

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie**

**N° d'ordre
Série**

**THESE
Présentée pour obtenir le diplôme de doctorat cycle court 'LMD'
en chimie pharmaceutique**

**OPTION :
Chimie organique**

Thème

**Etude de la catalyse vis à vis de la
réaction de Mannich et élaboration de
nouvelles structures via la réaction de
Maillard–Hantzsch**

Par :

M^{me} Amel Zetchi

Devant le Jury :

Président : S. RHOUATI Professeur, Université des Frères Mentouri Constantine.

Rapporteur : B. BOUMOUUD Professeur, Université des Frères Mentouri Constantine.

Examineurs : S. DIDAOUI Professeur, Université Des Sciences et de la Technologie
Houari Boumediene

N. AOUF Professeur, Université Badji Mokhtar-Annaba

T. BOUMOUUD Professeur, Université des Frères Mentouri Constantine.

Soutenue le : 10/05/2017

*À la mémoire de mes chers grands-parents **Mayma** et **Babani** 'el hadj Bachagha' qui m'ont
élevé et éduqué et m'ont appris à être ce que je suis aujourd'hui.*

*À la mémoire de mes grands-parents paternels **Med Ouali** et mamani **Beya***

*À la mémoire de mon cher oncle tonton **Saleh** qui était tellement proche de nos coeurs*

Paix à leurs âmes

*Chaque mot et chaque lettre de cette thèse expriment la reconnaissance, le respect, l'estime
pour mes très chers parents :*

À toi mon papa chéri, tu es mon exemple dans la vie : je t'aime tellement.

*À toi ma maman, tu t'es tellement battue pour nous, tu nous as tellement donné que même
les mots ne suffiront jamais ni pour te décrire, ni pour te remercier*

'Tu es la lumière de notre vie.'

À mon cher mari, ma moitié et mon rayon de soleil.

À toi mon cœur, mon espoir dans la vie Mehdi 'tu es une partie de moi'

À ma sœur Lynda et mes petits anges Lyna et Jasmine ainsi qu'à leur papa Samir.

*À ma deuxième maman qui était toujours là pour moi surtout lorsque j'étais malade et a
tellement pris soin de moi 'Hafouz' : merci Tata.*

*À mon adorable belle-mère qui m'a apporté son aide et m'a entouré de sa gentillesse et de
son amour.*

*À toi Sara ma deuxième sœur, ma meilleure amie, ma voisine, ma cousine, mon binôme de
TP, mon binôme de mémoire en licence et master 'refileta derby'*

'Gemali' tout simplement.

À toi bibicha ma meilleure amie depuis l'école primaire 'ma sœur'

A toute ma famille et ma belle-famille.

A tous ceux qui me sont chers.

AVANT – PROPOS

Ces travaux de recherche ont été réalisés au Laboratoire de synthèse de molécules à intérêt biologique au Département de Chimie à l'université des Frères Mentouri Constantine, dans le cadre d'une thèse de Doctorat 3^{ème} cycle Chimie pharmaceutique dirigée par le professeur **B.BOUMOU**D, ainsi qu' au laboratoire de chimie organique de l'Université de Camerino sous l'assistanat du Professeur **R. BALLINI** et le laboratoire de chimie organique de l'Université de Seville sous l'assistanat du Professeur **J.M.BOLANOS**.

Je tiens à les remercier de m'avoir accueilli dans leurs labos et de m'avoir considéré parmi leurs équipes et je tiens à remercier particulièrement mon encadreur, pour sa disponibilité ainsi que de m'avoir fait bénéficier de l'étendue de ses connaissances.

Je tiens à remercier :

Monsieur le professeur **A. Debache** notre responsable de laboratoire pour son encouragement, sa patience et sa compression ainsi que les moyens qui l'a mis à la disposition de toute l'équipe.

Monsieur **S. RHOUATI**, Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Madame **S. DIDAoui**, Professeur à l'Université Des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene et Monsieur **N. AOUF**, Professeur à l'Université Badji Mokhtar-Annaba et Madame **T. BOUMOU**D, Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Monsieur **R.BOULCINA** et Monsieur **A.BOURAoui** et Madame **W.GHANEM** avec qui j'ai fait mes premiers pas dans le Laboratoire. Merci pour votre aide et vos conseils précieux.

Je souhaite également remercier toutes les personnes avec qui j'ai travaillé dans ce laboratoire, et avec qui j'ai partagé tant de souvenirs **Imen.M, sabah et wissem, Imene.S, Saida, Souheila,**

et l'adorable Hasna, Radia, Ahmed, Louisa, Amina, Imen.A, la souriante Sara, chemssou et un remerciement particulier a Faiza et Adil.

Je souhaite également remercier l'équipe de camerino : Alessandro, Serena et Laurita ainsi que l'équipe de seville : Oscar, Sergio, Azucena, Mnieves, Alejandrou, Ana et Laura de Mexico et leur souhaiter une bonne continuation.

Je n'oublie pas également le personnel administratif et plus particulièrement Loubna, Malika, Fouzia, Sara et le personnel technique pour leur disponibilité et l'assistance qu'ils m'ont apportées.

Abréviations

Aq	Aqueux
Ar	Aryle
CAN	Nitrate d'Ammonium Cérique
CBSA	Carbone Based solid acid
CALB	Condida Antartica Lipase
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DDQ	2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone
DHP_s	Dihydropyridines
DHPM_s	Dihydropyrimidinones
DMSO	diméthylsulfoxyde
EMEA	Europe, the Middle East and Africa
EVs	Entérovirus
FDA	Food and Drug Administration
HT-29	Human colorectal adenocarcinoma
ICa⁺⁺	Inhibiteurs Calciques
IR	Ifrarouge
MA	Maladie d'Alzheimer
MCR	Réaction á composants multiples
MCF-7	Michigan Cancer Foundation – 7
Me	Méthyle
M.O	Micro-Ondes
MTBE	1,3-dicarbonyle/méthyle tert-butyl ether
NADH	Nicotinamideadénine dinucléotide

PhB(OH)₂	L'acide phénylboronique
PEG	Polyéthylène glycol
PEG-ILPs	Les phases liquides ioniques greffées par les polyéthylènes glycol
Ppm	Parties par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SbCl₃	Trichlorure d'antimoine
T.a	Température ambiante
TBAB	Tetrabutyl ammonium bromide
THF	Tétrahydrofurane
THPs	Tétrahydrobenzo[b]pyranes
TMSI	Iodotriméthylsilane
TMGT	1, 1, 3,3-N, N, N', N'-tétraméthylguanidinium trifluoroacetate
U.S	Ultrasonique
UICPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
VRC	Rhinovirus humain

Notes techniques

L'appareillage suivant a été utilisé :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):

- Appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 62.5 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université Constantine 1.

Appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université de camerino.

Appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (300 MHz pour le proton et 62.5 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université de seville.

- Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

- Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t: triplet ; q: quadruplet ; m: multiplet.

- Les notations utilisées en carbone 13 sont : C_q : carbone quaternaire ; C_{Ar} : carbone aromatique ; sing : signal ; éq: équivalent.

Infra-Rouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC. Les échantillons sont examinés, pour les solides, après Pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} . L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre Parenthèses.

Points de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil à capillaire : Fine Control Electrothermal capillary.

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques (épaisseur : 0.2 mm) en aluminium recouvertes de gel Merck 60 F₂₅₄ et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
----------------------------	---

Chapitre I: Partie bibliographique sur les composés carbonyliques

I. Les Composés carbonyliques comme précurseur dans les transformations en synthèse organique.....	3
I.1. Réactions à deux composants.....	3
I.1.1. Réactions d'addition.....	4
I.1.1.a. Réaction de Michael.....	4
I.1.1.b. Réaction de Baylis Hillman.....	4
I.1.1.c. Addition: Aza-Markovnikoff	5
I.1.1.d. Réaction de Grignard	6
I.1.2. Réactions de condensation.....	6
I.1.2.a. Condensation de Knoevenagel.....	6
I.1.2.b. Réaction d'aldolisation.....	7
I.1.3. Conclusion.....	9
I.2. Réactions à multi composants.....	9
I.2.1. Réaction de Biginelli.....	11
I.2.2. Réaction de Strecker.....	12
I.2.3. Condensation de Grieco.....	14
I.2.4. Réaction de Petasis.....	14
I.2.5. Réaction de Gewald.....	16
I.2.6. Réactions à composants multiples utilisant l'isocyanide.....	17
I.2.6.a. Réaction de Passerini.....	17
I.2.6.b. Réaction d'Ugi.....	19

I.2.7. Réactions de Mannich.....	20
Bibliographie.....	21

Chapitre II : Etude de la catalyse vis-à-vis de la réaction de Mannich

II.1.Introduction.....	24
II.2. La réaction de Mannich.....	24
II.3. L'importance de la réaction de Mannich et ses applications.....	26
II.3.1. Importances des bases de Mannich dans la recherche des molécules actives.....	32
II.4. Bases de Mannich comme intermédiaires.....	34
II.4.1. Synthèse des énones	34
II.4.2. β -aminoalcools.....	37
II.4.3. Autres synthons dérivés des β -nucléophile alcools (aminothioéthers)	38
II.5. Variantes de la réaction de Mannich.....	39
II.5.1. Variantes de préparation par des α -aminoalkylations.....	39
II.5.2. Variantes de préparation par des γ -aminoalkylations	43
II.5.3. Variantes utilisant des nucléophiles provenant de composés non carbonylés.....	45
II.5.3.a. Synthèse à partir d'alcynes terminaux.....	45
II.5.3.b. Synthèse à partir d'acides organoboroniques 'réaction de Petasis'	46

II.5.3.c. Synthèse à partir de groupements aromatiques riches en électrons :	
Réaction de Mannich aromatique.....	46
II.6. Diversification structurale des bases de Mannich.....	47
II.6.1. Bases découlant des C-Aminométhylation	47
II.6.2. Bases découlant des X-Aminométhylation	48
II.7. Mécanisme de la réaction.....	49
II.8. La catalyse	51
II.8.1 Réaction de Mannich catalysée par les acides de Lewis.....	52
II.8.2. Réaction de Mannich et la catalyse sur support.....	56
II.8.2.a. Réaction de Mannich catalysée par le trichlorure d'antimoine greffée sur gel de silice 'SiO ₂ -OSbCl ₂ '	58
II.8.2.b. Résultats et discussion	58
II.8.2.b.1. Détermination du pouvoir catalytique.....	58
II.8.2.b.2. Quantité catalytique	59
II.8.2.b.3. Choix du solvant et de la température	60
II.8.2.b.4. Généralisation des conditions vis-à-vis de la réaction de Mannich.....	61
II.8.2.c. Partie expérimentale.....	68
II.8.3. Réaction de Mannich et la catalyse acide	68
II.8.3.a. Réaction de Mannich catalysé par l'acide phenyl boronique 'PhB(OH) ₂ '	68
II.8.3.b. Résultats et discussion	69

II.8.3.b.1. Quantité catalytique.....	69
II.8.3.b.2. Choix du solvant	70
II.8.3.c. Partie expérimentale.....	71
II.8.4. Réaction de Mannich et la catalyse des polymères	72
II.8.4.a. Réaction de Mannich catalysée par le polyéthylène glycol ‘PEG600’ ...	72
II.8.4.b. Résultats et discussion	72
II.8.4.b.1. Quantité catalytique.....	73
II.8.4.b.2. Choix du solvant.....	73
II.8.4.c. Partie expérimentale.....	75
II.9. Conclusion.....	83
Bibliographie.....	84

Chapitre III : Elaboration de nouvelles structures via la réaction Maillard-Hantzsch

III.1. Introduction.....	90
III.2. La réaction de Hantzsch.....	91
III.2.1. Mécanisme de la réaction de Hantzsch	100
III.2.2. Conditions et réactifs utilisés dans la réaction de Hantzsch	104
III.2.2.a. Réactifs utilisés.....	104

III.2.2.b. Conditions opératoires utilisées.....	107
III.2.3. Etude et réalisation de la réaction de Hantzsch avec un dérivé furanique..	115
III.2.3.a. Préparation du dérivé furanique 5 HMF.....	115
III.2.3.b. Synthèse des 1,4 DHPs avec le 5HMF via réaction de Hantzsch	118
III.3. Réaction de Hantzsch dans une stratégie convergente.....	132
III.3.1. Réaction de Maillard.....	132
III.3.2 Réaction cacade	133
III.3.3. Réaction cascade Maillard-Hantzsch.....	134
III.3.3.a Synthèse des 1,4 DHPs via la réaction cascade Maillard-Hantzsch	134
III.4. Partie expérimentale	136
III.5. Conclusion	140
Bibliographie.....	141
Conclusion générale.....	147
Annexe.....	149

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La matière ; codifiée par une structure moléculaire, déterminée après sa synthèse ou son extraction du règne naturel, est mise à profit selon l'activité intrinsèque déterminée, pour en assurer généralement le bien-être de l'humanité ; c'est dans ce contexte que s'inscrit l'activité de recherche du chimiste, avec en plus, une préoccupation quant à l'économie et à l'environnement, afin de présenter son produit sous le label " éco-compatible".

Notre laboratoire s'inscrit sur ce registre en recherchant de nouvelles molécules et de nouvelles voies de synthèses, en usant des réactions monotopes qui ont l'avantage d'économiser le temps, la matière et l'énergie, ce qui permet de synthétiser facilement des molécules très complexes ; cette ébauche estampille de simplicité, draine de plus en plus de chercheurs afin de montrer plutôt son rôle protecteur de l'environnement comme le fait ressortir le panel bibliographique de ces réactions sur les quinze dernières années. Encouragés par les résultats enregistrés par notre laboratoire avec les réactions de *Biginelli* et de *Hantzsch*, nous avons adopté la même stratégie de recherche pour mener de nouvelles investigations.

1) Dans un premier chapitre à travers :

Une étude bibliographique qui démontre l'importance des composées carbonyliques, et de vulgariser d'avantage les réactions à composants multiples à travers un réactif capital découlant du groupement carbonyle.

2) Dans un deuxième chapitre à travers ;

Une étude approfondie sur la réaction de *Mannich*, et cela depuis son élaboration jusqu'à nos jours :

- Avec dans une première partie, les différentes modulations dans les réactifs, qui ont engendré différentes bibliothèques de bases de Mannich.
- Avec dans une deuxième partie, l'évolution des conditions opératoires, et plus particulièrement sur le facteur le plus déterminant quant au coût d'une réaction qui est le catalyseur.

Un criblage catalytique nous permettra d'en déterminer de nouveaux catalyseurs qui feront l'objet de notre étude.

3) Dans un troisième chapitre à travers ;

- Une étude sur les réactions en cascade pour faire ressortir leur importance dans les stratégies de synthèse des molécules complexes, pour déboucher sur notre nouvelle réaction cascade.
- Une étude sur les réactions de *Maillard* et de *Hantzsch* et la conséquence d'une cascade avec les deux réactions.

Ce travail sera étoffé par une recherche bibliographique qui nous permettrait de se situer par rapport à l'existant pour projeter l'avenir, et coiffé par une conclusion générale qui met en exergue les résultats et les perspectives du travail réalisé durant la préparation de cette thèse.

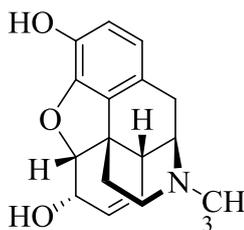
CHAPITRE I

Partie bibliographique sur les
composés carbonyles

I. Les composés carbonyliques comme précurseur dans les transformations en synthèse organique

Des millions de molécules sont extraites et synthétisées par le chimiste, devant l'incapacité de pouvoir gérer, comprendre et retenir les propriétés physico-chimiques du nombre impressionnant de produits, le chimiste a eu le génie de ranger ces produits par fonction organique principale, réduisant ainsi les millions de molécules à quelques dizaines de bibliothèques de produits à propriétés physico-chimiques très semblables et par conséquent plus faciles à exploiter ; la famille des carbonylés est une de ces bibliothèques les plus importantes:

- Au vu du nombre important de molécules utiles utilisées dans les différents domaines de notre quotidien et plus particulièrement dans le domaine médical tel que la morphine (**figure 1.1**).



Morphine

Figure 1.1

- Au vu du nombre de réactions utilisant les dérivés carbonylés comme réactifs :
 - Pour engendrer d'autres fonctions (alcool, acide carboxyliques ...) par des réactions d'oxydo-réduction.
 - Pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, à travers des réactions chimiques ; que nous classons en deux grandes familles :

I.1 Réactions à deux composants

Dans cette famille de réactions, les dérivés carbonylés peuvent réagir avec divers réactifs, de différentes façons, classées comme :

I.1.1. Réactions d'addition

I.1.1.a. Réaction de Michael

Résulte de l'addition d'un carbanion ou autre nucléophile sur un carbonyle α, β -insaturé. La réaction de Michael attire les chimistes pour la formation des liaisons C-C (**schéma 1.1**).

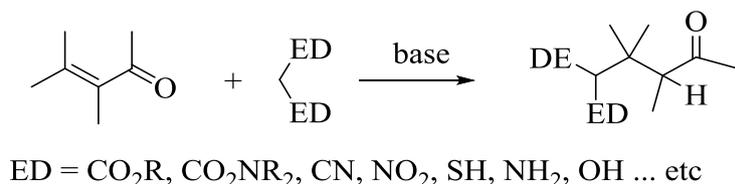


Schéma 1.1

La réaction est étendue à la formation de la liaison C-X, dans ce type de liaisons : carbone-oxygène, carbone-soufre ou carbone-nitrogène ; la réaction de Michael est spécifiée par la nature de l'hétéroatome à l'aide d'un préfixe, thia-, aza et oxo selon la nature de l'hétéroatome introduit (thia-Michael...).

I.1.1.b. Réaction de Baylis Hillman

La réaction consiste à former un produit multifonctionnel **-3-** portant un carbonyle, un méthylène, un hydroxyle et un centre de chiralité (**schéma 1.2**).

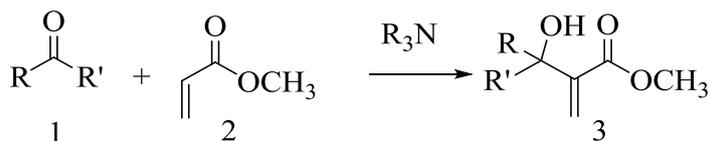


Schéma 1.2

La réaction passe par la formation en premier lieu d'un nucléophile par action d'une base : une amine tertiaire sur une double liaison activée par un groupe attracteur **-2-**, la forme zwitterionique de l'énolate formé réagit comme nucléophile sur un carbonyle **-1-** (**schéma 1.3**).

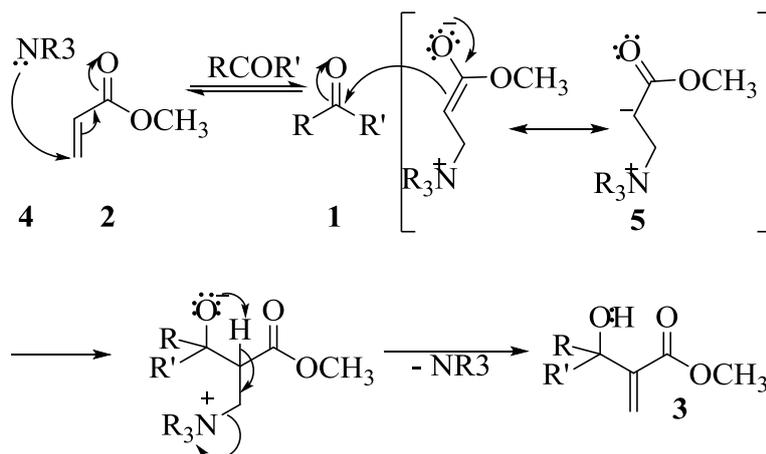


Schéma 1.3

Les produits préparés par cette réaction constituent une plaque tournante pour des réactions constitutives ; des produits sont également préparés avec une grande pureté optique¹ (schéma 1.4).

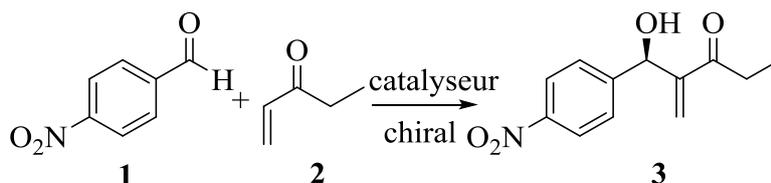


Schéma 1.4

I.1.1.c. Addition: Aza-Markovnikoff

L'addition nucléophile sur un vinyloxyester en présence d'une base est connue sous le nom de l'addition de Markovnikoff (schéma 1.5).

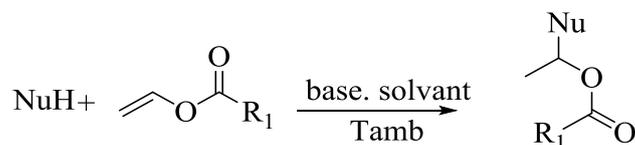


Schéma 1.5

Lorsque le nucléophile est un azote la réaction porte le nom de l'addition aza-Markovnikoff, cette voie est très utile dans la synthèse des hétérocycles N-substitués biologiquement actifs, comme par exemple pour les dérivés de l'imidazole² (schéma 1.6).

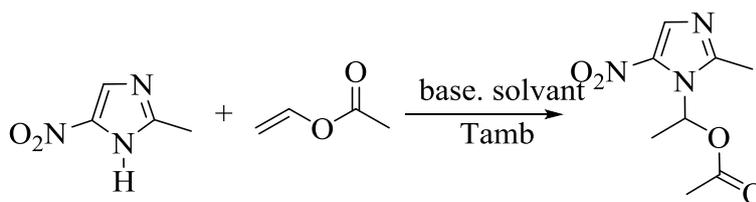


Schéma 1.6

I.1.1.d. Réaction de Grignard

Cette réaction est l'une des plus importantes méthodes de formation de la liaison carbone-carbone, elle évolue par l'action d'un carbanion issue d'un organo métallique (magnésien) sur un carbonyle électrophile, la nature du carbonyle détermine le produit obtenu, comme nous le constatons à travers la (figure 1.2).

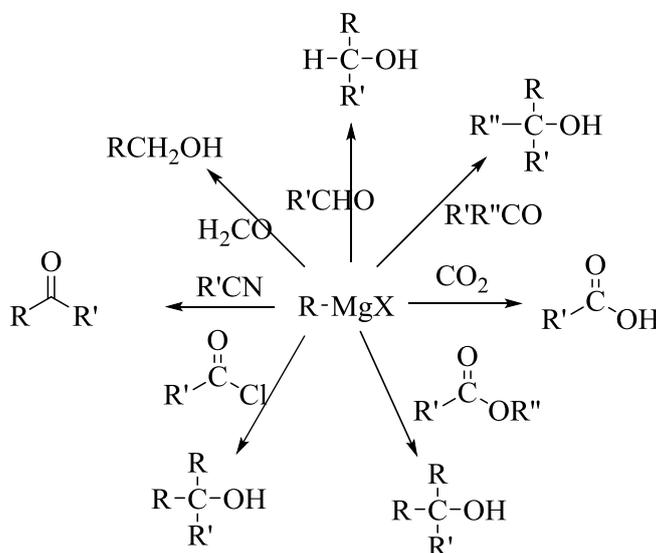


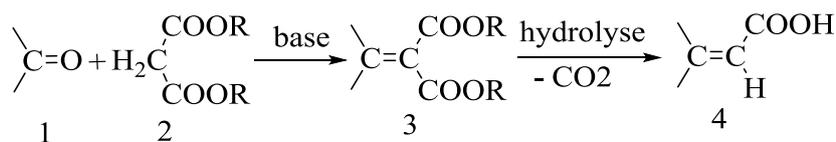
Figure 1.2

I.1.2. Réactions de condensation

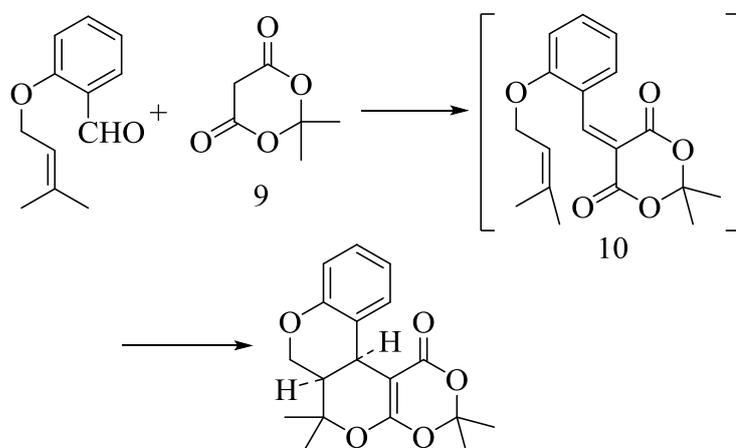
Le carbonyle intervient dans plusieurs réactions de condensations pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone, on retrouve parmi les réactions à deux composants :

I.1.2.a. Condensation de Knoevenagel

Cette réaction est une modification de la réaction de condensation aldolique ; elle consiste en la condensation d'un carbonyle (aldéhyde ou cétone) avec un composé à méthylène activé. Dans la réaction prototype de Knoevenagel la condensation d'un carbonyle se fait avec l'ester malonique (schéma 1.7).

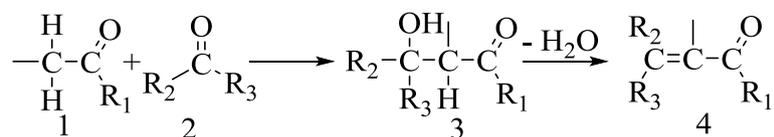

Schéma 1.7

Cette réaction est très employée pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone exemple avec l'utilisation de l'acide de Meldrum qui donne par une cascade Knoevenagel-hétéro Diels-Alder un système hétérocyclique à 4 cycles³ (**schéma 1.8**).


Schéma 1.8

I.1.2.b. Réaction d'aldolisation

Lorsque la condensation se fait entre deux fonctions carbonyles dont l'une est énolisable la réaction est une condensation aldolique, elle est très utilisée en synthèse organique pour la formation de liaison carbone-carbone (**schéma 1.9**).


Schéma 1.9

Le cas utilisant des aldéhydes exempts de protons acides est utilisé dans la réaction de Claisen Schmit avec des cétones à protons acides pour préparer des

chalcones^{4, 5}, cette réaction fut exploitée par Ydav et col pour préparer en milieu faiblement basique des chalcones à température ambiante⁶ (**schéma 1.10**).

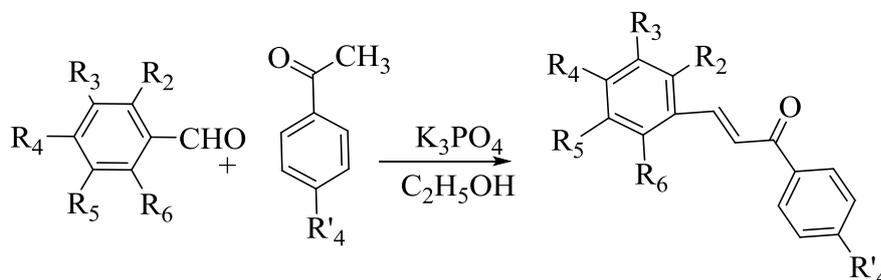


Schéma 1.10

Lorsque le carbonyle porte une fonction amine en α , la condensation avec un carbonyle à proton acide conduit à la formation d'un hétérocycle type pyrrole, la réaction porte le nom « synthèse du pyrrole de Knorr » (**schéma 1.11**).

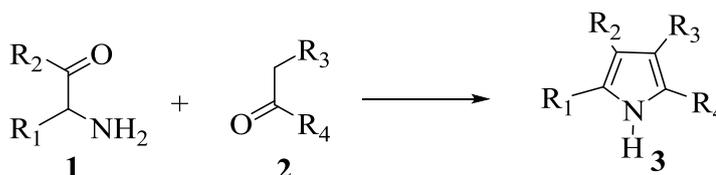


Schéma 1.11

Dans le même esprit, la réaction de Henry utilise un carbonyle avec un dérivé nitro à proton acide « réaction nitroaldol » pour former des nitro composés β -hydroxylé⁷. Cette réaction est utilisée par *Desai et coll* pour préparer un couple de diastéréoisomères⁸ (**schéma 1.12**).

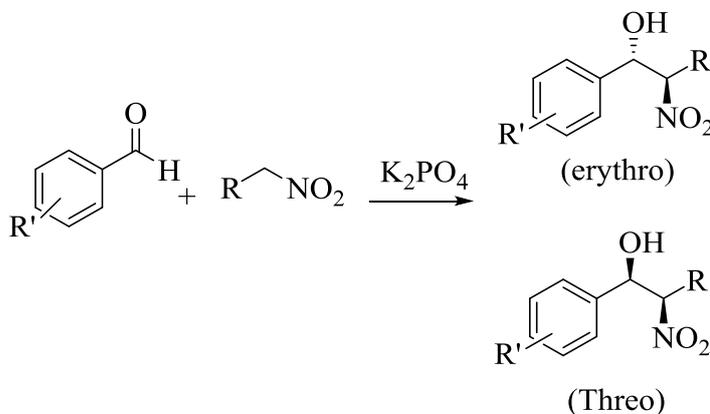


Schéma 1.12

I.1.3. Conclusion

Les réactions à deux composants utilisant les carbonyles sont très nombreuses et notre but n'est pas de faire une étude exhaustive, nous l'avons voulue très succincte à travers quelques exemples cités, afin d'élucider leur importance en synthèse organique, dans la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.

I.2. Réactions à Multi composants

Les réactions utilisant plus de deux réactifs sont des *réactions à composants multiples*, dans leur globalité elles utilisent au moins un réactif à *fonction carbonylée*. Tout cela a commencé avec la première réaction de cette famille élaborée par **Arthur Rudolf Hantzsch** en 1882 pour synthétiser des *dihydropyridines*⁹ (schéma 1.13).

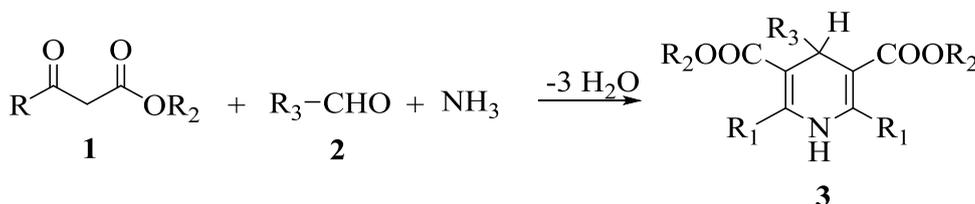


Schéma 1.13

Cette réaction utilise deux équivalents d'un céto-ester **-1-**, où chaque équivalent réagit avec un réactif différent : avec l'ammoniaque pour former une énamine **-4-** et avec l'aldéhyde **-2-** pour former un *céto ester insaturé* **-3-** par condensation de Knoevenagel (schéma 1.14).

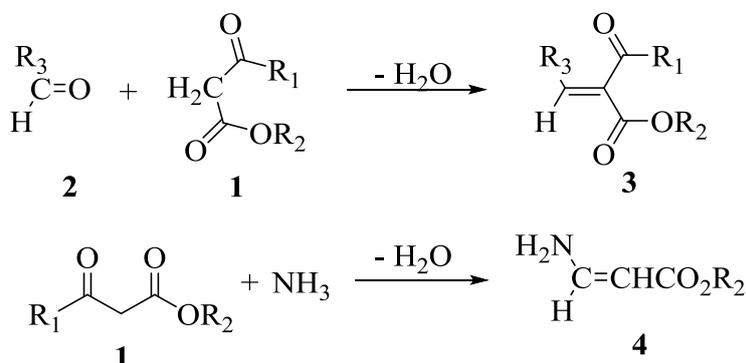


Schéma 1.14

Les deux intermédiaires **-3-** et **-4-** se condensent pour évoluer vers le produit de Hantzsch.

L'intérêt des DHP résultant de :

- Leur utilisation comme intermédiaires dans la synthèse des dérivés pyridiniques¹⁰.
- Leurs études à travers les composés N-hétérosides par analogie avec le Co-enzyme NADH¹¹.

Leur activité thérapeutique, comme avec la dihydro-pyridines à aryle-substitués en C-4 qui se sont avérés physiologiquement actifs comme antagoniste du calcium¹², quelques dérivés ont trouvé une application en thérapie de l'hypertension et l'angine de poitrine à titre d'exemple nous citons la *nifédipine*¹³ (**figure 1.3**).

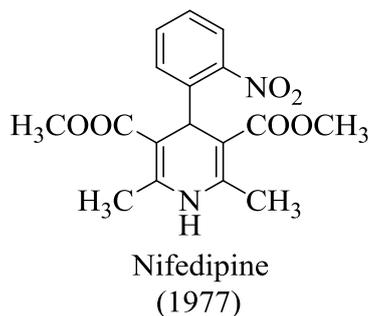


Figure 1.3

La synthèse des 1,4-dihydro-pyridines reste un challenge pour développer de nouvelles voies et de nouvelles molécules à des fins industrielles.

La réaction de Hantzsch reste d'intérêt majeur pour élaborer de nouvelles voies de synthèse et élargir d'avantage la bibliothèque des DHPs qui est tributaire de la librairie des carbonyles, cela a retenu notre attention pour élaborer de nouvelles molécules par une réaction cascade comme nous allons le voir dans le dernier chapitre.

Depuis l'avènement de la réaction de Hantzsch plusieurs autres réactions à composants multiples utilisant des carbonyles ont vu le jour.

I.2.1. Réaction de Biginelli

Développée par *Piétro Biginelli* en 1891, par modification de la réaction de Hantzsch en utilisant à la place de l'ammoniaque l'urée, cela a permis de synthétiser par une réaction one pot le noyau hétérocyclique partiellement saturé ; la dihydropyrimidinone¹⁴ (**schéma 1.15**).

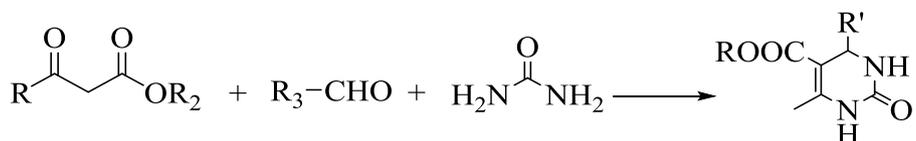


Schéma 1.15

Selon le mécanisme, la réaction évolue par une première étape réversible, formée par la réaction entre un aldéhyde et l'urée ; pour initier l'imine intermédiaire (**schéma 1.16**).

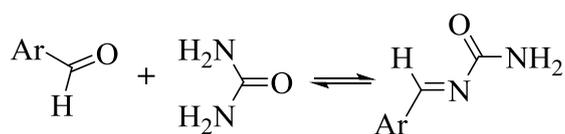


Schéma 1.16

Les produits synthétisés constituent une bibliothèque désignée sous l'acronyme DHPMs, ils sont très étudiés pour leur petite molécule qui porte plusieurs substituants, faisant de ces produits :

- De bons intermédiaires réactionnels pour synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques, comme par exemple : le *Monastrol*¹⁵ (**figure 1.4**), qui est une molécule qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

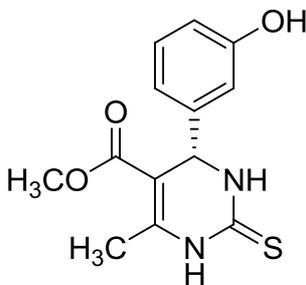


Figure 1.4

- De bons spécimens « forme d'araignée » très recherchés pour étudier des propriétés biologiques ; ce qui a permis d'en déterminer plusieurs molécules à intérêt thérapeutique tels que : la DHPM connue sous le code L-771.668, et précisément l'énantiomère (S) de ce composé¹⁶ qui a montré une activité significative sur les troubles cardiaques et respiratoires (**figure 1.5**).

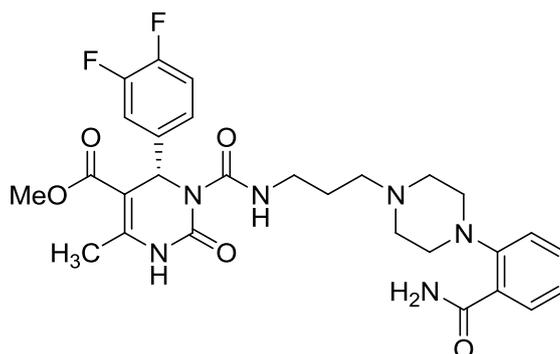


Figure 1.5

I.2.2. Réaction de Strecker

Au vu de la chronologie c'est *strecker* qui a élaboré en 1850 la première réaction à composant multiple en utilisant de l'ammoniaque, un cyanure d'hydrogène et un carbonyle selon la réaction suivante^{17,18} (**schéma 1.17**).



Schéma 1.17

L'*α-aminonitrile* préparé est un précurseur immédiat des acides aminés par simple hydrolyse (**schéma 1.18**).

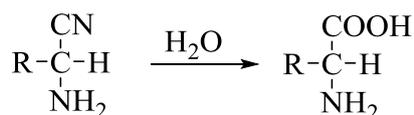
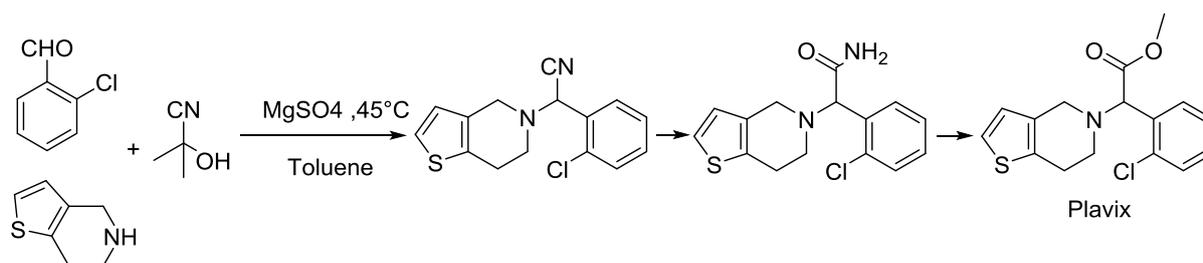


Schéma 1.18

La réaction de *Strecker* est une méthode très efficace pour la synthèse de molécules biologiquement utiles telles que le **plavix** (**schéma 1.19**).

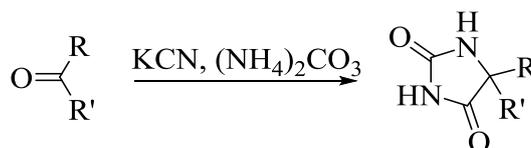
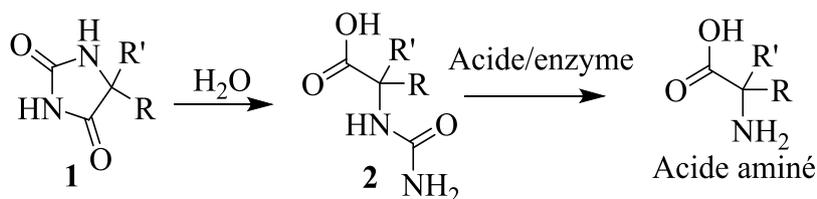

Schéma 1.19

L'inconvénient réside dans la toxicité de l'agent de cyanation, et dans la non stéréosélectivité de la réaction.

De nos jours, la réaction classique de Strecker est modifiée avec le développement de divers agents de cyanation plus facile à manipuler et moins toxiques et des conditions de réaction évoluant vers la synthèse asymétrique. Récemment, *Kobayashi et coll*¹⁹, ont rapporté une synthèse facile des nitriles α -aminés en utilisant la réaction à trois composants l'aldéhyde, l'amine et le TMS-CN en présence de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur (**schéma 1.20**).


Schéma 1.20

Nous faisons remarquer que la réaction à trois composants de *Bucherer Bergs*²⁰ utilise également un dérivé carbonilé pour former des acides aminés (**schéma 1.22**) via l'hydantoïne (**schéma 1.21**).


Schéma 1.21

Schéma 1.22

Cette réaction est exploitée par *Sarges et coll*²¹ ‘une équipe de Pfizer’ pour préparer des spiro-hydantoïnes avec un système hétérocyclique condensé lorsqu’un carbonyle complexe est utilisé (**schéma 1.23**).

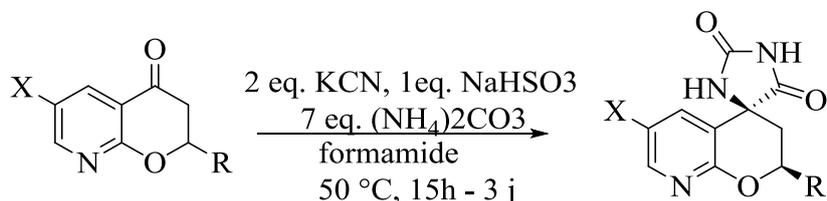


Schéma 1.23

I.2.3. Condensation de Grieco

C’est une réaction de condensation à trois composants utilisant un carbonyle comme le benzaldéhyde, une amine aromatique et une oléfine riche en électrons.²² Cette réaction permet, la synthèse des systèmes hétérocycliques condensés par formation de plusieurs liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (**schéma 1.24**).

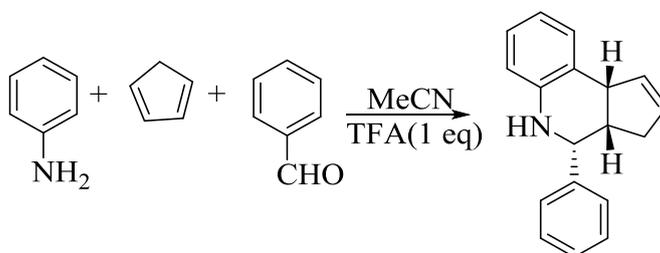


Schéma 1.24

I.2.4. Réaction de Petasis

Cette réaction à composant multiple utilise une fonction carbonylée parmi d’autres réactifs comme une amine, un alkenyl ou acide arylboronique, elle est élaborée par *Nicolas Petasis* (**schéma 1.25**).

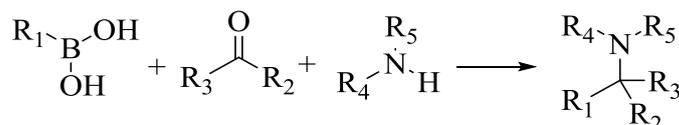


Schéma 1.25

Cette réaction permet l'obtention par formation de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome pour divers composés :

- Des amines et dérivés comme par exemple les amines tertiaires et les amino-esters préparés par *Frauenlob et coll*²³ (**schéma 1.26**).

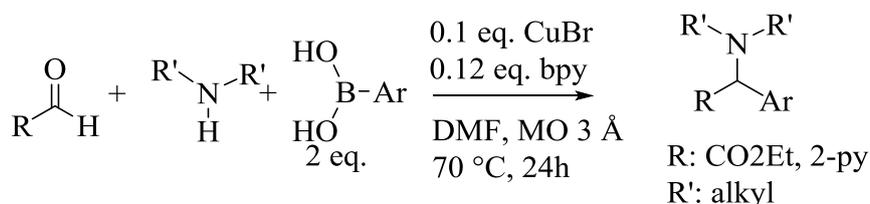


Schéma 1.26

- Des acides aminés lorsque la fonction carbonylée est bien déterminée (acide glyoxylique) (**schéma 1.27**).

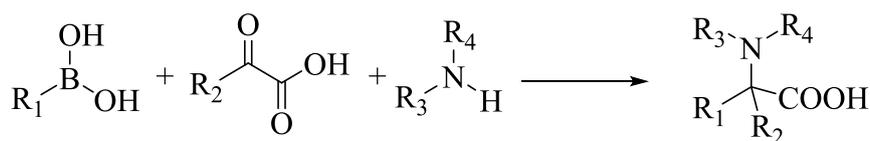


Schéma 1.27

Cette voie est non toxique par rapport à la méthode de Strecker elle est utilisée par *M. Follmann et coll* pour préparer des dérivés d'acides aminés²⁴ (**schéma 1.28**).

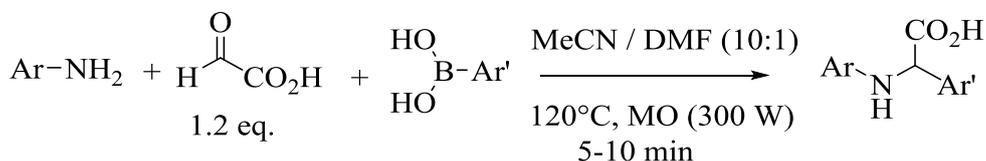


Schéma 1.28

Récemment la réaction est utilisée pour préparer le *N*-benzylpropargylamine à partir du formaldéhyde, une amine primaire, l'acide propargylique et l'acide arylboronique, par *Feng et son équipe*²⁵, avec un très bon rendement (**schéma 1.29**).

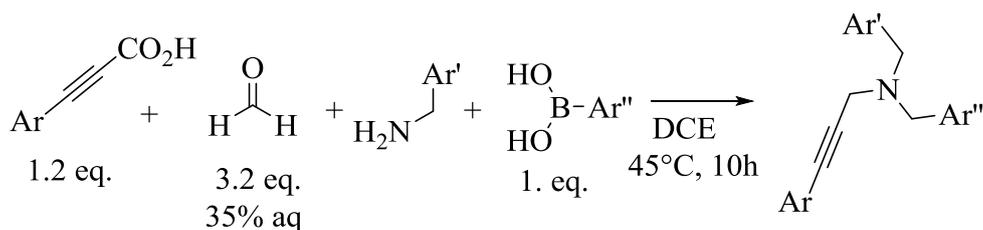


Schéma 1.29

I.2.5. Réaction de Gewald

Cette réaction utilise les carbonyles à protons labiles, avec des nitriles fonctionnalisés comme les α -cyano esters du soufre pour former des hétérocycles fonctionnalisés type *2-aminothiophenes*, par formation de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (schéma 1.30).

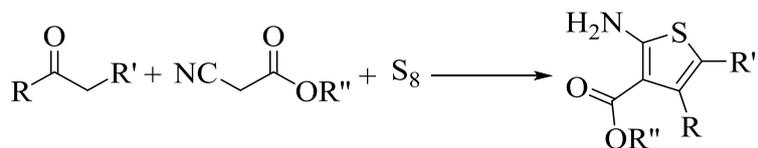


Schéma 1.30

La réaction évolue selon le mécanisme par une première étape utilisant la condensation de *Knoevenagel* (schéma 1.31).

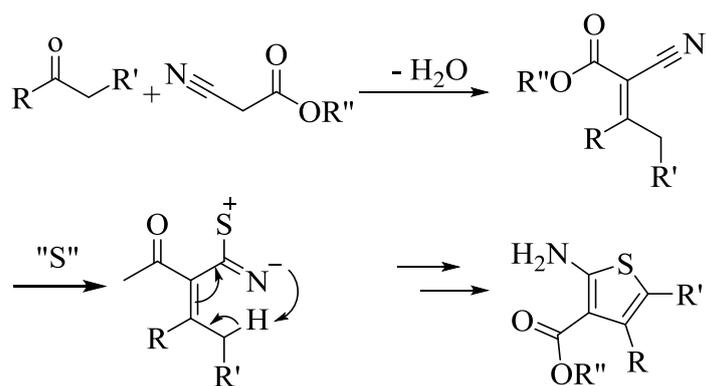


Schéma 1.31

Cette réaction est exploitée pour l'élaboration des systèmes hétérocycliques soufrés, comme le montre la récente littérature.^{26,27,28,29} **G. Kirsch** et *son équipe* ont synthétisé le thiophène fonctionnalisé par voie micro-ondes³⁰ (**schéma 1.32**).

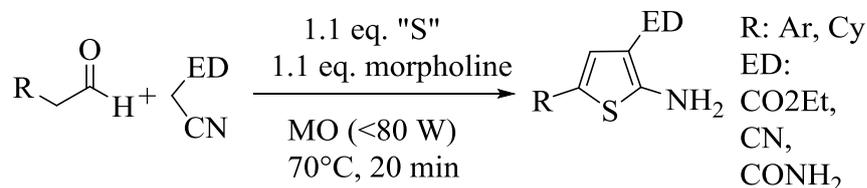


Schéma 1.32

I.2.6. Réactions à composants multiples utilisant l'isocyanide

L'isocyanide est une entité réactive assez spéciale, de par son caractère ambivalent, cette propriété est exploitée dans des réactions à composant multiples :

I.2.6.a. Réaction de Passerini

C'est la première réaction multicomposant impliquant des isonitriles. Elle met en jeu en plus, un composé carbonylé et un acide carboxylique, pour conduire à la formation d'un *α hydroxycarboxamides*^{31,32}. Elle a été découverte en **1921** (**Schéma 1.33**).

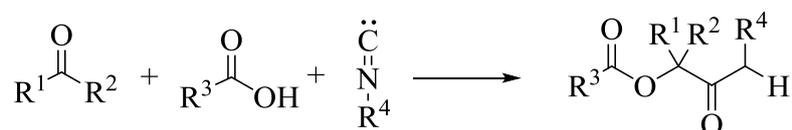


Schéma 1.33

La réaction évolue selon un mécanisme mettant en jeu un système d'interactions par un pont d'hydrogène entre *l'acide carboxylique* et le *dérivé carbonylé*, pour permettre à *l'isocyanide* de s'insérer (**Schéma 1.34**).

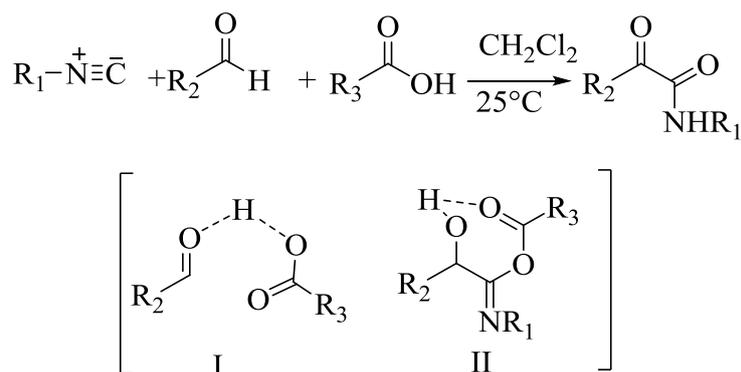


Schéma 1.34

La dernière étape irréversible est assurée par la *transposition* de *Mumm* : la force motrice de cette séquence réactionnelle réside dans la conversion d'un dérivé de nature carbénique en amide α -hydroxycarboxamides (Schéma 1.35).

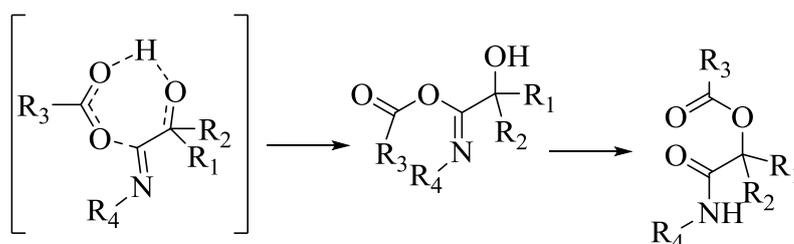


Schéma 1.35

Les α -hydroxycarboxamides sont des molécules cibles à cause de leurs intérêts, comme nous le constatons à travers la littérature³³.

La réaction est étendue à d'autres réactifs à la place de l'acide carboxylique³⁴, *T. Soeta et son équipe* a synthétisé les amides α -silylés en utilisant des isonitriles et des aldéhydes en présence d'un silanol³⁵ (Schéma 1.36).

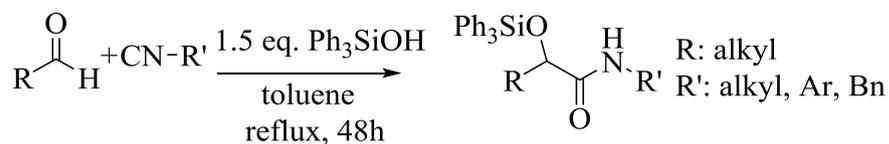
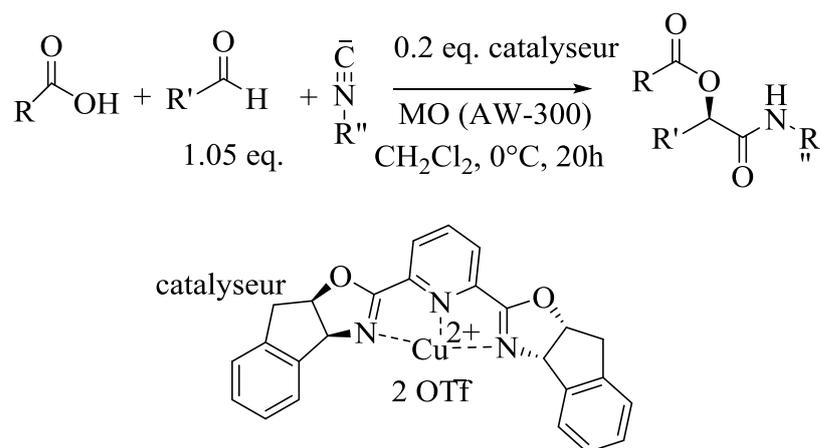


Schéma 1.36

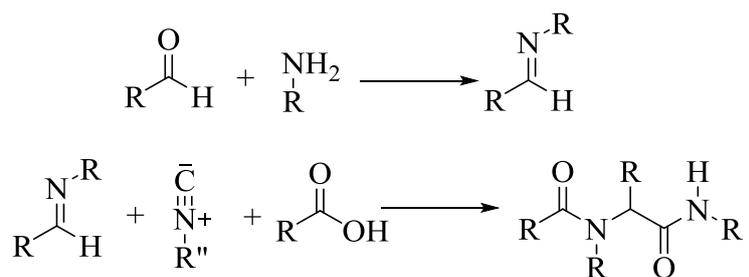
Cette réaction a été exploitée par voie micro-onde³⁶ (Schéma 1.37).


Schéma 1.37

I.2.6.b. Réaction d'Ugi

La condensation d'Ugi à quatre composants entre un aldéhyde, une amine, un acide carboxylique et un isocyanure permet la préparation rapide des dérivés d' α -aminoacyle amide. Les produits de la réaction d'Ugi peuvent exemplifier une grande variété de modèles de substitution, et constituent des peptidomimétiques qui ont des applications pharmaceutiques potentielles.

Cette réaction est donc très importante pour générer une librairie de composés qui est très importante pour la chimie combinatoire qui à donner un screening à haut débit (**Schéma 1.38**).


Schéma 1.38

Cette réaction est donc exploitée pour l'élaboration des différents amides, Comme le montre la récente littérature ^{37.38.39.40} H. *Tye* et *son équipe* ont synthétisé des acylatedisoamides fonctionnalisés par voie micro-onde³⁸ (**Schéma 1.39**).

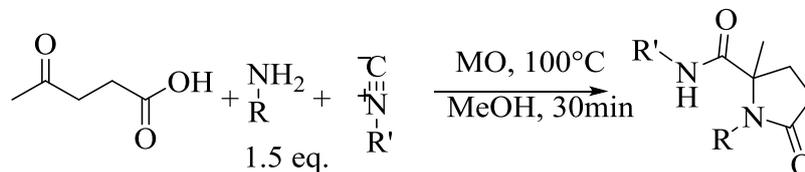


Schéma 1.39

Les composés carbonylés ont joué un rôle crucial dans la découverte précoce des réactions multi composants, comme nous l'avons indiqué par un certain nombre de réactions cité en haut et particulièrement dans la réaction de Mannich dont deux composés carbonylés réagissent pour donner des β -aminocétone.

I.2.7. Réactions de Mannich

Cette réaction a été découverte par *Karl Mannich*⁴¹ en 1912, de toute évidence, cette réaction se produit uniquement si un composé carbonylé réagit rapidement avec l'amine pour donner une imine, et l'autre composé carbonylé joue le rôle d'un agent nucléophile. (**Schéma 1.40**)

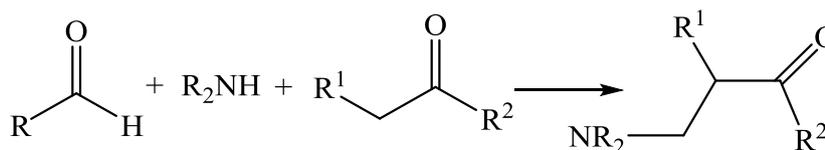


Schéma 1.40

Bibliographie :

- 1- (a) A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 2533.
 (b) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3049.
- 2- S. Lin, Q. Sun, R. T. Li, T. Cheng, *Ge, Z. Synthesis* **2007**, *13*, 1933.
- 3- L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- 4- L. Claisen, Claparede, *A. Ber.* **1881**, *14*, 2460.
- 5- Schmidt, J. G. *Ber.* **1881**, *14*, 1459.
- 6- D. M. Pore, Uday V. Desai, T. S. Thopate, P. P. Wadgaonkar *Rus. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1088.
- 7- L.C. Henry, *Hebd. R. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
- 8- U. V. Desai, D. M. Pore, R. B. Mane, S. B. Solabannavar, Wadgaonkar, *P. P. Synth. Commun.* **2004**, *34*, 19.
- 9- A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1. **1998**, *41*, 5393.
- 10- U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- 11- D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
- 12- S. Goldmann, J. Stoltefub, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559.
- 13- A. Di Stilo, S. Visentin, C. Clara, A. M. Gasco, G. Ermondi, A. Gasco, *J. Med. Chem.*
- 14- Biginelli, P. *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447.
- 15- T. U. Mayer; T. M. Kapoor; S. J. Haggarty; R. W. King; S. L. Schreiber; T.J. Mitchison, *Science.* **1999**, *286*, 971.
- 16- (a) D. Nagarathnam; S. W. Miao; B. Lagu; G. Chiu; J. Fang; T. G. M. Dhar; J. Zhang; S. Tyagarajan; M. R. Marzabadi; F. Q. Zhang; W. C. Wong; W. Y. Sun; D. Tian; J.M. Wetzel; C. Forray; R. S. L. Chang; T. P. Broten; R. W. Ransom; T. W. Schorn; T. B. Chen; S. O'Malley; P. Kling; K. Schneck; R. Benedesky; C. M. Harrell; K.P. Vyas; C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764 .

- (b) J. C. Barrow; P. G. Nantermet; H. G. Selnick; k. L. Glass; K. E. Rittle; K. F. Gilbert; T. G. Steele; C. F. Homnick; R. M. Freidinger; R. W. Ransom; P. Kling; D. Reiss; T. P. Broten; T. W. Schorn; R. S. L.Chang; S. S. O'Malley; T. V. Olah; J. D. Ellis; A. Barrish; K. Kassahun; P. Leppert; D. Nagarathnam; C. Forray, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.
- 17- A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- 18- Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkhofer, A. Schöberl, A. Wagner, H. Söll, *MethodenOrg. Chem. (Houben-Weyl)*, **1959**, Vol. XI/2, 305.
- 19- S. Kobayashi, H. Ishitani, Ueno, *M. Synlett* **1997**, 115
- 20- H. T. Bucherer, Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 69.
- 21- R. Sarges, S. W. Goldstein, W. M. Welch, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1859.
- 22- P. A. Grieco, Bahsas, A. *TetrahedronLett.* **1998**, *29*, 5855.
- 23- R. Frauenlob, C. Carcía, G. A. Bradshaw, H. M. Burke, E. Bergin, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 4445.
- 24- M. Follmann, F. Gaul, T. Schäfer, S. Kopec, P. Hamley, *Synlett*, **2005**, 1009.
- 25- H. Feng, H. Jia, Z. Sun, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 11812.
- 26- L. Ma, L. Yuan, C. Xu, G. Li, M. Tao, W. Zhang, *Synthesis*, **2013**, *45*, 45.
- 27- T. Wang, X.-G.Huang, J. Liu, B. Li, J.-J.Wu, K.-X.Chen, W.-L.Zhu, X.-Y.Xu, B.-B. Zeng, *Synlett*, **2010**, 1351.
- 28- H. Zhang, G. Yang, J. Chen, Z. Chen, *Synlett*, **2004**, 3055.
- 29- B. P. McKibben, C. H. Cartwright, A. L. Castelhana, *Tetrahedron Lett*, **1999**, 5471.
- 30- G. Revelant, S. Dunand, S. Hesse, G. Kirsch, *Synthesis*, **2011**, 2935.
- 31- M. Passerini. *Isonitriles. II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids.* *Gazz.Chim. Ital.*, *51*, 181(**1921**).
- 32- L. Banfi et R. Riva. *Org. React. A. B. Charette Ed., John Wiley & Sons Inc.*, *65*, 1 (**2005**).
- 33- P. R. Andreana, C. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4231.
- 34- L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5021.
- 35- T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4280.
- 36- L. El Kaim, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961.
- 37- Y. Tanaka, T. Hasui, M. Suginome, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4407.
- 38- U. Kazmaier, S. Ackermann, *Org. Biomol.Chem.*, **2005**, *3*, 3184.
- 39- K. Sung, F.-L. Chen, P.-C. Huang, *Synlett*, **2006**, 2667.

- 40-** H. Tye, M. Whittaker, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 813.
- 41-** C. Mannich, W. Kröschl, *Arch. Pharm.* **1912**,250,647. (b) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**,255,261. (c) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron*. **1990**,46,1791.
- 42-** R. Robinson, *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

CHAPITRE II

Etude de la catalyse
vis-à-vis de
la réaction de Mannich

II.1 Introduction

Nous avons développé dans le chapitre précédent l'importance des produits carbonylés dans les réactions chimiques d'une façon générale et plus particulièrement dans les réactions à composants multiples (RMCs). Dans ce chapitre nous illustrons d'avantage cette importance avec l'une des plus anciennes réactions à composants multiples à savoir la réaction de *Mannich*. Le choix de cette réaction est guidé en partie par l'utilisation de deux produits carbonylés dont un est énolesable.

Les avantages incitateurs de cette réaction n'ont pas laissé les chercheurs insensibles pour en faire de cette réaction une des plus étudiées comme nous allons le constater à travers l'étude bibliographique que nous allons dégager.

II.2. La réaction de Mannich

Au début du 19^{ème} siècle, *Karl Mannich* met en évidence une réaction qui porte aujourd'hui son nom « éponyme » qui n'est autre qu'une réaction de condensation entre trois réactifs : le formaldéhyde, une cétone à proton acide, et une amine ; pour préparer des *β-aminocétones* (schéma 2.1).

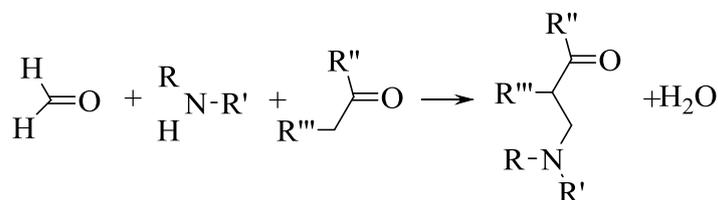


Schéma 2.1

Cette réaction est fondamentale en synthèse organique pour la formation de liaison C-C, mais sous sa forme originale, elle est assez handicapée¹ par plusieurs réactions secondaires :

- Dans le cas où l'*énol* est en excès : une deuxième attaque nucléophile sur la *β-aminocétone -5-* pourrait se produire conduisant à la formation de *bicétone -6-* par substitution du groupement amine (Schéma 2.2).

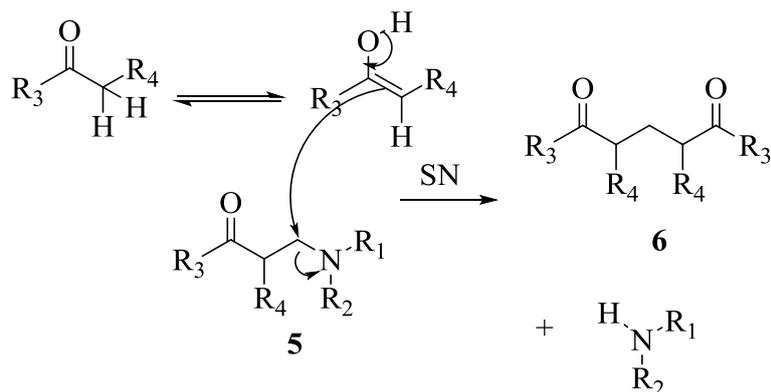
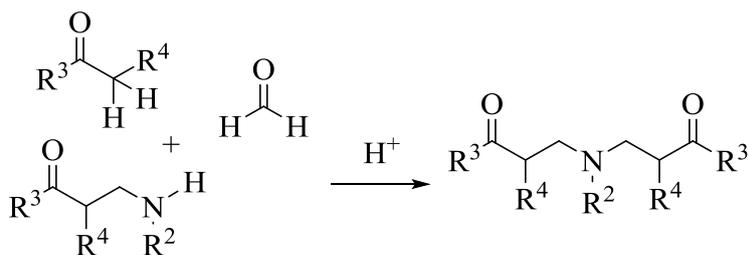


Schéma 2.2

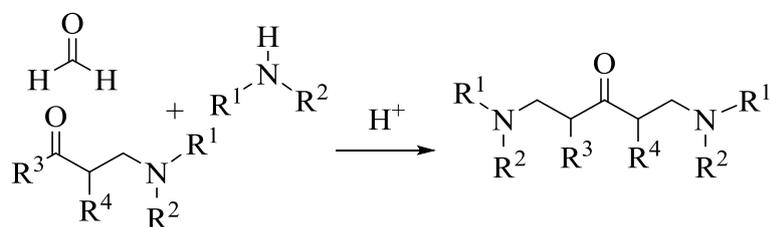
- Dans le cas où l'amine utilisée est primaire : une double **Mannich** pourrait avoir lieu (Schéma 2.3).



Double réaction de Mannich

Schéma 2.3

- Lorsque la base de **Mannich** est **énolisable** on aura une **polyaddition** (Schéma 2.4).



Polyaddition sur carbonyle de la base de Mannich

Schéma 2.4

- La base de **Mannich** présente au moins un centre *asymétrique* et par conséquent la réaction souffre d'une mauvaise *stéréosélectivité* (**figure 2.1**).

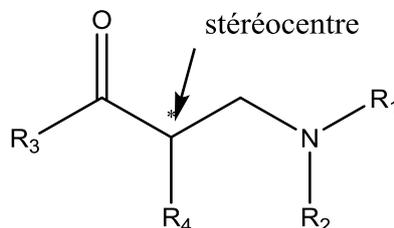


Figure 2.1

- L'emploi du formaldéhyde impose une restriction à la bibliothèque des bases de **Mannich** et ne permet pas d'aboutir à des composés de structure de la (**figure 2.2**) avec **R5** différent de H.

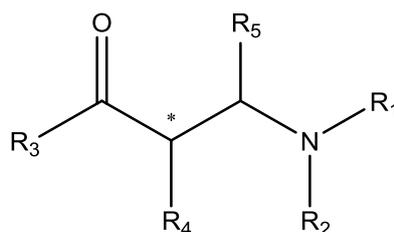


Figure 2.2

Les besoins très ressentis en synthèse organique de réactions établissant des liaisons C-C entre plusieurs réactifs et en une seule opération ont poussé les chercheurs pour plus d'investigations envers la réaction de Mannich, afin de lever ses restrictions et élargir d'avantage son champ d'application à d'autres variantes², cela a fait de la réaction de Mannich une des RMCs des plus élaborées.

II.3. L'importance de la réaction de Mannich et ses applications

La réaction de Mannich est présente dans l'élaboration de certains alcaloïdes, par la voie naturelle (biosynthèse) ou par la voie synthétique (**figure 2.3**).

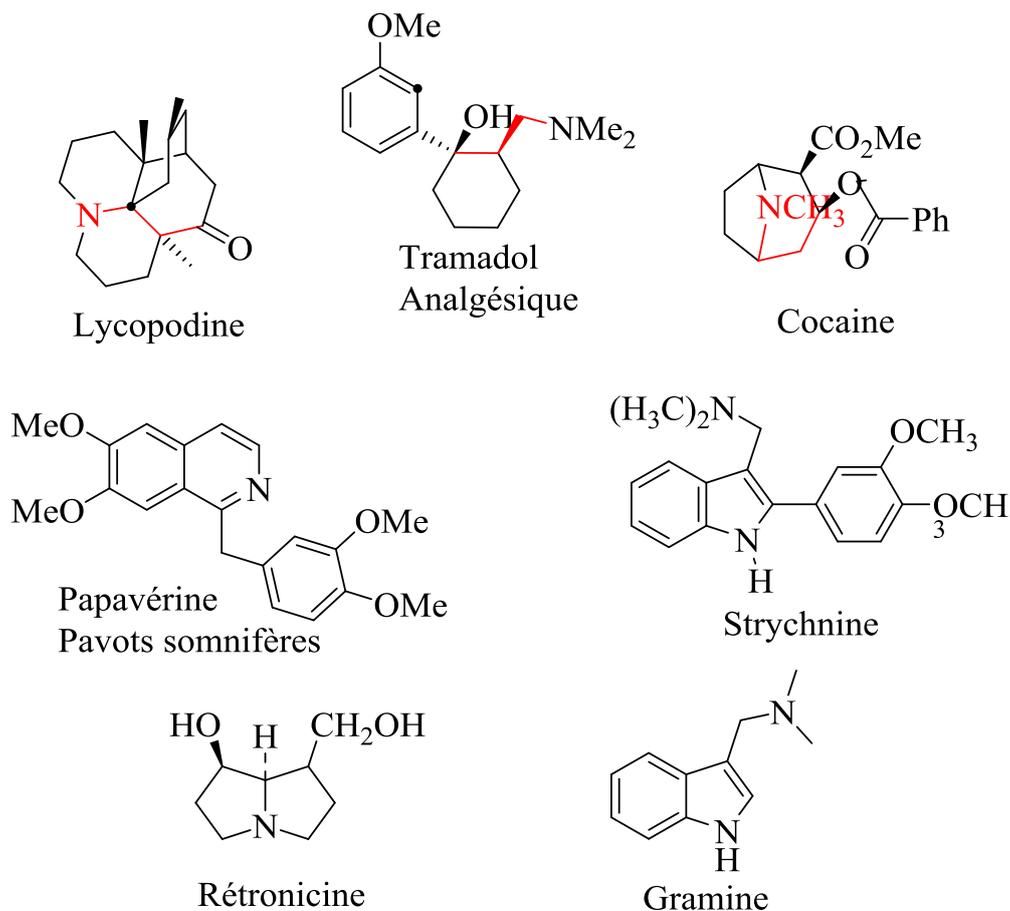


Figure 2.3

- Par la voie naturelle, dans la biosynthèse de la papavérine par exemple qui est « un alcaloïde de l'hydroisoquinoléique -3-, la réaction de Mannich est présente dans une étape clé, qui utilise : la Dopamine -1- et le dihydroxyphénylpyruvate (DHPP) -2- (Schéma 2.5).

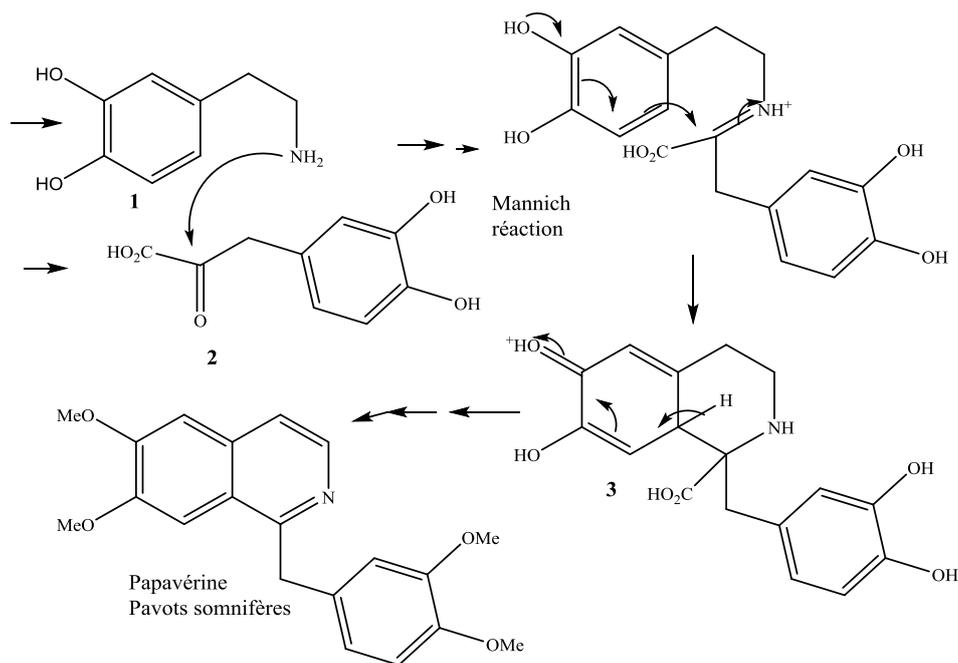


Schéma 2.5

- Par voie de synthèse la réaction de Mannich est utilisée pour y accéder aux alcaloïdes avec la même facilité que la voie biosynthétique.
- Par exemple , avec la **tropinone** : une structure de laquelle découle la **cocaïne**, la **scopolamine**, l'**atropine** (*alcaloïdes tropaniques*) , Sir **Robert Robinson** en 1917 s'inspirant de la nature, développa la synthèse **biomimétique** du noyau tropanique³ ; ce qui lui a valu le prix Nobel , car il a synthétisé la **tropinone** en une seule opération , alors qu'elle était synthétisée par Will Straüter en 20 étapes. Avec cette synthèse Sir **Robert Robinson** estompa la réaction de Mannich par le label de **simpléxité**. (Schéma 2.6).

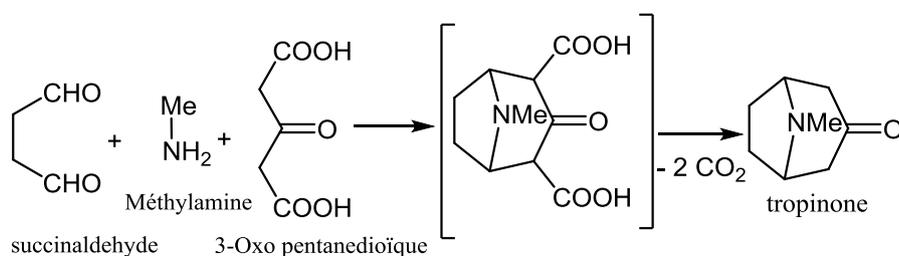


Schéma 2.6

- La *strychnine*⁴ est un alcaloïde de la strychnée : une famille qui découle des alcaloïdes simples de l'indole, est synthétisée par R. B. Woodward en une seule opération grâce à la réaction de Mannich (**Schéma 2.7**).

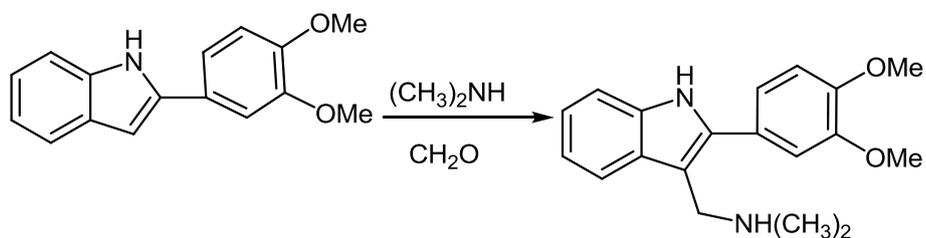


Schéma 2.7

- a) La *rétronécine*⁵ : un alcaloïde que l'on retrouve dans divers arbrisseaux et qui est hépatotoxique pour le bétail en pâture, est devenue accessible facilement par synthèse grâce à l'utilisation de la réaction de Mannich (**Schéma 2.8**).

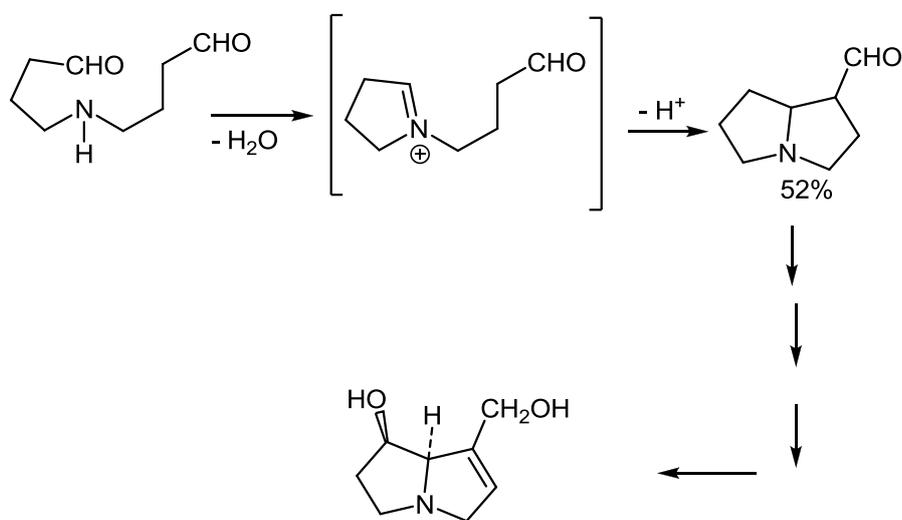


Schéma 2.8

- La *gramine* est un alcaloïde indolique des simples, existe dans de nombreuses plantes, où elle joue un rôle de défense à travers sa toxicité vis-à-vis des agresseurs⁶, elle est synthétisée en une seule opération grâce à la réaction de *Mannich* (**Schéma 2.9**).

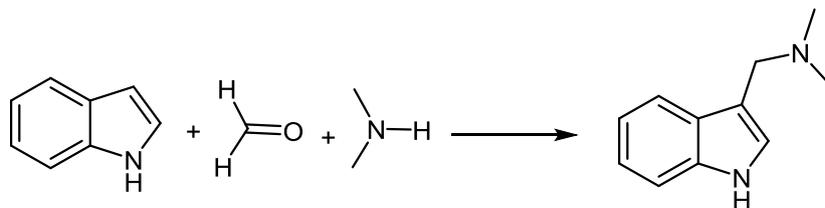


Schéma 2.9

En plus de ses propriétés biologiques, la *gramine* constitue un intermédiaire clé, de synthèse des composés indoliques (**figure 2.4**).

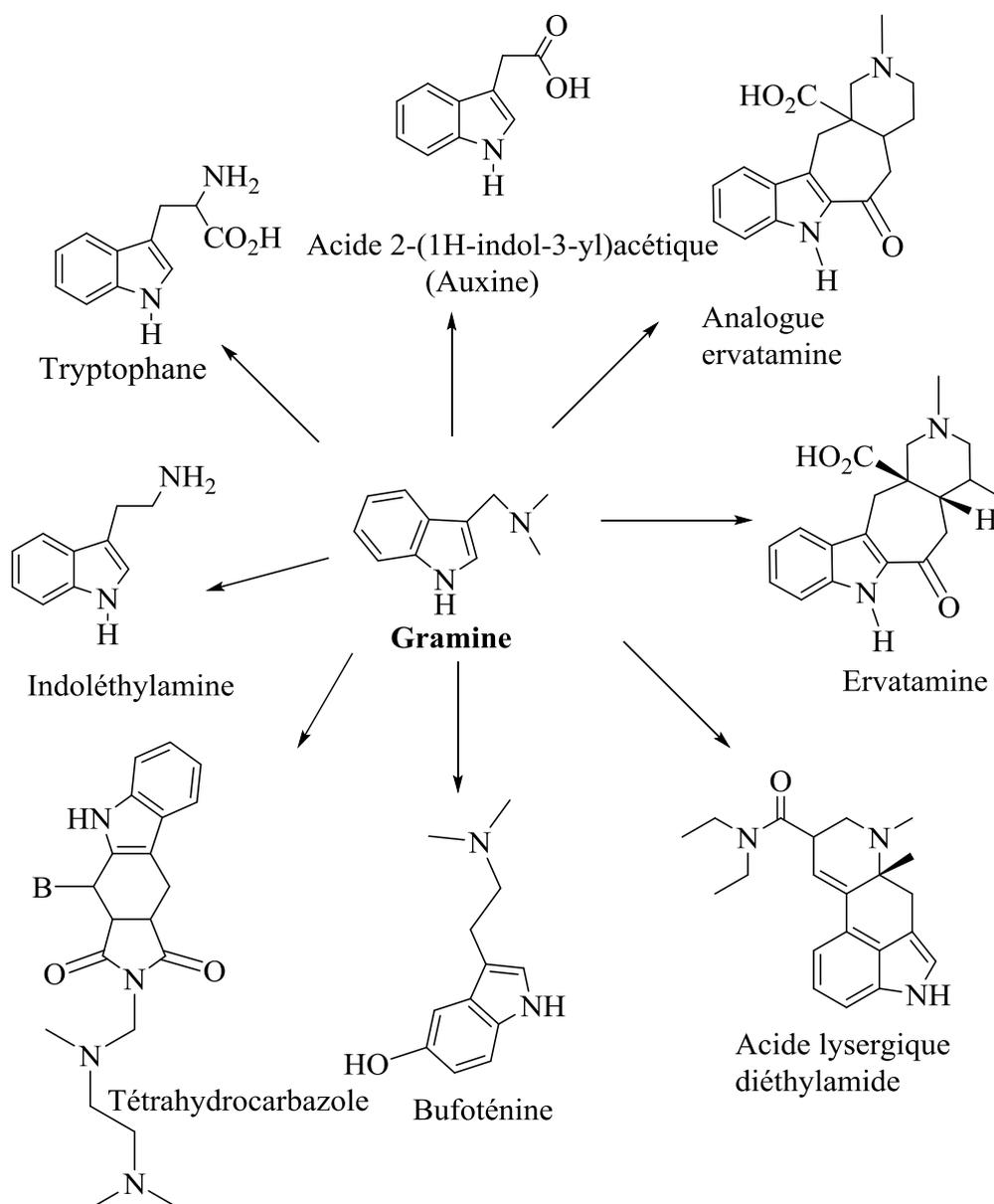


Figure 2.4

Cette figure dégage :

- b) Le **tryptophane** (*acide 2-amino-3-(1H-indol-3-yl) propanoïque*); un acide aminé essentiel, indispensable pour le développement humain⁷.
- c) L'**auxine** (*acide 2-(1H-indol-3-yl) acétique*) une hormone de croissance chez les plantes⁸.
- d) L'**indoléthylamine** que l'on retrouve dans de nombreuses molécules naturelles.
- e) La **bufoténine** un alcaloïde hallucinogène isolé de la peau de certains crapauds et de graines de *Anadenanther peregrina*; le **LSD** (dérivé hallucinogène hémisynthétique de l'acide lysergique, alcaloïde présent dans un champignon parasite de l'ergot de seigle).
- f) Les alcaloïdes comme l'**ervatamine α -acyl indoliques** et son analogue qui a été synthétisé par *Potier et coll*⁹.
- g) Les **tétrahydrocarbazoles** sont aussi synthétisés à partir de dérivés fonctionnalisés de la gramine.

L'importance de La réaction de Mannich est perçue également à travers les molécules à intérêt^{10,11}, caractérisées par le motif **β -aminocétone**, (**Figure 2.5**).

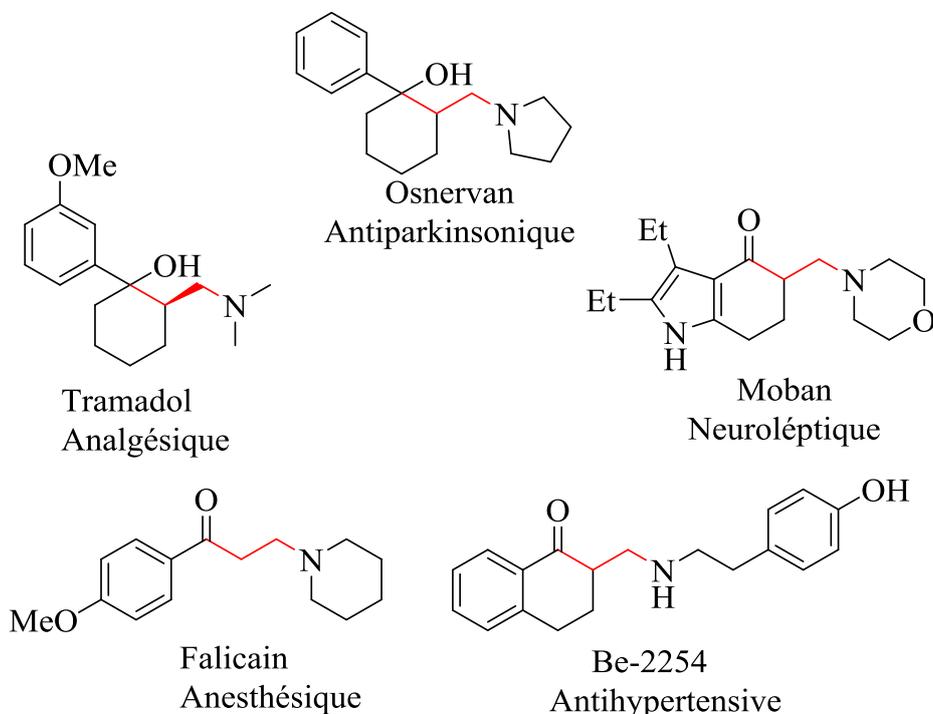


Figure 2.5

II.3.1. Importances des bases de Mannich dans la recherche des molécules actives

L'intérêt du chimiste pharmacien envers les bases de Mannich est important, car elles portent certaines propriétés très recherchées pour engendrer des molécules à potentiels thérapeutiques :

- Comme sa petite molécule, qui présente un corps (chaîne) sur lequel sont fixées des groupes fonctionnels qui représentent d'éventuels sites de fixation sur les récepteurs **(figure 2.6)**.

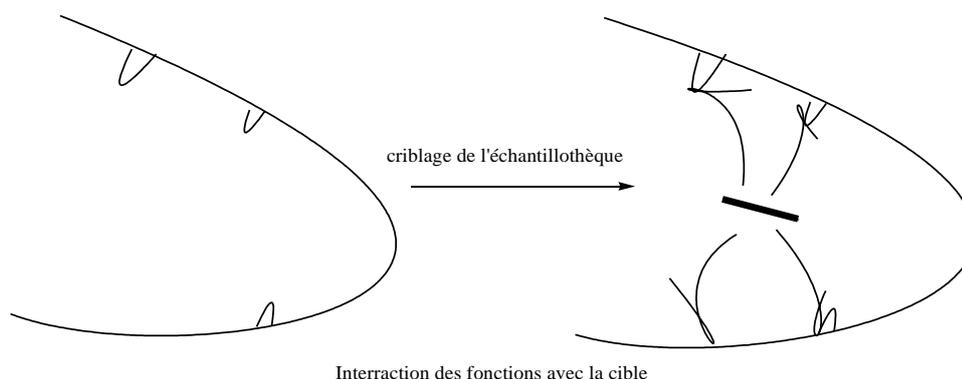


Figure 2.6

- Elle est également favorable à engendrer une molécule médicamenteuse, car elle ne demeure pas liée aux récepteurs, à cause de ses propriétés pharmacocinétiques favorables :
 - Un poids moléculaire qui est généralement inférieur à 500 ;
 - Une valeur de log p inférieure à 5 ;
 - Pas assez de liaisons hydrogènes qui laissent la molécule liée aux récepteurs : inférieur à 5 ;
 - Pas plus de 10 groupes accepteurs de liaisons hydrogènes ;

Ce sont ces propriétés, qui expliquent en partie l'engouement des chercheurs pour développer de nouvelles molécules à activités thérapeutiques.

L'exemple des tétracyclines est très édifiant :

- La tétracycline tête de file de la librairie qui porte son nom, présente un pouvoir antibiotique faible, elle est précurseur immédiat à ses dérivés pourvus de pouvoir antibiotique plus prononcé et diversifié grâce à l'usage de la réaction de Mannich ^{12,13,14} **(Figure 2.7)**.

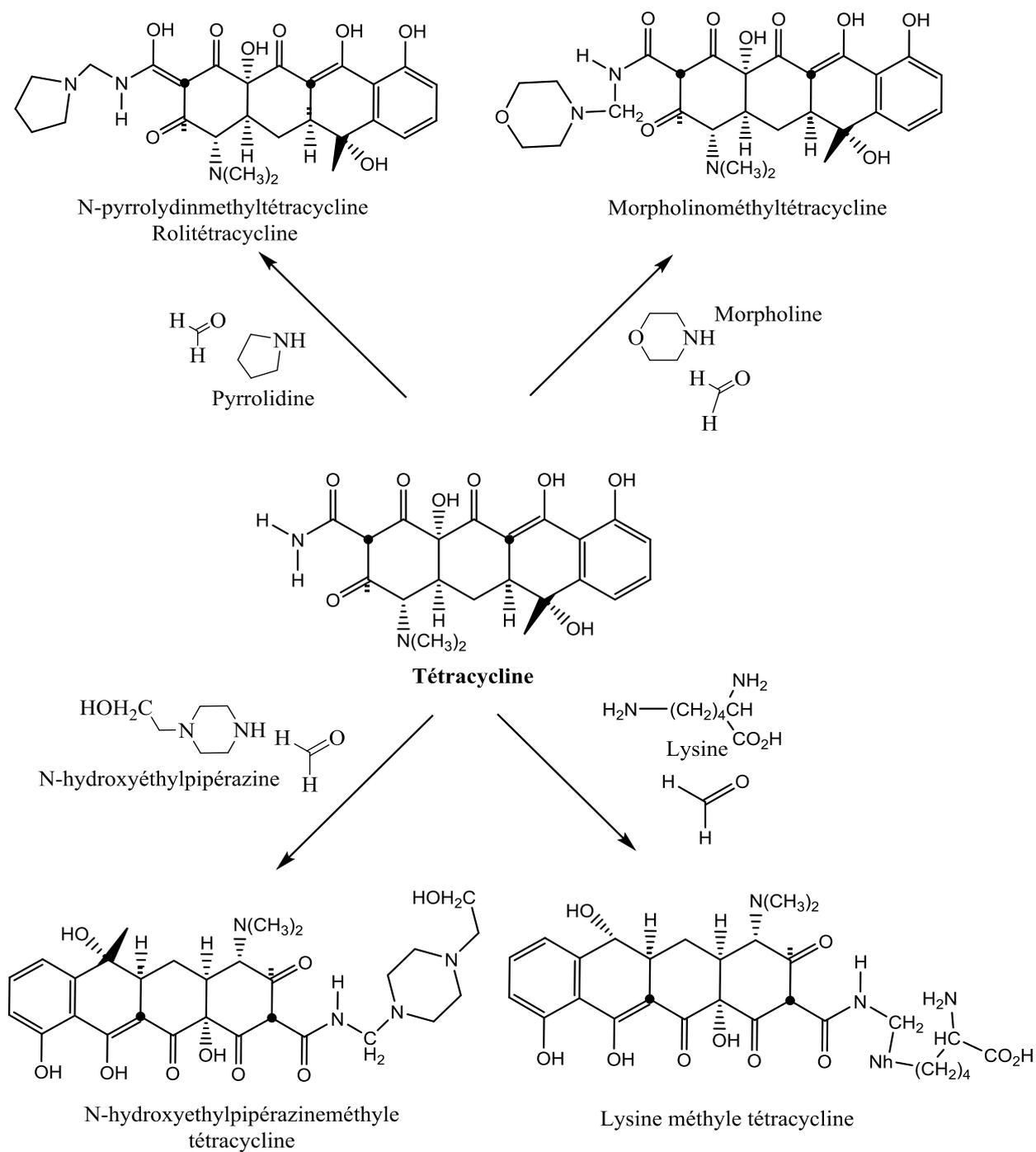


Figure 2.7

Cet exemple, parmi d'autres, explique pourquoi les chercheurs utilisent la réaction de Mannich pour développer d'avantage de bibliothèques de produits utiles.

II.4. Bases de Mannich comme intermédiaires

L'importance des bases de Mannich¹⁵ réside dans sa diversification fonctionnelle qui leur confère une large exploitation comme réactif ou synthons très utiles en synthèse organique : **énones**, **β -aminoalcools...etc.** (Schéma 2.10).

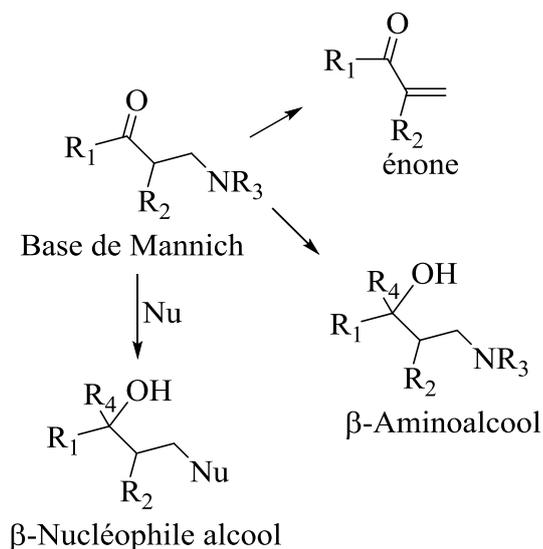


Schéma 2.10

II.4.1. synthèse des énones

Les composés synthétisés par la réaction de Mannich, appelés bases de Mannich, peuvent subir par chauffage une élimination conduisant à une **énone** ou **α -cétène** (Schéma2.11).

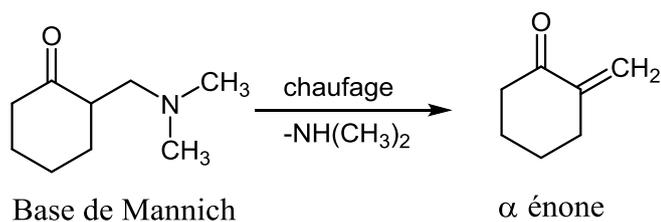


Schéma 2.11

L'inconvénient de l' **α -cétène** est son instabilité, il se polymérise et se décompose facilement, pour éviter cela il faut le stocker sous forme de sels de Mannich et le générer au moment de son utilisation (Schéma2.12).

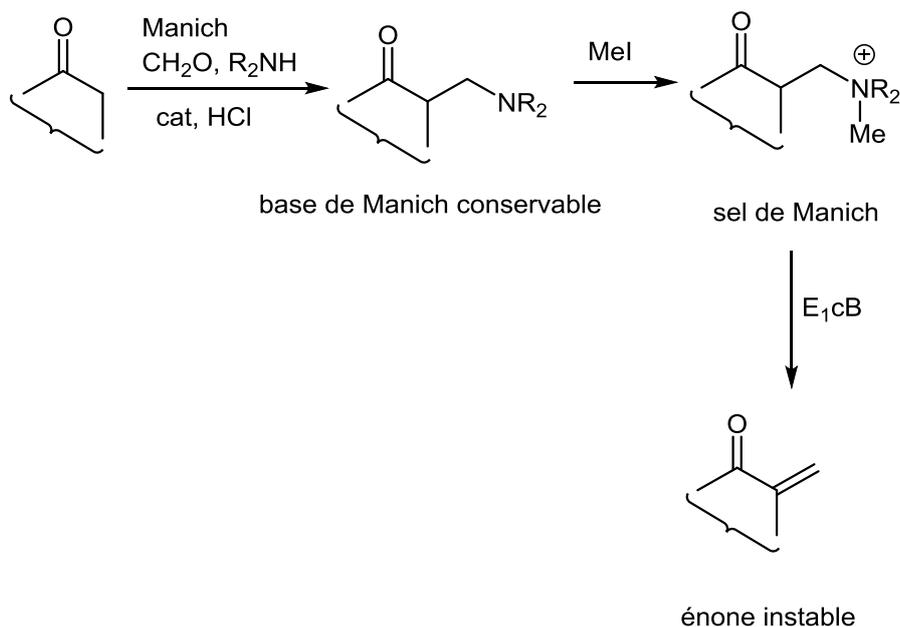


Schéma 2.12

Ces composés sont appelés également **exo-méthylène cétones** car la double liaison se situe à l'extrémité de la chaîne, ce qui confère une particularité à ces entités, d'être très attaqués par les nucléophiles (ou radicalux) par rapport aux autres composés **carbonylés α, β -insaturés** avec la double liaison dans la chaîne. Cette réactivité est très recherchée pour l'addition conjuguée. Donc les **exo-méthylène instables** sont conservés sous forme de sels d'ammoniums quaternaires comme étant leur équivalent stable, utilisé à bon escient.

- Exemple : réaction avec un nucléophile de l'acétyle acétate, généré dans les mêmes conditions que l' **α -cétène** (Schéma 2.13).

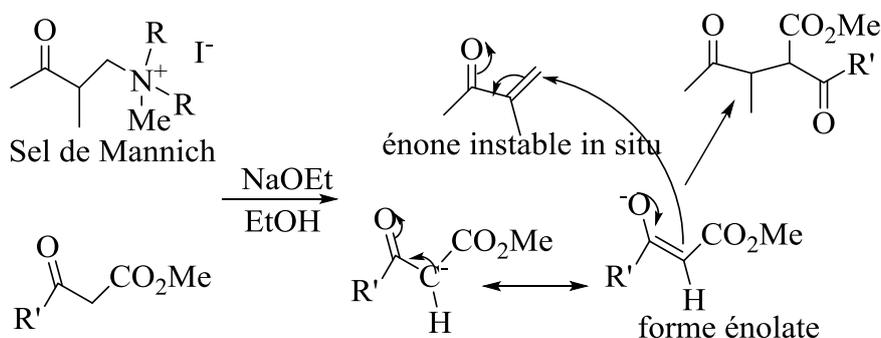


Schéma 2.1

L'importance des cétones α, β -insaturés, réside dans leur utilisation comme réactifs dans les *additions de Michael*, dans les *annellation de Robinson* et autres réactions¹⁶.

- Pour ce qui est de l'*Annélation de Robinson*¹⁷ qui utilise les α -cétènes dans une cascade de réaction : Michael- condensation aldolique (**Schéma 2.14**).

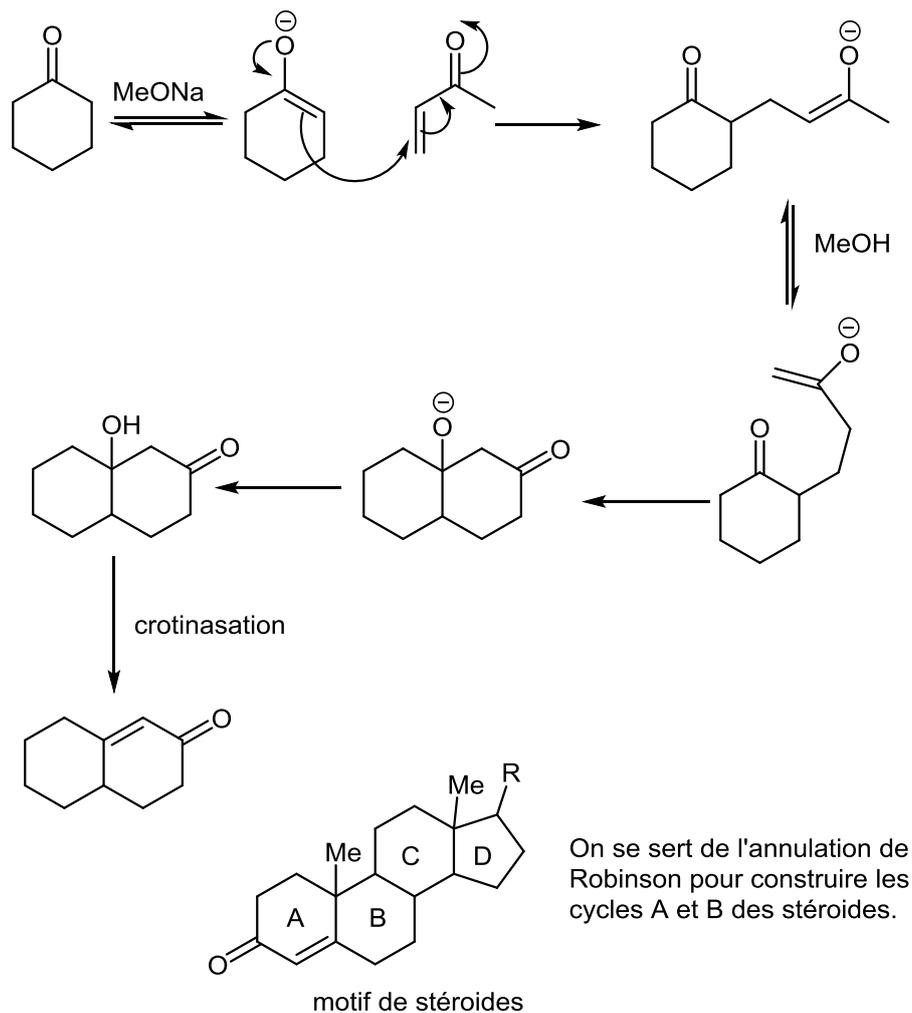


Schéma 2.14

Cet exemple rehausse d'avantage les bases de Mannich en synthèse organique comme intermédiaire.

II.4.2. β -aminoalcools

Tout édifice moléculaire ayant une relation 1-3 entre l'azote (N) et l'oxygène (O), sa structure est synthétisable par l'utilisation de la réaction de Mannich :

- β -aminoalcools, un intermédiaire immédiat de la base de Mannich (**figure 2.8**).

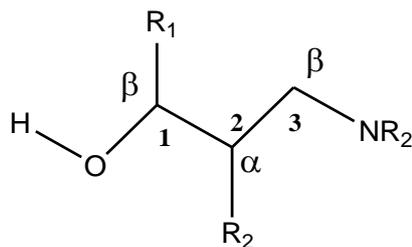


Figure 2.8

Exemples :

- le **Clobutinol**, un antitussif qui présente la relation (1-3 entre N et O) (**figure 2.9**).

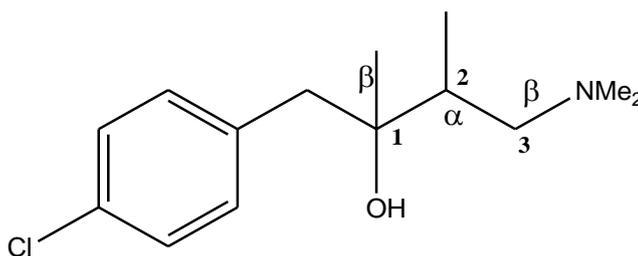


Figure 2.9

Il est synthétisé par l'utilisation de la réaction de Mannich (**Schéma 2.15**).

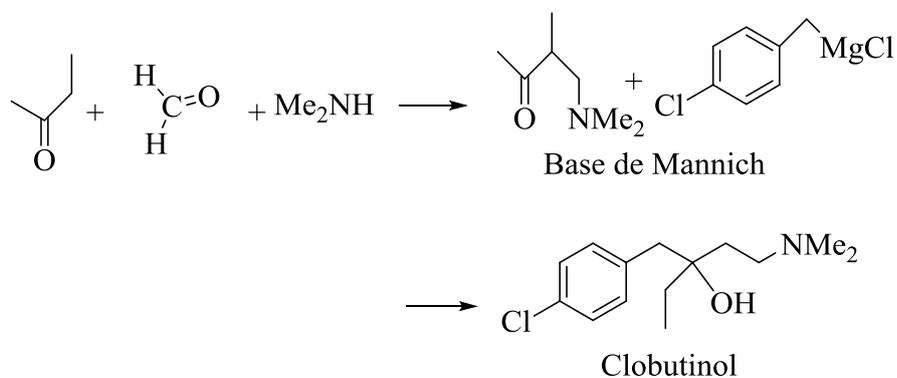
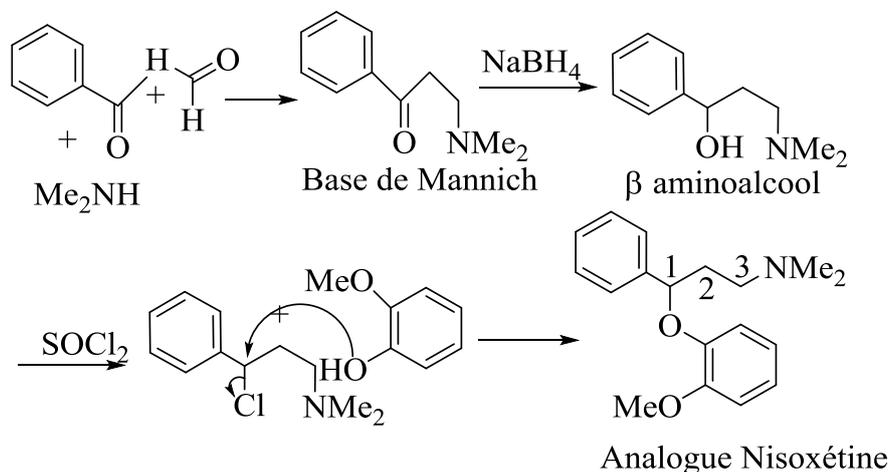


Schéma 2.15

- L'analogue de la **Nisoxétine** un antidépresseur qui passe par une **β -aminoalcool** (Schéma2.16).



II.4.3. Autres synthons dérivés des β -Nucléophile alcools (aminothioéthers)

Les aminothioéthers peuvent être préparés à partir des *bases de Mannich* du type -1- ; sous forme de *sels d'ammonium* de type -2-, elles sont très sensibles aux substitutions par les réactifs nucléophiles et particulièrement ceux du soufre ; dans des conditions douces, on peut préparer des *thioéthers allyliques* correspondants du type -3-. L'adduit de Mannich -2- réagit également avec des *nucléophiles* type *thioester* pour donner des *aminothioéthers* -4- qui sont de bons accepteurs de Michael hautement réactifs avec des amines primaire pour conduire à des produits très fonctionnalisés : avec des sites nucléophiles et électrophiles donc intéressants comme précurseurs d'autres molécules (Schéma2.17).

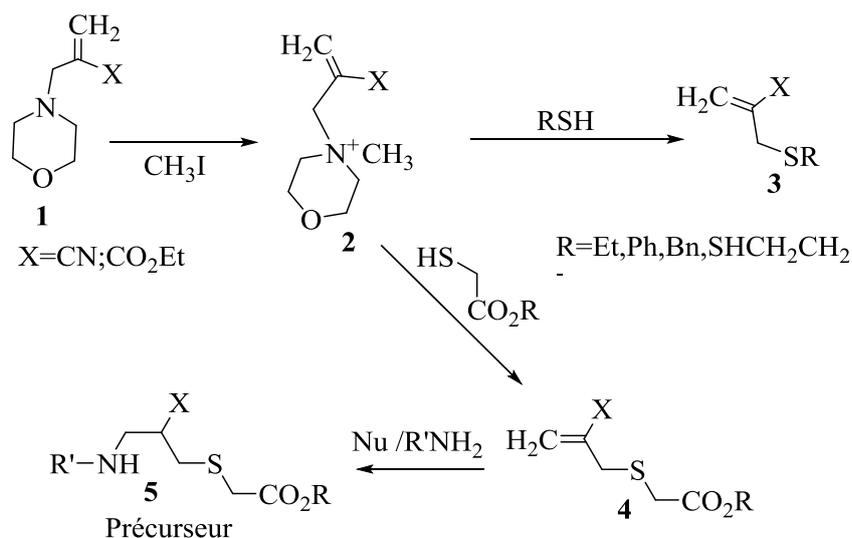


Schéma 2.17

II.5. Variantes de la réaction de Mannich

II.5.1. Variantes de préparation par des α -aminoalkylations

Comme nous l'avons dit, la réaction de Mannich sous sa forme originelle présente beaucoup d'inconvénients, ce qui a fait, que de nombreuses variantes de cette réaction ont été développées ; elles sont essentiellement fondées sur l'utilisation :

- Les sels d'iminiums ou imines, les aminals et N.O-acétals qui présentent un caractère électrophile (**figure 2.10**).



Figure 2.10

- Si nous considérons l'imine (iminium) on s'aperçoit qu'il est formé par un équilibre qui n'est pas en sa faveur, ce qui entraîne des inconvénients comme par exemple sa faible concentration, ce qui demande un temps et une température plus élevés afin d'attendre sa formation, en plus d'autres inconvénients (**Schéma2.18**).

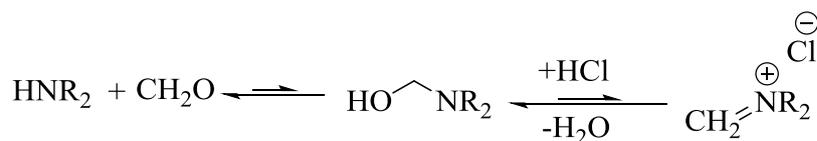


Schéma 2.18

Le palliatif consiste alors à préformer les imines voire les iminiums ce qui donne un milieu plus concentré en électrophile avec d'autres conséquences positives sur la réaction : gain en temps et en énergie, nous citons l'exemple de *Davis et coll*¹⁸ qui ont utilisé une imine chirale type sulfinimine **7** pour réaliser un couplage asymétrique efficace (Schéma 2.19).

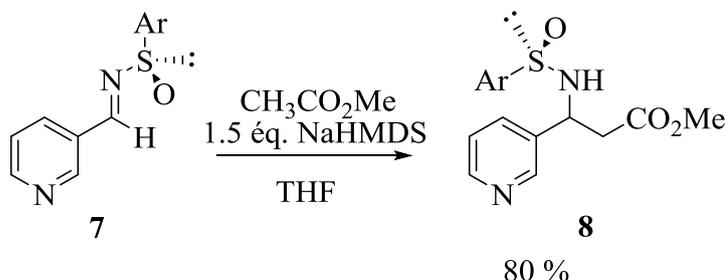


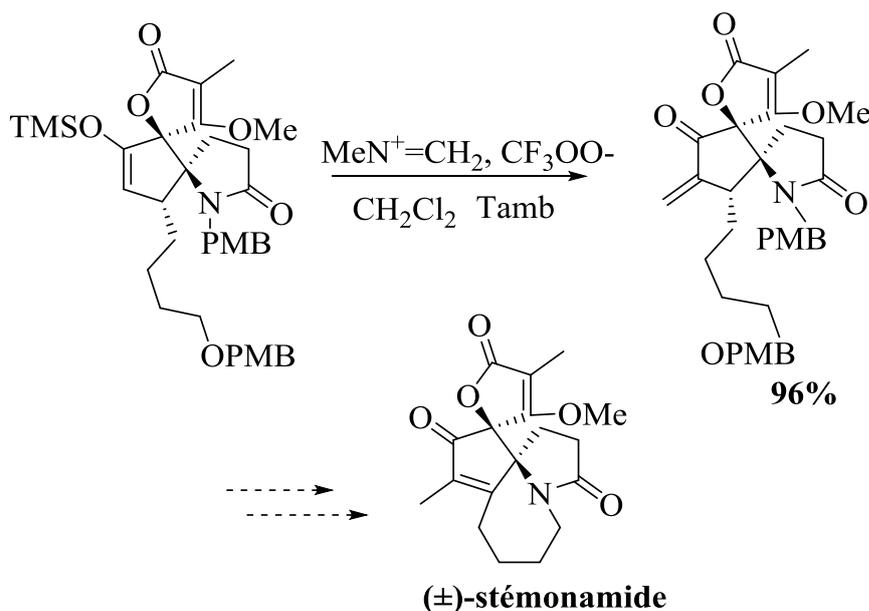
Schéma 2.19

- Les sels d'iminiums préparés facilement à partir des imines, des aminaux des N.O acétals ou par condensation d'un aldéhyde avec HNR_2 , présentent un caractère plus électrophile donc plus réactifs et par conséquent plus utilisés dans la réaction de Mannich, mais l'inconvénient, c'est qu'ils présentent généralement un caractère hygroscopique.

Les plus célèbres d'entre eux (pour l'aminométhylation) sont :

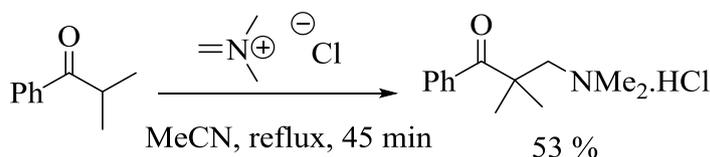
- Le Sel d'Eschenmoser ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}^{2+}$, I^-)¹⁹.
- Le sel de Kinast et Tietze ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}^{2+}$, Cl^-)²⁰.
- Le trifluoroacétate ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}^{2+}$, $\text{CF}_3 \text{COO}^-$)²¹.

Dans la littérature on retrouve beaucoup d'exemples utilisant les sels d'iminiums préformés comme : le sel di triflate utilisé par Kend et coll²² dans de la synthèse totale de la (\pm)-stemonamide (Schéma 2.20).

**Schéma 2.20**

Dans la réaction de Mannich, en plus de l'utilisation des réactifs à caractère électrophile, exige un équivalent réactif, qui ne pourrait être qu'un réactif à caractère nucléophile dont les plus utilisés sont ceux qui émanent des produits carbonylés : (énols ; éthers vinyliques ; enolates et les éthers d'énols comme les éthers d'énols silylés et boroniques). On retrouve également les énamines qui présentent des gradients de nucléophilie modulés en fonction des substituants :

- Avec l'*énol* issu d'*aldéhyde* ou de *cétone* on réalise des aminométhylations très performantes avec des sels d'iminiums préformés^{23, 24, 25}, notamment le sel de Kinast et Tietze qui donne de bons résultats mme avec des carbonyles encombrés²⁰ (**Schéma 2.21**).

**Schéma 2.21**

- Avec l'*énolate* : l'éventail de réactivité est plus important, que les énols car ils sont plus nucléophiles ; avec l'énolate chiral la réaction est régiosélective²⁶.

- Avec les *éthers d'énols*, nous retrouvons les :
 - *Ethers d'énols silylés* ^{27,28} permettent de réaliser, avec les iminiums préformés comme partenaires électrophiles, des aminométhylations et alkylations avec de bons résultats et un bon contrôle et des régio-stéréosélectivités.
 - *Ethers d'énol boroniques*, qui présentent des propriétés acides à travers le Bore, permettent des réactions d'aminométhylation directement sur des aminaux ou des N, O-acétals, même s'ils sont substitués²⁹ (**Schéma 2.22**).

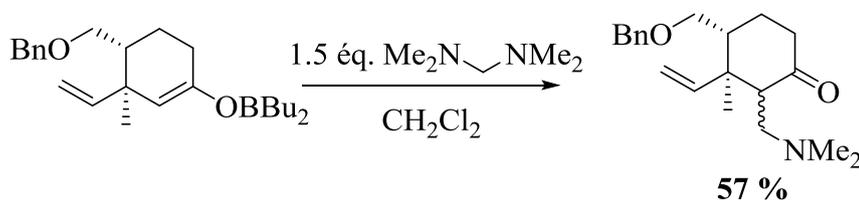


Schéma 2.22

- Avec l'*éther vinylique*, de nombreuses réactions sont réalisées avec le sel d'Eschenmoser et des benzotriazoles. Kobayashi utilise une version améliorée de cette méthode dans la synthèse totale de la **Fébrifugine**³⁰, un alcaloïde présentant une activité antimalariale (**Schéma 2.23**).

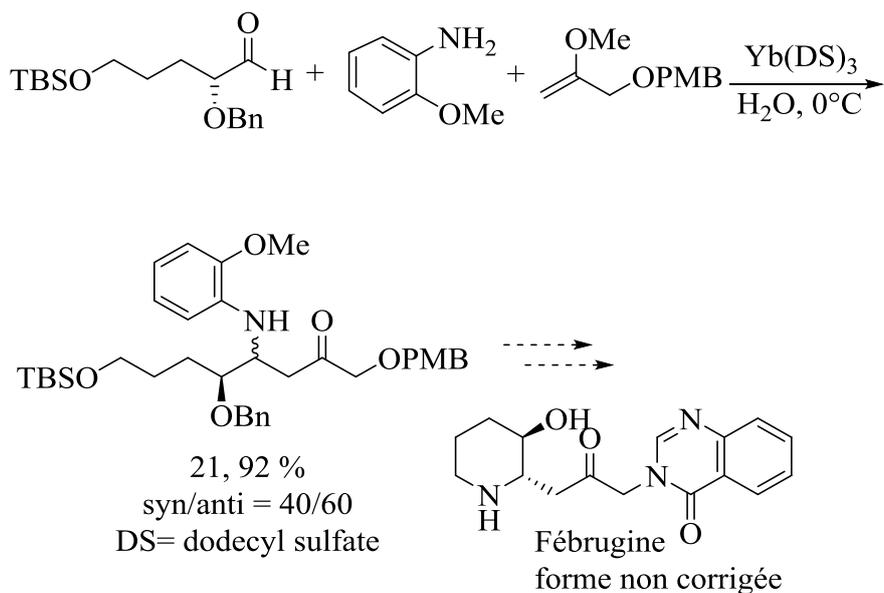


Schéma 2.23

- Avec les *énamines*, une réactivité particulière est observée vis-à-vis des sels d'iminiums, en plus d'une bonne diastéréosélectivité³¹⁻ (Schéma 2.24).

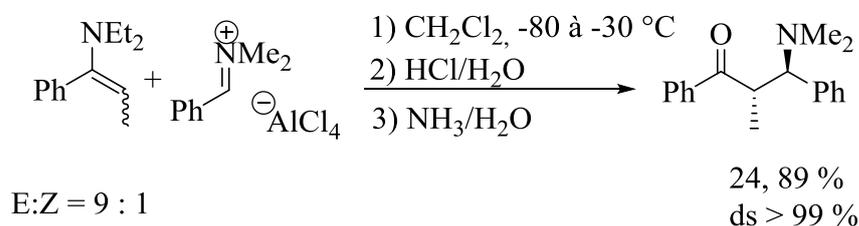


Schéma 2.24

Ces variantes de préparation par des **α -aminoalkylations** permettent en principe, d'éviter tous les inconvénients de la réaction "one-pot" classique. On retrouve l'étude complète dans une revue publiée par Risch en 1981.

II.5.2. Variantes de préparation par des γ -aminoalkylations

Cette variante utilise des dérivés vinyliques, elle permet de synthétiser d'autres variantes des **γ -aminoalkyles** ; cette réaction a reçu le nom de Mannich **vinlogue** (Schéma 2.25).

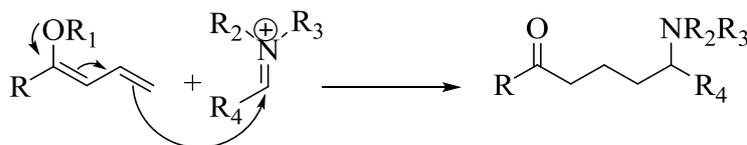


Schéma 2.25

Cette réaction fut exploitée par *Martin et coll*³² avec des vinylogues comme les furaniques pour préparer des composés types **-1-** présent dans divers alcaloïdes (Schéma 2.26).

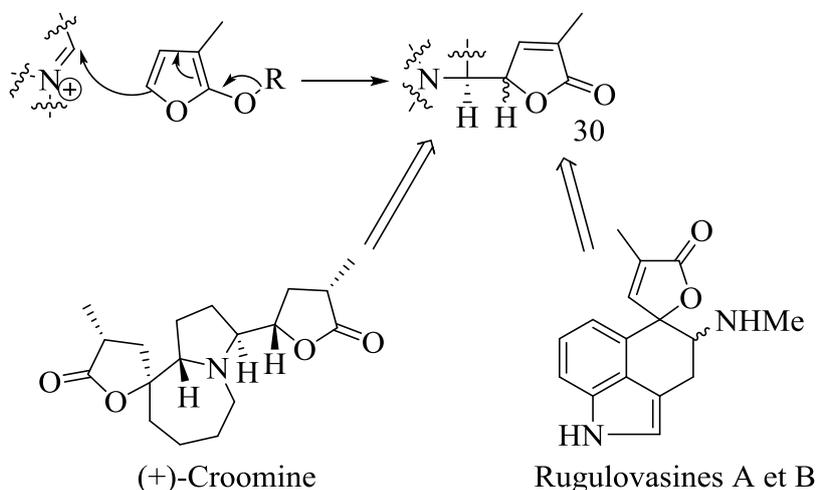


Schéma 2.26

La réaction de **γ -aminoalkylation** est décrite dans de nombreux exemples avec la stratégie intramoléculaire, l'effet de simplicité est plus marquant, ce qui a donné plus d'élégance à des voies de préparation de produits très complexes comme la **karachine** préparée par *Stevens et coll*^{33, 34} avec une réaction domino Mannich vinylogue-Michael-Mannich (Schéma 2.27).

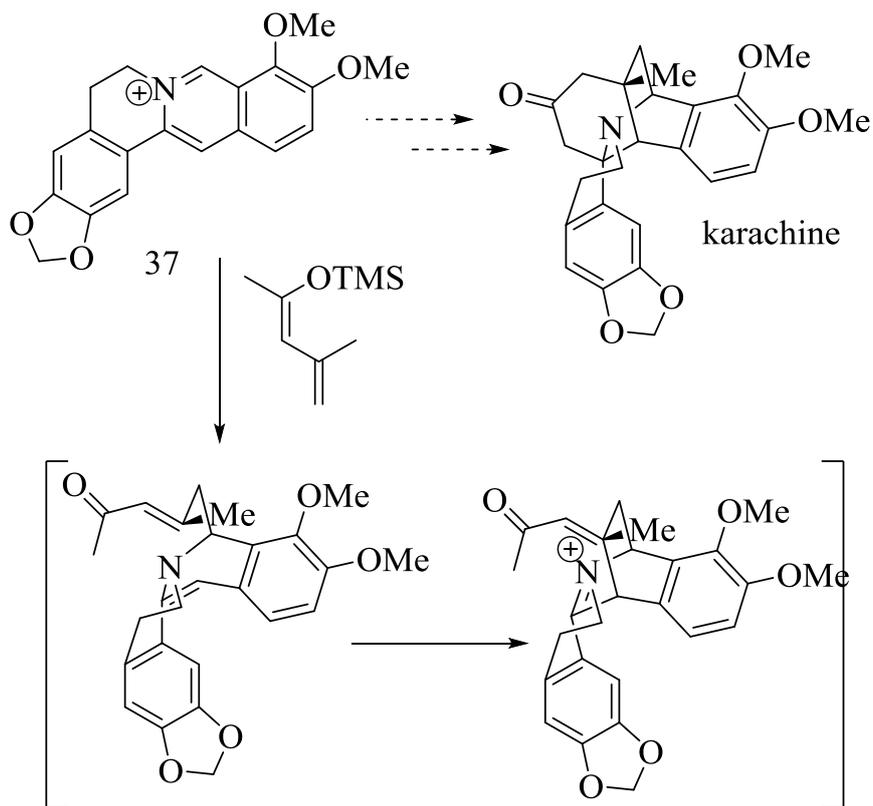


Schéma 2.27

Cette élégance dans la simplicité d'élaboration de produits complexes a poussé les chercheurs à qualifier la réaction de Mannich de Magique³⁵.

II.5.3. Variantes utilisant des nucléophiles provenant de composés non carbonylés

II.5.3.a. Synthèse à partir d'alcynes terminaux

La réaction de Mannich a été étendue à la préparation d'amines propargyliques³⁶ avec l'utilisation d'alcynes vrais à la place de cétones énolisables (**Schéma 2.28**).

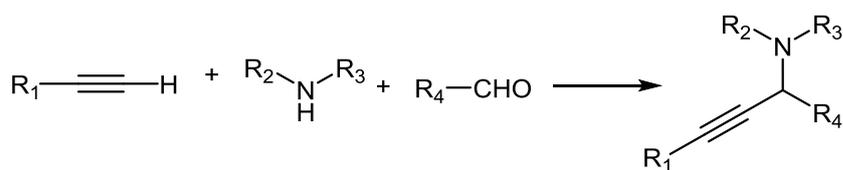


Schéma 2.28

L'importance de ces amines dans le domaine biologique et autres, ont fait l'intérêt de cette variante de la réaction de Mannich.

L'intérêt de la synthèse de ces amines réside sur le fait que cette structure est présente dans de nombreux composés biologiquement actifs et également dans de nombreux intermédiaires de synthèse de molécules bioactives³⁷.

II.5.3.b. Synthèse à partir d'acides organoboroniques 'Réaction de Petasis'

En 1993, *Petasis et coll*^{38,39} ont décrit une variante de la réaction de Mannich en employant des acides organoboroniques à la place de cétones énolisables permettant la préparation de diverses amines α , α -disubstituées⁴⁰. La réaction de Petasis, également appelée borono-Mannich, fait intervenir des acides organoboroniques de type vinyle, aryle ou hétéroaryle, des amines et des aldéhydes⁴¹ (**Schéma 2.29**).

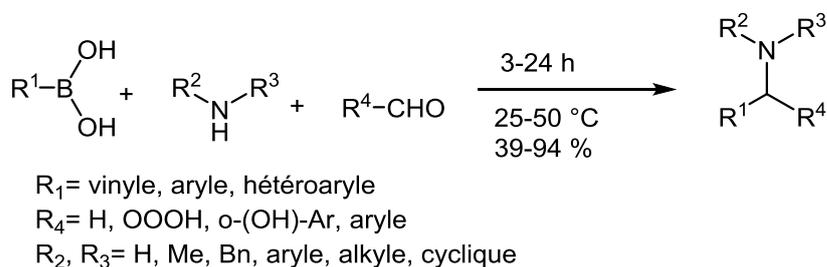


Schéma 2.29

II.5.3.c. Synthèse à partir de groupements aromatiques riches en électrons : Réaction de Mannich aromatique

Les groupements aromatiques riches en électrons ont également été évalués comme nucléophiles dans la réaction de Mannich. Elle est baptisée Mannich aromatique, elle est très efficace avec les dérivés du naphthol ou du phénol^{42,43}.

Des versions diastéréosélectives utilisant des amines chirales sont mises au point, notamment dans une version sans solvant par *Volpini et coll* (**Schéma 2.30**)⁴⁴.

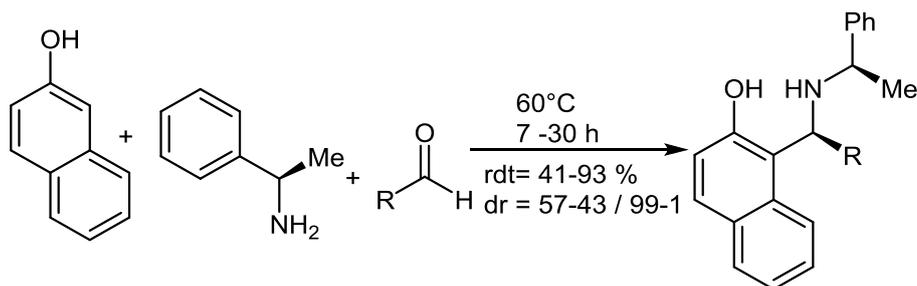


Schéma 2.30

II.6. Diversification structurale des bases de Mannich

Toutes les bases de Mannich découlent d'une aminométhylation issue d'une condensation entre un substrat R-H avec un hydrogène activé comme les alkyl cétones, les phénols, les NH-hétérocycles ...etc. avec un aldéhyde généralement le formaldéhyde, ou d'autres aldéhydes, et des amines primaires secondaires ou parfois l'ammoniac ; de tout cela en découlent deux grandes variétés de bases de Mannich :

II.6.1. Bases découlant des C-Aminométhylation

Nous regroupons les bases de cette Bibliothèque en 8 librairies (**figure 2.11**).

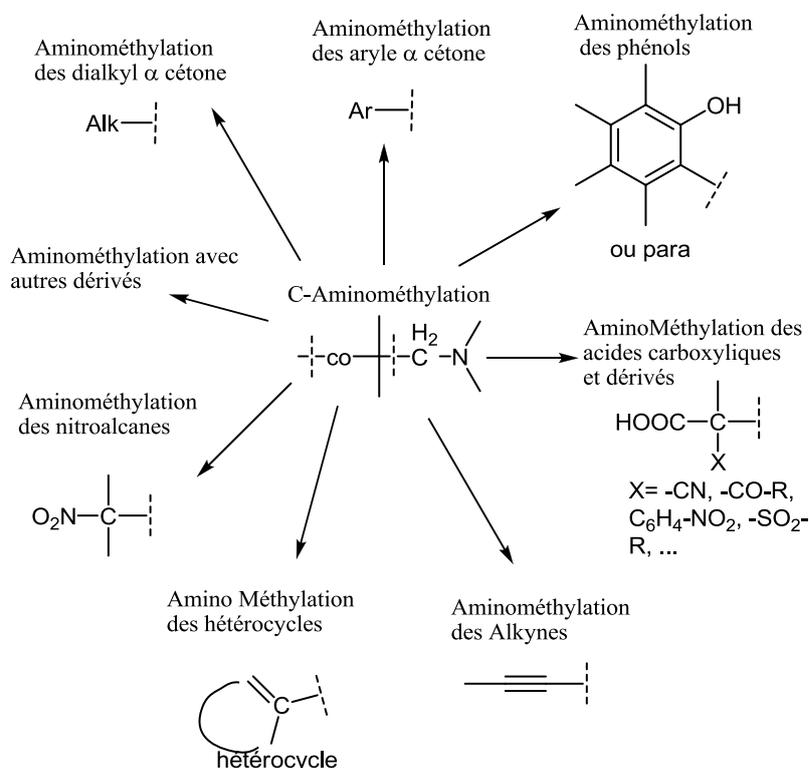


Figure 2.11

Nous donnons un aperçu sur les structures générales des bases de Mannich à travers une partie de la librairie des dialkyl α -cétone (**figure 2.12**).

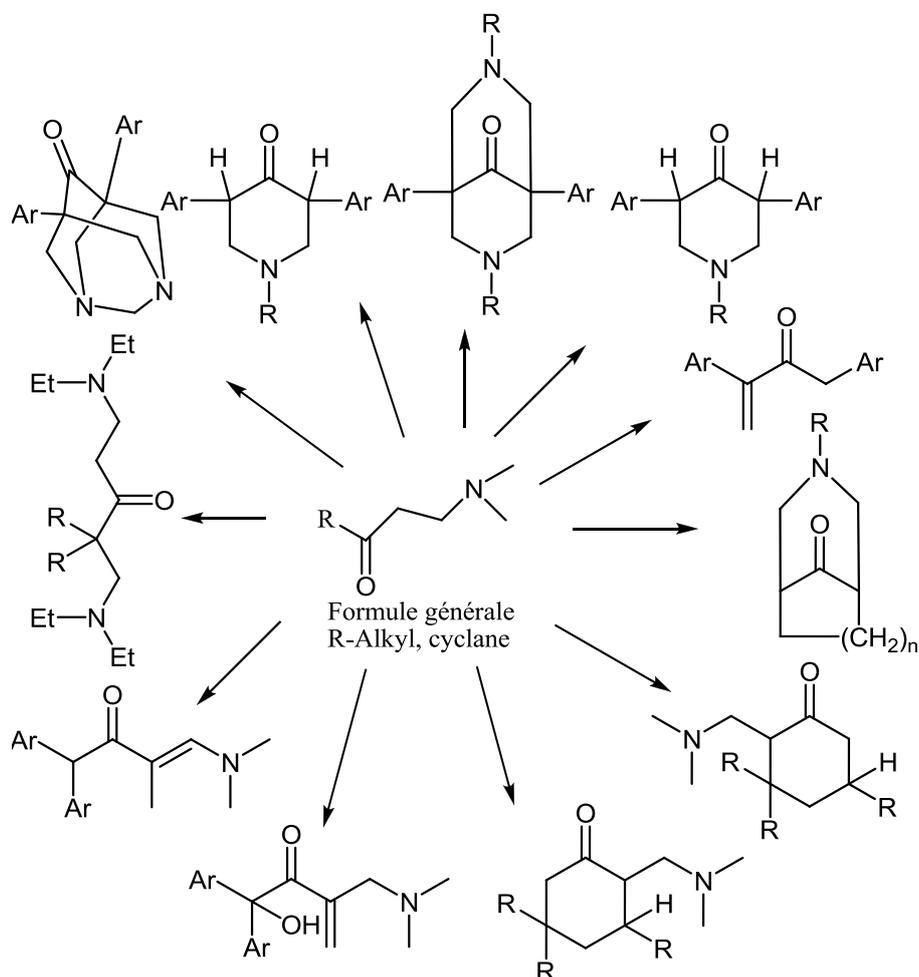


Figure 2.12

Avec des amines définies des groupements R la librairie est très vaste.

II.6.2. Bases découlant des X-Aminométhylation

Dans cette variété on retrouve les N-Mannich Bases, les S-Mannich bases, les Se-Mannich Bases, les P-Mannich Bases ...etc (**figure 2.13**).

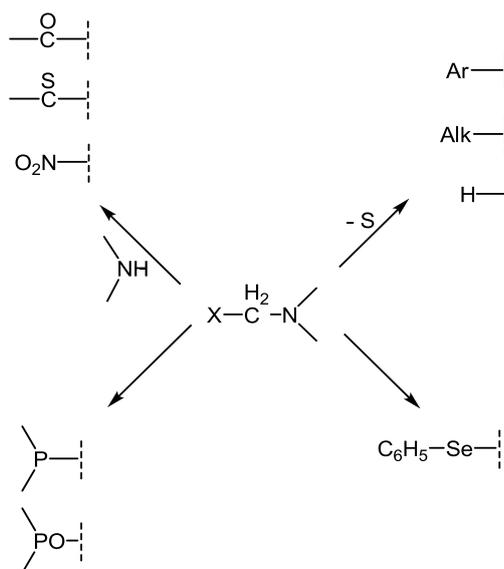


Figure 2.13

D'autres variantes comme celles qui dérivent des acides aminés enrichies en plus les bases de Mannich, tout cela a estampé cette réaction d'un des principes de la chimie verte qui est le principe de la diversité.

II.7. Mécanisme de la réaction

Malgré les recherches approfondies et les diverses applications de cette réaction, aucun mécanisme représentatif de l'ensemble des observations expérimentales n'a été proposé. Mais néanmoins un modèle de mécanisme général a été proposé, qui résume la plupart des observations (**Schéma 2.31**).

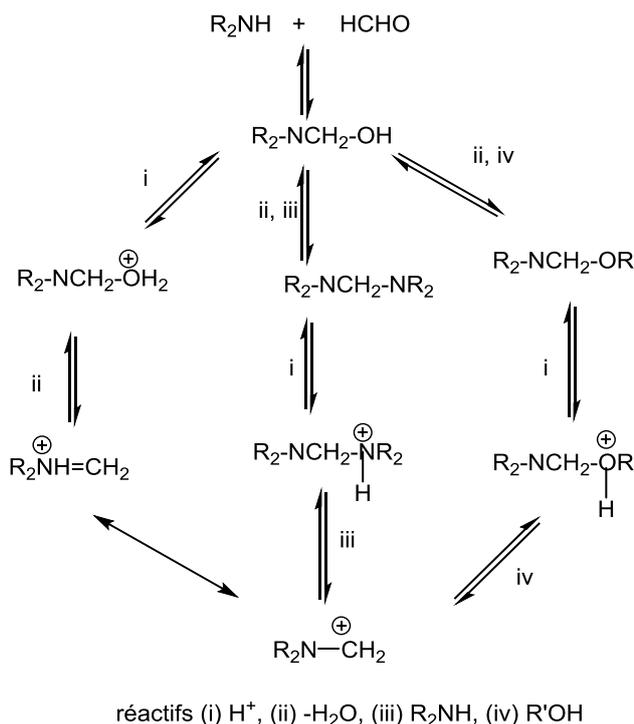


Schéma 2.31

Sans rentrer dans l'étude de cet ensemble d'équilibre, disons tout simplement qu'il est constaté que le déplacement de l'équilibre dépend du pH du système : à faible pH, la formation du sel d'iminium est favorisée pour réagir avec un substrat nucléophile,

Le mécanisme de la réaction de Mannich en milieu protique est parmi les plus étudiés ⁴⁵⁻⁴⁷, ce qui explique le pH faible de la réaction ; deux voies mécanistiques sont possibles : **(Schéma 2.32).**

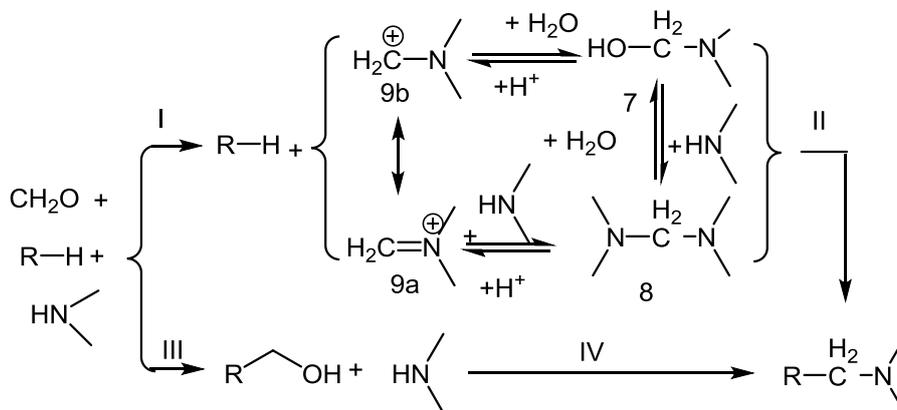


Schéma 2.32

- La première voie concerne :
 - Dans une première étape la réaction entre l'amine et l'aldéhyde (formaldéhyde) pour former l'iminium ; étape I : qui consiste en un système d'équilibre entre l'aminol, l'aminal et l'iminium (voie majoritaire) et entre aminol, carbocation et iminium (voie minoritaire) valable avec des amines secondaires et en excès.
 - Dans une deuxième ; étape II : la réaction entre l'iminium et le réactif R-H à proton actif pour former la base de Mannich.
- La deuxième voie concerne
 - le passage par un dérivé Hydroxy Méthyle ; étape III : formé par la réaction entre l'aldéhyde et le réactif à proton actif.
 - L'étape IV : concerne la formation de la base de Mannich par une réaction de SN.

Les études ont montré que parmi les deux voies celle passant par l'iminium est la plus fréquente, l'existence de l'iminium est mise en évidence par une étude polarographique, avec un maximum de concentration au pH faible, jusqu'à un pH 10-11⁴⁸.

La conséquence est que les ions iminium sont impliqués dans la réaction de Mannich, dans des conditions acides.

II.8. La catalyse

Ce que nous constatons à travers le criblage des conditions opératoires de la réaction de Mannich : solvant, moyens de chauffages, la catalyse, l'atmosphère, la pression ...etc ; la catalyse constitue le challenge des chercheurs pour quantifier d'avantage les gains, en énergie, en temps et en matière.

La réaction originelle, passe par un jeu d'équilibres souvent défavorable pour l'iminium et l'énol qui sont conséquent sur le rendement de la réaction.

Afin d'y remédier à la situation, plusieurs groupes de recherche ont apporté des modifications aux conditions originales, en proposant des réactifs préformés⁴⁹ fondées sur l'utilisation d'électrophiles (sels d'iminiums ou imines) ou de nucléophiles (énolates, éthers d'énols, énamines), mais ces voies de synthèse utilisant des réactifs préformés nous éloignent de la stratégie convergente en plus des conditions de réaction très dures.

Afin de respecter la stratégie convergente et l'utilisation de conditions réactionnelles plus douces, des chimistes ont développé des réactions de Mannich catalysées par différents types de catalyseurs.

II.8.1 Réaction de Mannich catalysée par les acides de Lewis

A l'opposé de l'utilisation des bases de Lewis pour activer les nucléophiles⁵⁰, les acides de Lewis sont également utilisés pour activer les imines⁵¹⁻⁷⁶ c'est la voie catalytique la plus utilisée, elle a titillé notre curiosité pour l'étudier afin de la développer d'avantage. Comme nous l'avons vu la présence d'un acide dans le milieu participe à la formation de l'iminium, avec les acides de Lewis on passe par l'une des voies de formation de l'iminium (**Schéma 2.33**).

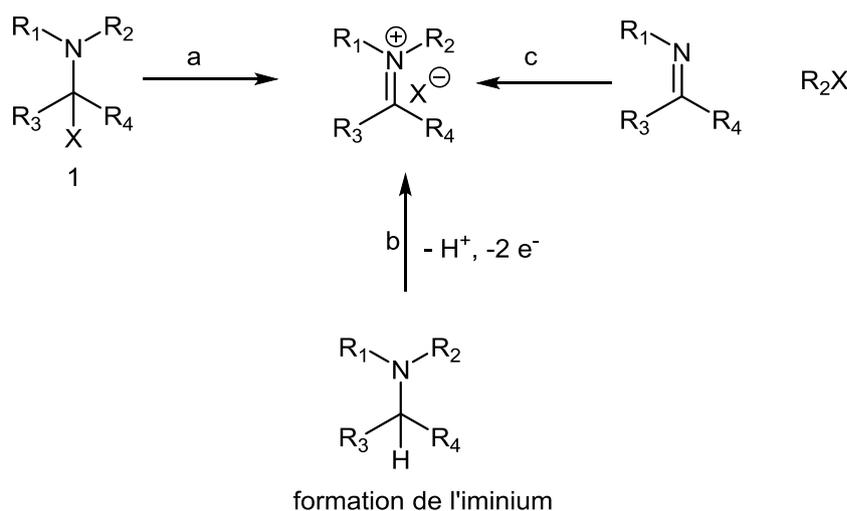


Schéma 2.33

Du schéma (**Schéma 2.33**), il ressort une voie (**voie a**) basée sur l'hétérolyse de l'intermédiaire **-1-** où X représente un nucléofuge. Le départ est souvent catalysé par un acide de Lewis, X peut être : hydroxy, alcoxy, acyloxy, halogène, amine, soufre, ...etc.

Dans le cas de la version originelle de la réaction de Mannich, l'iminium est formé par déshydratation de l'amino-alcool, c'est à dire lorsque X=OH ; cette méthode permet d'augmenter la concentration en iminium dans le milieu réactionnel qui en dépend du catalyseur.

La catalyse de la réaction de Mannich par les acides de Lewis est potentiellement efficace, ce qui explique la panoplie de catalyseurs étudié par les chercheurs, que nous élucidons par la classification suivante :

➤ **les halogénures :** TiCl_4 , CuCl_2 , CsCl , CsBr , MgF_2 , ZrCl_4 , Me_2SBr_2 , InCl_3 , $\text{RnCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, SbF_3 , NbCl_5 , BiCl_3 ...etc., nous citons des exemples tels que :

- Le TiCl_4 est utilisé par l'équipe d'Ojima pour activer des imines dans des réactions de Mannich avec des acétals de cétènes silylés (**Schéma 2.34**)⁷⁷. C'est en fonction des groupements sur le carbone et l'azote de l'imine que le β -aminoester métallé intermédiaire cyclise en β -lactame correspondant ou conduit au β -aminoester.

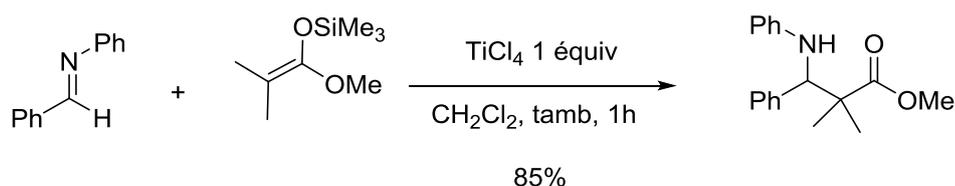


Schéma 2.34

- Le groupe de Loh a rapporté une réaction de Mannich à trois composants catalysée par InCl_3 (**Schéma 2.35**)⁷⁸⁻⁸¹. Cet acide de Lewis est stable en conditions aqueuses et peut être recyclé pour effectuer d'autres cycles catalytiques.

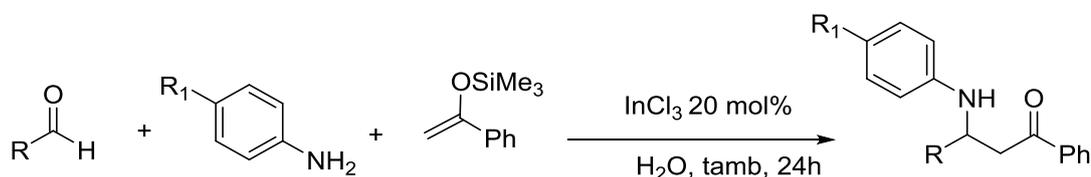


Schéma 2.35

- Mukaiyama a montré que des imines dérivées d'aldéhydes aromatiques et hétéro aromatiques étaient efficacement activées par des quantités

catalytiques de FeI_2 (**Schéma 2.36**)⁸². Une excellente sélectivité anti est obtenue.

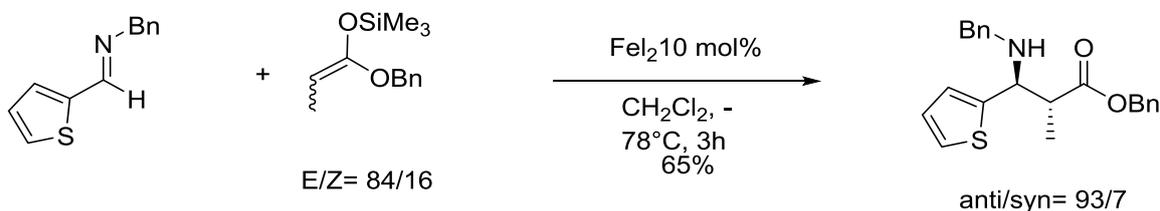


Schéma 2.36

En général une quantité catalytique est suffisante pour l'accélération de la réaction ; en plus beaucoup de catalyseurs répondent aux critères de la chimie verte car ils sont récupérables et réutilisables sans perte d'activité catalytique.

A titre d'exemple Wang et son équipe⁸³ de l'institut de biologie de Chengu ont utilisé le NbCl_5 plusieurs fois pour synthétiser une série de bases de Mannich quantitativement dans des conditions très douces à la température ambiante par la condensation d'aldéhydes aromatiques, d'acétophénone et d'amine aromatiques (**Schéma 2.37**).

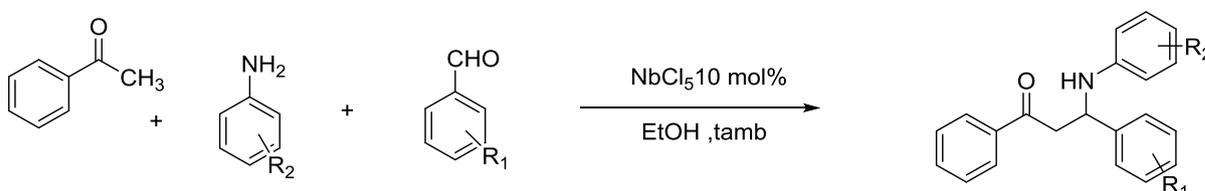
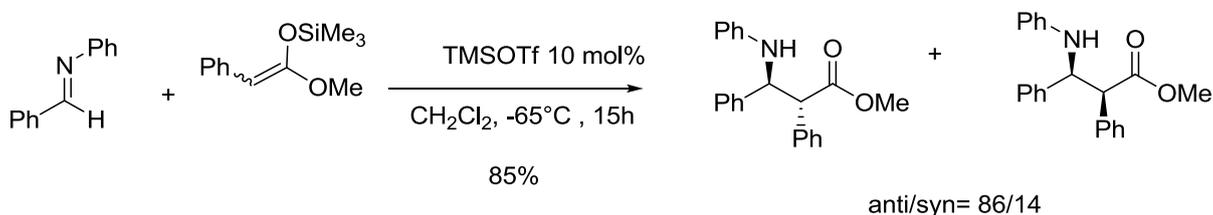


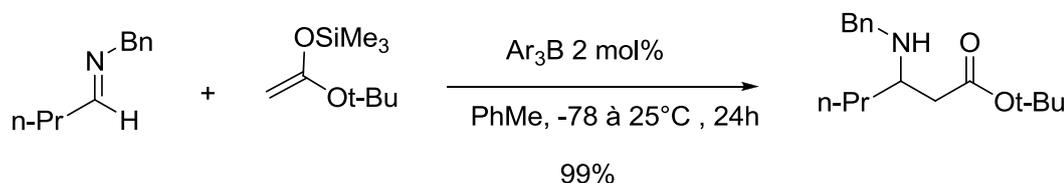
Schéma 2.37

- **Les perchlorates** : MgClO_4 , LiClO_4 etc.
- **Les sulfates** : CuSO_4 etc.
- **Les triflates** : BiOTf_3 , il y'a même des triflates de métaux de terre rare comme $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁸⁴ qui sont utilisés avec succès avec plusieurs réactions ; la principale caractéristique de ces métaux de terre rare est qu'ils agissent comme des acides de Lewis compatibles avec l'eau⁸⁵. En général seulement une quantité catalytique de ces catalyseurs est suffisante pour l'achèvement de la réaction. En outre ils peuvent être facilement récupérés après les réactions et réutilisés sans aucune perte d'activité.

- TMSOTf a également été rapporté comme catalyseur pour la réaction de Mannich entre des imines aromatiques et des acétals de cétènes silylés (**Schéma 2.38**)⁸⁶. Les β -aminoesters sont obtenus avec une sélectivité *anti*.

**Schéma 2.38**

- Le groupe de Yamamoto a utilisé un acide de Lewis dérivé du bore, le tris (pentafluorophényl) borane, pour catalyser la réaction entre des acétals de cétènes silylés et des imines dérivées d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques (**Schéma 2.39**)⁸⁷. Ce catalyseur est stable à l'air et tolère l'humidité. De plus, il est thermiquement très stable.

**Schéma 2.39**

- Kobayashi a apporté une contribution considérable dans le domaine des acides de Lewis stables à l'air et à l'humidité. Il a montré que certains triflates de métaux tels $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ sont stables dans l'eau et permettent de faire de la chimie d'acides de Lewis en milieu non anhydre⁸⁸. Kobayashi a montré que des triflates de métaux de terre rares catalysaient efficacement la réaction de Mannich entre une variété d'acétals de cétènes silylés et d'imes aromatiques et aliphatiques⁸⁹.

Cette méthode a été appliquée à une version à trois composantes de la réaction de Mannich dans laquelle l'imine est formée au départ d'un aldéhyde et d'une amine en présence d'un agent déshydratant⁹⁰. Une vaste gamme d'aldéhydes et d'amines réagissent

avec des énolates silylés pour conduire aux composés β -aminocarbonylés correspondants. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ possède une efficacité supérieure à celle d'autres acides de Lewis utilisés classiquement pour la réaction de Mannich comparé au TiCl_4 et au TMSOTf .

- Une réaction a été catalysée par $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en utilisant des acétals de cétones silylés attachés sur support solide réagissent avec différentes imines, dérivées d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques⁹¹. Ces réactions procurent une nouvelle méthode pour la préparation d'une bibliothèque d'aminoalcools. L'efficacité de la méthode a été améliorée en se plaçant dans des conditions à trois composantes au départ d'un aldéhyde et d'une amine⁹². Des stratégies similaires ont été développées où le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁹³ ou l'imine⁹⁴ est placé sur support solide.
- NaOTf permet de catalyser la réaction de Mannich à trois composantes dans l'eau. Différents types d'aldéhydes réagissent avec des amines aromatiques et des acétals de cétones silylés pour conduire aux β -aminoesters correspondants avec de bons rendements (**Schéma 2.40**)⁹⁵.

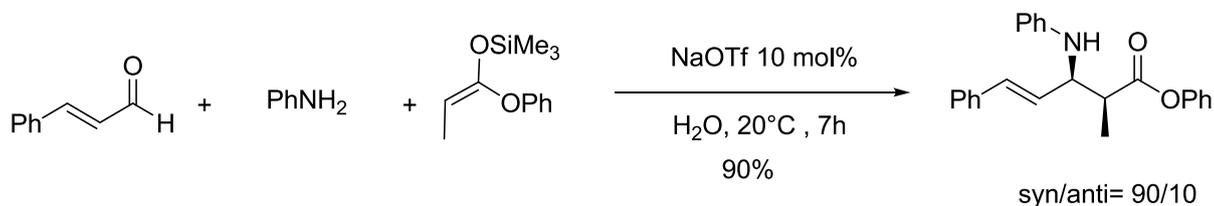


Schéma 2.40

II.8.2. Réaction de Mannich et la catalyse sur support

La catalyse sur supports solides permet une plus grande surface catalytique, en plus de la facilité de mise en œuvre, font de cette voie catalytique une opportunité supplémentaire pour la synthèse organique.

Il est noté que l'utilisation d'un acide solide comme catalyseur a plusieurs avantages, il permet l'obtention du produit pur avec un minimum d'opérations par rapport à la catalyse acide liquide⁹⁶, en plus ils sont moins conséquente sur l'environnement et le catalyseur peut être récupéré sans la perte de son activité.

- H. Wu et son équipe⁹⁷ ont utilisé l'acide sulfurique greffé sur gel de silice comme catalyseur dans une Mannich en utilisant des aldéhydes et des anilines avec des cétones, à température ambiante dans l'EtOH (**Schéma 2.41**).

Les β -aminocétone correspondantes sont obtenus avec de bons rendements ainsi que d'excellentes stéréosélectivités en précisant que le catalyseur était recyclable.

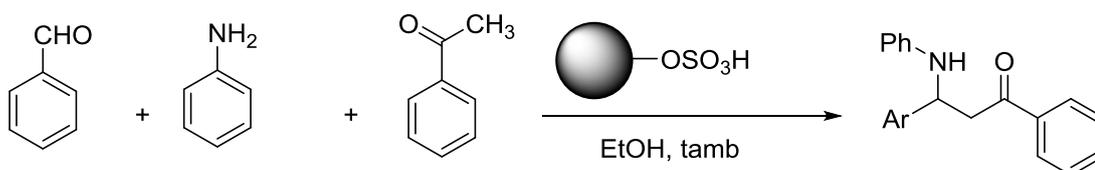


Schéma 2.41

- En 2007, Zheng Li⁹⁸ et son équipe ont utilisé le chlorure d'aluminium greffé sur silice qui s'est avéré un catalyseur efficace, recyclable et réutilisable pour les réactions one pot de Mannich (**Schéma 2.42**). Ce protocole a des avantages de rendement élevé, des conditions douces, aucune pollution de l'environnement, et un work-up simple en tenant compte du catalyseur qui était recyclable.

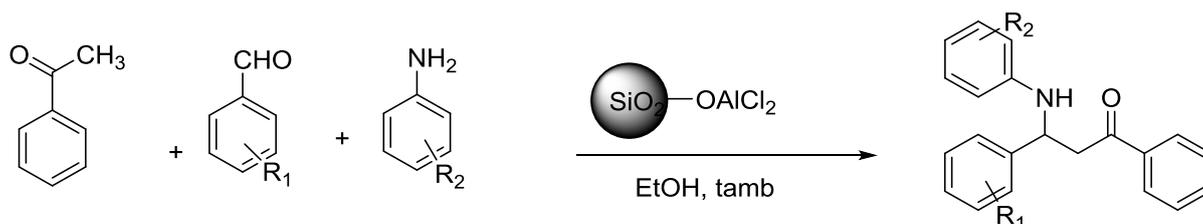


Schéma 2.42

Cette stratégie catalytique s'avère avantageuse car en général elle utilise des conditions douces, facile à mettre en œuvre et donne des rendements élevés.

Dans le but de développer de nouvelles voies catalytiques potentiellement avantageuse nous avons opté pour la catalyse sur support, dans cette optique nous avons réalisé un

criblage pour en déterminer de nouveaux catalyseurs entre autre le trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice sur lequel nous avons mené notre étude.

II.8.2.a. Réaction de Mannich catalysée par le trichlorure d'antimoine greffée sur gel de silice 'SiO₂-OSbCl₂'

Le trichlorure d'antimoine est un composé chimique moléculaire de formule brute SbCl₃. C'est un solide mou sans couleur, il a une odeur forte.

II.8.2.b. Résultats et discussion

II.8.2.b.1. Détermination du pouvoir catalytique

La recherche décrite dans cette partie de thèse a pour objet l'étude du pouvoir catalytique du trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice, SiO₂-OSbCl₂ ; pour cela nous avons considéré une réaction d'une façon aléatoire pour la soumettre à la catalyse de divers catalyseurs que nous avons sélectionné pour pouvoir d'une part comparer le pouvoir catalytique et d'autre part pour éliminer le doute d'interférence catalytique d'entités faisant partie du complexe greffé, pour attribuer le pouvoir catalytique sans équivoque : (**Schéma 2.43**).

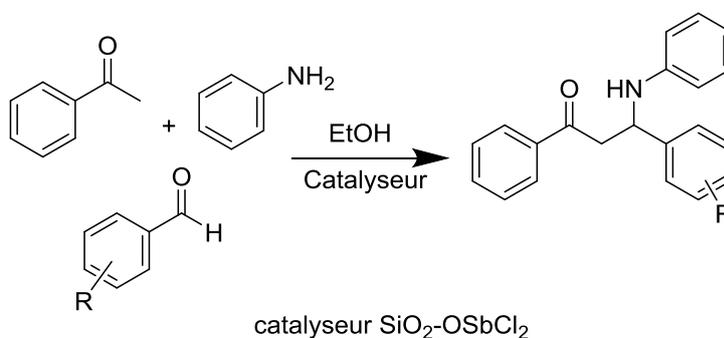


Schéma 2.43

Dans notre expérience, nous avons ciblé différents acides de Lewis FeCl₃, ZnCl₂ et AlCl₃, pour pouvoir comparer leur pouvoir catalytique avec notre catalyseur, et les catalyseurs suivants : SiO₂, SbCl₃, SbCl₃/SiO₂ qui sont des structures apparentées de notre catalyseur.

Afin de pouvoir situer avec exactitude le pouvoir catalytique à SiO₂-OSbCl₂ ; l'étude est menée sur la réaction teste (**schéma 2.43**), à savoir l'acétophénone, 4-

chlorobenzaldéhyde et de l'aniline, dans l'éthanol comme solvant à la température ambiante, les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Réaction de Mannich catalysée par différents catalyseurs^a

Entrée	Catalyseur	Qte catalytique (mol %)	Temps (h)	Rendements ^b (%)
1	FeCl ₃	2	24	0
2	ZnCl ₂	2	24	0
3	AlCl ₃	2	24	0
4	neat	-	24	Traces
5	SiO ₂	2	24	Traces
6	SbCl ₃	2	5	84
7	SbCl ₃ /SiO ₂	2	5	89.8
8	SiO ₂ -OSbCl ₂	2	5	95.5

^aToutes les réactions d'acetophenone (1 mmol), 4-chlorobenzaldéhyde (1 mmol) et aniline (1 mmol) dans l'éthanol à une température ambiante.

^brendements en produits purs.

Nous faisons remarquer que les rendements avec les acides de Lewis FeCl₃, ZnCl₂ et AlCl₃ sont pratiquement nuls ; avec SbCl₃ qui est un acide de Lewis le rendement est plus élevé 84% ; probablement dû à son caractère métallique moins prononcé, l'antimoine est un métalloïde plus électronégatif que le fer l'aluminium et le zinc ;

Pour ce qui est des structures apparentées à SiO₂-OSbCl₂, nous constatons que le rendement avec la silice SiO₂ est pratiquement nul, avec SbCl₃ il est aussi bon qu'avec le mélange équimolaires SbCl₃/SiO₂, mais lorsque SbCl₃ est greffé la silice sous forme de SiO₂-OSbCl₂, la différence en rendement est très significative, d'où l'intérêt d'approfondir l'étude du catalyseur et des conditions de la réaction pour optimiser d'avantage son pouvoir catalytique.

II.8.2.b.2. Quantité catalytique

Pour déterminer la quantité catalytique optimale nous avons utilisé des gradients de SiO₂-OSbCl₂ comme catalyseur vis-à-vis de la réaction teste, les résultats sont réunis dans le 'tableau 2'.

Tableau 2 : Optimisation du SiO₂-SbCl₂^a

Entrée	Qte catalytique (mol %)	Rendement ^b (%)
1	2	95.5
2	5	90
3	10	89
4	15	88

^aToutes les réactions d'acetophenone (1 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1 mmol) et aniline (1 mmol) dans l'éthanol à une température ambiante.

Nous remarquons que les rendements diminuent lorsque la quantité du catalyseur passe au-delà de 2 mol %, et par conséquent nous retenons cette quantité pour notre étude consacrée pour déterminer le solvant de la réaction.

II.8.2.b.3. Choix du solvant et de la température

Il a été constaté que la température ambiante était une condition appropriée pour la réaction de Mannich catalysée par le trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice.

Les solvants permettent la formation des solutions ce qui permet d'augmenter les chocs entre réactifs et par conséquent facilite les réactions entre réactifs, ainsi plusieurs solvants ont été testés avec la réaction teste, tel que le toluène, l'EtOH, le MeCN, le THF et H₂O. Les résultats sont réunis sur le tableau suivant 'tableau 3'

Tableau 3 : Réaction de Mannich catalysée par SiO₂-SbCl₂ dans différents solvants

Entrée	Solvant	Rendement ^b (%)
1	H ₂ O	20
2	Toluène	40
3	THF	45
4	MeCN	70
5	EtOH	95.5
6	Neat	80

Dans de l'eau, un solvant 'protique polaire' le rendement de la réaction est faible il ne dépasse pas 20% (entrée 1).

Avec le toluène et le tétrahydrofurane solvants ‘**organiques aprotiques peu polaires**’ le rendement sont presque moyens entre 40 et 45% entrées 2,3 ; avec l’acétonitrile un solvant ‘**organique polaire aprotique**’ le résultat est meilleur qu’avec le solvant organique apolaire (entrée 4) ; sans solvant le rendement est également bon ; mais c’est avec l’alcool éthylique que le meilleur rendement se manifeste (entrée 5), les rendements sont meilleurs à la température ambiante.

Cette étude nous a permis de déterminer les meilleurs conditions d’optimisation du rendement vis-à-vis de la réaction teste, une étude nécessaire, pour optimiser le pouvoir catalytique de notre catalyseur, que nous allons généraliser avec les librairies des réactifs de la réaction de Mannich.

II.8.2.b.4. Généralisation des conditions vis-à-vis de la réaction de Mannich

Après avoir établi les conditions réactionnelles optimales, et afin de montrer l’applicabilité générale de ce procédé, différents aldéhydes aromatiques substitués ont été mis à réagir avec l’acétophénone et de l’aniline (**Schéma 2.43**).

En fonction de R les rendements des produits (4a-h) sont donnés dans le ‘tableau 4’.

Tableau 4 : Réaction de Mannich catalysée par SiO₂-SbCl₅ de l’acétophénone, aldéhydes aromatiques et l’aniline

Entrée	R	Temps (h)	Produit ^a	Rendement (%)	P _{fus} (°C)	
					Pratique	théorique
1	4-Cl	5	4a	95	114 -115	114-115 ^[13]
2	4-CH ₃	5	4b	90	134-135	134-135 ^[13]
3	4-OCH ₃	5	4c	87	147 -148	142-143 ^[13]
4	H	4	4d	93	169-170	169-171 ^[14]
5	4-F	4	4e	60	110-111	111-112 ^[16]
6	4-NO ₂	4	4f	75	104-105	104-106 ^[15]
7	3-NO ₂	5	4g	84	131-132	131-132 ^[13]
8	4-N(CH ₃) ₂	3	4h	92	200-201	202-203 ^[13]

^a Tout les produits sont caractérisé par comparaison de leur points de fusion, IR, spectre RMN ¹H and ¹³C avec des échantillons authentique. ^b rendements en produits purs.

La réaction est menée à température ambiante est suivie par chromatographie sur couche mince, pour déterminer le temps comme indiqué sur le tableau dont la lecture montre :

- Le meilleur rendement est observé avec le *4-chloro* benzaldéhyde 95%, après 5 heures de réaction (entrée 1) ; l'effet inductif du chlore augmente le caractère électrophile du carbonyle pourrait être la cause. Avec un groupement donneur mésomère *diméthyle amino* en *position 4* qui a un effet inverse, diminution du caractère électrophile du carbonyle le rendement est bon 92% (entrée 8) mais un peu plus faible qu'avec le *benzaldéhyde* 93% (entrée 4). Avec le *méthyl* benzaldéhyde qui a une hyper conjugaison donc un effet donneur mésomère le rendement est également bon 90% (entrée 2).

- Le mauvais rendement est obtenu avec le *4-fluoro* Benzaldéhyde 60% (entrée 4), un groupement à effet inductif attracteur très prononcé, et un effet donneur mésomère ; avec un groupement *nitro* attracteur par effet mésomère le rendement est meilleur lorsqu'il est en position 3 plutôt que 4 du benzaldéhyde (entrées 6 et 7).

Le pouvoir catalytique de $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$ vis-à-vis de la réaction de Mannich mis en évidence, nous a contraints de pousser plus d'investigations pour récupérer et réutiliser notre catalyseur.

En outre, le support de silice du chlorure d'antimoine peut être facilement séparé du mélange réactionnel par filtration et peut être réutilisé trois fois sans perte évidente de l'activité (**figure 2.14**).

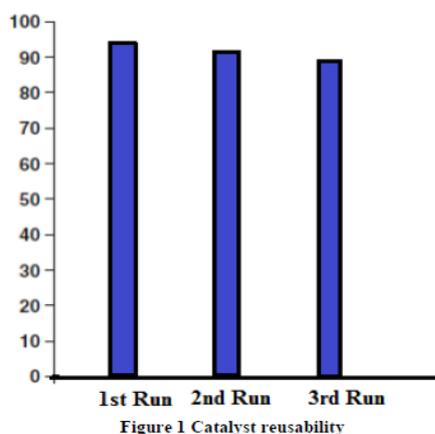


Figure 2.14

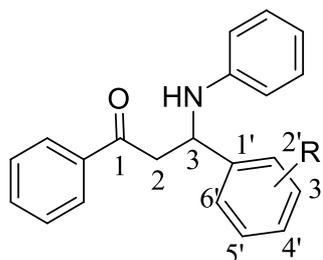
La stabilité du catalyseur a été évaluée pour voir si le SbCl_3 dispersée à partir du catalyseur pourrait être lessivé par solvant ou non. Dans l'expérience témoin, le catalyseur est soumis à une condition de réaction en l'absence de substrats pendant 1 h.

Le catalyseur $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$ a été filtré et le filtrat a été utilisé comme milieu réactionnel dans la réaction du 4-chlorobenzaldéhyde, l'aniline et l'acétophénone. Aucune transformation de substrats n'a été remarquée, ça confirme que SbCl_3 est immobilisé sur la surface de silice comme une espèce stable 'O-Sb-Cl'.

Les produits obtenus (4a-h) sont caractérisés par les propriétés physiques comme le point de fusion, et la spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C .

a) Caractérisation spectroscopique RMN ^1H

Nous considérons la structure générale de la base de Mannich



D'après le spectre proton nous relevons :

- Un signal sous forme d'un singulet large, d'intégration 1H, résonnant entre (4.50 -5.00 ppm), correspond au proton de la fonction amine NH.
- Les protons aromatiques apparaissent dans la zone habituelle [8.22 -6.42] ppm avec des intégrales et des multiplicités selon les substituants portés par le cycle. Difficile à attribuer mais la somme des intégrations donne bien le nombre de protons portés par les noyaux aromatiques.
- Un signal résonnant entre 4.85 et 5.15 ppm, sous forme d'un dd, d'intégration 1H, correspond au proton ($\text{C}_3\text{-H}$).
- Les protons des groupements CH_2 apparaissent sous forme : d'un dd d'intégration 1H, dans la zone caractéristique [3.58-3.43] ppm ; et d'un dd d'intégration 1H, dans la zone [3.51-3.40] ppm ; ce qui voudrait dire que les deux protons ne sont pas équivalents, à cause certainement de la forme bloquée par pont hydrogène (**figure 2.15**).

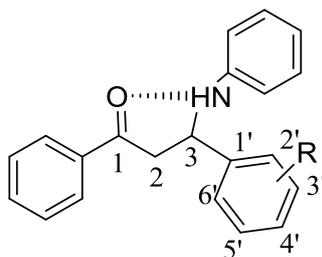
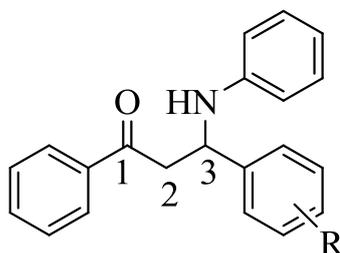


Figure 2.15

b) Caractérisation spectroscopique ^{13}C -RMN



Nous constatons à travers les spectres RMN ^{13}C des pics caractéristiques :

- Pour le carbone quaternaires hybridés sp^2
 - Portant un élément électronégatif le signal apparait dans des champs faibles, comme le cas de la fonction cétonique portée par la base de Mannich, qui apparait entre 198.3 et 196.3 ppm.
 - Qui composent les noyaux aromatiques carbocycliques, ils résonnent dans la zone 158.7-120 ppm
- Les carbones aromatiques tertiaires apparaissent entre 119- 113.8 et ppm.
- Le carbone asymétrique C3 résonne à champ moyen entre 45.63 ppm et 46.52 ppm.
- Le carbone des groupements méthylène résonne entre 54.13 et 55.13 ppm.

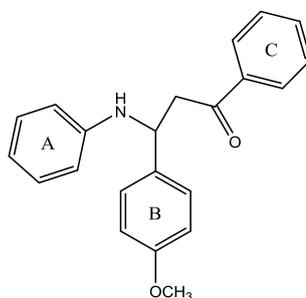
C) Etude du spectre FT-IR : le spectre est réalisé sur pastille de KBr

- Nous remarquons deux bandes d'absorptions dans la région $3020\text{-}3429\text{ cm}^{-1}$ attribué à la vibration de valence du groupement NH.
- Nous observons une bande dans la région $1743\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ qui caractérise le groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$.

- Nous remarquons aussi la présence d'une bande d'absorption dans la région $1600-1603\text{ cm}^{-1}$ correspond aux liaisons C=C du cycle benzénique.
- Nous observons également entre $600\text{ et }800\text{ cm}^{-1}$ des bandes caractéristiques des noyaux benzéniques.

Pour élucider d'avantage l'analyse spectrale nous avons considéré le produit de Mannich qui dérive du 4-méthoxybenzaldehyde, (entrée 3) 'R= 4OCH₃'

- **Caractérisation spectroscopique RMN ¹H**



Comme la structure porte trois noyaux benzéniques qui résonnent pratiquement dans une zone très étroite, l'attribution des signaux est très délicate, pour cela nous avons considéré l'effet sur les déplacements chimiques des groupements portés par les noyaux benzéniques :

- Le noyau C porte un groupement carbonyle qui a la propriété d'un effet attracteur et par conséquent les protons du noyau benzénique vont résonner dans des champs les plus faibles ainsi nous constatons sur le spectre RMN les protons qui sont affectés par l'effet électronique résonnent au-delà de 7.29 ppm :
 - Les protons en position ortho **Ho** qui résonnent sous forme d'un doublet dédoublé, avec des constantes de couplages $J_3=5.0\text{ Hz}$ et $J_4=1.5\text{ Hz}$ à 7.95 ppm et une intégrale de deux protons.
 - Le proton en position para **Hp** qui résonne sous forme d'un triplet des triplets avec des constantes de couplages $J_3=6.2\text{ Hz}$ et $J_4=1.4\text{ Hz}$ à 7.60ppm et une intégrale d'un proton.

- Les protons en position méta **H_m** qui résonnent sous forme d'un triplet avec une constante de couplages $J_3=5.3$ Hz à un déplacement chimique de 7.47 ppm et une intégrale de deux protons.
- Le noyau B porte un groupement méthoxy, qui présente un effet donneur, le noyau étant enrichi en électrons, les protons résonnent dans des champs plus forts que le benzène c'est-à-dire moins que 7.29 ppm :
- Les protons en ortho par rapport au groupement méthoxy **H_o** résonnent sous forme d'un triplet avec une constante de couplage de $J_3=5.0$ Hz à 7.40 ppm avec une intégrale à deux protons
 - Les protons en méta par rapport au groupement méthoxy sortent sous forme d'un doublet des doublets avec des constantes de couplages $J_3=8.8$ Hz et $J_4=2.1$ Hz à 6.88 ppm.
- Les protons du noyau benzénique A sont les plus blindés à cause de l'effet donneur mésomère du groupement amine, pour avoir des signaux moins que 7.29 ppm ; les plus affectés par l'effet électronique sont respectivement :
- les protons portés par les positions ortho **H_o** qui résonnent à 6.61ppm sous forme d'un (dd) avec des $J_3=10.0$ Hz et $J_4=1.0$ Hz et une intégrale à deux protons.
 - le proton porté par la position para **H_p** qui résonne à 6.72 ppm d'un triplet des triplets avec $J_3=6.3$ Hz et $J_4=0.9$ Hz avec une intégrale à un proton.
 - Le proton en position méta le moins affecté résonne à 7.13ppm sous forme d'un doublet des doublets avec $J_3=6.5$ Hz et $J_4=1.1$ Hz avec une intégrale à un deux proton.
- Les protons portés par le carbone 2 de la chaîne ne sont pas équivalent à cause de la forme bloquée de la molécule ce qui fait que les deux protons résonnent a des déplacements chimiques différents (3.41-3.55 ppm), sous forme de doublet des doublets couplés avec le proton porté par le carbone 3 de la chaîne.
- Le proton porté par le carbone 3 résonne sous forme d'un doublet des doublets à cause du couplage avec les protons portés par le carbone 2 qui sont

magnétiquement différents, à un déplacement chimique 5.0 ppm avec une constante de couplage $J_3=5.8$ Hz

- les protons du méthoxy résonne sous forme d'un singulet à 3.02 ppm correspond, avec une intégrale à 3 protons.
- Un signal sous forme d'un singulet, d'intégration 1H, résonnant à 7.29ppm correspond au proton de la fonction amine NH.

Par cette étude la structure est bien élucidée (**figure 2.16**).

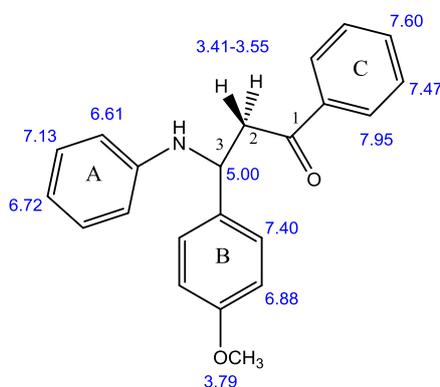


Figure 2.16

- **Caractérisation spectroscopique C13-RMN**

Nous constatons à travers les spectres RMN C13 des pics caractéristiques :

- Pour le carbone quaternaires hybridés sp^2
 - Portant un élément électronégatif le signal apparait dans des champs faibles, comme le cas de la fonction cétonique portée par la base de Mannich, qui apparait à 198.3 ppm.
 - Qui composent les noyaux aromatiques carbocycliques, ils résonnent dans la zone 158.7-134.6 ppm qui apparaissent
- Les carbones aromatiques tertiaires apparaissent entre 133.4 -114.1ppm
- Le carbone asymétrique C_3 résonne à champ moyen à 46.2 ppm.
- Le carbone des groupements méthylène résonne à 55.2ppm.
- Le carbone des groupements méthyle résonne à 54.4ppm.

II.8.2.c. Partie expérimentale

- Préparation du $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$:

Le catalyseur a été préparé selon la méthode décrite selon la littérature¹².

20g de gel de silice (80-200mesh) a été lavé avec 150ml de HCl 1M puis avec de l'eau déionisée, 30% H_2O_2 , puis à nouveau à l'eau désionisée à neutre. La silice obtenue a été séchée pendant une nuit à 70°C sous vide pour donner un gel de silice pré conditionné. La silice pré conditionnée (1,54 g) a été chauffée au reflux dans du toluène (50 ml) pendant 2 h, puis le chlorure d'antimoine (III) (1,99 g) a été ajouté à la suspension sous agitation. Le mélange résultant a été agité sous reflux pendant 1 nuit.

Le solvant est éliminé et le résidu a été lavé trois fois avec de l'éthanol absolu et on a chauffé à 100°C sous vide pendant 5 h pour fournir chlorure d'antimoine greffé sur gel de silice (2,83 g) sous forme d'une poudre blanche.

- Utilisation du $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$:

Un mélange d'aldéhyde (1mmol), acétophénone (1mmol), aniline (1mmol) en présence d'une quantité catalytique (2mol%) à T ambiante dans EtOH pendant 3h-4h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH 95%.

II.8.3. Réaction de Mannich et la catalyse acide

Dans le but de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Mannich et améliorer les rendements et dans le cadre de la catalyse des acides, nous avons étudié l'effet d'un nouveau catalyseur qui est l'acide phenylboronique.

II.8.3.a. Réaction de Mannich catalysé par l'acide phénylboronique ' PhB(OH)_2 '

Les acides arylboroniques ont été utilisés comme catalyseurs dans des réactions multiples telles que la formation des éthers⁹⁹, la 1,3-transposition des alcools

allyliques¹⁰⁰, cycloadditions de diels alder¹⁰¹, la cycloaddition dipolaire¹⁰² et l'amidation des acides carboxyliques¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Grace à ces propriétés particulières comme acide de lewis faible ($pK_a=8.9$), sa réactivité douce, ajoutée à sa stabilité et sa manipulation facile, l'acide phénylboronique représente une classe d'intermédiaire synthétique particulièrement intéressante. D'ailleurs, en raison de sa basse toxicité et de sa biodégradation favorable à l'environnement, l'acide phénylboronique peut être considéré comme un composé vert.

L'acide phénylboronique a été utilisé récemment par notre équipe dans la réaction de Hantzsch et Biginelli^{106, 107} comme catalyseur non toxique, peu coûteux, et facile à manipuler pour ces raisons là, nous avons voulu étudier son effet catalytique sur la réaction de Mannich.

II.8.3.b. Résultats et discussion

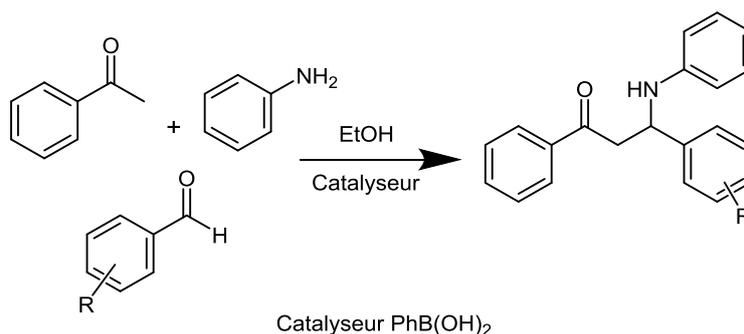


Schéma 2.44

Après avoir choisi le catalyseur, nous avons réalisé l'optimisation :

La réaction de Mannich comme déjà cité est très sensible à la température. Une température élevée pourrait améliorer la vitesse de réaction et raccourcir le temps de réaction, mais il a été constaté que l'expérience à reflux était une condition appropriée pour la réaction de Mannich catalysée par l'acide phénylboronique.

II.8.3.b.1. Quantité catalytique

Dans un premier temps nous avons évalué la quantité catalytique requise de l'acide phénylboronique sur la synthèse des β -aminocétone de Mannich et pour ceci nous avons fait réagir 1mmol du 4-chlorobenzaldéhyde, 1mmol

d'acétophénone et 1mmol d'aniline en présence de 5mol% d'acide phénylboronique pendant 4h sous reflux dans l'éthanol.

On a observé que le rendement du produit a augmenté mais de façon modérée. En augmentant la quantité catalytique à 10mol% nous avons constaté que le rendement s'est amélioré et a atteint 85% après seulement 4 h de temps (entrée 2), lorsque la quantité catalytique augmente de 20mol% et de 50mol% on enregistre une baisse du rendement de 80% à 70%.

Tableau 5 : Optimisation de la quantité du PhB(OH)_2 ^a

Entrée	Qte catalytique (mol %)	Rendements ^b (%)
1	5	65
2	10	85
3	20	80
4	50	70
5	100	70

^aToutes les réactions d'acétophénone (1 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1 mmol) et aniline (1 mmol) dans l'éthanol à reflux.

II.8.3.b.2. Choix du solvant

En reproduisant la même réaction avec l'acide phénylboronique, dans différents solvants, nous avons constaté que les réactions effectuées dans un solvant aprotique polaire tels que le THF et CH_3CN ainsi que la réaction effectuée sans solvant ont fourni le produit attendu mais avec des rendements moyens. Cependant, les réactions sous reflux de solvants protiques tels que H_2O ou EtOH ont données des bases de Mannich avec de bons rendements (entrées 3 et 4).

Tableau 6 : Réaction de Mannich catalysée par PhB(OH)_2 dans différents solvants

Entrée	Solvants	Rendements ^b (%)
1	CH_3CN	30
2	THF	45
3	H_2O	80
4	EtOH	85
5	Neat	55

Après avoir établi les conditions réactionnelles optimales, et afin de montrer l'applicabilité générale de ce procédé, différents aldéhydes aromatiques substitués ont été mis à réagir avec l'acétophénone et de l'aniline pour donner les produits correspondant (4a-h) avec des de bons rendements 'tableau 7'.

Tableau 7 : Réaction de Mannich catalysée par PhB(OH)₂ de l'acétophénone, aldéhydes aromatiques et l'aniline

Entrée	R	Temps (h)	Produit ^a	Rendements (%)	P _{fus} (°C)	
					Pratique	théorique
1	4-Cl	5	4a	85	114 -115	114-115 ^[13]
2	4-CH ₃	5	4b	80	134-135	134-135 ^[13]
3	4-OCH ₃	5	4c	77	147 -148	142-143 ^[13]
4	H	4	4d	83	169-170	169-171 ^[14]
5	4-F	4	4e	55	110-111	111-112 ^[16]
6	4-NO ₂	4	4f	65	104-105	104-106 ^[15]
7	3-NO ₂	5	4g	74	131-132	131-132 ^[13]
8	4-N(CH ₃) ₂	3	4h	82	200-201	202-203 ^[13]

^a Tout les produits sont caractérisé par comparaison de leur points de fusion, IR, spectre RMN ¹H et ¹³C avec des échantillons authentique.

^b rendements en produits purs.

II.8.3.c. Partie expérimentale

- **PhB(OH)₂:**

Un mélange d'aldéhyde (1mmol), acétophénone (1mmol), aniline (1mmol) en présence d'une quantité catalytique (10mol%) à reflux dans EtOH pendant 3h-4h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacé tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacé et purifié par recristallisation dans l'EtOH 95%.

II.8.4. Réaction de Mannich et la catalyse des polymères

Le polyéthylène glycol (PEG) est disponible, peu coûteux, milieu non-ionique de faible volatilité. PEG et ses éthers mono éthyliques sont peu coûteux, thermiquement stable, réutilisables, et sont également des catalyseurs de transfert de phase. Le PEG est un polymère biologiquement acceptable largement utilisé dans l'administration de médicaments et aussi comme outil de diagnostique.

Nous avons voulu étudier son effet catalytique sur la réaction de Mannich et nous avons choisi le PEG600 et vu sa disponibilité et sa non utilisation d'après le screening fait.

II.8.4.a. Réaction de Mannich catalysée par le polyéthylène glycol 'PEG600'

On appelle polyéthylène glycol ou PEG des polyéthers linéaires de masse molaire inférieure à $20\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ fabriqués à partir de monomères d'éthylène glycol. Leurs propriétés hydrosolubles et liposolubles en font des produits utilisés dans un grand nombre d'industries (médical, cosmétique, etc.). On les appelle également Macrogol dans le domaine médical.

À température ambiante, le PEG est un liquide visqueux incolore lorsqu'il a une masse moléculaire inférieure à $600\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et un solide cireux lorsque sa masse moléculaire est supérieur à $800\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le PEG liquide est miscible en toute proportion avec l'eau tandis que le PEG solide est hautement soluble dans l'eau.

II.8.4.b. Résultats et discussion

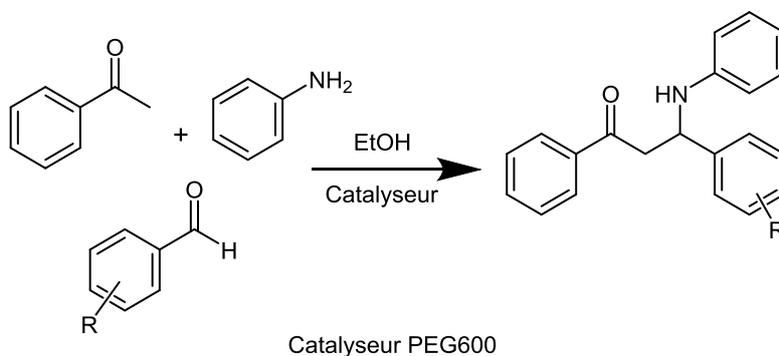


Schéma 2.45

Après avoir choisi le catalyseur, nous avons réalisé l'optimisation :

II.8.4.b.1. Quantité catalytique

Tout d'abord nous avons évalué la quantité catalytique requise du PEG600 sur la synthèse des β -aminocétone et pour ceci nous avons fait réagir 1mmol du 4-chlorobenzaldéhyde, 1mmol d'acétophénone et 1mmol d'aniline en présence de 5mol% du PEG600 pendant 4h à température ambiante sans solvant.

Le rendement du produit a augmenté mais de façon modérée. En augmentant la quantité catalytique à 10mol% nous avons constaté que le rendement s'est amélioré et a atteint 88% après seulement 4 h de temps (entrée 2), lorsque la quantité catalytique augmente de 20mol% et de 50mol% on enregistre une baisse du rendement.

Tableau 8 : Optimisation de la quantité du PEG600^a

Entrée	Qte catalytique (mol %)	Rendements ^b (%)
1	5	55
2	10	88
3	20	85
4	50	75
5	100	75

^aToutes les réactions d'acetophenone (1 mmol), 4-chlorobenzaldéhyde (1 mmol) et aniline (1 mmol) sans solvants à Tamb.

Il a été constaté que l'expérience à température ambiante était une condition appropriée pour la réaction de Mannich catalysée par le PEG600.

II.8.4.b.2. Choix du solvant

En reproduisant la même réaction avec le PEG600, dans différents solvants, nous avons constaté que les réactions effectuées dans un solvant aprotique polaire tel que le THF et CH₃CN ainsi que la réaction effectuée dans un solvant protique tel que H₂O ou EtOH ont fourni le produit attendu mais avec des rendements moyens.

Cependant, la réaction sans solvant à température ambiante a donné des bases de Mannich avec de bons rendements (entrées 5).

Tableau 9 : Réaction de Mannich catalysée par PEG600 dans différents solvants

Entrée	Solvants	Rendements ^b (%)
1	CH ₃ CN	35
2	THF	40
3	H ₂ O	65
4	EtOH	75
5	Neat	88

Après avoir établi les conditions réactionnelles optimales, et afin de montrer l'applicabilité générale de ce procédé, différents aldéhydes aromatiques substitués ont été mis à réagir avec l'acétophénone et de l'aniline pour donner les produits correspondant (4a-h) avec de bons rendements 'tableau 10'.

Tableau10 : Réaction de Mannich catalysée par PEG600 de l'acétophénone, aldéhydes aromatiques et l'aniline

Entrée	R	Temps (h)	Produit ^a	Rendements (%)	P _{fus} (°C)	
					Pratique	théorique
1	4-Cl	5	4a	93	114 -115	112-114 ^[10]
2	4-CH ₃	5	4b	90	134-135	134-135 ^[11]
3	4-OCH ₃	5	4c	70	147 -148	142-143 ^[11]
4	H	4	4d	80	169-170	170-172 ^[10]
5	4-F	4	4e	50	110-111	111-112 ^[12]
6	4-NO ₂	4	4f	69	104-105	102-104 ^[10]
7	3-NO ₂	5	4g	75	131-132	131-132 ^[13]
8	4-N(CH ₃) ₂	3	4h	83	200-201	202-203 ^[13]

^a Tout les produits sont caractérisé par comparaison de leur points de fusion, IR, spectre RMN¹H and ¹³C avec des échantillons authentique.

^b rendements en produits purs.

II.8.4.c. Partie expérimentale

- **PEG600 :**

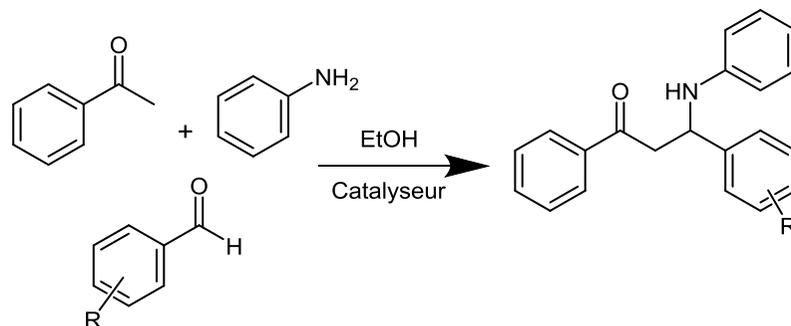
Un mélange d'aldéhyde (1mmol), acétophénone (1mmol), aniline (1mmol) en présence d'une quantité catalytique (10mol%) à T ambiante sans solvant pendant 3h-4h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est versé sur de l'eau glacé tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacé et purifié par recristallisation dans l'EtOH 95%.

Sur la base des données figurant dans les tableaux 4, 7,10, nous avons remarqué que les rendements des bases de Mannich obtenues dans des temps de réaction courts en utilisant le catalyseur trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice sont nettement plus élevés que ceux obtenus en utilisant les deux autres catalyseurs : acide phenyl boronique et PEG600.

En ce qui concerne les rendements des produits obtenus par la catalyse du trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice ainsi que l'acide phenyl boronique et le PEG600 quelque soit le substituant du cycle aromatique de l'aldéhyde les rendements restent bons à excellents.

On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-méthylbenzaldéhyde et 4-chlorobenzaldéhyde.

Nous avons alors pu mettre en évidence trois méthodes « one pot » simples pour préparer trois séries des bases de Mannich avec de bons rendements dans la plupart des cas, en mettant en jeu divers aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs ; ce résultat peut être montré dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Synthèse des β -aminocetone par la condensation des aldéhydes, l'aniline et l'acétophénone en utilisant le $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$,**PhB(OH)₂, PEG600** comme catalyseurs.

entrée	Produits	R	Catalyseurs					
			$\text{SiO}_2\text{-SbCl}_2$		PhB(OH)_2		PEG600	
			Temps(h)	Rendements%	Temps(h)	Rendements%	Temps(h)	Rendements%
1	4a	4-Cl	5	95	5	85	5	93
2	4b	4-CH ₃	5	90	5	80	5	90
3	4c	4-OCH ₃	5	87	5	77	5	70
4	4d	H	4	93	4	83	4	80
5	4e	4-F	4	60	4	55	4	50
6	4f	4-NO ₂	4	75	4	65	4	69
7	4g	3-NO ₂	5	84	5	74	5	75
8	4h	4-N(CH ₃) ₂	3	92	3	82	3	83

Tableau 12 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage).

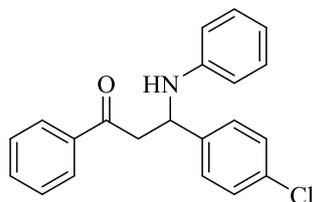
Comp.	Ar	CH	NH	CH ₂
4a	7.88(m, 2H),7.62(m,1H),7.37-7.48(m, 4H), 7.35(m, 2H), 7.28(m,1H),7.08(m, 2H), 6.42(d,2H, j=7.51Hz)	4.90 (dd, 1H, j=7.42 et 5.39Hz),	4.50 (s, 1H)	3.52(dd, 1H, j=15.92 et 5.27 Hz), 3.40(dd, 1H, j=15.90 et 7.53Hz).
4b	7.98 (dd, 2H, J=7.02 et 1.48 Hz), 7.61 (tt, 1H, J=7.19 et 1.31Hz), 7.49(t, 2H, J =7.65Hz), 7.41(t, 2H, J=8.07Hz), 7.2 (dd, 2H, J=6.28Hz et 0.95Hz), 7.15(dd, 2H, J=5.44Hz et 1.18Hz), 6.73(tt, 1H, J =7.32Hz et 1Hz), 6.65 (dd, 2H, J =7.58Hz et 1.09Hz), 2.4(s, 3H).	5.05 (dd, 1H, J =5.52Hz)	7.29 (s,1H)	3.58 (dd, 1H, J= 3.85Hz et 9.26Hz), 3.46 (dd, 1H, J= 3.89Hz et 8.74Hz),
4c	7.95(dd, 2H, J=5.07Hz et 1.52Hz) 7.6 (tt,1H, J=6.27Hz et 1.44Hz), 7.47(t, 2H, J=5.33Hz), 7.40(t, 2H, J=5.02Hz), 7.13 (dd, 2H, J=6.5Hz et 1.11Hz), 6.88(dd, 2H, J=8.81Hz et 2.11Hz), 6.72(tt, 1H, J=6.31Hz, 0.99Hz), 6.61 (dd, 2H, J=10Hz et 1.08Hz), 3.79 (s, 3H),	5.00 (dd, 1H, J=5.86Hz)	7.29 (s, 1H)	3.55 (dd, 1H, J= 0.89Hz et 6.55Hz), 3.41 (dd, 1H, J= 2.88Hz et 8.88Hz).
4d	7.94-7.96(m, 2H),7.59-7.62(m,1H),7.42-7.55(m, 4H),7.35-7.38(m, 2H)7.26-7.31(m,1H),7.05-7.09(m, 2H),6.73(t,1H, j=6.74 et 6.72Hz),6.63(d, 2H, j=7.85Hz),	5.03 (dd,1H, j=7.44 et 5.38Hz),	4.55 (s,1H)	3.58(dd, 1H, j=16.16 et 5.27 Hz), 3.51(dd, 1H, j=16.17 et 7.53Hz).
4e	7.91(d,2H, j=8 Hz), 7.60(t,1H, j=7.6Hz),7.50(t,2H, j=8.4Hz),7.20-7.35(m, 3H), 7.15(dd, 2H, J= 5.44Hz et 1.18Hz), 6.92(t,1H, j=7.0 Hz) ,6.70(t,1H, j=7.0Hz),6.58(d,2H, j=8.0 Hz),	5.00 (t,1H),	4.60(s, 1H)	3.42-3.50(m, 2H)
4f	8.18(m,2H),7.70(m,4H),7.58(m,1H),7.49(m,2H),7.11(m,2H),6.73(t,1H, j=6.62Hz), 6.70(d,2H, j=6.62)	5.15(dd,1H, j=7.44 et 5.39Hz)	4.53 (s,1H)	3.58 (dd, 1H, j=16.15 et 5.24Hz) ,3.52 (dd, 1H, j=16.11 et 7.50Hz)
4g	8.22(s, 1H), 8.15(d,1H, j=8.0 Hz),7.95(d,2H, j=7.5 Hz),7.75(d,1H, j=7.5Hz),7.67(m,2H),7.49(t,2H, j=8Hz), 7.08(t,2H, j=7.6 Hz) , 6.83(d,2H,j=7.0Hz),6.67(d,1H, j=8.0 Hz),	4.85 (t,1H, j=6.0 Hz),	4.95 (s,1H)	3.52 (dd, 1H, j=7.6 et 4.8Hz). 3.43 (dd, 1H, j=7.6 et 5Hz),
4h	7.91 (d, 2H, j=8 Hz) ,7.58(t, 1H, j=7 Hz) ,7.45(t, 2H, j=7.6Hz) ,7.39 (d, 2H, j=8.4Hz) ,7.29 (d, 2H, j=8Hz), 7.1(t, 2H, j=7.6 Hz) ,6.96(t, 1H, j=6.8Hz) ,6.55 (d, 2H, j=8.4 Hz) ,3.02(s, 6H).	4.99 (t,1H, j=6 Hz),	5.00 (s,1H)	3.45(dd, 1H, j=7.6 et 5Hz), 3.50(dd, 1H, j=7.6 et 4.8Hz).

Tableau 13 : Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage).

Comp.	C=O	C _{arom}	CH ₂	CH
4a	197.30	147.40,143.41,140.30,135.42,130.20,118.51,114.30	55.13	46.52
4b	198.3	146.9, 139.9, 136.6, 133.4, 129.5, 129.1, 128.7, 128.2, 126.35, 117.8, 116.4, 113.9; 21.11.	54.5	46.3
4c	198.3	158.7, 146.6, 136.6, 134.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 117.9, 114.1, 114.2, 55.2,	54.4	46.2
4d	198.29	147.00,142.99,136.73,133.42,129.11,128.83,128.70,128.21,127.36,117.80,113.84	54.83	46.31
4e	198.3	166.0, 161.0, 146.6, 137.6, 133.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 122.1, 118.2, 114.1, 114.0	54.4	46.2
4f	197.17	150.70, 147.16, 146.23, 141.48, 136.25, 133.78, 129.23, 128.10, 127.41, 124.05, 123.80, 118.44, 113.79	54.13	45.63
4g	198.0	149.70, 147.20, 145.50, 139.70, 136.25, 133.78, 129.23, 128.10, 127.41, 123.80, 120.10, 113.80.	54.20	45.60
4h	196.3	148.4, 143.4, 141.3, 135.42, 130.2, 118.5, 114.3 ,27.1.	55.13	46.52

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C ainsi que leurs points de fusions.

(4a):3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-(phenyl amino)-propan-1- one.

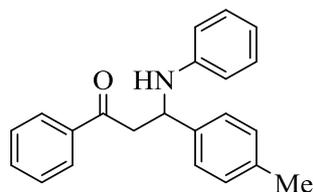


IR (KBr, cm⁻¹) : 3372, 3020, 1670, 1602 cm⁻¹.

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm)= 7.88(m, 2H),7.62(m,1H),7.37-7.48(m, 4H),7.35(m, 2H), 7.28(m,1H),7.08(m, 2H),6.42(d,2H, *j*=7.51Hz),4.90(dd, 1H, *j*=7.42 et 5.39Hz),4.50 (s,1H) 3.52(dd,1H, *j*=15.92 et 5.27 Hz),3.40(dd,1H, *j*=15.90 et 7.53Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) =197.30, 147.40, 143.41, 140.30, 135.42, 130.20, 118.51, 114.30, 55.13, 46.52.

(4b):3-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-3-(phenyl amino)-propan-1- one.

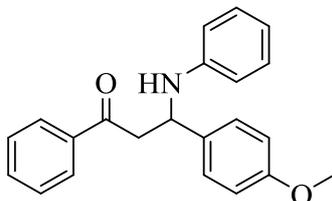


IR (KBr, cm⁻¹):3394.5, 1743.5, 1658.7, 1512.1, 1446.5.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 7.98 (dd, 2H, *J*=7.02 et 1.48 Hz), 7.61 (tt, 1H, *J*=7.19 et 1.31Hz), 7.49(t, 2H, *J* =7.65Hz), 7.41(t, 2H, *J*=8.07Hz), 7.29 (s, 1H), 7.2 (dd, 2H, *J* =6.28Hz et 0.95Hz), 7.15(dd, 2H, *J*= 5.44Hz et 1.18Hz), 6.73(tt, 1H, *J* =7.32Hz et 1Hz), 6.65 (dd, 2H, *J* =7.58Hz et 1.09Hz), 5.05 (dd, 1H, *J* =5.52Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 3.85Hz et 9.26Hz), 3.46 (dd, 1H, *J* = 3.89Hz et 8.74Hz), 2.4(s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 198.3, 146.9, 139.9, 136.6, 133.4, 129.5, 129.1, 128.7, 128.2, 126.35, 117.8, 116.4, 113.9, 54.5, 46.3, 21.11.

(4c): 3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)-propan-1-one.

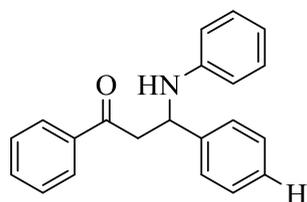


IR (KBr, cm⁻¹): 3390.6, 1743.5, 1643.2, 1512.1, 1450.4, 1149.5, 744.5.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 7.95(dd, 2H, *J*=5.07Hz et 1.52Hz) 7.6 (tt, 1H, *J*=6.27Hz et 1.44Hz), 7.47(t, 2H, *J*=5.33Hz), 7.40(t, 2H, *J*=5.02Hz), 7.29 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H, *J*=6.5Hz et 1.11Hz), 6.88(dd, 2H, *J*= 8.81Hz et 2.11Hz), 6.72(tt, 1H, *J*=6.31Hz, 0.99Hz), 6.61 (dd, 2H, *J*=10Hz et 1.08Hz), 5.00 (dd, 1H, *J*=5.86Hz), 3.79 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, *J*= 0.89Hz et 6.55Hz), 3.41 (dd, 1H, *J*= 2.88Hz et 8.88Hz).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 198.3, 158.7, 146.6, 136.6, 134.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 117.9, 114.2, 114.1, 55.2, 54.4, 46.2.

(4d): 1, 3-diphenyl -3-(phenylamino)-propan-1-one.

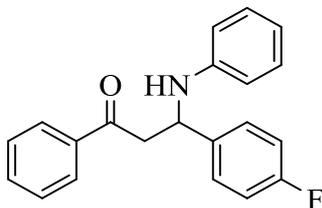


IR (KBr, cm⁻¹): 3384, 3023, 1668, 1600.

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm)= 7.94-7.96(m, 2H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.42-7.55(m, 4H), 7.35-7.38(m, 2H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.05-7.09(m, 2H), 6.73(t, 1H, *j*=6.74 et 6.72Hz), 6.63(d, 2H, *j*=7.85Hz), 5.03 (dd, 1H, *j*=7.44 et 5.38Hz), 4.55(s, 1H), 3.58(dd, 1H, *j*=16.16 et 5.27 Hz), 3.51(dd, 1H, *j*=16.17 et 7.53Hz).

¹³C NMR(CDCl₃): δ(ppm)=198.29, 147.00, 142.99, 136.73, 133.42, 129.11, 128.83, 128.70, 128.21, 127.36, 117.80, 113.84, 54.83, 46.31.

(4e):3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)-propan-1-one.

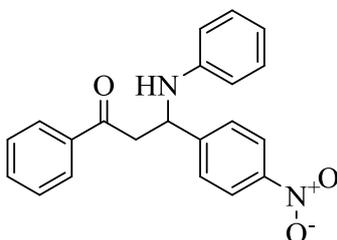


IR (KBr, cm⁻¹) : 3391,3024.2, 1663,1512.1, 1446.5, 1145.6.

¹H NMR(CDCl₃): δ (ppm)= 7.91(d,2H, j=8 Hz), 7.60(t,1H, j=7.6Hz),7.50(t,2H, j=8.4Hz),7.20-7.35(m, 3H), 7.15(dd, 2H,J= 5.44Hz et 1.18Hz.), 6.92(t,1H, j=7.0 Hz),6.70(t,1H, j=7.0Hz),6.58(d,2H, j=8.0Hz), 5.00 (t,1H, CH₃),4.60(s,1H),3.42-3.50(m, 2H, CH₂)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) =198.3, 166.0, 161.0, 146.6, 137.6, 133.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 122.1, 118.2, 114.1, 114.0, 54.4, 46.2.

(4f):3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)-propan-1-one.

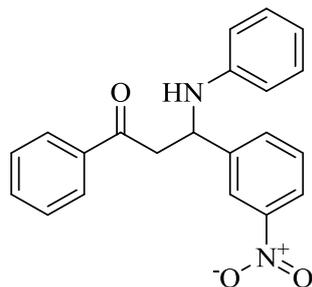


IR (KBr, cm⁻¹) : 3429, 3017 ,1670 ,1603cm⁻¹.

¹H NMR(CDCl₃): δ(ppm)=8.18(m,2H),7.70(m,4H),7.58(m,1H),7.49(m,2H),7.11(m,2H),6.73(t,1H, j=6.62Hz), 6.70(d,2H, j=6.62),5.15(dd,1H, j=7.44 et 5.39Hz), 4.53(s,1H),3.58(dd,1H, j=16.15 et 5.24Hz) ,3.52(dd,1H, j=16.11 et 7.50Hz);

¹³CNMR (CDCl₃) : δ (ppm) =197.17, 150.70, 147.16, 146.23, 141.48, 136.25,133.78, 129.23, 128,10, 127.41, 124.05, 123.80 , 118.44, 113.79, 54.13, 45.63.

(4g): 3-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)propan-1-one.

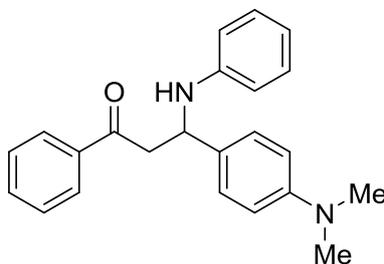


IR (KBr) 3372, 3020, 1670, 1602 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 8.22(s, 1H), 8.15(d, 1H, $j=8.0$ Hz), 7.95(d, 2H, $j=7.5$ Hz), 7.75(d, 1H, $j=7.5$ Hz), 7.67(m, 2H), 7.49(t, 2H, $j=8$ Hz), 7.08(t, 2H, $j=7.6$ Hz), 6.83(d, 2H, $j=7.0$ Hz), 6.67(d, 1H, $j=8.0$ Hz), 4.85 (t, 1H, $j=6.0$ Hz), 4.95(s, 1H), 3.52(dd, 1H, $j=7.6$ and 4.8 Hz), 3.43(dd, 1H, $j=7.6$ and 5 Hz).

$^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 198.0, 149.70, 147.20, 145.50, 139.70, 136.25, 133.78, 129.23, 128.10, 127.41, 123.80, 120.10, 113.80, 54.20, 45.60.

(4h): 3-(4-(dimethylamino) phenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino) propan-1-one



IR (KBr) 3372, 3020, 1670, 1602 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 7.91(d, 2H, $j=8$ Hz), 7.58(t, 1H, $j=7$ Hz), 7.45(t, 2H, $j=7.6$ Hz), 7.39(d, 2H, $j=8.4$ Hz), 7.29(d, 2H, $j=8$ Hz), 7.1(t, 2H, $j=7.6$ Hz), 6.96(t, 1H, $j=6.8$ Hz), 6.55(d, 2H, $j=8.4$ Hz), 4.99 (t, 1H, $j=6$ Hz), 5.00(s, 1H), 3.50(dd, 1H, $j=7.6$ and 4.8 Hz), 3.45(dd, 1H, $j=7.6$ and 5 Hz), 3.02(s, 6H).

$^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 196.3, 148.4, 143.4, 141.3, 135.42, 130.2, 118.5, 114.3, 55.13, 46.52, 27.1.

II.9. Conclusion

Dans ce chapitre, l'étude a porté sur la réaction de Mannich. Les points abordés sont :

- Présentation de l'historique sur cette réaction ;
- mise en lumière des propriétés pharmacologiques, et le mécanisme d'action.
- Les différentes méthodes de préparation des β -aminocétone et leurs propriétés chimiques.

Afin d'améliorer les conditions optimales de cette réaction et accroître par conséquent les rendements, nous avons étudié l'effet de trois nouveaux catalyseurs sur cette condensation à 3 composants (aldéhyde aromatique, acétophénone et l'aniline) ; l'un d'eux est le trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice et les deux autres catalyseurs sont l'acide phényl boronique et PEG600.

Après avoir réalisé l'optimisation des trois catalyseurs, nous sommes parvenus à sélectionner les meilleures conditions pour chacun d'entre eux.

Dans cette réaction, nous avons réalisé trois séries de réactions à l'aide de ces trois catalyseurs en utilisant toute une librairie d'aldéhydes. Les résultats obtenus par la catalyse sont excellents.

Bibliographie :

- 1- M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.
- 2- (a) J. D. Winkler, M. G. Siegel, J. E. Stelmach, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6509;
 (b) R. V. Stevens, N. J. Hrib, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1422;
 (c) R. V. Stevens, N. J. Hrib, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1425;
 (d) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028;
 (e) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Paireudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776.
- 3- W. Smit. *Organicsynthesis* .**1998**
- 4- S. D. Knight, L. E. Overman, G. Paireudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776.
- 5- Volhardt Schor. *Traité de chimie organique*.**2004**.944, 945.
- 6- L. J. Coreuea, *Phytochemistry* .**1993**.33, 741.
- 7- L. Velluw, *Substances naturelles de synthèse*.**1951**.Vol 1.
- 8- H. R. Snyder, C. W. Smith, J. M. Stewart. *Journal American Chemical Society*.**1943**.66, 200.
- 9- C. Caline, K. Ilkhiri, A. Ahond, A. Al Mourabit, C. Poupot, P. Potier, *Tetrahedron*. 56(2000) **1837**.
- 10- A. F. Darosaf, R. A. Rebelo, M. G. Naximento II, *Journal de la société chimique britannique*.**2003**.
- 11- F. Davis, A. Zhang, Y. G. Anilkumar, *J. Org. Chem.* 68 (**2003**) 8061.
- 12- M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, *Tetracyclines in biology chemistry and medicine*.20.
- 13- W. J. Gottstein, W. F. Minor, L. C. Cheney, J. Amer, *Chem. Soc.* 81.1198.
- 14- United States Patent Office 3.388.161 patented June 11. **1968**
- 15- C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* 250 (**1912**) 647.
- 16- Carey. Sundberg. *Chimie Organique Avancée*.**2003**. Tome 2 .80.
- 17- S. Kobayashi, M. Hueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H. S. Kim ; Y. Wataya, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6833.
- 18- F. A. Davis, J. M. Szewczyk, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2222.
- 19- J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. E. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 1971, 83, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330.
- 20- G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 239.
- 21- A. Ahond, A. Cave, C. Kan-Fan, P. Potier, *Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2707.

- 22- A. S. Kende, J. I. Martin Hernando, J. B. J. Milbank, *Tetrahedron*. **2002**, 58, 61-74
- 23- M. Arend, N. Risch, *Synlett*. **1997**, 974.
- 24- A. Zarghi, M. R. Naimi-Jamal, S. A. Webb, S. Balalaie, M. R. Saidi, J. Ipaktschi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 197.
- 25- M. R. Saidi, R. Najjar, *Synth. Comm.* **2000**, 30, 3849.
- 26- P. C. Bulman Page, S. M. Allin, E. W. Collington, R. A. E Carr, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6902.
- 27- D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4548.
- 28- E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2474.
- 29- E. G. Nolen, A. Allocco, J. Vitarius, K. McSorley, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 1532.
- 30- S. Kobayashi, M. Hueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H.-S Kim, Y. Wataya, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6833.
- 31- R. Fuks, S. D. King, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 675.
- 32- S. F. Martin, K. J. J. Barr, *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3299.
- 33- J. D. Winkler, M. G. Siegel, J. E. Stelmach, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6509.
- 34- R. V. Stevens, N. Hrib, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1422.
- 35- C. H. Heathcock série de conférences données au congrès de Merck-Schuchardt en **1990**, dans le cadre de la synthèse totale d'alcaloïdes du *Daphniphyllum*.
- 36- S. C. Cook, S. L. Dax, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 797.
- 37- (a) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3715.
- (b) M. A. Huffman, N. Yasuda, A. E. Decamp, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1590.
- (c) B. Nilsson, H. M. Vargas, B. Ringdahl, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 285.
- (d) K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1151.
- (e) A. Jenmalm, W. Berts, Y. L. Li, K. Luthman, I. Csoregh, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1139.
- (f) M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4999.
- 38- N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583.
- 39- N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445.
- 40- N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 445.
- 41- N. Schlienger, M. R. Bryce, T. K. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1303.

- 42- H. J. Grumbach, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, 883.
- 43- A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, D. O. Tymoshenko, S. A. Melyakov, I. Ghviriga, P. J. Steel, *J. Org.Chem.* **1999**, *64*, 6071.
- 44- C. Cimorelli, G. Mazzanti, G. Palmieri, E. Volpimi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.
- 45- G. S. Mironov, M. I. Farberov, *Uch. Zap. Yaroslav. Tekhnol. Inst.* **11**, 128(1969); *C.A.74*, 22305(1971).
- 46- J. E. Fernandez, J. D. Mones, M. L. Schwartz, R. E. Wulff, *J. Chem. Soc. [B]* **1969**, 506.
- 47- J. McConnel, *Diss. Abstr. Int. B30*, 5433 (1970) ; *C. A. 74*, 52840 (1971).
- 48- M. Masul, K. Fujita, H. Ohmori, *Chem. Commun.* **1970**, 182.
- 49- M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044. 42.
- 50- (a) K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536.
 (b) H. Fujisawa, E. Takahashi, T. Nakagawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1036.
 (c) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 936.
 (d) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1426.
 (e) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 84.
 (f) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 216.
- 51- (a) I. Ojima, S. Inaba, K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3643.
 (b) I. Ojima, S. Inaba, M. Nagai, *Synthesis* **1981**, 545.
- 52- (a) I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2077.
 (b) L. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2081.
- 53- (a) H. Kunz, W. Pfengle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067.
 (b) H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1068.
- 54- G. Guanti, E. Narisano, L. Banfi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4331.
- 55- K. Ikeda, K. Achiwa, M. Sekiya, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4707.
- 56- W. J. Chung, M. Omote, J. T. Welch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7784.
- 57- T. Mukaiyama, H. Akamatsu, J. S. Han, *Chem. Lett.* **1990**, 889.
- 58- (a) K. Ishihara, M. Funahashi, N. Hanaki, M. Miyata, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 963.
 (b) K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funahashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721.
- 59- S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689.

- 60- S. Kobayashi, M. Araki, H. Ishitani, S. Nagayama, I. Hachiya, *Synlett* **1995**, 233.
- 61- S. Kobayashi, M. Araki, M. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773.
- 62- (a) S. Kobayashi, L. Hachiya, S. Suzuki, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2809.
 (b) S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4251.
- 63- S. Kobayashi, M. Moriwaki, R. Akiyama, S. Suzuki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7783.
- 64- S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9221.
- 65- S. Kobayashi, Y. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7345.
- 66- (a) S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett* **1998**, 1019.
 (b) K. Manabe, H. Oyamada, K. Sugita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8054.
- 67- H. Oyamada, S. Kobayashi, *Synlett* **1998**, 249.
- 68- S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1341.
- 69- P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 475.
- 70- (a) I. Komoto, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2001**, 1842.
 (b) L. Komoto, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 680.
- 71- C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1187.
- 72- K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7202.
- 73- K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Synlett* **1999**, 1401.
- 74- (a) T. P. Loh, L. L. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 323.
 (b) T. P. Loh, S. B. K. W. Liung, K. L. Tan, L. L. Wei, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3227.
- 75- T. P. Loh, S. L. Chen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3647.
- 76- S. L. Chen, S. J. Ji, T. P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2405.
- 77- (a) I. Ojima, S. Inaba, K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3643.
 (b) I. Ojima, S. Inaba, M. Nagai, *Synthesis* **1981**, 545.
- 78- T. P. Loh, L. L. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 323.
- 79- T. P. Loh, S. B. K. W. Liung, K. L. Tan, L. L. Wei, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3227.
- 80- T. P. Loh, S. L. Chen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3647.
- 81- R. Dennis, Z. P. Rogerio, N. G. Marla, A. P. Ronaldo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9939.
- 82- T. Mukaiyama, H. Akamatsu, J. S. Han, *Chem. Lett.* **1990**, 889.

- 83- R. Wang, B. Li, T. Huang, L. Shi, x. Lu, *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2071.
- 84- I. Komoto, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69,680.
- 85- I. Nakamura, M. Kamada, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2903.
- 86- G. Guanti, E. Narisano, L. Banfi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4331.
- 87- (a) K. Ishihara, M. Funahashi, N. Hanaki, M. Miyata, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 963.
 (b) K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funahashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68,1721.
- 88- S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689.
- 89- S. Kobayashi, M. Araki, H. Ishitani, S. Nagayama, I. Hachiya, *Synlett* **1995**, 233.
- 90- S. Kobayashi, M. Araki, M. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773.
- 91- (a) S. Kobayashi, L. Hachiya, S. Suzuki, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2809.
 (b) S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38,4251.
- 92- Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Akiyama, R.; Suzuki, S.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7783.
- 93- S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9221.
- 94- S. Kobayashi, Y. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1998**,39, 7345.
- 95- C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1187.
- 96- T. Okuhara, *Chem.Rev.* **2002**, 102, 3641.
- 97- H.Wu, Y.Shen, L.y. Fan, Y.Wan, P.Zhang, C.f. Chen, W.x.Wang, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2404.
- 98- Z. Li, X. Ma, J. Liu, X. Feng, G. Tian, A. Zhu, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*.**2007**, 272, 132.
- 99- R. L. Letsinger, D. B. MacLean. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2230.
- 100- H. Zheng, M. Lejkowski, D. G. Hall *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1305.
- 101- H. Zheng, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3561.
- 102- H. Zheng, R. MacDonald, D.G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5454.
- 103- R. Al-Zoubi, O. Marion, D.G. Hall, *Angew Chem. Int Ed.* **2008**, 47, 2876.
- 104- K. Arnold, B. Davies, D. He´rault, A. Whiting, *Angew Chem.* **2008**, 47, 2673.
- 105- H. Charville, D. Jackson, G. Hodges, A. Whiting. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1813.

For a review on boron-catalysed direct amide formation reactions.

106- A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni,
Tetrahedron Lett. **2006**, *47*, 5697.

107- A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni. *Synlett* **2008**, 509.

CHAPITRE III

Elaboration de nouvelles
structures via la réaction
Maillard–Hantzsch

III.1.Introduction

La réaction à composant multiple est devenue une panacée pour le chimiste, car c'est à travers cette famille de réactions qu'il se voit booster pour développer d'avantage de nouvelles molécules et de nouvelles stratégies de synthèse.

la réaction à composant multiple contribue donc avec un grand succès au développement de la synthèse organique, comme nous allons le constater avec l'une des plus anciennes des RMCs à savoir la réaction de Hantzsch, qui est de nos jours très représentée par des molécules organiques utiles à activités biologiques et pharmacologiques (**Figure 3.1**).

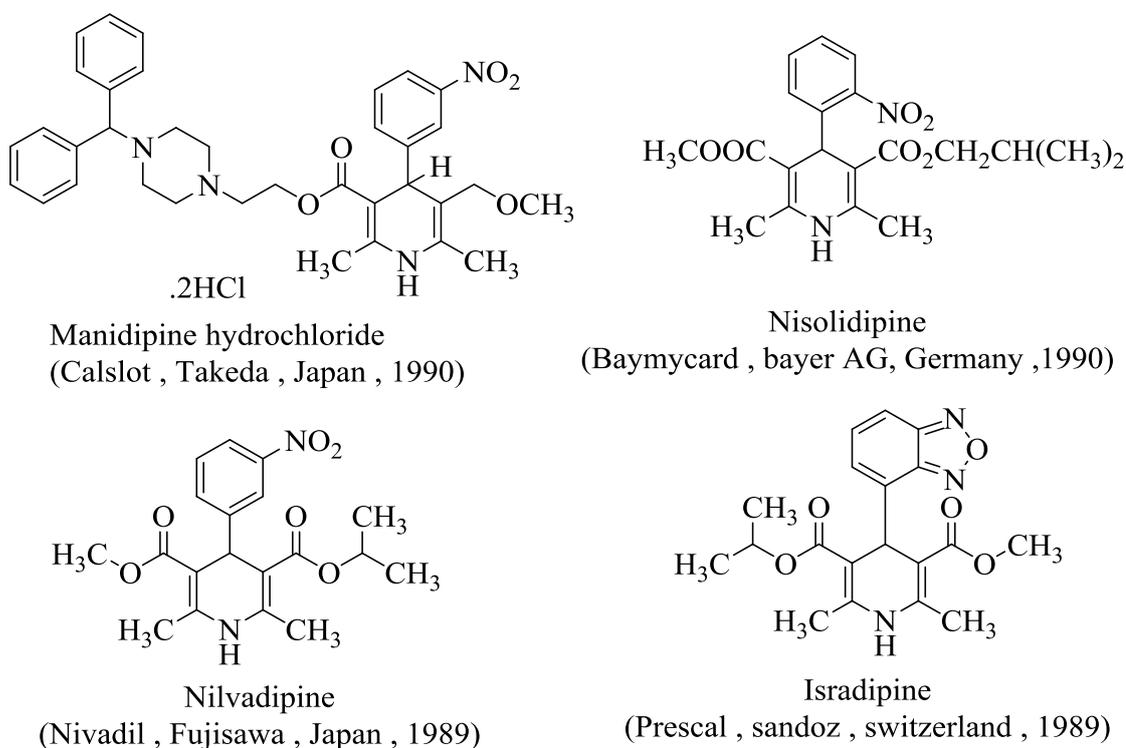


Figure 3.1

Les produits synthétisés de Hantzsch (*dihydropyridine*), sont désignés sous l'acronyme de *DHPs*, cette clé exploitée pour la recherche bibliographique, nous permet de constater, au combien cette réaction est importante :

- Dans l'élaboration de la très vaste bibliothèque des DHPs, dans laquelle nous retrouvons tous les produits synthétisés avec leurs différentes propriétés, elle constitue l'une des plus importantes familles du noyau de la pyridine.

- Dans la recherche qui montre un intérêt grandissant pour le noyau dihydropyridine dans le domaine biologique pour déterminer de nouvelles molécules à activités biologiques, et au niveau de la synthèse pour alimenter et élargir d'avantage la bibliothèque des DHPs,

C'est dans ce contexte que notre étude intervient, pour d'une part développer la réaction de Hantzsch vis-à-vis d'un produit dérivé d'un sucre 'le fructose' et d'autre part considérer la même réaction dans une cascade Maillard-Hantzsch.

III.2. La réaction de Hantzsch

Les produits de Hantzsch **-1-** occupent une place importante :

- Dans le domaine biologique¹, par exemple : avec le co-enzyme NAD **-2-** le noyau dihydropyridine constitue la partie active qui intervient dans le processus d'oxydo-réduction (**figure 3.2**).

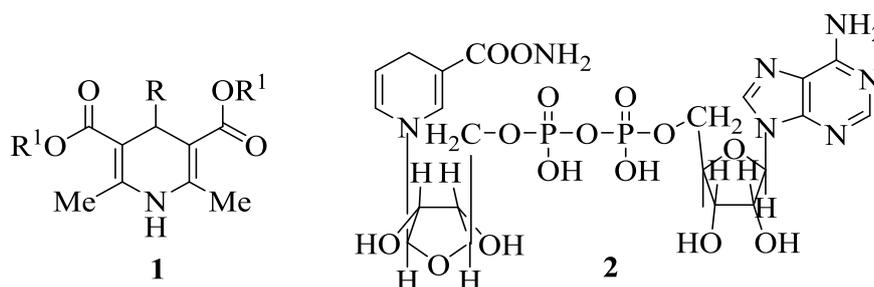


Figure 3.2

- Dans le domaine médicinal, cet intérêt est suscité par la simplicité de la réaction et les propriétés de la structure de Hantzsch qui permettent de développer avec efficacité d'éventuelles activités thérapeutiques, en effet :
 - La réaction de Hantzsch offre l'avantage de développer rapidement des échantillothèques pour d'éventuel criblage à haut débit, réaction automatisable qui s'y prête bien à la chimie combinatoire.
 - La structure de Hantzsch offre l'avantage avec sa petite molécule qui a un poids moléculaire généralement inférieur à 500, et une valeur de log p inférieure à 5.

Elle comporte un corps « centroïde » sur lequel divers substituants et fonctions sont accrochés, cette « *forme d'araignée* » (**figure 3.3**).est mise à profit pour rechercher d'éventuels sites de fixation sur des récepteurs (**figure 3.4**) sur lesquels elle ne demeure pas longtemps liée, car elle n'a pas assez de liaisons hydrogènes : inférieur à 5 ; et elle n'a pas plus de 10 groupes accepteurs de liaisons hydrogènes.

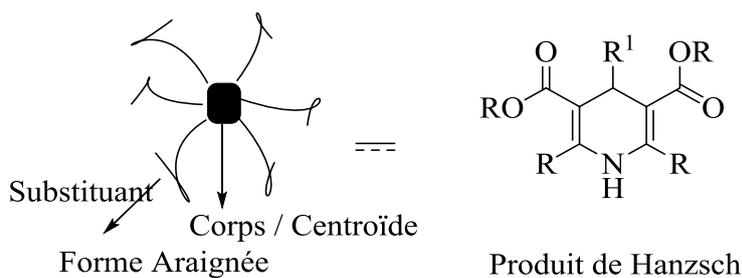
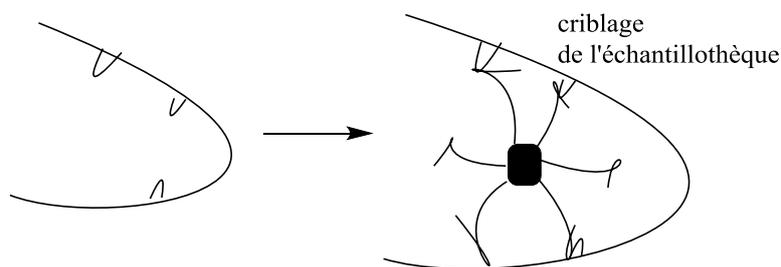


Figure 3.3



Interraction des fonctions avec la cible

Figure 3.4

Ces propriétés intrinsèques ont fait de la structure de Hantzsch une cible privilégiée, pour la recherche de médicaments. Cela a commencé vers les années 1960 avec la **Nifédipine** pour son activité anti-hypertensive² (**figure 3.5**).

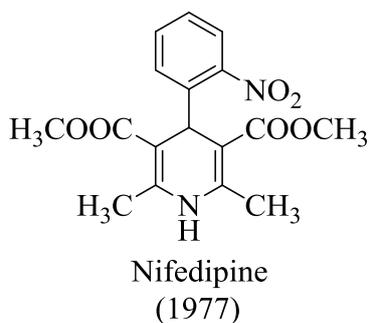


Figure 3.5

Depuis, le criblage de la bibliothèque des DHPs pour la seule activité anti hypertensive a révélée :

- Avec les 1,4-dihydropyridines contenant des groupements nitrooxyalkylester en positions 3 et 5 : le 2-nitrooxypropyl ,3-nitrooxypropyl-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylate de diéthyle déposé sous le code (CD-349) avec une activité anti-hypertensive plus importante comparé à la nifédipine³(**figure 3.6**).

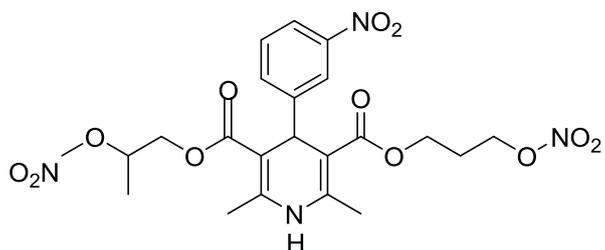


Figure 3.6

- Avec les 1,4-dihydropyridines⁴ portant des dérivés d'esters tels que le SNAP 5089⁵ qui agit de manière sélective sur l'adénome prostatique , une étude a montré que la plupart de ces composées sont puissant et ont une plus longue durée d'action(**figure 3.7**).

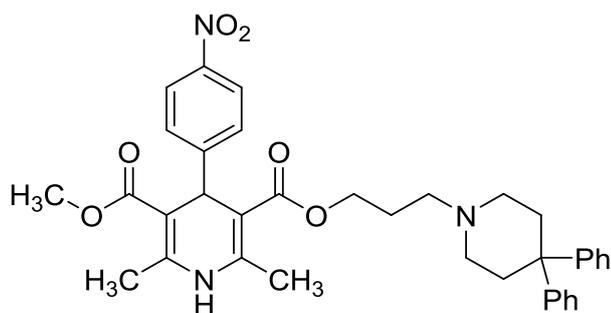


Figure 3.7

- Avec les 1,4-dihydropyridines contenant des substituants phenylaminoimidazolyl , l'étude a révélé une activité antagoniste calcique. Les composés portant un groupement ester diéthyl et diphenyl en C3 et C5, et le 2-méthylthio-1-phénylamino-5-imidazolyle au niveau du C4 sont plus actifs que la nifédipine , il a été conclu que l'activité est très sensible à la chaîne alkyle de l'ester en position C3 et C5⁶(**figure 3.8**).

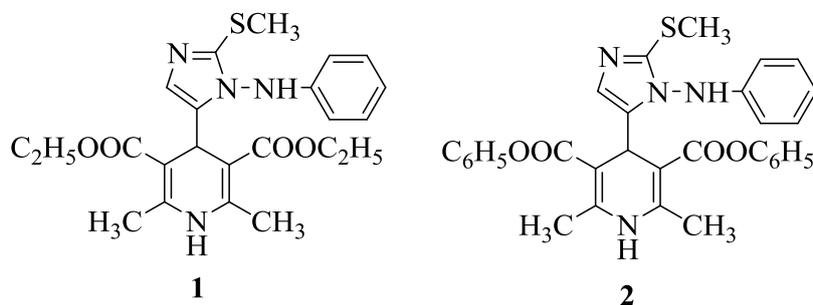
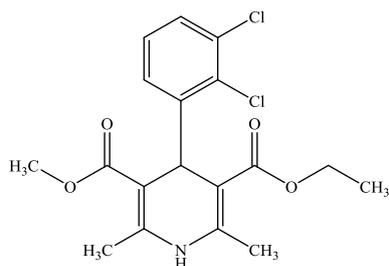
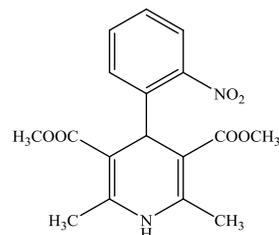


Figure 3.8

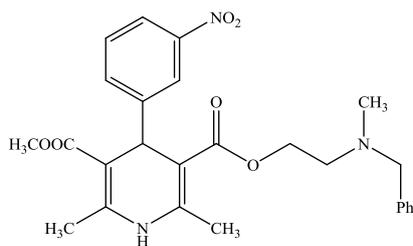
Depuis l'avènement de la Nifédipine beaucoup de molécules de Hantzsch ont développé des propriétés anti hypertensives (**Figure 3.9**).



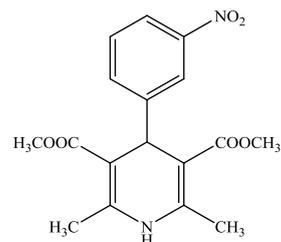
Felodipine
(Pendil , Astra , Sweden , 1988)



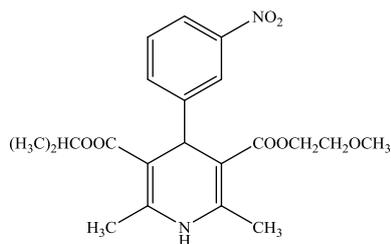
Nifedipine
(1977)



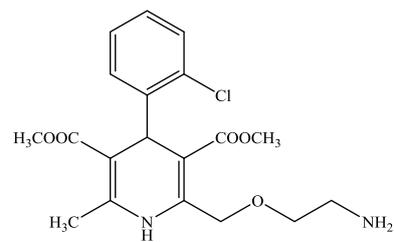
Nicardipine



Nitrendipine



Nimodipine



Amlodipine

Figure 3.9

➤ Exemples des produits de la dihydropyridine

Nifédipine	ADALATE, CHRONADALATE.
Nicardipine	LOXEN.
Félodipin	FELODIL.
Isradipine	ICAZ.
Lacidipine	CALDINE.
Lecarnidipine	ZANIDIP, LERCAN.
Amlodipine	AMLOR.
Manidipine	IPERTEN

En plus de la propriété anti-hypertensive des DHPs, plus de 100 produits à structure dihydropyridinique représentent d'autres activités thérapeutiques : anti-tumorale⁷, anti-inflammatoire⁸, anti-convulsant⁹, anti-tuberculeux¹⁰, anti-oxydante et anti-ulcère ect...

➤ Activités anti-tuberculeux

Des séries des 1, 4-dihydropyridines non substituées symétriques et dissymétriques ont été étudiées pour une activité antituberculeuse (contre mycobacterium tuberculose H₃₇). L'activité la plus élevée a été observée pour le [4-(4-(Diméthylamino)phényl)-1,4-dihydro-N³,N⁵-bis(2-méthoxyphényl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide avec une inhibition de **93 %**.

Le[4-(2-Hydroxyphényl)-1,4-dihydro-N³,N⁵-bis(3-nitro-phényl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide] indique **92 %** d'inhibition ceci est dû à la présence du groupement **2-méthoxy** et **3-nitro** sur le carbonyle et le **4-N(CH₃)₂** et **2-OH** sur le noyau aryl. Les autres composés comme les 4-(4-Chlorophényl)-1, 4-dihydro-N³ , N⁵-bis(3-chloro-4-fluorophényl)-2, 6-diméthylpyridine-3, 5-dicarboxamide montre **88 %** d'inhibition .

Des études similaires ont été réalisées pour la série du Phenyl-2,6-diméthyl-3,5-Bis-N-(phényle substitué) carbamoyle-1, 4-dihydropyridines substitué en position 4. Les composés substitués par des groupements **NO₂**, **2-Cl** ou **OCH₃** en position 3 et 4 de l'anneau phényle carbamoyle présentent **90 %** d'inhibition contre H₃₇ RV en comparaison avec la **rifampicine**¹¹.

Quelques nouveaux composés tels que l'imidazolyl-2,6-diméthyl-N³,N⁵-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides substitués en position 4 ont été étudiés pour l'activité antituberculeuse contre la souche H₃₇ RV de M. tuberculose.

Le composé 4-(1-Benzyl-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl-N³,N⁵-bis(4-chlorophenyl)-1,4-dihydropyridine, 3,5-dicarboxamide est aussi puissant que la rifampicine et le 4-(1-Benzyl-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl-N³,N⁵-bis(pyridin-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide.

De la même manière, une nouvelle série de N³,N⁵-diaryl-4-(4,5-dichloroimidazole-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-diméthyl-3,5-pyridinedicarboxamides a répondu à une activité antituberculeuse contre M. tuberculose (H₃₇ Rv) et il s'est avéré que le composé substitué avec un groupement 3-chlorophényle en position 3,5-dicarboxamide était le composé le plus actif. Les composés substitués avec 3-nitrophényle et 4-nitrophényle sont relativement actifs par rapport à la rifampicine¹² (**figure 3.10**).

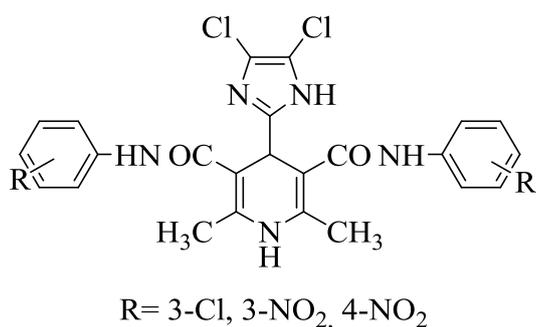


Figure 3.10

Une série de N³, N⁵-Diaryl-4-(5-arylisoxazol-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide a été testée pour la même activité et le composé N³,N⁵-bis-(4-

methoxy-2-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-4-(5-phenylisoxazol-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxamide a présenté une bonne activité¹³.

➤ **Activités anti-cancéreuses**

L'activité anticancéreuse du 2,6-diméthyl-3,5-bis-N-(heteroaryl)-carbamoyle-1,4-dihydropyridines substitué en position 4 a été étudiée et les composés substitués par un groupement 4-chlorophényl en C4 et le 2-méthyl-4-oxo-3H-quinazolin-3-yl substitué en position C3 et C5 du noyau 1, 4-dihydropyridine ont montré une activité puissante par rapport au médicament de méthotrexate contre des lignées de cellules MCF-7 et HT-29¹⁴.

L'activité antitumorale de plusieurs 1,4-dihydropyridines récemment synthétisées a été réalisée sur une souris portant la leucémie P388. Les résultats montrent que le composé N276-9 est le plus actif pour vaincre la résistance multidrogue ceci est du à la présence du 3-pyridylpropylester (**figure 3.11**)¹⁵.

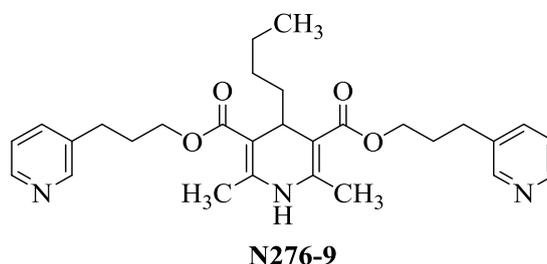


Figure 3.11

Des chercheurs ont étudié des séries de β -carbonyl-1, 4-dihydropyridine (AV-153 ou 3,5-biséthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1-4-dihydropyridine-4-carboxylate de sodium) avec une activité élevée de genoprotective afin de déterminer l'apoptose et la réparation de l'ADN. Les résultats indiquent que (AV-153 ou 3,5-biséthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1-4-dihydropyridine-4-carboxylate de sodium) a une grande efficacité dans la stimulation de l'ADN réparé et aussi moduler l'apoptose dans les cellules humaines. Dans ce sang périphérique de donneurs sains, les lymphocytes sont utilisés au lieu de lignées cellulaires¹⁶. Le composé diéthyle acide 2,6-diméthyl-4-phenyl-

pyridine-3,5-dicarboxylique a été isolé de source naturelle à partir de jatropha elliptica appartenant à la famille euphorbiacea¹⁷.

➤ **Activités anti-oxydantes**

L'activité antioxydante d'une série de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridines possédant divers alkyles de longues chaînes latérales (CH_3 - $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$) au niveau du groupement ester ont été évalués dans la peroxydation de transition des ions métalliques catalysée par un liposome. Les composés 2,6-diméthyl-3,5-diéthoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridine **-1-** et 2,6-diméthyl-3,5-dibutyloxy-carbonyl-1,4-dihydropyridines **-2-** ont montré une forte activité comparée avec l'activité antioxydante de **Trolox** et **probucol**¹⁸ (**figure 3.12**).

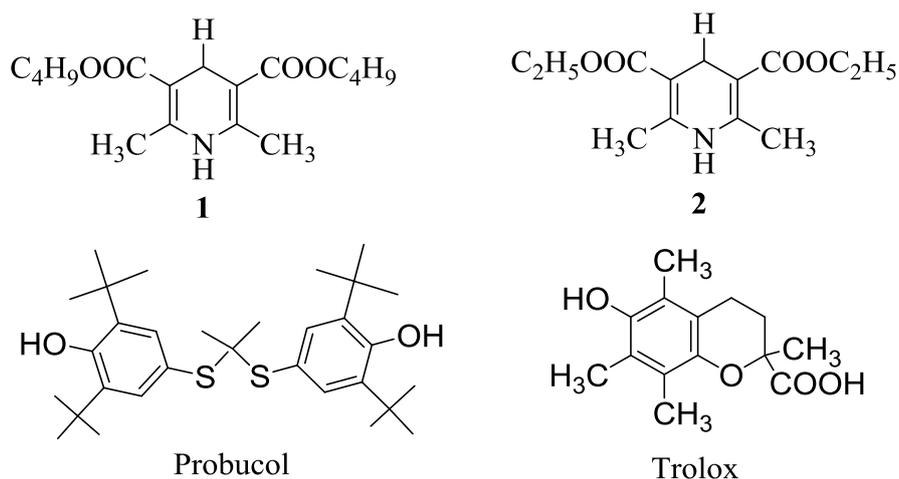


Figure 3.12

Des études similaires ont été réalisées sur une nouvelle série de 5-acétyl-2-alkylthio-4-aryl-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylique nitriles. Les résultats concluent que le composé 3,4-dihydroxyphényl en position 4 est le composé le plus actif par rapport à l'activité antioxydante standard de trolox (Equivalent Antioxydant Capacity, analogue structural hydrosoluble de la vitamine E) en raison de la présence du dihydroxy phényle¹⁹ en position 4 (**figure 3.13**).

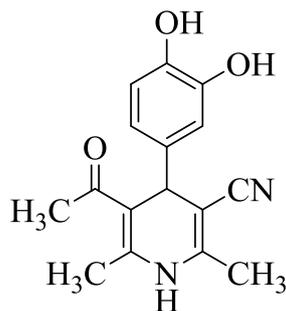


Figure 3.13

Des études sur l'activité antioxydante des N-aryl-1, 4-dihydropyridines démontrent que les composés acide 2-méthyl-1,4-diphenyl-1,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique tert-butyl ester et la 1-(4-Chlorophenyl)-2-méthyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylique acide tert-butyl ester présentent une activité antioxydante importante en raison de la présence d'un groupe ester²⁰.

➤ **Activité analgésique anti-inflammatoire**

Des dérivés de 1, 4-dihydropyridines se sont avérés possédant une activité anti-inflammatoire et analgésique puissante par rapport au piroxicam²¹ (figure 3.14).

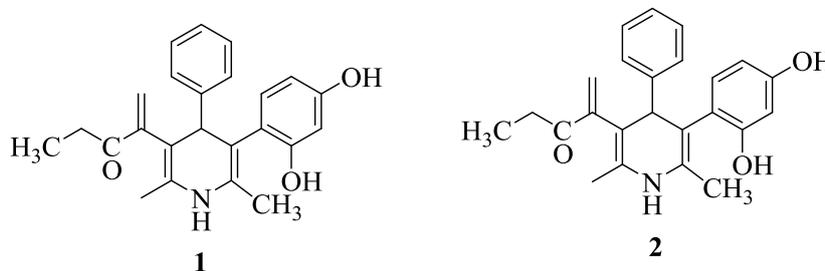
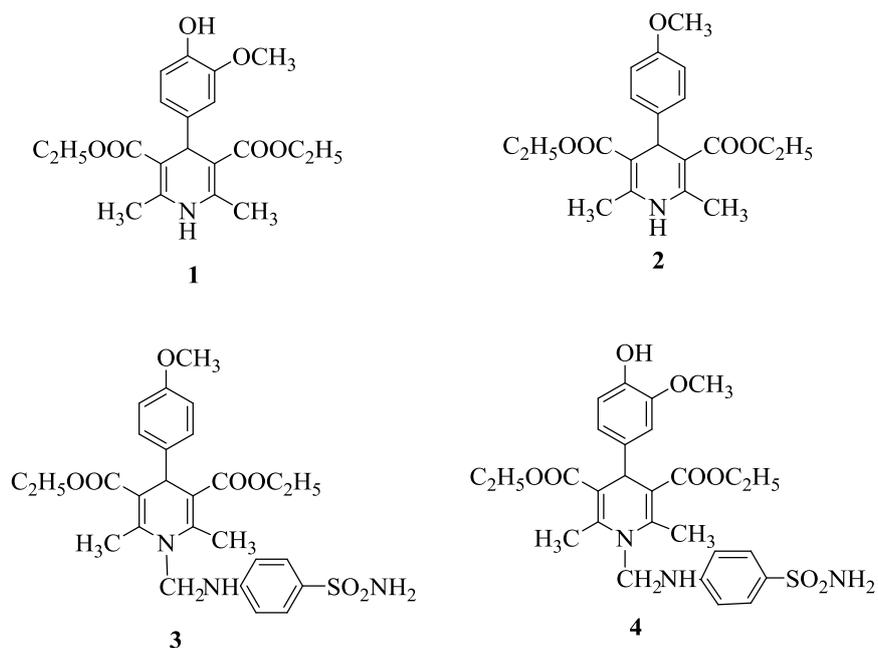


Figure 3.14

➤ **Activité anti-ulcère**

Les nouvelles 1, 4-dihydropyridines et leurs bases de mannich avec sulfanilamide sont étudiées pour l'activité anti-ulcère et les composés contenant un groupement 4-méthoxyphényl montre une bonne activité anti-ulcère²² (figure 3.15).

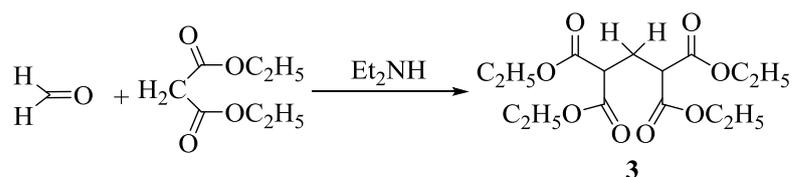

Figure 3.15

A travers cette étude bibliographique nous avons préféré mettre en exergue l'activité thérapeutique des DHPs qui a titillé la curiosité des chercheurs d'une part pour continuer leur investigation afin de déterminer de nouveaux principes actifs et d'autres part pour élaborer de nouvelles voies de synthèses avec des gains en énergie en temps et en matière et fructifier d'avantage la bibliothèque des DHPs.

La connaissance du mécanisme réactionnel de la réaction de Hantzsch est édifiant quant à la détermination de nouvelles voies de synthèses des DHPs.

III.2.1. Mécanisme de la réaction de Hantzsch

La synthèse de *Hantzsch* emploie des réactifs typiques de la réaction de *Knoevenagel* avec ses catalyseurs classiques²³ comme, l'ammoniac et dérivés aminés, et les sels d'ammonium (schéma 3.1).


Schéma 3.1

Knoevenagel montre qu'en fonction des conditions de la catalyse deux types de produits 3 et 4 sont obtenus^{23, 24} (**schéma3.2**).

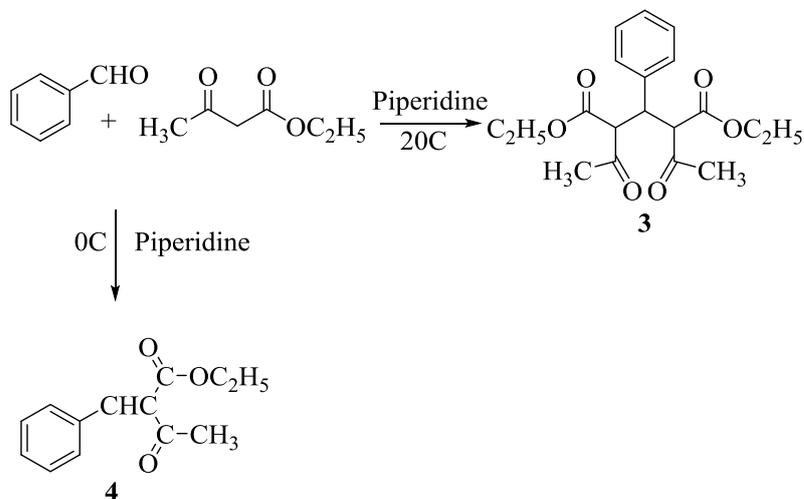


Schéma 3.2

La réaction de Hantzsch a été étudiée par Beyer²⁵ puis par Knoevenagel²⁶, en employant la réaction donnant l'arylidène/alkylidène -4- par condensation du β -carbonyle avec le benzaldéhyde et l'ène-amine -5- du 1,3-dicarbonylé (**schéma3.3**).

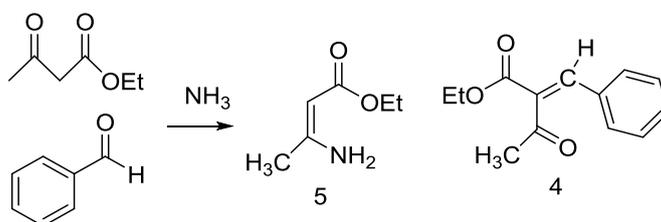


Schéma 3.3

Ces deux intermédiaires peuvent évoluer au produit de Hantzsch selon deux voies.²⁷ (A et B) :

Voie A :

L'énaminocétone peut réagir avec d'autre composant dicarbonylé ou l'acétoacétate d'éthyle pour donner l'intermédiaire -6- qui va réagir avec l'aldéhyde suivi par l'élimination d'eau pour donner les DHPs (**schéma3.4**).

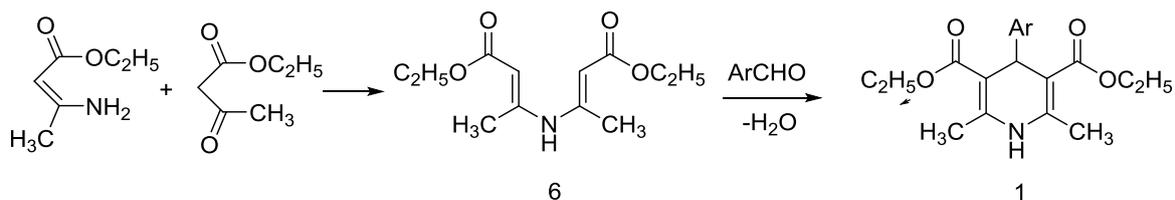


Schéma 3.4

Voie B :

Dans cette possibilité, l'intermédiaire -4- est formé via la réaction de Knoevenagel, celui-ci peut être ajouté à d'autres molécules du composant à méthylène activé pour donner la 1,5-dicétone, en réagissant avec l'ammoniaque la réaction donne la dihydropyridine désirée²⁸ (schéma3.5)

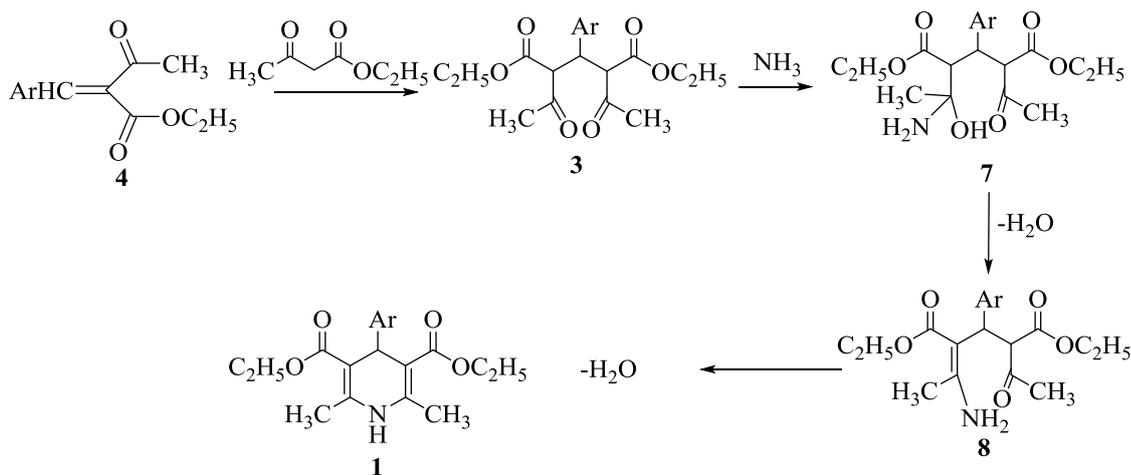


Schéma 3.5

En 1986 le mécanisme de la réaction de Hantzsch a été étudié par méthode spectroscopique RMN et il a été établi que cette réaction se déroule via l'intermédiaire de l'énamine²⁹, qui combine avec le produit typique de Knoevenagel produit par la réaction du composant à méthylène activé et l'aldéhyde (schéma3.6).

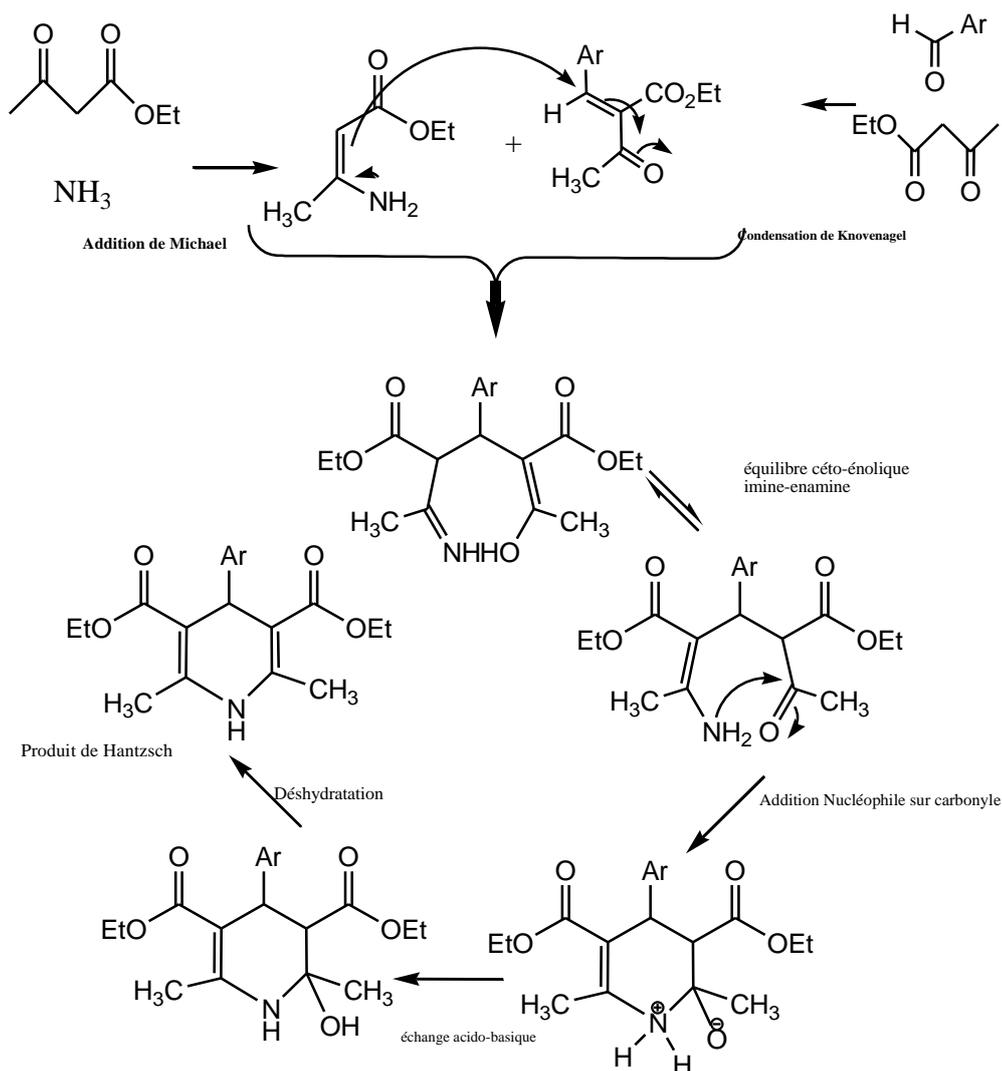


Schéma 3.6

Si des groupements électro attracteurs type *trifluoro méthane* (CF_3) sont présents à la place des méthyles dans l'acétyle acétate d'éthyle, le mécanisme de la réaction évolue par l'intermédiaire *1,5 dicétone* -3- pour donner le produit de la cyclisation facilement isolable et très difficile à déshydraté³⁰ (figure 3.16)

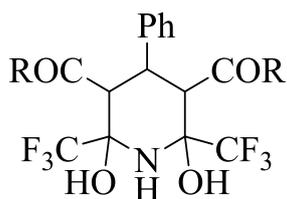


Figure 3.16

Cette étude bibliographique portant sur le mécanisme réactionnel nous permet de conclure « la réaction de Hantzsch peut suivre plusieurs chemins réactionnels, cela est fonction des *conditions* et des *réactifs utilisés* ».

III.2.2. Conditions et réactifs utilisés dans la réaction de Hantzsch

Depuis le premier produit synthétisé en 1882 par l'allemand Arthur Hantzsch, par chauffage au reflux dans l'éthanol de deux moles *d'acétoacétate d'éthyle* en présence d'une mole *d'acétaldéhyde* et *d'ammoniaque*³¹, des librairies très diversifiées des trois familles des réactifs sont utilisées :

III.2.2.a. Réactifs utilisés

➤ Utilisation des Aldéhydes

Tous les types d'aldéhydes classiques : aliphatiques³²⁻⁴⁴, aromatiques⁴²⁻⁵⁶, spiroaldéhydes⁵⁷ et une variété d'aldéhydes hétérocycliques^{42, 44, 49-51,58-60} ont été utilisés dans cette réaction à la place de l'acétaldéhyde, le formaldéhyde qui ont été utilisés à l'origine. Notons aussi que cette variation d'aldéhyde a été appliquée à des Aldo-sucre et d'autres dérivés de sucre pour obtenir un sucre basé sur la réaction de Hantzsch voir le C-nucléoside des bases de Hantzsch⁶¹⁻⁷³ (**figure 3.17**).

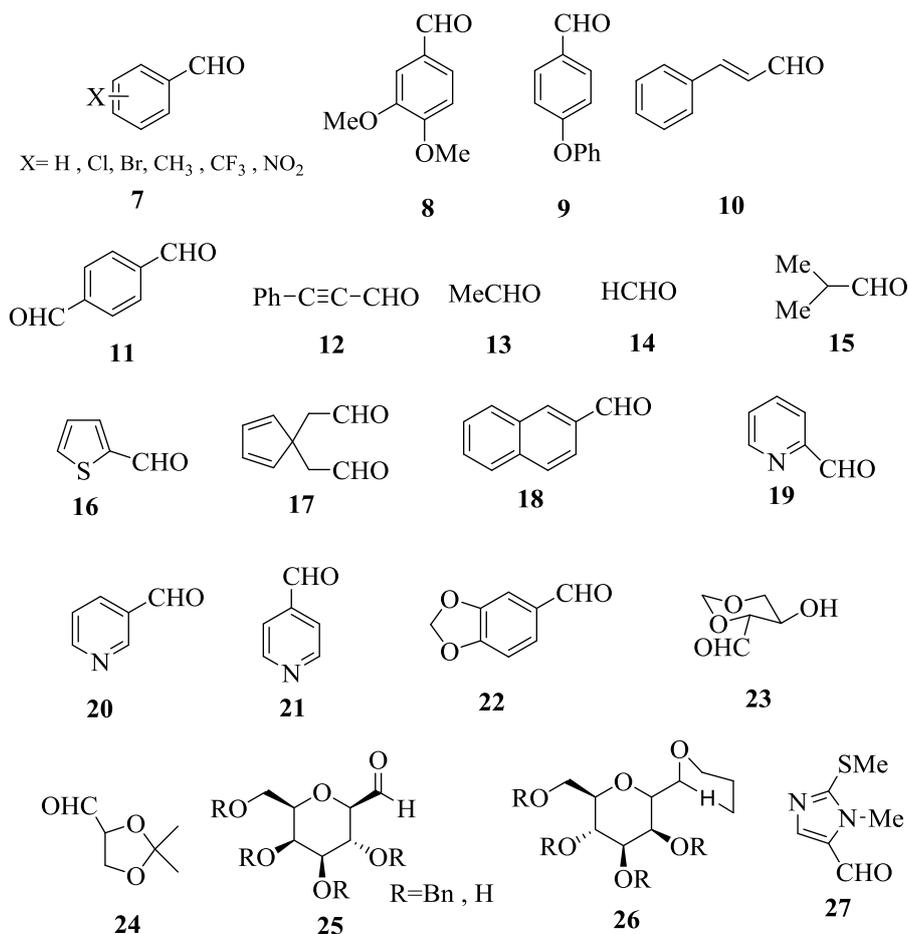


Figure 3.17

➤ Utilisation des Composés à méthylène activé

Les 1,3-dicétones^{42-44,49,50,64-67}, oméga-cyanoacétophénone ou oméga-phenylthioacétophénone⁶⁸ sont utilisées à la place de l'acétoacétate d'éthyle, dans ces réactions ; on obtient souvent les bases symétriques de Hantzsch. L'application des bétaines⁶⁹ et l'activation du groupement méthylène des alpha-halocétones a élargi le domaine de cette réaction, même des cétones normales ont été utilisées par la production des α, β -cétones insaturées^{50,68,70}.

Théoriquement, une fois les électrons déficients des alcènes sont démontrés à réagir avec les enaminos cétones, le domaine de cette réaction est fortement élargi. L'utilisation de l'amino crotonate⁷¹ ou l'énamino cétones⁷², indane-1,3-dione⁷³ a conduit à la préparation d'une variété de DHPs disymétriques (figure 3.18) et

l'utilisation du propiolate de méthyle^{74,75} conduit à la production de pyridines substituées (schéma 3.7).

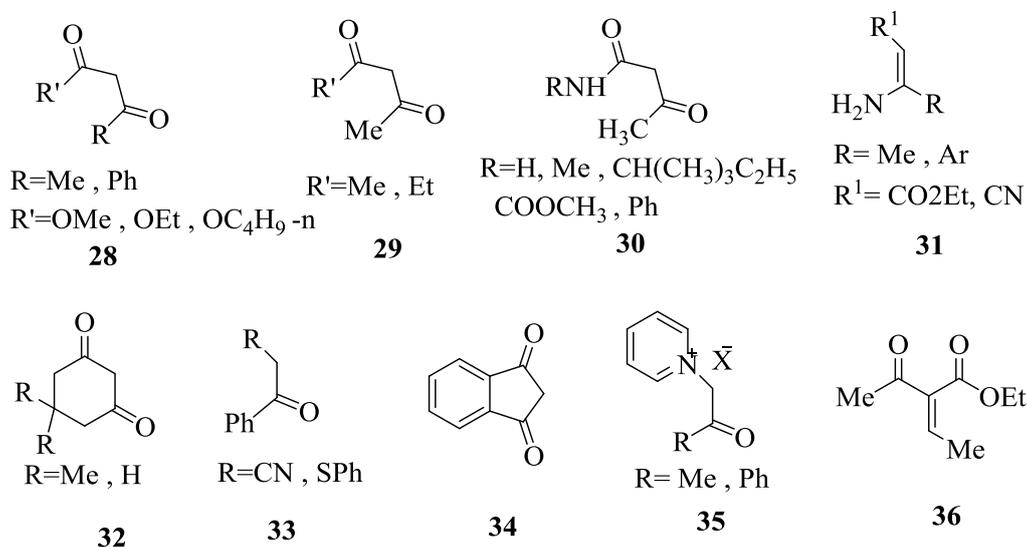


Figure 3.18

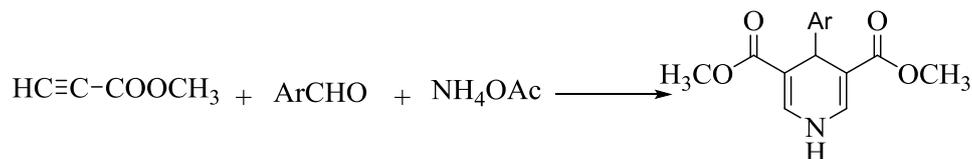


Schéma 3.7

➤ Utilisation de l'ammoniac et ses dérivés

L'ammoniac^{49-51,59} ou l'acétate d'ammonium^{42,56,64,76,77} sont les plus utilisés dans la synthèse de Hantzsch des DHPs. Cependant d'autres composés ont aussi été utilisés tels que : l'urée^{78,79}, le nitrate d'ammonium^{80,81}, le formamide⁸², l'héxaméthylénetétramine⁶⁴, l'hydroxylamine⁸³, le formate d'ammonium⁸⁴. L'utilisation de l'hydroxylamine conduit à l'obtention de la pyridine oxydée. On note aussi que les amines primaires⁸⁵, les amines secondaires^{35, 86} et les hydrazines⁸⁷ ont aussi été employées.

Le nombre important de publications parues au cours de ces vingt dernières années atteste de la variété structurale de la bibliothèque des DHPs⁸⁸.

Ces structures sont élaborées dans des conditions réactionnelles très diversifiées.

III.2.2.b. Conditions Opératoires utilisées

Le grand intérêt suscitée pour cet axe de recherche pour préparer les produits de Hantzsch avec le maximum de gain en énergie et en matière et en temps a fait l'objet de plusieurs publications et des mises au point^{89,90}, comme le stipule le criblage bibliographique que nous résumons à travers quelques exemples représentatifs pour chaque familles de conditions:

➤ Hojatollah Khabazzadeh et coll⁹¹ ont rapporté la préparation les dérivés des polyhydroquinoléines avec des rendements élevés en utilisant le **catalyseur hétéropolyacide** : $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ dans le bromure de n-tétrabutylammonium (TBAB) à 110°C (**schéma3.8**).

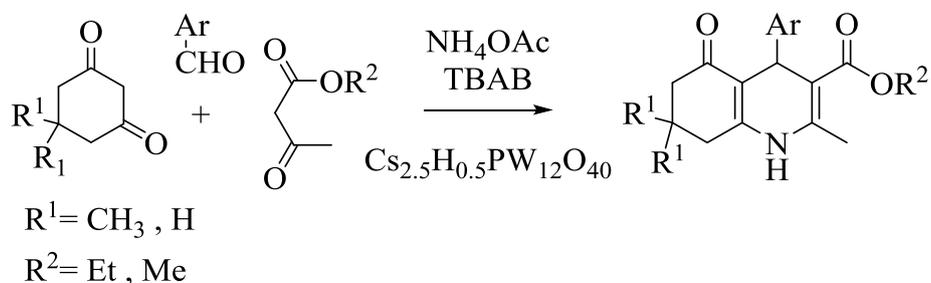


Schéma 3.8

➤ Javad Safari et son équipe⁹² ont utilisé la **catalyse protonique minérale** à travers l'acide sulfurique/ cellulose dans un milieu aqueux pour la synthèse des 1,4-DHPs dissymétriques non substituées en C₅ (**schéma3.9**).

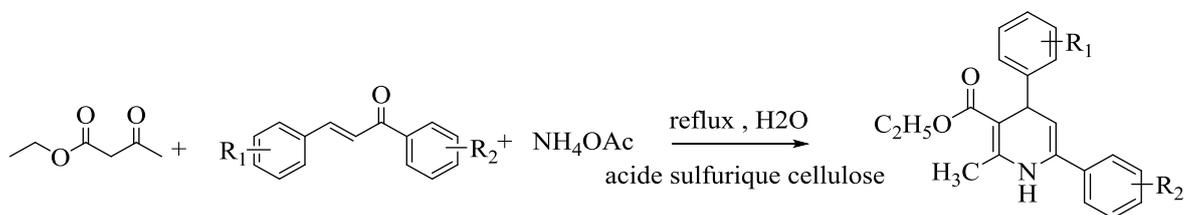


Schéma 3.9

➤ Mazaahir Kidwai et Kavita Singhal⁹³ ont démontré que lorsque le nitrate d'ammonium est utilisé la pyridine est complètement oxydée, alors qu'avec l'acétate d'ammonium la pyridine est partiellement hydrogénée dans l'eau comme solvant (**schéma3.10**).

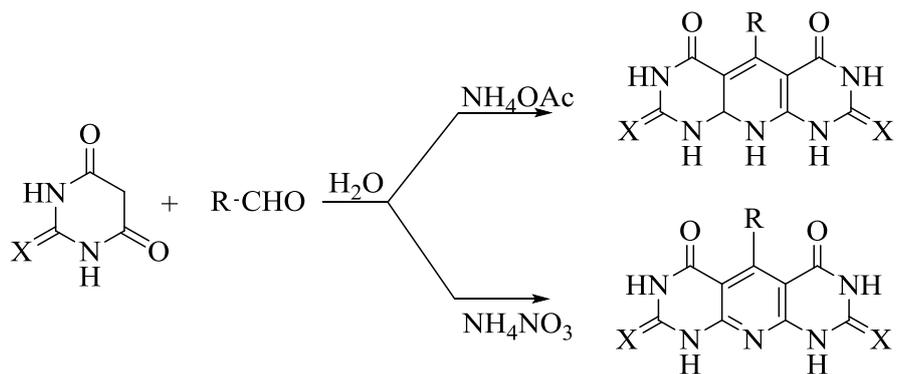


Schéma 3.10

➤ Seyed Meysam Baghbanian et son équipe⁹⁴ ont utilisé les mêmes conditions avec chlorhydrate de guanidine dans l'éthanol pour synthétiser deux familles, une avec deux équivalents de β-cétoéster et l'autre avec un équivalent de chaque 1,3-dicétone cyclique et β-cétoéster (**schéma3.11**).

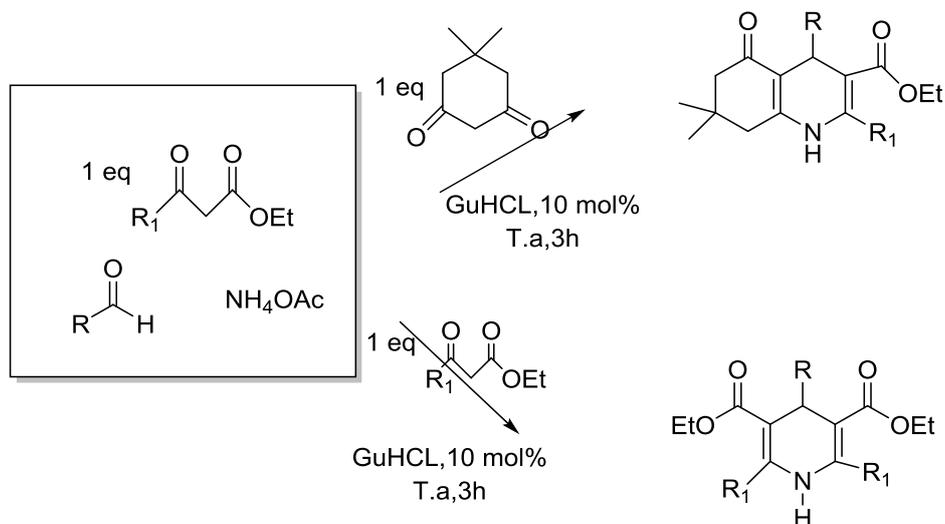


Schéma 3.11

➤ Kassae et ses coll⁹⁵ ont élaboré une nouvelle méthode pour accéder à ce type de composés (polyhydroquinoléines) par *nano catalyse ZnO* sans solvant à température ambiante. (schéma3.12).

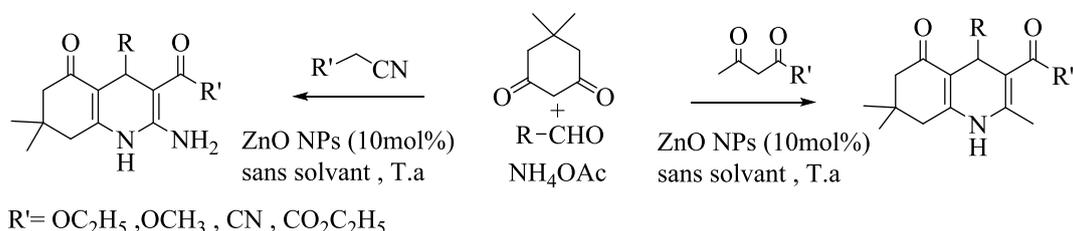


Schéma 3.12

➤ Zhang et son équipe⁹⁶ ont synthétisé les polyhydroquinoléines en utilisant la *synthèse sur support* le polyéthylène glycol (PEG) avec comme *catalyseur l'acide polyphosphorique* sans solvant par irradiation micro-ondes en 3 minutes (schéma 3.13).

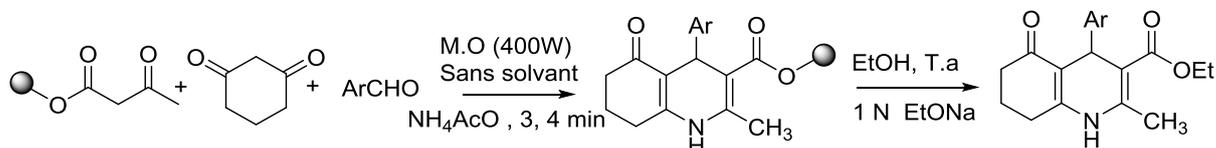


Schéma 3.13

➤ Saeed Balalai et Elahe Kowsari⁹⁷ ont rapporté une condensation à trois composants, avec des *amines primaires gréffées* sur la surface de « gel de silice, montmorillonite K-10, alumine acide et zeolite HY » sous irradiation micro-ondes, comme méthode utile pour la synthèse des 4-aryl-1,4-DHPs avec des rendements qui varient entre 62-90%.

➤ Jung Hwan Lee⁹⁸ ont utilisé la *catalyse enzymatique* avec la levure du boulanger comme catalyseur pour synthétiser des 1,4-DHPs avec comme aldéhyde du glucose, la réaction a été achevée en 24h à température ambiante en donnant des rendements entre 67-70%. (schéma 3.14)

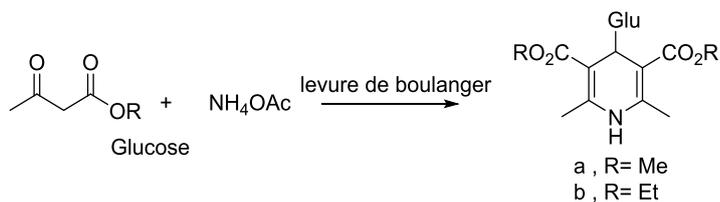


Schéma 3.14

➤ Atul Kumar et Maurya⁹⁹ ont rapporté la synthèse des dérivés de la polyhydroquinoléine avec la levure du boulanger (**schéma 3.15**).

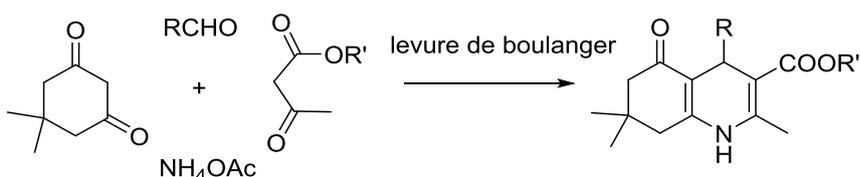


Schéma 3.15

➤ Li-Min Wang et son équipe¹⁰⁰ ont rapporté les propriétés catalytiques des *acides de Lewis* type triflate : $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ dans l'éthanol à température ambiante pour préparer des DHPs dissymétriques (**schéma 3.16**).

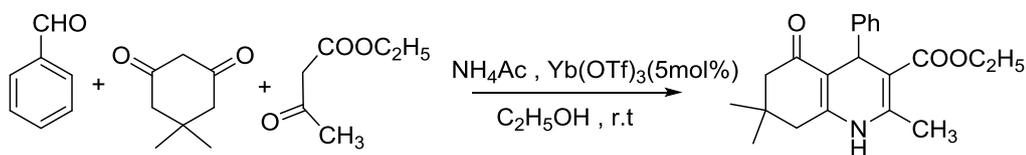


Schéma 3.16

➤ Surasani et coll¹⁰¹ ont développé une nouvelle voie avec un acide de Lewis type halogénure de fer dans l'éthanol à reflux (**schéma 3.17**).

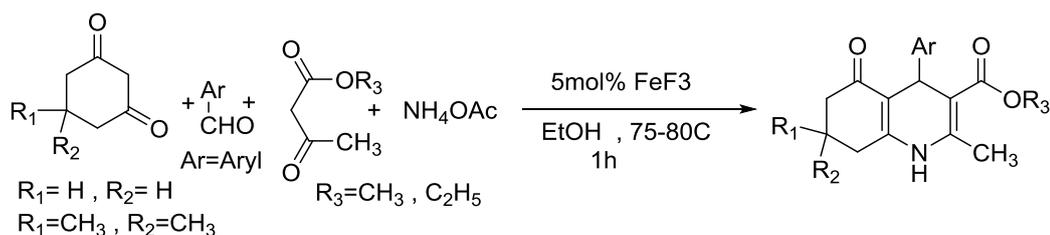


Schéma 3.17

➤ Shengkai Ko et al¹⁰² ont exploré l'activité catalytique de l'iode avec quelques gouttes d'éthanol à température ambiante (schéma3.18), les rendements des produits obtenus varient entre 85-99%.

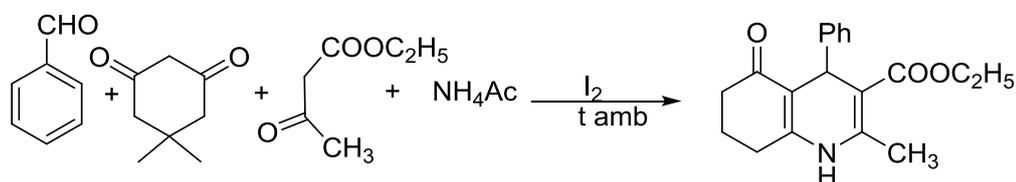


Schéma 3.18

➤ Abolghasem Devoodnia et son équipe¹⁰³ ont utilisé la catalyse à l'aide du CBSA (carbone-based solid acid) dans une réaction sans solvant (schéma3.19).

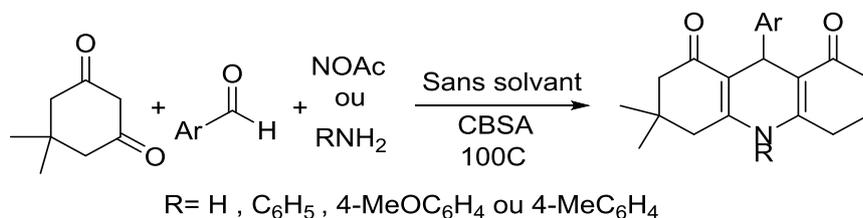


Schéma 3.19

➤ Selon les travaux de Farid Moeinpour et Amir Kehoja¹⁰⁴ l'acide polyphosphorique sur support solide (gel de silice) s'est avéré un catalyseur efficace pour la synthèse des 1,8-dioxodécahydroacridine avec des rendements élevés (schéma3.20).

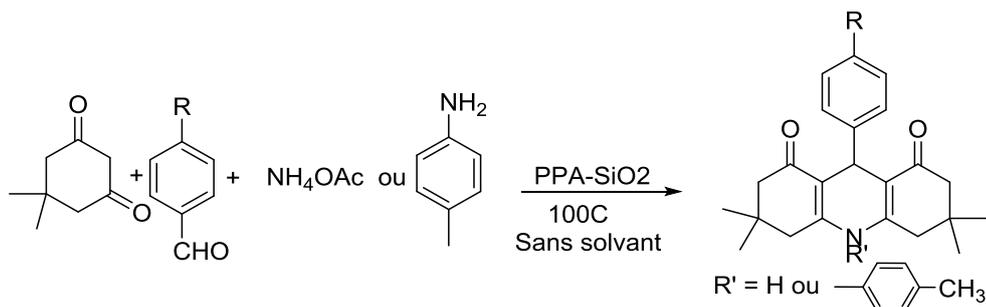


Schéma 3.20

➤ La L-proline est très exploitée comme organocatalyseur^{105, 106}. Leila Zare et Mohamed Nikpassand¹⁰⁷, ont synthétisé le polyhydroquinoléines avec d'excellents rendements dans l'eau comme solvant vert (**schéma 3.21**).

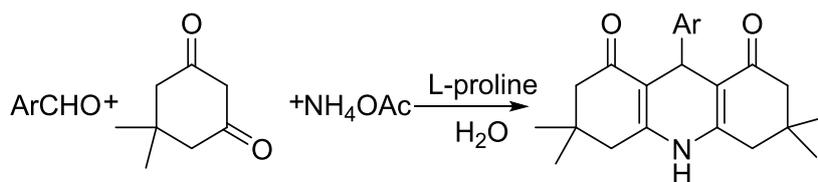


Schéma 3.21

➤ Zhang et al¹⁰⁸ ont développé la préparation des dérivés de 1,4-DHPs dans le liquide ionique 1-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim] BF₄) (**schéma 3.22**).

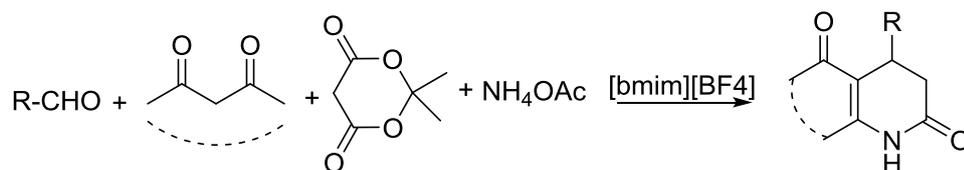
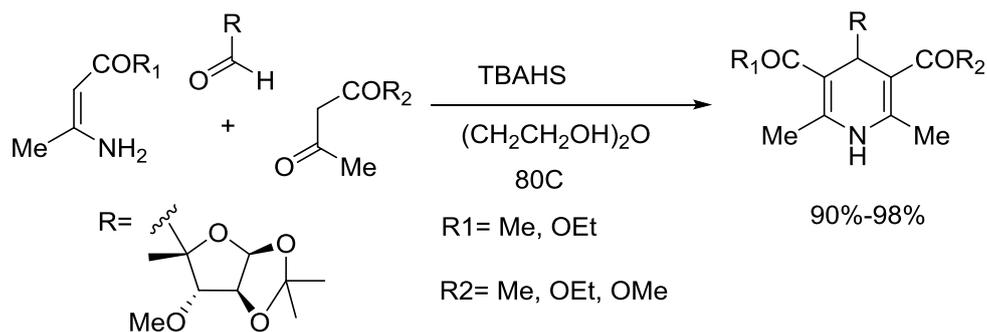


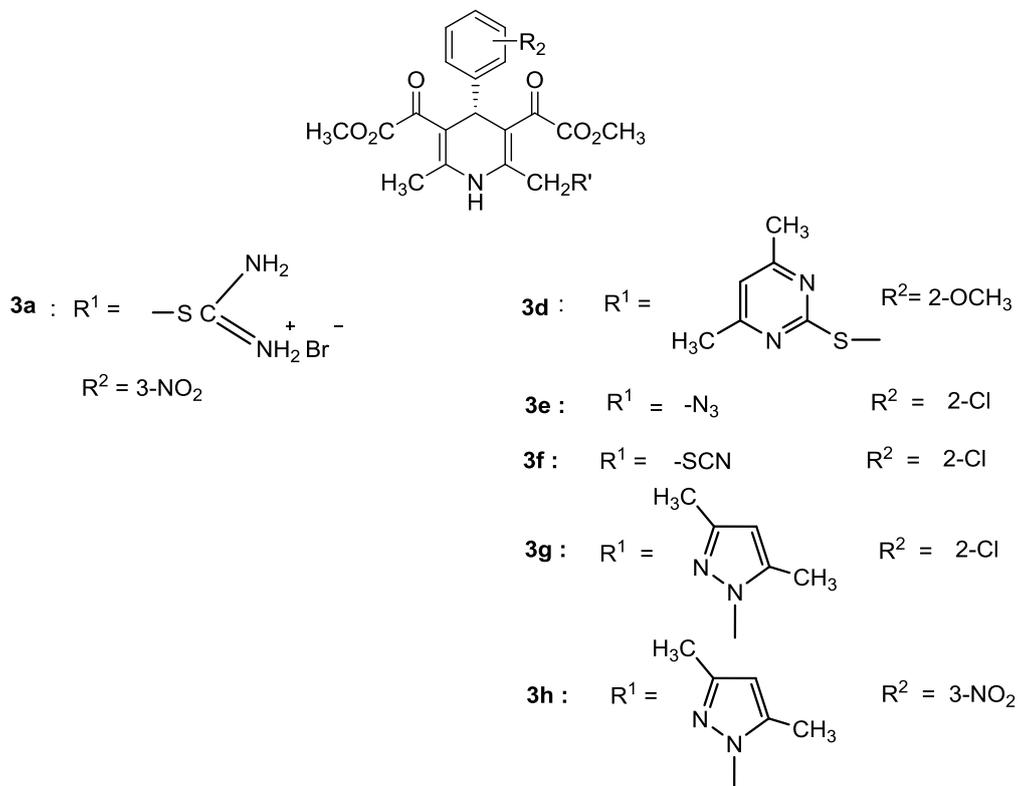
Schéma 3.22

➤ Tripathi¹⁰⁹ et col ont utilisé d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS) en présence de diéthylène glycol à 80° C. Les rendements rapportés sont compris entre 90% et 98% en produits substitués en position C-4 par différents *groupements glycosyles* (**Schéma 3.23**).


Schéma 3.23

Le produit de Hantzsch présente un centre asymétrique en C-4 introduisant par là une chiralité lorsqu'il y'a une dissymétrie moléculaire, comme la matière active nécessite des produits optiquement purs, et par conséquent le chimiste organicien est tenu à synthétiser les DHPs avec la plus grande pureté optique.

➤ Moshaghi et son équipe¹¹⁰ ont rapporté la synthèse de quelques dérivés des 1,4-DHPs **3a**, **3d-h** avec une très bonne induction asymétrique, (**Figure 3.19**).


Figure 3.19

Une alternative consiste à une réaction en cascade où les réactifs sont incorporés après la formation de l'énamine, cette stratégie est utilisée par Hopes et son équipe¹¹¹ avec un grand succès car elle a servi de manière spectaculaire dans le développement des médicaments.

La formation des sous-produits symétriques a été surmontée avec succès en contrôlant de façon attentive l'addition des réactifs. Elle est réalisée avec un mélange de 1 eq de cyanobenzaldéhyde, 2.5 eq d'acétate d'ammonium qui est mis sous agitation dans l'éthanol ; la solution des dione (0.9 équivalent) dans l'éthanol est ajoutée au mélange initial suivie par l'aryl ester (1.1 équivalent) et un excès d'acétate d'ammonium (2.5 équivalents) dans l'éthanol sous reflux pendant 3h ; avec cette méthode une tonne de produit de configuration établie fut produite (**schéma 3.24**).

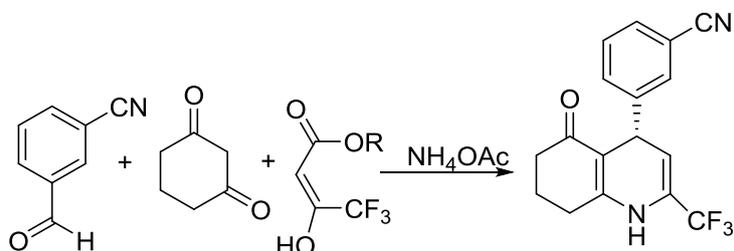


Schéma 3.24

A travers cette étude sur les réactifs et les conditions réactionnelles nous constatons :

- Comment la diversité structurale des trois librairies a introduit la variété dans les deux grandes familles de produits de Hantzsch : les DHPs symétriques et dissymétriques,
- Comment les diverses conditions opératoires ont donné les DHPs quantitativement et qualitativement.

L'étude bibliographique sur la réaction de Hantzsch a conditionnée notre choix sur l'utilisation d'un aldéhyde particulier type furanique, ce choix n'est pas fortuit, mais découle de notre stratégie recherchée, qui consiste dans un premier temps de préparer le dérivé furanique pour l'utiliser dans la réaction de Hantzsch ; dans un deuxième temps de préparer le produit de Hantzsch par une réaction en cascade Maillard-Hantzsch, pour enfin comparer les deux voies convergente et divergente.

III.2.3. Etude et réalisation de la réaction de Hantzsch avec un dérivé furanique

III.2.3.a. Préparation du dérivé furanique 5 HMF

Nous avons opté pour un dérivé furanique, car ce dernier pourrait être préparé à partir des sucres et plus particulièrement les hexoses, qui peuvent être sous formes pyranoside ou furanoside, comme on le constate avec le glucose (**schéma 3.25**).

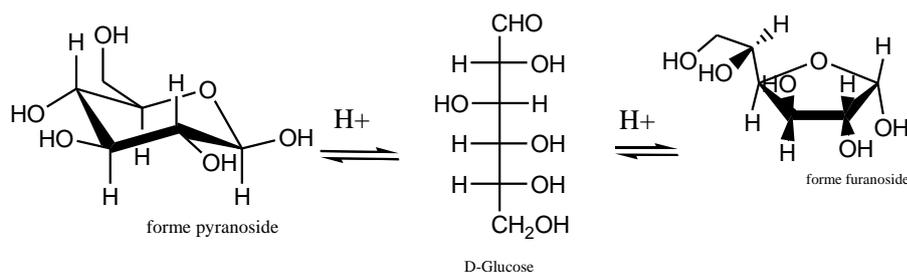


Schéma 3.25

Le fructose qui est un céto hexose peut être également sous sa forme furanique (**schéma 3.26**).

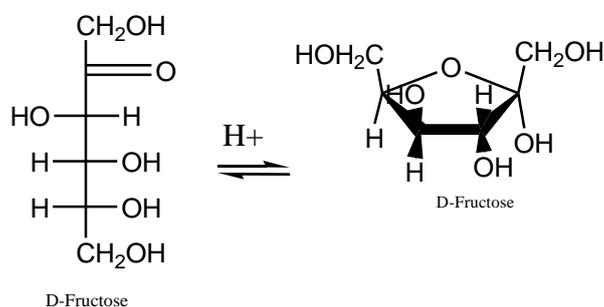


Schéma 3.26

Et nous savons également que les aldoses peuvent coexister avec les cétohexoses, exemple le cas du glucose (**schéma 3.27**).

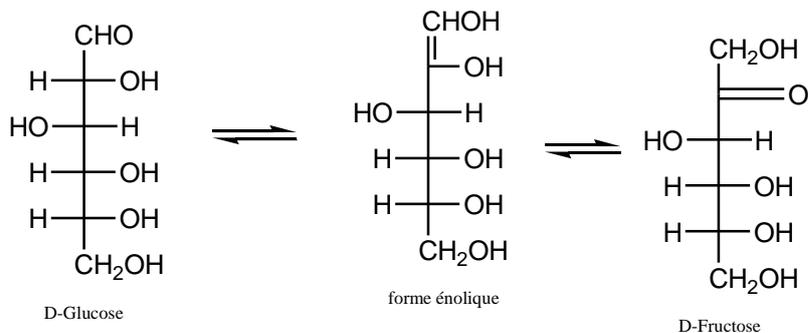


Schéma 3.27

Sur la base de cela nous avons tenté de préparer un dérivé type furanique et plus particulièrement le le 5-hydroxyméthyl furfural désigné sous l’acronyme 5-HMF à partir de deux sucres, le fructose et le glucose (**schéma 3.28**).

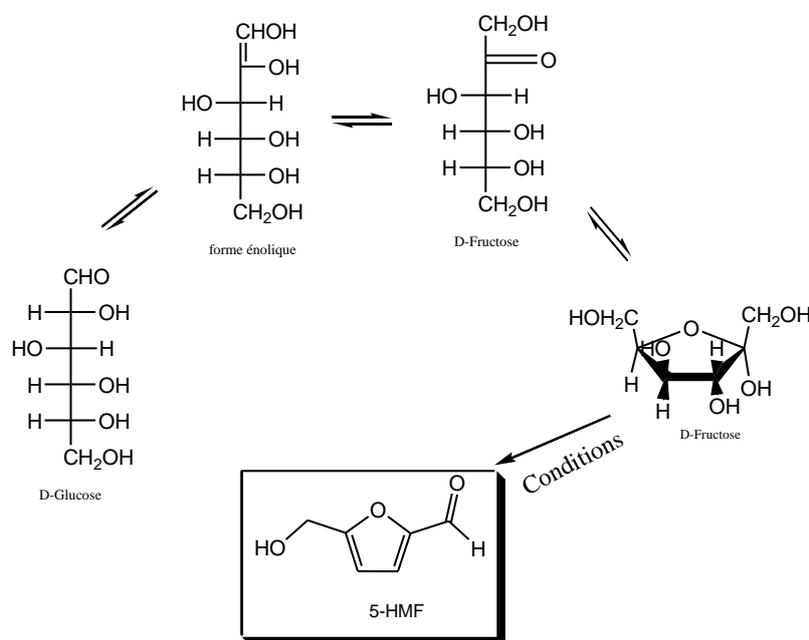


Schéma 3.28

Les résultats sont portés par le tableau suivant :

Entrée	Sucre	Catalyseur	Solvant	Temps (h)	Tem (°C)	5HMF/Sucre	Conversion%
1	Glucose	Mont-K10	DMF	18	100	-	0
2	Glucose	Amb-IR120	DMF	17	70	-	0

Tableau 3.1

La préparation de l’aldéhyde furanique à partir du glucose en utilisant la catalyse hétérogène avec des argiles acides et une résine qui sont généralement utilisées pour déshydrater les sucres, ne donne de résultats, ni avec la montmorillonite K10, ni avec l’AmberliteIR-120 (H⁺), cela pourrait être due aux conditions qui déplacent d’avantage l’équilibre vers la forme énol pour donner le fructose.il faut peut-être pousser d’avantage les conditions.

Comme nous le constatons à travers l'équilibre des hexoses, pour préparer notre aldéhyde, on passe par le fructose, alors nous avons pris ce cétose qui est très abondant et peu coûteux comme matière première (**schéma 3.29**).

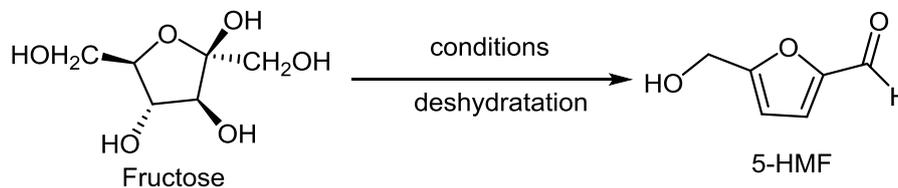


Schéma 3.29

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

Tableau 3.2 : Optimisation de la synthèse de 5-HMF à partir des sucres

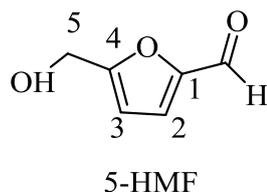
Entrée	Sucre	Catalyseur	Solvant	Temps (h)	Tem (°C)	5HMF/Sucre	Conversion%
1	fructose	Mont-K10	DMF	17	Reflux	-	0
2	fructose	Mont-K10	-	72	100	5-95	5
3	fructose	Amb-IR120	Acetone	3	Reflux	70-30	70
4	fructose	Amb-IR120	DMF	9	Reflux	45-55	45
5	fructose	Amb-IR120	DMF	10	100	43-57	43

Réactions sont menées fructose (0.15mmol.), catalyseur (équivalent)/sucre (équivalent)=0.43.

Nous avons utilisé un panel de conditions décrites dans le tableau, nous avons appliqué aux deux catalyseurs hétérogènes disponibles : montmorillonite K10, une argile silicatée phyllo, portant à la fois un site de l'acide de Brønsted et de l'acide de Lewis, et un catalyseur hétérogène acide très populaire dans le processus de la chimie verte (Kaur and Kishore, 2012), ainsi que résine AmberliteIR-120 (H⁺) 'l'échange de cations fort' ;

Le meilleur rendement est obtenu en utilisant Amb-IR120 dans de l'acétone à reflux à 70% (entrée 3).

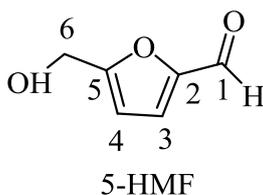
La structure du produit obtenu est élucidée par l'analyse spectroscopique RMN proton, carbone-13.



C'est cet aldéhyde furanique que nous allons utiliser dans la réaction de Hantzsch.

Etude spectrale du spectre proton 1H-RMN					
Comp (5HMF)	H(CHO)	CH (2)	CH (3)	OH	CH ₂ -OH
δ	9.66(s, 1H)	7.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)	7.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)	5.15(s, 1H)	4.32(s, 2H)

Tableau 3.3



Etude spectrale du 13C-RMN						
Comp (5HMF)	CH ₂ OH	C(4)	C(3)	C(5)	C(2)	CHO
δ	57.55	110.01	123.03	152.31	160.79	177.75

Tableau 3.4

III.2.3.b. synthèse des 1,4 DHPs avec le 5HMF via réaction de Hantzsch

Avec l'utilisation de l'aldéhyde furanique le **5HMF** et des conditions tout à fait originales nous espérons développer une nouvelle voie de préparation des molécules de Hantzsch des DHPs avec un substituant en C4 hétéroaromatique fonctionnalisé (**schéma 3.30**).

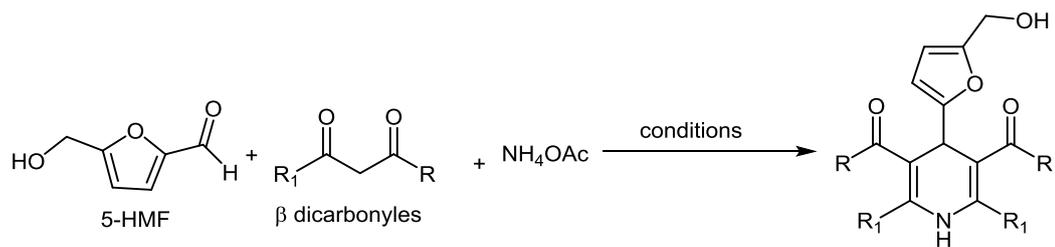


Schéma 3.30

Pour rechercher les conditions de la réaction nous avons utilisé des résultats réalisés dans notre laboratoire en matière de catalyse, pour opter finalement sur un catalyseur en l'occurrence : l'acide phényl boronique PhB(OH)_2 , qui a manifesté un très bon pouvoir catalytique vis-à-vis de la réaction de Hantzsch, mais qui n'a pas connu d'application avec l'aldéhyde **5 HMF**.

L'optimisation des conditions avec la réaction testée utilisant l'acétoacétate d'éthyle, l'éthanol comme solvant à reflux entre 4 et 5 heures a donné le meilleur rendement en produit de Hantzsch **90%** (schéma 3.31).

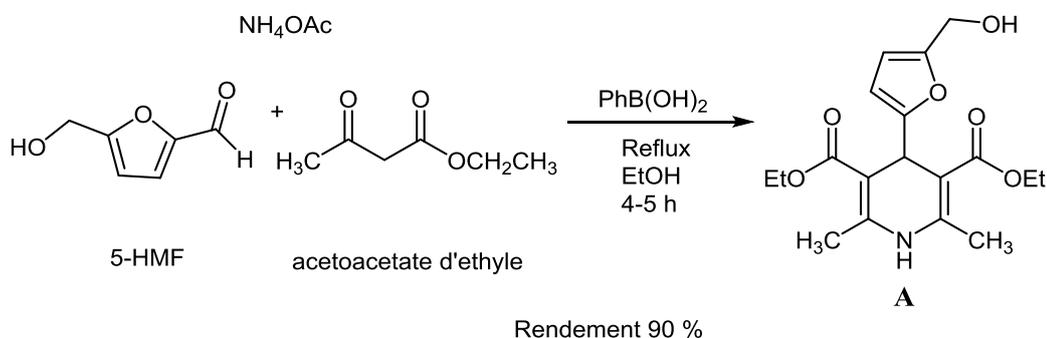


Schéma 3.31

Nous avons généralisé la réaction avec d'autres β-dicarbonylés (schéma 3.32).

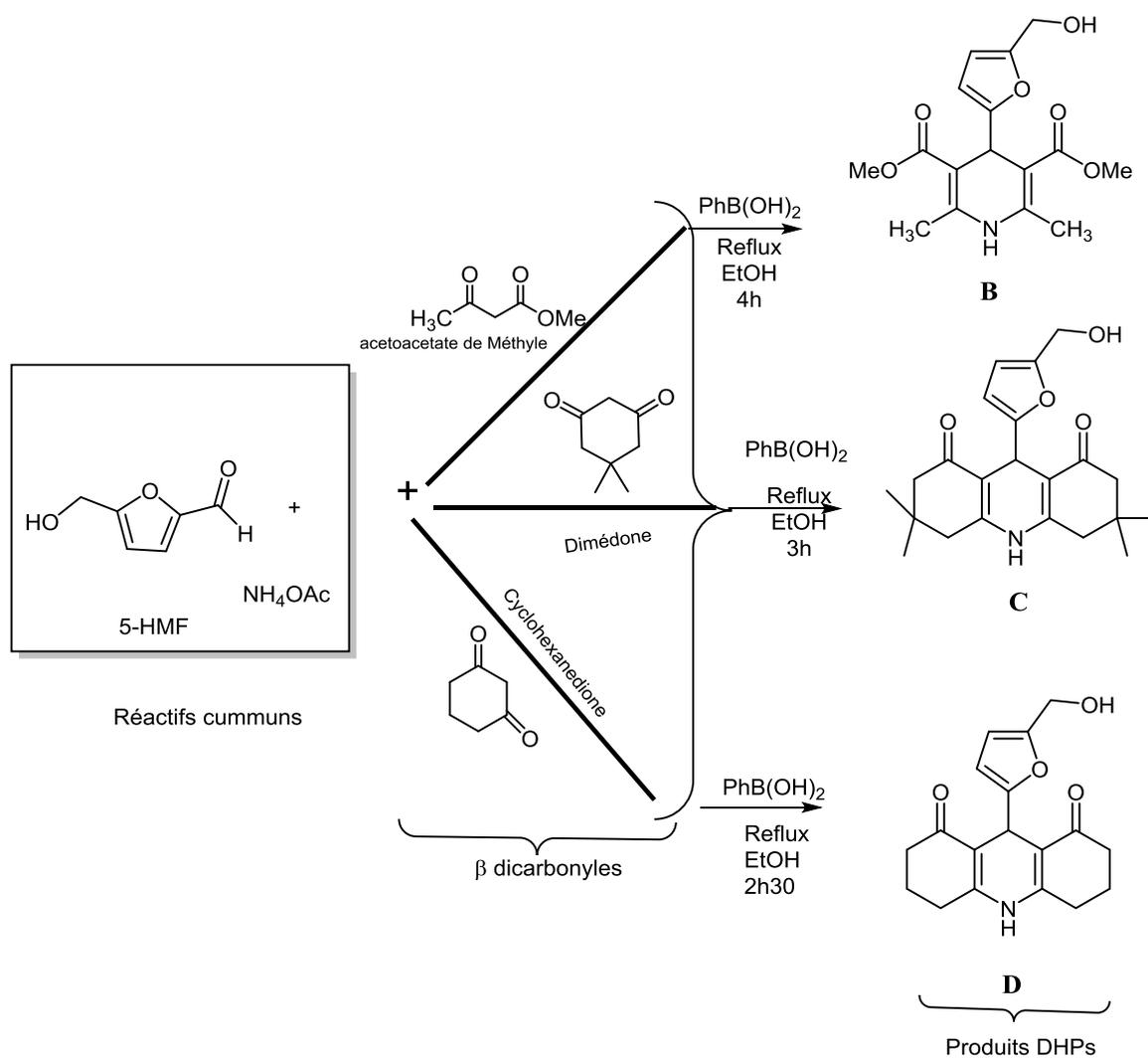


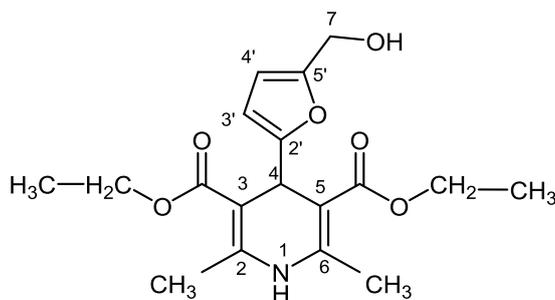
Schéma 3.32

Produits	Temps(h)	Rendements%	P _f (°C) mesuré	P _f (C) rapporté
A	4h	90%	160-162 °C	-
B	4h	89%	160-161°C	-
C	3h	87%	218-219°C	-
D	2h30	81%	215-216°C	-

Tableau 3.5

Les structures des produits obtenus sont élucidées par l'analyse spectroscopique RMN proton, carbone-13 et IR et le point de fusion.

Nous considérons la structure du produit (A) : *Diethyl 4-(5'-(hydroxymethyl) furan-2'-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate* qui a pour point de fusion = $160-162^{\circ}\text{C}$:



A

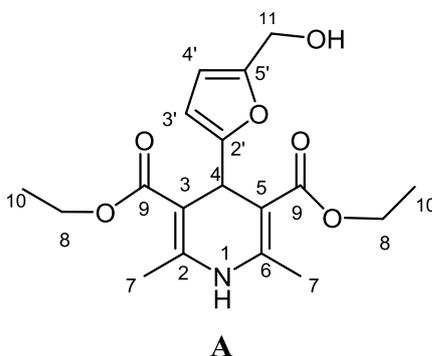
a) L'étude spectrale du spectre proton 1H-RMN montre :

- la symétrie du noyau pyridinique à travers les intégrales :
 - Des deux méthyles en 2 et 6 qui sortent à 2.28 ppm sous forme d'un singulet avec une intégrale de 6 protons équivalents,
 - Des éthyles de la fonction ester qui donnent successivement pour les fonctions esters avec leur groupement éthyle qui raisonnent sous forme d'un triplet à 1.25 ppm avec une constante de couplage $J=7.1$ Hz, avec une intégrale 6 protons équivalents , et d'un quadruplet à 4.14 ppm avec la même constante de couplage des groupes méthyles $J=7.1$ Hz, avec une intégrale de 4 protons équivalents.
- La présence du proton porté par le carbone 4 sous forme d'un singulet à 5.16 ppm avec une intégrale d'un proton.
- La présence du méthylène alcoolique avec un singulet à 4.46 ppm avec une intégrale de 2 protons correspondant aux protons portés par $\text{CH}_2\text{-OH}$.
- Le noyau furanique est caractérisé :
 - Par un doublet qui apparaît à 5.86 ppm avec une constante de couplage $J=3.1$ Hz correspondant au proton porté par C_3' .

- Par un doublet qui apparait à 6.10 ppm avec une constante de couplage $J=3.0$ Hz correspondant au proton porté par $C_{4'}$.

➤ L'hétéroatome est caractérisé par un pic qui apparait sous forme d'un singulet à 7.26 ppm.

b) Etude spectrale du ^{13}C -RMN élucide bien la structure du produit (A) :

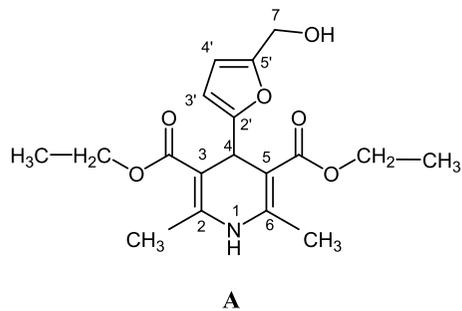


- Les carbones d'hybridation sp^3 comme les carbones :
- Types méthyles ($-CH_3$) les carbones primaires comme les C_7 et C_{10} résonnent dans des champs forts à 14.5 ppm pour les C_{10} et à 19.5 ppm pour les C_7 .
 - Type méthène ($-CH_2-$) les carbones secondaires comme les C_8 et C_{11} influencés par l'électronégativité de l'oxygène résonnent dans la zone 57.8-60.0 ppm.
 - Type méthyne ($-CH-$) les carbones tertiaires comme le C_4 à 33.7 d'hybridation.
- Les carbones d'hybridation sp^2 , ils se trouvent sur des noyaux hétérocycliques,
- Ceux qui sont proches des hétéroatomes sont plus déblindés, comme avec le furane le $C_{5'}$ et $C_{2'}$ qui sortent respectivement à 152.5, 159.0 ppm, et avec la DHP le C_2 et C_6 qui sont équivalents résonnent à 145.5 ppm.
 - Ceux qui sont loin de l'hétéroatome sont plus blindés, dans le furane $C_{3'}$, $C_{4'}$ résonnent à 105.5, 108.6, et dans de la DHP C_3 et C_5 sont équivalents résonnent à 100.6 ppm.
 - Les carbones sp^2 carbonyliques (C_9) sont équivalent sortent à 167.7 ppm.

C) Etude du spectre FT-IR : le spectre est réalisé sur pastille de KBr

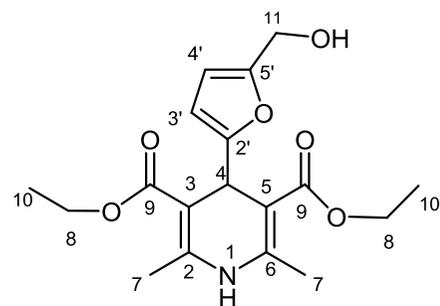
- Nous remarquons la présence d'un groupement carbonyle conjugué à une double liaison vers $1701-1651 \text{ Cm}^{-1}$.
- Nous observons la présence de la fonction NH vers 3344 Cm^{-1} .
- Nous observons la présence de la fonction OH vers 3240 Cm^{-1} .

Cette étude spectrale avec le point de fusion corrobore bien la structure du produit obtenu.



Etude spectrale du spectre proton 1H-RMN							
Comp A	NH(1)	C(4)-H	OCH ₂ -CH ₃	C(2)/ C(6)-CH ₃	CH ₂ -OH (7)	Ar	
						C (3') -H	C (4') -H
δ	7.26(s,1H)	5.16 (s,1H)	4.14 (q, J=7.1 Hz, 4H) 1.25 (t, J=7.1 Hz, 6H)	2.28 (s, 6H)	4.46(s, 2H)	5.86 (d, J=3.1 Hz, 1H)	6.10 (d, J=3.0 Hz, 1H)

Tableau 3.6

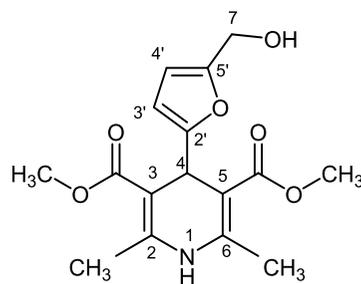
Etude spectrale du ^{13}C -RMN

Comp A	CO(9)	C(2) et C(6)	C(3) et C(5)	C(4)-H	OCH ₂ -CH ₃		CH ₃ (7)	CH ₂ -OH (11)	Ar					
					OCH ₂ (8)	CH ₃ (10)			C (2')	C (3')	C (4')	C (5')		
					δ	167.7			145.5	100.6	33.7	57.8	14.5	19.5

Tableau 3.7

Nous considérons la structure du produit **(B)** :

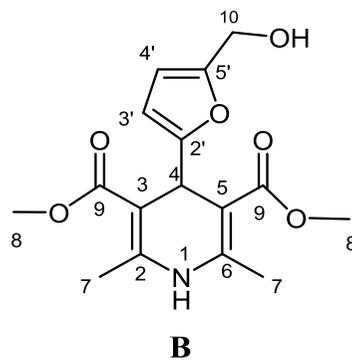
Qui a pour point de fusion = 160-161°C :



B

Etude spectrale du spectre proton 1H-RMN							
Comp B	NH(1)	C(4)-H	2 OCH ₃	C(2)/ C(6)-CH ₃	CH ₂ -OH (7)	Ar	
						C (3') -H	C (4') -H
δ	7.20(s,1H)	5.20 (s,1H)	1.26(s, 6H)	2.31 (s, 6H)	4.45(s, 2H)	5.90 (d, J=2.8 Hz, 1H)	6.20(d, J=2.8 Hz, 1H)

Tableau 3.8

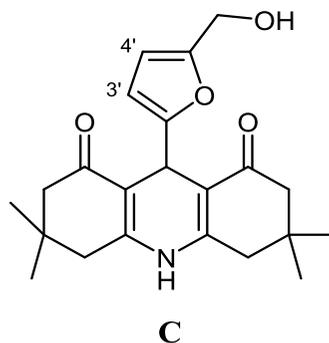

 Etude spectrale du ^{13}C -RMN

Comp B	CO(9)	C(2) et C(6)	C(3) et C(5)	C(4)-H	OCH ₃ (8)	CH ₃ (7)	CH ₂ -OH (10)	Ar			
								C (2')	C (3')	C (4')	C (5')
δ	167.6	145.5	100.4	33.3	57.8	19.3	60.0	158.7	105.5	108.6	152.5

Tableau 3.9

Nous considérons la structure du produit (C) :

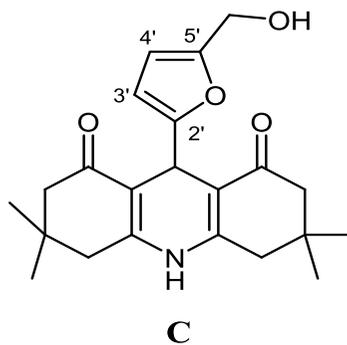
Qui a pour point de fusion =218-219°C :



Etude spectrale du spectre proton 1H-RMN

Comp C	NH(1)	CH	4CH ₃	4CH ₂	CH ₂ -OH	Ar	
						C (3') -H	C (4') -H
δ	8.5(s,1H)	5.32 (s,1H)	1.05(s, 6H) 1.12(s ,6H)	2.20-2.45(m , 8H)	4.45(s, 2H)	5.86 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)	6.11(d, $J=3.0$ Hz, 1H)

Tableau 3.10

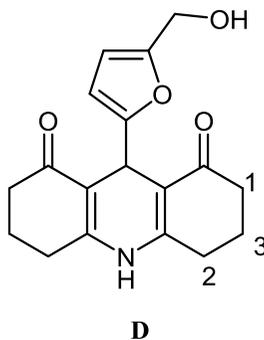
Etude spectrale du ^{13}C -RMN

Comp C	CO	$\underline{\text{C}}(\text{NH})$	$\underline{\text{C}}(\text{CO})$	4 CH_3	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$	CH_2	CH	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$	Ar			
									C (2')	C (3')	C (4')	C (5')
δ	195.2	152.8	110.7	26.7 21.4	39.7	37.3	27.0	60.0	159.0	105.5	108.6	152.5

Tableau 3.11

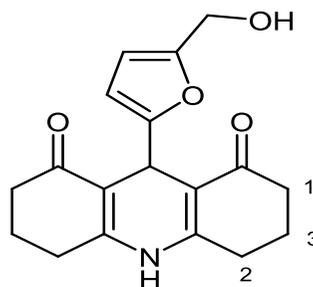
Nous considérons la structure du produit (**D**) :

Qui a pour point de fusion =215-216°C :



Etude spectrale du spectre proton 1H-RMN							
Comp D	NH	C(4)-H	CH ₂ -CO	4CH ₂	CH ₂ -OH (7)	Ar	
						C (3') -H	C (4') -H
δ	8.5(s,1H)	5.32 (s,1H)	2.46(s,4H)	2.13(s,4H) (2) 1.66(m,4H) (3)	4.45(s, 2H)	5.86 (d, J=3.1 Hz, 1H)	6.10 (d, J=3.0 Hz, 1H)

Tableau 3.12



D

Etude spectrale du ^{13}C -RMN

Comp D	CO	$\underline{\text{C}}(\text{NH})$	$\underline{\text{C}}(\text{CO})$	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$	CH_2	CH	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$	Ar			
								C (2')	C (3')	C (4')	C (5')
δ	195.2	152.6	110.7	37.3	27.0 21.4	26.7	60.0	158.8	105.5	108.6	152.5

Tableau 3.1

Une fois la réaction de Hantzsch prouvée avec le 5HMF dans la stratégie divergente, c'est-à-dire l'aldéhyde est préparé séparément comme réactif de la réaction de Hantzsch, nous nous sommes intéressé à la même réaction mais avec une autre stratégie convergente.

III.3. Réaction de Hantzsch dans une stratégie convergente

C'est à travers cette partie que le choix de notre aldéhyde 5HMF se justifie, car c'est un produit qui est élaboré par la réaction de Maillard.

III.3.1. Réaction de Maillard

La chimie de la cuisson responsable des odeurs et des arômes dues à des réactions à haute température entre des sucres réducteurs et des acides aminés, a été expliquée en 1912 par le chimiste Français Louis Camille Maillard.

De nos jours il a été démontré que cette réaction a des conséquences sur tout l'organisme et joue notamment un rôle important dans certaines maladies telles que les lésions cellulaires et tissulaires du diabète, le vieillissement vasculaire et l'insuffisance rénale. Cette réaction est exploitée même pour la pigmentation de la peau (pommades de Bronzage).

Découverte déclinée dans des domaines aussi divers que la cuisine, la lutte contre le diabète, le vieillissement, les pétroles. La réaction de Maillard est l'ensemble des interactions résultant de la réaction initiale entre un sucre réducteur et un groupement aminé.

Lorsque un sucre sous forme d'aldose et même de cétose en présence d'une amine provenant d'un acide aminé, d'une protéine ou autres, il y'a condensation, comme par exemple avec un aldose et une amine (**schéma 3.33**).

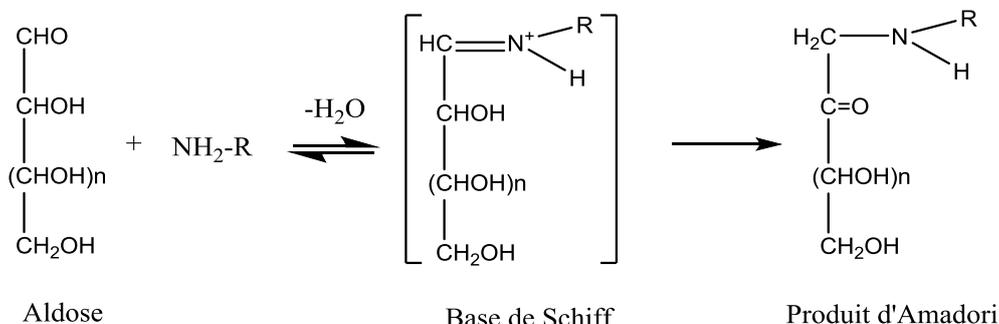


Schéma 3.33

Dans une deuxième étape le produit d'amadori qui est une céto amine évolue vers le 5 hydroxymthyle furfural (5HMF) selon le processus réactionnel suivant (**schéma 3.34**).

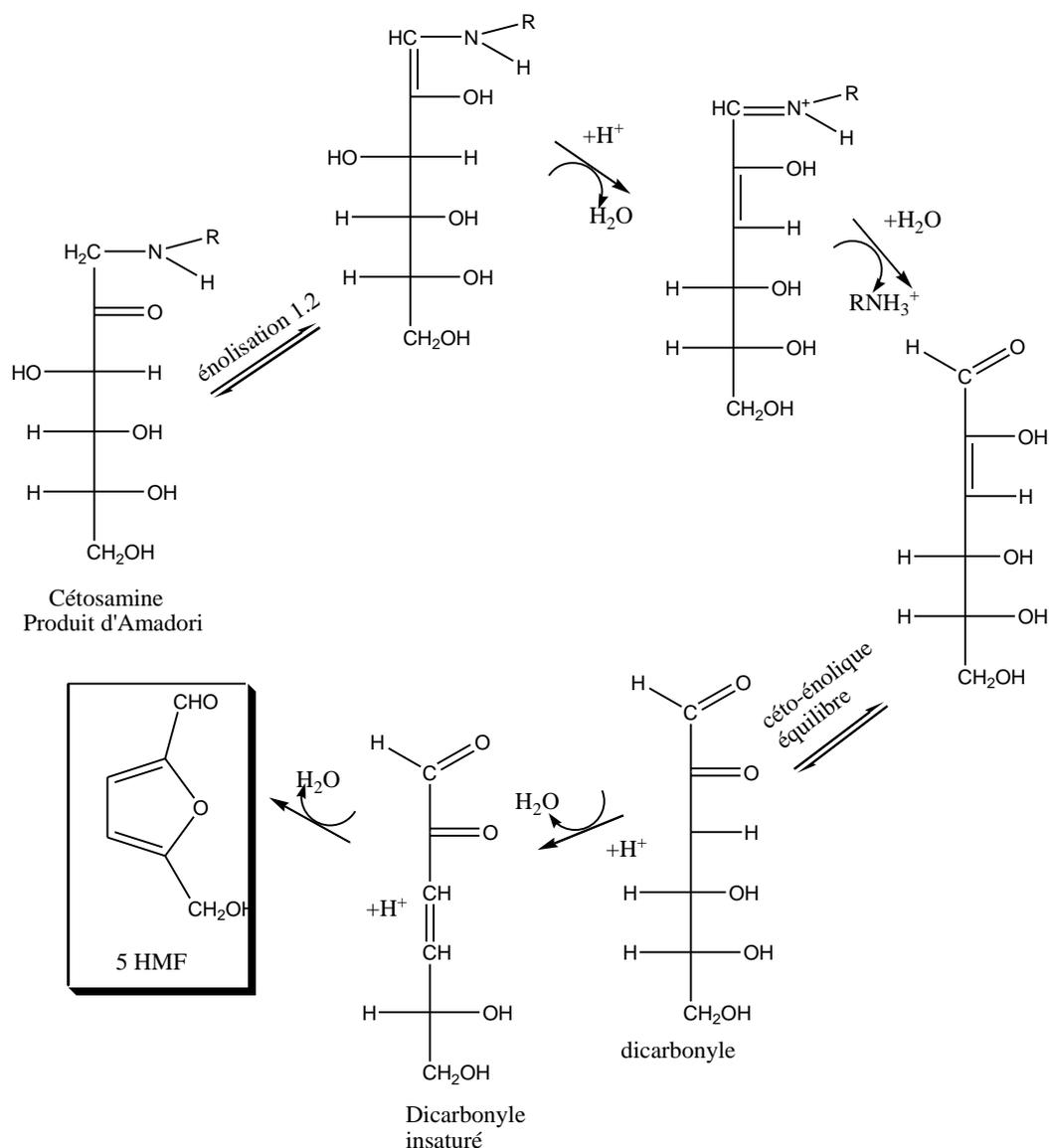


Schéma 3.34

Sur la base de la réaction de Maillard donnant l'aldéhyde 5HMF nous avons tenté la stratégie convergente qui consiste en une cascade de réactions Maillard-Hantzsch.

III.3.2. Réaction cascade

La réaction cascade, également connu comme une réaction en chaîne ou une réaction en tandem, est un procédé chimique qui comprend au moins deux réactions consécutives de telle sorte que chaque réaction suivante¹¹² se produit uniquement en vertu de la fonctionnalité chimique formée dans l'étape précédente. Dans les réactions en cascade,

l'isolement des produits intermédiaires n'est pas nécessaire, car chaque réaction de la composition de la séquence se produit spontanément. Dans la définition la plus stricte du terme, les conditions de réaction ne changent pas entre les étapes successives d'une cascade, et aucun nouveau réactif n'est ajouté après l'étape initiale. En revanche, les procédures d'une one pot permettent d'effectuer au moins deux réactions consécutives sans l'isolement des intermédiaires, mais ne font pas obstacle à l'ajout de nouveaux réactifs ou le changement de conditions après la première réaction. Ainsi, toute réaction en cascade est également une procédure one-pot, alors que l'inverse ne se vérifie pas.

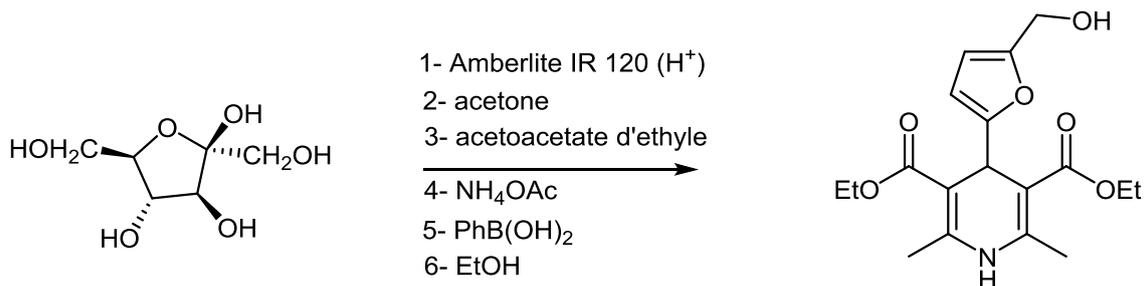
De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées par un processus tandem, citons par exemple la synthèse *de la (-) Hirsutine*, un alcaloïde naturel, par Tietze¹¹³ en utilisant un processus domino composé d'une réaction de Knoevenagel et d'une réaction Hétéro-Diels-Alder pour préparer une molécule utilisée dans la préparation de médicaments traitant les affections du myocarde

En conséquence, ces réactions sont économiques en matière, en temps et en énergie, principes fondateurs de la chimie verte¹¹⁴. Elles sont de ce fait très utilisées dans la construction de bibliothèques de molécules hétérocycliques potentiellement biologiquement actives¹¹⁵, et dans la synthèse totale de molécules complexes¹¹⁶. De manière générale, les MBFT's¹¹⁷ (Multiple Bond-Forming Transformations) jalonnent la synthèse organique car elles sont éco-compatibles.

III.3.3. Réaction cascade Maillard-Hantzsch

III.3.3.a. Synthèse des 1,4 DHPs via la réaction cascade Maillard-Hantzsch

Il s'agit de synthétiser des structures des dihydropyridine à partir du fructose via la réaction cascade Maillard Hantzsch en utilisant une bibliothèque des β -dicarboxylés afin d'avoir un gain de temps et éviter la perte des produits.



Produits	Temps(h)	Rendements%	P _f (°C) mesuré	P _f (C) rapporté
A	5h	95%	161-162 °C	-
B	5h	90%	160-161°C	-
C	4h	93%	217-218°C	-
D	3h	85%	215-216°C	-

Tableau 3.14

- **Comparaison des deux stratégies**

A travers les résultats portés par le tableau suivant nous constatons :

Le rendement du produit A :

- Dans la strategie divergente :
 Rendement de la préparation de l'aldehyde 70%
 Rendement de la réaction de Hantzsch : 90%
 Rendement total= 70*90/100=63%
- Dans la strategie convergente : 95%

Produits	Temps(h)	Strategie divergente		Strategie convergente
		Rdt Réaction de Hantzsch	Rdt total	Rdt réaction casacade
A	5h	90%	63%	95%
B	5h	89%	62.3%	90%
C	4h	87%	60.9%	93%
D	3h	81%	56.7	85%

Tableau 3.15

Ces deux stratégies montrent le privilège de l'approche convergente par rapport à la Stratégie divergente ; étant donné que le rendement global diminue de manière exponentielle quand le nombre des étapes croît. En plus, la stratégie convergente oriente vers la synthèse idéale.

III.4. Partie expérimentale

➤ Préparation des DHP en deux étapes

- Préparation du 5-hydroxy méthyle-2-furaldehyde :

Mettre le fructose (500mg, 1.46mmol) dans H₂O (40mL) rajouter la résine Amberlite IR 120(H⁺) (256mg) ainsi que l'acétone (10ml), mettre le mélange au reflux pendant 3h. Après l'achèvement de la réaction, Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées pour obtenir un produit decouleur jaune.

- Préparation du DHP à partir du 5 HMF :

Un mélange d'aldéhyde 5HMF (1 mmol), acétoacétate d'éthyle (2 mmol), ammonium acétate (4 mmol) et l'acide phénylboronique (10 mol %) est chauffé à reflux dans l'éthanol (10 ml) pendant 4 a 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Les produits bruts

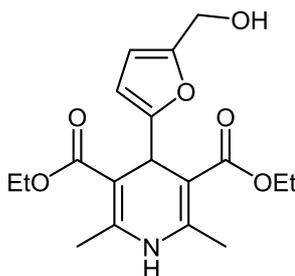
ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour offrir les 1,4-dihydropyridines avec de bons rendements.

➤ **Préparation des DHP en cascade**

- 1) Mettre le fructose (500mg, 1.46mmol) dans H₂O (40mL), rajouter la résine Amberlite IR 120(H⁺) (256mg) ainsi que l'acétone (10ml).
- 2) Rajouter acétoacétate d'éthyle (2 mmol), ammonium acétate (4mmol) et l'acide phénylboronique (10 mol %) ainsi que l'éthanol (10 ml) chauffé à reflux pendant 4 a 5 heures.
- 3) Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour offrir les 1,4-dihydropyridines avec de bons rendements.

Tous les produits de Hantzsch ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies RMN1 H, RMN 13C ainsi que leurs points de fusions.

(4a): Diethyl 4-(5-(hydroxymethyl) furan-2-yl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate.



Diethyl 4-(5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

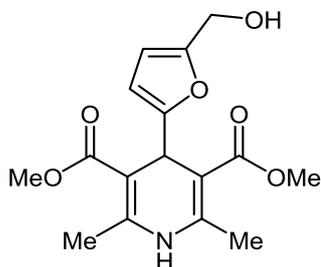
T_{fus}= 160-162 °C

IR (KBr, cm⁻¹) : ν = 3344.3, 3240.2, 1701.1, 1651, 1207.4, 1014,5cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (t, J =7.1 Hz, 6H), 2.28 (s, 6H), 4.14 (q, J =7.1 Hz, 4H), 4.46(s, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.86 (d, J =3.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J =3.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H)

¹³CNMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 14.5, 19.5, 33.7, 57.8, 60.0, 100.6, 105.5, 108.6, 145.5, 152.5, 159.0, 167.7.

(4b): Dimethyl 4-(5-(hydroxymethyl) furan-2-yl)-2,6-dimethoxy-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate.



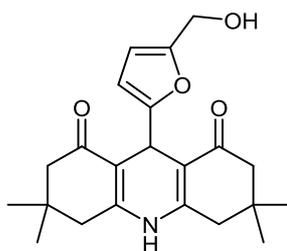
Dimethyl 4-(5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3342, 3200, 1700, 1650, 1485, 1360, 1200, 1115, 737 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.26 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.90 (d, $J=2.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=2.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 19.3, 33.3, 57.8, 60.0, 100.4, 105.5, 108.6, 145.5, 152.5, 158.7, 167.6.

(4c): 9-(5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione.



9-(5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione

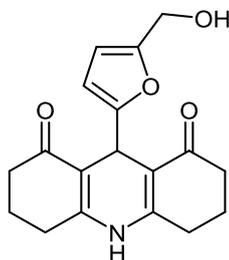
T_{fus} = 218-219°C

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3456, 3278, 3051, 2873, 1897, 1608, 1469, 1377, 1222, 1153$.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1.05 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.20-2.45 (m, 8H), 4.45 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.86 (d, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=3.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H),

$^{13}\text{CNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 21.4, 26.7, 27.0, 37.3, 39.7, 60.0, 105.5, 108.6, 110.7, 152.5, 152.8, 159.0, 195.2.

(4d): 9-(5-(hydroxymethyl) furan-2-yl)-3, 4, 6, 7, 9, 10-hexahydroacridine-1,8(2H, 5H)-dione.



9-(5-(hydroxymethyl)furan-2-yl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione

$T_{\text{fus}} = 215-216\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3413, 3267, 3020, 2943, 1836, 1608, 1481, 1357, 1226, 1134.$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.66(m,4H), 2.13(s,4H), 2.46(s,4H), 4.45(s,2H), 5.32(s,1H), 5.86(d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H), 6.10 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 21.4, 26.7, 27.0, 37.3, 60.0, 105.5, 108.6, 110.7, 152.5, 152.6, 158.8, 195.2.

III.5. conclusion

Dans ce troisième chapitre nous avons étudié deux type de réactions, la réaction étape par étape et la réaction cascade.

Les points abordés sont :

- Une étude de la réaction de Maillard donnant un aldéhyde furanique.
- Une étude de la réaction de Hantzsch donnant une DHP.
- Une étude sur la réaction cascade *Maillard–Hantzsch* donnant de nouveaux produits type furanique, qui s'est avérée très concluante,

Nous avons préparé des DHPs :

- Avec une approche divergente utilisant la réaction de Hantzsch, faisant intervenir l'aldéhyde furanique qui a été préparé en utilisant la réaction de Maillard.
- Avec une approche convergente en usant d'une cascade : *Maillard–Hantzsch*.

Bibliographie :

- 1- M. Schramm, G. Thomas, G. Franckowiak, *Nature*. **1983**, 303, 535.
- 2- (a) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Andew Chem Int Ed Engl*. **1981**, 20, 762.
(b) H. Nakayama, Y. Kasoaka, *Heterocycles*. **1996**, 42, 901.
- 3- T. Ogawa, A. Nakazato, K. Tsuchida, K. Hatayama, *chem.Pharm.Bull* , **1993**, 41(6) , 1049.
- 4- F. Hadizadeh, Z. Fatehi –Hassanabad, M. Fatehi-Hassanabad, F. Nabati, *Reaserch in pharmaceutical sciences oct*. **2007**, 2(2) ,85.
- 5- D. J. Triggle, *chemtech*. 1990, 20, 58.
- 6- A. Zarghi, H. Sadeghi, A. Fassihi, M. Faizi, A. Shafiee, *Il Farmaco*. **2003**, 58, 1077.
- 7- R. Boer, V. Gekeler, *Drugs Fut*. **1995**, 20, 499.
- 8- V. M. Briukhanov, V. I. Zverev-laf elkin, *Exp Clin Pharmacol*. **1994**, 57, 47.
- 9- J. M. Tisell, S. Barron, J. Serratosa, *Brain Res*. **1993**, 622, 99.
- 10- (a) G. A. Wachter, M. C. Davis, A. R. Martin, S. G. Franzblau, *J Med Chem*. **1998** , 41, 2436.
(b) B. Desai, D. Sureja, Y. Naliapara, A. Shah, A. K. Saxena, *Bioorg Med Chem*. **2001**, 9, 1993.
- 11- D. Bhavik, S. Dinesh, N. Yogesh, S. Anamik, A. K. Saxena. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2001**, 9, 1993.
- 12- M. Amini, L. Navidpour, A. Shafiee, *DARU*. **2008**, 16, 9.
- 13- B. Shafii, M. Amini, T. Akbarzadeh, A. Shafiee, *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, **2008**, 19(4), 323.
- 14- S. Kalam, A. Garlapati, V. M. Reddy, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **2010**, 343, 342.
- 15- T. Shigeyuki, O. Hiromasa, G. Noriaki, I. Mayumi, M. Tosiki, K. Akira, N. Seiji, K. Michihiko, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* . **2001**, 11, 275.
- 16- I. Nadezhda, N. Ryabokona, V. Nikitchenkob. V. Olga, R. Dalivelyab, I. Goncharovab. D. Gunars. K. Maria, R-W. Joanna, *Mutation Research*. **2009**, 679, 33.
- 17- M. Be´atrice, N. Luc, J. Nicole, Moreau, J. P. Genet, A. F. dos Santos, *Phytochemistry*. **2005**, 66, 1804.
- 18- G. Tirzitis, D. Tirzitis, H. Zhanna, *Czech.J.Food Sci*. **2001**, 19(3), 81.
- 19- D. Tirzite, A. Krauze, A. Zubareva, G. Tirzitis, G. Duburs, **2002**, 38(7), 795.

- 20- A. Kumar, R. A. Ram Awatar Maurya, S. Sharma, M. Kumar, G. Gitika Bhatia, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 45, 501.
- 21- M. Brijeshkunvar, M. Richa, *the Pharmacist*. **2007**, 2(1), 13.
- 22- B. B. Subudhi, P. K. Panda, *Indian Journal Of Chemistry*. **2009**, 48, 725.
- 23- E. Knoevenagel, *Chem Ber*. **1894**, 27, 2345.
- 24- E. Knoevenagel, *Chem Ber*. **1896**, 29, 172.
- 25- C. Beyer, *Chem Ber*. **1891**, 24, 1662.
- 26- E. Knoevenagek, W. Ruschhaupt, *Chem Ber*. **1898**, 31, 1025.
- 27- A. R. Kartrizky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron*. **1986**, 42, 5529.
- 28- A. R. Kartrizky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron*. **1987**, 43, 5171.
- 29- J. A. Berson, E. Brown, *J Am Chem Soc*. **1955**, 77, 444.
- 30- B. Singh, G. Y. Leshner, *Heterocyclic Chem*. **1980**, 17, 1109.
- 31- (a) D. J. Algrim, A. J. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, 110, 5903.
 (b) R. J. McCallum, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem*. **1984**, 49, 1424;
 (c) W. N. Olmstead, Z. Margolin, *J. Org. Chem*. **1980**, 45, 3295.
- 32- A. Jean renaud, *Chem Ber*. **1888**, 21, 1783.
- 33- F. Kaft, J. Mai, *Chem Ber*. **1889**, 22, 1757.
- 34- S. Gottfried, F. Ulzer, *Chem Abstr*. **1929**, 23, 1902.
- 35- A. Singer, S. M. McElvain, *Org Syn*. **1934**, 14, 30.
- 36- E. E. Ayling, *J Chem Soc*. **1938**, 1014.
- 37- J. Schalit, *Wiss Mitt Oesterr Heilmitteistelle*. **1934**, 12, 6. *Chem Abstr*. **1940**, 34, 6237.
- 38- E. H. Huntress, E. N. Shaw, *J Org Chem*. 1948, 13, 674.
- 39- V. Baliah, V. Gopalakrishnan, T. S. Govindarajan, *J Indian Chem Soc*. **1954**, 31, 832.
- 40- P. J. Brignell, E. Bullock, U. Eisner, B. Gregory, A. W. Johnson, H. Williams, *J Chem Soc*. **1963**, 4819.
- 41- P. J. Brignell, U. Eisner, P. G. Farrel, *J Chem Soc (B)*. **1966**, 4819.
- 42- G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, Ch. S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett*. **2003**, 44, 4129.
- 43- S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C.F. Yao, *Tetrahedron Lett*. **2005**, 46, 5771.
- 44- R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy, *Synthesis*. **2007**, 2835.
- 45- L. E. Hinkel, H. W. Cremer, *J Chem Soc*. **1920**, 117, 137.

- 46- B. Emmert, E. Diefenbach, R. Eck, *Ber.* **1920**, 60, 137.
- 47- L. E. Hinckel, W. R. Madel, *J Chem Soc.* **1929**, 750.
- 48- W. Borsche, H. Hahn, *Justus Liebigs Ann Chem.* **1939**, 537, 219.
- 49- A. P. Phillips, *J Am Chem Soc.* **1949**, 71, 4003.
- 50- A. P. Phillips, *J Chem Soc.* **1951**, 73, 2248.
- 51- R. H. Wiler, J. S. Ridgway, *J Org Chem.* **1961**, 26, 595.
- 52- H. Antaki, *J Chem Soc.* **1963**, 4877.
- 53- Y. W. Zhang, Z. X. Shen, B. Pan, X. H. Lu, M. H. Chen, *Synth Commun.* 1995, 25, 857.
- 54- M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J Org Chem.* **1996**, 61, 924.
- 55- M. F. Gordeev, D. V. Patel, B. P. England, J. Supriya, *Bioorg Med Chem.* **1998**, 6, 883.
- 56- N. Anniyappan, D. L. Muralidharan, P. T. Perumal, *Synth Commun.* **2002**, 32, 659.
- 57- J. Foos, F. Steel, S. Rizvi, G. Fraenkel, *J Org Chem.* **1979**, 44, 2422.
- 58- A. H. Cook, I. M. Heilbron, L. Steger, *J Chem Soc.* **1943**, 413.
- 59- R. F. Homer, *J Chem Soc.* **1958**, 1574.
- 60- A. Foroumadi, N. Analuie, M. Rezvanipour, G. Sepehri, H. Najafipour, H. Sepehri, K. Javanmardi, S. Esmaeeli, *Il Farmaco.* **2002**, 57, 195.
- 61- A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Helv Chim Acta.* **2002**, 85, 3331.
- 62- A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, *Synlett.* **2002**, 89.
- 63- A. Dondoni, A. Massi, *Acc Chem Res.* **2006**, 39, 451.
- 64- G. Dubur, Z. Ogle, R. Uldrikis, *Chem Heterocycl compds.* **1974**, 1443.
- 65- H. Antaki, *J Chem Soc.* **1963**, 4877.
- 66- E. E. Grinshtein, E. I. Stankevich, G. Duburs, *Khim Geterotsikl Soedin.* **1967**, 583. *Chem Abstr.* **1968**, 69, 31146.
- 67- E. I. Stankevich, E. E. Grinshtein, G. Vanags, *Khim Geterotsikl Soedin.* **1966**, 583. *Chem Abstr.* **1967**, 66, 31146.
- 68- W. Zecher, F. Krohnke, *Chem Ber.* **1961**, 94, 707.
- 69- P. Wild, F. Krohnke, *Liebigs Ann Chem.* **1975**, 849.
- 70- I. Ashworth, P. Hopes, D. Levin, I. Patel, R. Sallo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4931.
- 71- J. N. Collie, *Justus Liebigs Ann Chem.* **1884**, 226, 294.
- 72- P. J. Bhuyan, R. C. Borah, J. S. Sandhu, *J Org Chem.* **1990**, 55, 568.

- 73- (a) E. I. Stankevich, G. Vanags, *Dokl Akad Nauk USSR*. **1961**, 140, 607. *Chem. Abstr* **1962**, 56, 4728.
 (b) G. Duburs, G. Vanags, *Latv PSR Zinat Akad Vestis*. **1962**, 311; *Chem Abstr*. **1963**, 59, 6356.
- 74- P. M. Carbateas, G. L. Williams, *J Het Chem*. **1974**, 11, 819.
- 75- T. Chennat, U. Eisner, *J Chem Soc Perkin Trans 1*. **1975**, 926.
- 76- L. Ohberg, J. Westman, *Synlett*. **2002**, 1296.
- 77- M. A. Zolfigol, M. Safaie, *Synlett*. **2004**, 827.
- 78- M. Kidwai, S. Saxena, R. Mohan, R. Venkataramanan, *J Chem Soc Perkin Trans 1*, **2002**, 1845.
- 79- J. S. Yadav, D. V. S. Reddy, P. T. Reddy, *Synth Commun*. **2001**, 31, 425.
- 80- G. Penieres, O. Garcia, K. Franco, O. Hernandez, C. Alvarez, *Heterocyclic Commun*. **1996**, 2, 359.
- 81- I. C. Cotterill, A. Y. Usyatinsky, J. M. Arnold, D. S. Clark, J. S. Dordick, P. C. Michels, Y. L. Khmel'nitsky, *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 1117.
- 82- N. Sugimoto, *J Pharm Soc Jpn*. **1944**, 64, 192. *Chem. Abstr*. **1951**, 45, 2862.
- 83- E. Klingsberg, *Interscience, New York* **1960**, 307.
- 84- F. Chubb, A. S. Hay, R. B. Sandin, *J Am Soc*. **1953**, 75, 6042.
- 85- M. Furdik, A. Gvozdjakova, *Acta Fac Rerum Natur Univ Comeniana Chim*. **1964**, 8, 581. *Chem Abstr*. **1964**, 61, 13277.
- 86- E. Mohr, W. Schneider, *J Prakt Chem*. **1904**, 69, 245.
- 87- A. Bayer, J. Piccard, W. Gruber, *Justus Liebig Ann Chem*. **1915**, 407, 332.
- 88- J. Jiang, J. Yu, X. Sun, Q. Rao, L. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, 47, 2458.
- 89- D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, 128, 9626.
- 90- M. Rueping, W. Ieawsunwan, A. P. Antonchick, B. Natchtshein, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, 46, 2097.
- 91- K. Hojatollah, T. K. Esmat, A. Daryush, A. Asghar, J. Arman. *Arabian Journal of Chemistry*. **2012**, 5, 167.
- 92- S. Javad, H. B. Sayed, D. K. Shiva, *J Molecular Catalysis A: Chem*. **2011**, 46.
- 93- K. Mazaahir, S. Kavita, *Can J Chem*. **2007**, 85, 400.
- 94- M. B. Sayed, K. Samad, M. V. Seyed, F. Maryam, T. Mahmood, *Chem Lett*. **2010**, 563.
- 95- M. Z. Kassaee, M. Hassan, M. Farnaz, *Monatsh Chem*. **2010**, 141, 317.

- 96- X. L. Zhang, S. R. Sheng, X. L. Liu, X. L. Liu, *ARKIVOC*. **2007**, 79.
- 97- S. Balalaie, E. Kowsari, *Monatshefte für Chemie*. **2001**, 132, 1551.
- 98- J. H. Lee, *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 7329.
- 99- A. Kumar, R. A. Maurya, *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 3887.
- 100- L. M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J. W. Han, Z. Y. Fan, H. Tian, C. T. Qian, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 61, 1539.
- 101- R. Surasani, D. Kalita, A. V. D. Rao, K. Yarbaji, K. B. Chandrasekhar, *Journal of Fluorine Chemistry*. **2012**, 135, 91.
- 102- S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.
- 103- A. Davoodnia, A. Khojastehnezhad, T. H. Nillofar, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32(7), 2243.
- 104- F. Moeinpour, A. E. Khojastehnezhad, *Journal of Chemistry*. **2012**, 9(2), 504.
- 105- N. N. Karade, V. H. Budhewar, S. V. Shinde, W. N. Jadhav, *Letters in Organic Chemistry*. **2007**, 4, 16.
- 106- A. Kumar, R. A. Maurya, *Tetrahedron*. **2008**, 64, 3477.
- 107- L. Zare, M. Nikpassand, *Chinese Chemical Letters*. **2011**, 22, 531.
- 108- J. C. Legay, J. J. V. Eynde, J. P. Bazureau, *Tetrahedron*. **2005**, 61, 12386.
- 109- N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.
- 110- Z. A. Moshtaghi, O. M. Raisossadat, Sh. O. Sadeghi, *ARKIVOC*. **2006**, (xiv), 15.
- 111- P. A. Hopes, A. J. Parker, I. Patel, *Organic Process Research & Development*. **2006**, 10, 808.
- 112- (a) L. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115;
 (b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino reactions in organic synthesis*; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**.
 (c) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314.
 (d) J. Rodriguez, *Synlett*. **1999**, 5, 505.
 (e) Y. Coquerel, M. H. Filippini, D. Bensa, J. Rodriguez, *Eur. J. Chem.* **2008**, 14, 3078.
 (f) M. Presset, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5706.
 (g) J. C. Castillo, M. Presset, R. Abonia, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2338.
- 113- L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 304.
- 114- (a) J. Clark, *Green Chemistry*. **1999**, 1.

- (b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.
- 115-** (a) M. Colombo, I. Peretto, *Drug Discov. Today.* **2008**, 13, 677.
(b) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2011**, 50, 6234.
(c) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3605.
- 116-** (a) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 299.
(b) B. B. Touré, D. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.
- 117-** Y. Coquerel, T. Boddaert, M. Presset, D. Mailhol, J. Rodriguez, *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*. Chap. 9, 187.
B. Pignataro, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2010**. et references citées dedans.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail de thèse qui porte sur deux études : une sur la catalyse vis à vis de la réaction de Mannich, et l'autre sur deux stratégies de synthèses utilisant la réaction de Hantzsch.

Nous avons dans une première partie essayé de montrer l'importance des fonctions carbonylées dans la réaction chimique en général; et mettre en exergue d'une façon particulière la place importante qu'elles occupent dans les réactions à composants multiples, en usant de la bibliographie pour donner une chronologie de cette famille de réactions et faire ressortir la réaction qui utilise deux composés à fonction carbonylée (cétonique et aldéhydique) en l'occurrence la réaction de Mannich.

Nous avons dans une deuxième partie développé :

a) Une étude bibliographique:

- *Pour vulgariser d'avantage la réaction de Mannich et étayer le choix des chercheurs pour cette réaction afin de développer d'avantage la bibliothèque des bases de Mannich à activité biologique et thérapeutique en usant des différentes librairies des réactifs.*
- *Pour améliorer le potentiel réactionnel en usant de différentes conditions opératoires et mettre en relief l'importance du catalyseur, pour finalement déterminer après criblage catalytique, une série de produits non étudiés en catalyse vis à vis de la réaction de Mannich. (sujet de notre étude).*

b) Une étude de nouvelles voies catalytiques (3 catalyseurs) :

- *l'activité catalytique du chlorure d'antimoine sur support à caractère acide de Lewis, est déterminée après étude d'optimisation sur une réaction teste, la généralisation à une librairie d'aldéhydes a donné de bons rendements en bases de Mannich surtout avec le 4-chloro et 4-Méthyl Benzaldéhyde.*
- *La même procédure a été utilisée avec l'acide phénylboronique, un acide de Lewis de nature organique, et le polyéthylène glycol (PEG-600) qui est un*

polymère, qui ont révélé un bon pouvoir catalytique vis-à-vis de la réaction de Mannich, mais moins bon qu'avec le chlorure d'antimoine sur support.

Cette partie a fait l'objet de deux publications internationales et des communications nationales et internationales.

Dans une deuxième partie de thèse nous avons développé deux stratégies de synthèses, des DHPs glycosilés avec la réaction de Hantzsch.

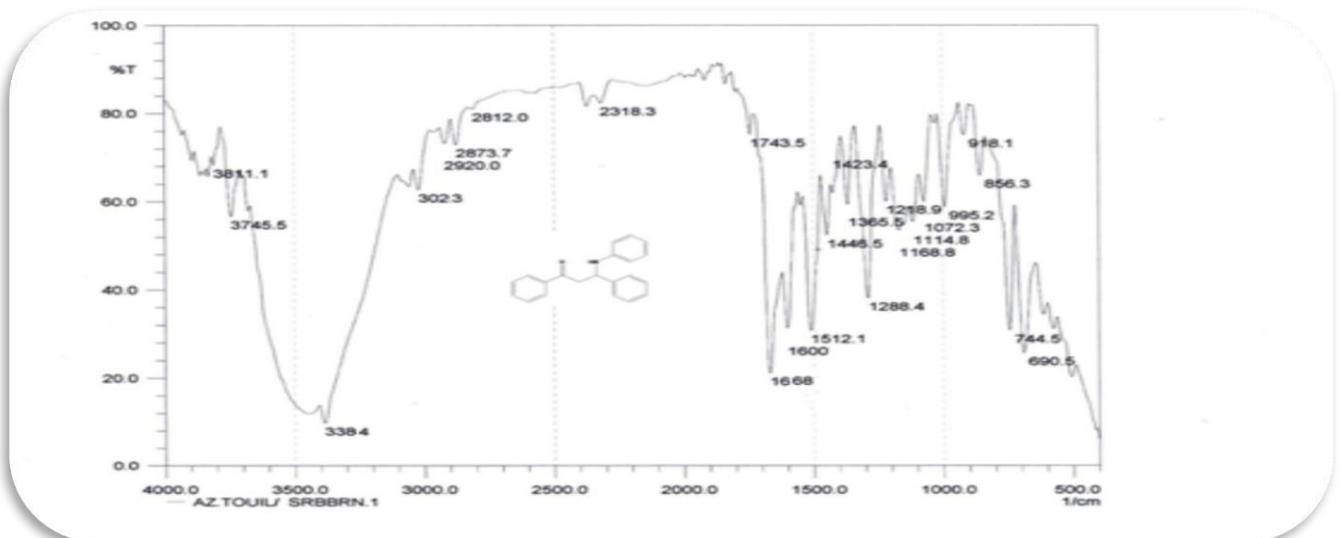
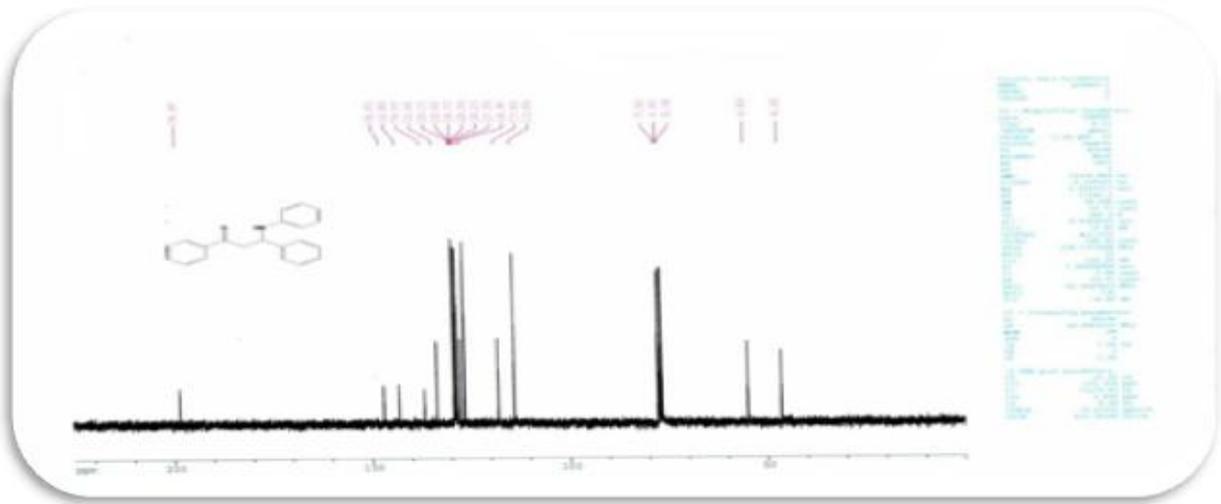
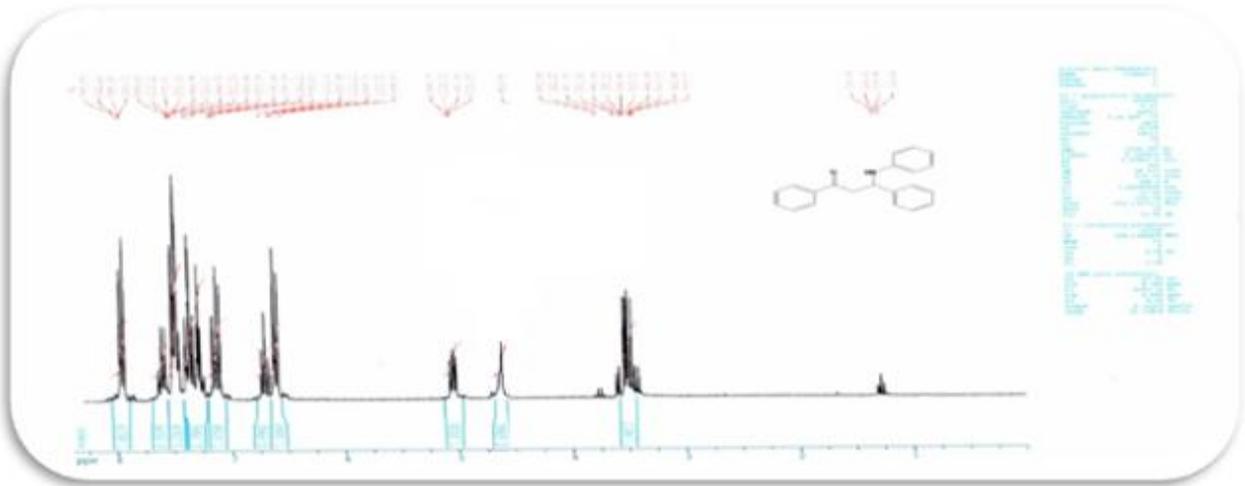
À travers une étude bibliographique, nous avons fait ressortir, un réactif spécifique le 5-hydroxy méthyle-2-furaldéhyde (5-HMF) que nous avons utilisé dans la réaction de Hantzsch

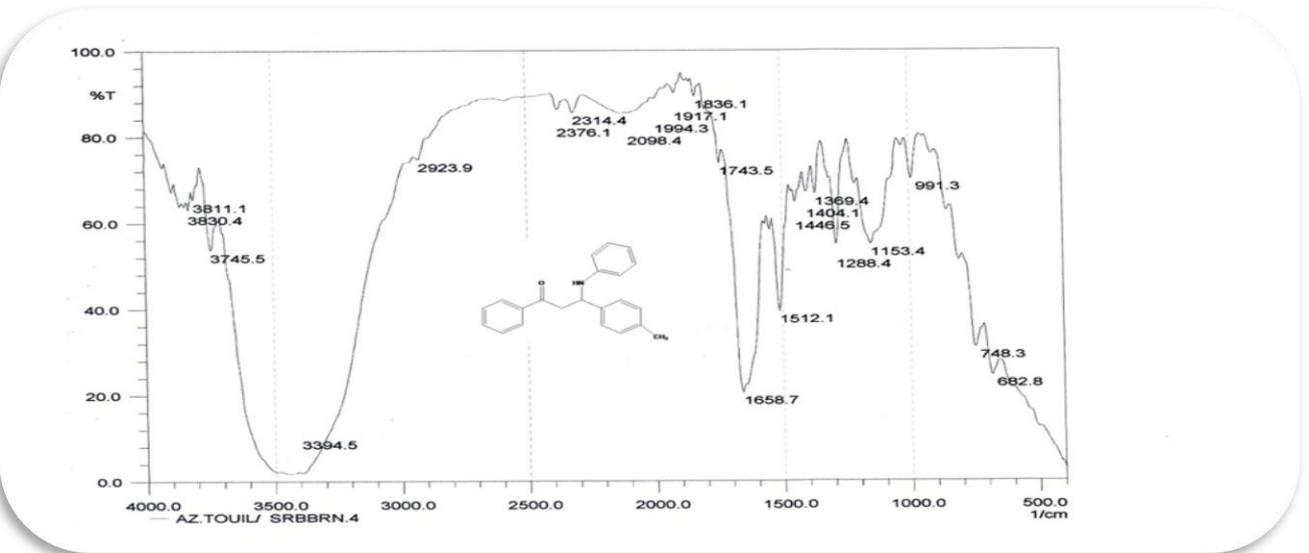
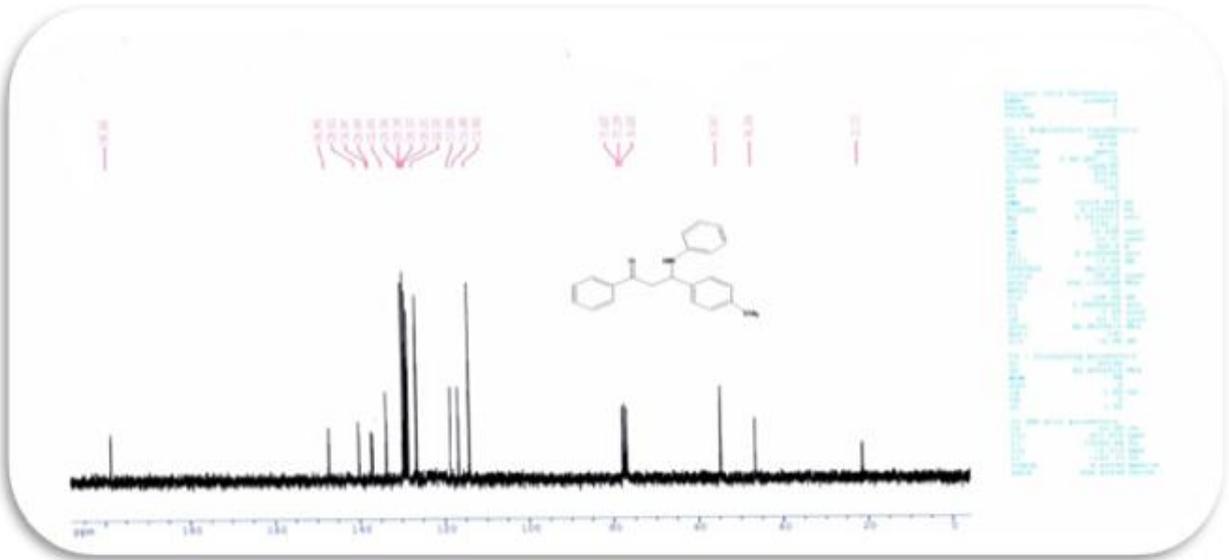
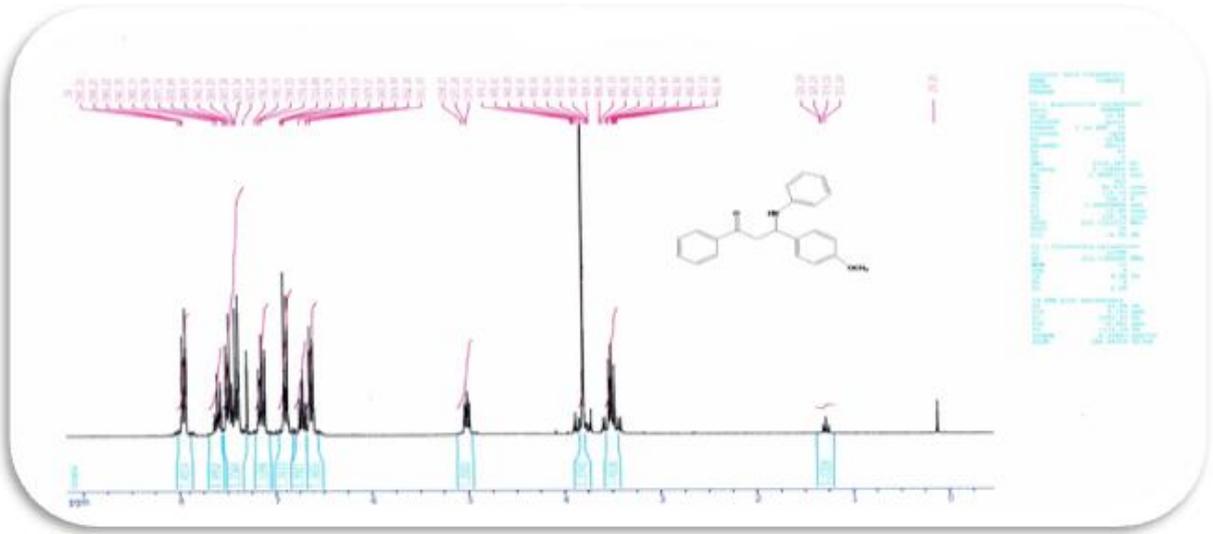
- *Dans une première stratégie divergente comme réactif avec plusieurs dicarbonyles afin de préparer une série de nouveaux dihydropyridines (DHPs), dans cette approche le 5-HMF est préparé dans une opération indépendante.*
- *Dans une deuxième approche convergente le 5-HMF est préparé in situ à partir d'un sucre dans le même réacteur où se fait la réaction de Hantzsch et par conséquent le produit de Hantzsch est préparé par une cascade de réaction Maillard-Hantzsch.*

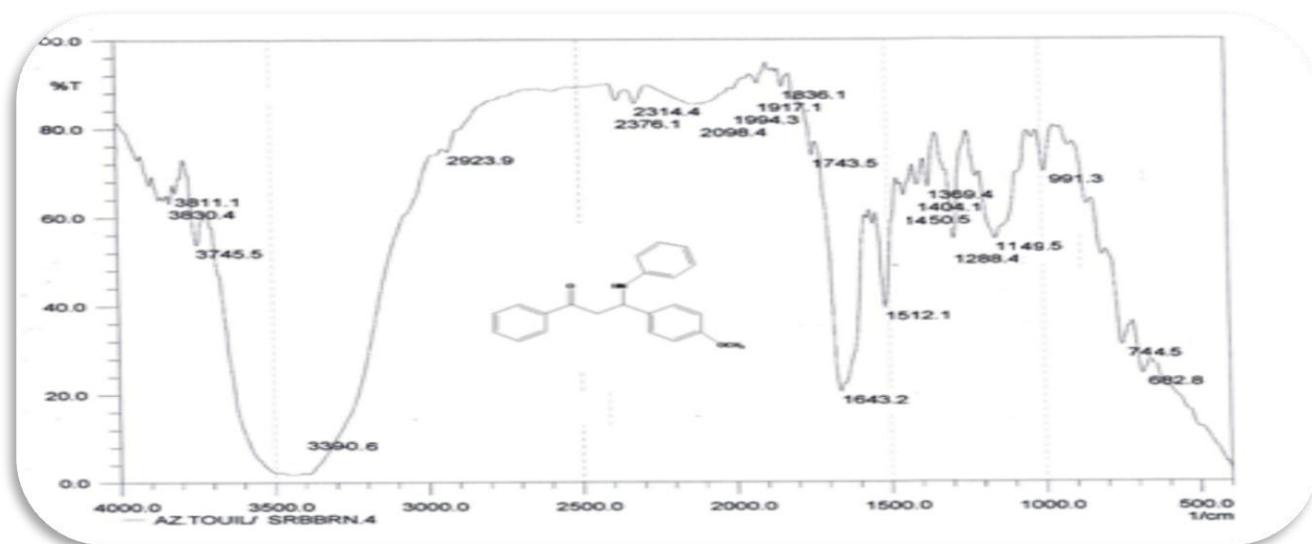
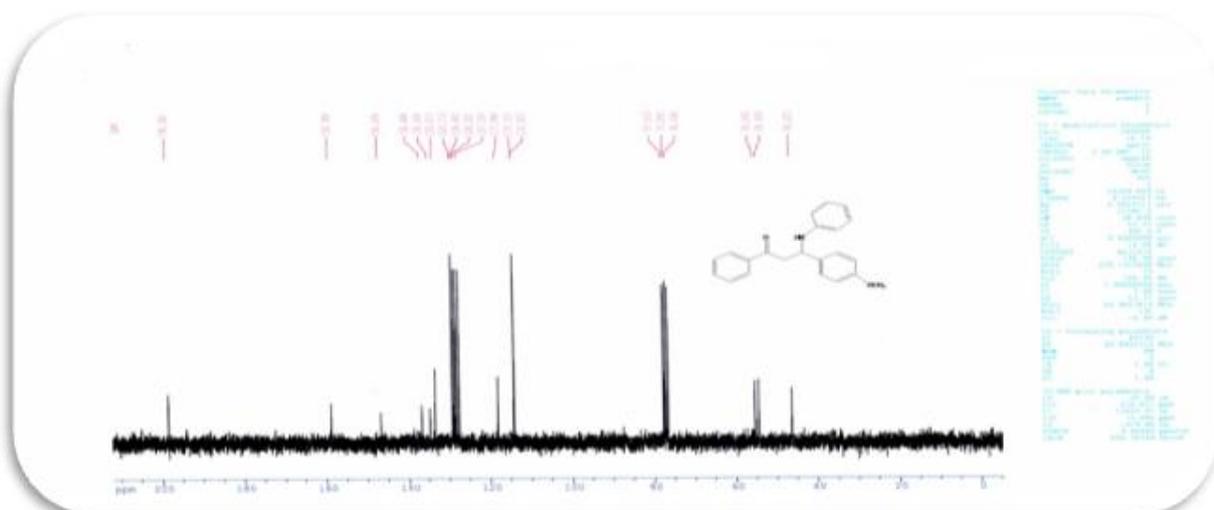
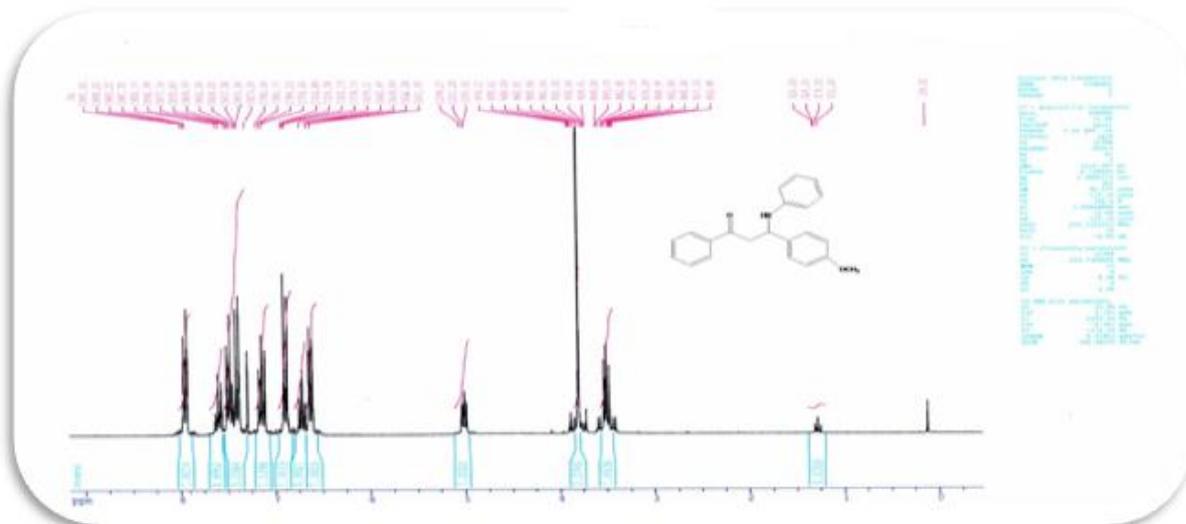
Les résultats sont prometteurs, mais cette ébauche tout à fait originale mérite d'avantages d'investigations pour une étude comparative des deux stratégies de synthèse.

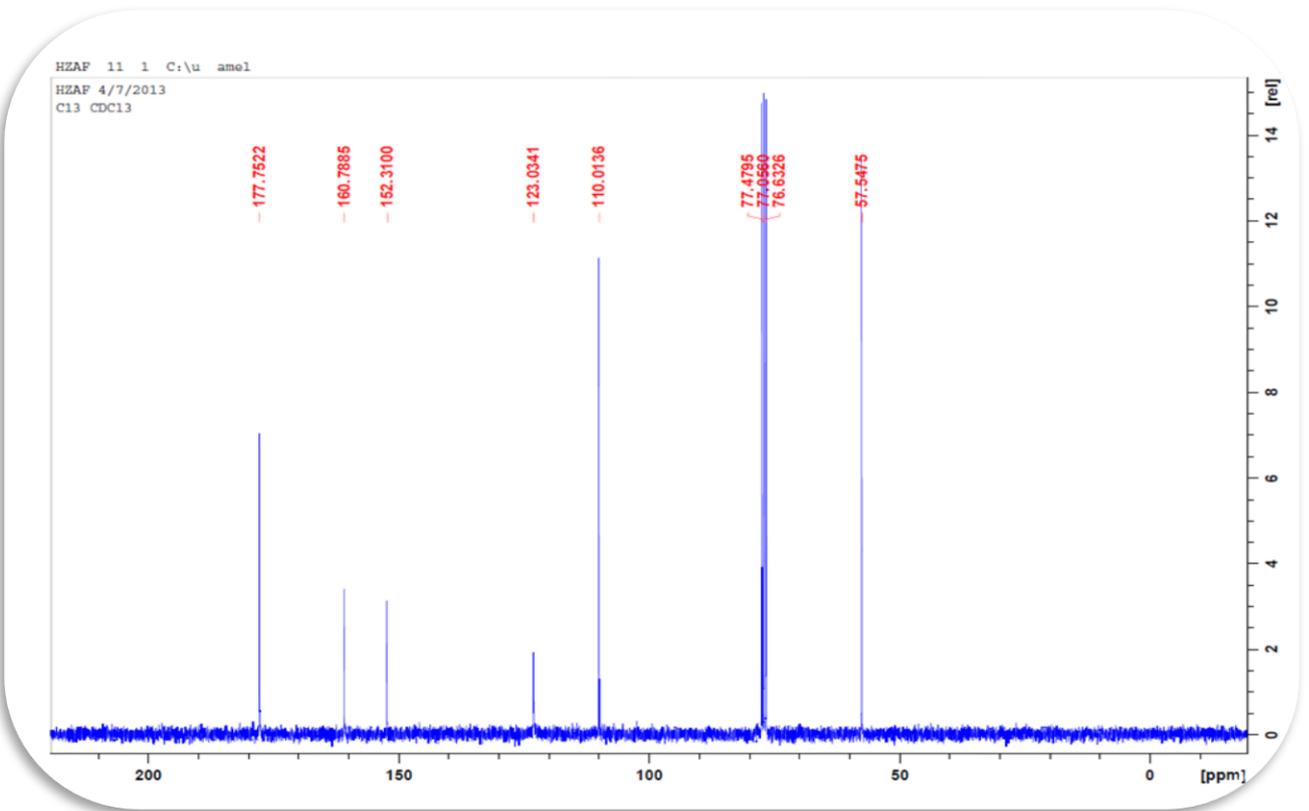
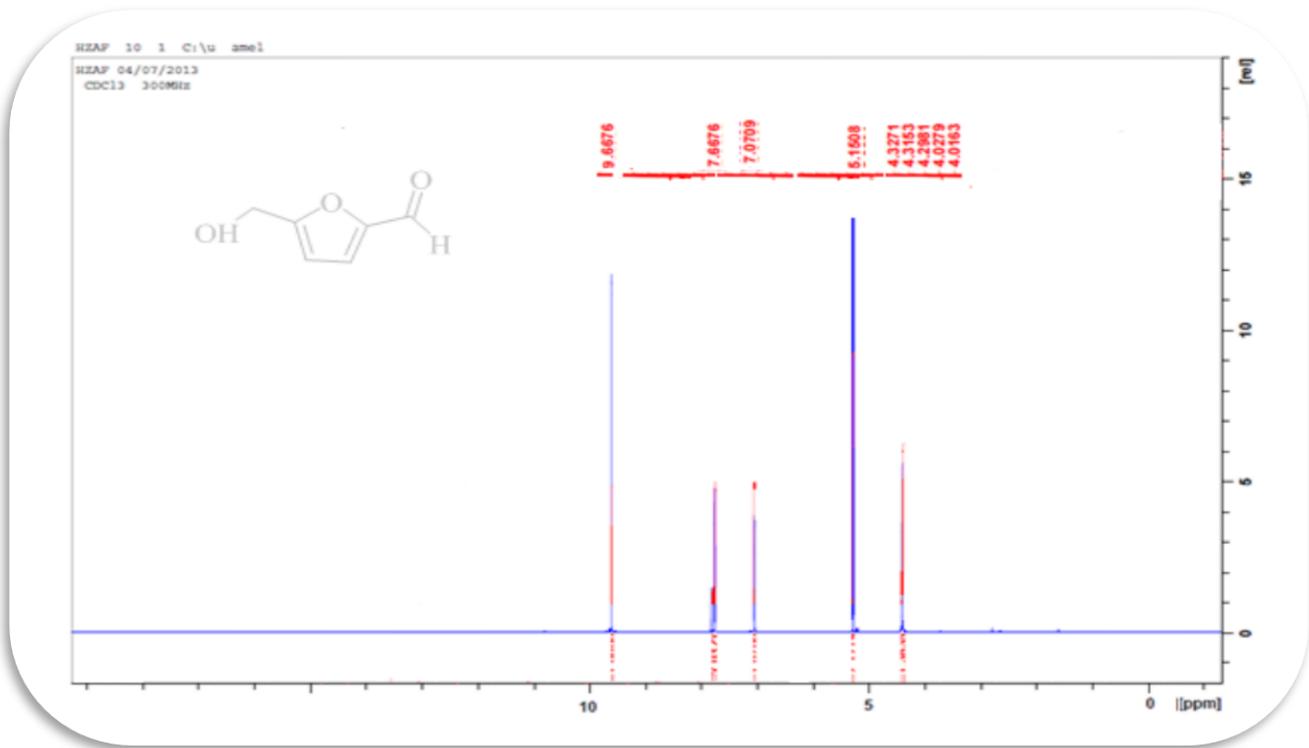
ANNEXES

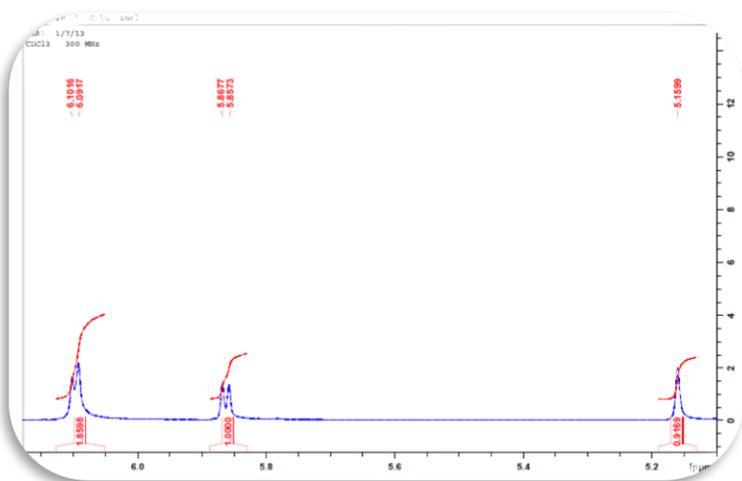
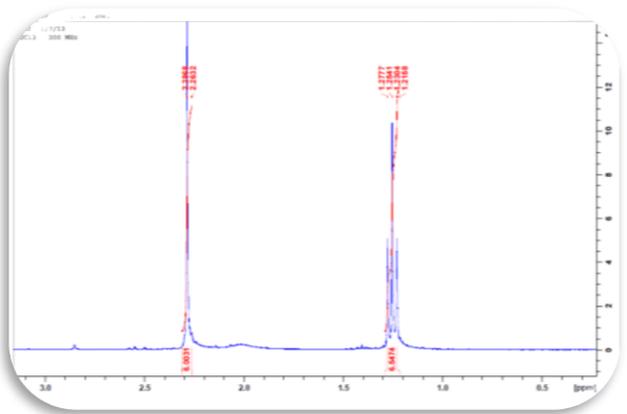
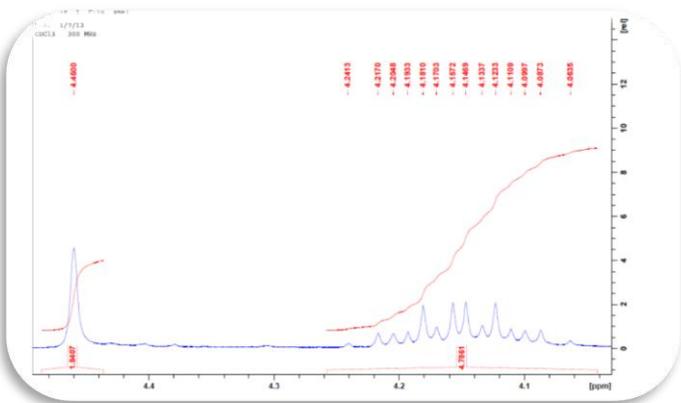
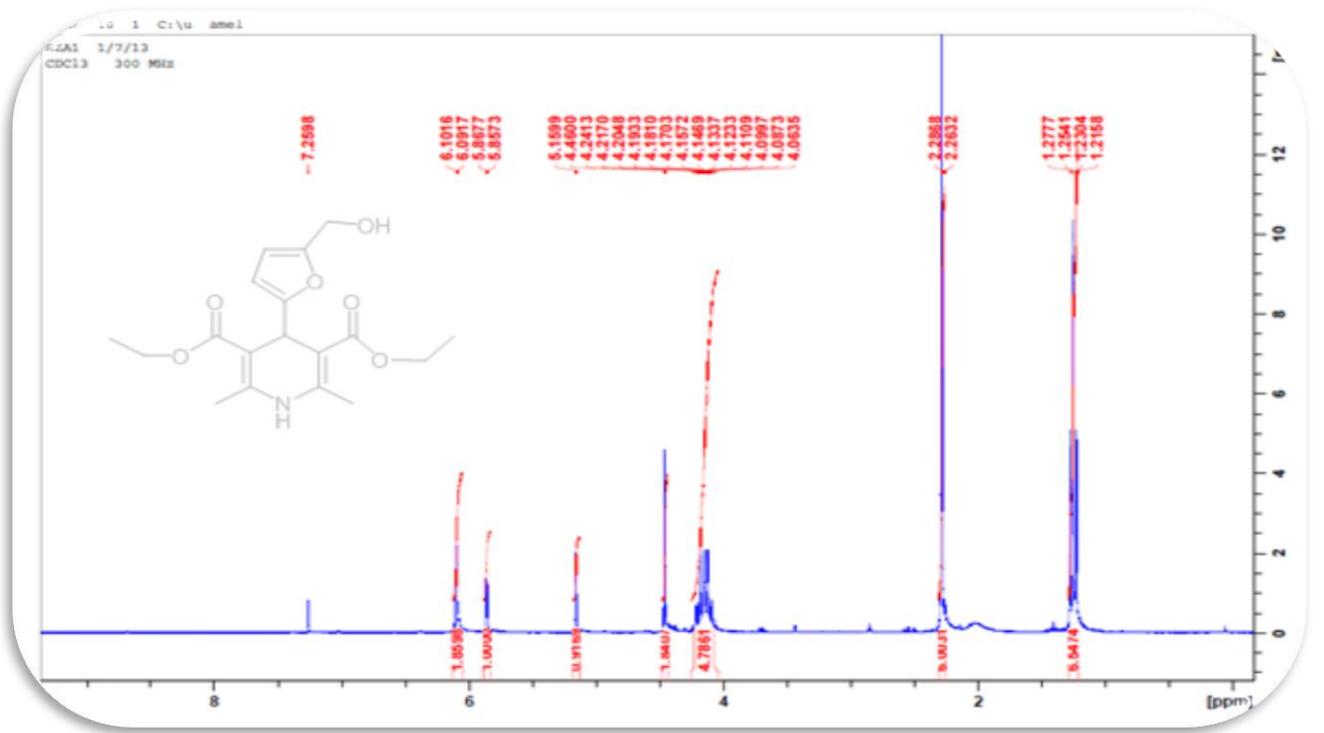
ENREGISTREMENTS SPECTROSCOPIQUES

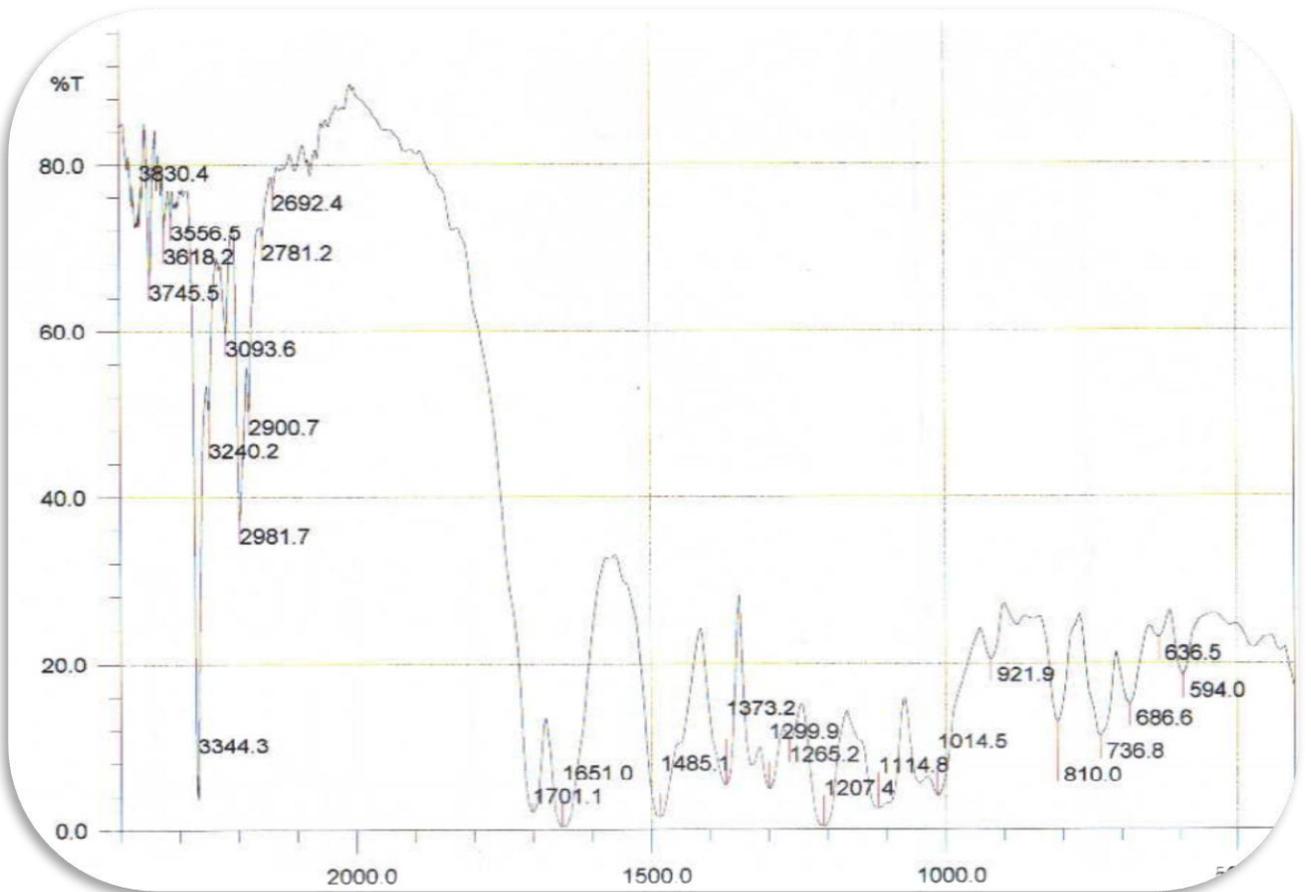
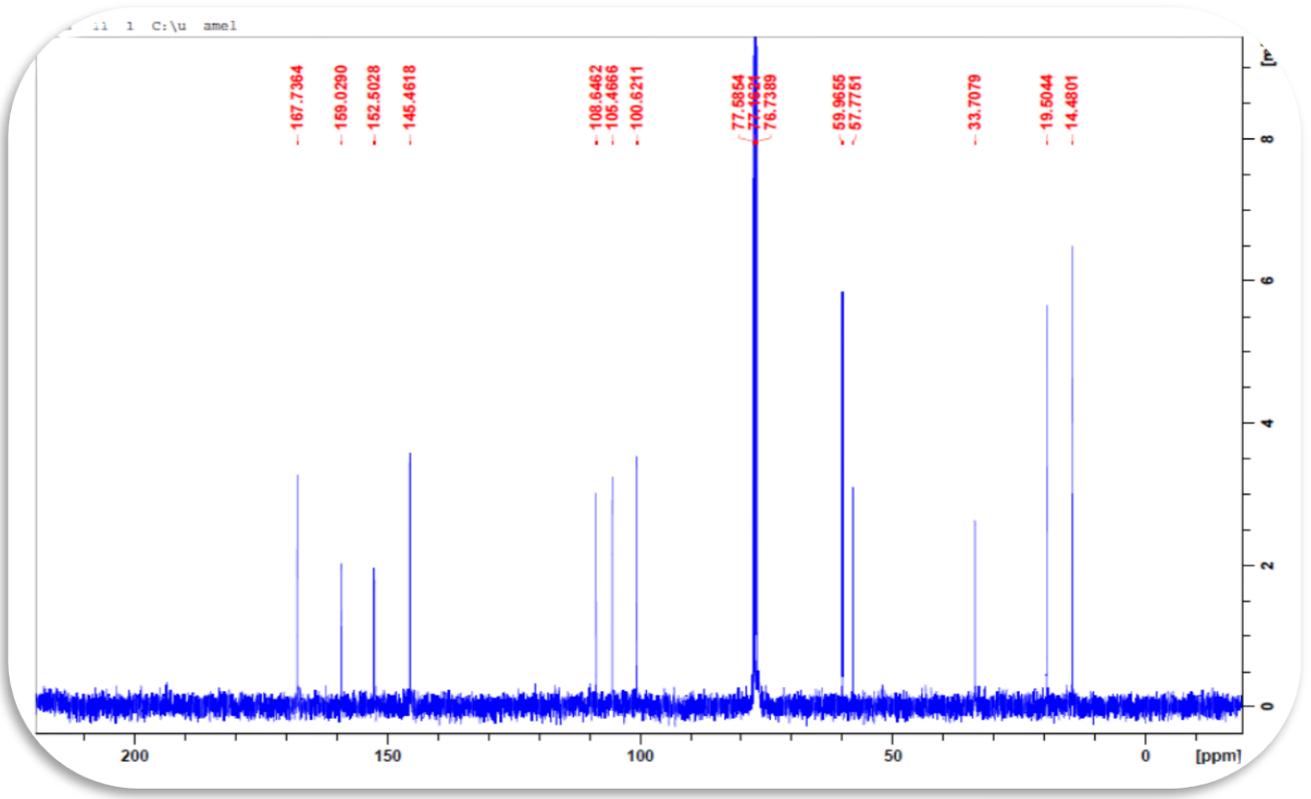


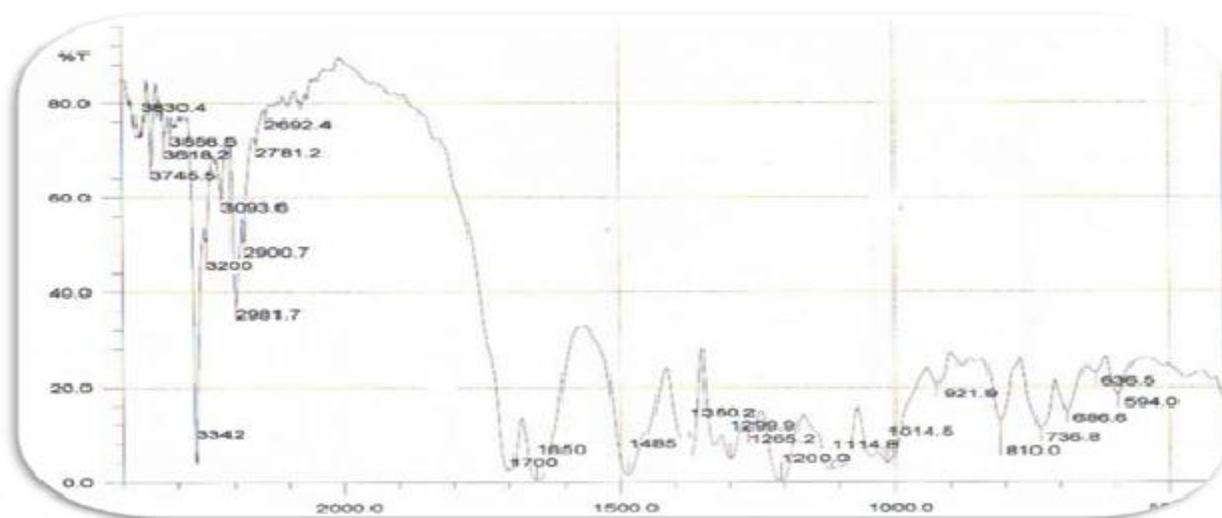
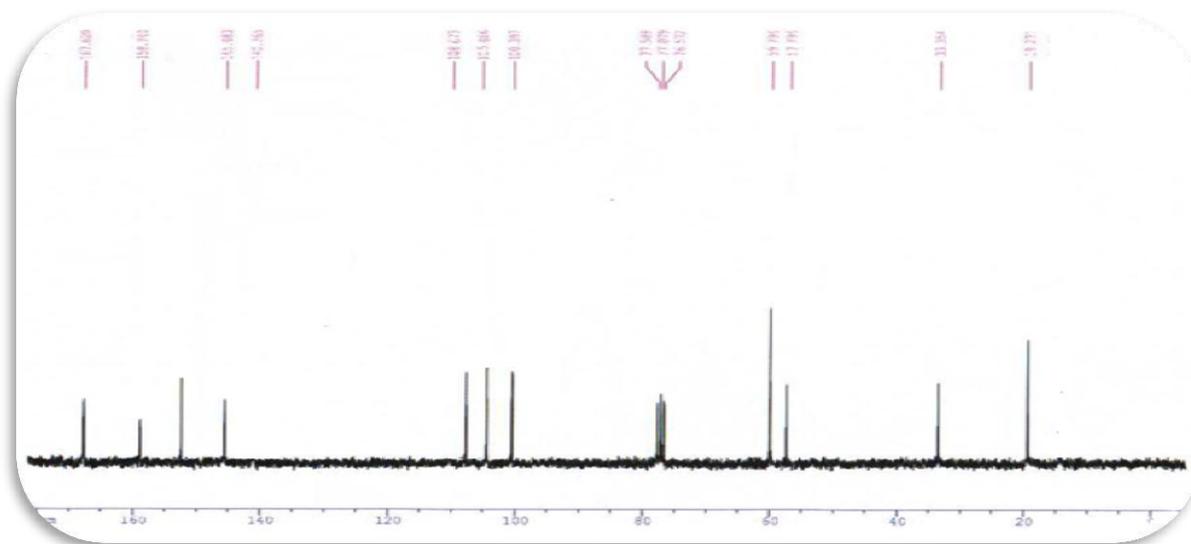
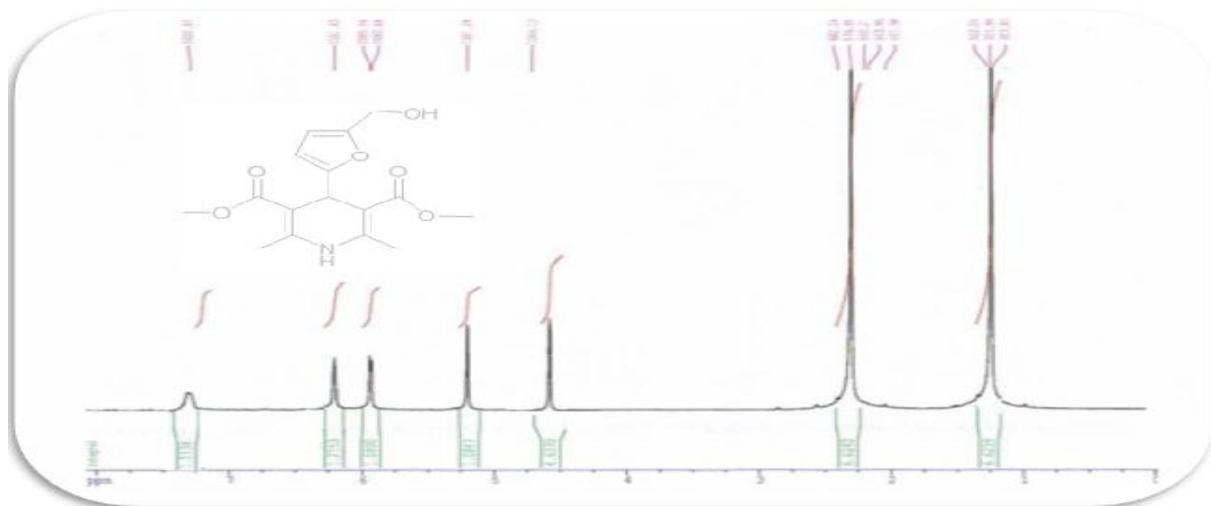












PUBLICATIONS



(ISSN : 0975 7384)

Journal of Chemical and Pharmaceutical Research

An International Peer Reviewed Journal of
Chemical and Pharmaceutical Sciences



SiO₂-OSbCl₂ as highly effective and reusable heterogeneous catalyst for Mannich condensation in Solvent or under Solvent-Free Conditions

Boudjema Boumoud*, Amel Zetchi, Taoues Boumoud and Abdelmadjid Debache.

Laboratoire des Produits Naturels d'origine Végétale et de Synthèse Organique, Université Mentouri, 25000 Constantine, Algérie.

ABSTRACT

An easy operational protocol, for the synthesis of β -aminocarbonyl compounds using silica-supported Antimony (III) Chloride (SiO₂-OSbCl₂) as catalyst, has been developed. The use of (SiO₂-OSbCl₂) as an inexpensive, highly active, and easy to prepare and handle as a recyclable heterogeneous catalyst, makes this method an environmentally acceptable synthetic tool for Mannich reaction.

Keywords: Recyclable heterogeneous catalyst, One-pot, Three-component, Mannich reaction, β -aminocarbonyl, Solid supported reagents, SiO₂-O SbCl₂, SbCl₃/SiO₂

INTRODUCTION

Lewis acids are the most widely used catalysts in organic synthesis, unfortunately, most of them suffer from high toxicity, moisture sensitive, air intolerance and expensive, thus, recently the use of Lewis acids supported on "inert" carriers has received considerable importance. The ease of handling, enhanced reaction rates, greater selectivity, improved activity, simple workup, and recyclability of the catalysts are other common features that make the use of supported Lewis acids as attractive alternatives to conventional individual reagents [1].

Antimony (III) chloride is among the most widely used Lewis acids due to its accessibility as an inexpensive commercial reagent and easier handling as compared to other metal halides [2], lately, it has emerged as an efficient catalyst in promoting various organic transformations including Knoevenagel condensation [3], bis(indolyl)methanes synthesis [4], Michael addition of indoles to α,β -unsaturated ketones [5], ring opening of epoxides [6], and Biginelli reaction [7]. Due to the high toxicity of SbCl₃ [8], supported antimony (III) chloride has recently received considerable attention [9, 10]. In this context and in continuation of our studies on the applications of Lewis acids as catalysts in the development of new synthetic methodologies [11], and for environmental pollution control and cleaner processes, we wish to describe, in the present research, a mild and efficient approach for the synthesis of β -aminocarbonyl compounds, using a catalytic amount of silica-supported SbCl₃ as a heterogeneous catalyst which, to the best of our knowledge, this has not been used earlier in Mannich reaction (Scheme 2).

EXPERIMENTAL SECTION

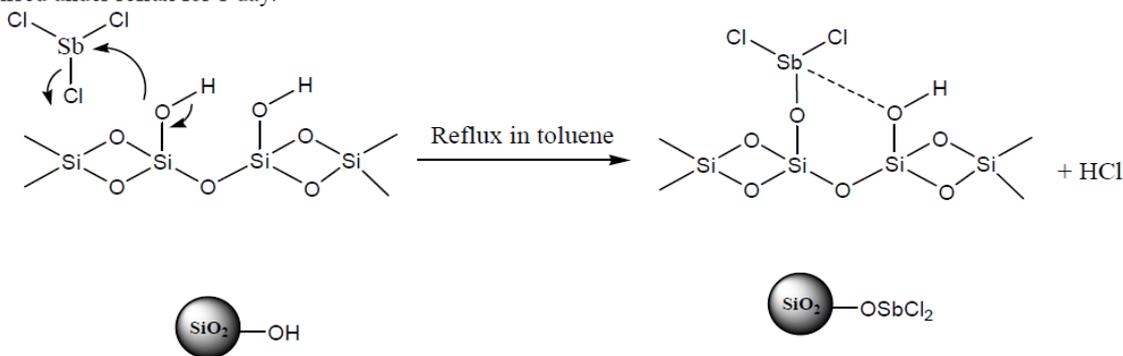
All products were characterized by mp, IR and ¹H and ¹³CNMR. Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³CNMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250 and 62.9 MHz respectively as solutions in CDCl₃. Chemical shifts are reported in parts of million (δ .ppm) relative to TMS (δ .0.0) as internal standard and coupling constants (*J*) are reported in hertz

(Hz). IR spectra were obtained as potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR 8201 PC spectrometer. Thin layer chromatography (TLC) on commercial aluminum-backed plates of silica gel, 60 F254, was used to monitor the progress of reactions.

Catalyst preparation

Catalyst was prepared according to literature method [12].

Twenty grams of silica gel (80–200 mesh) was washed with 150 ml of 1 mol/l hydrochloric acid, followed by deionized water, 30% H₂O₂, and then again deionized water to neutral. The obtained silica was dried overnight at 70°C in vacuum to give preconditioned silica gel. The preconditioned silica (1.54 g) was first refluxed in toluene (50 ml) for 2 h, and then antimony (III) chloride (1.99 g) was added to the stirring suspension. The resulting mixture was stirred under reflux for 1 day.



Scheme 1. Reaction of SbCl₃ with silica gel to form a highly active catalyst.

The solvent was removed, and the residue was washed three times with absolute ethanol and heated at 100°C under vacuum for 5 h to furnish silica-supported antimony (III) chloride (2.83 g) as a white free-flowing powder (Scheme 1).

General procedure for the acid-catalyzed Mannich reaction

To the mixture of acetophenone (10 mmol), aromatic aldehyde (10 mmol) and aniline (10 mmol) in ethanol (3ml), SiO₂-OSbCl₂ (2 mol %) was added. The mixture was stirred at room temperature for an appropriate time until the reaction was completed as monitored by TLC (Table 4). The resulting mixture was filtered to recover the catalyst, and the filtrate was evaporated to give the crude product. The analytical sample was obtained by recrystallization from ethanol. All of the products are known and were characterized by nuclear magnetic resonance and melting points.

Selected spectroscopic data

3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)propan-1-one (4b)

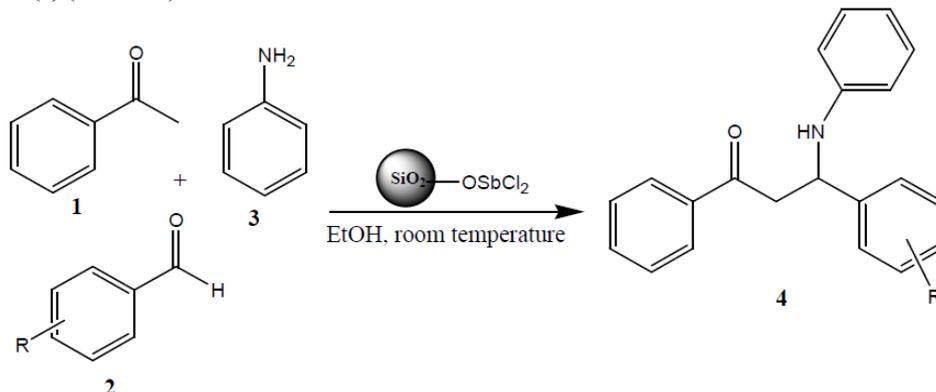
90%. Mp: 134–135 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 1446.5, 1512.1, 1658.7 (C=C, aromatic), 1743.5 (C=O, carbonyl), 3394.5 (NH, amine). ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.46 (dd, J² = 3.89 Hz, J³ = 8.74 Hz, 1H, CH₂), 3.58 (dd, J² = 3.85 Hz, J³ = 9.26 Hz, 1H, CH₂), 5.05 (dd, J³ = 5.52 Hz, 1H, CH), 6.65 (dd, J_{o,m} = 7.58 Hz, 1.09 Hz, 2H, CH), 6.73 (tt, J_{o,m} = 7.32 Hz, 1 Hz, 1H, CH), 7.15 (dd, J_{o,m} = 5.44 Hz, 1.18 Hz, 2H, CH), 7.2 (dd, J_{o,m} = 6.28 Hz, 0.95 Hz, 2H, CH), 7.29 (s, 1H, N-H), 7.41 (t, J_o = 8.07 Hz, 2H, CH), 7.49 (t, J_o = 7.65 Hz, 2H, CH), 7.61 (tt, J_{o,m} = 7.19 Hz, 1.31 Hz, 1H, CH), 7.98 (dd, J_{o,m} = 7.02 Hz, 1.48 Hz, 2H, CH). ¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 198.3, 146.9, 139.9, 136.6, 133.4, 129.5, 129.1, 128.7, 128.2, 126.35, 117.8, 116.4, 113.9, 54.5, 46.3, 21.11.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)propan-1-one (4c)

87%. Mp: 147–148 °C. IR (KBr, cm⁻¹) 744.5 (disubstitution ortho), 1149.5 (C-O, ether), 1450.4, 1512.1, 1643.2 (C=C, aromatic), 1743.5 (C=O, carbonyl), 3390.6 (NH, amine). ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 3.41 (dd, J² = 2.88 Hz, J³ = 8.88 Hz, 1H, CH₂), 3.55 (dd, J² = 0.89 Hz, J³ = 6.55 Hz, 1H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 5 (dd, J² = 5.86 Hz, 1H, CH), 6.61 (dd, J_{o,m} = 10 Hz, 1.08 Hz, 2H, CH), 6.72 (tt, J_{o,m} = 6.31 Hz, 0.99 Hz, 1H, CH), 6.88 (dd, J_{o,m} = 8.81 Hz, 2.11 Hz, 2H, CH), 7.13 (dd, J_{o,m} = 6.5 Hz, 1.11 Hz, 2H, CH), 7.29 (s, 1H, N-H), 7.40 (t, J_o = 5.02 Hz, 2H, CH), 7.47 (t, J_o = 5.33 Hz, 2H, CH), 7.6 (tt, J_{o,m} = 6.27 Hz, 1.44 Hz, 1H, CH), 7.95 (dd, J_{o,m} = 5.07 Hz, 1.52 Hz, 2H, CH). ¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 198.3, 158.7, 146.6, 136.6, 134.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 117.9, 114.1, 114.2, 55.2, 54.4, 46.2.

RESULTS AND DISCUSSION

In the initial experiments, we screened different common Lewis acids for their ability to catalyze the three-component Mannich type reaction. To study their feasibility, the reaction of acetophenone (**1**), 4-chlorobenzaldehyde (**2**, R = 4-Cl) and aniline (**3**) was selected as a model for the preparation of β -aminocarbonyl compounds (**4**) (Scheme 2).



Scheme 2. Silica-supported Antimony (III) chloride catalyzed one-pot Mannich reaction of acetophenone, aromatic aldehydes and aniline

According to the obtained data, the common Lewis acids FeCl_3 , ZnCl_2 and AlCl_3 did not furnish the desired products even after 24 h stirring (Table 1, experiments 1–3).

Table 1 Mannich reaction of acetophenone, 4-chlorobenzaldehyde and aniline catalyzed by different catalysts^a

Experiment	Catalyst	Amount of catalyst (%)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	FeCl_3	2	24	0
2	ZnCl_2	2	24	0
3	AlCl_3	2	24	0
4	neat	---	24	traces
5	SiO_2	2	24	trace
6	SbCl_3	2	5	84
7	$\text{SbCl}_3/\text{SiO}_2$	2	5	89.8
8	$\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$	2	5	95.5

^a All reactions of acetophenone (1 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1 mmol) and aniline (1 mmol) were carried out in ethanol at room temperature.

^b Yields refer to the isolated product.

In the case of neat SbCl_3 , 84% of desired product was obtained (Table 1, experiment 6) while with neat SiO_2 no product was formed even after 24 h stirring (Table 1, experiment 5). However, silica supported antimony (III) chloride could efficiently catalyze Mannich reaction to afford the desired product in high yield (Table 1, experiment 8). In contrast, the physical mixture of silica and antimony (III) chloride (Table 1, experiment 7) exhibited an intermediate level of activity, which was lower than the silica supported antimony (III) chloride. This reveals that $\text{SiO}_2\text{-OSbCl}_2$ is presumably acting in a synergistic fashion to catalyze the reaction. The controlled three component reaction conducted under identical conditions and devoid of catalyst gave no coupled product, despite prolonged reaction time (Table 1, experiment 4) which indicates that the catalyst is obviously necessary for the reaction.

Table 2: Optimization of amount of $\text{SiO}_2\text{-SbCl}_2$ for the synthesis of **4a**

Experiment	Catalyst (mol %)	Yield (%)
1	2	95.5
2	5	90
3	10	89
4	15	88

Mannich reaction was very sensitive to reaction temperature. The high temperature could improve the reaction rate and shorten the reaction time, but favor side reactions and the oxygenolysis of aldehyde and amine; therefore, it was found that the room temperature was an appropriate condition for the silica supported antimony (III) chloride catalyzed Mannich reaction.

The solvents also played an important role in the Mannich reaction catalyzed by silica supported antimony (III) chloride. Several solvents were tested for the reaction, such as toluene, EtOH, MeCN, H₂O and THF. The reaction in water, toluene and tetrahydrofuran resulted in 20–45% yield of the product (Table 3, experiments 1–3). Acetonitrile gave 70 % yield of **4a** (Table 3, experiment 4). Under free-solvent conditions, the product was obtained in 80% yield (Table 3, experiment 6); whereas in ethanol the product was obtained in 95.5% yield (Table 3, experiment 5). Therefore, EtOH was selected as the reaction solvent in the following investigations.

Table 3: Silica-supported antimony (III) chloride catalyzed Mannich-type reaction in different Solvents^a

Experiment	Solvent	Yield (%)
1	H ₂ O	20
2	Toluene	40
3	THF	45
4	MeCN	70
5	EtOH	95.5
6	Neat	80

^a All reactions of acetophenone (1.0 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol) and aniline (1.0 mmol) were carried out at room temperature for 5 h.

^b Yields refer to the isolated product.

Having established the optimized reaction conditions, and in order to show the general applicability of this method, different substituted aromatic aldehydes were reacted with acetophenone and aniline affording the corresponding products (**4a-h**) in good to excellent yields (Table 4).

Table 4 Silica-supported Antimony (III) chloride catalyzed Mannich reaction of acetophenone, aromatic aldehydes and aniline

Entry	R	Time (h)	Product ^a	Yield ^b (%)	Mp (°C)	
					Found	reported
1	4-Cl	5	4a	95	114 -115	114-115 ^[13]
2	4-CH ₃	5	4b	90	134-135	134-135 ^[13]
3	4-OCH ₃	5	4c	87	147 -148	142-143 ^[13]
4	H	4	4d	93	169-170	169-171 ^[14]
5	4-F	4	4e	60	110-111	111-112 ^[16]
6	4-NO ₂	4	4f	75	104-105	104-106 ^[15]
7	3-NO ₂	5	4g	84	131-132	131-132 ^[13]
8	4-N(CH ₃) ₂	3	4h	92	200-201	202-203 ^[13]

^a All products were characterized by comparison of their melting points, IR,

¹H and ¹³C NMR spectra with those of authentic samples.

^b Yields refer to the isolated products.

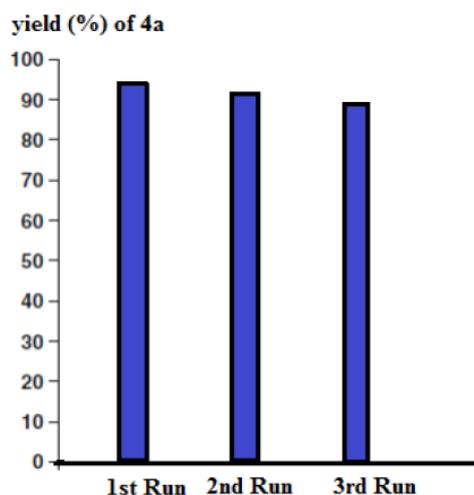


Figure 1 Catalyst reusability

Interestingly, the results showed that the reaction worked well in the presence of electron donating as well as electron withdrawing substitution in different positions of the benzene ring such as *para*-MeO, Me, F, Cl, Me₂N and *meta*-NO₂.

Furthermore, the silica supported antimony (III) chloride could be easily separated from the reaction mixture only by filtration and reused three times without obvious loss of activity (figure1).

Evaluation of Catalyst Stability

The catalyst stability was assessed to evaluate if the dispersed SbCl₃ from catalyst could be leached out by solvent or not. In control experiment, the catalyst was subjected to reaction condition in the absence of substrates for 1 h. The SiO₂-OSbCl₂ catalyst was filtered and the filtrate was used as reaction medium in the reaction of 4-Chlorobenzaldehyde, aniline and acetophenone. No transformation of substrates was noticed this, confirms that SbCl₃ is immobilized on silica surface as stable O–Sb–Cl species.

CONCLUSION

The operational simplicity, low catalyst loading, reusability, and the applicability to various substrates render this approach an interesting alternative to previously applied procedures. From the environmental standpoint, SiO₂-OSbCl₂ is stable, highly active and minimal waste generation. These features make this procedure a valuable contribution to the existing processes in the field of β- aminocarbonyl compounds syntheses.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for Financial support.

REFERENCES

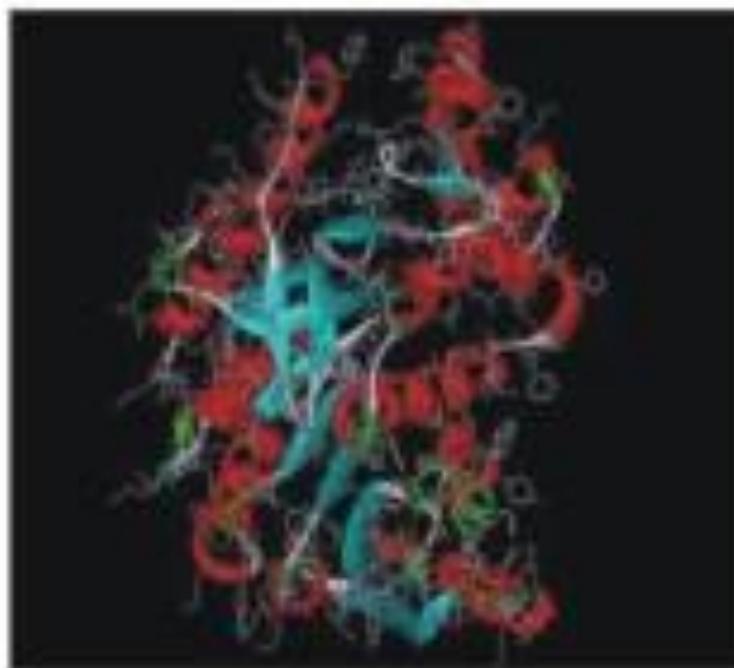
- [1]. A Corma, H Garcia, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391.
- [2]. I Capanec, M Litvić, M Filipan-Litvić, and I Gringold, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11822.
- [3]. G Maiti, P Kundu, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5733.
- [4]. A K Mitra, N Karchaudhuri, and A De, *J. Indian Chem. Soc.*, **2005**, 82, 177.
- [5]. A Srinivasa, B P Nandeshwarappa, B M Kiran, and K M Mahadevan, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2007**, 182, 2243.
- [6]. G Maiti, P Kundu, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2309.
- [7]. M C Singh, and RK Peddinti, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7354.
- [8]. J M Stellman, Encyclopaedia of occupational health and safety vol 3 International Labour Office, Geneva, **1998**.
- [9]. A Corma, H Garcia, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391; (b) Li-Feng Zhang and Shu-Tao Yang, *Russian in Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **2009**, Vol. 45, No. 1, 25; (c) H R Darabi, M R Poorheravi, K Aghapoor, A Mirzaee, F Mohsenzadeh, N Asadollahnejad, H Taherzadeh, Y Balavar, *Environ Chem. Lett.*, **2012**, 10, 5.
- [10]. (a) Z-H Zhang, Y-H Liu, *Catal. Commun.*, **2008**, 9,1715 ; (b) L-F Zhang, S-T Yang, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45,18; (c) H R Darabi, K Aghapoor, T F Mohsenzadeh, N Asadollahnejad, A Badieli, *Catal. Lett.*, **2009**, 133,84.
- [11]. (a) T Boumoud, B Boumoud, S Rhouati, A Belfaitah, A Debache, P Mosset, *E-Journal of Chemistry*, **2008**, Vol. 5, N°4, 668; *ibid*, *Acta Chim. Slov.*, **2008**, 55, 617; (b) B Boumoud, T Boumoud, A Belfaitah, S Rhouati, B Carboni, A Debache, *J. Soc. Alger.Chim.*, **2009**, 19(1), 63; (c) T Boumoud, B Boumoud, P Mosset, A Debache, *E-Journal of Chemistry*, **2011**, 8(1), 312; (d) B Boumoud, A A. Yahiaoui, T Boumoud and A Debache, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2012**, 4(1),795
- [12]. T Xu, N Kob, R S Drago, J B Nicholas, J F Haw, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12231.
- [13]. Z Li, X L Ma, J Liu, X Feng, G Q Tian, A G Zhu, *J. Mol.Catal A Chem.*, **2007**, 272, 132.
- [14]. M A Bigdeli, F Nemati, G H Mahdavinia, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6801.
- [15]. M M Heravi, M Zakeri, N Mohammadi, *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, 22, 797
- [16]. S R Cherkupally, P R Gurrula, *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2216.



(ISSN : 0975-413x)

Der Pharma Chemica

An International Peer Reviewed Journal of Pharmaceutical
Chemistry, Medicinal Chemistry and Chemical Sciences



Scholars Research Library



ISSN 0975-413X
CODEN (USA): PCHHAX

Der Pharma Chemica, 2016, 8(12):84-87
(<http://derpharmachemica.com/archive.html>)

PEG Mediated Eco-Friendly One Pot Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds under Ambient Temperature Conditions

Amel Zetchi, Boudjemaa Boumoud,* Taoues Boumoud and Abdelmadjid Debache

Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université des Frères Mentouri Constantine, 25000 Constantine, Algérie

ABSTRACT

Various β -amino carbonyl derivatives were synthesized, by the reaction of aniline, acetophenone and aromatic aldehydes, in high yields within shorter reaction times using PEG-600 as a safer catalyst under solvent-free conditions at room temperature. This synthetic route is exceedingly easy and avoids the use of toxic catalysts.

Keywords: One pot reaction, β -amino carbonyl compounds, green synthesis, PEG-600, room temperature, solvent-free.

INTRODUCTION

The Mannich reaction is one of the most important multicomponent reactions because of its atom economy and potential application in the synthesis of biologically active molecules [1–3]. It consists in the condensation of a primary or secondary amine, a nonenolizable aldehyde and an enolizable carbonyl compound in the presence of either acidic or basic catalysts to produce β -amino carbonyl compounds which are used either as versatile synthetic intermediates for the synthesis of amino alcohols, peptides, and lactams or as precursors to optically active amino acids [4, 5]. Moreover, the Mannich bases have their greatest importance as intermediates in the synthesis of a variety of compounds otherwise difficult to synthesize or completely inaccessible by other chemical processes.

Even though a number of modified methods under improved conditions have been reported, many of them suffer from some drawbacks including long reaction times, harsh reaction conditions, and difficult separation of the product; therefore, there is still room for further searches for better conditions that could be superior to the existing ones. In this respect, we are interested to introduce a potential catalyst to overcome these limitations.

Considering the focus on green synthesis in recent years [6], poly ethylene glycol (PEG) and its monomethyl ethers have been explored as potential reaction media for a wide array of organic reactions, which is clearly evident from the numerous reports in the literature [7]. Due to its low vapor pressure, nonflammable, nonvolatile and safe character and availability in high quantities at low prices, organic synthesis in the presence of PEG under solvent-free conditions is an area of significance in modern organic synthesis [8].

MATERIALS AND METHODS

Chemistry

All products are known and were characterized by comparison of their physical and spectroscopic data with those of authentic samples. Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. IR spectra were obtained as KBr pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in CDCl_3 on a Bruker Avance DPX spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and J values in hertz (Hz).

General procedure for the synthesis of (4a-h)

A mixture of an aromatic aldehyde (1.0 mmol), aniline (1.0 mmol) and acetophenone (1.0 mmol) was stirred at room temperature in the presence of a catalytic amount of PEG-600 (10 mol%). After the completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was poured onto crushed ice and stirred for further 10 minutes. The formed solid, was isolated by filtration and crystallized from ethanol to give the pure product 4.

The structures of all the prepared products were clearly established on the basis of their spectral analysis (IR, ^1H & ^{13}C NMR) and melting points.

3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-(phenyl amino)-propan-1-one (4a): Yield: 93%; mp 114-115 °C; IR cm^{-1} : 3372 (NH), 1670 (CO); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.88 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.90 (dd, 1H, $J = 7.4$ and 5.4 Hz), 4.50 (s, 1H), 3.52 (dd, 1H, $J = 16.0$ and 5.3 Hz), 3.40 (dd, 1H, $J = 15.9$ and 7.5 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 197.30, 147.40, 143.41, 140.30, 135.42, 130.20, 118.51, 114.30, 55.13, 46.52.

3-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-3-(phenyl amino)-propan-1-one (4b): Yield: 90%; mp 134-135 °C; IR cm^{-1} : 3394.5 (NH), 1743.5 (CO); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.98 (dd, 2H, $J = 7.0$ and 1.5 Hz), 7.61 (tt, 1H, $J = 7.2$ and 1.3 Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.20 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz and 0.9 Hz), 7.15 (dd, 2H, $J = 5.4$ Hz and 1.2 Hz), 6.73 (tt, 1H, $J = 7.3$ Hz, and 1.0 Hz), 6.65 (dd, 2H, $J = 7.6$ Hz and 1.1 Hz), 5.05 (dd, 1H, $J = 5.5$ Hz), 3.58 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz and 9.3 Hz), 3.46 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz and 8.7 Hz), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 198.30, 146.90, 139.91, 136.60, 133.42, 129.50, 129.10, 128.71, 128.20, 126.35, 117.80, 116.40, 113.90, 54.51, 46.30, 21.11.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)-propan-1-one (4c): Yield: 70%; mp 147-148 °C; IR cm^{-1} : 3390.6 (NH), 1743.5 (CO); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.95 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz and 1.5 Hz), 7.60 (tt, 1H, $J = 6.3$ Hz and 1.4 Hz), 7.47 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H, $J = 6.5$ Hz and 1.1 Hz), 6.88 (dd, 2H, $J = 8.8$ Hz and 2.1 Hz), 6.72 (tt, 1H, $J = 6.3$ Hz, 1.0 Hz), 6.61 (dd, 2H, $J = 10.0$ Hz and 1.1 Hz), 5.01 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz and 6.5 Hz), 3.41 (dd, 1H, $J = 2.9$ Hz and 8.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 198.3, 158.7, 146.6, 136.6, 134.6, 133.4, 129.1, 128.6, 128.2, 127.5, 117.9, 114.1, 114.2, 55.2, 54.4, 46.2.

1, 3-diphenyl -3-(phenylamino)-propan-1-one (4d): Yield: 80%; mp 169-170 °C; IR cm^{-1} : 3384 (NH), 1668 (CO); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.94-7.96 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, $J = 6.7$ and 6.7 Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 5.03 (dd, 1H, $J = 7.4$ and 5.4 Hz), 4.55 (s, 1H), 3.58 (dd, 1H, $J = 16.2$ and 5.3 Hz), 3.51 (dd, 1H, $J = 16.2$ and 7.5 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 198.29, 147.00, 142.99, 136.73, 133.42, 129.11, 128.83, 128.70, 128.21, 127.36, 117.80, 113.84, 54.83, 46.31.

3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino)-propan-1-one (4f): Yield: 69%; mp 104-105 °C; IR cm^{-1} : 3429 (NH), 1670 (CO); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.18 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 5.15 (dd, 1H, $J = 7.4$ and 5.39 Hz), 4.53 (s, 1H), 3.58 (dd, 1H, $J = 16.2$ and 5.2 Hz), 3.52 (dd, 1H, $J = 16.1$ and 7.5 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 197.17, 150.70, 147.16, 146.23, 141.48, 136.25, 133.78, 129.23, 123.80, 128.10, 127.41, 124.05, 118.44, 113.79, 54.13, 45.63.

RESULTS AND DISCUSSION

In continuation of our work for developing convenient synthetic protocols for bioactive molecules and considering the need of developing environmentally accepted protocols [9], herein we report the synthesis of Mannich β -amino carbonyl compounds in the presence of PEG-600 under solvent-free conditions at room temperature (Scheme 1) (Table 2).

Firstly, to screen the effect of the solvent on the product yield, the Mannich reaction of 4-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol), aniline (1.0 mmol), and acetophenone (1.0 mmol) in the presence of PEG-600 (10 mol%, regarding to the aldehyde) was carried out in different solvents (Table 1, entries 1-4). The results summarized in Table 1, demonstrate that the reaction proceeded best under solvent-free conditions (Table 1, entry 5) rather than using solvents (Table 1, entries 1-4).

Secondly, the model reaction was carried out at room temperature in the absence and in the presence of different quantities of PEG-600 (Table 1, entries 6-10). The best result was obtained with 10 mol% of PEG-600 for 1.0 mmol of 4-chloro-benzaldehyde under solvent-free conditions within 4 h (Table 1, entry 5). Using more than 10 mol% of PEG-600 did not improve the yield of the product. As the reaction carried out in the absence of PEG-600 gave just

traces of the product (Table 1, entry 6) and as only 10 mol % of PEG-600 was needed to produce the desired product in good yield (Table 1, entry 5), PEG-600 acted as a catalyst not as a solvent in the present procedure.

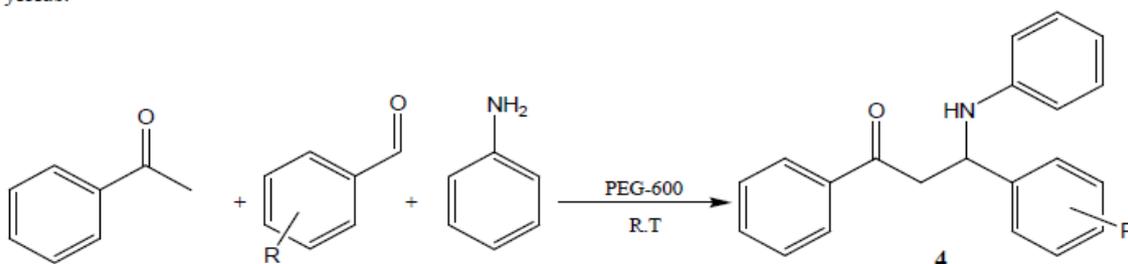
Table 1. Optimizing the reaction conditions

Entry	PEG-600 (mmol%)	Solvent (ml)	Temperature	Yield (%) ^b
1	10	CH ₃ CN	reflux	35
2	10	THF	reflux	40
3	10	H ₂ O	reflux	65
4	10	EtOH	reflux	75
5	10	none	room temperature	93
6	none	none	room temperature	traces
7	5	none	room temperature	55
8	20	none	room temperature	85
9	50	none	room temperature	75
10	100	none	room temperature	75

^aThe reaction was carried out using 4-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol), acetophenone (1.0 mmol) and aniline (1.0 mmol) at room temperature.

^bisolated yield

Subsequently, to examine the efficiency and applicability of this protocol, the reaction was extended to other substituted aromatic aldehydes. The results summarized in Table 2 demonstrate that all the reactions proceeded smoothly and efficiently to yield the corresponding Mannich β-amino carbonyl compounds (4a-h) in fair to good yields.



Scheme 1: Synthesis β-amino carbonyl derivatives

Table 2: Physical data of the prepared β-amino carbonyl derivatives (4a-h)^a

Entry	R	Time (h)	Product ^b	Yield ^c (%)	Mp (°C)	
					Found	Reported [ref]
1	4-Cl	5	4a	93	114-115	112-114 [10]
2	4-CH ₃	5	4b	90	134-135	134-135 [11]
3	4-OCH ₃	5	4c	70	147-148	142-143 [11]
4	H	4	4d	80	169-170	170-172 [10]
5	4-F	4	4e	55	110-111	111-112 [12]
6	4-NO ₂	4	4f	70	104-105	102-104 [10]
7	3-NO ₂	5	4g	75	131-132	131-132 [13]
8	4-N(CH ₃) ₂	3	4h	83	200-201	202-203 [13]

^aThe reaction was carried out using acetophenone (1.0 mmol), aniline (1.0 mmol) and aromatic aldehyde (1.0 mmol) in the presence of PEG-600 (10 mol %) at room temperature under solvent free-conditions.

^bAll the isolated products were characterized on the basis of their physical properties and IR, ¹H- and ¹³C-NMR spectral analysis and by direct comparison with authentic materials.

^cIsolated yields

CONCLUSION

In conclusion, we have developed a simple, versatile and an environmentally friendly one-pot method for the synthesis of β-amino carbonyl compounds in good yields in the presence of PEG-600 as a very efficient “green” catalyst under solvent-free conditions at room temperature. This is a very general and environmentally benign procedure that would prove beneficial to both academic and industrial fields.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for Financial support.

REFERENCES

[1] Michael A, Bernhard W, Nikolaus R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044-1070.

- [2] Nuno R. C, Francesco M, Pedro M. S. D. C, Pedro M. P. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6169–6193.
- [3] Subramania Pillai S. G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467–482.
- [4] List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336–9337.
- [5] Bekircan O, Bektas H. *Molecules* **2008**, 13, 2126–2135
- [6] Zhu Bienayme H. *Ed. Multicomponent Reactions, Wiley-VCH: Weinheim*, **2005**.
- [7] (a) Colacino E, Martinez J, Lamaty F, Patrikeeva L. S, Khemchyan L. L, Ananikov V. P, Beletskaya I. P. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 2893-2920. (b) Konda S. G, Shaikh B. M, Chavan S. A, Dawane B. S. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 65-68. (c) Bortolini O, Fantin G, Fagagnolo M, Giovannini P. P, Venturi V, Pacifico S, Massi A. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 8110-8115.
- [8] (a) Kamal A, Reddy D. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2261. (b) Wang X, Quan Z, Wang F, Wang M, Zhang Z, Li Z. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 451.
- [9] Choucha N, Boumoud T, Tebabel I, Boumoud B, Debache A. *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8, 202-206
- [10] Teimouri A, Ghorbanian L. *International Journal of Green Nanotechnology.* **2013**, 1, 1-7
- [11]. Li H, Zeng H. Y, Shao H. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6858.
- [12] Cherkupally S. R., Gurralla P. R. *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2216.
- [13] Li Z, Ma X. L, Liu J, Feng X, Tian G. Q, Zhu A. G. *J. Mol. Catal A Chem.*, **2007**, 272, 132.

Résumé

Dans ce manuscrit nous nous sommes intéressés au développement des réactions à composants multiples par l'étude du pouvoir catalytique de nouveaux catalyseurs sur certaines d'entre elles : il s'agit en particulier de la réaction de Mannich pour la synthèse des β -amino carbonyle et de la réaction de Hantzsch seule et en cascade avec la réaction de Maillard.

Dans la première partie, nous avons étudié l'effet de trois catalyseurs, qui sont le trichlorure d'antimoine greffé sur gel de silice, l'acide phényl boronique et le Polyéthylène glycol 600 sur la réaction de Mannich pour accéder aux β -amino cétones avec de bons rendements, en général.

Dans la deuxième partie, notre recherche a permis d'élaborer de nouvelles structures via la réaction cascade Maillard-Hantzsch, une autre classe d'hétérocycles dotés de propriétés biologiques et médicinales fort intéressantes, en utilisant un catalyseur de type acide de Lewis qui est l'acide phénylboronique qui a l'avantage d'être un catalyseur non toxique, peu coûteux et aisément manipulable. Les rendements obtenus sont bons à excellents.

Mots clés : acide phénylboronique, réactions multicomposants, synthèse en une seule étape, Réaction de Mannich, β -amino cétones, cascade Maillard -Hantzsch.

Abstract

In this manuscript we are interested in the development of multi-component reactions by studying the catalytic power of new catalysts on some of them: the Mannich reaction and synthesis of β - amino carbonyl compounds.

In the first part ,we studied the effect of three catalysts, which are Silica-supported Antimony (III) chloride, the phenylboronicacid and Polyethylene glycol 600 on Mannich reaction which gave the β -amino Ketones with good yields in general.

In the second part, our research was focused on the develop the new structures via the cascade Maillard-Hantzsch , another class of heterocycles with very interesting biological and medicinal properties, using a phenylboronic acid as catalyst, which may have the advantage of being no-toxic, low-cost and easily work-up. The obtained yields are good to excellent.

Key words: phenylboronicacid, multicomponent reactions, one-pot synthesis, Mannich reaction , β -amino Ketones ,Cascade Maillard-Hantzsch .

ملخص

في هذا المخطوط نحن مهتمون بتطوير التفاعلات المتعددة المركبات من خلال دراسة القوة التحفيزية للمحفزات الجديدة على بعض منها: وخاصة على تفاعل مانيش وعلى اصطناع مركبات β -أمينوكربونيل.

في الجزء الأول درسنا تأثير ثلاثة محفزات، والتي هي ثلاثي كلوريد الأنتيموان المطعمة على السيليك، حمض الفينيل بورونيك والبولي ايثيلين جليكول 600 على تفاعل مانيش للوصول الى β -أمينوسيتون مع مردود جيد بشكل عام.

في الجزء الثاني، أبحاثنا سمحت بوضع هياكل جديدة عبر تتالي ماياروهانتسش، فئة أخرى من المركبات الحلقية غير المتجانسة، المتميزة بخصائص بيولوجية وطبية مثيرة جدا للاهتمام، وذلك باستخدام محفز من نوع حمض لويس ألا وهو: حمض الفينيل بورونيك والذي يتميز بكونه محفز غير سام، غير مكلف، وسهل الاستخدام. المردودات المتحصل عليها جيدة إلى ممتازة.

مفاتيح اللفظ: حمض الفينيل بورونيك، التفاعلات المتعددة المركبات، الاصطناع في خطوة واحدة، تفاعل هانتسش، β -أمينوسيتون، تتالي ماياروهانتسش.