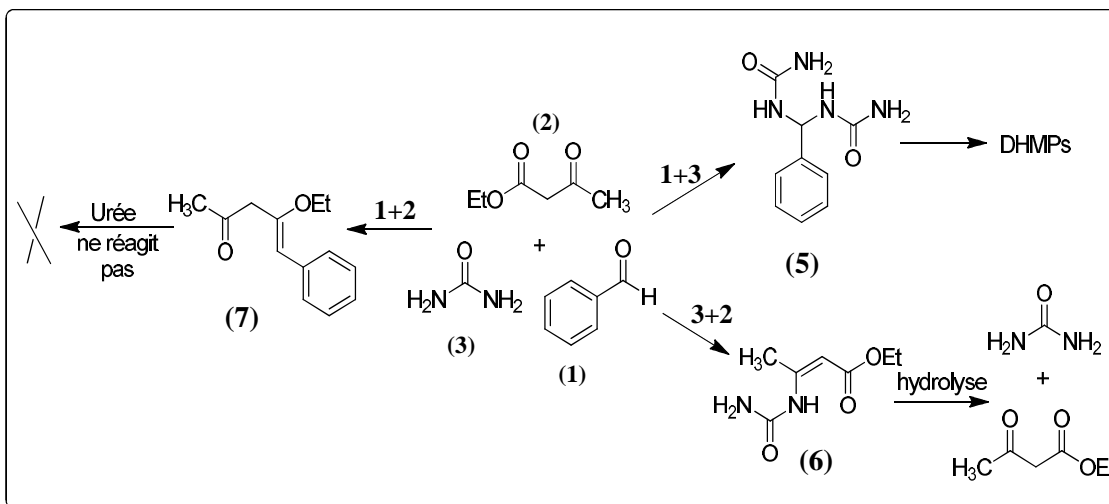


Schéma II.3 : Mécanisme proposé par K. Folker et T.B. Johnson

Par la suite le mécanisme est revu par F.S. Sweet et J.D. Fissekis<sup>34</sup> en 1973. Ils suggèrent alors que la réaction ait lieu par l'intermédiaire d'un ion carbénium(8) produit par la voie de Knoevenagel qui réagit ensuite avec l'urée pour former la DHPM (schéma II.4).

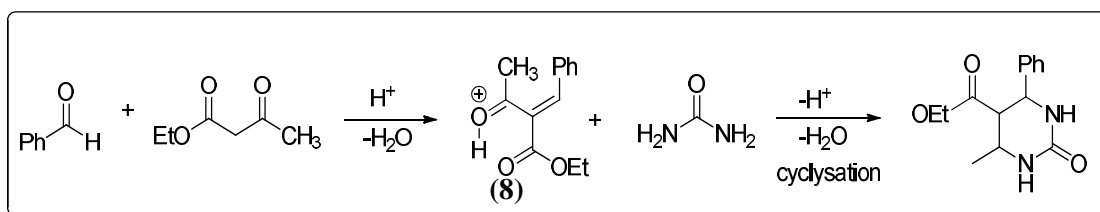


Schéma II.4 : Mécanisme proposé par F.S. Sweet et J.D. Fissekis

En 1997 C.O. Kappe<sup>35</sup>, utilise les spectroscopies RMN du <sup>1</sup>H et de RMN du <sup>13</sup>C pour prouver que la première étape est la formation d'un N-acyliminium(9) à partir du benzaldéhyde et de l'urée. Ensuite, la réaction entre l'ion iminium et l'acétoacétate d'éthyle conduit à un composé linéaire (10), qui, après cyclisation et déshydratation conduit à la DHPM désirée (11) (schéma II.5).

<sup>34</sup> F.S. Sweet, J.D. Fissekis. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.

<sup>35</sup> C.O. Kappe. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.

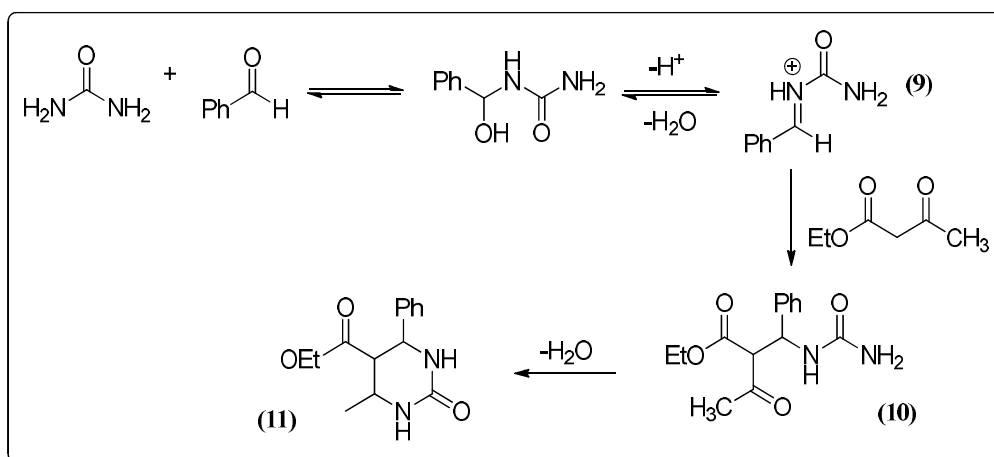


Schéma II.5 : Mécanisme proposé par Kappe

Ultérieurement, en 2015, une étude plus approfondie, menée par M. Puripat et coll.<sup>36</sup> employant les calculs DFT où trois voies possibles ont été proposées, mais seule la voie de l'iminium(12) est favorable énergétiquement (schéma II.6).

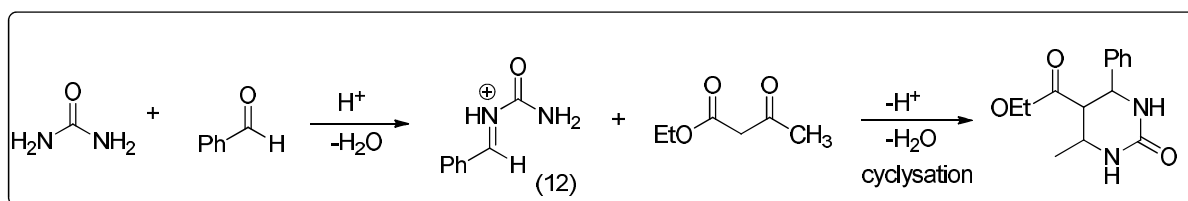


Schéma II.6 : Mécanisme proposé M. Puripat et coll.

Cette étude met l'accent sur le fait que le mécanisme de la réaction de Biginelli reste toujours un sujet à discuter, c'est plutôt l'expérience qui détermine le mécanisme par lequel évolue la réaction.

### I.3 Intérêts biologiques des produits de Biginelli

La réaction de Biginelli est souvent propre et sélective et qui permet d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire. Ainsi, la variation de substrat de départ associée à une simplification ou fonctionnalisation de la structure rend possible la constitution rapide de bibliothèque de molécules diversement fonctionnalisées. En effet, les composés de Biginelli ont montré depuis longtemps plusieurs gammes d'activités pharmacologiques<sup>37</sup>. Alors, les molécules générées sont biologiquement actives et sont utilisées dans divers traitements thérapeutiques (figure II.1).

<sup>36</sup> M. Puripat, R. Ramozzi, M. Hatanaka, W. Parasuk, V. Parasuk, K. Morokuma. *J. Org. Chem.* **2015**,80,6959.

<sup>37</sup> R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2017**, 132, 108.

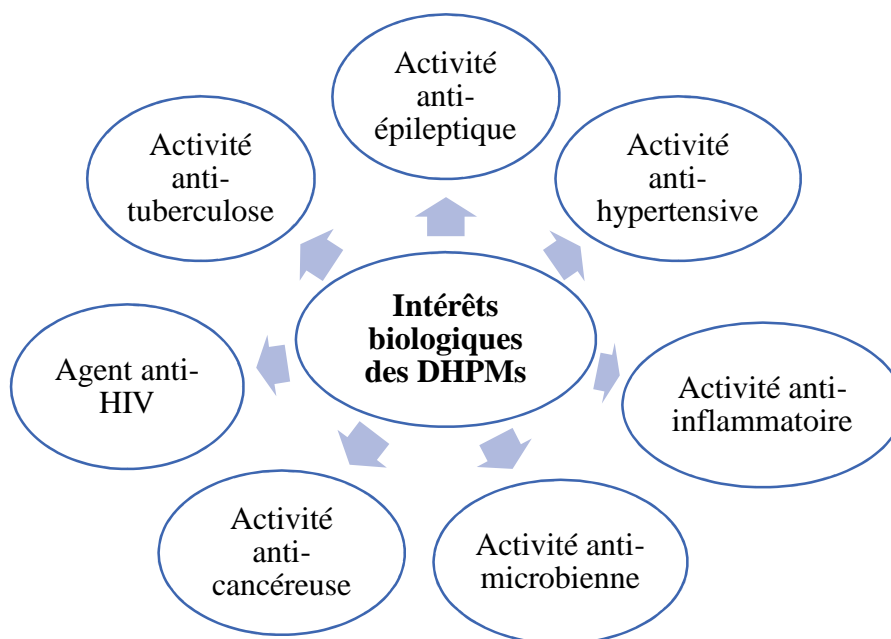


Figure II.1: Intérêts biologiques des DHPMs.

## II. LA CATALYSE ET LA REACTION DE BIGINELLI

### II.1 La catalyse

La catalyse est un outil fondamental en synthèse organique dont l'utilisation s'est extraordinairement accrue au fil des ans. On désigne sous le nom de catalyse le mécanisme en vertu duquel certaines réactions chimiques sont provoquées ou accélérées par la présence de substances qui paraissent, à première vue, ne jouer aucun rôle dans ces réactions<sup>38</sup>. Sur la figure II.2 est représentée la différence d'énergie d'activation entre une réaction catalytique et une réaction non catalytique appelée gain énergétique, indiquant l'intérêt de la catalyse.

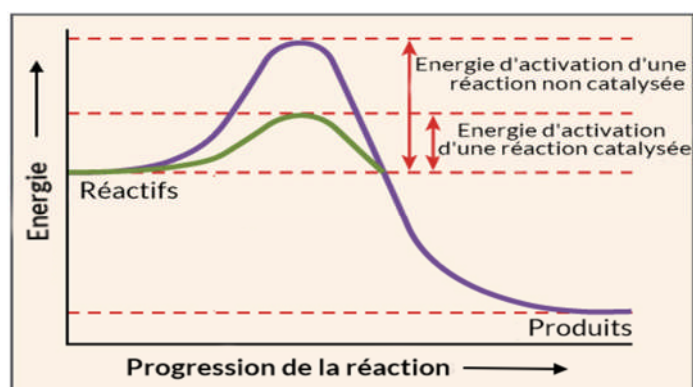


Figure II.2 : Différence d'énergie d'activation entre une réaction catalytique et une réaction non catalytique.

<sup>38</sup> P. Sabastier. La catalyse en chimieorganique. 2013, 5, 281.

Au cours des dernières décennies du XXe siècle, les disciplines «chimie organique classique» et «catalyse» fusionnent de plus en plus, et l'application de la catalyse en chimie organique est reconnue, aujourd'hui, comme l'une des approches les plus attrayantes en se concentrant sur le développement de nouvelles synthèses. L'importance de la catalyse pour l'industrie chimique est soulignée par un pourcentage impressionnant où plus de 85% des processus chimiques se déroulent en présence de catalyseurs<sup>39</sup>.

Dans ce contexte, la catalyse étant en homogène ou hétérogène, au laboratoire ou à l'échelle industrielle vise à :

- Augmenter la vitesse d'une réaction chimique ;
- Privilégier une réaction plutôt qu'une autre (sélectivité) ;
- Améliorer le rendement des réactions et réduction de sous- produits de celle-ci ;
- Réduction de l'énergie.

Ces nombreux avantages confèrent à la catalyse une place primordiale en chimie, elle présente, ainsi, un double intérêt économique et écologique.

### II.2 Catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli

Les catalyseurs appliqués à la réaction de Biginelli constituent une librairie assez riche grâce aux impulsions de diverses variantes utilisées, qui lui procure une grande modalité. Les systèmes catalytiques ayant des propriétés acides prononcés à savoir les acides minéraux HCl<sup>40</sup>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>41</sup> ont été particulièrement utilisés et ont conduit à des résultats prometteurs à savoir la synthèse de nouveaux dérivés du noyau DHPM par l'équipe de K. Folkers et coll.<sup>42</sup>

De plus, les acides organiques tels que : NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H<sup>43</sup>, HBF<sub>4</sub><sup>44</sup>, le trichloroacétique acide<sup>45</sup>, les argiles modifiées (KSF mont)<sup>46</sup>, les halogénures : TMSCl/DMF<sup>47</sup> et FeCl<sub>3</sub>(SiOEt)<sub>4</sub><sup>48</sup> ont été également utilisés. Par ailleurs, ces catalyseurs sont loin d'être parfaits, puisqu'ils génèrent des produits secondaires nécessitant :

- Des processus de séparation supplémentaires ;
- Un temps de réaction prolongé ;

<sup>39</sup> German Catalysis Society, Process Net, Roadmap for Catalysis Research in Germany: Catalysis – A Key Technology for Sustainable Economic Growth, 3rd edn, **2010**.

<sup>40</sup> K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751.

<sup>41</sup> Z. Hassani, M.R. Islami, M. Kalantari. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4479.

<sup>42</sup> K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751.

<sup>43</sup> T.S. Jin, S.L. Zhang, J.J. Guo, T.S. Li. *J. Chem. Res.* **2002**, *1*, 37.

<sup>44</sup> W.Y. Chen, S.D. Quin, J.R. Jin. *Catalysis commun.* **2007**, *8*, 123.

<sup>45</sup> Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 3508.

<sup>46</sup> H. Lin, J. Ding, X. Chen, Z. Zhang. *Molecules.* **2000**, *5*, 1240.

<sup>47</sup> S.V. Ryabukhin, A.S. Plaskon, E.N. Ostapchuk, D.M. Volochnyuk, A.A. Tolmachev. *Synthesis.* **2007**, *3*, 417.

<sup>48</sup> I. Capanec, M. Litvić, A. Bartolinčić, M. Lovrić. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 4275.

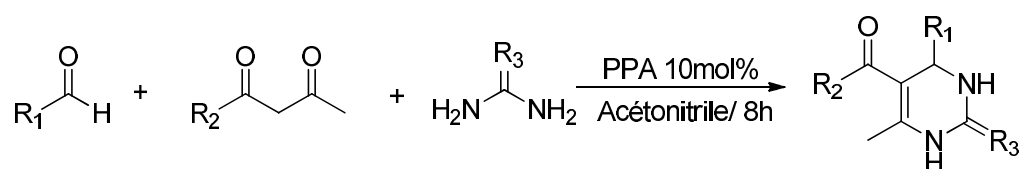
- Des rendements moins importants<sup>49</sup>.

Divergeant ainsi des principes d'une chimie imaginée plus propre. Par conséquent, ceci a poussé les chercheurs à plus d'investigation, appelant ainsi à de nouveaux catalyseurs moins toxiques et plus écologiques, notamment actifs pour la réaction de Biginelli.

*Dans ce qui suit, seront cités quelques exemples de catalyseurs de diverses natures déjà employés dans la présente réaction.*

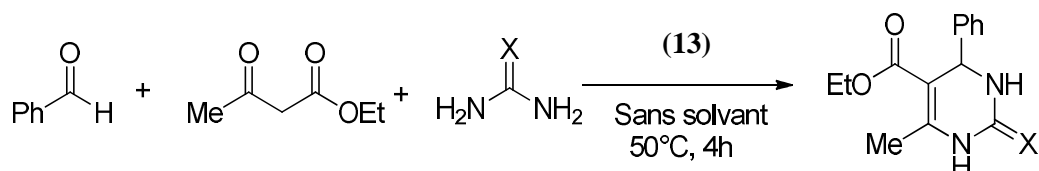
### II.2.1 Acides de Bronsted

A. D. Sagar et Coll.<sup>50</sup> ont utilisé l'acide phenylphosphonique (PPA, 10mol%) comme catalyseur et l'acétonitrile comme solvant, à reflux, pendant huit heures. Ils ont pu isoler des DHPMs avec des rendements très élevés (schéma II.7).



**Schéma II.7** : Réaction de Biginelli en présence de l'acide phenylphosphonique

En 2017, M. Barbero et coll.<sup>51</sup> utilisent le 4,5-diméthyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2-benzenedisulfonimide (**13**) comme catalyseur acide de Bronsted de la réaction de Biginelli où de très bon rendements ont été obtenu (98%) (schéma II.8).



**Schéma II.8** : Réaction de Biginelli en présence de 4,5-diméthyl-3,6-bis(o-tolyl)-1,2-benzenedisulfonimide

### II.2.2 Acides de Lewis

Plusieurs acides de Lewis à base de métaux de transition ont été obtenus en variant chacun des anions et cations les constituant<sup>52</sup>, des chlorures, des bromures, des iodures, des fluorures, des triflates ...et autres.

Memarian et Ranjbar<sup>53</sup> ont montré l'efficacité de l'hydrosulfate de cobalt  $\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$  dans la réaction de Biginelli (schéma II.9).

<sup>49</sup> F. Zamani, E. Izadi. *Catal. Comm.* **2013**, 42, 104.

<sup>50</sup> A.D. Sagar, S.M. Reddy, J.S. Pulle, M.V. Yada. *J.Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3, 649.

<sup>51</sup> M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera. *Green Chem.* **2017**, 19, 1529.

<sup>52</sup> B. Boumoud, Thèse de Doctorat de l'Université Mentouri. Constantine, **2008**.

<sup>53</sup> G. Memarian, H.R. Ranjbar, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, 58, 522.

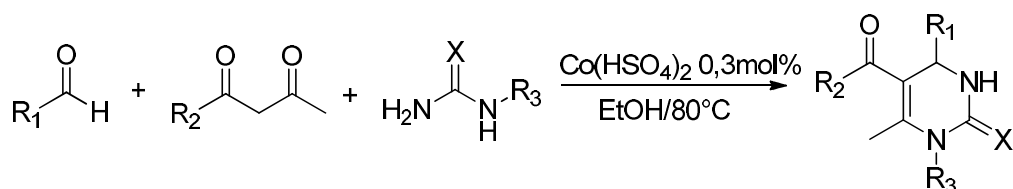


Schéma II.9 : Réaction de Biginelli en présence de  $\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$

En 2013, dans le contexte du développement de la chimie verte, J.T. Starcevich et son équipe<sup>54</sup> ont rapporté l'utilisation du tosylate de fer ( $\text{Fe}(\text{OTs})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) comme un catalyseur non toxique et recyclable dans la synthèse de Biginelli (schéma II.10).

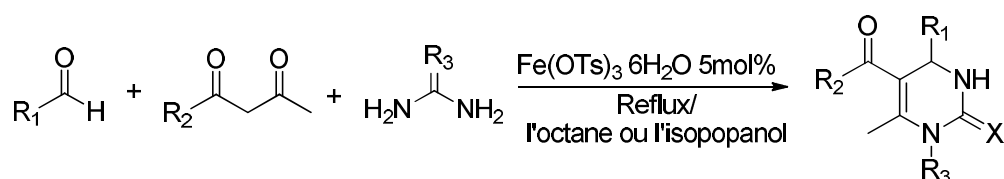


Schéma II.10 : Réaction de Biginelli en présence de  $\text{Fe}(\text{OTs})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

En 2014, E. Kolvari et coll.<sup>55</sup> ont réalisé une condensation de Biginelli en présence d'une quantité catalytique de l'acide sulfonique sur un support de nanomagnétique (nano- $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ - $\text{SO}_3\text{H}$ ) (schéma II.11).

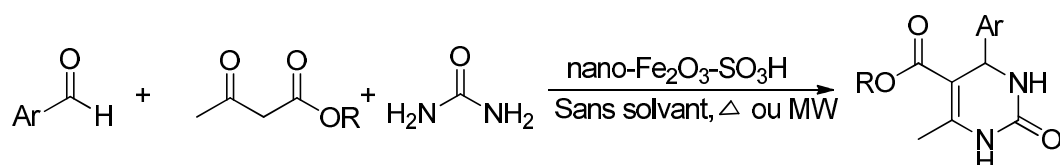


Schéma II.11 : Réaction de Biginelli en présence de nano- $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ - $\text{SO}_3\text{H}$

### II.2.3 Nanoparticules

Les nanoparticules sont des matériaux ayant une dimension nanométrique, allant de 1 à 100 nm, ils sont produits à partir de l'organisation structurée de groupes d'atomes et de molécules ou par la réduction à l'échelle nanométrique de matériaux macroscopiques<sup>56</sup>. Étant donné que le sujet de la catalyse hétérogène pose certains problèmes de diffusion des réactifs dans le cœur des catalyseurs<sup>57</sup> et donc la forte diminution de leurs activités, la réduction de la taille des particules à l'échelle nanométrique<sup>58</sup> dans le but d'améliorer la disponibilité des sites catalytiques peut s'avérer intéressante.

<sup>54</sup> J.T. Starcevich, T.J. Langhlin, R. S. Mohan. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 983.

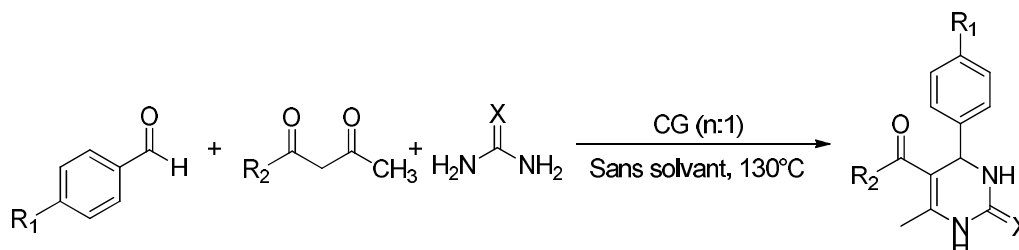
<sup>55</sup> E. Kolvari, N. Koukabi, O. Armandpour. *Tetrahedron.* **2014**, 70, 1383.

<sup>56</sup> C. Ostiguy, B. Roberge, C. Woods, B. Soucy. *IRSSST.* **2010**, 125.

<sup>57</sup> B. Cornils, W.A. Herrmann, I. Horváth, P. Panster, S. Wieland, J.M. Basset, G. Niccolai, G. Schmid, H. Bahrmann, R. Klein. *A Comprehensive Handbook in Two Volumes.* **2008**, 593, 767.

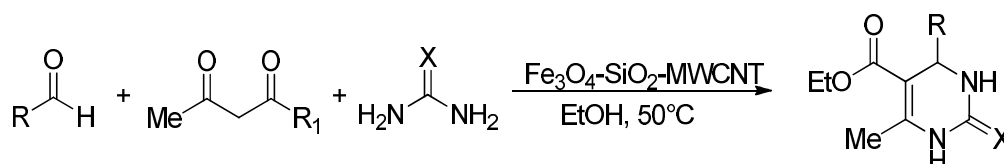
<sup>58</sup> T.J. Yoon, W. Lee, Y.S. Oh, J.K. Lee. *New J. Chem.* **2003**, 27, 227.

En 2017, Narayane et coll.<sup>59</sup> ont mis au point la condensation sans solvant de l'aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée en présence de nano composant montmorillonite-oxyde de graphène (CG) comme catalyseur, pendant 10 min, ainsi un rendement de 94% en DHPM a été obtenu (schéma II.12).



**Schéma II.12 :** Réaction de Biginelli en présence de montmorillonite-oxyde de graphène

En 2020, une étude très récente, menée par M. Kazemi<sup>60</sup> a permis l'obtention de 88% à 98% de rendement d'une catégorie attractive de dérivées de dihydropyrimidinone en présence des nano composants tel que le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-MWCNT (schéma II.13).

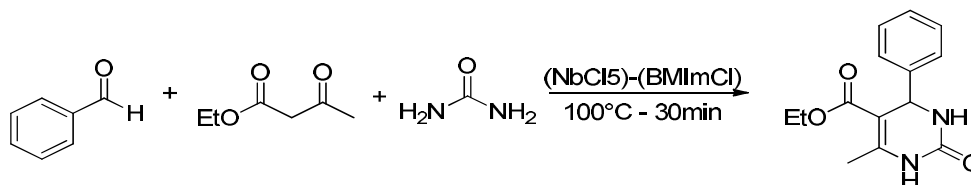


**Schéma II.13 :** Réaction de Biginelli en présence de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-MWCNT

## II.2.4 Liquides ioniques

L'utilisation des liquides ioniques comme catalyseurs représente une nouvelle méthodologie de chimie verte en raison de leurs différents avantages (stabilité thermique, efficacité catalytique, faible volatilité et réutilisation).

En 2020, Santos et Coll.<sup>61</sup> ont élaboré un nouveau catalyseur par un mélange de chlorure de niobium(NbCl<sub>5</sub>) dans un liquide ionique, le 1-chlorure de butyl 3-méthylimidazolium (BMImCl). Ce système original est très efficace pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone. La réaction s'est déroulée sans solvant (schéma II.14).



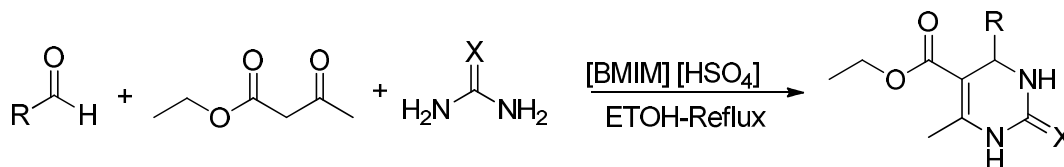
**Schéma II.14 :** Réaction de Biginelli en présence du mélange (NbCl<sub>5</sub>)-(BMImCl)

<sup>59</sup> D.P. Narayanan, A. Gopalakrishnan, Z. Yaakob, S. Sugunan, B.N. Narayanan. *Arabian Journal of Chemistry*. **2017**, *13*, 318

<sup>60</sup> M. Kazemi. *Synthetic Communications*. **2020**, DOI: 10.1080/00397911.2020.1720740.

<sup>61</sup> M.C. Santos, M. Uemi, N.S. Gonçalves, M.A. Bizeto, F.F. Camilo. *Journal of Molecular Structure*. **2020**, *1220*, 128653.

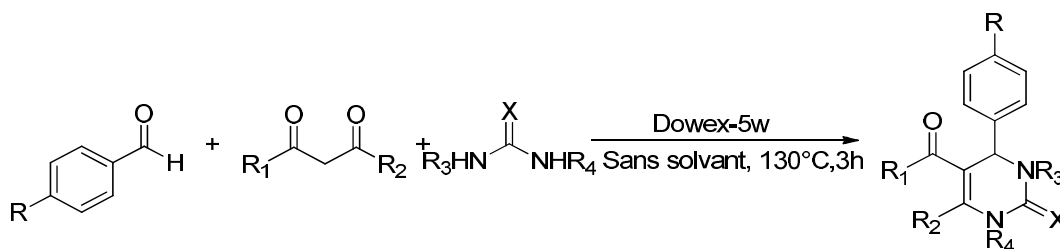
En 2020, B. Mohammadi et coll.<sup>62</sup> utilisent le 1-Butyl-3-méthylimidazolium hydrogénosulfate ([BMIM] [HSO<sub>4</sub>]) dans la réaction de Biginelli, un rendement de 90% en DHPM été obtenu à 80°C, pendant 1 heure (schéma II.15).



**Schéma II.15 :** Réaction de Biginelli en présence de [BMIM] [HSO<sub>4</sub>]

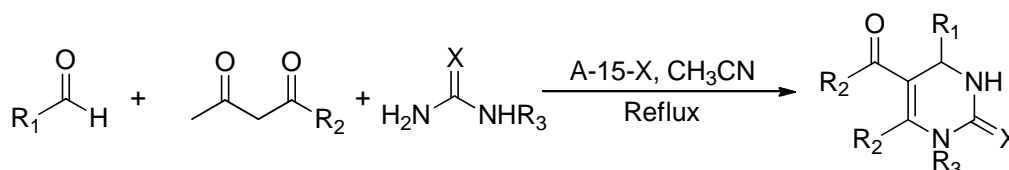
### II.2.5 Utilisation des résines

K. Singh et Coll.<sup>63</sup> ont décrit une nouvelle méthode hautement efficace et rapide pour la synthèse de la DHPM sans l'emploi de catalyseurs complexes ni de solvant, les réactifs sont mélangés avec une quantité catalytique de la résine échangeuse d'ions Dowex-50W ainsi qu'un chauffage à 130°C (schéma II.16).



**Schéma II.16 :** Réaction de Biginelli en présence de Dowex-50W

En 2016, P. Shen et coll.<sup>64</sup> utilisent les résines halogénées macroporeuses A-15-X comme catalyseur de la réaction de Biginelli et de bon rendement ont été obtenus (schéma II.17).



**Schéma II.17 :** Réaction de Biginelli en présence A-15-X

### II.2.6 Utilisation d'engrais

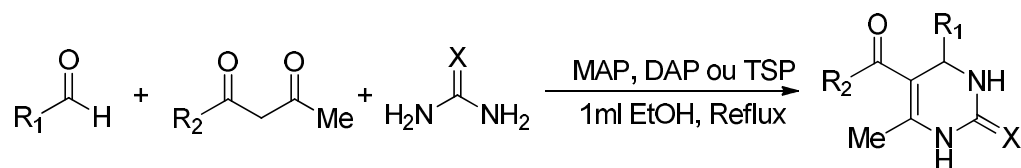
En 2017, une étude menée par l'équipe S.Sibous et coll.<sup>65</sup> démontrent l'utilisation efficace des engrais phosphatés (MAP, DAP ou TSP) dans la synthèse des 3,4-

<sup>62</sup> B. Mohammadi, F.K. Behbahani, G.B. Marandi, B. Mirza. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2020**, 1, DOI: 10.1080/10426507.2020.1800702.

<sup>63</sup> K. Singh, D. Arora, S. Singh. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4205.

<sup>64</sup> P. Shen, M. Xu, D. Yin, S. Xie, C. Zhou, F. Li. *Catalysis Communications*. **2016**, 77, 18.

dihydropyrimidin-2-(1H)-one, avec un bon rendement atteignant 99% pour une courte durée (schéma II.18).

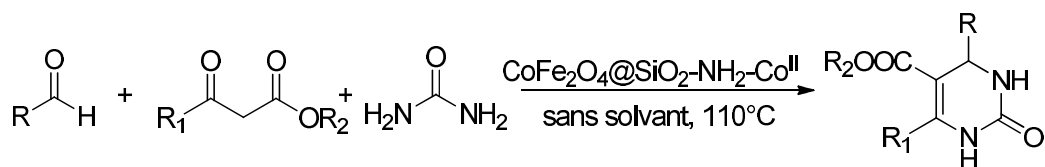


**Schéma II.18** : Réaction de Biginelli en présence d'engrais

### II.2.7 Utilisation de complexes

En tant que classe émergente de matériaux hybrides inorganiques-organiques, les complexes de coordination de métaux (CCM) ont attiré une attention croissante en raison de leurs applications potentielles, notamment en catalyse. Les combinaisons uniques de blocs de construction organiques/inorganiques font que ces matériaux génèrent diverses fonctions. Par conséquent, ces dernières années, ils ont été prévalus comme étant une classe très prisée de catalyseurs artificiels<sup>66</sup>.

En 2020, le complexe de type  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-Co}^{\text{II}}\text{NPs}$  est utilisé par A. Allahresani et coll.<sup>67</sup> comme catalyseur de la réaction de Biginelli, en une durée de 25 min avec 96% de rendement (schéma II.19).



**Schéma II.19** : Réaction de Biginelli catalysée par  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-Co}^{\text{II}}\text{NPs}$

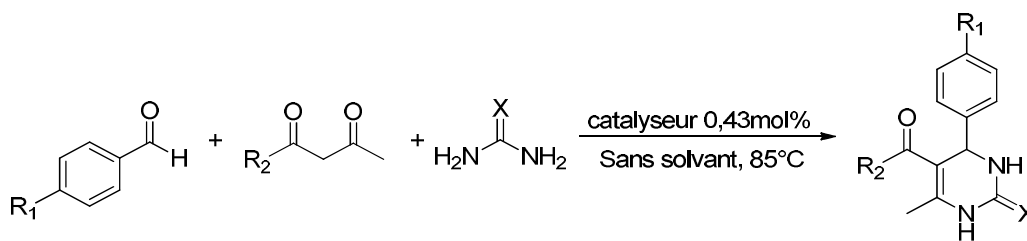
La combinaison entre l'acide de Lewis/base de Bronsted d'un complexe a également prouvé son efficacité dans la réaction de Biginelli. Dans ce contexte, M. Sheykhani et coll.<sup>68</sup> appliquent le  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-APTMS-Fe}(\text{OH})_2$  comme catalyseur de cette réaction (schéma II.20).

<sup>65</sup> S. Sibous, S. Boukhris, R. Ghaliane, N. Hbbadi, A. Hassikou, A. Souizi. *JOTCSA*. **2017**, 4, 477.

<sup>66</sup> M. Shibasaki, N. Kumagai. *Cooperative Catalysis: Designing Efficient Catalysts for Synthesis*. **2015**, 1, 34.

<sup>67</sup> A. Allahresani, M.M. Sangani, M.A. Nasser, K. Hemmat. *Inorganic Chemistry Communications*. **2020**, 118, 107988.

<sup>68</sup> M. Sheykhani, A. Yahyazadeh, L. Ramezani. *Molecular Catalysis*. **2017**, 166, 173.

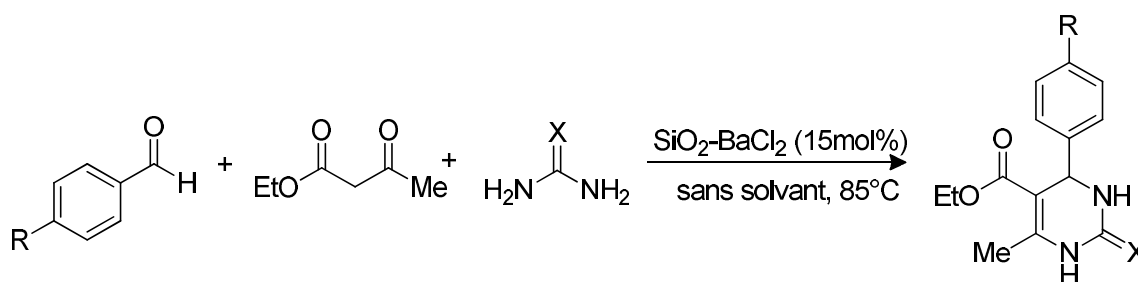


**Schéma II.20** : Réaction de Biginelli en présence de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTMS-Fe(OH)<sub>2</sub>

## II.2.8 Catalyseurs supportés

Les catalyseurs modernes sont généralement constitués de composants actifs et d'un support de catalyseur. L'activité du catalyseur dépend essentiellement de l'interaction de ces deux composants. En effet, l'utilisation des supports permet une bonne dispersion de la phase active sur ces derniers et aussi une possibilité de récupération et réutilisation. En outre, la purification n'est plus effectuée par recristallisation mais par filtration, procédé beaucoup plus rapide. Les supports les plus employés sont Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nanotube de carbone, SiO<sub>2</sub>, SBA15, polymères, TiO<sub>2</sub>.

L'utilisation de SiO<sub>2</sub>-BaCl<sub>2</sub> en tant que catalyseur pour la synthèse des dihydropyrimidinones s'est révélée très intéressante. Ainsi, de bons rendements ont été obtenus (93%) en des temps de réaction très court et des conditions sans solvant<sup>69</sup> (schéma II.21).



**Schéma II.21** : Réaction de Biginelli en présence de SiO<sub>2</sub>-BaCl<sub>2</sub>

En 2019, Mahato et Krithiga<sup>70</sup> utilisent des nanocomposites de ZnO supportés sur ALSBA-15 pour la réaction de Biginelli, 95% de rendement en DHPM a été obtenu (schéma II.22).

<sup>69</sup> F. Hatamjafari. *Journal of Applied Chemical Research*. **2015**, 9, 95.

<sup>70</sup> B.N. Mahato, T. Krithiga. *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*. **2019**,14, 634.

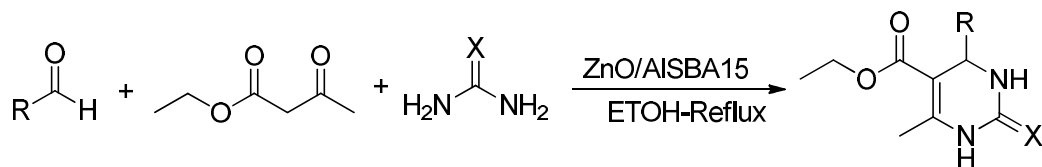


Schéma II.22 : Réaction de Biginelli en présence de ZnO/AlSBA-15

La liste des catalyseurs utilisés dans la réaction de Biginelli est encore longue, d'autres familles comme les bases de Bronsted<sup>71</sup>, base de Lewis...<sup>72</sup> ont aussi démontré leur efficacité. Ainsi et dans la continuité de cette étude bibliographique et toujours dans notre optique environnementale, un intérêt particulier est accordé aux catalyseurs de type plyoxometallates (POMs).

<sup>71</sup> S.S. Bahekar, D.B. Shinde. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1733.

<sup>72</sup> A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati. B. Carboni. *Tetrahedron Letters.* **2008**, 49, 6119.

---

## ***Chapitre III :***

***Des POMs, des MOFs et des  
polymères pour la réaction de  
Biginelli***

---

Dans le présent chapitre, après description de trois grandes familles de matériaux catalytiques à savoir : les polyoxometallates (POMs), les MetalOrganicFrameworks (MOFs) ainsi que les composés polymériques, seront présentés quelques travaux relatifs à leur application dans la synthèse de la DHPM.

## I. Polyoxometallates (POMs)

Les polyoxométallates (POMs) ont attiré une attention remarquable auprès des scientifiques, en particulier dans le cadre du développement de nouveaux processus chimiques à caractère environnemental. Ces matériaux sont connus pour leurs nombreuses propriétés physico-chimiques ainsi que leurs diverses structures qui leurs procurent un vaste domaine d'application essentiellement dans la catalyse.

### I.1 Bref historique sur les polyoxométallates

Historiquement, les premières études sur les polyoxometallates (POMs) ont débuté en 1826 par J. Berzelius, qui a synthétisé le premier POM de formule  $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ .<sup>73</sup> Il s'agissait d'un précipité jaune obtenu par l'addition de molybdate d'ammonium à de l'acide phosphorique.

L. Pauling,<sup>74</sup> propose, en 1929, la première structure théorique en 3D d'un hétéropolyacide, sous forme d'un atome central en coordinence tétraédrique et des atomes addenda en coordinence octaédrique.

En 1934, J.F. Keggin<sup>75</sup> confirma l'hypothèse de Pauling en résolvant la structure cristalline de l'acide  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  par diffraction des rayons X (DRX).

### I.2 Définition et formation des polyoxométallates

Par définition un POM ( $\text{A} [\text{M}_x\text{X}_y\text{O}_z]^{q-} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) est une association d'un hétéropolyanion (HPA) de formule  $[\text{M}_x\text{X}_y\text{O}_z]^{q-}$ , où M est un métal de transition ( $\text{Mo}^{\text{VI}}$ ,  $\text{W}^{\text{VI}}$  et  $\text{V}^{\text{V}}$ ) et X un hétéroatome ( $\text{P}^{\text{V}}$ ,  $\text{Si}^{\text{IV}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ), d'un contre-ion A ( $\text{A}=\text{H}_3\text{O}^+$ , alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition, groupements organiques ou autres) et d'un certains nombres de molécules d'eau d'hydratation ( $n\text{H}_2\text{O}$ ).

---

<sup>73</sup> J. Berzelius. *Pogg.* **1826**, 369, 371.

<sup>74</sup> O. Benlounes. Thèse de Doctorat de l'Université Mouloud Mammeri. TiziOuzou, **2010**.

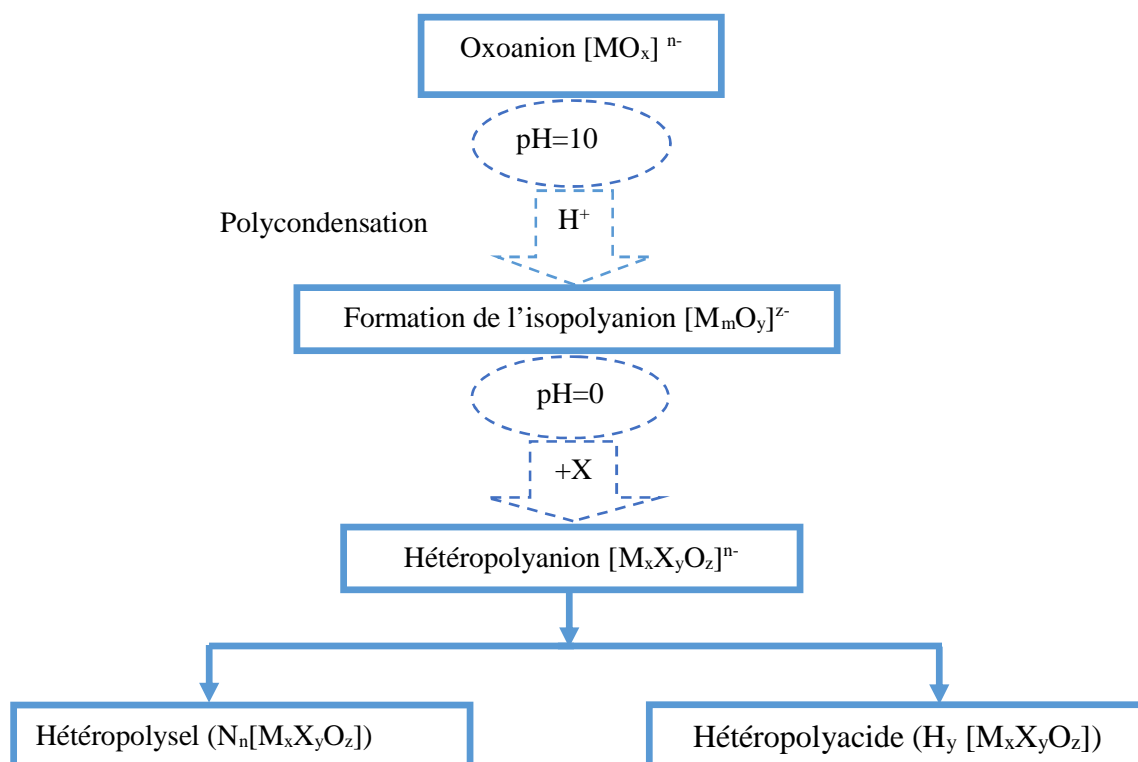
<sup>75</sup> J.F. keggling. *Nature.* **1933**, 131, 908.

Il convient de souligner que l'extrême diversité des POMs est, en partie, liée au fait que presque tous les éléments de la classification périodique peuvent y être incorporés. On obtient

des isopolyanions (IPAs), de formule  $[M_mO_y]^{z-}$ , par condensation entre des atomes de même nature. La condensation autour d'un atome X de nature différente conduit à la formation d'HPA de formule  $[M_xX_yO_z]^{n-}$ . Ce dernier peut être isolé sous deux formes :

- Soit sous forme acide si le contre-ion est un proton ( $H^+$ ), dans ce cas le POM est appelé hétéropolyacide.
- Ou bien sous forme d'un sel si le contre-ion est un cation métallique ou organique, le POM est donc appelé hétéropolysel.

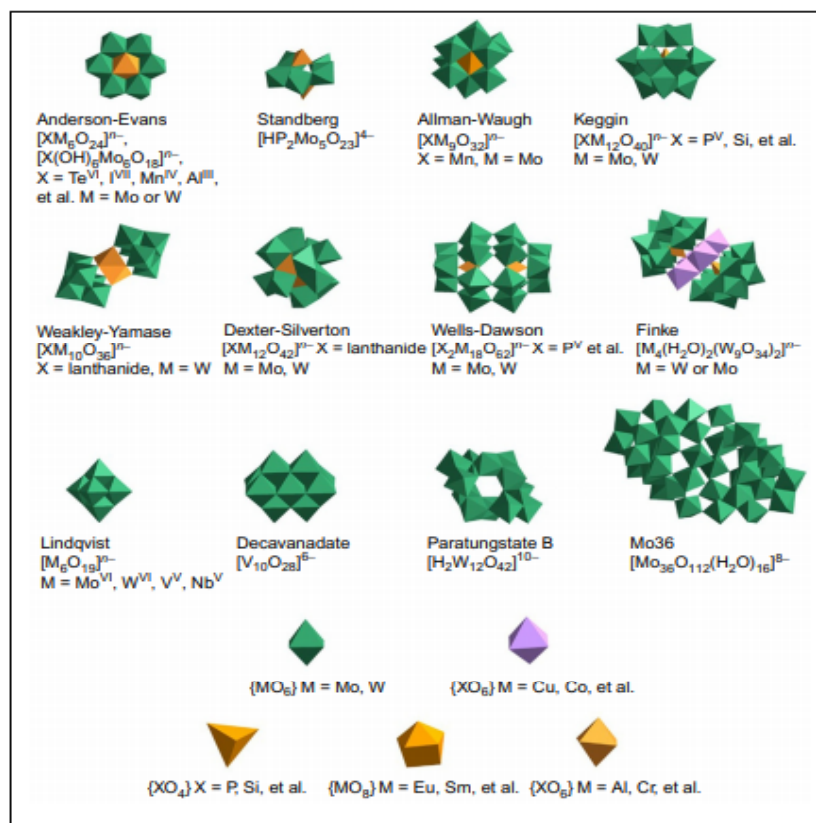
Le schéma III.1 résume la filiation simple, qui, à partir de la brique élémentaire  $[MO_x]^{n-}$ , conduit aux polyanions par polycondensation, à pH contrôlé.



**Schéma III.1** : Formation des POMs

La variation de certains paramètres tels que la température, la concentration, la nature des contre-ions et même la nature du solvant utilisé conduit à une diversité structurale de POMs. Ainsi, plusieurs structures ont été mises en évidence telles que la structure de Dawson

( $X_2M_{18}O_{62}$ ), d'Anderson ( $XM_6O_{24}$ ) et de Silverton ( $XM_{12}O_{42}$ ) .... etc (figure III.1).<sup>76</sup> La structure de Keggin dont la formule  $[X_nM_{12}O_{40}]^{(8-n)-}$  est la plus étudiée pour ses diverses propriétés qui seront discutées par la suite.



**Figure III.1** : Structures typiques des POMs

### I.3 Structure de l'anion de Keggin

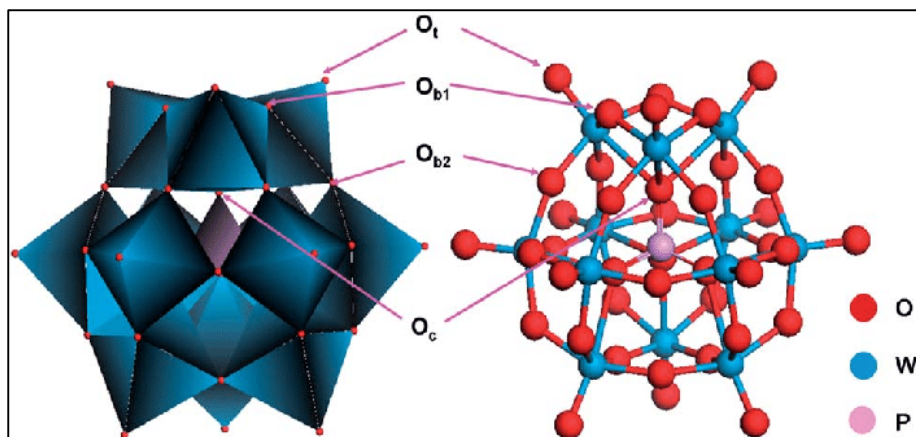
La structure de type Keggin correspond à la formule générale  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  avec un rapport  $M/X = 12/1$  où  $M \equiv Mo$  (VI) ou  $W$  (VI). Elle est constituée de 12 octaèdres  $MO_6$  arrangés autour d'un tétraèdre central  $XO_4$ . Les octaèdres  $MO_6$  sont associés par la mise en commun d'arrêtes pour former des groupements trimétalliques  $M_3O_{13}$ . Ces derniers sont reliés entre eux par les sommets et contiennent des liaisons de pont  $M-O-M$ .<sup>77, 78</sup>

Les 40 atomes d'oxygène ne sont pas équivalents, on en distingue 04 types différents (figure III.2).

<sup>76</sup> L. Wu. *Elsevier Int.* **2017**, 1, 33.

<sup>77</sup> (a) I.V. Kosevnikov, K. I. *Appl. Catal.* **1983**, 5, 135. (b) K. Bruckman, J.M. Tatibouet, M. Che, E. Serwicka, J. Haber, *J. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 947.

<sup>78</sup> C. Khair. Thèse de Doctorat de l'Université Mouloud Mammeri. TiziOuzou, **2018**.



**Figure III.2** : Structure de l'anion de Keggin  $\alpha\text{-XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$  avec les différents types d'atomes d'oxygène.

Dans le tableau III.1 sont classés les différents types d'atomes d'oxygène de la structure de Keggin.

**Tableau III.1** : Différents types d'atomes d'oxygène de la structure Keggin

Atomes d'oxygène	Nombre d'atomes	Position
$O_a$	04	Atomes communs au tétraèdre central $\text{XO}_4$ et au 4 groupements $\text{M}_3\text{O}_{13}$ ( $\text{X-O}_a\text{-M}$ ).
$O_b$	12	Atomes d'oxygène communs aux octaèdres de 2 groupements $\text{M}_3\text{O}_{13}$ différents ( $\text{M-O}_b\text{-M}$ ).
$O_c$	12	Atomes d'oxygènes communs aux octaèdres d'un même groupement $\text{M}_3\text{O}_{13}$ ( $\text{M-O}_c\text{-M}$ ).
$O_d$ ou $O_t$	12	Atomes d'oxygène (oxygènes terminaux) reliés à un seul atome métallique M ( $\text{M=O}_d$ ).

#### **I.4 Principales propriétés des POMs**

Les polyoxométallates suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés diverses et des applications multiples qui en découlent. Nous nous limitons ici à l'énumération de quelques propriétés qui sont les plus étudiées.

➤ **Acidité des HPA**

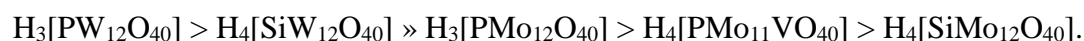
Les hétéropolyacides (HPAs) sont des supers acides de Bronsted. Leur force d'acidité est plus élevée que celle des acides minéraux habituels tels que HCl, HClO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> ...<sup>79</sup>, ceci revient à la forte dispersion des charges négatives sur la surface de l'hétéropolyanionet au niveau des liaisons M=O<sub>d</sub>.<sup>80</sup> Contrairement aux acides conventionnels, tous les protons de l'HPA sont équivalents et très mobiles. En plus de l'acidité de Bronsted, les POMs possèdent également une acidité de Lewis liée aux métaux de transition et à l'hétéroatome qui le contient. Ainsi, en termes d'acidité, les métaux de transitions suivent l'ordre décroissant suivant :<sup>81</sup>



Quant aux hétéroatomes, les phosphates sont plus acides que leurs homologues silicates :



De façon générale, la force des sites acides diminue lorsque le tungstène est remplacé par le molybdène ou le vanadium et quand le phosphore est remplacé par le silicium :<sup>82</sup>



➤ **Stabilité des HPAs**

La stabilité des POMs dépend du pH et de la concentration du milieu et principalement de la nature du solvant. Les POMs à petits cations (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cu<sup>2+</sup>...) sont très solubles dans les solvants polaires contrairement à ceux aux gros cations (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>...) qui donnent des sels peu solubles, voire insoluble dans l'eau.<sup>83</sup> Ils sont aussi très stables en solution à pH acide tandis qu'en solution aqueuse diluée, ils ont tendance à se décomposer. Il est à noter que leur stabilité est à l'origine de la stabilisation du carbocation, produit intermédiaire formé lors des réactions.<sup>84</sup>

---

<sup>79</sup> V. Kozhevnikov. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171.

<sup>80</sup> W. El Nadjar. Thèse de Doctorat de l'Université Mouloud Mammeri. TiziOuzou, **2013**.

<sup>81</sup> T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono. *Adv. Catal. Rel. Subj.* **1996**, 49, 113.

<sup>82</sup> I.V. Kozhevnikov, *RussChem. Rev.* **1987**, 56, 811.

<sup>83</sup> L. Zair. Thèse Doctorat. Lille 1, **2003**.

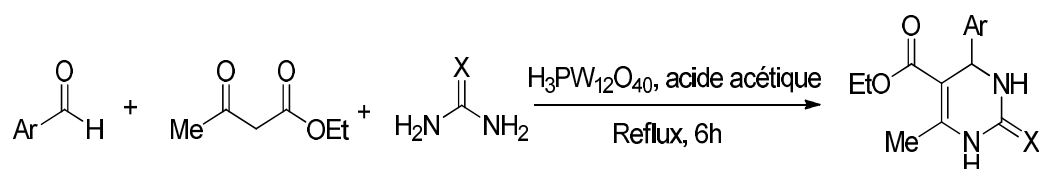
<sup>84</sup> B. Hasenknopf. Mémoire d'habilitation à diriger des recherches de l'université Pierre et Marie Curie. **2005**.

### I.5 Application des HPAs dans la réaction de Biginelli

L'utilisation des hétéropolyanion dans la réaction de Biginelli revient aux avantages intrinsèques que possèdent ces matériaux :

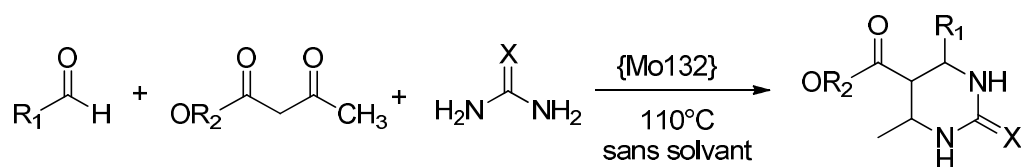
- Forte acidité (supers acides) ;
- Grande stabilité ;
- Non toxicité ;
- Recyclabilité.

Parmi le large panel des hétéropolyacides, les tungstiques sont les plus utilisés. Ainsi, l'acide 12- tungstophosphorique ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) a été employé avec succès par M.M. Heravi et Coll.<sup>85</sup> (40 à 70% de rendement en DHPMs) (schéma III.2).



**Schéma III.2** : Réaction de Biginelli en présence de  $H_3PW_{12}O_{40}$

En 2016, A. Nakhaei et coll.<sup>86</sup> ont abouti à un rendement de 93% en utilisant un nano isopolyoxomolybdate de type Keplerate noté  $\{Mo_{132}\}$  comme catalyseur dans la réaction de Biginelli (schéma III.3).



**Schéma III.3**: Réaction de Biginelli en présence de  $Mo_{132}$

En 2020, L.V Chopda et P.N Dave<sup>87</sup> ont utilisé l'acide 12- tungstophosphorique  $H_3[PW_{12}O_{40}]$  supporté sur la bentonite (TPA/bent). Des rendements importants ont été isolé : 95%, 91% et 91% dans l'éthanol, l'acétonitrile et sans solvant respectivement (schéma III.4).

<sup>85</sup> (a) M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram. *J. Mol. Catal. A: Chemical*.**2005**, 173, 242. (b) M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 373.

<sup>86</sup> A. Nakhaei, A. Davoodnia, S. Yadegarian. *Russ. J. Gen. Chem.***2016**,86, 2870.

<sup>87</sup> L.V. Chopda, P. N. Dave. *Arabian Journal of Chemistry*. **2020**, 13, 5911.

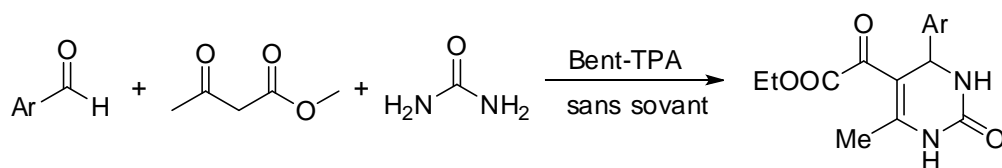


Schéma III.4 : Réaction de Biginelli en présence de  $H_3PW_{12}O_{40}$ /bentonite

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

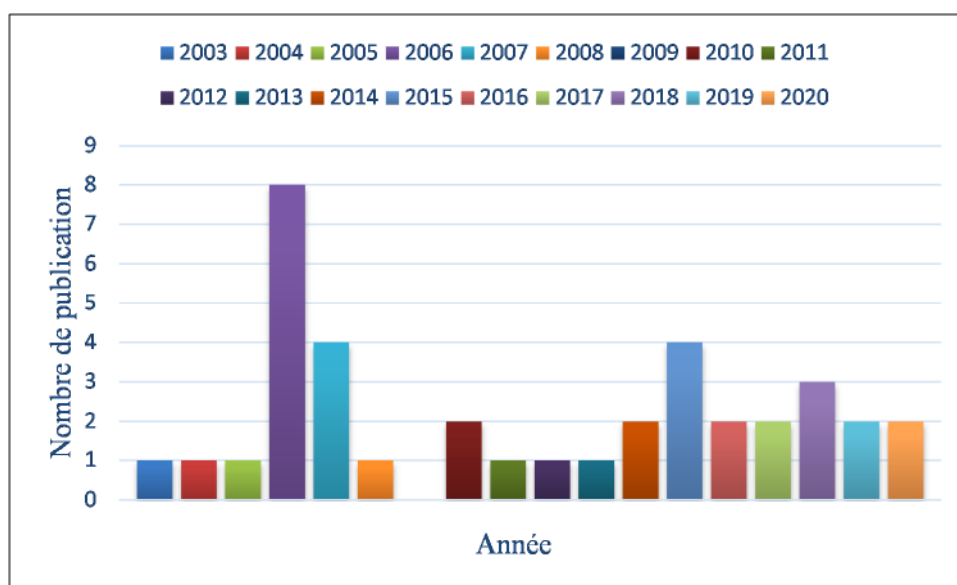


Figure III.3 : Evolution de l'utilisation des HPAs dans la réaction de Biginelli au cours des dernières années.

A l'issue de ce diagramme, on constate que le duo HPA/Biginelli ne cessent d'être exploiter et explorer au fil des ans.

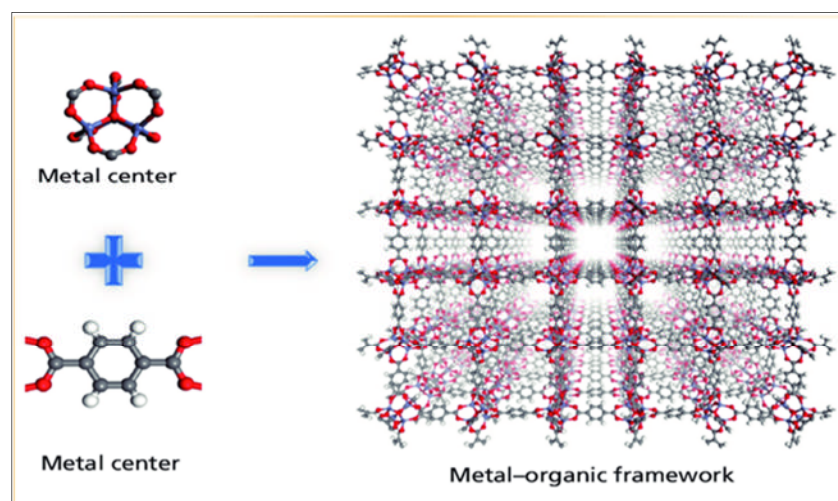
Malgré les atouts non dénombrables des polyoxométallates, il est important de souligner les difficultés rencontrées pour leur récupération et réutilisation (en présence d'eau et de solvants organiques<sup>88,89</sup>). Pour combler cette lacune, plusieurs solutions sont envisageables en particulier leur immobilisation sur des supports solides comme ceux décrits auparavant, ou bien, leur encapsulation dans des matériaux poreux appelés Metal Organique Frameworks (MOFs).

<sup>88</sup> I.V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171.

<sup>89</sup> H.N. Miras, J. Yan, D.L. Long, L. Cronin. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7403.

## II. Metal Organic Frameworks (MOFs)

Les MOFs (Metal Organic Frameworks) forment une famille de matériaux hybrides organique-inorganique poreux apparue dans les années 90, les travaux pionniers de ces matériaux ont été menés par Robson et coll.<sup>90,91</sup>. Toutefois, leur étude systématique comme une classe à part entière remonte aux années 2000.<sup>92</sup> En effet, ces matériaux hybrides sont constitués de deux centres métalliques liés entre eux par des ligands organiques, de manière à former des réseaux cristallins poreux (figure III.4). Contrairement aux matériaux poreux purement inorganiques comme les zéolithes, les MOFs peuvent être formés à partir d'une large gamme d'espèces métalliques.<sup>93</sup>



**Figure III.4** : Structure d'un MOF

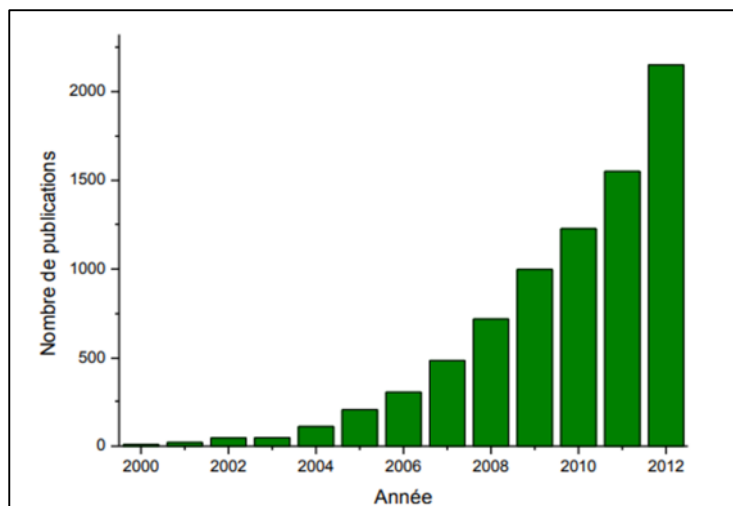
Ainsi, le nombre de publications portant sur la synthèse, la caractérisation et l'étude des matériaux hybrides organiques-inorganiques ou autrement dit les MOFs connaît une croissance exponentielle (figure III.5). On dénombre aujourd'hui plus de 2000 publications par an sur le domaine, témoignant du fort engouement de la communauté pour ces nouveaux matériaux.

<sup>90</sup> B.F. Abrahams, B.F. Hoskins, R. Robson. *Journal of the American Chemical Society*. **1991**, 113, 3606.

<sup>91</sup> R. Robson. *Dalton Trans.* **2008**, 38, 5113.

<sup>92</sup> F. Cavani, J.H. Teles. *Chem Sus Chem*. **2019**, 2, 508.

<sup>93</sup> A. Argoub. Thèse de Doctorat de l'Université d'Oran Ahmed-Ben-Bella. **2018**.



**Figure III.5** : Répartition du nombre de publications pour le mot clé « Metal-Organic-Frameworks » sur la période 2000-2012 (Scifinder © Juillet 2013)

De nombreuses disciplines allant de la chimie (chimie moléculaire, chimie des matériaux, catalyse, solides poreux, chimie théorique, nucléaires...), à de la physique ou encore de la biologie, ces solides trouvent des applications dans les domaines aussi variés que la catalyse<sup>94</sup>, le stockage de la capture de gaz<sup>95</sup>, la détection<sup>96</sup>, les matériaux multifonctions<sup>97</sup> ou encore la délivrance contrôlée de principe actifs<sup>98</sup>.

## II.1 Structure

En fonction de leur nature et de leur mode de synthèse, les MOFs présentent une grande variété structurale. Les clusters inorganiques sont formés par des cations de différents métaux de transition tel que  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ...etc. Ainsi, en fonction du degré d'oxydation du métal, le nombre de coordination peut varier de deux à sept, conduisant à la formation de complexes métalliques de géométries très différentes. Les molécules organiques utilisées comme ligands contribuent aussi dans la diversité structurale des MOFs.<sup>98</sup>

L'un des MOFs les plus stables est le MIL-101(Cr) (Matériaux de l'Institut Lavoisier n°101) composé d'amas de Cr(III) et d'acide téréphtalique, dotée d'une grande surface spécifique et stabilité chimique,<sup>99</sup> ainsi que des cages de taille 2,9 et 3,4 nm avec deux

<sup>94</sup> (a) D.Farrusseng,S.Aguado,C.Pinel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7502. (b) U. Ravon, M. E. Domine, C. Gaudillère, A. Desmartin-Chomela, D. Farrusseng. *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 937.

<sup>95</sup> (a) P.D.C. Dietzel, V. Besikiotis,R. Blom. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 7362. (b) M.P. Suh, H.J. Park, T.K. Prasad, D-W. Lim *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 782.

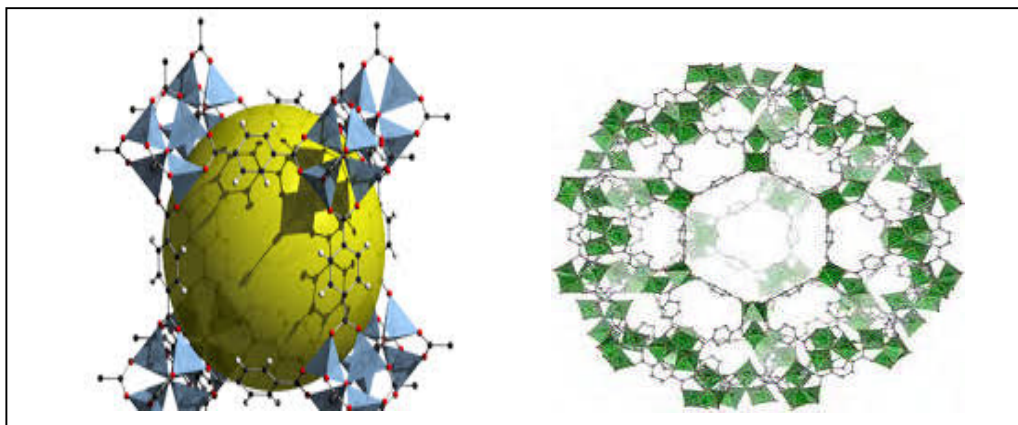
<sup>96</sup> (a) M.M. Wanderley, C. Wang, C.D Wu, W. Lin. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9050. (b) B. Chen, S. Xiang, G. Qian. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1115.

<sup>97</sup> D. Maspoch, D. Ruiz-Molina, J. Veciana. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 770.

<sup>98</sup> P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P.K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Férey, R.E. Morris, C. Serre. *Chem. Rev.* **2012**, *2*, 1232.

<sup>99</sup> Z.Y. Gu, X.P. Yan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1477.

fenêtres de 1,2 et 1,6 nm respectivement<sup>100, 101</sup> (figure III.6). Toutes ces propriétés font de lui un hôte attractif pour l'encapsulation d'autres matériaux.



**Figure III.6** : Structure du MIL-101 (Cr)

## II.2 Propriétés et catalyse

Les MOFs se présentent comme d'excellents candidats pour la catalyse homogène. D'une part, leur insolubilité permet une simple récupération et régénération du catalyseur, d'autre part, la porosité du matériau fait augmenter significativement le nombre de sites actifs accessibles.<sup>102</sup> Dans la grande famille des MOFs, très peu sont actifs en catalyse dits « simples » à l'exception de certaines familles comme les MIL-101,<sup>103</sup> HKUST-1,<sup>104</sup> quelques IRMOFs<sup>105</sup> ou encore le ZIF67<sup>106</sup>. En plus de ces activités intrinsèques, les MOFs sont souvent utilisés comme support de molécules actives ou encore pour l'incorporation de ces dernières à l'intérieur de leurs cavités afin de simplifier leur récupération à l'exemple des POMs.

## II.3 Application des MOFs dans la réaction de Biginelli

Pour des fins de récupération et de réutilisation des catalyseurs, les MOFs se présentent comme des candidats potentiels en particulier pour la réaction de Biginelli.

<sup>100</sup> G. Ferey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surble, I. Margiolaki. *Science*. **2005**, 309, 2040.

<sup>101</sup> Y.K. Hwang, D.Y. Hong, J.S. Chang, S.H. Jhung, Y.K. Seo, J. Kim, A. Vimont, M. Daturi, C. Serre, G. Ferey. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4144.

<sup>102</sup> M.W. Salomon. Thèse de Doctorat de l'Université Paris-Saclay. **2016**.

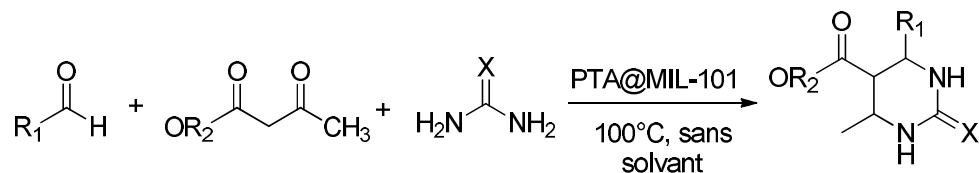
<sup>103</sup> N.V. Maksimchuk, K.A. Kovalenko, V.P. Fedin, O.A. Kholdeeva. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6812.

<sup>104</sup> (a) K. Schlichte, T. Kratzke, S. Kaskel. *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, 73, 81. (b) S. De Rosa, G. Giordano, T. Granato, A. Katovic, A. Siciliano, F. Tripicchio. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 8306. (c) L. Alaerts, E. Séguin, H. Poelman, F. Thibault-Starzyk, P.A. Jacobs, D.E. De Vos. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 12, 7353.

<sup>105</sup> U. Ravon, M.E. Domine, C. Gaudillère, A. Desmartin-Chomel, D. Farrusseng. *New J. Chem.* **2008**, 32, 937.

<sup>106</sup> (a) B. Mousavi, S. Chaemchuen, B. Moosavi, Z. Luo, N. Gholampour, F. Verpoort. *New J. Chem.* **2016**, 40, 5170. Advance. (b) Q. Xu, H. Li, F. Yue, L. Chi. *J. Wang. New J. Chem.* **2016**, 40, 3032.

Ainsi, M. Saikia et coll.<sup>107</sup> ont testé les matériaux MIL-101 à base de MOF de terephthalate de chrome (III) dans lequel est encapsulé l'acide phosphotungstique de type Keggin où 90% en DHPM sont ainsi obtenus (schéma III.5).



**Schéma III.5** : Réaction de Biginelli en présence de PTA@MIL-101

Dans le tableau suivant (tableau III.2) sont résumées quelques applications de MOFs dans la réaction de Biginelli ainsi que les conditions d'utilisation : Temps/ Température/ avec ou sans solvant (AS) /(SS).

**Tableau III.2** : Exemples de MOFs appliqués dans la réaction de Biginelli

Catalyseurs	Temps/ Température/ AS ou SS	Rendements	Reference
Cu <sub>x</sub> -Cr <sub>100-x</sub> -MOF	30min / 100°C / SS	90%	108
Zn(II)/Cd(II)Based MOF	10min/ 90°C/ SS	98%	109
Cu(INA) <sub>2</sub> -MOF	2h / 80°C / SS	99%	110
Ni(II)-MOF	30min / 80°C / SS	96%	111
Zn-MOF	2h / 60°C / SS	93%	112
Cu(II)-MOF	4h / 50°C / SS	83%	113
Cu(II)-MOF	4h / 50°C / SS	91%	114
IRMOF-3	5h / 60°C / SS	93%	115
Zn-MOF	2h / 80°C / SS	94%	116
Cd-MOF	2h / 80°C / SS	93%	116

<sup>107</sup> M. Saikia, D. Bhuyan, L. Saikia. *Applied CatalysisA: General*. **2015**, 505, 501.

<sup>108</sup> S.M. El-Dafrawy, R.S. Salama, S.A. El-Hakam, S.E. Samra. *J MATER RES TECHNO*. **2020**, 9, 1998.

<sup>109</sup> U. Patel, B. Parmar, P. Patel, A. Dadhania, E. Suresh, Mater. Chem. Front., **2020**, DOI: 10.1039/D0QM00611D.

<sup>110</sup> J.C.M. Willig, G. Granetto, D. Reginato, F.R. Dutra, E.F. Poruczinski, I.M. de Oliveira, H.A. Stefani, S.D. de Campos, E.A. de Campos, F. Manarin, G.V. Botteselle. *RSC Adv*. **2020**, 10, 3407.

<sup>111</sup> S. Zhao, Z. Chen, N. Wei, L. Liu, Z. Han. *Inorg. Chem*. **2019**, 58, 7657.

<sup>112</sup> A. Verma, D. De, K. Tomar, P.K. Bharadwaj. *American Chemical Society*. **2017**, 56, 9765.

<sup>113</sup> A.K. Gupta, D. De, K. Tomar, P.K. Bharadwaj. *RSC.li/dalton*. **2017**, 1, 28.

<sup>114</sup> T. K. Pal, D. De, S. Senthilkumar, S. Neogi, P. K. Bharadwaj. *American Chemical Society*. **2016**, 55, 7835.

<sup>115</sup> S. Rostamnia, A. Morsali. *RSC Adv*. **2014**, 4, 10514.

<sup>116</sup> P. Li, S. Regati, R. J. Butcher, H.D. Arman, Z. Chen, S. Xiang, B. Chen, C. Zhao. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 6220.

### **III. Composés polymériques**

Dans le monde moderne dans lequel nous vivons, l'utilisation des polymères est quotidienne (le bois, le caoutchouc, le coton, la laine, le cuir et la soie) mais aussi indispensable (les protéines, les enzymes, les amidons et la cellulose). Leur production et utilisation est en continuelle ascension. Leur omniprésence est due aux différents avantages qu'ils présentent notamment : leurs faibles coûts de production, leurs propriétés très spécifiques, leur faible densité ainsi que leur possibilité de recyclage, qui font d'eux des matériaux de concurrence.

Ils sont intensivement appliqués dans la médecine, biotechnologie.<sup>117</sup> Ces applications incluent les dispositifs chirurgicaux, les implants et les matériaux de supports (organes artificiels, prothèses et sutures),<sup>118</sup> systèmes de libération de médicaments avec différentes voies d'administration et de conception, porteurs des enzymes immobilisées et des cellules, biodétecteurs, dispositifs oculaires et matériaux pour les applications orthopédiques.<sup>118</sup>

On retrouve également les composés polymériques dans les excipients, sérum physiologique, agent anti-moussant dans les médicaments, ils sont présents aussi dans l'industrie alimentaire, textile, l'industrie électronique (imagerie infrarouge conducteur électrique, fibre optique...), dans le domaine de l'environnement (traitement des eaux par exemple...) et encore de nombreuses autres applications dont la catalyse.

#### **III.1 Structure**

Les polymères sont des macromolécules constituées par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules de taille beaucoup plus petite appelées monomères<sup>119</sup> et les réactions par lesquelles elles se combinent sont appelées polymérisations (figure III.7). Ils présentent des architectures extrêmement variables. Ils peuvent être linéaires, ramifiés ou réticulés. Le plus souvent, ils sont amorphes, parfois ils peuvent être, au moins partiellement, cristallisés.<sup>120</sup>

Dans le cas simple du polyéthylène ( $C_2H_4$ )<sub>n</sub>, la molécule  $C_2H_4$  (monomère) où les atomes de carbone, tétravalents, forment une double liaison entre eux et deux simples liaisons avec des atomes d'hydrogène. Si, à grande échelle (103 à 106 fois), cette double liaison s'ouvre, il y a polymérisation et formation d'une macromolécule. Les liaisons C–C et C–H

---

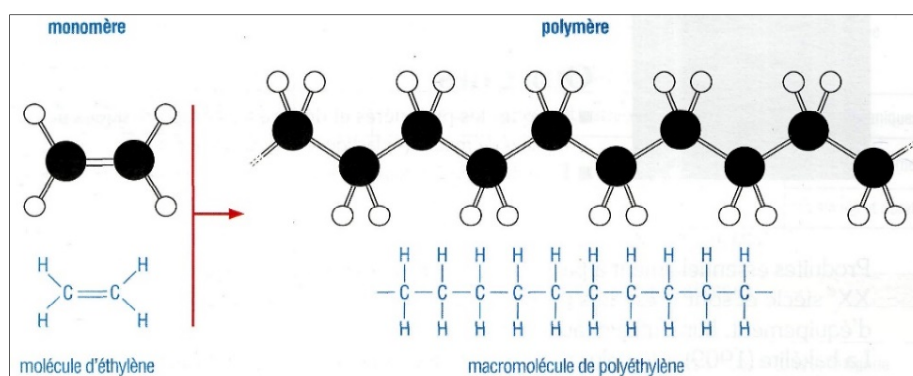
<sup>117</sup> R.E. Ibach, R.M. Rowell. *Holzforshung*. **2001**, 55, 358.

<sup>118</sup> D. Ghemati. Mémoire de Magister de l'Université M'hamedBougara. Boumerdés, **2006**.

<sup>119</sup> M. Fontanille, Y. Gnanou. *Chimie et Physico-Chimie des Polymères* 3eme édition. *1*, 559.

<sup>120</sup> P. Weiss. *La chimie des polymères*. Société Francophone des Biomatériaux Dentaires.

sont covalentes donc fortes et directionnelles. Les liaisons entre chaînes voisines sont quant à elles de type Van der Waals.



**Figure III.7** : Exemple de la structure d'un polymère

Les polymères peuvent se présenter sous deux différents types, les homopolymères et les copolymères<sup>121</sup>. Avec leurs différentes structures<sup>122</sup>, ils procurent un large domaine d'application dans différents domaines notamment ceux déjà cités précédemment.

### III.2 Propriétés et catalyse

La synthèse des polymères s'effectue à partir d'unités appelées monomères. Ceux-ci sont formés principalement d'atomes de carbone et de groupements fonctionnels variés, ce qui leur confère différentes propriétés physico-chimiques. Les propriétés catalytiques des polymères dépendent du type de monomère, de sa composition et de son origine.

Par ailleurs, bien que la synthèse en phase solide sur des polymères insolubles semble résoudre le problème de la séparation et de la purification,<sup>123</sup> la difficulté de caractérisation des produits intermédiaires encore attachés au polymère par des méthodologies conventionnelles ainsi que la faible réactivité de l'intermédiaire solvant-matériau<sup>124</sup> ont incité plusieurs groupes de recherche à trouver des alternatives à ces obstacles et ce en utilisant des polymères solubles.

<sup>121</sup> N. Kal. Mémoire de Master de l'Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. **2014**, 6, 60.

<sup>122</sup> P. Weiss. *Société Francophone de Biomatériaux Dentaires*, **2009**, 9, 19.

<sup>123</sup> (a) P. Wipf, A. Cunningham. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7819. (b) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D.P. Curran. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2917. (c) C.O. Kappe. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 49.

<sup>124</sup> A. Dondoni, A. Massi. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 7975.

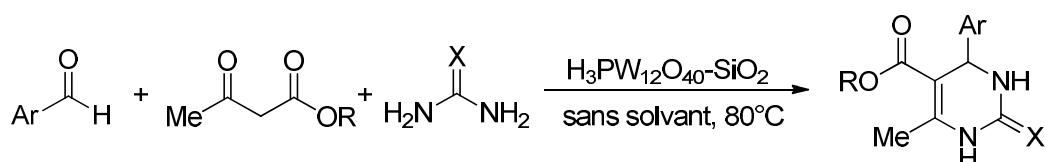
La synthèse organique sur des polymères solubles devient de plus en plus un domaine attirant.<sup>125</sup> Elle a la capacité d'unir les avantages de la chimie en solution homogène (absence de phénomènes de diffusion, réactivité élevée et facilité d'analyse) avec ceux de la chimie en phase solide (utilisation d'excès de réactifs et facilité d'isolement et purification des produits).

Afin de pallier aux problèmes cités précédemment sur l'attachement des intermédiaires réactionnels aux polymères ou encore celui de la solubilité, une solution intermédiaire a fait l'objet d'un intérêt particulier. En effet, ces dernières années, il y a eu une croissance rapide dans le développement de nouveaux composés supportés par des polymères.<sup>126</sup> Ainsi, les matériaux sont recyclés à plusieurs reprises sans perte d'efficacité.

### III.3 Application des polymères dans la réaction de Biginelli

L'utilisation de la réaction multicomposant de Biginelli en jonction avec des polymères implique des processus de travail assez simples mais aussi des produits DHPMs de pureté élevée. De ce fait, des études ont été réalisées en se basant sur l'emploi de polymères seuls comme catalyseurs sur la réaction de Biginelli, ou encore l'utilisation des polyoxométallates insérés aux polymères comme catalyseur.<sup>127</sup>

En 2006, un rendement de 93% en DHPM été obtenu par Amini et coll.<sup>128</sup> utilisant l'acide tungstophosphorique supporté sur le gel de silice ( $H_3PW_{12}O_{40}-SiO_2$ ) comme catalyseur, la réaction a eu lieu sans solvant, à 80°C (schéma III.6).



**Schéma III.6** : Réaction de Biginelli en présence de  $H_3PW_{12}O_{40}-SiO_2$

La présence de l'acide polystyrène sulfonique (APSS) dans la condensation de Biginelli à 80°C sous irradiation micro-ondes donne des bons rendements en DHPM (86-92%) et en 20 minutes de réaction<sup>129</sup> (schéma III.7).

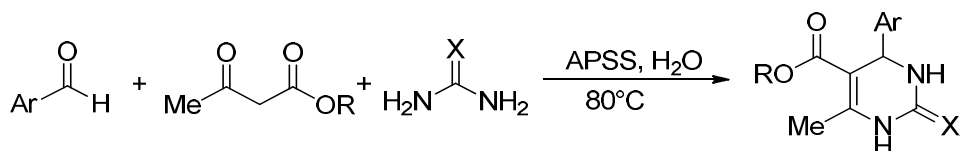
<sup>125</sup> (a) D.J. Gravert, K.D. Janda. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489. (b) P. Wentworth, K.D. Janda. *Chem. Commun.* **1999**, 1917. (c) P.H. Toy, K. D. Janda. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 546.

<sup>126</sup> (a) B. Clapham, T.S. Reger, K.D. Janda. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 4637. (b) J. Eames, M. Watkinson. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2001, 1213.

<sup>127</sup> R. Patil, J. Chavan, D.S. Dalal, V.S. Shinde, A. Beldar. *ACS Comb. Sci.* **2019**, 21, 105.

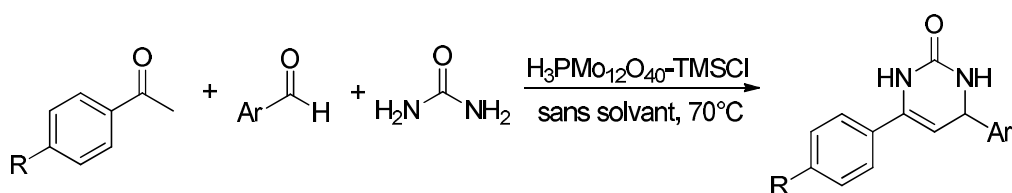
<sup>128</sup> M.M. Amini, A. Shaabani, A. Bazgir. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 843.

<sup>129</sup> V. Polshettiwar, R.S. Varma. *TetrahedronLett.* **2007**, 48, 7343.



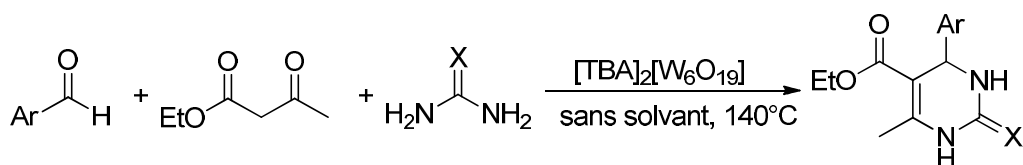
**Schéma III.7** : Réaction de Biginelli en présence de l'acide polystyrène sulfonique

En 2010, Z. Pourghobadi et coll.<sup>130</sup> synthétisent la 4,6-diarylpurimidin-2(1H)-ones en milieu sans solvant employant l'acide molybdophosphorique sur le chlorure de triméthylsilyle ( $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot TMS-Cl$ ) à 70°C, pendant 15 min avec un rendement de 95% (schéma III.8).



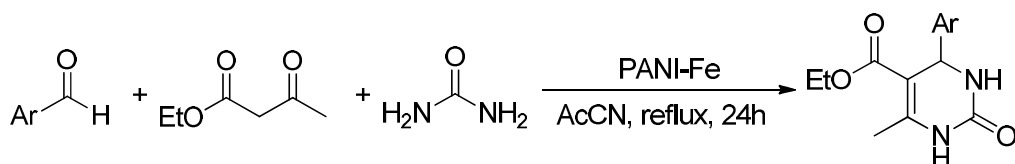
**Schéma III.8** : Réaction de Biginelli en présence de  $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot TMS-Cl$

En 2011, Mohammadzadeh-Dehsorkh et coll.<sup>131</sup> rapportent une synthèse de DHPM sans solvant, utilisant le tetrabutylammonium hexatungstate  $[TBA]_2[W_6O_{19}]$  comme catalyseur, pendant 25min avec 93% de rendement (schéma III.9).



**Schéma III.9** : Réaction de Biginelli en présence de  $[TBA]_2[W_6O_{19}]$

H. A. Patel et coll.<sup>132</sup> ont étudié, en 2017, l'application du catalyseur chlorure de fer supporté sur la résine de type polyaniline (PANI-Fe) dans la synthèse de la DHPM. Un rendement de 83% a été obtenu en utilisant l'acétonitrile comme solvant de la réaction (schéma III.10).



**Schéma III.10** : Réaction de Biginelli en présence de PANI-Fe

<sup>130</sup> Z. Pourghobadi, F. Derikvand. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 269.

<sup>131</sup> N. Mohammadzadeh-Dehsorkh, A. Davoodnia, N. TavakoliHoseini, M. Moghaddas. *Met.-Org., Nano-Met. Chem.* **2011**, 41, 1135.

<sup>132</sup> H.A. Patel, A.M. Sawant<sup>1</sup>, V.J. Rao, A.L. Patel, A.V. Bedekar. *CatalysisLetters.* **2017**, 147, 2306.

### **Chapitre III : Des POMs, des MOFs et des Polymères pour la réaction de Biginelli**

---

Depuis de nombreuses années, une grande variété de composés polymériques ont été utilisés comme catalyseurs dans la réaction de Biginelli, prouvant ainsi largement leur grande efficacité dans ce type de synthèse.

*Cette étude bibliographique qui reste non exhaustive, nous a permis en particulier de décrire différentes caractéristiques des POMs. En effet, seuls, supportés ou encapsulés, les POMs est une large gamme de catalyseurs qui a su, dans le temps, s'imposer comme catalyseurs simples, efficaces, sélectifs et environnementaux dans la synthèse de la DHPM. Aujourd'hui encore, des travaux ne cessent de voir le jour afin de compléter les études déjà existantes.*

---

## *Conclusion et Perspectives*

---

On pouvait penser, il y a des années en arrière, que la recherche dans le domaine de la chimie et dans la synthèse organique essentiellement était une science mature où rien de spectaculaire ne pouvait arriver pour réparer tous les dommages causés au fil du temps. Ensuite, la chimie verte est venue, cette lueur d'espoir qui traverse les esprits et promet une chimie vu autrement.

Au cœur de tous les débats, aujourd'hui encore, au sommet de la 75<sup>e</sup> session de l'assemblée générale de l'ONU (15 au 29 septembre 2020), qui se tient au moment même où se fait la rédaction de ce manuscrit, les plus grandes puissances mondiales ne cessent de mettre l'accent sur la nécessité de produire vert, notamment, l'insistance de la chine sur le fait de penser plus au développement durable et d'être à l'écoute de nature.

La réaction multicomposants (RMC) constitue un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente, Cela nous a incité à mener une étude sur une de ces réactions importantes, la réaction de Biginelli.

Dans ce contexte, l'intérêt de notre étude à caractère bibliographique s'est porté sur l'apport de la catalyse dans l'expansion de la réaction multicomposants de Biginelli. De ce fait, plusieurs catalyseurs de différentes natures ont été rapportés par la littérature allant des plus polluants aux plus propres, des plus couteux aux plus abordables... démontrant ainsi leur efficacité dans cette réaction.

Dans le deuxième chapitre, nous avons cités les catalyseurs les plus actifs dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) via la réaction de Biginelli, cependant, la plupart de ces catalyseurs ne remplissent pas les conditions listées par la chimie verte, qui est d'aligner entre efficacité et recyclabilité.

Dans le but de conserver le catalyseur, le troisième chapitre du travail compte une étude bibliographique concernant les matériaux innovants de type polyoxometallates (POMs) ainsi que les différents supports pouvant être employés pour empêcher, justement, la perte du catalyseur dans le milieu réactionnel permettant ainsi sa régénération sans perte de performance.

Dans un premier temps les Metal Organique Frameworks (MOFs) ont été décrit, qui d'après la littérature sont de très bons candidats pour la catalyse hétérogène. En effet, leur activité catalytique a été évaluée dans la réaction de synthèse de la DHPM via le processus de

Biginelli, dans des conditions douces, respectueuses de l'environnement où d'excellents rendements ont été obtenus.

En second temps, une étude bibliographique concernant l'utilisation des polymères dans la réaction de Biginelli a été rapporté. Plusieurs exemples démontrant leur efficacité dans cette synthèse ont été cités. En effet, grâce aux couplages des bienfaits de la catalyse homogène et hétérogène, ils permettent l'obtention de rendement concurrent.

D'après cette large recherche bibliographique, il est important de noter que les parallèles entre les adjectifs de « la chimie pour le développement durable » et « la catalyse » sont très frappants. Certains principes pour décrire la chimie verte sont d'ailleurs remarquablement identiques pour décrire la catalyse. De ce fait, nous concluons sur l'importance de la catalyse tant du point de vue économique qu'environnemental. La place qu'elle occupe, aujourd'hui, en synthèse organique reste indétronable. En outre, l'influence des supports dans les systèmes catalytiques semblent être une voie prometteuse pour une production propre et efficace des DHPMs.

Afin de compléter et d'améliorer le panel de prospections déjà existantes dans le cadre de la réaction multicomposants de Biginelli, la quête de nouveaux matériaux répondants aux exigences d'une chimie éco-compatible fait encore partie des nombreux objectifs de la recherche.

Dans ce contexte, il serait intéressant d'investir d'avantage dans la chimie des POMs. Deux possibilités supplémentaires ont été envisagées, dans le cadre de ce projet, à savoir leur encapsulation dans des charpentes de nature Metal Organic Frameworks (MOF) ou leur insertion dans une matrice polymérique. Ceci permettrait non seulement de maintenir leur efficacité dans la réaction de Biginelli mais aussi d'assurer la possibilité de leur récupération et réutilisation, se rapprochant ainsi une fois de plus des prérogatives d'une chimie pour le développement durable.

➤ **HPAs/ MOFs**

Cette étude porterait sur l'utilisation de solides mésoporeux hybrides (MOF) MIL-101(Cr) et MIL-100(Fe) comme capsules innovantes pour l'acide  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}, 13\text{H}_2\text{O}$ , utilisé en tant que catalyseur très actif dans la réaction de Biginelli. Ainsi, l'intérêt de notre choix pour ce type de capsule repose sur leur porosité et leur grande surface spécifique qui permet l'insertion de molécules de différente taille à l'intérieur de leurs cavités. En plus, leur insolubilité rend la récupération et la régénération du catalyseur facile, de plus, la porosité du matériau fait augmenter significativement le nombre de sites actifs accessibles. En effet, ces propriétés confèrent aux MOFs la capacité de régner la liste des matériaux utilisés dans la catalyse hétérogène. En outre, il est important de noter que l'efficacité de ce type de matériaux a été testée, préalablement, dans une réaction d'oxydation des alcanes<sup>133</sup>.

➤ **HPAs/POLYMERES**

Comme les polymères sont de nature époncée d'une part et facilement isolable du mélange réactionnel d'autre part, ils feraient certainement de bons hôtes pour les POMs. Raison pour laquelle nous nous sommes fixés comme objectif d'incorporer l'acide  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}, 13\text{H}_2\text{O}$  (HPW) dans un polymère de type polyacrylamide (PAAm) et d'examiner son efficacité catalytique dans la réaction de synthèse des dérivés DHPMs via le protocole de condensation de Biginelli.

---

<sup>133</sup> Romain Canioni. Thèse de doctorat de l'université de Versailles Saint-Quentin-En-Yvelines. 2010.

Il est à signaler que ce système catalytique (HPW/PAAm) a déjà montré son efficacité dans une réaction de catalyse acide. Il s'agit d'une estérification par méthanolyse de l'acide oléique en oléate de méthyle dont les résultats ont été fortement probants.<sup>134</sup> De plus, la récupération de ce catalyseur HPW/PAAm s'est faite juste par simple filtration, sans faire appel à d'éventuelles techniques de purification comme la recristallisation qui nécessiteraient l'utilisation de solvant ou autres auxiliaires de synthèse. Ce qui justifie une fois de plus notre choix pour ce système dans la synthèse de la DHPM. Conditions de plus en plus proche de celles d'une synthèse idéale.

---

<sup>134</sup> Mémoire de Master encadré par Y. Idrissou de l'Université des Sciences et Techniques Houari Boumediene. 2019.