

## *Liste d'abréviation*

<b>Ar</b>	: Aromatique
<b>CCM</b>	: Chromatographie sur couche mince
<b>C.m</b>	: Coulomb par mètre
<b>éq</b>	: Nombre d'équivalent
<b>IR</b>	: Infra rouge
<b>mmol</b>	: Milimole
<b>ppm</b>	: Partie par million
<b>Rdt</b>	: Rendement
<b>RMN</b>	: Résonance magnétique nucléaire
<b>SSA</b>	: Acide sulfurique de silice
<b>SSANa</b>	: Sel monosodique de l'acide sulfurique de silice
<b>Tamb</b>	: Température ambiante
<b>Teb</b>	: Température d'ébullition
<b>THF</b>	: Tétra hydro furane
<b>Rdt</b>	: Rendement
<b>EtOAc</b>	: Ethyle Acétate
<b>AP-SiO<sub>2</sub></b>	: gel de silice 3-aminopropylat
<b>[BMIM] OH</b>	: 1-butyle-3-méthyle-imidazolium hydroxyde
<b>P-BEMP</b>	: [N-phényl-tris (di-méthylamino) iminophosphorane]
<b>HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub></b>	: l'acide perchlorique appuyé sur gel de silice
<b>SO<sub>4</sub> /ZrO<sub>2</sub></b>	: sulfatées zircon
<b>LiClO<sub>4</sub></b>	: lithium perchlorate
<b>Cat Acides</b>	: catalyseurs acides

<b>Cat Bases</b>	: catalyseurs Basique
<b>[DBU] [Lac]</b>	: (1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-en lactate)
<b>[X]</b>	: Halogènes Cl, Br
<b>SiCl<sub>4</sub></b>	: tétrachlorure de silicium
<b>NaN<sub>3</sub></b>	: sodium Azide
<b>PTEA</b>	: l'ester 2-phénylsulfonyl-éthyle de l'acide acrylique
<b>UV</b>	: ultra-violet
<b>nm</b>	: nanomètres
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: chloroforme deutiré
<b>C<sub>3</sub>D<sub>6</sub>O</b>	: l'acétone deutiré
<b>(ν)</b>	: fréquences de vibration
<b>(δ)</b>	: déplacements Chimiques
<b>(TMS)</b>	: tétraméthylsilane
<b>(J)</b>	: Les constantes de couplage
<b>(Hz)</b>	: Hertz

# Table des matières

---

<b>Introduction générale</b>	<b>02</b>
<b>I-Chapitre I..</b>	<b>02</b>
<b>I.1.1 Historique</b>	<b>03</b>
<b>I.1.2 Travaux d'Arthur Michael</b>	<b>03</b>
<b>I-2.1 Réaction de Michael</b>	<b>04</b>
<b>I.2.2 Généralités</b>	<b>04</b>
<b>I.2.3 Réactivité de l'accepteur de Michael et mécanisme</b>	<b>05</b>
<b>I.2.4 Utilisation</b>	<b>06</b>
<b>I.3 Les additions de Michael pour la formation des liaisons C-C</b>	<b>07</b>
<b>I.3.1 Introduction</b>	<b>07</b>
<b>I.3.2 Types des réactions catalytiques de l'addition de Michael</b>	<b>07</b>
<b>I.3.2.1 L'addition de Michael catalysé par un liquide ionique</b>	<b>07</b>
<b>I.3.2.2 L'addition asymétrique de Michael</b>	<b>08</b>
<b>I.3.2.3 Réaction de Michael-Claisen catalysée pour la synthèse de cyclohexane-1,3-diones</b>	<b>08</b>
<b>I.3.2.4 Addition-1,4 de Michael en présence d'organocatalyseur</b>	<b>09</b>
<b>I.3.2.5 Addition symétrique de Michael catalysée par le trans-4-Hydroxyprolylamide</b>	<b>09</b>
<b>I.4 Les additions de Michael pour la formation des liaisons C-hétéroatomes.</b>	<b>10</b>
<b>I.4.1 Introduction</b>	<b>10</b>
<b>I.4.2 Addition Michael asymétrique</b>	<b>10</b>
<b>I.4.3 Addition Thia-Michael</b>	<b>11</b>
<b>I.4.5 Addition Aza-Michael asymétrique</b>	<b>12</b>
<b>I.4.5.1 Addition d'amines sur des alcènes conjugués (aza-Michael) en présence SiCl<sub>4</sub></b>	<b>12</b>

# Table des matières

---

<b>I.4.5.2 L'addition de l'acétoacétate d'éthyle sur le trans-<math>\alpha</math>-nitrostyrène en présence de diamines</b>	<b>13</b>
<b>II.1.3 Définition</b>	<b>13</b>
<b>II.1.1 Réaction d'aza-Michael</b>	<b>14</b>
<b>II.1.2 Introduction et définition</b>	<b>14</b>
<b>II.2.1 Réaction aza-Michael en milieu sec catalysée par des acides</b>	<b>15</b>
<b>II.2.2 Généralités</b>	<b>15</b>
<b>II.2.3 Addition amines, sur des composés carbonyles <math>\alpha, \beta</math>-insaturés catalysée par la zirconie sulfatée</b>	<b>17</b>
<b>II.2.4 Addition Aza-Michael d'amines sur des oléfines <math>\alpha, \beta</math>-insaturés catalysée par le perchlorate de lithium (<math>\text{LiClO}_4</math>) en milieu sec.</b>	<b>18</b>
<b>II.3.1 Addition aza-Michael d'amines aromatiques sur des <math>\alpha, \beta</math>-cétones insaturés catalysée par la base (DBU) , et sans solvant</b>	<b>19</b>
<b>II.3.2 Dérivés de DBU et leur application dans les réactions de synthèse organique</b>	<b>20</b>
<b>II.4 Synthèse asymétrique de la réaction aza-Michael.</b>	<b>20</b>
<b>II.4.1 Addition aza-Michael, d'amines sur des nitro-oléfines catalysées par l'acide phosphorique chiral</b>	<b>20</b>
<b>II.4.2 Addition Aza-Michael d'une amine sur des alcènes conjugués, cétones <math>\beta</math>-insaturés ou des esters ou nitriles catalysée par le tétrachlorure de silicium.</b>	<b>21</b>
<b>III. Acide sulfurique de silice (SSA)</b>	<b>21</b>
<b>III.1 Introduction</b>	<b>21</b>
<b>III.2 Méthodes de préparation de l'acide sulfurique de silice..</b>	<b>21</b>
<b>III.2. Avantages de SSA</b>	<b>23</b>
<b>III.3. Utilisation de SSA</b>	<b>23</b>

# Table des matières

---

III.3.1 Réactions de condensation	23
III.3.2 Addition sur un alcène	24
III.3.3. Réaction de Mannich	24
III.3.4 .Réaction d'acétylation	25
III.3.5. Ouverture d'époxyde	25
III.3.6. Oxydation des sulfides	26
III.3.7. Synthèse du pyrrole	26
III.3.8. Réaction d'hydrolyse et de déprotection de diols	27
III. 3.9 Conversion des triméthylsilyléthers en alcools en présence de SSA	27
III.3.10. Synthèse de 1, 3,5-triarylbenzenes sous irradiation micro-ondes catalysée par le Nano-SSA.	28
III.3.11 Cycloaddition [3+2] catalysée par le SSA	28
III.3.12. Addition aza-Michael sans solvant catalysée par l'acide sulfurique de silice	28
IV. Sel sodique de l'acide sulfurique de silice (SSANa)	29
III.1.1 Généralités	34
III.1.2 Chromatographie	34
III.1.3 Analyses Spectroscopiques	34
III.1.5 Préparation du sel sodique de SSA	35
III .2 Addition aza-Michael catalysée sur quelques alcènes	35
III.2.1 Addition de l'acrylate de Méthyle, d'éthyle et du Méthyle Méthacrylate sur les amines à sec en milieu acide <u>82</u> , <u>83</u> , <u>84</u>	35
III.2.1.1 Mode opératoire	35

## Table des matières

---

III.2.1.2 Addition de benzylamine sur l'acrylate de Méthyle <u>85</u>	36
III.2.1.2 Addition de la pipéridine sur l'acrylate de Méthyle	36
III.2.1.4 Addition du Tert-Buthylamine sur l'acrylate de Méthyle <u>87</u>	37
III.2.1.5 Addition de la Pyrrolidine sur l'acrylate de Méthyle <u>88</u>	38
III.2.1.6 Addition du N- Méthyl pipérazine sur l'acrylate d'Méthyle <u>89</u>	39
III.2.1.7 Addition du Méthyle pipérazine sur l'acrylate d'éthyle <u>90</u>	39
III.2.1.8 Addition du Pyrrolidine sur l'acrylate d'éthyle <u>91</u>	40
III.2.1.9 Addition du Benzylamin sur l'acrylate d'éthyle <u>92</u> , <u>93</u>	41
III.2.1.10 Addition du Pyrrolidine sur Méthyle Méthacrylate <u>94</u>	41
III.2.1.11 Addition du Méthyle pipérazine sur Méthyle Méthacrylate <u>95</u>	42
III.2.2 Addition d'alcène non activés sur les amines à sec	43
III.2.2.1 Addition du 3-butènenitrile sur la pyrrolidine <u>96</u>	43
III.2.2.2 Addition du 3-Butennitril sur Benzylamine <u>97</u>	44
III.2.2.3 Addition du 2-Méthyle-2-butène sur Benzylamine <u>98</u> ,	44
III.2.2.4 Addition du 2-Méthyle-2-butène sur pyrrolidine <u>100</u> , <u>101</u>	45
III.2.3.2 Addition du 2-Méthyle-2butène sur Pyrrolidine <u>104</u>	46
III.2.3.3 Addition du Tert -butyle amine sur l'acrylate de Méthyle <u>105</u>	47
III.2.3.2 Addition du Tert butyle amine sur l'acrylate de Méthyle <u>106</u>	48

# Introduction Générale

---

## Introduction Générale

La réaction d'addition de Michael est une méthode de synthèse polyvalente utilisant le couplage efficace d'oléfines pauvres ou riches en électrons avec une vaste gamme de nucléophiles. Ceci, décrit aussi, le rôle de la réaction d'addition de Michael dans la synthèse de produits pour applications dans les technologies émergentes, y compris le domaine biomédical, pharmaceutique, optoélectroniques, des composites et des adhésifs. Elle sert aussi dans la synthèse de polymères thermoplastiques linéaires et les polymères hyperbranchés et les réseaux. La polyvalence de la réaction de Michael, en termes de sélection de monomère, du solvant et de la température de réaction, permet la synthèse de structures macromoléculaires sophistiquées dans des conditions où d'autres processus de réaction ne fonctionnent pas.

La réaction d'addition de Michael<sup>1</sup> c'est l'addition nucléophile d'un carbanion sur un composé carbonylé  $\alpha, \beta$  insaturé, c'est une des méthodes douces les plus utiles pour la formation des liaisons C-C ou C-hétéroatomes

La réaction aza-Michael<sup>2</sup> est la réaction la plus exploitée en chimie organique. Les  $\beta$ -amino esters, cétones, nitriles et alkyles synthétisés sont utiles pour la préparation d'une variété de produits contenant de l'azote, produits naturels bioactifs, les antibiotiques, et les auxiliaires chiraux.

Cette réaction est catalysée, souvent par les acides (métalliques ou non) et les bases et même d'autres composés tels que les liquides ioniques sont utilisé. Dans notre laboratoire, et dans cette optique, nous nous sommes intéressés à la formation de liaisons C-amines par la réaction d'addition Aza-Michael en utilisant de nouveaux catalyseurs solides à base de silice.

Nous avons additionné testé plusieurs alcènes activés ou non, à une série d'amine en présence de catalyseurs acides et basiques à la température ambiante et sans solvant. Tous les produits obtenus sont analysés par les méthodes spectroscopiques usuelles.

---

<sup>1</sup> B. C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3049-3052.

<sup>2</sup> Chinmoy Kumar Mukherjee et Anup Misra, *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 54-59.

# Introduction Générale

---

Le mémoire est divisé en trois chapitres :

Le premier chapitre porte sur une étude bibliographique sur la réaction d'addition de Michael. La réaction de Michael comporte plusieurs types d'addition : asymétrique, intramoléculaire, thia-Michael, Phospha-Michael et aza-Michael.

Dans la suite de notre travail, nous avons utilisé une addition du type aza-Michael entre un composé carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé et une amine.

Le deuxième chapitre de ce mémoire concerne une étude détaillée sur la réaction aza-Michael qui consiste en l'addition d'amines, à une série de cétones, d'esters carboxyliques et de nitriles  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés, pour la formation de nouvelles liaisons C-C ou C-hétéroatomes doux en présence de catalyseurs solides (acide et base). Trois types de catalyseurs (SSA, SSANa et CsO<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O) ont été testés en présence ou absence de solvant.

Dans la troisième partie de ce mémoire, nous présentons les travaux expérimentaux et les résultats obtenus pour la réaction aza-Michael d'addition d'amines à une série de composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés. Toutes ces réactions ont été catalysées par un acide à base de silice (SSA) ou sa base conjugué ou une autre base de césium.

# Chapitre (I) Réaction de Michael

---

## Biographie d'Arthur Michael

**I.1.1 Arthur Michael**, né le 7 août 1853 et mort le 8 février 1942, est un chimiste organicien américain, connu pour l'addition de Michael.

Arthur Michael<sup>1,2</sup> est né dans une famille aisée de Buffalo. Il est le fils d'investisseurs immobiliers, John et Clara Michael. Il passe sa scolarité dans sa ville natale, étudiant la chimie, à la fois, grâce à un professeur local et dans le laboratoire construit chez lui. Il part en 1871 en Europe avec ses parents et où il continua ses études. D'abord au sein du laboratoire d'Hofmann à l'université de Berlin, ensuite, une autre année, avec Wurtz à l'École de médecine de Paris puis avec Dimitri Mendeleïev à Saint-Pétersbourg.

Retournant aux États-Unis en 1880, Michael devient professeur de Chimie à l'université de Tufts où il a enseigné de 1882 à 1889. En 1894 il reprend un poste à l'université de Tufts, qu'il quitte en 1907 en tant que professeur émérite.

En 1912, il devient professeur de chimie à l'université Harvard jusqu'à son second départ à la retraite en 1936. Arthur Michael décède à Orlando le 8 février 1942.

## I.1.2 Travaux d'A. Michael

Arthur Michael est principalement connu de nos jours pour l'addition de Michael, aussi nommée réaction de Michael. Il l'a définie initialement comme la réaction de condensation d'un ion énolate sur un composé carbonyle  $\alpha, \beta$  insaturé (Schéma 1).

Michael était aussi connu à son époque pour l'incorporation de concepts thermodynamiques en chimie organique.

---

<sup>1</sup> Louis Fieser, « Arthur Michael », *Biographical Memoirs*, 46, (1975), p. 331 – 366

<sup>2</sup> Arthur Michael, « ... », *J. Prakt. Chem.*, 36, (1887), p. 349 – 356

# Chapitre (I) Réaction de Michael

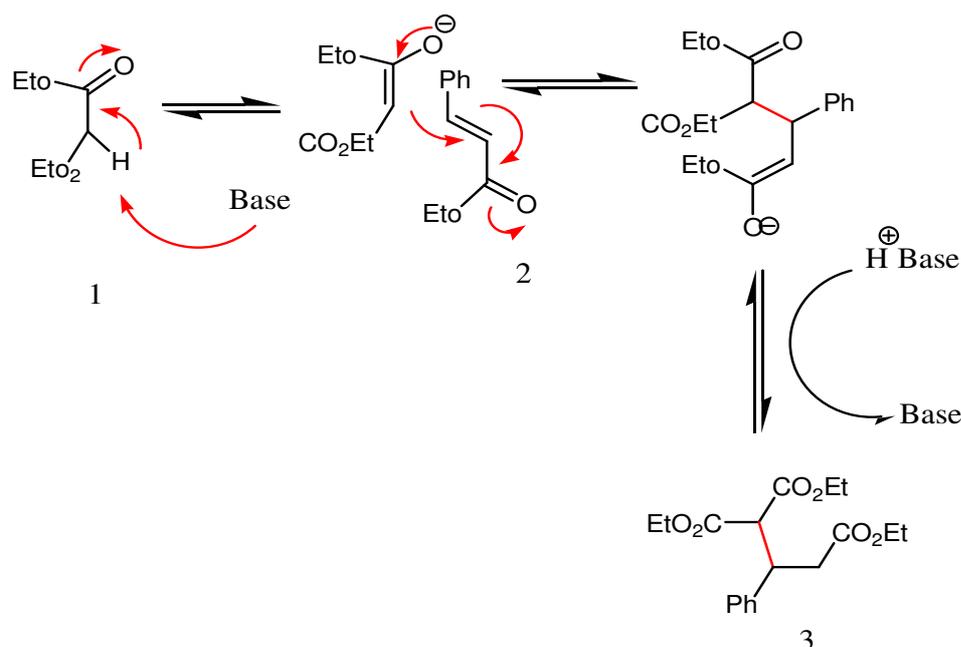
## I.2.1 Réaction de Michael

## I.2.2 Généralités

L'addition de Michael ou addition 1,4 est un outil de synthèse pour former des liaisons carbone-carbone<sup>3</sup>, mais aussi des liaisons carbone-azote nommée Aza-Michael<sup>4</sup>, carbone-oxygène nommée Oxa-Michael<sup>5</sup> et carbone-soufre nommée Sulfa-Michael<sup>6</sup>. Cette réaction, le plus souvent catalysée par une base (ou un agent de transfert de phase), nécessite deux partenaires de synthèse, un donneur et un accepteur de Michael.

Cette addition tient son nom d'Arthur Michael, en 1887, qui décrit la réaction entre le malonate de diéthyle **1** et le cinnamate d'éthyle **2**, en présence d'éthanolate de sodium **3**.

(Schéma 1).



**Schéma 1.** Mécanisme de l'addition de Michael<sup>7</sup>.

Les accepteurs de Michael sont des composés comportant une double liaison conjuguée avec un groupement électroattracteur : nitrile, nitro, cétone ou ester.

<sup>3</sup> P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

<sup>4</sup> A. Y. Rulev, *Russ. Chem. Rev.* (**2011**), *80*, 197-218

<sup>5</sup> C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* (**2012**), *41*, 988-999

<sup>6</sup> D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis* (**2007**), 959-980

<sup>7</sup> A. Michael, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* (**1887**), *35*, 349-356. b) T. Tokoroyama, *Eur. J. Org. Chem.* (**2010**,2009)

# Chapitre (I) Réaction de Michael

## I.2.3 Réactivité de l'accepteur de Michael et mécanisme

La réaction de Michael, aussi appelé addition 1,4-, ou addition conjuguée, ou alkylation de Friedel-Crafts, est l'addition conjuguée des espèces nucléophile (donateurs de Michael) aux systèmes  $\alpha, \beta$ -insaturés (accepteur de Michael, composés carbonylés  $\alpha, \beta$ -insaturés, les nitriles, les esters, les phosphates, les sulfones, les nitroalcènes et alcynoates et bien d'autres) et la création d'une nouvelle liaison en position  $\beta$ <sup>8-15</sup> La réaction de Michael est une des plus importantes réactions de formation de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome en synthèse organique. Dans certaines circonstances, l'addition sur le carbonyle à lieu (à savoir, l'addition-1,2). La réactivité des accepteurs de Michael peut être modifiée de tel sorte que l'addition-1,4 serait contourné en faveur de la position  $\alpha$  d'un système  $\alpha, \beta$ -insaturé. Ceci est connu comme étant la réaction anti-Michael, réaction de Michael anormale ou substitution du carbone- $\alpha$ <sup>9</sup>. La régiosélectivité de la réaction de Michael peut être inversée par des groupes ayant des propriétés fortement électro-attractrices à la position  $\beta$  et la réaction donne le produit d'addition en  $\alpha$  (schéma 2).

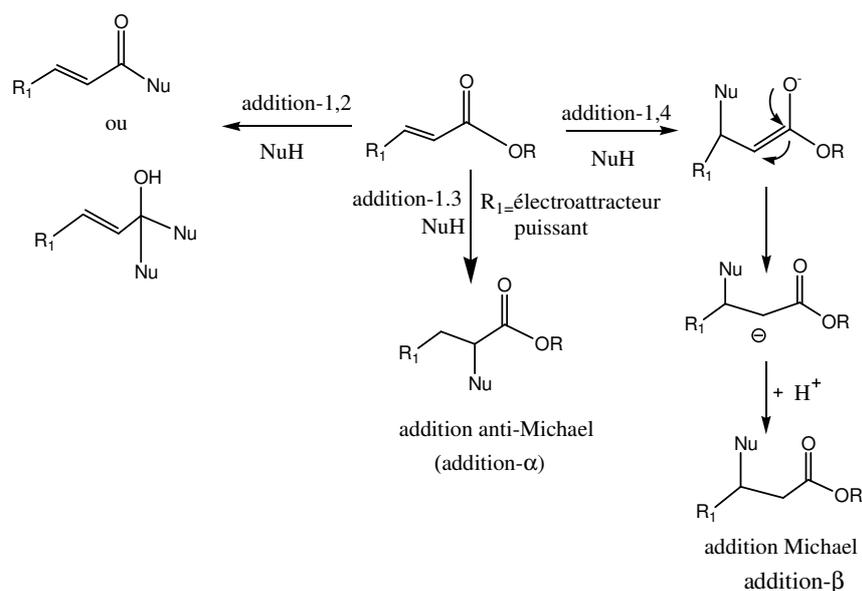


Schéma 2. Les différents types d'addition de l'accepteur de Michael

<sup>8</sup>Trost BM, Fleming I Ed, **1991**, *Comprehensive organic synthesis*, vol 4. Pergamon, Oxford

<sup>9</sup>Lewandowska E, **2006**, *Tetrahedron* 63:2107

## Chapitre (I) Réaction de Michael

Les donneurs de Michael à caractère nucléophile, sont en général des substrats portant des méthylènes activés par un ou plusieurs groupements électroattracteurs, leur conférant ainsi un caractère acide<sup>10</sup> (Schéma 3.).

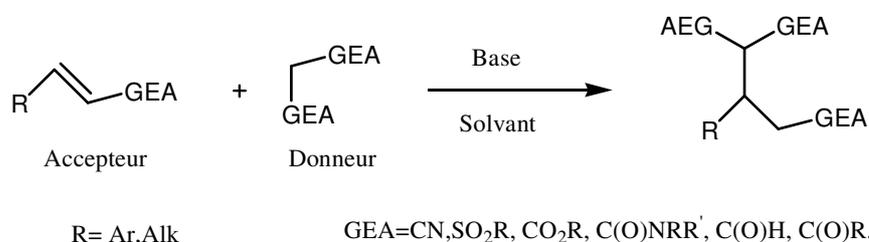


Schéma 3. Addition de Michael

Dans le mécanisme (Schéma 1), le malonate de diéthyle en équilibre basique vient alors attaquer la double liaison activée du cinnamate d'éthyle. Par une réaction acido-basique, la base est régénérée et l'adduit de Michael formé. Pour cette transformation, une grande variété de bases peut être utilisée, aussi bien organiques (pipéridine, Et<sub>3</sub>N...) qu'inorganiques (NaOH, NaOEt...). La réaction se fait très bien dans les solvants protéiques, aprotiques, polaires ou apolaires (MeOH, EtOH, THF, MeCN, toluène...). L'organocatalyseur<sup>11</sup> permet de développer des versions énantiosélectives d'addition de Michael selon deux types de mécanismes, covalent ou non covalent. Les organocatalyseurs chiraux largement utilisés dérivent de la proline<sup>12</sup> des ammoniums quaternaires<sup>13</sup>, des urées ou thio-urées<sup>14</sup>, des dérivés de la quinine<sup>15</sup> ou plus simplement des amines.<sup>16</sup>

### I.2.4 Utilisation

La réaction d'addition de Michael<sup>17,18</sup> est une méthodologie synthétique polyvalente pour le couplage efficace des électrons d'oléfines pauvres avec une vaste gamme de nucléophiles. Cet avis décrit le rôle de la réaction d'addition de Michael dans la synthèse de polymères avec intention pour des applications dans les technologies émergentes, y compris dans le domaine biomédical,

<sup>10</sup> L. Kürtis, B. Csakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press; (2005); pp 286-287

<sup>11</sup> S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* (2007), 1701-1716.

<sup>12</sup> S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* (2000), 2, 2975-2978. b) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* (2006), 348, 425-428. c) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 4321-4332

<sup>13</sup> T. Ooi, S. Takada, S. Fujioka, K. Maruoka, *Org. Lett.* (2005), 7, 5143-5146.

<sup>14</sup> Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2005), 44, 4032-4035. b) T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 9413-9419

<sup>15</sup> H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* (2004), 126, 9906-9907.

<sup>16</sup> S. Mossé, M. Laars, K. Kriis, T. Kanger, A. Alexakis, *Org. Lett.* (2006), 8, 2559-2562. b) O. Andrey, A.

<sup>17</sup> Little, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; McLoughlin, J. I. *Org. React.* (1995). 47

<sup>18</sup> Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* (2003), 5, 2559-2561

# Chapitre (I) Réaction de Michael

pharmaceutique, optoélectroniques, des composites, des adhésifs et des architectures de polymères, qui sont généralement des thermoplastiques linéaires à des polymères hyperbranchés et les réseaux peuvent être réalisés. La polyvalence de la réaction de Michael, en termes de sélection du monomère, du solvant et de la température de réaction, permet la synthèse de structures macromoléculaires sophistiquées dans des conditions où d'autres processus de réaction ne marcheraient pas.

L'utilité de l'addition de Michael dans de nombreuses applications biologiques, telles que les Polymères à principe actif conjugué, est discutée par rapport à la structure macromoléculaire.

## I.3 Les additions de Michael pour la formation des liaisons C-C

### I.3.1 Introduction

La réaction de Michael est une méthode synthétique polyvalente pour le couplage efficace des électrons oléfines pauvres avec une vaste gamme de nucléophile, de nombreuses classes de nucléophiles ont été largement utilisées dans l'addition conjuguée. Nous avons trouvé divers procédés catalytiques mis au point pour l'addition de Michael, ainsi, plusieurs types de réactions, catalysées par une variété de catalyseurs différents, ont été décrits. Dans ce qui suit on présente des exemples représentatifs de la réaction de Michael, utilisant différent type de catalyseur.

### I.3.2 Types des réactions catalytiques de l'addition de Michael

#### I.3.2.1 L'addition de Michael catalysé par un liquide ionique

La réaction catalysée par un liquide ionique, tel que le 1-butyle-3-méthyle-imidazolium hydroxyde [BMIM]OH, donne de bons rendements, de l'ordre de 90%, après deux heures, et aucun produit asymétrique n'est décrit dans ce cas<sup>19</sup>.

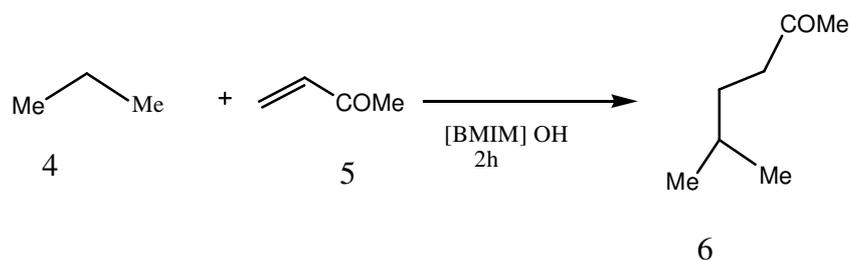


Schéma 4 : Réaction de Michael catalysé par [BMIM]OH

<sup>19</sup> B. C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.*, (2005), 7, 3049-3052

# Chapitre (I) Réaction de Michael

## I.3.2.2 L'addition asymétrique de Michael.

Dans la littérature<sup>20,21</sup> on décrit la réaction de Michael en présence de diphenylprolinol méthyl éther comme catalyseur énantiosélective pour l'addition-1,4 d'aldéhydes sur des énones. Cette réaction est menée à une température de 4°C, pendant 24 à 48 heures. Les produits de Michael sont obtenus avec des rendements compris entre 65 et 87%, Avec un excès énantiométrique (ee) >95 (schéma 5).

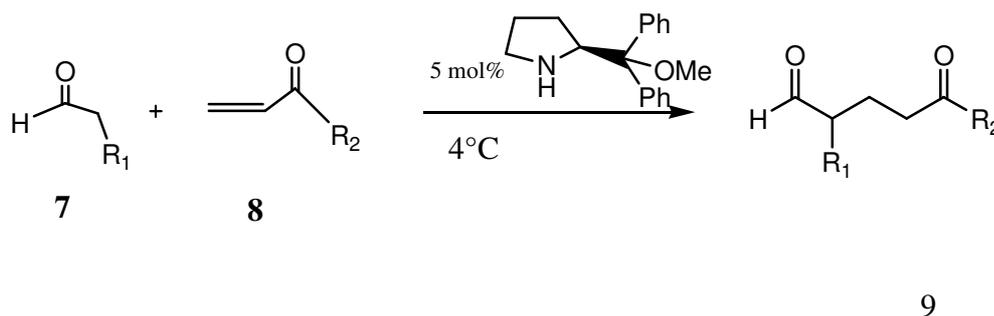


Schéma 5 : Réaction de Michael catalysée par le diphenylprolinol méthyl éther.

## I.3.2.3 Réaction de Michael-Claisen catalysée pour la synthèse de cyclohexane-1,3-diones

À partir d'acétones comme donneur et une variété d'accepteur de Michael en présence d'une base on obtient directement des cyclohexane-1,3-diones, ce processus est appelé réaction de Michael Claisen<sup>22</sup>. C'est une réaction qui se fait en 40 à 100 minutes à -10°C et on obtient des rendements de 53 à 70% (schéma 6).

<sup>20</sup> B. C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.*, (2005), 7, 3049-3052

<sup>21</sup> Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.*, (2005), 7, 4253-4256

<sup>22</sup> D. Sharma, Bandna, AK Shil, B. Singh, P. Das, *Synlett*, (2012), 23, 1199-1204

## Chapitre (I) Réaction de Michael

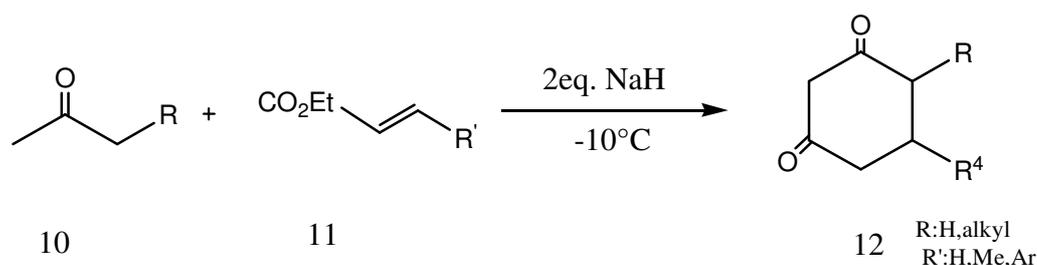


Schéma 6, L'addition de Michael à partir de Michael-Claisen

### I.3.2.4 Addition-1,4 de Michael en présence d'organocatalyseur

L'utilisation d'un organocatalyseur commerciale recyclable le P-BEMP [N-phényl-tris (diméthylamino) iminophosphorane] immobilisé sur une résine polystyrène<sup>23</sup>, dans l'addition du 1,3-dicarbonyles sur divers accepteurs de Michael a permis de conduire cette réaction, en présence d'un solvant, avec des rendements de 78 et 98% pour un temps de 3 à 72 heures et à température ambiante.

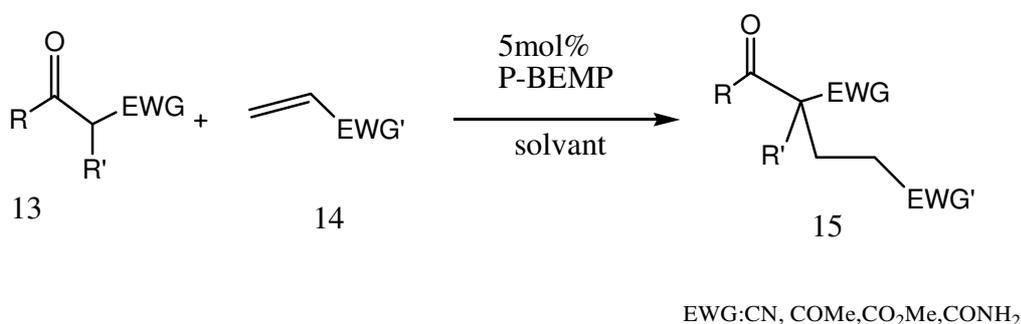


Schéma 7 : Addition de Michael en présence du P-BEMP

### I.3.2.5 Addition symétrique de Michael catalysée par le trans-4-Hydroxyproplylamide

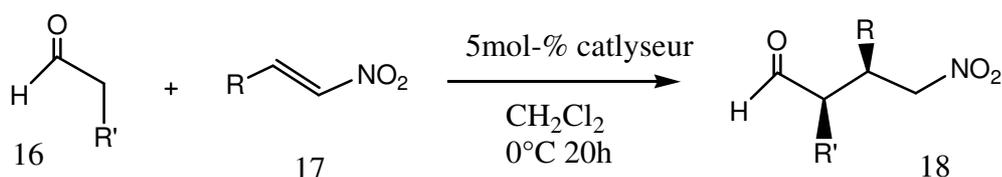
L'utilisation du trans-4-Hydroxyproplylamide dans l'addition de Michael de nitroalcènes sur des aldéhydes<sup>24</sup> a permis d'obtenir des adduits avec une grande diastéréo- et énantiosélectivité. Les

<sup>23</sup> D. Bensa, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Synthesis*, (2004), 923-927

<sup>24</sup> C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2006), 45, 5984-5987.

## Chapitre (I) Réaction de Michael

rendements varient entre 70 et 90% dans le dichlorométhane à une température de 0°C, avec un ee 94 à 99%.



**Schéma 8 :** Addition symétrique catalysée par le trans-4-Hydroxypropylamide

### I.4 Les additions de Michael pour la formation des liaisons C-hétéroatomes

#### I.4.1 Introduction

L'addition de Michael<sup>25</sup> étant une addition-1,4 d'un nucléophile sur des composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturé, pour la formation d'une liaison en position  $\beta$ . La réaction de Michael est d'une grande importance dans la synthèse organique pour la formation de nouvelles liaisons de type Carbone-Carbone et Carbone-Hétéroatome. Le nom de cette dernière réaction va prendre le nom de réaction de Michael suivi du nom de l'hétéroatome. Voici, les types d'addition de Michael les plus connues, suivit d'exemples recent:

1. Addition Thia-Michael
2. Addition Phospha-Michael
3. Addition aza-Michael Asymétrique
4. Addition Michael Intramoléculaire

#### I.4.2 Addition Michael asymétrique

- **L'addition de Michael asymétrique utilisant des aldéhydes ramifiés sur des cétones vinyliques en présence d'un acide aminé primaire**

Addition du 2-phénylpropionaldéhyde<sup>26</sup> sur du vinyle méthyle cétone en présence d'un acide aminé primaire, la réaction donne des rendements faibles à moyens (max 60%) et 88-93 ee, elle est menée dans du dichlorométhane pendant 16 heures à 25°C.

<sup>25</sup> J.J. Li, Springer-Verlag Berlin Heidelberg *Name Reactions*, (2009) 4th ed

<sup>26</sup> Masanori Yoshida, Hitoshi Ukigai, Kazutaka Shibatomi, Shoji Hara *Tetrahedron Letters* 56 (2015) 3890–3893.

## Chapitre (I) Réaction de Michael

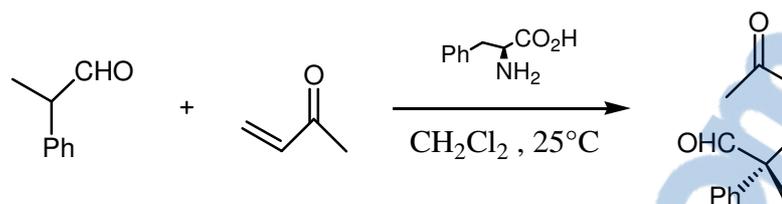


Schéma 9 : Addition aza-Michael asymétrique

### ➤ d'aldéhydes sur nitroalcènes sans solvant

Récemment, Chunyan He et coll.<sup>27</sup> ont additionné des nitroalcènes sur des aldéhydes en milieu sec et catalysé par le diphenylprolinolsilyléther, dérivé de la thiourée, avec une très grande diastéréosélectivité et énantiosélectivité. La réaction donne des rendements compris entre 24 et 95% et 18-96 ee, pour un temps de 16 à 168 heures.

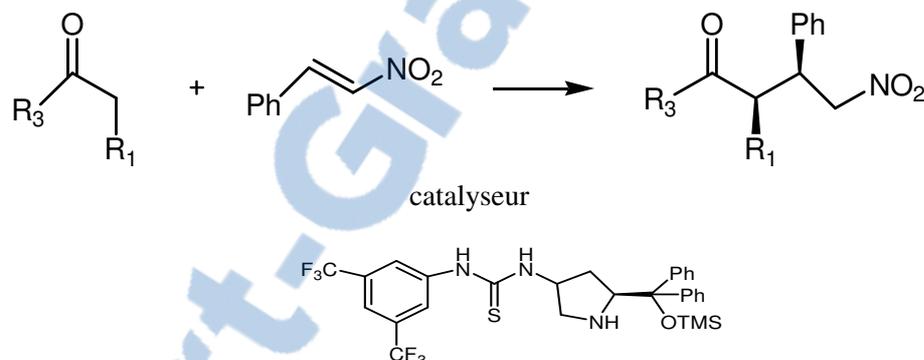


Schéma 10 : Addition d'aldéhydes sur des nitroalcènes sans solvant

### I.4.3 Addition Thia-Michael

Récemment Sharma et coll.<sup>28</sup> ont mené une addition-1,4 d'alcènes activées sur des dérivés thioliques, catalysée par du  $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ . Elle a permis d'isoler les produits de Thia-Michael avec des rendements variant entre 78 et 95% en des temps variables de 5 à 240 minutes.

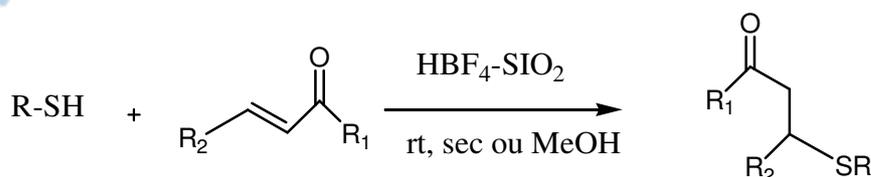


Schéma 11: Addition Thia-Michael<sup>29</sup>

<sup>27</sup>Chunyan He, Xiaochen Ren, Yingle Feng, Yonghai Chai, Shengyong Zhang, Weiping Chen, *Tetrahedron Letters* 56 (2015) 4036–4038

<sup>28</sup>Gaurav Sharma, Raj Kumar, Asit K. Chakraborti; *Tetrahedron Letters*, 2008, 4272–4275

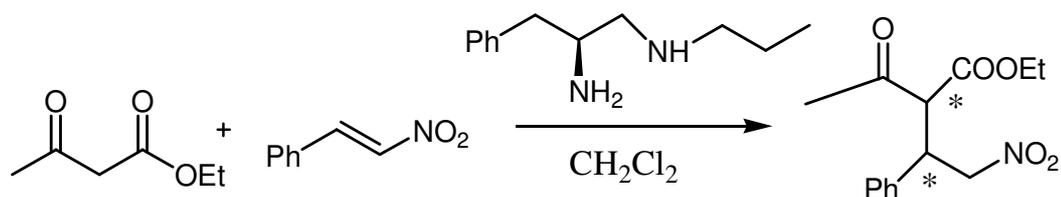


## Chapitre (I) Réaction de Michael

**Schéma 13 :** Addition d'amines sur des alcènes conjugués en présence de  $\text{SiCl}_4$ .

### 1.4.5.2 L'addition de l'acétoacétate d'éthyle sur le trans- $\beta$ -nitrostyrène en présence de diamines

Les diamines primaires et secondaires<sup>32</sup> ont été utilisé comme catalyseurs dans la réaction de Michael pour générer des centres chiraux. La réaction dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se fait avec des rendements de 87% et 94-97 ee pour des temps allant de 12-72 heures et une température de  $25^\circ\text{C}$  (schéma 14).



**Schéma 14 :** L'addition d'acétoacétate d'éthyle sur le trans- $\beta$ -nitrostyrène

<sup>32</sup> Yingpeng Lu, Gang Zou, Gang Zhao *Tetrahedron* 71 (2015) 4137e4144



# Chapitre II Réaction aza-Michael

---

## II.1.1 Réaction d'aza-Michael

### II.1.2 Introduction et définition

En complément de la réaction de Michael<sup>14</sup> un procédé pratique a été développé pour l'addition d'amines aliphatiques ou aromatiques sur les alcènes, par catalyse hétérogène (Acide ou basique), il est appelé la réaction aza- Michael.<sup>15,16,17</sup>

Cet addition est généralisée et peut être effectué sur des alcènes activés par grand groupement tels que les esters, les cétones, et les nitriles  $\beta$ -insaturés.

En général, la réaction aza-Michael<sup>18</sup> nécessite des conditions particulières, telles que le temps de la réaction qui est court, une très bonne chimio sélectivité, un haut rendement, la facilité de purification des produits, l'utilisation d'un catalyseur peu coûteux et réutilisable, sont les principales caractéristiques de ce protocole. Cependant, dans certains cas, l'utilisation des catalyseurs en quantité stœchiométrique avec des substrats mène vers des réactions secondaires.

L'utilisation des catalyseurs hétérogènes offre plusieurs avantages :

- grande stabilité,
- facilité de manipulation,
- récupération et la réutilisation,
- nature non-corrosif,
- longue activité catalytique,
- respect de l'environnement,
- protocole vert.

---

<sup>14</sup> Chinmoy Mukherjee and Anup Kumar Misra, *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 54-59

<sup>15</sup> Najmedin Azizi and Mohammad R. Saidi, *Tetrahedron* 60, **2004** 383–387

<sup>16</sup> Benjaram M. Reddy & Meghshyam K. Patil & Baddam T. Reddy *Catal Lett*, **2008** 126:413–418

<sup>17</sup> Yan Wang, Yan-Qin Yuan and Sheng-Rong *Molecules*, **2009**, 14, 4779-4789

<sup>18</sup> Jayashree Nath & Mihir K. Chaudhuri, *Catal Lett* (2009) 133:388–393

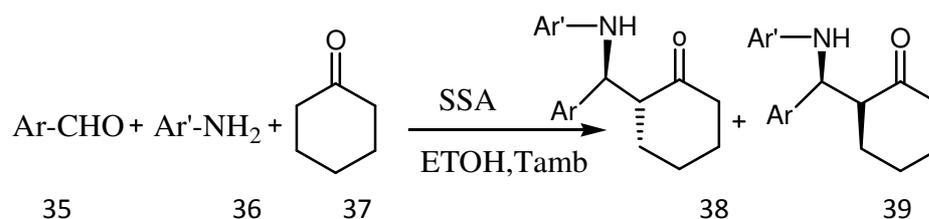
## Chapitre II Réaction aza-Michael

### II.2.1 Réaction aza-Michael en milieu sec catalysée par des acides

La réaction de Michael et sa forme modifiée telle que aza-Michael<sup>19</sup>, thio-Michael et réaction carba-Michael est l'une des les réactions les plus exploitées en chimie organique<sup>20</sup>. Les  $\beta$ -aminoacides, esters, cétones, nitriles sont synthétisés pour la préparation de nombreux produits azotés<sup>21</sup>, des antibiotiques<sup>22</sup> et des auxiliaires chiraux<sup>23</sup>. En outre, un grand nombre de composés biologiquement actifs contiennent des parties de  $\beta$ -amino-cétone ou ester<sup>24</sup>.

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de tels composés devient attrayant pour la recherche en chimie organique de synthèse. Bien que les  $\beta$ -amino-cétones peuvent être préparées par la réaction de Mannich classique<sup>25</sup>, elle présente plusieurs inconvénients, tels que, des conditions de réaction sévères, temps de réaction plus long, etc.

On peut citer un exemple récent de l'utilisation de la réaction de Mannich



**Schéma 19** : Obtention de  $\beta$ -aminocétones par une réaction de Mannich catalysée par l'acide sulfurique de silice

### II.2.2 Généralités

Beaucoup de méthodes sont décrites dans la littérature pour la synthèse de  $\beta$ -amino, de cétones, d'esters ou de nitriles<sup>26</sup>. Parmi les différentes méthodes de synthèse, la plus fréquemment utilisée est

<sup>19</sup> Chinmoy Kumar Mukherjee et Anup Misra, *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 54-59

<sup>20</sup> (a) Jung, M. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, 1; (b) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis; Tetrahedron Organic Chemistry Series*; Pergamon: Oxford, **1992**; Vol. 9, pp. 114; (c) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1236; (d) Gellman, S. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 173.

<sup>21</sup> (a) Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328; (b) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7991; (c) Hecht, S. M. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 383.

<sup>22</sup> (a) Wang, Y. -F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6465; (b) Hashiguchi, S.; Kawada, A.; Natsugari, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 2435; (c) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 25, 117.

<sup>23</sup> (a) Eliel, E. L.; He, X. -C. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2114; (b) Hayashi, Y.; Rode, J. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 5502; (c) Genov, M.; Dimitrov, V.; Ivanova, V. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 3703

<sup>24</sup> (a) Traxler, P.; Trinks, U.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Muller, M.; Regenass, U.; Rosel, J.; Lydon, N. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2441; (b) Graul, A.; Castaner, J. *Drugs Future*, **1997**, 22, 956; (c) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4081

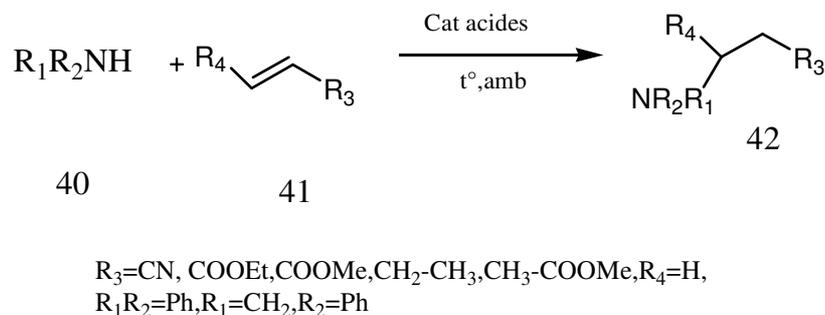
<sup>25</sup> Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1044.

<sup>26</sup> (a) Gomtsyan, A.; Koenig, R. J.; Lee, C. -H. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3613; (b) Gomtsyan, A. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 11

## Chapitre II Réaction aza-Michael

l'addition conjuguée d'amines, sur les cétones  $\beta$ -insaturés ou les esters ou encore les nitriles, nommé réaction de aza-Michael. En général, cette réaction d'addition-1,4 de Michael nécessite des conditions basiques<sup>27</sup> ou des conditions très particulières.

Une grande variété de catalyseurs ont été cités dans la littérature et en particulier les acides de Lewis. La réaction catalysée a été réalisé pour minimiser les lacunes<sup>28</sup>.



Le tableau 1 montre les catalyseurs acides utilisés dans les réactions aza-Michael entre les amines 40 et les alcènes activés 41, à température ambiante et sans solvant. On observe que les rendements obtenus sont bon avec un temps de réaction acceptable.

**Tableau 1 :** Catalyseurs acides utilisés dans les réactions aza-Michael entre les amines 40 et les alcènes activés 41

Catalyseur	Temps(h)	Rdt(%)	Ref, littérature
HClO <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub>	0.5-1	70-95	14
ZrO <sub>2</sub> /SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.5-2	70-95	16
LiClO <sub>4</sub>	1-2	76-90	15
SSA	0.5-4	12-96	17

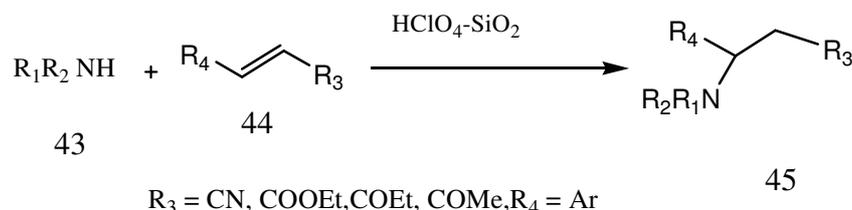
Beaucoup de ces procédures nécessitent souvent de grande quantité de réactifs, un temps de réaction prolongé, des conditions de réaction drastique et une quantité stœchiométrique de catalyseurs, comme par exemple les acides de Lewis suivants : AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> et SnCl<sub>4</sub>.

<sup>27</sup> (a) Davies, S. G.; McCarthy, T. D. *Synlett*, **1995**, 700; (b) Bull, S.D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Fenton, G.; Kelly, P. M.; Smith, A. D. *Synlett*, **2000**, 1257; (c) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 233

<sup>28</sup> (a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8033; (b) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3393; (c) Zhuang, W.; Hazell, R.G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2001**, 1240; (d) Perez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8355; (e) Varala, R.; Alam, M.M.; Adapa, S. R. *Synlett*, **2003**, 720; (f) Shaikh, N. S.; Deshpande, V. H.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9045; (g) Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 9052; (h) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2109; (i) Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 383.

## Chapitre II Réaction aza-Michael

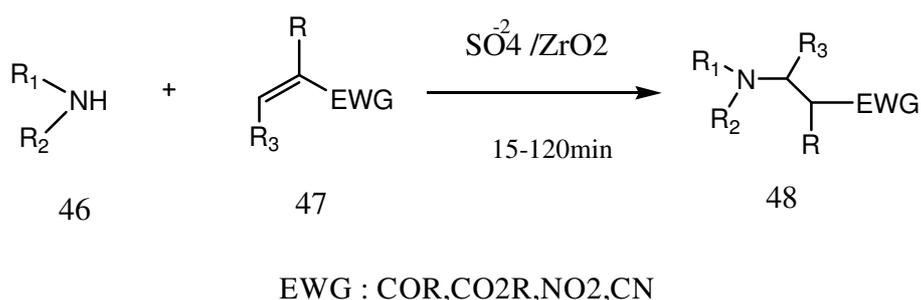
Chinmoy Mukherjee et Anup Kumar Misra ont utilisés  $(\text{HClO}_4\text{-SiO}_2)^{29}$  l'acide perchlorique adsorbé sur le gel de silice pour la réaction d'aza-Michael dans l'addition d'amines sur des composés  $\alpha,\beta$ -insaturés. La réaction est faite en masse, les résultats obtenus montrent d'excellents rendements (70-95%) dans un temps de 0,5 à 2 heures.



**Schéma 20 :** Addition d'amines sur des composés carbonyles  $\alpha, \beta$ -insaturés, catalysé par l'acide perchlorique adsorbé sur du gel de silice.

### II.2.3 Addition amines, sur des composés carbonylés $\alpha, \beta$ -insaturés catalysée par la zircone sulfatée

Une variété des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, à savoir, le méthyle vinyle cétone, l'acrylate de méthyle, l'acrylate d'éthyle et le cyclohexénone, subi une addition-1,4 d'une grande gamme d'amines, en présence de la zircone sulfatée<sup>30</sup>, en masse et à température ambiante, pour préparer les composés  $\beta$ -aminés correspondants avec des rendements de 70 à 95% et à des temps de réaction courts, de 15 à 120 min.



**Schéma 21:** Addition des amines  $\beta$ -amino cétones, sur des composés carbonylés  $\alpha, \beta$ -insaturés catalysée par la zircone sulfatée.

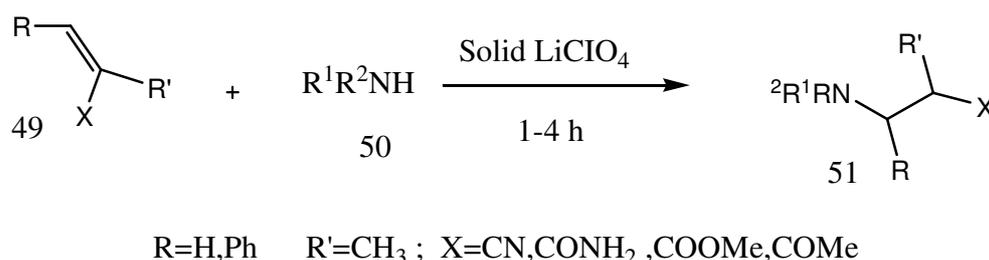
<sup>29</sup> Chinmoy Mukherjee and Anup Kumar Misra *Letters in Organic Chemistry*, (2007), 4, 54-59

<sup>30</sup> Baddam T. Reddy, *Catal Lett* (2008) 126:413-418

## Chapitre II Réaction aza-Michael

### II.2.4 Addition Aza-Michael d'amines sur des oléfines $\alpha,\beta$ -insaturés catalysée par le perchlorate de lithium ( $\text{LiClO}_4$ ) en milieu sec.

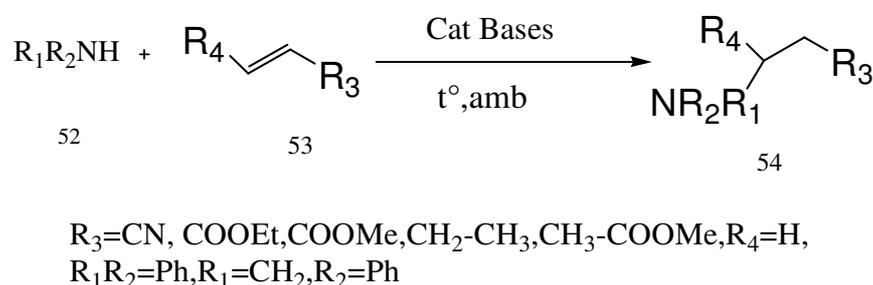
La réaction d'addition de la pyrrolidine sur l'acrylate de méthyle en présence du lithium perchlorate ( $\text{LiClO}_4$ )<sup>31</sup> a donné le produit d'addition d'aza-Michael avec des rendements de 30 à 90% pour des temps de 1 à 4h. La réaction est faite en masse et à la température ambiante. En utilisant l'excès de l'un des réactifs, aucun produit secondaire ne s'est formé.



**Schéma 22:** Addition d'amines, sur des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés catalysée par lithium perchlorate.

### II.3 Réaction aza-Michael en milieu sec (sans solvant) catalysée par des bases

Avec l'épuisement continu des ressources naturelles et les atteintes à l'environnement de plus en plus de chercheurs se sensibilisent pour développer des voies de synthèse propres et économiques. En effet, l'une des stratégies pour réaliser ces processus de synthèse organique "dite verte", respectueuse de l'environnement, est la réaction en masse (sans solvant) ou de remplacement de solvants organiques volatils toxiques par des solvants verts tels que l'eau, l'éthanol, le  $\text{CO}_2$  supercritique ( $\text{sc-CO}_2$ ), les liquides ioniques ou les liquides issus de la biomasse.



<sup>31</sup> N. Azizi and M. R. Saidi, *Tetrahedron* 60 (2004) 383–387

## Chapitre II Réaction aza-Michael

Le tableau 2 montre quelques catalyseurs basiques utilisés dans les réactions aza-Michael entre les amines 52 et les alcènes activés 53, à température ambiante et sans solvant. On observe que les rendements obtenus sont bon avec un temps de réaction acceptable.

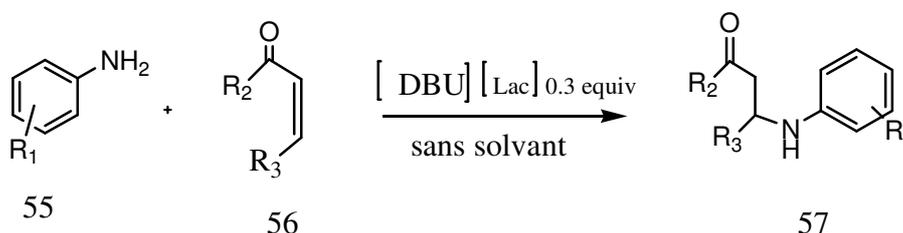
**Tableau 2 :** Catalyseurs basiques utilisés dans les réactions aza-Michael.

Catalyseur	Temps(h)	Rdt(%)	Référence
[DBU] [Lac]	0.5-5	65-95	32
DBU] [X] X=Cl, Br, OTs, OTf	4.5-6	43-95	33

### II.3.1 Addition aza-Michael d'amines aromatiques sur des $\alpha,\beta$ -cétones insaturés catalysée par la base (DBU) , et sans solvant.

Le liquide ionique 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène [DBU]<sup>32</sup>, est un composé chimique et appartient à la classe des composés d'amidine. Il est utilisé dans la synthèse organique comme catalyseur.

Le 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-en lactate ([DBU] [Lac]) présente une meilleure activité catalytique. Il est utilisé comme catalyseur dans la réaction aza-Michael d'addition d'amines aromatiques avec des  $\alpha,\beta$ -cétones insaturées et donne d'excellents rendements. Ce protocole présente d'autres avantages tels que le la facilité de mise en œuvre des réactions et une excellente sélectivité.



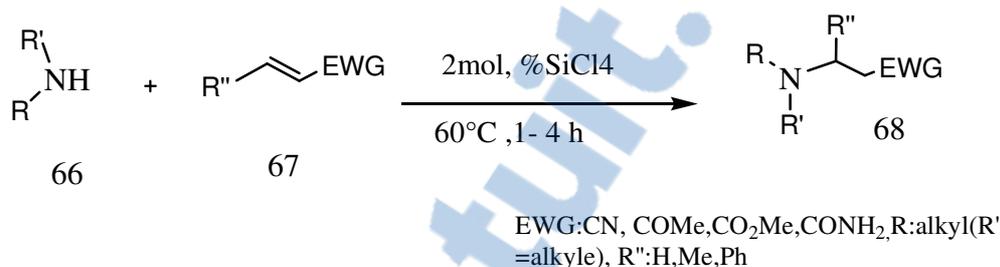
**Schéma 23 :** Addition d'amines aromatiques sur  $\alpha,\beta$ -cétones insaturés catalysées par [DBU] [Lac]

<sup>32</sup> An-Guo Ying, a, b Li-Min Wang, b Hong-Xia Deng, c Jian-Hui Chen, b Xin-Zhi Chen, a\* and Wei-Dong Yeb\* *ARKIVOC* (2009) (xi) 288-298



### II.4.2 Addition Aza-Michael d'une amine sur des alcènes conjugués, cétones $\beta$ -insaturés ou des esters ou nitriles catalysée par le tétrachlorure de silicium

L'addition d'amines aromatiques sur des alcènes conjugués ou de composés aliphatiques sur les composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, en masse et en présence d'une quantité de tétrachlorure de silicium, a donné les additions aza-Michael<sup>35</sup> correspondantes avec de très bons rendements (56-94%) dans un temps de 60 min.



**Schéma 26:** Addition d'amines sur des alcènes conjugués catalysée par le tétrachlorure de silicium

Une étude comparative montre que la réaction d'addition aza-Michael conduit à la formation de la liaison c-c ou c-hétéroatome. A partir de ces résultats, nous avons effectués une série de d'addition d'amines sur des alcènes  $\alpha,\beta$ -insaturés, actives ou non actives en milieu sec catalysés par différents catalyseurs acides, à base de silice. Le catalyseur utilisé est l'acide sulfurique de silice (SSA) et sa base conjugué sous forme de sel de sodium (SSANa) et l'hydroxyde de césium comme base commerciale.

### III. Acide sulfurique de silice (SSA)

#### III.1 Introduction

Notre équipe du laboratoire et spécialement Mademoiselle BENCHEHBA<sup>36</sup> a montré que l'utilisation du SSA et du SSANa pour la synthèse d'azides, de carbamates, et la cycloaddition catalysée par le Cu(I) (Click chemistry), donne de bons résultats.

Dans plusieurs processus industriellement importants (nitration, nitrosation, etc.) un grand excès d'acide sulfurique est nécessaire parce que l'eau-produit ralentit la réaction par dilution de l'acide. À la fin de ces processus, on obtient une grande quantité d'acide épuisé qui, dans des

<sup>35</sup> N. Azizi, R. Baghi, H. Ghafuri, M. Boloutchian, M. Hashemi, *Synlett*, (2010), 379-382

<sup>36</sup> H.BENCHEHBA mémoire de Magister U. Oran 2012.

## Chapitre II Réaction aza-Michael

réactions en cascade, est habituellement neutralisé et débarrassé, alors que, dans des processus continus, il doit être réutilisé.

En outre, la séparation des produits de l'acide est souvent un processus difficile et consommateur d'énergie qui implique habituellement une utilisation de base aqueuse. De plus, l'acide sulfurique est corrosif et dangereux lors du transport et de la manipulation.

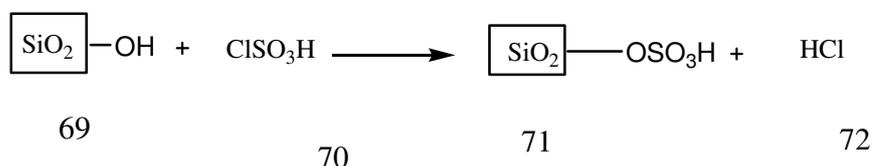
Les catalyseurs acides solides jouent un rôle de premier plan dans la synthèse organique, l'importance de ces catalyseurs est croissante en raison de leur nature respectueux de l'environnement. En effet, toute la communauté scientifique s'oriente maintenant vers le développement de technologies propres et respectueuses de l'environnement, pour la synthèse de molécules organiques. Les catalyseurs à base de silice sont faciles à préparer et insolubles dans la plupart des solvants organiques. De ce fait, ils ne présentent aucune difficulté pour être séparés et recyclés (régénération par lavage-séchage). Dans la suite de notre travail, nous utiliserons l'acide sulfurique de silice (SSA) comme catalyseur solide.

### III.2 Méthodes de préparation de l'acide sulfurique de silice

Seules deux méthodes de préparation de l'acide sulfurique de silice, à partir de la silice, sont décrites dans la littérature.

L'acide sulfurique de silice (SSA) est préparé directement à partir :

1- de l'acide chlorosulfonique<sup>37,38</sup> et de la silice, à température ambiante. La réaction se fait avec dégagement d'acide chlorhydrique.



**Schéma 27** : Synthèse de SSA à partir de l'acide chlorosulfonique

<sup>37</sup> M.A. Zolfigol. *Tetrahedron*. **2001**, 57,9509-9511

<sup>38</sup> H. Wu, Y. Shen, L. Fan, Yu Wana. D. Shi. *Tetrahedron*. **2006**, 62,7995-7998

2- ou de l'acide sulfurique concentré (98%) et de la silice, à température ambiante, dans ce cas l'eau obtenue est éliminée par séchage.

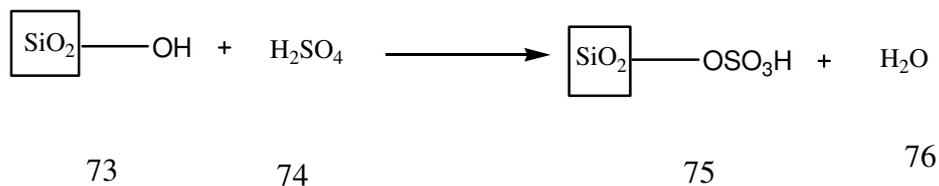


Schéma 27 : Synthèse de SSA à partir de l'acide sulfurique

### III.2. Avantages de SSA

L'acide sulfurique de silice est une bonne source de proton en termes de convenance, bon marché, facile à manipuler, facile à recycler, insoluble dans les solvants organiques, non toxique, respectueux de l'environnement et présente moins de problèmes d'élimination

### III.3. Utilisation de SSA

En synthèse, comme catalyseur l'acide sulfurique de silice à faciliter la préparation d'un grand nombre de produits organiques en milieu sec ou non. Son comportement comme acide de Brønsted à l'état solide lui confère une place importante comme catalyseur en Synthèse organique. Il a montré une efficacité dans la synthèse de désulfites, la nitration du phénol, les réactions de condensation, l'addition conjuguée des thiols sur les cétones  $\alpha,\beta$ -Insaturé, les réactions d'hydrolyse et de di protection sélectives des dioles, l'acétylation des Aldéhydes et des sucres, l'oxydation des urazoles, l'oxydation des sulfides, l'ouverture des époxydes etc.

Un grand nombre d'exemples de synthèse, qui utilisent l'acide sulfurique de silice comme catalyseur a été décrit par la littérature.

#### III.3.1 Réactions de condensation

Des  $\beta$ -acétamido cétones<sup>39</sup> ont été obtenu en une seul étape par condensation d'un aryle aldéhyde, un aryle cétone et un chlorure d'acétyle dans l'acétonitrile en présence de l'acide sulfurique de silice, pour former l'imidazole tri-substitué avec un bon rendement<sup>40</sup>.

<sup>39</sup> M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, P. Fattahpour. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2105–2108

<sup>40</sup> A. Shaabani, A. Rahmati. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2006**, 249, 246–248

## Chapitre II Réaction aza-Michael

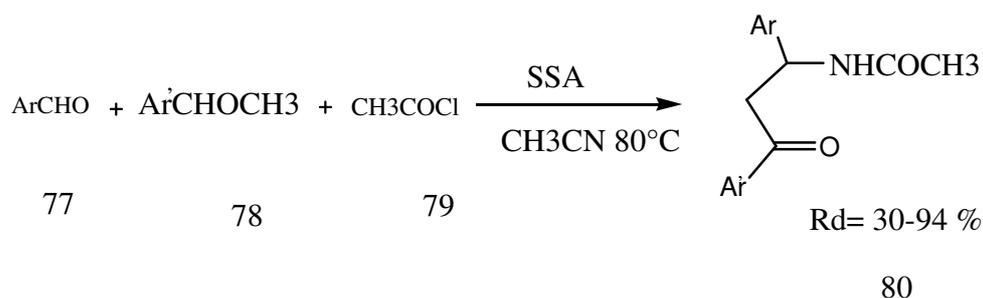


Schéma 28 : Condensation catalysée par l'acide sulfurique de silice

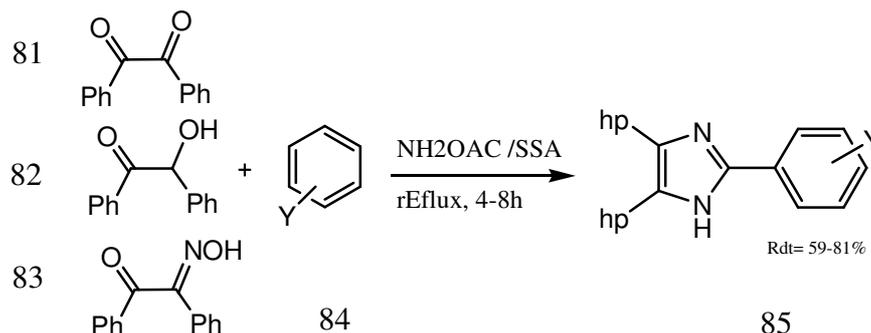


Schéma 29 : Synthèse d'imidazoles par condensation catalysée par l'acide sulfurique de silice

### III.3.2 Addition sur un alcène

Le phosphate de potassium et l'acide sulfurique de silice ont été utilisés comme catalyseurs dans l'addition conjuguée des thiols sur les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés à température ambiante<sup>41</sup>. En présence du SSA, sans solvant, le mélange équimolaire d'énones et de thiols est exothermique et se fait en quelques minutes avec de bons rendements.

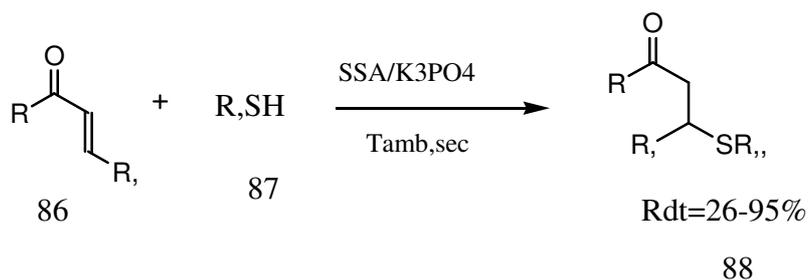


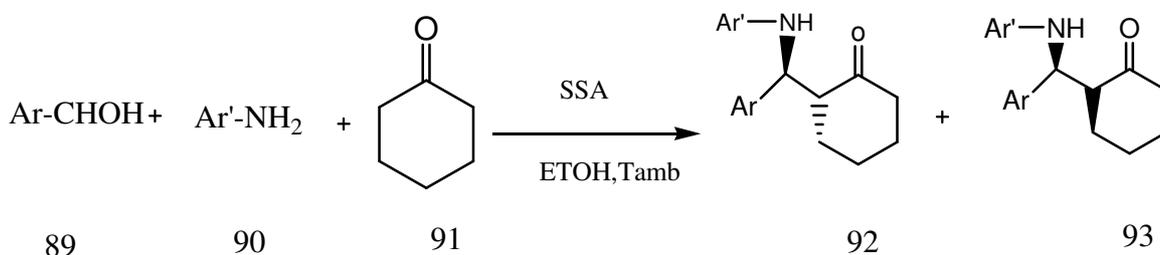
Schéma 30 : Addition de thiols sur un alcène catalysée par l'acide sulfurique de silice

### III.3.3. Réaction de Mannich

<sup>41</sup> D. M. Pore, M. S. Soudagar, U. V. Desai, T. S. Thopate, P. P. Wadagaonkar. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9325-9328

## Chapitre II Réaction aza-Michael

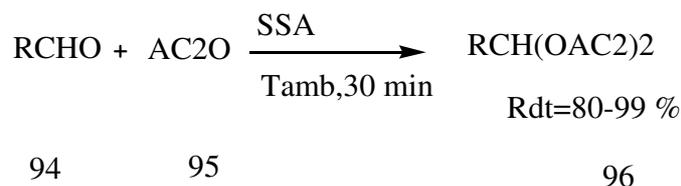
A température ambiante, la réaction directe du type Mannich utilisant des aldéhydes et des anilines avec les cétones a été catalysée par l'acide sulfurique de silice dans l'éthanol. Cette réaction rapide donne des  $\beta$ -aminocétone stéréosélectives correspondants avec de bons rendements<sup>42</sup>.



**Schéma 31** : Obtention de  $\beta$ -aminocétone par une réaction de Mannich catalysée par l'acide sulfurique de silice

### III.3.4 .Réaction d'acétylation

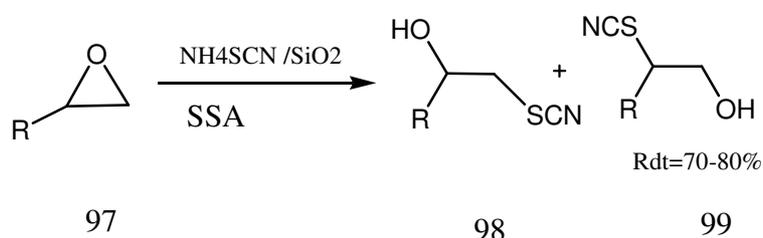
L'acétylation d'aldéhydes et de sucres<sup>43</sup> avec l'anhydride acétique catalysée par l'acide sulfurique de silice à température ambiante donne de bons rendements.



**Schéma 32** : Acétylation d'aldéhydes et de sucres en présence de l'acide sulfurique de silice.

### III.3.5. Ouverture d'époxyde

L'ouverture régiosélective d'époxydes pour l'obtention de  $\beta$ -hydroxythiocyanates a été réalisée en présence de l'anion thiocyanate et comme catalyseur, l'acide sulfurique de silice.<sup>44</sup>



<sup>42</sup> H. Wu, Y. Shen, L. Fan, Yu Wan, Pu Zhang, Cai-fa Chen, W. Wang. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 2404–2408

<sup>43</sup> H. Wu, Y. Shen, L. Fan, Yu Wana. D. Shi. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 7995–7998

<sup>44</sup> A.R. Kiasat, M. Zayadi, M. F. Mehrjardi. *Chinese Chemical Lett.* **2008**, 19, 665–668

### Schéma 33: Ouverture régiosélective d'époxydes

#### III.3.6. Oxydation des sulfides

1- l'oxydation sélective des sulfides en sulfoxydes ou sulfones<sup>45</sup> par l'eau oxygénée en présence de l'acide sulfurique de silice a été réalisée dans l'acétonitrile.

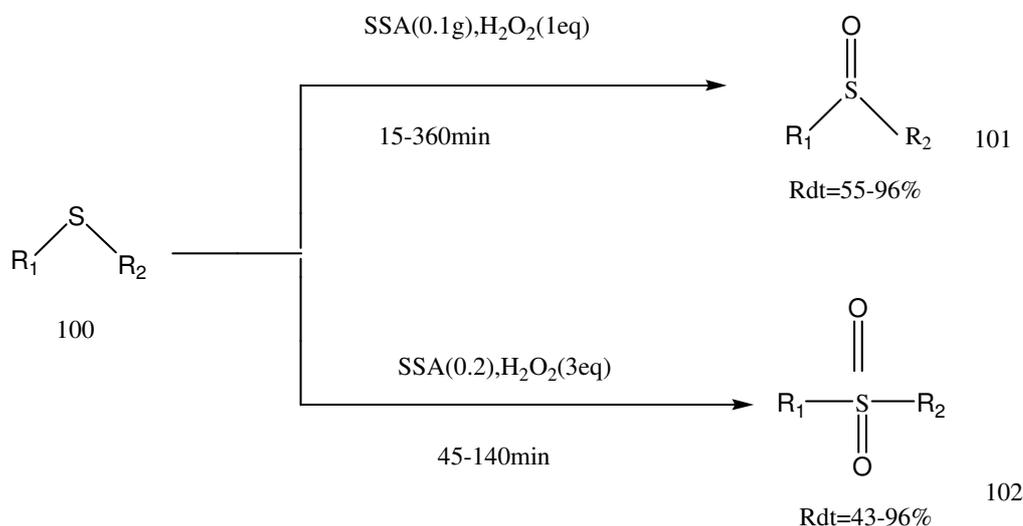


Schéma 34 : Oxydation sélective des sulfides en sulfoxydes ou sulfones.

#### III.3.7. Synthèse du pyrrole

Différents pyrroles substitués<sup>46</sup> ont été synthétisés par réaction de cyclisation de  $\gamma$ -dicétone avec les amines en présence de SSA à température ambiante. Les produits sont obtenus avec de bons rendements.

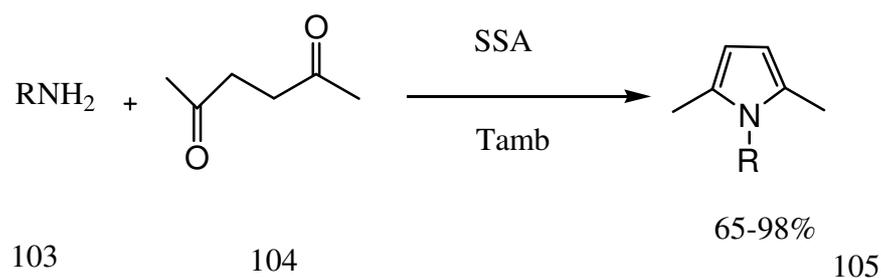


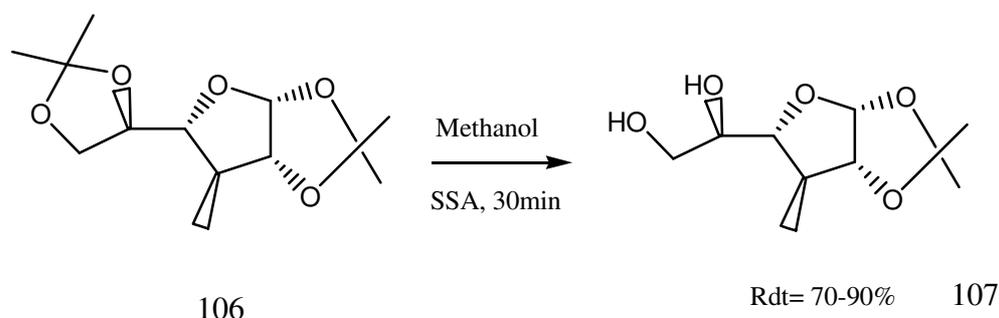
Schéma 35 : Synthèse de pyrroles substitués par réaction de cyclisation.

<sup>45</sup> A. shaabani, A.H.Rezayan. *Catalysis Communications*. **2007**, 8,1112-1116

<sup>46</sup> H. Veisi, *Tetrahedron Letters*. 2010, 51, 2109-2114

### III.3.8. Réaction d'hydrolyse et de déprotection de diols

Une méthode très simple a été appliquée pour l'hydrolyse sélectif de groupe O-isopropylidene terminal des dérivés du sucre<sup>47</sup> avec un bon rendement en utilisant l'acide sulfurique de silice comme catalyseur, dans le méthanol, pendant 30 minutes.

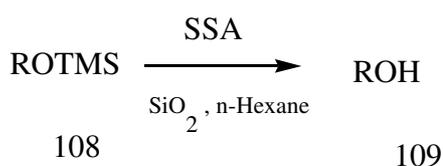


**Schéma 36 :** Déprotection sélective de sucre catalysé

### III. 3.9 Conversion des triméthylsilyl'éthers en alcools en présence de SSA

Bamoniria et coll.<sup>48</sup> ont réussi à faire la déprotection des triméthylsilyl'éthers en utilisant le SSA comme catalyseur.

L'acide sulfurique de silice a été utilisé avec succès en tant que catalyseur convenable pour la conversion de triméthylsilyl'éthers en alcools correspondants, en présence du SiO<sub>2</sub> humide, à la température ambiante, avec des rendements compris entre 85 et 96% en des temps relativement courts (12- 40min).



**Schéma 37:** Déprotection des triméthylsilyl'éthers en présence de SSA

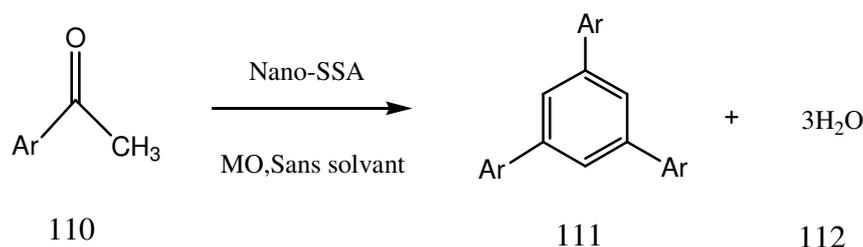
### III.3.10. Synthèse de 1, 3,5-triarylbenzenes sous irradiation micro-ondes catalysée par le Nano-SSA.

Le Nano-acide sulfurique de silice a été utilisé comme catalyseur dans la synthèse des 1,3,5-triarylbenzenes<sup>49</sup> via une triple auto-condensation d'acétophénone. Les réactions sont

<sup>47</sup> V. K. Rajput, B. Roy, B. Mukhopadhyay. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6987-6991

<sup>48</sup> A. Bamoniria, M.A. Zolfigolb, I. Mohammad poor-Baltorkc and B.F. Mirjalilid, *J. Iran Chem. Soc.*, **2006**, 3,85-88

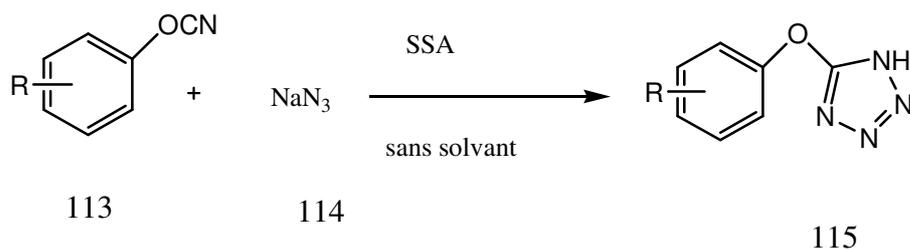
réalisées en milieu sec et sous irradiation par micro-ondes. La réaction se fait dans un temps court (15-25 min) avec de bons rendements (82-97%).



**Schéma 38:** Utilisation du Nano-SSA pour la triple condensation.

### III.3.11 Cycloaddition [3+2] catalysée par le SSA

Khamooshi et coll.<sup>50</sup> ont préparé des 5-Aryloxytétrazoles par une réaction de cycloaddition[2+3], catalysée par le SSA, sans solvant et à température ambiante. La cycloaddition a été effectuée entre l'azide de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) comme dipôle et des cyanates comme dipolarophiles (schéma 39). Les rendements en cyclo adduits sont bons (73-90%).



**Schéma 39:** Cycloaddition du  $\text{NaN}_3$  sur des cyanates catalysé par le SSA.

### III.3.12. Addition aza-Michael sans solvant catalysée par l'acide sulfurique de silice

Dans une série d'expériences, l'ester 2-phénylsulfonyl-éthyle<sup>51</sup> de l'acide acrylique (PTEA) a été mis à réagir sur la morpholine en présence de SSA. Les résultats montrent d'excellents rendements (95%) dans un temps de 30min, à la température ambiante.

<sup>49</sup> R. Ghanbaripour • I. Mohammadpoor-Baltork • M. Moghadam • A. R. Khosropour • S. Tangestaninejad • V. Mirkhani *J. Iran Chem. Soc.* **2012**, 9,791–798

<sup>50</sup> F. Khamooshi\*, B. Haghghi, K. Jhaleh, R. Aryan, A. R. ModarresiAlam, A. R. Rezvani, A. A. Mirzaei, and M. T. Maghsoodlou *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2014**, 49,1464-1468

<sup>51</sup> Yan Wang, Yan-Qin Yuan and Sheng-Rong Guo *Molecules*, **2009**, 14, 4779-4789

### IV. Sel sodique de l'acide sulfurique de silice (SSANa)

Le composé est obtenu par une réaction acido-basique entre l'acide sulfurique de silice SSA en suspension dans de l'éthanol et l'hydroxyde de sodium. Le solide blanc de granulométrie fine (poudre fine) est séché pendant 2 à 3 heures à 100°C. Le produit obtenu n'a pas été décrit dans la littérature, nous l'avons utilisé comme base dans la réaction d'Aza- Michael.

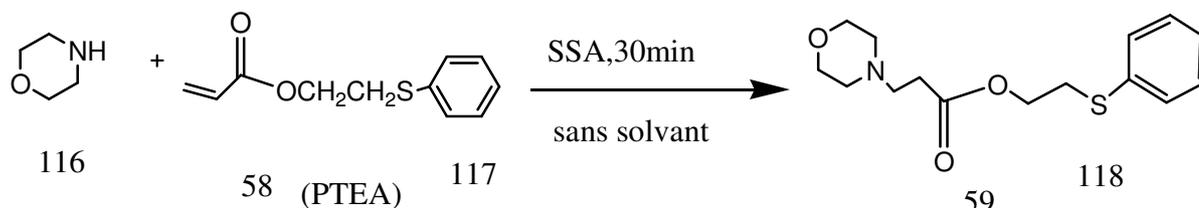
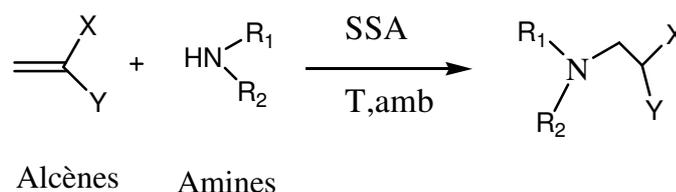


Schéma 40 : Addition aza-Michael catalysée par l'acide sulfurique de silice.

### Résultats et discussion

Le tableau 3 montre l'addition 1,4 Aza-Michael d'amines sur une série d'alcènes  $\alpha,\beta$ -insaturés, catalysée par le SSA (catalyse acide) en milieu sec et la température ambiante.



### L'interprétation

Dans une série de tests, l'acrylate de méthyle réagit sur diverses amines, en présence de la même quantité de SSA, en donnant différents rendements<sup>52-53</sup>.

Les résultats montrent qu'un excellent rendement du produit d'addition d'amines sur des alcènes peut être obtenu par réaction d'un mélange de l'acrylate de méthyle (1,0 équivalent.) et tert-butyleamine (1,2 équivalent) en présence de SSA (500 mg) à température ambiante (tableau 1).

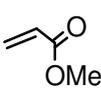
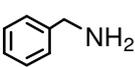
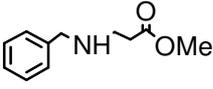
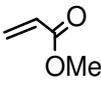
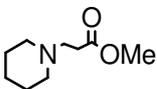
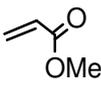
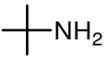
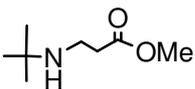
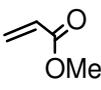
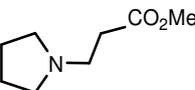
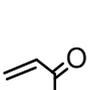
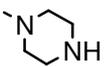
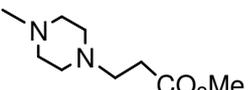
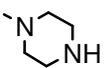
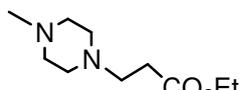
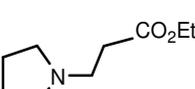
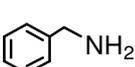
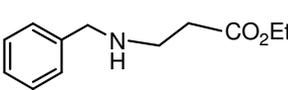
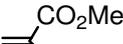
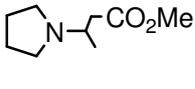
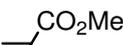
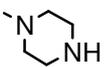
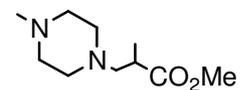
- L'addition d'amines telles que la benzylamine sur l'acrylate de méthyle donne uniquement des produits mono alkylés, en 60min avec un rendement de 77.3%.

<sup>52</sup>, N. Azizi, M. R. Saidi, Tetrahedron 60 (2004) 383–387

<sup>53</sup> Najmedin Azizi and Mohammad R. Saidi Tetrahedron 60 (2004) 383–387

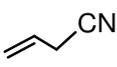
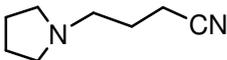
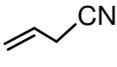
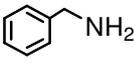
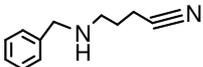
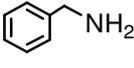
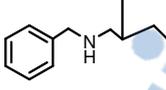
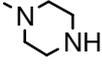
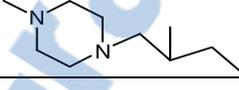
## Chapitre II Réaction aza-Michael

**Tableau 3 :** Addition 1,4 Aza-Michael d'amines sur une série d'alcènes  $\alpha,\beta$ -insaturés, catalysée par le SSA.

Entrée	Alcènes	Amines	Produits	Temps (mn)	Rdt %	Rdt% / Temps(h) (Référence)
1				60	77.3	89/2, (4)
2				05	72	95/0.75, (6)
3				45	92	/
4				13	77.5	86/1, (1)
5				09	86	/
6				13	94	/
7				14	84	/
8				90	/	
9				14	86	90/2(1)
10				20	71	/

## Chapitre II Réaction aza-Michael

**Tableau 3 : Suite**

11				14	87	/
12				05	23	/
13				13	-	/
14				9h 30	-	/
15				13	-	/

- L'addition de la benzylamine sur le 3-butennitril, son rendement est faible (23%), par rapport aux autres amines utilisées dans ce travail pour un temps de réaction court (5 min), cela peut s'expliquer par la faible réactivité du 3-butennitril.

- L'addition de la benzylamine sur l'acrylate d'éthyle ou du 2-méthyle-2-butène, et l'addition de la pyrrolidine ou de la méthyle pipérazine sur le 2-Méthyle-2-butène, Les réactions ne donnent aucun produit, ceci est dû à la non réactivité de l'alcène.

- L'addition du méthyle pipérazine (1,2 équivalent) sur l'acrylate d'éthyle (1,0 équivalent.) en présence de SSA (500 mg) à température ambiante donne un excellent rendement (94%).

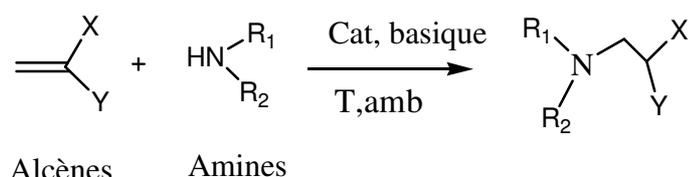
Nous avons notés que ;

- les amines aromatiques ont montré une faible réactivité par rapport aux amines aliphatiques.
- Aucun produit secondaire n'a été observé lors de l'utilisation des amines en excès;
- Des produits purs peuvent être obtenus par une simple élimination du catalyseur par filtration évaporation.

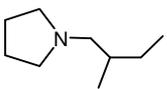
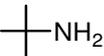
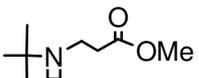
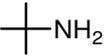
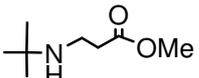
## Chapitre II Réaction aza-Michael

- Les réactions qui n'ont pas marché concernent, tout d'abord l'utilisation d'alcènes non réactifs, et l'amine aromatique. Ceci est du, d'une part, à la non ou faible réactivité de l'alcène, et d'autre part de l'amine aromatique qui a un faible caractère nucléophile.

Le Tableau 4 montre l'addition Aza- Michael d'amines sur une série d'alcènes  $\alpha,\beta$ -insaturés, en présence de base (SSA Na, Cs<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O), en milieu sec et à température ambiante



**Tableau 4 :** Addition Aza- Michael d'amines sur une série d'alcènes  $\alpha,\beta$ -insaturés, en présence de bases (SSA Na, Cs<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O)

Entrée	Alcènes	Amines	Produits	Cat	Temps, min	Rdt%	Ref
01				SSANa	23	81	/
02				SSANa	14	91	/
03				Cs <sub>2</sub> O.H <sub>2</sub> O	12	89	/

Dans une série de tests finaux, on fait réagir l'acrylate de méthyle et le 2-méthyle-2-butène sur diverses amines avec différents catalyseurs basiques le SSANa et l'oxyde de césium.

Les résultats montrent qu'un excellent rendement du produit d'addition des amines sur les deux alcènes peut être obtenu par réaction d'addition de l'acrylate de méthyle (1,0 équivalent.) avec la tert-butylamine (1,2 équivalent) en présence de SSANa (500 mg), ou de grains d'oxyde de césium, à température ambiante (Tableau 4).

## Chapitre II Réaction aza-Michael

---

La réaction d'addition de la pyrrolidine ou de la méthyle pipérazine sur le 2-méthyle-2-butène, ne se fait pas en présence du catalyseur acide (SSA).

Nous constatons que le SSA est une source de protons supérieure aux supports acides solides standards pour l'exécution des réactions aza Michael dans des conditions hétérogènes. D'autres part, nous avons trouvé que les catalyseurs basiques utilisé dans ce travail permettent de faire la réaction d'aza-Michael sur des alcènes non fonctionnalisés comme le 2-méthyle-2-butène.

Cela nous a encouragé à exploiter et généralisé cette réaction d'addition. On peut dire que l'addition de diverses amines aliphatiques et aromatiques ont réagit avec succès sur les alcènes, en présence de catalyseurs acides ou basiques, pour donner les produits d'addition correspondants avec d'excellents rendements.

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

---

### III.1.1 Généralités

Les produits chimiques et les solvants utilisés au cours de ce travail sont des produits disponibles au niveau de notre Laboratoire.

Les solvants sont entamés directement sans distillation préalable.

### III.1.2 Chromatographie

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées en utilisant le gel de silice (230-400 mesh, E. Merck). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type 60F254 (E. Merck Kieselgel 60 F-254) avec détection par une lampe UV (254 nm)

### III.1.3 Analyses Spectroscopiques

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil JASCO-4200 FT-IR à partir des composés purs en dispersion dans des pastilles de KBr. Les fréquences de vibration ( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutérié ( $\text{CDCl}_3$ ) ou l'acétone ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ) deutérié sur un spectromètre AC BRUKER fonctionnant respectivement à des fréquences de  $^1\text{H}$  300 MHz et  $^{13}\text{C}$  75 MHz. Les déplacements Chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les caractérisations sont rapportées de la façon suivante :  $\delta$  : déplacement chimique en ppm (multiplicité, nombre de protons, attribution) et les abréviations s, d, t, q, m signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet.

### III.1.4 Préparation du catalyseur SSA

Dans un ballon on ajoute graduellement 3ml d'acide sulfurique concentré, sur 10g de gel de silice 60 (0,063-0,200mm)[ MERCK 230-400 Mesh] dans 50ml éther éthylique qu'on laisse sous agitation 5minutes, puis on évapore le solvant sous vide et le produit obtenu est séché à l'étuve à  $110^\circ\text{C}$  pendant 3 heures.

Aspect : Grains Blancs

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

PH : 2.1-3,7 à 24°C

### Détermination du PH

Mode opératoire : On utilise une suspension de 10% en SSA dans de l'eau distillée. On met 10 g de SSA dans 100 ml d'eau distillé, la prise du PH de la suspension agitée est effectuée par un pH-mètre de type (HANNA pH 211)

### III.1.5 Préparation du sel sodique de SSA

On met 7,85g (50mmol, 1eq) de SSA dans 30ml l'éther di éthylique sous agitation auquel on ajoute lentement et goutte à goutte 2g (50mmol, 1eq) de NaOH dissous dans 60ml d'éthanol. Après 30 minutes d'agitation on filtre, le produit solide obtenu est séché à 110°C et on obtient 7g de produit.

-Aspect : poudre Blanc

-Rdt : 90%

-PH : 10-11 à 24°C

La même procédure de la détermination du PH du SSA a été utilisée pour la SSA Na

## III .2 Addition aza-Michael catalysée sur quelques alcènes

### III.2.1 Addition de l'acrylate de Méthyle, d'éthyle et du Méthyle Méthacrylate sur les amines à sec en milieu acide 82, 83, 84

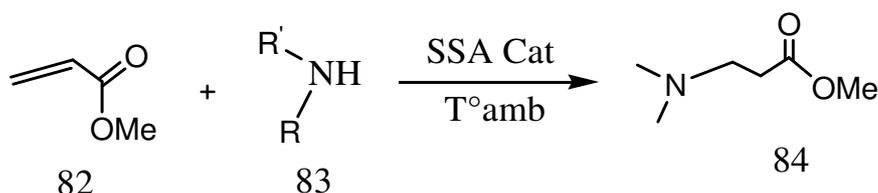


Schéma 28 : Réaction Générale de l'acrylate de Méthyle sur les amines

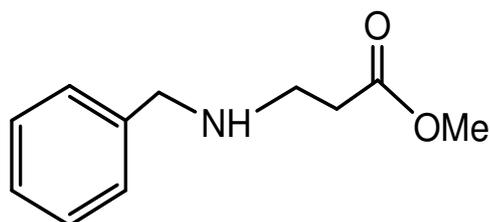
#### III.2.1.1 Mode opératoire

On additionne dans une erlen meyer (5mmol, 1eq) acrylate de méthyle ou d'éthyle sur (6mmol, 1.2 équivalent) de benzyle amine et au mélange sous agitation on ajoute 0.5g de SSA et sans utiliser de solvant, et la température ambiante. On suite la réaction par CCM.

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

On arrête la réaction, puis on filtre et on lave avec le dichlorométhane, ensuite on élimine le solvant et l'excès de l'amine et parfois même l'excès des réactifs de départ sont éliminés par évaporation dans un rota- vapeur. Le produit ainsi obtenu est analysé par RMN.

### III.2.1.2 Addition de benzylamine sur l'acrylate de Méthyle 85



**85**

methyl 3-(benzylamino)propanoate

Temps de la réaction : 60 minutes

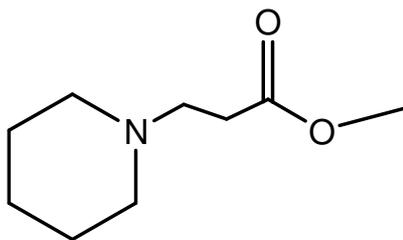
Rdt = 77.3%

Rf = 0.76 (Hexane / EtOAc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz  $\delta$ : 2.0(s,6Hz, 1H, N-H) ; 2.37(t,2H, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2.94(t, J=6.5Hz, 2H NH- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>) ; 3.67(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 3.81(s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 7.35–7.25(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> phényle)

### III.2.1.2 Addition de la pipéridine sur l'acrylate de Méthyle 86

## Chapitre (III) Partie Expérimentale



86

methyl 3-(piperidin-1-yl)propanoate

Température ambiante

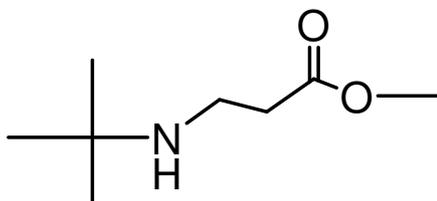
Temps de la réaction : 5 minutes

Rdt= 72%

Rf = 0.98 Hexane / EtOAc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.5 (m, 7Hz, 6H, m, p, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> pipéridine C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N); 2.4 (t, J=5.6Hz, 4H, ortho, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N pipéridine); 2.5 (t, J=7.6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.6-2.7 (t, J=7.2Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.4 Addition du Tert-Buthylamine sur l'acrylate de Méthyle 87



87

methyl 3-(*tert*-butylamino)propanoate

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

---

Température ambiante

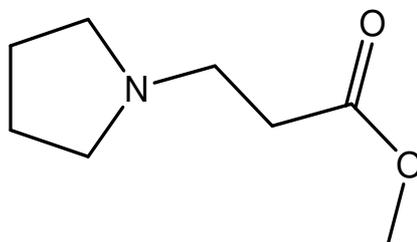
Temps de la réaction : 13 minutes

Rdt= 91.1 %

Rf = 0.92 (Hexane-EtOAc; 2:1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.1(s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2.1(s, 1H, N-H) ; 2.47 (t, J=6.6Hz ,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> ) ; 2.8(t, J=6.2Hz ,2H, N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>) ; 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.5 Addition de la Pyrrolidine sur l'acrylate de Méthyle **88**



**88**

methyl 3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate

Température ambiante

Temps de la réaction : 13 minutes

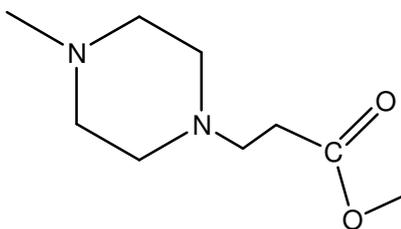
Rdt= 77.55 %

RF= 0.82 (Hexane-EtOAc; 2/1)

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ :1.6 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>. -C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> (cycle pyrrolidine)); 2.3-2.4( (t, H<sub>4</sub> N-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>, Cycle de pyrrolidine); (t, 2H, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub> CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);2.6(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.5-3.6(s,3H,- CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.6 Addition du N- Méthyl pipérazine sur l'acrylate d'Méthyle 89



89

methyl 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoate

Température ambiante

Temps de la réaction : 09 minutes

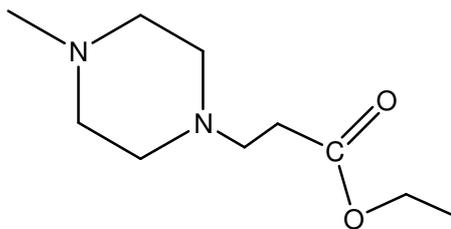
Rdt= 86 %

RF= 0.81 (Hexane-EtOAc ; 2 /1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ :1.8 (s, H<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>- N Cycle pipérazine) ; 2.1 (m,10H, N-, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub> -N C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> N<sub>2</sub> cycle de pipérazine , N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>) ; 2.3 (t, 2H, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub> -CO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>),) ; 2.7(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.7 Addition du Méthyle pipérazine sur l'acrylate d'éthyle 90

## Chapitre (III) Partie Expérimentale



90

ethyl 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoate

Température ambiante

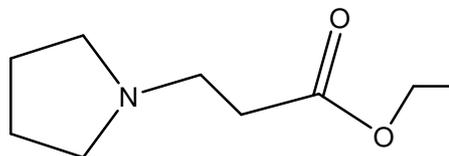
Temps de la réaction : 13 minutes

Rdt= 94 %

Rf = 0.62 (Hexane-EtOAc; 2/1)

**RMNH<sup>1</sup>** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.0 (t, 3H CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2.0 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>- Cycle de pipérazine) ; 2.2-2.3 (m, 8H N-(CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N) ; 2.4 (t, H<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>) ; 3.4(t, 2H, N- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 3.8-3.9(t, 2H, CO<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.8 Addition du Pyrrolidine sur l'acrylate d'éthyle 91



91

ethyl 3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate

Température ambiante



## Chapitre (III) Partie Expérimentale

Température ambiante

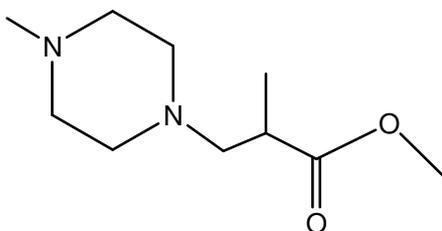
Temps de la réaction : 14 minutes

Rdt= 86 %

Rf = 0.83 (Hexane-Etoc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.1 (d, 3H – CH<sub>3</sub>-CH) ; 1.6 (m, 4H - CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- Cycle de pyrrolidine) ; 2.37-2.38(t, 4H N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-N) ,2.39 (t, 1H -CH-CH<sub>2</sub>, 2.4 (d, 2H, N- CH<sub>2</sub>- CH) ; 3.6(s, 3H- CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

### III.2.1.11 Addition du Méthyle pipérazine sur Méthyle Méthacrylate 95



95

methyl 2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoate

Température ambiante

Temps de la réaction : 20 minutes

Rdt= 235.71 %

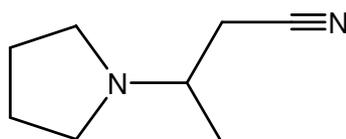
Rf = 0.88 (Hexane-Etoc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.92–0.95 (d, 3H, – CH<sub>3</sub>-CH) ; 2.0-2.1 (s, 3H, N- CH<sub>3</sub>- Cycle de pyrrolidine) ; 2.1-2.2 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -N-) ; 2.4 (m, 1H , CH<sub>2</sub>- CH-CH<sub>3</sub>) ; 2.7 (d, 2H ,N – CH<sub>2</sub>-CH) ; 3.5(s, 3H , - CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

### III.2.2 Addition d'alcène non activés sur les amines à sec

#### III.2.2.1 Addition du 3-butènenitrile sur la pyrrolidine 96



96

3-(pyrrolidin-1-yl)butanenitrile

Température ambiante

Temps de la réaction : 14 minutes

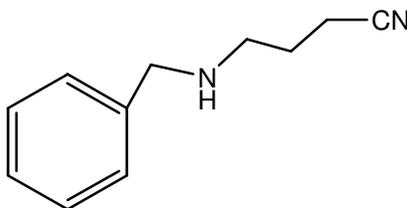
Rdt= 87 %

Rf =0.73 (Hexane-Etoc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.20–1.22 (d, 3H – CH<sub>3</sub>-CH) ; 1.7 (m, 4H, N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-N - Cycle de pyrrolidine ) ; 1.8-1.9 (t, 4H N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-N-), 2.5 (d, 2H, N – CH<sub>2</sub>-CH), 2.6-3.0 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>)

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

### III.2.2.2 Addition du 3-Butennitril sur Benzylamine 97



97

4-(benzylamino)butanenitrile

Température ambiante

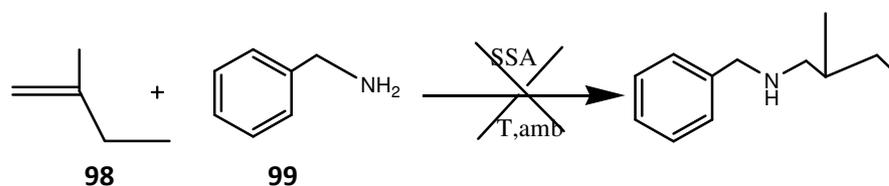
Temps de la réaction est 05 minutes

Rdt= 23 %

Rf= 0.92 (Hexane-Etoc; 2/1)

**RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ :** 1.9 (s, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- NH), 2.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CN), 3.0-3.1 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN.), 3.81 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- CH<sub>2</sub>-NH), 7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> phenyl)

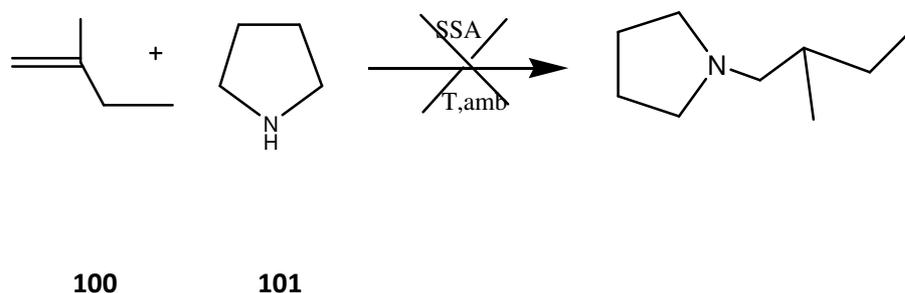
### III.2.2.3 Addition du 2-Méthyle-2-butène sur Benzylamine 98, 99



Aucun produit n'a été obtenu dans les conditions de réaction en présence du catalyseur SSA acide.

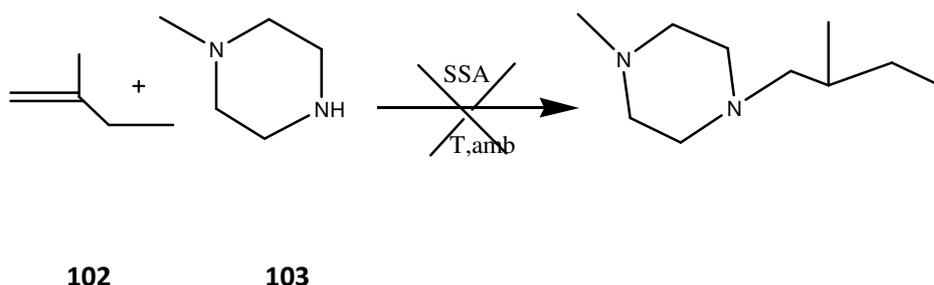
## Chapitre (III) Partie Expérimentale

### III.2.2.4 Addition du 2-Méthyle-2-butène sur pyrrolidine 100, 101



Malgré la réactivité connue de la pyrrolidine, aucun produit n'a été obtenu dans les conditions de réaction en présence du catalyseur SSA acide.

### III.2.2.5 Addition du 2-Méthyle-2-butène sur Méthyle pipérazine 102, 103



Quand on a changé d'amine (N-méthylpipérazine) aucun produit n'a été obtenu dans les conditions de réaction en présence du catalyseur SSA acide.

### III.2.3 .Addition de l'acrylate de Méthyle, du 2-Méthyle-2butène et du Méthyle Méthacrylate sur les amines en milieu basique, à sec et à température ambiante

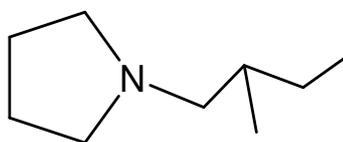
#### III.2.3.1 Mode opératoire

On additionne dans une erlenmeyer (5mmol, 1eq) d'acrylate de Méthyle ou 2-Méthyle-2-butène sur (6mmol, 1.2 équivalent) de pyrrolidine ou tert-butyle amine, sous l'agitation on ajoute 0.5g de base, sans solvant et la température ambiante. On suit la réaction par CCM.

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

On arrête la réaction, on lave avec du dichlorométhane puis on filtre, ensuite on élimine le solvant et l'excès de réactifs de départ par évaporation sous pression dans un rota vapeur. Le produit ainsi obtenu est analysé par RMN<sup>1</sup>H.

### III.2.3.2 Addition du 2-Méthyle-2butène sur Pyrrolidine 104



104

1-(2-methylbutyl)pyrrolidine

Avec catalyseur SSANa

Température ambiante

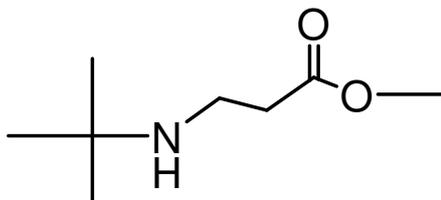
Temps de la réaction : 23 minutes

Rdt= 81 %

RF= 0.87 (Hexane-Etoc; 2/1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1-1.1(t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-) 1.5-1.6 ((d, 3H,CH<sub>3</sub>- CH- CH<sub>2</sub>- N) ; (m, 2H, CH - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>) ; (m,4H , - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub> Cycle de pyrrolidine C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) ;2.4( ( m ,1H , CH<sub>2</sub>- CH- (CH<sub>3</sub>)- CH<sub>2</sub> ) ) ; 2.7 ((t, 4H, N- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- N,) (d,2H, N- CH<sub>2</sub>- CH-

### III.2.3.3 Addition du Tert -butyle amine sur l'acrylate de Méthyle 105



105

methyl 3-(*tert*-butylamino)propanoate

Avec catalyseur SSANA

Température ambiante

Temps de la réaction : 14 minutes

Rdt= 91 %

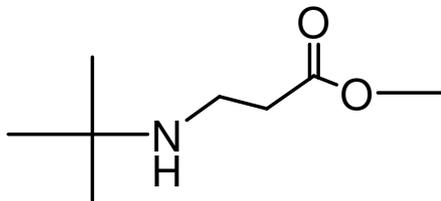
Rf =0.83 (Hexane-Etoc; 2:1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.96 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1.7 (s, 1H, N-H) ; 2.35-2.4 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub>) , 2.6-8-2.7(t, 2H, NH- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub>), 3.5(s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

---

### III.2.3.2 Addition du Tert butyle amine sur l'acrylate de Méthyle 106



106

methyl 3-(*tert*-butylamino)propanoate

Avec catalyseur oxyde de césium (Cs<sub>2</sub>O.H<sub>2</sub>O)

Température ambiante

Temps de la réaction : 12 minutes

Rdt= 89 %

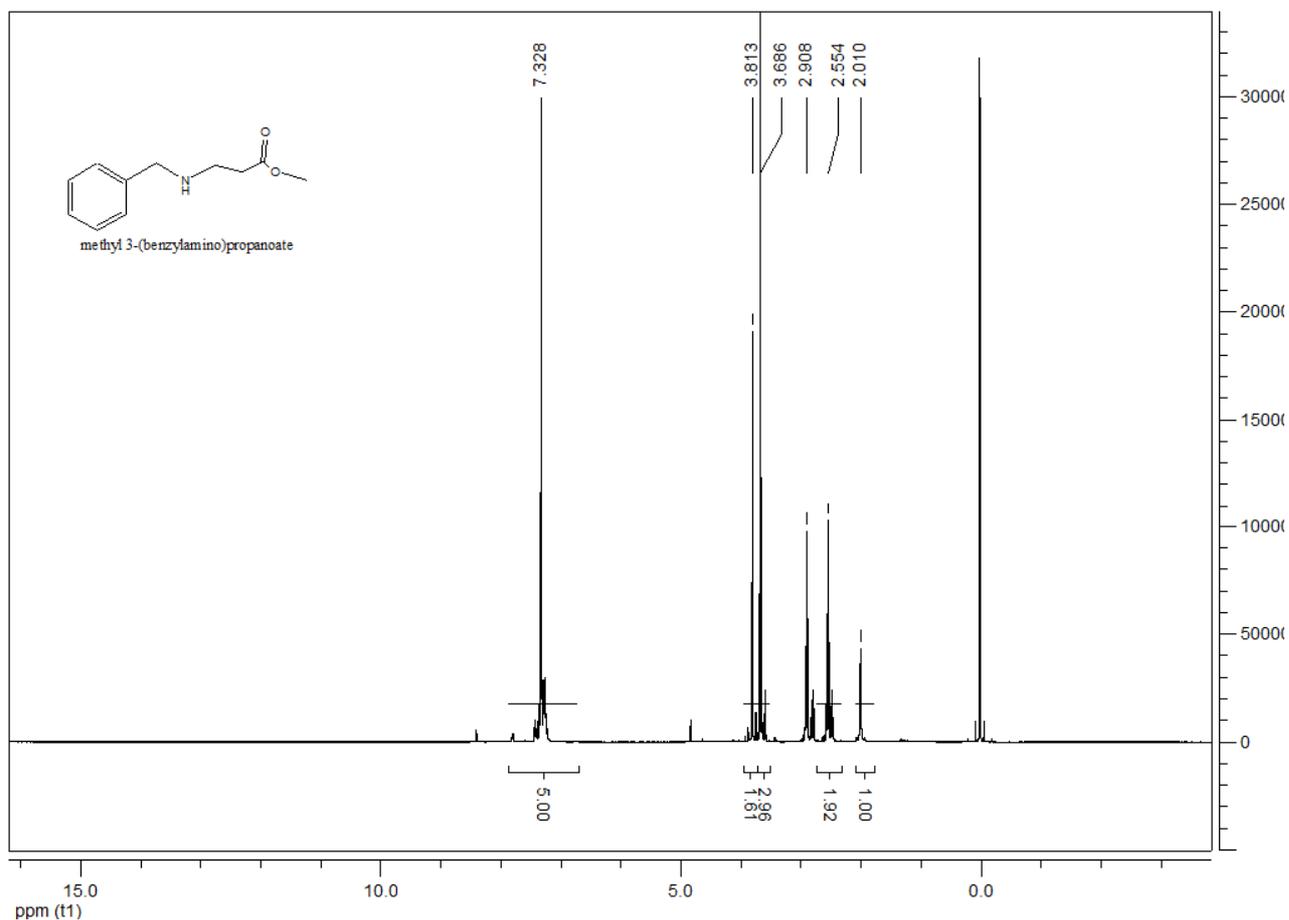
RF=0.63 (Hexane-Etoc; 2:1)

RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.96 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1.7 (s, 1H, N-H) ; 2.35-2.4 (t, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>) , 2.6-8-2.7(t, 2H, NH- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub>), 3.5(s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

## Chapitre (III) Partie Expérimentale

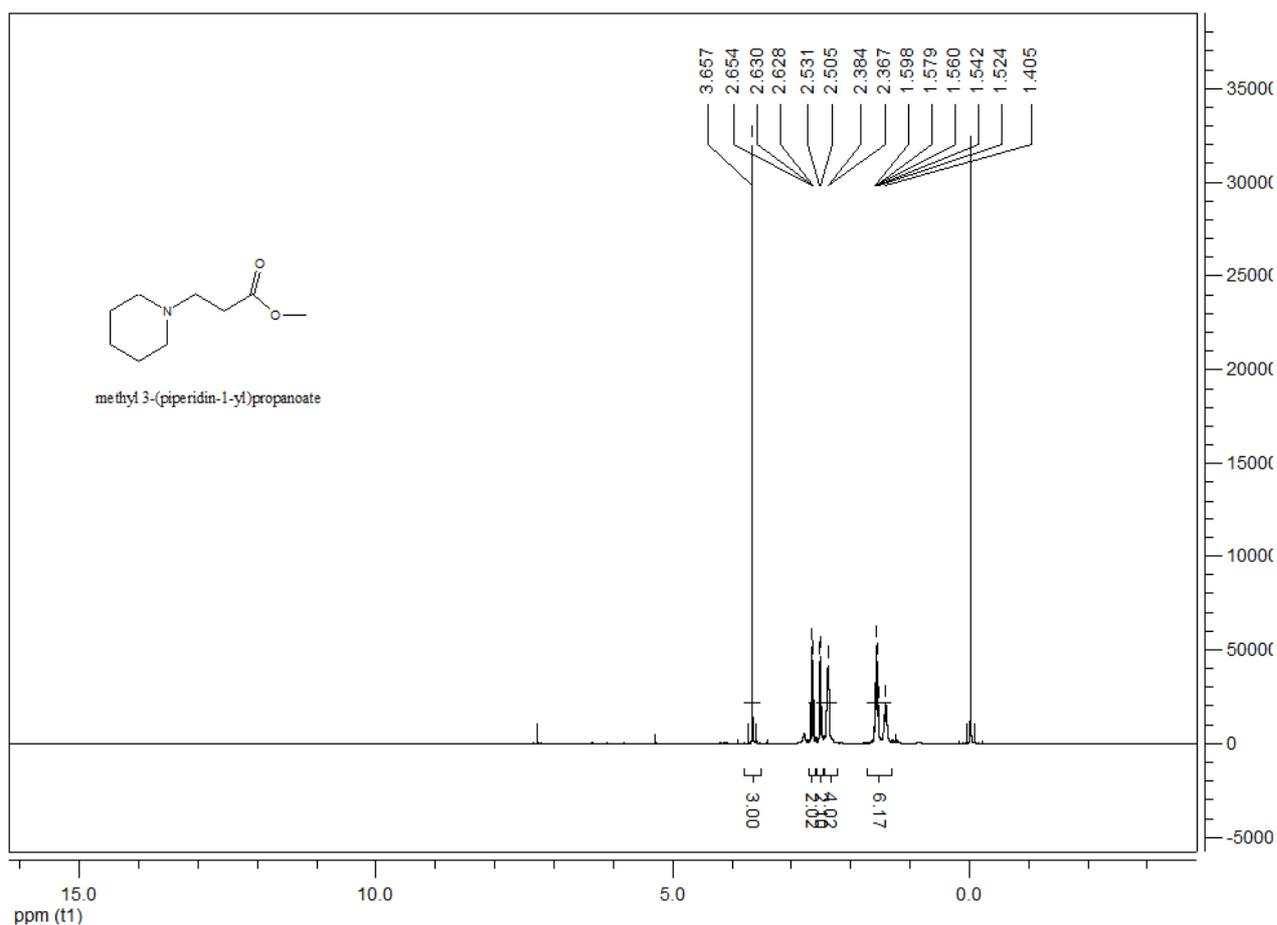
Spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits Aza-Michael obtenus dans ce travail :

Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de composé 85

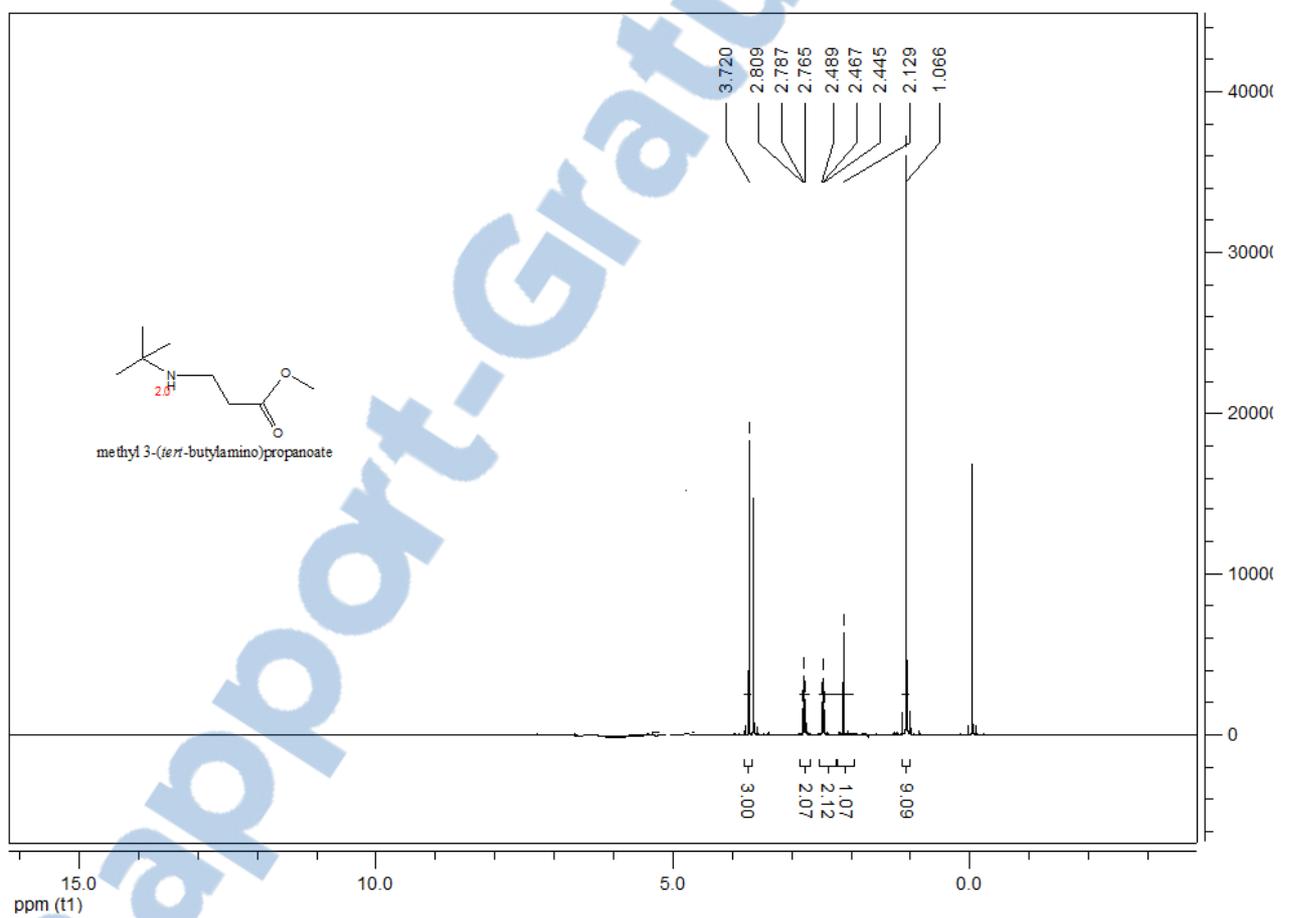


# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 86

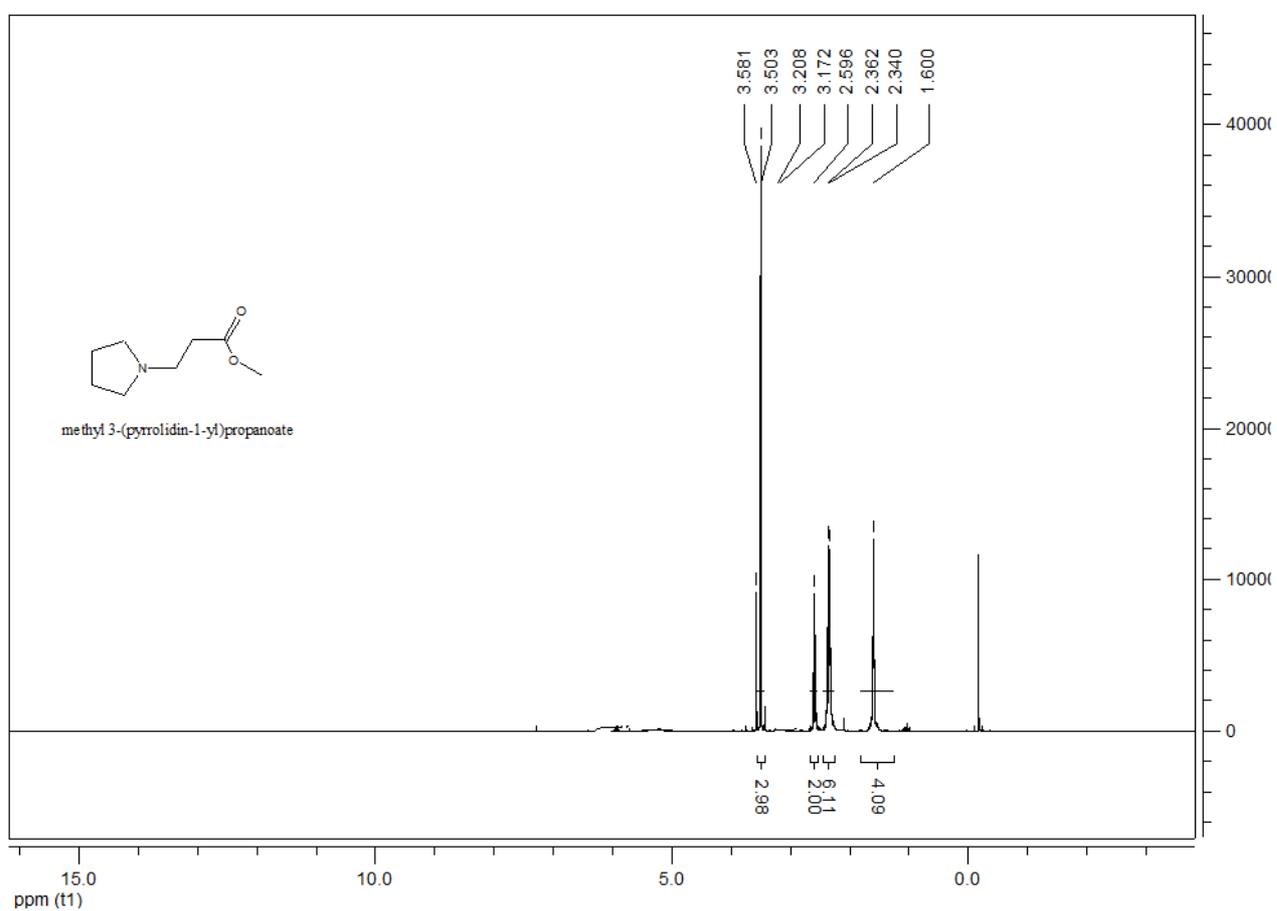


Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de composé 87



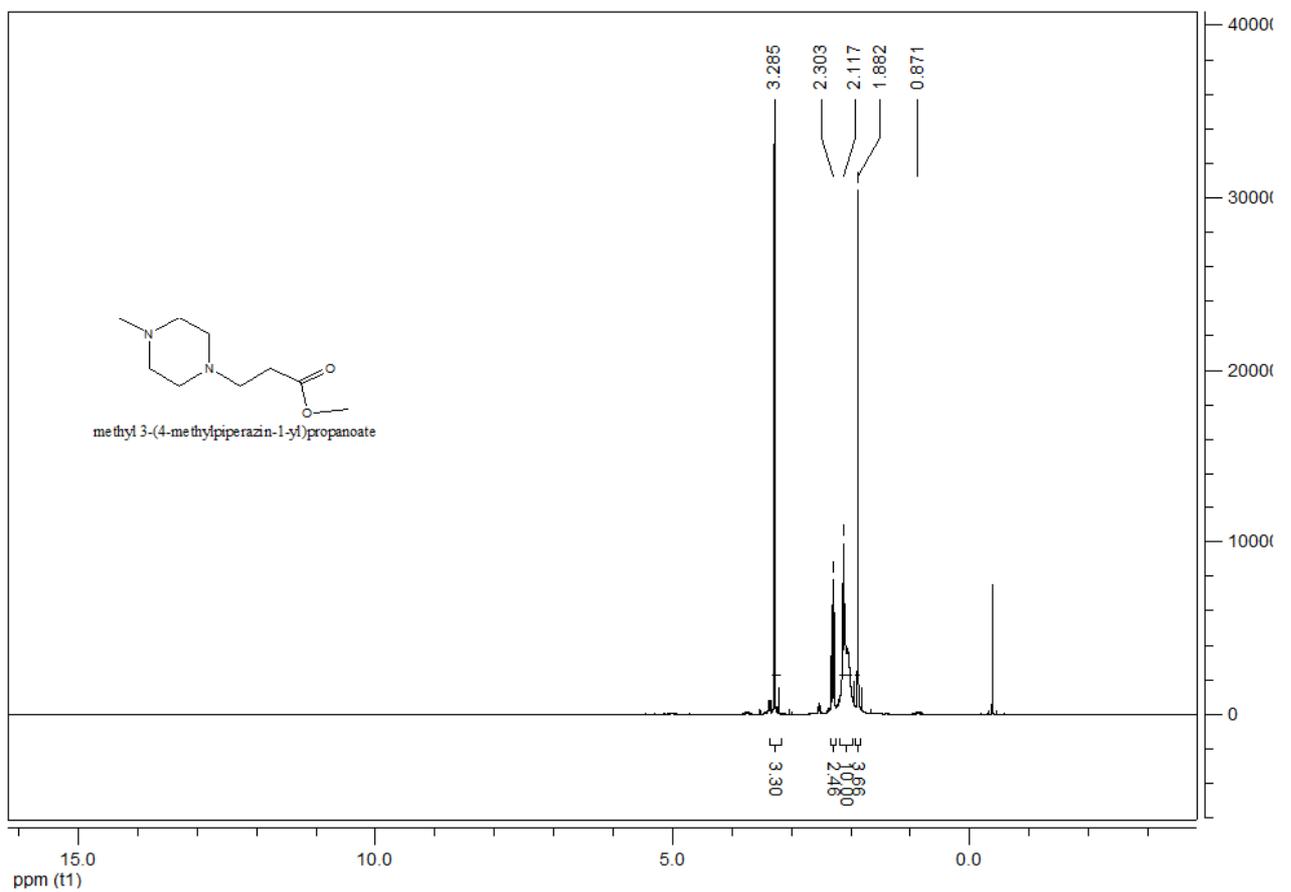
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de composé 88



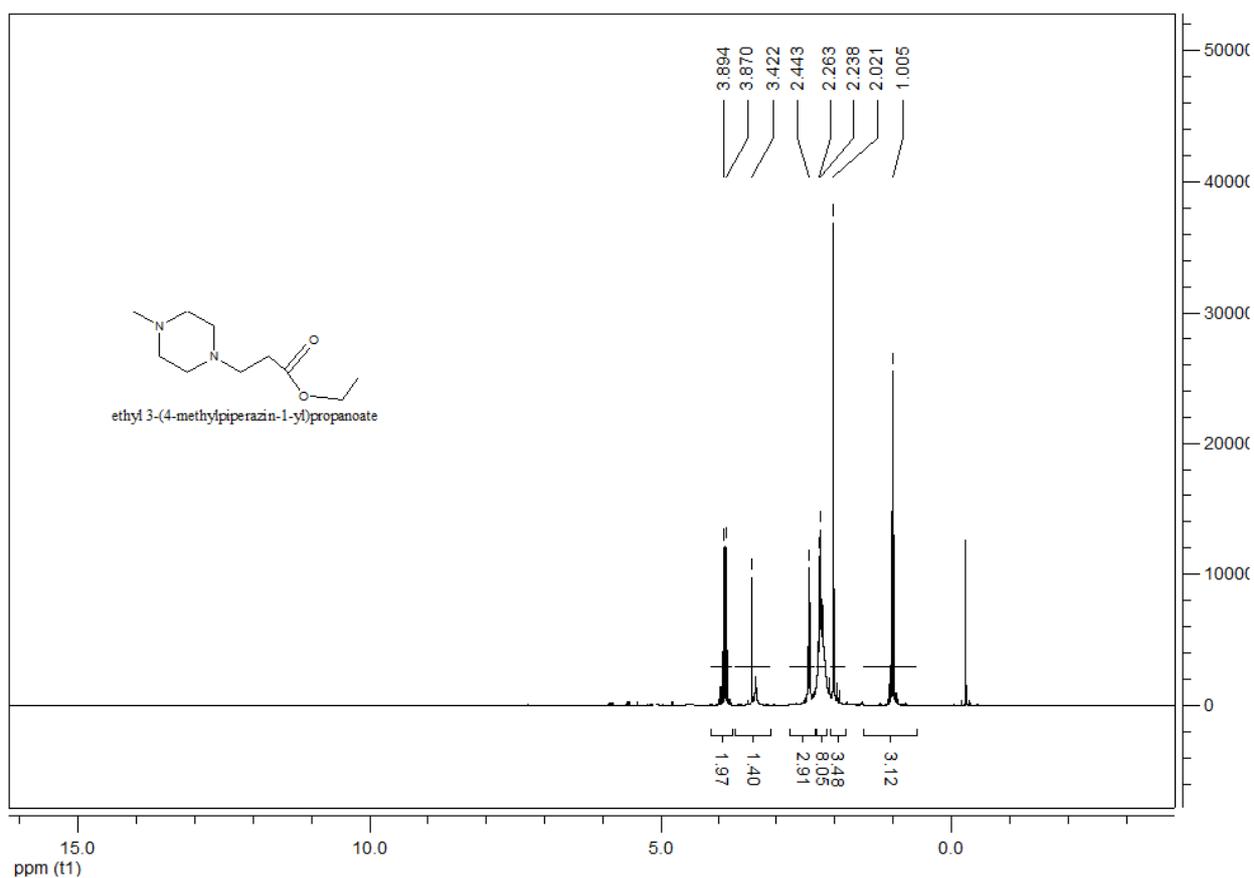
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

## Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 89



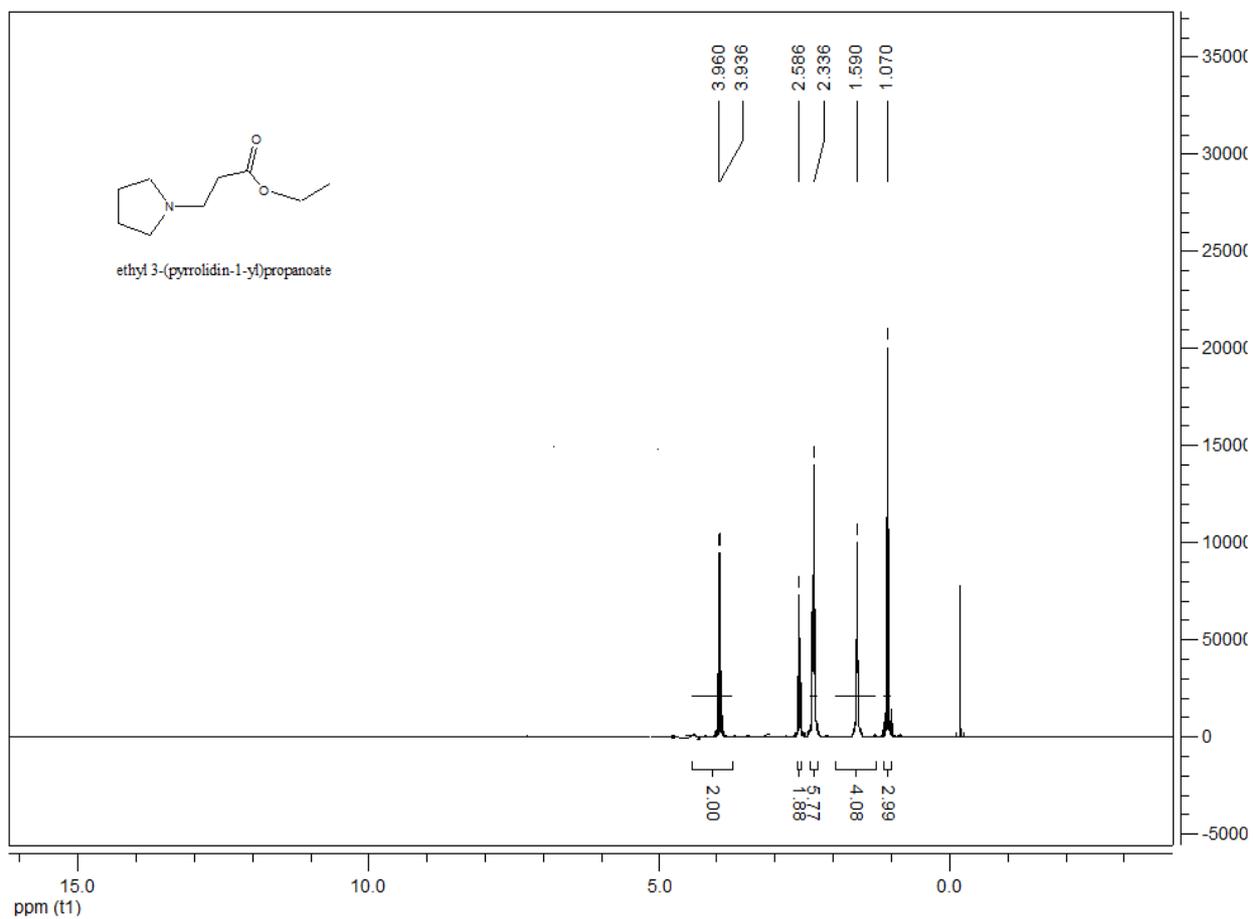
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 90



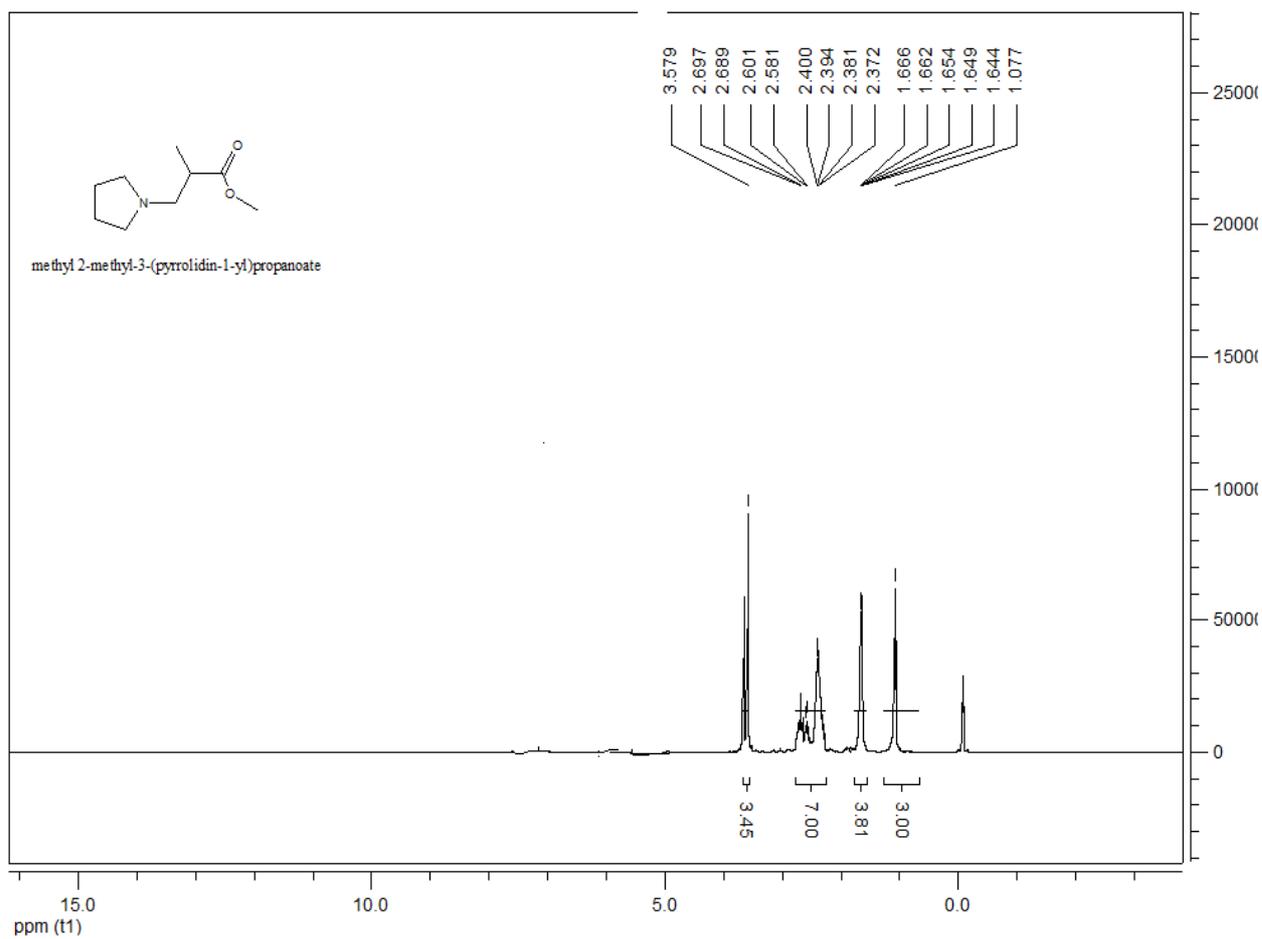
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

## Spectre RMN de $^1\text{H}$ de composé 91



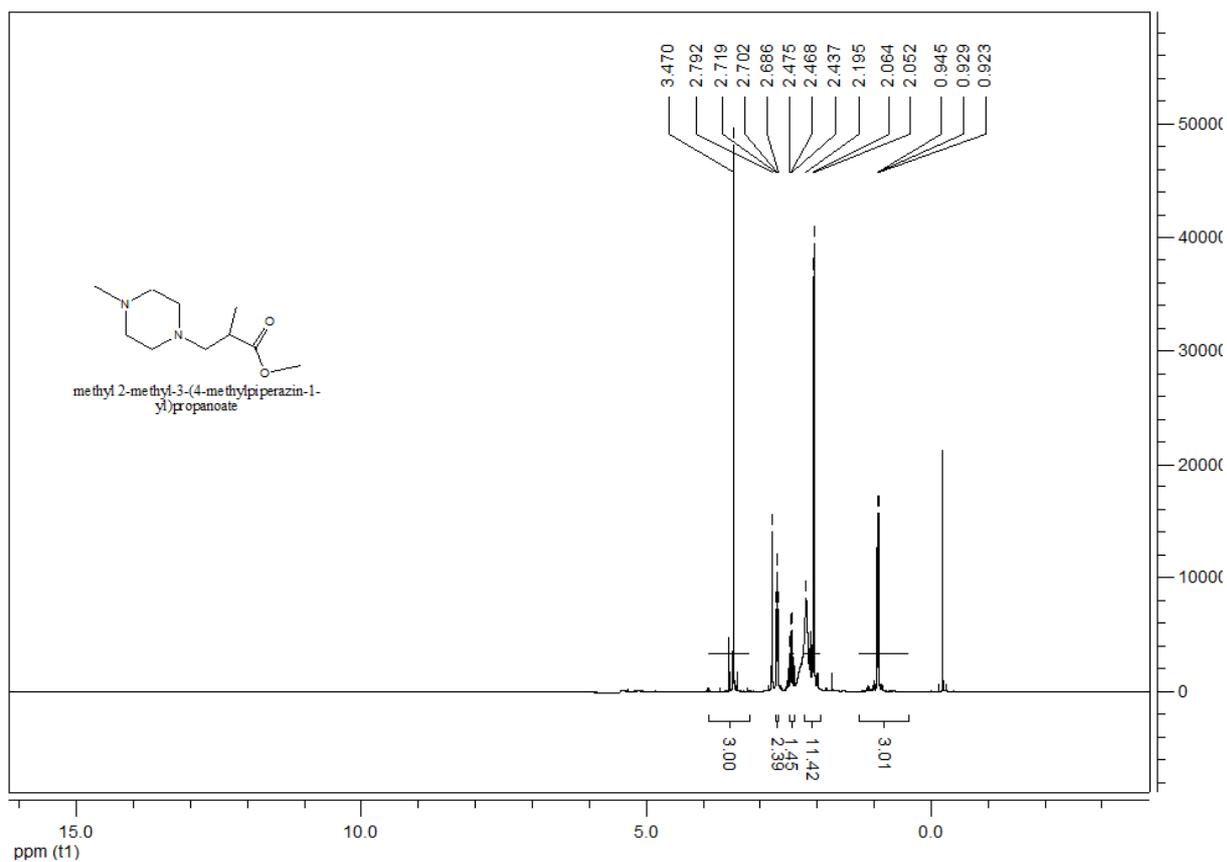
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

## Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 94



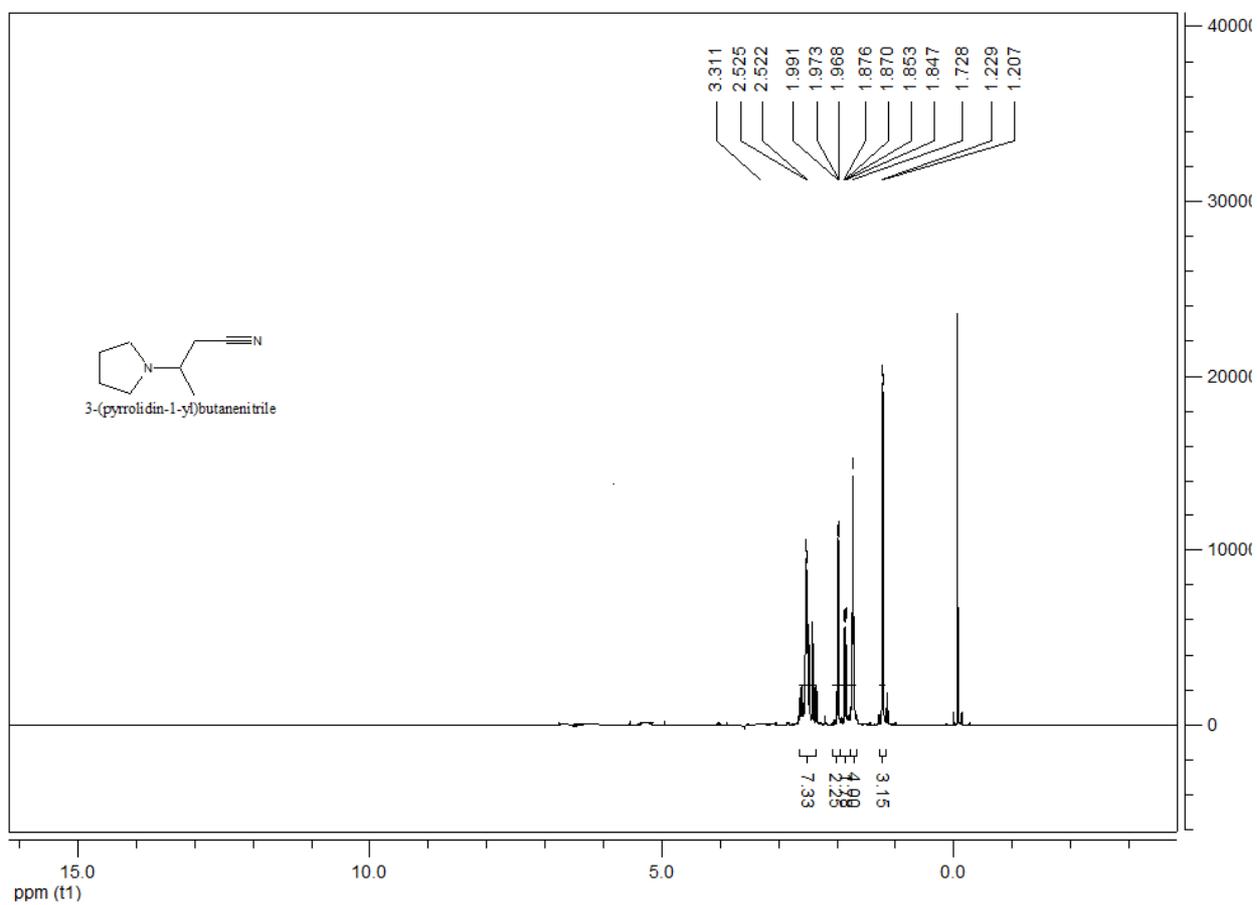
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 95



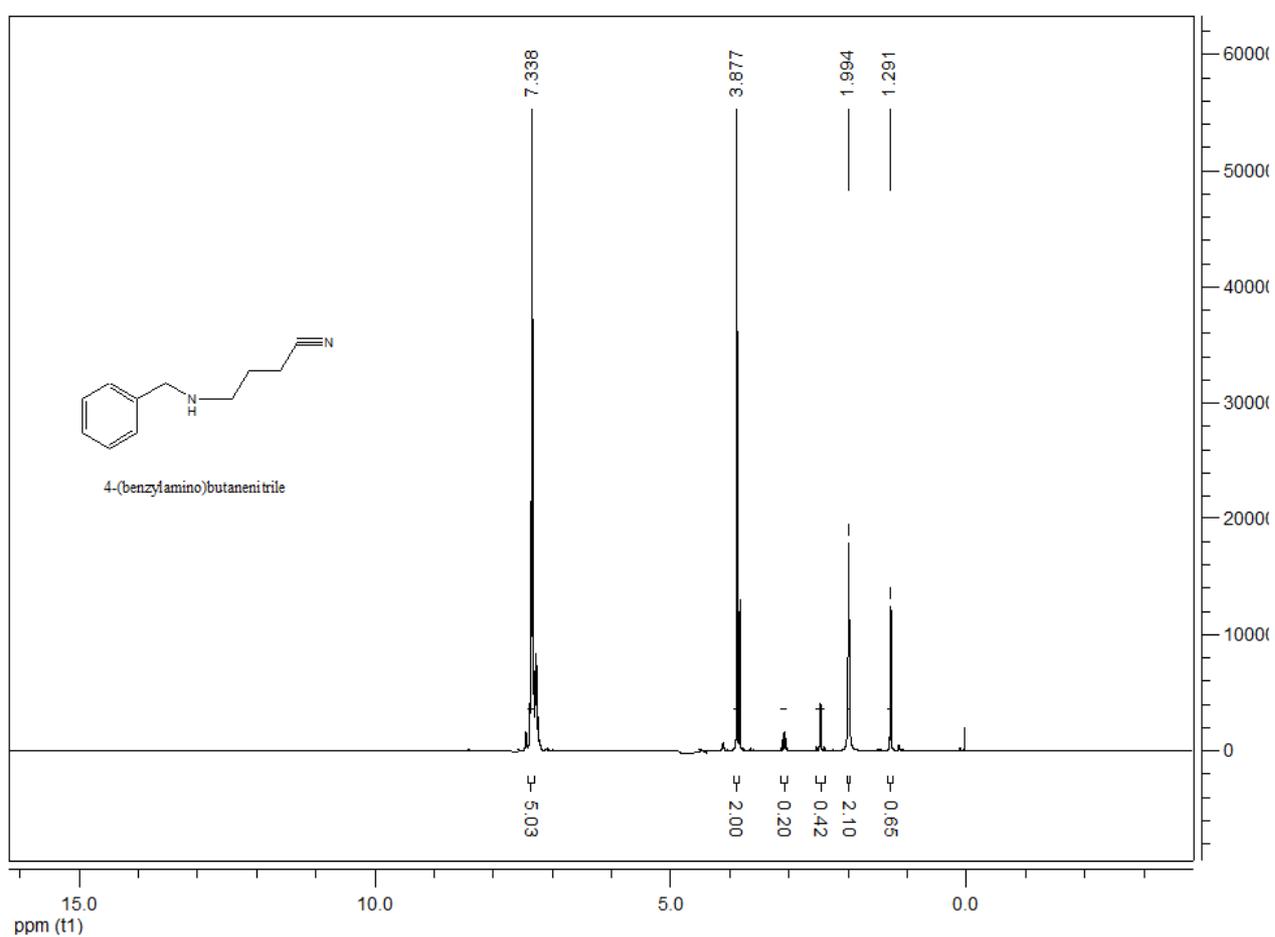
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de composé 96



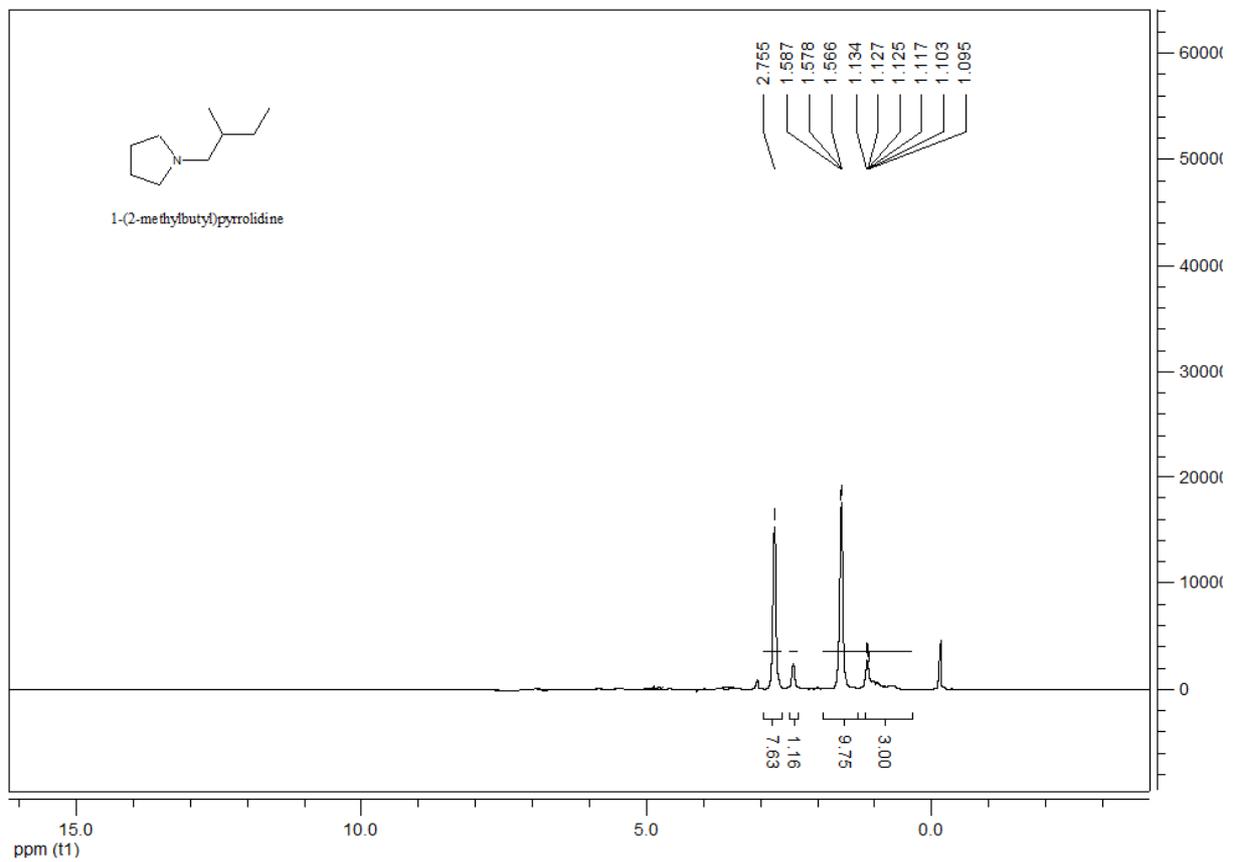
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de composé 97



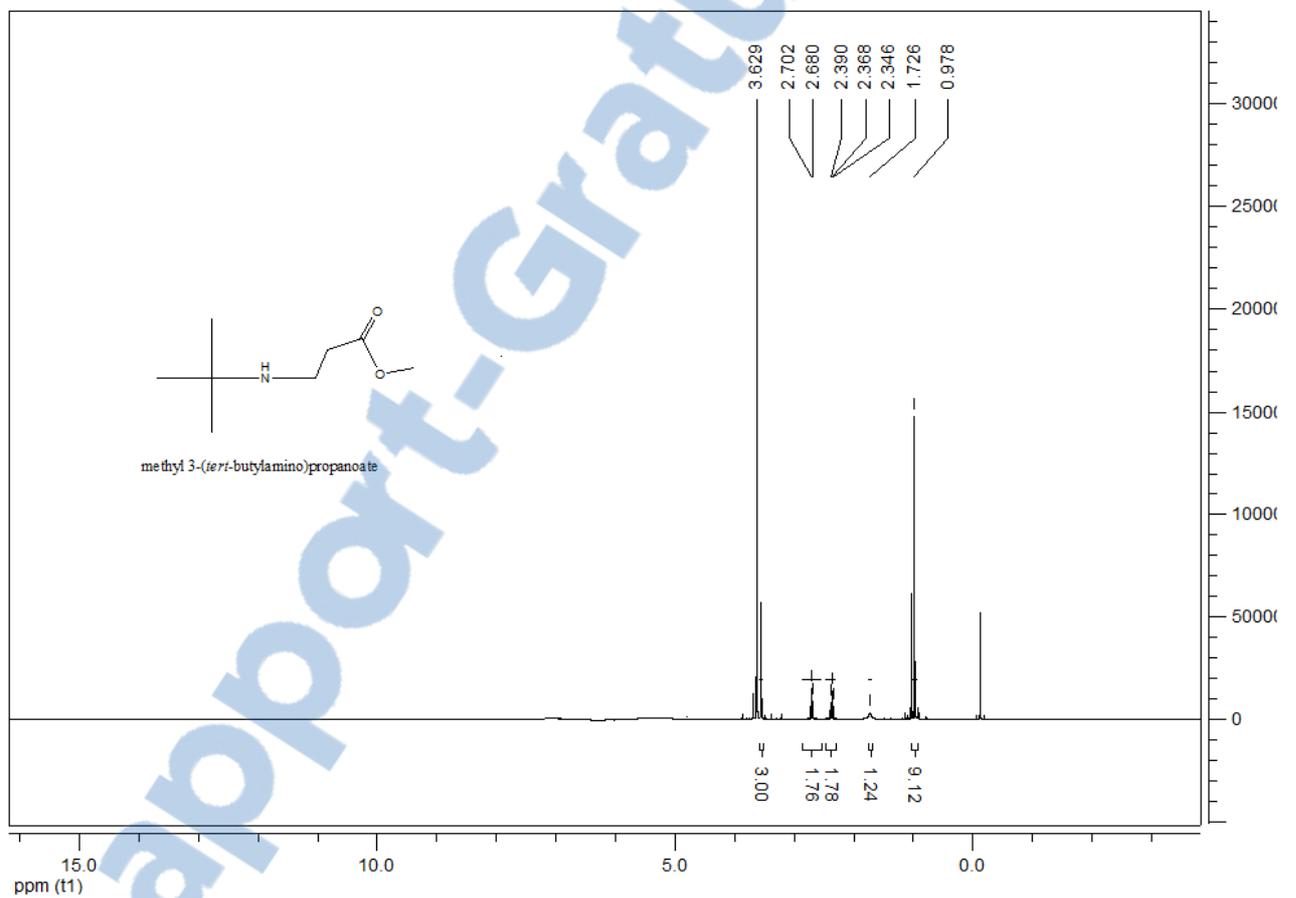
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

## Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 104



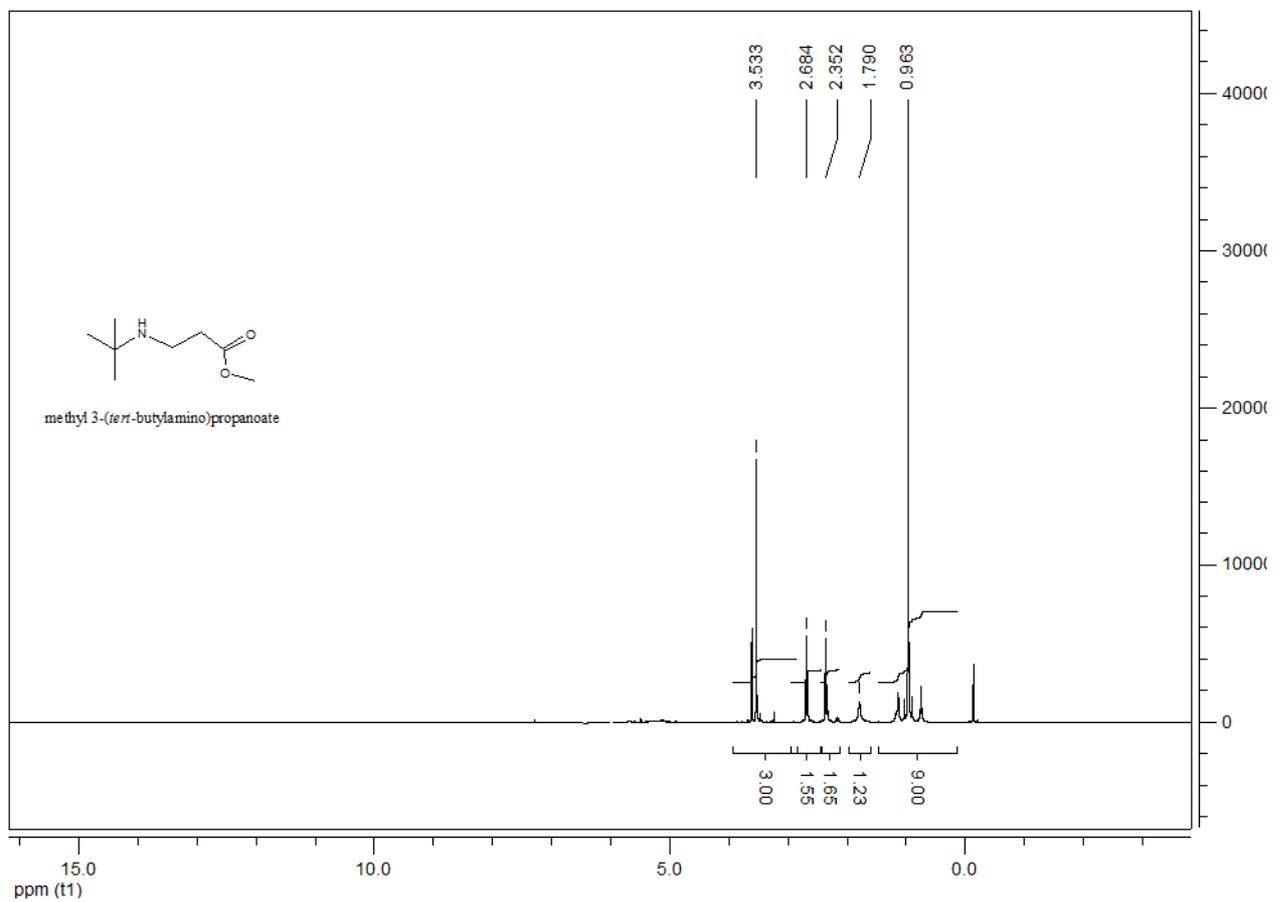
# Chapitre (III) Partie Expérimentale

Spectre RMN de <sup>1</sup>H de composé 105



# Chapitre (III) Partie Expérimentale

## Spectre RMN de $^1\text{H}$ de composé 106



## *Conclusion Générale*

---

### *Conclusion Générale*

L'objectif de ce travail, c'est l'addition d'amines à différents composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés et non activés, par une catalyse acide ou basique. On obtient des  $\beta$ -amino esters, alkyles ou nitriles par formation des liaisons C-hétéroatomes doux, ceci selon les prédictions de la réaction aza-Michael.

La réaction a été faite en milieu sec, à température ambiante en utilisant un mélange stoechiométrique d'amine et alcène activée ou non.

Nous avons utilisé de nouveaux catalyseurs solides à base de silice ( $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ ) acide, ( $\text{SiO}_2\text{-HSO}_4\text{Na}$ ) comme base conjuguée de ce dernier et l'hydroxyde de césium (commerciale). Les catalyseurs solides à base de silice sont avantageux pour leur:

- grande stabilité,
- facilité de manipulation,
- récupération et réutilisation,
- nature non - corrosif,
- activité catalytique qui se maintient plus longtemps

Cette méthode de synthèse est facile, elle nous a permis de réduire le temps de réaction tout en ayant de bon rendement. L'utilisation de nouveaux catalyseurs pas cher, réutilisables, en milieu sec et à température ambiante. Les produits de la réaction sont faciles à purifier et la réaction est chimio sélective.

La méthode que nous avons utilisée est élégante, et respectueuse de l'environnement par l'utilisation de quelques principes de la chimie verte et peut être considérée une alternative aux méthodes existantes.

---

# *Résumé*

L'objectif de ce travail, c'est l'addition d'amines à différents composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés et non activés, par une catalyse acide ou basique. On obtient des  $\beta$ -amino esters, alkyles ou nitriles par formation des liaisons C-hétéroatomes doux, ceci selon les prédictions de la réaction aza-Michael. La réaction a été faite en milieu sec, à température ambiante en utilisant un mélange stœchiométrique d'amine et alcène activée ou non. Nous avons utilisé de nouveaux catalyseurs solides à base de silice ( $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$ ) acide, ( $\text{SiO}_2\text{-HSO}_4\text{Na}$ ) comme base conjuguée de ce dernier et l'hydroxyde de césium (commerciale). Les catalyseurs solides à base de silice sont avantageux pour leur: -grande stabilité, -facilité de manipulation, -récupération et réutilisation, -nature non - corrosif, -activité catalytique qui se maintient plus longtemps. Cette méthode de synthèse est facile, elle nous a permis de réduire le temps de la réaction tout en ayant de bon rendement. L'utilisation de nouveaux catalyseurs pas cher, réutilisables, en milieu sec et à température ambiante. Les produits de la réaction sont faciles à purifier et la réaction est chimio sélective. La méthode que nous avons utilisée est élégante, et respectueuse de l'environnement par l'utilisation de quelques principes de la chimie verte et peut être considérée une alternative aux méthodes existantes.

## **MOTS CLES :**

Addition De Michael; Addition Aza-Michael; Catalyseur SSA; Catalyseur SSANa; Catalyseur  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ; Amines; Alcènes; Milieu Sec; Acides De Lewis; Méthodes Des Synthèses.